

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7340680号
(P7340680)

(45)発行日 令和5年9月7日(2023.9.7)

(24)登録日 令和5年8月30日(2023.8.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 8 E

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 15 (全71頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-500996(P2022-500996)

(86)(22)出願日 令和2年7月10日(2020.7.10)

(65)公表番号 特表2022-540464(P2022-540464
A)

(43)公表日 令和4年9月15日(2022.9.15)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/101369

(87)国際公開番号 WO2021/004533

(87)国際公開日 令和3年1月14日(2021.1.14)

審査請求日 令和4年3月3日(2022.3.3)

(31)優先権主張番号 201910619602.8

(32)優先日 令和1年7月10日(2019.7.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201911240843.8

(32)優先日 令和1年12月6日(2019.12.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 516304780

メッドシャイン ディスカバリー インコ
ーポレイテッド

中華人民共和国, ジャンス 2 1 0 0 3

2, ナンジン, ジャンベイ ニュー ディ

ストリクト, ガオシン ロード ナンバー

9, ルーム 2 1 8

(74)代理人 110000578

名古屋国際弁理士法人

(72)発明者 ワン ジエンフェイ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハ

イ ブードン ニュー エリア フーテジョ

ン ロード 2 8 8

(72)発明者 タン ハイジョン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハ

最終頁に続く

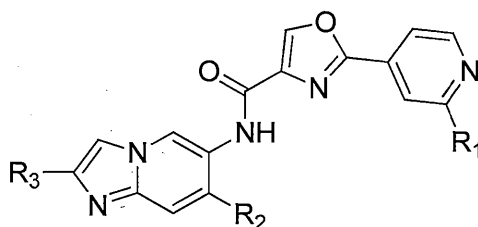
(54)【発明の名称】 I R A K 4 及び B T K マルチターゲット阻害剤としてのオキサゾール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1】



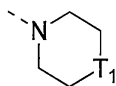
(II)

(ここで、

R₁はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁–6アルキル、シクロプロピル、及び–C(=O)–NH₂であり、前記C₁–6アルキル、シクロプロピル、及び–C(=O)–NH₂は1、2又は3個のR_aで任意に置換され；

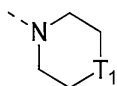
R₂はチエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、及び

【化 2】



から選択され、前記チエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、及び

【化 3】



は 1、2、3、4 又は 5 個の R_b で任意に置換され；

T_1 は CH_2 、 NH 及び O から選択され；

R_3 は C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルは 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換され；

R_a はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CN から選択され；

R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキル、及び $-C(=O)-NH_2$ から選択され、前記 OH 、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-NH_2$ は 1、2 又は 3 個の R で任意に置換され；

R_c はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 $COOH$ 及び $-SO_2CH_3$ から選択され；

R はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CH_3 から選択される。）

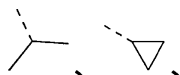
【請求項 2】

R_1 は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル及び $-C(=O)-NH_2$ から選択され、前記 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、及び $-C(=O)-NH_2$ は 1、2 又は 3 個の R_a で任意に置換される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_1 は CN 、 CH_3 、 CF_3 、

【化 4】



及び $-C(=O)-NH_2$ から選択される、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 H_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $COOH$ 、

10

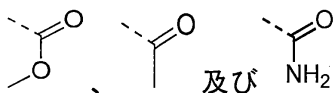
20

30

40

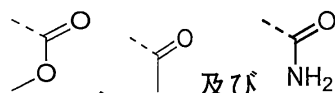
50

【化 5】



から選択され、前記OH、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(C₂H₅)₂、

【化 6】

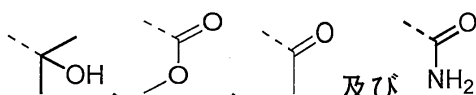


は1、2又は3個のRで任意に置換される、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_bはそれぞれ独立してH、D、F、Cl、OH、OCH₃、CN、CH₃、CH₂OH、CH₂NH₂、COOH、

【化 7】

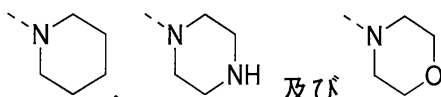


から選択される、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

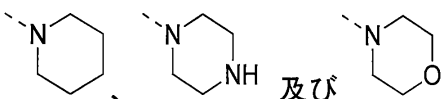
R₂はチエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【化 8】



から選択され、前記チエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【化 9】



は1、2、3、4又は5個のR_bで任意に置換される、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R₂は

10

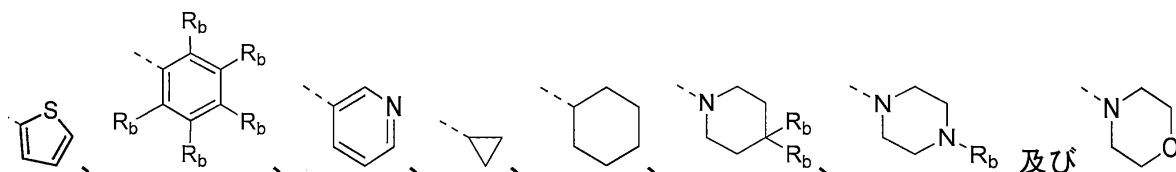
20

30

40

50

【化 10】

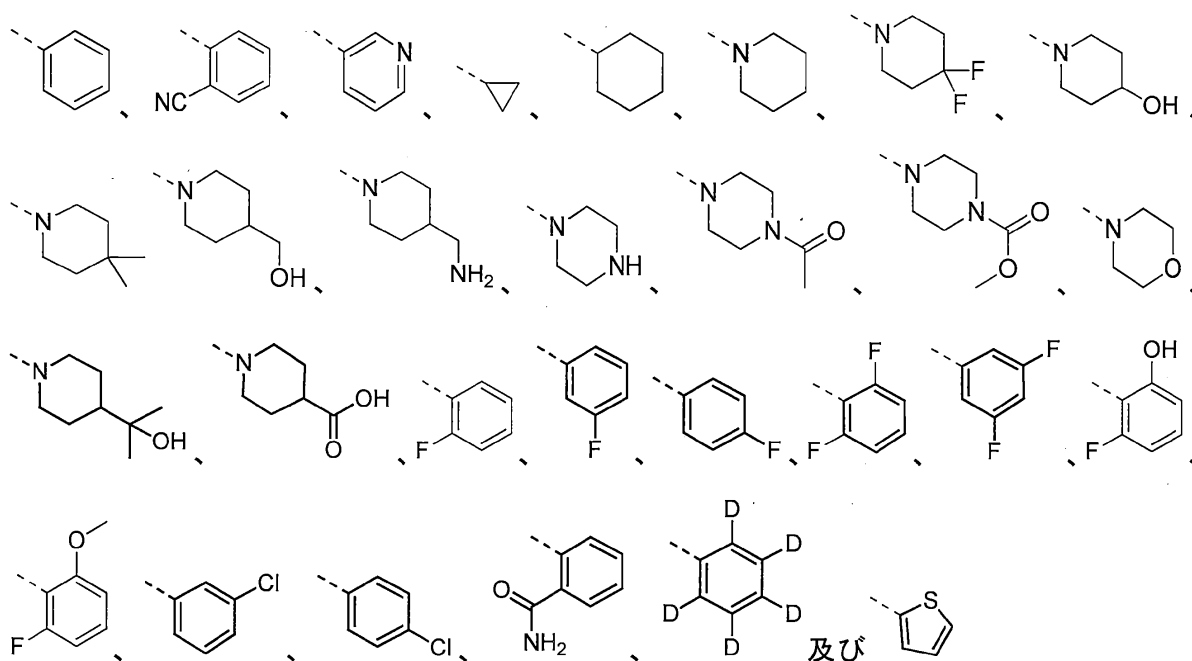


から選択される、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R₂ は

【化 11】



から選択される、請求項 1 又は 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R₃ は C₂ - 5 アルキルから選択され、前記 C₂ - 5 アルキルは 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R₃ は CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂ 及び CH₂CH₂CH(CH₃)₂ から選択され、前記 CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂ 及び CH₂CH₂CH(CH₃)₂ は 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換される、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R₃ は

10

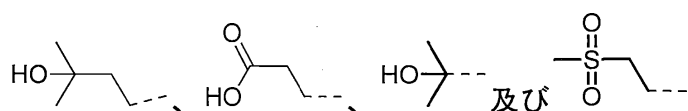
20

30

40

50

【化 1 2】

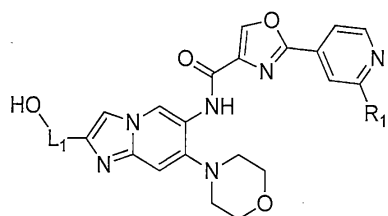


から選択される、請求項 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

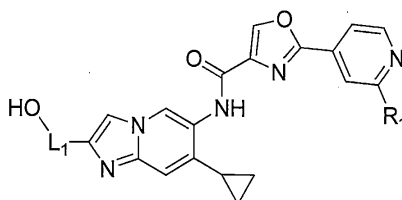
【請求項 1 2】

下記から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

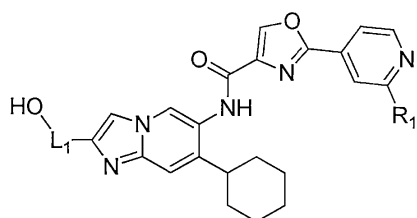
【化 1 3】



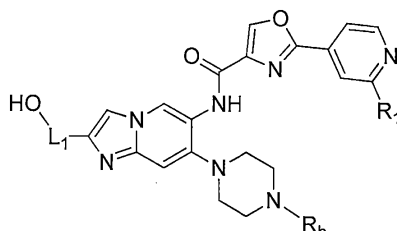
(I-2)



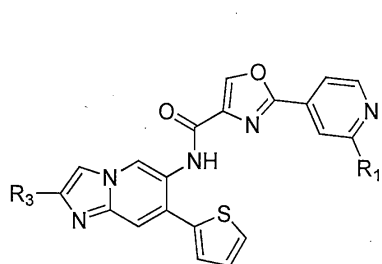
(I-3)



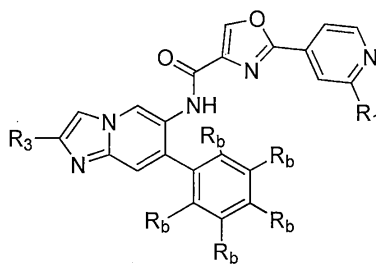
(II-1)



(II-3)

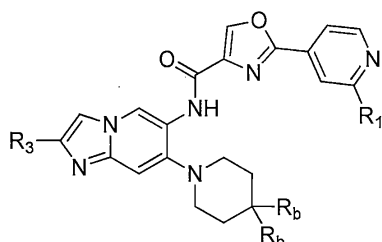


(III-1)



(III-2)

及び



(III-3)

(ここで、L₁はC₂～5アルキルから選択され、R₁、R₃及びR_bは請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載された通りである。)

【請求項 1 3】

下記式で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

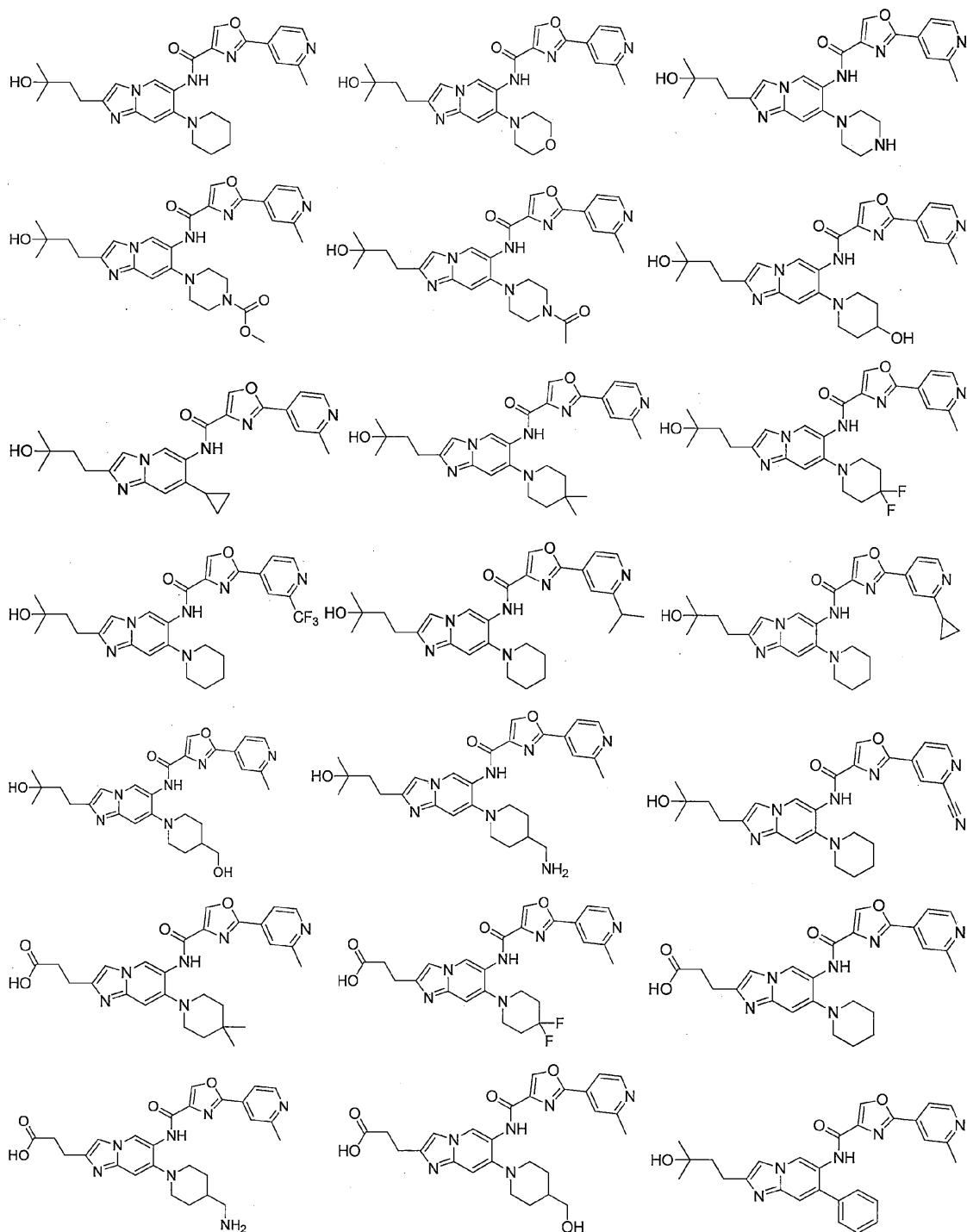
20

30

40

50

【化 1 4】



10

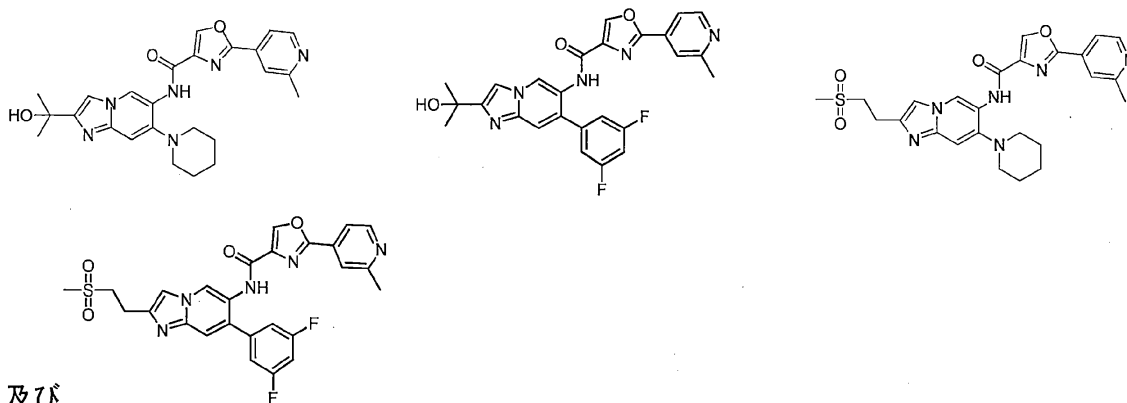
20

30

40

50





10

【請求項 14】

活性成分として治療有効量の請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 15】

IRAK4 及び BTK に関連する疾患を治療する医薬の製造における、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは請求項 14 に記載の医薬組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は以下の優先権を主張する：

CN201910619602.8、出願日は2019年7月10日であり；

CN201911240843.8、出願日は2019年12月6日であり；

CN202010470469.7、出願日は2020年5月28日である。

【0002】

【技術分野】

本発明はIRAK4 及び BTK のマルチターゲット阻害剤、並びにIRAK4 及び BTK に関連する疾患を治療する医薬の製造におけるその使用に関する。具体的に、式 (II) で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩に関する。

