

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6165977号
(P6165977)

(45) 発行日 平成29年7月19日 (2017. 7. 19)

(24) 登録日 平成29年6月30日 (2017. 6. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00

請求項の数 18 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-522594 (P2016-522594)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月2日 (2014. 7. 2)
 (65) 公表番号 特表2016-526551 (P2016-526551A)
 (43) 公表日 平成28年9月5日 (2016. 9. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/064044
 (87) 国際公開番号 W02015/000949
 (87) 国際公開日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)
 審査請求日 平成28年2月18日 (2016. 2. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/842, 648
 (32) 優先日 平成25年7月3日 (2013. 7. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 306021192
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン
 ゲゼルシャフト
 スイス、ツェハーー 4070バーゼル、グ
 レンツァッハーシュトラッセ 124番
 (74) 代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72) 発明者 クロフォード, ジェームズ ジョン
 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, デ
 ィーエヌイー ウェイ 1, シー/オー
 ジェネンテック, インコーポレイテッ
 ド

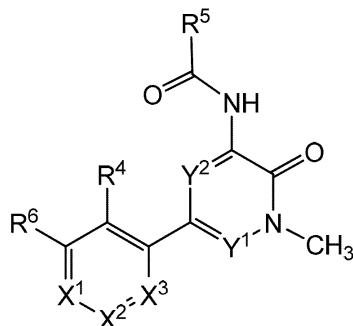
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアルピリドン及びアザーピリドンアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



I

[上式中、

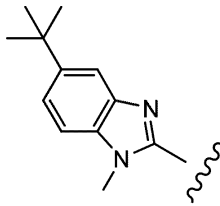
X¹ は N であり ;X² は C R² 又は N であり ;X³ は C R³ 又は N であり ;

R² 及び R³ は、H、F、Cl、CN、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OH、
 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、及び C₁-C₃ アルキルから独
 立して選択され ;

R⁴ は、-CH₂OH であり ;

R⁵ は、C₃ - C₁₂ カルボシクリルであり；

R⁶ は構造：



(ここで波線は結合部位を示す)であり；

Y¹ 及び Y² は、それぞれ CH であり；

ここで、アルキル及びカルボシクリルは、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、シクロプロピル、オキセタニル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イル、及びモルホリノから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい。]

から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

N-[5-[2-(5-tert-ブチル-1-メチル-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物と薬学的に許容可能な担体、流動促進剤、希釈剤、又は賦形剤とを含んでなる薬学的組成物。

【請求項 4】

治療剤を更に含む、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物を、薬学的に許容可能な担体、流動促進剤、希釈剤、又は賦形剤と組み合わせることを含む、薬学的組成物の作製方法。

【請求項 6】

治療有効量の請求項 3 に記載の薬学的組成物を含む、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌機能障害及び神経障害から選択され、かつブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患又は障害を治療するための医薬。

【請求項 7】

疾患又は障害が、全身的及び局所的炎症、関節炎、免疫抑制に関連した炎症、臓器移植拒絶反応、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症/全身性硬化症、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)血管炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬から選択される、請求項 6 に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

免疫障害が関節リウマチである、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 9】

疾患又は障害が、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、精巣がん、尿生殖路がん、食道がん、喉頭がん、膠芽細胞腫がん、神経芽細胞腫、胃がん、皮膚がん、ケラトアカントーマ、肺がん、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌がん(N S C L C)、小細胞がん、肺腺がん、骨がん、結腸がん、腺腫、膵臓がん、腺がん、甲状腺がん、濾胞がん、未分化がん、乳頭がん、セミノーマ、黒色腫、肉腫、膀胱がん、肝がん及び胆道がん、腎臓がん、膵臓がん、骨髄障害、リンパ腫、毛様細胞、口腔がん、鼻咽頭、咽頭がん、唇がん、舌がん、口がん、小腸がん、結腸-直腸がん、大腸がん、直腸がん、脳及び中枢神経系のがん、ホジキン病、白血病、気管支がん、甲状腺がん、肝臓及び肝内胆管のがん、肝細胞がん、胃がん、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓及び腎盂のがん、膀胱がん、子宮体がん、子宮頸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病(C L L)、骨髄性白血病、口腔及び咽頭のがん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、及び絨毛結腸腺腫から選択されるがんである、請求項 6 に記載の医薬。

10

【請求項 10】

疾患又は障害が血液悪性腫瘍である、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 11】

血液悪性腫瘍が白血病又はリンパ腫である、請求項 10 に記載の医薬。

20

【請求項 12】

抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、アポトーシス増強剤、向神経性因子、心血管疾患治療剤、肝疾患治療剤、抗ウイルス剤、血液疾患治療剤、糖尿病治療剤、及び免疫不全疾患治療剤から選択される更なる治療剤が更に投与される、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 13】

更なる治療剤が、B c 1 - 2 阻害剤又はJ A K 阻害剤である、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

更なる治療剤がイブルチニブである、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 15】

a) 請求項 3 に記載の薬学的組成物と

b) 使用のための指示書

を含む、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される症状を治療するためのキット。

30

【請求項 16】

免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌機能障害及び神経障害から選択され、かつブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患又は障害の治療のための医薬の製造における請求項 1 又は 2 に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

治療的に活性な物質として使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌機能障害及び神経障害から選択され、かつブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患又は障害の治療に使用するための、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願とのクロスリファレンス)

米国特許法施行規則第 1 . 5 3 (b) 条に従って出願されたこの非仮出願は、その内容の全体が出典明示により援用される、2013 年 7 月 3 日出願の米国仮出願第 61 / 842648 号の米国特許法第 119 条 (e) 項に基づく優先権を主張する。

50

【 0 0 0 2 】

本発明は、一般に、炎症、免疫疾患、及びがんを含む、ブルトン型チロシンキナーゼ (B t k) によって媒介される疾患を治療するための化合物、より具体的には、 B t k 活性を阻害する化合物に関する。本発明は、また、哺乳動物細胞、又は関連する病理学的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療のための化合物の使用方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

ヒト酵素の最大のファミリーであるプロテインキナーゼは、 5 0 0 を遙かに超えるタンパク質を包含する。ブルトン型チロシンキナーゼ (B t k) はチロシンキナーゼの T e c ファミリーの一員であり、初期 B 細胞発生並びに成熟 B 細胞活性化、シグナル伝達及び生存の調節因子である (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829) 。

【 0 0 0 4 】

B 細胞受容体 (B C R) を介した B 細胞シグナル伝達は、広範囲の生物学的結果をもたらし得、これらの結果は順に B 細胞の発達段階に依存する。 B C R シグナルの大きさと持続時間は正確に調節されなければならない。 B C R 媒介性シグナル伝達の異常は、 B 細胞活性化の調節不全及び / 又は病原性自己抗体の形成を引き起こし、多数の自己免疫疾患及び / 又は炎症性疾患を生じうる。ヒトにおける B t k の突然変異は X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (X L A) を生じさせる。この疾患は、 B 細胞の成熟障害、免疫グロブリン産生の減少、 T 細胞非依存性免疫応答不全及び B C R 刺激時の持続性カルシウムサインの著しい減衰に関連する。アレルギー性障害及び / 又は自己免疫疾患及び / 又は炎症性疾患における B t k の役割に関する証拠は B t k 欠損マウスモデルで確認されている。例えば、全身性エリテマトーデス (S L E) の標準マウス前臨床モデルにおいて、 B t k 欠損は疾患進行の著明改善をもたらすことが示されている。更に、 B t k 欠損マウスはまたコラーゲン誘導性関節炎の発症に対しても抵抗性である場合があり、ブドウ球菌誘導性関節炎にも罹患しにくい場合がある。多数の証拠が自己免疫疾患及び / 又は炎症性疾患の病因における B 細胞及び体液性免疫系の役割を裏付けている。 B 細胞を枯渇させるために開発されたタンパク質に基づく治療法 (例えばリツキサン (登録商標) , Genentech/Biogen Idec)) は、多くの自己免疫疾患及び / 又は炎症性疾患の治療に対する一つのアプローチである。 B 細胞活性化における B t k の役割のため、 B t k の阻害剤は B 細胞媒介性病原性活性 (例えば自己抗体産生など) の阻害剤として有用でありうる。 B t k は、破骨細胞、マスト細胞及び単球においても発現され、これらの細胞の機能にとって重要であることが示されている。例えば、マウスにおける B t k 欠損は I g E 媒介性マスト細胞活性化の障害 (T N F - 及び他の炎症性サイトカイン放出の顕著な減少) に関連し、ヒトにおける B t k 欠損は活性化単球による T N F - 産生の大幅な減少に関連する。

【 0 0 0 5 】

よって、 B t k 活性の阻害は、アレルギー性障害及び / 又は自己免疫疾患及び / 又は炎症性疾患、例えば S L E 、関節リウマチ (Whang 等 (2014) Drug Discovery Today (印刷中) ; Kim 等 (2011) Bioorganic & Med. Chem. Letters 21:6258-6263) 、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P) 、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、及び喘息など (Di Paolo 等 (2011) Nature Chem. Biol. 7(1):41-50 ; Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849 ; Liu 等 (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163 ; Lou 等 (2012) J. Med. Chem. 55(10):4539-4550 ; Xu D. 等 (2012) Jour. Pharm. and Exp. Ther. 341(1):90-103) の治療のために有用でありうる。加えて、 B t k はアポトーシスにおいてもある役割を果たすことが報告されている (Islam 及び Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) ; 従って、 B t k 活性の阻害は、がん、並びに B 細胞リンパ腫、白血病、及び他の血液悪性腫瘍の治療のために有用でありうる (米国特許第 7 5 1 4 4 4 4 号 ; Feldhahn 等 J. Exp. Med. 2005 201:1837) 。更に、破骨細胞機能における B t k の機能を考慮すると、 B t k 活性の阻害は骨粗しょう症などの骨障害の治療に有用でありうる。特定の B t k 阻害剤が報告されている (米国特許第 7 8 8 4 1 0 8 号、国際公開第 2 0 1 0

10

20

30

40

50

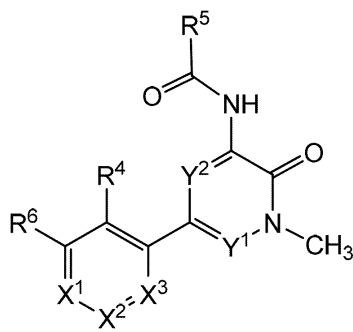
／ 0 5 6 8 7 5 号；米国特許第 7 4 0 5 2 9 5 号；米国特許第 7 3 9 3 8 4 8 号；国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 3 1 2 1 号；米国特許第 7 9 4 7 8 3 5 号；米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 3 9 5 5 7 号；米国特許第 7 8 3 8 5 2 3 号；米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 4 0 9 4 9 号；米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 9 5 8 8 5 号；米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 4 5 9 6 5 号；米国特許第 7 6 8 3 0 6 4 号；米国特許第 7 9 0 2 1 9 4 号；米国特許第 7 9 0 6 5 0 9 号；米国特許第 8 1 2 4 6 0 4 号；米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 2 5 4 1 7 号；米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 1 1 8 2 3 3 号；国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 0 4 8 8 号；米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 1 0 1 9 1 号；国際公開第 2 0 1 3 / 0 6 7 2 7 4 号；米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 1 6 2 3 5 号；国際公開第 2 0 1 3 / 0 6 7 2 7 7 号；米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 1 6 2 4 5 号；国際公開第 2 0 1 3 / 0 6 7 2 6 0 号；米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 1 6 2 6 2 号；国際公開第 2 0 1 3 / 0 6 7 2 6 4 号；米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 1 6 2 4 6 号）。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本発明は、一般に、式 I の構造：



20

を有するブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）調節活性を備え、その立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を含む、ヘテロアリアルピリドン及びアザ-ピリドンアミド化合物に関する。様々な置換基はここで定義される。

【 0 0 0 7 】

30

本発明の一態様は、式 I の化合物と薬学的に許容可能な担体、流動促進剤、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる薬学的組成物である。薬学的組成物は第二の治療剤を更に含有していてもよい。

本発明の別の態様は、式 I の化合物を薬学的に許容可能な担体と組み合わせることを含む、薬学的組成物の作製方法にある。

【 0 0 0 8 】

本発明は、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼにより媒介される疾患又は障害に罹患している患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む、疾患又は障害を治療する方法を含む。

40

本発明は、a) 式 I の化合物を含有する第一の薬学的組成物と；b) 使用のための指示書を含む、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される病状を治療するためのキットを含む。

【 0 0 0 9 】

本発明は、医薬として使用するための、また免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療において使用するための式 I の化合物を含む。

本発明は、疾患又は障害の治療において更なる治療剤と組み合わせて使用される式 I の化合物を含む。

本発明は、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害

50

及び神経障害の治療のための医薬の製造における式 I の化合物の使用を含み、ここで、該医薬はブルトン型チロシンキナーゼを媒介する。

【 0 0 1 0 】

本発明は式 I の化合物の作製方法を含む。

本発明は、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼにより媒介される疾患又は障害を治療するための、式 I の化合物の使用を含む。

【 0 0 1 1 】

本発明は、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療のための医薬の製造における式 I の化合物の使用を含む。

10

本発明は、治療的に活性な物質として使用するための式 I の何れか一の化合物を含む。

【 0 0 1 2 】

本発明は、免疫障害、がん、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼにより媒介される疾患又は障害の治療に使用するための式 I の化合物を含む。

本発明は以上に記載の通りである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図 1】5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 137 a からの 4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸 137 f の合成を示す。

20

【図 2】3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパン酸 137 g からの 7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]ピロリジン-1-オン 137 n の合成を示す。

【図 3】4-ブromo-2-フルオロ安息香酸 144 a からの 6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン 144 j の合成を示す。

【図 4】3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド 158 a からの 6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン 158 g の合成を示す。

【図 5】2-ブromo-4-クロロニコチンアルデヒド 160 a からの (2-(6-(*tert*-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メタノール 160 k 及び (2-(5-(*tert*-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メタノール 160 l の合成を示す。

30

【図 6】4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル 165 a からの (R)-N-[5-[2-(6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド 165 及び (S)-N-[5-[2-(6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド 166 の合成を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【 0 0 1 4 】

その例が添付の構造及び式で示される本発明の所定の実施態様が以下に詳細に参照される。本発明は、列挙された実施態様に関連して記載されるが、これら実施態様に限定することを意図するものではないことは理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲内に含まれうるあらゆる代替物、改変物、及び均等物を包含するものである。当業者であれば、本発明の実施に使用され得、ここに記載されたものと類似か均等である多くの方法及び材料が分かるであろう。本発明は、記載された方法及び材料には決して限定されない。援用される文献、特許、及び類似の資料のうちの一又は複数が、限定しないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含む本願と異なるか又は矛盾する場合は、本願が優先する。特段の定義がなされない限り、ここで使用される全て

50

の技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。ここに記載のものと類似するか又は均等である方法や材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、適切な方法及び材料は以下に記載する。ここで言及した刊行物、特許出願、特許、及び他の文献の全てが、その全体が出典明示によりここに援用される。別段の記載がない限り、本出願において使用される命名法は、IUPAC系統的命名法に基づく。

【0015】

(定義)

置換基の数を示す場合、「一又は複数」なる用語は、一置換から最も多い可能な置換数までの範囲、つまり、水素1個から全水素の置換基による置換までを指す。「置換基」なる用語は親分子上の水素原子と置き換えられる原子又は原子群を示す。「置換される」なる用語は、特定の基が一又は複数の置換基を有していることを意味する。任意の基が複数の置換基を有している場合があり、様々な可能な置換基が提供される場合、置換基は独立して選択され、同じである必要はない。「非置換の」なる用語は、特定された基が置換基を有していないことを意味する。「置換されていてよい」なる用語は、特定された基が非置換であるか、又は可能な置換基の群から独立して選択される一又は複数の置換基で置換されていることを意味する。置換基の数を示す場合、「一又は複数」なる用語は、一置換から最も多い可能な置換数までの範囲、つまり、水素1個から全水素の置換基による置換までを指す。

