

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7098716号
(P7098716)

(45)発行日 令和4年7月11日(2022.7.11)

(24)登録日 令和4年7月1日(2022.7.1)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 401/06 (2006.01)	F I	C 0 7 D 401/06	C S P
A 6 1 K 31/416 (2006.01)		A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)		A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)		A 6 1 K 31/439	

請求項の数 52 (全208頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-505224(P2020-505224)
 (86)(22)出願日 平成30年7月31日(2018.7.31)
 (65)公表番号 特表2020-529987(P2020-529987)
 A)
 (43)公表日 令和2年10月15日(2020.10.15)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/044508
 (87)国際公開番号 WO2019/027960
 (87)国際公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)
 審査請求日 令和3年3月17日(2021.3.17)
 (31)優先権主張番号 62/539,642
 (32)優先日 平成29年8月1日(2017.8.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 514190040
 セラヴァンス バイオファーマ アール&
 ディー アイピー, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ゲ
 ートウェイ ブールバード 901
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

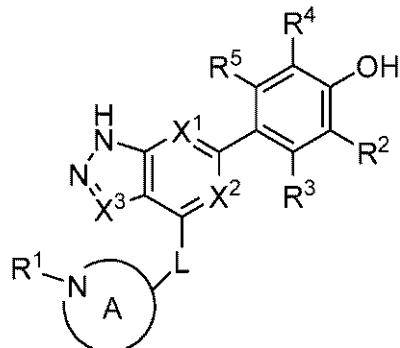
(54)【発明の名称】 JAKキナーゼ阻害剤としてのピラゾロおよびトリアゾロ二環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化153】



(I)

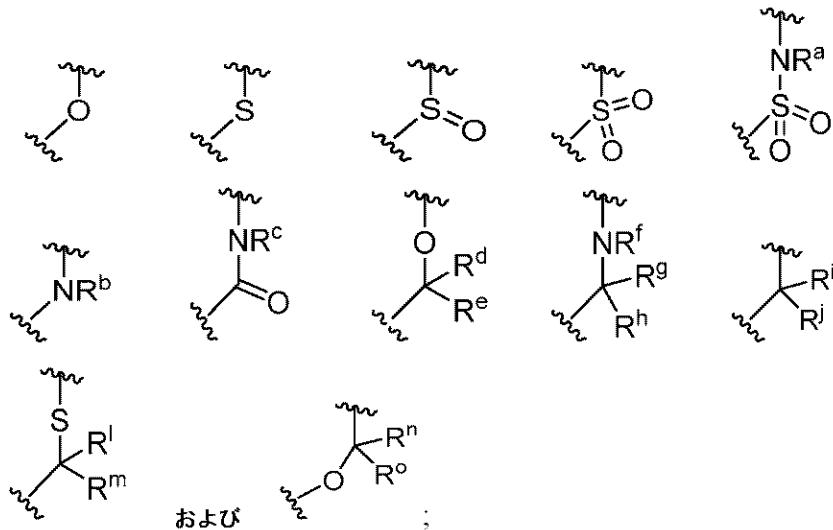
式中、X¹およびX²は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；
 X³は、N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、
 C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN、およびC-OMe
 からなる群から選択され；

【化154】



は、

【化155】



からなる群から選択され；

R^a、R^b、R^c、およびR^fは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^d、R^e、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^l、R^m、Rⁿ、およびR^oは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、1～3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

必要に応じてR^dおよびR^eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～10員の複素单環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6～10員の複素多環基、

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換され；

各R^kは、F、CN、C₁～3アルコキシ、シクロプロピル、およびC₁～3アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、OH、OMe、または1～3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

R¹は、

10

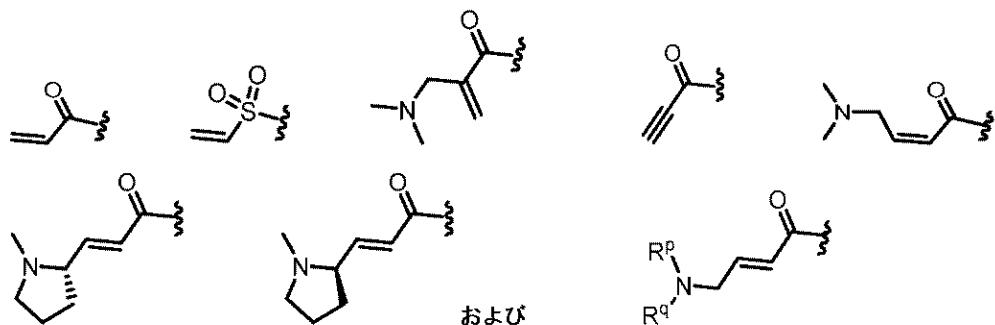
20

30

40

50

【化 156】



10

からなる群から選択され、

ここで、 R^P および R^Q は、H、C₃ - 5 シクロアルキル、および C₁ - 6 アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁ - 6 アルキル基は、C₁ - 3 アルコキシおよび -S - C₁ - 3 アルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、 R^P および R^Q は、1 つの窒素原子を含み、N、S、および O から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 6 員の複素单環基を形成し、ここで、4 ~ 6 員の複素单環基は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 3 アルコキシ、-S - C₁ - 3 アルキル、および -C₁ - 3 アルキル - C₁ - 3 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で必要に応じて置換され；

20

R^2 は、H、C₁、OMe、Me、および F からなる群から選択され；

R^3 は、H および F からなる群から選択され；

R^4 は、H および F からなる群から選択され；

R^5 は、H、Me、および F からなる群から選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

X^3 が C₁H₂ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

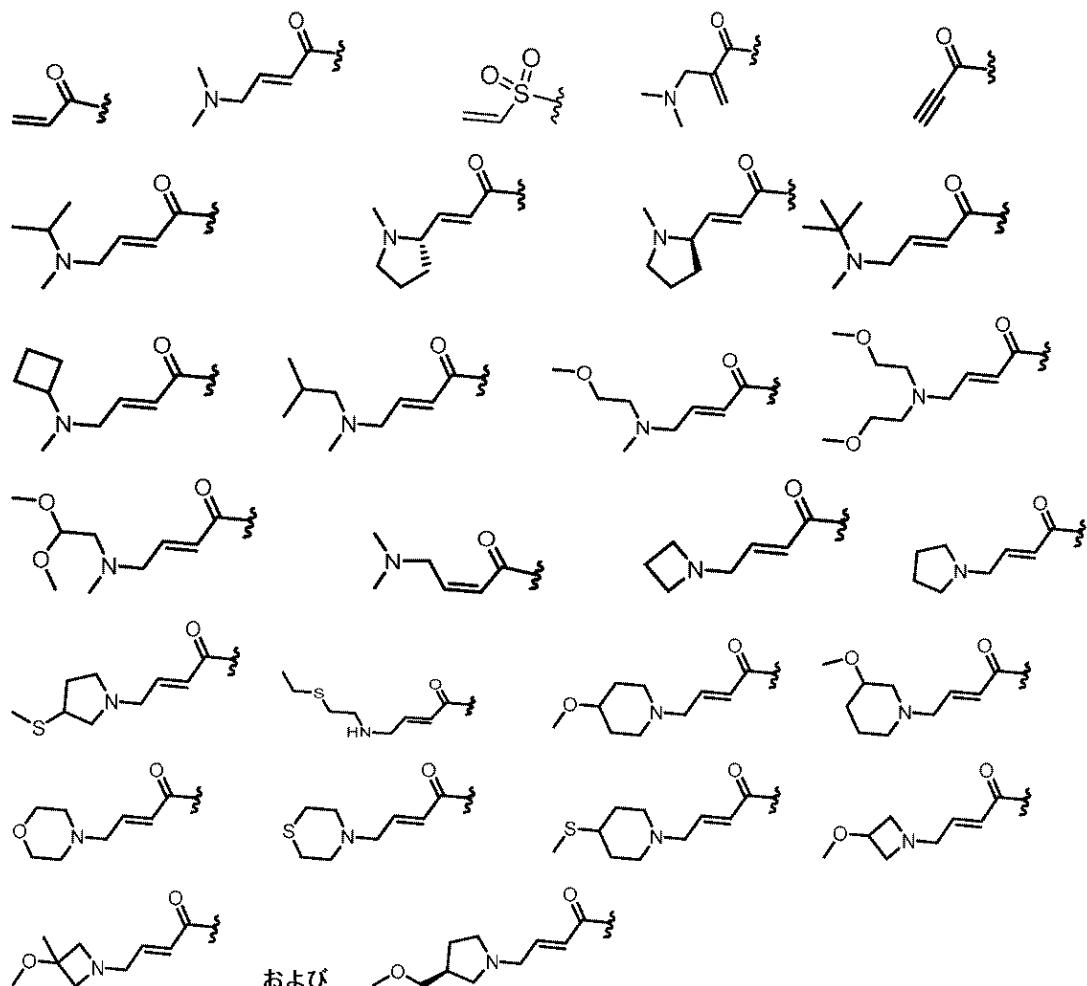
R^1 が、

30

40

50

【化 157】



10

20

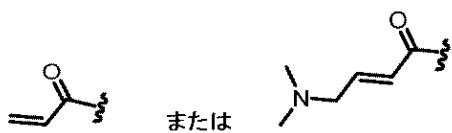
30

からなる群から選択される、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

R 1 が、

【化 158】



または

である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 5】

A が、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン、チオモルホリン、およびノルトロパンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

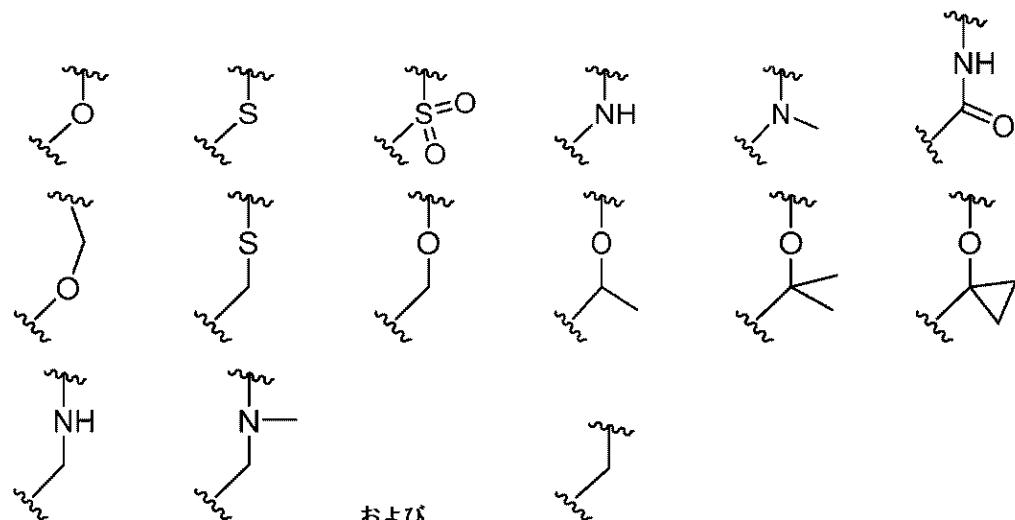
50

【化159】



が、

【化160】



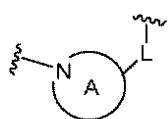
10

20

からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

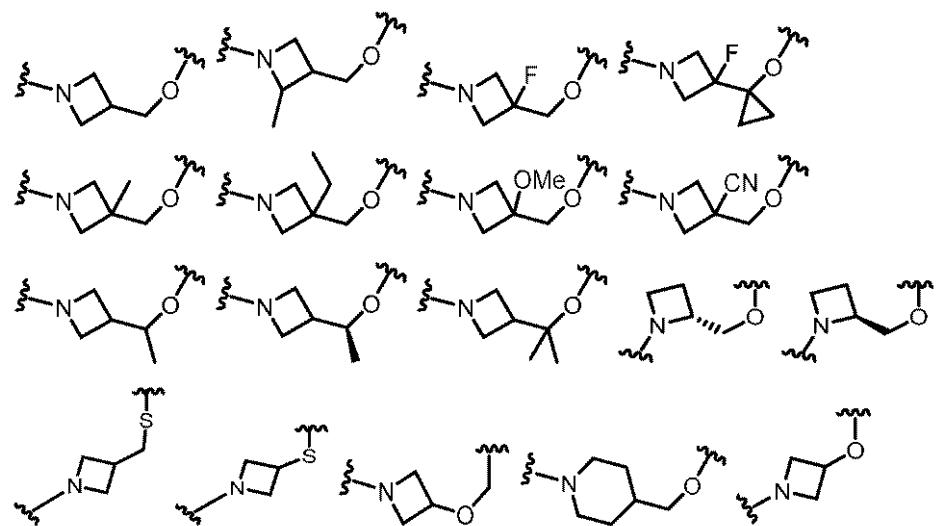
【化161】



30

が、以下：

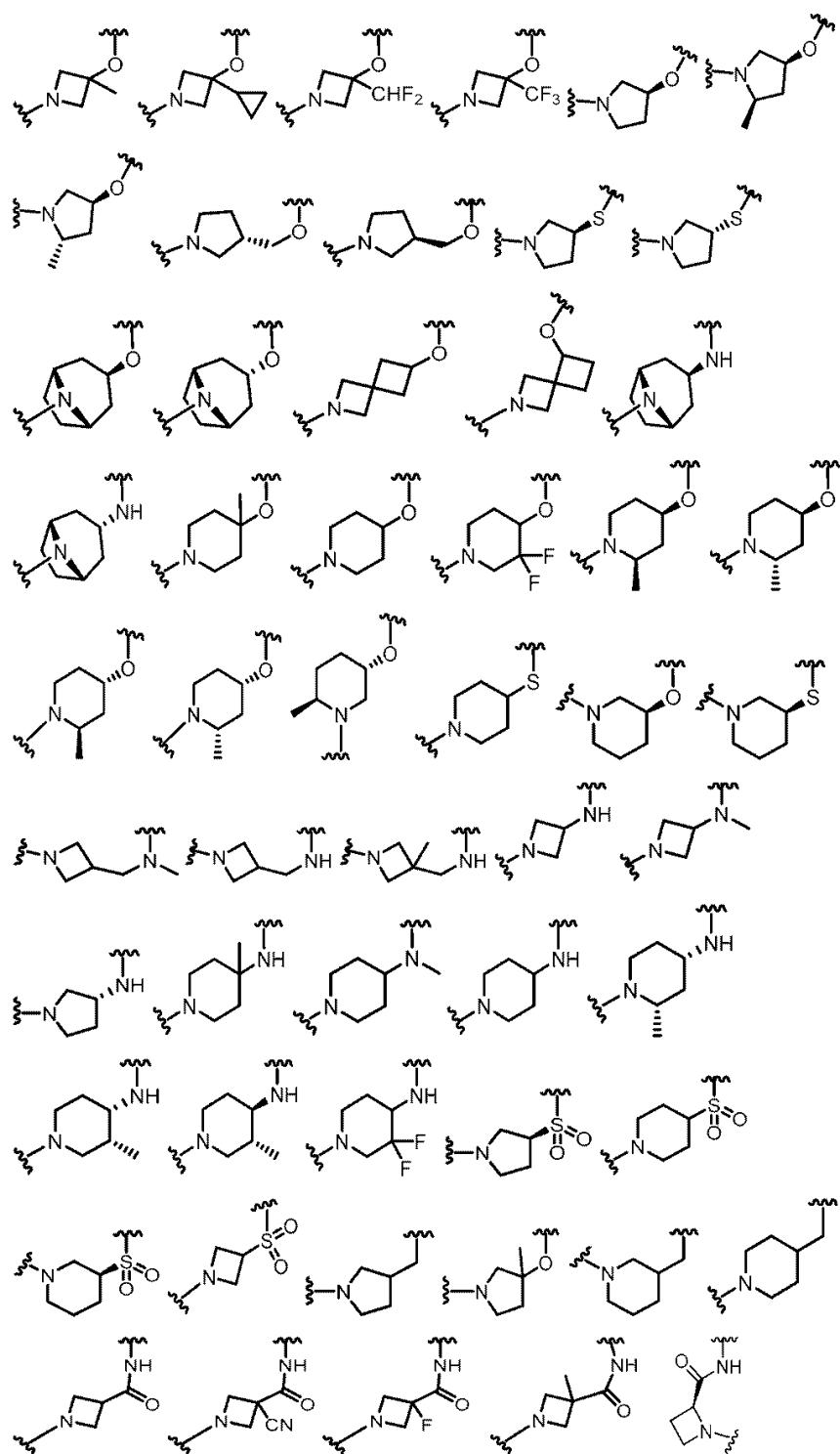
【化162-1】



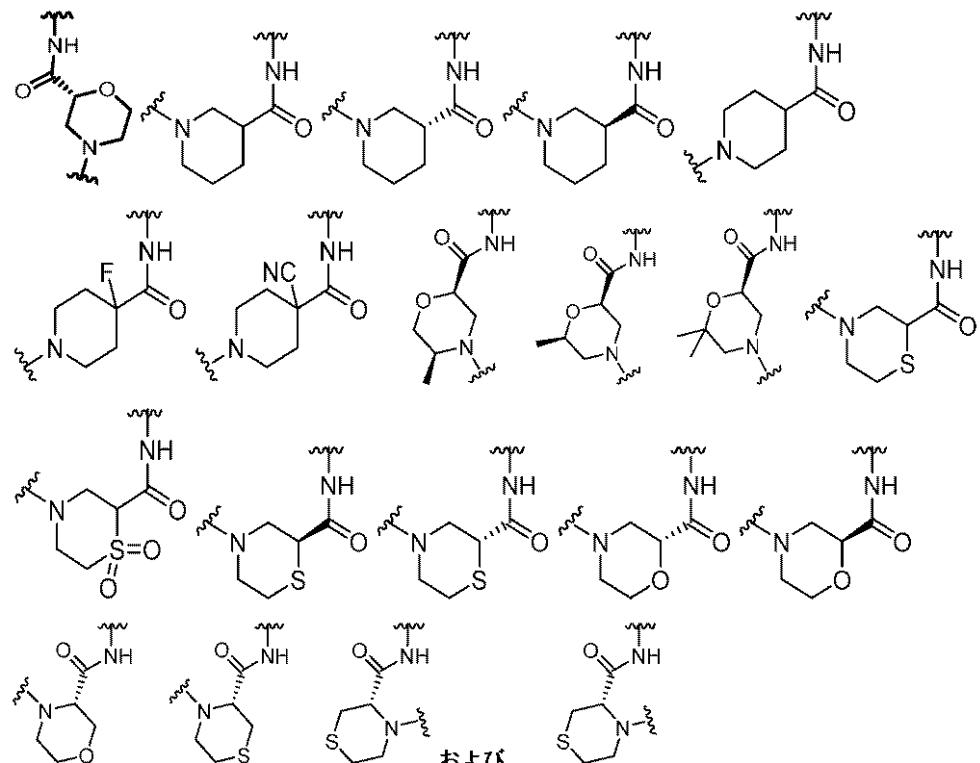
40

50

【化 1 6 2 - 2】



【化162-3】



10

20

からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項8】

X¹およびX²の両方がCHである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

X¹がNであり、X²がCHである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項10】

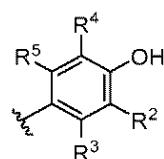
X¹およびX²の両方がNである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

X¹がCHであり、かつX²がNである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項12】

【化163】

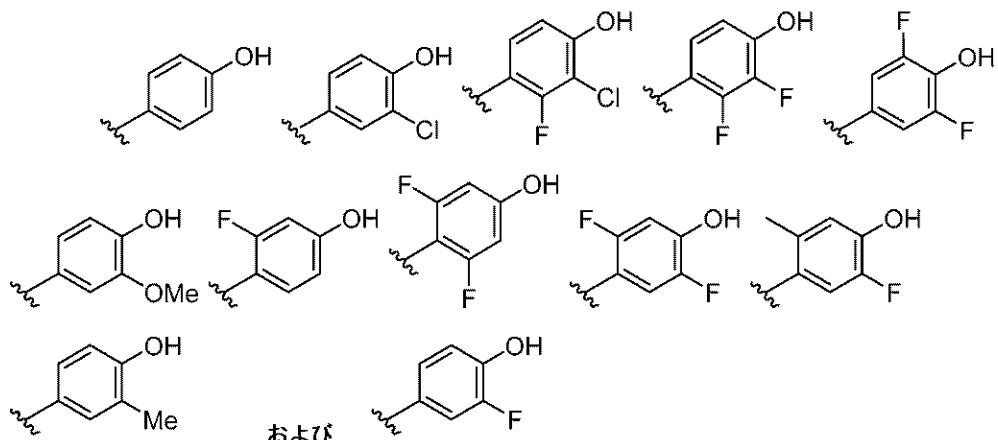


40

が、以下：

50

【化 1 6 4】



10

からなる群から選択される、請求項 1～11のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

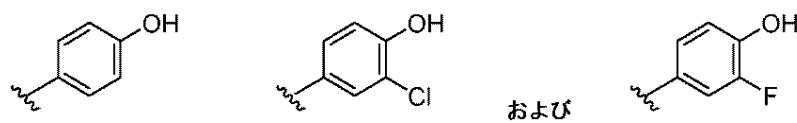
【化 1 6 5 】



20

が、以下：

【化 1 6 6 】



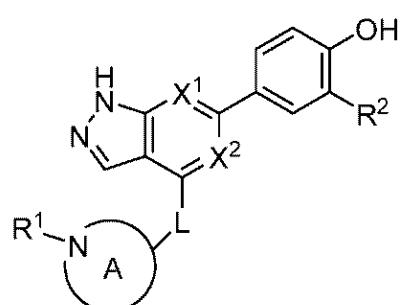
30

からなる群から選択される、請求項 1～11のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

式 (11) :

【化 167】



40

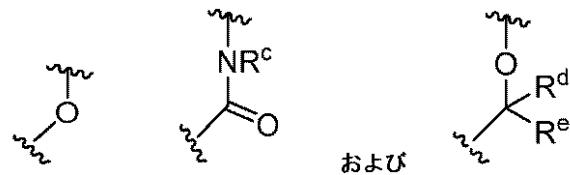
(式中、 X_1 および X_2 の両方が CH であるか、あるいは X_1 および X_2 の両方が N であるか、あるいは X_1 が N であり、かつ X_2 が CH である) :

【化168】



は、

【化169】



10

からなる群から選択され；

R^c、R^d、およびR^eは、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；
 Aは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンからなる群から選択され；
 ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～2つのR^k基で必要に応じて置換され；

各R^kは、F、CN、メチル、エチル、およびC₁～₂ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^1は、

【化170】



20

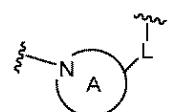
であり；

R^2は、H、C1、およびFからなる群から選択される)を有する請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

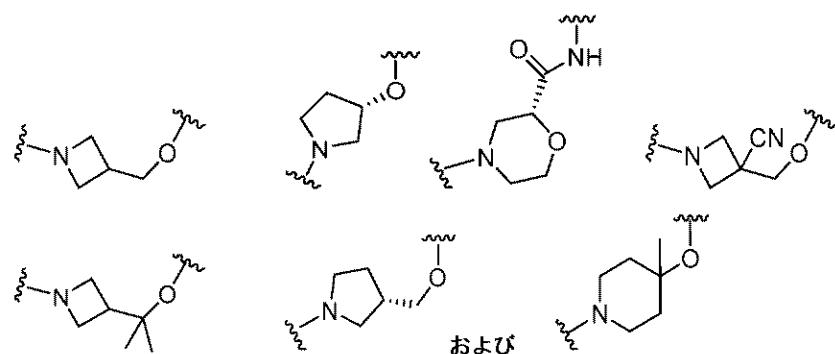
【請求項15】

【化171】



は、以下：

【化172】



40

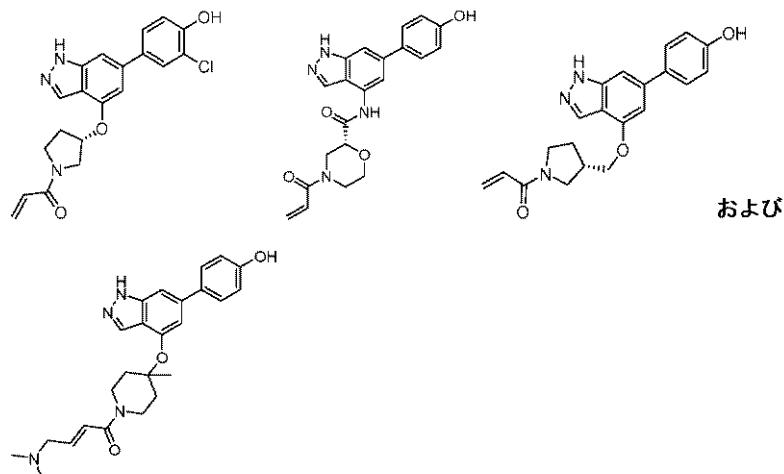
50

からなる群から選択される、請求項 1-4 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1-6】

前記化合物が、

【化 1-7-3】



10

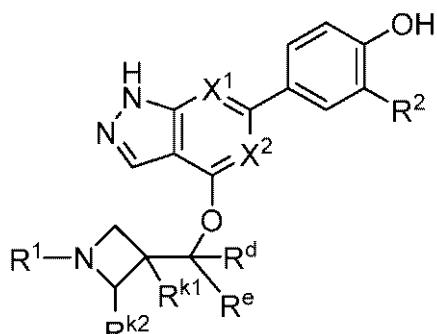
20

からなる群から選択される、請求項 1-4 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1-7】

式 (B) :

【化 1-7-4】



30

(式中、X¹ および X² は、N および C-H からそれぞれ独立して選択され；

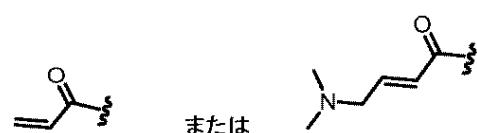
R^d および R^e は、H および C₁₋₃ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；必要に応じて R^d および R^e が結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

R^{k1} は、H、F、CN、OMe、および C₁₋₃ アルキルからなる群から選択され；

R^{k2} は、H およびメチルからなる群から選択され；

R¹ は、

【化 1-7-5】



であり；

40

50

R₂ は、H、C₁、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項18】

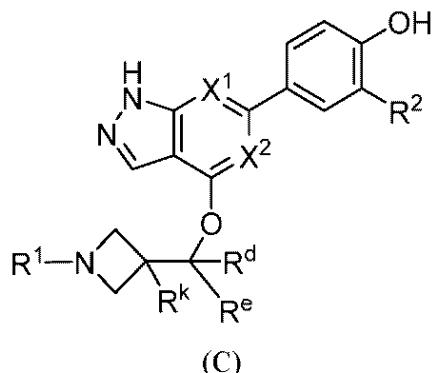
R_d およびR_e は、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；必要に応じてR_d およびR_e が結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

R_k 1 は、H、F、CN、OMe、メチル、およびエチルからなる群から選択される、請求項17に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項19】

式(C)：

【化176】



10

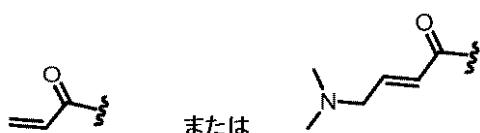
(式中、X₁ およびX₂ の両方がCHであるか、あるいはX₁ およびX₂ の両方がNであるか、あるいはX₁ がNであり、かつX₂ がCHであり；

R_d およびR_e は、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R_k 1 は、H、CN、メチル、およびエチルからなる群から選択され；

R₁ は、

【化177】



30

であり；

R₂ は、H、C₁、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

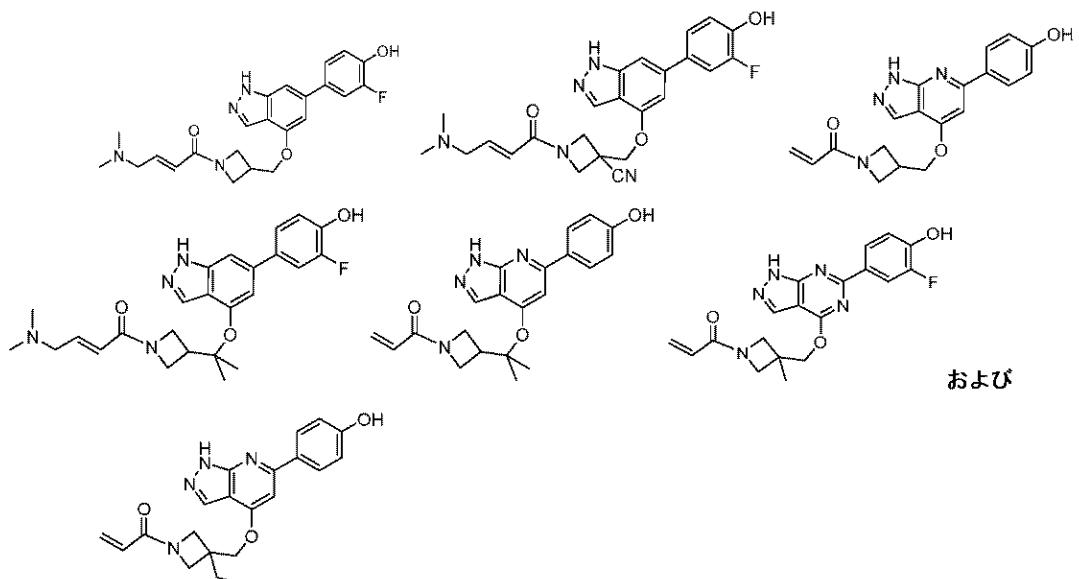
【請求項20】

前記化合物が、

40

50

【化178】



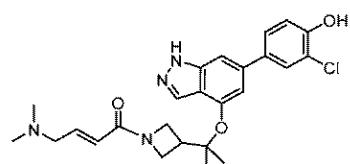
からなる群から選択される、請求項19に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項21】

式:

【化179】



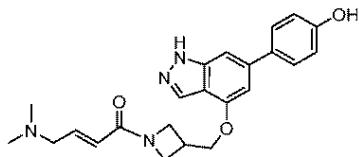
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項22】

式:

【化180】



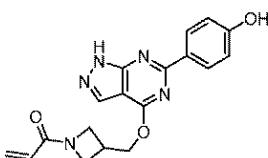
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項23】

式:

【化181】



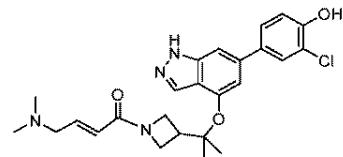
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

【請求項 24】

式：

【化 182】



の化合物の結晶形態であって、ここで、前記結晶形態が、5.65±0.20、14.22±0.20、15.16±0.20、および19.31±0.20の2値において回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、化合物の結晶形態。

10

【請求項 25】

前記粉末X線回折パターンが、7.12±0.20、10.02±0.20、11.16±0.20、17.06±0.20、および24.43±0.20の2値においてさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項24に記載の結晶形態。

【請求項 26】

前記粉末X線回折パターンが、13.10±0.20、14.82±0.20、16.55±0.20、20.08±0.20、21.08±0.20、21.65±0.20、22.51±0.20、22.98±0.20、25.02±0.20、25.72±0.20、26.80±0.20、27.06±0.20、28.31±0.20、30.08±0.20、30.31±0.20、および32.08±0.20から選択される2値において2つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項25に記載の結晶形態。

20

【請求項 27】

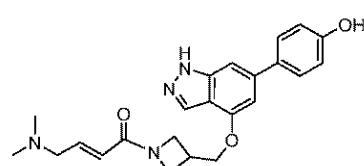
前記結晶形態が、162.9±3にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項24に記載の結晶形態。

【請求項 28】

式：

【化 183】

30



の化合物の結晶形態であって、

ここで、前記結晶形態が、9.67±0.20、11.61±0.20、17.61±0.20、18.88±0.20、および23.33±0.20の2値において回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、結晶形態。

40

【請求項 29】

前記粉末X線回折パターンが、4.82±0.20、15.69±0.20、および16.19±0.20の2値においてさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項28に記載の結晶形態。

【請求項 30】

前記粉末X線回折パターンが、11.92±0.20、12.98±0.20、13.23±0.20、16.45±0.20、16.67±0.20、19.39±0.20、19.96±0.20、20.14±0.20、22.14±0.20、23.84±0.20、24.06±0.20、24.29±0.20、25.31±0.20、25.63±0.20、27.06±0.20、27.31±0.20、30.10±0.20

50

、および 30.53 ± 0.20 から選択される2値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項2_9に記載の結晶形態。

【請求項3_1】

前記結晶形態が、 201.3 ± 2 にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項2_8に記載の結晶形態。

【請求項3_2】

前記結晶形態が、 $198 \sim 204$ の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項2_8に記載の結晶形態。

10

【請求項3_3】

請求項1～2_3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項2_4～3_2のいずれか1項に記載の結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項3_4】

胃腸炎症性疾患の処置に有用な1または複数の他の治療剤をさらに含む、請求項3_3に記載の薬学的組成物。

【請求項3_5】

哺乳動物の胃腸炎症性疾患の処置における使用のための、請求項1～2_3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項2_4～3_2のいずれか1項に記載の結晶形態を含む組成物。

20

【請求項3_6】

前記胃腸炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎、移植片対宿主病関連大腸炎、セリック病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ペーチェット病、回腸炎、好酸球性食道炎、および感染性大腸炎からなる群から選択される、請求項3_5に記載の組成物。

【請求項3_7】

前記胃腸炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項3_5に記載の組成物。

【請求項3_8】

前記胃腸炎症性疾患がクローム病である、請求項3_5に記載の組成物。

30

【請求項3_9】

胃腸炎症性疾患の処置に有用な1または複数の他の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項3_5に記載の組成物。

【請求項4_0】

哺乳動物の胃腸炎症性疾患を処置するための薬を製造するための請求項1～2_3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項2_4～3_2のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

【請求項4_1】

前記胃腸炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎、移植片対宿主病関連大腸炎、セリック病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ペーチェット病、回腸炎、好酸球性食道炎、および感染性大腸炎からなる群から選択される、請求項4_0に記載の使用。

40

【請求項4_2】

前記胃腸炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項4_0に記載の使用。

【請求項4_3】

前記胃腸炎症性疾患がクローム病である、請求項4_0に記載の使用。

【請求項4_4】

哺乳動物の炎症性皮膚疾患の処置において使用するための、請求項1～2_3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項4_5】

50

皮膚T細胞リンパ腫の処置において使用するための、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項46】

哺乳動物の炎症性皮膚疾患を処置するための薬を製造するための請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項24～32のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

【請求項47】

皮膚T細胞リンパ腫を処置するための薬を製造するための請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項24～32のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

10

【請求項48】

哺乳動物の炎症性皮膚疾患を処置するための、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記組成物は前記哺乳動物の皮膚に塗布されることを特徴とする、組成物。

【請求項49】

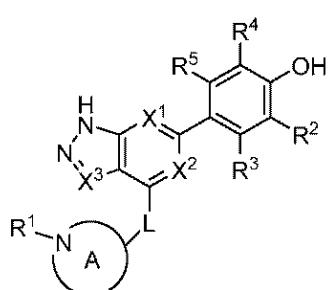
哺乳動物の皮膚T細胞リンパ腫を処置するための、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、前記組成物は前記哺乳動物の皮膚に塗布されることを特徴とする、組成物。

【請求項50】

式(I)：

20

【化184】



(I)

30

(式中、X¹およびX²は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；
X³は、N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、
C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN、およびC-OMe
からなる群から選択され；

【化185】

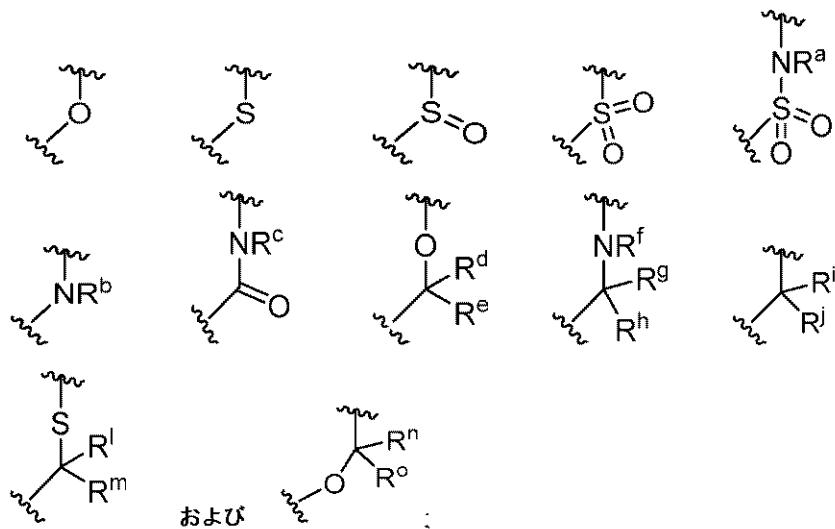


40

は、

50

【化186】



10

からなる群から選択され；

R^a、R^b、R^c、およびR^fは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^d、R^e、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^l、R^m、Rⁿ、およびR^oは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、1～3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

必要に応じてR^dおよびR^eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(=O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～10員の複素単環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6～10員の複素多環基、

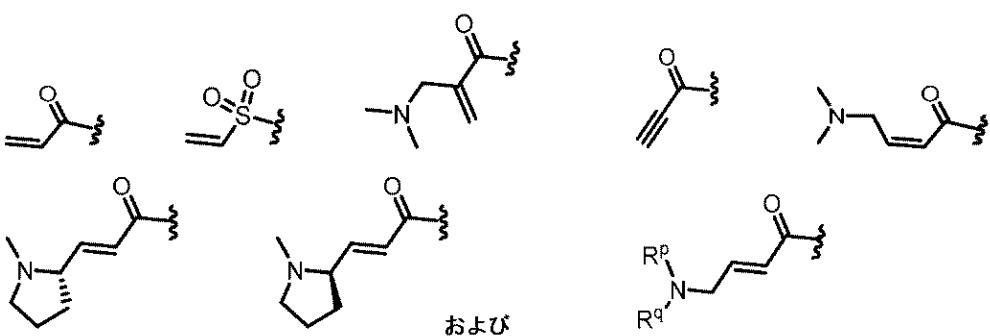
からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換され；

各R^kは、F、CN、C₁～3アルコキシ、シクロプロピル、およびC₁～3アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、OH、OMe、または1～3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

R¹は、

【化187】



20

30

40

からなる群から選択され、

ここで、R^pおよびR^qは、H、C₃～5シクロアルキル、およびC₁～6アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁～6アルキル基は、C₁～3アルコキシおよび-S-C₁～3アルキルからなる群から独立して選択される1～3つの置換基

50

で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、R₁およびR₉は、1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～6員の複素单環基を形成し、ここで、4～6員の複素单環基は、C₁～6アルキル、C₁～3アルコキシ、-S-C₁～3アルキル、および-C₁～3アルキル-C₁～3アルコキシからなる群から独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換され；

R₂は、H、C₁、OMe、Me、およびFからなる群から選択され；

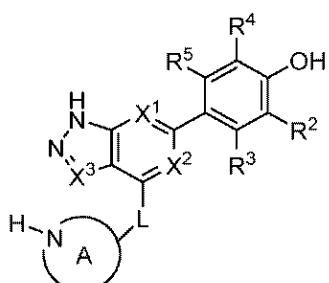
R₃は、HおよびFからなる群から選択され；

R₄は、HおよびFからなる群から選択され；

R₅は、H、Me、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスであって、

方法は、式(III)

【化188】



(III)

の化合物を

(i) C₁～R₁、または

(ii) HO～R₁

と反応させる工程、

および必要に応じて薬学的に許容され得る塩を形成する工程

を含んで、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する、プロセス。

【請求項51】

前記胃腸炎症性疾患が、セリック病である、請求項40に記載の使用。

【請求項52】

前記胃腸炎症性疾患が、セリック病である、請求項35に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、JAKキナーゼ阻害剤として、より具体的には、JAKキナーゼファミリーの他のメンバー(JAK1、JAK2、およびTYK2など)よりもJAK3に選択性を示すJAK3阻害剤として有用なピラゾロおよびトリアゾロ二環式化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含む、結晶形態、薬学的組成物、炎症性疾患を処置するためにそのような化合物を使用する方法、ならびにそのような化合物の調製に有用なプロセスおよび中間体にも関する。

【背景技術】

【0002】

当該分野の状況

潰瘍性大腸炎は、結腸の慢性炎症性疾患である。この疾患は、直腸および大腸の粘膜層の炎症および潰瘍化を特徴とする。一般的な症候としては、下痢、血便および腹痛が挙げら

10

20

30

40

50

れる。臨床経過は、間欠性であり、悪化と緩解の期間を交互に繰り返すことによって特徴付けられる。発生率は、開発途上国よりも先進国においてより高いと見られる。主要な先進工業国の推定 120 万人が潰瘍性大腸炎に罹患しており、その数は、人口増加に伴って増加すると予想される。潰瘍性大腸炎を有する患者は、直腸結腸がんを発症するリスクが高い（例えば、Danes et al.、N Engl J Med, 2011, 365, 1713 - 1725）。患者の潰瘍性大腸炎（UC）の緩解を促し、維持する種々の治療法の選択肢が存在するが、いずれも理想的ではない。慢性の全身免疫抑制に起因する安全性の懸念なしに、中程度から重度の UC の緩解を促進し、維持するための有効な治療に対して未だ対処されていない医学的ニーズが残っている。

【0003】

UC の正確な病原論は、明らかになっていないが、炎症促進性サイトカインが、免疫学的応答において中心的役割を果たしていることは明らかである（Stroberら、Gastroenterol, 2011, 140, 1756 - 1767）。UCにおいて最も一般的に上昇する炎症促進性サイトカインの多く（例えば、IL-4、IL-6、IL-13、IL-15、IL-23、IL-24、IFN およびレプチン）は、シグナル伝達について、チロシンキナーゼの JAK ファミリー（すなわち、JAK1、JAK2、JAK3 および Tyk2）に依存する。

【0004】

JAK3 酵素を阻害すると、多くの重要な炎症促進性サイトカインのシグナル伝達が遮断される。したがって、JAK3 阻害剤は、潰瘍性大腸炎および他の胃腸炎症性疾患（例えば、クローン病、および免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎）の処置において有用である可能性がある。JAK3 阻害剤はまた、炎症性皮膚疾患（アトピー性皮膚炎など）および炎症性呼吸器障害（アレルギー性鼻炎、喘息、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）など）の処置で有用である可能性がある。さらに、JAK3 阻害剤はまた、炎症が重要な役割を果たす多数の眼疾患（ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼乾燥症、加齢性黄斑変性、網膜静脈閉塞（RVO）、およびアトピー性角結膜炎など）の処置において有用であり得る。

【0005】

JAK3 に対する選択性により、粘膜治癒に関与している IL-10、粘液バリア保護および上皮再生に関与する IL-22、ならびに腸上皮細胞の増殖に関与する IL-6 などの潜在的に有益なサイトカインを節約可能であるというエビデンスが存在するので、JAK1 よりも JAK3 に選択性を示すことは有益であると予測される。JAK2 よりも JAK3 を選択することも、エリスロポエチン（EPO）およびトロンボポエチン（TPO）のシグナル伝達を節約可能である。したがって、JAK キナーゼファミリーの他のメンバー（JAK1、JAK2、および Tyk2 など）よりも JAK3 に選択性を示す阻害剤である新規化合物を提供することが望ましいであろう。

【0006】

最後に、免疫系に対する JAK / STAT 経路の調節作用に起因して、JAK 阻害剤への全身曝露は、有害な全身性の免疫抑制（immunosuppressive）作用を及ぼし得る。ゆえに、著しい全身作用を起こさずに作用部位において効果を生じる新しい JAK3 阻害剤を提供することが望ましい。特に、潰瘍性大腸炎などの胃腸炎症性疾患の処置の場合、経口的に投与することができ、かつ最小の全身曝露で消化管において治療的に妥当な曝露を達成できる、新しい JAK3 阻害剤を提供することが望ましい。皮膚疾患のために、最小の全身曝露で皮膚に局所投与できる新規の JAK3 阻害剤を提供することが望ましいであろう。

したがって、JAK キナーゼファミリーの他のメンバー（JAK1、JAK2、および Tyk2 など）よりも JAK3 に選択性を示す阻害剤であり、かつ全身曝露が最小の新規の化合物を提供することが望ましいであろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【0007】

【文献】Daneseら、N Engl J Med, 2011, 365, 1713-1725
 Stroberら、Gastroenterol, 2011, 140, 1756-1767

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要旨

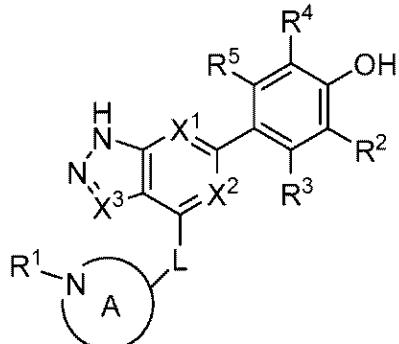
1つの態様において、本発明は、JAKキナーゼ阻害剤としての、より具体的には、JAK3阻害剤としての活性を有する新規化合物を提供する。

10

【0009】

したがって、本発明は、式(I)：

【化1】



(I)

20

(式中、X1およびX2は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；
 X3は、CH、C-CH3、C-CF3、C-CHF2、C-CH2-O-CH3、
 C-SMe、C-NMe2、C-NH-CH3、C-Cl、C-CN、およびC-OMe
 からなる群から選択され；

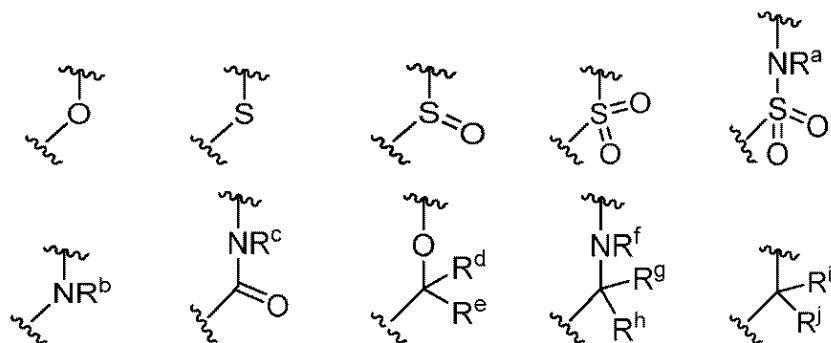
【化2】



30

は、

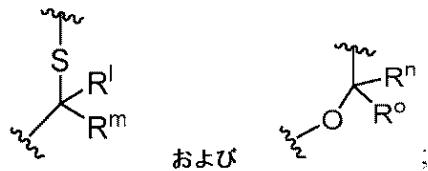
【化3-1】



40

50

【化3-2】



からなる群から選択され；

Ra、Rb、Rc、およびRfは、HおよびC1-3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Rd、Re、Rg、Rh、Ri、Rj、Rl、Rm、Rn、およびRoは、HおよびC1-3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C1-3アルキル基は、1~3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

必要に応じてRdおよびReが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)2、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~10員の複素单環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6~10員の複素多環基、

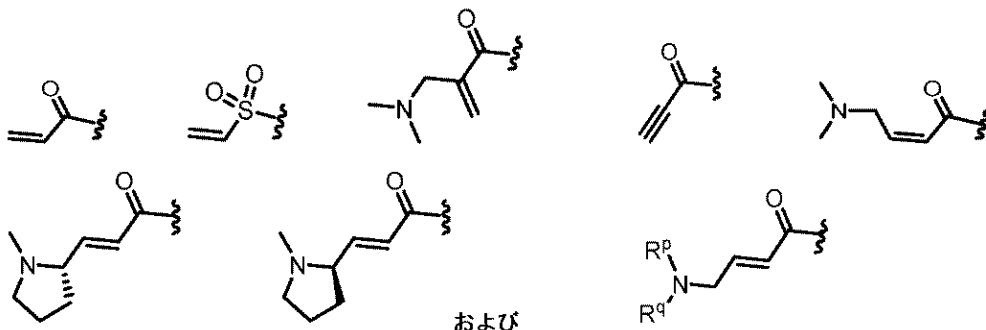
からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1~3つのRk基で必要に応じて置換され；

各Rkは、F、CN、C1-3アルコキシ、シクロプロピル、およびC1-3アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C1-3アルキル基は、OH、OMe、または1~3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

R1は、

【化4】



からなる群から選択され、

ここで、RpおよびRqは、H、C3-5シクロアルキル、およびC1-6アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C1-6アルキル基は、C1-3アルコキシおよび-S-C1-3アルキルからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、RpおよびRqは、1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~6員の複素单環基を形成し、ここで、4~6員の複素单環基は、C1-6アルキル、C1-3アルコキシ、-S-C1-3アルキル、および-C1-3アルキル-C1-3アルコキシからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換され；

R2は、H、C1、OMe、Me、およびFからなる群から選択され；

R3は、HおよびFからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R₄ は、H および F からなる群から選択され；

R₅ は、H、Me、および F からなる群から選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0010】

本開示はまた、一定の化合物のいくつかの結晶形態(形態1、形態2、形態2b、形態3、および形態4)を提供する。

【0011】

本発明はまた、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本開示の結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0012】

本発明はまた、哺乳動物の胃腸炎症性疾患、特に潰瘍性大腸炎を処置する方法であって、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または本開示の結晶形態、または本開示の薬学的組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0013】

本発明はまた、哺乳動物の炎症性疾患または皮膚障害を処置する方法であって、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本開示の薬学的組成物を哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む、方法を提供する。

【0014】

本発明はまた、哺乳動物の皮膚T細胞リンパ腫を処置する方法であって、本開示の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む、方法を提供する。

【0015】

別の態様において、本発明はまた、本開示の化合物の調製に有用な本明細書中に記載のプロセスを提供する。

【0016】

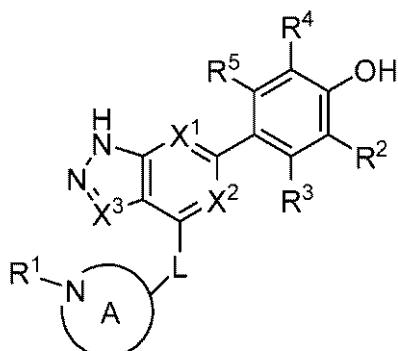
本発明はまた、本明細書中に記載のように医学的治療において使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、ならびに哺乳動物の胃腸炎症性疾患、または皮膚の炎症性疾患を処置するための製剤または薬の製造における本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態の使用を提供する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I) :

【化153】



(I)

(I)

(式中、X₁ および X₂ は、N および CH からそれぞれ独立して選択され；

X₃ は、N、CH、C - CH₃、C - CF₃、C - CHF₂、C - CH₂ - O - CH₃、C - SME、C - NMe₂、C - NH - CH₃、C - Cl、C - CN、および C - OM
e からなる群から選択され；

10

20

30

40

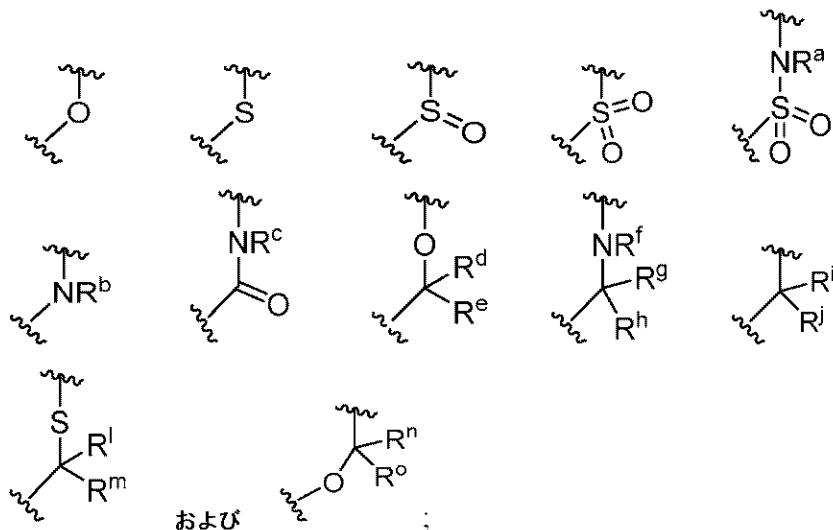
50

【化154】



は、

【化155】



10

20

30

からなる群から選択され；

R_a、R_b、R_c、およびR_fは、HおよびC₁₋₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R_d、R_e、R_g、R_h、R_i、R_j、R_l、R_m、R_n、およびR_oは、HおよびC₁₋₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁₋₃アルキル基は、1~3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

必要に応じてR_dおよびR_eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~10員の複素单環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6~10員の複素多環基、

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1~3つのR_k基で必要に応じて置換され；

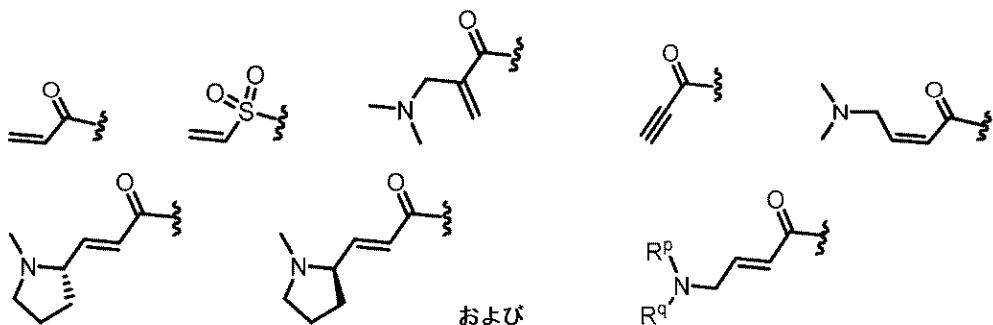
各R_kは、F、CN、C₁₋₃アルコキシ、シクロプロピル、およびC₁₋₃アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁₋₃アルキル基は、OH、OME、または1~3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

R₁は、

40

50

【化 1 5 6 】



10

からなる群から選択され、

ここで、R.P.およびR.Q.は、H、C₃ - 5シクロアルキル、およびC₁ - 6アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁ - 6アルキル基は、C₁ - 3アルコキシおよび-S-C₁ - 3アルキルからなる群から独立して選択される1 - 3つの置換基で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、R₃PおよびR₂Sは、1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～6員の複素单環基を形成し、ここで、4～6員の複素单環基は、C₁～6アルキル、C₁～3アルコキシ、-S-C₁～3アルキル、および-C₁～3アルキル-C₁～3アルコキシからなる群から独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換される；

20

R²は、H、Cl、OMe、Me、およびFからなる群から選択され；

R3は、HおよびFからなる群から選択され；

R4は、HおよびFからなる群から選択され；

R₅は、H、Me、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

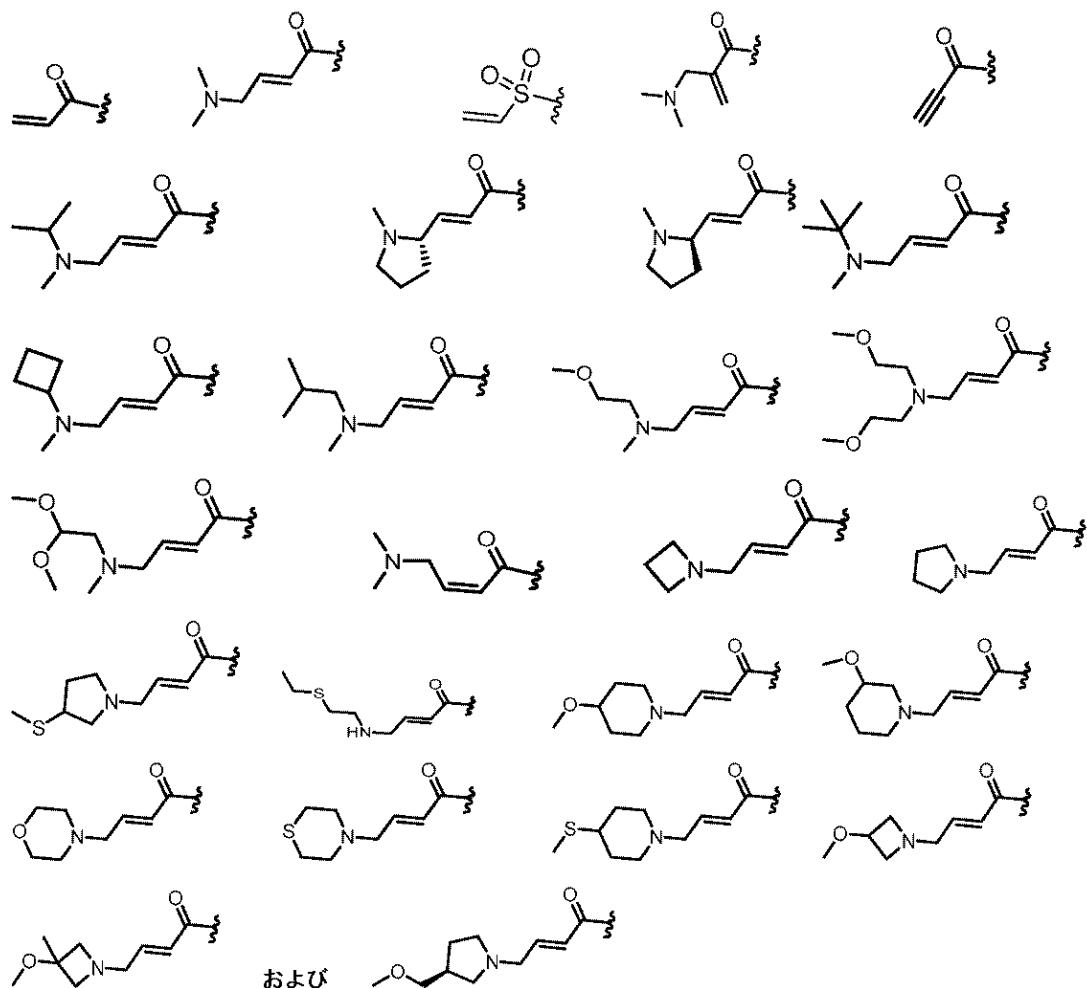
X 3 が C H である、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目3)

R 1 が、

30

【化157】



10

20

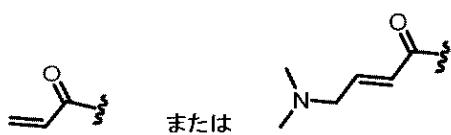
30

からなる群から選択される、項目1または2のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目4)

R-1が、

【化158】



である、項目1または2のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目5)

Aが、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、チオモルホリン、およびノルトロパンからなる群から選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目6)

40

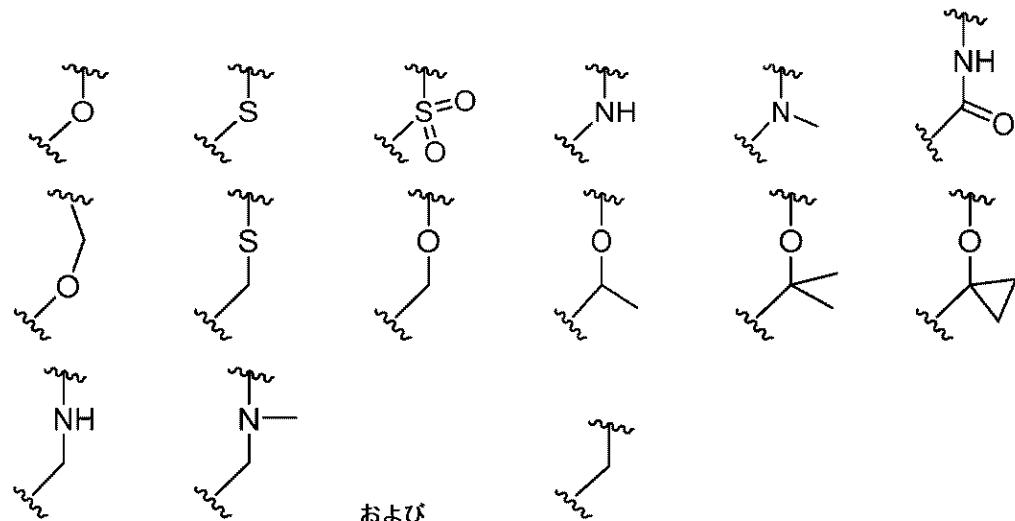
50

【化159】



が、

【化160】



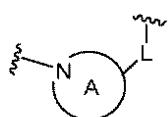
10

20

からなる群から選択される、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目7)