30

【0003】

【背景技術】

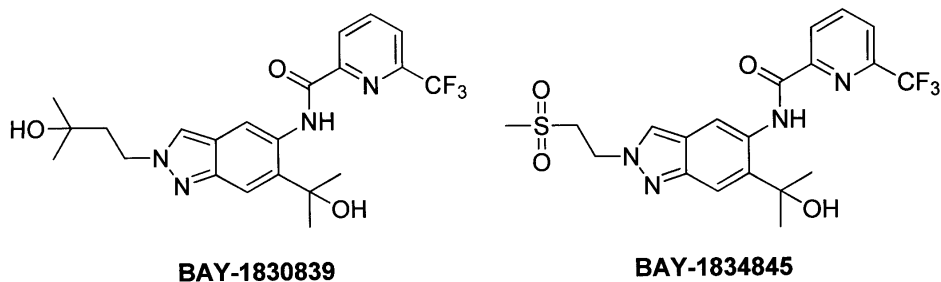
インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) は、セリン／スレオニン特異的プロテインキナーゼであり、チロシンキナーゼ (TLK) ファミリーのメンバーに属し、インターロイキン-1、18、33 受容体及び Toll 様受容体が関与する自然免疫応答の重要なノードである。細胞外シグナル伝達分子がインターロイキン受容体又は Toll 様受容体に結合した後、動員して MyD88 : IRAK4 : IRAK1/2 ポリタンパク質複合体を形成し、IRAK1/2 のリン酸化を引き起こし、一連の下流シグナル伝達を仲介し、それによって p38、JNK 及び NF-κB シグナル伝達経路を活性化させ、最終的に炎症性サイトカインの発現を引き起こす。臨床病理学的研究は、IRAK4 突然変異を持つ個人は慢性肺疾患、炎症性腸疾患に対して保護効果を持っていることを示した。IRAK4 の欠陥自体は致命的ではなく、個人は成人期まで生き残ることができ、感染のリスクは年齢とともに減少する。従って、IRAK4 は重要な治療標的となり、炎症性疾患、免疫疾患、腫瘍性疾患等の様々な疾患の治療に広く使用できる。以下の図のように、BAY-1830839 と BAY-1834845 はバイエル社が開発した小分子 IRAK4 阻害剤であり、現在、免疫疾患と腫瘍性疾患の臨床研究は既に行われていた。

40

【0004】

50

【化1】



10

【0005】

活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）は、非常に攻撃的で予後効果が不良なDLBCLであり、通常、B細胞受容体（BCR）経路と骨髓性分化因子88（MyD88）経路の異常で現れ、これにより、核因子κBタンパク質（NF-κB）シグナル伝達経路の持続的な活性化を引き起こす。CD79突然変異は、BCR経路でよく現れる異常な突然変異であり、イブルチニブなどのBTK阻害剤は、当該突然変異によって引き起こされるNF-κBシグナル伝達経路の異常な活性化を阻害でき、それによってABC-DLBCL細胞の増殖を阻害する。MyD88経路の異常は、約30%を占めるMyD88L265P点突然変異をメインとし、IRAK4阻害剤は、異常に活性化されたMyD88シグナル伝達経路を効果的にブロックでき、NF-κB経路の異常な活性化をさらにブロックする。ただし、MyD88L265P突然変異を有するABC-DLBCL患者は、異常なMyD88シグナル伝達経路を有するため、BCR阻害剤に対する反応が悪く、バイエル、ニンバス及びアストラゼネカの多量の研究データは、ABC-DLBCL異種移植動物モデルにおいてIRAK4阻害剤とBTK阻害剤の併用はイブルチニブの生体内有効性を大幅に向上できることを示している。BCR経路とMyD88経路の異常を同時に効果的に抑制できれば、ABC-DLBCLを治療するより効果的な経路であり、IRAK4とBTKの二重標的阻害剤の開発によりNF-κB経路の遮断において2倍の効果が得られ、薬理学的メカニズムの観点から、これは非常に効率的かつ効果的な戦略であり、ABC-DLBCL患者に潜在的に効果的な新しい治療法を提供する。

20

30

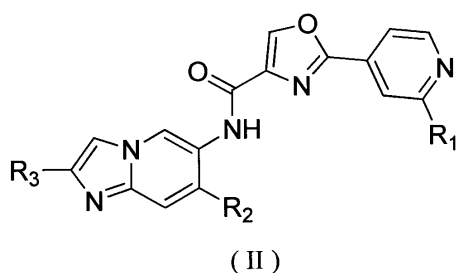
【0006】

【発明の開示】

本発明は式（II）で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【0007】

【化2】



40

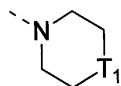
【0008】

ここで、

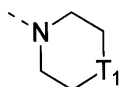
R₁はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁-6アルキル、シクロプロピル、及び-C(=O)-NH₂であり、前記C₁-6アルキル、シクロプロピル、及び-C(=O)-NH₂は1、2又は3個のR_aで任意に置換され；

50

R_2 はチエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、及び
 【0009】
 【化3】



から選択され、前記チエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、
 及び
 【0010】
 【化4】



は1、2、3、4又は5個の R_b で任意に置換され；
 【0011】

T_1 は CH_2 、 NH 及び O から選択され；

R_3 は C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルは1、2又は3個の R_c で
 任意に置換され；

R_a はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CN から選択され；

R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-3} アル
 キル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキ
 ル、及び $-C(=O)-NH_2$ から選択され、前記 OH 、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、 $-C$
 $(=O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-N$
 H_2 は任意に1、2又は3個の R で任意に置換され；

R_c はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 $COOH$ 及び $-SO_2CH_3$
 から選択され；

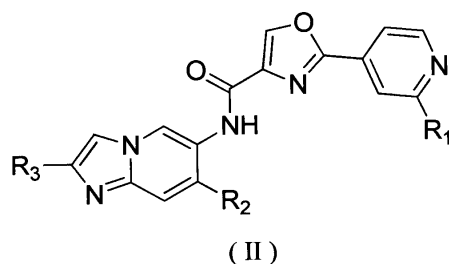
R はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CH_3 から選択される。

【0012】

本発明は式(II)で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩を提
 供し、

【0013】

【化5】

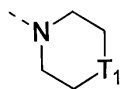


【0014】

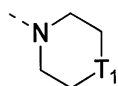
ここで、

R_1 は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-6} アルキル及びシクロプロ
 ピルであり、前記 C_{1-6} アルキル及びシクロプロピルは1、2又は3個の R_a で任意に置
 換され；

R_2 はチエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、及び
 【0015】
 【化6】



から選択され、前記チエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、
 及び
 【0016】
 【化7】



は1、2、3、4又は5個の R_b で任意に置換され；
 【0017】

T_1 は CH_2 、 NH 及び O から選択され；
 R_3 は C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルは1、2又は3個の R_c で
 任意に置換され；

R_a はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CN から選択され；
 R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-3} アル
 キル、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキルから選
 択され、前記 OH 、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル及び $-C$
 $(=O)-O-C_{1-3}$ アルキルは1、2又は3個の R で任意に置換され；

R_c はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 $COOH$ 及び $-SO_2CH_3$
 から選択され；

R はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CH_3 から選択される。

【0018】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 N
 H_2 、 CN 、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル及び $-C(=O)-NH_2$ から選択され、
 前記 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル及び $-C(=O)-NH_2$ は1、2又は3個の R_a
 で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

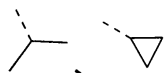
本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2
 、 CN 、 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及びシ
 クロプロピルは1、2又は3個の R_a で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された
 通りである。

【0019】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は CN 、 CH_3 、 CF_3 、

【0020】

【化8】



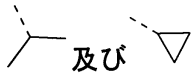
及び $-C(=O)-NH_2$ から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0021】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は CN 、 CH_3 、 CF_3 、

【0022】

【化 9】



から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

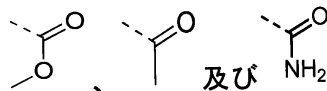
【0023】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $COOH$ 、

10

【0024】

【化 10】

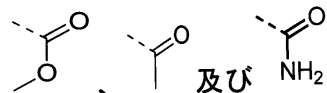


から選択され、前記 OH 、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、

【0025】

【化 11】

20



は 1、2 又は 3 個の R で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

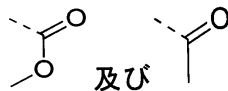
【0026】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $COOH$ 、

30

【0027】

【化 12】

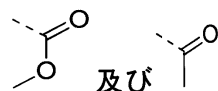


から選択され、前記 OH 、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、

【0028】

【化 13】

40



は 1、2 又は 3 個の R で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

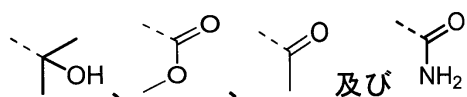
【0029】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b はそれぞれ独立して H 、 D 、 F 、 Cl 、 OH 、 OCH_3 、 CN 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $COOH$ 、

50

【0030】

【化14】



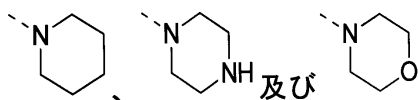
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0031】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 はチエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【0032】

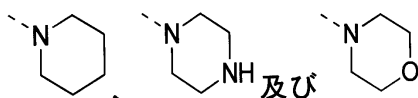
【化15】



から選択され、前記チエニル、フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【0033】

【化16】



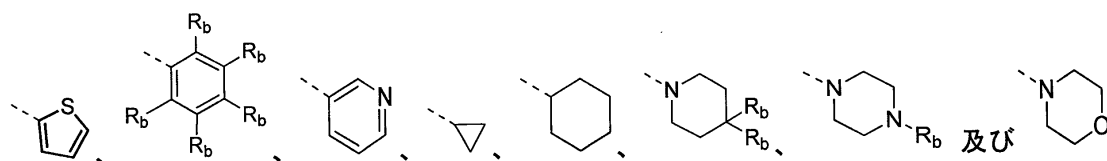
は1、2、3、4又は5個の R_b で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0034】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は

【0035】

【化17】



から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0036】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は

【0037】

10

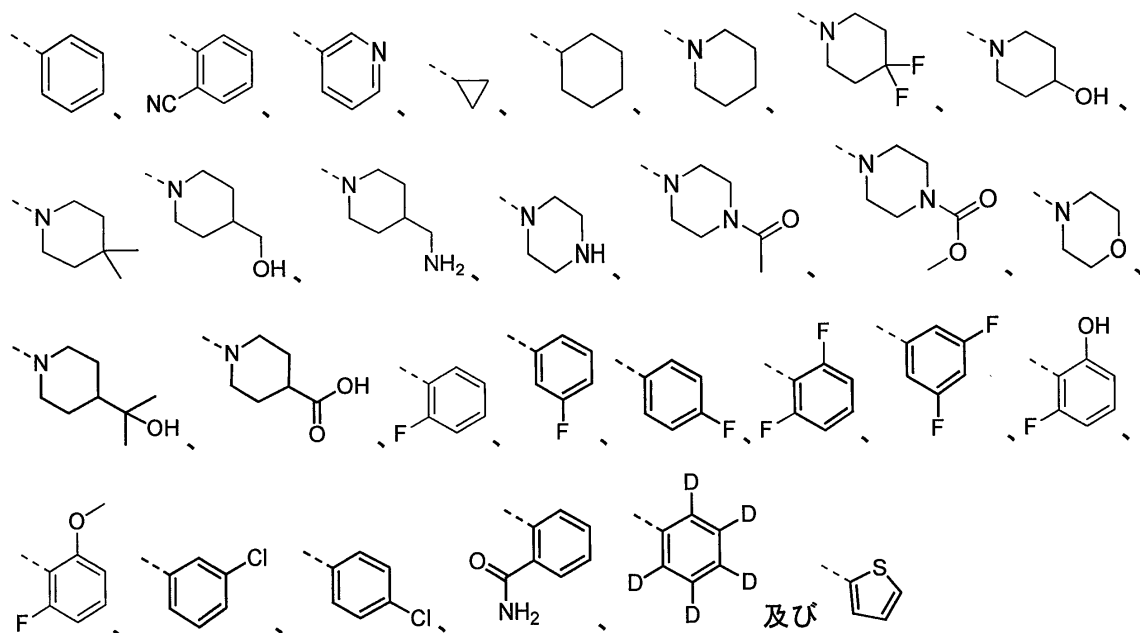
20

30

40

50

【化 18】



10

20

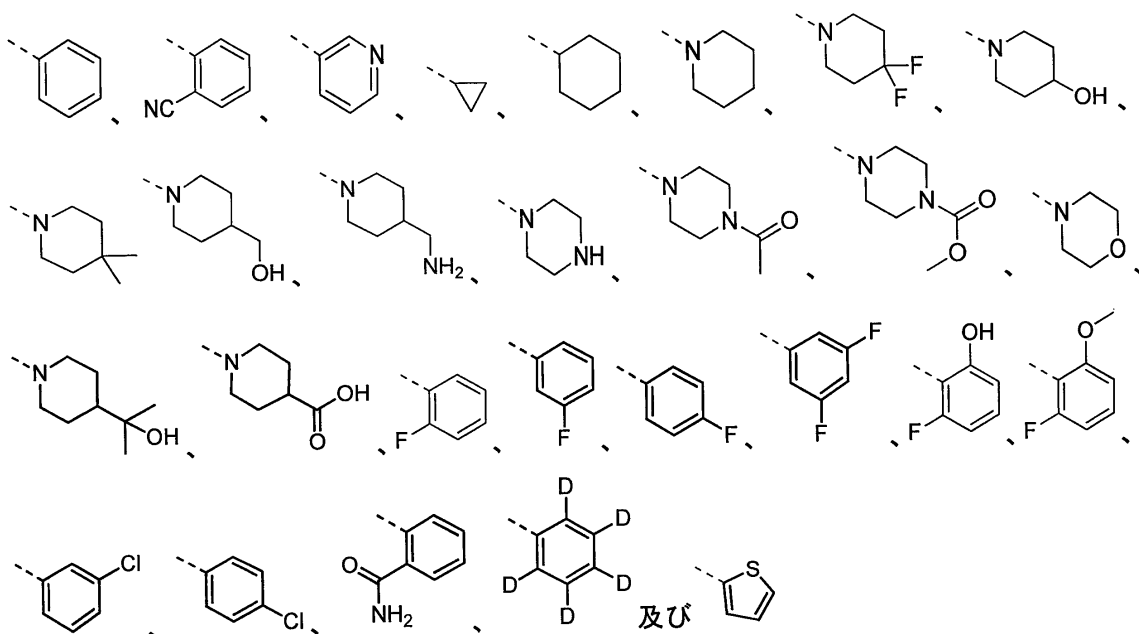
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0038】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R₂ は

【0039】

【化 19】



30

40

から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0040】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R₃ は C₂ - 5 アルキルから選択され、前記 C₂ - 5 アルキルは 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0041】

50

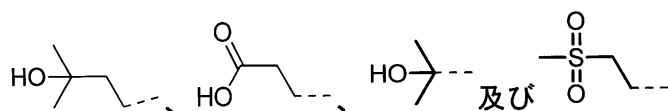
本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_3 は CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 及び $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ から選択され、前記 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 及び $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ は 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0042】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_3 は

【0043】

【化20】



10

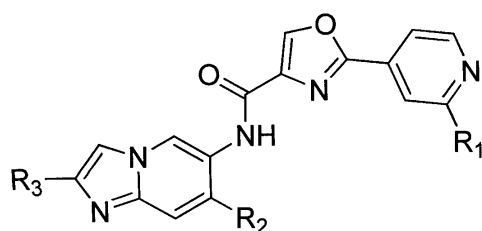
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0044】

本発明は又、式 (II) で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【0045】

【化21】



(II)

20

30

【0046】

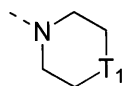
ここで、

R_1 は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} アルキル及びシクロプロピルであり、前記 C_{1-6} アルキル及びシクロプロピルは 1、2 又は 3 個の R_a で任意に置換され；

R_2 はフェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル及び

【0047】

【化22】

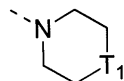


40

から選択され、前記フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、及び

【0048】

【化23】



50

は 1、2 又は 3 個の R_b で任意に置換され；

【0049】

T_1 は CH_2 、 NH 及び O から選択され；

R_3 は C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルは 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換され；

R_a はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 及び CN から選択され；

R_b はそれぞれ独立して H 、 F 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキルから選択され、前記 CH_3 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-O-C_{1-3}$ アルキルは 1、2 又は 3 個の R で任意に置換され；

R_c はそれぞれ独立して F 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 及び $C(=O)$ から選択され；

R はそれぞれ独立して F 、 OH 及び NH_2 から選択される。

【0050】

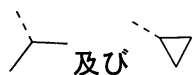
本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは 1、2 又は 3 個の R_a で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0051】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は CN 、 CH_3 、 CF_3 、

【0052】

【化24】



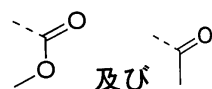
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0053】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b はそれぞれ独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CH_3 、

【0054】

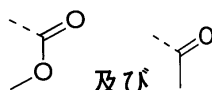
【化25】



から選択され、前記 CH_3 、

【0055】

【化26】



は R で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0056】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b はそれぞれ独立して H 、 F 、 OH 、 CN 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、

【0057】

10

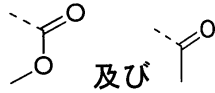
20

30

40

50

【化 2 7】



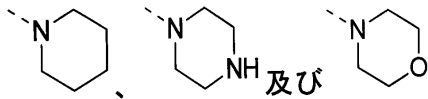
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0058】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 はフェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【0059】

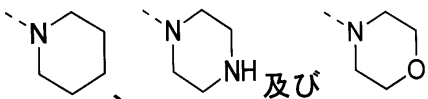
【化 2 8】



から選択され、前記フェニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

【0060】

【化 2 9】



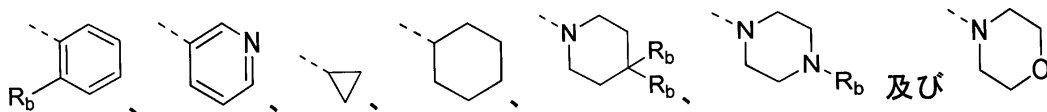
は 1、2 又は 3 個の R_b で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0061】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は

【0062】

【化 3 0】



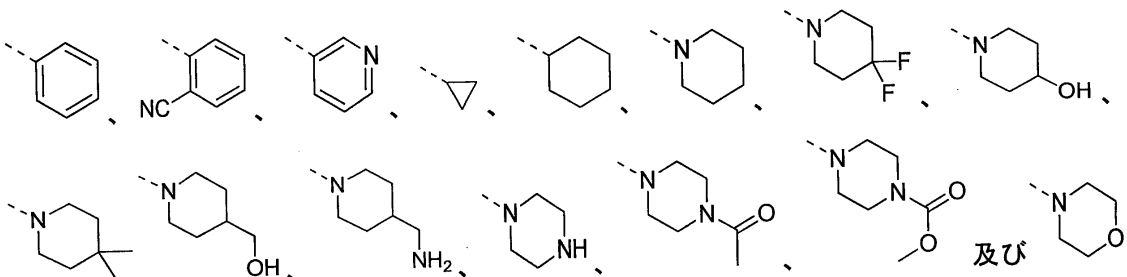
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0063】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は