【0016】

ここで使用される「アルキル」なる用語は、1から12の炭素原子($C_1 - C_{12}$)の飽和した直鎖状もしくは分枝鎖一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキル基は場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてよい。他の実施態様では、アルキル基は1から8の炭素原子($C_1 - C_8$)、又は1から6の炭素原子($C_1 - C_6$)である。アルキル基の例は、限定しないが、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘプチル、1-オクチル等を含む。

【0017】

ここで使用される「アルキレン」なる用語は、1から12の炭素原子($C_1 - C_{12}$)の飽和した直鎖状又は分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキレン基は場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてよい。他の実施態様では、アルキレン基は1から8の炭素原子($C_1 - C_8$)、又は1から6の炭素原子($C_1 - C_6$)である。アルキレン基の例は、限定しないが、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)等を含む。

【0018】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素 - 炭素の sp^2 二重結合を有する 2 ~ 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルケニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定しないが、エチレニル又はビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$) 等を含む。

【0019】

「アルケニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素 - 炭素 sp^2 二重結合を有する 2 から 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状もしくは分枝鎖状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルケニル基は、場合によっては置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、又は別に「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定されないが、エチレニレン又はビニレン ($-CH=CH-$)、アリル ($-CH_2CH=CH-$) 等を含む。

【0020】

「アルキニル」なる用語とは、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素 - 炭素の sp 三重結合を有する 2 から 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。例は、限定しないが、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$) 等を含む。

【0021】

「アルキニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素 - 炭素 sp 三重結合を有する 2 から 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状又は分岐状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は場合によってはでありうる。例は、限定しないが、エチニレン ($-C \equiv C-$)、プロピニレン (プロパルギレン、 $-CH_2C \equiv C-$) 等を含む。

【0022】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」なる用語は、単環式環としては 3 から 12 の炭素原子 ($C_3 - C_{12}$)、又は二環式環としては 7 から 12 の炭素原子を有する一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環を意味する。7 から 12 の原子を有する二環式炭素環は、例えばビシクロ[4,5]、ビシクロ[5,5]、ビシクロ[5,6]又はビシクロ[6,6]系として配置され得、9又は10の環原子を有する二環式炭素環は、ビシクロ[5,6]又はビシクロ[6,6]系として、あるいは架橋系、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン及びビシクロ[3.2.2]ノナンとして配置されうる。スピロカルボシクリル部分もまたこの定義の範囲に含まれる。スピロカルボシクリル部分の例は、[2.2]ペンタニル、[2.3]ヘキサニル、及び[2.4]ヘプタニルを含む。単環式炭素環の例は、限定しないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等を含む。カルボシクリル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で置換される。

【0023】

「アリール」は、親芳香族環系の一つの炭素原子から一つの水素原子を除去することにより誘導される 6 - 20 の炭素原子 ($C_6 - C_{20}$) の一価の芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリール基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリールは、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリール基は、限定しないが、ベンゼン (フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリール基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換される。

【0024】

10

20

30

40

50

「アリーレン」は、親芳香環系の二つの炭素原子から二つの水素原子を取り除くことによって誘導される $6 - 20$ の炭素原子 ($C_6 - C_{20}$) の二価芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリール基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリーレンは、飽和、部分的な不飽和環、又は芳香族炭素環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリーレン基は、限定されないが、ベンゼン(フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリーレン基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で置換される。

【0025】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」なる用語は、ここでは交換可能に使用され、3から約20の環原子の飽和又は部分不飽和の(すなわち、環内に一又は複数の二重結合及び/又は三重結合を有する)炭素環式基を意味し、ここで、少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素、リン及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCであり、一又は複数の環原子は、場合によっては以下に記載される一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。複素環は、3から7の環員(2から6の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1から4のヘテロ原子)を有する単環、又は7から10の環員(4から9の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1から6のヘテロ原子)を有する二環、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]、又は[6,6]系でありうる。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻; 及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載されている。「ヘテロシクリル」は、また、複素環基が、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環又は複素環式環に縮合している基を含む。複素環式環の例は、限定しないが、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキサチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロ-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル、[1,4]ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル及びN-ピリジルウレアを含む。スピロヘテロシクリル部分もまたこの定義の範囲に含まれる。スピロヘテロシクリル部分の例は、アザスピロ[2.5]オクタニル及びアザスピロ[2.4]ヘプタニルを含む。2個の環原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例は、ピリミジニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。ここでの複素環式基は、ここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。

【0026】

「ヘテロアリール」なる用語は、5員環、6員環又は7員環の一価芳香族基を意味し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む5-20の原子の縮合環系(その環の少なくとも一つが芳香族である)を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリ

10

20

30

40

50

ル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換される。

【0027】

10

複素環又はヘテロアリール基は、それが可能な場合、炭素（炭素連結）又は窒素（窒素連結）結合でありうる。例を挙げると、限定ではないが、炭素結合複素環又はヘテロアリールは、ピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、あるいはイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位で結合する。

【0028】

20

例を挙げると、限定ではないが、窒素結合複素環又はヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピベリジン、ピベラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又は -カルボリンの9位で結合する。

【0029】

「治療する」及び「治療」という用語は、目的が関節炎又はがんの発症又は広がりなどの望ましくない生理学的変化又は障害を緩徐化する（軽減する）ことである、治療的処置を指す。本発明の目的のために、有益な又は所望される臨床結果は、検出可能であるか否かに関わらず、症状の緩和、疾患の程度の軽減、疾患の状態の安定化（すなわち悪化しないこと）、疾患進行の遅延又は緩徐化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的又は完全な）を含むが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存期間と比較して生存期間を延長することも意味する。治療を必要とする者は、症状又は障害を有する者を含む。

30

【0030】

「治療有効量」という語句は、(i)特定の疾患、病態もしくは障害を治療する、(ii)特定の疾患、病態もしくは障害の一又は複数の症状を減弱させる、改善するもしくは取り除く、又は(iii)ここに記載される特定の疾患、病態もしくは障害の一又は複数の症状の発症を予防しもしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。がんの場合、薬剤の治療有効量は、がん細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを低減させ；周辺器官へのがん細胞の浸潤を阻害し（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍の転移を阻害し（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍増殖をある程度阻害し；及び/又はがんに関連する症状の一又は複数がある程度軽減しうる。薬剤が増殖を防止し及び/又は既存のがん細胞を死滅させうる度合いで、治療有効量は細胞増殖抑制性及び/又は細胞傷害性でありうる。がん療法では、効果は、例えば無増悪期間（TTP）を評価し及び/又は奏効率（RR）を決定することによって、測定できる。

40

【0031】

ここで使用される「炎症性障害」は、過度の又は調節されない炎症応答が過度の炎症症状、宿主の組織損傷又は組織機能の喪失をもたらす任意の疾患、障害又は症候群を意味し

50

うる。「炎症性障害」はまた白血球の流入及び／又は好中球の化学走性によって媒介される病的状態を指す。

【0032】

ここで使用される「炎症」は、損傷を与える物質と損傷された組織の双方を破壊し、希釈し又は壁で囲む（隔離する）ように働く、組織の損傷又は破壊によって誘発される局在化された保護反応を指す。炎症は白血球の流入及び／又は好中球の化学走性と顕著に関連する。炎症は、病原性生物及びウイルスによる感染から、また心筋梗塞又は脳卒中後の外傷又は再灌流、外来性抗原に対する免疫応答及び自己免疫応答などの非感染手段から生じうる。従って、式Iの化合物で治療可能な炎症性障害は、特異的防御系の反応並びに非特異的防御系の反応に関連する障害を包含する。

10

【0033】

「特異的防御系」は、特異的抗原の存在に対して反応する免疫系の成分を指す。特異的防御系の反応から生じる炎症の例には、外来性抗原に対する古典的応答、自己免疫疾患、及びT細胞によって媒介される遅発型過敏症反応が含まれる。慢性炎症性疾患、固形移植組織及び器官、例えば腎臓及び骨髄移植の拒絶反応、並びに移植片対宿主病（GVHD）は、特異的防御系の炎症反応の更なる例である。

【0034】

ここで使用される「非特異的防御系」という用語は、免疫記憶の能力がない白血球（例えば顆粒球及びマクロファージ）によって媒介される炎症性障害を指す。少なくとも部分的には、非特異的防御系の反応から生じる炎症の例には、成人（急性）呼吸窮迫症候群（ARDS）又は多発性器官傷害症候群；再灌流傷害；急性糸球体腎炎；反応性関節炎；急性炎症成分による皮膚病；急性化膿性髄膜炎又は脳卒中などの他の中枢神経系炎症性障害；熱傷；炎症性腸疾患；顆粒球輸血関連症候群；及びサイトカイン誘発毒性などの状態に関連する炎症が含まれる。

20

【0035】

ここで使用される「自己免疫疾患」は、組織傷害が、身体自体の構成成分への体液性又は細胞媒介性応答に関連する、任意の群の障害を指す。

【0036】

ここで使用される「アレルギー疾患」は、アレルギーから生じる任意の症状、組織損傷又は組織機能の喪失を指す。ここで使用される「関節炎疾患」は、様々な病因に起因する関節の炎症性病変を特徴とする任意の疾患を指す。ここで使用される「皮膚炎」は、様々な病因に起因する皮膚の炎症を特徴とする皮膚疾患の大きなファミリーの何れかを指す。ここで使用される「移植片拒絶反応」は、移植された組織及び周囲の組織の機能喪失、痛み、腫脹、白血球増加及び血小板減少を特徴とする、器官又は細胞（例えば骨髄）などの移植された組織に対する任意の免疫反応を指す。本発明の治療方法は、炎症細胞活性化に関連する障害の治療のための方法を含む。

30

【0037】

「炎症性細胞活性化」は、増殖性細胞応答の刺激（サイトカイン、抗原もしくは自己抗体を含むがこれらに限定されない）による誘導、可溶性メディエーター（サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイドもしくは血管作用性アミンを含むがこれらに限定されない）の産生、又は炎症細胞（単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（すなわち好中球、好塩基球及び好酸球などの多形核白血球）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、及び内皮細胞を含むがこれらに限定されない）における新しい又は増加した数のメディエーター（主要組織適合抗原又は細胞接着分子を含むがこれらに限定されない）の細胞表面発現を指す。これらの細胞におけるこれらの表現型の一つ又は組合せの活性化が炎症性障害の開始、永続化又は増悪に寄与しうることは当業者に認識される。

40

【0038】

「NSAID」という用語は、「非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug）」の頭字語であり、鎮痛、解熱（上昇した体温を低下させ、意識を障害す

50

ることなく痛みを軽減する)及び、高用量では、抗炎症作用(炎症を低減する)を有する治療薬である。「非ステロイド性」という用語は、これらの薬剤を、(広範囲の作用の中でも特に)類似のエイコサノイド抑制性抗炎症作用を有するステロイドから区別するために使用される。鎮痛薬として、NSAIDは、それらが非麻薬性であるという点で独特である。NSAIDはアスピリン、イブプロフェン、及びナプロキセンを含む。NSAIDは、通常、疼痛及び炎症が存在する急性又は慢性状態の治療に適応される。NSAIDは、一般に以下の状態の対症的軽減に適応される：関節リウマチ、変形性関節症、炎症性関節症(例えば強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛及び片頭痛、術後疼痛、炎症及び組織損傷による軽度から中等度の疼痛、発熱、腸閉塞及び腎臓痛。大部分のNSAIDは酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤として作用し、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)イソ酵素の両方を阻害する。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸(それ自体はホスホリパーゼA₂によって細胞リン脂質二重層から誘導される)からのプロスタグランジン及びトロンボキサンの形成を触媒する。プロスタグランジンは、(数ある中でも特に)炎症過程におけるメッセンジャー分子として作用する。COX-2阻害剤には、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ及びバルデコキシブが含まれる。

10

【0039】

「がん」という用語は、典型的には調節されない細胞増殖を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指すか又は記述する。「腫瘍」は、一又は複数のがん性細胞を含む。がんの例には、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ系悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。このようながんのより具体的な例には、扁平上皮がん(例えば、上皮の扁平上皮がん)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺がん、及び肺の扁平上皮がんを含めた肺がん、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がんを含めた胃がん(gastric又はstomach cancer)、膵臓がん、グリア芽細胞腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん又は子宮がん、唾液腺がん、腎臓がん又は腎がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、並びに頭頸部がんが挙げられる。

20

【0040】

「血液悪性腫瘍(Hematological malignancies)」(英国の綴りは「Haematological malignancies」)は、血液、骨髄及びリンパ節に影響を及ぼすがんの種類である。これら3つは免疫系を介して密接に関連しているので、3つのうちの1つに影響を及ぼす疾患はしばしばその他にも影響する：リンパ腫はリンパ節の疾患であるが、しばしば骨髄に広がり、血液に影響を及ぼす。血液悪性腫瘍は悪性新生物(「がん」)であり、一般に血液学及び/又は腫瘍学の専門家によって治療される。一部の施設では「血液学/腫瘍学」は内科の一つの下位専門領域であるが、また別の施設ではそれらは別々の部門とみなされる(外科腫瘍医及び放射線腫瘍医も存在する)。必ずしも全ての血液障害が悪性(「がん性」)であるわけではない；これらの他の血液状態も血液専門医によって管理され得る。血液悪性腫瘍は2つの主要な血液細胞系統：骨髄細胞株及びリンパ系細胞株の何れかに由来する。骨髄細胞株は通常、顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ及びマスト細胞を産生し、リンパ系細胞株はB、T、NK及び形質細胞を産生する。リンパ腫、リンパ性白血病、及び骨髄腫はリンパ球系に由来する一方、急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群並びに骨髄増殖性疾患は骨髄系を起源とする。白血病には、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性単球性白血病(AMOL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)が含まれる。リンパ腫には、ホジキンリンパ腫(4つ全てのサブタイプ)及び非ホジキンリンパ腫(NHL、全てのサブタイプ)が含まれる。

30

40

【0041】

「化学療法剤」は、作用機序に関わらず、がんの治療において有用な化合物である。化

50

学療法剤のクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗物質、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞毒性／抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤、及びキナーゼ阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。化学療法剤には、「標的療法」及び従来の化学療法に使用されている化合物が含まれる。化学療法剤の例には、イブルチニブ（P C I - 3 2 7 6 5, Pharmacyclics Inc.; C A S 登録番号 9 3 6 5 6 3 - 9 6 - 1, U S 7 5 1 4 4 4 4）、イデラリシブ（先の C A L - 1 0 1, G S 1 1 0 1, G S - 1 1 0 1, Gilead Sciences Inc.; C A S 登録番号 1 1 4 6 7 0 2 - 5 4 - 6）、エルロチニブ（T A R C E V A（登録商標）, Genentech/OSI Pharm.）、ドセタキセル（T A X O T E R E（登録商標）, Sanofi-Aventis）、5-FU（フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、C A S 番号 5 1 - 2 1 - 8）、ゲムシタピン（G E M Z A R（登録商標）, Lilly）、PD-0 3 2 5 9 0 1（C A S 番号 3 9 1 2 1 0 - 1 0 - 9, Pfizer）、シスプラチン（シス-ジアミン、ジクロロ白金（I I）、C A S 番号 1 5 6 6 3 - 2 7 - 1）、カルボプラチン（C A S 番号 4 1 5 7 5 - 9 4 - 4）、パクリタキセル（T A X O L（登録商標）, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.）、トラスツズマブ（H E R C E P T I N（登録商標）, Genentech）、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザピシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキシアミド、C A S 番号 8 5 6 2 2 - 9 3 - 1, T E M O D A R（登録商標）, T E M O D A L（登録商標）, Schering Plough）、タモキシフェン（(Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブタ-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミド、N O L V A D E X（登録商標）, I S T U B A L（登録商標）, V A L O D E X（登録商標））、及びドキシソルピシン（A D R I A M Y C I N（登録商標））、A k t i - 1 / 2、H P P D、及びラパマイシンが含まれる。

