(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521780
(P2025-521780A)
(43)公表日　令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	107E	4C086
A61P 19/02	*(2006.01)*	C07D	471/04	CSP	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P	1/16		

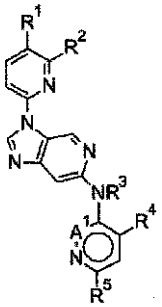
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全48頁）　最終頁に続く

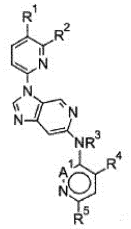
(21)出願番号　特願2024-577088(P2024-577088)
(86)(22)出願日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月26日(2025.2.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/067759
(87)国際公開番号　WO2024/003209
(87)国際公開日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(31)優先権主張番号　22182508.6
(32)優先日　令和4年7月1日(2022.7.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
Ｆ．ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ ＲＯＣＨＥ ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　デコレット，ギヨーム
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー
(72)発明者　グレープケ・ツビンデン，カトリン
最終頁に続く

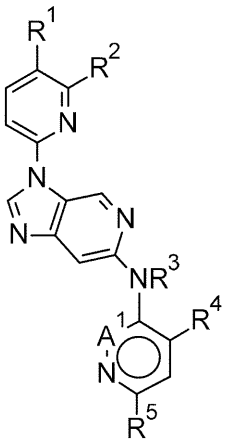
(54)【発明の名称】　リウマチ性関節炎の処置のためのＳＩＫモジュレーターとしてのイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン誘導体

(57)【要約】
本発明は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するためのＳＩＫモジュレーターとしての式（Ｉ）のイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン誘導体に関する。


(I)


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】

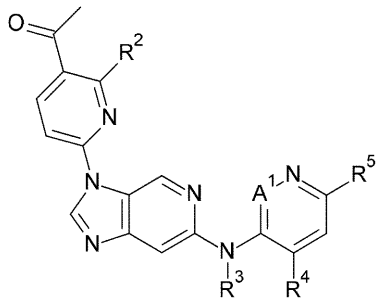


（Ｉ）

（式中、
Ｒ^{1}は、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニル、シクロプロピル、ハロアルキル又はシアノであり、
Ｒ^{2}は、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ハロアルコキシ及びアルコキシから独立して選択される１個、２個又は３個の置換基で任意に置換されているヘテロアリールであり、
Ｒ^{3}は、水素又はアルキルであり、
Ｒ^{4}は、水素又はアルキルであるか、又はＲ^{3}は、Ｒ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、５～７員ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、
Ｒ^{5}は、アルキル又はハロアルキルであり、
Ａ^{1}は、－ＣＨ－又は－Ｎ－である）
又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、ヒドロキシアルキル又はアルキルカルボニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、ヒドロキシエチル又はメチルカルボニルである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{2}が、シアノ、ハロアルキル又はハロアルコキシである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}が、シアノ、ジフルオロメチル又はジフルオロメトキシである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{3}が水素又はメチルであり、かつＲ^{4}が水素であるか、又はＲ^{3}が、Ｒ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、５～７員ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成する、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{3}が水素又はメチルであり、かつＲ^{4}が水素であるか、又はＲ^{3}が、Ｒ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジンを形成する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】

R^5がアルキルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^5がメチルである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
A^1が－Ｎ－である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
A^1が－ＣＨ－である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール、
１－［３－アセチル－６－［６－［メチル－（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－アセチル－６－［６－（３－メチル－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、及び
１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノール
から選択される請求項１～１１のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１３】
１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、及び
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール
から選択される請求項１～１２のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４】
以下の工程のうちの１つを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法：
（ａ）適切な溶媒の存在下での、式（Ｂ１）の化合物

【化２】

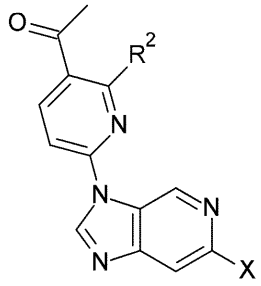


（Ｂ１）

と、適切な還元剤との反応、

（ｂ）適切な塩基、適切な触媒及び適切な溶媒の存在下での、式（Ｂ２）の化合物

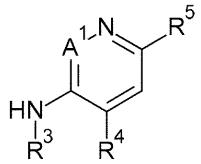
【化３】



（Ｂ２）

と、式（Ｂ３）の化合物

【化４】

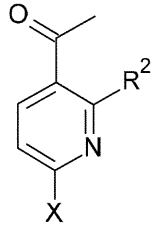


（Ｂ３）

との反応、又は

（ｃ）適切な塩基の存在下での、式（Ｂ４）の化合物

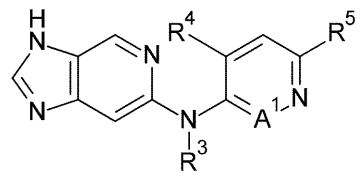
【化５】



（Ｂ４）

と、式（Ｂ５）の化合物

【化６】



（Ｂ５）

との反応

（これらの式中、Ｘはハロゲンであり、Ａ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、請求項１～９のいずれか一項で定義したとおりである）。

【請求項１５】

請求項１４に記載の方法に従って製造された場合の、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

治療活性物質としての使用のための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１７】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、治療不活性担体とを含む、医薬組成物。

【請求項１８】

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項１９】

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための医薬の調製のための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項２０】

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎の処置又は予防における使用のための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２１】

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための方法であって、有効量の請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項２２】

明細書中先に記載されているとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

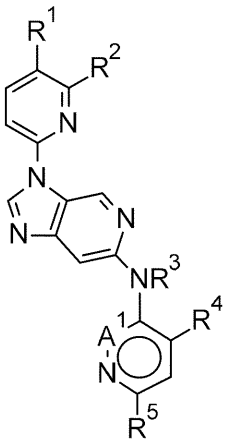
本発明は、哺乳動物における治療及び／又は予防に有用な有機化合物、特にＳＩＫ活性を調節する化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

本発明は、特に式（Ｉ）の化合物であって

【化１】



（Ｉ）

（式中、
Ｒ[1]は、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニル、シクロプロピル、ハロアルキル又はシアノであり、
Ｒ[2]は、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ハロアルコキシ及びアルコキシから独立して選択される１個、２個又は３個の置換基で任意に置換されているヘテロアリールであり、
Ｒ[3]は、水素又はアルキルであり、
Ｒ[4]は、水素又はアルキルであるか、又はＲ[3]は、Ｒ[4]及びそれらが結合している原子と一緒になって、５～７員ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、
Ｒ[5]は、アルキル又はハロアルキルであり、
Ａ[1]は、－ＣＨ－又は－Ｎ－である）
又はその薬学的に許容され得る塩に関する。

【０００３】

塩誘導性キナーゼ（ＳＩＫ）は、ＡＭＰＫ関連キナーゼと呼ばれるＡＭＰ活性化プロテインキナーゼ（ＡＭＰＫ）のサブファミリーに属する。ＳＩＫ１、ＳＩＫ２、ＳＩＫ３と呼ばれる３つのメンバーが存在し、広く発現している。それらの主要な生物学的役割は、２つの重要なクラスの転写調節因子である、ＣＲＴＣ（ｃＡＭＰ調節転写コアクチベーター）及びクラスＩＩａ　ＨＤＡＣ（ヒストンデアセチラーゼ）のリン酸化及び細胞内局在化を制御することによって遺伝子発現を改変することである。実際、基底状態では、ＣＲＴＣとＨＤＡＣの両方がＳＩＫキナーゼによってリン酸化され、それらの細胞質シャペロン１４－３－３との相互作用を介して細胞質において隔離される。ｃＡＭＰの細胞内レベルを通常増加させる細胞外キューに応答して、ＳＩＫキナーゼの活性が阻害され、ＣＲＴＣ及びＨＤＡＣはもはやリン酸化されず、したがって１４－３－３から放出される。したがって、それらは核内に移行し、遺伝子発現を調節することができる（Ｗｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ　Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ　Ｍｅｔａｂ．２０１８　Ｏｃｔ；２９（１０）：７２３－７３５に概説されている）。

【０００４】

マクロファージでは、ＳＩＫキナーゼの阻害は、１）核へのＣＲＴＣ３のシャトリング及びＩＬ－１０の転写の増加；及び２）ＨＤＡＣ４／５の核への移行及びその後のＮＦ－ｋＢの脱アセチル化をもたらし、炎症促進性サイトカインの転写が減少する（Ｃｌａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．２０１２　Ｏｃｔ　１６；１０９（４２）：１６９８６－９１）。

【０００５】

マクロファージは、組織の恒常性を維持し、炎症を媒介し、炎症の解消を促進するために重要である。この機能の多様性を達成するために、マクロファージは、環境キューに応答して異なって「極性化」する能力を有する。それらの活性化状態連続体に沿った２つの

極端な表現型は、「Ｍ１」又は「炎症促進性マクロファージ」及び「Ｍ２」又は「解消促進性マクロファージ」である。

【０００６】

驚くべきことに、細胞内ＳＩＫキナーゼの阻害は、これらの細胞外マクロファージ極性化シグナルを無効にし、それらを解消促進性表現型に押しやる。これは、ＩＬ－１０の増加（ＳＩＫ－ＣＲＴＣ３経路を妨害することによる）並びにＴＮＦ－α、ＩＬ－１２及びＩＬ－６の付随する減少（ＳＩＫ－ＨＤＡＣ４／５及びＮＦ－κＢ経路を妨害することによる）を伴う。ＳＩＫ阻害時の高レベルのＩＬ－１０及び低レベルの炎症促進性サイトカインは、炎症の解消を促進する。ＳＩＫ経路の探索は、マクロファージ（Ｃｌａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．２０１２ Ｏｃｔ １６；１０９（４２）：１６９８６－９１）及び樹状細胞（Ｓｕｎｄｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．２０１４ Ａｕｇ ２６；１１１（３４）：１２４６８－７３）で最初に報告され、ｐａｎ－ＳＩＫ阻害剤の治療可能性は、マウスＬＰＳ（リポ多糖）チャレンジモデル（Ｓｕｎｄｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．２０１６ Ａｕｇ １９；１１（８）：２１０５－１１）及び大腸炎モデル（Ｆｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．２０２１ Ｏｃｔ ２０；２７（１１）：１８２１－１８３１）で確認されている。ＳＩＫは、それ以来、肥満細胞を含むいくつかの免疫細胞の機能において重要な役割を果たすことが示されている（Ｄａｒｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２０２１ Ｊａｎ－Ｊｕｎ；２９６：１００４２８）。重要なことに、ＳＩＫ１はマクロファージにおいてあまり発現されず、本発明の一実施形態はＳＩＫ１を温存するＳＩＫ２／３阻害剤であり、したがって潜在的なＳＩＫ１関連毒性を制限する。

【０００７】

ＳＩＫ阻害剤は、１）組織への炎症促進性マクロファージの流入並びに組織恒常性及び治癒の障害を特徴とする疾患、又は２）抗ＴＮＦ療法が（部分的又は完全に）有益であるか、ＩＬ１０のレベルが不十分である疾患において高い治療可能性を有する。炎症性マクロファージシグネチャを有する疾患は、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、ＮＡＳＨ、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎及び炎症性腸疾患（「ＩＢＤ」）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病及び糸球体腎炎である。

【０００８】

ＩＬ－１０及びＴＮＦ－αとの関連が証明されている疾患はＩＢＤである。ＩＬ－１０の機能を低下させる遺伝子変化（例えば、ＩＬ－１０又はその受容体におけるＳＮＰ）は、ヒトにおけるＩＢＤの増大したリスクに関連する。さらに、抗ＴＮＦ療法は成功しているが、ＩＢＤ患者のサブセットのみが応答性であり、この限られた応答性の多くは経時的に失われる。ＳＩＫ阻害剤の記載された二重の効果（ＩＬ－１０の増加及びＴＮＦ－αの減少）は、それらをＩＢＤの処置に特に適切にする。