【0064】

【化 3 1】



から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0065】

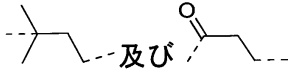
本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_3 は C_{2-5} アルキルから選択され、前記 C_{2-5} アルキルは1、2又は3個の R_c で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0066】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_3 は

【0067】

【化32】



10

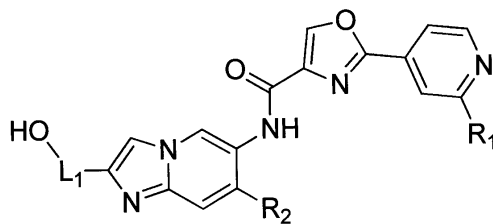
から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0068】

本発明は又、式 (I) で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容塩を提供し、

【0069】

【化33】



(I)

20

【0070】

ここで、

30

R_1 は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルは1、2又は3個の R_a で任意に置換され；

R_2 は C_{3-8} シクロアルキル及び3～8員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{3-8} シクロアルキル、3～8員ヘテロシクロアルキルは1、2又は3個の R_b で任意に置換され；

L_1 は C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルは1、2又は3個の R_c で任意に置換され；

R_a はそれぞれ独立して F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 及び CN から選択され；

R_b はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ アルキル及び $-C(=O)-C_{1-3}$ アルコキシから選択され；

40

R_c はそれぞれ独立して F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び CH_3 から選択され；

前記3～8員ヘテロシクロアルキルは1、2又は3個の独立して $-NH-$ 、N 及び O から選択されるヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。

【0071】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルは1、2又は3個の R_a で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0072】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_1 は CH_3 であり、他の変数は本発明で

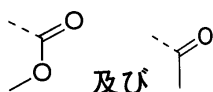
50

定義された通りである。

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_b は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、

【0073】

【化34】



10

から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0074】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は C_3-6 シクロアルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_3-8 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキルは 1、2 又は 3 個の R_b で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0075】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 はモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルから選択され、前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルは 1、2 又は 3 個の R_b で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

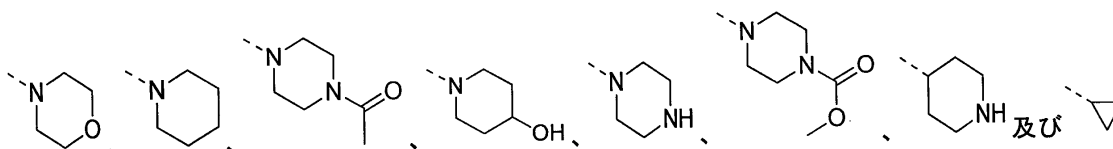
20

【0076】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 R_2 は

【0077】

【化35】



30

から選択され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0078】

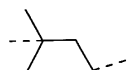
本発明の幾つかの実施の態様において、前記 L_1 は C_3-5 アルキルから選択され、前記 C_3-5 アルキルは 1、2 又は 3 個の R_c で任意に置換され、他の変数は本発明で定義された通りである。

【0079】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記 L_1 は

【0080】

【化36】



40

であり、他の変数は本発明で定義された通りである。

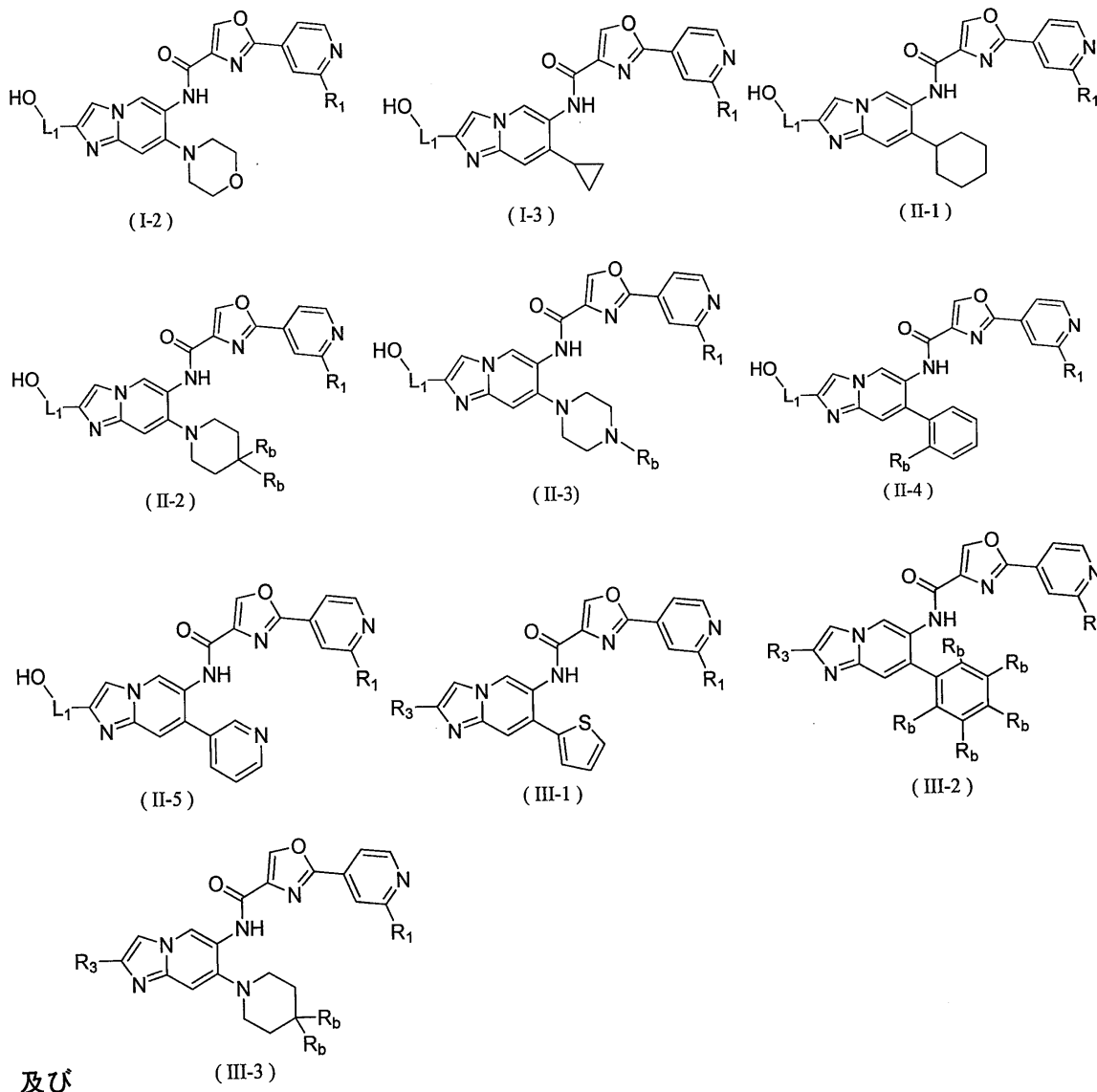
【0081】

本発明の幾つかの実施の態様において、下記から選択される、前記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩であって、

【0082】

50

【化 3 7】



【0083】

ここで、 L_1 は C_{2-5} アルキルから選択され、 R_1 、 R_3 及び R_b は本発明で定義された通りである。

又、本発明の幾つかの実施の態様は前記変数の任意の組み合わせからなるものである。

【0084】

本発明は又、下記式で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0085】

10

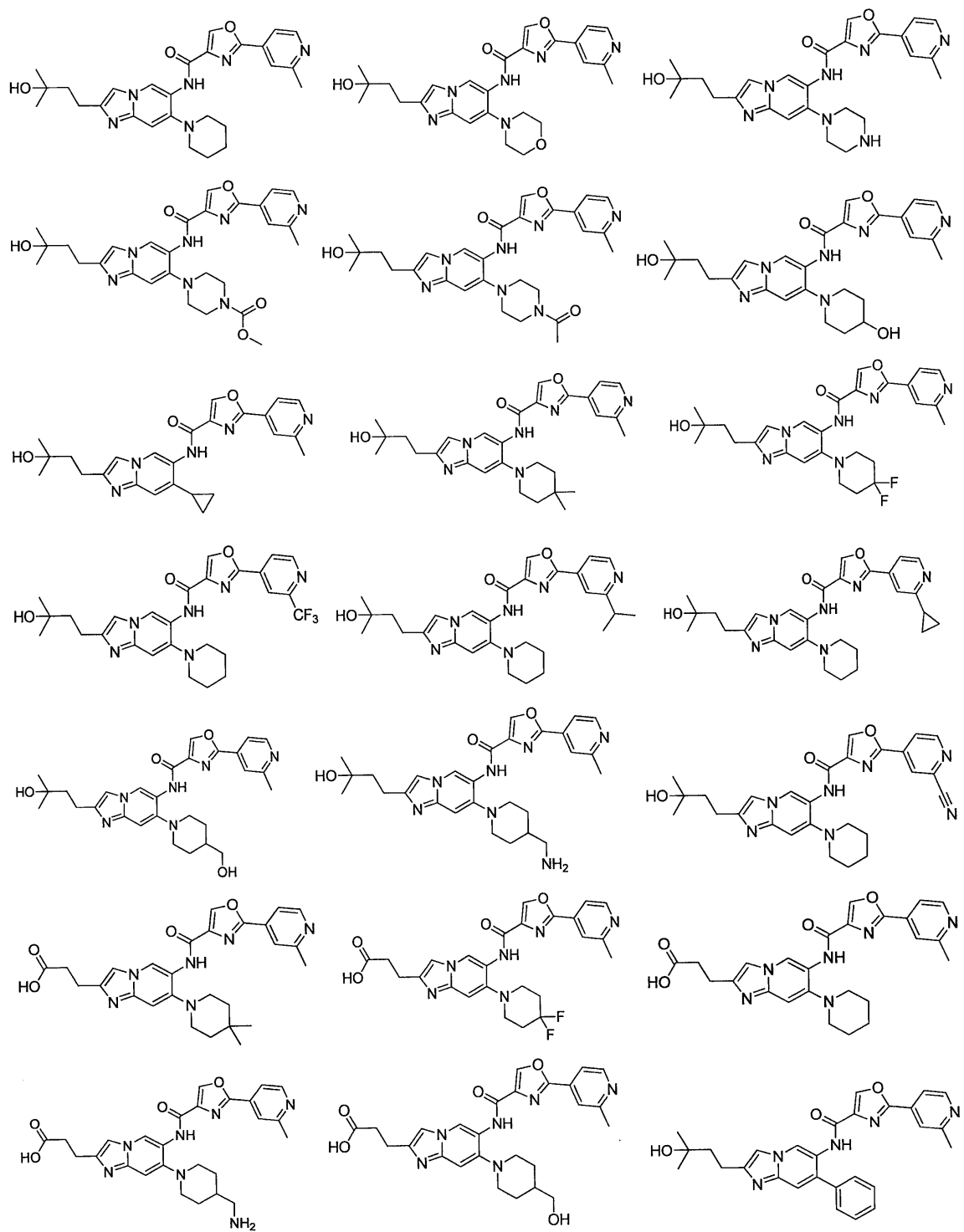
20

30

40

50

【化 3 8】



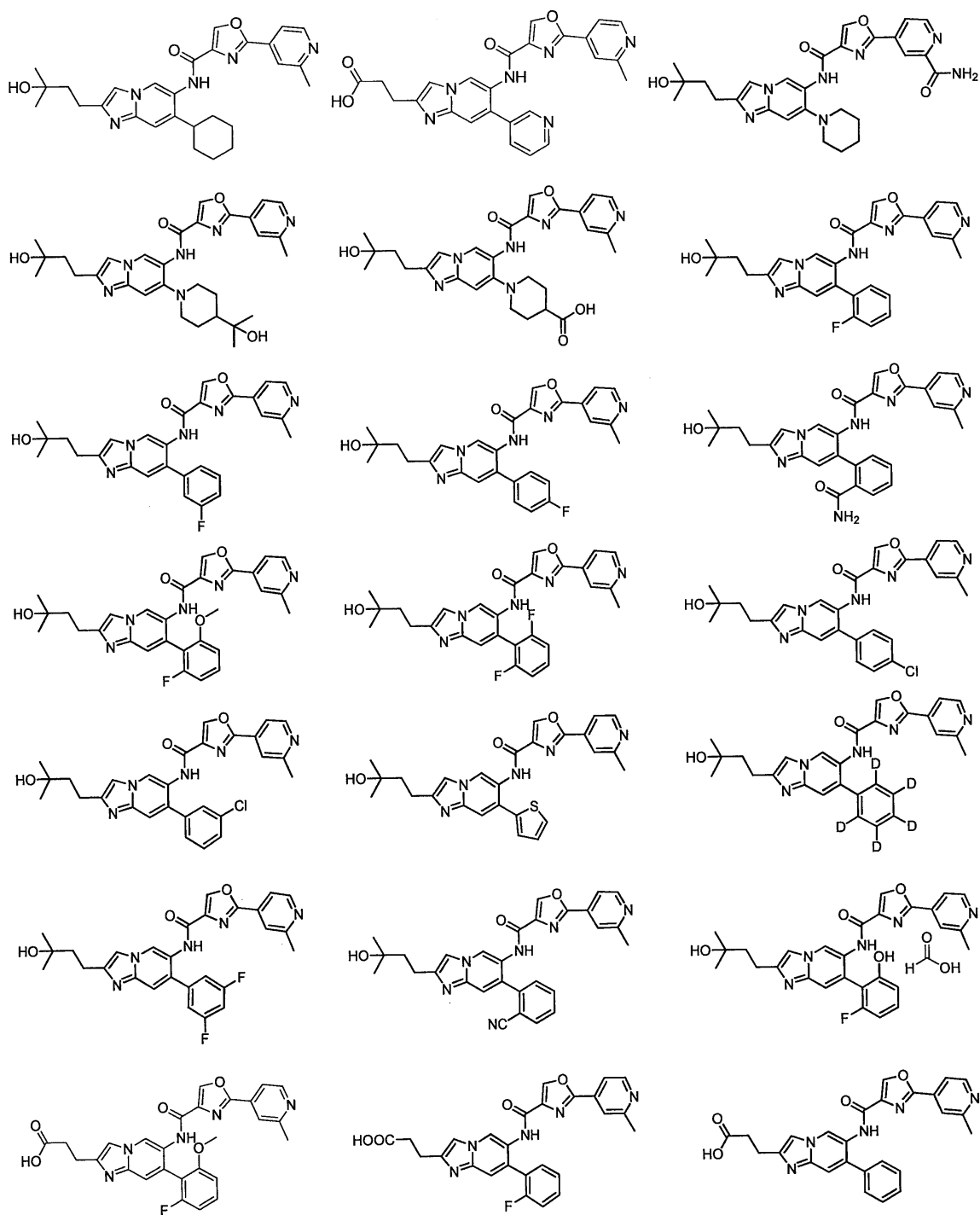
10

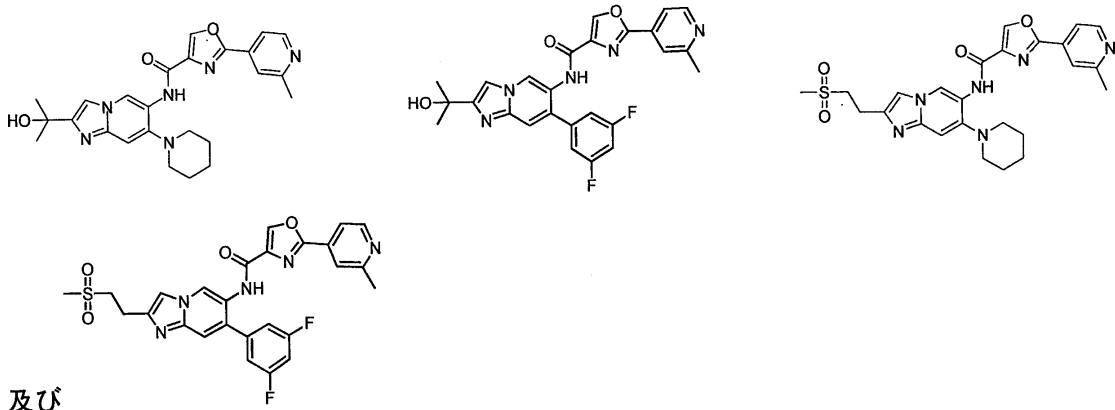
20

30

40

50





10

【0086】

本発明は又、活性成分として治療有効量の前記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

本発明は又、IRAK4及びBTKに関連する疾患を治療する医薬の製造における、前記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

20

【0087】

〔技術効果〕

本発明の化合物は、IRAK4、BTKに対して一般的に良好な阻害活性を示す。本発明の化合物はTHP-1細胞において、一般的に良好な細胞TNF- α 生成を阻害する活性を示し、OCI-LY10、OCI-LY3及びTMD-8細胞において、良好な細胞増殖を阻害する活性を示し、ヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍モデルにおいて良好な生体内有効性を示した。

【0088】

〔定義と説明〕

別途に説明しない限り、本明細書で用いられる以下の用語及び連語は以下の意味を有する。一つの特定の用語又は連語は、特別に定義されていない限り、不確定又は不明瞭ではなく、普通の定義として理解されるべきである。本明細書で商品名が出た場合、相応の商品又はその活性成分を指す。

30

【0089】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容される」は、それらの化合物、材料、組成物及び／又は剤形に対するもので、これらは信頼できる医学的判断の範囲内にあり、ヒト及び動物の組織と接触して使用することに適し、過剰な毒性、刺激性、アレルギー反応又は他の問題又は合併症があまりなく、合理的な利益／リスク比に合う。

【0090】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩を指し、本発明で発見された特定の置換基を有する化合物と比較的に無毒の酸又は塩基とで製造される。本発明の化合物に比較的に酸性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の塩基でこれらの化合物の中性の形態と接触することで塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミン又はマグネシウムの塩又は類似の塩を含む。本発明の化合物に比較的に塩基性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の酸でこれらの化合物の中性の形態と接触することで酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、無機酸塩及び有機酸塩、更にアミノ酸（例えばアルギニン等）の塩、及びグルクロン酸のような有機酸の塩を含み、前記無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イ

40

50

オン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜リン酸等を含み、前記有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸やメタンスルホン酸等の類似の酸を含む。本発明の一部の特定の化合物は、塩基性及び酸性の官能基を含有するため、任意の塩基付加塩又は酸付加塩に転換することができる。

【0091】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸基又は塩基性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。通常の場合、このような塩の製造方法は、水又は有機溶媒或いは両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論の適切な塩基又は酸と反応させて製造する。

10

【0092】

本発明の化合物は、特定の幾何又は立体異性体の形態が存在してもよい。本発明は、全てのこのような化合物を想定し、シス及びトランス異性体、(−)−及び(+)-エナンチオマー、(R)−及び(S)−エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)−異性体、(L)−異性体、及びそのラセミ混合物並びに他の混合物、例えばエナンチオマー又は非エナンチオマーを多く含有する混合物を含み、全てのこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。アルキル等の置換基に他の不斉炭素原子が存在してもよい。全てのこれらの異性体及びこれらの混合物はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

20

【0093】

別途に説明しない限り、本発明に記載のDは重水素(^3H)である。

別途に説明しない限り、用語「エナンチオマー」又は「光学異性体」とは互いに鏡像の関係にある立体異性体である。

【0094】

別途に説明しない限り、用語「シストランス異性体」又は「幾何異性体」とは二重結合又は環構成炭素原子の単結合が自由に回転できないことによるものである。

別途に説明しない限り、用語「ジアステレオマー」とは分子が二つ又は複数のキラル中心を有し、かつ分子同士は非鏡像の関係にある立体異性体である。

【0095】

別途に説明しない限り、「(+)」は右旋を、「(−)」は左旋を、「(±)」はラセミを表す。

30

別途に説明しない限り、楔形実線結合

【0096】

【化39】



及び楔形点線結合

【0097】

【化40】

40



で一つの立体中心の絶対配置を、棒状実線結合

【0098】

【化41】



及び棒状点線結合

50

【0099】

【化42】

(.....)