【0042】

化学療法剤は B c 1 - 2 阻害剤及び J A K 阻害剤を含む。

【0043】

「化学療法剤」の更なる例には、オキサリプラチン（E L O X A T I N（登録商標）, Sanofi）、ボルテゾミブ（V E L C A D E（登録商標）, Millennium Pharm.）、スーテント（S U N I T I N I B（登録商標）, S U 1 1 2 4 8, Pfizer）、レトロゾール（F E M A R A（登録商標）, Novartis）、イマチニブメシル酸塩（G L E E V E C（登録商標）, Novartis）、X L - 5 1 8（M e k インヒビター、Exelixis, 国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5 号）、A R R Y - 8 8 6（M e k インヒビター、A Z D 6 2 4 4, Array Bi oPharma, Astra Zeneca）、S F - 1 1 2 6（P I 3 K インヒビター、Semafore Pharmaceuticals）、B E Z - 2 3 5（P I 3 K インヒビター、Novartis）、X L - 1 4 7（P I 3 K インヒビター、Exelixis）、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4（Novartis）、フルベストラント（F A S L O D E X（登録商標）, AstraZeneca）、ロイコボリン（フォリン酸）、ラパマイシン（シロリムス, R A P A M U N E（登録商標）, Wyeth）、ラパチニブ（T Y K E R B（登録商標）, G S K 5 7 2 0 1 6, Glaxo Smith Kline）、ロナファニーブ（S A R A S A R^{T M}, S C H 6 6 3 3 6, Schering Plough）、ソラフェニブ（N E X A V A R（登録商標）, B A Y 4 3 - 9 0 0 6, Bayer Labs）、ゲフィチニブ（I R E S S A（登録商標）, AstraZeneca）、イリノテカン（C A M P T O S A R（登録商標）, C P T - 1 1, Pfizer）、ティピファニーブ（Z A R N E S T R A^{T M}, Johnson & Johnson）、アブラキサン^{T M}（クレモフォルフリー）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL）、パンデタニブ（r I N N, Z D 6 4 7 4, Z A C T I M A（登録商標）, AstraZeneca）、クロラムブシル、A G 1 4 7 8、A G 1 5 7 1（S U 5 2 7 1; Sugen）、テムシロリムス（T O R I S E L（登録商標）, Wyeth）、パゾパニブ（GlaxoSmithKline）、カンホスファミド（T E L C Y T A（登録商標）, Telik）、チオテパ及びシクロスルファミド（C Y T O X A N（登録商標）, N E O S A R（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパ；エチレンイミン及びメチラメラミン、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメ

チロメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成アナログトポテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；C C - 1 0 6 5（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン 1 及びクリプトフィシン 8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、K W - 2 1 8 9 及び C B 1 - T M 1 を含む）；エリュテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン（ranimustine）；抗生物質、例えばエンジイン抗生物質（例えば、カリチアマイシン、カリチアマイシガンマ 1 I、カリチアマイシンオメガ I 1（Angew Chem. Intl. Ed. Engl.（1994）33：183-186）；ダイネミシン、ダイネミシン A；ビスホスホネート、例えばクロドロネート；エスペラミシン；並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン（chromomycinis）、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン及びデオキシドキソルピシン）、エピルピシン、エソルピシン、イダラルピシン、ネモルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキセート及び 5 - フルオロウラシル（5 - F U）；葉酸アナログ、例えばデノブテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート；プリンアナログ、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メビチオスタン、テストラクトン；抗副腎薬、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸リプレニッシャー、例えばフロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エフロルニチン（elfornithine）；酢酸エリプチニウム；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えばメイタンシン及びアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール（mopidanmol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（T - 2 毒素、ベラクリン A、ロリジン A 及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「A r a - C」）；シクロホスファミド；チオテバ；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンのような白金アナログ；ピンブラスチン；エトボシド（V P - 1 6）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標）, Roche）；イバンドロネート；C P T - I 1；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニ

10

20

30

40

50

チン (DMFO) ; レチノイド類、例えばレチノイン酸 ; 及び上記の何れかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が含まれる。

【 0 0 4 4 】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節し又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM)、例えばタモキシフェン (例えば NO LV A D E X (登録商標) ; タモキシフェンクエン酸塩)、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、及び F A R E S T O N (登録商標) (トレミフェン (toremifene) クエン酸塩) ; (i i) 副腎においてエストロゲン生産を調節する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4 (5) -イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGA SE (登録商標) (メゲストロール酢酸エステル)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン ; Pfizer)、ホルメスタン (formestane)、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール ; Novartis)、及び ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール ; AstraZeneca) ; (i i i) 抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン ; 並びにトロキサシタピン (1 , 3 -ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ) ; (i v) プロテインキナーゼ阻害剤、例えば MEK 阻害剤 (国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5 号) ; (v) 脂質キナーゼ阻害剤 ; (v i) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に例えば PKC - 、Raf 及び H-Ras のような異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えばオブリメルセン (GENA SENSE (登録商標) , Genta Inc.) ; (v i i) リボザイム、例えば VEGF 発現阻害剤 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) 及び HER2 発現阻害剤 ; (v i i i) ワクチン、例えば遺伝子療法ワクチン、例えば ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、及び VAXID (登録商標) ; PROLEUKIN (登録商標) r IL-2 ; トポイソメラーゼ 1 阻害剤、例えば LURTOTECAN (登録商標) ; ABARELIX (登録商標) rmRH ; (i x) 抗血管新生剤、例えばベバシズマブ (AVASTIN (登録商標) , Genentech) ; 及び (x) 上記の何れかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体である。

【 0 0 4 5 】

また「化学療法剤」の定義に含まれるものは、治療用抗体、例えばアレムツズマブ (Camptax)、ベバシズマブ (アバスタチン (登録商標) , Genentech)、セツキシマブ (アービタックス (登録商標) , Imclone) ; パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標) , Amgen)、リツキシマブ (リツキサン (登録商標) , Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ (OMNITARGTM , 2 C 4 , Genentech)、トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標) , Genentech)、トシツモマブ (ベキサール , Corixa)、及び抗体薬物コンジュゲートのゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARG (登録商標) , Wyeth) である。

【 0 0 4 6 】

本発明の B t k 阻害剤と組み合わせて化学療法剤として治療上の可能性を有するヒト化モノクローナル抗体には、アレムツズマブ、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シプロツズマブ、シブリズマブ

、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、及びビジリズマブが含まれる。

【 0 0 4 7 】

「代謝産物」は、特定される化合物又はその塩の体内での代謝を介して生成される産物である。化合物の代謝産物は、当該分野で知られている常套的技術を用いて同定することができ、その活性はここに記載されるもののような試験を使用して測定される。そのような産物は、例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等から生じうる。従って、本発明は、この発明の式Ⅰの化合物を、その代謝産物を生じさせるのに十分な時間、哺乳動物と接触させることを含む方法によって産生される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を含む。

10

【 0 0 4 8 】

「パッケージ挿入物」という用語は、治療用製品の市販包装中に慣例的に含まれる指示書であって、そのような治療用製品の適応症、用法、用量、投与、禁忌及び／又は使用に関する警告についての情報を含む指示書を指すために用いられる。

【 0 0 4 9 】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせが不可能な性質を有する分子を指す一方、「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。

【 0 0 5 0 】

20

「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。

【 0 0 5 1 】

「ジアステレオマー」は、2つ又はそれ以上のキラル中心を有する立体異性体であって、それらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィなどの高分解能分析手法の下で分離しうる。

【 0 0 5 2 】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせ不可能な鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

30

【 0 0 5 3 】

ここで使用される立体化学的定義及び慣例は、一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びEliel, E. 及びWilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含んでいてもよく、従って異なる立体異性体形態で存在してもよい。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物は光学活性な形態で存在し、すなわち平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を説明する際に、接頭語D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の周りにある分子の絶対配置を表すために用いられる。接頭語d及びl又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光面の回転のサインを示すために用いられ、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭語を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと称されることもあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50 : 50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、化学反応又は化学過程において立体選択又は立体特異性が存在しない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を有さない、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。エナンチオマーは、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)などのキラル

40

50

分離法によってラセミ混合物から分離し得る。分離されたエナンチオマーのキラル中心における立体配置の割り当ては暫定的であり得、例示のために表 1 の構造に示しているが、X 線結晶学データなどの立体化学が断定的に樹立される。

【 0 0 5 4 】

「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）は、ケト - エノール異性化及びイミン - エナミン異性化などの、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、幾つかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【 0 0 5 5 】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を表す。薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。

「薬学的に許容可能な」という語句は、物質又は組成物が、製剤を構成するその他の成分及び / 又はその物質又は組成物で治療される哺乳動物と化学的及び / 又は毒性学的に適合性でなければならないことを示す。

【 0 0 5 6 】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」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、並びに脂肪族、脂環式、芳香族、アリール-脂肪族、複素環式、炭素環式及びスルホン酸クラスの有機酸、例えばギ酸、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、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタン

スルホン酸「メシレート」、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から選択される有機酸で形成される薬学的に許容可能な塩を表す。

【 0 0 5 7 】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」という用語は、有機又は無機塩基で形成される薬学的に許容可能な塩を表す。許容される無機塩基の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びアルミニウム塩が含まれる。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩には、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、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、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、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂などの塩が含まれる。

【 0 0 5 8 】

「溶媒和物」は、一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

「EC₅₀」という用語は半数最大効果濃度であり、インビボで特定の効果の最大値の 50 % を得るために必要な特定の化合物の血漿濃度を表す。

【 0 0 6 0 】

「K_i」という用語は阻害定数であり、特定の阻害剤の受容体に対する絶対結合親和性を表す。これは競合結合アッセイを使用して測定され、競合リガンド（例えば放射性リガンド）が存在しない場合は、特定の阻害剤が受容体の 50 % を占有する濃度に等しい。K_i 値は、より高い値が指数関数的により大きな効力を示す、pK_i 値（- log K_i）に對数的に変換することができる。

10

20

30

40

50

【0061】

「 IC_{50} 」という用語は半数最大阻害濃度であり、インビトロで生物学的過程の50%阻害を得るために必要な特定の化合物の濃度を表す。 IC_{50} 値は、より高い値が指数関数的により大きな効力を示す、 pIC_{50} 値 ($-\log IC_{50}$) に対数的に変換することができる。 IC_{50} 値は絶対値ではなく、実験条件、例えば用いられる濃度に依存し、チェン-プルソフ式 (Biochem. Pharmacol. (1973)22:3099) を用いて絶対阻害定数 (K_i) に変換することができる。 IC_{70} 、 IC_{90} 等のような他のパーセント阻害パラメータも計算しうる。

【0062】

「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」という用語は、式Iの化合物並びにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物及び薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグを含む。

10

【0063】

式Iの化合物を含む、ここに与えられた任意の式又は構造もまた、水和物、溶媒和物、及びこのような化合物の多形体、並びにこれらの混合物を表すことを意図している。

【0064】

式Iの化合物を含む、ここに与えられる任意の式又は構造は、化合物の非標識形態並びに同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は、一又は複数の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられていることを除き、ここに与えられる式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、限定されないが、 $2H$ (ジウテリウム、 D)、 $3H$ (トリチウム)、 $11C$ 、 $13C$ 、 $14C$ 、 $15N$ 、 $18F$ 、 $31P$ 、 $32P$ 、 $35S$ 、 $36Cl$ 及び $125I$ などが含まれる。本発明の様々な同位体標識化合物、例えば $3H$ 、 $13C$ 及び $14C$ などの放射性同位体が組み込まれているもの。そのような同位体標識化合物は、代謝試験、反応動態試験、薬剤もしくは基質組織分布アッセイを含む、陽電子放射断層撮影法 (PET) もしくは単光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT) などの検出もしくは画像技術において、又は患者の放射線治療において有用でありうる。ジウテリウムで標識又は置換された本発明の治療用化合物は、分布、代謝及び排泄 (ADME) に関して、改善された DMPK (薬物代謝及び薬物動態) 特性を有し得る。ジウテリウムなどのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の低減をもたらす。 $18F$ 標識化合物は、PET 又は SPECT 試験のために有用でありうる。この発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、以下に記載されるスキーム又は実施例及び調製例で開示される手順を実施することによって調製できる。更に、より重い同位体、特にジウテリウム (すなわち $2H$ 又は D) による置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の低減又は治療指数の改善をもたらす。これに関連してジウテリウムは式 (I) の化合物における置換基とみなされることが理解される。そのようなより重い同位体、特にジウテリウムの濃度は、同位体濃縮係数によって定義されうる。この発明の化合物において特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことが意図されている。特に明記されない限り、ある位置が「 H 」又は「水素」と特に指定されている場合、その位置はその天然の豊富な同位体組成で水素を有すると理解される。従って、この発明の化合物において、ジウテリウム (D) と特に指定される任意の原子はジウテリウムを表すことが意図される。

20

30

40

【0065】

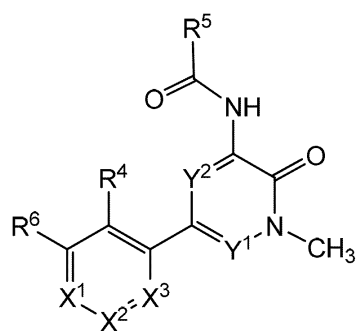
ヘテロアリールピリドン及びアザ-ピリドンアミド化合物

本発明は、 Btk によって調節される疾患、病態及び/又は障害の治療に潜在的に有用である、式 Ia - Ii を含む式Iのヘテロアリールピリドン及びアザ-ピリドンアミド化合物、及びその薬学的製剤を提供する。

50

【 0 0 6 6 】

化合物は、式 I



10

又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩から選択され、上式中、

X^1 は CR^1 又は N であり；

X^2 は CR^2 又は N であり；

X^3 は CR^3 又は N であり；

R^1 、 R^2 及び R^3 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、及び $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択され；

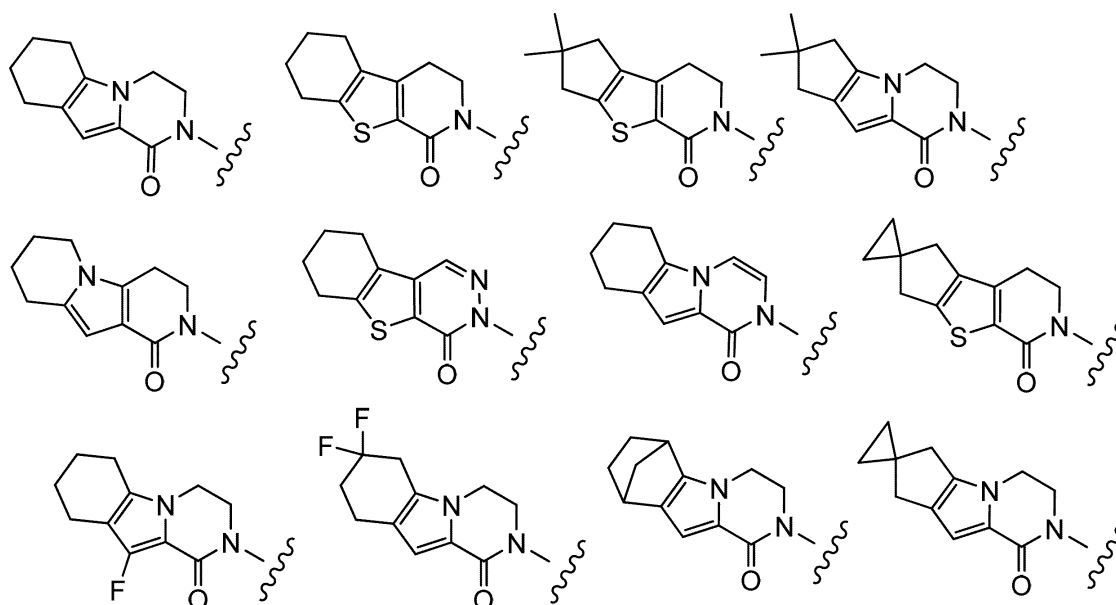
R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イル、及びアゼチジン-1-イルから選択され；

