

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6411345号
(P6411345)

(45) 発行日 平成30年10月24日 (2018. 10. 24)

(24) 登録日 平成30年10月5日 (2018. 10. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006. 01)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)
C O 7 D 403/10 (2006. 01)
C O 7 D 403/06 (2006. 01)
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 231/56 C S P B
 C O 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C O 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C O 7 D 403/10
 C O 7 D 403/06

請求項の数 27 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-527567 (P2015-527567)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)
 (65) 公表番号 特表2015-526442 (P2015-526442A)
 (43) 公表日 平成27年9月10日 (2015. 9. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/054893
 (87) 国際公開番号 W02014/028591
 (87) 国際公開日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)
 審査請求日 平成28年7月25日 (2016. 7. 25)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2012/080134
 (32) 優先日 平成24年8月15日 (2012. 8. 15)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
 1 2 6 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 U. S.
 A.

(74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

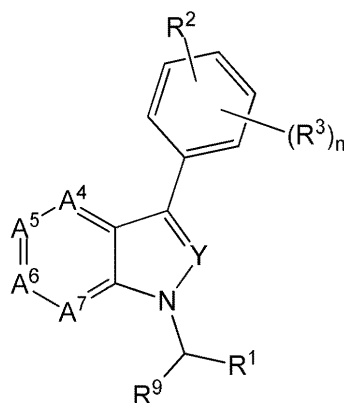
(54) 【発明の名称】 ROR γ T阻害剤としてのN-アルキル化インドールおよびインダゾール化合物およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

Y は、N であり ;

n = 0、1、2、3 または 4 であり ;

A^4 は、 CR^4 または N であり；

A^5 は、 CR^5 であり；

A^6 は、 CR^6 または N であり；

A^7 は、 CR^7 であり；

R^1 は、以下の方であり；

(i) 1、2、3、4 または 5 個の R^8 で置換されている (C_{3-12}) カルボシクリル；または

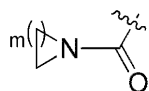
(ii) 1、2、3、4 または 5 個の R^8 で置換されていてもよい、4 から 12 員ヘロシクリル；

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

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

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して H 、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、(C_{1-3}) アルコキシ、(C_{1-4}) - アルキル、((C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルまたはアミノ (C_{1-4}) アルキルであって、ここで (C_{1-3}) アルコキシ、(C_{1-4}) - アルキル、((C_{0-10}) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニルおよびアミノ (C_{1-4}) アルキルは、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシルもしくは (C_{1-3}) アルコキシで置換されていてもよく；または式： 20

【化 2】



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

R^8 は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $H_2NC(O)-$ 、(C_{1-3}) アルコキシカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、(C_{1-4}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-5}) ヘテロシクロアルキル、(C_{3-5}) ヘテロアリールまたは (C_{1-3}) アルコキシであり、ここで (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、(ジ) (C_{1-6}) アルキルアミノカルボニル、(C_{1-4}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキルおよび (C_{1-3}) アルコキシは、ヒドロキシまたは、1、2 または 3 個のハロゲンで置換されていてもよく；ならびに 30

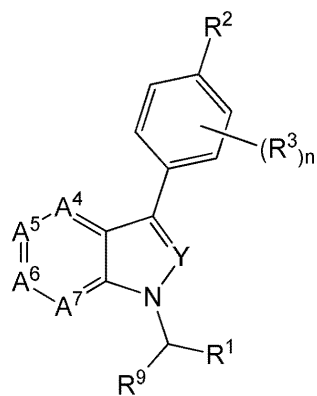
R^9 は、水素または (C_{1-4}) アルキルである] に従う化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 Ia：

40

【化 3】



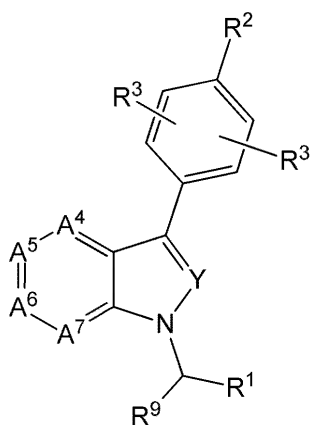
I a

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

【請求項 3】

式 I b :

【化 4】



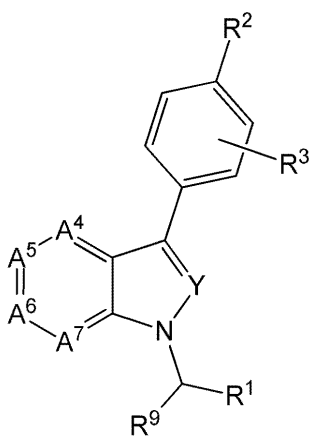
I b

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

【請求項 4】

式 I c :

【化 5】



I c

10

20

30

40

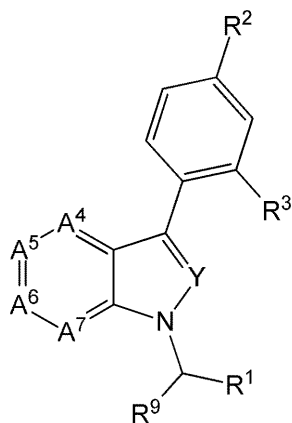
50

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

【請求項 5】

式 I d :

【化 6】



I d

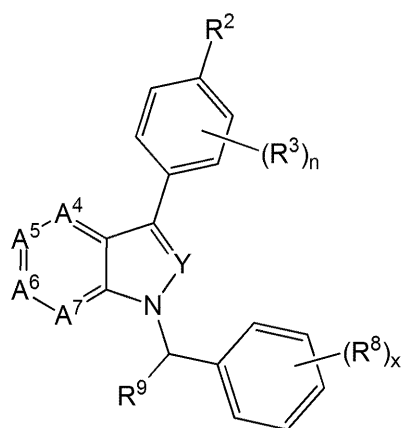
10

を有する請求項 4 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

式 I e :

【化 7】



I e

20

30

[式中、x は、1、2、3、4 または 5 である]

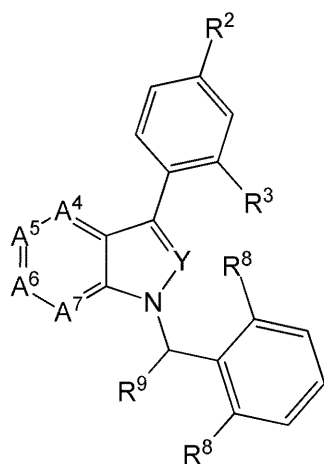
を有する請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 I f :

40

【化 8】



10

I f

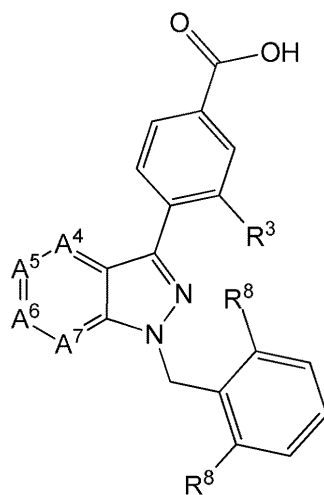
を有する請求項 6 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 I g :

【化 9】

20



30

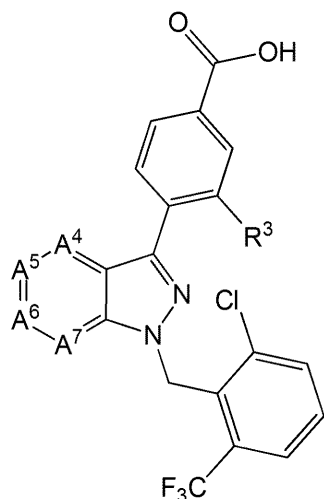
I g

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

【請求項 9】

式 I h :

【化 10】



10

I h

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

【請求項 10】

A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ が、(i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷；(ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷；および(iii) CR⁴、CR⁵、N、CR⁷ から成る群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

A⁴、A⁵、A⁶、A⁷ が、(i) CR⁴、CR⁵、CR⁶、CR⁷ または(ii) N、CR⁵、CR⁶、CR⁷ である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹ が、(C₂₋₉) ヘテロアリール [1、2、3、4 もしくは 5 個の R⁸ で置換されていてもよい] である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

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

30

【請求項 14】

R¹ が、各々 1 個以上の R⁸ で置換されていてもよい、ピリジニル、キノリニル、ベンゾオキサジアゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリルまたはベンゾチオフェニルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

R¹ が、1、2 または 3 個の R⁸ で置換されているフェニルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 16】

R² が C(O)OH である、請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸；

4 - [1 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸；

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸；

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸；

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1

50

- H - インダゾール - 3 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { (1 R または 1 S) - 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { (1 S または 1 R) - 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ; 10
- 4 - [1 - (5 - クロロ - 2 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - (1 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] エチル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - [1 - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - [1 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] 安息香酸 ; 20
- 3 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } 安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ; 30
- 4 - [1 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (1 - ベンゾチオフェン - 7 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 , 6 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (3 , 6 - ジクロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (メトキシカルボニル)ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ; 40
- 4 - [1 - (2 - ブロモ - 6 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ; 50

- ル - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシベンジル) -
 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル)
 - 1 H - インダゾール - 3 - イル) 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾ
 ール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - { 4 - フルオロ - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベン
 ジル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸 ;
 4 - [1 - (2 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 10
 - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - { 4 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ
 シ) ベンジル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸 ;
 4 - [1 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 -
 イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン -
 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - プロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1
 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー 20
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - ベンジル - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ
 - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - プロモ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー 30
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 -
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (4 - プロモ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 -
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル
) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル 40
) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - イン
 ダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール
 - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フル
 オロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 50

1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - エチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1
 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 ナトリウム 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フ
 ルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 -
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート ;
 4 - (6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロ
 メチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ -
 2 - ヒドロキシ安息香酸 ; および
 4 - (6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロ
 メチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安
 息香酸
 から選択される、化合物。

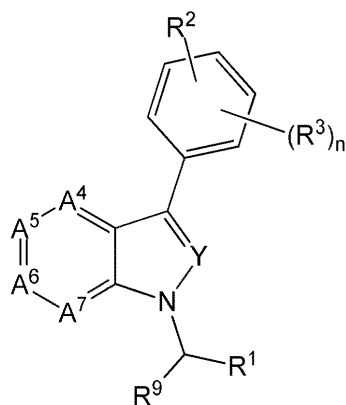
【請求項 18】

4 - (1 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 4
 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ; または、
 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピロロ [3
 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸、
 である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

式：

【化 11】



I

Y は、C H または C R^a であり ;
 n = 1 または 2 であり ;
 A⁴ は、C R⁴ または N であり ;
 A⁵ は、C R⁵ であり ;
 A⁶ は、C R⁶ または N であり ;
 A⁷ は、C R⁷ であり ;
 R^a は、(C_{1 - 4}) アルキルであり ;
 R¹ は、1、2、3、4 または 5 個の R⁸ で置換されている (C_{3 - 12}) カルボシク
 リルであり ;
 R² は、ヒドロキシカルボニルであり ;
 R³ は、ハロゲン、シアノ、(C_{1 - 4}) アルキルまたは (C_{1 - 4}) アルコキシであ
 り、ここで (C_{1 - 4}) アルキルおよび (C_{1 - 4}) アルコキシは 1 個以上のハロゲンで

置換されていてもよく；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、ハロゲンまたは (C_{1-4}) -アルキルであり；

R^8 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり、ここで、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルは、1、2 または 3 個のハロゲンで置換されていてもよく；そして

R^9 は、水素または (C_{1-4}) アルキルである]
に従う化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R^1 が、2 つの R^8 で置換されているフェニルである、請求項 19 に記載の化合物。

10

【請求項 21】

n が 1 であり、 R^3 がハロゲンである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 1 または請求項 19 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 23】

少なくとも 1 つの付加的な治療活性薬剤をさらに含有する、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 $t(ROR-T)$ によって媒介される疾患または状態の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 または請求項 19 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用であって、前記疾患または状態が自己免疫疾患または炎症性疾患である、使用。

20

【請求項 25】

請求項 1 または請求項 19 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、 $ROR-T$ によって媒介される疾患または状態の治療用の医薬組成物であって、前記疾患または状態が自己免疫疾患または炎症性疾患である、医薬組成物。

【請求項 26】

前記疾患または状態が、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、関節リウマチ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎または粘膜リーシュマニア症である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 27】

化合物が請求項 16 に記載の化合物である、請求項 22、23 及び 25、26 のいずれかの請求項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

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

40

【0002】

種々のTヘルパーサブセットは、系統特異的マスター転写因子の発現によって特徴付けられる。Th1およびTh2エフェクター細胞は、それぞれTbetおよびGATA3を発現する。レチノイン酸受容体関連オーファン受容体(ROR)の胸腺細胞/T細胞特異

50

的変異体、ROR γ Tは、Th17細胞において高発現される(Hewitt et al., Immunity 9:797-806, 1998)。ROR γ Tは核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属する(Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994)。ROR γ Tは、N末端の最初の21個のアミノ酸を欠くROR γ の切断型であり、多くの組織(心臓、脳、腎臓、肺、肝臓および筋肉)で発現されるROR γ とは異なり、リンパ系の細胞および胚性リンパ組織インデューサ細胞で独占的に発現される(Sun et al., Science 288:2369-2372, 2000; Eberl et al., Nat Immunol. 5:64-73, 2004)。

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

ROR TはTh17-細胞および非Th17細胞における重要なメディエータであることから、ROR Tの転写活性の拮抗作用は、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病および喘息などの、しかしこれらに限定されない自己免疫疾患に有益な作用を及ぼすことが期待される(Annunziato et al., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009)。ROR Tの拮抗作用はまた、Th17細胞のレベル上昇ならびに/またはIL-17、IL-22およびIL-23などのTh17の代表的サイトカインの高レベルを特徴とする他の疾患においても有益であり得る。このような疾患の例は、川崎病(Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162:131-137, 2010)および橋本甲状腺炎(Figueroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:953-62, 2010)である。別の例には、粘膜リーシュマニア症などの、しかしこれに限定されない感染症が含まれる(Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010)。上記例の各々において、阻害はROR の同時阻害によって増強され得る。

10

【0007】

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

20

【0008】

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

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】欧州特許出願公開第2181710号明細書

【非特許文献】

【0010】

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

40

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

【非特許文献11】Sutton et al., Nat. Immunol. 31:331-341, 2009

10

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0011】

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

【課題を解決するための手段】

【0012】

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

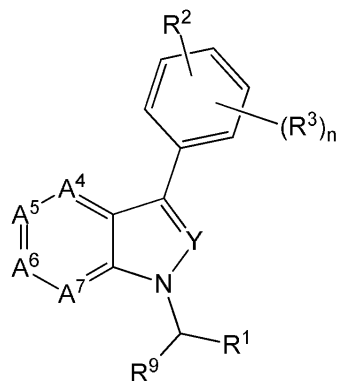
【発明を実施するための形態】

40

【0013】

本発明は、式I：

【化 1】



10

I

Y は、C H、N または C R^a であり；

n = 0、1、2、3 または 4 であり；

A⁴ は、C R⁴ または N であり；A⁵ は、C R⁵ または N でありA⁶ は、C R⁶ または N であり；A⁷ は、C R⁷ または N であり；ただし、A⁴ - A⁷ のうち 2 個以下は N であってもよく；

20

R^a は、(C₁₋₄) アルキルであり；R¹ は、(i) (C₃₋₁₂) カルボシクリル；または

(ii) 4 から 12 員ヘテロシクリル

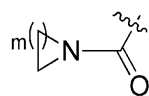
であって、(i) および (ii) はどちらも 1、2、3、4 または 5 個の R⁸ で置換されているとしてもよく；R² は、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アルキルスルホキシアミノカルボニルまたはカルバモイルであり；R³ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルキル C(O)O-、(C₁₋₄) アルキルまたは (C₁₋₄) アルコキシであり、ここで (C₁₋₄) アルキルおよび (C₁₋₄) アルコキシは 1 個以上のハロゲンで置換されているとしてもよく；

30

R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は、独立して H、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルコキシ、(C₁₋₄) - アルキル、((C₀₋₁₀) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニルまたはアミノ (C₁₋₄) アルキルであり、ここで (C₁₋₃) アルコキシ、(C₁₋₄) - アルキル、(C₀₋₁₀) アルキル) アミノカルボニル、(ジ) (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニルおよびアミノ (C₁₋₄) アルキルは、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシルもしくは (C₁₋₃) アルコキシで置換されているとしてもよく；または式：

【化 2】

40

[式中、m は 1、2、3 もしくは 4 である] を有する、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルコキシの 1 つ以上で置換されているとしてもよい基であり；R⁸ は、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(ジ) (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁₋₄) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₅) ヘテロシクロアルキル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、H₂NC(O)-、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(ジ) (C₁₋₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁₋₄) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₃₋₅) ヘテロシクロアルキル、(C₁₋₁₀) アルキル、

50

₃ - ₅) ヘテロアリールまたは (C₁ - ₃) アルコキシであり、ここで (C₁ - ₃) アルコキシカルボニル、(ジ) (C₁ - ₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - ₄) アルキル、(C₃ - ₇) シクロアルキルおよび (C₁ - ₃) アルコキシはヒドロキシまたは、1、2または3個のハロゲンで置換されていてもよく；ならびに