【０００９】

３つのＳＩＫキナーゼアイソフォームはすべてヒト組織で広く発現され、ＳＩＫ１については皮膚及び脂肪組織で、ＳＩＫ２については脂肪組織で、ＳＩＫ３については精巣及び脳で最も高い発現が観察される。マクロファージにおけるそれらの役割と同様に、これらの細胞におけるＳＩＫは、細胞外シグナルに応答してＣＲＴＣ及びクラスＩＩ ＨＤＡＣをリン酸化し、その後、いくつかの細胞因子の発現を変化させる。

【００１０】

それらの生理学的役割に加えて、報告は、ＳＩＫ発現の調節不全をいくつかの疾患に関連付けている。例えば、ＳＩＫ２は、ＩＢＤに通常関連する線維性疾患である原発性硬化性胆管炎のリスク遺伝子座として記載されている。さらに、ＳＩＫ２及びＳＩＫ３の発現は卵巣がん及び前立腺がんにおいてより高く、生存不良と相関している（Ｍｉｒａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．２０１６ Ａｕｇ ８；３０（２）：２７３－２８９；Ｂｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１５ Ａｐｒ；１３（４）：６２０－６３５）。

【００１１】
今日では、自然免疫系の調節不全によって引き起こされる多くの疾患は効率的な治療法を欠いており、新しい治療法に対する満たされていない医学的必要性が高い。本発明は、炎症性、アレルギー性及び自己免疫疾患の処置のための高活性ＳＩＫ阻害剤である新規化合物に関する。したがって、炎症、アレルギー性及び自己免疫疾患に加えて、ＳＩＫ阻害剤は、がん、代謝性疾患、骨密度調節不全疾患、色素関連疾患又は美容学、線維性疾患及び鬱病性障害にも潜在的に関連し得る。
【発明の概要】
【００１２】
本明細書において、「アルキル」という用語は、単独で又は組み合わせて、１～８個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、特に１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、より具体的には１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分岐鎖Ｃ１－Ｃ８アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル、及び異性体オクチル、特に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、及びペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルの特定の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル及びイソブチルである。メチル、エチル、プロピル及びブチル、例えば、イソブチルは、式（Ｉ）の化合物における「アルキル」のさらなる特定の例である。
【００１３】
「シクロアルキル」という用語は、単独で又は組み合わせて、３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル環、特に３～６個の炭素原子を有するシクロアルキル環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。「シクロアルキル」の特定の例は、シクロプロピル及びシクロブチルである。
【００１４】
「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独で又は組み合わせて、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１、２、又は３個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、４～１２個の環原子からなる一価飽和又は部分的に不飽和の一環式又は二環式環系を意味する。二環式とは、１個又は２個の環原子を共通に有する２個の環からなるものを意味する。「ヘテロシクロイルアルキル」はカルボニル基を含んでいてもよく、炭素は環系の一部である。環系は、Ｃ、Ｎ、Ｓ及びＯから選択される原子を介して、特にＮ原子（「Ｎ－ヘテロシクロアルキル」）を介して残りの化合物に結合することができる。「ヘテロシクロアルキル」の例としては、モルホリノ、モルホリン－４－イル、ピロリジニル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジニル、１－ピペリジル、４－ピペリジル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピペラジニル、ピペラジン－１－イル、アゼチジニル、アゼチジン－１－イル、［３－オキソ－ピペラジン－１－イル］、（１，１－ジオキソ－１，２－チアゾリジン－２－イル）、（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）、（３－オキソ－１，５，６，８－テトラヒドロオキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－７－イル）、［ｒａｃ－（３ａＲ，６ａＳ）－２，３，３ａ，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピロール－４－イル］、［ｒａｃ－（３ａＳ，６ａＲ）－２，３，３ａ，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピロール－４－イル］、（４－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）、（６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）、（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）、（２－オキサ－５，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル）、（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）、（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）、４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル、（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、（６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）、２

－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル、（２－オキソ－１－ピペリジル）、（２，３－ジヒドロピリダジノ［４，５－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－ピリミジン－４－イル、モルホリノエチル、２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクタン－５－イル、オキセタン－３－イル、（２－オキソ－１－ピペリジル）、２－オキソ－４－ピペリジル、５－オキソ－ピロリジン－３－イル、２－オキサ－５－アザスピロ［３．４］オクタン－５－イル、（７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリダジン－３－イル）、［ｒａｃ－（４ａＳ，７ａＲ）－４－メチル－２，３，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル］、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジニル、及び［ｒａｃ－（３ａＳ，６ａＳ）－６－オキソ－２，３，３ａ，４，５，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル］が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」の特定の例は、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジンである。

【００１５】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で又は組み合わせて、Ｎ、Ｏ及びＳからそれぞれ独立して選択される１、２、３又は４個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、５～１２個の環原子を有する芳香族単環式又は二環式環系を意味する。環系は、Ｃ、Ｎ、Ｓ及びＯから選択される原子を介して、特にＮ原子（「Ｎ－ヘテロアリール」）を介して残りの化合物に結合することができる。ヘテロアリールの例としては、ピラゾリル、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－４－イル、ピリジニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリダジニル、ピリダジン－３－イル、ピリダジン－４－イル、ピラジニル、ピラジン－２－イル、イソオキサゾリル、イソオキサゾール－３－イル、イソオキサゾール－４－イル、ピリミジニル、ピリミジン－５－イル、ベンゾトリアゾリル、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－イル、フラニル、フリル、２－フリル、３－フリル、［６－オキソ－１Ｈ－ピリダジン－５－イル］、トリアゾリル、トリアゾール－１－イル、トリアゾール－２－イル、２－オキソ－４－ピリジル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－５－イル、（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）、（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、（１，２，４－トリアジン－３－イル）、２－オキソ－ピリミジン－４－イル、（１－メチル－２－オキソ－３－ピリジル）、及び（２，３－ジヒドロピリダジノ［４，５－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」の特定の例は、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリミジン－５－イルである。

【００１６】

「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」という用語は、単独又は組合せで、式アルキル－Ｏ－の基を意味し、「アルキル」という用語は、前に付与した意味、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシを意味する。「アルコキシ」の具体的な例は、メトキシ及びエトキシである。

【００１７】

「オキシ」という用語は、単独で又は組み合わせて、－Ｏ－基を意味する。

【００１８】

「オキソ」という用語は、単独で又は組み合わせて、＝Ｏ基を意味する。

【００１９】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、単独で又は組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味し、特に、フッ素、塩素、又は臭素、より具体的にはフッ素を意味する。「ハロ」という用語は、別の基と組み合わせて、少なくとも１個のハロゲン、特に、１～５個のハロゲンで置換された、特に、１～４個のハロゲン、すなわち、１、２、３、又は４個のハロゲン置換された、当該基の置換を意味する。

【００２０】

「ハロアルキル」という用語は、単独で又は組み合わせて、少なくとも１個のハロゲン

で置換された、特に１～５個のハロゲン、特に１～３個のハロゲン、より具体的には２～３個のハロゲンで置換されたアルキル基を意味する。特定の「ハロアルキル」は、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

【００２１】

「ハロアルコキシ」という用語は、単独で又は組み合わせて、少なくとも１つのハロゲンで置換された、特に１～５個のハロゲン、特に１～３個のハロゲンで置換されたアルコキシ基を示す。特定の「ハロアルコキシ」は、フルオロメトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロピルオキシである。

【００２２】

「ヒドロキシル」及び「ヒドロキシ」という用語は、単独で又は組み合わせて、－ＯＨ基を意味する。

【００２３】

「カルボニル」という用語は、単独で又は組み合わせて、－Ｃ（Ｏ）－基を意味する。

【００２４】

「アミノ」という用語は、単独で又は組み合わせて、第一級アミノ基（$-NH_2$）、第二級アミノ基（－ＮＨ－）、又は第三級アミノ基（－Ｎ－）を意味する。

【００２５】

「アルキルアミノ」という用語は、－ＮＨ－基に結合したアルキル基である。「ジアルキルアミノ」という用語は、－Ｎ－原子に結合した２つのアルキル基を意味する。

【００２６】

「スルホニル」という用語は、単独で又は組み合わせて、$-SO_2-$基を意味する。

【００２７】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容され得る塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容され得る酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸と、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及びサリチル酸などの有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸類から選択される有機酸とで形成される薬学的に許容され得る塩を示す。「薬学的に許容され得る塩基付加塩」という用語は、有機塩基又は無機塩基で形成される薬学的に許容され得る塩を示す。許容され得る無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、及びアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容され得る有機非毒性塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｅ）、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｅ）、Ｎ－エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂の塩が挙げられる。式（Ｉ）の化合物の特定の薬学的に許容され得る塩は、例えば、そのギ酸塩である。

【００２８】

「この発明の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ（ｓ）ｏｆ ｔｈｉｓ ｉｎｖｅｎｔｉｏｎ）」及び「本発明の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ（ｓ）ｏｆ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｔ ｉｎｖｅｎｔｉｏｎ）」という用語は、式（Ｉ）の化合物及びその立体異性体、変異性体、溶

媒和物、及び塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）を指す。

【００２９】

互変異性体、すなわち、特に溶液中で式（Ｉ）の化合物と相互変換する構造異性体がいくつかの場合に存在し得、本発明に含まれると理解されるべきである。

【００３０】

本発明の出発物質又は式（Ｉ）の化合物のうちの１つが、１つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか、又は反応性である１つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基（例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓによる“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，３ｒｄ Ｅｄ．，１９９９，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに記載されているような）を、当該技術分野でよく知られている方法を適用する重要な工程の前に導入し得る。このような保護基は、文献に記載されている標準的な方法を用いて、合成の後の段階において除去し得る。保護基の例は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、カルボベンジルオキシ（Ｃｂｚ）、及びｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル（Ｍｏｚ）である。

【００３１】

式（Ｉ）の化合物は、数個の不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えば、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ体又はジアステレオ異性体ラセミ体の混合物として存在することができる。

【００３２】

「不斉炭素原子」という用語は、４個の異なる置換基を有する炭素原子を意味する。カーン・インゴルド・プレローグ順位則によれば、不斉炭素原子は、「Ｒ」又は「Ｓ」立体配置のものであり得る。

【００３３】

さらに、本発明は、適用可能な場合、式（Ｉ）の化合物のすべての光学異性体、すなわち、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、それらのすべての対応するエナンチオマー及び／又は互変異性体、並びにそれらの溶媒和化合物を含む。

【００３４】

必要に応じて、本発明の化合物のラセミ混合物を分離して、個々のエナンチオマーを単離することができる。分離は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成し、続いて、分別再結晶化又はクロマトグラフィのような標準的方法によって個々のジアステレオマーを分離する等、当技術分野で公知の方法で実施し得る。

【００３５】

実施形態では、光学的に純粋な鏡像異性体が提供される場合、光学的に純粋な鏡像異性体とは、化合物が所望の異性体を９０重量％超、特に所望の異性体を９５重量％超、又はより詳しくは所望の異性体を９９重量％超含むことを意味し、当該重量パーセントは、化合物の異性体の全重量に基づく。キラル的に純粋な又はキラル的に濃縮された化合物は、キラル選択的合成によって、又はエナンチオマーの分離によって調製され得る。エナンチオマーの分離は、最終生成物上で、あるいは適切な中間体上で行われ得る。