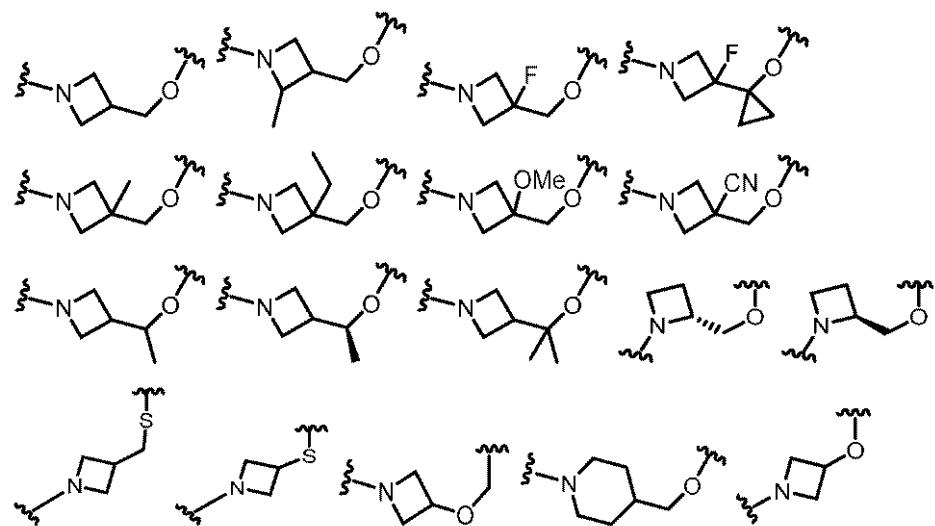
【化161】



30

が、以下：

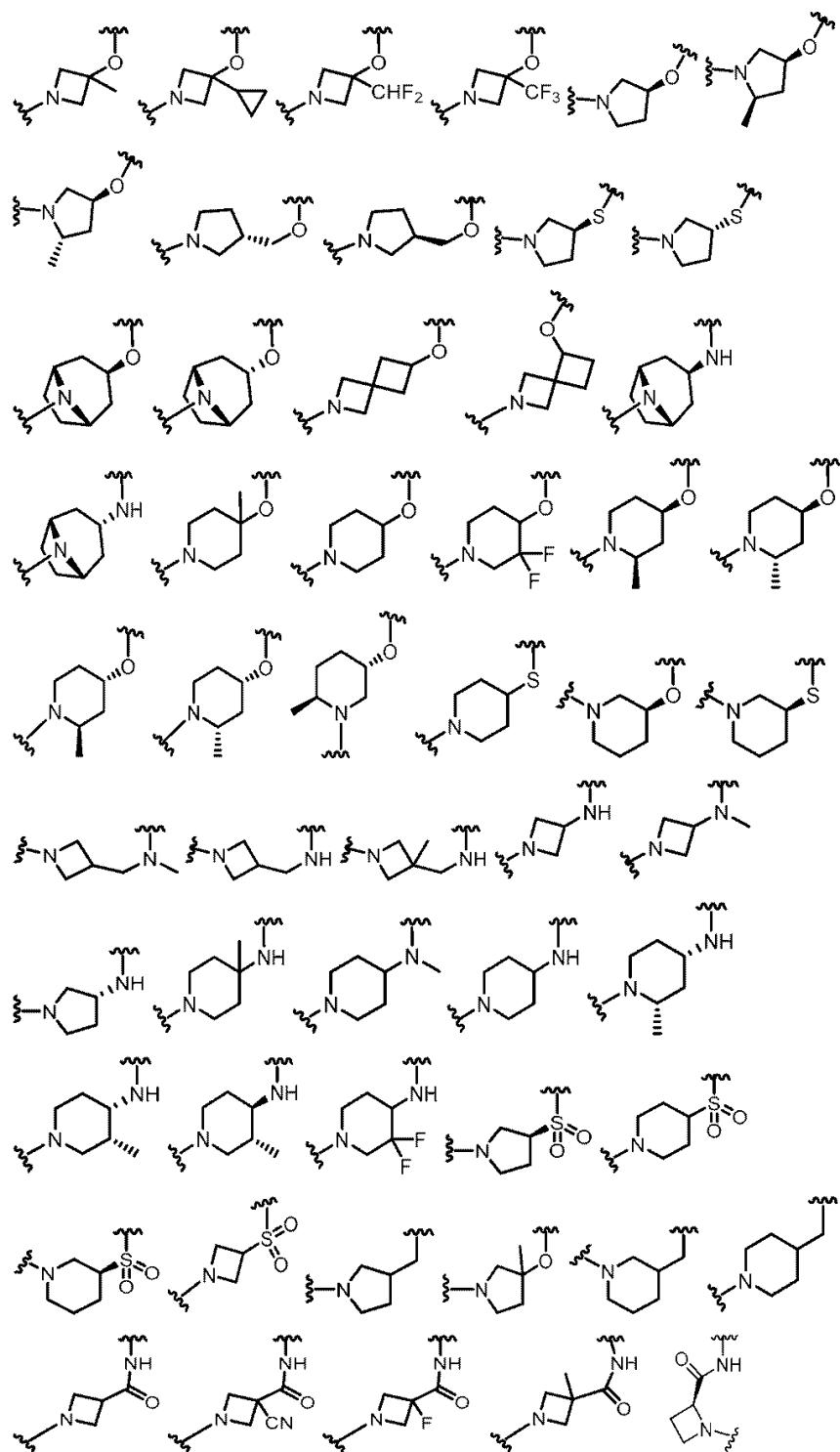
【化162-1】



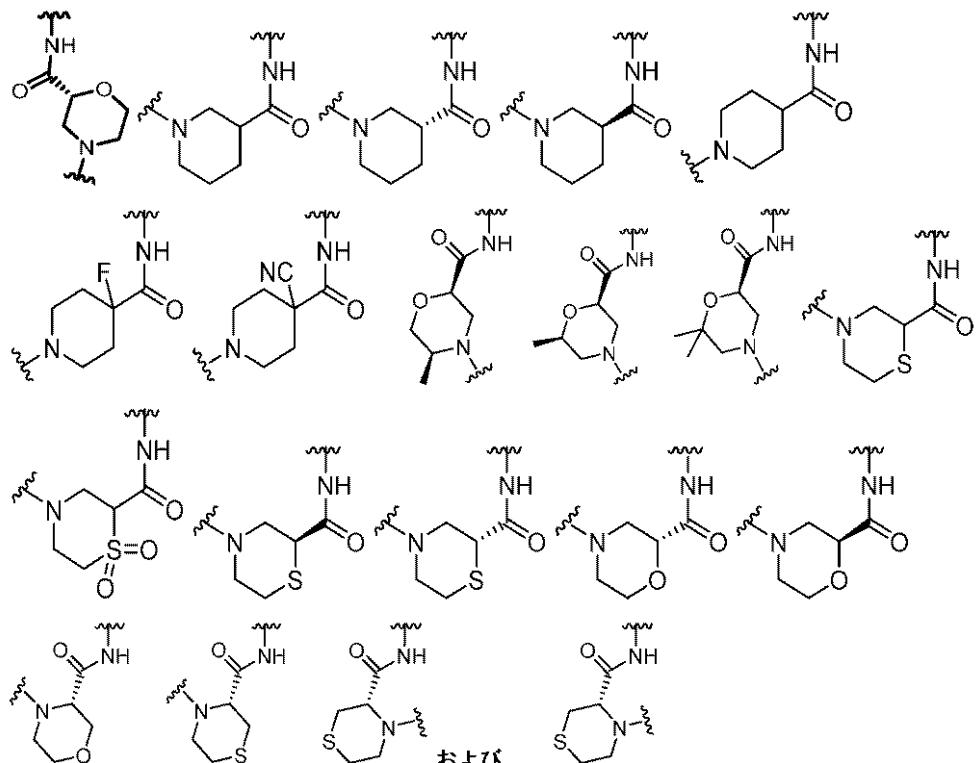
40

50

【化 1 6 2 - 2】



【化162-3】



からなる群から選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目8)

X₁およびX₂の両方がC₁Hである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目9)

X₁がNであり、X₂がC₁Hである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目10)

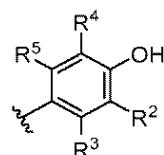
X₁およびX₂の両方がNである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目11)

X₁がC₁Hであり、かつX₂がNである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目12)

【化163】



が、以下：

10

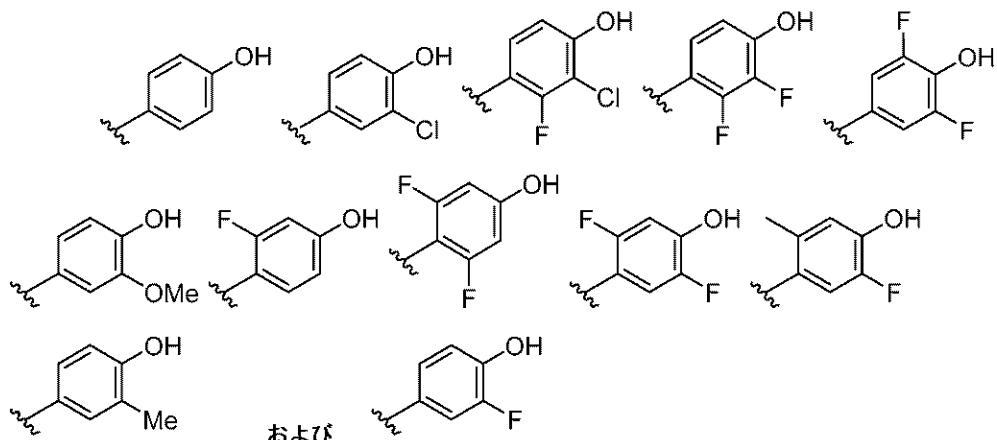
20

30

40

50

【化164】

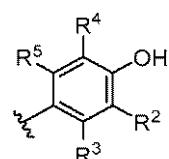


10

からなる群から選択される、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目13)

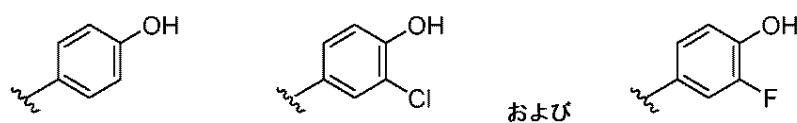
【化165】



20

が、以下：

【化166】



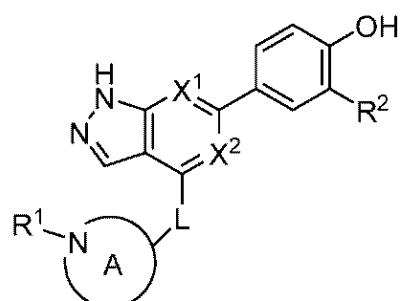
30

からなる群から選択される、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目14)

式(II)：

【化167】



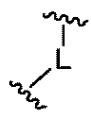
40

(II)

(式中、X₁およびX₂の両方がCHであるか、あるいはX₁およびX₂の両方がNであるか、あるいはX₁がNであり、かつX₂がCHであり；

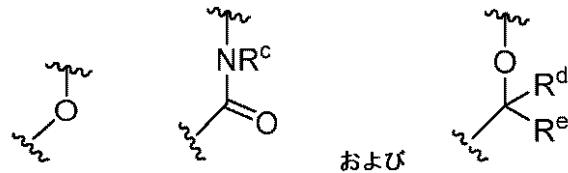
50

【化168】



は、

【化169】



10

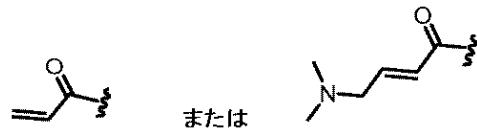
からなる群から選択され；

R^c、R^d、およびR^eは、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；Aは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンからなる群から選択され；ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～2つのR^k基で必要に応じて置換され；

20

各R^kは、F、CN、メチル、エチル、およびC₁～₂ハロアルキルからなる群から独立して選択され；R¹は、または

【化170】

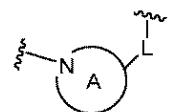


であり；

30

R²は、H、C₁、およびFからなる群から選択される)を有する項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。(項目15)

【化171】

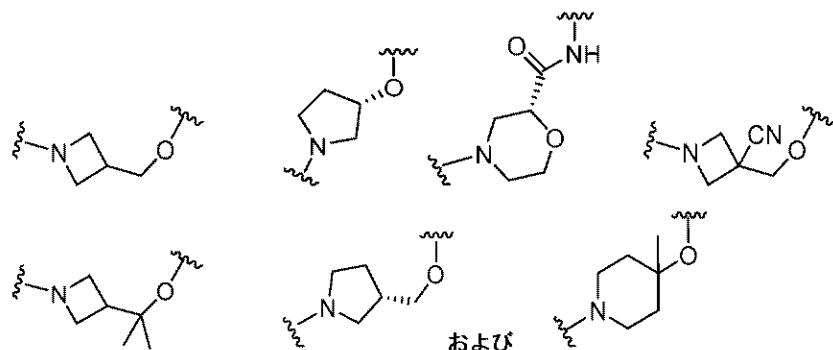


は、以下：

40

50

【化172】



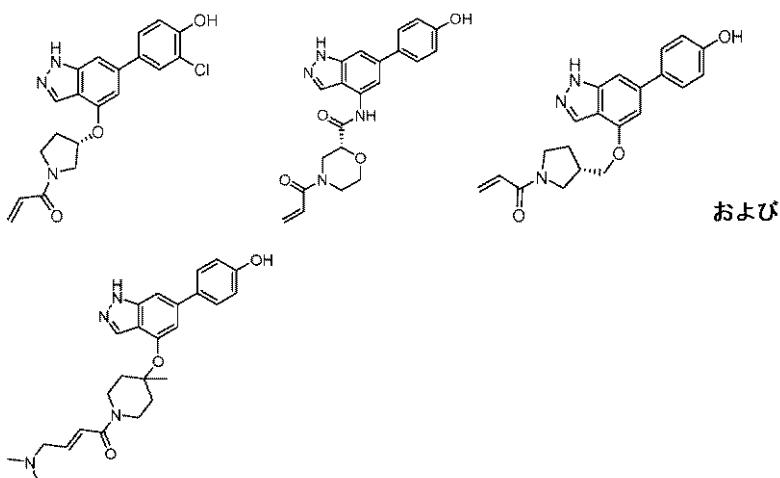
10

からなる群から選択される、項目14に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目16)

前記化合物が、

【化173】



20

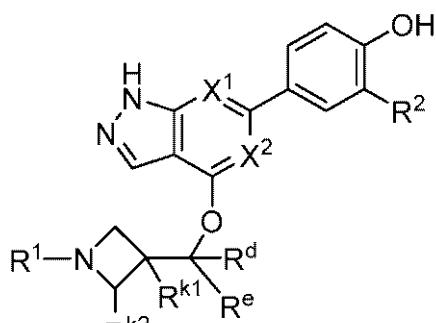
30

からなる群から選択される、項目14に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目17)

式(B)：

【化174】



(B)

40

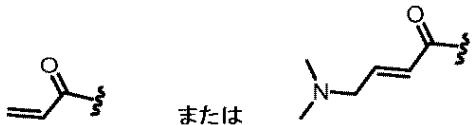
(式中、X₁およびX₂は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；

R^dおよびR^eは、HおよびC₁~₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択さ

れ；必要に応じてR^dおよびR^eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

50

R_k1は、H、F、CN、OMe、およびC₁-3アルキルからなる群から選択され；
R_k2は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R₁は、
【化175】



であり；

R₂は、H、Cl、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目18)

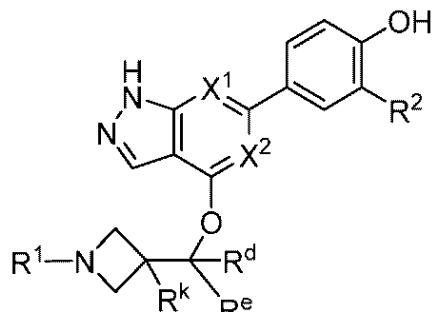
R_dおよびR_eは、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；必要に応じてR_dおよびR_eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

R_k1は、H、F、CN、OMe、メチル、およびエチルからなる群から選択される、項目17に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目19)

式(C)：

【化176】



(C)

20

30

(式中、X₁およびX₂の両方がCHであるか、あるいはX₁およびX₂の両方がNであるか、あるいはX₁がNであり、かつX₂がCHであり；

R_dおよびR_eは、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R_kは、H、CN、メチル、およびエチルからなる群から選択され；

R₁は、
【化177】



40

であり；

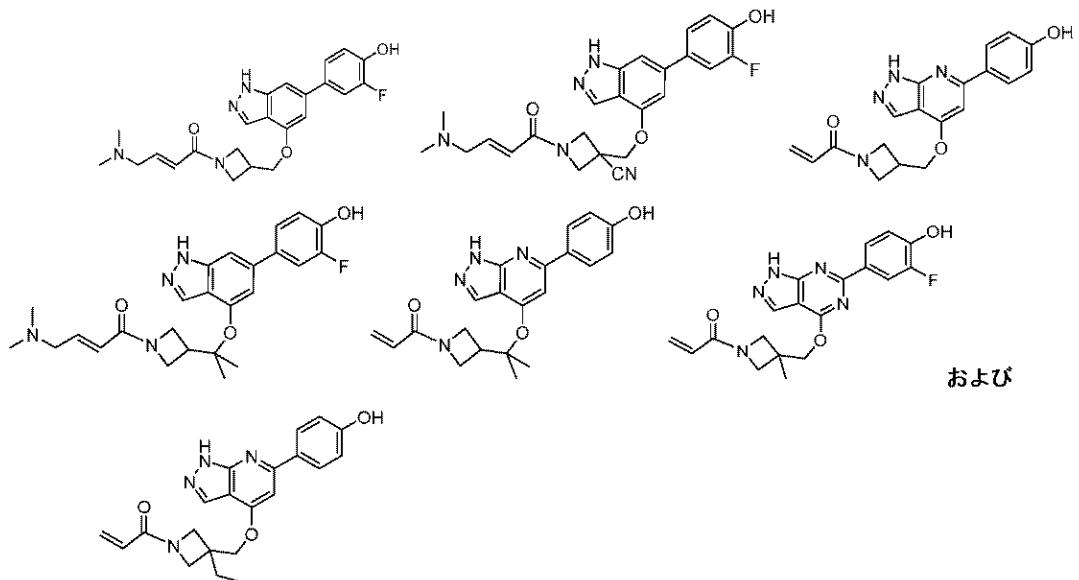
R₂は、H、Cl、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目20)

前記化合物が、

50

【化178】



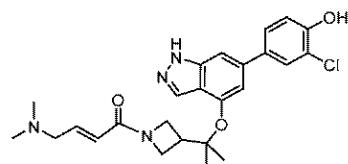
10

からなる群から選択される、項目19に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項目21)

20

式:

【化179】



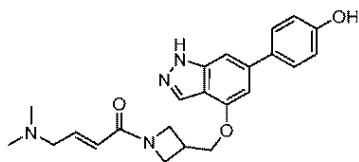
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

(項目22)

式:

【化180】



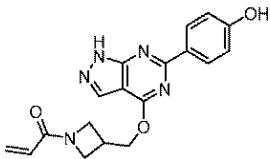
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

(項目23)

式:

【化181】



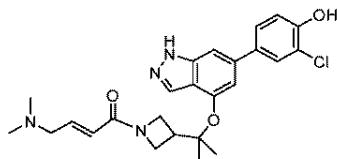
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

(項目24)

式：

【化 182】



の化合物の結晶形態であって、ここで、前記結晶形態が、 5.65 ± 0.20 、 14.22 ± 0.20 、 15.16 ± 0.20 、および 19.31 ± 0.20 の2値において回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、化合物の結晶形態。

10

(項目25)

前記粉末X線回折パターンが、 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 、および 24.43 ± 0.20 の2値においてさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目24に記載の結晶形態。

(項目26)

前記粉末X線回折パターンが、 13.10 ± 0.20 、 14.82 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 20.08 ± 0.20 、 21.08 ± 0.20 、 21.65 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 22.98 ± 0.20 、 25.02 ± 0.20 、 25.72 ± 0.20 、 26.80 ± 0.20 、 27.06 ± 0.20 、 28.31 ± 0.20 、 30.08 ± 0.20 、 30.31 ± 0.20 、および 32.08 ± 0.20 から選択される2値において2つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目25に記載の結晶形態。

20

(項目27)

前記結晶形態が、ピーク位置が図1に示されているパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする、項目24に記載の結晶形態。

(項目28)

前記結晶形態が、 162.9 ± 3 にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目24に記載の結晶形態。

30

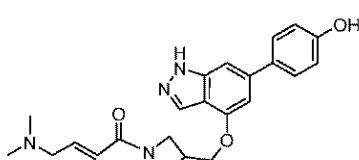
(項目29)

前記結晶形態が、図2に示されている示差走査熱量測定トレースと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目24に記載の結晶形態。

(項目30)

式：

【化 183】



40

の化合物の結晶形態であって、

ここで、前記結晶形態が、 9.67 ± 0.20 、 11.61 ± 0.20 、 17.61 ± 0.20 、 18.88 ± 0.20 、および 23.33 ± 0.20 の2値において回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、結晶形態。

(項目31)

前記粉末X線回折パターンが、 4.82 ± 0.20 、 15.69 ± 0.20 、および 16.19 ± 0.20 の2値においてさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目30に記載の結晶形態。

50

(項目32)

前記粉末X線回折パターンが、11.92±0.20、12.98±0.20、13.23±0.20、16.45±0.20、16.67±0.20、19.39±0.20、19.96±0.20、20.14±0.20、22.14±0.20、23.84±0.20、24.06±0.20、24.29±0.20、25.31±0.20、25.63±0.20、27.06±0.20、27.31±0.20、30.10±0.20、および30.53±0.20から選択される2値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目31に記載の結晶形態。

(項目33)

前記結晶形態が、ピーク位置が図9に示されているパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする、項目30に記載の結晶形態。

10

(項目34)

前記結晶形態が、201.3±2にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目30に記載の結晶形態。

(項目35)

前記結晶形態が、198~204の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目30に記載の結晶形態。

(項目36)

前記結晶形態が、図10に示されている示差走査熱量測定トレースと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目30に記載の結晶形態。

20

(項目37)

項目1~23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24~36のいずれか1項に記載の結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物。

(項目38)

胃腸炎症性疾患の処置に有用な1または複数の他の治療剤をさらに含む、項目37に記載の薬学的組成物。

(項目39)

哺乳動物の胃腸炎症性疾患の処置に有用な項目1~23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24~36のいずれか1項に記載の結晶形態。

30

(項目40)

前記胃腸炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎、移植片対宿主病関連大腸炎、セリック病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ベーチェット病、回腸炎、好酸球性食道炎、および感染性大腸炎からなる群から選択される、項目39に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目39に記載の結晶形態。

(項目41)

前記胃腸炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である、項目39に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目39に記載の結晶形態。

40

(項目42)

前記胃腸炎症性疾患がクローン病である、項目39に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目39に記載の結晶形態。

(項目43)

胃腸炎症性疾患の処置に有用な1または複数の他の治療剤との併用において使用するための、項目39に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目39に記載の結晶形態。

(項目44)

哺乳動物の胃腸炎症性疾患を処置するための薬を製造するための項目1~23のいずれか

50

1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24～36のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

(項目45)

前記胃腸炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎、移植片対宿主病関連大腸炎、セリック病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ベーチェット病、回腸炎、好酸球性食道炎、および感染性大腸炎からなる群から選択される、項目44に記載の使用。

(項目46)

前記胃腸炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である、項目44に記載の使用。

(項目47)

10

前記胃腸炎症性疾患がクロhn病である、項目44に記載の使用。

(項目48)

哺乳動物の炎症性皮膚疾患の処置において使用するための、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目49)

皮膚T細胞リンパ腫の処置において使用するための、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目50)

哺乳動物の炎症性皮膚疾患を処置するための薬を製造するための項目1～23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24～36のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

20

(項目51)

皮膚T細胞リンパ腫を処置するための薬を製造するための項目1～23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24～36のいずれか1項に記載の結晶形態の使用。

(項目52)

哺乳動物の胃腸炎症性疾患を処置する方法であって、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目24～36のいずれか1項に記載の結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

30

(項目53)

胃腸炎症性疾患の処置に有用な1または複数の他の治療剤を投与する工程をさらに含む、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記胃腸炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎、移植片対宿主病関連大腸炎、セリック病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ベーチェット病、回腸炎、好酸球性食道炎、および感染性大腸炎からなる群から選択される、項目52に記載の方法。

(項目55)

前記胃腸炎症性疾患が潰瘍性大腸炎である、項目52に記載の方法。

40

(項目56)

前記胃腸炎症性疾患がクロhn病である、項目52に記載の方法。

(項目57)

哺乳動物の炎症性皮膚疾患を処置する方法であって、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を前記哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む、方法。

(項目58)

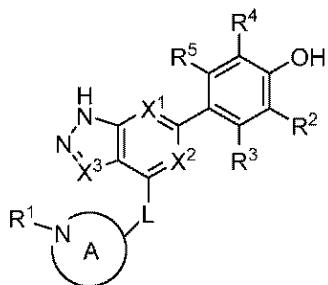
哺乳動物の皮膚T細胞リンパ腫を処置する方法であって、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を前記哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む、方法。

50

(項目 5 9)

式(I) :

【化 1 8 4】



(I)

(式中、X₁およびX₂は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；X₃は、N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN、およびC-OMeからなる群から選択され；

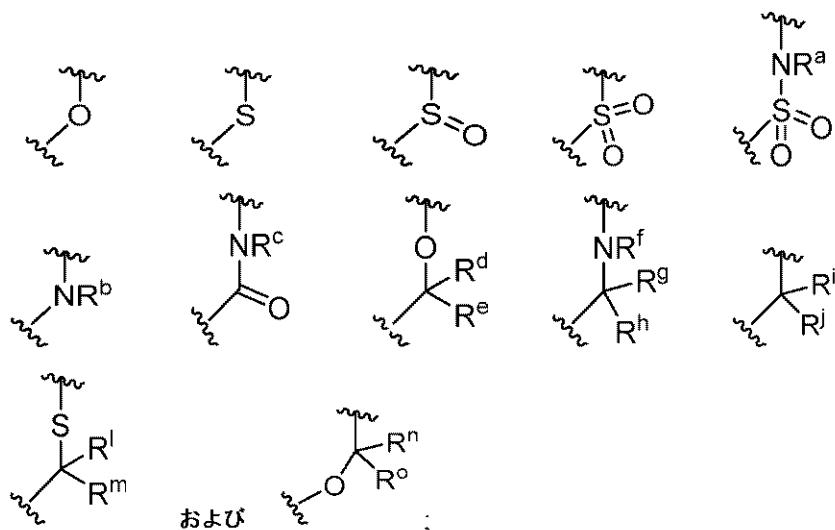
【化 1 8 5】



10

は、

【化 1 8 6】



20

30

からなる群から選択され；

R_a、R_b、R_c、およびR_fは、HおよびC₁₋₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；R_d、R_e、R_g、R_h、R_i、R_j、R_l、R_m、R_n、およびR_oは、HおよびC₁₋₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁₋₃アルキル基は、1~3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；必要に応じてR_dおよびR_eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(=O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~10員の複素单環基、および

40

50

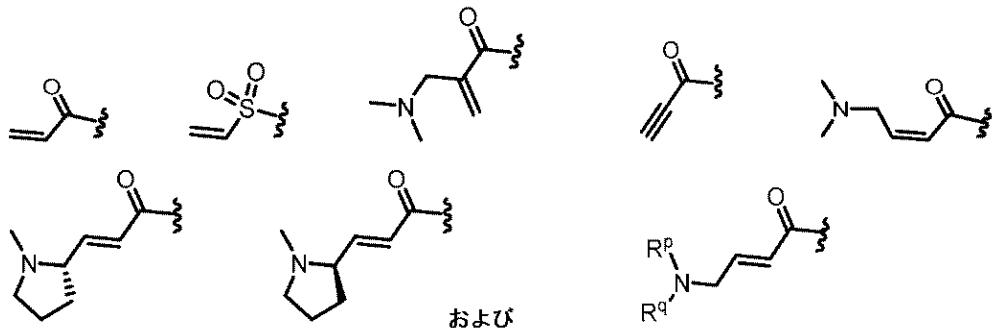
(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6~10員の複素多環基、
からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1~3つのR_k基で必要に応じて置換され、

各R_kは、F、CN、C_{1~3}アルコキシ、シクロプロピル、およびC_{1~3}アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C_{1~3}アルキル基は、OH、OMe、または1~3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；

R₁は、

【化187】



10

からなる群から選択され、

ここで、R^pおよびR^qは、H、C_{3~5}シクロアルキル、およびC_{1~6}アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C_{1~6}アルキル基は、C_{1~3}アルコキシおよび-S-C_{1~3}アルキルからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、R^pおよびR^qは、1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~6員の複素单環基を形成し、ここで、4~6員の複素单環基は、C_{1~6}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、-S-C_{1~3}アルキル、および-C_{1~3}アルキル-C_{1~3}アルコキシからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換され；

R₂は、H、C₁、OMe、Me、およびFからなる群から選択され；

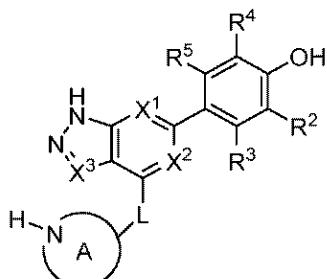
R₃は、HおよびFからなる群から選択され；

R₄は、HおよびFからなる群から選択され；

R₅は、H、Me、およびFからなる群から選択される)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスであって、

方法は、式(III)

【化188】



(III)

30

40

の化合物を

(i) C₁-R₁、または

50

(i i) H O - R 1と反応させる工程、および必要に応じて薬学的に許容され得る塩を形成する工程を含んで、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する、プロセス。**【図面の簡単な説明】****【0017】**

本発明の様々な態様が、添付の図面を参照することにより例証される。

【0018】【図1】図1は、化合物3の結晶形態1（以後、形態1）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。
10**【0019】**

【図2】図2は、結晶形態1の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0020】

【図3】図3は、結晶形態1の熱重量分析（TGA）プロットを示す。

【0021】【図4】図4は、約25℃の温度において観測された結晶形態1の動的水分吸着（dynamic moisture sorption）（DMS）等温線を示す。
20**【0022】**

【図5】図5は、化合物3の結晶形態2（以後、形態2）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。

【0023】

【図6】図6は、結晶形態2の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0024】

【図7】図7は、結晶形態2の熱重量分析（TGA）プロットを示す。

【0025】【図8】図8は、約25℃の温度において観測された結晶形態2の動的水分吸着（dynamic moisture sorption）（DMS）等温線を示す。
30**【0026】**

【図9】図9は、化合物1の結晶形態3（以後、形態3）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。

【0027】

【図10】図10は、結晶形態3の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0028】

【図11】図11は、結晶形態3の熱重量分析（TGA）プロットを示す。

【図12】図12は、約25℃の温度において観測された結晶形態3の動的水分吸着（dynamic moisture sorption）（DMS）等温線を示す。
40**【0029】**

【図13】図13は、化合物1の結晶形態4（以後、形態4）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。

【0030】

【図14】図14は、結晶形態4の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0031】

【図15】図15は、結晶形態4の熱重量分析（TGA）プロットを示す。

【0032】【図16】図16は、約25℃の温度において観測された結晶形態4の動的水分吸着（dynamic moisture sorption）（DMS）等温線を示す。
50**【0033】**

【図17】図17は、化合物3の脱水結晶形態（以後、形態2b）の粉末X線回折（PXRD）パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

発明の詳細な説明

他の態様の中でも、本発明は、JAKキナーゼファミリーの他のメンバー（JAK1、JAK2、およびTYK2など）よりもJAK3に選択性を示す式（I）のJAKキナーゼ阻害剤、その薬学的に許容され得る塩、およびその調製のための中間体を提供する。

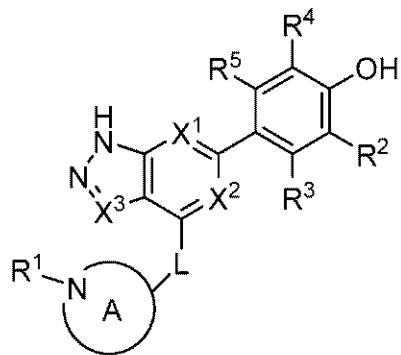
【0035】

1つの態様において、本発明は、JAKキナーゼ阻害剤としての、特に、JAK3キナーゼ阻害剤としての活性を有する新規化合物を提供する。

【0036】

したがって、本発明は、式（I）：

【化5】



(I)

（式中、X¹およびX²は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；
X³は、N、CH、C-CH₃、C-CF₃、C-CHF₂、C-CH₂-O-CH₃、
C-SMe、C-NMe₂、C-NH-CH₃、C-Cl、C-CN、およびC-OMe
からなる群から選択され；

【化6】



は、

10

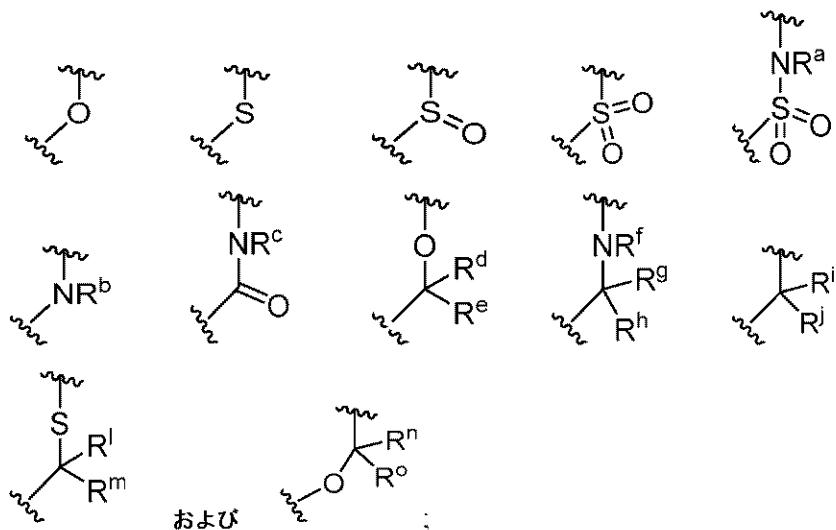
20

30

40

50

【化7】



10

からなる群から選択され；

R^a、R^b、R^c、およびR^fは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；R^d、R^e、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^l、R^m、Rⁿ、およびR^oは、HおよびC₁～3アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、1～3個のハロゲンで必要に応じて置換されてよく；必要に応じてR^dおよびR^eが結合して、シクロプロピル環を形成してよく；

Aは、

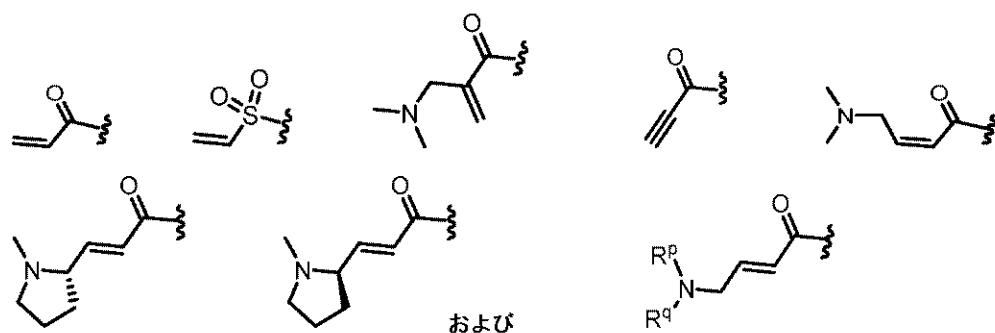
(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(=O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～10員の複素单環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6～10員の複素多環基、

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換され；各R^kは、F、CN、C₁～3アルコキシ、シクロプロピル、およびC₁～3アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～3アルキル基は、OH、OME、または1～3つのハロゲンで必要に応じて置換されてよく；R¹は、

【化8】



20

30

からなる群から選択され、

ここで、R^pおよびR^qは、H、C₃～5シクロアルキル、およびC₁～6アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C₁～6アルキル基は、C₁～3アルコ

50

キシおよび - S - C 1 - 3 アルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で必要に応じて置換されてよく、

あるいは、R P および R q は、1 つの窒素原子を含み、N、S、およびO から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 6 員の複素单環基を形成し、ここで、4 ~ 6 員の複素单環基は、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 3 アルコキシ、- S - C 1 - 3 アルキル、および - C 1 - 3 アルキル - C 1 - 3 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で必要に応じて置換され；

R 2 は、H、C 1、OMe、Me、およびF からなる群から選択され；

R 3 は、H および F からなる群から選択され；

R 4 は、H および F からなる群から選択され；

R 5 は、H、Me、およびF からなる群から選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。 10

【0037】

いくつかの実施形態では、X 3 は CH である。

【0038】

いくつかの実施形態では、R P および R q は、H、シクロブチル、およびC 1 - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C 1 - 4 アルキル基は、C 1 - 2 アルコキシおよび - S - C 1 - 2 アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換されてよく、あるいは、R P および R q は、1 つの窒素原子を含み、S、およびO から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 6 員の複素单環基を形成し、ここで、4 ~ 6 員の複素单環基は、C 1 - 3 アルキル、C 1 - 2 アルコキシ、- S - C 1 - 2 アルキル、および - C 1 - 3 アルキル - C 1 - 2 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換される。 20

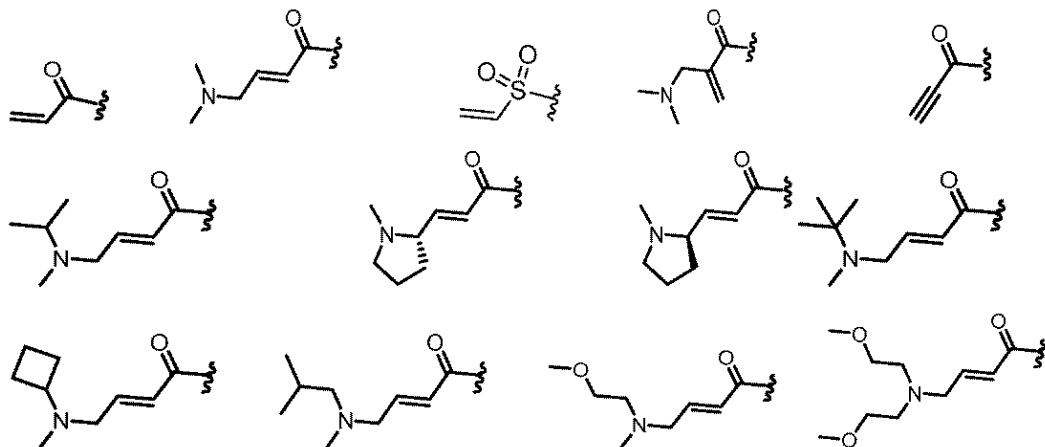
【0039】

いくつかの実施形態では、R P および R q は、H、シクロブチル、およびC 1 - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、C 1 - 4 アルキル基は、OMe および - SEt からなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換されてよく、あるいは、R P および R q は、1 つの窒素原子を含み、S、およびO から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 6 員の複素单環基を形成し、ここで、4 ~ 6 員の複素单環基は、Me、OMe、CH₂OMe、および - SME からなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換される。 30

【0040】

いくつかの実施形態では、R 1 は、

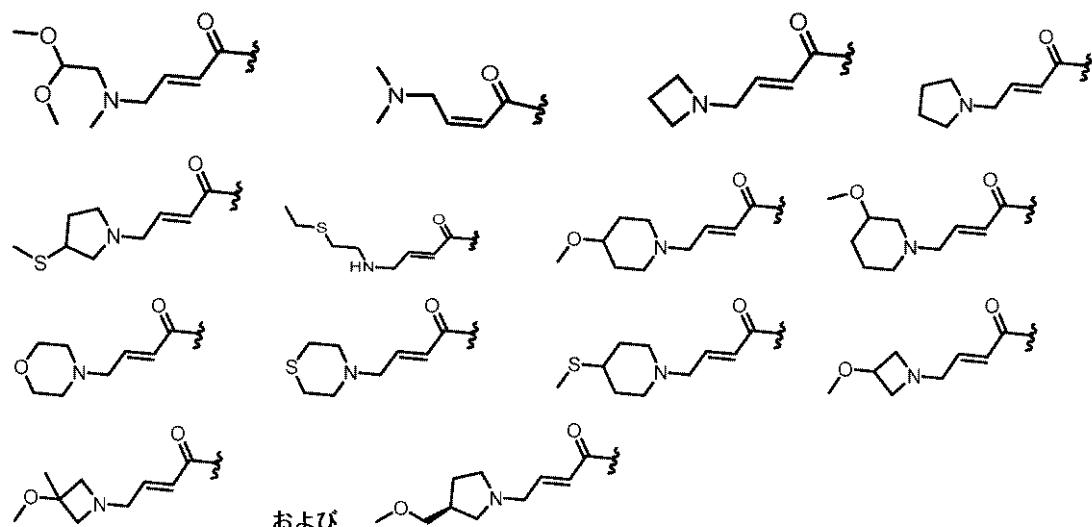
【化9 - 1】



40

50

【化9-2】



10

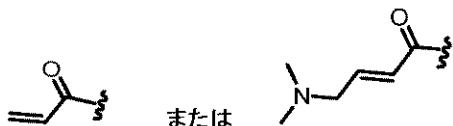
からなる群から選択される。

【0041】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化10】

20



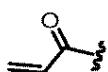
である。

【0042】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化11】

30

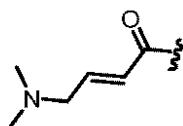


である。

【0043】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化12】



40

である。

【0044】

6～10員の複素多環基は、スピロ環基、縮合環基、および／または架橋環基であってよい。

【0045】

いくつかの実施形態では、6～10員の複素多環基は複素スピロ環基である。いくつかの実施形態では、6～10員の複素多環基は縮合複素環基である。いくつかの実施形態では、6～10員の複素多環基は架橋複素環基である。

【0046】

50

いくつかの実施形態では、Aは、

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～8員の複素単環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6～10員の複素多環基

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換される。

【0047】

いくつかの実施形態では、Aは、

10

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～6員の複素単環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む6～10員の複素多環基

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換される。

【0048】

いくつかの実施形態では、Aは、

20

(a) 1つの窒素原子を含み、N、S、S(O)₂、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～6員の複素単環基、および

(b) 1つの窒素原子を含み、N、S、およびOから選択される1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む7～8員の複素多環基

からなる群から選択され、

ここで、LはA内の炭素原子に結合しており、Aは1～3つのR^k基で必要に応じて置換される。

【0049】

いくつかの実施形態では、Aは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、チオモルホリン、およびノルトロパンからなる群から選択される。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、

【化13】

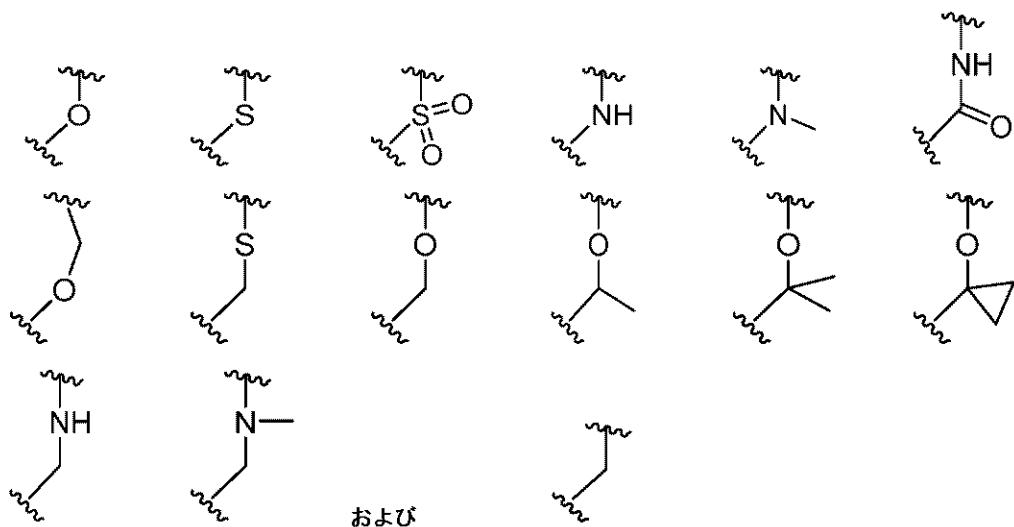


は、

40

50

【化14】



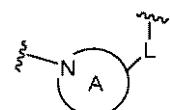
10

である。

【0051】

いくつかの実施形態では、

【化15】



20

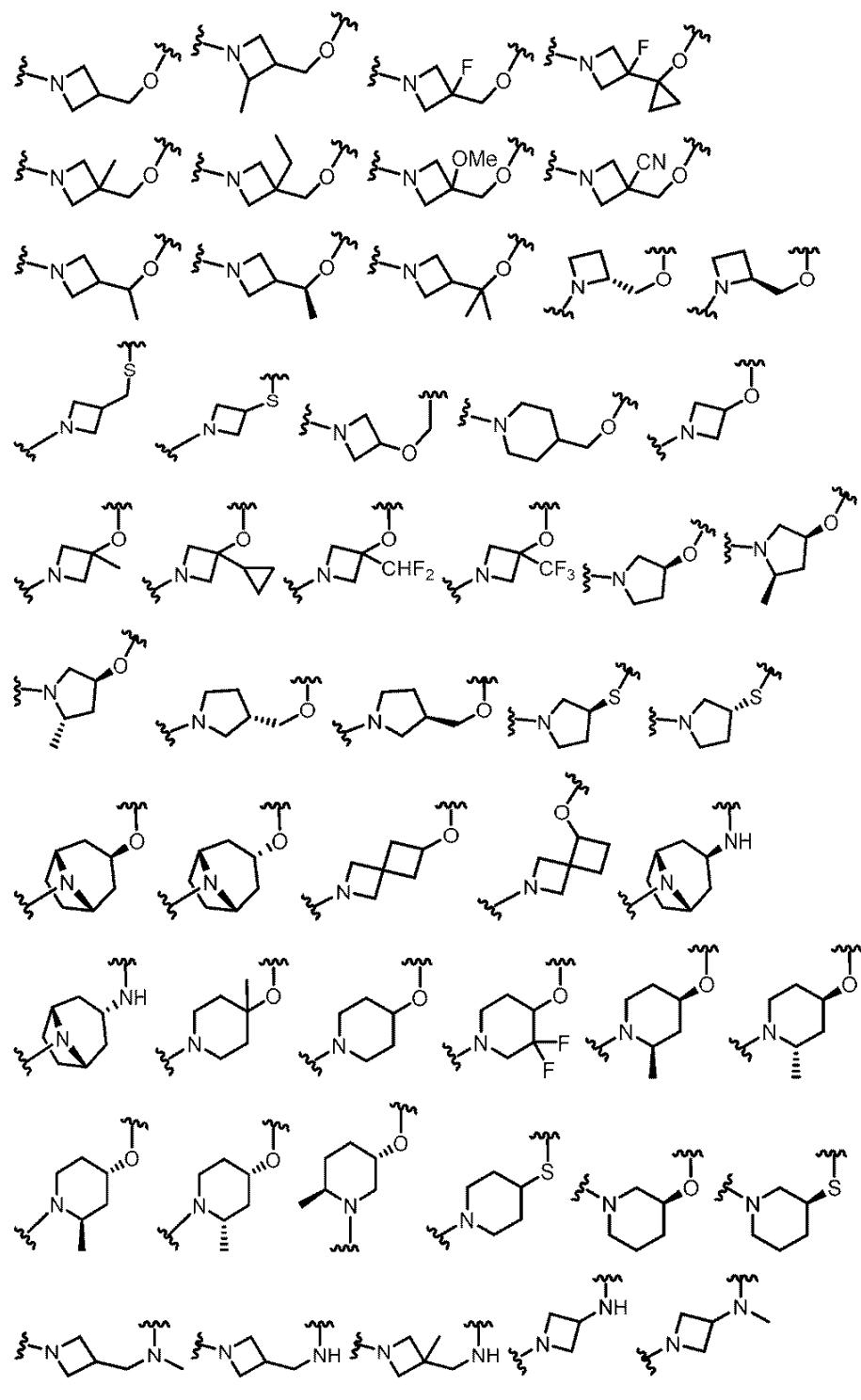
は、以下：

30

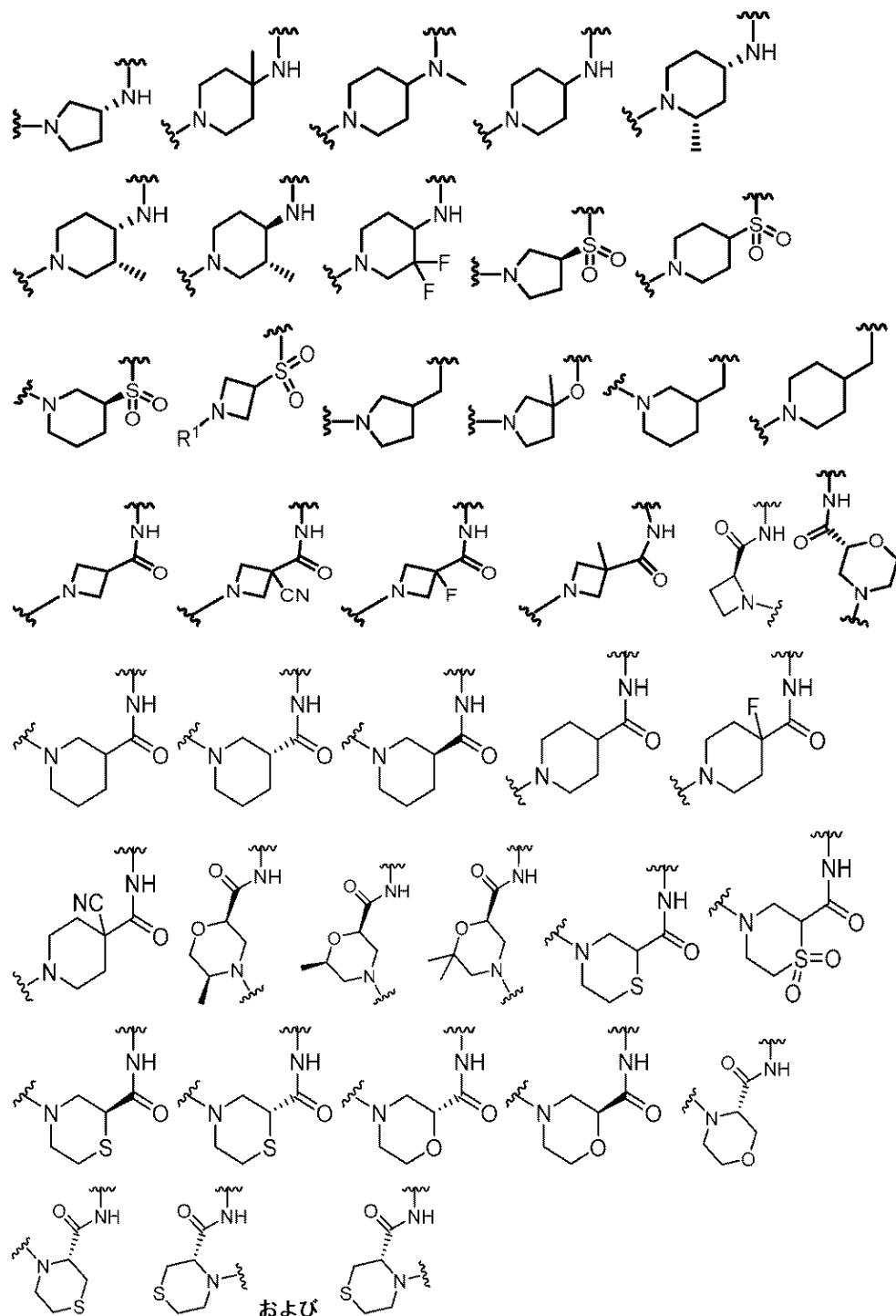
40

50

【化 1 6 - 1】



【化 1 6 - 2】



である。

【0052】

いくつかの実施形態では、X¹およびX²の両方がCHである。いくつかの実施形態では、X¹がNであり、X²がCHである。いくつかの実施形態では、X¹およびX²の両方がNである。いくつかの実施形態では、X¹はCHであり、かつX²はNである。

【0053】

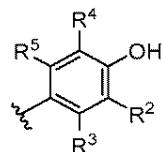
いくつかの実施形態では、R²はHである。いくつかの実施形態では、R²はFである。いくつかの実施形態では、R²はClである。いくつかの実施形態では、R²はOMeである。いくつかの実施形態では、R²はMeである。いくつかの実施形態では、R³はHである。いくつかの実施形態では、R³はFである。いくつかの実施形態では、R⁴はH

である。いくつかの実施形態では、R⁴はFである。いくつかの実施形態では、R⁵はHである。いくつかの実施形態では、R⁵はFである。いくつかの実施形態では、R⁵はMeである。

【0054】

いくつかの実施形態では、

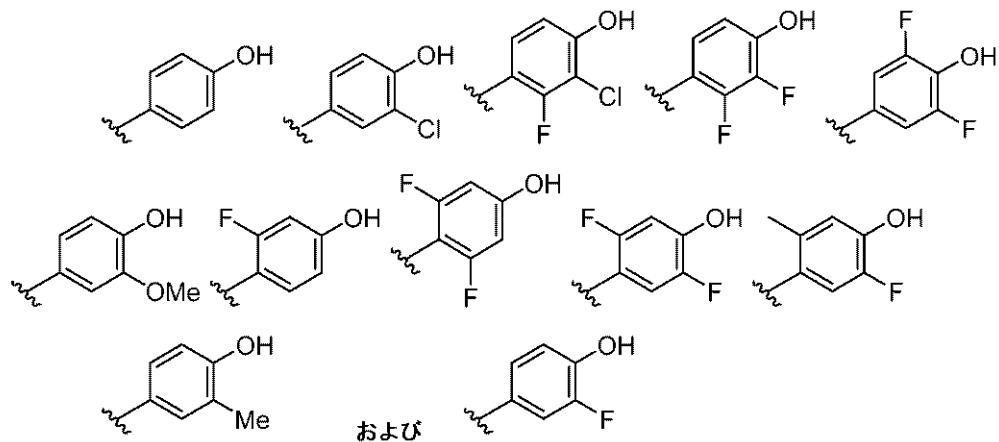
【化17】



10

は、以下：

【化18】



20

である。

【0055】

いくつかの実施形態では、

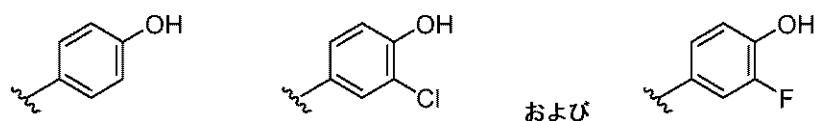
【化19】

30



は、

【化20】



40

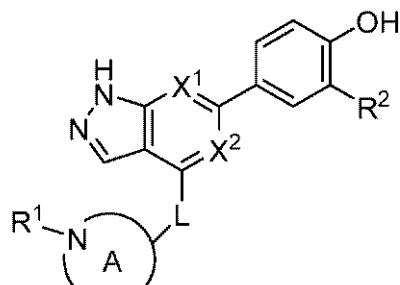
である。

【0056】

本発明はまた、式(II)：

50

【化21】



(II)

10

(式中、 X^1 および X^2 の両方が $C-H$ であるか、あるいは X^1 および X^2 の両方が N であるか、あるいは X^1 が N であり、かつ X^2 が $C-H$ であり；

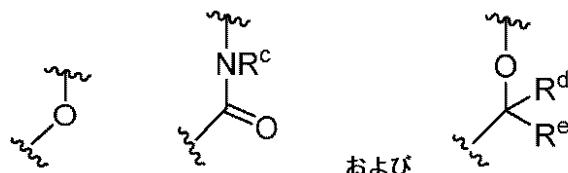
【化22】



は、

20

【化23】



からなる群から選択され；

R^c 、 R^d 、および R^e は、 H およびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

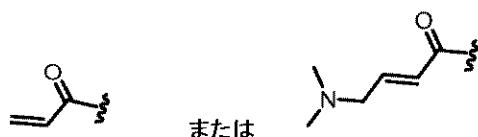
A は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンからなる群から選択され；

ここで、 L は A 内の炭素原子に結合しており、 A は 1 ~ 2 つの R^k 基で必要に応じて置換され；

各 R^k は、 F 、 CN 、メチル、エチル、および $C_1 - C_2$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^1 は、

【化24】



30

40

であり；

R^2 は、 H 、 C_1 、および F からなる群から選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0057】

いくつかの実施形態では、

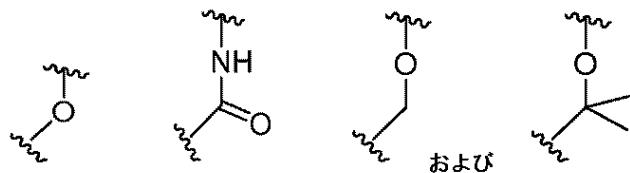
50

【化 2 5】



は、

【化 2 6】



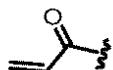
10

である。

【0 0 5 8】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化 2 7】



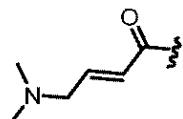
20

である。

【0 0 5 9】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化 2 8】



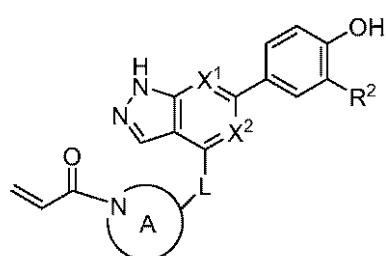
30

である。

【0 0 6 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、式：

【化 2 9】



40

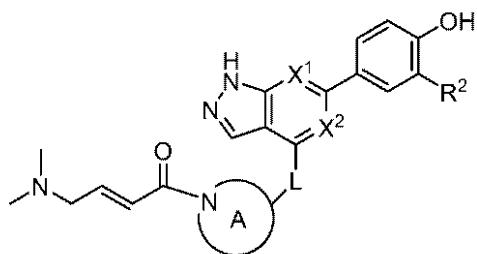
を有する。

【0 0 6 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式：

50

【化 3 0】



を有する。

10

【0 0 6 2】

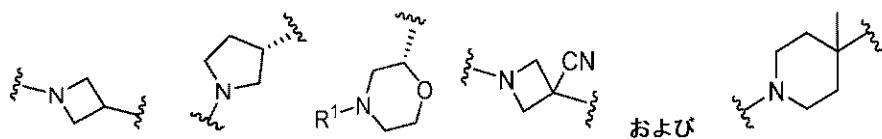
いくつかの実施形態では、

【化 3 1】



は、以下：

【化 3 2】



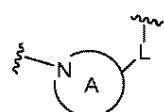
20

を有する。

【0 0 6 3】

いくつかの実施形態では、

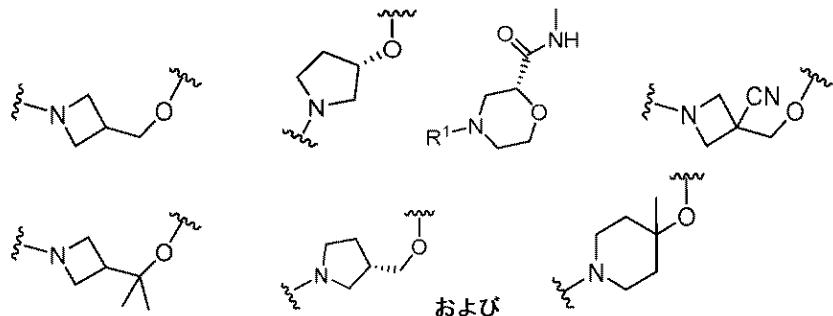
【化 3 3】



30

は、以下：

【化 3 4】



40

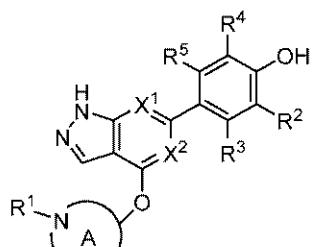
を有する。

【0 0 6 4】

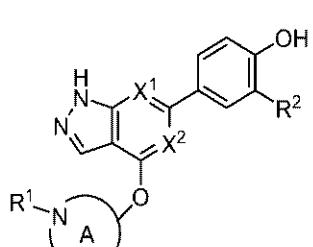
本開示はまた、式 (I a) または (I I a) :