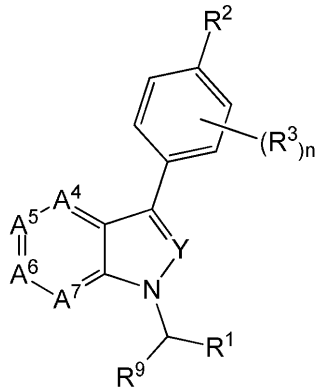
R⁹ は、水素または (C₁ - ₄) アルキルである]

に従う化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0014】

式 I を有する化合物の 1 番目の実施形態では、式 I a :

【化 3】



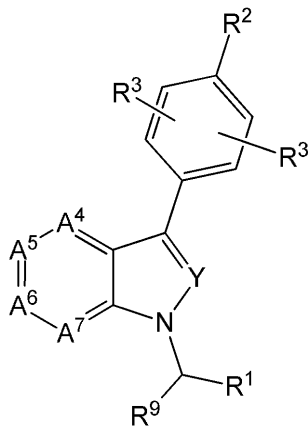
I a

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0015】

式 I を有する化合物の 2 番目の実施形態では、式 I b :

【化 4】



I b

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0016】

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

【0017】

2 番目の実施形態の 2 番目のサブセットでは、式 I c :

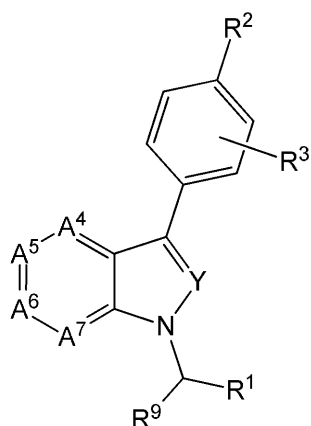
10

20

30

40

【化 5】



10

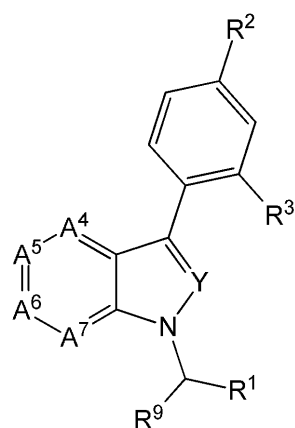
I c

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 1 8】

式 I c を有する化合物のサブセットでは、式 I d :

【化 6】



20

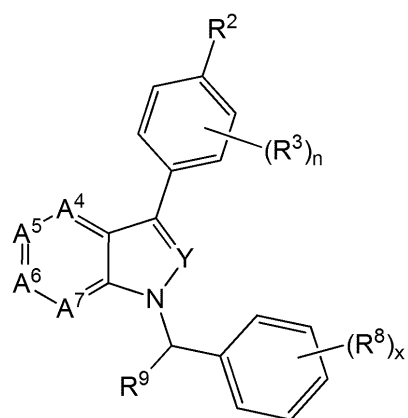
I d

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。さらなるサブセットでは、Y は N である。

【 0 0 1 9】

1 番目の実施形態の 1 番目のサブセットでは、式 I e :

【化 7】



40

I e

[式中、x は 0、1、2、3、4 または 5 である]

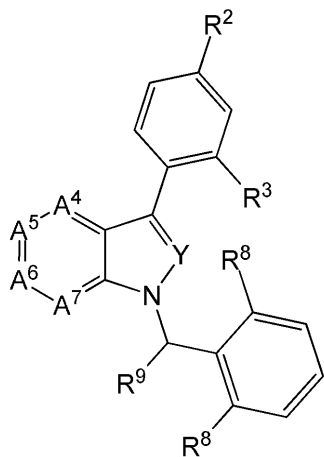
50

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 0 】

式 I e を有する化合物のサブセットでは、式 I f :

【 化 8 】



10

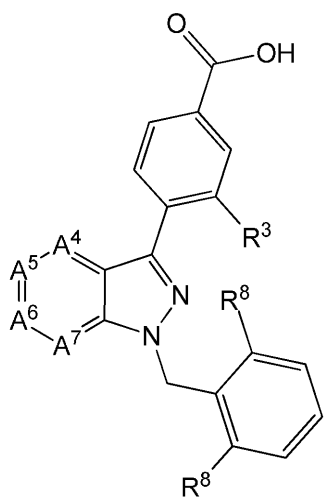
I f

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 1 】

式 I f を有する化合物のサブセットでは、式 I g :

【 化 9 】



30

I g

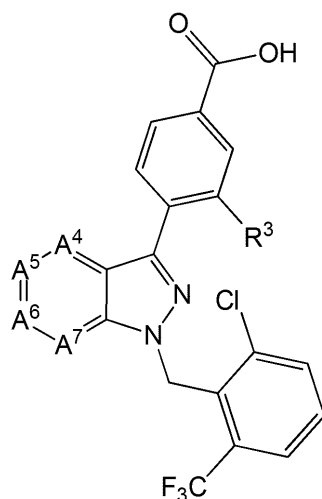
を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【 0 0 2 2 】

式 I g を有する化合物のサブセットでは、式 I h :

40

【化 10】



10

I h

を有する化合物およびその医薬的に許容される塩または溶媒和物である。

【0023】

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

20

【0024】

1番目の実施形態の3番目のサブセットでは、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 が、(i) CR^4 、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 ；(ii) N、 CR^5 、 CR^6 、 CR^7 ；および(iii) CR^4 、 CR^5 、N、 CR^7 から成る群より選択される化合物である。

【0025】

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

30

【0026】

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

40

50

(C₁₋₄) アルキルもしくは (C₁₋₃) アルコキシから選択され、ここで (C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(ジ)(C₁₋₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁₋₄) アルキルもしくは (C₁₋₃) アルコキシは、1個以上のハロゲンで置換されていてもよい] である化合物である。

【0027】

1番目の実施形態の6番目のサブセットでは、R¹が、(C₂₋₉) ヘテロアリアルまたは (i i) (C₆₋₁₄) アリアル [1、2、3、4もしくは5個のR⁸で置換されていてもよい] である化合物である。さらなるサブセットでは、R⁸は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシから選択され、ここで (C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルおよび (C₁₋₃) アルコキシは、1個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

10

【0028】

1番目の実施形態の7番目のサブセットでは、R¹は、1、2、3、4または5個のR⁸で置換されていてもよい、(C₆₋₁₄) アリアルである。さらなるサブセットでは、R⁸は、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルまたは (C₁₋₃) アルコキシから選択され、ここで (C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルおよび (C₁₋₃) アルコキシは、1、2または3個のハロゲンで置換されていてもよい。

【0029】

20

1番目の実施形態の8番目のサブセットでは、R¹は、各々が1個以上のR⁸で置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジニル、キノリニル、ベンゾオキサジアゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリルまたはベンゾチオフェニルである。さらなるサブセットでは、R⁸は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルまたは (C₁₋₃) アルコキシから選択され、ここで (C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルおよび (C₁₋₃) アルコキシは、1個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

【0030】

1番目の実施形態の9番目のサブセットでは、R¹は、1、2または3個のR⁸で置換されていてもよい、フェニルである。さらなるサブセットでは、R⁸は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルまたは (C₁₋₃) アルコキシから選択され、ここで (C₁₋₃) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルおよび (C₁₋₃) アルコキシは、1個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

30

【0031】

1番目の実施形態の10番目のサブセットでは、R²はC(O)OHである。

【0032】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、IgおよびIhの化合物のさらなる実施形態は、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷の1つが水素以外である化合物である。

【0033】

40

本発明はまた、A¹からA⁴、R¹からR⁹、R^a、Y、m、nおよびxについてのすべての特定の定義ならびに上記で定義された本発明の様々な態様におけるすべての置換基が、式Iの化合物の定義内の任意の組合せで存在する化合物に関する。

【0034】

本発明の化合物の非限定的な例には以下が含まれる：

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸；

4 - [1 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸；

4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1

50

- H - インダゾール - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1
- H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - フルオロ - 1
- H - インダゾール - 3 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 4
- フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { (1 R または 1 S) - 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - (1 - { (1 S または 1 R) - 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - ブロモ - 3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (5 - クロロ - 2 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - (1 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - [1 - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - [1 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] 安息香酸 ;
- 3 - フルオロ - 4 - { 1 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } 安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (1 - ベンゾチオフェン - 7 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 , 6 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (3 , 6 - ジクロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (メトキシカルボニル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - [1 - (2 - ブロモ - 6 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
- 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピロロ [3

- , 2 - b] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - { 1 - [2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - { 4 - フルオロ - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸 ;
 4 - [1 - (2 - シアノベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 3 - フルオロ - 4 - { 4 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } 安息香酸 ;
 4 - [1 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - ベンジル - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フル

オロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - エチル 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ;
 ナトリウム 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート ;
 4 - (6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ; および
 4 - (6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸。

【 0 0 3 5 】

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

【 0 0 3 6 】

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

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

【 0 0 3 7 】

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

原子の直鎖または分枝アルキル基を表す；例えば「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」には、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_5CH_3$ 等が含まれる。

【0038】

単に「置換されていない」とだけまたは「置換されている」とだけで別の具体的な注記がない限り、アルキル基は、置換されていないかまたは各炭素原子上の1から3個の置換基が、ハロ、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 CF_3 、 NH_2 、 $N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、オキソ、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 - 7)$ シクロアルキル、 $(C_3 - 5)$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}(C_0 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NH$ 、 $H_2N - C(NH)$ 、 $H_2N - C(O)(NH)$ 、 $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})CF_3$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O)$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)_{1-2}(C_0 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O)NH$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NHC(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NH SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})NH SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、ハロ - アリール、ハロ - アラルキル、ハロ複素環、ハロ - ヘテロシクリルアルキル、シアノ - アリール、シアノ - アラルキル、シアノ複素環およびシアノ - ヘテロシクリルアルキルで置換されている。

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

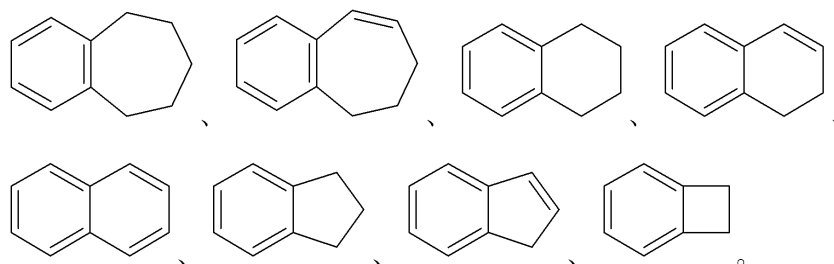
本明細書で使用する「炭素環」という用語（および「炭素環式」または「カルボシクリル」などのその変化形）は、特に指示されない限り、 $(i) C_3$ から C_8 単環式飽和もしくは不飽和環または $(ii) C_7$ から C_{12} 二環式飽和もしくは不飽和環系を指す。 (ii) における各々の環は、他方の環に、結合によって連結されているかまたは縮合して（スピロ縮合を含む）おり、各環は飽和または不飽和である。炭素環は、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子で分子の残りの部分に連結されていてもよい。

【0042】

飽和炭素環は、環系全体（単環式または多環式）が飽和である炭素環のサブセットを構成する。飽和単環式炭素環はシクロアルキル環とも称され、例えばシクロプロピル、シクロブチル等と称される。縮合二環式炭素環は、 C_7 から C_{10} 二環式環系において各々の環が飽和または不飽和であり、2個の隣接する炭素原子（またはスピロ縮合の場合は1個の炭素原子）が環系内の環の各々によって共有されている、炭素環のさらなるサブセットである。飽和二環式炭素環は、両方の環が飽和であるものである。不飽和二環式炭素環は、一方の環が不飽和であり、他方が不飽和または飽和であるものである。特に注記のない限り、炭素環は、置換されていないかまたは $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルキニル、アリール、ハロゲン、 NH_2 もしくは OH で置換されている。縮合二環式不飽和炭素環の1つのサブセットは、一方の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和または不飽和であって、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子によって連結されている

二環炭素環である。このサブセットの代表的な例には以下が含まれる：

【化 1 1】



10

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

【0043】

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

【0044】

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

20

30

【0045】

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

40

【0046】

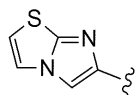
ヘテロ芳香族は複素環の別のサブセットを構成する；すなわち「ヘテロ芳香族」（あるいは「ヘテロアリール」）という用語は、一般に、環系全体（単環式または多環式に関わらず）が芳香族環系である上記で定義された複素環を指す。「ヘテロ芳香環」という用語は、炭素原子と N、O および S から選択される 1 個以上のヘテロ原子から成る、5 もしくは 6 員単環式芳香環または 7 から 12 員二環式芳香環を指す。少なくとも 1 個の窒素原子を含む置換ヘテロアリール環（例えばピリジン）の場合、このような置換は N - オキシド

50

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

【化12】

10

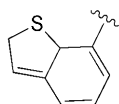


【0047】

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

【化13】

20



【0048】

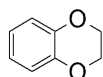
）が含まれる。

【0049】

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

30

【化14】



【0050】

）、およびベンゾ-1,3-ジオキサソリル（すなわち

【化15】

40



【0051】

）が含まれる。本明細書中特定の状況では、

【化16】



【0052】

50

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

【0053】

単に「置換されていない」とだけまたは「置換されている」とだけで別の具体的な注記がない限り、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニルを含む）およびヘテロアリール基は、置換されていないかまたは置換されている（「置換されていてよい」とも称される）。置換基が具体的に示されていない限り、置換されているまたは置換されていてよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール（フェニルを含み、単独の置換基としてまたはアリールオキシおよびアラルキルなどの置換基の一部として）、ヘテロアリール（単独の置換基としてまたはヘテロアリールオキシおよびヘテロアラルキルなどの置換基の一部として）についての置換基は、ハロゲン（またはハロ）、1から5個のフッ素で置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、 NH_2 、 $N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 NO_2 、オキソ、 CN 、 N_3 、 $-OH$ 、1から5個のフッ素で置換されていてよい $-O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 - 7)$ シクロアルキル、 $(C_3 - 5)$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) - S(O)_0 - 2 -$ 、アリール $-S(O)_0 - 2 -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_0 - 2(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NH -$ 、 $H_2N - C(NH) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})O(C_1 - C_6 \text{ アルキレン}) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)_1 - 2(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})_2NC(O) -$ 、 $(C_0 - C_6 \text{ アルキル})OC(O)NH -$ 、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-ヘテロアリール、ハロ-ヘテロアラルキル、シアノ-アリール、シアノ-アラルキル、シアノ-ヘテロアリールおよびシアノ-ヘテロアラルキルから独立して選択される1から3個の基である。

【0054】

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

【0055】

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

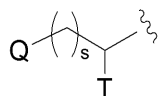
【0056】

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

【0057】

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

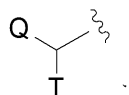
【化17】



【0058】

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

【化 18】



【0059】

であることを意味するか；または指示されている原子が存在しないことを意味し、例えば - S (O) ₀ - は - S - を意味する。

【0060】

反対の明示がない限り、「不飽和」環は、部分不飽和環または完全不飽和環である。例えば、「不飽和単環式 C₆ 炭素環」は、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびベンゼンを指す。

10

【0061】

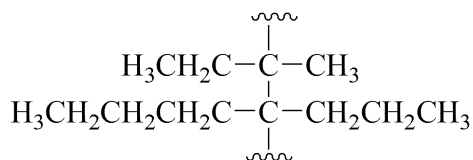
反対の明示がない限り、本明細書で引用されるすべての範囲は両端を含む。例えば、「1 から 4 個のヘテロ原子」を含むと表される複素環は、複素環が 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含み得ることを意味する。

【0062】

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

20

【化 19】



30

【0063】

であり得る。

【0064】

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

【0065】

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

40

【0066】

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

【0067】

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

【0068】

50

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

【0069】

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

【0070】

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

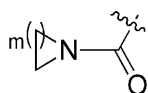
【0071】

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

【0072】

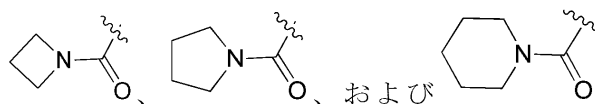
式

【化 20】



を有する基は、ヘテロシクロカルボニル基、例えば

【化 21】



【0073】

を意味し、各々は 1 個以上の (C_{1-10}) アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシおよび (C_{1-3}) アルコキシで置換されていてもよい。

【0074】

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

【0075】

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

【0076】

本明細書で使用される場合、「 $X_a - X_b$ 」という用語は「 X_{a-b} 」という用語と同じ意味を有するものとし、ここで X は任意の原子であり、および a と b は任意の整数である。例えば、「 $C_1 - C_4$ 」は「 C_{1-4} 」と同じ意味を有するものとする。加えて、一

10

20

30

40

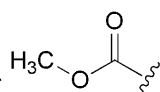
50

般的に官能基に言及する場合、「 A^x 」は「 AX 」と同じ意味を有し、交換可能であるものとし、ここで「 A 」は任意の原子であり、および「 x 」または「 X 」は任意の整数である。例えば、「 R^1 」は「 $R1$ 」と同じ意味を有し、交換可能であるものとする。