【００３６】

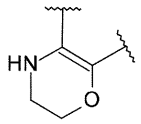
本明細書中に示す構造はまた、１つ又は複数の同位体濃縮された原子が存在するという点でのみ異なる化合物を含むことを意味する。放射性同位体の特定の例は、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ及び^{18}Ｆである。例えば、１つ又は複数の水素原子が重水素又はトリチウムで置き換えられた構造、又は１つ又は複数の炭素原子が^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃ濃縮炭素で置き換えられた構造は、本発明の範囲内である。

【００３７】

したがって、本発明は、

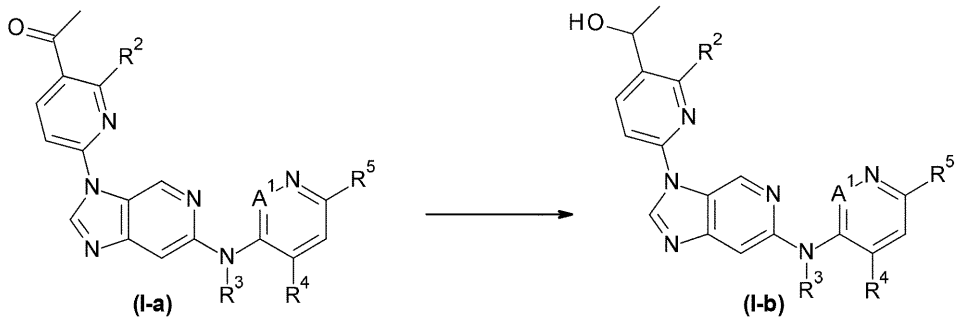
R^{1}が、ヒドロキシアルキル又はアルキルカルボニルである本発明による化合物、

Ｒ^{1}が、ヒドロキシエチル又はメチルカルボニルである本発明による化合物、
Ｒ^{2}が、シアノ、ハロアルキル又はハロアルコキシである本発明による化合物、
Ｒ^{2}が、シアノ、ジフルオロメチル又はジフルオロメトキシである本発明による化合物、
Ｒ^{3}が水素又はメチルであり、Ｒ^{4}が水素であるか、又はＲ^{3}がＲ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、５～７員ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成する本発明による化合物、
Ｒ^{3}が水素又はメチルであり、Ｒ^{4}が水素であるか、又はＲ^{3}が、Ｒ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジンを形成する本発明による化合物、
Ｒ^{3}が水素又はアルキルであり、Ｒ^{4}が水素である本発明による化合物、
Ｒ^{3}がＲ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、５～７員ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成する本発明による化合物。
Ｒ^{3}がＲ^{4}及びそれらが結合している原子と一緒になって、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジン
【化２】



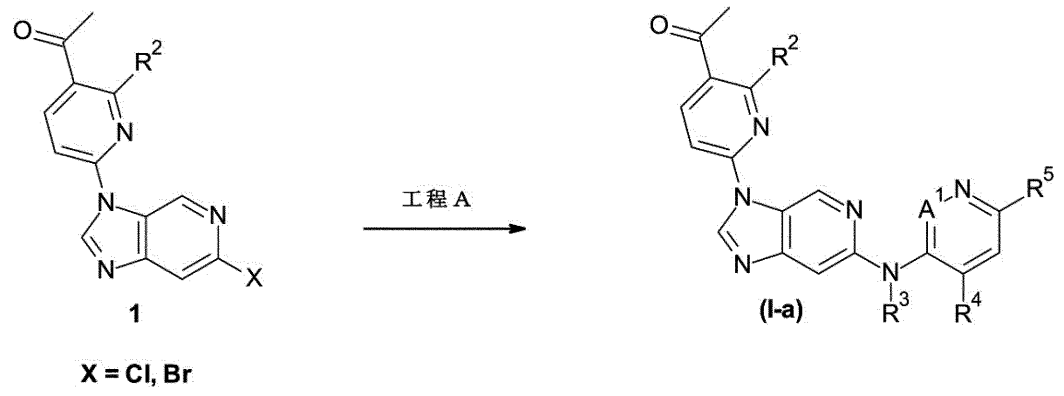
を形成し、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジンの二重結合が式（Ｉ）の化合物のピリダジンの芳香族系の一部である本発明による化合物、
Ｒ^{5}がメチル又はジフルオロメチルである本発明による化合物、
Ｒ^{5}がアルキルである本発明による化合物、
Ｒ^{5}がメチルである本発明による化合物、
Ａ^{1}が－Ｎ－である、本発明による化合物、及び
Ａ^{1}が－ＣＨ－である本発明による化合物
に関する。
【００３８】
本発明はさらに、
１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール、
１－［３－アセチル－６－［６－［メチル－（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－アセチル－６－［６－（３－メチル－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、及び
１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

－３－イル］－３－ピリジル］エタノール、
から選択される式（Ｉ）化合物又はその薬学的に許容され得る塩に関する。
【００３９】
本発明はさらに、
１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、
１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、及び
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール、
から選択される式（Ｉ）化合物又はその薬学的に許容され得る塩に関する。
【００４０】
式（Ｉ）の化合物の合成は、例えば、一般的スキーム１～６において以下に記載される非網羅的手順に従って、又は当業者に公知の方法に従って達成することができる。いくつかの場合において、反応工程の順序を変更することができ、異なるスキームの個々の工程を、本明細書に開示されるように組み合わせることができる。
【００４１】
スキーム１
スキーム１では、式（Ｉ－ａ）の化合物から出発する式（Ｉ－ｂ）の化合物の合成が記載されている。以下のスキームＡ^{1}において、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は先に記載のとおりである。式（Ｉ－ａ）の化合物は、Ｒ^{1}がメチルカルボニルである、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物である。式（Ｉ－ｂ）の化合物は、Ｒ^{1}がヒドロキシエチルである、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物である。
【化３】



【００４２】
工程Ａ：式（Ｉ－ａ）の化合物は、約－４０℃～室温の間の温度で、ＭｅＯＨ中のＮａＢＨ$_{4}$などの還元剤を、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＤＣＭなどの共溶媒と共に用いて、式（Ｉ－ｂ）の化合物に変換することができる。
【００４３】
スキーム２
以下のスキームＡ^{1}において、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は先に記載のとおりである。式（Ｉ－ａ）の化合物は、Ｒ^{1}がメチルカルボニルである、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物である。

【化４】



【００４４】

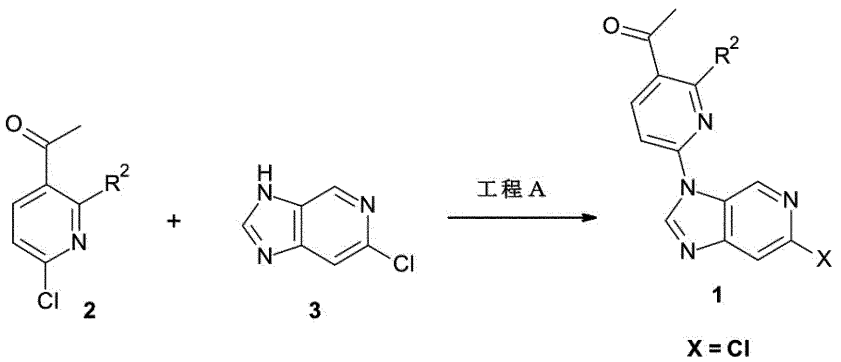
工程Ａ：中間体１は、約８０℃～約１００℃の間の温度で、１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中、任意に共溶媒としての水と共に、例えば、Cs_2CO_3、K_2CO_3、又はK_3PO_4などの適切な塩基、及び、例えば、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３又は［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆなどの適切なパラジウム触媒を使用して、中間体３とアミノピリダジン反応物とのバックワルド・ハートウィグカップリングによって式（Ｉ－ａ）の化合物に変換することができる。

【００４５】

スキーム３

以下のスキームでは、R^2は本明細書に記載のとおりである。

【化５】



【００４６】

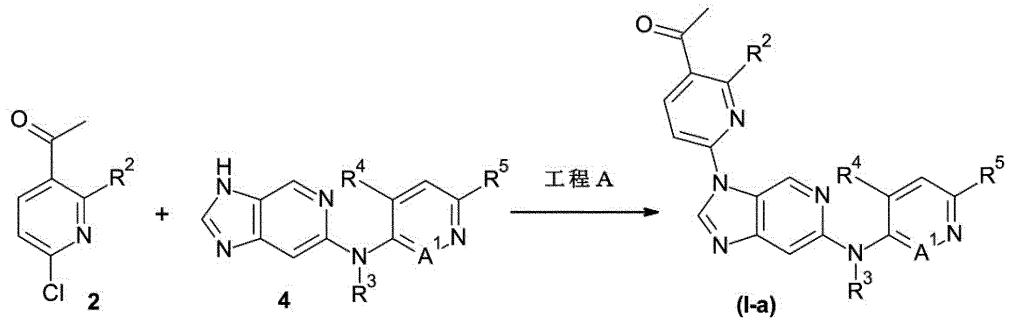
工程Ａ：中間体２及び中間体３を、適切な溶媒、例えば、１，４－ジオキサン又はＤＭＳＯ中、適切な塩基、例えば、ＤＢＵ、K_2CO_3又はCs_2CO_3の存在下、約８０℃の温度で反応させて中間体１を得ることができる。

【００４７】

スキーム４

以下のスキームＡ^{1}において、R^2、R^3、R^4及びR^5は先に記載のとおりである。式（Ｉ－ａ）の化合物は、R^1がメチルカルボニルである、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物である。

【化６】



【００４８】

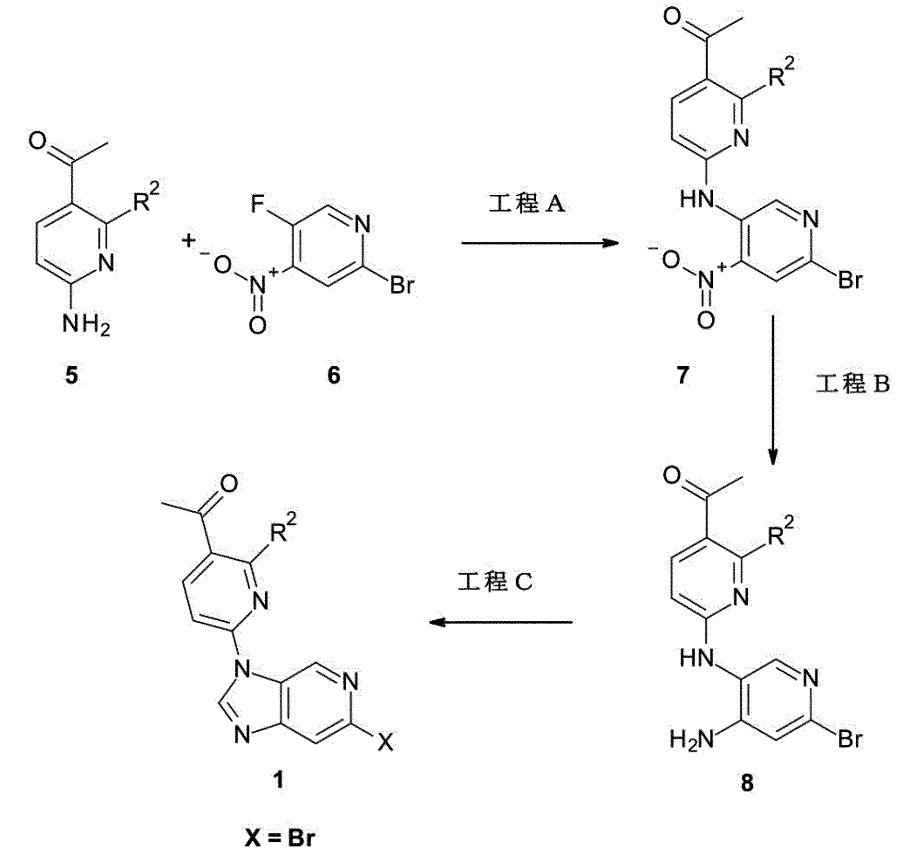
工程Ａ：中間体２及び中間体４を、約５０℃～約８０℃の間の温度で、例えば、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ＤＭＡ又はＤＭＳＯなどの適切な溶媒としての水と共に、例えば、ＤＢＵ、K_2CO_3又はCs_2CO_3などの適切な塩基の存在下で反応させて、式（Ｉ－ａ）の化合物を得ることができる。