で立体中心の相対配置を、波線

【0100】

【化43】

(~~~~)

10

で楔形実線結合

【0101】

【化44】

(／)

又は楔形点線結合

【0102】

【化45】

(.....)

20

を、或いは波線

【0103】

【化46】

(~~~~)

で棒状実線結合

【0104】

【化47】

(／)

30

及び棒状点線結合

【0105】

【化48】

(.....)

40

を表す。

【0106】

別途に説明しない限り、化合物に炭素－炭素二重結合、炭素－窒素二重結合及び窒素－窒素二重結合等の二重結合構造が存在し、かつ、二重結合の各原子にいずれも2つの異なる置換基が連結している場合（窒素原子を含む二重結合では、窒素原子上の1対の孤立電子対はそれに接続された置換基と見なされる）、当該化合物の二重結合上の原子とその置換基が波線

【0107】

50

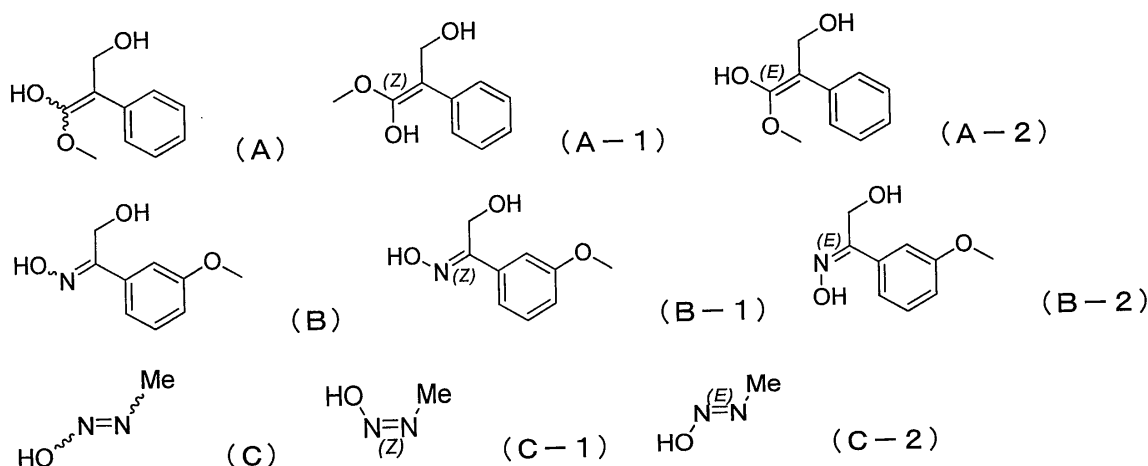
【化 4 9】

()

で連結している場合、当該化合物の（Z）形異性体、（E）形異性体、又は2つの異性体の混合物を意味する。例えば、下記の式（A）は、当該化合物が式（A-1）又は式（A-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（A-1）と式（A-2）の2つの異性体の形で存在することを意味し；下記の式（B）は、当該化合物が式（B-1）又は式（B-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（B-1）と式（B-2）の2つの異性体の形で存在することを意味する。下記の式（C）は、当該化合物が式（C-1）又は式（C-2）の単一の異性体の形で存在するか、又は式（C-1）と式（C-2）の2つの異性体の形で存在することを意味する。

【0108】

【化 5 0】



【0109】

本発明の化合物は、特定のものが存在してもよい。別途に説明しない限り、用語「互変異性体」又は「互変異性体の形態」とは室温において、異なる官能基の異性体が動的平衡にあり、かつ快速に互いに変換できることを指す。互変異性体は可能であれば（例えば、溶液において）、互変異性体の化学的平衡に達することが可能である。例えば、プロトン互変異性体（proton tautomer）（プロトトロピー互変異性体（prototropic tautomer）とも呼ばれる）は、プロトンの移動を介する相互変換、例えばケト-エノール異性化やイミン-エナミン異性化を含む。原子価互変異性体（valence tautomer）は、一部の結合電子の再構成による相互変換を含む。中では、ケト-エノール互変異性化の具体的な実例は、ペンタン-2, 4-ジオンと4-ヒドロキシ-3-ペンテン-2-オンの二つの互変異性体の間の相互変換である。

【0110】

別途に説明しない限り、用語「一つの異性体を豊富に含む」、「異性体が豊富に含まれる」、「一つのエナンチオマーを豊富に含む」又は「エナンチオマーが豊富に含まれる」とは、それにおける一つの異性体又はエナンチオマーの含有量が100%未満で、かつ当該異性体又はエナンチオマーの含有量は60%以上、又は70%以上、又は80%以上、又は90%以上、又は95%以上、又は96%以上、又は97%以上、又は98%以上、又は99%以上、又は99.5%以上、又は99.6%以上、又は99.7%以上、又は99.8%以上、又は99.9%以上である。

【0111】

別途に説明しない限り、用語「異性体の過剰量」又は「エナンチオマーの過剰量」とは、二つの異性体又は二つのエナンチオマーの間の相対百分率の差の値である。例えば、そ

の一方の異性体又はエナンチオマーの含有量が90%で、もう一方の異性体又はエナンチオマーの含有量が10%である場合、異性体又はエナンチオマーの過剰量（e e 値）は80%である。

【0112】

光学活性な（R）-及び（S）-異性体並びにD及びL異性体は、キラル合成又はキラル試薬又は他の通常の技術を用いて調製することができる。本発明のある化合物の一つのエナンチオマーを得るには、不斉合成又はキラル補助剤を有する誘導作用によって調製することができるが、その中で、得られたジアステレオマー混合物を分離し、かつ補助基を分解させて純粋な所要のエナンチオマーを提供する。或いは、分子に塩基性官能基（例えばアミノ基）又は酸性官能基（例えばカルボキシ基）が含まれる場合、適切な光学活性な酸又は塩基とジアステレオマーの塩を形成させ、更に本分野で公知の通常の方法によってジアステレオマーの分割を行った後、回収して単離されたエナンチオマーを得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、通常、クロマトグラフィー法によって行われ、前記クロマトグラフィー法はキラル固定相を使用し、かつ任意に化学誘導法（例えばアミンからカルバミン酸塩を生成させる）と併用する。

【0113】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する一つ又は複数の原子に、非天然の比率の原子同位元素が含まれてもよい。例えば、三重水素（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又はC-14（ ^{14}C ）のような放射性同位元素で化合物を標識することができる。また、例えば、水素を重水素で置換して重水素化薬物を形成することができ、重水素と炭素からなる結合は水素と炭素からなる結合よりも強固で、未重水素化薬物と比べ、重水素化薬物は毒性・副作用の低下、薬物の安定性の増加、治療効果の増強、薬物の生物半減期の延長等のメリットがある。本発明の化合物の全ての同位元素の構成の変換は、放射性の有無を問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0114】

用語「任意の」又は「任意に」とは後記の事項又は状況が現れる可能性があるが必ずしも現れるわけではなく、かつ当該記述はそれに記載される事項又は状況が生じる場合及びその事項又は状況が生じない場合を含むことを意味する。

【0115】

用語「置換される」とは、特定の原子における任意の一つ又は複数の水素原子が置換基で置換されることで、特定の原子の原子価状態が正常でかつ置換後の化合物が安定していれば、重水素及び水素の変形体を含んでもよい。置換基がオキソ（即ち=O）である場合、2つの水素原子が置換されたことを意味する。酸素置換は、芳香族基に生じない。用語「任意に置換される」とは、置換されていてもよく、置換されていなくてもよいことを指し、別途に定義しない限り、置換基の種類と数は化学的実現できれば任意である。

【0116】

変量（例えばR）のいずれかが化合物の組成又は構造で1回以上現れる場合、その定義はいずれの場合においても独立である。そのため、例えば、一つの基が0～2個のRで置換された場合、前記基は任意に2個以下のRで置換され、かついずれの場合においてもRが独立の選択肢を有する。また、置換基及び／又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせでのみに安定した化合物になる場合のみ許容される。

【0117】

連結基の数が0の場合、例えば-（CRR）₀-は、当該連結基が単結合であることを意味する。

一つの置換基がない場合、当該置換基が存在しないことを表し、例えばA-XにおけるXがない場合、当該構造が実際にAとなることを表す。挙げられた置換基に対してその中のどの原子が置換された基に連結されたかを明示しない場合、その置換基はいずれかの原子を通じて結合され、例えば、ピリジルを置換基とする場合、ピリジル上のいずれかの炭素原子を通じて置換された基に連結されることができる。

挙げられた連結基に対してその連結方向を明示しない場合、その連結方向は任意で、例え

10

20

30

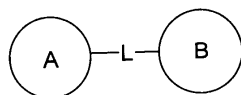
40

50

ば、

【0 1 1 8】

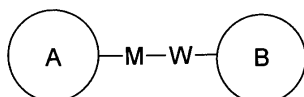
【化 5 1】



における連結基 L が $-M-W-$ である場合、 $-M-W-$ は左から右への読む順と同様の方向で環 A と環 B を連結して

【0 1 1 9】

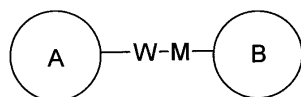
【化 5 2】



を構成してもよく、左から右への読む順と反対の方向で環 A と環 B を連結して

【0 1 2 0】

【化 5 3】



を構成してもよい。前記連結基、置換基及び／又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせで安定した化合物になる場合のみ許容される。

【0 1 2 1】

特に明記しない限り、ある基が一つ以上の結合可能な部位を有する場合、該基の任意の一つ以上の部位は、化学結合によって他の基に結合することができる。該化学結合の結合方式が非局在であり、且つ結合可能な部位に H 原子が存在する場合、化学結合を結合すると、該部位の H 原子の個数は、結合された化学結合の個数に応じて相応の価数の基に減少する。前記部位が他の基と結合する化学結合は、直線実線結合

【0 1 2 2】

【化 5 4】

(／)、

直線破線結合

【0 1 2 3】

【化 5 5】

(- - -)、

又は波線

【0 1 2 4】

10

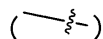
20

30

40

50

【化 5 6】



で表すことができる。例えば、 $-\text{OCH}_3$ の直線実線結合は、該基の酸素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

【0 1 2 5】

【化 5 7】

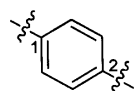


10

中の直線の破線結合は、該基内の窒素原子の両端が他の基に結合されていることを意味する。

【0 1 2 6】

【化 5 8】

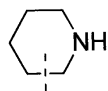


20

中の波線は、当該フェニル基の部位 1 と 2 の炭素原子を介して他の基に結合されていることを意味する。

【0 1 2 7】

【化 5 9】

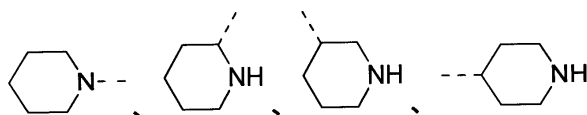


は、当該ピペリジニル基の任意の結合可能な部位が 1 つの化学結合によって他の基に結合できることを意味し、少なくとも

30

【0 1 2 8】

【化 6 0】

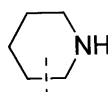


の四つの結合形態を含み、H 原子が $-\text{N}-$ に描かれていても、

【0 1 2 9】

40

【化 6 1】

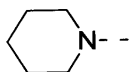


には

【0 1 3 0】

50

【化 6 2】



この結合形態の基が含まれるが、1つの化学結合が接続されると、その部位のHは1つ減少して対応する一価ピペリジン基になる。

【0131】

別途に定義しない限り、「C₁₋₆アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。前記C₁₋₆アルキルには、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆及びC₅アルキルが含まれ；それは、一価（例えば、メチル）、二価（例えば、メチレン）、又は多価（例えば、メチン）であり得る。C₁₋₆アルキルの例には、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（n-プロピル及びイソプロピルを含む）、ブチル（n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルを含む）、ペンチル（n-ペンチル、イソペンチル及びネオペンチルを含む）、ヘキシル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0132】

別途に定義しない限り、「C₂₋₅アルキル」という用語は、2～5個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。前記C₂₋₅アルキルには、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₂、C₃、C₄及びC₅アルキルが含まれる。C₂₋₅アルキルの例には、エチル（Et）、プロピル（n-プロピル及びイソプロピルを含む）、ブチル（n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルを含む）、ペンチル（n-ペンチル、イソペンチル及びネオペンチルを含む）等が含まれるが、これらに限定されない。

【0133】

別途に定義しない限り、「C₁₋₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指す。前記C₁₋₃アルキルには、C₁₋₂及びC₂₋₃アルキルが含まれ；それは、一価（例えばメチル）、二価（例えばメチレン）、又は多価（例えばメチレン）であり得る。C₁₋₃アルキル基の例には、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（n-プロピル及びイソプロピルを含む）等が含まれるが、これらに限定されない。

【0134】

別途に定義しない限り、「C₁₋₃アルコキシ」という用語は、一つの酸素原子を介して分子の残りの部分に結合した1～3個の炭素原子を含むアルキルを指す。前記C₁₋₃アルコキシはC₁₋₂、C₂₋₃、C₂及びC₃アルコキシ等を含む。C₁₋₃アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（n-プロポキシ及びイソプロポキシを含む）等が含まれるが、これらに限定されない。

別途に定義しない限り、「C₃₋₈シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子で構成される飽和環状炭化水素基を表し、それは単環、二環系を含み、ここで、二環はスピロ環、縮合環及び架橋環を含む。前記C₃₋₈シクロアルキルには、C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈又はC₅₋₆シクロアルキル等が含まれ；それは一価、二価又は多価であり得る。C₃₋₈シクロアルキルの実例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニルアルキル、〔2.2.2〕ジシクロオクチル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0135】

別途に定義しない限り、用語「3～8員ヘテロシクロアルキル」自身或いは他の用語と合わせたものはそれぞれ3～8個の環原子からなる飽和環状基を表し、その1、2、3、又は4つの環原子は、独立してO、S、及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りは炭素原子であり、ここで、窒素原子は任意に四級化され、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化（即ち、NO及びS(O)_p、pは1又は2である）されることができる。それは単環、二環系を含み、ここで、二環はスピロ環、縮合環及び架橋環を含む。また、当該「

3～8員ヘテロシクロアルキル」について、ヘテロ原子はヘテロシクロアルキルの分子の他の部分との連結位置を占めてもよい。前記3～8員ヘテロシクロアルキルには、3～6員、3～5員、4～6員、5～6員、4員、5員及び6員ヘテロシクロアルキル等が含まれる。3～8員ヘテロシクロアルキルの例は、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジル、ピラゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロチエニル（テトラヒドロチエン-2-イル及びテトラヒドロチエン-3-イル等を含む）、テトラヒドロフリル（テトラヒドロフラン-2-イル等を含む）、テトラヒドロピラニル、ピペリジル（1-ピペリジル、2-ピペリジル及び3-ピペリジル等を含む）、ピペラジル（1-ピペラジル及び2-ピペラジル等を含む）、モルホルル（3-モルホルル及び4-モルホルル等を含む）、ジオキサニル、ジチアニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 2-オキサジニル、1, 2-チアジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ホモピペラジル又はホモピペリジニルを含むが、これらに限定されない。

【0136】

用語「脱離基」とは別の官能基又は原子で置換反応（例えば求核置換反応）を通じて置換された官能基又は原子を指す。例えば、代表的な脱離基は、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩素、臭素、ヨウ素、例えばメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル、例えばアセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ等のアシルオキシを含む。