【0077】

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

【化22】

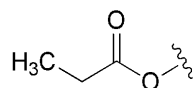


10

【0078】

を指し、 (C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシという用語は、例えば

【化23】



【0079】

を指す。

【0080】

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

20

30

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

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

40

【0084】

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

【0085】

50

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

【0086】

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

【0087】

本発明の化合物は、化合物のプロドラッグ、水和物または溶媒和物を包含する。

【0088】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

10

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

【0089】

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

20

【0090】

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

30

【0091】

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

【0092】

ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的相違に基づき当業者に周知の方法によって、例えばクロマトグラフィおよび/または分別結晶によって個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、エナンチオマー混合物を適切な光学活性化合物(例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤)との反応によってジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離して、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換(例えば加水分解)することによって分離できる。また、式(I)の化合物の一部はアトロプ異性体(例えば置換ビアリール)であってもよく、本発明の一部とみなされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

40

【0093】

式Iの化合物は種々の互変異性体として存在することも可能であり、すべてのそのよう

50

な形態は本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物のすべてのケト - エノール型およびイミン - エナミン型が本発明に含まれる。

【0094】

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

【0095】

塩

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

【0096】

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

【0097】

式Iの化合物は、同じく本発明の範囲内である塩を形成することができる。本明細書における式Iの化合物への言及は、特に指示されない限り、その塩への言及も含むことが理解される。

【0098】

医薬的に許容される塩という用語は、医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益 / 危険度比に相応する塩を表す。医薬的に許容される塩は当分野において周知である。これらは、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に入手し得るか、または遊離塩基の官能基を適切な鉱酸、例えば塩酸、リン酸もしくは硫酸と、または有機酸、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グ

リコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸等と別々に反応させることによって別途に入手し得る。酸の官能基を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アンモニウム（例えばジエチルアミン）または水酸化リチウムのような有機または無機塩基と反応させてもよい。

【0099】

溶媒和物

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

10

【0100】

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

20

【0101】

プロドラッグ

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

30

【0102】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで変換されて式Ⅰの化合物または式Ⅰの化合物の医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物（例えば薬物前駆体）を意味する。変換は、様々な機構によって（例えば代謝または化学的工工程によって）、例えば血液中での加水分解を介して起こり得る。薬物およびプロドラッグの使用についての考察は、T. Higuchi and W. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 1987; および in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987によって提供される。

40

【0103】

同位体

一般式Ⅰの化合物において、原子はそれらの天然の同位体存在率を示してもよく、また

50

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

10

【0104】

有用性

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

【0105】

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

20

【0106】

本発明による化合物は治療法において使用することができる。

【0107】

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

【0108】

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

30

【0109】

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

40

【0110】

一般式Ⅰを有する化合物またはその医薬的に許容される塩は、 $\text{Th } 17$ 細胞および/または $\text{Th } 17$ の代表的サイトカインを発現する非 $\text{Th } 17$ 細胞が著明な役割を果たす他の疾患、例えば、限定されないが、川崎病および橋本甲状腺炎の治療のためにも使用することができる。

【0111】

1つの態様では、疾患または状態は自己免疫疾患または炎症性疾患である。疾患または状態には、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬、関節リウマ

50

チ、喘息、変形性関節症、川崎病、橋本甲状腺炎または粘膜リーシュマニア症が含まれるが、これらに限定されない。

【0112】

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

【0113】

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

【0114】

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

【0115】

本発明のこの態様は、R O R Tによって媒介される疾患または状態の治療のための薬剤の製造における式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I gもしくはI hの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用をさらに含む。

【0116】

投与経路 / 用量

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

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

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

【0120】

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

【0121】

このような医薬的に許容される補助剤と混合して、例えば標準的な参考文献、Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lipp

10

20

30

40

50

incott Williams & Wilkins, 2000、特にPart 5: Pharmaceutical Manufacturing参照)に記載されているように、活性薬剤を丸剤、錠剤などの固体剤形に圧縮してもよく、またはカプセル剤もしくは坐剤に加工してもよい。医薬的に許容される液体により、活性薬剤を液剤、懸濁剤、乳剤の形態でまたはスプレー、例えば鼻スプレーとして、流体組成物、例えば注射用調製物として適用することができる。

【0122】

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

【0123】

医薬組成物

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

【0124】

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

【0125】

有効成分は、固体剤形、例えばカプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤および散剤として、または液体剤形、例えばエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤および懸濁剤として経口投与することができる。有効成分はまた、滅菌液体剤形、例えば分散剤、懸濁剤または液剤として非経口投与することもできる。他の剤形も、局所投与には軟膏、クリーム、液滴剤、経皮パッチもしくは粉末として、眼投与には眼科用溶液もしくは懸濁液形成、すなわち点眼薬として、吸入もしくは鼻内投与にはエアロゾルスプレーもしくは粉末組成物として、または経直腸もしくは経膈投与にはクリーム、軟膏、スプレーもしくは坐剤として、有効成分を投与するために使用することができる。

【0126】

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

【 0 1 2 7 】

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

【 0 1 2 8 】

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

10

【 0 1 2 9 】

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

【 0 1 3 0 】

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

20

【 0 1 3 1 】

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

【 0 1 3 2 】

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

30

【 0 1 3 3 】

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

【 0 1 3 4 】

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

【 0 1 3 5 】

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

40

【 0 1 3 6 】

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

【 0 1 3 7 】

50

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

【0138】

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

10

【0139】

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

【0140】

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

【0141】

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

20

【0142】

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

【0143】

併用療法

本発明の化合物ならびにその塩および溶媒和物、ならびにその生理学的に機能性の誘導体は、不適切なIL-17経路の活性に関連する疾患および状態の治療のために、単独でまたは他の治療薬と組み合わせ使用し得る。本発明による併用療法は、したがって、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学的に機能性の誘導体の投与、および少なくとも1つの他の医薬活性薬剤の使用を含む。式(I)の化合物(1つまたは複数)およびその他の医薬活性薬剤(1つまたは複数)は、一緒にまたは別々に投与してよく、別々に投与する場合、これは同時にまたは任意の順序で連続的に行い得る。式(I)の化合物(1つまたは複数)および他の医薬活性薬剤(1つまたは複数)の量ならびに相対的な投与のタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択される。炎症性疾患および自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、SLE、ブドウ膜炎、アトピー性皮膚炎、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療のために、式(I)の化合物を1つ以上の他の活性薬剤、例えば：(1)TNF-阻害薬；(2)非選択的COX-I/COX-2阻害薬；(3)COX-2阻害薬；(4)炎症性疾患および自己免疫疾患の治療のための他の薬剤、例えばグルココルチコイド、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミン、ブシラミン、アクタリット、ミゾリピン、ロベンザリット、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウロチオマレート、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金剤、シクロホスファミド、リンホスタット-B、BAFF/APRIIL阻害薬およびCTLA-4-Igまたはそのミメティック；(5)ロイコトリエン合成阻害薬、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害薬または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)拮抗薬；

30

40

50

(6) L T D 4 受容体拮抗薬 ; (7) P D E 4 阻害薬 ; (8) 抗ヒスタミン H I 受容体拮抗薬 ; (9) 1 - および 2 - アドレナリン受容体作動薬 ; (10) 抗コリン作動薬 ; (11) - アドレナリン受容体作動薬 ; (12) インスリン様増殖因子 I 型 (I G F - 1) ミメティック ; (13) 糖質コルチコステロイド ; (14) キナーゼ阻害薬、例えばヤヌスキナーゼ阻害薬 (J A K 1 および / または J A K 2 および / または J A K 3 および / または T Y K 2) 、 p 3 8 M A P K および I K K 2 ; (15) B 細胞標的化生物学的製剤、例えばリツキシマブ ; (16) 選択的共刺激調節剤、例えばアバタセプト ; (17) インターロイキン阻害薬、例えば I L - 1 阻害薬アナキンラ、I L - 6 阻害薬トシリズマブ、および I L 1 2 / I L - 2 3 阻害薬ウステキヌマブと併用してもよい。また、炎症性疾患および自己免疫疾患の治療のために抗 I L 1 7 抗体と併用して、相加的 / 相乗的応答を得ることもできる。

10

【 0 1 4 4 】

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

【 0 1 4 5 】

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

20

【 0 1 4 6 】

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

【 0 1 4 7 】

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

30

【 0 1 4 8 】

本発明は、1 つ以上の他の薬物と組み合わせた式 I の化合物をさらに含む。

【 0 1 4 9 】

合成の方法

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

40

【 0 1 5 0 】

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

【 0 1 5 1 】

本明細書で用いる略語は以下のとおりである : E t O A c : 酢酸エチル ; P E : 石油エーテル ; E A : 酢酸エチル ; D C M : ジクロロメタン ; D M F : N , N - ジメチルホルム

50

アミド；THF：テトラヒドロフラン；DMSO：ジメチルスルホキシド；TBAl：テトラブチルアンモニウムヨード；MeOH：メタノール；TsCl：4-トルエンスルホニルクロリド；DMAP：N,N-ジメチルピリジン-4-アミン；Et₃N：トリエチルアミン；ACN：アセトニトリル；MsCl：メタンスルホニルクロリド；(COCl)₂：塩化オキサリル；LiBH₄：水素化ホウ素リチウム；t-BuOK：カリウムtert-ブトキシド；BPO：過酸化ジベンゾイル。

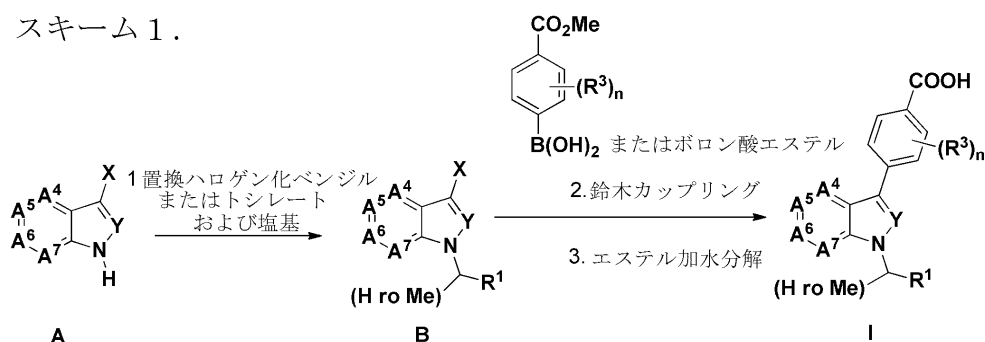
【0152】

スキーム1は、式Iの化合物の調製のための一般的方法を例示する。ハロゲン化物Aから出発し、適切な塩基の存在下に置換ハロゲン化ベンジルまたはトシレートでN-アルキル化して、化合物Bを形成した。その後ピナコールボロン酸エステルまたはピナコールボ

10

【化24】

スキーム1.



20

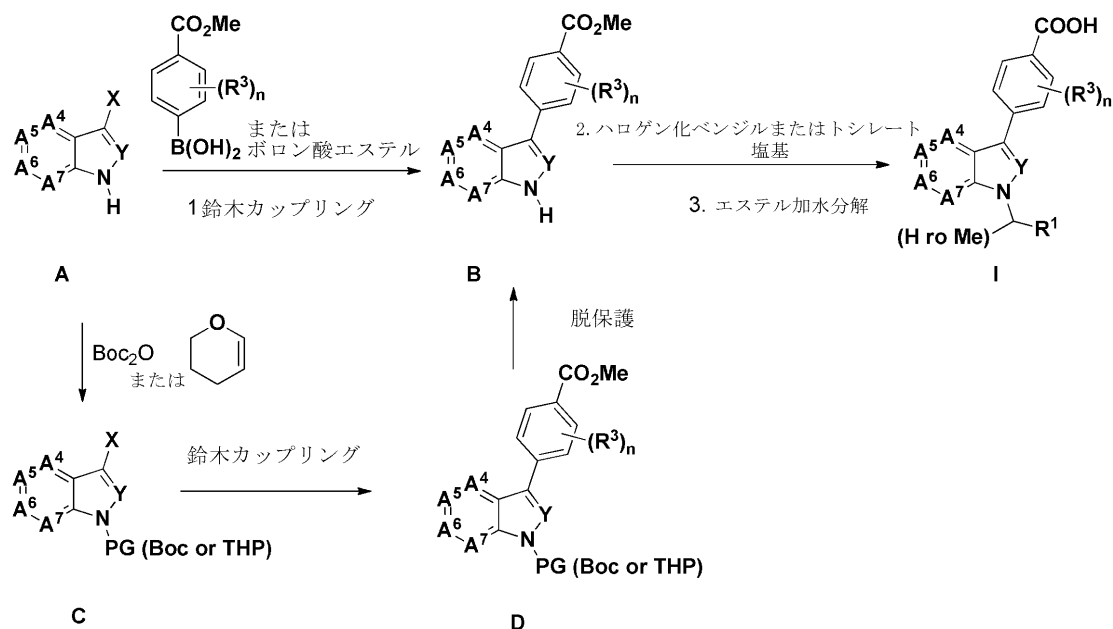
【0153】

あるいは、最終化合物Iは、N-アルキル化と鈴木カップリングの反応順序を入れ替えて調製することもできた（スキーム2参照）。最初にハロゲン化物Aをボロン酸エステルまたはボロン酸と反応させることによる鈴木カップリングによって中間体Bを得た。その後N-アルキル化、次いで加水分解により、最終生成物を得た。しかし、AからBを調製するより効率的な方法は、3段階の保護/鈴木/脱保護の順序によってであった。AのB

30

【化 2 5】

スキーム 2.



10

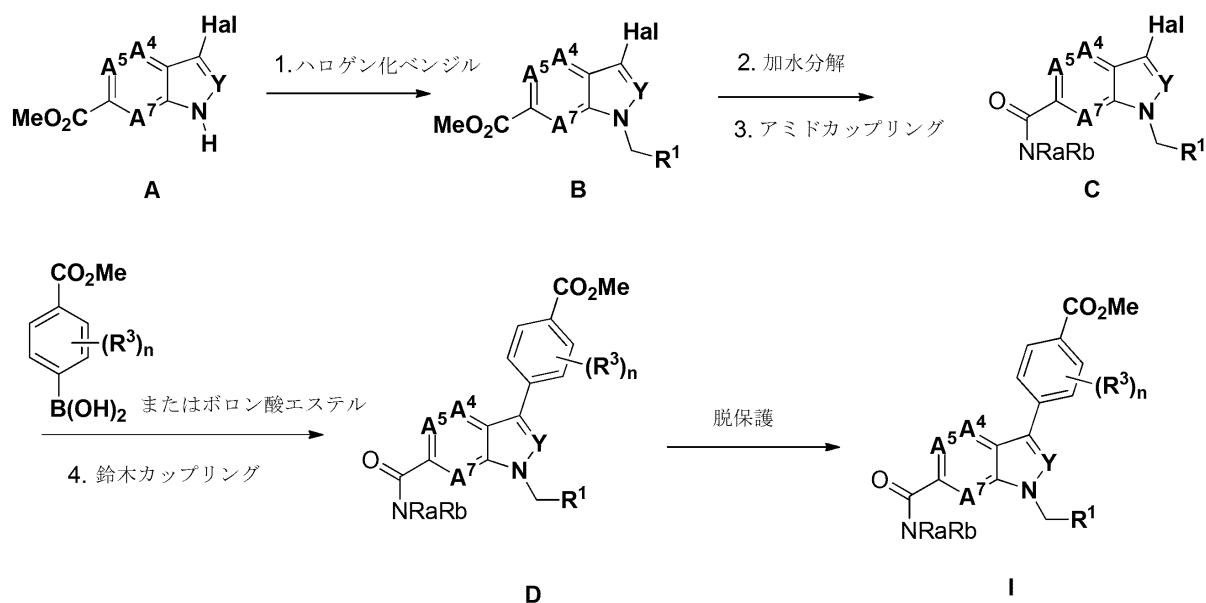
【 0 1 5 4】

20

スキーム 3 は、インダゾールの 6 位にアミド部分を含む式 I の化合物の調製のための一般的方法を例示する。ハロゲン化物 A から出発し、適切な塩基の存在下に置換ハロゲン化ベンジルまたはトシレートで N - アルキル化して、化合物 B を形成した。その後エステル加水分解およびアミドカップリングによって中間体 C を得、これを鈴木カップリングによって中間体 D に容易に変換することができた。R³ 置換基の性質に依存して、加水分解または脱保護のいずれか、次いでエステル加水分解により、最終生成物 I の形成に至った。

【化 2 6】

スキーム 3.