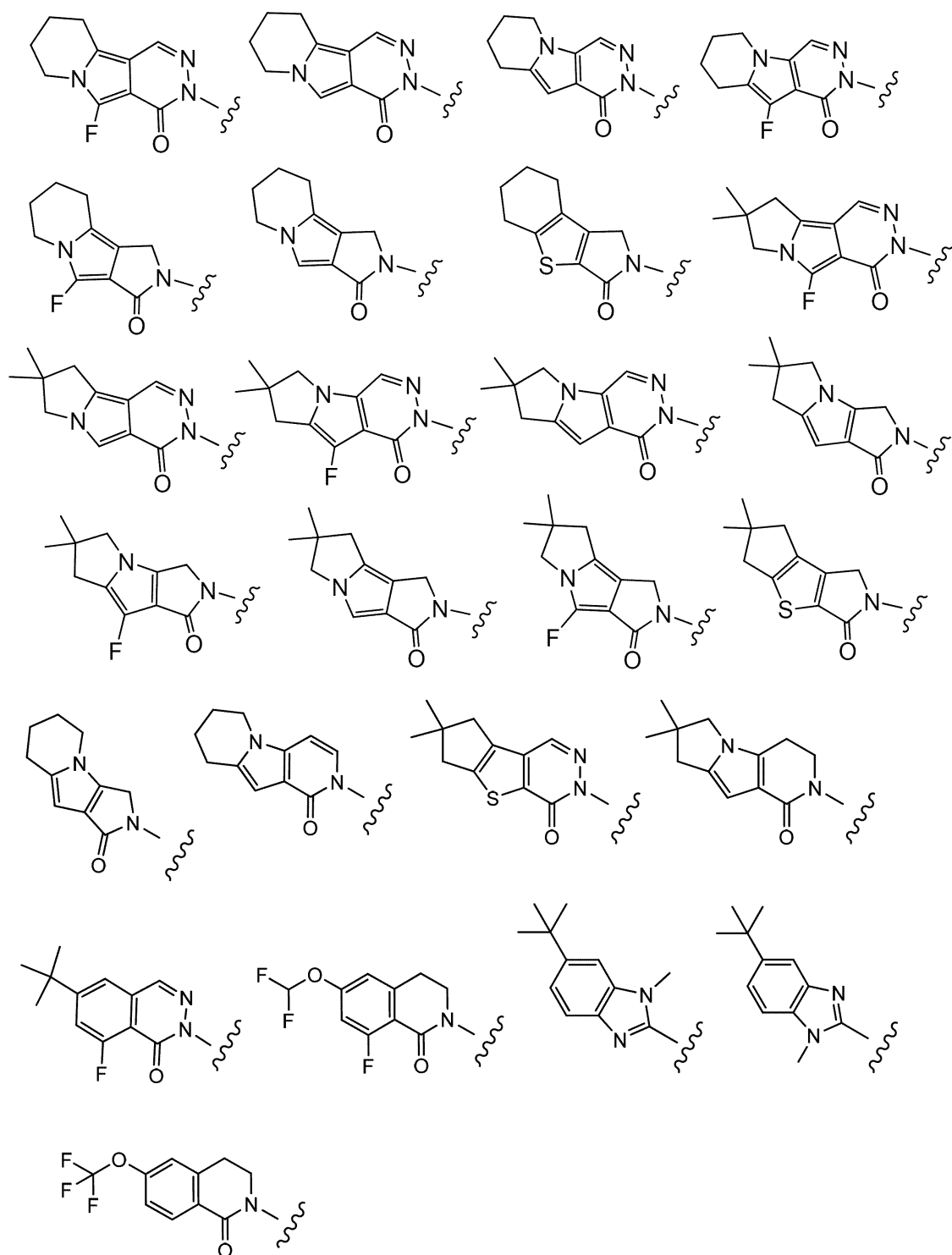
20

R^5 は、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_{12} \text{ カルボシクリル})$ 、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_2 - C_{20} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-NH-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $C_6 - C_{20}$ アリールであり；

30

R^6 は構造：





(ここで波線は結合部位を示す) から選択され ;

Y^1 及び Y^2 は、CH 及び N から独立して選択され ;

ここで、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、

10

20

30

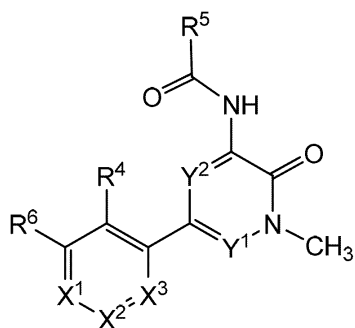
40

50

-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、シクロプロピル、オキセタンル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イル、及びモルホリノから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい。

【0067】

式 I の化合物は、構造：



10

を有し又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩であり、上式中、

20

X¹ は C R¹ 又は N であり；

X² は C R² 又は N であり；

X³ は C R³ 又は N であり；

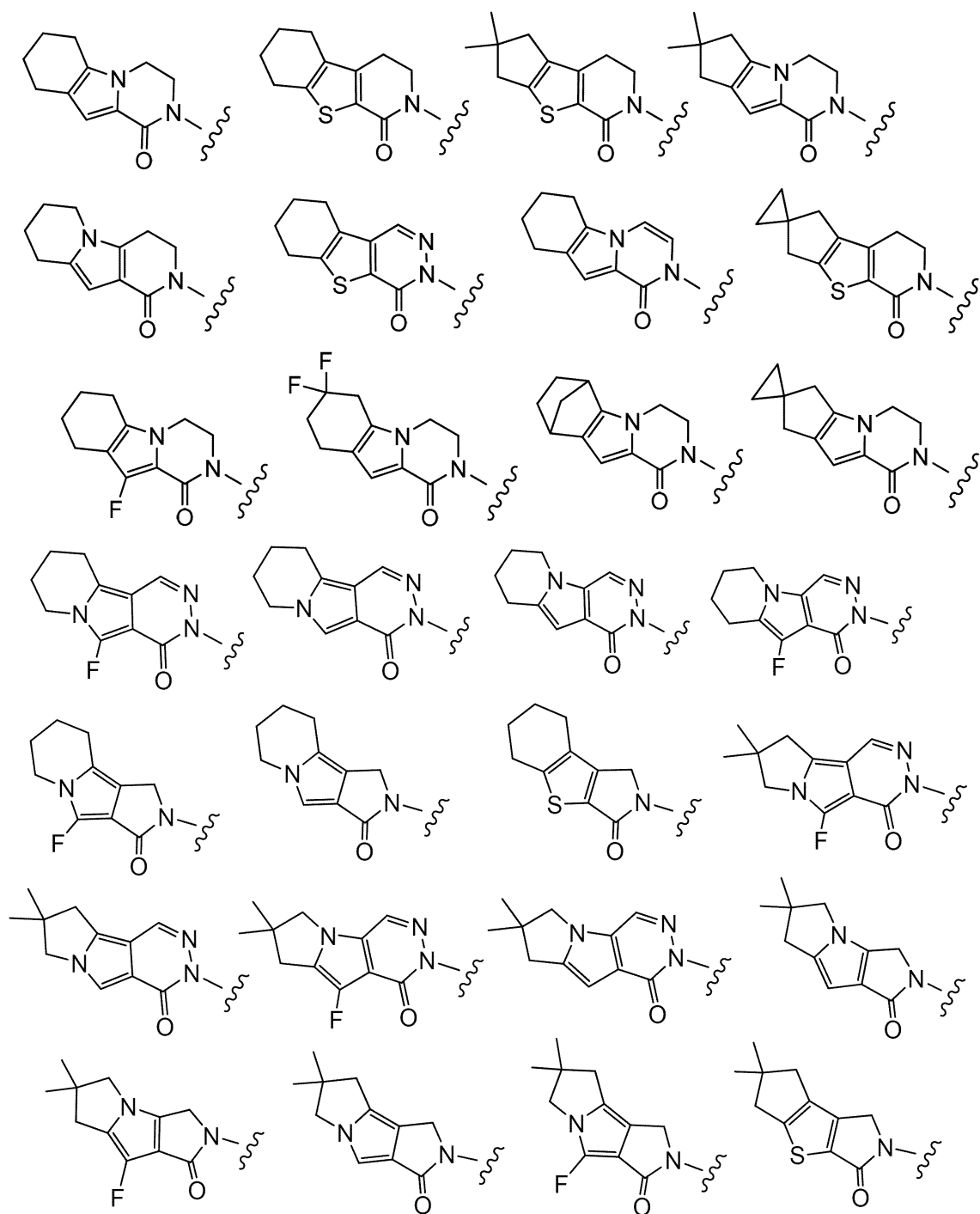
R¹、R² 及び R³ は、H、F、Cl、CN、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、及び C₁-C₃ アルキルから独立して選択され；

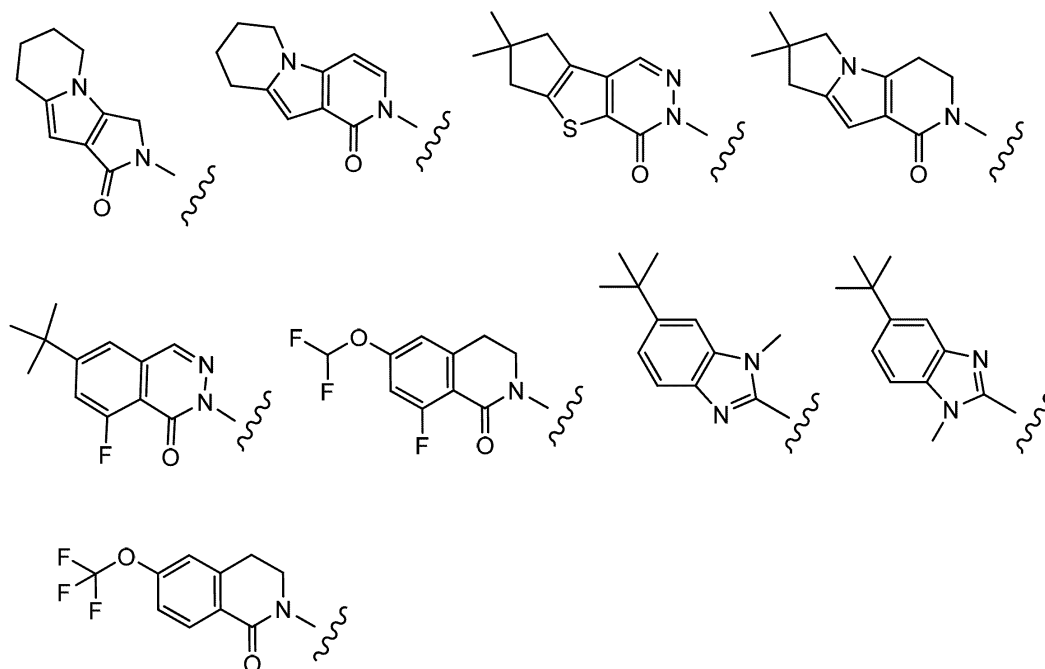
R⁴ は、H、F、Cl、CN、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(CF₃)OH、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂CHF₂、-CF₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イル、及びアゼチジン-1-イルから選択され；

30

R⁵ は、C₃-C₁₂ カルボシクリル、-(C₁-C₆ アルキル)-(C₃-C₁₂ カルボシクリル)、C₂-C₂₀ ヘテロシクリル、-(C₁-C₆ アルキル)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、C₁-C₆ アルキル、-NH-(C₁-C₆ アルキル)、-(C₁-C₆ アルキル)-(C₁-C₂₀ ヘテロアリール)、C₁-C₂₀ ヘテロアリール、C₆-C₂₀ アリールであり；

R⁶ は構造：





10

(ここで波線は結合部位を示す) から選択され;

Y^1 及び Y^2 は、CH 及び N から独立して選択され;

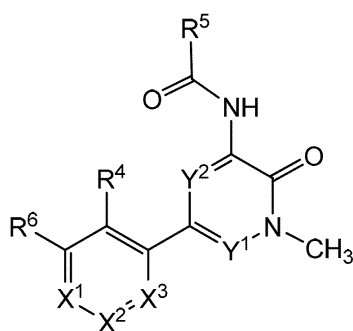
20

ここで、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、シクロプロピル、オキサタニル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキサタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イル、及びモルホリノから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい。

30

【0068】

式 I の化合物は、構造:



I

40

を有し又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩であり、上式中、 X^1 は CR^1 又は N であり;

50

X^2 は CR^2 又は N であり ;

X^3 は CR^3 又は N であり ;

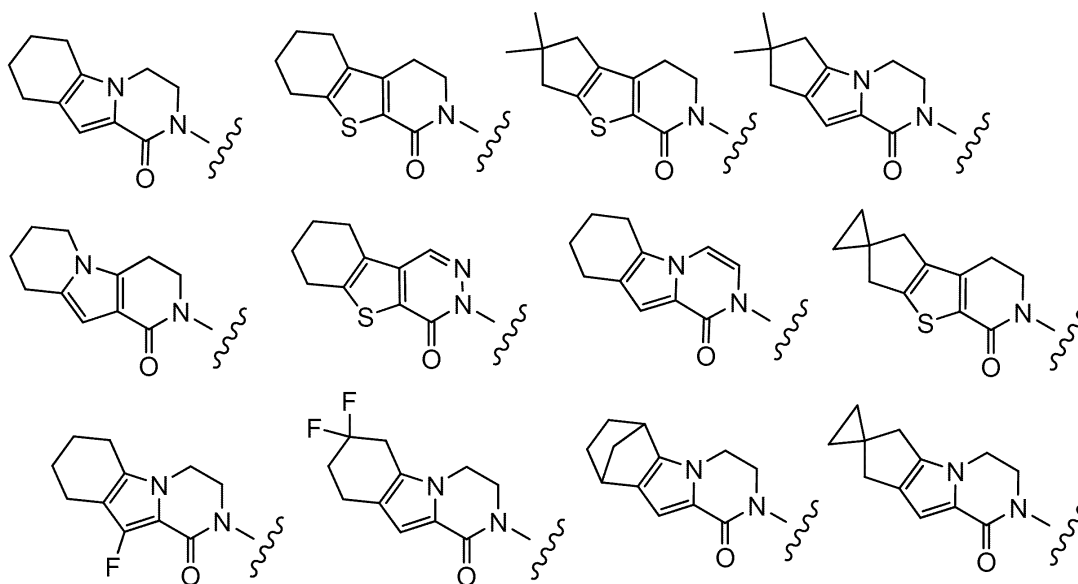
ここで、 X^1 、 X^2 、及び X^3 の一つ又は二つは N であり ;

R^1 、 R^2 及び R^3 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、及び $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択され ;

R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イル、及びアゼチジン-1-イルから選択され ;

R^5 は、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_{12} \text{ カルボシクリル})$ 、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_2 - C_{20} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $C_6 - C_{20}$ アリールであり ;