【0137】

用語「保護基」は「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」又は「メルカプト保護基」を含むが、これらに限定されない。用語「アミノ保護基」とはアミノ基の窒素の位置における副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アルカノイル（例えば、アセチル、トリクロロアセチル又はトリフルオロアセチル）のようなアシル、t-ブトキシカルボニル（Boc）のようなアルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）のようなアリールメトキシカルボニル、ベンジル（Bn）、トリフェニルメチル（Tr）、1, 1-ビス（4'-メトキシフェニル）メチルのようなアリールメチル、トリメチルシリル（TMS）及びt-ブチルジメチルシリル（TBS）のようなシリル等を含むが、これらに限定されない。用語「ヒドロキシ保護基」とはヒドロキシ基の副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なヒドロキシ保護基は、メチル、エチル及びt-ブチルのようなアルキル、アルカノイル（例えばアセチル）のようなアシル、ベンジル（Bn）、p-メトキシベンジル（PMB）、9-フルオレニルメチル（Fm）及びジフェニルメチル（DPM）のようなアリールメチル、トリメチルシリル（TMS）及びt-ブチルジメチルシリル（TBS）のようなシリル等を含むが、これらに限定されない。

【0138】

本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造することができ、以下に挙げられた具体的な実施形態、それと他の化学合成方法と合わせた実施形態及び当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

【0139】

本発明に使用される溶媒は市販品として入手可能である。本発明は下記略号を使用する：DMSOはジメチルスルホキシドを表し；EtOHはエタノールを表し；MeOHはメタノールを表し；Mはmol/Lを表し；N/Aは未検出を表し；MgCl₂は塩化マグネシウムを表し；EGTAはエチレンジアミン四酢酸を表し；Na₃VO₄はバナジン酸ナトリウムを表す。

【0140】

化合物は人工的に又はChemDraw（登録商標）ソフトによって名付けられ、市販化合物はメーカーのカタログの名称が使用される。

【図面の簡単な説明】

【0141】

【図1】血漿TNF- α 濃度グラフである。

【図2】異なる群のマウスの体重変化グラフである。

【図3】相対的な体重変化(%)グラフである。

【図4】腫瘍増殖曲線グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0142】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明を限定するものではない。本明細書は本発明を詳細に説明し、その具体的な実施例も開示し、本発明の精神及び範囲から逸脱しない限り、本発明の具体的な実施例に様々な変更及び改善を加えることができることは、当業者には明らかである。

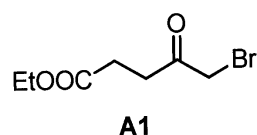
10

【0143】

参照例1：中間体A1の合成

【0144】

【化63】



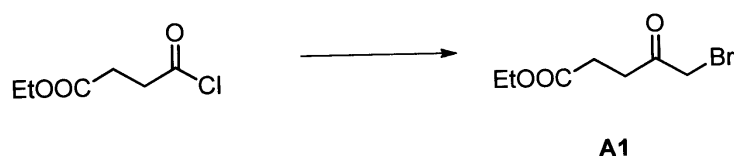
20

【0145】

合成スキーム：

【0146】

【化64】



30

【0147】

ステップ1：化合物A1の合成

エチルスクシニルクロリド(50.0g)をアセトニトリル(500.0mL)に添加し、均一に攪拌し、トリメチルシリルジアゾメタン(2M、227.8mL)を反応系に滴下し、25℃で0.5時間攪拌した。その後、0℃で臭化水素酸酢酸溶液(93.1g、33%を含有)を反応系に滴下し、25℃で0.5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮してアセトニトリルを除去し、残留物を酢酸エチル(500.0mL)に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した(100mL×3)。有機相を分離し、適量の無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させた。濾過して乾燥剤を除去し、濾液を乾燥するまで減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル～石油エーテル：酢酸エチル＝10：1)で精製した後、化合物A1を得た。

40

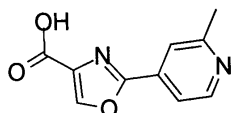
【0148】

参照例2：中間体A2の合成

【0149】

50

【化 6 5】



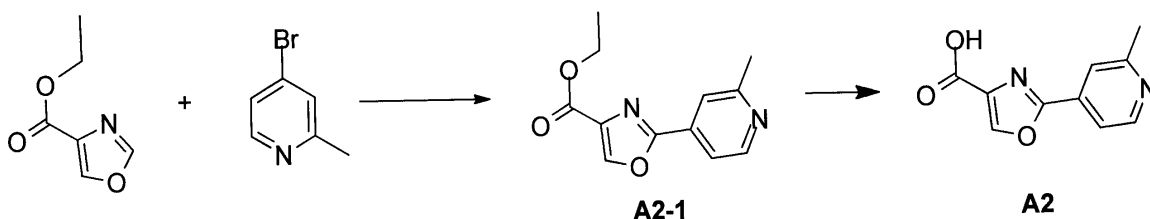
A2

【0150】

合成スキーム：

【0151】

【化 6 6】



A2-1

A2

【0152】

ステップ1：化合物A2-1の合成

4-ブロモ-2-メチルピリジン（8.5 g）、オキサゾール-4-カルボン酸エチル（7.0 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（70.0 mL）の混合溶液に酢酸セシウム（2.2 g）炭酸セシウム（32.3 g）及びトリ（n-ブチル）ホスフィン（6.0 g）を添加した。混合物を窒素ガスで3回置換した後、100℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却させた後、珪藻土パッドで濾過した。濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～0：1）で精製した後、化合物A2-1を得た。

【0153】

ステップ2：化合物A2の合成

化合物A2-1（6.5 g）をメタノール（35.0 mL）及び水（35.0 mL）に溶解させ、均一に攪拌し、反応系に水酸化ナトリウム（2.2 g）を添加し、15℃で2時間攪拌した。減圧濃縮してメタノールを除去し、水層をメチル tert-ブチルエーテルで抽出した（10.0 mL×1）。水層を分離し、1 Mの塩酸でpH＝3に調節した。水層を減圧濃縮した後、残留物にトルエン（10.0 mL）を添加し、均一に攪拌した。濾過し、濾液を減圧濃縮して、化合物A2を得た。LCMS（ESI）m/z＝205.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄）δ＝8.87～8.86（m，2H），8.53（s，1H），8.45（d，J＝6.0 Hz，1H），2.89（s，3H）。

【0154】

化合物A2の合成ステップを参照して、下記表1の各フラグメント化合物を合成した。

【0155】

10

20

30

40

50

【表 1】

番号	構造	NMR	MS m/z [M+H] ⁺
A3		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.91 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J =5.2 Hz, 1H)。	259.1
A4		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.93 (s, 1H), 8.88 (d, J =6.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 1.52 (d, J =7.2 Hz, 6H)。	233.2
A5		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J =6.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J =6.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。	231.1
A6		N/A	216.0
A7		N/A	234.1

【0156】

下記表2の各中間体は、いずれも市販されている試薬であった。

【0157】

10

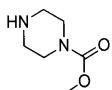
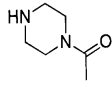
20

30

40

50

【表 2】

番号	構造	CAS
B1		50606-31-0
B2		13889-98-0
B3		110-91-8
B4		110-89-4
B5		5382-16-1
B6		57260-71-6
B7		411235-57-9
B8		38646-68-3
B9		21987-29-1
B10		98-80-6
B11		6457-49-4
B12		7144-05-0

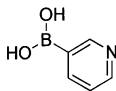
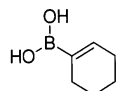
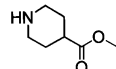
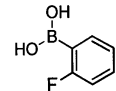
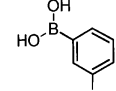
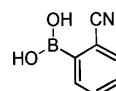
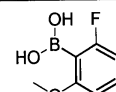
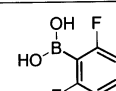
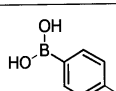
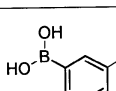
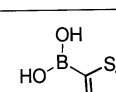
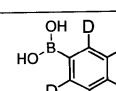
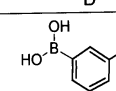
10

20

30

40

50

B13		1692-25-7
B14		89490-05-1
B15		2971-79-1
B16		1993-03-9
B17		768-35-4
B18		138642-62-3
B19		78495-63-3
B20		162101-25-9
B21		1679-18-1
B22		63503-60-6
B23		6165-68-0
B24		215527-70-1
B25		156545-07-2

10

20

30

40

50

B26		1256345-60-4
B27		1765-93-1

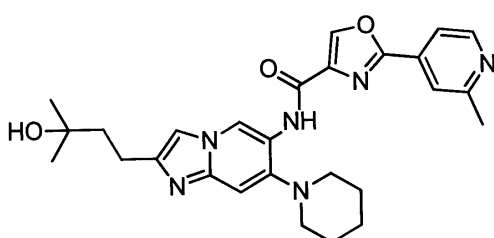
10

【0158】

実施例1：化合物WX001の合成

【0159】

【化67】



20

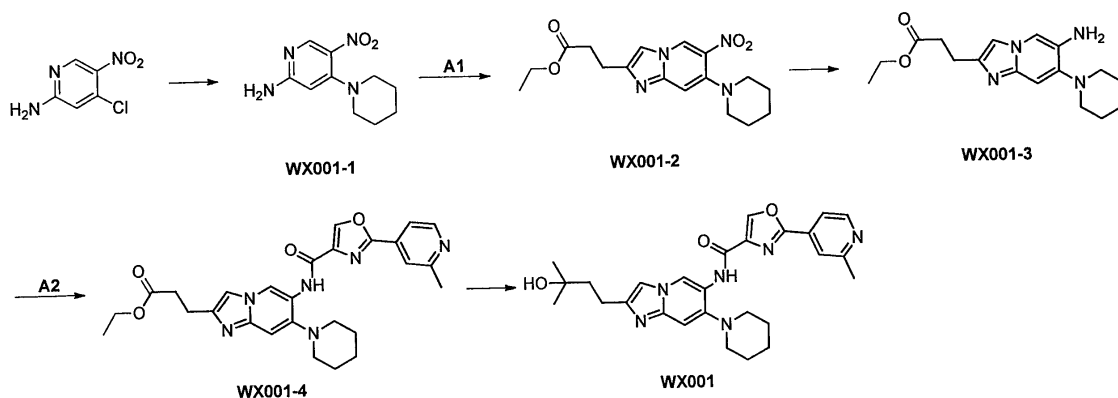
WX001

【0160】

合成スキーム：

【0161】

【化68】



30

40

【0162】

ステップ1：化合物WX001-1の合成

4-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-2-アミン（25.0 g）をテトラヒドロフラン（200.0 mL）に溶解させた後、ピペリジン（61.3 g）を添加した。10℃で12時間攪拌した後、反応溶液を乾燥するまで減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル（100.0 mL）を添加し、スラリー化させた。濾過し、濾液を収集した。濾液を乾燥するまで減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1～0：1）で精製して化合物WX001-1を得た。

50

【0163】

ステップ2：化合物WX001-2の合成

化合物WX001-1 (5.0 g) 及び中間体A1 (5.0 g) の混合物を窒素ガスで3回置換した後、在100℃で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却させた後、反応溶液を水 (200.0 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (200.0 mL × 3) を添加して抽出した。有機層を合わせ、適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して乾燥剤を除去し、濾液を乾燥するまで減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液：ジクロロメタン：メタノール=100:0~10:1) で精製して化合物WX001-2を得た。

【0164】

ステップ3：化合物WX001-3の合成

ラネーニッケル (3.0 g) をWX001-2 (3.0 g) のEtOH (50.0 mL) 溶液に添加し、H₂ (50 Psi)、30℃で続いて1時間攪拌した。濾過して触媒を除去し、濾液を乾燥するまで減圧濃縮して化合物WX001-3を得た。

【0165】

ステップ4：化合物WX001-4の合成

化合物WX001-3 (3.0 g)、A2 (2.9 g)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (6.5 g) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.7 g) をジクロロメタン (50.0 mL) に添加し、20℃で12時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50.0 mL) を注ぎ、均一に攪拌した。有機層を分離し、適量の無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させた。濾過して乾燥剤を除去し、濾液を乾燥するまで減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (純粋な石油エーテル、石油エーテル：酢酸エチル=1:1、酢酸エチル：メタノール=10:1) で精製して化合物WX001-4を得た。

【0166】

ステップ5：化合物WX001の合成

化合物WX001-4 (3.3 g) を無水テトラヒドロフラン (70.0 mL) に溶解させ、反応溶液を10℃に冷却させた。メチルマグネシウムブロミド (3 M、15.4 mL) のエーテル溶液を反応系に滴下し、15℃で20分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30.0 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (20.0 mL × 3)。有機層を合わせ、適量の無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させた。濾過して乾燥剤を除去し、濾液を乾燥するまで減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (純粋な石油エーテル、石油エーテル：酢酸エチル=1:1、酢酸エチル：メタノール=10:1) で精製した後、有機精製 (カラム：Welch Xtimate C18 250×50 mm×10 μm; 移動相：A: 10 mMのNH₄HCO₃を含む水溶液、B: アセトニトリル; 勾配：B%: 30%~55%、10分) して化合物WX001を得た。LCMS (ESI) m/z = 489.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 4H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.27 (s, 6H)。

【0167】

実施例1の合成ステップを参照し、違いは、実施例1におけるステップ1のB4 (ピペリジン環) を対応フラグメント1の相応するBフラグメントに置き換えたことであり、合成ステップはBocの脱離、加水分解、メチルグリニャール試薬とエステルを使用して第三級アルコールを生成させるか、又は鈴木カップリング等の一般的な操作を使用すること

10

20

30

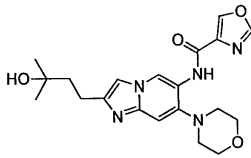
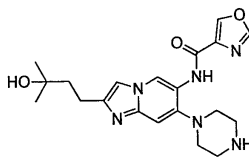
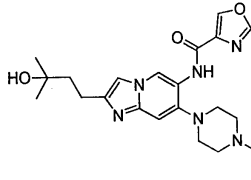
40

50

ができ、最後に下記表 3 の各実施例を合成した。

【 0 1 6 8 】

【表 3】

実施例	フラグメント 1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z [M+H] ⁺
2	B3	WX002		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ=9.81 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 4H), 2.95–2.99 (m, 4H), 2.69 – 2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。	491.1
3	B6	WX003		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ= 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)。	490.2
4	B1	WX004		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ=9.61 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 2.99 – 2.95 (m, 2	548.4

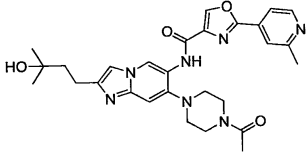
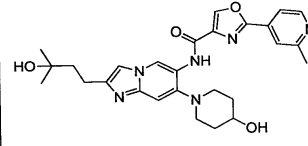
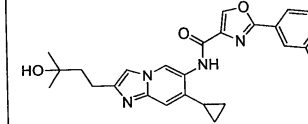
10

20

30

40

50

				H), 2.79 (s, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。	
5	B2	WX005		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J =4.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 4H), 3.18 – 3.10 (m, 4H), 2.87–2.83 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	532.1
6	B5	WX006		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.60 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87–8.71 (m, 1H), 8.49 – 8.25 (m, 2H), 7.98–7.81 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.96–3.90 (m, 1H), 3.38–3.45 (m, 2H), 3.03–2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 5H), 2.20–2.18 (m, 2H), 2.10–1.98 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	505.2
7	B7	WX007		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.21 – 2.17 (m, 2H), 1.94 –	446.3

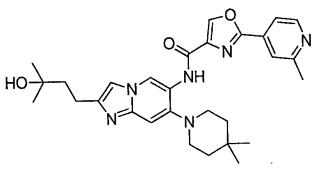
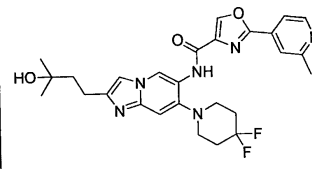
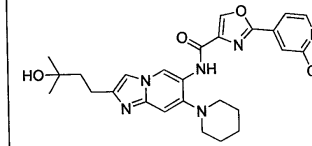
10

20

30

40

50

				1.90 (m, 1H), 1.29 (s, 8H), 0.94 – 0.88 (m, 2 H)。	
8	B8	WX008		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 14.15–14.08 (m, 1H), 9.65–9.61 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.76–8.73 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95–7.83 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.85–2.84 (m, 2H), 2.82–2.62 (m, 3H), 1.80–1.76 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 1.17–1.10 (m, 6H)。	517.3
9	B9	WX009		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 9.62–9.61 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81–8.80 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.35–3.40 (m, 4H), 2.98–2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。	525.2
10	A3	WX010		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.92 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 2.93–2.90 (m, 4H), 2.69–2.65 (m, 2H),	543.2

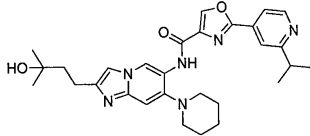
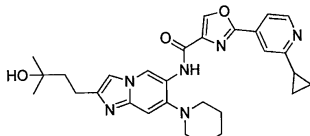
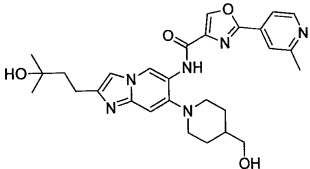
10

20

30

40

50

				1.92–1.86 (m, 4H), 1.77–1.73 (m, 2H), 1.66–1.65 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。	
11	A4	WX011		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.86 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76–7.75 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 1H), 2.93–2.91 (m, 4H), 2.69–2.65 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 4H), 1.77–1.69 (m, 2H), 1.75–1.58 (m, 2H), 1.36–1.25 (m, 6H), 1.14 (s, 6H)。	517.3
12	A5	WX012		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.87 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70–7.68 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 2.93–2.92 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 1.92–1.87 (m, 4H), 1.77–1.74 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.08–1.06 (m, 2H), 0.99–0.97 (m, 2H)。	515.3
13	B11	WX013		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.70–	519.2