30

40

【 0 1 5 5】

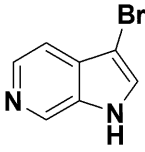

市販されている / 以前に記述されている材料

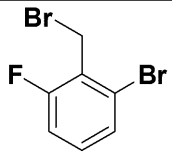

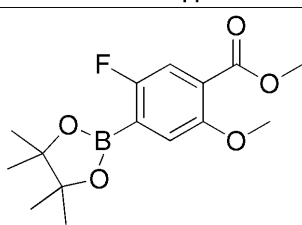
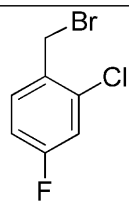
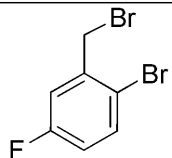
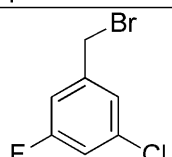
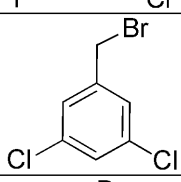
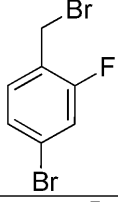
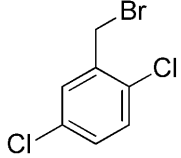
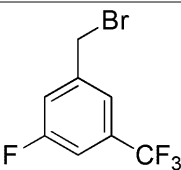
以下の表は、本発明の中間体の合成において用いられる化学材料および本発明の実施例の合成において使用できる化学材料についての商業的供給源および以前に開示された合成経路を列挙する。このリストは、いかなる意味でも網羅的、排他的または限定的であるこ

50

とを意図されない。

【表 1】

構造	供給源
	Bellen
	APOLLO

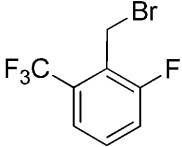
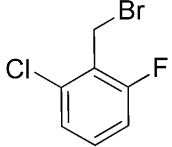
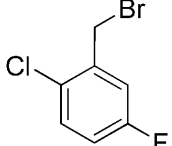
	ACC
	Oakwood
	国際公開第 2008138889 号
	Alfa
	Accela ChemBio
	TCI
	<i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> ,2005,563-581
	Accela ChemBio
	Alfa
	Matrix

10

20

30

40

	Matrix
	Matrix
	Oakwood

10

【 0 1 5 6 】

中間体

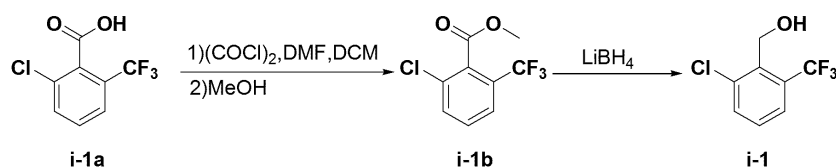
[実施例 i - 1]

(2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (i - 1) の調製

【 化 2 7 】

スキーム i-1.

20



【 0 1 5 7 】

i) メチル 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (i - 1 b) の調製

DCM (2 0 m l) および DMF (5 滴) 中の 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (i - 1 a) (1 . 5 g 、 6 . 7 0 m m o l) および (C O C l) ₂ (1 . 1 m l 、 1 2 . 8 m m o l) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。MeOH (0 . 4 1 m l 、 1 3 . 4 m m o l) を滴下し、反応混合物を室温でさらに 3 0 分間撹拌した。生じた溶液を H₂O (5 0 m l) で希釈し、水層を DCM (5 0 m l × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m l × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮し、表題化合物 i - 1 b を淡黄色の油として得た。LCMS (ESI) C₉H₆ClF₃O₂ [M + H]⁺ の計算値 : 239、実測値 : 239。

30

【 0 1 5 8 】

ii) (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (i - 1) の調製

THF (1 0 m l) 中のメチル 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (i - 1 b) (1 . 0 g 、 4 . 2 0 m m o l) および LiBH₄ (0 . 1 8 g 、 8 . 4 0 m m o l) の混合物を室温で 1 4 時間撹拌した。2 M HCl (1 0 m l) を添加して反応をクエンチングし、水層を EtOAc (2 0 m l × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m l) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮し、表題化合物 i - 1 を得た。LCMS (ESI) C₈H₆ClF₃O [M + H]⁺ の計算値 : 211、実測値 : 211。

40

【 0 1 5 9 】

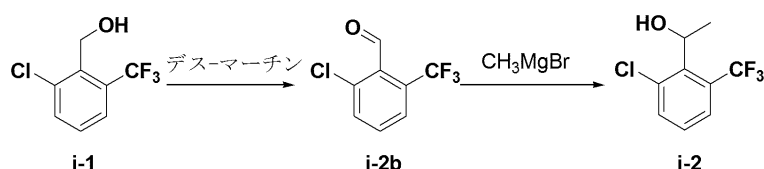
[実施例 i - 2]

1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール (i - 2) の調製

50

【化 28】

スキーム i-2.



【0160】

i) 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(i-2b)の調製 10
 DCM(15ml)中の(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(i-1)(0.7g、3.33mmol)およびデス-マーチンペルヨージナン(2.8g、6.66mmol)の混合物を室温で14時間攪拌した。生じた溶液を H_2O (30ml)で希釈し、水層をDCM(30ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(PE/EtOAc=10:1)によって精製し、表題化合物i-2bを淡黄色固体として得た。LCMS(ESI) $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClF}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値:209、実測値:209。

【0161】

ii) 1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(i-2) 20
)の調製
 無水THF(10ml)中の2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(i-2b)(0.25g、1.20mmol)の混合物を氷水浴中で0℃に冷却し、 CH_3MgBr (エーテル中3.0M溶液、2.0ml、6.0mmol)を滴下した。反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液(20ml)を添加して反応をクエンチングし、水層を酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮し、所望生成物i-2を淡黄色の油として得た。LCMS(ESI): $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値:225、実測値:225。

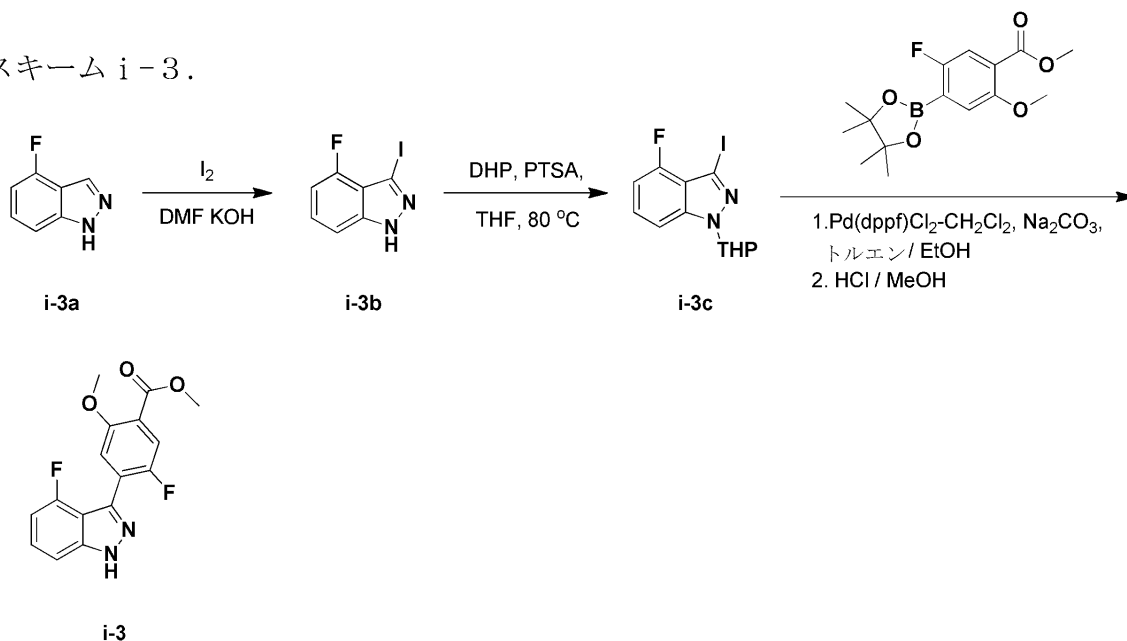
【0162】

[実施例 i-3]

メチル5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエート(i-3)の調製 30

【化 29】

スキーム i-3.



10

【 0 1 6 3 】

i) 4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール (i-3b) の調製

20

DMF (300 mL) 中の 4-フルオロ-1H-インダゾール (i-3a) (24 g、180 mmol) の溶液にヨウ素 (56 g、216 mmol) および KOH (40 g、720 mmol) を 0 で添加した。生じた混合物を室温に温め、5 時間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム (200 mL) で緩やかにクエンチングし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を洗浄し、乾燥して、濃縮し、残留物を再結晶化によって精製して、表題化合物 (30 g、収率: 65%) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_7\text{H}_4\text{FIN}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 263、実測値: 263。

【 0 1 6 4 】

ii) 4-フルオロ-3-ヨード-1-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール (i-3c) の調製

30

THF 150 mL 中の 4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール (i-3b) (10 g、38.1 mmol) の溶液に DHP (11.5 g、122.4 mmol) および PTSA (776 mg、4 mmol) を添加した。反応混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を水に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (PE: EtOAc = 50:1 から 5:1) によって精製し、表題化合物 (7 g、収率: 54%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 347、実測値: 347。

【 0 1 6 5 】

iii) メチル 5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエート (i-3) の調製

40

トルエン/EtOH (30 mL) の 1:1 混合物中の 4-フルオロ-3-ヨード-1-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール (i-3c) (1.0 g、2.89 mmol) および メチル 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (1.3 g、4.3 mmol) の混合物に、 N_2 下で飽和 Na_2CO_3 溶液 2 mL および $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (86 mg、0.03 mmol) を添加し、反応混合物を 120 に 6 時間加熱した。混合物をセライトでろ過し、有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物に MeOH 中 4N HCl (20 mL) を添加し、反応混合物を 14 時間加熱還流して、その後冷却し、2N NaOH 溶液で pH = 7 に中和して、白色固体を析出させ、こ

50

れをろ過によって収集して、PE (100 mL) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、表題化合物 (600 mg、65%) を明黄色固体として得た。LCMS (ESI) $C_{16}H_{12}F_2N_2O_3 [M+H]^+$ の計算値：319、実測値：319。

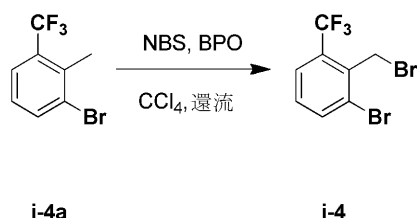
【0166】

[実施例 i-4]

1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (i-4) の調製

【化30】

スキーム i-4.



【0167】

i) 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (i-4) の調製

CCl_4 (20 mL) 中の 1-ブロモ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (i-4a) (2 g、8.36 mmol) の溶液に NBS (1.49 g、8.36 mmol)、過酸化ジベンゾイル (20 mg、0.08 mmol) を添加した。混合物を窒素下に 100 で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (15 mL) と DCM (15 mL) に分配した。水層を DCM (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/EtOAc = 50/1) によって精製し、表題化合物 (1.16 g、純度 80%、収率：43%) を得た。LCMS (ESI) $C_8H_5Br_2F_3 [M+H]^+$ の計算値：317、実測値：317。

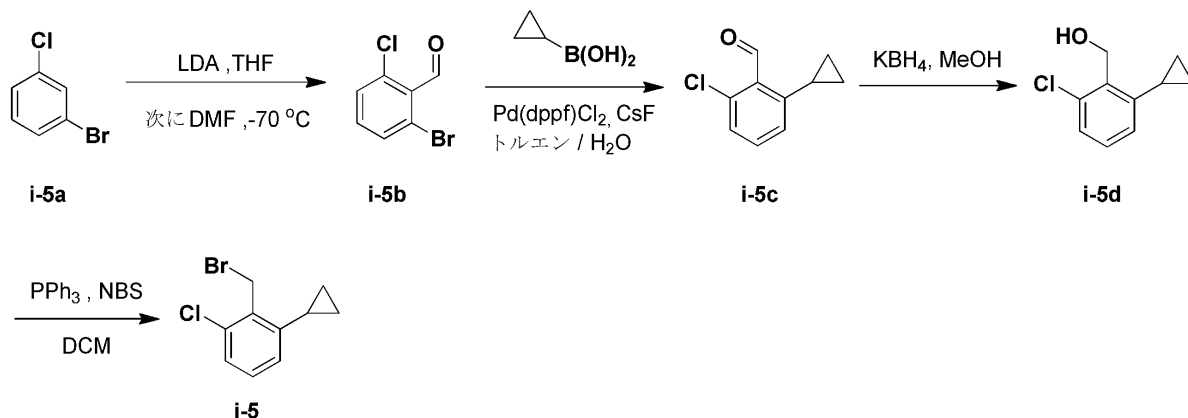
【0168】

[実施例 i-5]

2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-シクロプロピルベンゼン (i-5) の調製

【化31】

スキーム i-5.



【0169】

i) 2-ブロモ-6-クロロベンズアルデヒド (i-5b) の調製

THF (50 mL) 中の 1-ブロモ-3-クロロベンゼン (i-5a) (5 g、26 mmol) の溶液に、-70 で添加漏斗によって LDA (1 M、31.3 mL、8.7 mmol) を滴下した。混合物を -70 で 1 時間撹拌した。THF (20 mL) 中の DM

10

20

30

40

50

F (2 . 8 7 m L 、 3 9 . 1 m m o l 、 2 2 7 m m o l) を、内部温度を - 7 0 以下に維持しながら滴下した。反応物を - 7 0 で 1 時間激しく撹拌した。 - 3 0 に温め、反応物を 1 M H C l (1 0 0 m L) に注ぎ入れ、水 (1 0 m L) と D C M (3 0 m L) に分配した。水層を D C M (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3 . 6 g 、収率 : 5 9 %) を得た。L C M S (E S I) C₇ H₄ B r C l O [M + H]⁺ の計算値 : 2 1 9 、実測値 : 2 1 9 。

【 0 1 7 0 】

i i) 2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンズアルデヒド (i - 5 c) の調製

トルエン (2 0 0 m L) および H₂ O (4 0 m L) 中の 2 - プロモ - 6 - クロロベンズアルデヒド (i - 5 b) (1 5 g 、 6 8 . 3 m o l) 、シクロプロピルボロン酸 (1 1 . 7 g 、 1 3 6 . 6 m m o l) 、 C s₂ C O₃ (2 0 . 8 g 、 1 3 6 . 6 m m o l) の混合物に P d (d p p f) C l₂ (0 . 7 5 m g 、 0 . 9 m m o l) を添加した。混合物を N₂ 下に 1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を D C M (5 0 m L) および H₂ O (2 0 m l) で希釈した。有機層を分離し、H₂ O で洗浄して、N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (P E / E t O A c = 5 / 1) によって精製し、表題化合物 (6 g 、収率 : 4 8 %) を白色固体として得た。L C M S (E S I) C₁₀ H₉ C l O [M + H]⁺ の計算値 : 1 8 1 、実測値 : 1 8 1 。

【 0 1 7 1 】

i i i) (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) メタノール (i - 5 d) の調製

M e O H (5 0 m L) 中の 2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンズアルデヒド (i - 5 c) (6 g 、 3 3 . 3 m o l) の混合物に K B H₄ (9 0 2 m g 、 1 6 . 7 m m o l) を 0 で少しずつ添加した。混合物を 0 で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を D C M (2 0 m L) で希釈して、次いで水 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。有機相を N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (P E / E A = 2 / 1) によって精製し、表題化合物 (2 g 、収率 : 3 3 %) を白色固体として得た。L C M S (E S I) C₁₀ H₁₁ C l O [M + H]⁺ の計算値 : 1 8 3 、実測値 : 1 8 3 。

【 0 1 7 2 】

i v) 2 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 3 - シクロプロピルベンゼン (i - 5) の調製

D C M (6 m L) 中の (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルフェニル) メタノール (i - 5 d) (4 0 0 m g 、 2 . 2 m m o l) の溶液に P P h₃ (8 6 5 m g 、 3 . 3 m m o l) 、 N B S (5 8 7 m g 、 3 . 3 m m o l) を 1 0 で添加した。混合物を 1 0 で 4 時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (P E / E t O A c = 5 0 / 1) によって精製して、表題化合物 (3 5 0 m g 、収率 : 6 5 %) を無色の油として得た。L C M S (E S I) C₁₀ H₁₀ B r C l [M + H]⁺ の計算値 : 2 4 5 、実測値 : 2 4 5 。

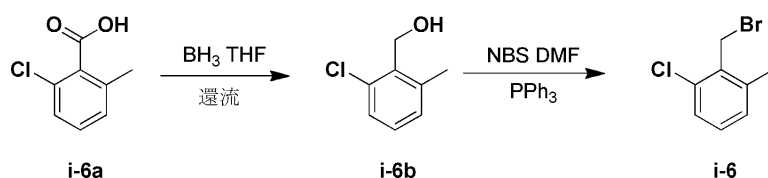
【 0 1 7 3 】

[実施例 i - 6]

2 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 3 - メチルベンゼン (i - 6) の調製

【 化 3 2 】

スキーム i - 6 .