50

【化35】



(Ia)



(IIa)

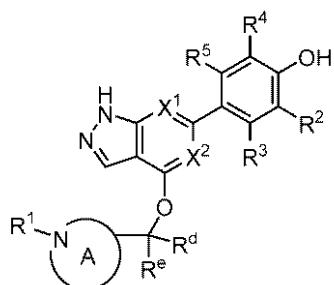
10

(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

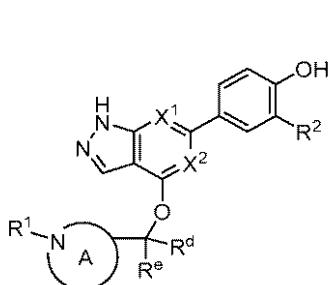
【0065】

本開示はまた、式(Ib)または式(IIb)：

【化36】



(Ib)



(IIb)

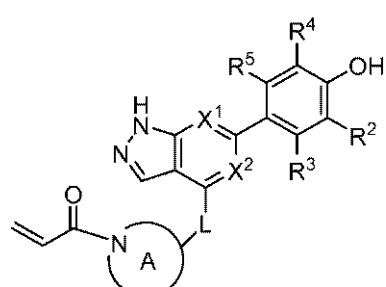
20

(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

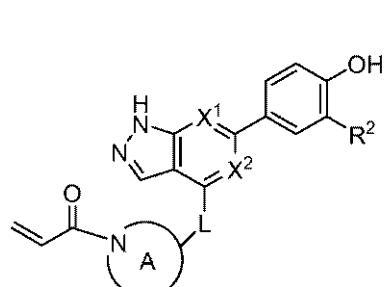
【0066】

本開示はまた、式(Ic)または式(IIc)：

【化37】



(Ic)



(IIc)

30

(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

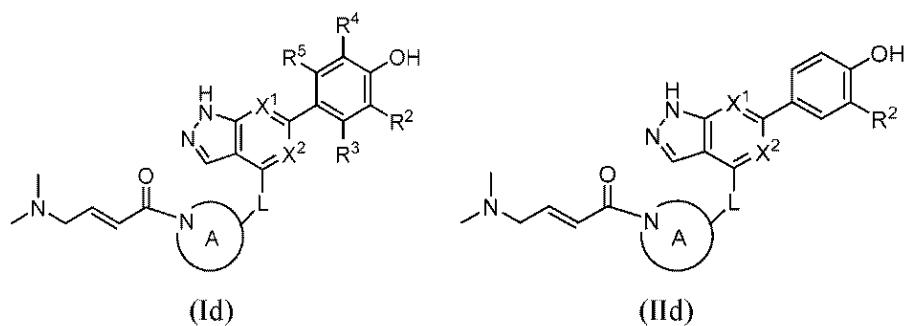
【0067】

本開示はまた、式(Id)または式(IIId)：

40

50

【化38】



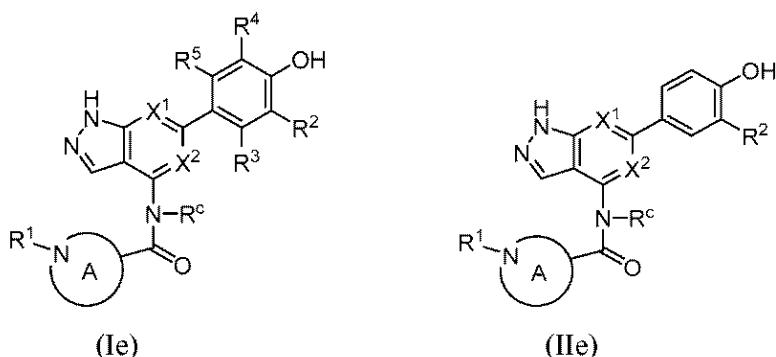
10

(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0068】

本開示はまた、式(Ie)または(IIe)：

【化39】



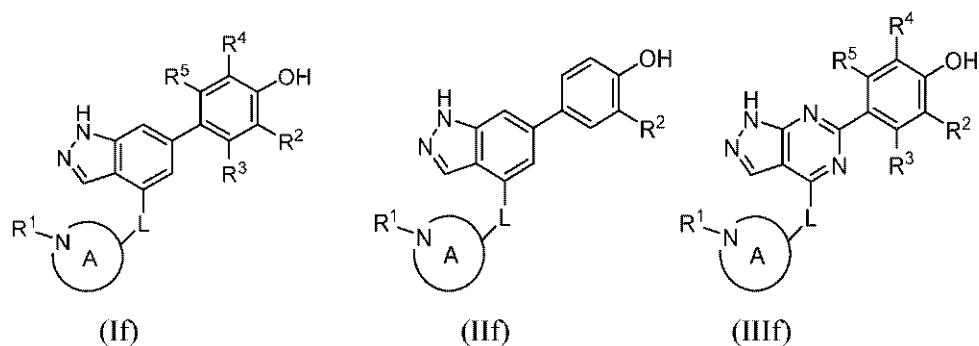
20

(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0069】

本開示はまた、式(If)、(IIIf)、(IIIf)、(IVf)、(Vf)、(VI f)、(VII f)、または(VIII f)：

【化40-1】

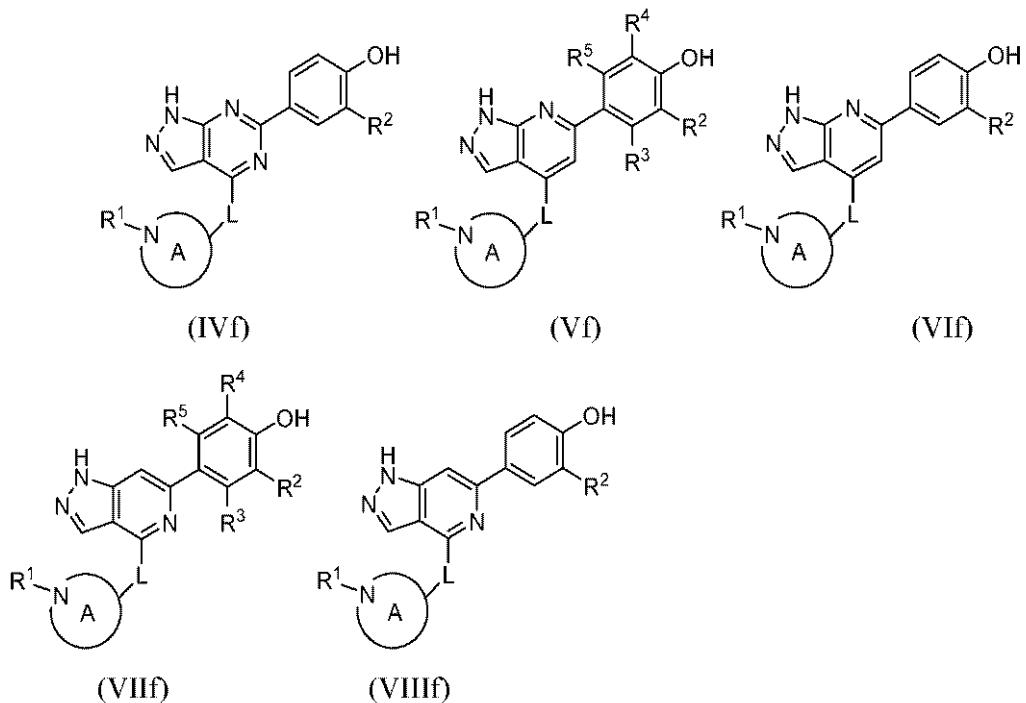


30

40

50

【化 4 0 - 2】

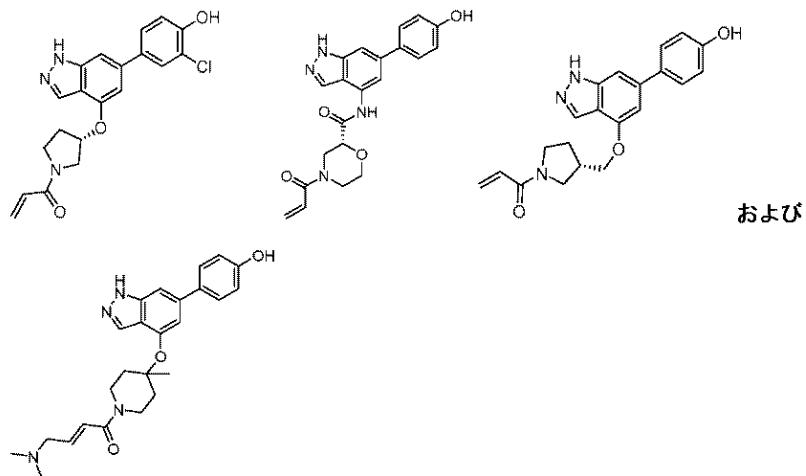


(式中、変数は、上記の実施形態で定義されたとおりである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 0 7 0 】

本発明はまた、

【化 4 1】

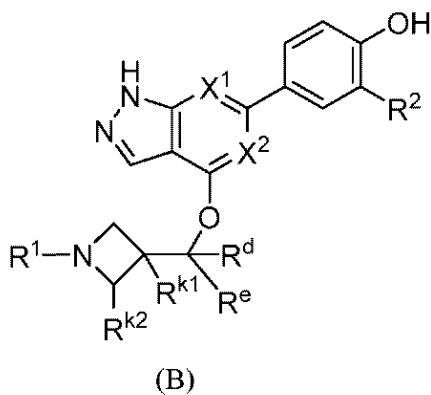


からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

〔 0 0 7 1 〕

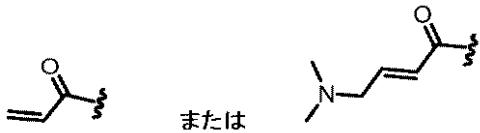
本発明はまた、式 (B) を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩

【化42】



(式中、 X^1 および X^2 は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択され；
 R^d および R^e は、HおよびC₁-₃アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；必要に応じて R^d および R^e が結合して、シクロプロピル環を形成してよく；
 R^{k1} は、H、F、CN、OMe、およびC₁-₃アルキルからなる群から選択され；
 R^{k2} は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
 R^1 は、

【化43】



であり；

R^2 は、H、C₁、およびFからなる群から選択される)またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

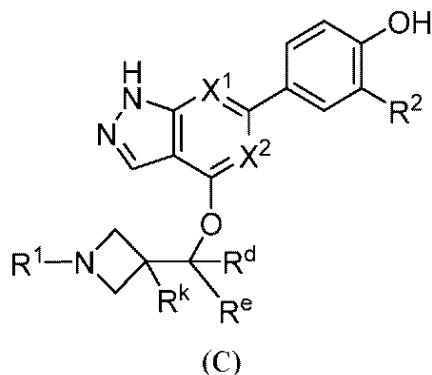
【0072】

いくつかの実施形態では、 R^d および R^e は、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；必要に応じて R^d および R^e が結合して、シクロプロピル環を形成してよく； R^{k1} は、H、F、CN、OMe、メチル、およびエチルからなる群から選択される。

【0073】

本発明はまた、式(C)を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩：

【化44】



(式中、 X^1 および X^2 の両方がCHであるか、あるいは X^1 および X^2 の両方がNであるか、あるいは X^1 がNであり、かつ X^2 がCHである；

R^d および R^e は、Hおよびメチルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

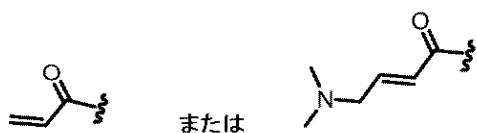
40

50

R_k は、H、C N、メチル、およびエチルからなる群から選択され；

R₁ は、

【化 4 5】



であり；

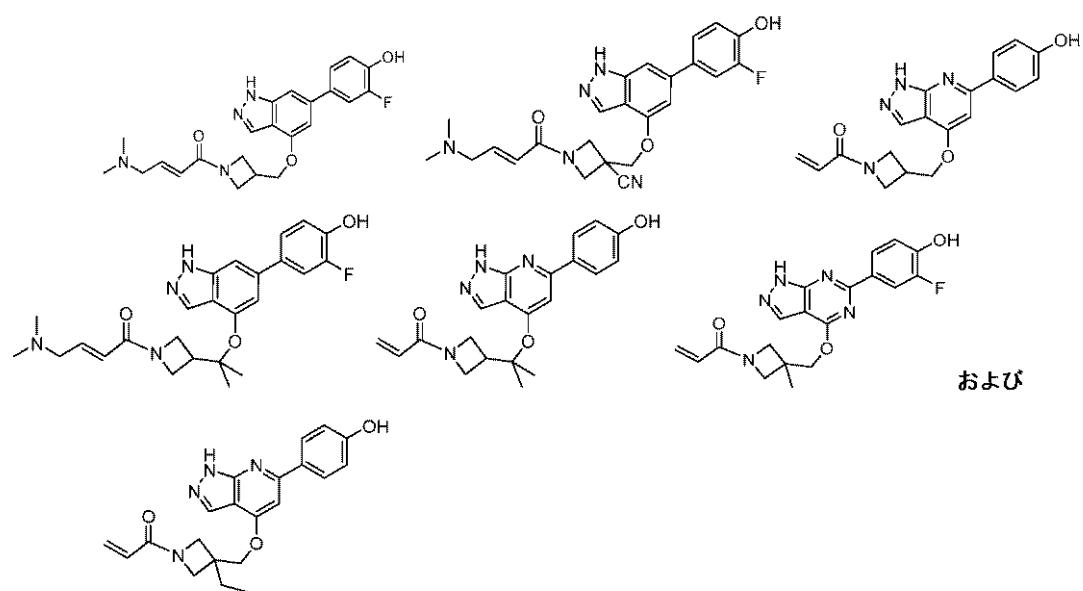
R₂ は、H、C l、およびF からなる群から選択される) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、以下：

【化 4 6】



20

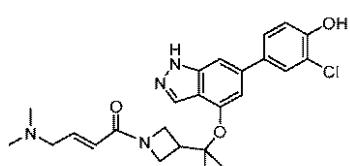
30

を有する。

【0075】

本発明はまた、式：

【化 4 7】



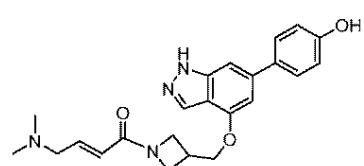
40

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0076】

本発明はまた、式：

【化 4 8】



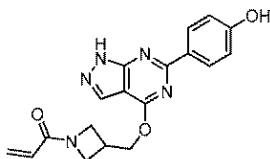
50

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0077】

本発明はまた、以下：

【化49】



を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0078】

本発明はまた、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、1または複数の他の治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、1または複数の他の治療剤は、胃腸炎症性疾患、皮膚の炎症性疾患、肺の炎症性疾患、または眼の炎症性疾患の処置に有用である。いくつかの実施形態では、1または複数の他の治療剤は、胃腸炎症性疾患の処置に有用である。いくつかの実施形態では、胃腸炎症性疾患は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、胃腸炎症性疾患はクロhn病である。

【0079】

さらに、いくつかの化合物は、時折、互変異性体で存在することがあってよい。構造は、ある特定の形態として示されているかまたは命名されているが、本発明は、それらの互変異性体も含むことが理解される。

【0080】

本発明の化合物は、1つまたはそれを超えるキラル中心を含み得るので、そのような化合物（およびそれらの中間体）は、ラセミ混合物；純粋な立体異性体（すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー）；立体異性体富化混合物などとして存在し得る。キラル中心に明確な立体化学なしに本明細書中に示されているまたは命名されているキラル化合物は、別段示されない限り、未確定の立体中心において存在し得る任意のまたはすべての立体異性体バリエーションを含むことを意図されている。特定の立体異性体の描写または呼称は、別段示されない限り、少量の他の立体異性体も存在し得ることの理解とともに、示されている立体中心が、指定の立体化学を有することを意味しているが、但し、描写されたまたは命名された化合物の有用性は、別の立体異性体の存在によって排除されない。

【0081】

本発明は、同位体で標識された本開示の化合物、例えば、同位体で標識された式（I）、（II）、（B）、（C）の化合物、化合物1、化合物3、化合物4、すなわち、原子が、同じ原子番号を有するが自然界で優勢である原子質量とは異なる原子質量を有する原子で置き換えられているかまたは富化されている本開示の化合物、および式（I）、（II）、（B）、（C）の化合物、化合物1、化合物3、化合物4も含む。本開示の化合物、および式（I）、（II）、（B）、（C）の化合物、化合物1、化合物3、化合物4に組み込まれ得る同位体の例としては、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、および¹⁸Fが挙げられるが、これらに限定されない。トリチウムまたは炭素-14に富化した本開示の化合物、および式（I）、（II）、（B）、（C）の化合物、化合物1、化合物3、化合物4が特に興味深く、それらの化合物は、例えば、組織分布研究において使用され得る。また、特に代謝部位においてジウテリウムに富化した本開示の化合物、および式（I）、（II）、（B）、（C）の化合物、化合物1、化合物3、化合物4も特に興味深く、それらの化合物は、より高い代謝的安定性を有すると予想される。さらに、陽電子放出同位体（例えば、¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³N）に富化した本開示の化合物、および式（I）、（II）、（B）

10

20

30

40

50

)、(C)の化合物、化合物1、化合物3、化合物4も特に興味深く、それらの化合物は、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)研究において使用され得る。

【0082】

定義

様々な態様および実施形態を含む本発明を説明する際、以下の用語は、別段示されない限り、以下の意味を有する。

【0083】

用語「アルキル」は、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る一価の飽和炭化水素基を意味する。別段定義されない限り、そのようなアルキル基は、代表的には、1~10個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル(n-Pr)または(nPr)、イソプロピル(i-Pr)または(iPr)、n-ブチル(n-Bu)または(nBu)、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル(t-Bu)または(tBu)、n-ペンチル、n-ヘキシル、2,2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、2,2-ジメチルペンチル、2-プロピルペンチルなどが挙げられる。

10

【0084】

用語「ハロアルキル」は、1または複数のハロゲンで置換された上記定義のアルキル基を指す(例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、および1,2-ジブロモエチルなど)。

20

【0085】

具体的な数の炭素原子が、特定の用語に対して意図されているとき、炭素原子の数は、その用語の前に示される。例えば、用語「C1-3アルキル」は、1~3個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここで、それらの炭素原子は、直鎖または分枝鎖の配置を含む化学的に許容され得る任意の配置で存在する。

【0086】

用語「アルコキシ」は、一価の基-O-アルキルを意味し、ここで、アルキルは、上記のように定義される。代表的なアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

30

【0087】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式であり得る一価の飽和炭素環式基を意味する。別段定義されない限り、そのようなシクロアルキル基は、代表的には、3~10個の炭素原子を含む。代表的なシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル(cPr)、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、シクロオクチル、アダマンチルなどが挙げられる。

【0088】

用語「複素環式」または「複素環式環」は、合計3~10個の環原子を有する飽和または部分不飽和の環式の非芳香族基を意味し、ここで、その環は、2~9個の炭素環原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を含む。複素環式基は、単環式または多環式(すなわち、縮合、スピロまたは架橋)であり得る。複素環式基が多環式である場合、必ずしも全てではないが少なくとも1つの環式基がヘテロ原子を含む。代表的な複素環式基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリル、インドリン-3-イル、2-イミダゾリニル、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、キヌクリジニル、7-アザノルボルナニル、ノルトロパニルなどが挙げられ、ここで、結合点は、任意の利用可能な炭素または窒素環原子に存在する。状況によって複素環式基の結合点が明らかである場合、そのような基は、代わりに、無価種、すなわち、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール、テトラヒドロピランなどと称され得る。

40

【0089】

用語「治療有効量」は、処置を必要とする患者に投与されたとき、処置をもたらすのに十

50

分な量を意味する。

【0090】

用語「処置」は、本明細書中で使用されるとき、哺乳動物（特にヒト）などの患者における疾患、障害または病状（例えば、胃腸炎症性疾患）の処置を意味し、それには、以下のうちの1つまたはそれを超えるものが含まれる：

- (a) 疾患、障害または病状の発生を予防すること、すなわち、疾患もしくは病状の再発を予防すること、またはその疾患もしくは病状になりやすい患者の予防的処置；
- (b) 疾患、障害または病状を回復させること、すなわち、患者の疾患、障害もしくは病状を排除するかまたはそれらを後退させること（他の治療剤の効果を相殺することを含む）；
- (c) 疾患、障害または病状を抑制すること、すなわち、患者の疾患、障害または病状の発症を遅延させるかまたは停止させること；または
- (d) 患者の疾患、障害または病状の症候を軽減すること。

【0091】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、患者または哺乳動物（例えば、ヒト）への投与が許容され得る塩（例えば、所与の投与レジメンについて許容され得る哺乳動物の安全性を有する塩）を意味する。代表的な薬学的に許容され得る塩としては、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エジシル酸（*edisylic*）、フマル酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルクロノ酸（*glucoronic*）、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2,6-ジスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オロチン酸、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およびキシナホ酸（*xinafoic acid*）などの塩が挙げられる。

【0092】

用語「その塩」は、酸の水素がカチオン（例えば、金属カチオンまたは有機カチオンなど）によって置き換えられたときに形成される化合物を意味する。例えば、カチオンは、プロトン化型の式（I）の化合物、すなわち、1つまたはそれを超えるアミノ基が酸によってプロトン化されている形態であり得る。代表的には、塩は、薬学的に許容され得る塩であるが、これは、患者への投与が意図されていない中間体化合物の塩には求められない。

【0093】

用語「アミノ保護基」は、アミノ窒素において望まれない反応を妨げるのに適した保護基を意味する。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル；アシル基、例えば、アルカノイル基（例えば、アセチルおよびトリ-フルオロアセチル）；アルコキシカルボニル基（例えば、*tert*ブтокシカルボニル（*BoC*））；アリールメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（*Cbz*）および9-フルオレニルメトキシカルボニル（*Fmoc*））；アリールメチル基（例えば、ベンジル（*Bn*）、トリチル（*Tr*）および1,1-ジ-（4'-メトキシフェニル）メチル）；シリル基（例えば、トリメチルシリル（*TMS*）、トリイソプロピルシリル（*TIPS*）、*tert*-ブチルジメチルシリル（*TBS*または*TBDMS*）、[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル（*SEM*））；などが挙げられるが、これらに限定されない。数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New Yorkに記載されている。

【0094】

一般的な合成手順

本開示の化合物およびそれの中間体は、商業的に入手可能なまたは日常的に調製される出発物質および試薬を使用して、以下の一般的な方法および手順に従って調製され得る。以下のスキームにおいて使用される置換基および変数（例えば、A、X¹、X²、R¹、

10

20

30

40

50

R₂、R₃、R^a、R^bなど)は、別段示されない限り、本明細書中の他の箇所に定義される意味と同じ意味を有する。さらに、酸性または塩基性の原子または官能基を有する化合物は、別段示されない限り、塩として使用され得るかまたは生成され得る(場合によつては、特定の反応において塩を使用するためには、その反応を行う前に、日常的な手順を使用して、その塩から非塩形態、例えば、遊離塩基に変換することが必要である)。

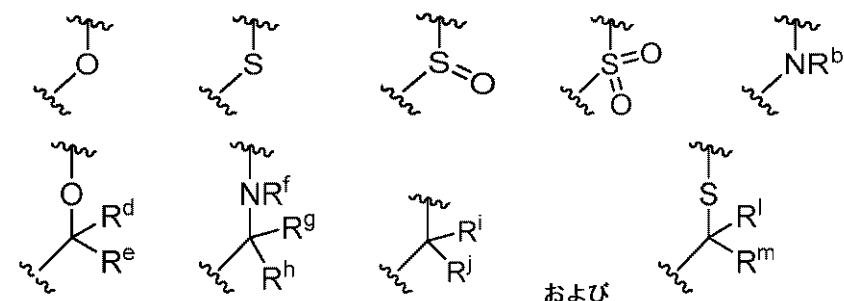
【0095】

本発明の特定の実施形態が、以下の手順に示され得るかまたは記載され得るが、当業者は、本発明の他の実施形態または態様も、そのような手順を用いて、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を用いて、調製され得ることを認識する。特に、本開示の化合物は、反応体が異なる順序で混和されることにより最終生成物を生成する途中で異なる中間体が提供される種々のプロセス経路によって調製され得ることが認識される。

【0096】

Lが以下:

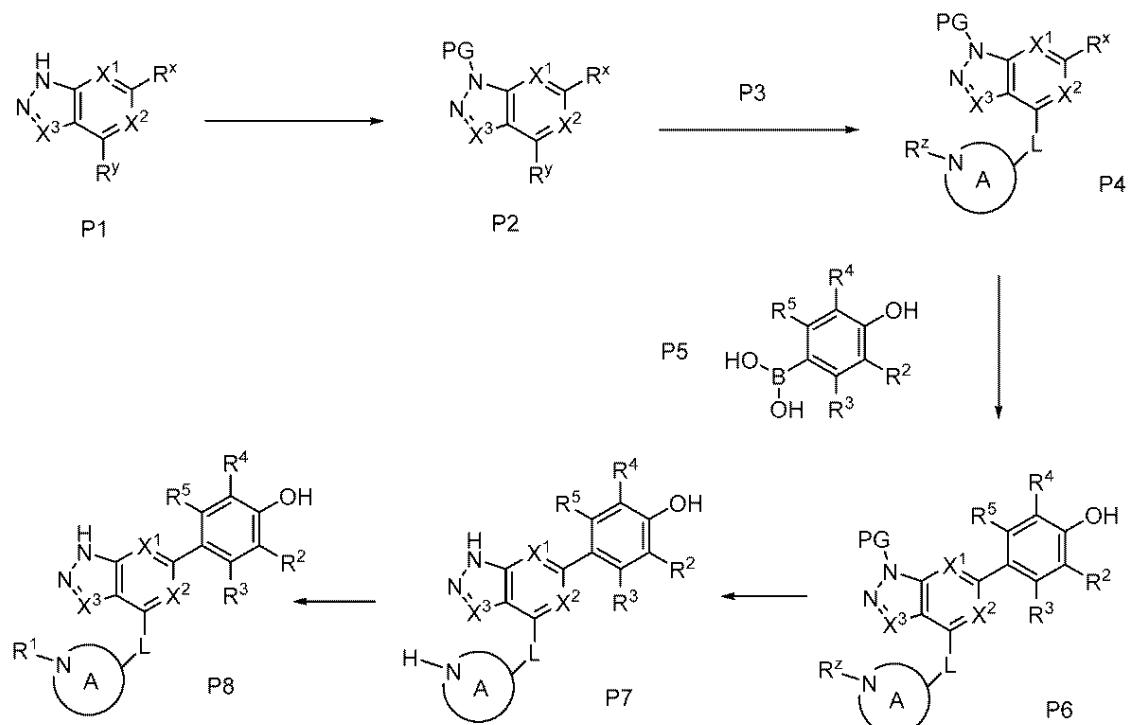
【化50】



から選択される本開示の最終的な化合物を調製する一般的な方法を、スキーム1に示す。

【化51】

スキーム1



【0097】

R^xおよびR^yが同一または異なつていてよいハロゲンである出発物質P1を保護された

10

20

30

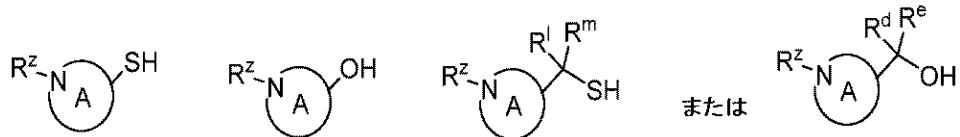
40

50

基 P G (テトラヒドロピランなど) で保護して、P 2 を得る。次いで、P 2 を P 3 と反応させて P 4 を得る。

P 3 は、以下：

【化 5 2】



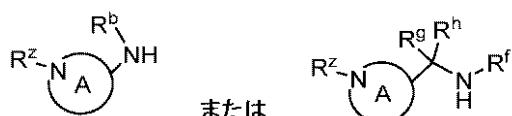
(式中、Rz は第 2 の保護基 (例えば、Boc) である) であり得る。この場合、P 3 を、NaH などの塩基を用いて脱プロトン化し、P 2 と反応させて P 4 を得る。

10

【0098】

あるいは、P 3 は、以下：

【化 5 3】



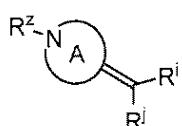
(式中、Rz は第 2 の保護基 (例えば、Boc) である) であり得る。この場合、P 3 を、Buchwald カップリング条件下で (Pd(0) および塩基の存在下など) P 2 と反応させて P 4 を得る。あるいは、P 3 を DIPA などの塩基の存在下で P 2 と反応させて P 4 を得る。

20

【0099】

あるいは、P 3 は、以下：

【化 5 4】



30

(式中、Rz は第 2 の保護基 (例えば、Boc) である) であり得る。この場合、P 3 を Pd(0)、9-BBN、および塩基の存在下で P 2 と反応させて P 4 を形成する。

【0100】

P 4 を、Pd(0) および塩基の存在下でボロン酸 P 5 (Suzukiカップリング) とカップリングして P 6 を得る。P 6 を脱保護して P 7 を得る (PG がテトラヒドロピランであり、Rz が Boc である場合、TFA または HCl などの強酸の存在下でアミンの同時脱保護が起こる)。最後に、アミドカップリング (HATU またはヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) などのカップリング剤の存在下での酸と反応) または Hünig 塩基などの塩基の存在下での塩化アシルとの反応によって P 7 をアミドに誘導する。

40

【0101】

この反応スキームでは、反応の順序を修正することができる。例えば、A 環を含む部分の導入前に Suzuki カップリングを行うことができる。これは、例えば、Buchwald カップリングによって A 環を含む部分を導入する場合に当てはまり得る。

【0102】

この反応スキームでは、アミノ基の一方または両方の保護は任意である。アミノ基の一方または両方についてアミノ保護を用いずに同一の合成スキームを使用することができるが、収率は低くなり得る。

【0103】

対応するスルフィドの、例えば、オキソンおよび塩基性アルミナを用いた酸化によってス

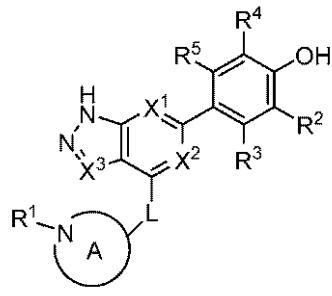
50

ルホニルリンカーを得ることができる。

【0104】

したがって、1つの方法の態様では、本発明は、式(Ⅰ)の化合物

【化55】



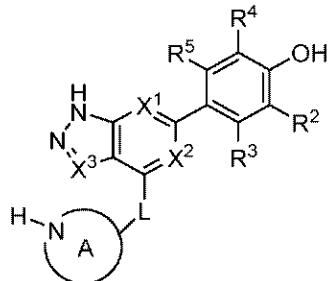
(I)

10

またはその薬学的に許容され得る塩を調製する方法であって、

式(ⅡⅡ)：

【化56】



(III)

20

の化合物を、

30

(i) C1-R1、または

(ii) HO-R1

と反応させる工程であって、ここで、R1、R2、R3、R4、X1、X2、L、およびAは、上で定義されたとおりである、反応させる工程、および必要に応じて薬学的に許容され得る塩を形成させて、

式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を得る、形成させる工程を含む、方法を提供する。

【0105】

別個の異なる態様では、本発明は、式(ⅡⅡ)の化合物(式中、変数は、上に記載された値のいずれかをとる)を提供する。

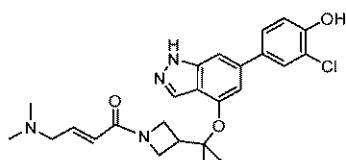
40

【0106】

結晶形態

1つの態様において、本発明は、式：

【化57】



50

の化合物の結晶形態を提供する。

【0107】

形態1

本発明の結晶形態1は、化合物3の結晶性無水遊離形態である。1つの態様において、形態1は、他のピークの中でも、 5.65 ± 0.20 、 14.22 ± 0.20 、 15.16 ± 0.20 、および 19.31 ± 0.20 の2値において有意な回折ピークを有する粉末X線回折(PXRD)パターンを特徴とする。形態1は、 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 、および 24.43 ± 0.20 の2値においてさらなる回折ピークを有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態1は、 13.10 ± 0.20 、 14.82 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 20.08 ± 0.20 、 21.08 ± 0.20 、 21.65 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 22.98 ± 0.20 、 25.02 ± 0.20 、 25.72 ± 0.20 、 26.80 ± 0.20 、 27.06 ± 0.20 、 28.31 ± 0.20 、 30.08 ± 0.20 、 30.31 ± 0.20 、および 32.08 ± 0.20 から選択される2値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピーク(3つまたはそれを超えるおよび4つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを含む)を有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態1は、 5.65 ± 0.20 、 7.12 ± 0.20 、 10.02 ± 0.20 、 11.16 ± 0.20 、 14.22 ± 0.20 、 15.16 ± 0.20 、 17.06 ± 0.20 、 19.31 ± 0.20 、および 24.43 ± 0.20 から選択される2値において3つ、4つ、5つ、または6つの回折ピークを有するPXRDパターンを特徴とする。

【0108】

粉末X線回折の分野で周知であるように、PXRDパターンのピーク位置は、相対的ピーク高さよりも、比較的、実験の詳細(例えば、サンプル調製および装置のジオメトリの詳細)に感受性でない。したがって、1つの態様において、結晶形態1は、ピーク位置が、図1に示されるものと実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする。

【0109】

別の態様では、結晶形態1は、高温に曝露されたときの挙動によって特徴付けられる。図2に示されているように、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定(DSC)トレースは、約154.9の開始および約162.9のピークを有する融解転移として特定される、吸熱熱流のピークを示す。融解直後に分解した。

【0110】

結晶形態は、約162.9にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。結晶形態は、 162.9 ± 3 にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0111】

結晶形態は、約154.9～約171、または158～167の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0112】

形態1の結晶性遊離形態の代表的なTGAトレースを図3に示す。熱重量分析(TGA)トレースは、100で約0.14%のわずかな重量減少を示す。化合物は、約175の開始温度で分解する。

【0113】

形態1の結晶性遊離形態の代表的なDMSトレースを図4に示す。形態1は、5%～90%の相対湿度の湿度範囲において約1.62%の重量増加を示した。形態1は、わずかに吸湿性であると考えられる。

【0114】

形態1を、非晶形としての化合物3をエタノールに溶解し、その後に約20～約25で攪拌し、その後に濾過および乾燥させて形態1を得ることによって調製することができ

10

20

30

40

50

る。必要に応じて、固体を乾燥前にエタノールで洗浄することができる。

【0115】

形態1を、非晶形の化合物にアセトンを加え、約20～約25で攪拌し、その後にシードを添加することによって調製することができる。得られたスラリーを濾過し、乾燥させて形態1を得る。

【0116】

形態2

本発明の結晶形態2は、化合物3の結晶性水和遊離形態である。1つの態様において、形態2は、他のピークの中でも、 6.90 ± 0.20 、 9.15 ± 0.20 、 10.00 ± 0.20 、および 18.31 ± 0.20 の2値において有意な回折ピークを有する粉末X線回折(PXRD)パターンを特徴とする。形態2は、 11.18 ± 0.20 、 15.51 ± 0.20 、および 20.90 ± 0.20 の2値においてさらなる回折ピークを有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態2は、 12.76 ± 0.20 、 13.33 ± 0.20 、 13.82 ± 0.20 、 14.43 ± 0.20 、 16.04 ± 0.20 、 17.00 ± 0.20 、 17.90 ± 0.20 、 22.06 ± 0.20 、 22.51 ± 0.20 、 25.00 ± 0.20 、 26.92 ± 0.20 、 27.26 ± 0.20 、 27.61 ± 0.20 、 29.37 ± 0.20 、 30.53 ± 0.20 、および 30.92 ± 0.20 から選択される2値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピーク(3つまたはそれを超えるおよび4つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを含む)を有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態2は、 6.90 ± 0.20 、 9.15 ± 0.20 、 10.00 ± 0.20 、 11.18 ± 0.20 、 15.51 ± 0.20 、 18.31 ± 0.20 、および 20.90 ± 0.20 から選択される2値において3つ、4つ、5つ、または6つの回折ピークを有するPXRDパターンを特徴とする。

【0117】

粉末X線回折の分野で周知であるように、PXRDパターンのピーク位置は、相対的ピーク高さよりも、比較的、実験の詳細(サンプル調製および装置のジオメトリの詳細など)に感受性でない。したがって、1つの態様において、結晶形態2は、ピーク位置が、図5に示されるものと実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする。

【0118】

別の態様において、結晶形態2は、高温に曝露されたときの挙動によって特徴付けられる。図6に示されているように、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定(DSC)トレースは、約52.7での開始および約84.4でのピークを有する脱溶媒和吸熱、ならびに約160.0での開始および約167.6でのピークを有する融解吸熱を示す。融解直後に分解した。

【0119】

本発明の形態2の結晶性遊離形態の代表的なTGAトレースを図7に示す。図7の熱重量分析(TGA)トレースは、75で約6.73%の重量減少を示す。化合物は、約25の開始温度で脱溶媒和する。化合物は、約185の開始温度で分解する。

【0120】

本発明の形態2の結晶性遊離形態の代表的なDMSトレースを図8に示す。形態2は、6.5%を超えるRHで水和物(形態2b)に変換される。15%未満のRHで脱水が起こる。5%～90%RHでの総吸湿は7.99%である。

【0121】

形態2を、非晶形の化合物3をメタノールに溶解し、その後に水などの貧溶媒を約1:2のメタノール:水比で添加することによって調製することができる。必要に応じて、混合物を超音波処理する。次いで、混合物を、約20～約25で約12～24時間攪拌する。次いで、形態2を、濾過および乾燥によって単離する。必要に応じて、固体をメタノールで洗浄することができる。

【0122】

形態2を、約10体積のアルコールに完全に溶解し、その後に約8～10体積の水を暈点

10

20

30

40

50

までゆっくり添加することによってエタノールおよび水またはメタノールおよび水に溶解することによって調製することもできる。形態2のシードを加えて、経時的にゆっくりスラリーを形成する。さらなる水をゆっくり加えて(約10体積)固体を得、これを濾過および乾燥させて形態2を得ることができる。

【0123】

形態2b

本発明の結晶形態2bは、化合物3の結晶性脱水遊離形態である。1つの態様において、形態2bは、他のピークの中でも、7.61±0.20、16.76±0.20、17.90±0.20、および20.67±0.20の2値において有意な回折ピークを有する粉末X線回折(PXRD)パターンを特徴とする。形態2bは、10.33±0.20、11.25±0.20、12.71±0.20、15.88±0.20の2値においてさらなる回折ピークを有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態2bは、13.23±0.20、13.66±0.20、13.90±0.20、15.02±0.20、15.27±0.20、16.33±0.20、18.26±0.20、21.37±0.20、21.92±0.20、22.31±0.20、22.90±0.20、23.22±0.20、23.61±0.20、24.74±0.20、25.78±0.20、26.23±0.20、26.73±0.20、27.57±0.20、29.10±0.20、29.39±0.20、30.72±0.20、30.94±0.20、31.69±0.20、32.06±0.20、33.76±0.20、および34.35±0.20から選択される2値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピーク(3つまたはそれを超えるおよび4つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを含む)を有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態2bは、7.61±0.20、10.33±0.20、11.25±0.20、12.71±0.20、15.88±0.20、16.76±0.20、17.90±0.20、および20.67±0.20から選択される2値において3つ、4つ、5つ、または6つの回折ピークを有するPXRDパターンを特徴とする。

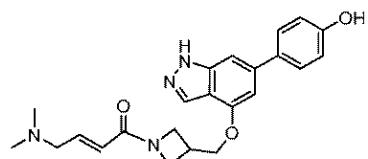
【0124】

粉末X線回折の分野で周知であるように、PXRDパターンのピーク位置は、相対的ピーク高さよりも、比較的、実験の詳細(サンプル調製および装置のジオメトリの詳細など)に感受性でない。したがって、1つの態様において、結晶形態2bは、ピーク位置が図17に示されているピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする。

【0125】

別の態様において、本発明は、式：

【化58】



の化合物の結晶形態を提供する。

【0126】

形態3

本発明の結晶形態3は、化合物1の結晶性無水遊離形態である。1つの態様において、形態3は、他のピークの中でも、9.67±0.20、11.61±0.20、17.61±0.20、18.88±0.20、および23.33±0.20の2値において有意な回折ピークを有する粉末X線回折(PXRD)パターンを特徴とする。形態3は、4.82±0.20、15.69±0.20、および16.19±0.20の2値においてさらなる回折ピークを有するPXRDパターンをさらに特徴とし得る。形態3は、11.92±0.20、12.98±0.20、13.23±0.20、16.45±0.20

10

20

30

40

40

50

、 1 6 . 6 7 ± 0 . 2 0 、 1 9 . 3 9 ± 0 . 2 0 、 1 9 . 9 6 ± 0 . 2 0 、 2 0 . 1 4 ± 0 . 2 0 、 2 2 . 1 4 ± 0 . 2 0 、 2 3 . 8 4 ± 0 . 2 0 、 2 4 . 0 6 ± 0 . 2 0 、 2 4 . 2 9 ± 0 . 2 0 、 2 5 . 3 1 ± 0 . 2 0 、 2 5 . 6 3 ± 0 . 2 0 、 2 7 . 0 6 ± 0 . 2 0 、 2 7 . 3 1 ± 0 . 2 0 、 3 0 . 1 0 ± 0 . 2 0 、 および 3 0 . 5 3 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピーク（3つまたはそれを超えるおよび4つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを含む）を有する P X R D パターンをさらに特徴とし得る。形態 3 は、4 . 8 2 ± 0 . 2 0 、 9 . 6 7 ± 0 . 2 0 、 1 1 . 6 1 ± 0 . 2 0 、 1 5 . 6 9 ± 0 . 2 0 、 1 6 . 1 9 ± 0 . 2 0 、 1 7 . 6 1 ± 0 . 2 0 、 1 8 . 8 8 ± 0 . 2 0 、 および 2 3 . 3 3 ± 0 . 2 0 から選択される 2 値において 3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの回折ピークを有する P X R D パターンを特徴とする。 10

【 0 1 2 7 】

粉末 X 線回折の分野で周知であるように、P X R D パターンのピーク位置は、相対的ピーク高さよりも、比較的、実験の詳細（サンプル調製および装置のジオメトリの詳細など）に感受性でない。したがって、1つの態様において、結晶形態 3 は、ピーク位置が、図 9 に示されるものと実質的に一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

【 0 1 2 8 】

別の態様において、結晶形態 3 は、高温に曝露されたときの挙動によって特徴付けられる。図 10 に示されているように、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定（D S C）トレースは、融解転移として特定される、約 1 9 7 . 7 での開始および約 2 0 1 . 3 でのピークを有する吸熱熱流のピークを示す。融解直後に分解した。 20

【 0 1 2 9 】

結晶形態は、2 0 1 . 3 ± 2 にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【 0 1 3 0 】

結晶形態は、1 9 8 ~ 2 0 4 の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【 0 1 3 1 】

本発明の形態 3 の結晶性遊離形態の代表的な T G A トレースを図 11 に示す。図 11 の熱重量分析（T G A）トレースは、約 1 9 5 の分解開始未満の温度で有意な重量減少は示さない。 30

【 0 1 3 2 】

本発明の形態 3 の結晶性遊離形態の代表的な D M S トレースを図 12 に示す。形態 3 は、5 % ~ 9 0 % の相対湿度の湿度範囲において約 0 . 3 3 % の重量増加を示した。形態 3 は、非吸湿性であると考えられる。

【 0 1 3 3 】

形態 3 を、アセトニトリルおよびイソプロパノールの 1 : 1 混合物に非晶形の化合物 1 を懸濁することによって調製することができる。得られた懸濁液を、約 5 0 で約 1 日間攪拌し、濾過し、必要に応じてアセトニトリルおよびイソプロパノールの 1 : 1 混合物で洗浄し、数時間乾燥させて形態 3 を得る。

【 0 1 3 4 】

形態 3 を、約 2 0 ~ 約 2 5 で非晶質遊離塩基としての化合物 1 を I P A に溶解することによって調製することができる。等量のアセトニトリルを添加する。飽和溶液が形成されるまで、さらなる化合物を添加することができる。シードを加え、混合物を一晩攪拌する。形成された白色スラリーを濾過および乾燥させて、形態 3 を得る。 40

【 0 1 3 5 】

形態 4

本発明の結晶形態 4 は、化合物 1 の結晶性水和遊離形態である。1つの態様において、形態 4 は、他のピークの中でも、6 . 2 6 ± 0 . 2 0 、 1 6 . 5 5 ± 0 . 2 0 、 1 6 . 9 4 ± 0 . 2 0 、 1 8 . 3 3 ± 0 . 2 0 、 2 3 . 6 1 ± 0 . 2 0 、 および 2 4 . 2 4 ± 0 . 2 0 の 2 値において有意な回折ピークを有する粉末 X 線回折（P X R D）パターンを特徴

とする。形態 4 は、 11.86 ± 0.20 、 12.51 ± 0.20 、 13.16 ± 0.20 、および 14.98 ± 0.20 の 2 値においてさらなる回折ピークを有する P X R D パターンをさらに特徴とし得る。形態 4 は、 17.61 ± 0.20 、 18.78 ± 0.20 、 19.39 ± 0.20 、 19.57 ± 0.20 、 19.84 ± 0.20 、 21.45 ± 0.20 、 21.82 ± 0.20 、 22.57 ± 0.20 、 24.67 ± 0.20 、 25.10 ± 0.20 、 25.39 ± 0.20 、 27.19 ± 0.20 、 27.39 ± 0.20 、 28.55 ± 0.20 、および 31.51 ± 0.20 から選択される 2 値において、2つまたはそれを超えるさらなる回折ピーク（3つまたはそれを超えるおよび4つまたはそれを超えるさらなる回折ピークを含む）を有する P X R D パターンをさらに特徴とし得る。形態 4 は、 6.26 ± 0.20 、 11.86 ± 0.20 、 12.51 ± 0.20 、 13.16 ± 0.20 、 14.98 ± 0.20 、 16.55 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 18.33 ± 0.20 、 23.61 ± 0.20 、および 24.24 ± 0.20 から選択される 2 値において 3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つの回折ピークを有する P X R D パターンを特徴とする。

【 0 1 3 6 】

粉末 X 線回折の分野で周知であるように、P X R D パターンのピーク位置は、相対的ピーク高さよりも、比較的、実験の詳細（サンプル調製および装置のジオメトリの詳細など）に感受性でない。したがって、1つの態様において、結晶形態 4 は、ピーク位置が、図 1 3 に示されるものと実質的に一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする。

【 0 1 3 7 】

別の態様において、結晶形態 4 は、高温に曝露されたときの挙動によって特徴付けられる。図 1 4 に示されているように、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定（D S C）トレースは、約 60.9 での開始および約 103.6 でのピークを有する脱溶媒和吸熱、ならびに約 167.3 での開始を特徴とする融解吸熱を示す。化合物は融解時に分解され、融解吸熱および分解熱が重複する。

【 0 1 3 8 】

本発明の形態 4 の結晶性遊離形態の代表的な T G A トレースを図 1 5 に示す。図 1 5 の熱重量分析（T G A）トレースは、100 で約 3.54 % の重量減少を示す。化合物は、約 50 の開始温度で脱溶媒和する。化合物は、約 165 の開始温度で分解する。

【 0 1 3 9 】

本発明の形態 4 の結晶性遊離形態の代表的な D M S トレースを図 1 6 に示す。形態 4 は、5 % ~ 90 % の相対湿度の湿度範囲において約 5.01 % の重量増加を示した。形態 4 は、中程度に吸湿性と考えられる。

【 0 1 4 0 】

形態 4 を、化合物 1 を水に懸濁することによって調製することができる。得られた懸濁液を、約 50 で約 1 ~ 2 日間攪拌し、濾過し、必要に応じて水で洗浄し、約 20 ~ 約 25 で約 2 ~ 6 時間乾燥させて形態 4 を得る。

【 0 1 4 1 】

あるいは、形態 4 を、約 10 体積のアルコールに完全に溶解し、その後に約 8 ~ 10 体積の水を暈点までゆっくり添加することによってエタノールおよび水またはメタノールおよび水に化合物 1 を溶解することによって調製することができる。形態 4 のシードを加え、その結果、スラリーが経時的にゆっくり生じる。次いで、さらなる水をゆっくり加え（約 10 体積）、固体を濾過および乾燥させて形態 4 を得る。

【 0 1 4 2 】

薬学的組成物

本開示の化合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩は、通常、薬学的組成物または製剤の形態で使用される。そのような薬学的組成物は、任意の許容され得る投与経路によって患者に投与されてよく、その投与経路としては、経口、局所（経皮を含む）直腸、経鼻、吸入、および非経口的な投与形式が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

したがって、上記組成物の態様の1つにおいて、本発明は、薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤および式(I)、(II)、(B)、(C)の化合物、化合物1、化合物3、または化合物4、またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物に関する。必要に応じて、そのような薬学的組成物は、所望であれば、他の治療剤および/または製剤化剤を含んでもよい。組成物およびその使用を論じる際、「本発明の化合物」または「本開示の化合物」は、本明細書中で「活性な作用物質」と称されることがある。本明細書中で使用されるとき、用語「本開示の化合物」は、式(I)、(II)、(B)、(C)、(Ia)、(IIa)、(Ib)、(IIb)、(Ic)、(IIc)、(Id)、(IId)、(Ie)、(IIe)、(If)、(IIf)、(IIIf)、(IVf)、(Vf)、(VIff)、(VIIIf)および(VIIIf)によって包含されるすべての化合物ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩を含むことを意図されている。

【0144】

本開示の薬学的組成物は、通常、治療有効量の本開示の化合物を含む。しかしながら、薬学的組成物は、治療有効量より多い、すなわち、大量の組成物または治療有効量より少ない、すなわち、治療有効量を達成するための複数回投与のためにデザインされた個別の単位用量を含むことがあることを当業者は認識する。

【0145】

代表的には、そのような薬学的組成物は、約0.1～約95重量%の活性な作用物質(約5～約70重量%の活性な作用物質を含む)を含む。

【0146】

任意の従来のキャリアまたは賦形剤を、本発明の薬学的組成物において使用してもよい。特定のキャリアもしくは賦形剤、またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者を処置するために用いられる投与様式、または病状もしくは疾患状態のタイプに依存する。この点において、特定の投与様式に対して好適な薬学的組成物の調製法は、十分に薬学分野の当業者の技術の範囲内である。さらに、本発明の薬学的組成物において使用されるキャリアまたは賦形剤は、商業的に入手可能である。さらなる例証として、従来の製剤化の手法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); およびH. C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)に記載されている。

【0147】

薬学的に許容され得るキャリアとして機能し得る材料の代表例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：糖(例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース)；デンプン(例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン)；セルロース(例えば、微結晶性セルロース)およびその誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース)；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤(例えば、カカオバターおよび坐剤ろう)；油(例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油)；グリコール(例えば、プロピレングリコール)；ポリオール(例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール)；エステル(例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル)；寒天；緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム)；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および薬学的組成物において使用される他の無毒性の適合性物質。

【0148】

薬学的組成物は、代表的には、活性な作用物質を薬学的に許容され得るキャリアおよび1つまたはそれを超える必要に応じた成分と十分かつ完全に混合または混和することによって調製される。次いで、得られた均一に混和された混合物は、従来の手順および器具を用

10

20

30

40

50

いて、錠剤、カプセル剤、丸剤などに成形または充填され得る。

【0149】

本開示の薬学的組成物は、好ましくは、単位剤形に包装される。用語「単位剤形」とは、患者への投与に適した物理的に別々の単位のことを指し、すなわち、各単位は、単独でまた1つもしくはそれを超えるさらなる単位と組み合わさって所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性な作用物質を含む。例えば、そのような単位剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤など、または非経口投与に適した単位パッケージであり得る。

【0150】

1つの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、経口投与に適している。経口投与に好適な薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、舐剤、カシエ剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤の形態であり得るか；または水性もしくは非水性液体における溶液または懸濁液として存在し得るか；または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして存在し得るか；またはエリキシル剤もしくはシロップ剤などとして存在し得；それらの各々は、所定の量の本開示の化合物を活性成分として含んでいる。

10

【0151】

固体剤形（すなわち、カプセル剤、錠剤、丸剤など）での経口投与が意図されているとき、本開示の薬学的組成物は、通常、活性な作用物質および1つまたはそれを超える薬学的に許容され得るキャリアを含む。必要に応じて、そのような固体剤形は、充填剤または增量剤（例えば、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、リン酸二カルシウム、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシア）；保湿剤（例えば、グリセロール）；崩壊剤（例えば、クロスカルメロース（cross carmelo se）ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび／または炭酸ナトリウム）；溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよび／またはモノステアリン酸グリセロール）；吸収剤（例えば、カオリンおよび／またはベントナイト粘土）；滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよび／またはそれらの混合物）；着色剤；および緩衝剤を含み得る。

20

【0152】

離型剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味料、香味料および香料、保存剤ならびに酸化防止剤も、本開示の薬学的組成物に存在し得る。薬学的に許容され得る酸化防止剤の例としては、水溶性の酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性の酸化防止剤（例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなど）；および金属キレート剤（例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸など）が挙げられる。錠剤、カプセル剤、丸剤などのためのコーティング剤としては、腸溶コーティングのために使用されるもの（例えば、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸、メタクリル酸エステル共重合体、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネートなど）が挙げられる。

30

【0153】

本開示の薬学的組成物はまた、例えば、様々な比率でヒドロキシプロピルメチルセルロース；または他のポリマーマトリックス、リボソームおよび／もしくはミクロスフェアを用いて、活性な作用物質の持続放出または制御放出を提供するように製剤化され得る。さらに、本開示の薬学的組成物は、必要に応じて不透明化剤を含んでもよく、消化管のある特定の部分において、必要に応じて遅延様式で、活性成分だけを放出するようにまたは活性

40

50

成分を優先的に放出するように製剤化され得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろうが挙げられる。活性な作用物質は、適切な場合、上に記載された賦形剤の1つまたはそれ超とともに、マイクロカプセル化された形態でも存在し得る。

【0154】

経口投与に好適な液体剤形としては、例証として、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、代表的には、活性な作用物質および不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、オレイン酸、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含む。あるいは、ある特定の液体製剤は、例えば噴霧乾燥によって、粉末に変換され得、その粉末は、従来の手順によって固形剤形を調製するために使用される。

10

【0155】

懸濁剤は、活性成分に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにそれらの混合物を含み得る。

20

【0156】

本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩は、非経口的に（例えば、静脈内、皮下、筋肉内または腹腔内注射によって）も投与され得る。非経口投与の場合、活性な作用物質は、代表的には、非経口投与に好適なビヒクルと混合され、そのビヒクルの例としては、滅菌水溶液、食塩水、低分子量アルコール、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、ゼラチン、脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。非経口製剤は、1つまたはそれを超える酸化防止剤、可溶化剤、安定剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤または分散剤も含み得る。これらの製剤は、滅菌された注射可能な媒質、滅菌剤の使用、濾過、照射または加熱によって、滅菌され得る。

【0157】

あるいは、本開示の薬学的組成物は、吸入による投与のために製剤化される。吸入による投与に好適な薬学的組成物は、代表的には、エアロゾルまたは粉末の形態であり得る。そのような組成物は、一般に、周知の送達デバイス（例えば、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、噴霧器または同様の送達デバイス）を用いて投与される。

30

【0158】

加圧容器を用いて吸入によって投与されるとき、本開示の薬学的組成物は、代表的には、活性成分および好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガス）を含み得る。さらに、薬学的組成物は、本開示の化合物および粉末吸入器での使用に適した粉末を含むカプセルまたはカートリッジ（例えばゼラチンでできたもの）の形態であり得る。好適な粉末基剤の例としては、ラクトースまたはデンプンが挙げられる。

40

【0159】

本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩は、皮膚への局所投与のために軟膏またはクリームとしても製剤化され得る。軟膏製剤は、代表的には透明の油性または脂肪性の材料の基剤を有する半固体の調製物である。軟膏製剤において使用するに適した油性材料としては、ペトロラタム（ペトロレアムゼリー）、蜜ろう、カカオバター、シアバターおよびセチルアルコールが挙げられる。軟膏は、所望であれば、必要に応じてさらに軟化薬および浸透促進剤を含んでもよい。

【0160】

クリーム製剤は、代表的には精製水を含む、油相および水相を含むエマルジョンとして調製され得る。クリーム製剤の構成要素としては、油性基剤（例えば、ペトロラタム（p e

50

tro latrum)、鉱油、植物油および動物油ならびにトリグリセリド) ; クリーム基剤(例えば、ラノリンアルコール、ステアリン酸およびセトステアリルアルコール) ; ゲル基剤(例えば、ポリビニルアルコール) ; 溶媒(例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール) ; 乳化剤(例えば、ポリソルベート、ステアレート(例えば、ステアリン酸グリセリル、ヒドロキシステアリン酸オクチル(octyl hydroxy stearate)、ステアリン酸ポリオキシル、PEGステアリルエーテル、パルミチン酸イソプロピルおよびモノステアリン酸ソルビタン)) ; 安定剤(例えば、多糖および亜硫酸ナトリウム) ; 軟化薬(すなわち、保湿剤(例えば、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピルおよびジメチコーン)) ; 硬化剤(例えば、セチルアルコールおよびステアリルアルコール) ; 抗菌剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェノキシエタノール、ソルビン酸、ジアゾリジニル尿素およびブチル化ヒドロキシアニソール) ; 浸透促進剤(例えば、N-メチルピロリドン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレートなど) ; およびキレート剤(例えば、エデト酸二ナトリウム)が挙げられ得る。

【0161】

以下の非限定的な例は、本発明の代表的な薬学的組成物を例証する。

【0162】

錠剤経口固体剤形

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、錠剤1つあたり5mg、20mgまたは40mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドンおよびクロスカルメロースナトリウムと4:5:1:1の比で乾式混合され、錠剤に圧縮される。

【0163】

カプセル経口固体剤形

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、カプセル1つあたり5mg、20mgまたは40mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドンおよびクロスカルメロースナトリウムと4:5:1:1の比で湿式造粒によって混和され、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセルに充填される。