【００４９】

スキーム５

以下のスキームでは、R^2は本明細書に記載のとおりである。

【化７】



【００５０】

工程Ａ：中間体７は、約－１０℃～室温の間の温度で、例えば、ＮａＨなどの脱プロトン化剤の存在下、ＤＭＦ、ＮＭＰ又はＤＭＡなどの溶媒中でアニリン５及びフルオロ又はクロロピリジン６を反応させることによって得ることができる。

【００５１】

工程Ｂ：アニリン中間体８は、約５０℃の温度でＨＯＡｃの存在下、ＥｔＯＨ又は水などの溶媒中で活性化Ｚｎなどの還元剤を使用して、対応するニトロ前駆体７を還元するこ

とによって得ることができる。

【００５２】

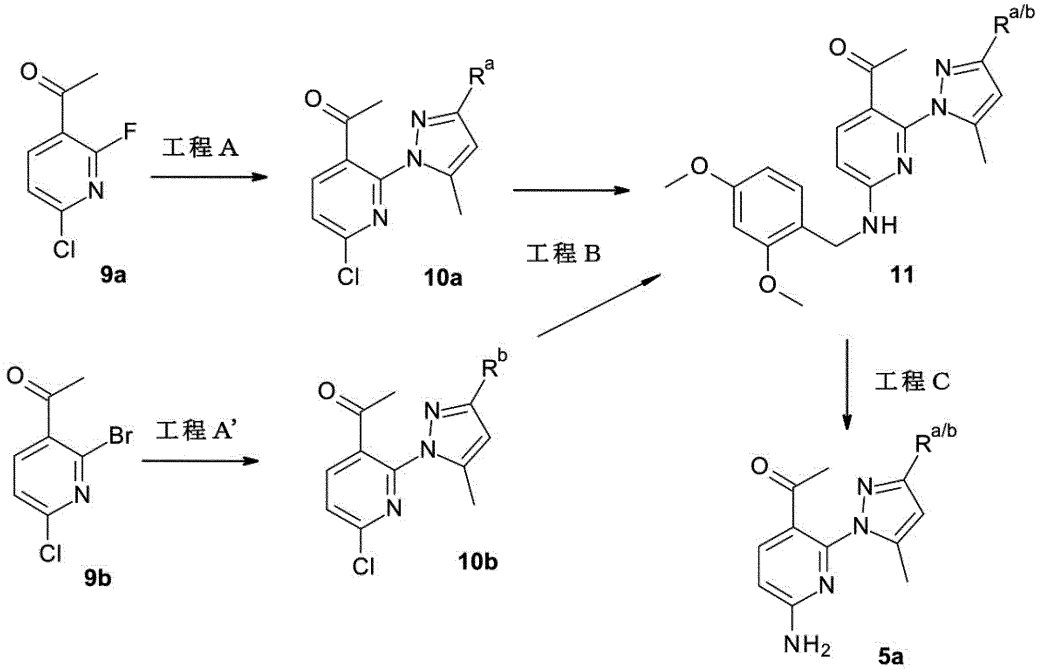
工程Ｃ：アニリン中間体８の中間体１は、ＭｅＯＨなどの溶媒中、任意にＴｓＯＨの存在下、約８０℃～約１２０℃の温度でトリメトキシメタンと縮合することによって得ることができる。

【００５３】

スキーム６

スキーム６には、中間体５ａの合成が記載されている。式５ａの化合物は、式５の化合物であり、式中、R^2は、カルボニトリル、アルキル若しくはハロアルキルから選択される置換基R^a、又は水素、アルキル及びハロアルキルから選択される置換基R^bで任意に置換されたメチル－ピラゾリルである。

【化８】



【００５４】

工程Ａ：中間体１０ａは、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ又はＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、ＤＢＵなどの適切な塩基の存在下、約８０℃の温度で、構成要素９ａを適切なピラゾール構成要素と反応させることによって得ることができる。

【００５５】

工程Ａ’：中間体１０ｂは、１，４－ジオキサンなどの溶媒中、任意に共溶媒としての水と共に、K_2CO_3などの適切な塩基及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2などの適切な触媒の存在下、約８０℃の温度で、出発物質９ｂを適切なピラゾールボロン酸エステルと反応させることによって得ることができる。

【００５６】

工程Ｂ：中間体１１は、中間体１０を、例えば、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ又はＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、例えば、ＤＩＰＥＡなどの適切な塩基の存在下、室温～約８０℃の温度で（２，４－ジメトキシベンジル）アミンと反応させることによって得ることができる。

【００５７】

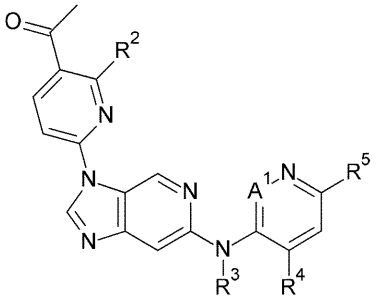
工程Ｃ：中間体５ａは、中間体１１を、室温の例えば、ＤＣＭなどの適切な溶媒中、例えば、ＴＦＡなどの強酸で脱保護することによって得ることができる。

【００５８】

したがって、本発明はまた、本発明による化合物の製造方法に関し、以下の工程：

（ａ）適切な溶媒の存在下での、式（Ｂ１）の化合物

【化９】

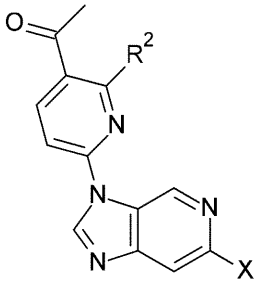


（Ｂ１）

と、適切な還元剤との反応、

（ｂ）適切な塩基、適切な触媒及び適切な溶媒の存在下での、式（Ｂ２）の化合物

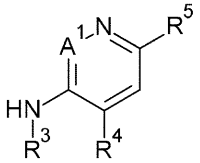
【化１０】



（Ｂ２）

と、式（Ｂ３）の化合物

【化１１】

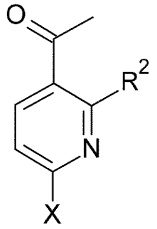


（Ｂ３）

との反応、又は

（ｃ）適切な塩基の存在下での、式（Ｂ４）の化合物

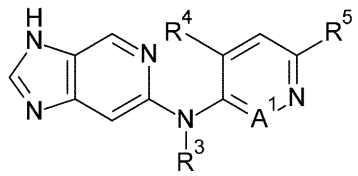
【化１２】



（Ｂ４）

と、式（Ｂ５）の化合物

【化１３】



（Ｂ５）

との反応のうちの１つを含む。

【００５９】
上記プロセスにおいて、Ｘはハロゲンであり、A^1、R^2、R^3、R^4及びR^5は本明細書に記載のとおりである。
【００６０】
工程（ａ）の反応において、還元剤は、例えば、$LiBH_4$又は$NaBH_4$であり得る。
【００６１】
工程（ａ）の反応において、溶媒は、例えば、任意に適切な共溶媒を含むＭｅＯＨであり得る。共溶媒は、例えば、ＴＨＦ、ジオキサン、ＥｔＯＨ、ジクロロメタン又はそれらの混合物であり得る。
【００６２】
工程（ａ）の好都合な条件は、約－６０℃～室温付近、特に約－４０℃～室温である。
【００６３】
好都合には、工程（ａ）の条件は、還元剤としての$NaBH_4$、適切な共溶媒を含む溶媒としてのＭｅＯＨ、及び約－４０℃～室温の反応温度である。
【００６４】
工程（ｂ）の反応において、塩基は、例えば、Cs_2CO_3、K_2CO_3又はK_3PO_4であり得る。
【００６５】
工程（ｂ）の反応において、触媒は、例えば、適切なＰｄ触媒、特にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３又は［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆであり得る。
【００６６】
工程（ｂ）の反応において、溶媒は、例えば、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、トルエン、キシレン、水又はそれらの混合物であり得る。
【００６７】
工程（ｂ）の好都合な条件は、約６０℃～１２０℃、特に約７０℃～約１１０℃、より具体的には約８０℃～約１００℃であり得る。
【００６８】
好都合には、工程（ｂ）の条件は、約８０℃～約１００℃の反応温度で、塩基としてCs_2CO_3又はK_2CO_3、触媒としてｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３又は［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ、及び溶媒として１，４－ジオキサンである。
【００６９】
工程（ｃ）の反応において、塩基は、例えば、ＤＢＵ、K_2CO_3又はCs_2CO_3であり得る。
【００７０】
工程（ｃ）の反応において、溶媒は、例えば、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ＤＭＡ又はＤＭＳＯであり得る。
【００７１】
工程（ｃ）の好都合な条件は、約３０℃～１２０℃、特に約４０℃～約１００℃、より具体的には約５０℃～約８０℃であり得る。
【００７２】
好都合には、工程（ｃ）の条件は、約８０℃～約１００℃の反応温度で、塩基としてCs_2CO_3又はK_2CO_3、触媒としてｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３又は［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ、及び溶媒として１，４－ジオキサンである。
【００７３】
本発明はまた、本発明の方法に従って製造される場合の本発明による化合物に関する。
【００７４】
本発明はまた、特に、以下のものに関する。
治療活性物質として使用するための、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩、

本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩と、治療的に不活性な担体と、を含む、医薬組成物、

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用、

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための医薬品を調製するための、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用、

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防に使用するための、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩、及び

関節リウマチ、若年性関節リウマチ、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎、巨細胞性血管炎、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アテローム性動脈硬化症、２型糖尿病又は糸球体腎炎を処置又は予防するための方法であって、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【００７５】

医薬組成物

本発明の他の実施形態は、本発明の化合物と、治療上不活性な担体、希釈剤又は賦形剤とを含有する医薬組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式（Ｉ）の化合物は、生理学的に許容され得る担体、すなわち、生薬の投与形態に使用される用量及び濃度でレシピエントに対して毒性でない担体と、適切なｐＨと所望の純度で、周囲温度で混合することによって製剤化されてもよい。製剤のｐＨは、特定の用途及び化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲である。一例では、式（Ｉ）の化合物は、ｐＨ５の酢酸緩衝剤中で製剤化される。他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は無菌である。本化合物は、例えば、固体若しくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保管され得る。

【００７６】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、及び投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。

【００７７】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、硬膜外及び鼻腔内、並びに局所処置のために所望される場合、病巣内投与を含む任意の適切な手段によって投与され得る。非経口注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が挙げられる。

【００７８】

本発明の化合物は、任意の好都合な投与形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤などで投与され得る。そのような組成物は、薬学的調製物において慣用的な成分、例えば、希釈剤、担体、ｐＨ調整剤、甘味料、増量剤及びさらなる活性剤を含有し得る。

【００７９】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は添加物とを混合することにより調製される。好適な担体及び賦形剤は当業者に周知であり、例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏ

ｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００４、Ｇｅｎｎａｒｏ Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．，ｅｔ ａｌ．Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００、及びＲｏｗｅ，Ｒａｙｍｏｎｄ Ｃ．Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ．Ｃｈｉｃａｇｏ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２００５に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物又はその医薬組成物）を見栄えよく提供するため又は薬学的製品（すなわち、医薬品）の製造を補助するための、１つ又は複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤及びその他既知の添加剤を含み得る。