【 0 1 7 4 】

i) (2-クロロ-6-メチルフェニル)メタノール(i-6b)の調製

無水THF 10 mL中の2-クロロ-6-メチル安息香酸(i-6a)(1 g、5.9 mmol)の溶液にTHF中の1M BH_3 (17.6 mL、17.6 mmol)の溶液を0 で滴下した。添加後、混合物を8時間加熱還流した。生じた混合物を0 に冷却し、MeOH 10 mLでクエンチングして、次いで1M HCl (4 mL)を添加した。混合物をDCM (30 mL × 3)で抽出し、合わせた抽出物をブライン(50 mL)で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(PE/EtOAc = 20/1)によって精製し、表題化合物(800 mg、収率: 90%)を得た。LCMS(ESI) $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 157、実測値: 157。

10

【0175】

ii) 2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-メチルベンゼン(i-6)の調製

DCM(10 mL)中の(2-クロロ-6-メチルフェニル)メタノール(i-6b)(800 mg、6 mmol)の溶液に PPh_3 (2.2 g、8.4 mmol)およびNBS (1.3 g、8.4 mmol)を0 で添加した。混合物を室温で8時間撹拌した。生じた混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc (20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(PE/EtOAc = 100/1)によって精製し、表題化合物(800 mg、収率: 80%)を得た。LCMS(ESI) $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrCl}[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 219、実測値: 219。

20

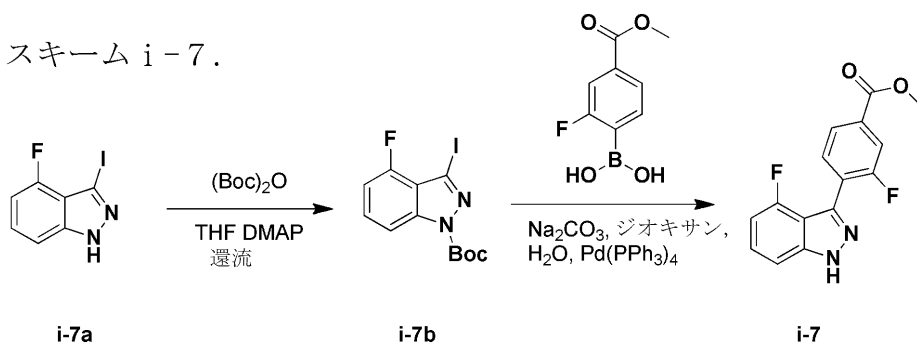
【0176】

[実施例 i-7]

メチル3-フルオロ-4-(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゾエート(i-7)の調製

【化33】

スキーム i-7.



30

【0177】

i) tert-ブチル4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(i-7b)の調製

THF(20 mL)中の4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(i-7a)(2 g、7.6 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(1.9 g、9.1 mmol)およびDMAP(45 mg、0.37 mmol)の溶液を4時間還流し、室温に冷却して、濃縮した。粗残留物をカラム(PE/EtOAc = 10/1)によって精製し、表題化合物(2.4 g、収率: 89%)を得た。LCMS(ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 363、実測値: 363。

40

【0178】

ii) メチル3-フルオロ-4-(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゾエート(i-7)の調製

ジオキサン(5 mL)と H_2O (4 mL)の混合物中のtert-ブチル4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(i-7b)(400 mg、1.1 mmol)の溶液に(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロ

50

ン酸 (300 mg、1.5 mmol)、炭酸ナトリウム (600 mg、5.5 mmol) を添加した。混合物を N_2 で脱気し、次に $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg、0.06 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 90 で 5 時間加熱した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (25 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィ (PE : $EtOAc$ = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (150 mg、収率 : 35%) を得た。LCMS (ESI) $C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$ [M + H]⁺ の計算値 : 289、実測値 : 289。

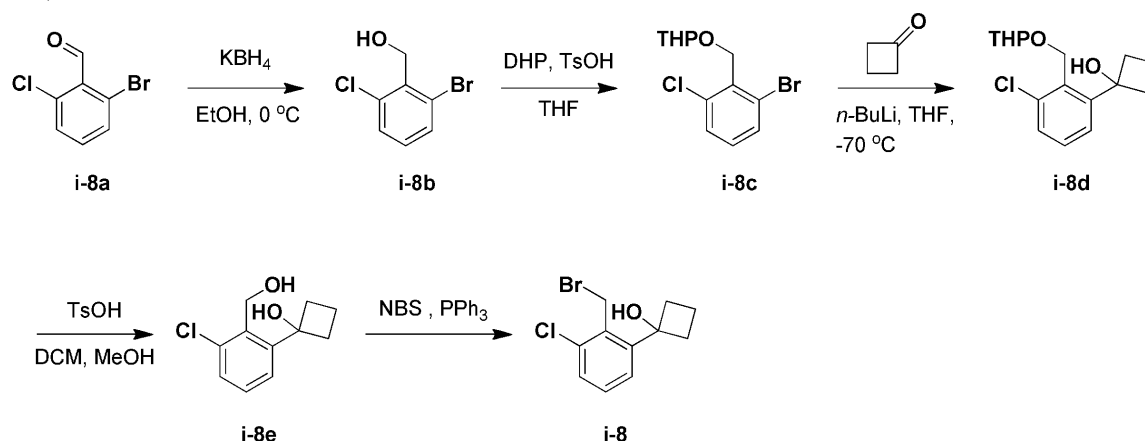
【0179】

[実施例 i - 8]

1 - (2 - (ブロモメチル) - 3 - クロロフェニル) シクロブタノール (i - 8) の調製

【化34】

スキーム i-8.



【0180】

i) (2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (i - 8 b) の調製

$EtOH$ (20 mL) 中の 2 - ブロモ - 6 - クロロベンズアルデヒド (i - 8 a) (1.5 g、6.8 mmol) の溶液に KBH_4 (1.49 g、3.4 mmol) を 0 で少しずつ添加した。混合物を 0 で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (10 mL) と DCM (5 mL) に分配した。水層を DCM (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (PE / $EtOAc$ = 3 / 1) によって精製し、表題化合物 (0.9 g、収率 : 59.6%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) C_7H_6BrClO [M + H]⁺ の計算値 : 221、実測値 : 221。

【0181】

ii) 2 - ((2 - ブロモ - 6 - クロロベンジル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (i - 8 c) の調製

THF (10 mL) 中の (2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル) メタノール (i - 8 b) (0.9 g、4 mmol) の溶液に DHP (1 g、12 mmol) および $TsOH$ (100 mg、0.58 mmol) を添加した。混合物を 5 で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (PE / $EtOAc$ = 20 / 1) によって精製し、表題化合物 (1.09 g、収率 : 88%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}BrClO_2$ [M + H]⁺ の計算値 : 305、実測値 : 305。

【0182】

iii) 1 - (3 - クロロ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) フェニル) シクロブタノール (i - 8 d) の調製

THF (15 mL) 中の 2 - ((2 - ブロモ - 6 - クロロベンジル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (i - 8 c) (1.1 g、3.5 mmol) の溶液に $n-BuLi$ (

10

20

30

40

50

2.2 mL、5.3 mmol)を-70 で滴下した。混合物を-70 で30分間撹拌した。THF(5 mL)中のシクロブタノン(300 mg、4.3 mmol)を-70 でシリンジによって添加した。混合物を-70 で1時間撹拌した。水(10 mL)を-30 で添加した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水(10 mL)とDCM(10 mL)に分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(PE/EtOAc = 20/1)によって精製し、表題化合物(750 mg、収率: 71%)を無色の油として得た。LCMS(ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ [M+H]⁺の計算値: 297、実測値: 297。

【0183】

iv) 1-(3-クロロ-2-(ヒドロキシシメチル)フェニル)シクロブタノール(i-8e)の調製

MeOH(2 mL)およびDCM(3 mL)中の1-(3-クロロ-2-(ヒドロキシシメチル)フェニル)シクロブタノール(i-8d)(350 mg、1.1 mmol)の溶液にTsOH(219 mg、1.1 mmol)を添加した。混合物を5 で2時間撹拌した。生じた混合物を Na_2CO_3 水溶液(飽和水溶液10 mL)とDCM(10 mL)に分配した。有機層を減圧下で濃縮し、表題化合物の粗生成物(200 mg、収率: 80%)を無色の油として得た。LCMS(ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ [M+H]⁺の計算値: 213、実測値: 213。

【0184】

v) 1-(2-(ブromoメチル)-3-クロロフェニル)シクロブタノール(i-8)の調製

DCM(10 mL)中の1-(3-クロロ-2-(ヒドロキシシメチル)フェニル)シクロブタノール(i-8e)(200 mg、0.94 mmol)の溶液にNBS(498 mg、2.8 mmol)、PPh₃(756 mg、2.8 mmol)を添加した。混合物を5 で2時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(PE/EtOAc = 20/1)によって精製し、表題化合物(250 mg、収率: 96%)を無色の油として得た。LCMS(ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClO}$ [M+H]⁺の計算値: 275、実測値: 275。

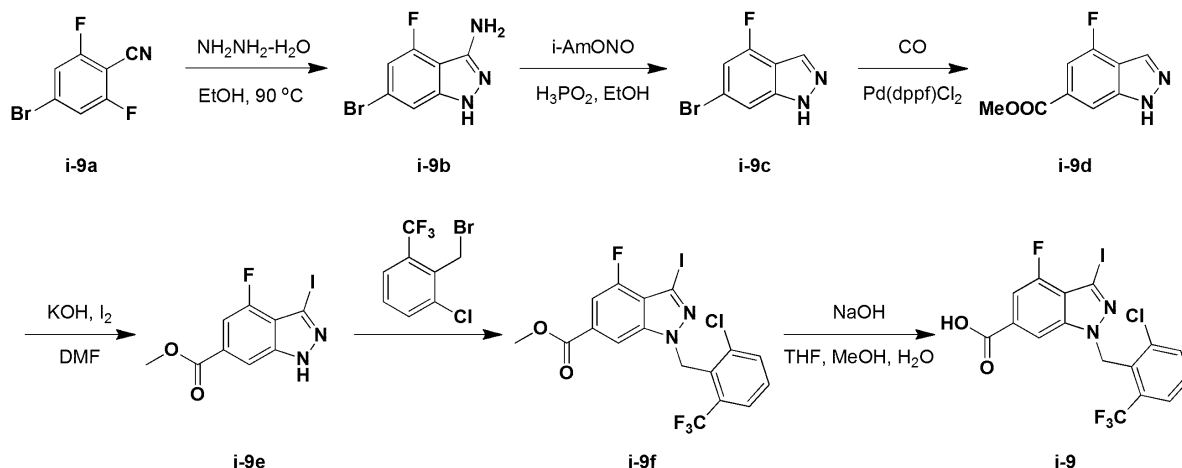
【0185】

[実施例 i-9]

1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-6-カルボン酸(i-9)の調製

【化35】

スキーム i-9.



【0186】

i) 6-ブromo-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミン(i-9b)の調製
無水エタノール(300 mL)中の4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゾニトリル(

10

20

30

40

50

i - 9 a) (30 g、138 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (27.6 g、552 mmol) を室温で撹拌しながら滴下した。反応混合物を窒素下で脱気し、90 で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、アセトン (180 mL) で希釈して、一晚放置した。固体をろ過し、DCMで洗浄して、表題化合物 (30 g、収率：94%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：230、実測値：230。

【0187】

ii) 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (i - 9 c) の調製
無水エタノール (400 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (i - 9 b) (25 g、108.7 mmol) の懸濁液に H_3PO_2 (74.4 g、563.6 mmol) を添加し、0 に冷却した。反応混合物に亜硝酸イソアミル (15.24 g、130.3 mmol) を添加し、混合物を室温に温めて、2時間撹拌した。生じた褐色懸濁液にさらなる量の亜硝酸イソアミル (8 g、68.3 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物をブライン (500 mL) でクエンチングし、ろ過した。ろ液を酢酸エチル (500 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、ろ過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/EtOAc = 15/1 から 5/1) によって精製し、表題化合物 (9.7 g、収率：41%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrFN}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：215、実測値：215。

【0188】

iii) メチル 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 d) の調製

メタノール 130 mL 中の 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (i - 9 c) (6.5 g、0.03 mol) の溶液に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.37 g、0.005 mol) およびトリエチルアミン (6.15 g、0.06 mol) を添加した。次に混合物を 50 psi の CO 下に 70 で16時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。粗残留物を、(PE/EtOAc = 5:1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (2.8 g、収率：48.3%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：195、実測値：195。

【0189】

iv) メチル 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 e) の調製

DMF (40 mL) 中のメチル 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 d) (2.31 g、11.9 mmol) および KOH (1.33 g、23.8 mmol) の混合物に I_2 (6 g、23.8 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を飽和 Na_2SO_3 でクエンチングし、水 (100 mL) で希釈して、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL \times 3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥して、濃縮し、表題化合物 (3.8 g、100%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_6\text{FIN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：321、実測値：321。

【0190】

v) メチル 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 f) の調製

無水 DMF 20 mL 中のメチル 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 e) (1.5 g、4.7 mmol) および Cs_2CO_3 (3.06 g、9.38 mmol) の混合物に、DMF (5 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (1.53 g、5.63 mmol) の溶液を 0 で滴下した。溶液を室温で1時間撹拌した。溶液を、固体が析出しなくなるまで H_2O で希釈した。固体をろ過によって収集し、ケーキを H_2O (5 \times) で洗浄した。固体を減圧下

10

20

30

40

50

で乾燥し、表題化合物 (2.8 g、粗生成物) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $C_{17}H_{10}ClF_4IN_2O_2$ $[M+H]^+$ の計算値: 513、実測値: 513。

【0191】

v i) 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (i - 9) の調製

THF (30 mL) およびメタノール (10 mL) 中のメチル 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (i - 9 f) (2.8 g、5.47 mmol) の溶液に H_2O (10 mL) 中の NaOH (656 mg、16.4 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、 H_2O (30 mL) で希釈して、t - ブチルメチルエーテル (50 mL \times 2) で抽出し、水層を 1 M HCl 水溶液で pH = 4 に酸性化した。固体を析出させ、これをろ過によって収集して、 H_2O (5 \times) で洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物 (2.7 g、粗生成物) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $C_{16}H_8ClF_4IN_2O_2$ $[M+H]^+$ の計算値: 499、実測値: 499。

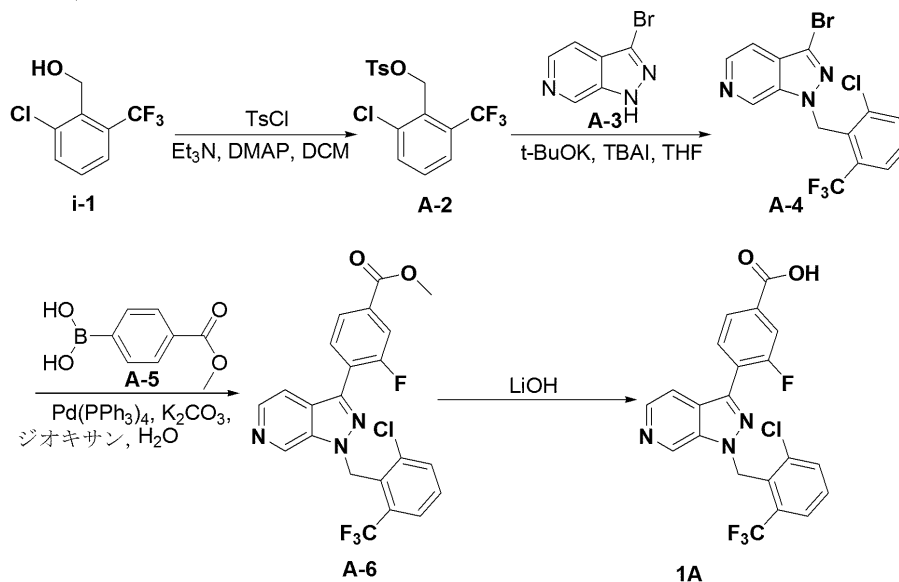
【0192】

[実施例 1 A]

4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸の調製

【化 36】

スキーム A



【0193】

i) 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル 4 - メチルベンゼンスルホネート (A - 2) の調製

DCM (10 mL) 中の (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (i - 1) (0.35 g、1.67 mmol)、TsCl (0.64 g、3.34 mmol)、DMAP (0.20 g、1.67 mmol) および Et_3N (0.48 mL、3.34 mmol) の混合物を室温で 24 時間撹拌した。生じた混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、DCM (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を 1 M HCl 溶液 (10 mL \times 2)、ブライン (20 mL \times 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮し、所望生成物 A - 2 を黄色の油として得た。LCMS (ESI) $C_{15}H_{12}ClF_3O_3S$ $[M+NH_4]^+$ の計算値: 382、実測値: 382。

【0194】

ii) 3 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H

- ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(A-4)の調製

THF(5 ml)中の2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル4-メチルベンゼンスルホネート(A-2)(0.19 g、0.51 mmol)、3-ブromo-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン(A-3)(0.1 g、0.51 mmol)、t-BuOK(0.11 g、1.02 mmol)およびTBAI(75 mg、0.20 mmol)の混合物を60℃で14時間加熱した。反応混合物を冷却し、飽和NH₄Cl溶液(20 ml)で希釈して、酢酸エチル(30 ml×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濃縮し、表題化合物A-4を褐色の油として得た。LCMS(ESI)C₁₄H₈BrClF₃N₃[M+H]⁺の計算値: 390、実測値: 390。

10

【0195】

iii)メチル4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロベンゾエート(A-6)の調製

1,4-ジオキサン(5 ml)およびH₂O(1 ml)中の3-ブromo-1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン(A-4)(120 mg、0.31 mmol)、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(A-5)(73 mg、0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₄(36 mg、0.031 mmol)およびK₂CO₃(128 mg、0.93 mmol)の混合物をマイクロ波反応器中で110℃にて2時間加熱した。生じた混合物をH₂O(30 ml)で希釈し、酢酸エチル(30 ml×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濃縮し、表題化合物A-6を褐色の油として得た。LCMS(ESI)C₂₂H₁₄ClF₄N₃O₂[M+H]⁺の計算値: 464、実測値: 464。