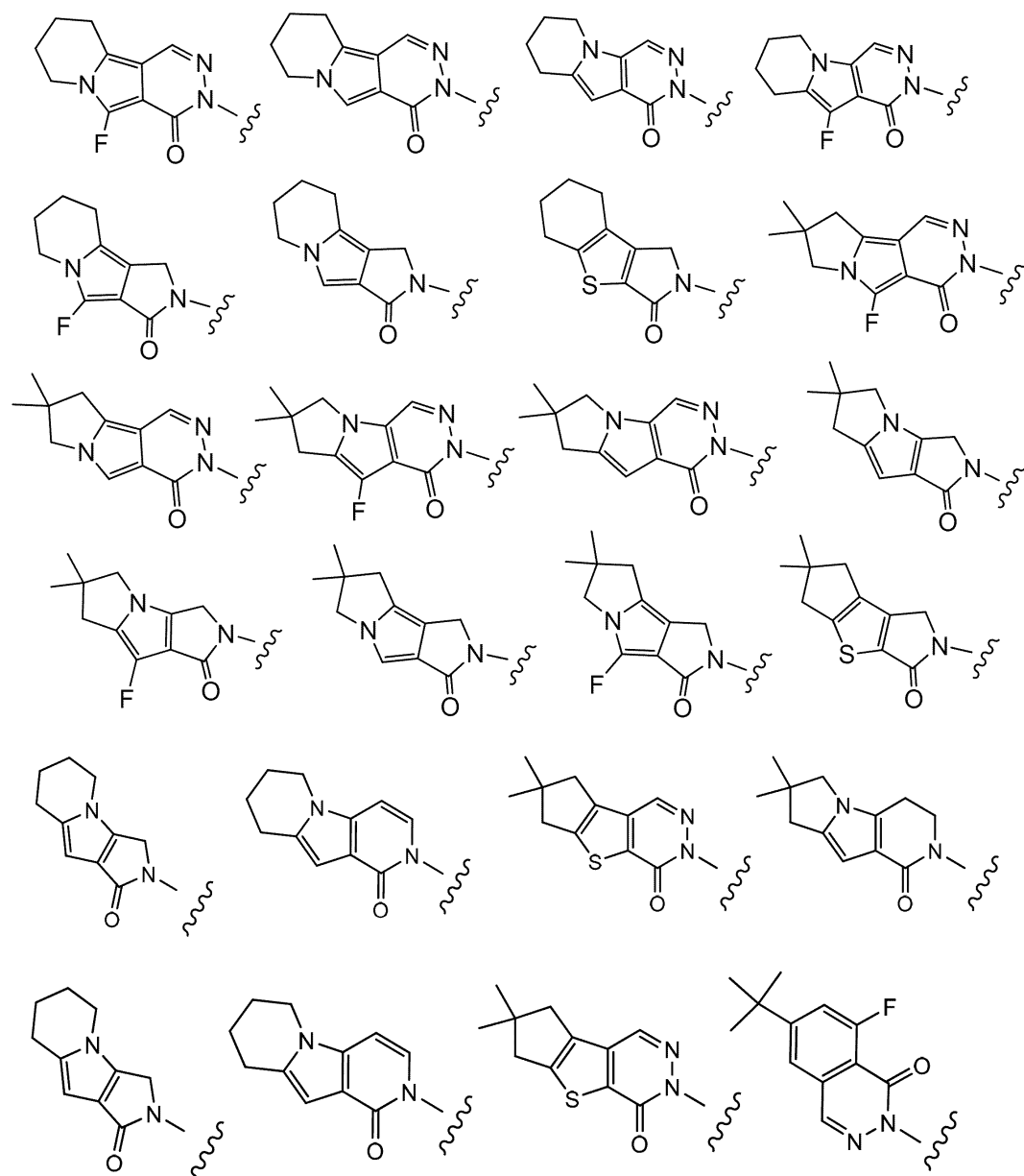
R^6 は構造 :



10

20

30



(ここで波線は結合部位を示す) から選択され ;

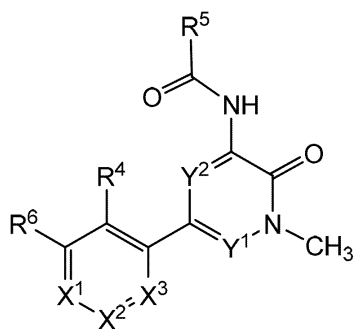
Y^1 及び Y^2 は、CH 及び N から独立して選択され ;

ここで、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、シクロプロピル、オキセタニル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イル、及びモルホリノから独立して選択

される一又は複数の基で置換されていてもよい。

【 0 0 6 9 】

化合物は、式 I



I

10

又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩から選択され、上式中、

X^1 は CR^1 又は N であり；

X^2 は CR^2 又は N であり；

X^3 は CR^3 又は N であり；

ここで、 X^1 、 X^2 、及び X^3 の一つ又は二つは N であり；

R^1 、 R^2 及び R^3 は、H、F、Cl、CN、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、及び $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択され；

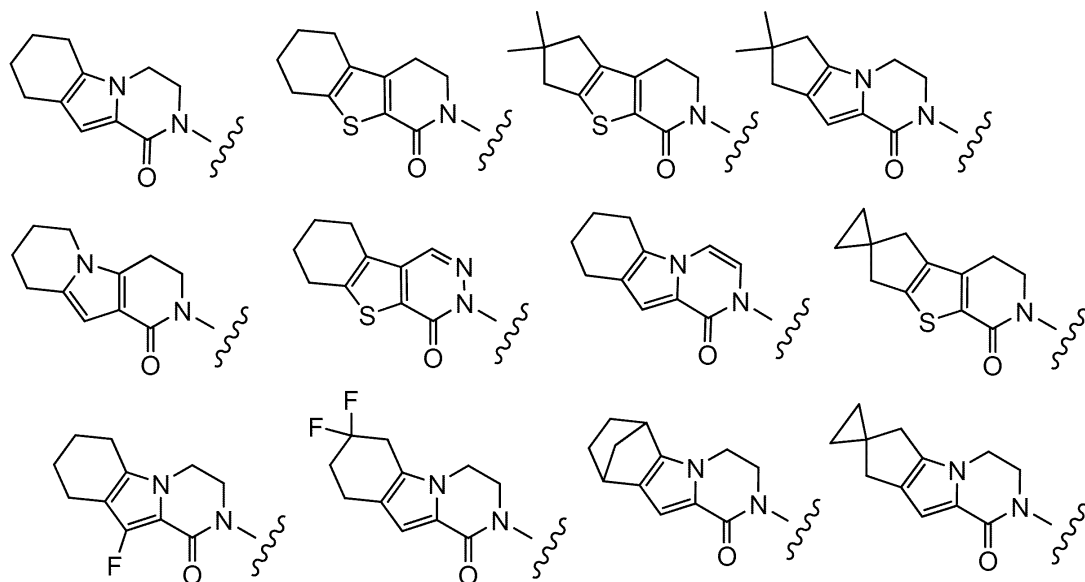
20

R^4 は、H、F、Cl、CN、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CF_3)OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イル、及びアゼチジン-1-イルから選択され；

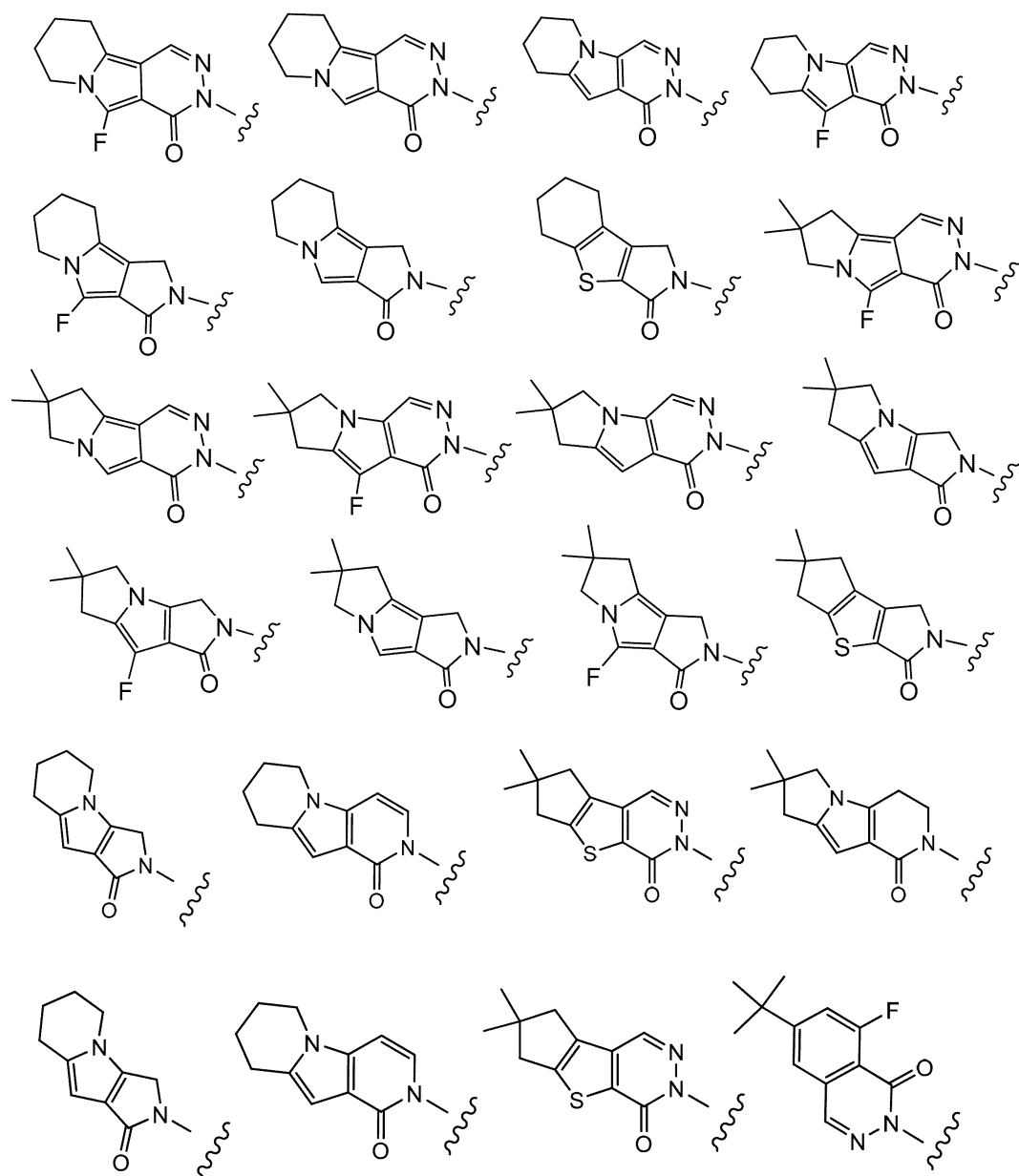
R^5 は、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_{12} \text{ カルボシクリル})$ 、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_2 - C_{20} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ 、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $C_6 - C_{20}$ アリールであり；

30

R^6 は、構造：



40



10

20

30

(ここで波線は結合部位を示す) から選択され;

Y^1 及び Y^2 は、CH 及び N から独立して選択され;

ここで、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OP(O)(OH)₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₃H、シクロプロピル、オキセタニル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イル、及びモルホリノから独立して選択

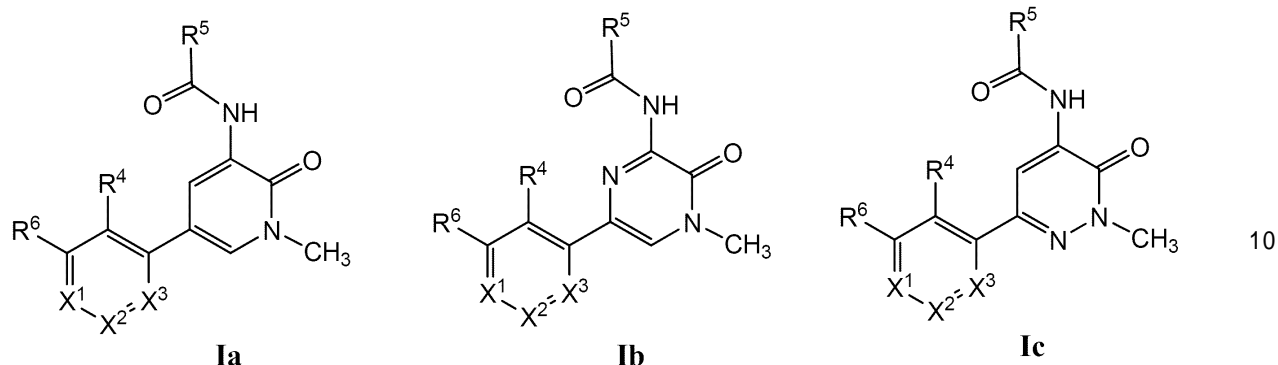
40

50

される一又は複数の基で置換されていてもよい。

【 0 0 7 0 】

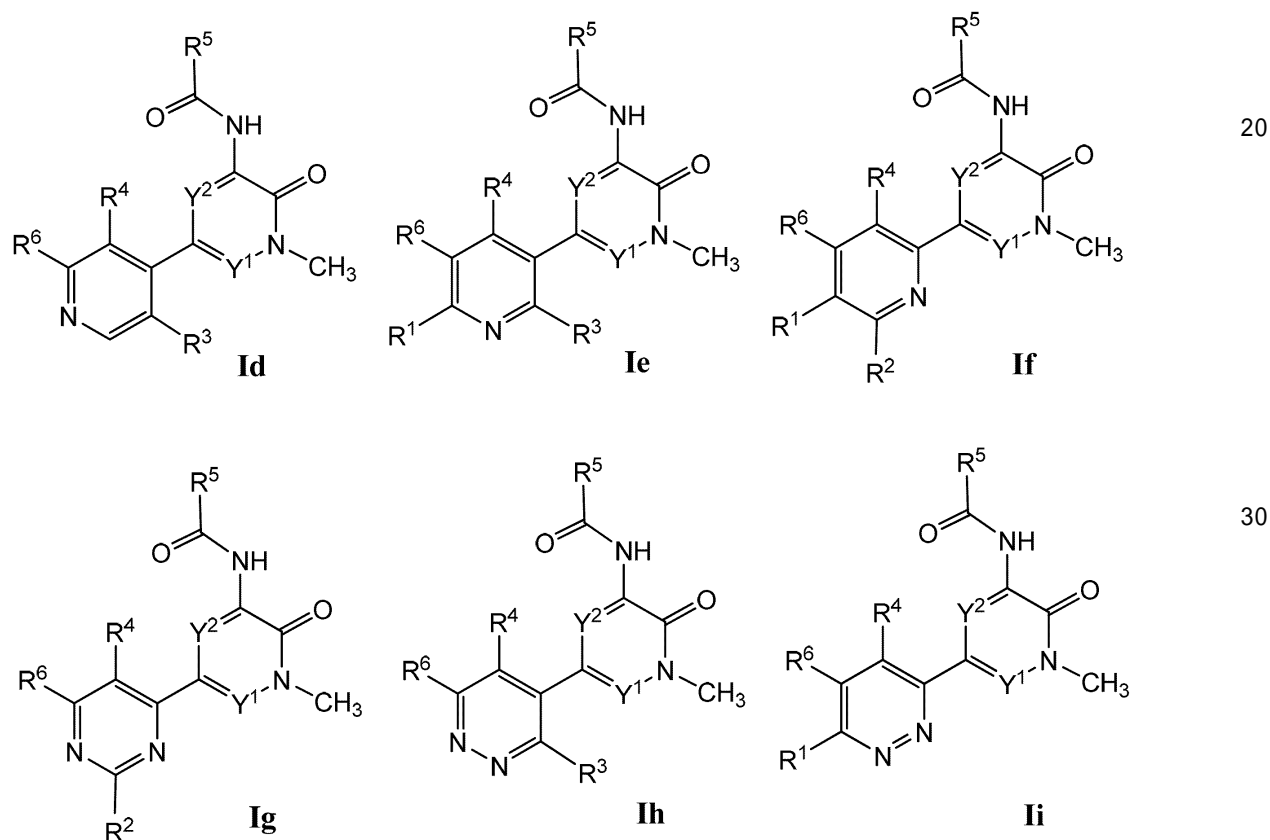
式 I の化合物の例示的实施態様には、式 I a - c :



の化合物が含まれる。

【 0 0 7 1 】

式 I の化合物の例示的实施態様にはまた式 I d - i :



の化合物が含まれる。

【 0 0 7 2 】

式 I の化合物の例示的实施態様には、 X^1 、 X^2 、及び X^3 の一つ又は二つがNであるものが含まれる。

【 0 0 7 3 】

式 I の化合物の例示的实施態様には、式 I c - I i に示されるように、 X^1 がNであり、 X^2 がNであり、 X^3 がNであり、 X^1 と X^3 がNであり、 X^1 と X^2 がNであり、又は X^2 と X^3 がNであるものが含まれる。

式 I の化合物の例示的实施態様には、表 1 及び 2 の化合物が含まれる。

【 0 0 7 4 】

本発明の式 I の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含んでいてもよく、従って異なる立体異性体形態で存在してもよい。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロブ異性

10

20

30

40

50

体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。

【0075】

加えて、本発明は、シス-トランス（幾何）異性体及び配座異性体を含む、全てのジアステレオマーを包含する。例えば、式 I の化合物が二重結合又は縮合環を組み込んでいる場合、シス形態及びトランス形態、並びにそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0076】

ここで示す構造において、何れかの特定のキラル原子の立体化学が指定されていない場合は、全ての立体異性体が企図され、本発明の化合物として含まれる。立体化学が特定の立体配置を表す実線の楔形又は破線によって特定されている場合は、その立体異性体はそ