【0164】

液体製剤

本開示の化合物(0.1%)、水(98.9%)およびアスコルビン酸(1.0%)を含む液体製剤が、本開示の化合物を水とアスコルビン酸との混合物に加えることによって形成される。

【0165】

腸溶コーティングされた経口剤形

本開示の化合物を、ポリビニルピロリドンを含む水溶液に溶解し、1:5w/wという活性な作用物質:ビーズの比で微結晶性セルロース上または糖のビーズ上にスプレーコーティングし、次いで、アクリル共重合体、例えば、商品名Eudragit-L(登録商標)およびEudragit-S(登録商標)として入手可能なアクリル共重合体の組み合せまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを含む腸溶コーティングのおよそ5%重量増加を適用する。腸溶コーティングされたビーズを、例えば、カプセル1つあたり30mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセルの中に充填する。

【0166】

腸溶コーティングされた経口剤形

Eudragit-L(登録商標)とEudragit-S(登録商標)との組み合せまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを含む腸溶コーティングを、上に記載された錠剤経口剤形またはカプセル経口剤形に適用する。

【0167】

10

20

30

40

50

局所投与用の軟膏製剤

本開示の化合物は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、ペトロラタム、C₈-C₁₀トリグリセリド、ヒドロキシステアリン酸オクチルおよびN-メチルピロリドンと、ある比で混和される。

【0168】

局所投与用の軟膏製剤

本開示の化合物は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、白色ワセリン、プロピレングリコール、モノ-およびジ-グリセリド、パラフィン、ブチル化ヒドロキシトルエンおよびエデト酸カルシウム二ナトリウムと、ある比で混和される。

10

【0169】

局所投与用の軟膏製剤

本開示の化合物は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、鉛油、パラフィン、炭酸プロピレン、白色ワセリンおよび白ろうと混和される。

【0170】

局所投与用のクリーム製剤

鉛油が、本開示の化合物、プロピレングリコール、パルミチン酸イソプロピル、ポリソルベート60、セチルアルコール、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸ポリオキシル40、ソルビン酸、メチルパラベンおよびプロピルパラベンと混和されて、油相が形成され、それが、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、剪断混合(shear blending)によって精製水と混和される。

20

【0171】

局所投与用のクリーム製剤

本開示の化合物、ベンジルアルコール、セチルアルコール、無水クエン酸、モノグリセリドおよびジグリセリド、オレイルアルコール、プロピレングリコール、硫酸セトステアリルナトリウム、水酸化ナトリウム、ステアリルアルコール、トリグリセリドならびに水を含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

【0172】

局所投与用のクリーム製剤

本開示の化合物、セトステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、セトマクロゴール1000、ジメチコーン360、クエン酸、クエン酸ナトリウムおよび精製水を、保存剤としてイミド尿素、メチルパラベンおよびプロピルパラベンとともに含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

30

【0173】

有用性

JAK3が阻害されると、多くの重要な炎症促進性サイトカインのシグナル伝達が阻害される。したがって、本開示の化合物は、炎症性疾患の処置において有用であると予想される。

【0174】

本開示の化合物は、JAK1、JAK2、およびTYK2よりもJAK3に選択性を示すように設計されている。JAK3の選択性により、粘膜治癒に関与しているIL-10、粘液バリア保護および上皮再生に関与するIL-22、ならびに腸上皮細胞の増殖に関与するIL-6などの潜在的に有益なサイトカインを節約可能であるというエビデンスがいくつか存在するので、JAK1よりもJAK3に選択性を示すことは有益であると予測される。JAK2よりもJAK3を選択することにより、エリスロポエチン(EPO)およびトロンボポエチン(TPO)のシグナル伝達を節約可能である。

40

【0175】

この理論に制限されないが、本開示の化合物は、JAK3中に存在するシステイン(Cys909)（他の3つのJAKイソ型中においてセリンに置換される残基）と共有結合を

50

形成し得る求電子性部分を保有する (Goedken et al. , J Biol Chem. , 2015 , 290 , 8 , 4573 - 89)。かかる JAK3 への共有結合は、有効性をより高くすることができる広範囲の標的結合が得られるので有益であり得る。実験の部に記載のように、ヒト JAK3 に共有結合した化合物 1 、 3 、および 4 の共結晶構造が得られており、これらの各リガンドの JAK3 への不可逆的結合性が確認されている。

【 0176 】

本開示のいくつかの化合物は、著しい全身作用を起こさずに作用部位に効果があり、それにより、潜在的に有害な全身性の免疫抑制作用が回避されるようにデザインされている。

【 0177 】

胃腸炎症性疾患

本開示のいくつかの化合物は、 JAK3 の強力な阻害を提供することに加えて、全身曝露が最小となるようにあまり吸収されないようにデザインされている。これらの化合物は、作用部位、例えば、結腸において効果を及ぼすようにデザインされている。アッセイ 6 に記載されるように、一定の化合物は、約 5×10^{-6} cm / 秒未満の K_p 値で透過性が低く、この値は全身曝露を最小にして結腸を標的にするのに好ましいと考えられる。一定の化合物は、 K_p 値は約 10×10^{-6} cm / 秒未満であり、この値も、全身曝露を最小にして結腸を標的にするのに十分であり得る。下記のアッセイ 7 に記載されるように、化合物 1 、 2 、 3 、 4 、 6 、 7 、 8 、 21 、および 22 は、経口投与されたとき、約 1250 を超える、結腸における曝露と血漿における曝露との比を示した。化合物 9 、 5 、 19 、および 20 は、約 200 を超える結腸対血漿比を示した。

10

【 0178 】

オキサゾロン誘発大腸炎は、ヒト潰瘍性大腸炎と組織学的類似点を有する実験モデルである。アッセイ 8 に記載されるように、化合物 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 3 ~ 11 、 5 ~ 10 、 19 、 15 ~ 1 、 3 ~ 55 、 3 ~ 34 、 15 ~ 3 、 21 、 3 ~ 80 、 3 ~ 8 1 、 3 ~ 72 、 3 ~ 57 、 3 ~ 113 、および 3 ~ 74 は、マウスのオキサゾロン誘発大腸炎モデルにおいて活性を示した。さらに、アッセイ 9 (全身性の機能活性を探索するマウスの免疫抑制モデル) において試験されたとき、脾臓 NK 細胞数は、オキサゾロンモデルにおいて有効性を示すために必要とされた用量と同一またはより高い用量の化合物 1 、 2 、 4 、 5 、および 8 の影響を受けなかった。

【 0179 】

最後に、化合物 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、および 8 は、胸腺における IL - 2 誘発性 pSTAT5 誘発のマウスモデルにおいて全身活性を欠くことを示した。

30

【 0180 】

したがって、これらの化合物は、前臨床モデルにおいて、全身作用を示さずに抗大腸炎 (anti - colitic) 活性を示した。

【 0181 】

高い結腸対血漿比は、全身性に引き起こされる関連の有害作用なしに、管腔に引き起こされる (luminal ly - driven) ロバストな抗炎症活性を提供することが予想される。このような化合物は、種々の胃腸炎症性適応症に有用であり得、それらの適応症としては、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎 (直腸 S 状結腸炎、汎大腸炎、潰瘍性直腸炎および左側大腸炎) 、クローン病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、ペーチェット病、セリアック病、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、回腸炎、好酸球性食道炎、移植片対宿主病関連大腸炎および感染性大腸炎が挙げられるが、これらに限定されない。潰瘍性大腸炎 (Reimundら、 J Clin Immunology , 1996 , 16 , 144 - 150) 、クローン病 (Woywodtら、 Eur J Gastroenterology Hepatology , 1999 , 11 , 267 - 276) 、コラーゲン蓄積大腸炎 (Kumawat ら、 Mol Immunology , 2013 , 55 , 355 - 364) 、リンパ球性大腸炎 (Kumawat ら、 2013) 、好酸球性食道炎 (Weinbrand - Goichberg ら、 Immunol Res , 2013 , 56 , 249 - 260) 、移植片対宿主病関連大腸炎 (Coghill ら、 B1

40

50

ood, 2001, 117, 3268 - 3276)、感染性大腸炎 (Stallmachら、Int J Colorectal Dis, 2004, 19, 308 - 315)、ペーチェット病 (Zhoul、Autoimmun Rev, 2012, 11, 699 - 704)、セリック病 (de Nittol、World J Gastroenterol, 2009, 15, 4609 - 4614)、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎 (例えば、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎; (Yanoら、J Translation Med, 2014, 12, 191) PD-1またはPD-L1阻害剤によって誘発される大腸炎) および回腸炎 (Yamamotoら、Dig Liver Dis, 2008, 40, 253 - 259) は、ある特定の炎症促進性サイトカインのレベルの上昇を特徴とする。多くの炎症促進性サイトカインが、JAKの活性化を介してシグナル伝達するので、本願に記載される化合物は、炎症を軽減することおよび症候の軽減を提供することができ得る。

【0182】

特に、本開示の化合物は、潰瘍性大腸炎の緩解の誘導および維持、ならびにクローン病、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎および移植片対宿主病における胃腸の有害作用の処置に有用であり得る。

【0183】

ゆえに、1つの態様において、本発明は、哺乳動物 (例えば、ヒト) の胃腸炎症性疾患を処置する方法であって、その方法が、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩または薬学的に許容され得るキャリアおよび本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩を含む薬学的組成物をその哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0184】

本発明はさらに、哺乳動物の潰瘍性大腸炎を処置する方法であって、その方法が、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩または薬学的に許容され得るキャリアおよび本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩を含む薬学的組成物をその哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0185】

本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩は、潰瘍性大腸炎を処置するために使用されるとき、通常、1日1回または1日あたり複数回で経口的に投与され得るが、他の投与形態を使用してもよい。1回に投与される活性な作用物質の量または1日あたりに投与される総量は、通常、処置される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個別の患者の年齢、体重および反応、患者の症候の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定される。

【0186】

潰瘍性大腸炎および他の胃腸炎症性障害の処置に好適な用量は、平均的な70kgのヒトの場合、約5～約300mg/日および約20～約70mg/日という活性な作用物質を含む、約1～約400mg/日という活性な作用物質の範囲であると予想される。

【0187】

併用療法

本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩はまた、胃腸炎症性障害の処置をもたらすために、同じ機序または異なる機序によって作用する1つまたはそれを超える作用物質と併用して使用され得る。異なる作用物質を、逐次または同時に投与することができる (別個の組成物中または同一の組成物中)。併用療法に有用な作用物質のクラスとしては、アミノサリチレート、ステロイド、全身免疫抑制剤、抗TNF 抗体、TNF リガンド阻害剤、TNF 結合剤、抗VLA-4 抗体、抗インテグリン 4/7 抗体、抗菌薬、糖質コルチコイドアゴニスト、核性因子 B 阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、インテグリン - 4/7 アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、IL-23 アンタゴニスト、ロイコトリエンBLT レセプター アンタゴニスト、IL-6 アンタゴニスト、IL-8 アンタゴニスト、インテグリン アンタゴニスト、ニコチン性アセチルコリンレセプター アゴニスト、PPAR アゴニスト、スフィンゴシン-1-リン酸レセプター-1

10

20

30

40

50

修飾薬、B-リンパ球抗原CD20阻害剤、カルシニューリン阻害剤、CD3アンタゴニスト、細胞接着分子阻害剤、好酸球ペルオキシダーゼ阻害剤、ヘパリンアゴニスト、ICAM1遺伝子阻害剤、IL-13アンタゴニスト、IL-2レセプター サブユニット阻害剤、インスリン抵抗性改善薬、インターフェロン リガンド、インターフェロン レセプターアンタゴニスト、インターロイキン-1 リガンド修飾薬、MAdCAM阻害剤、PDE4阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸レセプター-1アゴニスト、TLR-9アゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ACTHレセプターアゴニスト、アクチビンレセプターアンタゴニスト、CCR5ケモカインアンタゴニスト、CCR9ケモカインアンタゴニスト、および下痢止め薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0188】

10

本JAK阻害剤化合物と併用して使用され得るアミノサリチレートとしては、メサラミン、オルサラジン(*osalazine*)およびスルファサラジンが挙げられるが、これらに限定されない。ステロイドの例としては、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド(*budesonide*)、ベクロメタゾンおよびフルチカゾンが挙げられるが、これらに限定されない。炎症性障害の処置に有用な全身免疫抑制剤としては、シクロスボリン、アザチオプリン、メトトレキサート、6-メルカプトプリンおよびタクロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ(*golimumab*)およびセルトリズマブを含むがこれらに限定されない抗TNF 抗体も、併用療法において使用され得る。他の機序によって作用する有用な化合物としては、抗VLA-4抗体(例えば、ナタリズマブ)、抗インテグリン4 β 抗体(例えば、ベドリズマブ)、抗菌薬(例えば、リファキシミン)および止痢薬(例えば、ロペラミド)が挙げられる。(Mozaffari, Expert Opin. Biol. Ther. 2014, 14, 583-600; Danese, Gut, 2012, 61, 918-932; Lamら, Immunotherapy, 2014, 6, 963-971.)

20

【0189】

本JAK阻害剤化合物と併用して使用され得る他の化合物としては、オパガニブ、アバタセプト、モングルセン、フィルゴチニブ、LYC-30937、BI-655130、ミリキズマブ、アダリムマブ、タクロリムス、リツキシマブ、GSK-2982772、アンデカリキシマブ、ナルトレキソン、リサンキズマブ、QBEKO、アリカホルセン、エトロリズマブ、ホラルマブ、オクレリズマブ、ベドリズマブ、アミセリモド、オザニモド、ドルカナチド、カトリデカコグ、ブデソニド、STNM-01、カンナビジオール、テロトリスタットエチプラート、SHP-647、カロテグラストメチル、ペギロデカリン(*peg-ilodecakin*)、TOP-1288、イベロガストN、PF-06480605、ペフィシチニブ、ベクロメタゾン、組換えインターフェロン-1a、インフリキシマブ、ゴリムマブ、トラロキヌマブ、ウステキヌマブ、セルトリズマブペゴール、サリドマイド、ウパダシチニブ、アプレミラスト、ナタリズマブ、インターフェロン-1a、リファキシミン、RBX-2660、エトラシモド、ジロートン、フィンゴリモド、コビトリモド、ロピバカイン、ABX-464、PF-06700841、プレドニゾロン、GLPG-0974、バルガンシクロビル、シクロスボリン、VB-201、ツリネルセプト、MDGN-002、PTG-100、デキサメタゾン、GED-0507-34-Levo、ベルチリムマブ、プラジクマブ、KHK-4083、ロシグリタゾン、モクラビモド、ソトラスタウリン、KAG-308、PUR-0110、E-6007、バルサラジド、バシリキシマブ、LP-02、ASP-3291、豚鞭虫卵、K(D)PT、ミジスマーゼ、DNVX-078、バテリズマブ、アレクエル、低分子量ヘパリン、メテンケファリン、トリデカクチド、HMPL-004、SB-012、オルサラジンプロピオニル-L-カルニチン、*Clostridium butyricum*およびアセマンナンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0190】

ゆえに、別の態様では、本発明は、胃腸炎症性障害の処置において使用するため治療的

50

組み合わせを提供し、その組み合わせは、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩および上記で例示されているものなどの胃腸炎症性障害の処置に有用な1つまたはそれを超える他の治療剤を含む。例えば、本発明は、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩、ならびにアミノサリチレート、ステロイド、全身免疫抑制剤、抗TNF抗体、抗VLA-4抗体、抗インテグリン $\alpha_4\beta_7$ 抗体、抗菌薬および止痢薬から選択される1つまたはそれを超える作用物質を含む組み合わせを提供する。第2の作用物質(単数または複数)は、含められるとき、治療有効量で、すなわち、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩と共に投与されたときに治療的に有益な効果をもたらす任意の量で存在する。

【0191】

10

ゆえに、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩、あるいはその結晶形態および胃腸炎症性障害の処置に有用な1つまたはそれを超える他の治療剤を含む薬学的組成物も提供される。

【0192】

さらに、方法の態様において、本発明は、胃腸炎症性障害を処置する方法であって、その方法が、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩、あるいはその結晶形態および胃腸炎症性障害の処置に有用な1つまたはそれを超える他の治療剤を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0193】

20

それらの作用物質は、併用療法において使用されるとき、上に開示されたような単一の薬学的組成物として製剤化されてもよいし、それらの作用物質は、同時にまたは別々の時点において同じまたは異なる投与経路によって投与される別個の組成物として提供されてもよい。それらの作用物質は、別々に投与されるとき、所望の治療効果が提供されるように十分に近い時点において投与される。そのような組成物は、別々に包装されてもよいし、キットとして一緒に包装されてもよい。キットの中の2つまたはそれを超える治療剤は、同じ投与経路によって投与されてもよいし、異なる投与経路によって投与されてもよい。

【0194】

炎症性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎及び他の炎症性皮膚疾患は、JAK-STAT経路に依存する炎症促進性サイトカインの増加に関連している。したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態は、いくつかの皮膚炎症性症状または皮膚うっ痒性症状(アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎、皮膚T細胞リンパ腫(Neutrophilic porokeratosis et al., Cell Cycle. 2014; 13, 3331-3335)およびサブタイプ(セザリー症候群、菌状息肉症、パジェット様細網症、肉芽腫様弛緩皮膚、リンパ腫様丘疹症、慢性苔癬状扁平苔癬、急性苔癬状痘瘡状扁平苔癬、CD30+皮膚T細胞リンパ腫、続発性皮膚CD30陽性大細胞リンパ腫、非菌状息肉症CD30陰性皮膚大T細胞リンパ腫、多形性T細胞リンパ腫、レナートリンパ腫、皮下T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、芽球型NK細胞リンパ腫)、結節性痒疹、扁平苔癬、原発性限局性皮膚アミロイドーシス、水疱性類天疱瘡、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、環状肉芽腫、慢性単純性苔癬、外陰部/陰嚢/肛門周囲のうっ痒、硬化性苔癬、帯状疱疹後神経痛かゆみ、毛孔性扁平苔癬、脱毛性毛包炎(folliculitis decalvans)が挙げられるが、これらに限定されない)において有益であり得る。特に、アトピー性皮膚炎(Baorら、JAK-STAT, 2013, 2, e24137)、円形脱毛症(Xingら、Nat Med. 2014, 20, 1043-1049)、白斑(Craiglowら、JAMA Dermatol. 2015, 151, 1110-1112)、結節性痒疹(Sonkolyら、J Allergy Clin Immunol. 2006, 117, 411-417)、扁平苔癬(Welz-Kubiaakら、J Immunol Res. 2015, ID: 854747)、原発性限局性皮膚アミロイドーシス(Tanakawaら、Br J Dermatol. 2009, 161, 1217-1224)、水疱性類天疱瘡(Felicianiら、Int J Immun

30

40

50

o p a t h o l P h a r m a c o l . 1 9 9 9 , 1 2 , 5 5 - 6 1) および移植片対宿主病の皮膚発現 (O k i y a m a ら、 J I n v e s t D e r m a t o l . 2 0 1 4 , 1 3 4 , 9 9 2 - 1 0 0 0) は、 J A K の活性化を介してシグナル伝達するある特定のサイトカインの増加を特徴とする。したがって、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩、あるいはその結晶形態は、これらのサイトカインによって引き起こされる関連する皮膚の炎症またはそう痒症を軽減することができ得る。特に、本開示の化合物または薬学的に許容され得るその塩、あるいはその結晶形態は、アトピー性皮膚炎および他の炎症性皮膚疾患の処置に有用であると予想され得る。

【 0 1 9 5 】

したがって、1つの態様において、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）の炎症性皮膚疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態、および薬学的キャリアを含む薬学的組成物を哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む方法を提供する。1つの態様において、炎症性皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎である。

10

【 0 1 9 6 】

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態は、炎症性皮膚疾患を処置するのに有用な1または複数の化合物と併用しても使用され得る。いくつかの実施形態では、1または複数の化合物は、ステロイド、ヒスタミンH1レセプターアンタゴニスト、カルシニューリン阻害剤、I L - 1 3 アンタゴニスト、P D E 4 阻害剤、Gタンパク質共役レセプター - 4 4 アンタゴニスト、I L - 4 アンタゴニスト、5 - H T 1 a レセプターアンタゴニスト、5 - H T 2 b レセプターアンタゴニスト、2アドレノセプターAGニスト、カンナビノイドC B 1 レセプターアンタゴニスト、C C R 3 ケモカインアンタゴニスト、コラゲナーゼ阻害剤、細胞質型ホスホリパーゼA2阻害剤、エオタキシンリガンド阻害剤、G A T A 3 転写因子阻害剤、ヒスタミンH4レセプターアンタゴニスト、I L - 1 0 アンタゴニスト、I L - 1 2 アンタゴニスト、I L - 1 7 アンタゴニスト、I L - 2 アンタゴニスト、I L - 2 3 アンタゴニスト、I L - 4 レセプター修飾薬、I L - 5 アンタゴニスト、免疫グロブリンEアンタゴニスト、免疫グロブリンE修飾薬、インターフェロン レセプターアンタゴニスト、インターロイキン3 3 リガンド阻害剤、インターロイキン - 3 1 レセプターアンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、肝臓XレセプターAGニスト、肝臓Xレセプター AGニスト、核性因子 B 阻害剤、O X - 4 0 レセプターアンタゴニスト、P G D 2 アンタゴニスト、ホスホリパーゼA2阻害剤、S H 2 ドメインイノシトールホスファターゼ1刺激物質、胸腺間質リンホプロテインリガンド阻害剤、T L R 修飾薬、T N F リガンド修飾薬、またはバニロイドV R 1 アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、1または複数の化合物は、グラム陽性菌抗生物質（ムピロシンまたはフシジン酸など）である。いくつかの実施形態では、1または複数の化合物は、トラニラスト、タクロリムス、エピナスチン、S B - 0 1 1 、A M - 1 0 3 0 、Z P L - 5 2 1 、M M - 3 6 、F B - 8 2 5 、P G - 1 0 2 、ビロメド、G B R - 8 3 0 、A V X - 0 0 1 、A M G - 0 1 0 1 、E - 6 0 0 5 、D M T - 2 1 0 、A X - 1 6 0 2 、ベルチリムマブ、酢酸ロシプター、Q - 3 0 1 、A N B - 0 2 0 、V T P - 3 8 5 4 3 、Z P L - 3 8 9 、レブリキズマブ、テゼペルマブ、フェノキソフェナジン、ピメクロリムス、ベポタスチン、クリサボロール、トラロキヌマブ、フェビビプラント、ドキシサイクリン、デスロラタジン、A L X - 1 0 1 、ネモリズマブ、アシバトレブ、シクロスボリン、メポリズマブ、デュピルマブ、セクキヌマブ、チマピプラント、またはウステキヌマブである。

20

【 0 1 9 7 】

したがって、1つの態様において、本発明は、哺乳動物の炎症性皮膚疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態、およびグラム陽性菌抗生物質を哺乳動物の皮膚に塗布する工程を含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態、グラム陽性菌抗生物質、および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的

30

40

50

組成物を提供する。

【0198】

呼吸器疾患

JAK-STATT経路を通じてシグナル伝達するサイトカイン、特に、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-11、IL-13、IL-23、IL-31、IL-27、胸腺間質リンホポエチン(TSLP)、インターフェロン-(IFN)、および顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)は、喘息性炎症および他の炎症性呼吸器疾患にも関与している。上記のように、本開示の化合物は、JAK3の強力な阻害剤であることが示されており、細胞アッセイにおいてIL-2炎症促進性サイトカインの強力な阻害も実証されている。

10

【0199】

喘息の前臨床モデルにおいて、JAK阻害剤の抗炎症活性が確実に実証されている(Malaviya et al., Int Immunopharmacol, 2010, 10, 829, -836; Matsunaga et al., Biochem and Biophys Res Commun, 2011, 404, 261-267; Kudlacz et al., Eur J Pharmacol, 2008, 582, 154-161)。したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態は、喘息などの炎症性呼吸器障害の処置に有用であり得る。肺の炎症および線維症は、喘息に加えて他の呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)、囊胞性線維症(CF)、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症が含まれる)、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、および閉塞性細気管支炎など)に特徴的である。したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症が含まれる)、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、閉塞性細気管支炎、閉塞性細気管支炎性器質化肺炎(COSとも呼ばれる)、原発性移植片機能不全(PGD)、器質化肺炎(OP)、急性拒絶(AR)、リンパ球性細気管支炎(LB)、慢性移植肺機能不全(CLAD)、拘束型CLAD(rCLADまたはRAS)、好中球性同種移植片機能不全、およびサルコイドーシスの処置に有用であり得る。

20

【0200】

したがって、1つの態様において、本開示は、哺乳動物(例えば、ヒト)の呼吸器疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

30

【0201】

1つの態様において、呼吸器疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、囊胞性線維症(CF)、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症が含まれる)、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、閉塞性細気管支炎、閉塞性細気管支炎性器質化肺炎(COSとも呼ばれる)、原発性移植片機能不全(PGD)、器質化肺炎(OP)、急性拒絶(AR)、リンパ球性細気管支炎(LB)、慢性移植肺機能不全(CLAD)、拘束型CLAD(rCLADまたはRAS)、好中球性同種移植片機能不全、アレルギー性鼻炎、またはサルコイドーシスである。別の態様において、呼吸器疾患は、喘息または慢性閉塞性肺疾患である。

40

【0202】

1つのさらなる態様において、呼吸器疾患は、肺感染症、蠕虫感染症、肺動脈高血圧症、サルコイドーシス、リンパ管平滑筋腫、気管支拡張、または浸潤性肺疾患である。さらに別の態様において、呼吸器疾患は、薬剤誘起性肺臓炎、真菌誘起性肺臓炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、過敏性肺臓炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、特発性急性好酸球性肺炎、特発性慢性好酸球性肺炎、好酸球増加症候群、レフラー症候群、閉塞性細気管支炎性器質化肺炎、または免疫チェックポイント阻害剤誘起性肺臓炎である。

【0203】

本開示は、さらに、呼吸器疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学

50

的に許容され得る塩もしくはその結晶形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0204】

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態はまた、呼吸器疾患に有用な1または複数の化合物と併用して使用され得る。

【0205】

眼疾患

多数の眼疾患が、JAK-STAT経路に依存する炎症促進性サイトカインの上昇に関連することが示されている。

【0206】

したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態は、いくつかの眼疾患（ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼乾燥症、加齢性黄斑変性、網膜静脈閉塞（RVO）、およびアトピー性角結膜炎が挙げられるが、これらに限定されない）の処置に有用であり得る。

【0207】

特に、ブドウ膜炎（Horai and Caspi, J Interferon Cytokine Res, 2011, 31, 733-744）、糖尿病性網膜症（Abcouwer, J Clin Cell Immunol, 2013, Suppl 1, 1-12）、糖尿病性黄斑浮腫（Sohn et al., American Journal of Ophthalmology, 2011, 152, 686-694）、眼乾燥症（Stevenson et al., Arch Ophthalmol, 2012, 130, 90-100）、網膜静脈閉塞（Shchuko et al., Indian Journal of Ophthalmology, 2015, 63(12), 905-911）、および加齢性黄斑変性（Knickelbein et al., Int Ophthalmol Clin, 2015, 55(3), 63-78）は、JAK-STAT経路を介してシグナル伝達する一定の炎症促進性サイトカインの上昇を特徴とする。したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、関連する眼炎症を軽減し、疾患の進行を逆行させるか、症状を緩和することができ得る。

【0208】

したがって、1つの態様において、本開示は、哺乳動物の眼疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態、および薬学的キャリアを含む薬学的組成物を哺乳動物の眼に投与する工程を含む、方法を提供する。1つの態様において、眼疾患は、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼乾燥症、加齢性黄斑変性、網膜静脈閉塞、またはアトピー性角結膜炎である。1つの態様において、本方法は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態を硝子体内注射によって投与する工程を含む。

【0209】

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態はまた、眼疾患に有用な1または複数の化合物と併用して使用され得る。

【0210】

他の疾患

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態はまた、他の炎症性疾患、自己免疫疾患、または癌などの他の疾患を処置するのに有用であり得る。

【0211】

本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはその結晶形態は、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、移植片拒絶、眼球乾燥、乾癬性関節炎、糖尿病、インスリン依存性糖尿病、運動ニューロン疾患、骨髄異形成症候群、疼痛、筋肉減少、悪液質、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス、白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、強直性脊椎炎、骨髄線維症、B細胞リンパ腫、肝細胞癌、ホジキン病、乳癌、多発性骨髄腫、黑色腫、非ホジキンリン

10

20

30

40

50

パ腫、非小細胞肺癌、卵巣明細胞癌、卵巣腫瘍、脾臓腫瘍、真性赤血球増加症、シェーグレン症候群、軟部組織肉腫、肉腫、脾腫、T細胞リンパ腫、および重症型サラセミアのうちの1または複数の処置に有用であり得る。

【0212】

本開示の化合物は、以下の実施例に記載されるように、酵素結合アッセイにおいてJAK3酵素の強力な阻害剤であると実証され、JAK3に対してJAK1、JAK2、およびTYK2を超える選択性を示し、細胞アッセイにおいてJAK3に強力な機能活性を有すると実証された。

【実施例】

【0213】

実施例

以下の合成および生物学の実施例は、本発明を例証するために提供されるのであって、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。下記の実施例では、以下の省略形は、別段示されない限り、以下の意味を有する。下記に定義されない省略形は、それらの一般に認められている意味を有する。

ACN = アセトニトリル

Calcd = 計算値

BoC = tert - プチルオキシカルボニル

d = 日数

DIPA = N, N - デイソプロピルエチルアミン

DMF = N, N - デメチルホルムアミド

DMSO = デメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エチルアルコール

h = 時間

HATU = N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

IPA = イソプロピルアルコール

MeOH = メタノール

min = 分

RT または rt = 室温

SiG = シリカゲル

TEA = トリエチルアミン

THF = テトラヒドロフラン

THP = テトラヒドロピラン

TFA = トリフルオロ酢酸

【0214】

試薬および溶媒は、商業的供給業者 (Aldrich, Fluka, Sigma など) から購入し、さらに精製せずに使用した。反応混合物の進行は、薄層クロマトグラフィー (TLC) 、分析用高速液体クロマトグラフィー (anal. HPLC) および質量分析法によってモニターした。反応混合物は、各反応において具体的に記載されるようにワークアップした；通常、それらは、抽出および他の精製方法 (例えば、温度依存性および溶媒依存性の結晶化および沈殿) によって精製した。さらに、反応混合物は、代表的には C18 または BDS カラムパッキングおよび従来の溶離剤を用いる、カラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって通例のように精製した。代表的な分取 HPLC 条件は、下記に記載される。

【0215】

反応生成物の特徴付けは、質量分析法および ¹H - NMR 分光法によって通例のように行なった。NMR 解析の場合、サンプルを重水素化溶媒 (例えば、CD₃OD、CDCl₃ または d₆ - DMSO) に溶解し、標準的な観測条件下で Varian Gemini 20

10

20

30

40

50

00装置(400MHz)を用いて¹H-NMRスペクトルを取得した。化合物の質量分析同定は、自動精製システムに連結された、Applied Biosystems(Foster City, CA)のモデルAPI 150 EX装置またはWaters(Milford, MA)の3100装置を用いるエレクトロスプレーイオン化法(ESMS)によって行った。

【0216】

別段示されない限り、以下の条件を分取HPLC精製のために使用した。

カラム: C18、5 μm 21.2 × 150 mm または C18、5 μm 21 × 250 mm または C14 5 μm 21 × 150 mm

カラム温度: 室温

10

流速: 2.0 mL/min

移動相: A = 水 + 0.05% TFA

B = ACN + 0.05% TFA、

注入体積: (100 ~ 1500 μL)

検出器の波長: 214 nm

【0217】

粗化合物を約50 mg/mLで1:1水:酢酸に溶解した。4分間の分析スケールの試験ランを、2.1 × 50 mm C18カラムを用いて行った後、15または20分間の分取スケールのランを、分析スケールの試験ランの% B 保持に基づくグラジエントを伴う100 μLの注入を用いて行った。正確なグラジエントは、サンプル依存的であった。近くを流れる(close running)不純物を含むサンプルは、最善の分離のために21 × 250 mm C18カラムおよび/または21 × 150 mm C14カラムを用いて調べた。所望の生成物を含む画分を質量分析によって特定した。

20

分析用HPLC条件

方法A

カラム: LUNA C18 (2)、150 × 4.60 mm、3 μm

カラム温度: 37

流速: 1.0 mL/min

注入体積: 5 μL

サンプル調製: 1:1 ACN:水に溶解

30

移動相: A = 水: ACN: TFA (98:2:0.05)

B = 水: ACN: TFA (2:98:0.05)

検出器の波長: 250 nm

グラジエント: 全32分(時間(分)/%B): 0/2、10/20、24/90、29/90、30/2、32/2

方法B

カラム: LUNA C18 (2)、150 × 4.60 mm、3 μm

カラム温度: 37

流速: 1.0 mL/min

注入体積: 10 μL

40

サンプル調製: 1:1 ACN:水に溶解

移動相: A = 水: ACN: TFA (98:2:0.05)

B = 水: ACN: TFA (10:90:0.05)

検出器の波長: 254 nm

グラジエント: 全35分(時間(分)/%B): 0/2、20/25、23/90、26/90、27/2、35/2

【0218】

粉末X線回折パターンは、45 kVの出力電圧および40 mAの電流でCu-K α 線(=1.54051)を使用するBruker D8-Advance

X線回折計を用いて得た。この装置を、サンプルにおいて強度が最大となるように入射ス

50

リット、発散スリットおよび散乱スリットを設定した Bragg - Brentano ジオメトリで作動した。計測のために、少量の粉末 (5 ~ 25 mg) をサンプルホルダー上に静かに押し込んで、滑らかな表面を形成させ、X線曝露に供した。サンプルを、2°から35° (単位: 2°) まで 0.02° の刻み幅および 1 工程あたり 0.30° 秒の走査速度での 2 - 2 モードで走査した。データ取得を、Bruker DiffracSudite 計測ソフトウェアによって制御し、Jade ソフトウェア (バージョン 7.5.1) によって解析した。上記装置は、コランダム標準を用いて ± 0.02° 2 シータ角以内に較正した。

【0219】

示差走査熱量測定 (DSC) を、Thermal Analyst コントローラを備えた TA Instruments Model Q-100 モジュールを用いて行った。データを収集し、TA Instruments Thermal Analysis ソフトウェアを用いて解析した。各結晶形態のサンプルを、ふた付きのアルミニウムパンに正確に秤量した。5° での 5 分間の等温平衡期間の後、サンプルを 10° / 分の線形加熱勾配で 0° から 300° に加熱した。

10

【0220】

熱重量分析 (TGA) の計測は、高分解能を備える TA Instruments Model Q-50 モジュールを用いて行った。データを、TA Instruments Thermal Analyst コントローラを用いて収集し、TA Instruments Universal Analysis ソフトウェアを用いて解析した。秤量したサンプルを白金パン上に置き、周囲温度から 300 ~ 350° まで 10° の加熱速度で走査した。使用中、天秤および炉チャンバーに窒素流をバージした。

20

【0221】

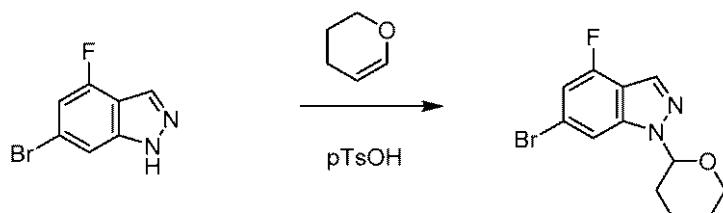
動的水分吸着 (DMS) の計測を、VTI 大気微量天秤 SGA-100 システム (VTI Corp., Hialeah, FL 33016) を使用して行った。秤量したサンプルを使用し、解析の開始時の湿度は、可能な限り最低の値 (0% RH に近い値) であった。DMS 解析は、120 分間にわたる最初の乾燥工程 (0% RH) の後、5% RH ~ 90% RH の湿度範囲にわたる 5% RH / 工程という走査速度での吸着および脱着の 2 サイクルからなった。DMS の実行は、25° の等温で行われた。

【0222】

調製法 1 : 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

30

【化59】



40

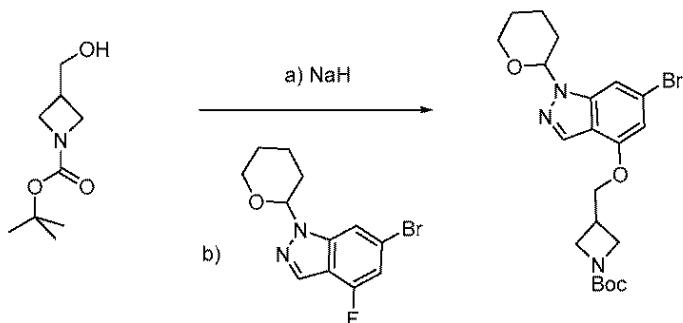
6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール (5 g, 23.25 mmol)、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (6.38 ml, 69.8 mmol)、および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.442 g, 2.325 mmol) を含む DCM (76 ml) の混合物を、RT で一晩攪拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣を、0 - 60% EtOAc / ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物を得た (6.08 g, 87% 収率)。

【0223】

調製法 2 : tert - ブチル 3 - (((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 6 0】



10

水素化ナトリウム (1.003 g, 41.8 mmol) を、1 - B o c - アゼチジン - 3 - イル - メタノール (6.89 g, 36.8 mmol) を含む D M F (60 mL) の攪拌溶液に 0 の N₂ 霧囲気下でゆっくり加え、反応物を R T に加温した。泡状の反応混合物を R T で 30 分間攪拌した後、0 に再度冷却した。6 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (5.00 g, 16.7 1 mmol) を含む D M F (20 mL) の溶液をカニューラで反応混合物中にゆっくり移し、反応物を R T に加温し、R T で 2 時間攪拌した。反応物を、H₂O (150 mL) および E t O A c (100 mL) をゆっくり加えてクエンチし、5 分間攪拌した。さらなる水 (100 mL) を加え、二相混合物を E t O A c (3 × 100 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機画分を 1 : 1 の H₂O : ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させた。得られた透明のわずかに桃色の油状物を、0 - 100 % E t O A c / ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物を無色透明の粘稠性油状物として得た (7.34 g, 15.74 mmol, 94 % 収率)。C₂₁H₂₈BrN₃O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 466.13、実測値 466.1。

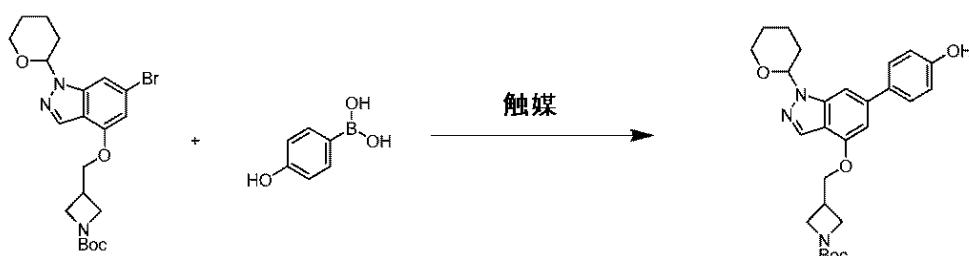
20

【0224】

調製法 3 : t e r t - プチル 3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 6 1】



40

ジクロロ [1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (1.93 g, 2.36 mmol) を、4 - ヒドロキシベンゼンボロン酸 (3.26 g, 23.61 mmol)、t e r t - プチル 3 - (((6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (7.34 g, 15.74 mmol)、およびリン酸カリウム (10.02 g, 47.2 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (63.0 mL) および水 (15.74 mL) の溶液に加えた。反応混合物を N₂ で 10 分間脱気し、次いで、110 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で約 5 mL の体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、混合物を塩化メチレン (3 ×

50

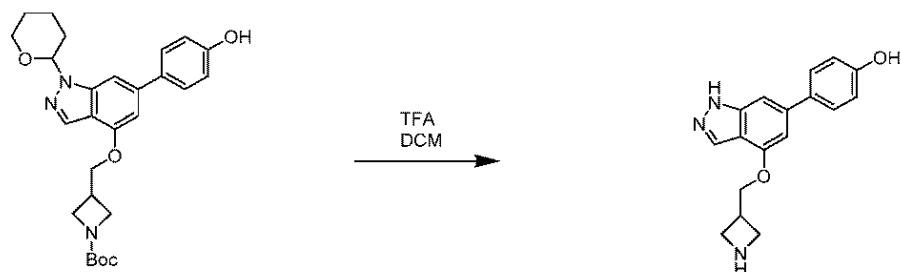
20 mL) で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル 3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (7.55 g, 15.74 mmol, 100%収率)。C₂₇H₃₃N₃O₅ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 480.24、実測値 480.1。

【0225】

調製法4: 4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

10

【化62】



20

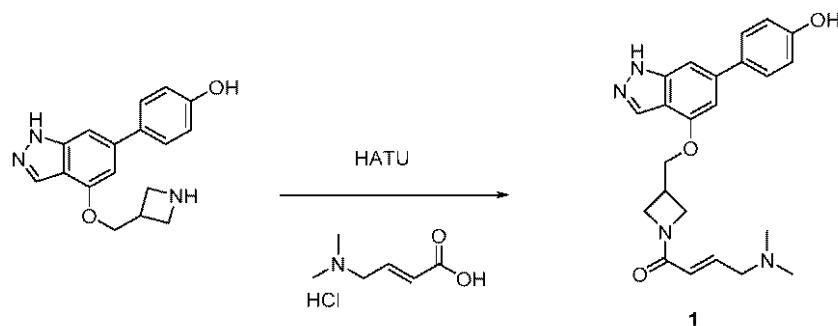
TFA (10.90 mL) を、tert-ブチル 3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (7.84 g, 16.35 mmol) を含むジクロロメタン (21.80 mL) の溶液にゆっくり加えた。透明溶液を RT で 5 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを TFA 塩として得た (6.69 g, 16.35 mmol, 100% 収率)。C₁₇H₁₇N₃O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 296.13、実測値 296.1。

【0226】

30

実施例1A: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン

【化63】



40

HATU (2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、817 mg, 2.150 mmol) を、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩 (405 mg, 2.44 mmol) を含む DMF (2.00 mL) の溶液に加え、反応混合物を RT で 5 分間攪拌した。4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール TFA 塩 (800 mg, 1.954 mmol) を加えた後、DIPPEA (1.

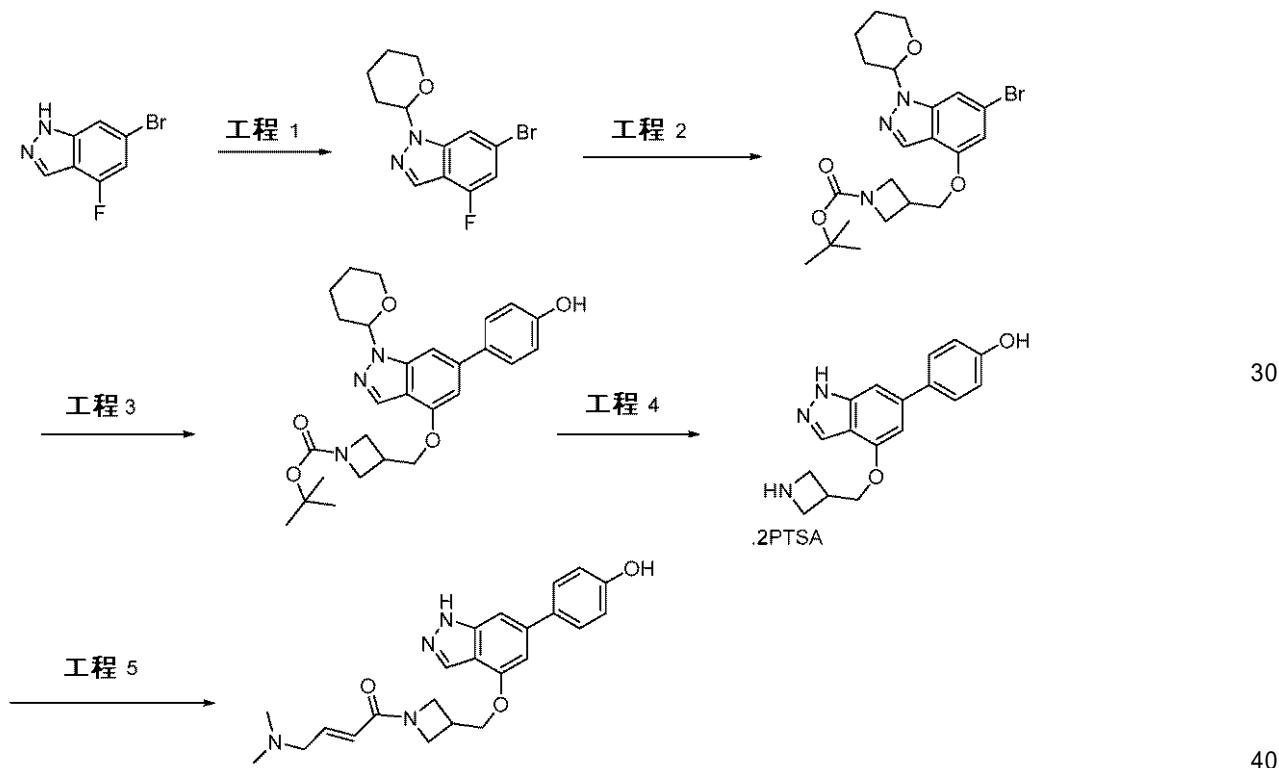
50

707 ml, 9.77 mmol)を加え、反応混合物をRTで15分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0.05%トリフルオロ酢酸を含む勾配20-80%のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケールC18カラムクロマトグラフィによって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オンをTFA塩として得た(235.0 mg, 0.578 mmol, 29.6%収率)。C₂₃H₂₆N₄O₃の(m/z): [M+H]⁺計算値407.20、実測値407.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 6H).

【0227】

実施例1B:結晶性(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン(形態4)

【化64】



工程1

6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール(20.0 g, 93 mmol)を含む200 mlのDCMの懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.769 g, 9.30 mmol)を加えた。反応混合物は懸濁液のままであった。次いで、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(16.97 ml, 186 mmol)を加えた。5分後に固体が完全に溶解した。反応混合物をRTで一晩攪拌して、暗色溶液を形成させた。200 mLの炭酸水素塩水溶液を加え、相を分離し、有機層を200 mlのブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をシリカグラフで濾過して暗色物質を除去し、シリカを300 mlのDCMで洗浄した。溶媒を蒸発させて、25 gの生成物をオフホワイトの固体として得

10

20

30

40

50

た。

【0228】

工程2 A

500 ml の丸底フラスコ中に *tert* - プチル 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (22.53 g, 120 mmol) および 100 ml のジメチルアセトアミド (DMAc) を加えた。フラスコに窒素をバージした。炭酸セシウム (39.2 g, 120 mmol) を加えた。6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (24 g, 80 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 2 日間攪拌した。さらなる 0.5 当量の *tert* - プチル 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートおよび炭酸セシウムを加え、反応物を 70 で一晩加熱して、完全に反応させた。反応混合物を RT に冷却し、次いで、攪拌氷水 (700 ml) にゆっくり注いだ。得られたスラリーを 20 分間攪拌し、次いで濾過し、乾燥させて、32 g の生成物を得た。生成物を、水を貪溶媒として曇点までゆっくり加えることによってメタノール - 水から結晶化させた。次第に白色スラリーが生じた。固体を濾過し、乾燥させて、28 g の純度 98 % 超の材料を得た。

10

【0229】

工程2 B

あるいは、カリウム *t* - ブトキシドを、*tert* - プチル 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを含む DMAc の溶液に 0 で加えた。60 分後、6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾールを 0 で加え、反応混合物を室温に加温して、6 時間未満で完全に変換された。

20

【0230】

工程3

250 mL シュレンクフラスコ (Schlenk flask) 中に、*tert* - プチル 3 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (10.0 g, 21.44 mmol) および 80 ml のジオキサンを加えた。(4 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (4.44 g, 32.2 mmol) を加えた。三塩基性リン酸カリウム無水物 (13.65 g, 64.3 mmol) を、20 ml の水と共に加え、反応混合物に窒素をバージした。PdC12 (dppf) - CH₂C₁₂ 付加体 (0.876 g, 1.072 mmol) を加え、冷却管を備えたフラスコに窒素を 3 回再充填した。反応混合物を 110 で 2 時間 30 分間加熱すると、HPLC は完全な変換を示した。反応混合物を RT に冷却した後、ほとんどのジオキサンを除去した。150 ml の飽和塩化アンモニウムを加えた後、150 ml の酢酸エチルを加えた。1 M HCl 水溶液を用いて pH を中性に調整した。相を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を除去した。粗生成物を 150 ml の DCM に溶解し、300 g SiG カラムにロードし、20 - 50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶離した。純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させた。100 ml の MeTHF を加えた後、結晶シードを加えた。次第にスラリーが生じた。100 ml の DIPE を加え、スラリーを一晩攪拌した。濾過および乾燥させて、7.9 g の純粋な物質 (99 % 超) を得た。

30

【0231】

工程4

50 mL の丸底フラスコ中に *tert* - プチル 3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (85 g, 177 mmol) を含む 400 ml のメタノールを加えた。p - トルエンスルホン酸一水和物 (101 g, 532 mmol) を加え、反応混合物を RT で攪拌して、2 日後に約 90 % が変換された。反応混合物を、室温でさらに 24 時間攪拌して、約 96 % を変換させた。400 ml のジイソプロピルエーテルを加え、得られたスラリーを室温で一晩攪拌し、一晩で結晶塩を形成させた。窒素下での濾過および乾燥により、100 g の 99 % 超の純粋な物質をビスピツ

40

50

A 塩として得た。

【 0 2 3 2 】

工程 5

1 0 0 m L の丸底フラスコ中に、 (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸、 H C 1 (1 . 8 9 9 g , 1 1 . 4 6 m m o l) および 2 0 m l の D M F を加えた。 H C T U o - (1 h - 6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4 . 9 1 g , 1 1 . 4 6 m m o l) を加え、 反応混合物を R T で 2 0 分間攪拌した。個別のフラスコ中に、 4 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、 2 T F A (5 . 0 g , 9 . 5 5 m m o l) 、 および 2 0 m l の D M F を加えた。得られた溶液を 0 に冷却した後、 D I P E A (5 m l , 3 8 . 2 m m o l , 3 当量) をゆっくり加えた。上記の溶液を (5 分間にわたって) 予め活性化した酸反応混合物に加え、反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。さらなる 1 当量の D I P E A を、滴下して加えた。室温で 2 0 分後に H P L C によって完全な変換が認められた。反応混合物を 2 0 0 m l の攪拌水に注いだ。およそ pH 7 で粘着性固体が沈殿した。アンモニア水を用いて約 pH 8 に慎重に調整した。溶液を 1 0 0 m l の M e T H F で 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を除去した。粗遊離塩基生成物を、 2 5 m l の 1 0 % メタノールの D C M 溶液に溶解し、 1 2 5 g シリカゲルカラム上にロードし、 0 . 5 % アンモニア水を含む定組成の 1 0 % メタノールの D C M 溶液で溶離した。純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させた。アセトンからの再結晶により、 9 8 % 超の純粋な物質を得た (5 0 % 収率) 。

【 0 2 3 3 】

2 5 m g の化合物 1 を、 1 m L の水に懸濁した。得られた懸濁液を 5 0 で 2 日間攪拌し、濾過し、 2 m L の水で洗浄し、周囲条件下で数時間乾燥させて、形態 4 を得た。

【 0 2 3 4 】

あるいは、化合物 1 を、 1 0 体積のアルコールに完全に溶解し、その後におよそ 8 ~ 1 0 体積の水を疊点までゆっくり添加することによってエタノールおよび水またはメタノールおよび水に溶解した。形態 4 のシードを加え、スラリーが経時にゆっくり生じた。次いで、さらなる水をゆっくり加え (約 1 0 体積) 、固体を濾過および乾燥させて、形態 4 を得た。

【 0 2 3 5 】

実施例 1 C : 結晶性 (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (形態 3)

形態 3 は、化合物 1 の無水遊離塩基結晶形態である。

【 0 2 3 6 】

1 5 0 m g の化合物 1 を、 2 m L のアセトニトリルとイソプロパノールとの 1 : 1 混合物に懸濁した。得られた懸濁液を 5 0 で 1 日間攪拌し、濾過し、 2 m L のアセトニトリルとイソプロパノールとの 1 : 1 混合物で洗浄し、周囲条件下で数時間乾燥させて形態 3 を得、これは結晶性無水遊離塩基であると判定された。

【 0 2 3 7 】

あるいは、 2 0 0 m g の非晶質遊離塩基としての化合物 1 を、 2 m l の I P A に R T で溶解した。等量のアセトニトリルを加えた。飽和溶液が形成されるまで、さらなる化合物 (総量 0 . 5 g) を加えた。シードを加え、混合物を一晩攪拌した。次第に白色スラリーが生じた。濾過および乾燥させて形態 3 として 4 0 0 m g の生成物が得られ、これは無水遊離塩基であると判断された。

【 0 2 3 8 】

実施例 1 D : 形態 3 の特徴付け

形態 3 のサンプルを、粉末 X 線回折 (P X R D) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、熱重量分析 (T G A) 、および動的水分吸着 (d y n a m i c m o i s t u r e s o r p t i o n) (D M S) によって解析した。

10

20

30

40

50

【0239】

粉末X線回折

形態3の粉末X線回折パターンを、図9に示す。

【0240】

観測されたPXRDの2θピーカ位置およびd間隔を、以下に示す。

【表A-1】

2θ	d(Å)	面積	A%
4.82	18.32	16367	2.7
9.67	9.14	610151	100.0
11.61	7.61	140214	23.0
11.92	7.42	49009	8.0
12.98	6.81	21804	3.6
13.23	6.69	21840	3.6
15.69	5.64	88944	14.6
16.19	5.47	89861	14.7
16.45	5.38	74091	12.1
16.67	5.31	57780	9.5

10

20

30

40

【表A-2】

17.61	5.03	158810	26.0
18.88	4.70	261799	42.9
19.39	4.57	26844	4.4
19.96	4.45	164339	26.9
20.14	4.40	125226	20.5
22.14	4.01	52100	8.5
23.33	3.81	74095	12.1
23.84	3.73	166452	27.3
24.06	3.70	200590	32.9
24.29	3.66	79151	13.0
25.31	3.52	119197	19.5
25.63	3.47	88838	14.6
27.06	3.29	62513	10.2
27.31	3.26	47507	7.8
30.10	2.97	18475	3.0
30.53	2.93	16406	2.7

50

【0241】

熱分析

本発明の形態3の結晶性遊離形態の代表的なDSCサーモグラムを図10に示す。10 /分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定(DSC)トレースは、融解転移として特定される、約197.7での開始および約201.3でのピークを有する吸熱熱流のピークを示す。融解直後に分解した。

【0242】

結晶形態は、約201.3にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10 /分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0243】

結晶形態は、約197.7～約204の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10 /分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0244】

本発明の形態3の結晶性遊離形態の代表的なTGAトレースを図11に示す。図11の熱重量分析(TGA)トレースは、約195の分解開始未満の温度で有意な重量減少は示さない。

【0245】

動的水分吸着の評価

本発明の形態3の結晶性遊離形態の代表的なDMSトレースを図12に示す。

【0246】

形態3は、5%～90%の相対湿度の湿度範囲において約0.33%の重量増加を示した。形態3は、非吸湿性であると考えられる。

【0247】

実施例1E：形態4の特徴付け

形態4のサンプルを、粉末X線回折(PXRD)、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)、および動的水分吸着(dynamic moisture sorption)(DMS)によって解析した。

【0248】

粉末X線回折

形態4の粉末X線回折パターンを、図13に示す。

【0249】

観測されたPXRDの2ピーク位置およびd間隔を、以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 B - 1】

2θ	d(Å)	面積	A%
6.26	14.10	161835	73.90
11.86	7.46	51703	23.60
12.51	7.07	82712	37.80
13.16	6.72	72445	33.10
14.98	5.91	53903	24.60
16.55	5.35	218849	100.00
16.94	5.23	133498	61.00
17.61	5.03	28496	13.00
18.33	4.84	170874	78.10
18.78	4.72	35644	16.30
19.39	4.57	92940	42.50
19.57	4.53	86983	39.70
19.84	4.47	19121	8.70
21.45	4.14	22435	10.30
21.82	4.07	22934	10.50
22.57	3.94	62931	28.80
23.61	3.76	162063	74.10
24.24	3.67	135952	62.10

10

20

30

【表 B - 2】

24.67	3.61	38471	17.60
25.10	3.54	55236	25.20
25.39	3.51	32363	14.80
27.19	3.28	27010	12.30
27.39	3.25	32148	14.70
28.55	3.12	24879	11.40
31.51	2.84	18975	8.70

40

【0250】

熱分析

形態4の結晶性遊離形態の代表的なDSCサーモグラムを図14に示す。10 /分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定(DSC)トレースは、約60.9での開始および約103.6でのピークを有する脱溶媒和吸熱、ならびに約167.3での開始を特徴とする融解吸熱を示す。化合物は融解時に分解され、融解吸熱および分解熱が重複する。

50

【0251】

形態4の結晶性遊離形態の代表的なTGAトレースを図15に示す。図15の熱重量分析(TGA)トレースは、100で約3.54%の重量減少を示す。化合物は、約50の開始温度で脱溶媒和する。化合物は、約165の開始温度で分解する。

【0252】

動的水分吸着の評価

形態4の結晶性遊離形態の代表的なDMSトレースを図16に示す。

【0253】

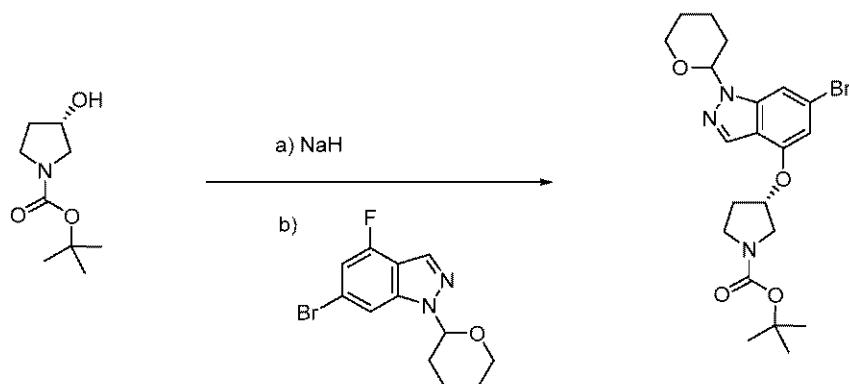
形態4は、5%~90%の相対湿度の湿度範囲において約5.01%の重量増加を示した。形態4は、穏和に吸湿性であると考えられる。

10

【0254】

調製法5: *tert*-ブチル(3S)-3-((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化65】



水素化ナトリウム(0.201g, 8.36mmol)を、(S)-N-boc-3-ピリジノール(1.25g, 6.69mmol)を含むDMF(12mL)の溶液に0のN₂雰囲気下で加え、反応混合物をRTで20分間攪拌した。6-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(1.0g, 3.34mmol)を加え、反応混合物をRTで1時間攪拌した。水(1mL)を加え、反応物を真空中で濃縮した。粗材料を、40%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル(3S)-3-((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た(1.40g, 3.00mmol, 90%収率)。C₂₁H₂₈BrN₃O₄の(m/z): [M+H]⁺計算値466.13、実測値466.1。