20

【0196】

iv)4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸(1A)の調製

THF(4 ml)およびH₂O(2 ml)中の4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロベンゾエート(A-6)(100 mg、0.22 mmol)およびLiOH(28 mg、0.66 mmol)の混合物を室温で14時間撹拌した。反応混合物をH₂O(30 ml)で希釈し、2M HClでpH=〜3に酸性化した。水層を酢酸エチル(20 ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濃縮した。残留物を分取HPLC(ACN/H₂O)で精製し、所望生成物1Aを白色固体として得た。LCMS(ESI)C₂₁H₁₂ClF₄N₃O₂[M+H]⁺の計算値: 450、実測値: 450; ¹H NMR(400 MHz, MeOD)

30

8.63(1H, d, J=4.4 Hz), 8.20(1H, d, J=8.8 Hz), 8.05-8.09(1H, m), 7.94(1H, d, J=7.6 Hz), 7.79-7.87(3H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.52-7.55(1H, m), 5.97(2H, s)。

40

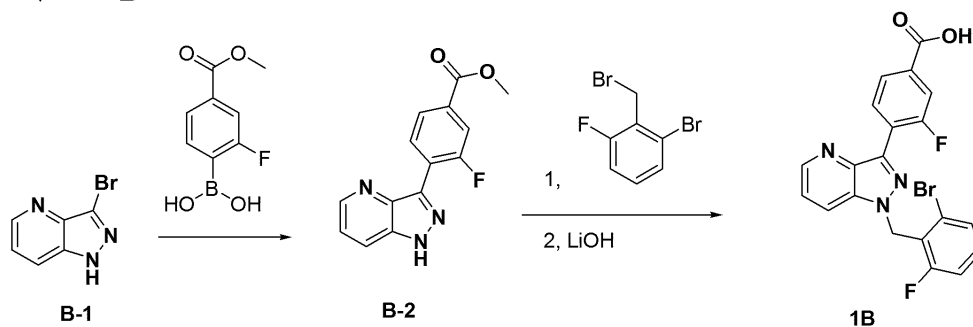
【0197】

[実施例1B]

4-(1-(2-ブromo-6-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸(1B)の調製

【化 3 7】

スキーム B



10

【0198】

i) メチル 3 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ベンゾエート (B - 2) の調製

3 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン (B - 1) (197 mg、1.0 mmol)、4 - (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (198 mg、1 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (115 mg、0.1 mmol) および K₂CO₃ (420 mg、3 mmol) の混合物を 1, 4 - ジオキサン (5 ml) および H₂O (1 ml) 中に懸濁した。反応混合物をマイクロ波反応器中で 110℃ にて 2 時間加熱した。生じた混合物を H₂O (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮し、表題化合物 B - 2 を褐色の油として得た。LCMS (ESI) C₁₄H₁₀FN₃O₂ [M + H]⁺ の計算値：272.08、実測値：272。

20

【0199】

ii) 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (1 B) の調製

反応バイアルにメチル 3 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ベンゾエート (B - 2) (30 mg、0.11 mmol)、1 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロベンゼン (29.4 mg、0.111 mmol)、炭酸セシウム (72 mg、0.22 mmol) および DMF (1 ml) を添加した。反応混合物を室温で 14 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。THF (0.5 ml)、メタノール (0.25 ml) および LiOH (1 M、0.332 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 14 時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を DMSO (2 ml) で希釈し、ろ過して、分取 HPLC (ACN / H₂O) で精製し、表題化合物を得た。LCMS (ESI) C₂₁H₁₂ClF₄N₃O₂ [M + H]⁺ の計算値：444、実測値：444。

30

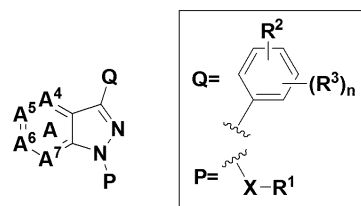
【0200】

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

40

【表 2】

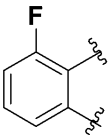
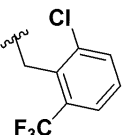
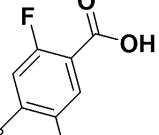
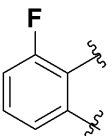
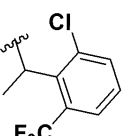
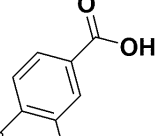
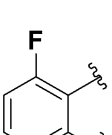
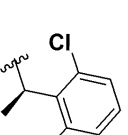
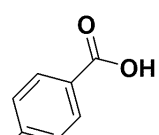
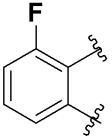
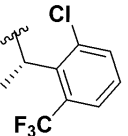
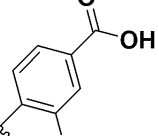
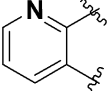
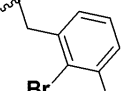
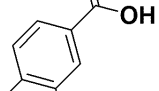
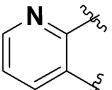
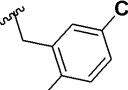
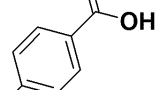
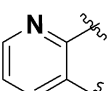
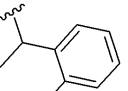
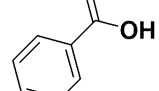
表 1



	化学名	A 環	P	Q	LCMS[M +H] ⁺ 実測値
1C	4-(1-(2-クロロ -6-(トリフルオロ メチル)ベンジ ル)-4-フルオロ -1H-インダゾール -3-イル)-3-フルオ ロ安息香酸				467
1D	4-(1-(2-クロロ -6-(トリフルオロ メチル)ベンジ ル)-4-フルオロ -1H-インダゾール -3-イル)安息香酸				449

10

20

1E	4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ安息香酸				485
1F	4-(1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-フルオロ安息香酸				481
1G	(R)-4-(1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-フルオロ安息香酸				481
1H	(S)-4-(1-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-フルオロ安息香酸				481
1I	4-[1-(2-ブromo-3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				444
1J	4-[1-(5-クロロ-2-シアノベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				407
1K	3-フルオロ-4-(1-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)安息香酸				430

10

20

30

40

1L	4-[1-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				414
1M	4-[1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				418
1N	3-フルオロ-4-[1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]安息香酸				402
1O	3-フルオロ-4-{1-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル}安息香酸				434
1P	4-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				384
1Q	4-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				400
1R	4-[1-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル]-3-フルオロ安息香酸				430
1S	4-[1-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン				430

10

20

30

40

	-3-イル]-3-フルオ ロ安息香酸				
1T	4-[1-(2,3-ジクロ ロ-6-フルオロベン ジル)-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				434
1U	4-[1-(1- ベンゾチオフェン -7-イルメチ ル)-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				440
1V	4-[1-[2,6-ジクロ ロ-3-(トリフルオ ロメチル)ベンジ ル]-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				484
1W	4-[1-(3,6-ジクロ ロ-2-フルオロベン ジル)-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				434
1X	4-[1-[2-クロロ -6-(メトキシカル ボニル)ベンジ ル]-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				440
1Y	4-[1-(2-プロモ-6- クロロベンジ ル)-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル]-3-フル オロ安息香酸				460
1Z	4-(1-(2-クロロ -6-(トリフルオロ メチル)ベンジ ル)-1H-ピラゾ ロ[4,3-b]ピリジ ン-3-イル)-3-フル オロ安息香酸				450

10

20

30

40

1AA	4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸				447
-----	--	--	--	--	-----

【 0 2 0 1 】

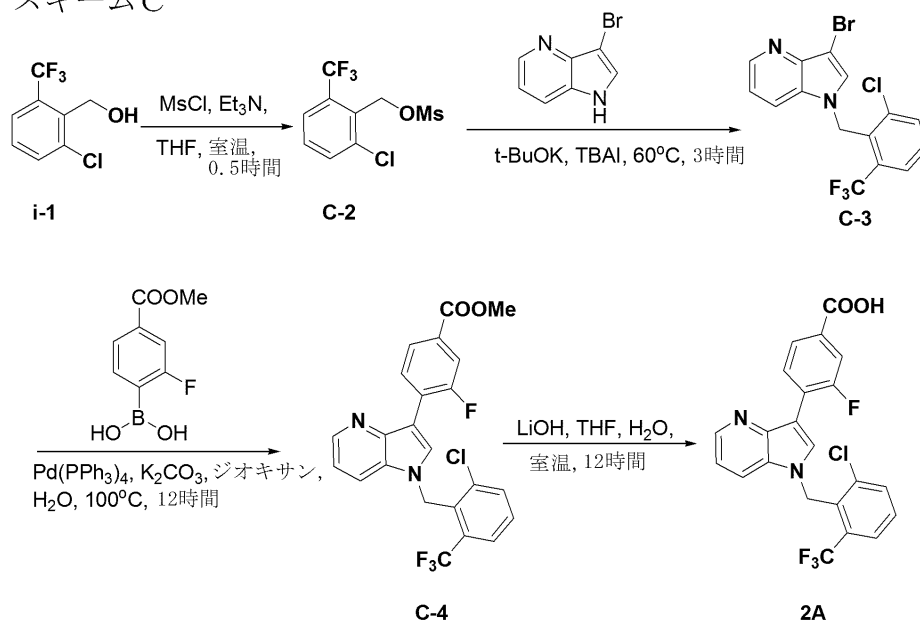
[実施例 2 A]

4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b]

10

【 化 3 8 】

スキーム C



20

【 0 2 0 2 】

i) 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジルメタンスルホネート (C - 2) の調製

30

無水 THF (1 0 m l) 中の (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (i - 1) (2 1 0 m g 、 1 m m o l) および E t ₃ N (3 m l) の溶液に M s C l (2 2 8 m g 、 2 . 0 m m o l) を滴下した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、表題化合物 C - 2 (2 6 7 m g 、 収率 : 9 3 %) を得た。LCMS (ESI) [M + H] ⁺ の計算値 : 2 8 8 . 6 7 、実測値 : 2 8 8 . 9 。

【 0 2 0 3 】

i i) 3 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (C - 3) の調製

40

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジルメタンスルホネート (C - 2) (2 8 8 m g 、 1 m m o l) 、 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (1 9 6 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 t - B u O K (3 3 6 m g 、 3 . 0 m m o l) 、 T B A I (1 0 6 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 T H F (1 5 m l) の混合物を 6 0 ° C で 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィ (E t O A c / P E = 1 : 4) によって精製し、表題化合物 C - 3 (2 8 9 m g 、 収率 : 7 4 . 5 %) を得た。LCMS (ESI) [M + H] ⁺ の計算値 : 3 8 9 . 6 0 、実測値 : 3 8 9 . 8 。

【 0 2 0 4 】

i i i) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエート (C - 4) の調製

50

ジオキサン (1 5 m l) および H_2O (5 m l) 中の 3 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (C - 3) (2 1 6 m g 、 1 m m o l) 、 2 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (2 9 8 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 $Pd(PPh_3)_4$ (5 m g) 、 K_2CO_3 (4 1 4 m g 、 3 . 0 m m o l) の混合物を 1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィ ($EtOAc / PE = 1 : 4$) によって精製し、表題化合物 C - 4 (3 6 4 m g 、 収率 : 7 8 . 8 %) を得た。LCMS (ESI) $[M + H]^+$ の計算値 : 4 6 2 . 8 6 、実測値 : 4 6 3 . 0 。

【 0 2 0 5 】

i v) 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 A) の調製

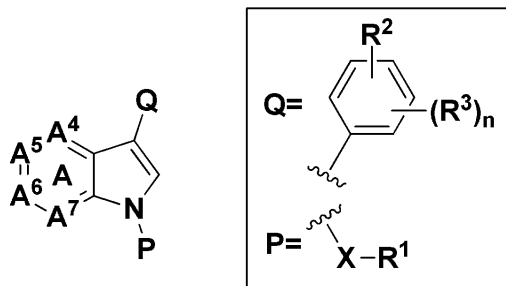
THF (2 0 m l) および H_2O (5 m l) 中のメチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエート (C - 4) (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の溶液に LiOH (4 8 m g 、 3 . 0 m m o l) を添加した。混合溶液を室温で 1 6 時間撹拌し、水 (3 0 m l) で希釈して、2 M HCl で酸性化した。混合物を EA (2 0 m l \times 3) で抽出し、乾燥して、濃縮した。残留物を分取 HPLC (ACN / H_2O) によって精製し、表題化合物 2 A (7 9 . 4 m g 、 収率 : 8 2 . 3 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 8 . 6 1 (1 H , d) , 8 . 5 2 (1 H , d) , 8 . 3 2 (1 H , t) , 7 . 9 1 (3 H , t) , 7 . 8 2 (1 H , 2) , 7 . 7 0 (2 H , m) , 7 . 5 3 (1 H , m) , 5 . 8 1 (2 H , s) 。

【 0 2 0 6 】

表 2 に示す以下の実施例は、スキーム C 中の実施例 2 A について記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【 表 3 】

表 2



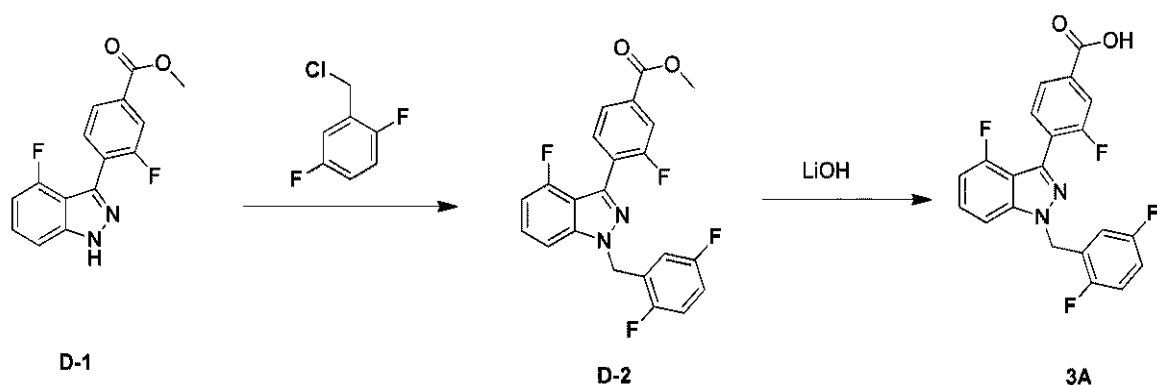
	化学名	A 環	P	Q	LCMS[M + H] ⁺ 実測値
2B	4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸				449

【 0 2 0 7 】

[実施例 3 A]

3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 (3 A) の調製

【化 3 9】
スキーム D



10

【0208】

i) メチル 4 - (1 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエート (D - 2) の調製

2 , 5 - ジフルオロベンジルクロリド (Aldrich) (25 . 6 mg、0 . 15 mmol) を含むバイアルに炭酸セシウムの固体部分 (85 mg、0 . 262 mmol)、次いで DMF (0 . 5 mL) を添加した。これに DMF (0 . 5 mL) 中のメチル 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾエート (D - 1) (28 mg、0 . 097 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で 14 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物を次の段階に進めた。LCMS (ESI) $C_{22}H_{15}F_4N_2O_2$ [M+H]⁺ の計算値：415、実測値：415。

20

【0209】

ii) 3 - フルオロ - 4 - [4 - フルオロ - 1 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 (3 A) の調製

メチル 4 - (1 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエートをメタノール (D - 2) (0 . 25 mL) および THF (0 . 5 mL) に溶解した後、1 N 水酸化リチウムの溶液 (0 . 253 mL、0 . 253 mmol) を添加した。反応物を室温で 14 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。DMSO (1 . 2 mL) を添加して粗試料を溶解し、この物質をマストリガー分取 HPLC (CH_3CN/H_2O) によって精製して、表題化合物 15 . 6 mg (26 %) を得た。LCMS (ESI) $C_{21}H_{12}F_4N_2O_2$ [M+H]⁺ の計算値：400、実測値：401。¹H NMR (600 MHz, DMSO) 7 . 85 (d, J = 7 . 9, 1 H), 7 . 77 (d, J = 10 . 3, 1 H), 7 . 72 (t, J = 7 . 5, 1 H), 7 . 65 (d, J = 8 . 5, 1 H), 7 . 46 (m, J = 8 . 1, 13 . 0, 1 H), 7 . 27 (m, J = 4 . 5, 9 . 2, 1 H), 7 . 19 (m, J = 6 . 4, 10 . 6, 1 H), 7 . 08 (m, 1 H), 6 . 98 (dd, J = 7 . 8, 10 . 8, 1 H), 5 . 78 (s, 2 H), 2 . 47 (s, 1 H)。