【００８０】

これより、本発明を、限定的な特徴を有しない以下の実施例によって説明する。

【実施例】

【００８１】

略語

［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ（ａｌｌｙｌ）］ＯＴｆ アリル（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）パラジウム（ＩＩ）トリフラート（ＣＡＳ番号１７９８７８２－１５－６）

ＡＴＰ アデノシン三リン酸

ａｑ．水溶液

ＢＩＮＡＰ（２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル）

Ｂｏｃ ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル

ＤＢＵ １，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン

ＤＩＰＥＡ Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＦ Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ ジメチルスルホキシド

ｄｐｐｆ １，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）

ｄｔｂｐｙ ４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル

ｅｑｕｉｖ．当量

ＥＳＩ エレクトロスプレーイオン化

Ｅｔ エチル

ＥｔＯＡｃ 酢酸エチル

ＥｔＯＨ エタノール

ＦＡ ギ酸

ＨＰＬＣ 高圧液体クロマトグラフィ

ＬＣ－ＭＳ 高速液体クロマトグラフィ

Ｍｅ メチル

ＭｅＯＨ メタノール

Ｍｓ メタンスルホニル

ＮＭＲ 核磁気共鳴

ＰＥ 石油エーテル

ｐｓｉ ポンド／平方インチ

ＲＴ 室温

ｓａｔ．飽和

ＳＦＣ 超臨界流体クロマトグラフィ

ｓｏｌ．溶液

ＴＢＤ トリアザビシクロデセン

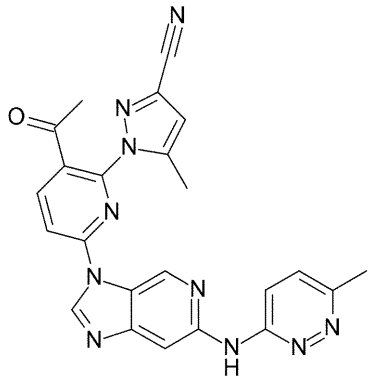
ＴＢＤＭＳ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（ａｌｌｙｌ）］ＯＴｆ　トリフルオロメタンスルホネートアリル［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（ＣＡＳ＃１７９８７８２－１５－６）
ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（ＣＡＳ番号１４４７９６３－７５－８）
ＴＥＡ　トリエチルアミン
Ｔｆ　トリフリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　トリフルオロ酢酸無水物
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン

【００８２】

実施例１

１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

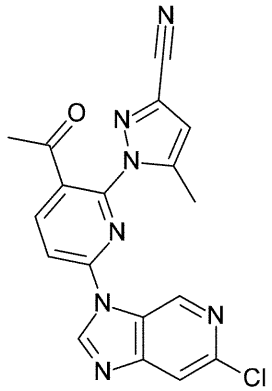
【化１４】



【００８３】

工程１：１－［３－アセチル－６－（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化１５】



【００８４】

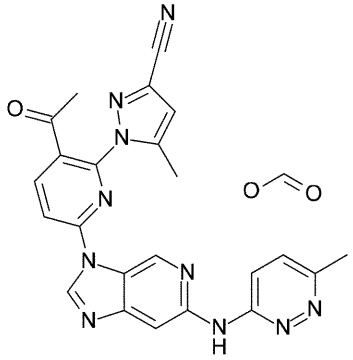
アルゴン雰囲気下、６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（ＣＡＳ　２５８９－１１－９、１００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１当量）をジメチルスルホキシド（５ｍＬ）に溶解した。次いで、１－（３－アセチル－６－クロロ－２－ピリジル）－５－

メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（例３、工程１；２５４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、１．５当量）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＣＡＳ　６６７４－２２－２；１０９．０ｍｇ、１０８ｕＬ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらに１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１０９ｍｇ、１０８ｕＬ、０．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌し、次いで、室温に冷却した。これを水とＥｔＯＡｃに分配して、抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を、溶離液として水／アセトニトリルを使用する逆相クロマトグラフィによって精製して、２つの位置異性体の混合物（２１９ｍｇ）を得た。位置異性体を、３５％ＭｅＯＨを使用するＳＦＣクロマトグラフィによって分離して、標題化合物（３９ｍｇ、１６％）を茶色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００８５】

工程２：１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、ギ酸

【化１６】



【００８６】

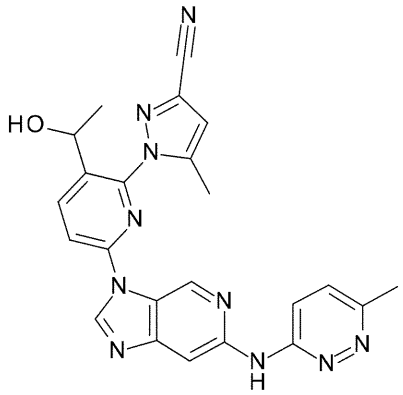
密閉管中で、１－［３－アセチル－６－（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（４１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１当量）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に溶解した。（６－メチルピリダジン－３－イル）アミン（２３．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、２当量）、Cs_2CO_3（７０．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、２当量）及び水（２９．３ｍｇ、２９．３ｕＬ、１．６３ｍｍｏｌ、１５当量）を添加した。反応混合物にアルゴンを流し、次いで、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（１７．２ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。反応混合物を９０℃で撹拌した。２．５時間後、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（１７．２４ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、０．２０当量）を再び加え、９０℃で１時間撹拌を続けた。反応混合物を室温に冷却した。金属捕捉剤ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）チオールを添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、フィルタにかけ、フィルタ上の残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭ／ＦＡ（９０／１０／０．０５）で洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、次いで、溶離液として１％ギ酸水溶液／アセトニトリルの勾配を使用する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（４．５ｍｇ、８％）を淡黄色凍結乾燥粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００８７】

実施例２

１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化１７】



【００８８】

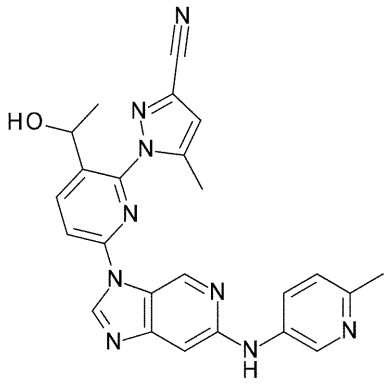
アルゴン雰囲気下、１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（実施例１；２３４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）をメタノール（３．５ｍＬ）に溶解した。$NaBH_4$（１５．９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。粗生成物を、溶離液として０．１％トリメチルアミン水溶液／アセトニトリル勾配を使用する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１５ｍｇ、２３％）を凍結乾燥粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００８９】

実施例３

１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

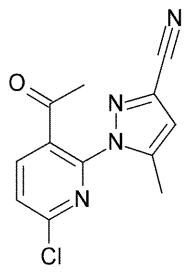
【化１８】



【００９０】

工程１：１－（３－アセチル－６－クロロ－２－ピリジル）－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化１９】

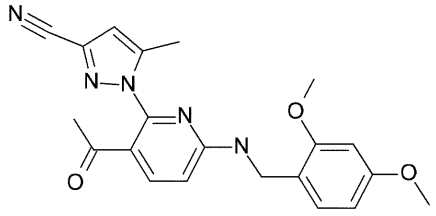


ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）に、１－（６－クロロ－２－フルオロ－３－ピリジル）エタノン（ＣＡＳ番号１２６０６６３－１３－５、５ｇ、２８．８１ｍｍｏｌ、１当量）、５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（２．９３ｇ、２７．４ｍｍｏｌ、０．９５当量）及びＤＩＰＥＡ（１４．３ｍＬ、８６．４２ｍｍｏｌ、３当量）を溶解した溶液を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H_2Oに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／ＥｔＯＡｃ勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（５．３ｇ、収率７１％）を黄色油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００９１】

工程２：１－［３－アセチル－６－［（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化２０】

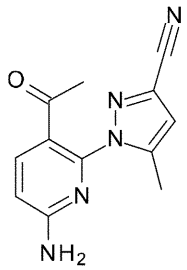


アルゴン雰囲気下、１－（３－アセチル－６－クロロ－２－ピリジル）－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（１．１４ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（８．６ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（１．９ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ、２．５当量）及び（２，４－ジメトキシベンジル）アミン（８０３ｍｇ、７２３ｕＬ、４．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらなる（２，４－ジメトキシベンジル）アミン（８０２．９ｍｇ、７２３ｕＬ、４．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、反応混合物を再び室温で一晩撹拌した。次いで、これを水とＥｔＯＡｃに分配した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、次いで、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１．８５ｇ、定量的）を黄色油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００９２】

工程３：１－（３－アセチル－６－アミノ－２－ピリジル）－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化２１】



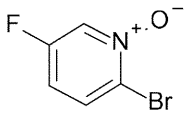
アルゴン雰囲気下、１－［３－アセチル－６－［（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（１．９５ｇ、４．７３ｍｍｏｌ、１当量）を超脱水ＤＣＭ（１４．２５ｍＬ）に溶解した。ＴＦＡ（１０．２５ｇ、６．９３ｍＬ、８９．９２ｍｍｏｌ、１９当量）を添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌して、暗赤色溶液にした。次いで、これをトリエチルアミンで中和し、濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中で一晩トリチュレートし、次いで、フィルタにかけた。濾液を濃縮した。粗生成物をNH_3を用いた逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合

物（８３０ｍｇ、７２％）を淡褐色粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００９３】

工程４：２－ブロモ－５－フルオロ－１－オキシドピリジン－１－イウム

【化２２】



アルゴン雰囲気下、２－ブロモ－５－フルオロ－ピリジン（ＣＡＳ　４１４０４－５８－４；４．１２ｇ、２２．９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＣＭ（４１．２ｍＬ）に溶解した。０℃で、ＴＦＡＡ（１４．５ｇ、９．７ｍＬ、６８．８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した後、３０分間にわたってH_2O_2（２．６８ｇ、２．４ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下した：非常に発熱性！反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、氷冷水に注意深く注いだ。水層をＤＣＭで数回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、室温で真空中で濃縮した。化合物が熱形成下で固化し始めたので、氷浴中で３０分間冷却した。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

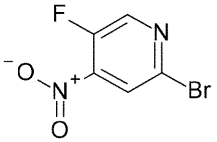
【００９４】

動的ＤＳＣスキャン（３０～５００℃、１０℃／分）：発熱分解の開始温度１１０℃、エンタルピー：４９０Ｊ／ｇ。

【００９５】

工程５：２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロ－ピリジン

【化２３】



アルゴン雰囲気下で、２－ブロモ－５－フルオロ－１－オキシド－ピリジン－１－イウム（４．４ｇ、１８．３３ｍｍｏｌ、１当量）を濃H_2SO_4（２８．２ｇ、１５．３ｍＬ、２８７ｍｍｏｌ、１５．６当量）に溶解して、ピンク色の溶液を得た。０℃で、発煙HNO_3（１０．８ｇ、７．６５ｍＬ、１７１．２ｍｍｏｌ、９．３当量）をゆっくり添加し（発熱：１０℃未満）、淡黄色溶液を得た。反応混合物を１２時間にわたって１２０℃に加熱した。

発生中の窒素酸化物のフュームを冷却したＮａＯＨ水溶液中に捕捉した。

【００９６】

室温に冷却した後、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、４Ｍ　ＮａＯＨでｐＨ６にし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘプタン／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィ及び溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配を使用する第２のシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１．３３ｇ、３３％）を黄色油状物として得た。