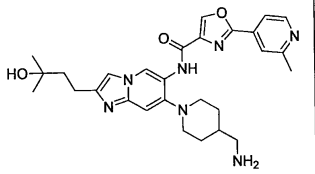
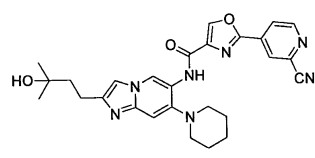
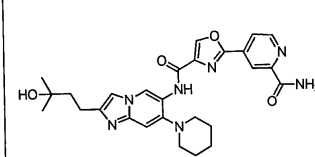
10

20

30

40

50

				8.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.36–3.31 (m, 4H), 3.15–3.13 (m, 2H), 2.90–2.86 (m, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.64–2.61 (m, 5H), 1.90–1.88 (m, 4H), 1.64 (m, 3H)。	
14	B12	WX014		N/A	518.2
15	A6	WX015		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.94 – 2.93 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.69 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。	500.3
44	A7	WX044		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.95 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 – 8.11 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.34 (s, 1H),	518.4

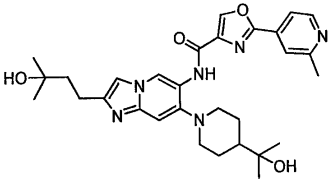
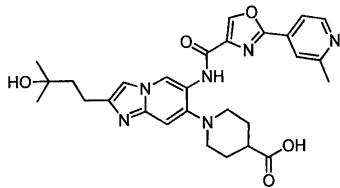
10

20

30

40

50

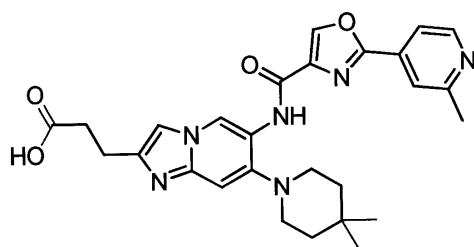
				4.10 (s, 1H), 3.18 – 3.17 (m, 2H), 2.93 – 2.91 (m, 3H), 1.92 – 1.90 (m, 3H), 1.78 – 1.74 (m, 4H), 1.16 (s, 6H)。	
45	B15	WX045		N/A	547.3
46	B15	WX046		¹ H NMR (400 MHz, DMSO – d ₆) = 9.83 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 4H), 2.62 (s, 5H), 2.08 – 2.03 (m, 4H), 1.78 – 1.74 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。	533.2

【0169】

実施例16：化合物WX016の合成

【0170】

【化69】



WX016

【0171】

合成スキーム：

【0172】

10

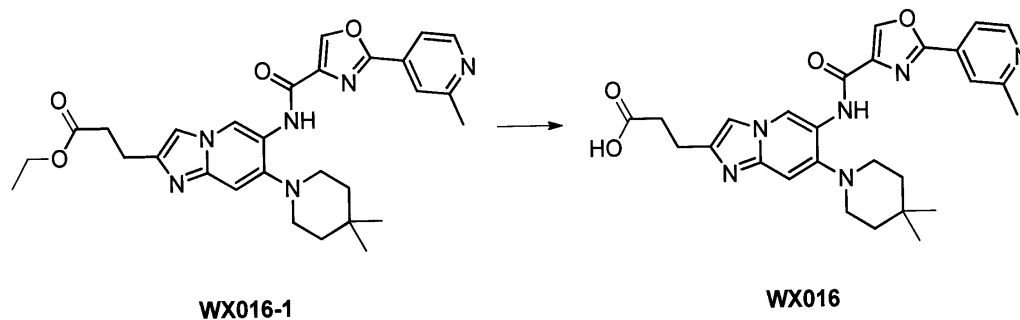
20

30

40

50

【化 70】



10

【0173】

実施例16の合成ステップを参照してWX016-1を合成し、違いは、ステップ1のピペリジンを4,4-ジメチルピペリジンに置き換えたことである。

ステップ1：化合物16の合成

化合物WX016-1 (15.0 mg) を水酸化ナトリウム (2.3 mg) の水 (1.0 mL) 溶液に溶解させた後、メタノール (1.0 mL) を添加し、25℃で2時間反応させた。反応溶液を1.0 Mの塩酸を使用してpH = 6~7に調節した後、酢酸エチル (30.0 mL × 4) を使用して抽出し、有機層を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。有機精製 (カラム: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm 移動相: [(10.0 mM) のNH₄HCO₃を含む水溶液] - アセトニトリル) ; 勾配: B%: 15%~50%、10.5分) して化合物WX016を得た。LCMS (ESI) m/z: 503.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.74 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.07 (s, 6H)。

20

【0174】

実施例16の合成ステップを参照して、下記表4の各実施例を合成し、違いは、ステップ1の4,4-ジメチルピペリジンをフラグメント1に置き換えたことである。

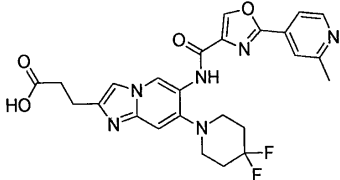
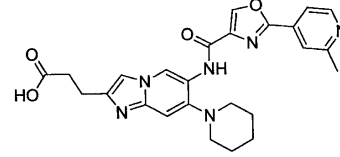
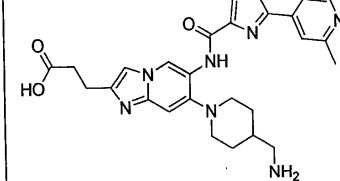
30

【0175】

40

50

【表 4】

実施例	フラグメント 1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z [M+H] ⁺
17	B9	WX017		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.86 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.71–8.69 (d, <i>J</i> =8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77–7.75 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.91–2.87 (m, 2H), 2.68–2.67 (m, 2H), 2.65–2.61 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (m, 3H)。	511.2
18	B4	WX018		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.88 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.73–8.72 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75–7.73 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 2.92–2.85 (m, 6H), 2.64–2.60 (m, 6H), 1.88 (m, 4H), 1.67 (m, 2H)。	475.2
19	B12	WX019		N/A	504.2

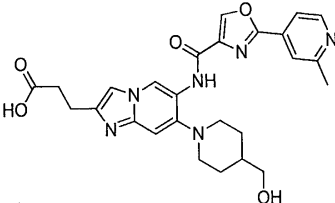
10

20

30

40

50

20	B11	WX020		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.09 (m, 1H), 8.70–8.69 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.15–3.13 (m, 1H), 2.90–2.86 (m, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.64–2.61 (m, 6H), 1.90–1.88 (m, 2H), 1.64 (m, 3H)。	505.2
----	-----	-------	---	---	-------

10

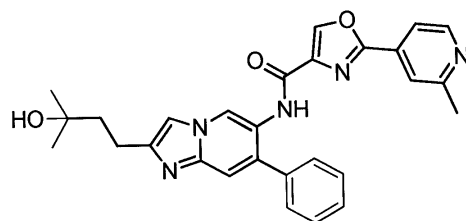
【0176】

実施例21：化合物WX021の合成

20

【0177】

【化71】



WX021

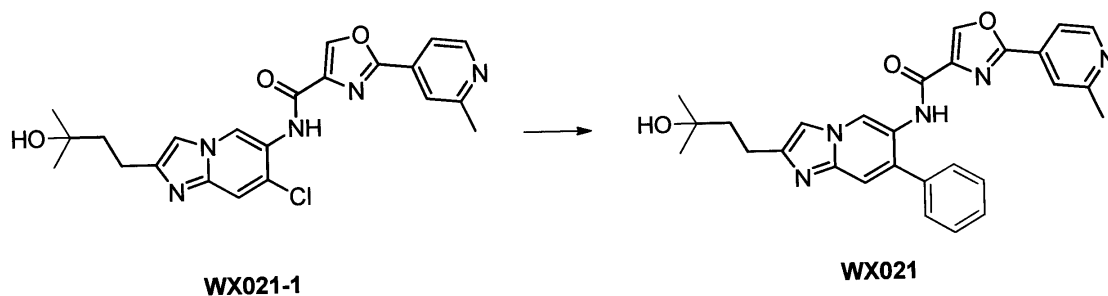
30

【0178】

合成スキーム：

【0179】

【化72】



40

【0180】

実施例1の類似の合成ステップを参照してWX021-1を合成し、違いは、実施例1のステップ1で、ピペリジンを使用して塩素原子を置換しなかったことである。

ステップ1：化合物WX021の合成

反応フラスコにX020-1 (3.3mg)、B10 (3.33mg) 及びトルエン (

50

1.0 mL)、エタノール(0.5 mL)、水(0.3 mL)を添加した後、炭酸水素ナトリウム(5.7 mg)及びテトラ(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5.3 mg)を添加した。窒素ガスで3回置換した後、80℃で12時間攪拌した。濾過し、濾液を収集し、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をシリカゲルプレートで精製(溶離液:ジクロロメタン:メタノール=10:1)して化合物WX021を得た。LCMS (ESI) m/z : 482.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =9.70 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 6H), 4.34 (s, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)。

【0181】

実施例21の合成ステップを参照し、違いは、実施例21のステップにおけるB10(フェニルボロン酸)を対応フラグメント1の相応するBフラグメントに置き換えたことであり、合成ステップは水素化及びシアノのアミドへの加水分解などの簡単な操作であり得、最後に下記表5の各実施例を合成した。

【0182】

10

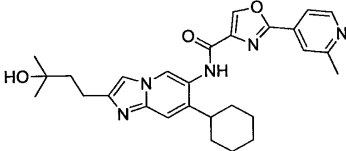
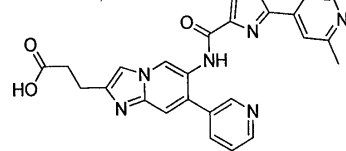
20

30

40

50

【表 5】

実施例	フラグメント1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z [M+H] ⁺
22	B14	WX022		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.65–8.64 (d, <i>J</i> =4.0Hz 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94–7.92 (d, <i>J</i> =8.0Hz 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.87–2.79 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.00–1.90 (m, 6H), 1.80–1.77 (m, 2H), 1.54–1.37 (m, 6H), 1.28 (s, 6H)。	488.2
23	B13	WX023		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68–8.66 (d, <i>J</i> =8.0Hz 1H), 8.57–8.56 (d, <i>J</i> =4.0Hz 1H), 7.94–7.92 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 2.98–2.94 (t, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)。	469.1

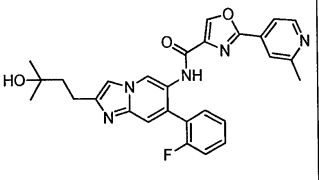
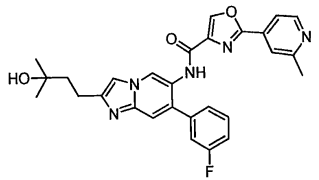
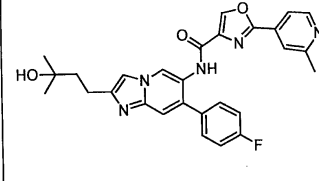
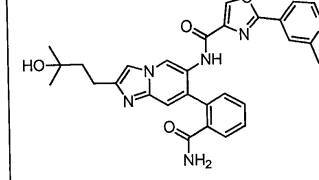
10

20

30

40

50

24	B16	WX024		N/A	500.2
25	B17	WX025		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.83 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.17 - 1.16 (s, 6H).	500.3
26	B27	WX026		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.74 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> =5.20Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.17 - 1.16 (s, 6H).	500.3
27	B18	WX027		N/A	525.2

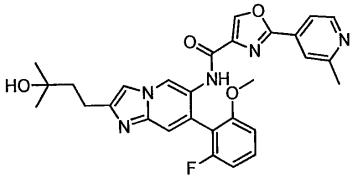
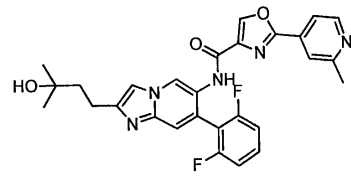
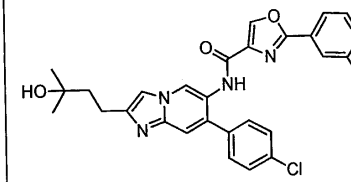
10

20

30

40

50

28	B19	WX028		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.19 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 9.97 (s, 1H), 8.70–8.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65–7.57 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.17–7.15 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77–2.73 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.81–1.77 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。	530.3
29	B20	WX029		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.66 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =5.2Hz, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.94–7.92 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 2H), 4.33(s, 1H), 2.79–2.75 (m, 2H), 2.58 (s, 3H) 1.82–1.78 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。	518.3
30	B21	WX030		¹ H NMR=(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.69 - 7.67(m, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.78 -2.74 (m, 2H), 2.60 -2.50 (m, 3H), 1.82 -1.78 (m, 2H) 1.16 -1.15 (m, 6H)。	516.3

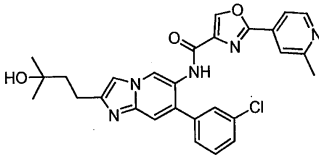
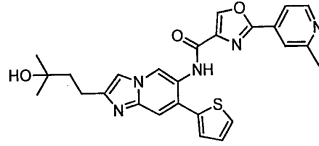
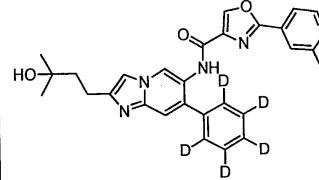
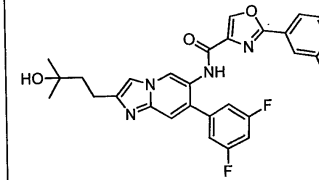
10

20

30

40

50

31	B22	WX031		¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) = 9.81 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.0 Hz 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50–7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 2.77–2.73 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.81–1.77 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).	516.3
32	B23	WX032		N/A	488.3
33	B24	WX033		¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) = 9.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.0 Hz 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65–7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 2.78–2.73 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).	487.4
34	B25	WX034		¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) = 9.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.73 – 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.83 – 1.79 (m, 2H), 1.18 – 1.16 (m, 6H).	518.4

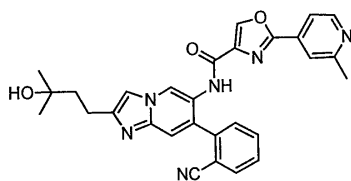
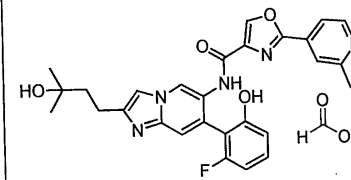
10

20

30

40

50

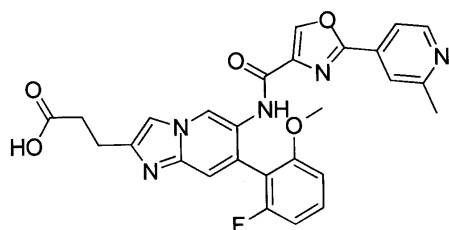
35	B18	WX035		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) = 9.29 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87–8.83 (m, 2H), 8.70 (d, <i>J</i> =5.2 Hz 1H), 8.43 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 4.38 (s, 1H) 2.88 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.87 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)。	507.2
36	B26	WX036		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) = 11.00 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =2.8 Hz 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =5.2 Hz 1H), 7.45–7.41 (m, 3H), 6.99 (d, <i>J</i> =4.4 Hz 1H), 6.90–6.85 (m, 1H), 2.77–2.73 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。	516.2

【0183】

実施例37：化合物WX037の合成

【0184】

【化73】



WX037

【0185】

合成スキーム：

【0186】

10

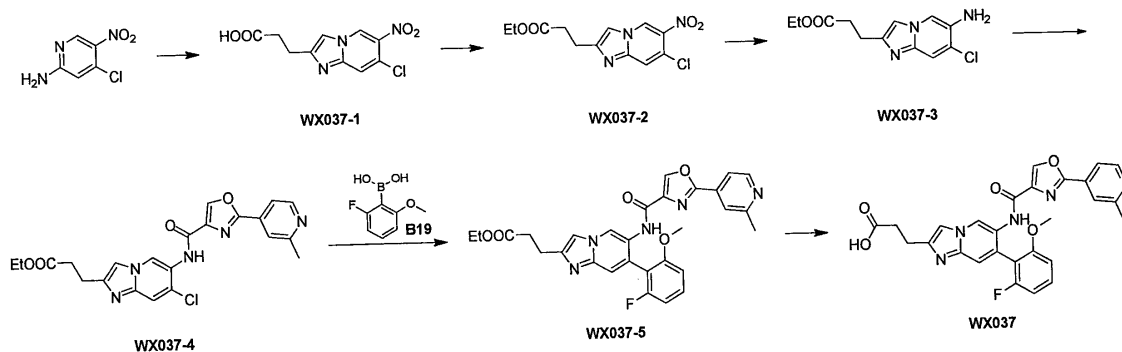
20

30

40

50

【化 7 4】



10

【0187】

ステップ1：化合物WX037-1の合成

一つの反応フラスコに2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロピリジン（10.0 g、57.62 mmol）及びブromoジオキソ吉草酸エチル（21.5 g、97.95 mmol）を添加し、混合物を窒素ガスで3回置換し、反応溶液を続いて110℃で16時間攪拌した。反応溶液にエタノール（80 mL）を添加して続いて2時間攪拌した後、濾過し、固体を収集し、減圧濃縮して乾燥させ、化合物WX037-1を得た。

【0188】

ステップ2：化合物WX037-2の合成

一つの反応フラスコにWX037-1（10.0 g、37.1 mmol）及び無水エタノール（100.0 mL）を添加した後、濃硫酸（3.7 g、37.1 mmol、2.0 mL、純度：98%）を添加し、反応溶液を80℃で続いて12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させた。酢酸エチル（300.0 mL）を添加して溶解させた後、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを8に調節し、液を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製（ジクロロメタン：メタノール＝100：0～10：1）して、WX037-2を得た。