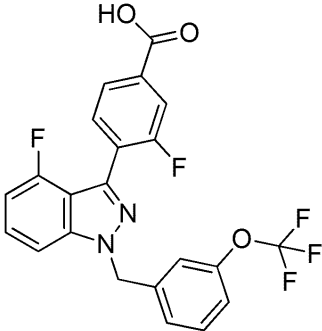
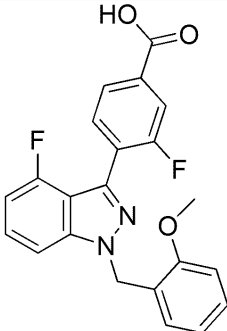
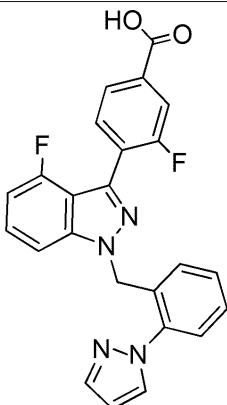
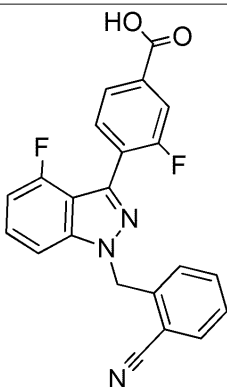
30

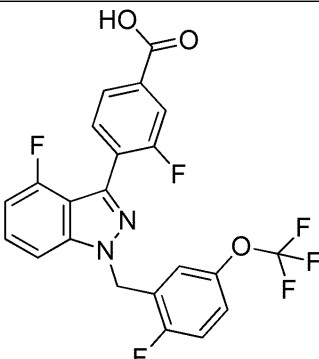
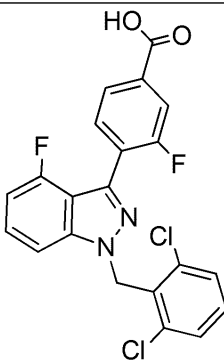
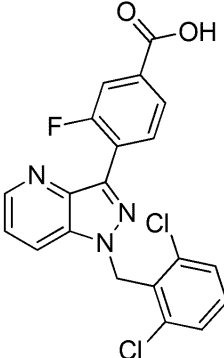
【0210】

表 3 に示す以下の実施例は、スキーム D 中の実施例 3 A について記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

40

【表 4】
表 3

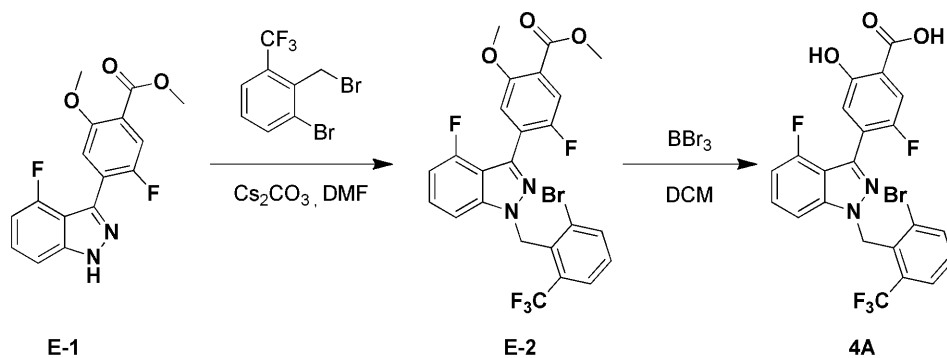
	化学名	構造	LCMS[M +H] ⁺ 実測値	
3B	3-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸		449	10
3C	3-フルオロ-4-[4-フルオロ-1-(2-メトキシベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]安息香酸		395	20
3D	3-フルオロ-4-{4-フルオロ-1-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-1H-インダゾール-3-イル}安息香酸		431	30
3E	4-[1-(2-シアノベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル]-3-フルオロ安息香酸		390	40

3F	3-フルオロ-4-{4-フルオロ-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-インダゾール-3-イル}安息香酸		467
3G	4-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル]-3-フルオロ安息香酸		433
3H	4-(1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-3-フルオロ安息香酸		416

【実施例 4 A】

4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (4 A) の調製【化 4 0】

スキーム E



【0211】

i) メチル 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (E - 2) の調製

DMF (1 0 m L) 中のメチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール

ル - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (E - 1) (954 mg、3 mmol) の溶液に 1 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1 g、3.14 mmol) および Cs_2CO_3 (1.96 g、6 mmol) を添加した。混合物を 10 で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (15 mL) と DCM (15 mL) に分配した。水相を DCM (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE / EtOAc = 50 / 1) によって精製し、表題化合物 (800 mg、収率: 48%) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 555、実測値: 555。

【0212】

ii) 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (4A) の調製

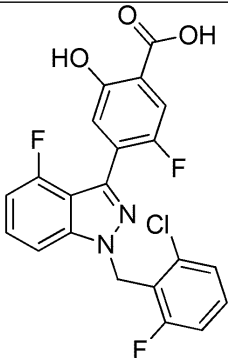
DCM (2 mL) 中のメチル 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (E - 2) (80 mg、0.14 mmol) の溶液に BBr_3 (0.14 mL、1.4 mmol) を -30 で添加した。混合物を 10 で 16 時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製し、表題化合物 (30 mg、収率: 39.5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 527、実測値: 527; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.44 - 7.56 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 10.6, 7.6$ Hz), 5.88 (2H, s), 3.37 (1H, s)。

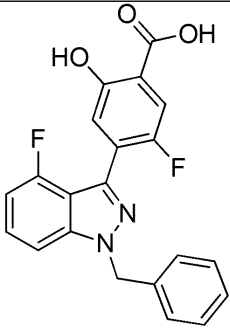
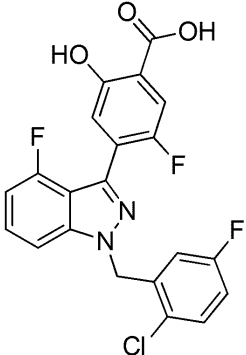
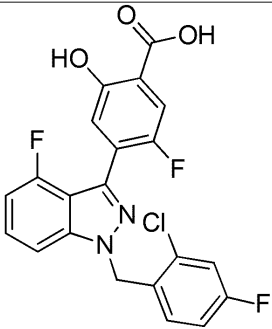
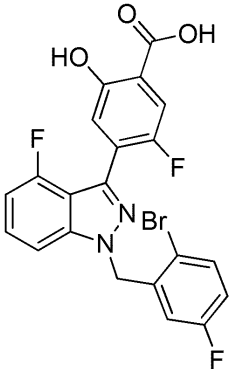
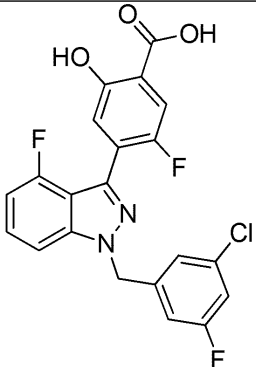
【0213】

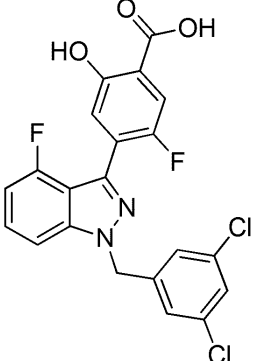
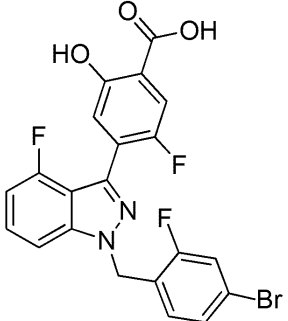
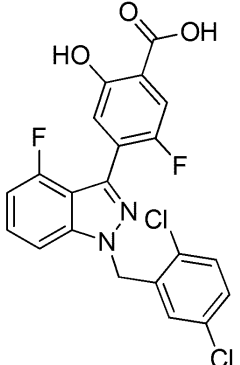
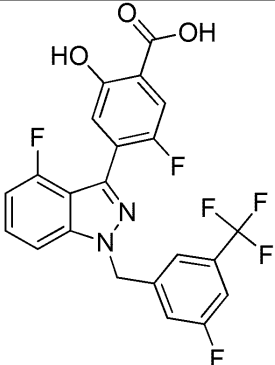
表 4 に示す以下の実施例は、スキーム E 中の実施例 4A について記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表 5】

表 4

	化学名	構造	LCMS[M + H] ⁺ 実測値
4B	4-(1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		433

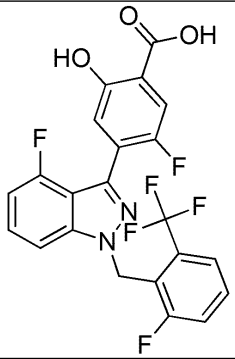
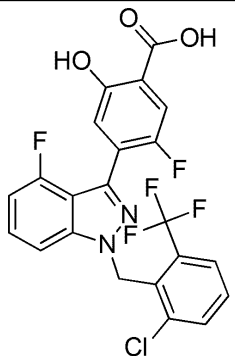
4C	4-(1-ベンジル-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		381	10 20 30 40
4D	4-(1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		433	
4E	4-(1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		433	
4F	4-(1-(2-ブロモ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		477	
4g	4-(1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		433	

4H	4-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		449
4I	4-(1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		477
4J	4-(1-(2, 5-ジクロロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		449
4K	5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸		467

10

20

30

4L	5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸		467
4M	4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		483

10

【 0 2 1 4 】

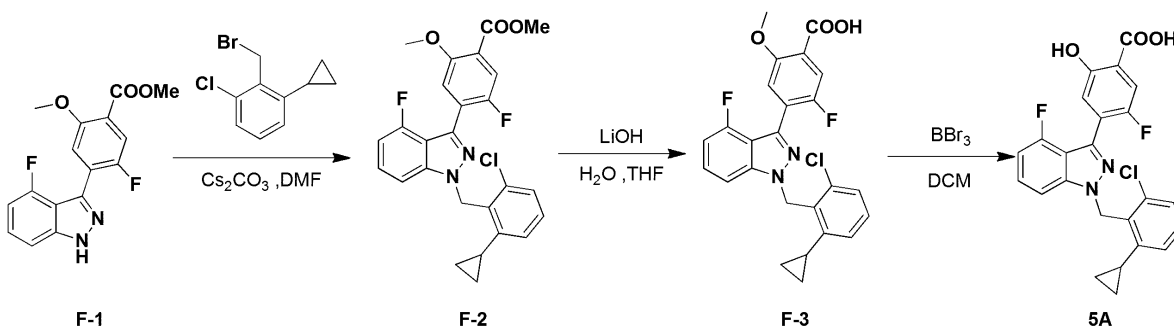
20

[実施例 5 A]

4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (5 A) の調製

【 化 4 1 】

スキーム F



30

【 0 2 1 5 】

i) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (F - 2) の調製

DMF (2 mL) 中のメチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (F - 1) (130 mg、0.41 mmol) の溶液に 2 - (ブロモメチル) - 1 - クロロ - 3 - シクロプロピルベンゼン (120 mg、0.49 mmol) および Cs_2CO_3 (267 mg、0.82 mmol) を添加した。混合物を 10 で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (5 mL) と DCM (5 mL) に分配した。水層を DCM (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製し、表題化合物 (80 mg、収率 : 41%) を得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrCl}$ [M+H]⁺ の計算値 : 483、実測値 : 483。

40

【 0 2 1 6 】

ii) 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸 (F - 3) の調製

50

THF (2 mL) 中の 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸 (F - 2) (80 mg、0.17 mmol) の溶液に LiOH (38 mg、1.6 mmol) および水 (1 mL) を添加した。混合物を 10 で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (10 mL) と DCM (10 mL) に分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製し、表題化合物 (60 mg、収率：77%) を得た。LCMS (ESI) C₂₅H₁₉ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ の計算値：469、実測値：469。

【0217】

iii) 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (5 A) の調製

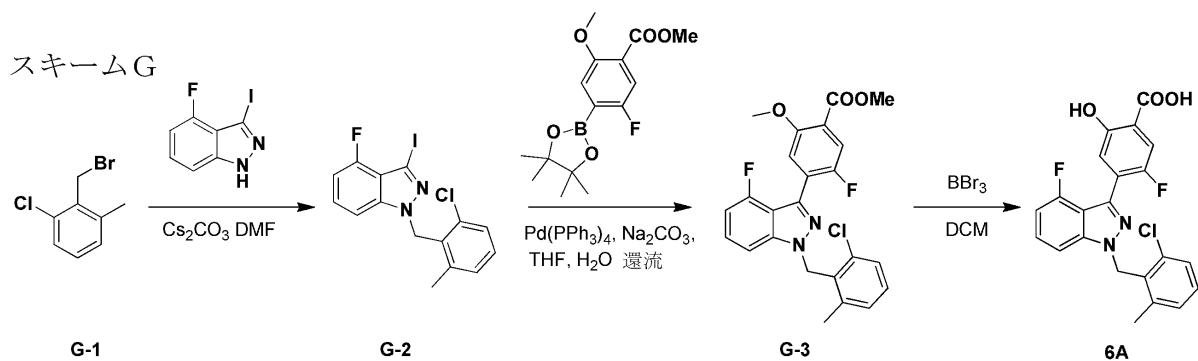
DCM (2 mL) 中の 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - シクロプロピルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸 (F - 3) (60 mg、0.13 mmol) の溶液に BBr₃ (0.12 mL、1.2 mmol) を - 70 で添加した。混合物を - 70 で 2 時間撹拌し、- 30 に温めて、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH = 8 に調整した。生じた混合物を水 (10 mL) と DCM (10 mL) に分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製し、表題化合物 (10 mg、収率：17.2%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) C₂₅H₁₉ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ の計算値：455、実測値：455；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.33 - 7.41 (3H, m), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.53 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.52 Hz), 6.83 - 6.88 (1H, m), 6.05 (2H, s), 2.09 - 2.14 (1H, m), 0.82 - 0.87 (2H, m), 0.60 - 0.67 (2H, m)。

【0218】

[実施例 6 A]

4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (6 A) の調製

【化 4 2】



【0219】

i) 1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール (G - 2) の調製

DMF 5 mL 中の 2 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 3 - メチルベンゼン (G - 1) (400 mg、1.5 mmol) の溶液に Cs₂CO₃ (960 mg、3 mmol) を添加した。混合物を 0 で 10 分間撹拌し、次に 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール (436 mg、2 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。生じた混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE / EtOAc = 20 / 1)

によって精製し、表題化合物 (300 mg、収率：45%) を得た。LCMS (ESI) $C_{15}H_{11}ClFIN_2 [M+H]^+$ の計算値：400、実測値：400。

【0220】

ii) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (G - 3) の調製
THF / H_2O (4 / 1) 10 mL 中の 1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1H - インダゾール (G - 2) (300 mg、0.75 mmol) の溶液にメチル 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (310 mg、1 mmol)、炭酸ナトリウム (530 mg、5 mmol) を添加した。混合物を N_2 で脱気し、Pd (PPh₃)₄ (100 mg、0.1 mmol) を一度に添加した。この添加後、混合物を N_2 下で3時間還流撹拌した。生じた混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE / EtOAc = 10 / 1) によって精製して、表題化合物 (80 mg、収率：23%) を得た。LCMS (ESI) $C_{24}H_{19}ClF_2N_2O_3 [M+H]^+$ の計算値：457、実測値：457。

【0221】

iii) 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (6A) の調製

無水DCM 5 mL 中のメチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - メチルベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (G - 3) (80 mg、0.02 mmol) の溶液に BBR_3 (150 mg、0.6 mmol) を -30 で滴下し、次に混合物を室温で18時間撹拌した。生じた混合物を MeOH (10 mL) でクエンチングし、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製し、表題化合物 (25 mg、33%) を得た。LCMS (ESI) $C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_3 [M+H]^+$ の計算値：429、実測値：429；¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.64 (1H, d, $J = 10.04$ Hz), 7.37 - 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.53$ Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 5.52$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 10.29, 7.28$ Hz), 5.84 (2H, s), 2.43 (3H, s)。

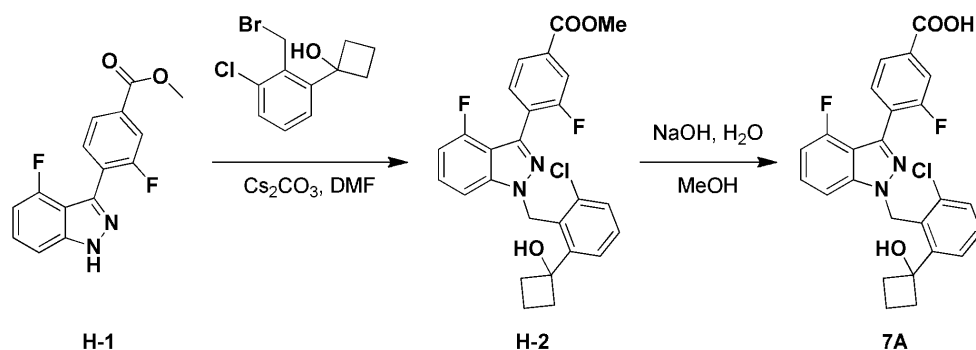
【0222】

[実施例7A]

4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (7A) の調製

【化43】

スキームH



【0223】

i) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエート (H - 2

) の調製

DMF (2 mL) 中のメチル 3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンゾエート (H - 1) (30 mg、0.1 mmol) および 1 - (2 - (プロモメチル) - 3 - クロロフェニル) シクロブタノール (33 mg、0.12 mmol) の溶液に Cs_2CO_3 (65 mg、0.2 mmol) を添加した。混合物を 5 で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製して、表題化合物 (15 mg、収率: 30%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [M + H]⁺ の計算値: 483、実測値: 483。

【0224】

ii) 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (7A) の調製

MeOH (2 mL) 中のメチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾエート (H - 2) (15 mg、0.03 mmol) の溶液に、水 (0.5 mL) 中の NaOH (24 mg、0.6 mmol) の溶液を 5 で添加した。混合物を 40 で 16 時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製して、表題化合物 (2 mg、収率: 13.6%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [M + H]⁺ の計算値: 469、実測値: 469; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.56 - 7.34 (5H, m), 6.90 (1H, dd, J = 7.8, 10.8 Hz), 5.90 (2H, s), 3.37 (1H, br s), 2.87 - 2.77 (2H, m), 2.48 - 2.37 (2H, m), 2.22 - 2.12 (1H, m), 1.80 - 1.69 (1H, m)。

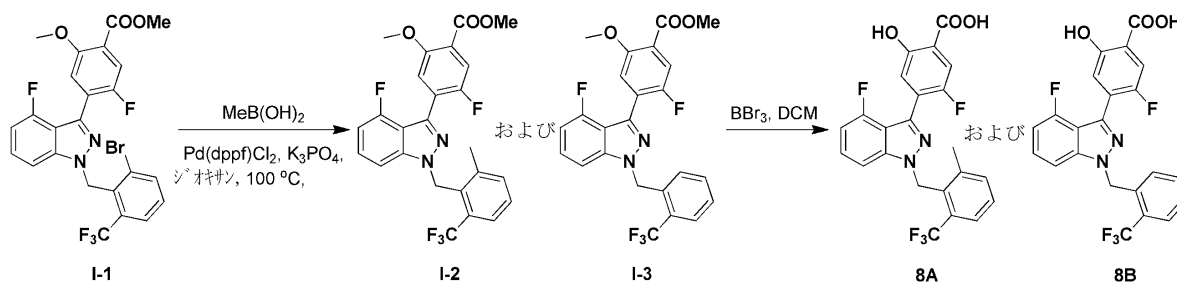
【0225】

[実施例 8A および 8B]

5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (8A) および 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (8B) の調製

【化 44】

スキーム I



【0226】

i) メチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (I - 2) および メチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (I - 3) の調製

1, 4 - ジオキサン (3 mL) および H₂O (0.5 mL) 中のメチル 4 - (1 - (2 - プロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (I - 1) (100 mg、0.