10

【0077】

本発明の化合物は、非溶媒和形態並びに水、エタノール等のような薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形態で存在し得、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の双方を包含することが意図される。

【0078】

本発明の化合物はまた異なる互変異性型で存在する場合があります、全てのそのような形態が本発明の範囲内に包含される。「互変異性体」又は「互変異性形態」なる用語は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なったエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノ

20

【0079】

生物学的評価

酵素活性（又は他の生物学的活性）の阻害剤としての式 I の化合物の相対的效果は、各々の化合物が活性を所定の程度まで阻害する濃度を決定し、ついでその結果を比較することによって、確認することができる。典型的には、好ましい決定は、生化学アッセイで活性の 50 % を阻害する濃度、すなわち 50 % 阻害濃度又は「 IC_{50} 」である。 IC_{50} 値の決定は、当該分野で知られている一般的技術を使用して達成できる。一般に、 IC_{50} は、ある範囲の濃度の被験阻害剤の存在下で所与の酵素の活性を測定することによって、決定することができる。ついで、実験的に得られた酵素活性の値を、使用した阻害剤濃度に対してプロットする。50 % 酵素活性（如何なる阻害剤も存在しない場合の活性と比較）を示す阻害剤の濃度を IC_{50} 値とする。同様に、他の阻害濃度を、活性の適切な測定を介して定義することができる。例えば、幾つかの設定では、90 % 阻害濃度、すなわち IC_{90} 等を樹立することが望ましい場合がある。

30

【0080】

式 I の化合物を標準的な生化学的 Btk キナーゼアッセイによって試験した（実施例 901）。

【0081】

式 I の化合物を試験するために使用することができる標準的な細胞性 Btk キナーゼアッセイのための一般的な手順は、ラモス細胞 Btk アッセイ（実施例 902）である。

40

【0082】

標準的な B 細胞増殖アッセイを、Balb/c マウスの脾臓から精製した B 細胞を用いて式 I の化合物を試験するために使用できる（実施例 903）。

【0083】

標準的な T 細胞増殖アッセイを、Balb/c マウスの脾臓から精製した T 細胞を用いて式 I の化合物を試験するために使用できる（実施例 904）。

【0084】

CD86 阻害アッセイを、8 ~ 16 週齢の Balb/c マウスの脾臓から精製した全マウス脾細胞を使用して、B 細胞活性の阻害に関して式 I の化合物で実施することができる

50

(実施例 905)。

【0085】

B-A L L細胞生存アッセイを、培養下の生存可能なB-A L L細胞の数を測定するために式Iの化合物で実施することができる(実施例906)。

【0086】

C D 6 9全血アッセイを、表面I g MをヤギF (a b ') 2抗ヒトI g Mと架橋することによって活性化したヒト全血中のBリンパ球によるC D 6 9の産生を阻害する化合物の能力を測定するために式Iの化合物で実施することができる(実施例907)。C D 6 9は、リンパ球の移動及びサイトカイン分泌に關与するI I型C型レクチンである。C D 6 9発現は、白血球活性化の最初期に利用可能な指標の一つであり、その迅速な誘導は転写活性化を介して起こる(Vazquez等(2009) Jour. of Immunology, 2009年10月19日に公開。doi:10.4049/jimmunol.0900839)。選択的B t k阻害剤による抗原受容体刺激の濃度依存的阻害は、リンパ球活性化マーカーであるC D 6 9の細胞表面発現を誘導する(Honigberg等(2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29):13075-13080)。従って、選択的B t k阻害剤によるC D 6 9阻害は、所定のB細胞障害の治療効果と相関しうる。C D 6 9 H u血液F A C S I C 7 0値を、表1及び2において例示的な式Iの化合物に対して提示する。

【0087】

式Iの化合物の抗炎症効果はまたマウス又はラットにおけるコラーゲン誘発関節炎(C I A)アッセイ(William RO (2004) Methods of Mol. Med. 98:207-216)によって試験することができる。コラーゲン誘発関節炎は、病因の問題に対処し、治療標的を確証するために広く使用される関節リウマチ(R A)の動物モデルである。関節炎は、通常は、アジュバント中の自己又は異種性I I型コラーゲンで免疫化することによってマウス又はラットにおいて誘発される。コラーゲン誘発関節炎に対する感受性は主要組織適合抗原クラスII遺伝子に強く関連しており、関節炎の発症はI I型コラーゲンに対する強いT細胞及びB細胞応答を伴う。C I Aの主な病理的特徴は、多形核及び単核細胞の浸潤を伴う増殖性滑膜炎、パンス形成、軟骨退化、骨びらん、及び線維症を含む。R Aにおけるように、炎症促進性サイトカイン、例えば腫瘍壊死因子(T N F)及びインターロイキン(I L) - 1 がC I Aのマウスの関節炎の関節に豊富に発現され、これら分子の遮断が疾患重篤度の減少をもたらす。試験対象の尾部の基部に式Iの化合物の製剤を注射し、関節炎の発症をフロイント不完全アジュバント中のコラーゲンの投与によって同時発生(ブースト)させる。足及び肢関節の炎症を、足の評価を含む採点システムを使用して定量化する。

【0088】

式Iの例示的な化合物の細胞傷害性又は細胞増殖抑制活性は、増殖している哺乳動物腫瘍細胞株を細胞培地中で樹立し、式Iの化合物を添加して、細胞を約6時間~約5日間培養し、細胞生存率を測定することによって測定できる(実施例908)。細胞に基づくインビトロアッセイは、生存率、すなわち増殖(I C₅₀)、細胞傷害性(E C₅₀)及びアポトーシスの誘導(カスパーゼ活性化)を測定するために使用され、血液悪性腫瘍及び固形腫瘍に対する臨床効果を予測する上で有用でありうる。

【0089】

式Iの化合物と化学療法剤との組合せのインビトロ効力は、実施例908の細胞増殖アッセイ; P r o m e g a社(Madison,WI)から市販されているC e l l T i t e r - G l o(登録商標)発光細胞生存率アッセイによって測定することができる。この均一系アッセイ法は、甲虫類(Coleoptera)ルシフェラーゼの組換え発現に基づき(米国特許第5583024号; 米国特許第5674713号; 米国特許第5700670号)、代謝的に活性な細胞の指標である、存在するA T Pの定量化に基づいて培養下の生細胞の数を決定する(Crouch等(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; 米国特許第6602677号)。C e l l T i t e r - G l o(登録商標)アッセイを96又は384ウェル形式で実施し、自動ハイスループットスクリーニング(H T S)に適用できるようにした(Cree等(1

10

20

30

40

50

995) AntiCancer Drugs 6: 398-404)。均一系アッセイの手順は、単一の試薬 (Cell Titer-Glo (登録商標) 試薬) を、血清添加培地で培養した細胞に直接添加することを含む。細胞洗浄、培地の除去及び複数のピペット分注工程は必要とされない。該システムは、試薬を添加し、混合した後、10分で、384ウェル形式において僅か15細胞/ウェルを検出する。

【0090】

均一な「添加 - 混合 - 測定 (add-mix-measure)」形式は、細胞溶解と、存在するATPの量に比例した発光シグナルの生成とをもたらす。ATPの量は、培養物中に存在する細胞の数に直接比例する。Cell Titer-Glo (登録商標) アッセイは、ルシフェラーゼ反応によって生じる「グロー型」発光シグナルを生成し、これは、使用される細胞型及び培地に依存して、一般に5時間を超える半減期を有する。生細胞は相対発光量 (RLU) に反映される。基質である甲虫ルシフェリンは、同時のATPのAMPへの変換及び光子生成を伴って、組換えホタルルシフェラーゼにより酸化的に脱カルボキシル化される。半減期の延長は、試薬注入器を使用する必要性を排除し、複数のプレートの連続又はバッチモード処理に対して柔軟性を提供する。この細胞増殖アッセイは、様々なマルチウェル形式、例えば96又は384ウェル形式で 사용할 ことができる。データは、照度計又はCCDカメラ撮影装置によって記録することができる。発光出力は、経時的に測定される、相対発光量 (RLU) として示される。

【0091】

式Iの例示的な化合物及び化学療法剤との組合せの抗増殖作用は、所定の血液腫瘍細胞株に対するCell Titer-Glo (登録商標) アッセイ (実施例908) によって測定される。試験した化合物及び組合せについてEC₅₀値が確立される。

【0092】

表1及び2の例示的な式Iの化合物を本発明の方法に従って作製し、特徴付けし、Btkの阻害に関して試験した。それらは以下の構造及び対応する名称を有する (ChemDraw Ultra, Version9.0.1、及びChewBioDraw, Version11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。複数の名称が式Iの化合物又は中間体に関連している場合は、化学構造が化合物を定義するものとする。

【0093】

10

20

表 1

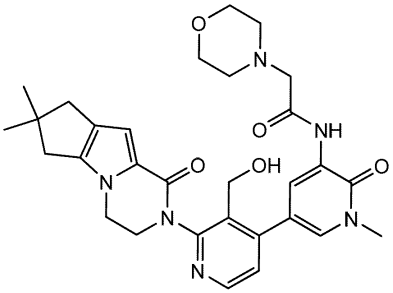
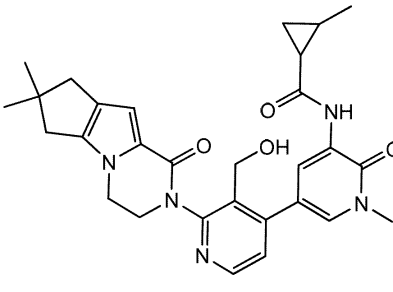
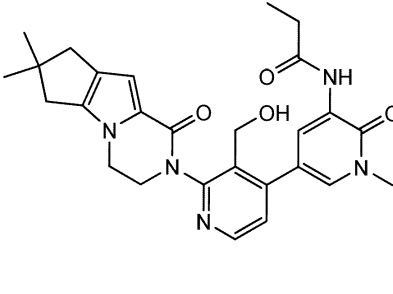
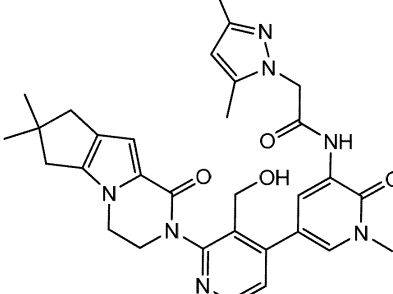
番号	構造	IUPAC 名	MW	BTK LC3K (KI)	CD69 Hu 血 液 FACS (IC50)
101		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロブタンカルボキサミド	515.60	0.0312	4.2+
102		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	501.58	0.0033	0.136
103		2-シクロプロピル-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド	515.60	0.231	4.9
104		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]オキセタン-3-カルボキサミド	517.58	0.131	

10

20

30

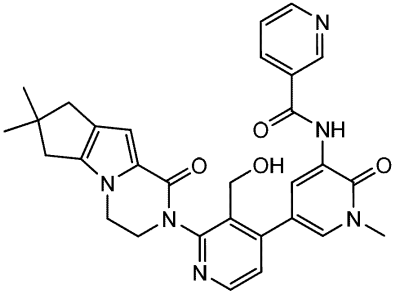
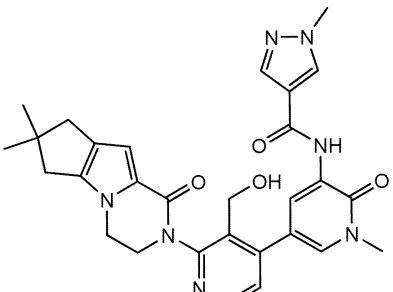
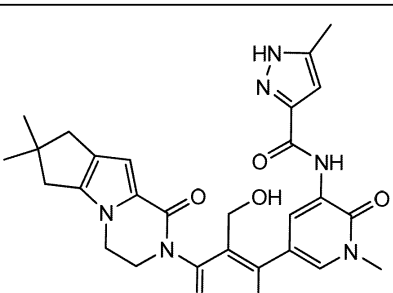
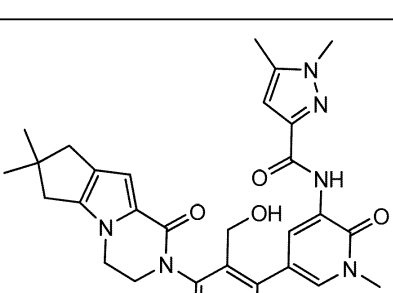
40

105		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-モルホリノアセトアミド	560.644	>0.0556	>5
106		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド	515.603	0.0106	0.373
107		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]プロパンアミド	489.566	0.0517	1.6
108		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセトアミド	569.654	0.0516	2.4

10

20

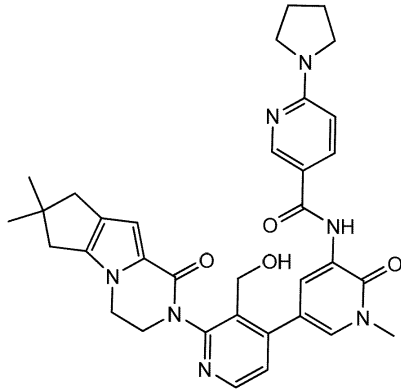
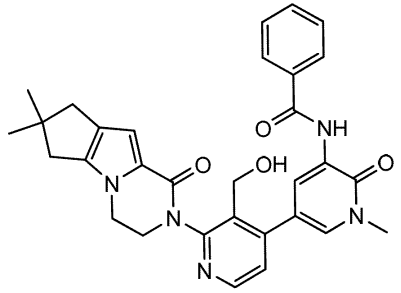
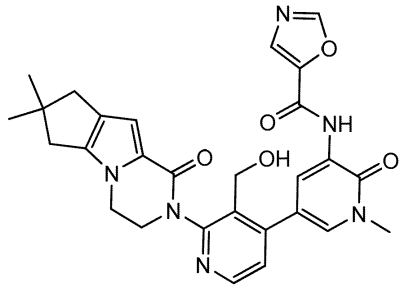
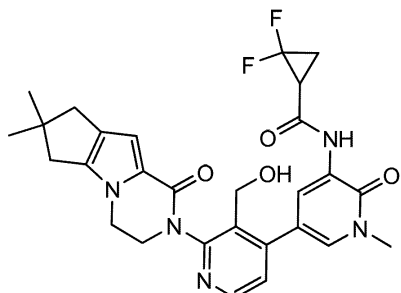
30

109		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド	538.597	0.14	>5.2
110		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド	541.601	>0.167	>2.6
111		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	541.601	>0.50	>5.4
112		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1,5-ジメチル-ピラゾール-3-カルボキサミド	555.628	>0.50	>5.8

10

20

30

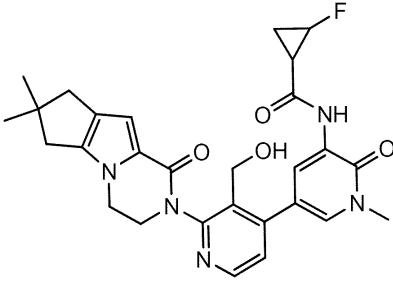
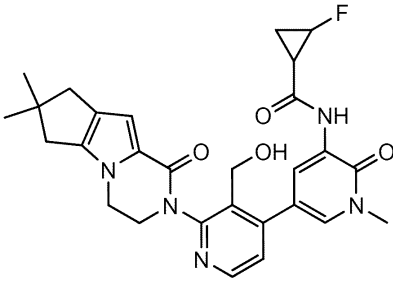
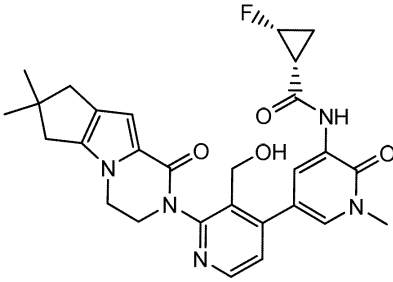
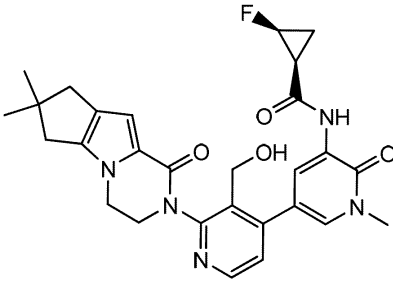
113		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド	607.702	0.077	>3.5
114		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ベンズアミド	537.609	0.236	>5.4
115		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]オキサゾール-5-カルボキサミド	528.559	>0.50	>3.2
116		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド	537.558	0.0348	0.988