20

【0189】

ステップ3：化合物WX037-3の合成

一つの反応フラスコにWX037-2（7.5 g、25.2 mmol）及び酢酸イソプロピル（140.0 mL）を添加した後、塩化スズニ水和物（34.1 g、151.2 mmol）を添加した。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（200.0 mL）を添加した後、アンモニア水をpH＝9になるまで滴下し、その後、無水硫酸ナトリウムを添加して砂の状態になるまで攪拌し、濾過し、濾液を収集し、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製（溶離液：ジクロロメタン：メタノール＝100：0～10：1）してWX037-3を得た。

30

【0190】

ステップ4：化合物WX037-4合成

一つの反応フラスコにWX037-3（3 g、11.21 mmol、1 eq）、A2（3.0 g、14.6 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（5.8 g、44.8 mmol、7.8 mL）、トリ-n-プロピル環状リン酸無水物の50%の酢酸エチル溶液（21.9 g、33.6 mmol、20.0 mL、純度：50%）及びTHF（50.0 mL）を添加した。混合物を50℃で12時間攪拌した。酢酸エチル（100.0 mL）を添加し、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを8に調節した後、有機層を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製（ジクロロメタン：メタノール＝100：0～10：1）してWX037-4を得た。

40

【0191】

50

ステップ5：化合物WX037-5合成

一つの反応フラスコにWX037-4 (1.0 g、2.2 mmol)、B19 (486.8 mg、2.9 mmol)、リン酸カリウム (1.4 g、6.6 mmol)、[メタン
スルホン酸 (2-ジシクロヘキシルホスフィン) -3, 6-ジメトキシ-2, 4, 6-トリ
イソプロピル-1, 1-ビフェニル] (2-アミノ-1, 1-ビフェニル-2-イル)
パラジウム (II) (299.6 mg、330.5 μ mol)、テトラヒドロフラン (1
0.0 mL)、水 (3.0 mL) を添加し、窒素ガスで3回置換した後、80℃で12時
間攪拌した。濾過し、濾液を収集し、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマ
トグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：0~10：1) で精製してWX0
37-5を得た。

10

【0192】

ステップ6：化合物WX037合成

一つの反応フラスコにWX037-5 (0.05 g、92.9 μ mol)、水酸化ナト
リウム (2M、919.9 μ L)、メタノール (5.0 mL) を添加し、窒素ガスで3回
置換した後、25℃で2時間攪拌した。メタノールを減圧濃縮して乾燥させた後、2Nの
塩酸でpHを7に調節し、その後、減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマ
トグラフィーで精製 (カラム：Phenomenex Gemini NX-C18 (75*
30mm*3 μ m)；移動相：[(10.0mM)を含むNH₄HCO₃の水溶液) -ア
セトニトリル]；勾配B%：15%~40%、8分間) してWX037を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =11.5 (s, 1H),
9.21 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H),
8.70-8.69 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.90 (s,
1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.1
7-7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09-7.04 (t,
1H), 3.80 (s, 3H), 2.97-2.93 (t, 2H), 2.6
9-2.65 (t, 2H), 2.61 (s, 3H)。

20

LCMS (ESI) m/z: 516.1 [M+H]⁺。

【0193】

実施例37の合成ステップを参照して下記表の各実施例を合成し、違いは、ステップ5
のB-19をフラグメント1に置き換えたことであり、最後に下記表6で表される実施例
を得た。

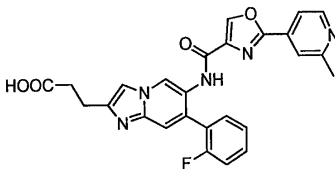
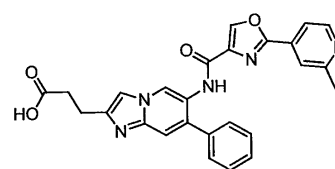
30

【0194】

40

50

【表 6】

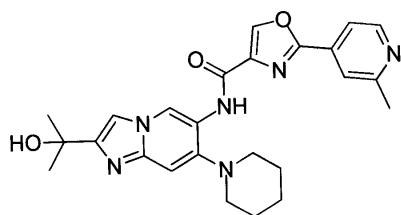
実施例	フラグメント 1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z [M+H] +
38	B16	WX038		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =12.19 - 11.96 (m, 1H), 9.48 (s, 1H) 9.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.62(m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 2.99 -2.95 (m, 2H), 2.70 -2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 3H) 2.33 (s, 1H)。	486.3
39	B10	WX039		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =11.5 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, J =4.0Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 6H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。	468.1

【0195】

実施例40：化合物WX040の合成

【0196】

【化75】



WX040

10

20

30

40

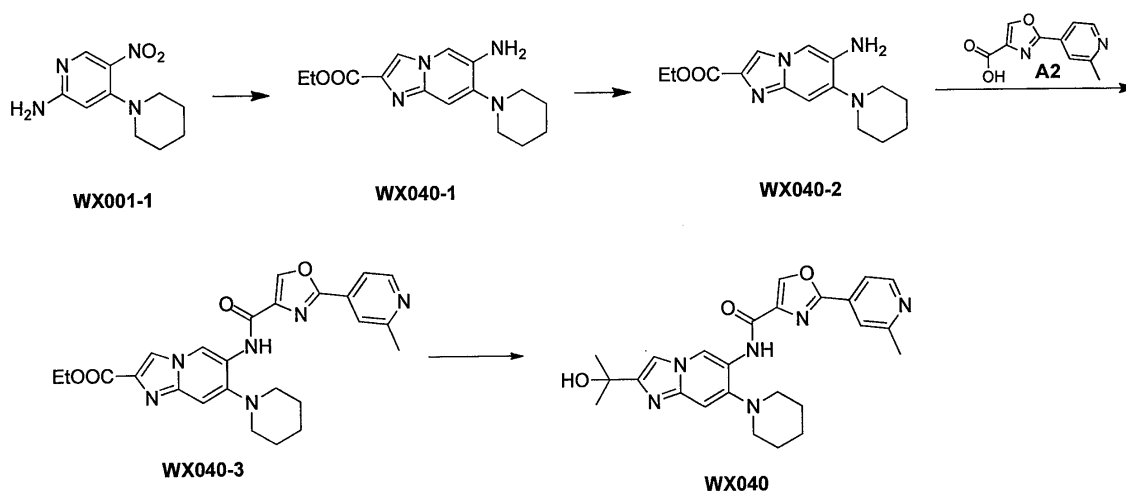
50

【0197】

合成スキーム：

【0198】

【化76】



10

【0199】

ステップ1：化合物WX040-1の合成

WX001-1 (5.4 g、24.3 mmol) をブロモピルビン酸エチル (47.4 g、243.0 mmol、30.4 mL) が入っているボトルに添加し、当該反応溶液を90℃で12時間撹拌した。熱いうちに反応溶液を酢酸エチル (150.0 mL) に注ぎ、15℃で15分間撹拌し、吸引濾過し、ケーキを酢酸エチル (20.0 mL × 3) で洗い流し、ケーキを減圧濃縮して乾燥させ、WX040-1を得た。

【0200】

ステップ2：化合物WX040-2の合成

ラネーニッケル (942.0 mg) をアルゴン保護下の水素化ボトルに添加し、その後、エタノール (30.0 mL) で濡らせ、WX040-1 (1.0 g、3.1 mmol) を反応系に添加し、当該反応を25℃、水素ガス50 Psiで2時間撹拌した。反応溶液を珪藻土で吸引濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、WX040-2を得た。

30

【0201】

ステップ3：化合物WX040-3の合成

WX040-2 (200 mg、693.6 μmol)、A2 (170.0 mg、832.34 μmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (395.6 mg、1.0 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (268.9 mg、2.1 mmol、362.4 μL) を無水ジクロロメタン (15.0 mL) が入っているボトルに添加し、当該反応溶液を25℃で2時間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20.0 mL) に注ぎ、液を分離し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離 (石油エーテルから石油エーテル：酢酸エチル = 1：1 から酢酸エチル) し、洗浄してWX040-3を得た。

40

【0202】

ステップ4：化合物WX040の合成

メチルマグネシウムクロリド (3.0 mmol/L、4.2 mL) を無水テトラヒドロフラン (15.0 mL) が入っているボトルに添加し、窒素ガスの保護、20℃下でWX040-3 (100.0 mg、210.7 μmol) を無水テトラヒドロフラン (9.0 mL) に溶解させて前記反応溶液に滴下し、当該反応溶液を20℃で0.5時間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20.0 mL) に添加してクエンチングさせ、酢

50

酸エチル（10.0 mL × 4）で抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をプレートで分離（酢酸エチル：メタノール＝10：1）・精製してWX040を得た。

^1H NMR 400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ δ = 9.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.15–2.99 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.11–1.98 (m, 4H), 1.85–1.64 (m, 2H), 1.62 (s, 6H)。

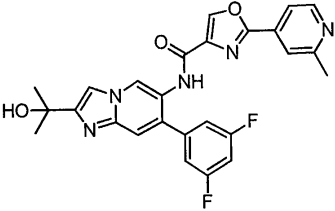
LCMS (ESI) m/z : 461.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0203】

実施例21及び実施例40の合成ステップを参照して、下記表の各実施例を合成し、違いは、右下のピペリジンをフラグメント1に置き換えたことであり、最後に下記表7で表される実施例を得た。

【0204】

【表7】

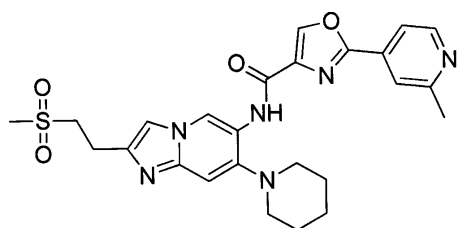
実施例	フラグメント1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
41	B25	WX041		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 10.03 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.73 – 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。	490.1

【0205】

実施例42：化合物WX042の合成

【0206】

【化77】



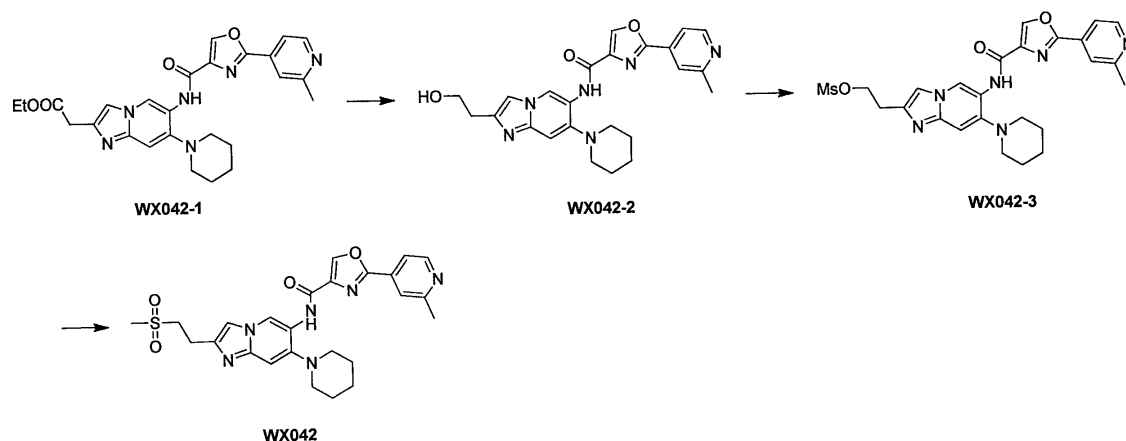
WX042

【0207】

合成スキーム：

【0208】

【化78】



10

【0209】

実施例1の合成ステップを参照してWX042-1を合成し、違いは、ステップ2のA1をブロモアセト酢酸エチルに置き換えたことであった。

ステップ1：化合物WX042-2の合成

20

化合物WX042-1 (0.8 g、1.64 mmol) をテトラヒドロフラン (10.0 mL) に溶解させ、 -10°C に冷却させ、リチウム四水素アルミニウム (155.4 mg) をバッチで反応系に添加し、当該反応溶液を -10°C で1時間攪拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液 (50.0 mL) に注ぎ、その後、酢酸エチル (50.0 mL $\times$ 4) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (100.0 mL) で有機層を洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー：ジクロロメタン：メタノール=100：0~100：0.25で精製してWX042-2を得た。

【0210】

ステップ2：化合物WX042-3の合成

30

化合物WX042-2 (200.0 mg) をクロロホルム (10.0 mL) に溶解させた後、トリエチルアミン (136.0 mg) を添加し、 10°C に冷却させた後、10分間攪拌し、その後、ゆっくりとメタンスルホニルクロリド (77.0 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液を滴下した。当該反応溶液をゆっくりと 25°C に昇温させ、続いて20分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後WX042-3を得た。

【0211】

ステップ3：化合物WX042の合成

化合物WX042-3 (0.2 g)、メタンスルフィン酸ナトリウム (70.1 mg、686.3 μmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10.0 mL) に溶解させた後、ヨウ化カリウム (189.8 mg) を添加した。当該反応溶液をマイクロ波装置 80°C (0 bar) で1時間反応させた。反応溶液に10.0 mLの酢酸エチルを添加して希釈させた後、半飽和食塩水 (50.0 mL) に注ぎ、液を分離し、水層を酢酸エチル (50.0 mL $\times$ 4) で抽出した後、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を有機精製 (カラム：Welch Xtimate BEH C18 100 $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm ；移動相：A：10 mMの NH_4HCO_3 を含む水溶液、B：アセトニトリル；勾配：B%：30%~50%、6分間) した後、凍結乾燥させてWX042を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.87 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.4

50

8 - 3.46 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 2.91 - 2.90 (m, 4H), 2.60 - 2.58 (m, 3H), 1.87 - 1.86 (m, 4H), 1.67 (s, 2H)。

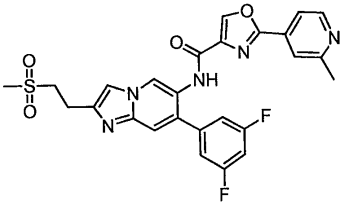
LCMS (ESI) m/z : 509.1 [M+H]⁺。

【0212】

実施例42の合成ステップを参照して下記表の各実施例を合成し、違いは、右下のピペリジンをフラグメント1に置き換えたことであり、最後に下記表8で表される実施例を得た。

【0213】

【表8】

実施例	フラグメント1	化合物	生成物の構造	NMR	MS m/z [M+H] ⁺
43	B25	WX043		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.96 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).	538.1

【0214】

試験例1：体外IRAK4キナーゼ活性評価

³³P同位体標識キナーゼ活性試験 (Reaction Biology Corp) を使用してIC₅₀値を検出し、ヒトIRAK4に対する試験化合物の阻害能力を評価した。

【0215】

緩衝液条件：20mMのHepes (pH7.5)、10mMのMgCl₂、1mMのEGTA、0.02%のBrij35、0.02mg/mLのBSA、0.1mMのNa₃VO₄、2mMのDTT、1%のDMSO。

【0216】

試験ステップ：室温で試験化合物をDMSOに溶解させ、10mMの溶液に製造して準備した。基質を新しく製造した緩衝液に溶解させ、それに試験IRAK4キナーゼを添加し、均一に混合した。音響技術 (Echo550) を使用して、試験化合物を含むDMSO溶液を前記均一に混合した反応溶液に添加した。15分間インキュベーションした後、³³P-ATPを添加して反応を開始させた。室温で120分間反応させた後、反応液点をP81イオン交換濾紙 (ワットマン#3698-915) にスポットした。0.75%のリン酸溶液で濾紙を繰り返して洗浄した後、濾紙上に残っているリン酸化基質の放射能を測定した。キナーゼ活性データは、試験化合物を含有するキナーゼ活性と空白群 (DMSOのみを含む) のキナーゼ活性を比較することで表され、Prism4ソフトウェア (GraphPad) を使用したカーブフィッティングによってIC₅₀値を得、実験結果は表9に示された通りであった。

【 0 2 1 7 】

【 表 9 】

表 9 : 本発明の化合物の体外 I R A K 4 キナーゼ活性スクリーニング試験結果

化合物番号	IRAK4/IC ₅₀ (nM)
WX001	1. 0
WX002	1. 2
WX003	2. 2
WX004	1. 3
WX005	1. 1
WX006	1. 2
WX007	2. 0
WX008	2. 1
WX009	0. 7
WX010	2. 4
WX011	1. 5
WX012	1. 0
WX013	0. 2
WX014	0. 9
WX015	0. 4
WX016	0. 9
WX017	1. 6
WX018	0. 9
WX020	0. 5
WX021	0. 5
WX022	0. 7
WX023	8. 4

10

20

30

40

50

WX024	0.7
WX025	0.7
WX027	11
WX033	1.6
WX039	1
WX040	1.2
WX044	1.9
WX045	3.4
WX046	2.5

10

20

【0218】

結論：本発明の化合物は、I R A K 4 に対して一般的に良好な阻害活性を示した。

試験例 2：体外 B T K キナーゼ活性評価：

^{33}P 同位体標識キナーゼ活性試験 (Reaction Biology Corp) を使用して IC_{50} 値を検出し、ヒト B T K に対する試験化合物の阻害能力を評価した。

【0219】

緩衝液条件：20mM の H e p e s (pH 7.5)、10mM の M g C l₂、1mM の E G T A、0.02% の B r i j 35、0.02mg/mL の B S A、0.1mM の N a₃ V O₄、2mM の D T T、1% の D M S O。

【0220】

試験ステップ：室温で試験化合物を D M S O に溶解させ、10mM の溶液に製造して準備した。基質を新しく製造した緩衝液に溶解させ、それに試験 B T K キナーゼを添加し、均一に混合した。D M S O に溶解させた試験化合物を E c h o 550 (A c o u s t i c t e c h n o l o g y ; n a n o l i t e r r a n g e) を使用してキナーゼ反応混合物に添加した。室温で20分間インキュベーションした後、 ^{33}P -A T P を添加して反応を開始させた。室温で2時間反応させた後、反応液点を P 81 イオン交換濾紙を使用して、濾過-結合方法で放射能を検出した。キナーゼ活性データは、試験化合物を含有するキナーゼ活性と空白群 (D M S O のみを含む) のキナーゼ活性を比較することで表され、P r i s m 4 ソフトウェア (G r a p h P a d) を使用したカーブフィッティングによって IC_{50} 値を得、実験結果は表 10 に示される通りであった。