18 mmol) の溶液に $\text{MeB}(\text{OH})_2$ (41 mg、0.9 mmol)、 K_3PO_4 (153 mg、0.72 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg) を添加した。混合物を 100 で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製して、メチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (I - 2) (40 mg、収率：45%) およびメチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (I - 3) (10 mg、収率：12%) を白色固体として得た。

【0227】

I - 1 : LCMS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：491、実測値：491。

【0228】

I - 2 : LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：477、実測値：477。

【0229】

ii) 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (8A) の調製

DCM (2 mL) 中のメチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (I - 2) (40 mg、0.08 mmol) の溶液に BBr_3 (0.12 mL、1.2 mmol) を -30 で添加した。混合物を 10 で 16 時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によって精製し、表題化合物 (7 mg、収率：18.9%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値：463、実測値：463； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.68 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45 - 7.52 (2 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m), 7.31 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.85 - 6.90 (1 H, m), 5.79 (2 H, s), 2.2 (3 H, s)。MS (ESI) m/z : 463 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0230】

5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (8B) を、上述したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【0231】

[実施例 9A]

4 - (1 - (2 - エチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (9A) の調製

10

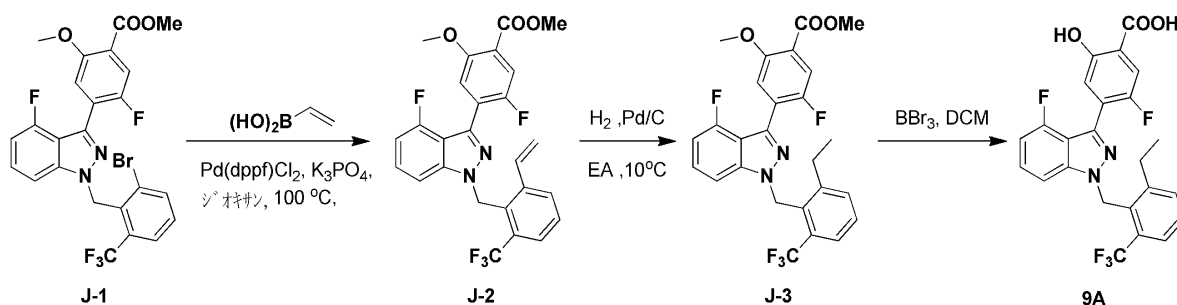
20

30

40

【化 4 5】

スキームJ



10

【 0 2 3 2】

i) メチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (J - 2) の調製

1, 4 - ジオキサン (3 mL) および H_2O (0.5 mL) 中のメチル 4 - (1 - (2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (J - 1) (100 mg、0.18 mmol) の溶液にビニル硼酸 (41 mg、0.9 mmol)、 K_3PO_4 (153 mg、0.72 mmol) および Pd(dppf)Cl_2 (5 mg、触媒) を添加した。混合物を 100 で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製して、表題化合物 (40 mg、収率 : 44 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ [M + H] $^+$ の計算値 : 503、実測値 : 503。

20

【 0 2 3 3】

ii) メチル 4 - (1 - (2 - エチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (J - 3) の調製

EtOAc (3 mL) 中のメチル 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルベンジル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート (J - 2) (40 mg、0.08 mmol) の溶液に Pd / C (100 mg、湿重量) を添加した。混合物を減圧下で脱気し、 H_2 バルーンでパージした。混合物を 10 で 3 時間撹拌し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 5 / 1) によって精製して、表題化合物 (30 mg、収率 : 75 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ [M + H] $^+$ の計算値 : 505、実測値 : 505。

30

【 0 2 3 4】

iii) 4 - (1 - (2 - エチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (9A) の調製

DCM (2 mL) 中のメチル 4 - (1 - (2 - エチル - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (J - 3) (30 mg、0.06 mmol) の溶液に BBr_3 (0.12 mL、1.2 mmol) を - 30 で添加した。混合物を 10 で 16 時間撹拌した。生じた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75 % トリフルオロ酢酸) によって精製し、表題化合物 (5 mg、収率 : 17.8 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ [M + H] $^+$ の計算値 : 477、実測値 : 477 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.70 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 - 7.62 (2 H, m), 7.39 (1 H, br s), 7.30 (1 H, d, J = 8.53 Hz), 6.89 (2 H, d, J = 15.6 Hz)

40

50

z), 5.79 - 5.86 (2H, m), 2.68 (2H, s), 0.90 - 0.97 (3H, m)。

【0235】

表5に示す以下の実施例は、プロパ-1-エン-2-イルボロン酸をビニルボロン酸の代わりに用い、スキームJ中の実施例9Aについて記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表6】

表5

	化学名	構造	LCMS[M+H] ⁺ 実測値
9B	4-(1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		491

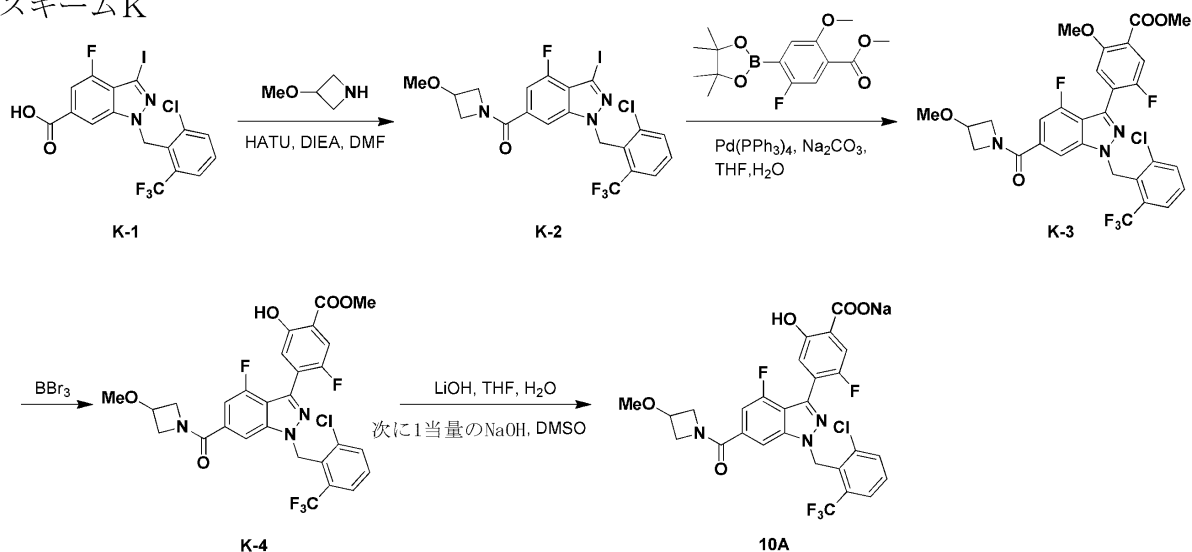
【0236】

[実施例10A]

ナトリウム4-(1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-6-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾエート(10A)の調製

【化46】

スキームK



【0237】

i) (1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(K-2)の調製

DMF(10mL)中の1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-6-カルボン酸(K-1)(500mg、1mmol)、HATU(456mg、1.2mmol)および3-メトキシアゼチ

ジンヒドロクロリド (246 mg、2 mmol) の混合物に DIEA (387 mg、3 mmol) を添加した。混合物を 40 で 3 時間攪拌し、次に H₂O (50 mL) に注ぎ入れた。沈殿した固体をろ過によって収集し、水 (20 mL × 5) で洗浄して、減圧下で乾燥し、さらに精製することなく表題化合物 (543 mg、95.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) C₂₀H₁₅ClF₄IN₃O₂ [M+H]⁺ の計算値: 568、実測値: 568。

【0238】

iii) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (K - 3) の調製

THF (12 mL) および H₂O (3 mL) 中の (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (K - 2) (540 mg、0.952 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (115 mg、0.1 mmol)、Na₂CO₃ (254 mg、2.4 mmol) および メチル 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾエート (443 mg、1.43 mmol) の混合物を N₂ 下に 70 で 16 時間攪拌した。生じた混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を水 (50 mL × 2) および ブライン (80 mL) で連続的に洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/EtOAc = 1/1) によって精製し、表題化合物 (360 mg、収率: 60.7%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) C₂₉H₂₃ClF₅N₃O₅ [M+H]⁺ の計算値: 624、実測値: 624。

【0239】

iii) メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート (K - 4) の調製

DCM (3 mL) 中の メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート (K - 3) (180 mg、0.29 mmol) の溶液に、DCM (2 mL) 中の BBr₃ (145 mg、0.578 mmol) の溶液を N₂ 下に 0 で添加した。溶液を 0 で 30 分間攪拌し、MeOH (2 mL) でクエンチングして、減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を水 (30 mL × 3) および ブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で濃縮し、さらに精製することなく表題化合物の粗生成物 (180 mg) を得た。LCMS (ESI) C₂₈H₂₁ClF₅N₃O₅ [M+H]⁺ の計算値: 610、実測値: 610。

【0240】

iv) ナトリウム 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート (10A) の調製

THF (4 mL) 中の メチル 4 - (1 - (2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンゾエート (K - 4) (180 mg、0.3 mmol) の溶液に H₂O (1 mL) 中の LiOH (42 mg、1.06 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、H₂O (10 mL) で希釈して、EtOAc (30 mL × 2) で洗浄した。次に水層を pH = 4 に酸性化し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を水 (50 mL × 2) および ブライン (80 mL) で連続的に洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル + 水中 0.75% トリフルオロ酢酸) によってさら

に精製し、遊離酸（20 mg、収率：11.2%）を白色固体として得た。次にDMSO（2 mL）中の遊離酸（20 mg、0.034 mmol）の溶液にNaOHの溶液（0.5 M、0.067 mL、0.034 mmol）を添加した。その後混合物を室温で30分間撹拌した。固体を完全に溶解した後、溶液をろ過し、ろ液を凍結乾燥で濃縮乾固して、表題化合物（9.5 mg、収率：45.2%）を白色固体として得た。遊離酸に関して：LCMS（ESI） $C_{27}H_{19}ClF_5N_3O_5$ [M+H]⁺の計算値：596、実測値：596；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） 3.26（3H，s），3.91（1H，d，J = 8.03 Hz），4.25 - 4.38（3H，m），4.56（1H，br s），5.93（2H，s），6.62（1H，d，J = 6.02 Hz），7.18（1H，d，J = 11.04 Hz），7.47（1H，d，J = 10.04 Hz），7.64 - 7.72（1H，m），7.89（2H，d，J = 8.03 Hz），8.05（s，1H）。

【0241】

表6に示す以下の実施例は、スキームK中の実施例10Aについて記載したのと同様の手順に従って調製し、前記手順は本開示を考慮して有機合成の当業者によって達成され得る。

【表7】

表6

	化学名	構造	LCMS[M+H] ⁺ 実測値
10B	4-(6-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸		566
10C	4-(6-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-3-フルオロ安息香酸		550

【0242】

生物学的アッセイ

本発明の化合物はROR T活性を阻害する。ROR T活性の活性化は、例えば生化学的TR-FRETアッセイを用いて測定することができる。そのようなアッセイでは、補因子由来ペプチドとヒトROR T-リガンド結合ドメイン（LBD）との相互作用を測定することができる。TR-FRET技術は、補因子由来ペプチドの存在下で、リガン

ドとLBDとの相互作用に関する情報を与える高感度生化学的近接アッセイである (Zhou et al., Methods 25:54-61, 2001)。

【0243】

ROR-Tの新規アンタゴニストを同定するため、ROR-TとそのコアクチベータペプチドSRC1₁₋₂との相互作用を用いるアッセイを開発した。このペプチドは、LXXLL (配列番号: 1) (例えばNRボックス) モチーフとのその相互作用を通してROR-Tへのコアクチベータの動員を模倣する (Xie et al., J. Immunol. 175:3800-09, 2005; Kurebayashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315:919-27, 2004; Jin et al., Mol. Endocrinology 24:923-29, 2010)。ROR-リガンド結合ドメインTR-FRETアッセイを以下のプロトコルに従って実施した。

10

【0244】

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

20

【0245】

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

【0246】

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

30

【0247】

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

【0248】

生物学的データ

以下の表は、本発明に関して開示された生物学的データを一覧で示す。

40

【表 8】

実施例	Fret IC ₅₀ (nM)
1A	142
1B	2293
1C	39
1D	65
1E	219
1F	1553
1G	725
1H	358
1I	8228
1J	>10000
1K	>10000
1L	2122
1M	3102
1N	>10000
1O	1188
1P	>10000
1Q	3792
1R	4306
1S	3708
1T	1916
1U	9120
1V	2170
1W	4199
1X	3264
1Y	599

10

20

1Z	380
1AA	4
2A	283
2B	33
3A	4855
3B	7174
3C	1375
3D	2735
3E	959
3F	3861
3G	89
3H	775
4A	4
4B	72
4C	4443
4D	497
4E	659
4F	211
4G	345
4H	323
4I	1338
4J	531
4M	13
4K	3350
4L	15
5A	30
6A	24
7A	380
8A	15
8B	93
9A	175
9B	17
10A	4
10B	1
10C	3

10

20

30

【配列表】

0006411345000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/16
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
			A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 P 37/06

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 バー, ケネス, ジエイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 6、ボストン、コモンウエルス・アベニュー・2 6
1、ナンバー・7
- (72)発明者 ビエンストック, コーレイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 6 0、ナティック、ホームワード・レーン・2 6
- (72)発明者 マクリン, ジョン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 4 6、ブルックライン、ワシントン・ストリート・4
3 1、ユニット・4
- (72)発明者 ジャーン, ホーンジュイン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 6 0、ニュートン、タウン・ハウス・ドライブ・8
- (72)発明者 ベレシス, リチャード, トーマス
中華人民共和国、シヤンハイ・2 0 0 0 4 0、シメン・セカンド・ロード・2 5 0 4、ビルディン
グ・1、アパートメント・2 5 0 4
- (72)発明者 アンソニー, ネビル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 5 3 2、ノースバラ、ローレンス・ストリート・5 2
- (72)発明者 ラポインテ, ブレア
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3
- (72)発明者 サイアメツタ, ヌンジオ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・
3 3

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 1 4 3 7 2 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 6 3 1 3 (W O , A 1)
国際公開第 9 6 / 0 3 7 4 6 7 (W O , A 1)
特開 2 0 0 5 - 2 6 3 8 0 2 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 0 3 6 5 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 4 7 4 4 (W O , A 2)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 5 5 6 5 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 4 5 1 8 (U S , A 1)
Lee, Fang-Yu et al. , Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents , Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 1 年 , 44(22) , pp. 3746-3749
Chen, Hua-Sin et al. , Synthesis and antiplatelet activity of ethyl 4-(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)benzoate (YD-3) derivatives , Bioorganic & Medicinal Chemistry , 2 0 0 8 年 , 16 (3) , pp. 1262-1278
REGISTRY(STN)[online] , 登録日 : 2004.10.13 , 検索日 : 2017.04.24 , CAS登録番号 : 762220-25-7

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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