10

20

30

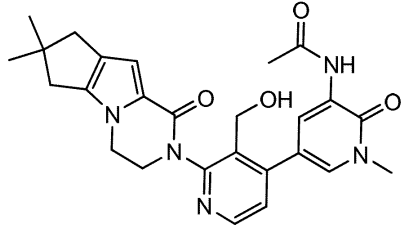
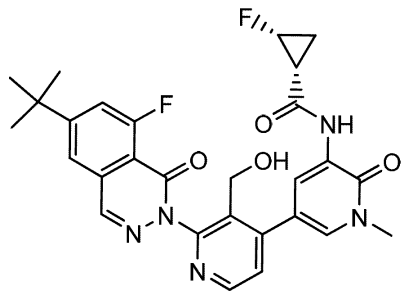
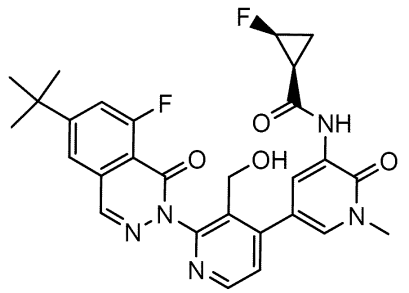
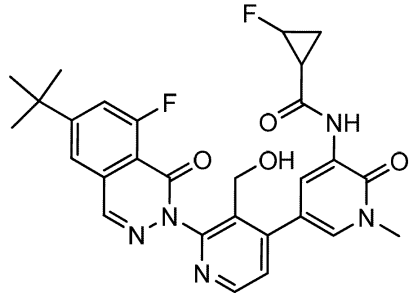
40

117		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	519.567	0.0035	0.567
118		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	519.567	0.00589	0.219
119		(1R,2R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	519.567	0.00177	0.122
120		(1S,2S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	519.567	0.00275	0.0858

10

20

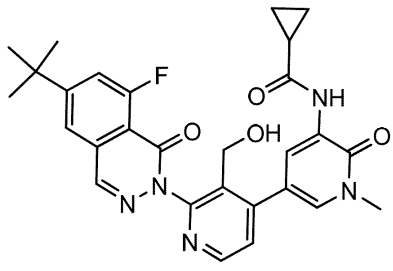
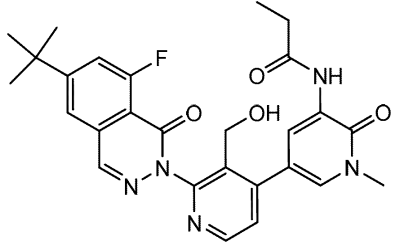
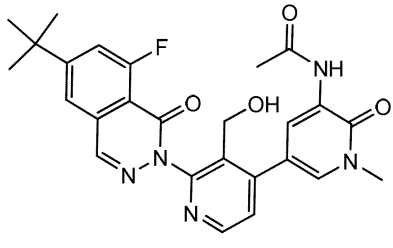
30

121		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド	475.54	0.0347	0.5351
122		(1R,2R)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	535.542	0.0035	0.1280
123		(1S,2S)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	535.542	0.00224	0.0304
124		N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	535.542	0.00336	0.1099

10

20

30

125		N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	517.551	0.00216	0.0625
126		N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]プロパンアミド	505.541	0.00701	0.5266
127		N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド	491.514	0.0108	0.3353

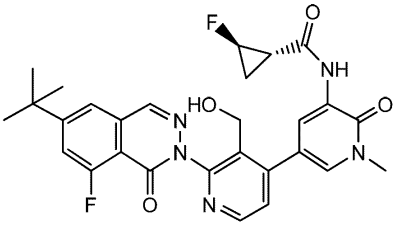
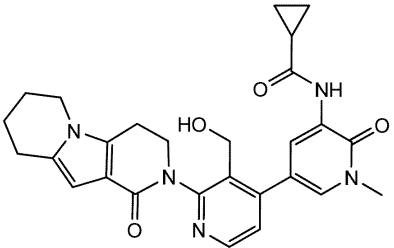
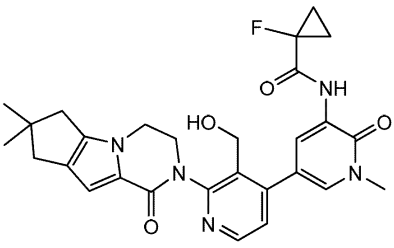
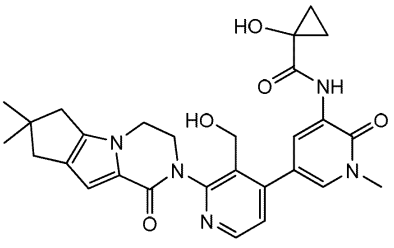
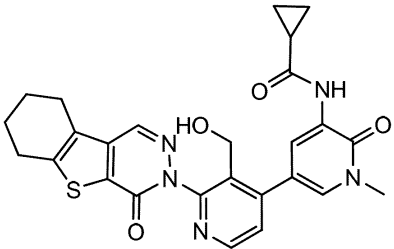
10

20

【 0 0 9 4 】

表2

番号	構造	IUPAC 名	MW	BTK LC3K (Ki)	CD69 Hu 血 液 FACS (IC50)
128		(1R,2S)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	535.542	0.00336	0.11
129		N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	500.589	0.00378	0.0512
130		N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	518.579	0.00129	0.035
131		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	518.627	0.00706	0.24

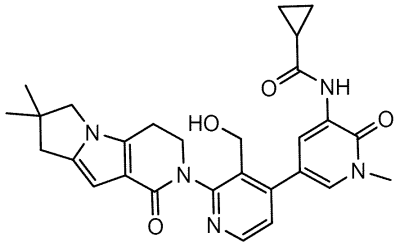
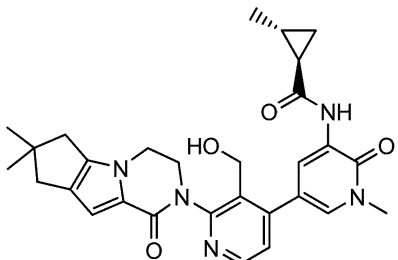
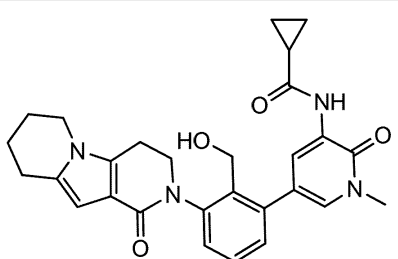
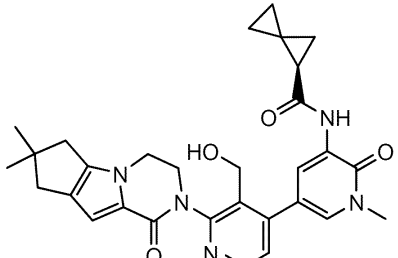
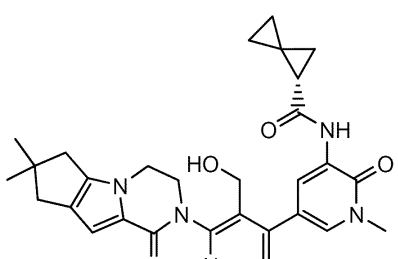
132		(1S,2R)-N-(5-(2-(6-tert- ブチル-8-フルオロ-1-オ キシフタラジン-2(1H)-イ ル)-3-(ヒドロキシメチル) ピリジン-4-イル)-1-メチ ル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-2-フル オロシクロプロパンカルボ キサミド	535.542	0.0157	0.326
133		N-[5-[3-(ヒドロキシメチ ル)-2-(1-オキソ- 3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピ リド[3,4-b]インドリジン-2- イル)-4-ピリジル]-1-メチ ル-2-オキソ-3-ピリジル] シクロプロパンカルボキサ ミド	487.55	0.077	>4.3
134		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4- オキソ-1,2,6,8-テトラヒド ロシクロペンタ[3,4]ピロロ [3,5-b]ピラジン-3-イル)- 3-(ヒドロキシメチル)-4-ピ リジル]-1-メチル-2-オキ ソ-3-ピリジル]-1-フルオ ロ-シクロプロパンカルボ キサミド	519.567	0.129	4.2
135		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4- オキソ-1,2,6,8-テトラヒド ロシクロペンタ[3,4]ピロロ [3,5-b]ピラジン-3-イル)- 3-(ヒドロキシメチル)-4-ピ リジル]-1-メチル-2-オキ ソ-3-ピリジル]-1-ヒドロキ シ-シクロプロパンカルボ キサミド	517.576	0.186	>3.4
136		N-[5-[3-(ヒドロキシメチ ル)-2-(4-オキソ-6,7,8,9- テトラヒドロベンゾチオフエ ノ[2,3-d]ピリダジン-3-イ ル)-4-ピリジル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]シ クロプロパンカルボキサミ ド	503.573	0.00435	1.1

10

20

30

40

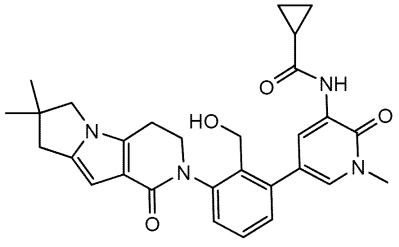
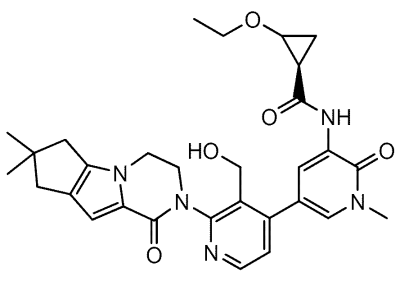
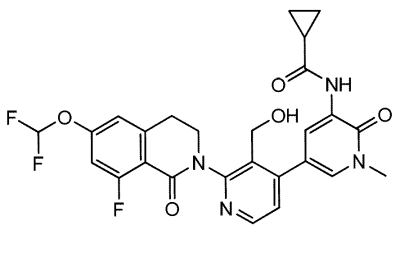
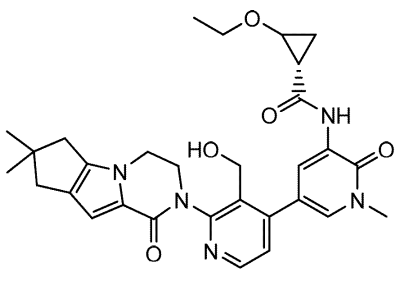
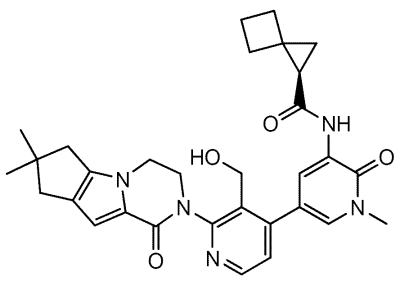
137		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒド ロピリド[3,4-b]ピロリジン- 3-イル)-3-(ヒドロキシメチ ル)-4-ピリジル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]シ クロプロパンカルボキサミ ド	501.577	0.0285	0.616
138		(1R,2R)-N-[5-[2-(7,7-ジ メチル-4-オキソ-1,2,6,8- テトラヒドロシクロペンタ [3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン -3-イル)-3-(ヒドロキシメ チル)-4-ピリジル]-1-メチ ル-2-オキソ-3-ピリジ ル]-2-メチル-シクロプロ パンカルボキサミド	515.603	0.0438	2.6
139		N-[5-[2-(ヒドロキシメチ ル)-3-(1-オキソ- 3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピ リド[3,4-b]インドリジン-2- イル)フェニル]-1-メチル- 2-オキソ-3-ピリジル]シク ロプロパンカルボキサミド	486.562	0.0078	0.689
140		(R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチ ル-4-オキソ-1,2,6,8-テト ラヒドロシクロペンタ[3,4] ピロロ[3,5-b]ピラジン-3- イル)-3-(ヒドロキシメチ ル)-4-ピリジル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]ス ピロ[2.2]ペンタン-2-カル ボキサミド	527.614	0.0052	1.4
141		(S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチ ル-4-オキソ-1,2,6,8-テト ラヒドロシクロペンタ[3,4] ピロロ[3,5-b]ピラジン-3- イル)-3-(ヒドロキシメチ ル)-4-ピリジル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]ス ピロ[2.2]ペンタン-2-カル ボキサミド	527.614	0.0058	1.6

10

20

30

40

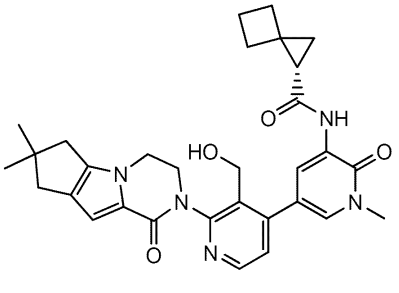
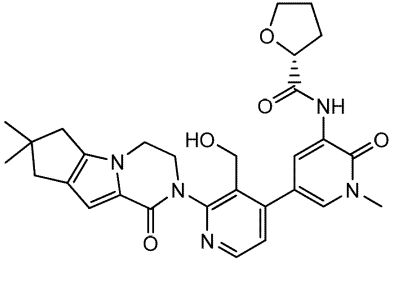
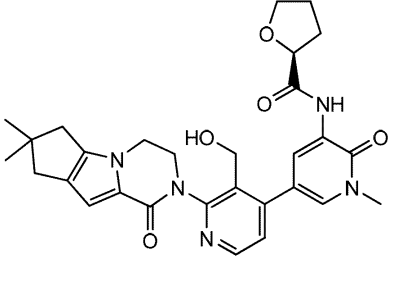
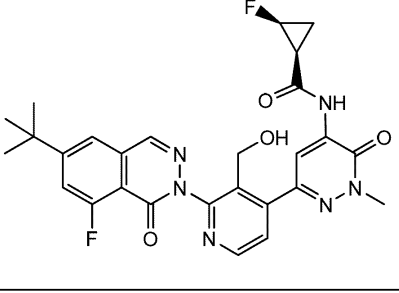
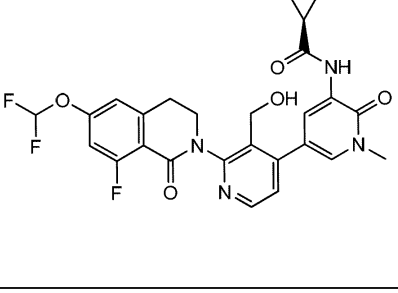
142		N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロピロリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	500.589	0.0018	0.070
143		(1 <i>R</i>)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-エトキシ-シクロプロパンカルボキサミド	545.629	0.053	2.2
144		N-[5-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	528.48	0.234	>5.4
145		(1 <i>S</i>)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-エトキシ-シクロプロパンカルボキサミド	545.629	0.011	0.636
146		(<i>R</i>)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド	541.641	0.017	5.2

10

20

30

40

147		(S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド	541.641	0.0048	0.91
148		(2R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	531.603	>0.50	>6.1
149		(2S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	531.603	0.252	>6.3
150		(1S,2S)-N-[6-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-2-ピラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-2-メチル-3-オキソ-2-ピリダジン-4-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	536.53	0.0030	0.214
151		(1S,2S)-N-[5-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	546.47	0.066	>5.3