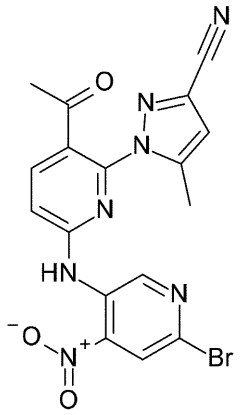
【００９７】

動的ＤＳＣスキャン（３０～４００℃、１０℃／分）：Ｔｍ＝１４８℃：発熱分解のための温度の開始：約１７３℃、エンタルピー：１５９４Ｊ／ｇ。高エネルギーによる破壊！

【００９８】

工程６：１－［３－アセチル－６－［（６－ブロモ－４－ニトロ－３－ピリジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化２４】

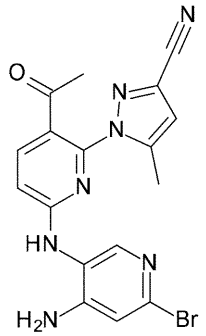


アルゴン雰囲気下、１－（３－アセチル－６－アミノ－２－ピリジル）－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（６５０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）を超脱水ＤＭＦ（１０．８ｍＬ）に溶解した。－１０℃で、ＮａＨ（１６８．１ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加し（ガス発生）、引き続いて２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロ－ピリジン（６５４．９ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１．１当量）を超脱水ＤＭＦ溶液（５．４ｍＬ）に溶解した。反応混合物が黒色に変わり、－１０℃で３０分間撹拌した。２回目の２－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロ－ピリジン（１７８．６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、０．３当量）を添加し、反応混合物を－１０℃で１５分間にわたって撹拌した。次いで、これをNH_4Cl溶液とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させて、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（５２０ｍｇ、４３％）をオレンジ色のゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００９９】

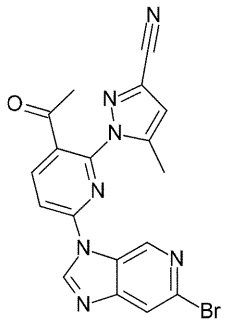
工程７：１－［３－アセチル－６－［（４－アミノ－６－ブロモ－３－ピリジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化２５】

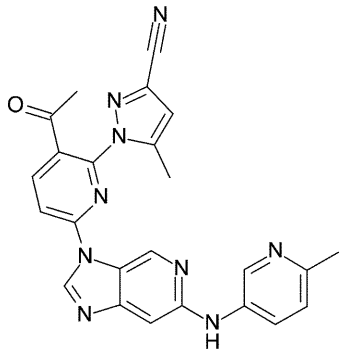


アルゴン雰囲気下、メカニックスターラーを備えたフラスコ中で、１－［３－アセチル－６－［（６－ブロモ－４－ニトロ－３－ピリジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．９２ｇ、２．１ｍｍｏｌ、１当量）をエタノール（１５．３ｍＬ）に懸濁した。活性化亜鉛（１．３６ｇ、２０．８ｍｍｏｌ、１０当量）を添加し、オレンジ色の懸濁液を０℃に冷却した。温度を５℃未満に維持しながら、エタノール（７．７ｍＬ）中に酢酸（８７４ｍｇ、８３４ｕＬ、１４．６ｍｍｏｌ、７当量）を含む溶液を滴加した。反応混合物が黒色になり、０℃で３０分間撹拌し、次いで室温で１時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４１３．１［Ｍ＋Ｈ］＋，ＥＳＩ　ｐｏｓ

【０１００】
工程８：１－［３－アセチル－６－（６－ブロモイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル
【化２６】

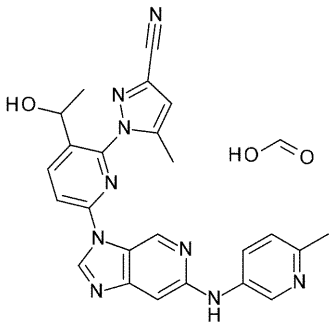


アルゴン雰囲気下、１－［３－アセチル－６－［（４－アミノ－６－ブロモ－３－ピリジル）アミノ］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（０．８６ｇ、２．１ｍｍｏｌ、１当量）をトリメトキシメタン（１４．４７ｇ、１４．９ｍＬ、１３６．４ｍｍｏｌ、６５．５当量）に溶解した。反応混合物を９０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルのクロマトグラフィ及び溶離液としてヘプタン／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルの第２のクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１１３ｍｇ、１３％）を赤色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
【０１０１】
工程９：１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル
【化２７】



実施例１の工程２に記載の手順と同様に、アミン成分として（６－メチル－３－ピリジル）アミンを使用して、標題化合物を黄色油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
【０１０２】
工程１０：１－［３－（１－ヒドロキシエチル）－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル、ギ酸

【化２８】



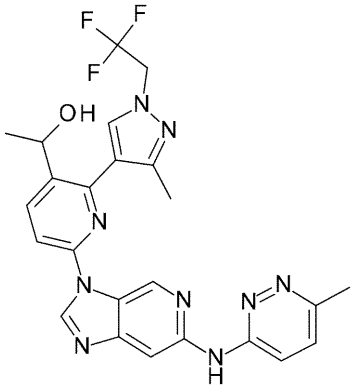
アルゴン雰囲気下、１－［３－アセチル－６－［６－［（６－メチル－３－ピリジル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（３ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＯＨ（０．１６５ｍＬ）に溶解した。$NaBH_4$（７５７ｕｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。反応混合物を、溶離液として０．１％ギ酸水溶液／アセトニトリルを使用する逆相クロマトグラフィにより精製して、標題化合物（１ｍｇ、２９％）を白色凍結乾燥粉末として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．４［Ｍ－Ｈ］$^-$，ＥＳＩ　ｎｅｇ．

【０１０３】

実施例４

１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール

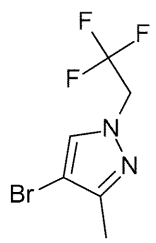
【化２９】



【０１０４】

工程１：４－ブロモ－３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール

【化３０】



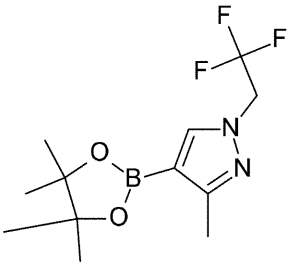
ＤＭＦ（１５０ｍＬ）に、４－ブロモ－３－メチルピラゾール（位置異性体との３：１混合物；１５．０ｇ、９３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（２２．７１ｇ、９７．８ｍｍｏｌ、１．０５当量）

及びCS_2CO_3（２５．３３ｇ、１８６．３ｍｍｏｌ、２．０当量）を混合した混合物を１００℃で１２時間攪拌した。次いで、反応混合物をフィルタにかけた。濾液をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物とその位置異性体４－ブロモ－３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール（１９．５ｇ、８０．２ｍｍｏｌ、８６％）の２：１混合物を灰白色油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．００（ｓ，１Ｈ），５．０９－４．９９（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）．

【０１０５】

工程２：３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール

【化３１】

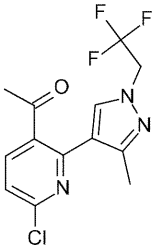


１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）に、ビス（ピナコラト）ジボロン（１７．２４ｇ、６７．９ｍｍｏｌ、１．５当量）と、４－ブロモ－３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール及び４－ブロモ－５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール（１１．０ｇ、４５．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）の２：１混合物を混合した混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（３．７ｇ、４．５３ｍｍｏｌ、０．１当量）及び酢酸カリウム（５．６６ｍＬ、９０．５３ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１６時間攪拌した後、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル勾配（０％－２０％）を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ及び溶離液としてヘキサン／酢酸エチル勾配を使用する分取ＨＰＬＣによる第２のクロマトグラフィによって精製して、標題化合物の第１の生成物（異性体の３：１混合物；６．０ｇ、２０．７ｍｍｏｌ、収率３３％）を灰白色油として得、標題化合物の第２の生成物（異性体の２：１混合物；２．０ｇ、６．９ｍｍｏｌ、１１％）を黄色油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１０６】

工程３：１－［６－クロロ－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン

【化３２】



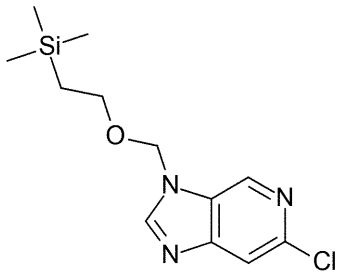
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に、３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２，２，２－

トリフルオロエチル）－ピラゾール（１．０ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－（２－ブロモ－６－クロロ－３－ピリジル）エタノン（８０８ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）、炭酸カリウム（９５３ｍｇ、６．８９ｍｍｏｌ、２．０当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（２８１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、０．１当量）を混合した混合物を、窒素雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルのカラムによって精製して、標題化合物（７９０．０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、収率７２％）を黄色油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１８．１，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１０７】

工程４ａ：Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン

【化３３】

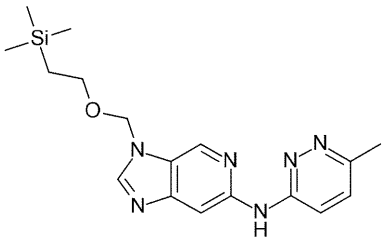


ＤＭＦ（１０ｍＬ）に６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（８８０．０ｍｇ、５．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（２．０３ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）及びＴＥＡ（１．５９ｍＬ、１１．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。その後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ溶液で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル勾配を使用するシリカのカラムによって精製して、標題化合物（１．１ｇ、５４％）を黄色油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８４．０，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１０８】

工程５：Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン

【化３４】



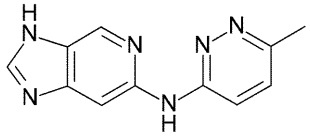
１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）に、２－［（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９００．０ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－アミノ－６－メチルピリダジン（１．０４ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、３．０当量）、Cs_2CO_3（２．０６ｇ、６．３ｍｍｏｌ、２．０当量）及びアリル（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）パラジウムジ－ｔｅｒｔ－ブチル－［３，６－ジメトキシ－２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（２４８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）を混合した混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物をフィルタにかけて、濃縮した。粗生成物を、溶離液としてアセトニトリル／０．１％ギ酸水溶液勾配を使用する逆相フラッシュによって精製して、標題化合物（６７０．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、収率５９％）を黄色固体として

得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５７．０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１０９】

工程５：Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン

【化３５】



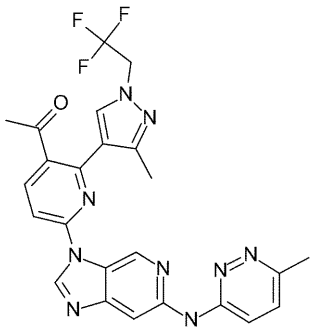
ＴＦＡ（７．０ｍＬ）にＮ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン（６７０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液を２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離液としてアセトニトリル／０．１％ギ酸水溶液勾配を使用する逆相フラッシュによって精製して、標題化合物（５８０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２７．２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．５９－１１．３１（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７４（ｍ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）．

【０１１０】

工程６：１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン

【化３６】



ＤＭＳＯ（５ｍＬ）にＮ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン（２００．０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、１－［６－クロロ－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（１９７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び炭酸カリウム（１７１ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、フィルタにかけた。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、アセトニトリル／０．１％ギ酸水溶液勾配を使用する逆相フラッシュによって精製して、１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン、１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン、１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［３－メ

チル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン、及び１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（１５０．０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、収率４８％）の混合物を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１１１】

４つの異性体の混合物をＳＦＣ（イソプロピルアルコール中０．１％NH_3H_2O）によって精製して、それぞれ２つの異性体の２つの混合物を得た。

１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン及び１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（７０ｍｇ）。