30

40

【0221】

50

【表 10】

表 10 : 本発明の化合物の体外 BTK キナーゼ活性スクリーニング試験結果

化合物番号	BTK/IC ₅₀ (nM)
WX001	6.7
WX006	47.5
WX008	4.6
WX009	46
WX011	23.6
WX012	6.9
WX013	1.4
WX014	25.7
WX015	6.4
WX016	8.9
WX018	47.5
WX020	8.5
WX021	13.9
WX022	43.1
WX024	30.5
WX025	21.8
WX026	30.7
WX029	24.2
WX031	39.6
WX032	26.5
WX033	20.2
WX039	29

WX040	3.3
WX042	3.8
WX045	28.6
WX046	43.1

10

20

30

40

50

【0222】

結論：本発明の化合物は、BTKに対して一般的に良好な阻害活性を示した。

試験例3：体外THP-1細胞学の活性評価

THP-1細胞学TNFα ELISA実験

1. 実験材料：

THP-1ヒト急性単球性白血病細胞系はATCC (Cat# TIB-202) から購入し、37℃、5%のCO₂のインキュベーターで培養した。培地の成分はRPMI 1640 (Gibco、Cat# 22400-105) であり、添加した成分は10%のFBS (Gibco、Cat# 10091148) ; 1%のPenStrep (Gibco、Cat# 15140) ; 0.05mMの2-Mercaptoethanol (Sigma、Cat# M6250) である。

10

2. 実験方法：

TNF-α ELISAキットを使用して、細胞培養上清サンプルの中のTNF-αの含有量を検出した。TNF-αは、150ng/mLのLPS (Sigma、Cat# L6529) でTHP-1細胞を刺激して産生した。

【0223】

対数増殖期の通常培養されたTHP-1細胞を96ウェルプレート (Corning #3599) に所定の濃度 (1×10⁵/100μL) で播種した後、細胞培養インキュベーターに入れて培養した。2時間後、異なる濃度の16.7μLの試験化合物 (8×最終濃度) を添加し、インキュベーターで培養した。1時間後、16.7μLの1200ng/mLのLPSを添加し、インキュベーターで培養した。18時間後、遠心分離して培養上清サンプルを収集し、TNF-α ELISAキットを使用してTNF-αの含有量を検出することができた。最後に、エンビジョンプレートリーダーでOD信号 (OD450-OD570) を読み取った。

20

3. データ分析：

OD450-OD570信号値を抑制率%に変換した。

【0224】

抑制率% = (ZPE-sample) / (ZPE-HPE) * 100。

「HPE」はLPS刺激のない細胞の対照ウェルのOD450-OD570信号値を表し、「ZPE」はLPS刺激のある細胞の対照ウェルのOD450-OD570信号値を表した。ExcelアドインのXLFitを使用して化合物のIC₅₀値を計算した。

30

【0225】

方程式：Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + (IC₅₀/X)^{Hill Slope})。

結果の要約は表11に示された通りである。

【0226】

40

50

【表 1 1】

表 1 1 : 本発明の化合物の体外スクリーニング試験結果

化合物番号	THP-1/IC ₅₀ (nM)
WX001	124
WX003	557
WX004	77
WX005	256
WX006	107
WX007	240
WX010	332
WX011	140
WX016	170
WX017	321
WX018	104
WX021	15
WX024	13
WX025	21
WX040	38

【0227】

結論：本発明の化合物は、THP-1細胞活性実験において一般に、良好な細胞TNF- α の産生を阻害する活性を示した。

試験例4：体外OCI-LY10及びTMD-8細胞学の活性評価

1. 実験材料

OCI-LY10ヒトB細胞リンパ腫細胞であり、37℃、5%のCO₂のインキュベーターで培養した。培地の成分はIMDM (GIBCO、Cat#12440053)であり、添加した成分は20%のFBS (Hyclone、Cat#SH30084.03)；1%のPenStrep (Thermo、Cat#SV30010)であった。

TMD8ヒトB細胞リンパ腫細胞であり、37℃、5%のCO₂のインキュベーターで培養した。培地の成分はRPMI1640 (GIBCO、Cat#22400-089)であり、添加した成分は10%のFBS (Hyclone、Cat#SH30084.03)；1%のPenStrep (Thermo、Cat#SV30010)であった。

2. 実験方法

腫瘍細胞株OCI-LY10及びTMD8を使用して、化合物の体外腫瘍細胞の増殖を阻害する効果を検出した。腫瘍細胞株を37℃、5%のCO₂インキュベーターで指定の

培養条件下で培養し、定期的に継代培養し、対数増殖期の細胞を取り、カウントして、96ウェルプレートに広げた（各ウェルの細胞を適切な濃度に調整し、各ウェルに合計90個の細胞懸濁液を添加した）。37℃、5%のCO₂インキュベーターで一晩培養した後、異なる濃度の薬物（10μLの薬物溶液を添加）を添加して3日間処理した後、各ウェルに50μLのCellTiter-Gloフローキングソリューションを添加し、光を避けるために細胞プレートをアルミホイルで包んだ。オービタルシェーカーで培養プレートを2分間振とうして細胞溶解を誘導し、室温で10分間放置して発光信号を安定させ、2104EnVisionプレートリーダーで発光信号を検出した。

3. データ分析

下記公式を使用して、試験化合物の阻害率を計算（Inhibition rate、IR）した：

$$IR(\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白対照群}}) / (RLU_{\text{溶媒対照群}} - RLU_{\text{空白対照群}})) * 100\%$$

【0228】

Excelで異なる濃度の化合物の阻害率を計算した後、GraphPad Prismソフトウェアを使用して、抑制曲線グラフを作成し、最小抑制率、最大抑制率及びIC₅₀を含む関連パラメーターを計算した。

4. 実験結果

結果は表12に示めされた通りである。

【0229】

【表12】

表12：本発明の化合物の体外スクリーニング試験結果

化合物番号	OCI-LY10/IC ₅₀ (nM)	TMD-8/IC ₅₀ (nM)
WX001	128	300
WX016	466	221
WX021	171	215
WX024	208	/
WX025	94	/
WX026	349	/
WX029	289	/
WX030	209	/
WX031	96	/
WX032	386	/
WX040	87	/
WX045	77	/

【0230】

結論：本発明の化合物はそれぞれのOCI-LY10及びTMD-8細胞株において、細胞増殖に対して一般的に良好な阻害活性を示した。

注：「／」は未検出を表す。

【0231】

試験例5：体外OCI-LY3細胞学の活性の評価

1. 実験細胞株情報と細胞培養

当該実験で使用された腫瘍細胞株は、Nanjing Kebai Biotechnology Co., Ltd. から提供されたものであり、具体的な情報は下記表13に示される通りである。

【0232】

【表13】

表13：実験細胞株情報

細胞名称	細胞源	細胞培地
OCI-LY3	Nanjing Kebai Biotechnology Co., Ltd.	IMDM+20%のFBS+0.05mMの2-メルカプトエタノール+ 1%のペニシリン/ストレプトマイシン

2. 実験方法

【0233】

腫瘍細胞株OCI-LY3を使用して、化合物の体外腫瘍細胞の増殖を阻害する効果を検出した。OCI-LY3細胞株を37℃、5%のCO₂の条件下で培養し、対数増殖期に達した細胞を取り実験プレートに広げた。細胞を回収し、800rpmで5分間遠心分離し、培地を再懸濁し、96ウェルプレートに広げた。37℃、5%CO₂インキュベーターで一晩培養した後、異なる濃度の医薬（10μLの製造した試験化合物希釈液を添加）を添加し、72時間培養し、細胞培養プレートとCTG試薬を光を避けて室温で30分間培養し、室温に戻した。生物学的安全キャビネット内で光を避けて100μL/ウェルのCTG溶液を添加し、振とうプレートマシンで光を避けて2分間振とうし、室温で光を避けて10分間培養した。Perkin Elmer Envision 2104 Multilabel Readerを使用して、発光値を読み取り、記録した。

3. データ処理及び分析

各薬物濃度下で測定された発光値結果を、空白対照群の発光値で正規化され、当該値とDMSO群の比率を細胞阻害率（%）にした。GraphPadソフトウェアを使用して、薬物濃度の対数（log薬物濃度）を阻害率に対してプロットし、ソフトウェアは、非線形回帰（Nonlinear Regression）のlog（inhibitor）対正規化応答アルゴリズムを自動的に適合させて、IC₅₀値と95%信頼限界の値を計算した。

4. 実験結果

実験結果は表14に示された通りである。

【0234】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 4：本発明の化合物の体外スクリーニング試験結果

化合物番号	OCI-LY3/IC ₅₀ (μ M)
WX001	1. 292
WX040	0. 283
WX045	0. 270

10

【0 2 3 5】

結論：本発明の化合物は、OCI-LY3細胞株における細胞の増殖に対していずれも有意な阻害効果を有した。

試験例 6：リポポリコラーゲン（LPS）によって誘発されたSDラットにおけるTNF- α 分泌の生体内薬力学的研究

1. モデリングと薬物投与

SDラットそれぞれに溶媒、陽性薬物デキサメタゾン（DEX、0. 5mg/kg）及び試験化合物を経口投与し、投与0. 5時間後にLPS（1mg/kg）を腹腔内注射した。LPS注射の2時間後、動物をCO₂で安楽死させ、心臓の血液を採取し、EDTA-K2を含む抗凝固チューブに入れ、抗凝固血液の一部を遠心分離し、血漿を-80℃で凍結保存した。

20

2. TNF- α の検出

血漿を-80℃で冷蔵庫から取り出し、室温で解凍し、血漿中のTNF- α の濃度をELISAキットの説明書に従って検出した。

3. 統計学処理

実験データは平均±標準誤差（平均±SEM）で表され、TNF- α のレベルは一元配置分散（One-way ANOVA）で分析し、 $p < 0. 05$ は有意差があると見なされた。リポポリコラーゲン（LPS）によって誘発されたSDラットにおけるTNF- α 分泌の生体内薬力学的研究の結果は図1に示された通りである。

30

4. 実験結果

図1の結果は、SDラットにWX001を経口投与した後、化合物はリポポリコラーゲン（LPS）によって誘発されたTNF- α 分泌に対して有意な阻害効果を示し、20mpkの用量での有効性は、0. 5mpkの用量でのデキサメタゾン（DEX）有効性と同じであることを示した。

【0 2 3 6】

実験例 7：ヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍マウスモデルにおけるWX001の生体内薬力学的研究

1. 実験目的

本実験の目的は、CB17SCIDマウスモデルにおけるヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍に対するWX001試験薬の有効性を研究することである。

40

2. 実験材料

OCI-LY10ヒトB細胞リンパ腫細胞であり、37℃、5%のCO₂のインキュベーターで培養した。培地の成分はIMDM（GIBCO、Cat#12440053）であり、添加した成分は20%のFBS（Hyclone、Cat#SH30084. 03）；1%のPenStrep（Thermo、Cat#SV30010）である。

3. 実験方法

OCI-LY10腫瘍細胞を培養継代し、0. 2mL（ 1×10^7 個）のOCI-LY10細胞を各ヌードマウスの右背部に皮下接種し（マトリゲル、体積比1：1）、平均腫

50

瘍体積が 167 mm^3 に達したときに群分け投与を開始した。毎日動物の健康と死亡をモニタリングし、腫瘍の成長の観察と行動活動、食物と水の摂取量、体重の変化（週に2回の体重の測定）、腫瘍の大きさ（週に2回腫瘍の体積を測定）、身体的兆候又はその他の異常などの動物の日常の行動に対する薬物治療の効果を定期的に検査した。

4. データ分析

実験的指標は、腫瘍の成長が抑制、遅延、又は治癒されたか否かを調査することである。腫瘍体積（TV）の測定、化合物の抗腫瘍効果 TGI（%）又は相対腫瘍増殖率 T/C（%）の計算などが含まれた。

【0237】

$TV = 0.5 a \times b^2$ 、a 及び b はそれぞれ腫瘍の長径と短径を示す。

$TGI(\%) = (1 - (\text{特定の治療群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{当該治療群の投与開始時の平均腫瘍体積})) / (\text{溶媒対照群の治療終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒対照群の治療開始時の平均腫瘍体積})) \times 100\%$ 。

【0238】

$T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ （ T_{RTV} ：治療群 RTV； C_{RTV} ：陽性対処群 RTV）。腫瘍測定の結果に基づいて相対的な腫瘍体積（relative tumor volume、RTV）を計算し、計算公式は $RTV = V_t / V_0$ であり、ここで、 V_0 は群分け投与時（すなわち d_0 ）に測定された平均腫瘍体積であり、 V_t は特定の測定での平均腫瘍体積であり、 T_{RTV} と C_{RTV} は同じ日のデータを取った。

5. 実験結果

5. 1. 死亡率、罹患率、及び体重の変化

実験動物の体重は、薬物毒性を間接的に測定する参照指標とした。18日間の投与（P G-D1-D18）後、実験群のすべてのマウスは正常であり、良好な薬剤耐性を示した。

【0239】

ヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍メスCB17SCIDマウスモデルの体重に対するWX001化合物の効果は、図2及び図3に示された通りである。図2は、WX化合物の投与後のヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍モデル担癌マウスの体重変化を示す。データポイントは群内の平均体重を表し、誤差線は標準誤差（SEM）を表す。図3に示された相対的な体重変化は、投与開始時の動物の体重に基づいて計算された。データポイントは群内の平均体重変化率を表し、誤差線は標準誤差（SEM）を表す。

5. 2. 腫瘍増殖曲線

図4は、WX001化合物の投与後のヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍モデル担癌マウスの腫瘍増殖曲線を示す。データポイントは群内の平均腫瘍体積を表し、誤差線は標準誤差（SEM）を表す。

6. 実験結果及び考察

本実験では、ヒトB細胞リンパ腫OCI-LY10細胞皮下異種移植腫瘍モデルにおけるWX001化合物の生体内有効性を評価した。異なる時点での各群の腫瘍体積は図4に示された通りである。

【0240】

投与開始から18日後、イブルチニブ（10mpk）群のT/C値は39%であり、TGI値は85%、p値は <0.001 であった。WX001（50mpk）群のT/C値は22%であり、TGI値は109%であり、 $p < 0.001$ であり、溶媒対照群と比較して、有意な抗腫瘍効果があり、イブルチニブ（10mpk）群よりも有意に優れていた。

【0241】

OCI-LY10細胞株はMyD88-L265PとBCR（CD79A/B）の二重突然変異に大きく依存するABC-DLBCL細胞株である。IRAK4とBTKの二重標的阻害剤WX001（50mpk）は、単剤として有意な抗腫瘍効果（TGI=109%）を示し、イブルチニブ（10mpk）の単剤効果（TGI=85%）よりも有意に優れていて、IRAK4/BTK二重経路を同時に阻害する有意な効果を表し、動物の耐性

10

20

30

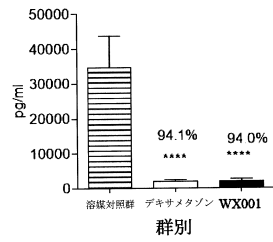
40

50

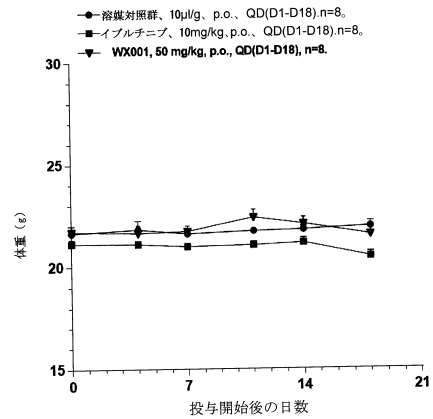
が良好であった。

【図面】

【図 1】



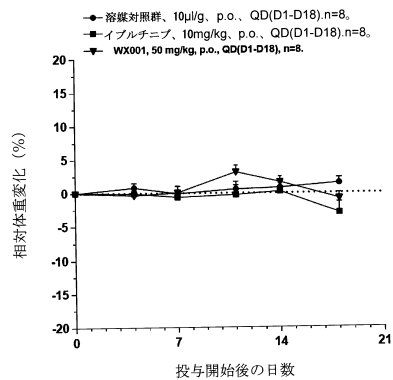
【図 2】



注: p. o. は経口投与を表し、ODは1日1回を表し、D1-D18は1日目から18日目を表す。

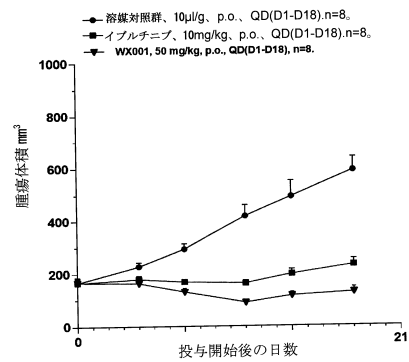
10

【図 3】



注: p. o. は経口投与を表し、ODは1日1回を表し、D1-D18は1日目から18日目を表す。

【図 4】



注: p. o. は経口投与を表し、ODは1日1回を表し、D1-D18は1日目から18日目を表す。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
		A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	37/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202010470469.7

(32)優先日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

イ ブードン ニュー エリア フーテジョン ロード 2 8 8

(72)発明者 リ ジェ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテジョン ロード 2 8 8

(72)発明者 ジャン ヤン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテジョン ロード 2 8 8

(72)発明者 リ ジェ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテジョン ロード 2 8 8

(72)発明者 チェン シューフイ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテジョン ロード 2 8 8

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 5 3 3 7 (J P, A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 4 3 7 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 7 8 9 4 7 (W O, A 2)

特表 2 0 1 7 - 5 0 2 0 8 8 (J P, A)

中国特許出願公開第 1 1 0 8 3 5 3 3 8 (C N, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 6 9 2 8 (W O, A 1)

(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)