20

【0255】

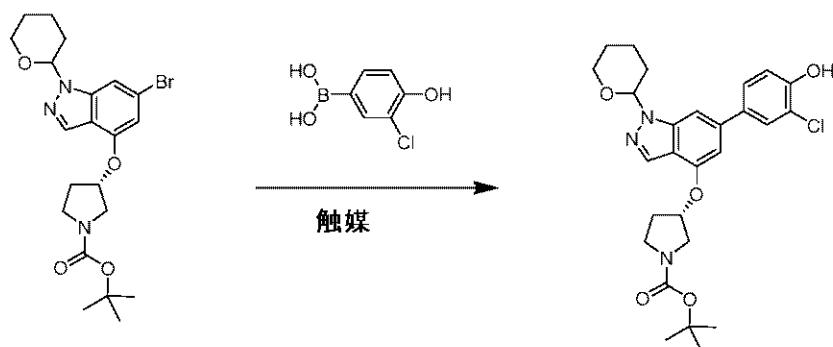
調製法6: *tert*-ブチル(3S)-3-((6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

30

40

50

【化 6 6】



10

酢酸パラジウム (0.135 g, 0.600 mmol) を、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.776 g, 4.50 mmol)、tert-ブチル-3-((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.40 g, 3.00 mmol)、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン (0.285 g, 0.600 mmol)、およびリン酸カリウム (1.912 g, 9.01 mmol) を含む1,4-ジオキサン (12 ml) および水 (3.00 ml) の溶液に加えた。反応混合物を窒素で10分間脱気し、次いで110℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で約5 mLの体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、混合物を塩化メチレン (3 × 20 mL) で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル-3-((6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.35 g, 2.63 mmol, 87%収率) を透明黄色液体として得た。C₂₇H₃₂C₁N₃O₅の(m/z) : [M + H]⁺ 計算値 514.20、実測値 514.2。

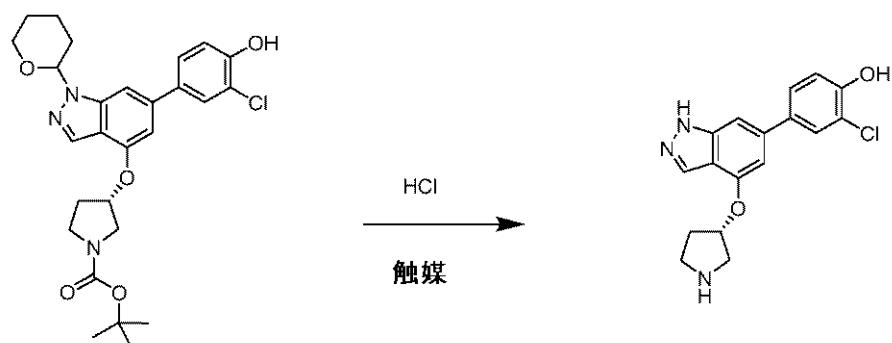
20

【0256】

30

調製法7: (S)-2-クロロ-4-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化 6 7】



40

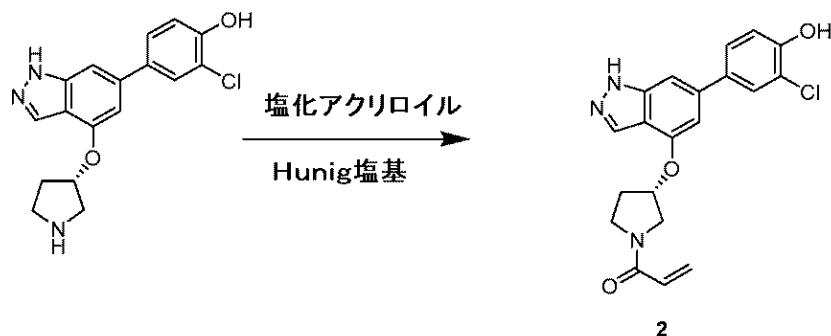
4.0 N HClを含むジオキサン (13.13 ml, 52.5 mmol) を、tert-ブチル-3-((6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.35 g, 2.63 mmol) を含むジオキサン (6 ml) の溶液に加え、反応混合物を60℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、(S)-2-クロロ-4-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダ

50

ゾール - 6 - イル) フェノールを H C 1 塩として得た (0.962 g, 2.63 mmol, 100% 収率)。C₁₇H₁₆C₁N₃O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 330.09、実測値 330.2。

【0257】

実施例 2 : (S) - 1 - ((3 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン
【化 6 8】

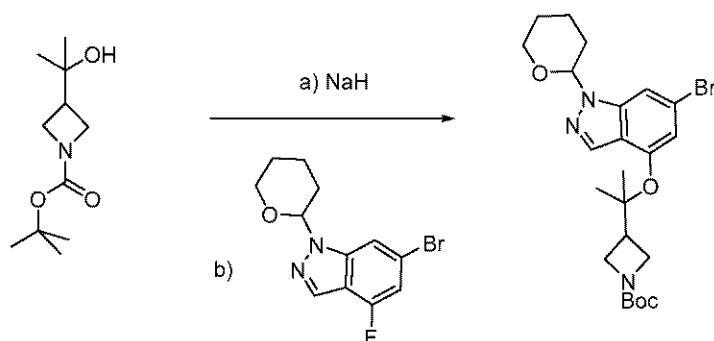


N, N - ディソプロピルエチルアミン (4.59 mL, 26.3 mmol) を、(S) - 2 - クロロ - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール H C 1 塩 (0.962 g, 2.63 mmol) を含む DMF (13.0 mL) の溶液に 0 で加えた後、塩化アクリロイル (0.277 mL, 3.41 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで約 2 mL の体積に濃縮した。粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含む勾配 20 - 80% のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケール C₁₈ カラムクロマトグラフィによって精製して、(S) - 1 - (3 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを TFA 塩として得た (344 mg, 0.691 mmol, 26.3% 収率)。C₂₀H₁₈C₁N₃O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 384.10、実測値 384.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 4.01 - 3.60 (m, 5H)、2.35 - 2.14 (m, 2H)。

【0258】

調製法 8 : tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 9】



10

20

30

40

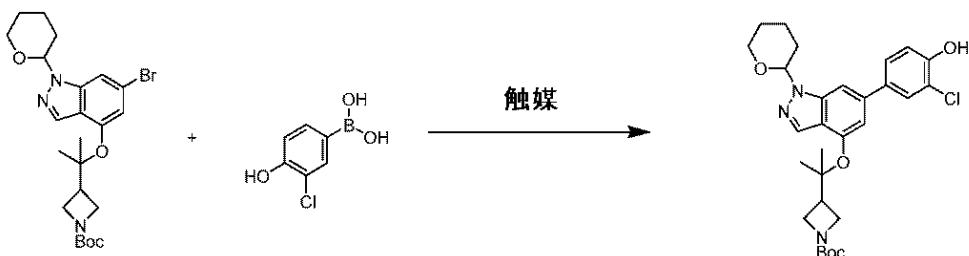
50

N_2 をバージした乾燥シンチレーションバイアルに、*tert* - ブチル 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (374 mg, 1.74 mmol) を加え、2.4 mL DMF に溶解し、溶液を 0 に冷却した。60 重量 % の水素化ナトリウムを含む鉛油 (134 mg, 3.34 mmol) を攪拌溶液にゆっくり加え、添加後に反応物を RT に加温した。泡状反応物を 30 分間攪拌後、0 に再度冷却した。6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (400 mg, 1.34 mmol) を含む 1 mL DMF の溶液を、有機ナトリウム溶液を含むシンチレーションバイアル中にゆっくり加えた。添加後、反応物を RT に加温し、2 時間攪拌し、その際に LCMS は出発物質の所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を、1 mL H_2O および 1 mL EtOAc をゆっくり加えてクエンチし、5 分間攪拌した。次いで、二相溶液を分液漏斗に移し、さらなる 5 mL H_2O を加えた。混合物を、10 mL の EtOAc で 3 回抽出し、水層を破棄した。次いで、合わせた有機画分を 3 × 10 mL の 1 : 1 の H_2O : ブラインで洗浄して、残存 DMF を除去した。次いで、有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄黄色油状物を得た。次いで、油状物を 0 - 40 % EtOAc : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を、純粋な無色透明の粘稠性油状物として単離した (288 mg, 44 % 収率)。

【0259】

調製法 9 : *tert* - ブチル 3 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化70】



酢酸パラジウム (26.2 mg, 0.116 mmol) と 1,1' - ビス (ジ - *t* - ブチルホスフィノ) フェロセン (55.3 mg, 0.116 mmol) との 1 : 1 混合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゼンボロン酸 (151 mg, 0.874 mmol)、*tert* - ブチル 3 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (288 mg, 0.582 mmol)、およびリン酸カリウム (371 mg, 1.747 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (2.0 mL) および水 (0.50 mL) の溶液に加えた。反応混合物を窒素で 10 分間脱気し、次いで 110 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で約 5 mL の体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、40 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert* - ブチル 3 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (230 mg, 0.424 mmol, 73 % 収率)。C₂₉H₃₆N₃O₅ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 542.24、実測値 542.3。

【0260】

調製法 10 : 4 - ((2 - アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ)

10

20

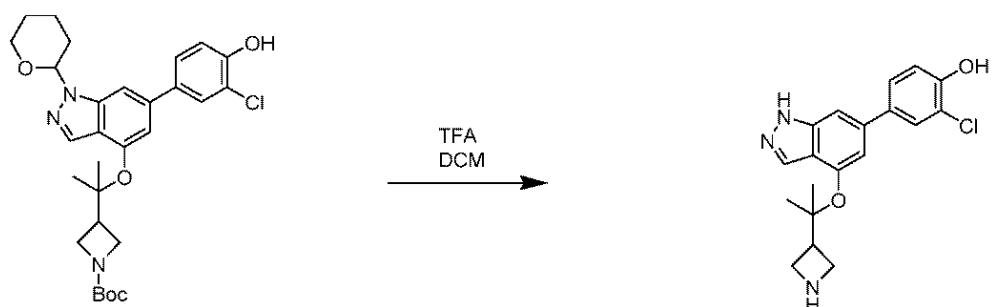
30

40

50

- 1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - クロロフェノール

【化 7 1】



10

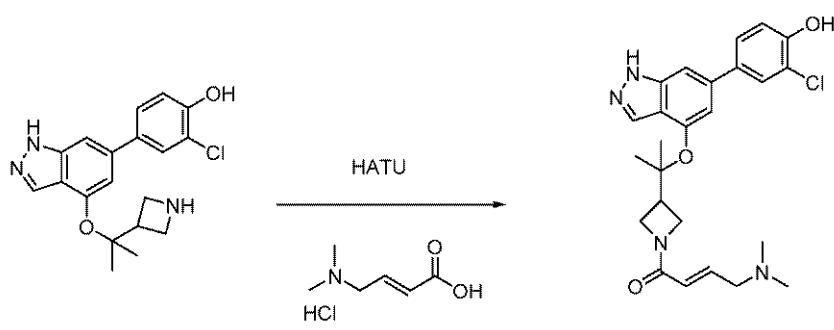
tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - プロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (230 mg , 0 . 424 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、TFA (1 mL) をゆっくり加えた。透明溶液を RT で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を濃縮して、4 - (4 - ((2 - アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - クロロフェノールを TFA 塩として得た (100 % 収率)。C19 H20 N3 O2 の (m / z) : [M + H] + 計算値 358.13, 実測値 358.1。

20

【0261】

実施例 3 A : (E) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン

【化 7 2】



30

HATU (2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、 100 mg , 0 . 263 mmol) を、 (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸塩酸塩 (34 mg , 0 . 263 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に加えた。反応混合物を RT で 5 分間攪拌し、次いで、4 - (4 - ((2 - アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - クロロフェノール TFA 塩 (118 mg , 0 . 251 mmol) を加えた後、 DIPEA (0 . 438 mL , 2 . 507 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、液体炭酸を含むメタノールを用いた分取スケール SFC (超臨界流体クロマトグラフィ) によって精製して、(E) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オンを得た (41 . 3 mg , 0 . 084 mmol , 33 % 収率)。C25 H29 Cl N4 O3 の (m / z) : [M + H] + 計算値 469.20, 実測値 469.2。1H NMR (400 MHz ,

40

50

D M S O - d₆) 13.07 (s , 1 H) , 10.33 (s , 1 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 62 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 47 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 34 (s , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 85 (d , J = 1 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 63 - 6 . 53 (m , 1 H) , 6 . 39 (d , J = 1 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 37 - 4 . 23 (m , 2 H) , 4 . 11 - 3 . 91 (m , 2 H) , 3 . 69 (d , J = 6 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 02 - 2 . 90 (m , 1 H) , 2 . 62 (s , 9 H) , 1 . 32 (s , 9 H) .

【 0262 】

実施例 3 B : 結晶性 (E) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフエニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プタ - 2 - エン - 1 - オン (形態 1)

形態 1 は、化合物 3 の無水遊離塩基結晶形態である。

【 0263 】

8.0 mg の非晶質遊離塩基としての化合物 3 を、0.5 mL のエタノールに溶解した。得られた混合物を室温で 1 日間攪拌し、沈殿物を得た。固体を濾過によって単離し、1 mL のエタノールで洗浄し、周囲条件下で数時間乾燥させて形態 1 を得た。

【 0264 】

あるいは、5.0 mL の丸底フラスコ中に、S i G によって精製した化合物 3 (1 . 3 g , 2 . 77 mmol) を加えた。1.0 mL のアセトンを加え、混合物を R T で攪拌した。結晶性遊離塩基形態 1 のシードを加えた。次第に濃厚な白色スラリーが生じた。濾過および乾燥させて、1 g の純度 98 % 超の結晶性遊離塩基形態 1 を得た。

【 0265 】

実施例 3 B : 結晶性 (E) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフエニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プタ - 2 - エン - 1 - オン (形態 2)

形態 2 は、化合物 3 の遊離塩基水和結晶形態である。

【 0266 】

5.5 mg の化合物 3 の非晶質遊離塩基を、0.25 mL のメタノールに溶解した。この段階で、水を貯溶媒として約 1 : 2 メタノール : 水の比で加えた。得られた混合物を室温で数分間超音波処理して、沈殿を得た。得られた懸濁液を室温で 1 日間攪拌し、濾過し、1 mL のメタノールで洗浄し、乾燥させて形態 2 を得た。

【 0267 】

あるいは、化合物 3 を、10 体積のアルコールに完全に溶解し、その後におよそ 8 ~ 10 体積の水を疊点までゆっくり添加することによってエタノールおよび水またはメタノールおよび水に溶解した。形態 2 のシードを加え、スラリーが経時的にゆっくり生じた。次いで、さらなる水をゆっくり加え (約 10 体積) 、得られた固体を濾過および乾燥させて、形態 2 を得た。

【 0268 】

実施例 3 C : 形態 1 の特徴付け

形態 1 のサンプルを、粉末 X 線回折 (P X R D) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、熱重量分析 (T G A) 、および動的水分吸着 (d y n a m i c m o i s t u r e s o r p t i o n) (D M S) によって解析した。

【 0269 】

粉末 X 線回折

形態 1 の粉末 X 線回折パターンを、図 1 に示す。

【 0270 】

観測された P X R D の 2 ピーク位置および d 間隔を、以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 C - 1】

2θ	d(Å)	面積	A%
5.65	15.63	343682	100.0
7.12	12.40	17888	5.2
10.02	8.82	13064	3.8
11.16	7.92	60848	17.7
13.10	6.75	13327	3.9
14.22	6.22	343837	100.0
14.82	5.97	158470	46.1
15.16	5.84	338146	98.3
16.55	5.35	84525	24.6

10

【表 C - 2】

17.06	5.19	188182	54.7
19.31	4.59	251362	73.1
20.08	4.42	57430	16.7
21.08	4.21	29843	8.7
21.65	4.10	45528	13.2
22.51	3.95	88807	25.8
22.98	3.87	75161	21.9
24.43	3.64	95427	27.8
25.02	3.56	74549	21.7
25.72	3.46	24251	7.1
26.80	3.32	23046	6.7
27.06	3.29	26069	7.6
28.31	3.15	10766	3.1
30.08	2.97	45168	13.1
30.31	2.95	38502	11.2
32.08	2.79	22050	6.4

20

30

40

【0271】

熱分析

本発明の形態1の結晶性遊離形態の代表的なDSCサーモグラムを図2に示す。10%/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定(DSC)トレースは、融解転移として特定される、約154.9℃での開始および約162.9℃でのピークを有する吸熱熱流のピークを示す。融解直後に分解した。

【0272】

50

結晶形態は、約 162.9 の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。結晶形態は、162.9 ± 3 にピークを有する吸熱熱流の最大値を示す、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0273】

結晶形態は、約 154.9 ~ 約 171 の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする。

【0274】

形態 1 の結晶性遊離形態の代表的な TGA トレースを図 3 に示す。図 3 の熱重量分析 (TGA) トレースは、100 で約 0.14 % の僅かな重量減少を示す。化合物は、約 175 の開始温度で分解する。

10

【0275】

動的水分吸着の評価

形態 1 の結晶性遊離形態の代表的な DMS トレースを図 4 に示す。

【0276】

形態 1 は、5 % ~ 90 % の相対湿度の湿度範囲において約 1.62 % の重量増加を示した。形態 1 は、わずかに吸湿性であると考えられる。

【0277】

実施例 3 D : 形態 2 の特徴付け

形態 2 のサンプルを、粉末 X 線回折 (PXRD)、示差走査熱量測定 (DSC)、熱重量分析 (TGA)、および動的水分吸着 (dynamic moisture sorption) (DMS) によって解析した。

20

【0278】

粉末 X 線回折

形態 2 の粉末 X 線回折パターンを、図 5 に示す。

【0279】

観測された PXRD の 2 ピーク位置および d 間隔を、以下に示す。

【表 D - 1】

2θ	d(Å)	面積	A%
6.90	12.80	248788	52.1
9.15	9.66	73363	15.4
10.00	8.84	92849	19.4
11.18	7.91	42354	8.9
12.76	6.93	34590	7.2
13.33	6.64	33198	6.9
13.82	6.40	75603	15.8
14.43	6.13	20656	4.3
15.51	5.71	93338	19.5
16.04	5.52	19890	4.2
17.00	5.21	58922	12.3
17.90	4.95	339924	71.1
18.31	4.84	477815	100.0

30

40

50

【表 D - 2】

20.90	4.25	169039	35.4
22.06	4.03	68934	14.4
22.51	3.95	110745	23.2
25.00	3.56	23916	5.0
26.92	3.31	52661	11.0
27.26	3.27	63506	13.3
27.61	3.23	22650	4.7
29.37	3.04	15298	3.2
30.53	2.93	24930	5.2
30.92	2.89	22089	4.6

10

【0280】

熱分析

形態 2 の結晶性遊離形態の代表的な DSC サーモグラムを図 6 に示す。10 / 分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定 (DSC) トレースは、約 52.7 での開始および約 84.4 でのピークを有する脱溶媒和吸熱、ならびに約 160.0 での開始および約 167.6 でのピークを有する融解吸熱を示す。融解直後に分解した。

20

【0281】

本発明の形態 2 の結晶性遊離形態の代表的な TGA トレースを図 7 に示す。図 7 の熱重量分析 (TGA) トレースは、75 で約 6.73 % の重量減少を示す。化合物は、約 25 の開始温度で脱溶媒和する。化合物は、約 185 の開始温度で分解する。

【0282】

動的水分吸着の評価

本発明の形態 2 の結晶性遊離形態の代表的な DMS トレースを図 8 に示す。形態 2 は、6 5 % を超える RH で水和物 (形態 2b) に変換される。15 % 未満の RH で脱水が起こる。5 % ~ 90 % RH での総吸湿は 7.99 % である。

30

【0283】

実施例 3 E : 形態 2b の特徴付け

形態 2b のサンプルを、粉末 X 線回折 (PXRD) によって解析した。

【0284】

粉末 X 線回折

形態 2b の粉末 X 線回折パターンを、図 17 に示す。

【0285】

観測された PXRD の 2 ピーク位置および d 間隔を、以下に示す。

40

50

【表 E - 1】

2θ	d(Å)	面積	A%
7.61	11.60	182433	39.1
10.33	8.56	128795	27.6
11.25	7.86	13807	3
12.71	6.96	102263	21.9
13.23	6.69	34318	7.4
13.66	6.48	86861	18.6
13.90	6.37	60997	13.1
15.02	5.89	53064	11.4
15.27	5.80	166039	35.6
15.88	5.58	163970	35.2
16.33	5.42	87102	18.7
16.76	5.29	364312	78.2
17.90	4.95	346920	74.4
18.26	4.85	105152	22.6
20.67	4.29	465993	100
21.37	4.16	104882	22.5
21.92	4.05	69905	15
22.31	3.98	133265	28.6
22.90	3.88	42178	9.1
23.22	3.83	20810	4.5
23.61	3.76	39278	8.4
24.74	3.60	160353	34.4
25.78	3.45	67865	14.6
26.23	3.40	30059	6.5
26.73	3.33	120802	25.9
27.57	3.23	17553	3.8
29.10	3.07	75111	16.1
29.39	3.04	97911	21
30.72	2.91	66141	14.2
30.94	2.89	71606	15.4

10

20

30

40

【表 E - 2】

31.69	2.82	14912	3.2
32.06	2.79	33582	7.2
33.76	2.65	16247	3.5
34.35	2.61	18479	4

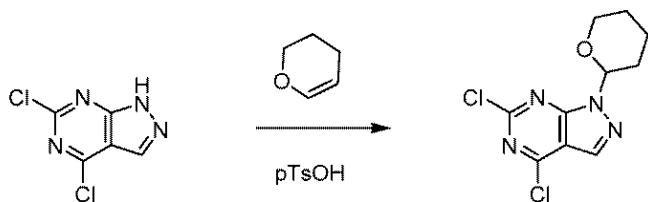
50

【0286】

調製法 11 : 4, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H

-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化73】



10

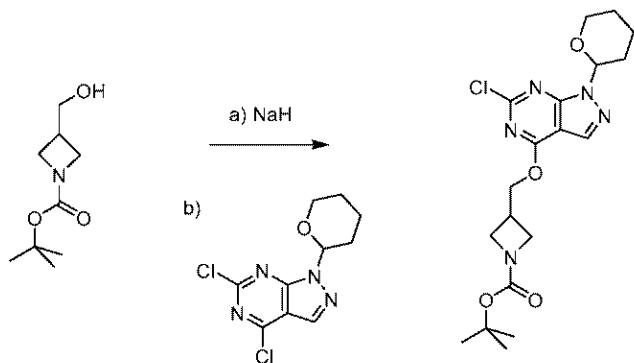
4,6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(2.50 g, 13.23 mmol)をフラスコに加え、1,4-ジオキサン(52.9 mL)に溶解した。次いで、p-トルエンスルホン酸-水和物(pTsOH, 0.25 g, 1.32 mmol)を透明な薄黄色溶液に加えた後、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.8 mL, 19.84 mmol)を加え、反応物を40℃に加熱し、一晩攪拌した。次いで、得られた混合物を冷却し、真空中で濃縮した。粗物質を、0-100% EtOAc:ヘキサン勾配を用いたフラッショカラムクロマトグラフィによって精製して、4,6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た(2.6 g, 9.52 mmol, 72.0%収率)。C₁₀H₁₀C₁₂N₄Oの(m/z): [M+H]⁺計算値274.0、実測値188.9(THPフラグメントの喪失)。

20

【0287】

調製法 12 : t e r t - ブチル 3 - (((6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化74】



30

乾燥丸底フラスコに、1-boc-アゼチジン-3-イル-メタノール(1.96 g, 10.47 mmol)を加え、DMF(20.0 mL)に溶解した。攪拌溶液を0℃に冷却し、次いで、水素化ナトリウム(0.762 g, 19.04 mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、30分間攪拌し、薄桃色の泡状混合物を得た。混合物を0℃に冷却し、4,6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(2.6 g, 9.52 mmol)を含むDMF(10 mL)の溶液を、カニューラを介して加えた。反応物を室温に加温し、3時間攪拌した。次いで、反応物を120 mL H₂Oでクエンチし、30 mL EtOAcで3回抽出した。次いで、有機溶液を、100 mL ブライン:H₂O溶液(1:1)で3回洗浄した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、薄黄色油状物に濃縮した。粗物質を、0-50% EtOAc:ヘキサン勾配を用いたフラッショカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-butyl 3-((4,6-dichloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)methyl)azetidine-1-carboxylateを得た。

40

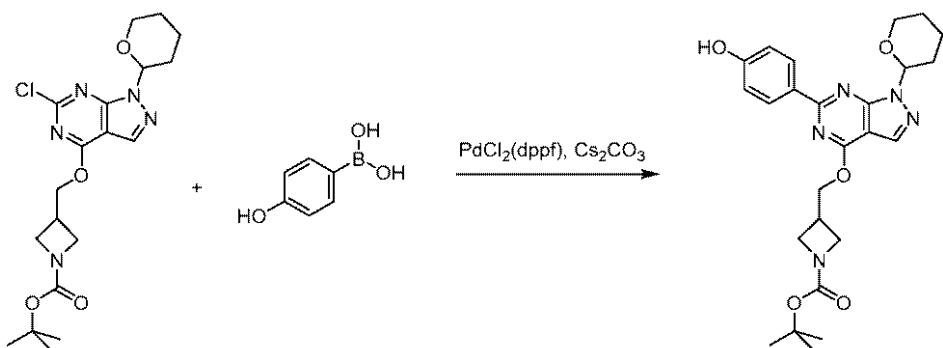
50

カルボキシレートを得た (1.95 g, 4.60 mmol, 48% 収率)。

【0288】

調製法13: *tert*-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化75】

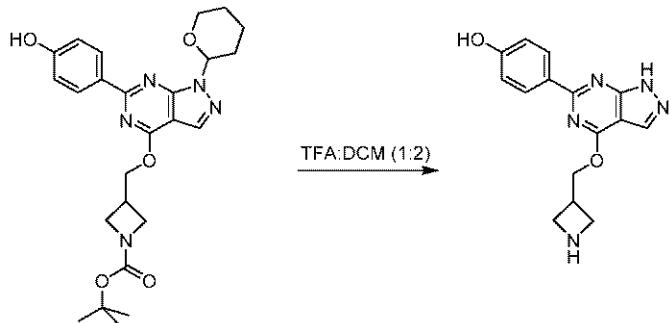


丸底フラスコ中で、*tert*-ブチル3-(((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.95 g, 4.60 mmol) を、1,4-ジオキサン (23.0 mL) に溶解した。4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.95 g, 6.90 mmol) を加えた後、水 (7.7 mL) を加えた。ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (0.56 g, 0.69 mmol) を加え、フラスコに還流冷却器を取り付け、窒素下に設置し、110 に加熱し、一晩攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。H₂O (20 mL) を残渣に加え、DCM (30 mL) で3回抽出した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、黒色油状物に濃縮した。粗物質を、0-100% EtOAc:ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (2.03 g, 4.22 mmol, 92% 収率) を黄/橙色油状物として得た。C₂₅H₃₁N₅O₅の(m/z): [M+H]⁺計算値482.2、実測値482.2。

【0289】

調製法14: 4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェノール

【化76】



丸底フラスコ中で、*tert*-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (2.03 g, 4.2

10

20

30

40

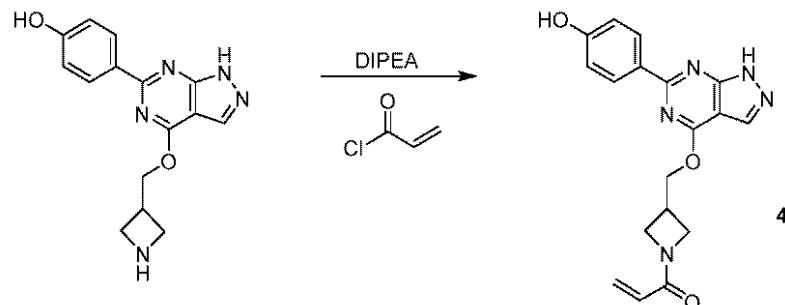
50

2 mmol) を DCM (10.0 ml) に溶解し、TFA (5.0 ml) を室温でゆっくり加えた。反応物を 18 時間攪拌して、橙/紫色溶液を得た。反応物を真空中で濃縮して、灰/橙色固体を得た。表題化合物を、TFA 塩として 100% 収率で単離した (1.25 g, 4.22 mmol)。C₁₅H₁₅N₅O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 298.1、実測値 298.3。

【0290】

実施例 4 : 1 - (3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化77】



10

丸底フラスコ中で、4 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 6 - イル) フェノールトリフルオロ酢酸 (1.25 g, 4.20 mmol) を DMF (21.0 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (3.67 ml, 21.0 mmol) を加えた。反応物を 0 に冷却し、5 分間攪拌後、塩化アクリロイル (0.273 ml, 3.36 mmol) をゆっくり加え、次いで、0 で 15 分間攪拌した。反応物を室温に加温し、真空中で濃縮した。粗物質を 1 : 1 MeCN : H₂O に溶解し、20 - 80% MeCN : H₂O 勾配を用いた逆相分取 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物を得た (434 mg, 1.235 mmol, 29% 収率)。C₁₈H₁₇N₅O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 352.1、実測値 352.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 - 8.23 (d, app t, 2H), 8.07 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (d, app t, 2H), 6.30 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.82 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H).

【0291】

調製法 15 : tert - ブチル 3 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラノ - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

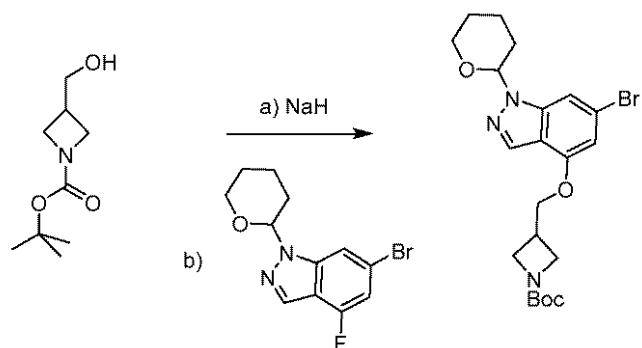
20

30

40

50

【化 7 8】



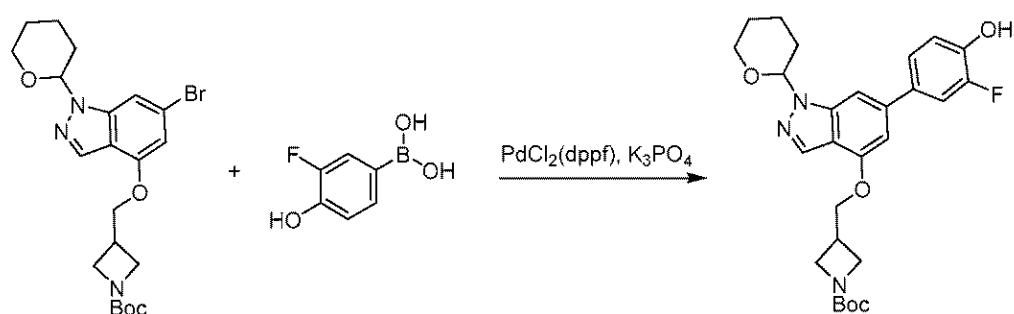
1 - B o c - アゼチジン - 3 - イル - メタノール (3 . 4 4 g , 1 8 . 3 9 m m o l) を、オーブンで乾燥させたフラスコに加え、 D M F (4 1 . 8 m l) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、 1 0 分間攪拌後、水素化ナトリウム (0 . 5 0 g , 2 0 . 8 9 m m o l) を加えた。泡状混合物を室温に加温し、 3 0 分間攪拌した。次いで、反応物を 0 に冷却し、 6 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 . 5 g , 8 . 3 6 m m o l) を含む D M F (1 0 m L) の溶液を、カニューラを介して加えた。反応物を室温に加温し、 1 . 5 時間攪拌した。反応物を 1 2 0 m L H 2 O の添加によってクエンチし、 5 0 m L E t O A c で 3 回抽出した。有機相を合わせ、 1 0 0 m L ブライン : H 2 O 溶液 (1 : 1) で 3 回洗浄した。次いで、有機相を回収し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、透明薄黄色油状物に濃縮した (3 . 9 g , 8 . 3 6 m m o l) 。粗生成物を、いかなるさらなる精製も行わずに使用した。 C 2 1 H 2 8 B r N 3 O 4 の (m / z) : [M + H] + 計算値 4 6 6 . 1 4 、実測値 4 6 6 . 1 。

10

【 0 2 9 2 】

調製法 1 6 : t e r t - ブチル 3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 9】



30

tert-ブチル3-(((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(3.9g, 8.36mmol)をフラスコに加え、1,4-ジオキサン(44.6mL)に溶解した。3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸(1.96g, 12.54mmol)を加えた後、水(11.2mL)および三塩基性リン酸カリウム(5.33g, 25.09mmol)を加えた。ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(1.02g, 1.25mmol)を加え、フラスコに還流冷却器を取り付け、窒素雰囲気下に置いた。反応物を110℃に加熱し、18時間攪拌した。室温に冷却した時点で、有機溶媒を真空中で除去して黒色油状物を得た。この油状物に、10mL H₂Oを加え、この溶液を40mL DCMで3回抽出した。有機物を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、黒色油状物に濃縮した。この油状物を、0-100% EtOAc:Hex勾配を用いたフラッショナルクロマトグラフィによって精製して

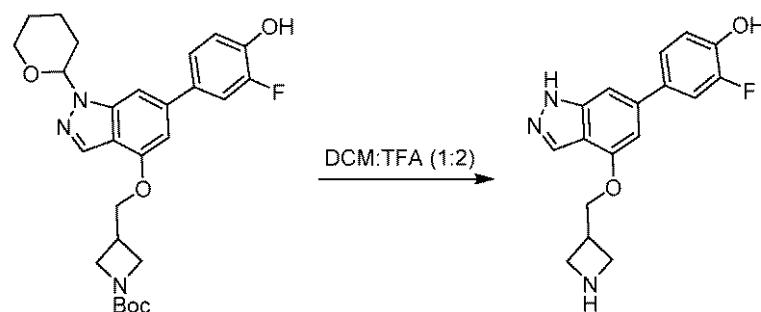
40

、*tert*-ブチル3-(((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.58g, 5.19mmol, 62%収率)を透明黄色油状物として得た。C₂₇H₃₂FN₃O₅の(m/z): [M+H]⁺計算値498.2、実測値498.2。

【0293】

調製法17: 4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)-2-フルオロフェノール

【化80】

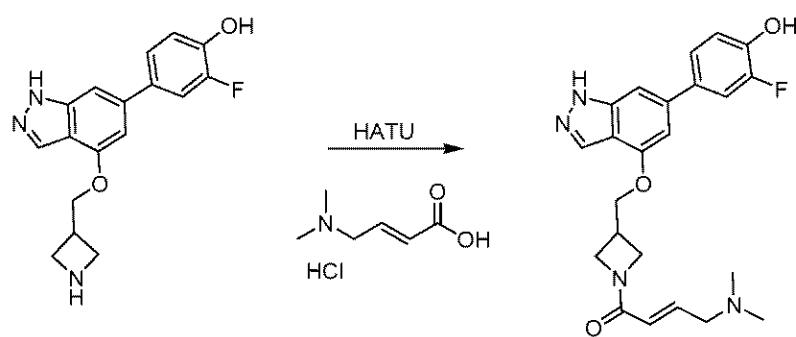


50mL丸底フラスコ中で、*tert*-ブチル3-(((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.58g, 5.19mmol)をDCM(10.0mL)に溶解した。TFA(5.00mL)を、透明黄色溶液に室温でゆっくり加えた。反応物を24時間攪拌し、得られた暗黄/紫色溶液を真空中で濃縮して、4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)-2-フルオロフェノールのTFA塩(3.46g)を、灰/黄色固体として得た(100%収率)。C₁₇H₁₆FN₃O₂の(m/z): [M+H]⁺計算値314.1、実測値314.2。

【0294】

実施例5: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((3-((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン

【化81】



(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(464mg, 2.80mmol)およびHATU(976mg, 2.57mmol)を丸底フラスコに加え、DMF(5.5mL)に溶解し、15分間攪拌した。次いで、4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)-2-フルオロフェノール(1.0g, 2.34mmol)を含むDMF(5.5mL)の溶液を、攪拌反応物にゆっくり加えた後、ジイソプロピルエチルアミン(2.0mL, 11.70mmol)を加えた。反応物を24

10

20

30

40

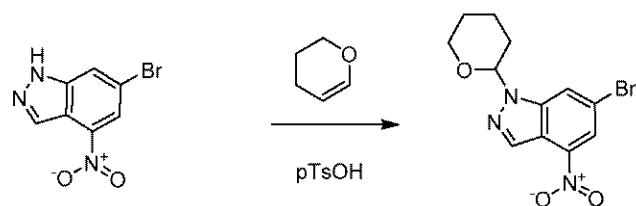
50

時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗物質を 1 : 1 MeCN : H₂O に溶解し、20 - 80% MeCN : H₂O 勾配を用いた逆相分取 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物の TFA 塩を得た (271 mg, 0.50 mmol, 21% 収率)。C₂₃H₂₅FN₄O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 425.2、実測値 425.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.53 (dt, J = 15.2, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.88 (s, 6H). 10

【0295】

調製法 18 : 6 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール

【化 8 2】



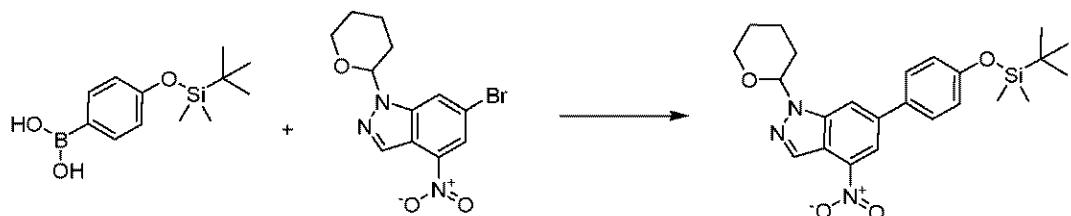
20

6 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - インダゾール (3.00 g, 12.4 mmol)、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、97% (3.40 mL, 37.2 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (pTsOH、0.236 g, 1.24 mmol) を含む DC M (41.3 mL) の混合物を、RT で一晩攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、濃縮した。反応物は、変換率 100% (4.05 g) と考えられ、さらに精製せずに次の反応で使用した。 30

【0296】

調製法 19 : 6 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール

【化 8 3】



40

6 - ((4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (1.00 g, 3.07 mmol)、4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニルボロン酸 (1.16 g, 4.60 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム (1.30 g, 6.13 mmol) を含むジオキサン (14.9 mL) および H₂O (4.98 mL) の混合物に、N₂ を 10 分間バージした。次いで、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.224 g, 0.307 mmol) を加え、その後にフラスコをシールした。反応物を 110 に加熱し、1 時間攪拌した。LCMS による

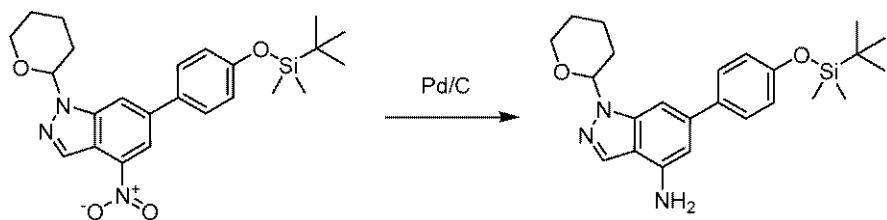
50

所望の生成物への完全な変換の確認後、反応物を 20 mL H₂O および 20 mL EtOAc でクエンチした。両方の層をセライトのパッドで濾過し、分液漏斗に移した。混合物を 20 mL EtOAc で 3 回抽出し、水層を破棄した。合わせた有機画分を濃縮し、引き続いて 0 - 10% EtOAc : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を純粋な薄黄色油状物として単離した (1.03 g, 74.4% 収率)。C₂₄H₃₁N₃O₄Si の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 454.61、実測値 454.3。

【0297】

調製法 20 : 6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - アミン 10

【化 84】

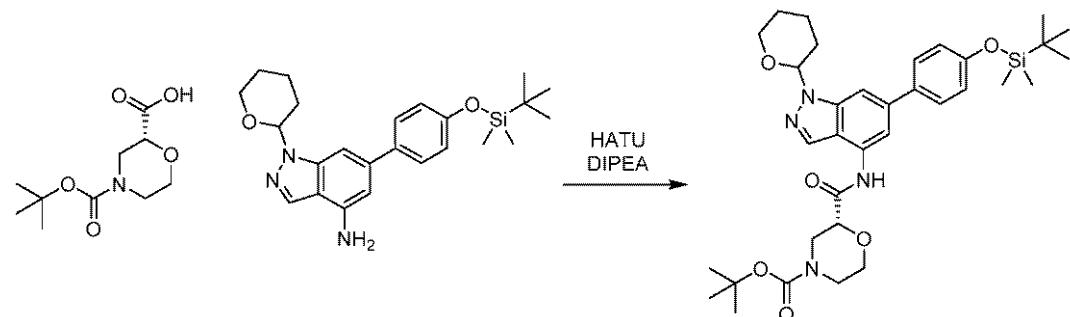


6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (0.980 g, 2.16 mmol) および 10% w/t 炭素担持パラジウム (湿式) (0.980 g) を、 THF (2.8 mL) およびイソプロピルアルコール (11.2 mL) に溶解した。反応容器を N₂ で 5 分間満たし直し、その後にシールし、水素雰囲気下に置いた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌したままにした。LCMS が所望の生成物の完全な変換を示した後、反応混合物を濾過した。次いで、濾紙をさらなる THF で洗浄した。濃縮および 0 - 25% EtOAc : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィ (40 g) による精製後、生成物を単離した (0.562 g, 61.5% 収率)。C₂₄H₃₃N₃O₂Si の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 424.63、実測値 424.4。

【0298】

調製法 21 : tert-ブチル (2R) - 2 - ((6 - (4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) カルバモイル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 30

【化 85】



(R) - N - boc - 2 - モルホリンカルボン酸 (0.819 g, 3.54 mmol) および 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1,2,3 - トリアゾロ [4,5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU, 2.69 g, 7.08 mmol) を DMF (11.8 mL) に溶解し、室温で 5 分間攪拌したままにした。次いで、 6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - アミン (1.00 g, 2.36 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌したままにした。L 40

10

20

30

40

50

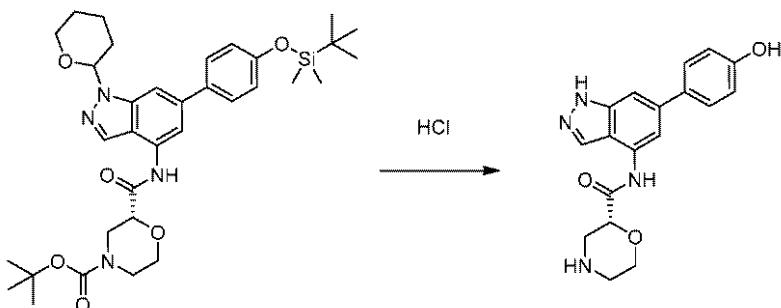
C M S は、所望の生成物への完全な変換を示していた。反応物を、10 mL H₂O および 10 mL D C M でクエンチした。分液漏斗に移した後、混合物を 10 mL D C M で 3 回抽出し、水層を破棄した。合わせた有機画分を濃縮し、引き続いで、0 - 45% E t O A c : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィ (40 g) によって精製した。生成物を薄黄色油状物として単離した (1.01 g, 67% 収率)。C₃₄H₄₈N₄O₆S₁ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 637.87、実測値 637.6。

H H

【0299】

調製法 22 : (R) - N - (6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 86】



10

20

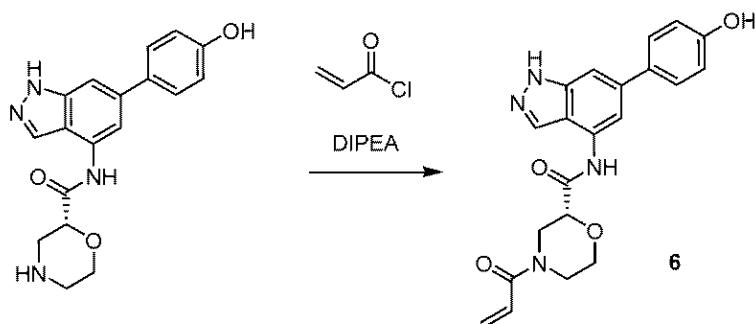
tert - Bu y l (2R) - 2 - ((6 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) カルバモイル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (1.00 g, 1.58 mmol) を MeOH (2.0 mL) に溶解した。攪拌中に、HCl 溶液を含む 4.0 M ジオキサン (12.1 mL, 48.5 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を 60 に加熱し、30 分間攪拌し、その後に L C M S は所望の生成物の完全な変換を示した。混合物を濃縮して、生成物を橙色油状物として得た。反応物は、変換率 100% (0.533 g) と考えられ、さらに精製せずに次の反応で使用した。

【0300】

30

実施例 6 : (R) - 4 - アクリロイル - N - (6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボキサミド

【化 87】



40

(R) - N - (6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボキサミド (0.533 g, 1.58 mmol) を、D M F (7.9 mL) に溶解した。N, N - デイソプロピルエチルアミン (D I P E A, 2.75 mL, 15.8 mmol) を加えた後、塩化アクリロイル (0.0900 mL, 1.10 mmol) をゆっくり加えた。反応物を室温で 10 分間攪拌後、L C M S によって変換をモニタリングした。L C M S によって完全な変換が示された後、反応混合物を濃縮し、10 - 50

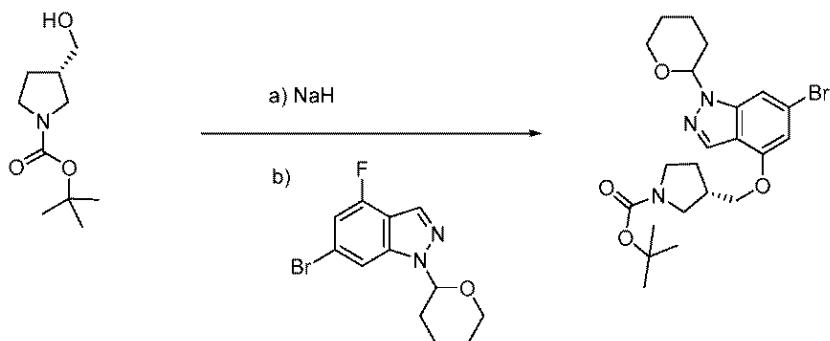
50

% A C N : H₂O 勾配を用いた逆相分取 HPLC によって精製した。所望の生成物の画分を回収し、凍結乾燥によって濃縮した。生成物を単離した (130 mg, 21% 収率)。C₂₁H₂₀N₄O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 393.42、実測値 393.4。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 3H), 6.30 (dt, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.21 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.78 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.29-2.99 (m, 1H)。
10

【0301】

調製法 23 : t e r t - ブチル (3S) - 3 - (((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 8】



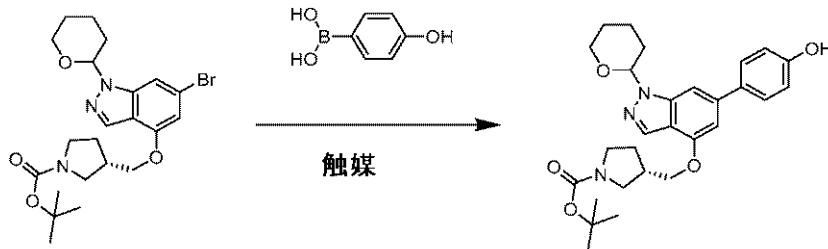
20

水素化ナトリウム (0.072 g, 3.01 mmol) を、(Ss) - N - b o c - ピロリジン - 3 - メタノール (0.444 g, 2.21 mmol) を含む DMF (6 mL) の溶液に 0 の N₂ 霧囲気下で加え、反応混合物を RT で 20 分間攪拌した。6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (0.600 g, 2.01 mmol) を加え、反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。水 (1 mL) を加え、反応物を真空中で濃縮した。粗材料を、40% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、t e r t - ブチル (3S) - 3 - (((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (0.964 g, 1.87 mmol, 93% 収率)。C₂₂H₃₀BrN₃O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 480.15、実測値 480.1。
30

【0302】

調製法 24 : t e r t - ブチル (3S) - 3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート
40

【化 8 9】



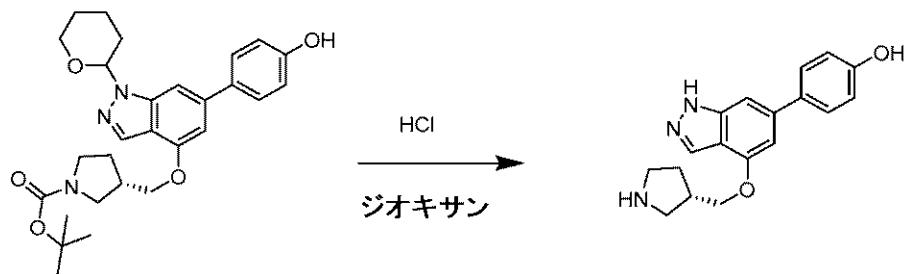
50

酢酸パラジウム (0.084 g, 0.375 mmol) を、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.388 g, 2.81 mmol)、tert-ブチル (3S)-3-((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.900 g, 1.87 mmol)、1,1'-ビス(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)フェロセン (0.178 g, 0.375 mmol)、およびリン酸カリウム (1.193 g, 5.62 mmol) を含む1,4-ジオキサン (12 ml) および水 (3.00 ml) の溶液に加えた。反応混合物を窒素で10分間脱気し、次いで110°で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で約5 mLの体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、混合物を塩化メチレン (3 × 10 mL) で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル (3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.800 g, 1.62 mmol, 87%収率) を透明黄色液体として得た。C₂₈H₃₅N₃O₅の(m/z) : [M+H]⁺ 計算値494.27、実測値494.2。

【0303】

調製法25: (S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化90】



4.0 N HClを含むジオキサン (8.10 ml, 32.4 mmol) を、tert-ブチル (3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.800 g, 1.62 mmol) を含むジオキサン (6 ml) の溶液に加え、反応混合物を60°で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールをHCl塩として得た (0.501 g, 1.62 mmol, 100%収率)。C₁₈H₁₉N₃O₂の(m/z) : [M+H]⁺ 計算値310.16、実測値310.3。

【0304】

実施例7: (S)-1-(3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

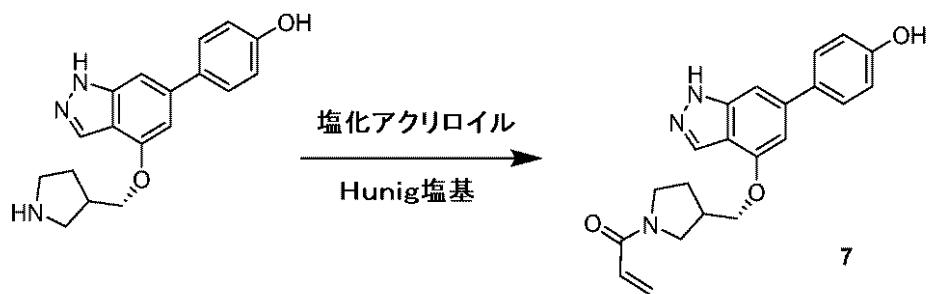
20

30

40

50

【化91】



10

N, N -ジイソプロピルエチルアミン (2.83 m l, 16.2 mmol) を、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール HCl 塩 (0.560 g, 1.62 mmol) を含む DMF (5 m l) の溶液に 0 で加えた後、塩化アクリロイル (0.171 m l, 2.11 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで約 2 m L の体積に濃縮した。粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 30-90% 勾配のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-1-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンを TFA 塩として得た (226 mg, 0.473 mmol, 29.2% 収率)。C₂₁H₂₁N₃O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 364.17、実測値 364.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.00 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 16.6, 1.7 Hz, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.25-3.78 (m, 4H), 3.76-3.28 (m, 2H), 2.88-2.63 (m, 1H), 2.22-1.72 (m, 2H)。

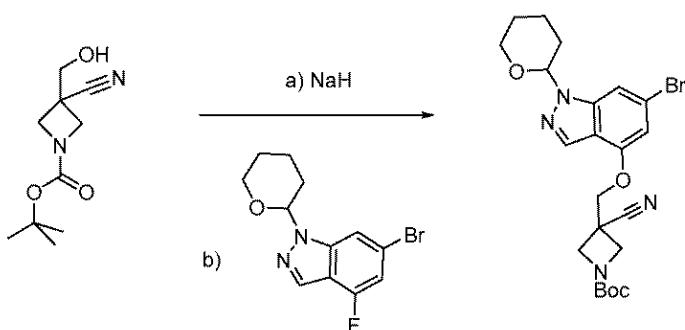
20

【0305】

30

調製法 26 : t e r t - ブチル 3 - (2 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)オキシ)プロパン - 2 - イル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化92】



40

N_2 をバージした乾燥シンチレーションバイアルに、t e r t - ブチル 3 - シアノ - 3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (851 mg, 4.01 mmol) を加え、5 m L DMF に溶解し、溶液を 0 に冷却した。60 重量% の水素化ナトリウムを含む鉱油 (267 mg, 6.69 mmol) を攪拌溶液にゆっくり加え、添加後に反応物を RT に加温した。泡状反応物を 30 分間攪拌後、0 に再度冷却した。6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾ

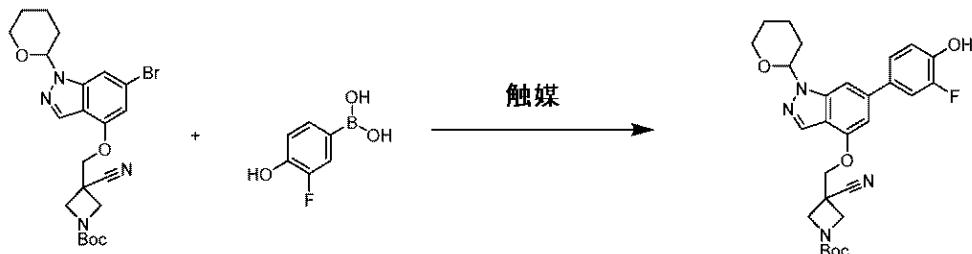
50

ール (800 mg, 2.67 mmol) を含む 2 mL DMF の溶液を、有機ナトリウム溶液を含むシンチレーションバイアル中にゆっくり加えた。添加後、反応物を RT に加温し、2 時間攪拌し、その際に LCMS は出発物質の所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を、2 mL H₂O および 2 mL EtOAc をゆっくり加えてクエンチし、5 分間攪拌した。次いで、二相溶液を分液漏斗に移し、さらなる 10 mL H₂O を加えた。混合物を、20 mL の EtOAc で 3 回抽出し、水層を破棄した。次いで、合わせた有機画分を 3 × 10 mL の 1 : 1 の H₂O : ブラインで洗浄して、残存 DMF を除去した。次いで、有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄黄色油状物を得た。次いで、油状物を 0 - 40% EtOAc : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を、純粹な無色透明の粘稠性油状物として単離した (1.096 g, 83% 収率)。C₂₂H₂₇BrN₄O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 491.13、実測値 491.1。

【0306】

調製法 27 : tert - ブチル 3 - シアノ - 3 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 93】



酢酸パラジウム (25.1 mg, 0.112 mmol) と 1,1' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン 98% (53.1 mg, 0.112 mmol) との 1 : 1 混合物を、3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゼンボロン酸 (262 mg, 1.679 mmol)、tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (550 mg, 1.119 mmol)、およびリン酸カリウム (713 mg, 3.36 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (4.5 mL) および水 (1 mL) の溶液に加えた。反応混合物を窒素で 10 分間脱気し、次いで 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、40% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert - ブチル 3 - シアノ - 3 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (267 mg, 0.511 mmol, 46% 収率)。C₂₈H₃₁FN₄O₅ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 523.24、実測値 523.4。

【0307】

調製法 28 : 3 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル

10

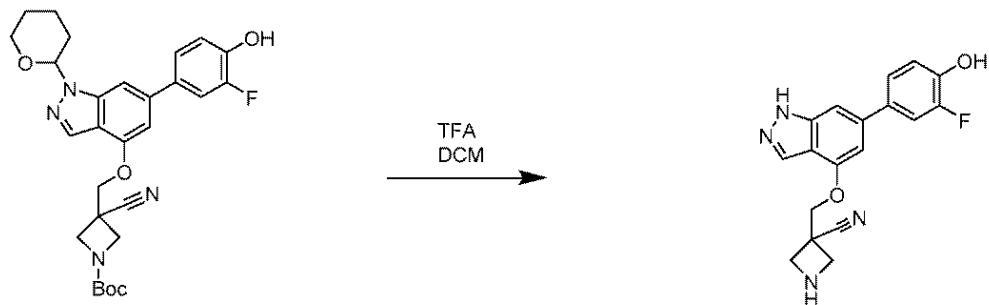
20

30

40

50

【化94】



10

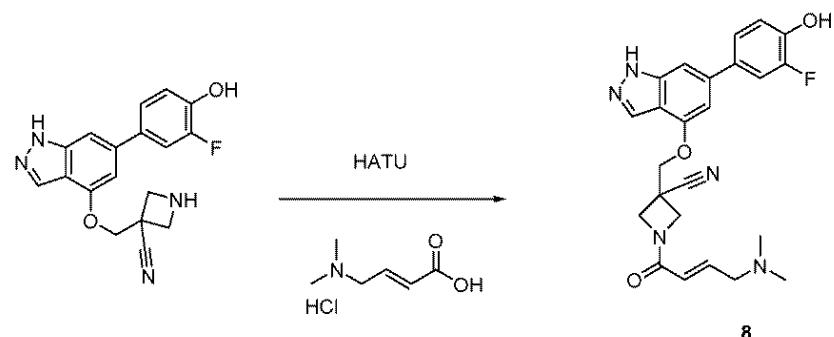
t e r t - ブチル 3 - シアノ - 3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (267 mg, 0.511 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、TFA (1 mL) をゆっくり加えた。透明溶液を RT で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を濃縮して、3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリルを TFA 塩として得た (100 % 収率)。C₁₈H₁₅FN₄O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 339.13、実測値 339.2。

20

【0308】

実施例 8 : (E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エノイル) - 3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル

【化95】



30

HATU (2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、121 mg, 0.318 mmol) を、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸塩酸塩 (41.1 mg, 0.318 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に加えた。反応混合物を RT で 5 分間攪拌し、次いで、3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル TFA 塩 (160 mg, 0.354 mmol) を加えた後、DIPEA (0.618 mL, 3.54 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む 15 - 75 % アセトニトリル水溶液を用いた分取スケール Zorbax Bonus - RP (2.1 × 30 mm, 1.8 ミクロン) カラムクロマトグラフィによって精製して、(E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エノイル) - 3 - (((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H インダゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリルを得た (56.2 mg, 0.121 mmol, 34 % 収率)。C₂₄H₂₄FN₅O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 450.19、実測値 450.0。¹H NMR (400

40

50

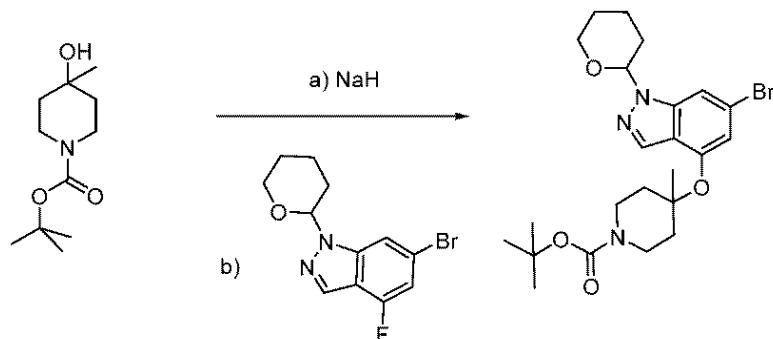
M H z , D M S O - d 6) 9 . 9 4 (s , 1 H) , 9 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 4 7 (d d , J = 1 2 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 5 9 - 6 . 4 8 (m , 1 H) , 6 . 3 1 (d , J = 1 5 . 4 H z , 1 H) , 4 . 6 7 - 4 . 6 0 (m , 3 H) , 4 . 4 0 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 4 . 2 7 (d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 2 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 7 8 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 6 6 (s , 6 H) .