１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン及び１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（５０ｍｇ）。

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１１２】

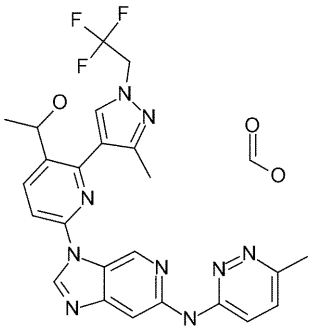
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン及び１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（７０．０ｍｇ）の混合物をＳＦＣ（イソプロピルアルコール中０．１％NH_3H_2O）によって分離して、標題化合物１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（２５ｍｇ）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．９４（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２１－５．１０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｂｒｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）

また、

１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（１２ｍｇ）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩｐｏｓ．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．０４（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－５．１４（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｂｒｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．４１

（ｓ，３Ｈ）
【０１１３】
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン及び１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノンの混合物（５０ｍｇ）をＳＦＣ（イソプロピルアルコール中０．１％NH_3H_2O）によって精製して、
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（３５ｍｇ）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．０３（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２４－５．１３（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ）
また、
１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（１８ｍｇ）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０８．２，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．９４（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．１８（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．
【０１１４】
工程７：１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノール、ギ酸
【化３７】


メタノール（２ｍＬ）に１－［６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－［３－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－イル］－３－ピリジル］エタノン（２３．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、$NaBH_4$（８．５７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、５．０当量）を－７０℃で添加した。混合物を－７０℃で０．５時間

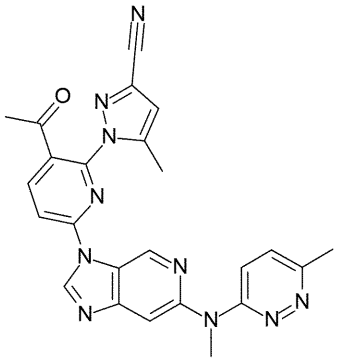
撹拌した。NH_4Cl水溶液を２０℃で添加することによって反応混合物をクエンチした。粗生成物を、溶離液として０．１％ギ酸水溶液／アセトニトリルを使用する逆相ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（１１．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率４６％）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５１０．３，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９５（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１１５】

実施例５

１－［３－アセチル－６－［６－［メチル－（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

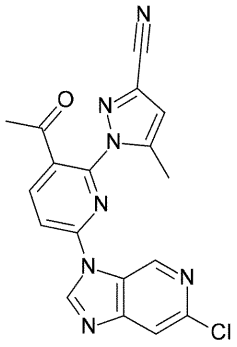
【化３８】



【０１１６】

工程１：１－［３－アセチル－６－（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（実施例１、工程１に対応）

【化３９】



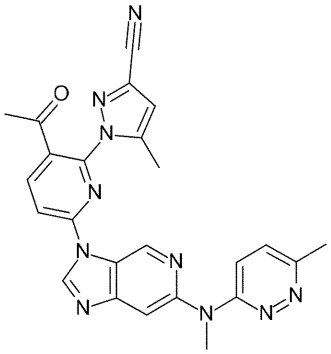
ジメチルスルホキシド（１５．６ｍＬ）に、６－クロロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（５２０ｍｇ、３．３８１ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－（３－アセチル－６－クロロ－２－ピリジル）－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（９７１ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ、１．１当量）を溶解した溶液を、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（５６７ｍｇ、５６１ｕＬ、３．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）と共に８０℃で３時間撹拌した。再び、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（５６７ｍｇ、５６１ｕＬ、３．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、８０℃での撹拌を６時間続けた。反応混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけて、濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＤＣ

Ｍ／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（４５６ｍｇ、３６％）を淡褐色固体として得た。

【０１１７】

工程２：１－［３－アセチル－６－［６－［メチル－（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４０】



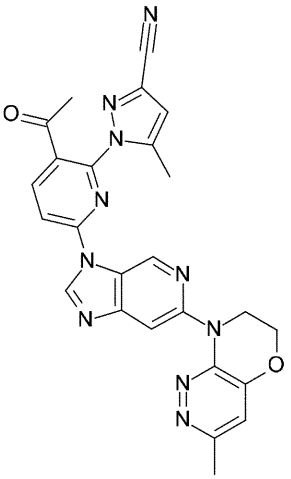
１，４－ジオキサン（８．２ｍＬ）に、室温の１－［３－アセチル－６－（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（１２５ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、１．０当量）、メチル－（６－メチルピリダジン－３－イル）アミン（ＣＡＳ　１８５９１－８２－７；７３．４ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ、２．０当量）及びCs_2CO_3（４８５．１ｍｇ、１．４８８ｍｍｏｌ、５．０当量）を懸濁した懸濁液にアルゴンを５分間流した。次いで、［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ（２３．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。バイアルを密封した。反応混合物を２時間かけて８０℃に加熱した。再び［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ（２３．２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、８０℃での撹拌を２時間続けた。次いで、反応混合物を濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィ及び溶離液としてＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ勾配を使用する第２のシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（３３ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１１８】

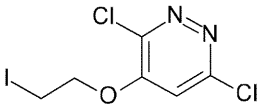
実施例６

１－［３－アセチル－６－［６－（３－メチル－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４１】

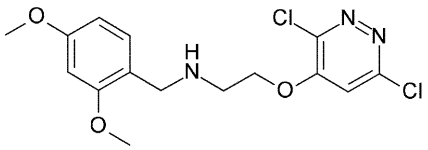


【０１１９】
工程１：３，６－ジクロロ－４－（２－ヨードエトキシ）ピリダジン
【化４２】



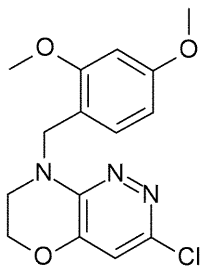
ＴＨＦ（１００ｍＬ）に３，４，６－トリクロロピリダジン（４．５ｇ、２４．５ｍｍｏｌ、１当量）を溶解した溶液に、２－ヨードエタノール（４．４３ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、１．０５当量）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＮａＨ（１．１８ｇ、２９．４４ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液に溶解し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけて、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（３ｇ、９．４１ｍｍｏｌ、収率３８％）を淡黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２０】
工程２：２－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）オキシ－Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］エタンアミン
【化４３】



ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）に、３，６－ジクロロ－４－（２－ヨードエトキシ）ピリダジン（３．０ｇ、９．４１ｍｍｏｌ、１当量）及び２，４－ジメトキシベンジルアミン（１．７ｍＬ、１１．３ｍｍｏｌ、１．２当量）を溶解した溶液に、ＤＩＰＥＡ（３．６５ｇ、２８．２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌し、次いで、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１．２５ｇ、３．５ｍｍｏｌ、収率３７％）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２１】
工程３：３－クロロ－８－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン
【化４４】



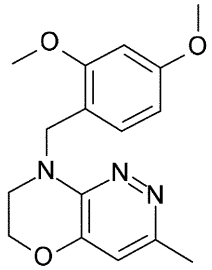
トルエン（４０ｍＬ）に、Cs_2CO_3（２．５５ｇ、７．８２ｍｍｏｌ、２当量）及び２－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）オキシ－Ｎ－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］エタンアミン（１．４ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）を溶解した溶

液に、ＢＩＮＡＰ（３４０．７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、０．１４当量）を添加した。混合物を１１０℃で２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈し、ｃｅｌｉｔｅパッドを通してフィルタにかけた。濾液をブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけて、濃縮した。粗生成物を、黄色固体として石油エーテル／酢酸エチル勾配（９００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、収率７２％）を使用するシリカカラムクロマトグラフィによって精製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．５３－６．４３（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０１２２】

工程４：８－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－メチル－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン

【化４５】

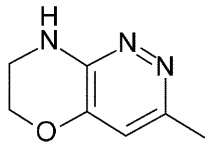


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）に、トリメチルボロキシン（９７１．４ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、１．５当量）及び３－クロロ－８－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン（８３０．０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、１当量）を溶解した溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１８９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．１当量）及びK_2CO_3（７１３ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ、２当量）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４０ｍＬ）で希釈した。樹脂上のチオ尿素を添加し、撹拌を３時間続けた。混合物をフィルタにかけて、濃縮した。粗生成物を、溶離液として０．１％ギ酸水溶液／アセトニトリル勾配を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させて、標題化合物（６００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、収率７７％）を黄色ゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２３】

工程５：３－メチル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン

【化４６】



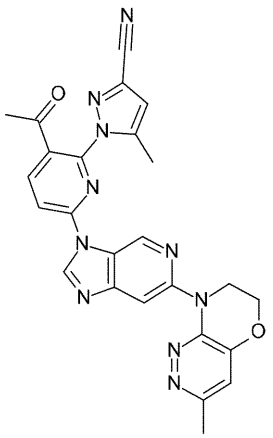
ＴＦＡ（５．０ｍＬ、６７．３ｍｍｏｌ、３９．５当量）に３－クロロ－８－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン（５５０．０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）を溶解した溶液を２５℃で４時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、次いで、アンモニア水の添加によって塩基性化してｐＨを８～９にした。次いで、混合物を水で抽出した。水層を真空中で濃縮した。残渣を、溶離液として１０ｍＭ　NH_4CO_3水溶液／アセトニトリル勾配を使用する分取ＨＰＬＣによって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させて、標題化合物（８８．８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、収率３４％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝

１５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ＝６．５４（ｓ，１Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．

【０１２４】

工程６：１－［３－アセチル－６－［６－（３－メチル－６，７－ジヒドロピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル

【化４７】



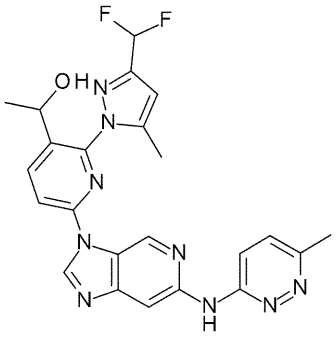
１，４－ジオキサン（６．５６ｍＬ）に、室温の１－［３－アセチル－６－（６－クロロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル）－２－ピリジル］－５－メチル－ピラゾール－３－カルボニトリル（実施例１、工程１；１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－メチル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリダジノ［４，３－ｂ］［１，４］オキサジン（３６．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）及び炭酸セシウム（３８８．１ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、５．０当量）を懸濁した懸濁液にアルゴンを５分間流した。次いで、［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ（１８．６ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。反応バイアルを密封し、混合物を２時間かけて８０℃に加熱した。再び、［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ（１８．６１ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、８０℃への加熱を２時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、再度アルゴンを流し、［ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ（アリル）］ＯＴｆ（１８．６１ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）で処理し、８０℃で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン／ＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。生成物含有画分を濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いてトリチュレートした。固体をフィルタにかけ、乾燥させて、標題化合物（２３ｍｇ、１８％）を淡褐色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２５】

実施例７

１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノール

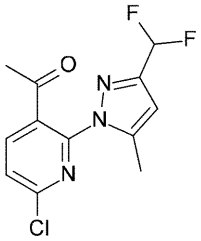
【化４８】



【０１２６】

工程１：１－［６－クロロ－２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－３－ピリジル］エタノン

【化４９】

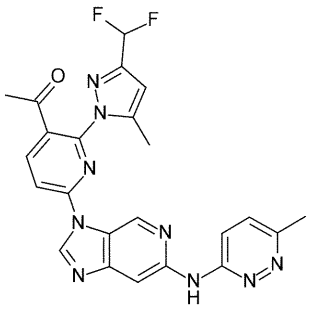


ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に、１－（６－クロロ－２－フルオロ－３－ピリジル）エタノン（１．０ｇ、５．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール（７６１．１３ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（２．２２ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、３．０当量）を混合した混合物を１００℃で１２時間撹拌した。粗生成物を、溶離液としてアセトニトリル／０．１％ギ酸水溶液勾配を使用する逆相クロマトグラフィによって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物（８００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、収率４９％）を灰色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８６．１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２７】