【0309】

10

調製法29: t e r t - ブチル4 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)オキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化96】



20

N₂をバージした乾燥シンチレーションバイアルに、1 - b o c - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール (5 6 7 m g , 2 . 6 3 m m o l) を加え、3 m L D M F に溶解し、溶液を0 に冷却した。6 0 重量%の水素化ナトリウムを含む鉛油 (1 7 5 m g , 4 . 3 9 m m o l) を攪拌溶液にゆっくり加え、添加後に反応物をR T に加温した。泡状反応物を3 0 分間攪拌後、0 に再度冷却した。6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (5 2 5 m g , 1 . 7 5 5 m m o l) を含む1 m L D M F の溶液を、有機ナトリウム溶液を含むシンチレーションバイアル中にゆっくり加えた。添加後、反応物をR T に加温し、2 時間攪拌し、その際にL C M S は出発物質の所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を、2 m L H₂O および2 m L E t O A c をゆっくり加えてクエンチし、5 分間攪拌した。次いで、二相溶液を分液漏斗に移し、さらなる1 0 m L H₂O を加えた。混合物を、2 0 m L のE t O A c で3 回抽出し、水層を破棄した。次いで、合わせた有機画分を3 × 1 0 m L の1 : 1 のH₂O : ブラインで洗浄して、残存D M F を除去した。次いで、有機物をN a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄黄色油状物を得た。次いで、油状物を、0 - 4 0 % E t O A c : ヘキサン勾配を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した。生成物を、純粹な無色透明の粘稠性油状物として単離した (3 8 9 m g , 4 5 % 収率) 。C 2 3 H 3 2 B r N 3 O 4 の (m / z) : [M + H] ⁺ 計算値 4 9 4 . 1 7 、実測値 4 9 4 . 4 。

30

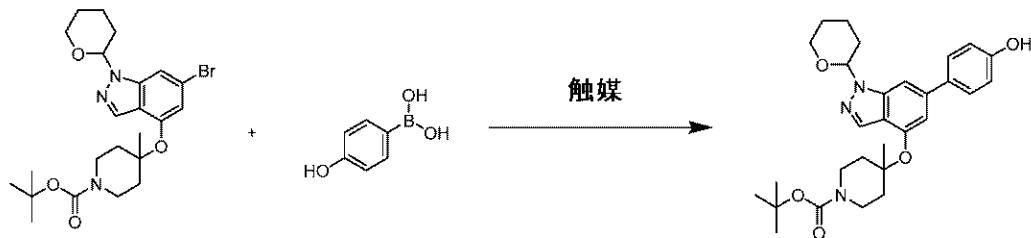
【0310】

40

調製法30: t e r t - ブチル4 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)オキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化97】



酢酸パラジウム (9.1 mg, 0.040 mmol) と 1,1'-ビス(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)フェロセン 9.8% (19.2 mg, 0.040 mmol) との 1:1 混合物を、4-ヒドロキシベンゼンボロン酸 (4.2 mg, 0.30 mmol)、*t* *er* *t*-ブチル 4-((6-(4-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.202 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム (9.7%無水物) (12.9 mg, 0.607 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) の溶液に加えた。反応混合物を窒素で 10 分間脱気し、次いで 110°で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、40%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ (12 g) によって精製して、*t* *er* *t*-ブチル 4-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを得た (9.6 mg, 0.189 mmol, 94%収率)。C₂₉H₃₇N₃O₅ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 508.28、実測値 508.3。

【0311】

調製法 3 1 : 4-((4-(4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化98】



t *er* *t*-ブチル 4-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (9.6 mg, 0.189 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、4N HCl を含む 1,4-ジオキサン (1.18 mL, 4.73 mmol) をゆっくり加えた。透明溶液を RT で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を濃縮して、4-((4-(4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを HCl 塩として得た (100% 収率)。C₁₉H₂₁N₃O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 324.17、実測値 324.3。

【0312】

実施例 9 : (E)-4-((ジメチルアミノ)-1-(4-((4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン

10

20

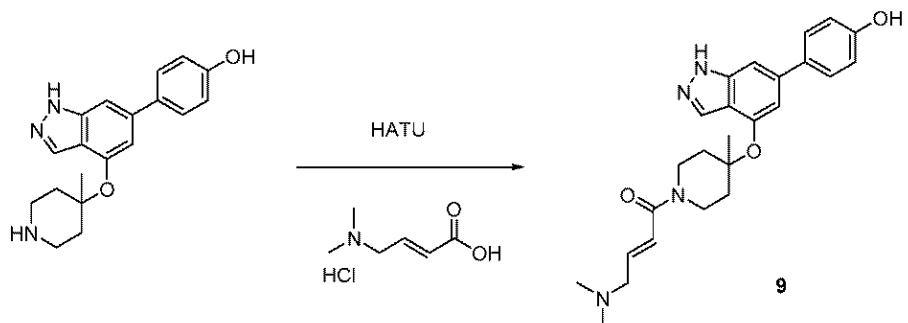
20

30

40

50

【化99】



10

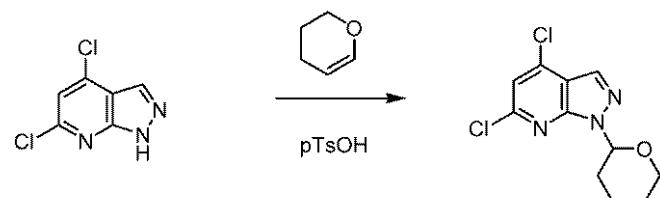
HATU (2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート, 72 mg, 0.189 mmol) を、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩 (24 mg, 0.186 mol) を含む DMF (1 mL) の溶液に加えた。反応混合物を RT で 5 分間攪拌し、次いで、4-(4-((4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール HCl 塩 (68.0 mg, 0.189 mmol) を加えた後、DIPSEA (0.330 mL, 1.890 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 5-65% アセトニトリル水溶液を用いた分取スケール Zorbax B onus-RP (2.1 × 30 mm, 1.8 ミクロン) カラムクロマトグラフィによって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オンを得た (39.0 mg, 0.063 mmol, 34% 収率)。 C₂₅H₃₀FN₄O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 435.24、実測値 435.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.99 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.86-6.78 (m, 3H), 6.58-6.47 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78-3.55 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.40 (s, 3H)。

20

【0313】

調製法 32 : 4, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化100】



40

3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (2.0 g, 24.07 mmol) を、4,6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (2.50 g, 13.23 mmol) を含む塩化メチレン (30 mL) の溶液に加えた後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.275 g, 1.60 mmol) を加え、反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を塩化メチレン (3 × 50 mL) で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、透明黄色液体を得た。粗液体を、10% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュカラム

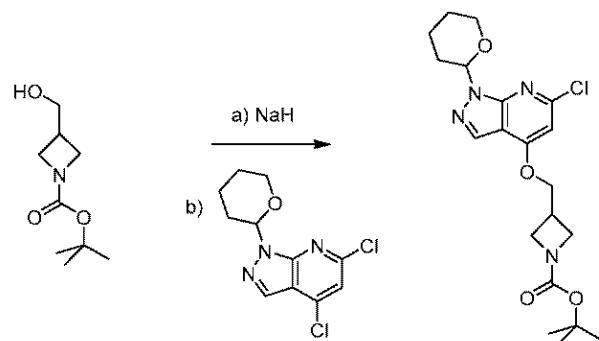
50

クロマトグラフィによって精製して、4, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを得た(3.0g, 11.1mmol, 67%収率)。C₁₁H₁₁Cl₂N₃Oの(m/z):[M+H]⁺計算値272.04、実測値272.21。

【0314】

調製法33: t_{er}t-ブチル3-(((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化101】

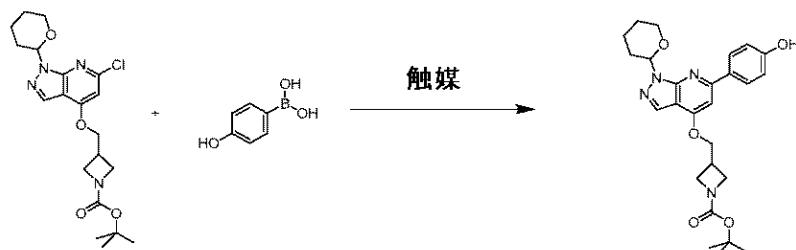


NaH(60%鉱油分散物、160mg, 4.0mmol)を、1-boc-アゼチジン-3-イル-メタノール(760mg, 4.0mmol)を含むDMF(5mL)およびジエチルエーテル(5mL)の溶液に0で加え、反応混合物を0で15分間攪拌した。4, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン(1.0g, 3.7mmol)を加え、反応混合物をRTで1時間攪拌した。水(10mL)を加え、反応混合物を塩化メチレン(3×10mL)で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、ブライン(1×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、透明黄色液体を得た。粗液体を、30%EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、t_{er}t-ブチル3-(((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(1.1g, 2.60mmol, 70%収率)。C₂₀H₂₇Cl₂N₄O₄の(m/z):[M+H]⁺計算値423.18、実測値423.25。

【0315】

調製法34: t_{er}t-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化102】



炭酸ナトリウム(500mg, 4.72mmol)の水溶液(4mL)を、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(392mg, 2.84mmol)およびt_{er}t-ブチル3-(((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.0g, 2.36mmol)を含むジオキサン(20mL)に加え、反応混合物を窒素で

10

20

30

40

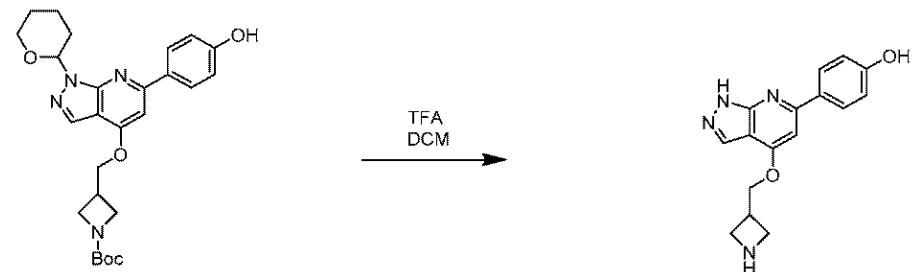
50

10分間脱気した。PdCl₂(dppf)·DCM(196mg, 0.24mmol)を加え、反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで110℃で4時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、次いでセライトのベッドで濾過した。濾過した材料を塩化メチレンで洗浄し、濾液を合わせ、水(1×10mL)、ブライン(1×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、透明茶色液体を得た。粗液体を、50% EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(1.02g, 2.12mmol, 76%収率)。C₂₆H₃₂N₄O₅の(m/z): [M+H]⁺計算値481.25、実測値481.65。

【0316】

調製法35: 4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノール

【化103】



10

20

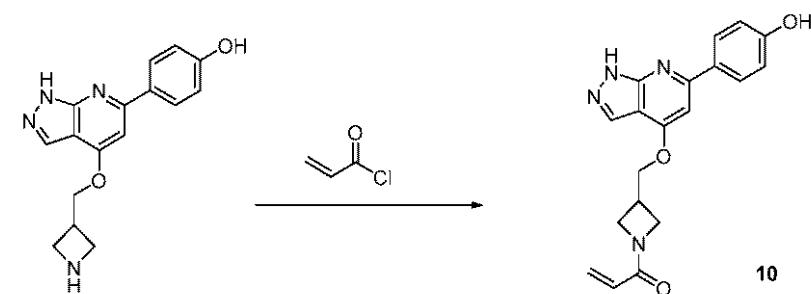
TFA(4.0mL)を、tert-ブチル3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(500mg, 1.04mmol)を含む塩化メチレン(10mL)の溶液に0℃でゆっくり加え、反応混合物をRTで3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた固体を5%メタノール：塩化メチレンでトリチュレートして、表題化合物をTFA塩として得た(330mg, 0.804mmol, 77%収率)。C₁₆H₁₆N₄O₂の(m/z): [M+H]⁺計算値297.14、実測値297.15。

30

【0317】

実施例10: 1-((3-(((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化104】



40

4-(4-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノールTFA塩(35.5mg, 0.087mmol)を含むDMF(1mL)の溶液に、Dipea(0.151mL, 0.865mmol)を加えた後、塩化アクリロイル(7.0uL, 0.087mmol)を加えた。反応混合物をRTで15

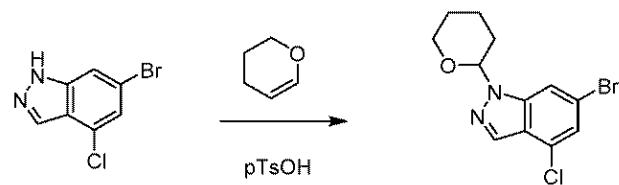
50

分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0.05%トリフルオロ酢酸を含む5-75%アセトニトリル水溶液を用いた分取スケールZorbax Bonus-RP (2.1×30mm, 1.8ミクリン)カラムクロマトグラフィによつて精製して、1-(3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを得た(13.4mg, 0.028mmol, 33%収率)。C₁₉H₂₈N₄O₃の(m/z): [M+H]⁺計算値351.15、実測値351.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 13.02 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 2H), 3.22-3.07 (m, 1H).

【0318】

調製法36: 6-ブロモ-4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール

【化105】



3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(19.79mL, 216.5mmol)を、6-ブロモ-4-クロロ-1H-インダゾール(10.0g, 43.3mmol)を含む酢酸エチル(200mL)の溶液に0で加えた後、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.64g, 8.66mmol)を加え、反応混合物を50で4時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、水(1×100mL)、ブライン(1×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、黄色固体を得た。粗固体をn-ペンタン中のトリチュレーションによって精製して、6-ブロモ-4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールを得た(13.0g, 41.2mmol, 95%収率)。C₁₂H₁₂BrClN₂Oの(m/z): [M+H]⁺計算値314.99、実測値314.93。

【0319】

調製法37: 4-(4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化106】



炭酸ナトリウム(8.77g, 82.8mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(6.85g, 49.7mmol)、および6-ブロモ-4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(13.0g, 41.4mmol)を含むジオキサン(200mL)および水(50mL)の溶液を、窒素で15分間脱気した

10

20

30

40

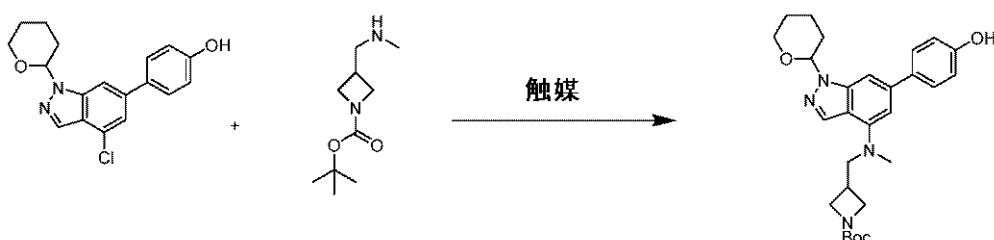
50

。 PdC12 (dppf) . DCM (3.37 g, 4.14 mmol) を加え、反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで125℃で2時間搅拌した。反応混合物をRTに冷却し、酢酸エチルを加え、反応混合物をセライトのベッドで滤過した。水を加え(100mL)、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、透明茶色液体を得た。粗液体を、0-30%勾配のEtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、4-(4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを得た(7.5 g, 22.9 mmol, 55%收率)。C18H17C1N2O2の(m/z) : [M+H]+ 計算値329.11、実測値329.08。

【0320】

調製法38: tert-ブチル3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化107】



酢酸パラジウム(68.3 mg, 0.304 mmol)と2-(di-tert-butylsulfone)ビフェニル(182.0 mg, 0.608 mmol)との1:2混合物を、4-(4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール(500 mg, 1.521 mmol)、tert-ブチル3-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(457 mg, 2.281 mmol)、およびナトリウムtert-ブトキシド(99.9%超)(731 mg, 7.60 mmol)を含むトルエン(15 mL)の溶液に加えた。反応混合物を窒素で10分間脱気し、次いで110℃で16時間搅拌した。反応混合物を真空中で約5 mLの体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2×5 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ(24 g)によって精製して、tert-ブチル3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(368 mg, 0.747 mmol, 49%收率)。C28H36N4O4の(m/z) : [M+H]+ 計算値493.28、実測値493.4。

【0321】

調製法39: 4-(4-((アゼチジン-3-イルメチル)(メチル)アミノ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

10

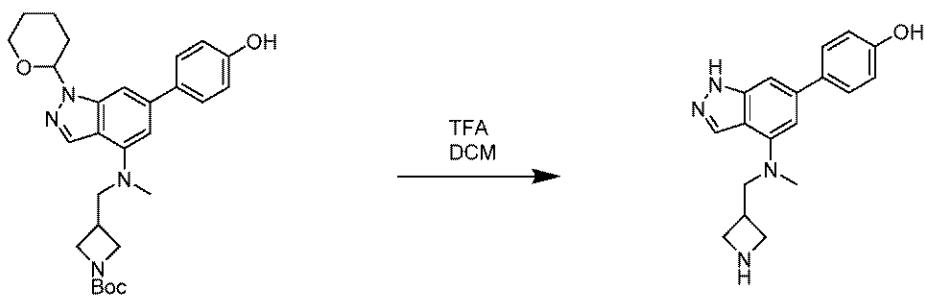
20

30

40

50

【化108】



10

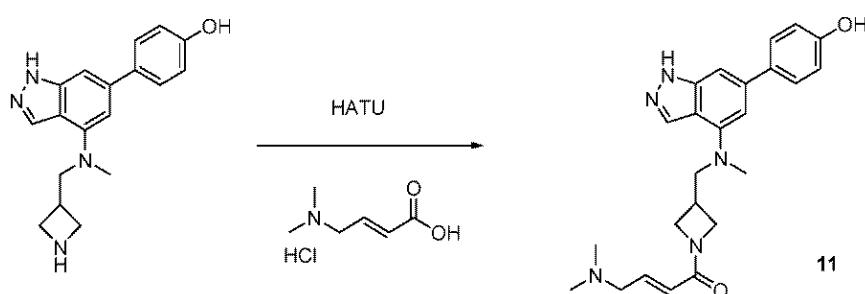
tert - ブチル 3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (368 mg, 0.747 mmol) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解し、TFA (1.5 ml) をゆっくり加えた。透明溶液を RT で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を濃縮して、4 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) (メチル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールを TFA 塩として得た (100 % 収率)。C18 H₂₀N₄O の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 309.17、実測値 309.2。

【0322】

実施例 11 : (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン

20

【化109】



30

HATU (2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート, 59.5 mg, 0.157 mmol) を、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン酸塩酸塩 (34 mg, 0.263 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に加えた。反応混合物を RT で 5 分間攪拌し、次いで、4 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) (メチル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール TFA 塩 (63 mg, 0.149 mmol) を加えた後、DIPEA (0.260 ml, 1.491 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む 5 - 6.5 % アセトニトリル水溶液を用いた分取スケール Zorbax Bonus - RP (2.1 × 30 mm, 1.8 ミクロン) カラムクロマトグラフィによって精製して、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オンを得た (47.6 mg, 0.086 mmol, 96 % 収率)。C₂₄H₂₉N₅O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 420.24、実測値 420.2。

40

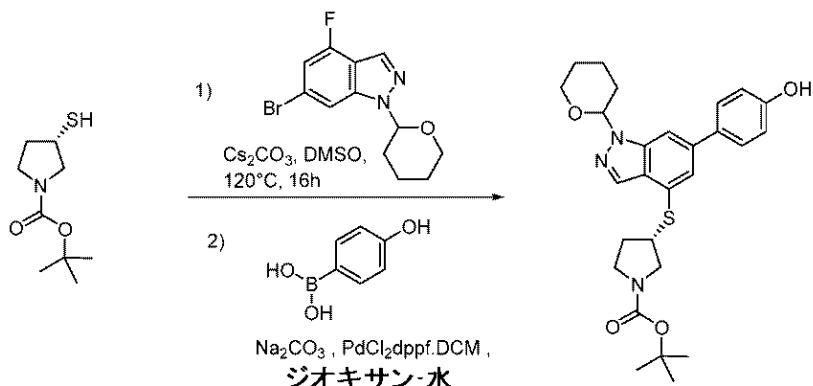
【0323】

調製法 40 : tert - ブチル (3S) - 3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1

50

- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化110】



6-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (600 mg, 2.0 mmol) およびtert-ブチル(S)-3-メルカプトピロリジン-1-カルボキシレート (488 mg, 2.20 mmol) を含むDMSO (5 mL) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (1.30 mg, 4.0 mmol) を加えた。反応混合物を120 で16時間攪拌した。水を加え、反応混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、水で洗浄した後にブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体生成物を透明粘稠性液体として得た。

【0324】

粗中間体を含むジオキサン (20 mL) および水 (4 mL) の攪拌溶液に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (240 mg, 1.74 mmol) およびNa₂CO₃ (461 mg, 4.35 mmol) を加え、反応混合物を窒素で15分間脱気した。Pd (dppf) Cl₂·DCM (118 mg, 0.0145 mmol) を加え、反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで110 で4時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、水を加え、反応混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、透明茶色液体を得た。粗液体を、30-50%勾配のEtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル (3S)-3-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た (600 mg, 1.21 mmol, 61%)。C₂₇H₃₃C₁N₃O₄Sの(m/z) : [M+H]⁺ 計算値496.23、実測値496.42。

【0325】

調製法41: (S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

10

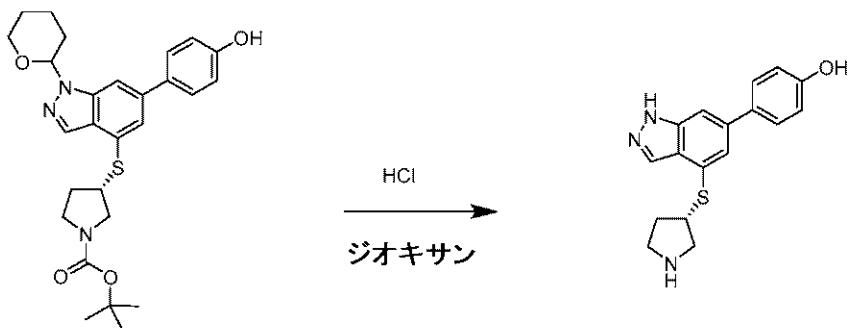
20

30

40

50

【化111】



10

4.0N HClを含むジオキサン(10.0ml, 40.0mmol)を、tert-ブチル(3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-カルボキシレート(400mg, 0.808mmol)を含むメタノール(6ml)の溶液に加え、反応混合物を40で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、0.05%トリフルオロ酢酸を含む勾配20-80%のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケールC18カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールをTFA塩として得た(175mg, 0.411mmol, 51%収率)。C17H17N3OSの(m/z): [M+H]⁺計算値312.12、実測値312.22。

20

【0326】

実施例12: (S)-1-(3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化112】



30

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.079ml, 0.450mmol)を、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールTFA塩(38.5mg, 0.091mmol)を含むDMF(0.2ml)の溶液に0で加えた後、塩化アクリロイル(8.0μL, 0.099mmol)を加えた。反応混合物をRTで15分間攪拌し、粗液体を、0.05%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケールC18カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-1-(3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンをTFA塩として得た(17.1mg, 0.046mmol, 51%収率)。C20H19N3O2Sの(m/z): [M+H]⁺計算値366.13、実測値366.1。

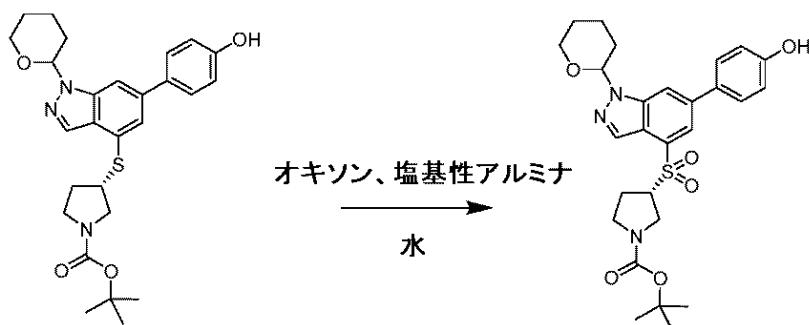
40

【0327】

調製法42: tert-ブチル(3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

50

【化113】



10

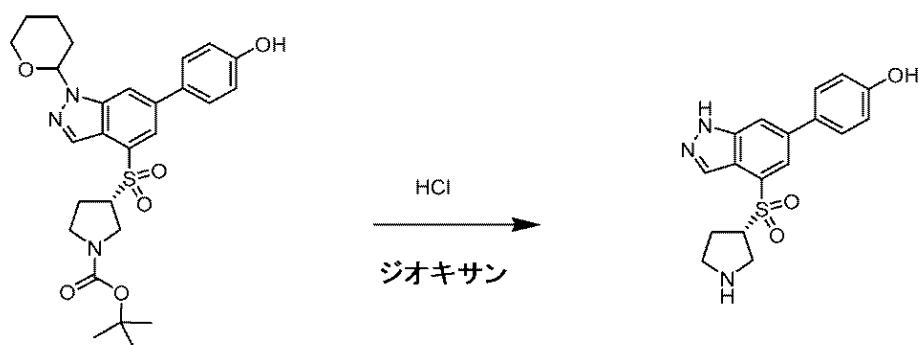
塩基性アルミナ (200 mg) およびオキソ (744 mg, 2.42 mmol) を、tert-ブチル (3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)チオ)ピロリジン-1-カルボキシレート (400 mg, 0.80 mmol) を含むクロロホルム (50 mL) および水 (1 mL) の溶液に加え、反応混合物を65 °Cで12時間攪拌した。反応混合物をセライトのベッドで濾過し、濾過した材料をクロロホルムで洗浄した。濾液を合わせ、水を加え、混合物をクロロホルム (3 × 100 mL) で抽出した。クロロホルム抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗液体を、30% EtOAc を含むヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル (3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た (200 mg, 0.379 mmol, 47% 収率)。C₂₇H₃₃C₁N₃O₆ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 528.22、実測値 528.48。

20

【0328】

調製法43: (S)-4-((ピロリジン-3-イルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化114】



30

4.0 N HCl を含むジオキサン (10.0 mL, 40.0 mmol) を、(3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg, 0.379 mmol) を含むメタノール (2 mL) の溶液に加え、反応混合物を RT で 8 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、(S)-4-((ピロリジン-3-イルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを HCl 塩として得た (140 mg, 0.369 mmol, 97% 収率)。C₁₇H₁₇N₃O₃S の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 344.11、実測値 344.04。

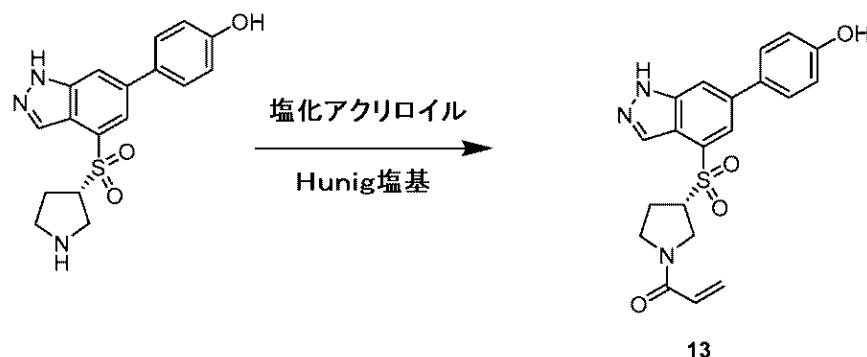
40

【0329】

実施例13: (S)-1-((3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾ

50

ール - 4 - イル) スルホニル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン
【化 115】

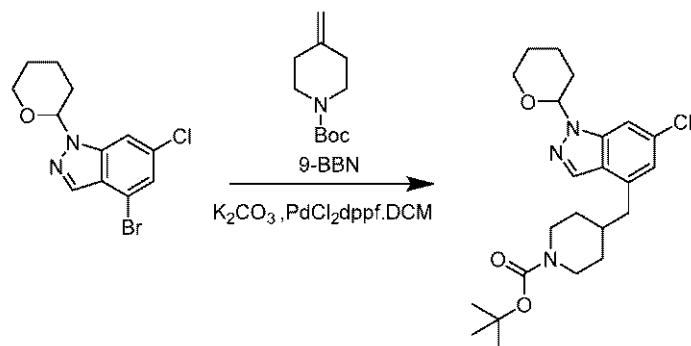


N, *N* - ディソプロピルエチルアミン (0.079 mL, 0.450 mmol) を、(S) - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール HCl 塩 (31.0 mg, 0.082 mmol) を含む DMF (0.2 mL) の溶液に 0 で加えた後、塩化アクリロイル (8.0 μ L, 0.099 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 10 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して (S) - 1 - (3 - (6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを TFA 塩として得た (3.1 mg, 0.0061 mmol, 7% 収率)。C₂₀H₁₉N₃O₄S の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 398.12、実測値 398.0。

【0330】

調製法 44 : *t* *e* *r* *t* - ブチル 4 - ((6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 116】



0.5 M の 9 - BBN を含む THF 溶液 (7.92 mL, 3.96 mmol) を、*t* *e* *r* *t* - ブチル 4 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート (468 mg, 2.37 mmol) に加え、反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を RT に冷却し、次いで、予め形成させた 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (500 mg, 1.58 mmol)、炭酸カリウム (548 mg, 3.96 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ · DCM (129 mg, 0.15 mmol) を含む DMF (10.0 mL) および H₂O (2.0 mL) の溶液中にカニューラで移した。反応混合物を 80 で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライトのベッドで濾過し、濾過した材料を酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせ、水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。酢酸エチル (cetyl acetate) 抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗液体を、30% EtOAc を含むヘキサン溶液を用いたフラッシュカラ

40

50

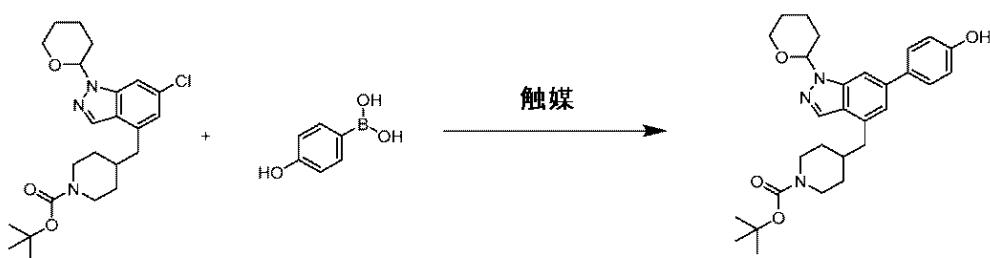
ムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル4-((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(460mg, 1.06mmol, 67%収率)。C₂₃H₃₂C₁N₃O₃の(m/z): [M+H]⁺計算値434.22、実測値434.47。

【0331】

調製法45: *tert*-ブチル4-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化117】

10



4-ヒドロキシフェニルボロン酸(195mg, 1.41mmol)を、*tert*-ブチル4-((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(410mg, 0.94mmol)を含むジオキサン(10.0mL)および水(2.0mL)の懸濁液に加えた後、リン酸カリウム(401mg, 1.88mmol)を加え、反応混合物を窒素で15分間脱気した。2'--(ジメチルアミノ)-2-ビフェニル-パラジウム(II)クロリドジノルボルニルホスフィン錯体(52mg, 0.07mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下にて100で1時間加熱した。反応混合物をRTに冷却し、次いでセライトのベッドで濾過した。水(100mL)を濾液に加え、次いで、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗液体を、50% EtOAcのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル4-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(300mg, 0.610mmol, 65%)。C₂₉H₃₇N₃O₄の(m/z): [M+H]⁺計算値492.29、実測値492.46。

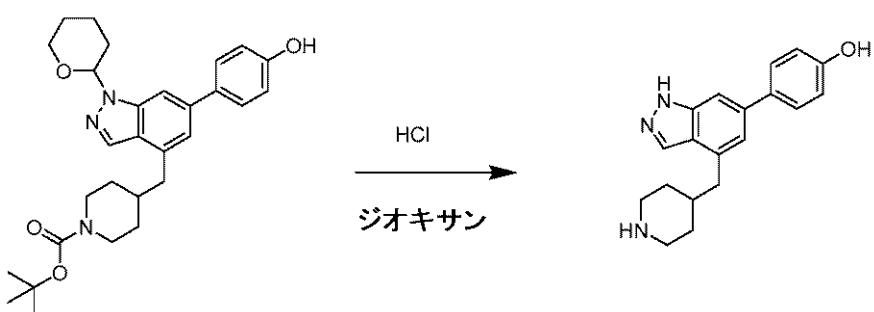
20

【0332】

調製法46: 4-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール

【化118】

30



40

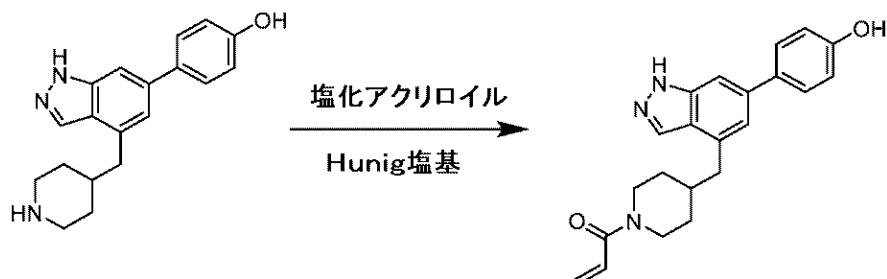
50

4.0 N HCl を含むジオキサン (10.0 mL, 40.0 mmol) を、tert-ブチル 4 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg, 0.610 mmol) を含むメタノール (2 mL) の溶液に加え、反応混合物を RT で 8 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、4 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノールを HCl 塩として得た (195 mg, 0.567 mmol, 93% 収率)。C₁₉H₂₁N₃O の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 308.18、実測値 308.10。

【0333】

実施例 14 : 1 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化119】



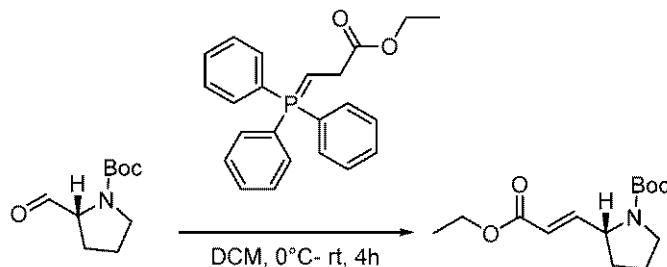
14

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.079 mL, 0.450 mmol) を、4 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール HCl 塩 (27.5 mg, 0.080 mmol) を含む DMF (0.2 mL) の溶液に 0 で加えた後、塩化アクリロイル (8.0 μL, 0.099 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 10 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C₁₈ カラムクロマトグラフィによって精製して、1 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを TFA 塩として得た (7.2 mg, 0.015 mmol, 19% 収率)。C₂₂H₂₃N₃O₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 362.19、実測値 362.1。

【0334】

調製法 47 : tert - ブチル (R, E) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化120】



エチル 3 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロパノアート (3.64 g, 10.0 mmol) を、tert - ブチル (R) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g, 10.0 mmol) を含む塩化メチレン (40 mL) の溶液に 0 で加え、

10

20

30

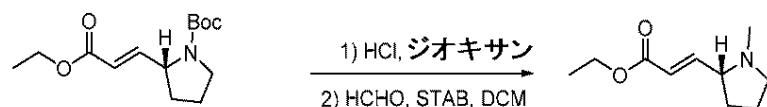
40

50

反応混合物をRTで4時間攪拌した。水(200mL)を加え、反応混合物を塩化メチレン(2×100mL)で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗液体を、5%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル(R,E)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た(1.70g, 6.31mmol, 63%収率)。

【0335】

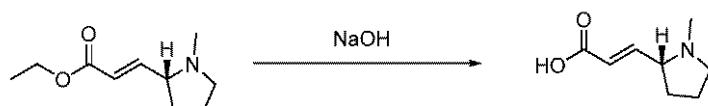
調製法48：エチル(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリラート
【化121】



4M HClを含むジオキサン(7.20mL, 28.8mmol)をTFA(10.90mL)の溶液に加え、tert-ブチル(R,E)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.70g, 6.31mmol)を含むジオキサン(40mL)の溶液にゆっくり加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、粗中間体を得た。37%ホルムアルデヒドを含む水溶液(4.19mL, 41.4mmol)を、粗中間体を含む塩化メチレン(50mL)の溶液に0で加えた後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(5.26g, 24.8mmol)を加え、反応混合物をRTで16時間攪拌した。氷水(20mL)を加え、反応混合物を塩化メチレン(2×100mL)で抽出した。塩化メチレン抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、エチル(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリラートを得た(0.900g, 4.915mmol, 78%収率)。C₁₀H₁₇NO₂の(m/z) : [M+H]⁺計算値184.14、実測値184.0。

【0336】

調製法49：(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸
【化122】



水酸化ナトリウム(294mg, 7.36mmol)を、エチル(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリラート(0.900g, 4.915mmol, 78%収率)を含む2:1 THF/水(15mL)の溶液に加え、反応混合物をRTで4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸を得た(668mg, 4.30mmol, 88%収率)。C₈H₁₃NO₂の(m/z) : [M+H]⁺計算値156.10、実測値156.26。

【0337】

実施例15：(E)-1-((S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

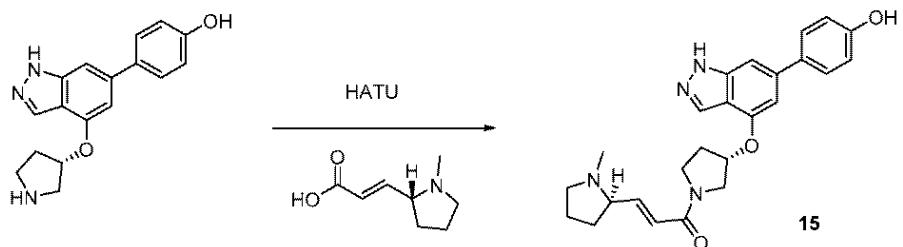
20

30

40

50

【化123】



10

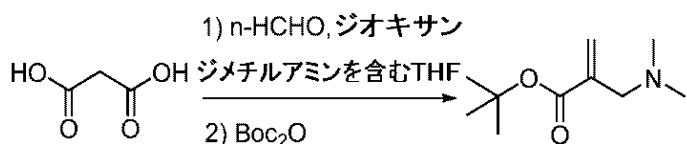
HATU (0.031 g, 0.083 mmol) を含む DMF (0.1 mL) の溶液を、(R,E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸 (14.0 mg, 0.090 mmol) に加えた後、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール塩酸塩 (0.025 g, 0.075 mmol) および DIPEA (0.065 mL, 0.375 mmol) の溶液を加え、反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して、((E)-1-((S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オンを TFA 塩として得た (7.8 mg, 0.014 mmol, 19% 収率)。C₂₅H₂₈N₄O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 433.23、実測値 433.1。

20

【0338】

調製法 50 : t_{er}t - ブチル 2 - ((ジメチルアミノ)メチル)アクリラート

【化124】



30

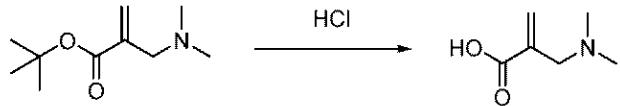
パラホルムアルデヒド (1.20 g, 43.2 mmol) を、マロン酸 (2.0 g, 19.3 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (20 mL) の溶液に加えた後、2 M ジメチルアミンを含む THF の溶液 (9.60 mL, 19.2 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を、ジエチルエーテルおよびアセトンを用いて再結晶化して、中間体を白色固体として得た。中間体白色固体を t - BuOH (100 mL) に溶解し、ジ - t_{er}t - ブチルジカルボナート (4.60 mL, 20.7 mmol) を反応混合物に加えた後、4 - ヒドロキシピロリジン (511 mg, 4.18 mmol) を加え、反応混合物を RT で 4 時間攪拌した。塩化メチレン (500 mL) を加え、反応混合物を水 (2 × 500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、2% メタノールを含む塩化メチレンを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、t_{er}t - ブチル 2 - ((ジメチルアミノ)メチル)アクリラートを得た (220 mg, 1.19 mmol, 6% 収率)。

40

【0339】

調製法 51 : 2 - ((ジメチルアミノ)メチル)アクリル酸

【化125】



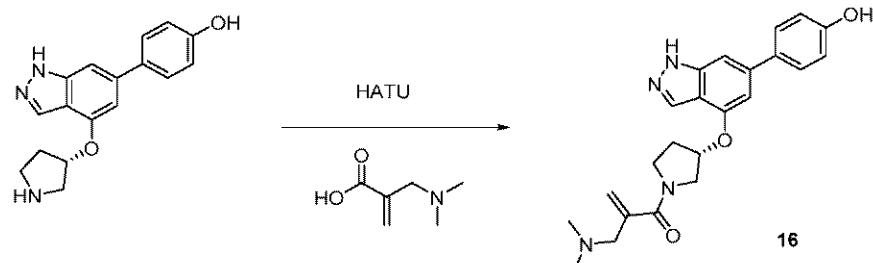
50

1 N HCl 水溶液 (5.0 mL, 5 mmol) を、tert-ブチル 2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリラート (220 mg, 1.19 mmol) に加え、反応混合物を 100 で 15 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をトルエンと共沸し、ジエチルエーテルとさらにトリチュレートして、2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリル酸を HCl 塩として得た (119 mg, 0.719 mmol, 60% 収率)。C₆H₁₁NO₂ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 130.09、実測値 130.22。

【0340】

実施例 16 : (S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(3-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化126】



10

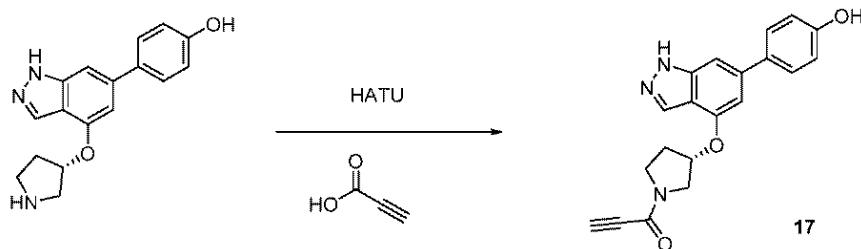
HATU (0.031 g, 0.083 mmol) を含む DMF (0.1 mL) の溶液を、2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリル酸塩酸塩 (14.9 mg, 0.090 mmol) に加えた後、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール塩酸塩 (0.025 g, 0.075 mmol) および DIP EA (0.065 mL, 0.375 mmol) の溶液を加え、反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(3-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを TFA 塩として得た (2.6 mg, 0.005 mmol, 7% 収率)。C₂₃H₂₆N₄O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 407.21、実測値 407.1。

20

【0341】

実施例 17 : (S)-1-(3-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-イン-1-オン

【化127】



30

HATU (0.031 g, 0.083 mmol) を含む DMF (0.1 mL) の溶液を、プロピオル酸 (6.0 mg, 0.090 mmol) に加えた後、(S)-4-(4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール塩酸塩 (0.025 g, 0.075 mmol) および DIP EA (0.065 mL, 0.375 mmol) の溶液を加え、反応混合物を RT で 15 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-1-(3-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-イン-1-オンを TFA 塩として得た (1.6 mg, 0.003 mmol, 4% 収率)。C₂₃H₂₆N₄O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 407.21、実測値 407.1。

40

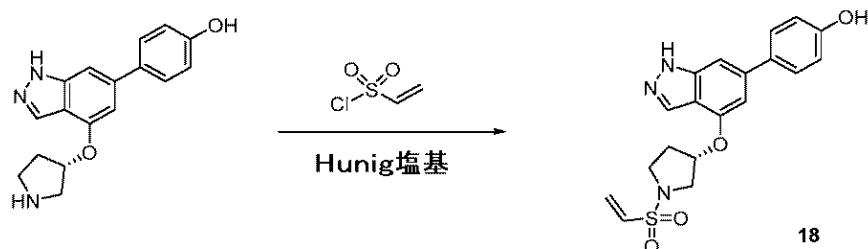
50

H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イン - 1 - オンを TFA 塩として得た (2.4 mg, 0.005 mmol, 7% 収率)。C₂₀H₁₇N₃O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 348.14、実測値 348.0。

【0342】

実施例 18 : (S) - 4 - (4 - ((1 - (ビニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール

【化 128】

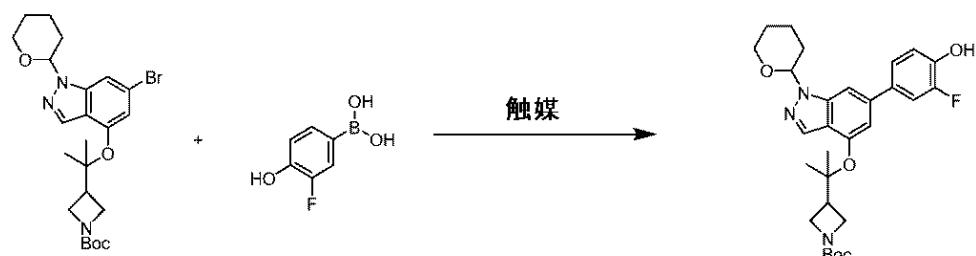


N, N - デイソプロピルエチルアミン (0.052 mL, 0.301 mmol) を、(S) - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール塩酸塩 (0.020 g, 0.060 mmol) を含む DMF (0.2 mL) の溶液に 0 で加えた後、エテンスルホニルクロリド (8.4 mL, 0.066 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 10 分間攪拌し、粗液体を、0.05% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル勾配水溶液を用いた分取スケール C18 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S) - 4 - (4 - ((1 - (ビニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールを TFA 塩として得た (8.2 mg, 0.016 mmol, 27% 収率)。C₁₉H₁₉N₃O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 386.12、実測値 386.3。

【0343】

調製法 52 : t e r t - ブチル 3 - (2 - ((6 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 129】



炭酸セシウム (6.33 g, 19.42 mmol) を、t e r t - ブチル 3 - (2 - ((6 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (3.20 g, 6.47 mmol) および 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゼンボロン酸 (1.514 g, 9.71 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (20.71 mL) および水 (5.18 mL) の溶液に加え、反応混合物を窒素で 10 分間脱気した。

【0344】

ジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (0.793 g, 0.971 mmol) を加え、反応混合物を 110 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で約 5 mL の体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、混合物を塩化メチレン (2 × 20 mL) で抽出した。塩化メチレン抽出物を

10

20

30

40

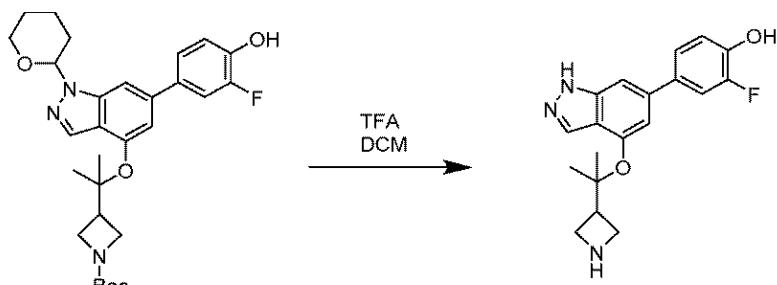
50

合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル3-(2-((6-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(2.30g, 4.38mmol, 68%収率)。C₂₉H₃₇FN₃O₅の(m/z): [M+H]⁺ 計算値526.27、実測値526.3。

〔 0 3 4 5 〕

調製法 5 3 : 4 - (4 - ((2 - アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - フルオロフェノール

【化 1 3 0 】

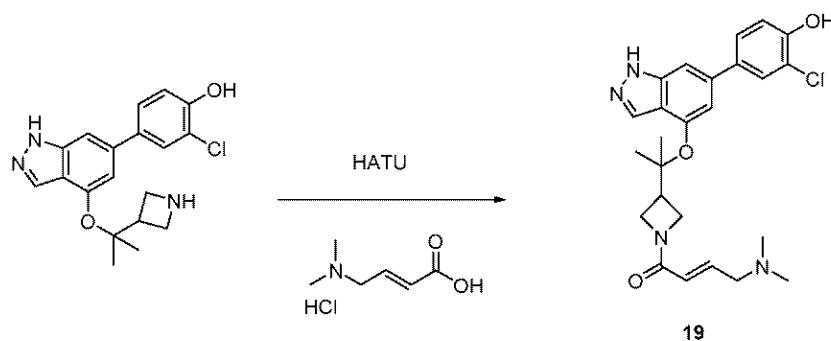


t e r t - プチル 3 - (2 - ((6 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (3 . 1 0 g, 5 . 9 0 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m l) に溶解し、T F A (1 0 m l) をゆっくり加えた。透明溶液を R T で 2 時間攪拌し、その時点 L C M S の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を濃縮して、4 - (4 - ((2 - アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - フルオロフェノールを T F A 塩として得た (1 0 0 % 収率)。C 1 9 H 2 1 F N 3 O 2 の (m / z) : [M + H] ⁺ 計算値 3 4 2 . 1 6 、実測値 3 4 2 . 3 。

【 0 3 4 6 】

実施例 19 : (E) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン

【化 1 3 1】



HATU (2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート, 2.92 g, 7.07 mmol) を、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩 (1.07 g, 6.48 mmol) を含むDMF (10 mL) の溶液に加えた。反応混合物をRTで10分間攪拌し、次いで、4-(4-((2-アゼチジン-3-イル)プロパン-2-イル)オキシ)-

10

20

30

40

50

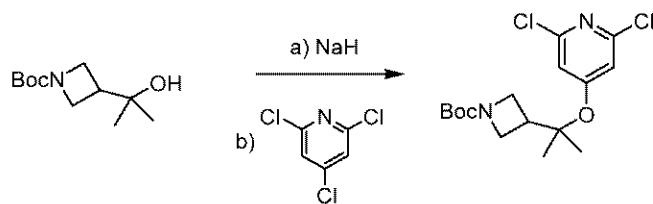
1 - H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - フルオロフェノール TFA 塩 (2 . 0 1 g , 5 . 8 9 m m o l) を加えた後、D I P E A (3 . 0 8 m l , 1 7 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を R T で 1 5 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、黄色液体を得た。粗液体を、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む勾配 2 0 - 8 0 % のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケール C 1 8 カラムクロマトグラフィによって精製して、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - (2 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) シクロブチル) ブタ - 2 - エン - 1 - オンを TFA 塩として得た (1 . 6 5 g , 3 . 6 5 m m o l , 6 1 . 9 % 収率)。C 2 5 H 3 0 F N 4 O 3 の (m / z) : [M + H] + 計算値 4 5 3 . 2 3 、実測値 4 5 3 . 3 。

10

【 0 3 4 7 】

調製法 5 4 : t e r t - ブチル 3 - (2 - ((2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (a r b o x y l a t e)

【 化 1 3 2 】



20

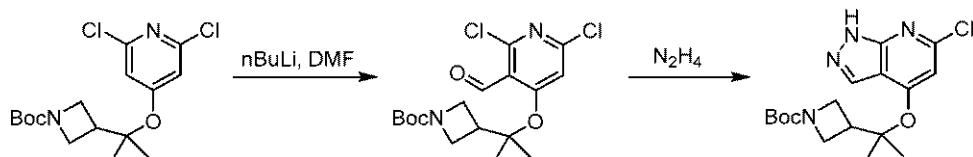
t e r t - ブチル 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (6 . 5 g , 3 0 . 2 1 m m o l) を含む D M S O (1 0 m L) の溶液を、6 0 重量 % の水素化ナトリウムを含む鉛油 (1 . 6 5 g , 4 1 . 2 0 m m o l) を含む D M S O (1 5 m L) の溶液に滴下して加え、反応混合物を R T で 1 0 分間攪拌した。2 , 4 , 6 - トリクロロピリジン (5 . 0 g , 2 7 . 6 2 m m o l) を含む D M S O (2 5 m L) の溶液を、得られた懸濁液に滴下して加え、反応混合物を 6 0 °C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗液体を得た。粗液体を、5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、t e r t - ブチル 3 - (2 - ((2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (2 . 1 0 g , 5 . 8 0 m m o l , 2 1 . 1 % 収率)。C 1 6 H 2 3 C 1 2 N 2 O 3 の (m / z) : [M + H] + 計算値 3 6 1 . 1 1 、実測値 3 6 1 . 1 1 。

30

【 0 3 4 8 】

調製法 5 5 : t e r t - ブチル 3 - (2 - ((6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 化 1 3 3 】



40

2 M の n B u L i を含むヘキサンの溶液 (3 . 0 5 m L , 6 . 1 1 m m o l) を、t e r t - ブチル 3 - (2 - ((2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 . 0 g , 5 . 5 5 m m o l) を含む T H F (4 0 m L) の溶液に - 7 8 °C で滴下して加えた。D M F (0 . 6 4 m L , 8 . 3 3 m m o l) を一度に加え、反応混合物を - 7 8 °C で 1 0 分間攪拌した。5 % 酢酸を含むジエ

50

チルエーテルを加え、混合物を水でさらに希釈した。水層を、酢酸エチル（3回）で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗中間体 *tert*-ブチル3-((2-((2,6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

【0349】

ヒドラジン水和物（1.0 mL、20.56 mmol）を、粗 *tert*-ブチル3-((2-((2,6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを含む THF（40 mL）の溶液に0で滴下して加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。トリエチルアミン（1.45 mL、10.28 mmol）を加え、反応混合物を60で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗液体を得た。粗液体を、20%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た（1.20 g, 3.27 mmol, 58.9%収率）。C₁₇H₂₃C₁N₄O₃の（m/z）：[M+H]⁺計算値367.15、実測値367.00。

10

【0350】

調製法56：*tert*-ブチル3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【化134】



30

炭酸ナトリウム（636 mg, 6.00 mmol）を、*tert*-ブチル3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート（1.1 g, 3.00 mmol）を含む4：1ジオキサン／水（15 mL）の溶液に加えた後、フェノールボロン酸（496 mg, 3.60 mmol）を加え、反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体（245 mg, 0.3 mmol）を加え、反応混合物をアルゴンで5分間さらに脱気し、反応混合物を、マイクロ波照射下にて130で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗液体を得た。粗液体を、50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た（650 mg, 1.53 mmol, 51.0%収率）。C₂₃H₂₉N₄O₄の（m/z）：[M+H]⁺計算値425.22、実測値425.21。

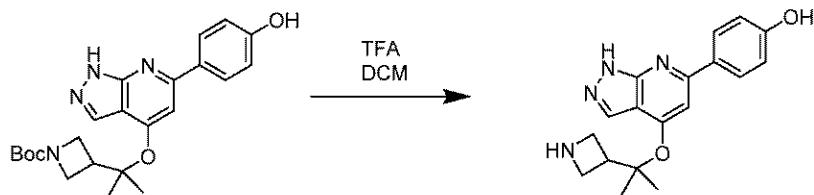
40

【0351】

調製法57：4-((4-((2-(アゼチジン-3-イル)プロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノール

50

【化135】



tert - ブチル 3 - ((2 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (630 mg , 1.48 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、 TFA (6.3 ml) をゆっくり加えた。透明溶液を RT で 4 時間攪拌し、その時点で LCMS の結果から所望の生成物の変換は良好であった。反応物を真空中で濃縮し、残渣をアセトニトリルおよびジエチルエーテルでトリチュレートして、 4 - (4 - ((2 - (アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) フェノールを TFA 塩として得た (100 % 収率) 。 C₁₈H₂₁N₄O₂ の (m / z) : [M + H]⁺ 計算値 325.17 、実測値 325.13 。

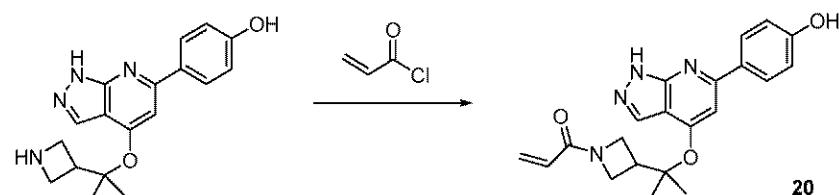
10

【0352】

実施例 20 : 1 - (3 - (2 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

20

【化136】



30

ジイソプロピルエチルアミン (0.298 ml , 1.711 mmol) を、 4 - (4 - ((2 - (アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) フェノール TFA 塩 (150 mg , 0.342 mmol) を含む DMF (3.00 ml) の溶液に 0° で加えた後、塩化アクリロイル (0.031 ml , 0.376 mmol) を加え、反応混合物を RT で 15 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、 0.05 % トリフルオロ酢酸を含む 10 - 70 % 勾配のアセトニトリルの水溶液を用いた分取スケール C₁₈カラムクロマトグラフィによって精製して、 1 - (3 - (2 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを TFA 塩として得た (80.5 mg , 0.163 mmol , 47.8 % 収率) 。 C₂₁H₂₃N₄O₃ の (m / z) : [M + H]⁺ 計算値 379.18 、実測値 379.3 。

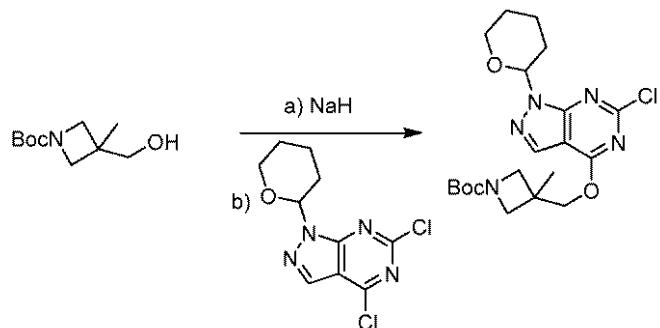
40

【0353】

調製法 58 : tert - ブチル 3 - (((6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート

50

【化137】



10

水素化ナトリウム (211 mg, 8.79 mmol) を、tert - プチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (973 mg, 4.83 mmol) を含む DMF (4.4 mL) の溶液に 0° で加え、反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を、4,6 - ジクロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン (1.20 g, 4.39 mmol) を含む DMF (4.4 mL) の溶液に 0° で滴下して加え、反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応物を、水 (1 mL) を加えてクエンチし、得られた混合物を真空中で濃縮して、薄茶色液体を得た。水 (10 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、茶色液体を得た。粗液体を、40% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッショナルクロマトグラフィによって精製して、tert - プチル 3 - ((6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (1.06 g, 4.39 mmol, 54.9% 収率)。C 20 H 29 Cl N 5 O 4 の (m/z) : [M + H] + 計算値 438.19、実測値 438.6。

20

【0354】

調製法 59 : tert - プチル 3 - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート
 【化138】

30



三塩基性リン酸カリウム (218 mg, 1.03 mmol) を、tert - プチル 3 - ((6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (150 mg, 0.343 mmol) を含む 4 : 1 ジオキサン / 水 (1.71 mL) の溶液に加えた後、3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (80.0 mg, 0.514 mmol) を加え、反応混合物を窒素で 10 分間脱気した。酢酸パラジウム (15.4 mg, 0.069 mmol) および 1,1' - ビス (ジ - t - プチルホスフィノ) フェロセン (32.5 mg, 0.069 mmol) を加え、反応混合物を 110° で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で約 5 mL の体積まで濃縮した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、40% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッショナルクロマトグラフ

40

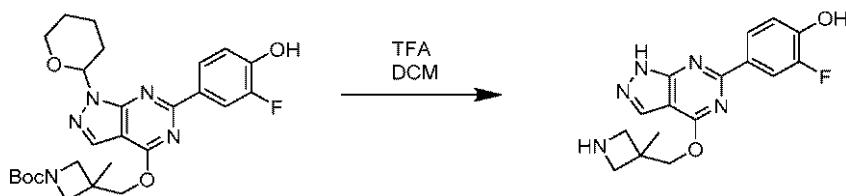
50

イによって精製して、*tert*-ブチル3-(((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを得た(65mg, 0.343mmol, 37.0%収率)。C₂₆H₃₃FN₅O₅の(m/z) : [M+H]⁺ 計算値514.25、実測値514.7。

【0355】

調製法60: 2-フルオロ-4-(4-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェノール

【化139】

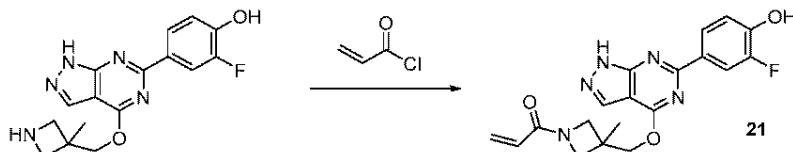


tert-ブチル3-(((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(65mg, 0.127mmol)をジクロロメタン(0.56ml)に溶解し、TFA(0.56ml)を加え、反応混合物をRTで4時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、2-フルオロ-4-(4-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェノールをTFA塩として得た(100%収率)。C₁₆H₁₇FN₅O₂の(m/z) : [M+H]⁺ 計算値330.14、実測値330.3。

【0356】

実施例21: 1-((3-((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化140】



ジイソプロピルエチルアミン(0.210ml, 1.20mmol)を、2-フルオロ-4-(4-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)フェノールTFA塩(53.2mg, 0.12mmol)を含むDMF(0.60ml)の溶液に0で加えた後、塩化アクリロイル(9.75μl, 0.120mmol)を加え、反応混合物をRTで15分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗液体を得た。粗液体を、0.05%トリフルオロ酢酸を含む10-60%勾配のアセトニトリルの水溶液を用いた分取スケールC18カラムクロマトグラフィによって精製して、1-((3-((6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンをTFA塩として得た(10.5mg, 0.120mmol, 21.7%収率)。C₁₉H₁₉FN₅O₃の(m/z) : [M+H]⁺ 計算値384.15、実測値384.3。

【0357】

調製法61: *tert*-ブチル3-(((6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラ

10

20

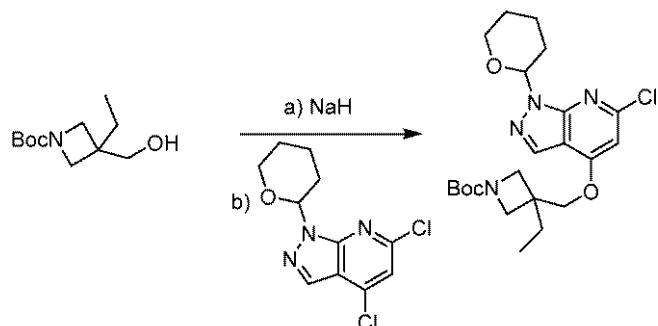
30

40

50

ン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル)
- 3 - エチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート

【化 141】



10

60重量%の水素化ナトリウムを含む鉛油 (353mg, 8.82mmol) を、tert-ブチル3-エチル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.1g, 4.85mmol) を含むDMF (10mL) の溶液に0で加え、反応混合物をRTで40分間攪拌した。4,6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.20g, 4.41mmol) を含むDMF (5mL) の溶液を0で添加し、反応混合物をRTで1時間攪拌した。反応物を、水を加えてクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させて、粗残渣を得た。粗残渣を、5%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル3-((4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-エチルアゼチジン-1-カルボキシレートを得た (900mg, 4.39mmol, 45.2%収率)。C₂₂H₃₂ClN₄O₄の(m/z): [M+H]⁺計算値451.21、実測値451.13。

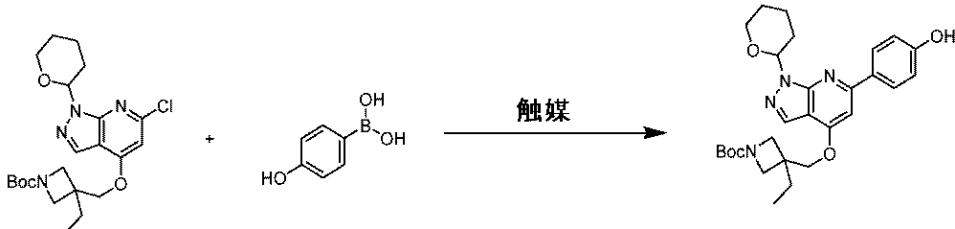
20

【0358】

調製法62: tert-ブチル3-エチル-3-((4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

30

【化 142】



40

フェノールボロン酸 (413mg, 2.99mmol) および炭酸ナトリウム (421mg, 3.98mmol) を含む水溶液 (2mL) を、tert-ブチル3-((4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-3-エチルアゼチジン-1-カルボキシレート (900mg, 1.99mmol) を含むジオキサン (8mL) の溶液に加え、反応物をアルゴンで5分間脱気した。

【0359】

ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (162mg, 0.19mmol) を加え、反応混合物をアルゴンで5分間さらに脱気し、反応混合物を110で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで

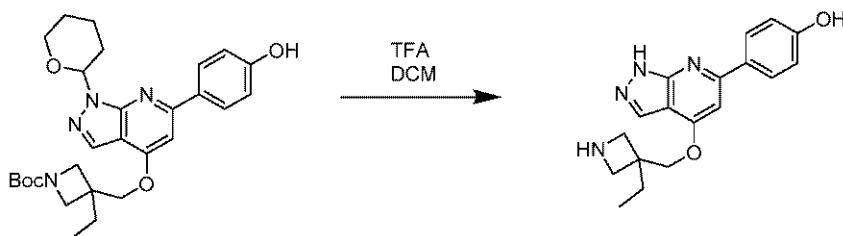
50

希釈し、セライトで濾過した。水を加え、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗液体を得た。粗液体を、30%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル3-エチル-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た(800mg, 1.57mmol, 79.0%收率)。C₂₈H₃₇N₄O₅の(m/z) : [M+H]⁺計算値509.28、実測値509.29。

【0360】

調製法63: 4-(4-((3-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノール

【化143】



10

20

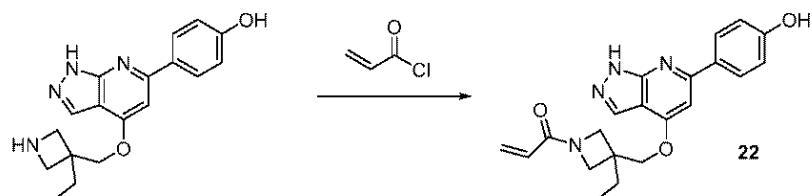
tert-ブチル3-エチル-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(800mg, 1.57mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、TFA(10ml)を0で加え、反応混合物をRTで3時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートした。粗残渣を最少量のアセトニトリルに溶解し、ジエチルエーテルを用いて沈殿させて、4-(4-((3-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノールをTFA塩として得た(287mg, 0.885mmol, 56.3%收率)。C₁₈H₂₁N₄O₂の(m/z) : [M+H]⁺計算値325.17、実測値325.07。

30

【0361】

実施例22: 1-(3-エチル-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化144】



40

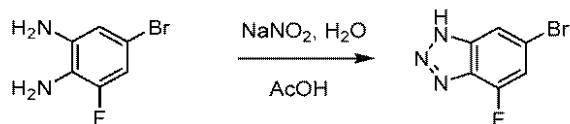
ジイソプロピルエチルアミン(0.246ml, 1.41mmol)を、4-(4-((3-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)フェノールTFA塩(124mg, 0.283mmol)を含むDMF(2.0ml)の溶液に0で加えた後、塩化アクリロイル(25μl, 0.311mmol)を加え、反応混合物をRTで15分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、0.05%トリフルオロ酢酸を含む勾配20-80%のアセトニトリル水溶液を用いた分取スケールC18カラムクロマトグラフィによって精製して、1

50

- (3-エチル-3-((4-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンをTFA塩として得た(44.8mg, 0.118mmol, 41.9%収率)。C₂₁H₂₃N₄O₃の(m/z): [M+H]⁺計算値379.18、実測値379.3。

【0362】

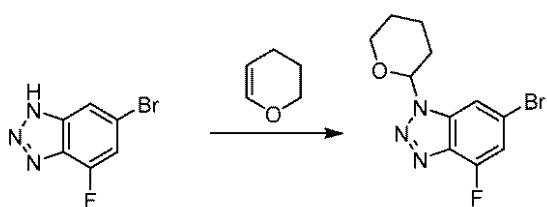
調製法64: 6-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール
【化145】



亜硝酸ナトリウム(1.85g, 26.8mmol)を含む水溶液(50mL)を、5-ブロモ-3-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(5.00g, 24.4mmol)を含む水(50mL)および酢酸(18.0mL)の溶液に加え、反応混合物をRTで15分間、次いで85°で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣に水を加えた。混合物を酢酸エチル(2×300mL)で抽出し、酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、6-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールを得た(5.0g, 23.1mmol, 94.0%収率)。C₆H₃BrFN₃の(m/z): [M-H]⁻計算値213.94、実測値213.94。

【0363】

調製法65: 6-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール
【化146】

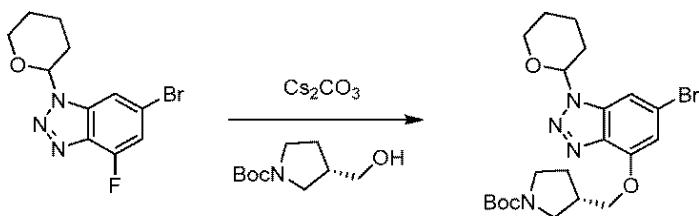


p-トルエンスルホン酸(796mg, 4.62mmol)を、6-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(5.0g, 23.1mmol)を含むテトラヒドロフラン(200mL)の溶液に加えた後、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(7.7g, 92.6mmol)を加え、反応混合物をRTで4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、10%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、6-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールを得た(3.8g, 12.7mmol, 55.4%収率)。C₁₁H₁₂BrFN₃Oの(m/z): [M+H]⁺計算値300.01、実測値300.09。

【0364】

調製法66: tert-ブチル(3S)-3-((4-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化147】

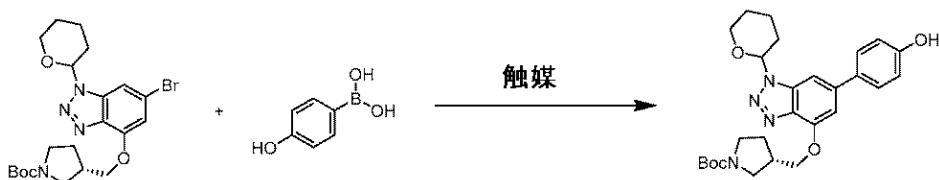


炭酸セシウム (1.50 g, 4.64 mmol) を、*tert*-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (564 mg, 2.80 mmol) を含む DMSO (15 ml) の溶液に 0 で加えた後、6-ブロモ-4-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (700 mg, 2.34 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 3 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチル (3×) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、水および塩化ナトリウムの水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル (3S)-3-((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た (500 mg, 1.04 mmol, 45.6% 収率)。C₂₁H₃₀BrN₄O₄ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 481.15、実測値 481.2。 10

【0365】

調製法 67 : *tert*-ブチル (3S)-3-((((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化148】



フェノールボロン酸 (192 mg, 1.40 mmol) を、*tert*-ブチル (3S)-3-((((6-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (450 mg, 0.93 mmol) を含むジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) の溶液に加えた後、リン酸カリウム (394 mg, 1.86 mmol) を加え、反応物をアルゴンで 15 分間脱気した。2'-(ジメチルアミノ)-2-ビフェニリル-パラジウム (II) クロリドジノルボルニルホスフィン錯体 (52 mg, 0.093 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波照射下にて 110 40 分間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。水を加え、混合物を酢酸エチル (3×) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert*-ブチル (3S)-3-((6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た (300 mg, 0.607 mmol, 65.0% 収率)。C₂₇H₃₅N₄O₅ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 495.26、実測値 495.06。 30 40

【0366】

10

20

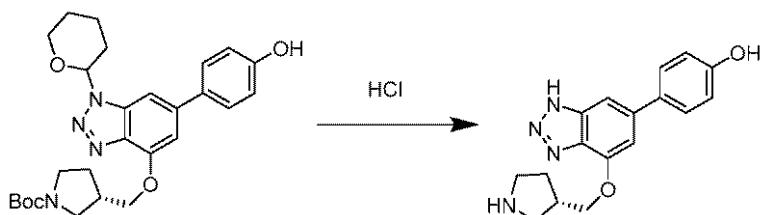
30

40

50

調製法 6 8 : (S) - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル) フェノール

【化 1 4 9】



10

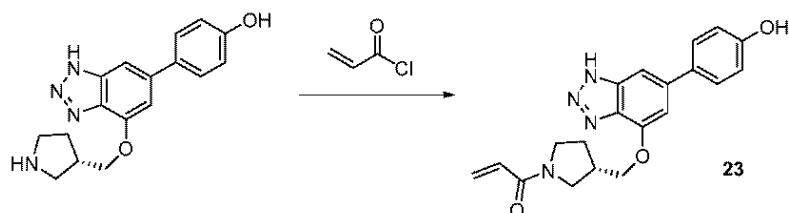
4 M 塩酸を含むジオキサン (1 0 . 0 m L , 4 0 m m o l) を、tert - ブチル ((3 S) - 3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 3 0 m g , 0 . 4 6 5 m m o l) を含むメタノール (2 m L) の溶液に加え、反応混合物を R T で 5 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、(S) - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル) フェノールを塩酸塩として得た (2 2 5 m g , 0 . 6 4 9 m m o l , 8 5 . 0 % 収率)。C 1 7 H 1 9 N 4 O 2 の (m / z) : [M + H] + 計算値 3 1 1 . 1 5 、実測値 3 1 1 . 0 6 。

20

【 0 3 6 7 】

実施例 2 3 : (S) - 1 - (3 - (((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化 1 5 0】



30

ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 8 3 m l , 0 . 4 7 5 m m o l) を、(S) - 4 - (4 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - イル) フェノール塩酸塩 (3 2 . 9 m g , 0 . 0 9 5 m m o l) を含む D M F (0 . 4 7 5 m l) の溶液に 0 で加えた後、塩化アクリロイル (7 . 7 μ l , 0 . 0 9 5 m m o l) を加え、反応混合物を R T で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、茶色液体を得た。粗液体を、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む 5 - 7 5 % 勾配のアセトニトリルの水溶液を用いた分取スケール C 1 8 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S) - 1 - (3 - ((6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを T F A 塩として得た (2 . 5 m g , 0 . 0 6 8 m m o l , 7 . 2 % 収率)。C 2 0 H 2 1 N 4 O 3 の (m / z) : [M + H] + 計算値 3 6 5 . 1 6 、実測値 3 6 5 . 1 。

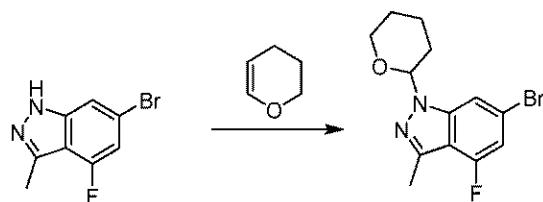
40

【 0 3 6 8 】

調製法 6 9 : 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

50

【化151】

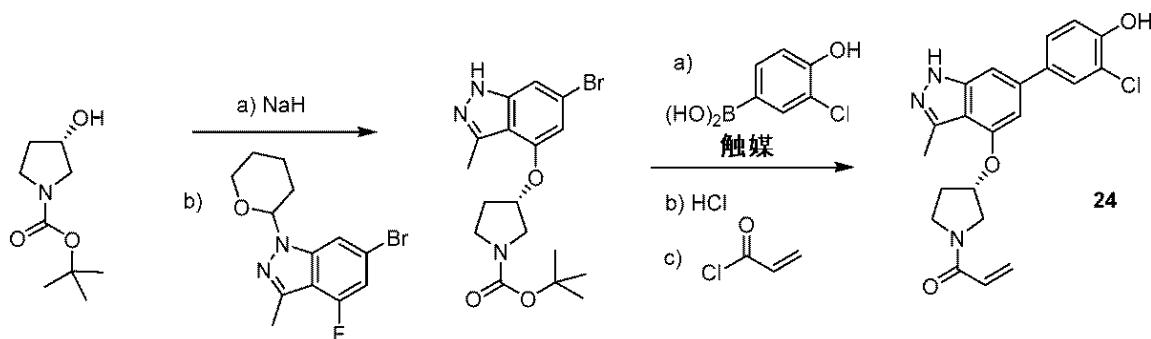


p - トルエンスルホン酸 (236 mg , 1.24 mmol) を、 6 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (2.84 g , 12.4 mmol) を含むジクロロメタン (41 mL) の溶液に加えた後、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (3.13 g , 37.2 mmol) を加え、 反応混合物を RT で 3 日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、 濾液を真空中で濃縮して、 6 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールを得た (3.3 g , 10.5 mmol , 85% 収率)。 C₁₃H₁₄BrFN₂NaO の (m/z) : [M + Na]⁺ 計算値 335.02、 実測値 335.4。

【0369】

実施例 24 : (S) - 1 - ((3 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化152】



60重量%の水素化ナトリウムを含む鉛油 (319 mg , 7.98 mmol) を、 (S) - 1 - (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン (1.3 g , 6.94 mmol) を含む DMF (16 mL) の溶液に 0 で加え、 反応混合物を RT で 20 分間攪拌した。 6 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1.00 g , 3.19 mmol) を加え、 反応混合物を RT で一晩攪拌した。反応物を、 水を加えてクエンチし、 混合物を真空中で濃縮して、 粗中間体 t e r t - プチル (3S) - 3 - ((6 - プロモ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

【0370】

3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.484 g , 2.81 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (1.19 g , 5.62 mmol) を、 粗 t e r t - プチル (3S) - 3 - ((6 - プロモ - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを含む 2 : 1 ジオキサン / 水 (9.5 mL) の溶液に加え、 反応混合物を窒素で 10 分間脱気した。 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 1 , 1' - ピフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1 , 1' - ピフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホナート、 XPhos - G3 - Palladacycle (95 mg , 0.112 mmol) を加え、 反応混合物をマイクロ波照射下にて 110 で 3 時間攪拌した。水を加

10

20

30

40

50

え、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、真空中で濃縮して、粗中間体 *tert* - ブチル (3S) - 3 - ((6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

〔 0 3 7 1 〕

4.0N HClを含むジオキサン(3.75mL, 15.0mmol)を、粗tert-ブチル(3S)-3-(6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを含むメタノール(0.5mL)の溶液に加え、反応混合物を60℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗中間体(S)-2-クロロ-4-(3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを得た。

[0 3 7 2]

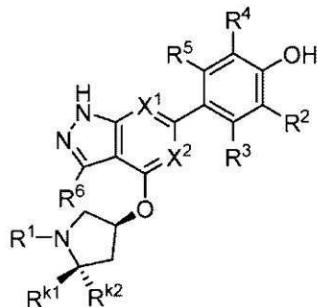
N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.59 ml, 26.3 mmol) を、粗中間体 (S)-2-クロロ-4-(3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールを含む塩化メチレン (3.75 ml) の溶液に加えた後、塩化アクリロイル (60.9 μ L, 0.750 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 0-40% 勾配のアセトニトリルの水溶液を用いた分取スケル C 18 カラムクロマトグラフィによって精製して、(S)-1-(3-((6-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを TFA 塩として得た (7.6 mg, 0.015 mmol, 0.98% 収率)。C₂₁H₂₁C₁N₃O₃ の (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 398.13、実測値 398.3。

【 0 3 7 3 】

表 1 ~ 18 の化合物を、類似の合成方法を使用して調製した。

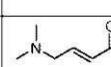
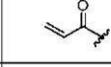
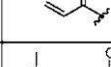
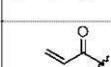
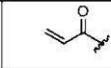
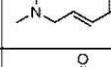
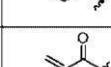
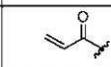
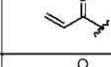
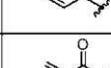
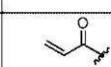
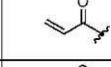
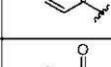
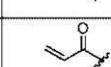
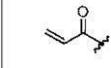
【表 1 - 1】

表 1



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
1-1		H	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.20	407
1-2		H	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350
1-3		Cl	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.1

【表 1 - 2】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
1-4		F	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.1
1-5		F	H	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368
1-6		H	H	H	H	H	N	N	H	H	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₃	352.12	352.3
1-7		H	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃	408.18	408.2
1-8		H	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.2
1-9		H	H	H	H	H	N	CH	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.1
1-10		H	H	H	H	H	CH	CH	Me	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.3
1-11		H	H	H	H	H	CH	CH	Me	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
1-12		H	H	H	H	H	CH	CH	H	Me	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364
1-13		F	F	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₄	386.11	386
1-14		F	H	F	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386
1-15		F	Cl	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₃	402.08	402
1-16		F	H	H	Me	H	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
1-17		H	F	H	H	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.0
1-18		H	F	H	F	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
1-19		F	H	H	F	H	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
1-20		H	H	H	H	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.0
1-21		H	H	H	H	NHMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
1-22		H	H	H	H	H	CH ₂ -OMe	CH	CH	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	394.15	394.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
1-23		F	H	H	H	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.0
1-24		H	H	H	H	H	N	N	Me	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.0
1-25		H	H	H	H	CHF ₂	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₃	402.11	402.0
1-26		H	H	H	H	H	N	CH	Me	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-27		F	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.2
1-28		F	H	H	H	H	CH	N	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.1
1-29		F	H	H	Me	H	CH	CH	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.1
1-30		F	H	H	F	Me	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	400.12	400.4
1-31		H	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-32		Cl	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
1-33		F	H	H	H	Me	N	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
1-34		H	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
1-35		Cl	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
1-36		F	H	H	H	Me	CH	N	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
1-37		Cl	H	H	H	Me	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.0
1-38		F	H	H	H	Me	N	N	H	H	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0
1-39		H	H	H	H	SMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	396.11	396.4
1-40		F	H	H	H	SMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O ₃ S	414.11	414.0
1-41		Cl	H	H	H	SMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S	430.08	430.0
1-42		H	H	H	H	NMe ₂	CH	CH	H	H	C ₂₂ H ₂₁ N ₄ O ₃	393.17	393.0
1-43		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₃	418.11	418.4
1-44		H	H	H	H	OMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	380.14	380.0
1-45		H	H	H	H	CN	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	375.12	375.0
1-46		Cl	H	H	H	OMe	CH	CH	H	H	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	409.08	409.0
1-47		H	H	H	H	Cl	CH	CH	H	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	384.09	384.1
1-48		H	H	H	H	Cl	CH	CH	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.8

10

20

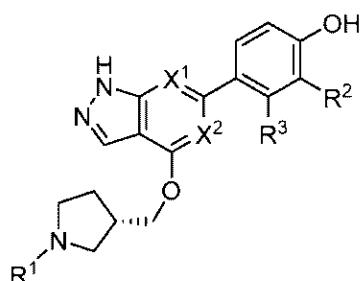
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
2-1		H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2
2-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ N ₄ O ₃ Cl	455.16	455.1
2-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.2
2-4		F	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.3
2-5		F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O ₃	382.13	382.1
2-6		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-7		H	H	N	N	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O ₃	366.13	366.0
2-8		H	H	CH	N	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-9		Cl	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₃	456.16	456.2
2-10		F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
2-11		Cl	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.1
2-12		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0
2-13		F	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃	440.19	440.3

10

20

30

40

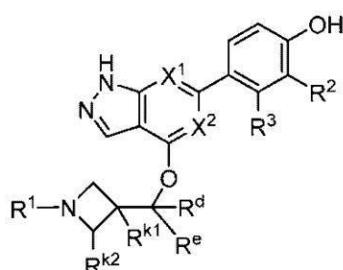
【表 2 - 2】

2-14		Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0
2-15		F	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.1
2-16		Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
2-17		F	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.1

50

【表3-1】

表3



10

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^d	R ^e	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
3-1		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.2
3-2		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.3
3-3		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.1
3-4		F	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
3-5		H	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₄ O ₃	425.18	425.1
3-6		H	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
3-7		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₃ O ₃	421.20	421.1
3-8		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.1
3-9		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	456.1
3-10		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.1

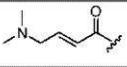
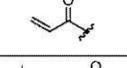
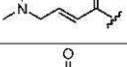
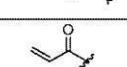
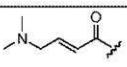
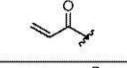
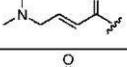
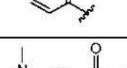
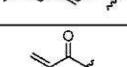
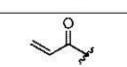
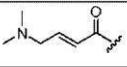
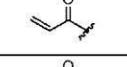
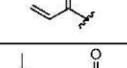
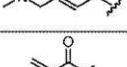
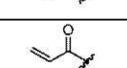
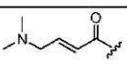
20

30

40

50

【表 3 - 2】

3-11		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.2
3-12		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₆ FN ₄ O ₃	382.13	382.1
3-13		H	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.1
3-14		H	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
3-15		Cl	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.1
3-16		Cl	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₅ O ₃	412.12	412.1
3-17		F	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.3
3-18		F	H	CH	CH	Et	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
3-19		H	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃	432.18	432.1
3-20		H	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	375.12	375.1
3-21		Cl	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₃	466.14	466.2
3-22		Cl	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	409.08	409.1
3-23		F	H	CH	CH	CN	H	H	H	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₃	393.11	393.1
3-24		H	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.0
3-25		H	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
3-26		Cl	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₅ O ₃	412.12	412.2
3-27		F	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.2
3-28		F	H	CH	CH	H	H	Me	Me	C ₂₂ H ₂₃ FN ₃ O ₃	393.15	396.3
3-29		H	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
3-30		H	H	CH	CH	H	Me	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2

10

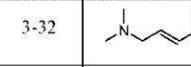
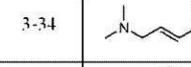
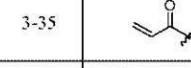
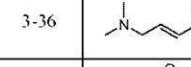
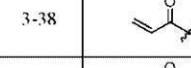
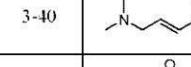
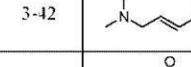
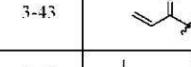
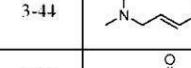
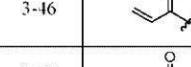
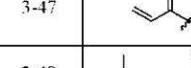
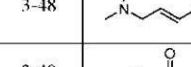
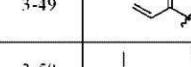
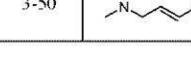
20

30

40

50

【表 3 - 3】

3-31		H	H	N	N	H	Me	H	H	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	366.13	366.1
3-32		H	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄	437.20	437.3
3-33		H	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₄	380.14	380.2
3-34		Cl	H	CH	N	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₃	442.14	442.1
3-35		Cl	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	385.08	385.0
3-36		F	H	CH	N	H	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₃	426.17	426.0
3-37		F	H	CH	N	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	369.11	369.1
3-38		Cl	H	N	N	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ₃	386.08	386.2
3-39		F	H	N	N	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₃	370.11	370.1
3-40		F	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ FN ₂ O ₃	443.17	443.1
3-41		F	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	386.11	386.2
3-42		Cl	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ ClFN ₂ O ₃	459.14	459.1
3-43		Cl	H	CH	CH	F	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₂ O ₃	402.08	402.0
3-44		H	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₃	426.17	426.2
3-45		H	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₃	370.11	370.1
3-46		H	H	N	CH	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	369.11	369.3
3-47		Cl	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₂ O ₃	403.07	403.0
3-48		F	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₃	444.16	444.0
3-49		F	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ FN ₂ O ₃	387.10	387.0
3-50		Cl	H	N	N	F	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₂ O ₃	461.13	461.1

10

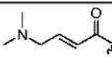
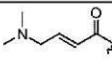
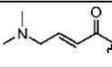
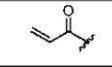
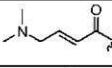
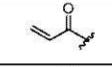
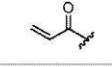
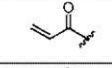
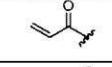
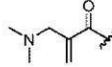
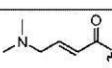
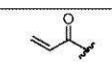
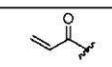
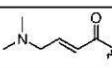
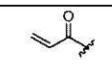
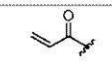
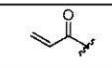
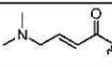
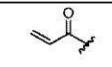
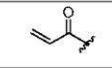
20

30

40

50

【表 3 - 4】

3-51		F	H	N	N	F	H	H	C ₂₁ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₃	445.16	445.2
3-52		Cl	H	N	CH	F	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClF ₂ N ₅ O ₃	460.13	460.1
3-53		F	H	N	CH	F	H	H	C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃	444.16	444.2
3-54		F	H	N	CH	F	H	H	C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃	387.10	387.1
3-55		H	H	CH	N	Me	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₅ O ₃	422.20	422.2
3-56		H	H	CH	N	Me	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.2
3-57		H	H	N	N	Me	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
3-58		H	H	N	CH	Me	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.2
3-59		F	H	CH	N	Me	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.3
3-60		Cl	H	N	N	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₃	443.14	443.1
3-61		H	H	CH	N	Et	H	H	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	436.21	436.1
3-62		H	H	CH	N	Et	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
3-63		H	H	N	N	Et	H	H	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	380.15	380.2
3-64		H	H	CH	N	Et	H	H	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	436.21	436.1
3-65		H	H	CH	N	Et	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
3-66		Cl	H	CH	N	Et	H	H	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₆ O ₃	413.11	413.1
3-67		F	H	N	N	Et	H	H	C ₂₀ H ₂₀ FN ₅ O ₃	398.14	398.1
3-68		Cl	H	N	CH	Et	H	H	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	470.17	470.2
3-69		Cl	H	N	CH	Et	H	H	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.2
3-70		F	H	N	CH	Et	H	H	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.2

10

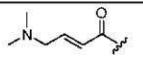
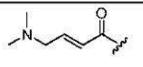
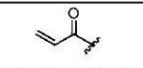
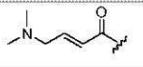
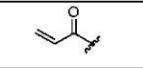
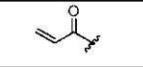
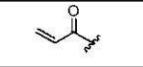
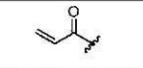
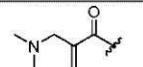
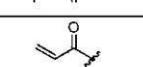
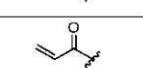
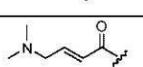
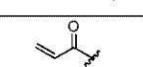
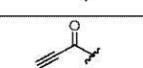
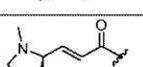
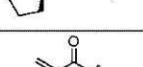
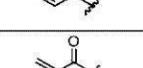
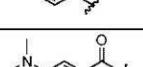
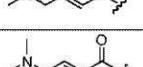
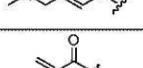
20

30

40

50

【表 3 - 5】

3-71		Cl	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	467.14	467.0
3-72		Cl	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	471.16	471.2
3-73		Cl	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	414.10	414.2
3-74		F	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₄	455.19	455.1
3-75		F	H	CH	CH	OMe	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₄	398.13	398.2
3-76		H	H	N	N	OMe	H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	382.13	382.1
3-77		H	H	N	N	H	H	H	Me	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	366.13	366.1
3-78		H	H	N	N	H	H	H	Me (S)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	366.13	366.1
3-79		H	H	N	CH	H	H	H	H	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	408.18	408.1
3-80		Cl	H	N	CH	H	H	Me	Me	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.2
3-81		F	H	N	CH	H	H	Me	Me	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
3-82		F	F	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.7
3-83		OMe	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	380.14	380.0
3-84		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	348.11	348.1
3-85		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₃ O ₃	433.20	433.1
3-86		Cl	H	N	CH	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	385.08	385.1
3-87		F	H	N	CH	H	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.1
3-88		H	H	N	N	F	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ FN ₆ O ₃	427.17	427.2
3-89		H	H	N	CH	F	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃	426.17	426.2
3-90		H	H	CH	N	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₃	369.11	369.1

10

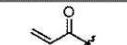
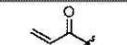
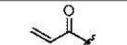
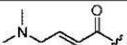
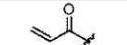
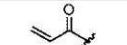
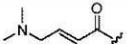
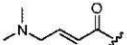
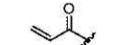
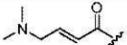
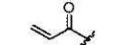
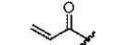
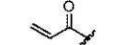
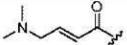
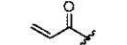
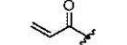
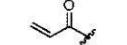
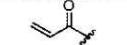
20

30

40

50

【表 3 - 6】

3-91		Cl	H	CH	N	F	H	H	H	C ₂₂ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃	460.13	460.0
3-92		Cl	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃	404.07	404.1
3-93		F	H	N	N	F	H	H	H	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃	388.10	388.1
3-94		Cl	H	N	CH	F	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₃ O ₃	403.07	403.1
3-95		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₃ H ₂₀ ClFN ₃ O ₃	456.16	456.2
3-96		F	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₃	440.19	440.2
3-97		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClFN ₃ O ₃	399.10	399.2
3-98		F	H	N	CH	Me	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₃ O ₃	383.13	383.2
3-99		Cl	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ ClFN ₃ O ₃	470.17	470.1
3-100		F	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃	454.20	454.2
3-101		F	H	CH	N	Et	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ FN ₃ O ₃	397.14	397.2
3-102		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃	433.18	433.2
3-103		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	376.12	376.2
3-104		H	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₃	377.11	377.0
3-105		H	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	376.12	376.2
3-106		F	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O ₃	451.17	451.1
3-107		Cl	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ ClFN ₃ O ₃	410.08	410.1
3-108		F	H	CH	N	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃	394.11	394.2
3-109		Cl	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₅ ClFN ₆ O ₃	411.07	411.1
3-110		F	H	N	N	CN	H	H	H	C ₁₉ H ₁₅ FN ₆ O ₃	395.10	395.1

10

20

30

40

50

【表3-7】

3-111		F	H	N	CH	CN	H	H	H	C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃	394.11	394.1
3-112		H	H	N	N	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	409.18	409.1
3-113		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃	435.22	435.1
3-114		H	H	CH	CH	H	Me	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.1
3-115		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃	433.20	433.1
3-116		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₃	449.23	449.2
3-117		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃	447.22	
3-118		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₃	449.23	449.2
3-119		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	451.21	451.1
3-120		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₅	495.24	
3-121		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅	481.22	
3-122		Cl	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	441.15	441.1
3-123		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	419.18	419.1
3-124		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃	433.20	
3-125		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃ S	479.19	479.2

10

20

30

40

50

【表3-8】

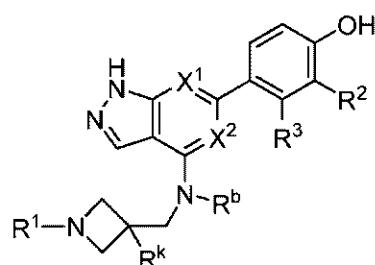
3-126		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	467.18	
3-127		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	
3-128		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	477.2
3-129		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449.20	449.1
3-130		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S	465.17	465.1
3-131		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ S	493.20	493.2
3-132		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449.20	
3-133		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄	463.21	463.2
3-134		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄	477.23	

10

20

【表4-1】

表4



30

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ^b	R ^k	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
4-1		H	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363.1

40

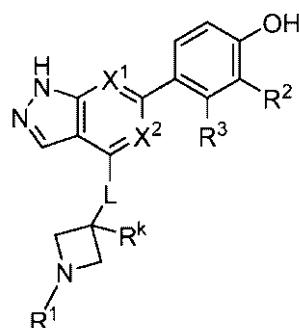
50

【表4-2】

4-2		H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363
4-3		H	H	H	H	CH	CH	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.1
4-4		Cl	H	Me	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	454.18	454.1
4-5		Cl	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	397.12	397.0
4-6		F	H	Me	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₂	438.21	438.1
4-7		F	H	Me	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₂	481.15	381.0
4-8		H	H	Me	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂	421.21	421.2

【表5-1】

表5



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^k	L	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
5-1		H	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393.17	393.4
5-2		H	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	336.11	336.2
5-3		Cl	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	427.13	427.1
5-4		Cl	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	370.07	370.1
5-5		F	H	CH	CH	H	O	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃	411.16	411.3
5-6		F	H	CH	CH	H	O	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₃	354.10	354.2

【表 5 - 2】

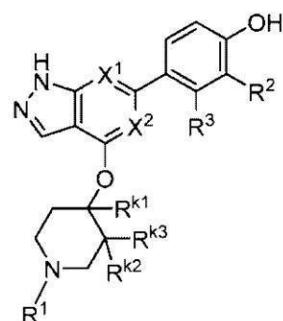
5-7		H	H	CH	CH	H	NH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	335.12	335.2
5-8		H	H	CH	CH	H	NMe	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂	406.20	406.1
5-9		H	H	CH	CH	H	NMe	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.1
5-10		H	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.1
5-11		H	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.1
5-12		H	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1
5-13		H	H	CH	CH		O	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.2
5-14		H	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	386.11	386.0
5-15		H	H	N	CH	H	O	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	337.11	337.1
5-16		Cl	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₃	477.13	477.1
5-17		F	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃	461.16	461.2
5-18		Cl	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.2
5-19		F	H	CH	CH	Me	O	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.3
5-20		H	H	N	N	H	O	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃	338.10	338.2
5-21		Cl	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₆ ClF ₂ N ₃ O ₃	420.07	420.0
5-22		F	H	CH	CH	CHF ₂	O	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	404.10	404.1
5-23		Cl	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.2
5-24		F	H	CH	CH	Me	O	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.1
5-25		H	H	CH	CH	CF ₃	O	C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃	461.16	461.2

【唐五 2】

5-26		H	H	CH	CH	CF ₃	O	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃	404.10	404.1
------	---	---	---	----	----	-----------------	---	--	--------	-------

【表 6 - 1】

表 6



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^{k3}	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
6-1		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.2
6-2		H	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
6-3		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
6-4		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.2
6-5		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.2
6-6		F	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.2
6-7		F	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
6-8		H	H	CH	CH	H	F	F	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	400.12	400.0
6-9		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.2
6-10		H	H	CH	CH	Me	H	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
6-11		H	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.0

10

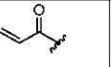
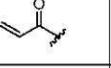
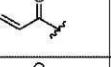
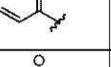
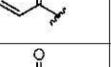
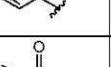
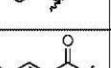
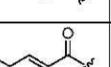
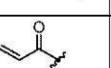
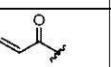
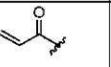
20

30

40

50

【表 6 - 2】

6-12		H	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	366.13	366.1
6-13		Cl	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.1
6-14		F	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.1
6-15		H	H	CH	N	H	H	H	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.1
6-16		F	H	CH	N	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
6-17		Cl	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.3
6-18		F	H	N	CH	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
6-19		Cl	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.2
6-20		F	H	CH	CH	H	H	H	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.1
6-21		Cl	H	CH	N	H	H	H	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
6-22		Cl	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.1
6-23		F	H	N	N	H	H	H	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0

10

20

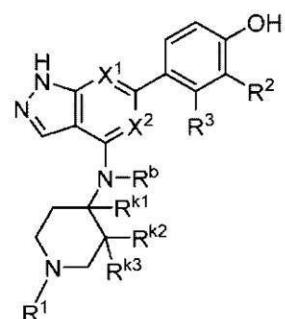
30

40

50

【表 7 - 1】

表 7



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	R ^{k1}	R ^{k2}	R ^{k3}	R ^b	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
7-1		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₂	434.22	434.2
7-2		H	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.3
7-3		H	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377
7-4		H	H	CH	CH	H	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	363.15	363
7-5		H	H	CH	CH	H	F	F	H	C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂	456.19	456.2
7-6		H	H	CH	CH	H	F	F	H	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₂	399.13	399.2
7-7		Cl	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	411.14	411.2
7-8		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₂	468.19	468.2
7-9		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂	395.16	395.1
7-10		F	H	CH	CH	H	H	H	Me	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂	395.16	395.3
7-11		Cl	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	411.13	411.2
7-12		F	H	CH	CH	Me	H	H	H	C ₂₅ H ₃₀ FN ₅ O ₂	452.21	452.2
7-13		H	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂	378.16	378.2

【表 7 - 2】

7-14		Cl	H	CH	N	Me	H	H	H	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂	412.12	412.2
------	--	----	---	----	---	----	---	---	---	---	--------	-------

10

20

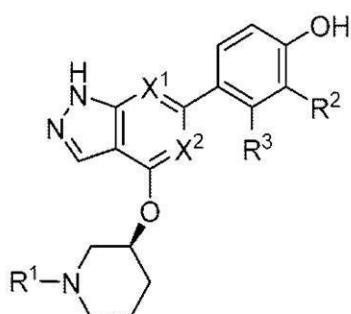
30

40

50

【表 8 - 1】

表 8



10

20

30

40

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
8-1		H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364
8-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.1
8-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.0
8-4		F	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃	439.19	439.2
8-5		F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	382.13	382.0
8-6		H	H	N	CH	C ₂₀ H ₂₀ FN ₄ O ₃	365.14	365.1
8-7		H	H	CH	N	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	365.14	365.1
8-8		F	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.0
8-9		F	H	CH	N	C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃	440.19	440.2
8-10		Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.1
8-11		F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃	383.13	383.1
8-12		Cl	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	400.09	400.2

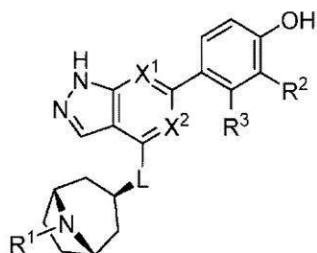
【表 8 - 2】

8-13		F	H	N	N	C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₃	384.12	384.0
8-14		Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	399.10	399.0

50

【表 9】

表 9



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	L	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
9-1		H	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	390.16	390.1
9-2		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	424.12	424.0
9-3		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	481.18	481.1
9-4		F	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃	408.15	408.1
9-5		F	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃	465.21	465.1
9-6		H	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
9-7		Cl	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	425.11	425.0
9-8		Cl	H	CH	N	O	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	482.17	482.1
9-9		H	H	CH	CH	NH	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389.17	389.2
9-10		F	H	CH	N	O	C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₃	409.14	409.0
9-11		H	H	N	N	O	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃	392.15	392.2

10

20

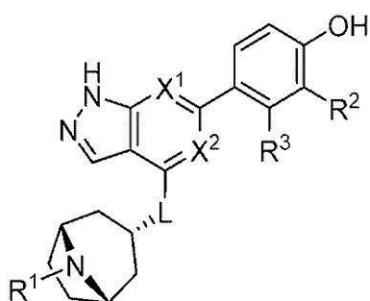
30

40

50

【表 10】

表 10



10

20

30

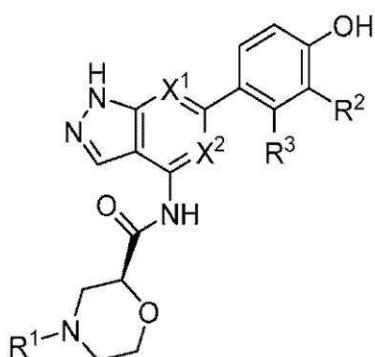
40

50

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	L	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
10-1		H	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447.22	447.2
10-2		H	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	390.16	390.2
10-3		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	481.18	481.3
10-4		Cl	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	424.12	424.2
10-5		F	H	CH	CH	O	C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃	465.21	465.2
10-6		F	H	CH	CH	O	C ₂₃ H ₂₂ FN ₃ O ₃	408.15	408.1
10-7		H	H	CH	CH	NH	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389.17	389.3

【表 11】

表 11



10

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
11-1		H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	393.12	393.1
11-2		H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	450.18	450.2

20

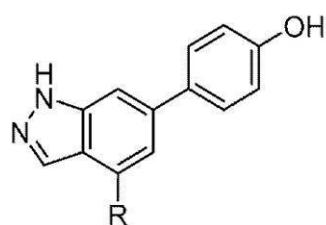
30

40

50

【表 12 - 1】

表 12



実施例番号	R	R ¹	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
12-1			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.1
12-2			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	366.10	366.2
12-3			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.2
12-4			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	380.12	380.3
12-5			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	437.18	437.2
12-6			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	380.12	380.2
12-7			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	437.18	437.2
12-8			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	412.11	412.1

10

20

30

40

50

【表 12-2】

12-9			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	412.11	412.1
12-10 (ラセミ体)			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	348.15	348.2
12-11 (ラセミ体)			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂	405.21	405.2
12-12 (ラセミ体)			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	362.16	362.3
12-13 (ラセミ体)			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	419.22	419.2
12-14			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	419.22	419.2
12-15			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377
12-16			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.2
12-17			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377.17	377.3
12-18			C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	349.14	349.2
12-19			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.20	421.3
12-20			C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.2
12-21			C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	376.14	376.4
12-22			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.1
12-23			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

12-24			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.2
12-25			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.2
12-26			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.1
12-27			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
12-28			C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃	435.22	435.2
12-29			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-30			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-31			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-32			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.1
12-33			C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378.16	378.2
12-34			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	366.10	366.1
12-35			C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	352.09	352.3

10

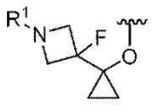
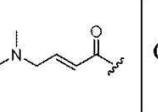
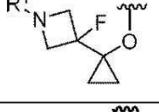
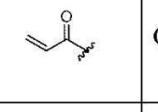
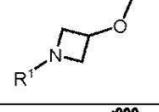
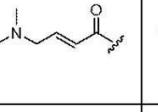
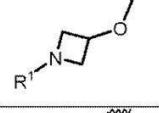
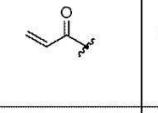
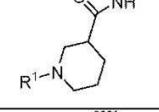
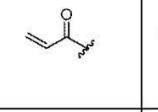
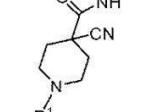
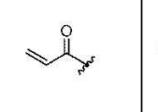
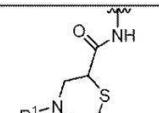
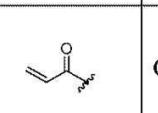
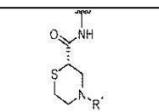
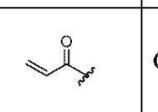
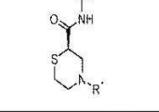
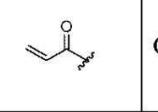
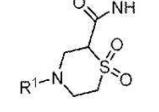
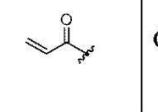
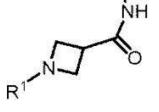
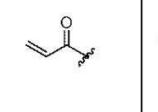
20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

12-36			C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₃	451.19	451.2
12-37			C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₃	394.13	394.2
12-38			C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃	407.18	407.3
12-39			C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	350.13	350.1
12-40			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-41			C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	416.14	416.1
12-42			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-43			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.3
12-44			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.3
12-45			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	441.09	441.1
12-46			C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	363.11	363.1

10

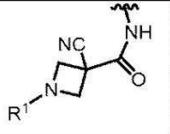
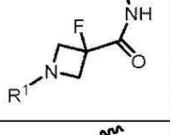
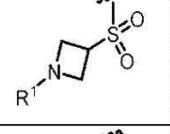
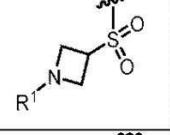
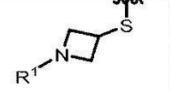
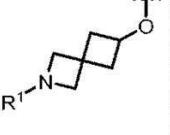
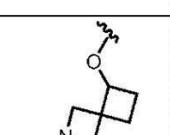
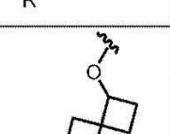
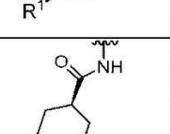
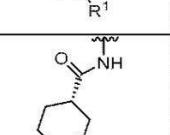
20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

12-47			C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	388.11	388.0
12-48			C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O ₃	381.10	381.0
12-49			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	441.14	441.2
12-50			C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	384.08	384.0
12-51			C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	409.15	409.3
12-52			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.2
12-53			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433.20	433.5
12-54			C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	376.14	376.5
12-55			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-56			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.0

10

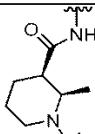
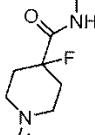
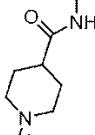
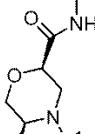
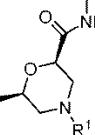
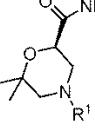
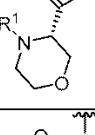
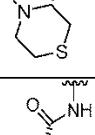
20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

12-57			C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	405.16	405.2
12-58			C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₃	409.14	409.3
12-59			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃	391.15	391.1
12-60			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407.14	407.1
12-61			C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407.14	407.1
12-62			C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄	421.16	421.1
12-63			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	393.12	393.1
12-64			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-65			C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	466.16	466.1

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 7】

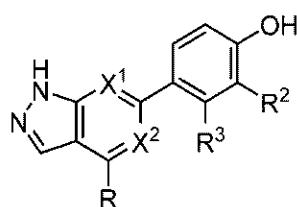
12-66			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	409.10	409.1
12-67			C ₂₃ H ₂₄ FN ₅ O ₃	438.16	438.1
12-68			C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.13	377.1
12-69			C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	363.11	363.0

10

20

【表 1 3 - 1】

表 13



実施例番号	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
13-1			Cl	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	401.06	401.1
13-2			Cl	H	CH	CH	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₄	427.09	427.0
13-3			F	H	CH	CH	C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₄	411.12	411.0
13-4			H	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	423.16	423.1
13-5			F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	441.15	441.2

30

40

50

【表 13 - 2】

13-6			Cl	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S	457.12	457.1
13-7			F	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S	384.09	384.1
13-8			Cl	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	400.07	400.1
13-9			H	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	367.10	367.0
13-10			H	H	CH	CH	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	380.15	380.2
13-11			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
13-12			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
13-13			H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.0
13-14			H	Cl	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	398.10	398.3
13-15			H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	364.14	364.5
13-16			H	H	N	N	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	378.13	378.5

10

20

30

40

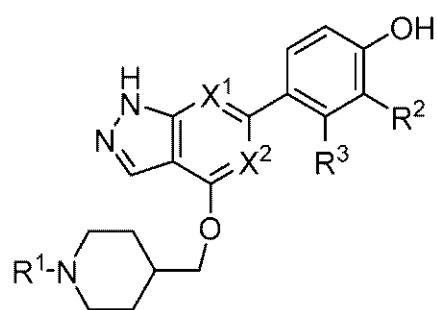
50

【表 13 - 3】

13-17			Cl	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	412.09	412.4
13-18			F	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₃	396.12	396.2
13-19			H	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄	394.12	394.1
13-20			Cl	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	428.08	428.0
13-21			F	H	CH	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₄	412.11	412.1
13-22			Cl	H	N	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄	428.08	428

【表 14 - 1】

表 14



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
14-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	412.12	412.0
14-2		H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.1

10

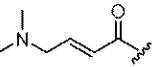
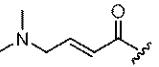
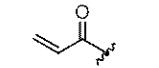
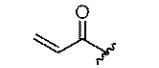
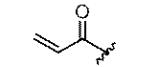
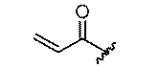
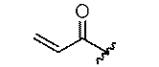
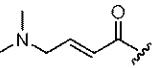
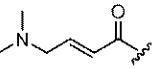
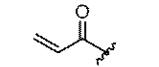
20

30

40

50

【表 14 - 2】

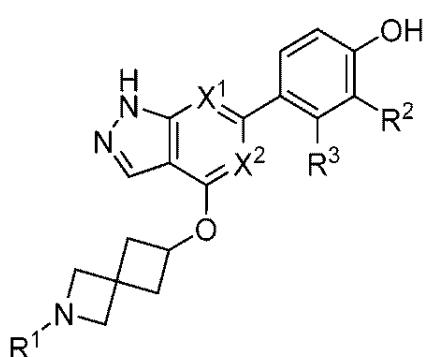
14-3		Cl	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	469.18	469.1
14-4		F	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₃	453.21	453.1
14-5		F	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₃	396.15	396.1
14-6		H	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379.15	379.1
14-7		Cl	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413.11	413.0
14-8		F	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
14-9		F	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397.14	397.1
14-10		Cl	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₃	470.17	470.1
14-11		F	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₃	454.20	454.1
14-12		H	H	N	N	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃	380.15	380.2

10

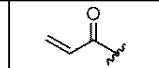
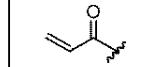
20

【表 15 - 1】

表 15



30

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
15-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	410.10	409.9
15-2		F	H	CH	CH	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₃	394.13	393.4

40

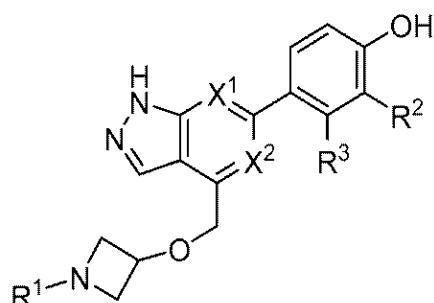
50

【表 15-2】

15-3		H	H	N	N	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃	378.13	378.1
15-4		Cl	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₇ CIN ₄ O ₃	467.16	467.1
15-5		F	H	CH	CH	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₃	451.19	451.1
15-6		H	H	CH	N	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃	434.20	434.1
15-7		H	H	CH	N	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.14	377.2
15-8		H	H	N	CH	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	377.14	377.0
15-9		Cl	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ CIN ₅ O ₃	412.09	412.2
15-10		F	H	N	N	C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₃	396.12	396.1

【表 1.6-1】

表 16



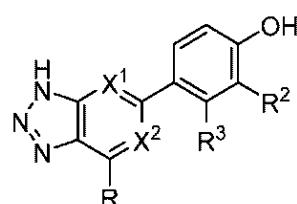
実施例番号	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
16-1		Cl	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441.15	441.2
16-2		Cl	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	384.09	384.1
16-3		F	H	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	368.12	368.2
16-4		H	H	N	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
16-5		H	H	CH	N	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0

【表 16 - 2】

16-6		H	H	CH	N	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃	408.18	408.1
16-7		F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425.18	425.2

【表 17】

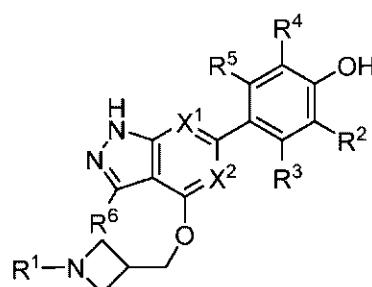
表 17



実施例番号	R	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
17-1			H	H	CH	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.0
17-2			H	H	CH	CH	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	351.12	351.2

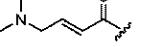
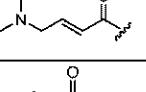
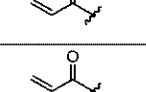
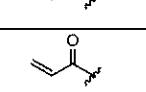
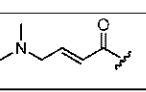
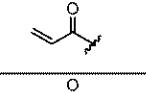
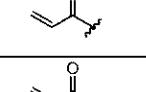
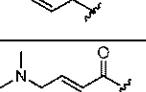
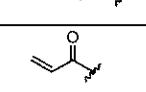
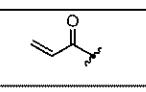
【表 18 - 1】

表 18



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	X ²	式	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺
18-1		Cl	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	455.16	455.0
18-2		H	F	H	F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.2

【表 1 8 - 2】

18-3		F	H	H	F	H	CH	CH	C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃	443.17	443.0
18-4		H	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.2	421.0
18-5		H	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃	364.14	364
18-6		Cl	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	398.10	398.0
18-7		F	H	H	H	Me	CH	CH	C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O ₃	382.13	382.0
18-8		Me	H	H	H	H	CH	CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	421.2	421.0
18-9		Me	H	H	H	H	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃	364.14	364.0
18-10		H	H	H	H	SMe	CH	CH	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	396.11	396.0
18-11		H	H	H	H	NMe ₂	CH	CH	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃	393.17	393.0
18-12		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃	475.17	475.0
18-13		H	H	H	H	CF ₃	CH	CH	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃	418.11	418.0
18-14		H	H	H	H	Cl	CH	CH	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	384.09	384.2

〔 0 3 7 4 〕

生物学的アッセイ

本開示の化合物を、以下の生物学的アッセイのうちの 1 つまたはそれを超えるアッセイにおいて特徴付けた。

〔 0 3 7 5 〕

アッセイ 1：生化学的 JAK および Tyk2 キナーゼアッセイ

4つのLanthaseScreen JAK生化学的アッセイのパネル (JAK1、2、3およびTyk2)を、通常のキナーゼ反応緩衝液 (50 mM HEPES, pH 7.5、0.01% Brij-35、10 mM MgCl₂および1 mM EGTA)に含めた。組換えGSTタグ化JAK酵素およびGFPタグ化STAT1ペプチド基質をLife Technologiesから入手した。

〔 0 3 7 6 〕

段階希釈したまたは離散的に希釈した化合物を、それらの4つのJAK酵素の各々および基質とともに、白色384ウェルマイクロプレート(Corning)において周囲温度で1時間プレインキュベートした。続いて、ATPを加えて、1%DMSOを含む10μLの総体積でキナーゼ反応を開始した。JAK1、2、3およびTyk2に対する最終的な酵素濃度は、それぞれ4.2nM、0.1nM、1nMおよび0.25nMであり；使用された対応するK_mATP濃度は、25μM、3μM、1.6μMおよび10μMであり；基質濃度は、4つすべてのアッセイについて200nMである。キナーゼ反応を周囲温度で1時間進めた後、TR-FRET希釈緩衝液(Life Technologies)中のEDTA(最終濃度10mM)およびTb-抗pSTAT1(pTyr701)抗体(Life Technologies, 最終濃度2nM)の10μL調製物を加えた。そのプレートを周囲温度で1時間インキュベートした後、EnVisionリーダー

-(Perkin Elmer)において読み出した。発光シグナル比(Emission ratio signals)(520 nm / 495 nm)を記録し、それを用いて、DMSOに基づくパーセント阻害値およびバックグラウンドコントロールを算出した。

【0377】

用量反応解析の場合、パーセント阻害のデータを化合物の濃度に対してプロットし、Prismソフトウェア(Graph Pad Software)を用いて、4パラメータのロバストな適合モデルからIC₅₀値を決定した。結果は、pIC₅₀(IC₅₀の対数に負号をつけたもの)として表され、続いてCheng-Prusoff式を用いてpKi(解離定数Kiの対数に負号をつけたもの)に変換した。

【0378】

アッセイ2：細胞JAK3効力アッセイ：Tall-1 T細胞におけるIL-2刺激pSTAT5の阻害

Tall-1ヒトT細胞株(DSMZ)におけるインターロイキン-2(IL-2)刺激STAT5リン酸化の阻害に対する試験化合物の効力を、AlphaLISAを使用して測定した。IL-2はJAK3を介してシグナル伝達するので、このアッセイによりJAK3細胞効力の尺度を提供する。

【0379】

リン酸化STAT5を、AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5(Tyr694/699)キット(PerkinElmer)によって測定した。