工程２：１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノン

【化５０】



ＤＭＳＯ（５ｍＬ）にＮ－（６－メチルピリダジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン（実施例４、工程６；２３０．０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、１－［６－クロロ－２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－３－ピリジル］エタノン（実施例１、工程１；２０３．３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）及びK_2CO_3（１９６．７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌し、次いで

、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン／酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって２回精製して、位置異性体１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチルピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノン及び１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチルピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－ピリジル］エタノンの混合物（３０．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、収率９％）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１２８】

溶離液としてアセトニトリル／ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ３を使用するＳＦＣによりこの混合物を分離して、標題化合物１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチルピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノン（１０ｍｇ、収率３２％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．９９（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｂｒｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）．

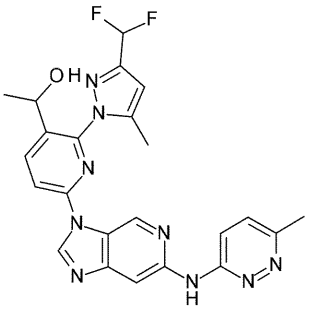
【０１２９】

さらに、位置異性体１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチルピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル］－３－ピリジル］エタノン（２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率７％）を黄色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７６．１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【０１３０】

工程３：１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノール

【化５１】



ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に１－［２－［３－（ジフルオロメチル）－５－メチルピラゾール－１－イル］－６－［６－［（６－メチルピリダジン－３－イル）アミノ］イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－３－イル］－３－ピリジル］エタノン（８．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）にＮａＢＨ$_{4}$（３．１８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、５．０当量）を溶解した溶液を－７０℃で添加した。混合物を－７０℃で０．５時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を２０℃で添加することによって反応混合物を、クエンチした。

【０１３１】
粗生成物を、溶離液としてアセトニトリル／０．１％ギ酸水溶液勾配を使用する逆相クロマトグラフィで精製して、標題化合物（１．２ｍｇ、収率１４％）を凍結乾燥白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４７８．２，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ＝９．４３（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，２Ｈ），６．９８－６．６５（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．８０（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１３２】
実施例８－リン酸化アッセイＳＩＫ１－３：
ＳＩＫ２（それぞれＳＩＫ１又はＳＩＫ３）及びＡＴＰの存在下で、ＣＨＫペプチド（ＫＫＫＶＳＲＳＧＬＹＲＳＰＳＭＰＥＮＬＮＲＰＲ、Ｃ末端アルギニンアミド修飾を有する）は、４つの実行可能なセリンのうちの１つでリン酸化された。このアッセイ条件下では１つのリン酸化のみが観察される。ＤＭＳＯ中、６０ｎｌの各化合物希釈系列（１２ポイント；希釈係数３、一般に３０μＭ～１７０ｐＭ）を、音響分注によってアッセイプレートに移し、アッセイ緩衝液（１２．５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．０）、１０ｍＭ酢酸マグネシウム、０．００５％ＢＳＡ）中の５μｌのＳＩＫ１（５ｎＭ）それぞれ５μｌのＳＩＫ２（０．５ｎＭ）又は７μｌのＳＩＫ３（１．５ｎＭ）の添加後、３０分間プレインキュベートした（周囲温度）。アッセイ緩衝液中、１０μＭ　ＣＨＫ－ペプチド溶液並びにＳＩＫ１及びＳＩＫ２についてはそれぞれ５μｌの１００μＭ　ＡＴＰを添加し、ＳＩＫ３については３μｌを添加して、周囲温度で４５分間インキュベートした。水中０．１２５％ギ酸４０μｌを添加して反応をクエンチした。ＲａｐｉｄＦｉｒｅ（ＲＦ）質量分析を、以下に記載されるようにデータ生成のために利用した。ＭＲＭ（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ；ＡＰＩ５０００又は６５００＋）又はＥＩＣ（Ｅｘｔｒａｃｔｅｄ　Ｉｏｎ　Ｃｕｒｒｅｎｔ；ＱＴｏＦ）によって測定されたリン酸化型及び非リン酸化型の複数の荷電種（３～５電荷）を合計し、比をデータ評価のために計算した（リン酸化種の合計／全種の合計）。正規化を、非阻害対照ＤＭＳＯ及び市販のＳＩＫ阻害剤（登録商標）１μＭ　ＹＫＬ－０５－０９９（ＣＡＳ番号１９３６５２９－６５－５）に基づいてＧｅｎｅｄａｔａソフトウェアによって行った。アッセイの結果を最大半量阻害濃度（ＩＣ５０）で表し、以下の表１に要約する。

【０１３３】
ＲａｐｉｄＦｉｒｅのセットアップ：
試料を最大６００ｍｓ真空によって吸引し、水中０．１％ギ酸を用いて３０００ｍｓ@１．５ｍｌ／分でＣ４カートリッジ（Ａｇｉｌｅｎｔ；＃Ｇ９２０３Ａ）に装填した。その後、９０％アセトニトリル；１０％水；０．００７％ＴＦＡ；０．０９３ギ酸を用いて４０００ｍｓ@１．２５ｍｌ／分で試料をＡＰＩ５０００（ＡＰＩ６５００＋）又はＱＴｏＦ質量分析計に移した。カートリッジを水中０．１％ギ酸でさらに５００ｍｓ再調整した。

【０１３４】
ＭＳ設定　Ｓｃｉｅｘ　ＡＰＩ５０００／ＡＰＩ６５００＋：
ＭＲＭモードで以下のＭＳ設定を使用したすべてのＭＳ分析：エレクトロスプレー陽性；イオンスプレー電圧：４０００Ｖ；温度：５５０℃；衝突ガス：５；カーテンガス：１５；ガス１：４０；ガス２：４２；ＥＰ：１０。ＤＰ＝デクラスタリング電位；ＣＥ＝衝突エネルギー；ＣＸＰ＝セル出口電位。

【表１】

名称	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	時間（ｍｓ）	DP (V)	CE (V)	CXP (V)
CHK(4+)	676.0	84.2	50	46	99	18
CHK(5+)	541.0	84.2	50	51	71	36
pCHK(4+)	696.0	84.2	50	66	105	18
pCHK(5+)	557.0	84.2	50	51	53	4

【０１３５】

ＭＳ設定　Ａｇｉｌｅｎｔ　ＱＴｏＦ　６５４５

ＭＳモードで以下のＭＳ設定を使用したすべてのＭＳ分析：デュアルＡＪＳエレクトロスプレー陽性；ＶＣａｐ：３０００Ｖ；乾燥及びシースガス：３４０℃、８ｌ／分；ネブライザー：６０ｐｓｉｇ；ノズル電圧：２０００Ｖ；フラグメンター：１３０Ｖ；スキマー：３５Ｖ；Ｏｃｔ１　ＲＦ　Ｖｐｐ：７００Ｖ；５スペクトル／ｓでの参照質量

【表２】

名称	EIC (m/z)	幅
CHK(3+)	900.8345	50ppm
CHK(4+)	675.8789	50ppm
CHK(5+)	540.9048	50ppm
pCHK(3+)	927.4961	50ppm
pCHK(4+)	695.8747	50ppm

【０１３６】

【表３】

表１：ＳＩＫ１、ＳＩＫ２及びＳＩＫ３の阻害についてのＩＣ５０値：

実施例	SIK1 RF IC50 (uM)	SIK2 RF IC50 (uM)	SIK3 RF IC50 (uM)
1	4.524	0.042	0.121
2	0.366	0.005	0.003
3	0.078	0.022	0.022
4	0.396	0.003	0.003
5	19.024	0.687	2.056
6	17.415	2.542	3.286
7	0.879	0.016	0.007

【０１３７】

実施例Ａ

以下の成分を含有するフィルムコーティング錠を従来の様式で製造することができる。

【表４】

成分	錠剤あたり	
カーネル：		
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩	１０．０ｍｇ	２００．０ｍｇ
微結晶セルロース	２３．５ｍｇ	４３．５ｍｇ
含水ラクトース	６０．０ｍｇ	７０．０ｍｇ
ポビドンＫ３０	１２．５ｍｇ	１５．０ｍｇ
デンプングリコール酸ナトリウム	１２．５ｍｇ	１７．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．５ｍｇ	４．５ｍｇ
（カーネル重量）	１２０．０ｍｇ	３５０．０ｍｇ
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	３．５ｍｇ	７．０ｍｇ
ポリエチレングリコール６０００	０．８ｍｇ	１．６ｍｇ
タルク	１．３ｍｇ	２．６ｍｇ
酸化鉄（黄色）	０．８ｍｇ	１．６ｍｇ
二酸化チタン	０．８ｍｇ	１．６ｍｇ

【０１３８】

活性成分をふるい分けし、微結晶性セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。次いで、顆粒物をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮してそれぞれ１２０又は３５０ｍｇの核を得る。核を、上記のフィルムコートの水溶液／懸濁液でラッカー処理する。

【０１３９】

実施例Ｂ

以下の成分を含有するカプセルを従来の様式で製造することができる。

【表５】

成分	カプセルあたり
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩	２５．０ｍｇ
ラクトース	１５０．０ｍｇ
トウモロコシデンプン	２０．０ｍｇ
タルク	５．０ｍｇ

成分をふるい分けし、混合し、サイズ２のカプセルに充填する。

【０１４０】

実施例Ｃ

注射液は、以下の組成を有し得る：

【表６】

式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩	３．０ｍｇ
ポリエチレングリコール４００	１５０．０ｍｇ
酢酸	ｐＨ５．０になるまで適量
注射用水の液体	１．０ｍｌになるように

ポリエチレングリコール４００と注射用水との混合物（部）に有効成分を溶解させる。酢酸の添加によってｐＨを５．０に調整する。残量の水を添加し、体積を１．０ｍｌに調整する。溶液をフィルタにかけ、適切な過量を用いてバイアルに充填し、滅菌する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/067759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61P19/02 A61P3/10 A61P1/16 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/239658 A1 (GALAPAGOS NV [BE]) 3 December 2020 (2020-12-03) page 1, paragraph [0001] page 64, paragraph [0245] examples claims 1, 6, 9, 15	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 August 2023	04/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés Suárez, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/067759

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020239658 A1	03-12-2020	AR 119028 A1	17-11-2021
		AU 2020281650 A1	03-02-2022
		BR 112021023900 A2	18-01-2022
		CA 3141683 A1	03-12-2020
		CL 2021003133 A1	22-07-2022
		CN 113924146 A	11-01-2022
		CO 2021017656 A2	17-01-2022
		CR 20210586 A	24-01-2022
		EA 202193281 A1	01-03-2022
		EP 3976189 A1	06-04-2022
		IL 288375 A	01-01-2022
		JP 2022534578 A	02-08-2022
		KR 20220015450 A	08-02-2022
		MA 56019 A	06-04-2022
		PE 20220503 A1	07-04-2022
		SG 11202112652R A	30-12-2021
		TW 202110839 A	16-03-2021
		US 2022340548 A1	27-10-2022
		WO 2020239658 A1	03-12-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06		
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｋ	*31/444(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501		
Ｃ０７Ｄ	*519/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ	*31/5383(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	
		Ａ６１Ｋ	31/5383		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ハープ，ヴォルフガング
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クライス，ルーカス
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 リュカ・カブレ，グザヴィエ
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ローベル，エティエンヌ
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA68
ZA75 ZA81 ZA96 ZB15 ZC33 ZC35