【0380】

Tall-1細胞株由来のヒトT細胞を、37、5%CO₂加湿恒温器において、15%熱失活ウシ胎児血清(FBS, Life Technologies)、2 mM Glutamax(Life Technologies)、25 mM HEPES(Life Technologies)、および1×Pen/Strep(Life Technologies)が補充された RPMI(Life Technologies)中で培養した。化合物をDMSOで段階希釈し、空のウェルに音響学的に分注した。アッセイ培地(10%FBS(ATCC)が補充された無フェノールレッドDMEM(Life Technologies))を分注し(4 μL/ウェル)、プレートを900 rpmで10分間振盪した。細胞を、アッセイ培地(4 μL/ウェル)中に45,000細胞/ウェルで播種し、37、5%CO₂で1時間インキュベートした後、予め加温したアッセイ培地(4 μL)中にIL-2(R&D Systems;最終濃度300 ng/ml)を30分間加えた。サイトカイン刺激の後、細胞を、1×Phos StopおよびComplete tablet(Roche)を含む6 uLの3×AlphaLISA溶解緩衝液(PerkinElmer)で溶解した。ライセートを、室温(RT)にて900 rpmで10分間振盪した。リン酸化STAT5を、pSTAT5 AlphaLISAキット(PerkinElmer)によって計測した。新たに調製したアクセプタービーズ混合物を、緑色フィルタリングした1001 ux未満の光の下でライセート(5 μL)上に分注した。プレートを900 rpmで2分間振盪し、短時間遠沈し、RTの暗所で2時間インキュベートした。ドナービーズを、緑色フィルタリングした1001 ux未満の光の下で分注した(5 μL)。プレートを900 rpmで2分間振盪し、短時間遠沈し、RTの暗所で一晩インキュベートした。ルミネセンスを、EnVisionプレートリーダー(PerkinElmer)を用いて緑色フィルタリングした1001 ux未満の光の下で689 nmでの励起および570 nmでの発光を使用して測定した。

【0381】

試験化合物のIL-2に応答する阻害性効力を測定するために、ヒトT細胞株におけるpSTAT5に結合したビーズの平均発光強度を計測した。化合物濃度に対するシグナル強度の阻害曲線の解析から、IC₅₀値を決定した。データは、pIC₅₀(負の常用対数IC₅₀)値(平均値±標準偏差)として表される。

【0382】

アッセイ3：マウス脾細胞から単離したCD4+T細胞におけるIL-2刺激pSTAT

10

20

30

40

50

5 の阻害

インターロイキン - 2 (IL - 2) 刺激 STAT5 リン酸化の阻害に対する試験化合物の効力を、AlphaLISA を用いてマウス脾細胞から単離した CD4 + T 細胞において計測した。IL - 2 は JAK3 を介してシグナルを伝達するので、このアッセイは、マウスにおける JAK3 細胞効力の尺度を提供する。

【 0383 】

リン酸化 STAT5 を、AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5 (Tyr 694 / 699) キット (PerkinElmer) によって計測した。

【 0384 】

CD4 + T 細胞を、磁性カラム (Miltnyi Biotech) におけるネガティブ選択によってマウス脾細胞から単離し、10% FBS (ATCC) が補充されたアッセイ培地 (無フェノールレッド DMEM (Life Technologies)) に再懸濁した。細胞を、アッセイ培地 (2 μ L / ウェル) 中に 50,000 細胞 / ウェルで播種した。化合物を DMSO で段階希釈し、アッセイ培地で 2 \times 最終濃度に希釈した。化合物を加え (4 μ l / ウェル) 、細胞を 37 、 5% CO₂ で 1 時間インキュベートした後、予め加温したアッセイ培地 (2 μ L) 中に IL - 2 (R & D Systems ; 最終濃度 7 ng / ml) を 30 分間加えた。サイトカイン刺激の後、細胞を、2 μ l の 5 \times AlphaLISA 溶解緩衝液 (PerkinElmer) で溶解した。ライセートを、室温 (RT) にて 900 rpm で 10 分間振盪した。リン酸化 STAT5 を、pSTAT5 AlphaLISA キット (PerkinElmer) によって計測した。新たに調製したアクセプタービーズ混合物を、緑色フィルタリングした 1001 ux 未満の光の下でライセート (5 μ l) 上に分注した。プレートを 900 rpm で 2 分間振盪し、短時間遠沈し、RT の暗所で 2 時間インキュベートした。ドナービーズを、緑色フィルタリングした 1001 ux 未満の光の下で分注した (5 μ l) 。プレートを 900 rpm で 2 分間振盪し、短時間遠沈し、RT の暗所で一晩インキュベートした。ルミネセンスを、EnVision プレートリーダー (PerkinElmer) を用いて緑色フィルタリングした 1001 ux 未満の光の下で 689 nm での励起および 570 nm での発光を使用して測定した。

【 0385 】

試験化合物の IL - 2 に応答する阻害性効力を測定するために、マウス脾細胞から単離した初代 CD4 + T 細胞における pSTAT5 に結合したビーズの平均発光強度を計測した。化合物濃度に対するシグナル強度の阻害曲線の解析から、IC₅₀ 値を決定した。データは、pIC₅₀ (負の常用対数 IC₅₀) 値 (平均値 \pm 標準偏差) として表される。

【 0386 】

化合物 1 ~ 10 、 19 、 20 、 21 、および 22 は全て、このアッセイにおいて 6.0 を超える pIC₅₀ 値を有していた。

【 0387 】

アッセイ 4 : ヒト PBMC CD4 + T 細胞における IL - 2 刺激 pSTAT5 の阻害
インターロイキン - 2 (IL - 2) 刺激 STAT5 リン酸化の阻害に対する試験化合物の効力を、フローサイトメトリーを用いてヒト末梢血単核球 (PBMC) CD4 + T 細胞において計測した。IL - 2 は JAK3 を介してシグナルを伝達するので、このアッセイは、ヒト初代細胞における JAK3 細胞効力の尺度を提供する。

【 0388 】

リン酸化 STAT5 を、フローサイトメトリーによって CD4 + T 細胞 (Becton Dickinson, Alexa Fluor 647 マウス抗ヒト STAT5 (pY694) および PE マウス抗ヒト CD4) における pSTAT5 応答を計測することによって計測する。

【 0389 】

ヒト PBMC を、フィコール勾配によってドナーから単離し、-80 で凍結した。凍結 PBMC を解凍し、37 、 5% CO₂ 加湿恒温器内において、10% 热失活ウシ胎児血清 (FBS , Life Technologies) 、 2 mM Glutamax (Lif

10

20

30

40

50

e Technologies)、25 mM HEPES (Life Technologies)、および1×Pen/Strep (Life Technologies)が補充された RPMI (Life Technologies) 中で1時間培養した。細胞を、2 ml ディープウェルプレート中に4e6 細胞 / ml (50 µl / ウェル) で播種した。化合物を DMSO で段階希釈し、アッセイ培地で 2 × 最終濃度に希釈した。化合物を加え (100 µl / ウェル)、細胞を 37 °C、5% CO₂ で1時間インキュベートした後、予め加温したアッセイ培地 (50 µL / ウェル) 中に IL-2 (R&D Systems; 最終アッセイ濃度 100 ng / ml) を 30 分間加えた。サイトカイン刺激の後、細胞を、37 °C で 10 分間固定した (Becton Dickinson)。細胞を洗浄し、Dulbeccoリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS, Life Technologies) に再懸濁した。細胞を氷冷 Perm Buffer III (Becton Dickinson) で 30 分間透過処理し、次いで、洗浄し、2% ウシ胎児血清を含む DPBS (染色緩衝液、Life Technologies) に再懸濁した。細胞を、50 倍希釈の CD4 表面マーカー (PE マウス抗ヒト CD4) および 5 倍希釈の pSTAT5 抗体 (Becton Dickinson, AlexaFluor 647 マウス抗ヒト STAT5 (pY694)) を含む染色緩衝液で 1 時間染色した。細胞を洗浄し、染色緩衝液に再懸濁後、4 °C で保存した。

【0390】

IL-2 に応答する試験化合物の阻害性効力を測定するために、ヒト PBMC における CD4+ ゲート細胞における pSTAT5 の蛍光強度の中央値を、FCS Express 6 における解析を用いた BD LSR II を用いて計測した。化合物濃度に対するシグナル強度の阻害曲線の解析から、IC₅₀ 値を決定した。データは、pIC₅₀ (負の常用対数 IC₅₀) 値 (平均値 ± 標準偏差) として表される。

【0391】

化合物 1 ~ 6、8、および 9 をこのアッセイで試験し、アッセイ 2 で得た値 (Table-1 T 細胞アッセイにおける IL-2 刺激 pSTAT5) に非常に類似する値を示した。

【0392】

アッセイ 5 : JAK 細胞傷害性アッセイ

CellTiter-Glo 発光細胞生存能 / 細胞傷害性アッセイを、通常の生育条件下的 BEAS-2B ヒト肺上皮細胞 (ATCC) において行った。

【0393】

細胞を、37 °C の 5% CO₂ 加湿恒温器内にて、10% FBS (Hyclone)、100 U / mL ベニシリン、100 µg / mL ストレプトマイシン (Life Technologies) および 2 mM Glutamax (Life Technologies) が補充された 50% DMEM / 50% F-12 培地 (Life Technologies) 中で生育した。アッセイの 1 日目に、細胞を、25 µL の培地が入った、白色 384 ウェル組織培養プレート (Corning) に 500 細胞 / ウェルの密度で播種し、恒温器内で一晩接着させた。アッセイの 2 日目に、試験化合物の用量反応物を含む 5 µL の培地を加え、37 °C で 48 時間インキュベートした。その後、30 µl の CellTiter-Glo 検出液 (Promega) を加え、オービタルシェーカー上で 5 分間混合し、さらに 10 分間インキュベートした後、EnVision リーダーにおいて読み出した。ルミネセンスシグナルを記録し、パーセント DMSO コントロール値を算出した。

【0394】

用量反応解析の場合、パーセント DMSO コントロールデータを化合物の濃度に対してプロットして、各データポイントをつなぐ線によって用量反応曲線を作成した。各曲線が 15% 阻害閾値を横断する濃度を CC₁₅ と定義する。結果は、CC₁₅ 値の対数に負号をつけたものである pCC₁₅ として表した。

【0395】

このアッセイにおいてより低い pCC₁₅ 値を示す試験化合物は、細胞傷害性を引き起こす可能性がより低いと予想される。このアッセイにおいて試験された本開示の化合物は、

10

20

30

40

50

代表的には、5から約6のpCC15値を示した。

【0396】

アッセイ6：Caco-2透過アッセイ

Caco-2透過アッセイを、試験化合物が経口投与後に腸を通過して血流に入る能力をモデル化するために行った。ヒト小腸単層の密着結合を模倣するようにデザインされた細胞単層を溶液中の試験化合物が通過する速度を測定した。

【0397】

CacoReady 24ウェルトランズウェルプレートを、ADMEcell (Alameda, CA) から入手した。化合物を、10 mM DMSO保存溶液から5 μMの濃度で2連(n=2)にて評価した。試験した化合物の受動的透過性を、頂端-基底外側(A-B)方向のP-gp輸送タンパク質を阻害するためにベラパミル(25 μM)と共にCaco-2細胞単層を使用して評価した。37、5%CO2恒温器内で実験を行った。Caco-2培養培地は、標準的な濾過D MEM、FCS 10%、L-グルタミン1%、およびPenStrep 1%からなった。基底膜アッセイプレートを、750 μLの輸送緩衝液をA-Bウェルに加えることによって調製した。CacoReady (商標)プレートを、頂端ウェルからCaco-2培地を除去して新鮮な輸送培地と置換する(200 μLにて全部で3回洗浄)ことによって調製した。次いで、ブランク培地(200 μL)を、A-Bウェルのために希釈化合物と置換した。インキュベーションを開始するために、基底プレートを恒温器から取り出し、その上に頂端部を加えた。時間ゼロ(t0)のために、頂端区分および基底区分からサンプル(40 μL)を回収した。120分後(t120)に頂端区分および基底区分からサンプルを再度回収した。全サンプルを希釈し、LC-MS/MSによる生物分析のために調製した。cm/秒で示す透過係数(Kp、A-B方向の平均+ベラパミルの見かけ上の透過)を、dQ(flu×)/(dt×領域×濃度)として計算した。

10

20

30

【0398】

このアッセイにおいて、約5×10-6 cm/秒未満のKp値は、全身曝露を最小にし、かつ結腸を標的にするのに好ましいと見なされる。約10×10-6 cm/秒未満のKp値も、全身曝露を最小にし、かつ結腸を標的にするのに十分であり得る。比較すると、全身に利用可能なJAK3阻害剤であるPF-06651600(2-プロペン-1-オン, 1-[2S,5R]-2-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-ペペリジニル])のKp値は25であった。

【0399】

インビトロアッセイの結果

実施例1～18および表1～18の化合物のすべてを、上に記載されたアッセイの1または複数において試験した。

【0400】

以下の表19において、JAK1、JAK2、JAK3、およびTYK2酵素アッセイの場合、Aは、10のpKi値(0.1 nMのKi)を表し、Bは、9～10のpKi値(1 nM～0.1 nMのKi)を表し、Cは、8～9のpKi値(10 nM～1 nMのKi)を表し、Dは、7～8のpKi値(100 nM～10 nMのKi)を表し、Eは、7またはそれ未満のpKi値(100 nMまたはそれを超えるKi)を表す。Table-1効力アッセイの場合、Aは、7.5のpIC50値(32 nMのIC50)を表し、Bは、6.7(これを含む)～7.5のpIC50値(200 nM～32 nMのIC50)を表し、Cは、6～6.7のpIC50値(1 μM～200 nMのIC50)を表す。JAK3(pKi)-JAK1(pKi)値の場合、Aは、3またはそれを超える値を表し、Bは、2.3～3の値を表し、Cは、1.8～2.3の値を表す。Cacoアッセイの場合、Aは、5×10-6 cm/秒未満の値を表し、Bは、5×10-6～10×10-6 cm/秒の値を表し、Cは、10×10-6～22×10-6 cm/秒の値を表す。

40

50

【表 19 - 1】

表 19

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
1	E	D	A	E	B	A	A
2	E	E	A	E	A	A	A
3	E	E	B	E	B	A	A
4	E	E	A	E	B	A	A
5	E	D	A	E	B	A	A
6	E	D	A	E	A	A	A
7	E	D	B	E	B	A	B
8	E	D	A	E	A	A	A
9	E		B		B	A	A
10	E	E	A	E	B	A	A
11	E	E	B	E	B	A	A
12	E	E	B	E	B	B	A
13	E	E	A	E	B	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
14	E	E	B	E	B	A	C
15	E		B		C	A	A
16	E		B		B	A	A
17	E		B		C	B	
18	E	D	B	E	A	A	C
19	E	E	A	E	B	A	A
20	E	E	A	E	A	A	A
21	E	E	A	E	B	A	B
22	E	E	A	E	B	A	A
23	E	D	A	E	B	A	A
24	E	E	B	E	A	A	A
1-1	E	D	B	E		A	
1-2	E	D	A	E	A	A	C
1-3	E		B		B	A	
1-4	E		B		C	A	
1-5	E	D	A	E	A	A	B
1-6	E		B		C	A	
1-7	E		B		C	B	
1-8	E	E	B	E	B	A	B
1-9	E		A		C	A	
1-10	E		B		C	A	
1-11	E	E	A	E	A	A	C
1-12	E		B		B	A	
1-13	E		B		B	B	A
1-14	E		A		B	A	A
1-15	E	E	A	E	B	A	A
1-16	E	D	B	E	B	B	A
1-17	E	D	B	E	A	A	A
1-18	D	D	B	E	A	B	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 3】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
1-19	E	D	B	E	B	A	A
1-20	E	D	B	E	A	B	A
1-21	E	E	B	E	B	A	A
1-22	E	D	A	E	B	A	A
1-23	D		B		A	B	A
1-24	E	E	B	E	C	A	C
1-25	E		B		B	A	C
1-26	E	E	A	E	B	A	B
1-27	E	D	A	E	B	A	
1-28	E		B		C	B	
1-29	D	D	B	E	B	B	
1-30	D		A		B	B	
1-31	E	E	A	E	B	A	
1-32	E		B		C	A	
1-33	E	E	B	E	B	A	
1-34	E	D	B	E	A	A	
1-35	D		A		A	A	
1-36	D	D	B	E	A	B	
1-37	E		B		C	A	
1-38	E	E	A	E	B	A	
1-39	E		B		B	A	B
1-40	E	E	B	E	B	B	
1-41	E	E	B	E	B	A	
1-42	E		B		C	A	B
1-43	E		A		A	A	
1-44	E	E	A	E	A	A	C
1-45	E	E	A	E	A	A	
1-46	E	E	B	E	C	A	
1-47	E	E	B	E	B	B	C

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
1-48	E		C		B	B	
2-1	D		A		C	B	
2-2	E	D	B	E	B	A	A
2-3	E	D	B	E	B	A	B
2-4	E		B		C	B	
2-5	E	D	B	E	B	A	B
2-6	E		A		C	A	C
2-7	E		B		B	A	A
2-8	E	D	B	E	B	A	A
2-9	E		B		B	B	A
2-10	E	D	B	E	A	A	A
2-11	E	E	B	E	B	A	B
2-12	E		A		C	A	C
2-13	E		B		C	B	
2-14	E		A		A	A	
2-15	E	E	A	E	B	A	C
2-16	E		B		C	A	
2-17	E	E	A	E	B	A	
3-1	E	E	B	E	A	A	A
3-2	E	E	B	E	B	A	A
3-3	E	E	B	E	A	A	B
3-4	E	D	B	E	A	A	B
3-5	D	D	B	E	A	B	A
3-6	D		A		A	A	
3-7	E	D	A	E	B	A	A
3-8	E	E	B	E	A	A	A
3-9	E		B		B	B	A
3-10	E		B		A	A	A
3-11	E	D	A	E	B	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 5】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-12	E		B		B	B	A
3-13	E	D	B	E	A	A	A
3-14	E		B		B	A	
3-15	E	E	A	E	B	A	A
3-16	E		A		B	A	A
3-17	E	D	A	E	A	A	A
3-18	E		A		B	A	A
3-19	E	E	B	E	B	A	A
3-20	E	D	B	E	B	B	A
3-21	E	E	B	E	A	A	A
3-22	E	E	A	E	B	A	A
3-23	E	D	A	E	B	A	A
3-24	E	E	B	E	B	A	A
3-25	E		C		B	B	A
3-26	E		B		B	A	A
3-27	E	E	A	E	B	A	A
3-28	E		A		A	A	B
3-29	E		B		A	A	A
3-30	E	D	A	E	B	A	A
3-31	E	E	A	E	B	A	B
3-32	E	E	B	E	A	A	A
3-33	E	E	B	E	B	B	A
3-34	E	E	A	E	B	A	A
3-35	E	E	B	E	A	A	A
3-36	E	E	A	E	B	A	A
3-37	E	D	A	E	A	A	A
3-38	E	E	A	E	B	A	A
3-39	E	E	A	E	B	A	A
3-40	B	D	A	E	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 6】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1	Caco K _p 10 ⁻⁶ (pKi) cm/sec
3-41	B	C	B	E	A	B	A
3-42	B	D	B	E	A	B	A
3-43	E	D	B	E	A	A	A
3-44	D	D	B	E	A	B	A
3-45	E	E	B	E	A	A	A
3-46	E	E	A	E	A	A	A
3-47	E	D	B	E	A	B	A
3-48	D	D	A	E	A	A	A
3-49	E	D	B	E	A	B	A
3-50	E	E	B	E	B	A	A
3-51	E	E	B	E	C	A	A
3-52	E	E	B	E	B	A	A
3-53	E	E	B	E	B	A	A
3-54	E	E	B	E	A	A	A
3-55	E	E	A	E	B	A	A
3-56	E	D	A	E	A	A	A
3-57	E	E	A	E	B	A	A
3-58	E	E	A	E	B	A	A
3-59	E	D	B	E	A	B	A
3-60	E	E	A	E	B	A	
3-61	E	D	A	E	A	A	A
3-62	E	D	B	E	A	A	A
3-63	E	E	A	E	B	A	A
3-64	E	D	A	E	A	A	A
3-65	E	D	B	E	A	A	A
3-66	E	E	B	E	A	A	A
3-67	E	E	B	E	B	A	A
3-68	D	E	B	E	C	B	A
3-69	E	E	A	E	B	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 7】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-70	E	E	A	E	B	A	A
3-71	E	E	A	E	A	A	A
3-72	E	E	B	E	A	A	A
3-73	E	E	A	E	A	A	A
3-74	E	E	A	E	A	A	A
3-75	E	E	B	E	A	A	A
3-76	E		A		B	A	A
3-77	E	E	A	E	B	A	A
3-78	E	E	B	E	B	A	A
3-79	E	E	B	E	B	A	
3-80	E	E	A	E	B	A	A
3-81	E	E	A	E	A	A	A
3-82	D		A		A	B	A
3-83	E	E	A	E	A	A	B
3-84	E		A		B	A	
3-85	E	D	A	E	A	A	A
3-86	E	E	A	E	B	A	
3-87	E	E	B	E	B	A	
3-88	E	E	B	E	B	A	
3-89	E	E	A	E	B	A	
3-90	D		A		A	B	
3-91	D	D	A	E	A	A	
3-92	E	E	A	E	A	A	
3-93	E	E	A	E	A	A	
3-94	E	E	A	E	A	A	
3-95	E	E	A	E	A	A	
3-96	E	E	B	E	B	A	
3-97	E	E	B	E	A	B	
3-98	E	E	A	E	B	A	

10

20

30

40

50

【表 19 - 8】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-99	E	E	A	E	A	A	
3-100	E	E	B	E	A	A	
3-101	E	D	A	E	A	A	
3-102	E	E	B	E	B	A	
3-103	E	D	A	E	A	A	
3-104	E	E	A	E	A	A	
3-105	E	D	A	E	A	A	
3-106	E	E	B	E	B	A	
3-107	E	E	A	E	A	A	
3-108	E	D	A	E	A	A	
3-109	E	E	B	E	B	A	
3-110	E	E	B	E	B	A	
3-111	E	E	B	E	C	A	
3-112	E	E	B	E	B	A	A
3-113	E	D	A	E	A	A	A
3-114	E	E	B	E	A	A	
3-115	E	B	B	E	B	A	A
3-116	E	D	B	E	B	B	
3-117	E	D	B	E	B	B	
3-118	E	E	B	E	A	A	
3-119	E	D	A	E	B	B	A
3-120	E	D	A	E	B	A	A
3-121	E	D	B	E	B	A	A
3-122	E	D	A	E	A	A	
3-123	E		A		C	A	
3-124	E		B		B	A	
3-125	E	E	B	E	B	A	
3-126	E	D	A	E	C	A	
3-127	E	D	A	E	B	A	

10

20

30

40

50

【表 19 - 9】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
3-128	E	B	A	E	B	A	
3-129	E		B		C	A	A
3-130	E		B		B	A	A
3-131	E	B	B	E	A	B	
3-132	E	E	B	E	C	A	
3-133	E	D	A	E	C	A	
3-134	E		B		B	A	
4-1	E	E	B	E	B	A	A
4-2	D	D	B	E	B	B	A
4-3	E		B		B	B	A
4-4	E	E	A	E	B	A	A
4-5	E	E	B	E	A	A	A
4-6	E	E	B	E	B	A	A
4-7	E	E	C	E	B	B	A
4-8	E		B		B	B	
5-1	E		B		C	A	
5-2	E	E	B	E	B	A	A
5-3	E	E	A	E	A	A	A
5-4	E	E	B	E	A	A	A
5-5	E	D	A	E	B	A	A
5-6	E	E	B	E	B	A	A
5-7	E	D	A	E	B	A	A
5-8	E		B		C	A	
5-9	E		B		C	A	A
5-10	E		B		B	A	A
5-11	E		B		B	A	A
5-12	E	E	B	E	B	A	A
5-13	E		B		B	B	A
5-14	E	E	A	E	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 10】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
5-15	E		A		B	A	A
5-16	E	6	A	E	A	A	A
5-17	E	E	B	E	A	A	A
5-18	E	E	A	E	A	A	A
5-19	E	E	B	E	B	A	A
5-20	E		B		C	A	
5-21	E	E	B	E	A	A	
5-22	E	E	B	E	B	A	
5-23	E	E	B	E	B	A	
5-24	E		B		B	A	
5-25	E		B		A	A	
5-26	E		B		C	B	
6-1	D		A		B	B	
6-2	D	D	A	E	A	B	C
6-3	E	D	B	E	A	A	C
6-4	E	D	A	E	B	A	A
6-5	E		B		A	A	A
6-6	E	D	B	E	A	A	A
6-7	E		B		A	A	B
6-8	D		A		A	B	
6-9	E		B		B	A	A
6-10	E	D	B	E	A	A	C
6-11	E		A		B	A	B
6-12	E		B		B	A	A
6-13	E	D	B	E	A	B	A
6-14	D		A		A	B	B
6-15	E	D	B	E	B	A	B
6-16	E	D	B	E	B	A	A
6-17	E	E	A	E	B	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 11】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
6-18	E	E	A	E	B	A	B
6-19	D		B		B	B	
6-20	D	C	B	E	B	B	A
6-21	D	D	B	E	B	B	
6-22	E		B		C	A	
6-23	E		B		C	A	
7-1	E		B		C	A	
7-2	E	D	B	E	A	A	A
7-3	E	E	B	E	B	A	C
7-4	D	C	B	E	A	B	C
7-5	D		B		B	C	
7-6	D		A		A	B	
7-7	E	D	B	E	B	A	A
7-8	E	E	A	E	B	A	A
7-9	E	D	A	E	A	A	A
7-10	E	D	B	E	B	A	C
7-11	E	D	A	E	A	A	
7-12	E	D	B	E	B	A	
7-13	E	D	A	E	A	A	
7-14	E	D	B	E	A	B	
8-1	E	D	B	E	A	B	C
8-2	E	D	B	E	B	A	A
8-3	E	D	B	E	A	A	A
8-4	E	D	B	E	B	B	A
8-5	E	D	A	E	A	A	A
8-6	E		B		B	A	B
8-7	E	D	B	E	B	A	B
8-8	E		A		B	A	B
8-9	E		B		C	B	

10

20

30

40

50

【表 19 - 12】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
8-10	D		A		A	A	
8-11	D	D	A	E	A	B	
8-12	E		B		C	A	
8-13	E		B		C	A	
8-14	E	E	A	E	B	A	C
9-1	E	D	A	E	A	A	C
9-2	E	E	B	E	A	A	B
9-3	E		B		C	C	
9-4	E	C	A	E	A	A	C
9-5	D		B		C	C	
9-6	E		B		A	A	C
9-7	E		A		B	A	
9-8	D		B		C	C	
9-9	D	C	A	D	A	B	
9-10	E		B		A	A	C
9-11	E		A		B	A	C
10-1	D		A		B	B	A
10-2	D	C	A	D	A	B	C
10-3	D		B		B	B	
10-4	E	D	B	E	B	A	A
10-5	D		B		B	C	
10-6	D		B		A	B	
10-7	E	D	B	E	B	A	B
11-1	E		B		A	A	A
11-2	E		B		C	A	
12-1	E	D	B	E	B	A	
12-2	E		B		B	B	
12-3	D		B		C	B	
12-4	E	E	B	E	B	A	B

10

20

30

40

50

【表 19 - 13】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
12-5	E		B		B	B	
12-6	D		B		B	B	
12-7	D		B		C	C	
12-8	E		B		C	A	A
12-9	E		B		C	A	A
12-10	E		C		B	B	
12-11	E		B		C	A	
12-12	E		B		B	A	
12-13	E		B		C	A	
12-14	E		B		C	C	
12-15	E		B		B	B	
12-16	D	C	B	E	A	B	
12-17	D	C	A	E	A	B	
12-18	D		A		B	B	
12-19	E		A		C	A	
12-20	E	D	B	E	A	A	B
12-21	E		B		A	B	A
12-22	E		B		C	A	A
12-23	E		B		B	A	B
12-24	E		B		C	A	A
12-25	E		B		C	B	A
12-26	E	D	B	E	C	B	
12-27	E	D	A	E	A	A	C
12-28	E	C	A	E	B	A	C
12-29	E	D	B	E	A	A	C
12-30	E	C	A	E	A	A	C
12-31	E	C	A	E	B	A	C
12-32	E	D	A	E	A	A	C
12-33	E	E	B	E	B	A	A

10

20

30

40

50

【表 19 - 14】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
12-34	E	E	B	E	A	B	A
12-35	E	E	B	E	B	B	A
12-36	D	E	A	E	A	A	A
12-37	D		B		B	B	A
12-38	E	E	A	E	B	A	A
12-39	E	E	B	E	A	A	B
12-40	E		B		C	B	A
12-41	E	E	B	E	A	A	A
12-42	E	D	B	E	B	B	A
12-43	E	D	A	E	A	A	A
12-44	E	D	A	E	B	A	A
12-45	E	E	A	E	C	A	A
12-46	E	D	A	E	B	A	A
12-47	E	E	B	E	B	A	A
12-48	E	E	B	E	A	A	A
12-49	E	E	B	E	C	A	
12-50	E	E	A	E	B	A	
12-51	D	D	A	E	B	A	
12-52	D		B		C	B	
12-53	E	C	B	E	A	B	
12-54	E	D	B	E	A	B	
12-55	E		A		B	A	
12-56	E		A		B	A	
12-57	E	D	B	E	B	A	
12-58	E	D	A	E	B	A	
12-59	E		A		B	A	
12-60	E	E	B	E	B	A	
12-61	E	E	A	E	B	A	
12-62	E		A		B	A	

10

20

30

40

50

【表 19 - 15】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
12-63	E	E	B	E	B	A	
12-64	E	E	A	E	A	A	
12-65	E	E	B	E	C	A	
12-66	E	E	B	E	B	A	
12-67	E	E	B	E	B	A	
12-68	E	E	B	E	C	A	
12-69	E		A		B	A	
13-1	E	E	B	E	B	A	A
13-2	E	E	B	E	A	A	A
13-3	E		A		A	A	A
13-4	E	D	A	E	B	A	
13-5	E	D	A	E	B	A	
13-6	E	E	A	E	A	A	
13-7	E	D	A	E	B	A	
13-8	E	E	B	E	A	A	
13-9	E	E	B	E	B	A	
13-10	E	E	B	E	B	A	
13-11	E	E	A	E	A	A	C
13-12	E	E	B	E	B	A	C
13-13	E	E	B	E	C	A	C
13-14	E	D	A	E	A	A	
13-15	E	D	B	E	B	A	
13-16	E	E	B	E	B	A	C
13-17	E		A		B	A	
13-18	E		B		B	A	
13-19	E	E	A	E	B	A	
13-20	E	E	B	E	B	B	
13-21	E	D	B	E	A	B	
13-22	E	E	B	E	B	A	

10

20

30

40

50

【表 19 - 16】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
14-1	E	E	B	E	A	A	A
14-2	E	E	A	E	B	A	A
14-3	E		B		B	B	
14-4	D		B		B	B	
14-5	D		B		A	B	
14-6	D		A		A	B	
14-7	D		A		A	B	
14-8	D		A		A	B	
14-9	E	E	B	E	B	A	
14-10	D		B		C	C	
14-11	D		B		C	B	
14-12	E	E	B	E	C	A	
15-1	E	E	B	E	A	A	A
15-2	D	D	A	E	A	B	A
15-3	E	E	A	E	A	A	A
15-4	E		A		B	A	
15-5	D	D	B	E	B	B	
15-6	D		A		C	B	
15-7	E	D	B	E	A	B	
15-8	D		B		B	B	
15-9	E	E	A	E	B	A	
15-10	E	E	A	E	A	A	
16-1	E	E	A	E	B	A	A
16-2	E	E	A	E	A	A	A
16-3	E	E	B	E	A	A	A
16-4	E		B		B	A	A
16-5	E	E	A	E	A	A	A
16-6	E	E	B	E	C	A	
16-7	E	E	A	E	B	A	

10

20

30

40

50

【表 19 - 17】

実施例番号	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 (pIC ₅₀)	JAK3 (pKi)- JAK1 (pKi)	Caco K _p 10 ⁻⁶ cm/sec
17-1	E	E	B	E	B	A	A
17-2	E		A		C	A	A
18-1	E	D	B	E	A	B	A
18-2	D		A		A	C	
18-3	D	D	A	E	A	B	
18-4	D		A		B	B	
18-5	D		B		A	B	
18-6	D		B		A	B	
18-7	D		B		A	C	
18-8	E	E	B	E	B	A	
18-9	E	E	A	E	A	A	
18-10	E	D	A	E	B	A	
18-11	E		B		C	A	
18-12	D	D	B	E	B	B	
18-13	E	D	A	E	A	A	
18-14	E		B		B	A	

10

20

30

【0401】

アッセイ 7：マウスにおける結腸および血漿の薬物動態学

6 匹の雄 B a l b / c マウスに、10 mg / kg の化合物を含む 1 % H P M C + 0 . 1 % T w e e n - 8 0 を P O 投与によって投与した。投与 0 . 5 、 2 、 および 6 時間後に、動物を麻酔し、心穿刺によって末期血液サンプルを回収した後、結腸内容物および結腸組織を回収した。

【0402】

血液サンプルを K₂ E D T A に回収し、遠心分離 (4 で 1 2 0 0 0 r p m) によって血漿に処理されるまで氷上で保存した。血漿サンプルをクラスター チューブに移し、ドライアイス上に置いた後にフリーザーで保存した。各動物由来の結腸内容物を、各末期採血時点で回収した。結腸組織を、生理食塩水で流し、パッティングして乾燥させた。結腸内容物および結腸組織を、0 . 1 % ギ酸を含む滅菌水を 9 : 1 (水 : 組織、v / w) で使用してホモジナイズした。ホモジナイズした組織および結腸内容物をクラスター チューブに移し、ドライアイス上に置いた後にフリーザーで保存した。全サンプルを、分析標準に対して L C / M S / M S を使用することによって分析した。

40

【0403】

化合物の複合薬物動態パラメータを、P h o e n i x W i n N o n l i n V e r s i o n 6 (C e r t a r a , S t . L o u i s , M O) および 2 動物 / 時点由来の平均値を使用したノンコンパートメント解析によって判定した。定量限界未満 (B Q L) の血漿濃度について、測定可能な最低濃度または B L O Q (定量下限未満) を使用した。

50

【0404】

結腸対血漿比を、結腸AUCの血漿AUCに対する比として測定した。化合物1、2、3、4、6、7、8、21、および22は、約1250を超える結腸対血漿比を示した。化合物9、5、19、および20は、約200を超える結腸対血漿比を示した。

【0405】

対照的に、基準化合物(PF-06651600、全身に利用可能なJAK3阻害剤)2-プロペン-1-オン、1-[(2S,5R)-2-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-ペペリジニル]は、結腸対血漿比2.8を示した。

【0406】

アッセイ8：オキサゾロン誘発大腸炎のマウスモデル

オキサゾロン誘発大腸炎は、ヒト潰瘍性大腸炎と組織学的類似点を有する実験モデルである(Heillerら、Immunology, 2002, 17, 629-638)。Harlanから入手した成体BALB/Cマウスをこのアッセイにおいて使用した。1日目に、動物をイソフルランで軽く麻酔し、肩の間の毛を慎重に除去した後、オキサゾロン(4%、150μL、4:1アセトン：オリーブ油製剤)またはビヒクル溶液を、皮膚感作のためにゆっくり塗布した。皮膚感作の7日後に、マウスをおよそ6時間絶食させた後、ケタミン/キシラジン注射で麻酔し、オキサゾロン溶液で満たされた3.5-Fカテーテルが備え付けられた1mL注射器を慎重にマウスの結腸に約4cm挿入した。挿入後、50μLのオキサゾロン溶液(0.8%、1:1エタノール：水製剤)を結腸に非常にゆっくりと注入した(注射ポンプを用いて30秒間にわたって)。オキサゾロンの直腸内(IR)チャレンジの前日から、薬物処置(PO、QD、BID、またはTID)またはビヒクルを開始した。オキサゾロンの直腸内チャレンジの2日後に、各マウスについての処置に対して盲検化された実験者が、基準スコア：便の硬さスコア(0、正常；2、緩い；4、下痢)、総出血スコア(0、なし；2、血液混じり；4、あり)；複合便スコアエンドポイント=便の硬さスコア+便血液スコアに従って疾患を評価した。

10

20

【0407】

選択された化合物をこのアッセイにおいて試験した。このモデルにおける有効性は、ビヒクルで処置された動物のスコアと比べたときの複合便スコアエンドポイントの統計的に有意な減少によって証明される。

30

【0408】

化合物1、2、3、4、5、6、7、8、3~11、5~10、19、15~1、3~55、3~34、15~3、21、3~80、3~81、3~72、および3~57は、3mg/kg(PO、BID)の用量のオキサゾロンモデルにおいて、ビヒクルで処置された動物と比べて複合便スコアエンドポイントの統計学的に有意な減少を示した。化合物3~113および3~74は、1および10mg/kgのみ(PO、BID)の用量のオキサゾロンモデルにおいて、ビヒクルで処置された動物と比べて複合便スコアエンドポイントの統計学的に有意な減少を示した。

【0409】

アッセイ9：マウス脾臓ナチュラルキラー(NK)細胞における免疫抑制効果

40

マウス脾臓細胞の枯渇は、免疫抑制の実験モデルである(Kudlacek et al., Am. J. of Transplantation, 2004, 4, 51-57)。選択された化合物を、オキサゾロン誘発大腸炎モデル(アッセイ8)において使用されたものと同じ処置パラダイムに従ってマウス脾臓細胞モデルにおいて評価した。

【0410】

Harlanから入手した成体雄BALB/Cマウスをこの研究に使用した。試験化合物およびポジティブコントロールとしてのJAK3共有結合性阻害剤標準2-プロペン-1-オン、1-[(2S,5R)-2-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-ペペリジニル](30mg/kg, BID)を3日間、ナイーブマウスに経口的に投与した。最後の投与の最大4時間後に脾臓を摘出し、細胞サブ

50

タイプ染色 (cell subtype staining) のために直ちに破碎した。フローサイトメーターにおいて同時に複数のサブタイプの%解析を可能にするために、固定の前に、CD19 (FITC; B細胞)、CD3e (PE; 汎T細胞) およびCD49e (APC; NK細胞)に対するフルオロフォア標識抗体を、各動物由来の脾細胞サンプルとインキュベートした。各動物の総脾臓細胞数を、Scepter TM 2.0 手持ち型自動細胞計数器によって計測した。

【0411】

リンパ球のサブタイプ集団（例えば、脾臓のB、TおよびNK細胞）の絶対数を、各動物の各サブタイプのパーセンテージに総脾臓細胞を掛けることによって算出した。1元配置ANOVAおよびFisherの LSD 事後検定を用いて、ビヒクル群および試験化合物群の脾臓リンパ球数を比較した。レベルを $p < 0.05$ に設定した。データを、各群に対して、平均値 \pm SEMとして示した。

10

【0412】

ポジティブコントロールである PF - 06651600 (全身に利用可能なJAK3阻害剤 (2-プロペン-1-オン, 1-[(2S,5R)-2-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-ピペリジニル]) (30 mg / kg PO, BID) は、脾臓NK細胞数を有意に減少させた。脾臓NK細胞数は、300 mg / kg (試験された最高用量) に至るまで、(PO, BID) 投与の化合物1によって影響されなかった。脾臓NK細胞数は、100 mg / kg (試験された最高用量) に至るまで、(PO, BID) 投与の化合物4、6、および8によって影響されなかった。脾臓NK細胞数は、85 mg / kg (試験された最高用量) に至るまで、(PO, BID) 投与の化合物3によって影響されなかった。脾臓NK細胞数は、30 mg / kg (試験された最高用量) に至るまで、(PO, BID) 投与の化合物2によって影響されなかった。脾臓NK細胞数は、80 mg / kg (試験された最高用量) に至るまで、(PO, BID) 投与の化合物5によって影響されなかった。いずれの試験化合物を用いた場合も、BおよびT細胞集団に対して処置の効果は観測されなかった。

20

【0413】

アッセイ10：全身標的関与アッセイ：胸腺におけるIL-2誘発性pSTAT5誘発のマウスモデル

IL-2は、過敏性腸疾患 (IBD; Guan and Zhang. Mediators Inflamm, 2017; 4810258) などの胃腸疾患の病態生理学の根底にある重要なサイトカインである。IL-2は、細胞表面レセプターに結合してヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーのメンバー、特にJAK3を活性化し、次いで、STAT5をリン酸化し、引き続いてさらなる転写経路を活性化する。このモデルでは、ある用量のIL-2をマウスに全身送達させてSTAT5のリン酸化 (pSTAT5) を誘導し、次いで、エンドポイントとして計測した。ビヒクル処置；IL-2チャレンジしたコントロール動物と比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さないこのアッセイで試験した化合物は、全身活性の欠如を示す。

30

【0414】

Harlanから入手した成体雄Balb/Cマウスをこのアッセイで使用した。動物に、研究前日の午後、次いで研究日の午前中に試験化合物を経口胃管栄養法 (PO、単回用量研究については10または30 mg / kg ; 用量応答研究については10 ~ 60 mg / kg) によって投与する。第2のPO用量の投与2時間後に、マウスに、100 μlの適切な用量のIL-2 (IL-2バッヂに応じて全部で1 ~ 5 μg / マウス; R&D Systems) を、腹腔内 (i.p.) 注射した。IL-2傷害の90 ~ 120分後、胸腺サンプルを採取した。胸腺中のリン酸化STAT5 (pSTAT5) レベルを、AlphalISA (AlphaLISA (登録商標) SureFire (登録商標) Ultra (商標) p-STAT5 (Tyr694/699) HV (高体積) を使用して測定した。このモデルにおける活性は、IL-2チャレンジの1.5 ~ 2時間後の処置マウスの胸腺内のpSTAT5の存在レベルの有意な阻害を欠くことによって証明される。

40

50

【0415】

化合物6および7を10mg/kgで試験し、ビヒクル処置；IL-2チャレンジしたコントロール動物と比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さなかったので、全身活性の欠如が証明された。化合物1を10、30、60、および100mg/kgで試験し、ビヒクルと比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さなかった。化合物2を10、30、および60mg/kgで試験し、ビヒクルと比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さなかった。化合物3を30および100mg/kgで試験し、ビヒクルと比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さなかった。化合物8、5、および4を30mg/kgで試験し、ビヒクルと比較してIL-2誘発性pSTAT5の有意な阻害を示さなかった。

10

【0416】

対照的に、基準化合物（PF-06651600、全身に利用可能なJAK3阻害剤）2-プロペン-1-オン、1-[（2S,5R）-2-メチル-5-（7H-ビロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ）-1-ペペリジニル]は、10、30、および50mg/kgでの胸腺におけるpSTAT5誘発の有意な阻害を示し、それにより全身活性が証明された。

【0417】

結晶構造

ヒトJAK3にそれぞれ結合した化合物1、3、および4の共結晶構造を得た。化合物1、化合物3、および化合物4についての錯体構造の分解能は、それぞれ、2.73、2.80、および2.64であった。いずれの場合にも、リガンドは、ATP結合部位で結合することが認められた。3.5未満のドナー原子およびアクセプター原子の距離に基づいて、すなわち、Glu903、Leu905、およびPhe968の主鎖原子ならびにGlu871の側鎖原子への各リガンドの4つの特異的水素結合が同定された。化合物1においてAsp912の側鎖原子へのさらなる水素結合が同定された。特に注目すべきことは、ヒンジ領域のすぐ後ろに存在するJAK3のCys909にリガンドがそれぞれ共有結合することである。システイン残基のS-H部分は、ミカエル付加反応が起きる。結晶構造における共有結合性の相互作用の結果が認められたことにより、JAK3に対するこれらの各リガンドの不可逆な結合性が確認される。

20

【0418】

本発明は、その特定の態様または実施形態を参照して説明してきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更が行われ得、等価物で置換され得ることが当業者によって理解される。さらに、適用される特許法および規則によって認められる限りにおいて、本明細書に引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、各文書が個別に参照により本明細書中に援用されるのと同程度に、その全体が参照により本明細書に援用される。

30

40

50

【図面】

【図 1】

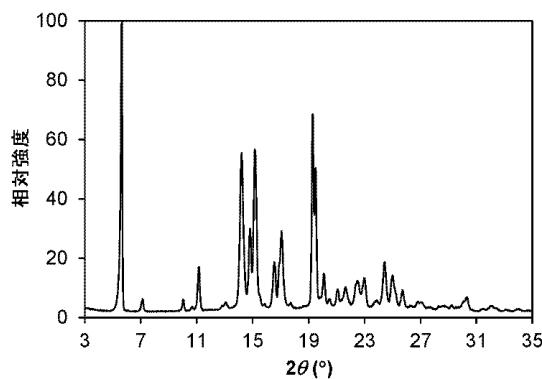


FIG. 1

【図 2】

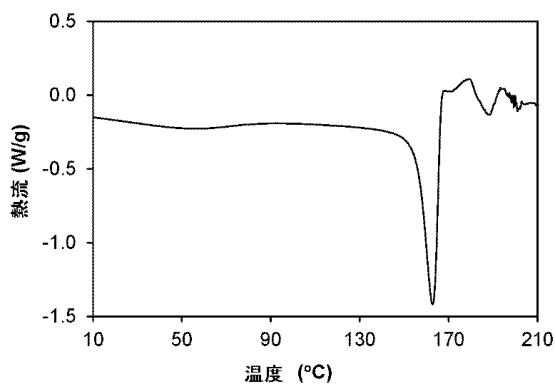


FIG. 2

【図 3】

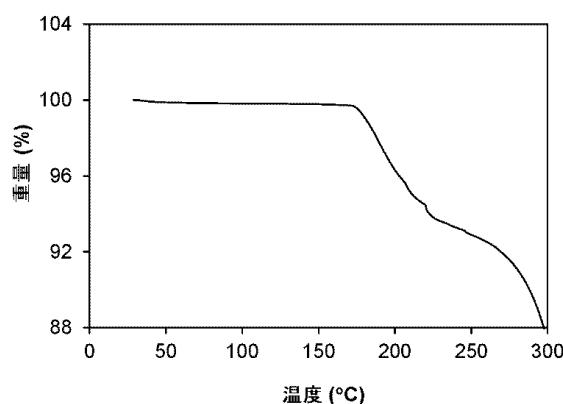


FIG. 3

【図 4】

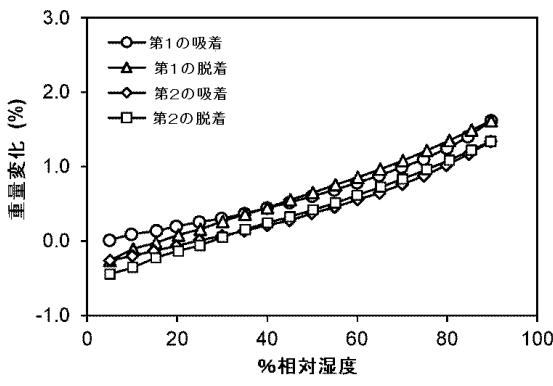


FIG. 4

10

20

30

40

50

【図 5】

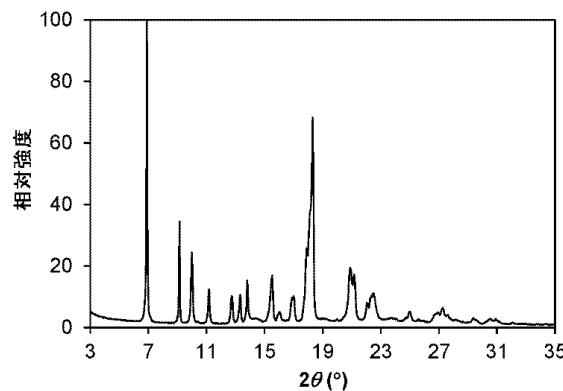


FIG. 5

【図 6】

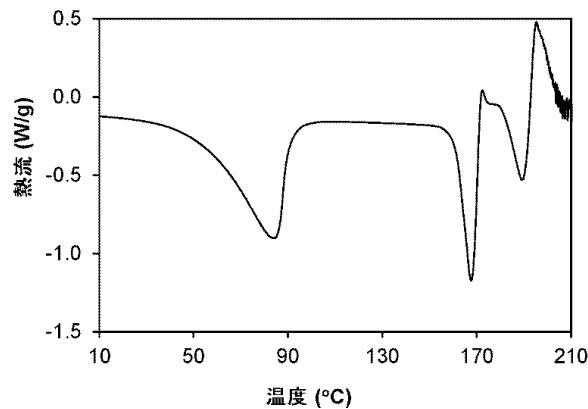


FIG. 6

【図 7】

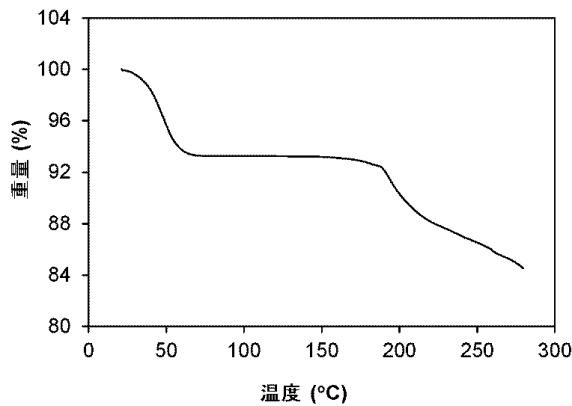


FIG. 7

【図 8】

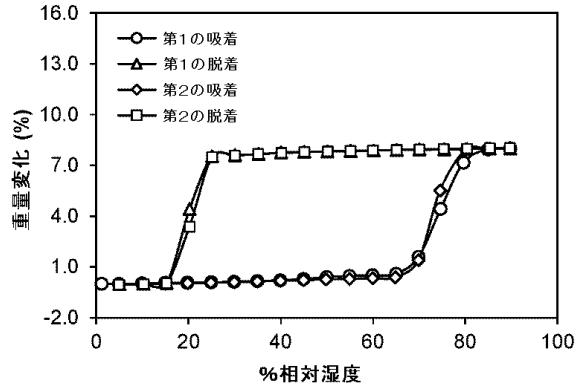


FIG. 8

10

20

30

40

50

【図 9】

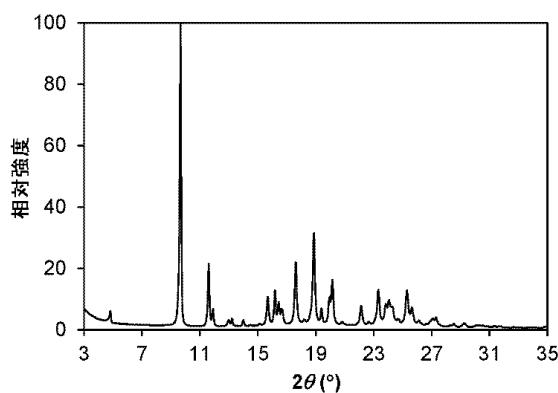


FIG. 9

【図 10】

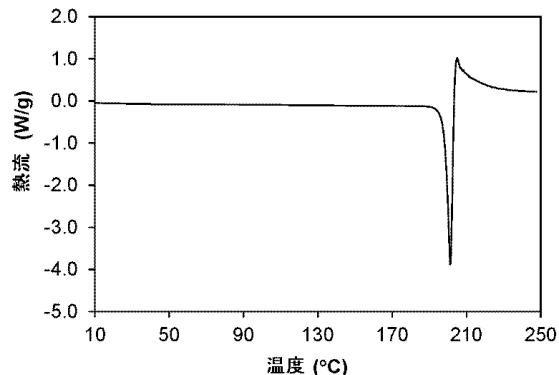


FIG. 10

【図 11】

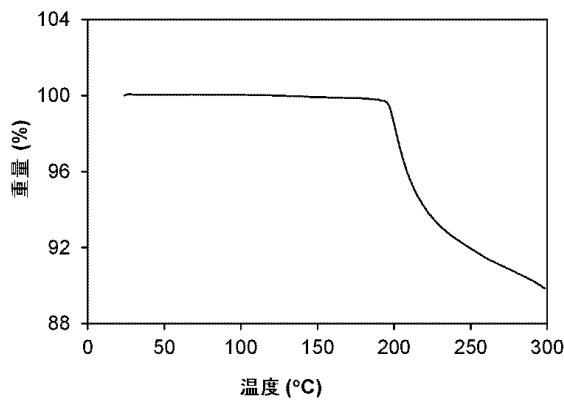


FIG. 11

【図 12】

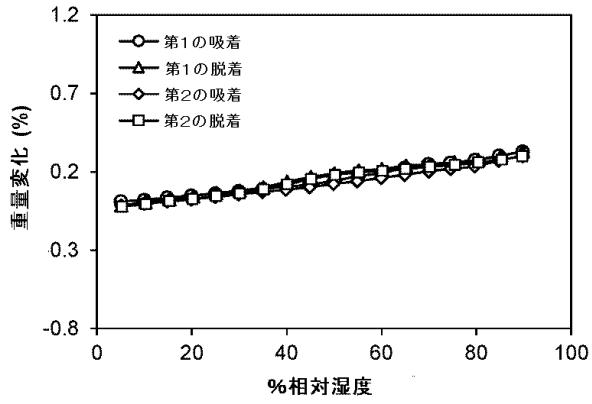


FIG. 12

20

30

40

50

【図 1 3】

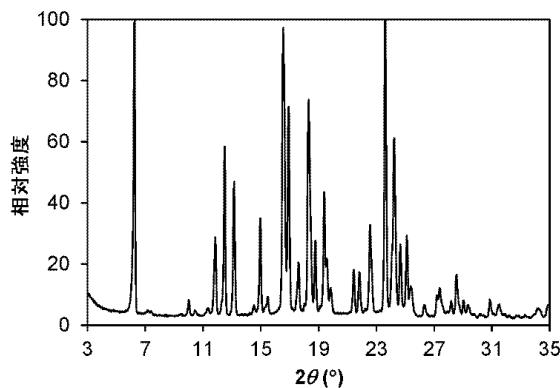


FIG. 13

【図 1 4】

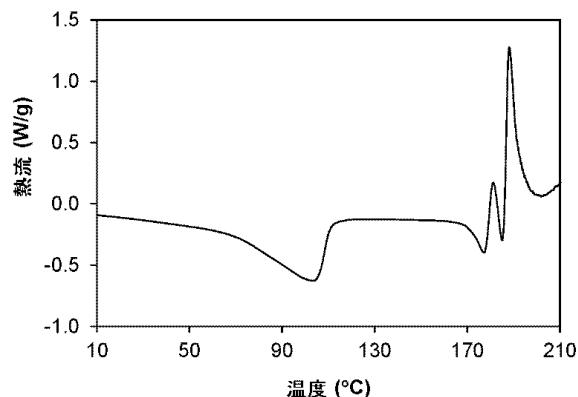


FIG. 14

【図 1 5】

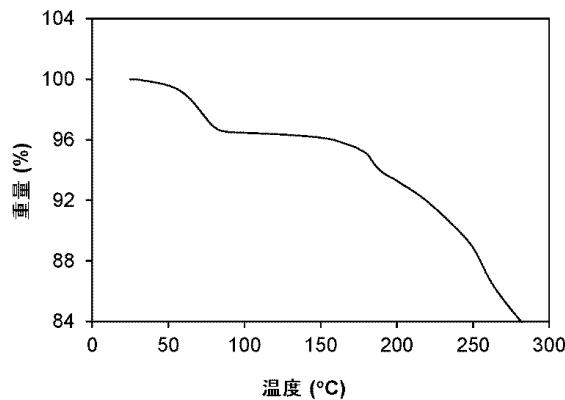


FIG. 15

【図 1 6】

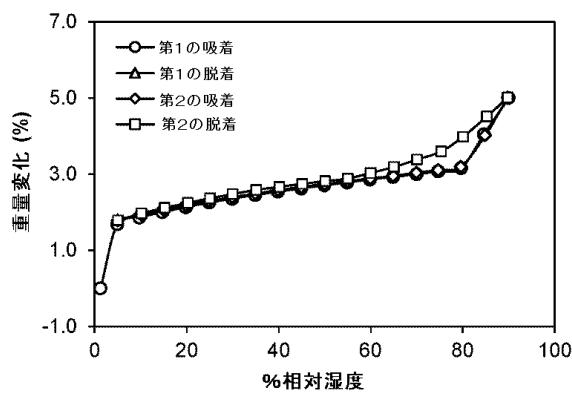


FIG. 16

30

40

50

10

【図 17】

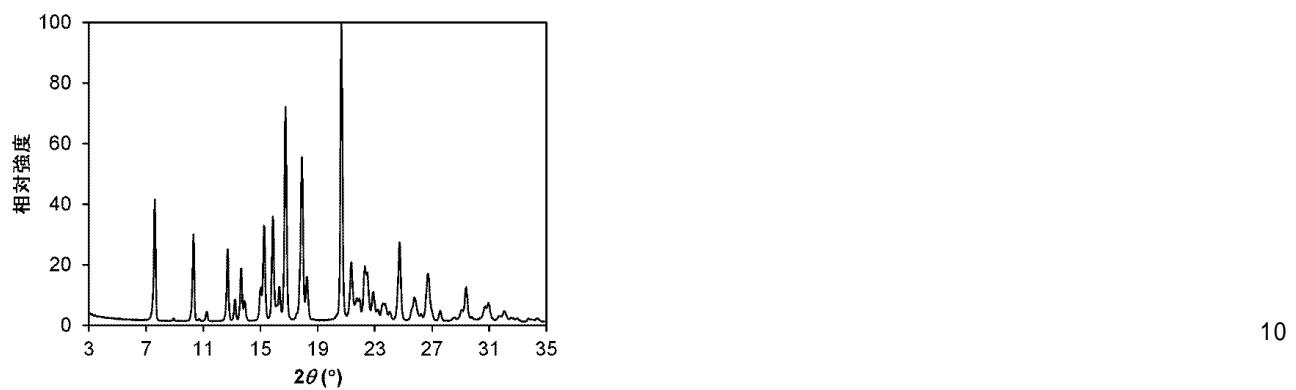


FIG. 17

10

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 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 451/04 (2006.01)	C 0 7 D 451/04
C 0 7 D 451/06 (2006.01)	C 0 7 D 451/06
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 0 6 H
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 1 4 3
	C 0 7 D 519/00 3 1 1

弁護士 山本 健策

(72)発明者 フェンスター, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94066, サン ブルーノ, レッドウッド アベニュー 535

(72)発明者 ラム, トム エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94122, サンフランシスコ, 15ティーエイチ アベニュー 1280, アパートメント 201

(72)発明者 ルー, マンディー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95131, サン ノゼ, イムウォル コート 2119

(72)発明者 マッキネル, ロバート マレー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94030, ミルブレー, ポプラー アベニュー 321

(72)発明者 パレルモ, アンソニー フランチェスコ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94124, サンフランシスコ, スコティア アベニュー 170

(72)発明者 ワン, ダイアナ ジン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94568, ダブリン, サイドニア コート 3590

(72)発明者 フラガ, ブレナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 93637, マデラ, ロード 29 1/2 9311

(72)発明者 ゼレム, ジェリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ウッズ サークル 29

(72)発明者 ダプロス, マータ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, フォスター シティ ブールバード 888, アパートメント キュー2

(72)発明者 サラディ, ベンカット アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, フォスター シティ ブールバード 888, アパートメント イー3

(72)発明者 ラプタ, ミロスラブ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, ハイランド コート 1240

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 特表2017-515836 (JP, A)

特表2016-539137 (JP, A)

国際公開第2016/178110 (WO, A1)

国際公開第2013/060636 (WO, A1)

韓国公開特許第10-2018-0137057 (KR, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

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