10

20

30

40

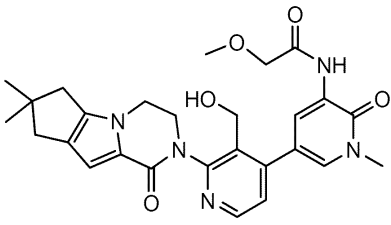
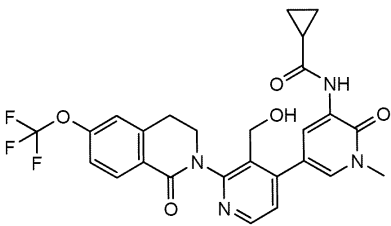
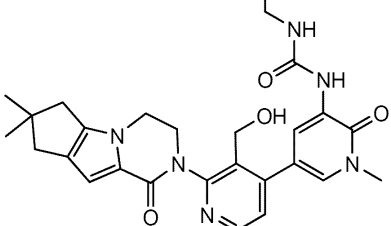
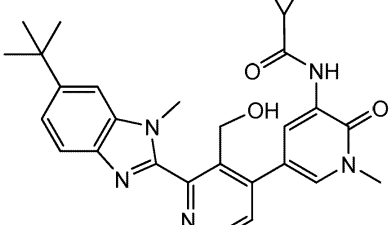
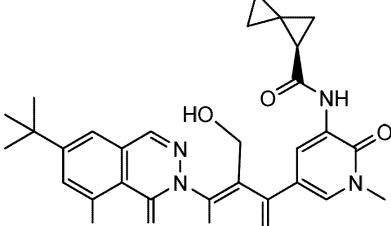
152		(1S,2S)-N-[5-[3-(6-tert- ブチル-8-フルオロ-1-オ キソ-フタラジン-2-イル)- 5-フルオロ-2-(ヒドロキシ メチル)フェニル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]- 2-フルオロ-シクロプロパ ンカルボキサミド	552.544	0.00053	0.0368
153		(1S,2S)-N-[6-[2-(6-tert- ブチル-8-フルオロ-1-オ キソ-フタラジン-2-イル)- 3-(ヒドロキシメチル)-4-ピ リジル]-4-メチル-3-オキ ソ-ピラジン-2-イル]-2-フ ルオロ-シクロプロパンカ ルボキサミド	536.53	0.013	-
154		(1R,2R)-N-[5-[3-(6-tert- ブチル-8-フルオロ-1-オ キソ-フタラジン-2-イル)- 5-フルオロ-2-(ヒドロキシ メチル)フェニル]-1-メチル -2-オキソ-3-ピリジル]- 2-フルオロ-シクロプロパ ンカルボキサミド	552.544	0.00059	0.125
155		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4- オキソ-1,2,6,8-テトラヒド ロシクロペンタ[3,4]ピロロ [3,5-b]ピラジン-3-イル)- 3-(ヒドロキシメチル)-4-ピ リジル]-1-メチル-2-オキ ソ-3-ピリジル]-2-メチル プロパンアミド	503.593	0.098	-
156		N-[5-[2-(6-tert-ブチル- 8-フルオロ-1-オキソ-フタ ラジン-2-イル)-3-(ヒドロ キシメチル)-4-ピリジル]- 1-メチル-2-オキソ-3-ピリ ジル]-2-メトキシ-アセトア ミド	521.54	0.021	>4.5

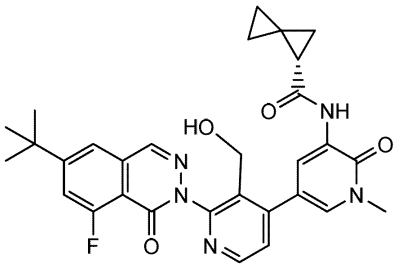
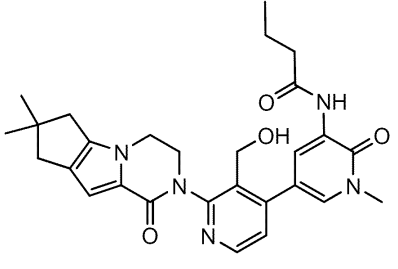
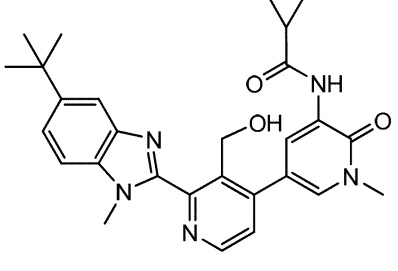
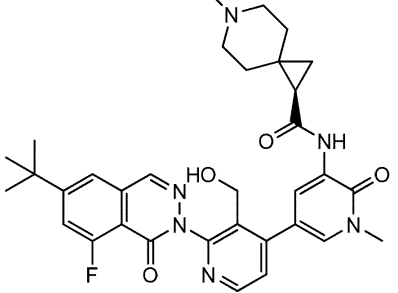
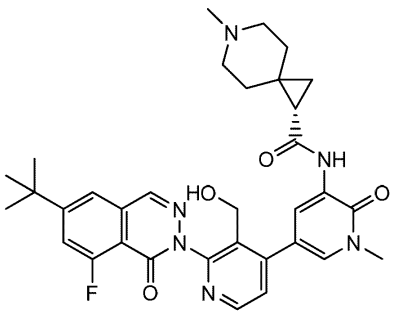
10

20

30

40

157		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロスピロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メトキシ-アセトアミド	505.566	0.044	>4.4
158		N-[5-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[1-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	528.48	0.262	>4.4
159		1-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロスピロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-3-エチル-ウレア	504.581	0.0016	0.133
160		N-[5-[2-(6-tert-ブチル-1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	485.577	0.0257	>3.5
161		(R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-2-フェニル-1H-ベンゾトリアジン-4-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド	543.589	0.0037	0.338

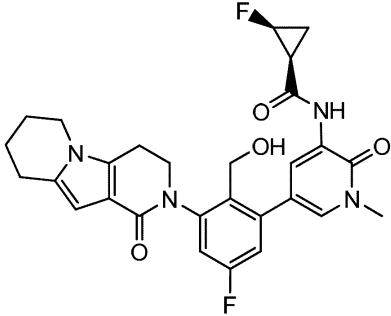
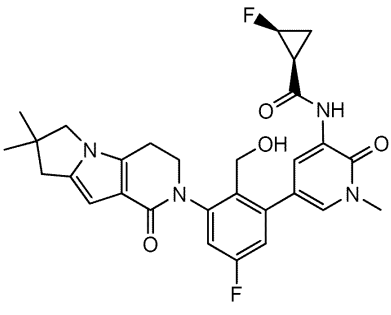
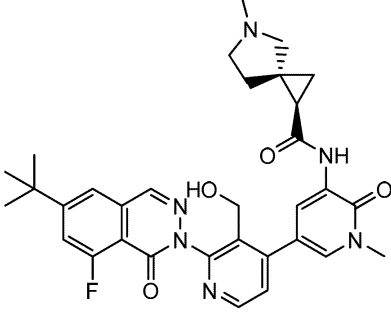
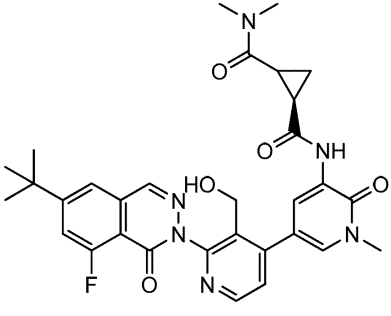
162		(S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド	543.589	0.0050	0.786
163		N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ブタンアミド	503.593	0.0328	1.9
164		N-[5-[2-(5-tert-ブチル-1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	485.577	>0.50	>10.6
165		(R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド	600.683	0.0408	>4.8
166		(S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド	600.683	0.0054	1.6

10

20

30

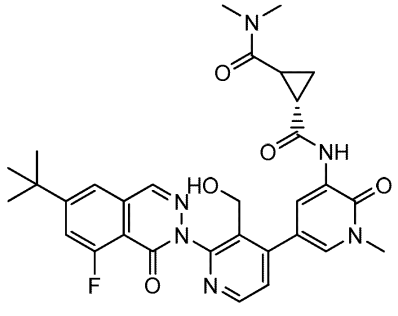
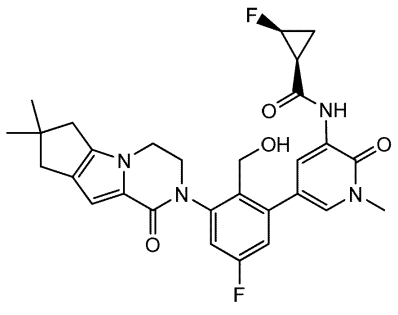
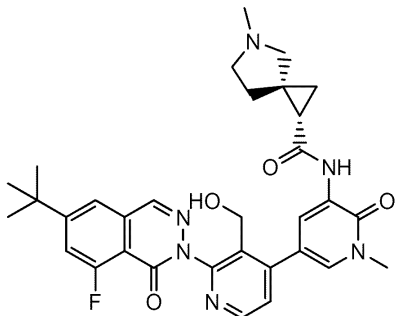
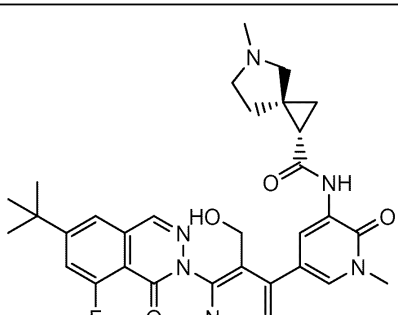
40

167		(1S,2S)-2-フルオロ-N-[5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド	522.543	0.0024	0.245
168		(1S,2S)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピロリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	536.57	0.0010	0.157
169		(1R,3S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド	586.657	0.0384	>4.8
170		N2-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-N1,N1-ジメチル-シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	588.629	0.025	>4.8

10

20

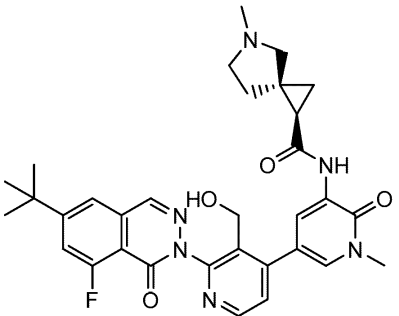
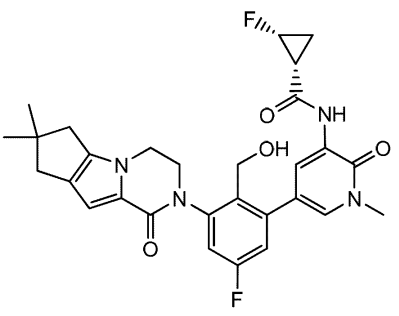
30

171		N2-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-N1,N1-ジメチル-シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド	588.629	0.0915	>4.8
172		(1S,2S)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロール[3,5-b]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド	536.57	0.0008	0.017
173		(1S,3S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド	586.657	0.026	>4.8
174		(1S,3R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド	586.657	0.0072	1.5

10

20

30

175		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド	586.657	0.0076	>4.8
176		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロール[3,5- <i>b</i>]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド	536.57	0.0021	0.0327

10

20

【 0 0 9 5 】

式 I の化合物の投与

本発明の化合物は、治療される病態に適した任意の経路によって投与されうる。適切な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）、経皮、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、膣、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。局所免疫抑制治療に関しては、化合物を、移植前に阻害剤を灌流すること又は移植片を阻害剤と接触等させることを含む、病巣内投与によって、投与しうる。好ましい経路は、例えば受容者の状態によって異なりうる事が認識される。化合物を経口投与する場合は、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と共に丸剤、カプセル、錠剤等として製剤化しうる。化合物を非経口投与する場合は、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に、

30

【 0 0 9 6 】

ヒト患者を治療する用量は、式 I の化合物約 1 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の範囲でありうる。典型的な用量は、化合物約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g でありうる。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝及び排泄を含む薬物動態及び薬力学的性質に依存して、1 日 1 回（Q I D）、1 日 2 回（B I D）、又はそれ以上の頻度で、投与されうる。加えて、毒性因子も投与量及び投与レジメンに影響を及ぼしうる。経口投与される場合、丸剤、カプセル又は錠剤を特定の期間 1 日 1 回又はより少ない頻度で摂取しうる。レジメンは、多数の治療サイクルにわたって繰り返されうる。

【 0 0 9 7 】

式 I の化合物での治療方法

本発明の式 I の化合物は、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害又は神経障害などの B t k に関連する異常な細胞増殖、機能又は挙動から生じる疾患又は障害に罹患しており、よって上で定義された本発明の化合物の投与を含む方法によって治療されうる、ヒト又は動物患者を治療するために有用である。がん罹患しているヒト又は動物患者も、上で定義された本発明の化合物の投与を含む方法によって治療されうる。患者の病態は、それにより改善又は軽減されうる。

40

【 0 0 9 8 】

式 I の化合物は、全身及び局所炎症、免疫炎症性疾患、例えば関節リウマチ、免疫抑制、臓器移植拒絶反応、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性工

50

リテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）血管炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、乾癬などの、哺乳動物細胞、生物又は関連する病的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療のため、並びに全般的な関節保護作用のために有用でありうる。

【００９９】

本発明の方法は、また、関節炎疾患、例えば関節リウマチ、単関節関節炎、変形性関節症、痛風性関節炎、脊椎炎；ベーチェット病；敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、及び毒素ショック症候群；敗血症、外傷又は出血に続発する多臓器傷害症候群；眼科障害、例えばアレルギー性結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎、及び甲状腺関連眼障害；好酸球性肉芽腫；肺又は呼吸器障害、例えば喘息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、ＡＲＤＳ、慢性肺炎症疾患（例えば慢性閉塞性肺疾患）、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症、及び肺酸素毒性；心筋、脳又は四肢の再灌流傷害；線維症、例えば嚢胞性線維症；ケロイド形成又は癬痕組織形成；アテローム性動脈硬化症；自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、自己免疫性甲状腺炎、多発性硬化症、一部の形態の糖尿病、及びレイノー症候群；及び移植片拒絶障害、例えばＧＶＨＤ及び同種移植拒絶反応；慢性糸球体腎炎；炎症性腸疾患、例えば慢性炎症性腸疾患（ＣＩＢＤ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び壊死性腸炎；炎症性皮膚疾患、例えば接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、又はじん麻疹；感染に起因する発熱及び筋痛；中枢神経系又は末梢神経系炎症性障害、例えば髄膜炎、脳炎、及び軽微な外傷に起因する脳又は脊髄損傷；シェーグレン症候群；白血球血管外遊出を含む疾患；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；抗原抗体複合体媒介性疾患；循環血流量減少性ショック；Ｉ型糖尿病；急性及び遅延型過敏症；白血球悪液質及び転移に起因する疾患状態；熱傷；顆粒球輸血関連症候群；並びにサイトカイン誘発性毒性などの疾患を治療することを含む。

【０１００】

また、本発明の方法は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、精巣がん、尿生殖路がん、食道がん、喉頭がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃がん、皮膚がん、角化棘細胞腫、肺がん、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞がん、肺腺がん、骨がん、結腸がん、腺腫、膵臓がん、腺がん、甲状腺がん、濾胞状がん、未分化がん、乳頭状がん、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱がん、肝臓がん及び胆道がん、腎臓がん、膵臓がん、骨髄障害、リンパ腫、ヘアリーセルがん、口腔がん、鼻咽頭がん、咽頭がん、口唇がん、舌がん、口がん、小腸がん、結腸直腸がん、大腸がん、直腸がん、脳及び中枢神経系のがん、ホジキン病、白血病、気管支がん、甲状腺がん、肝臓及び肝内胆管のがん、肝細胞がん、胃がん、神経膠腫／グリア芽細胞腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓及び腎盂のがん、膀胱がん、子宮体がん、子宮頸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、骨髄性白血病、口腔及び咽頭のがん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、並びに絨毛結腸腺腫から選択されるがんを治療することを含む。

【０１０１】

本発明の方法は、再灌流傷害、すなわち組織もしくは器官が虚血期間を経験し、その後再灌流が起こる状況から生じる傷害を有するか又は該傷害を受けうる対象を治療する上で有用性を有しうる。「虚血」という用語は、動脈血の流入の障害に起因する局所的な組織貧血を指す。一過性の虚血とそれに続く再灌流は、特徴として患部の血管の内皮を介した好中球の活性化及び遊出を生じさせる。活性化された好中球の蓄積は、次に、反応性酸素代謝産物の生成をもたらし、これが、関与する組織又は器官の成分を損傷する。この「再灌流傷害」という現象は、一般に血管発作（全虚血及び局所虚血を含む）、出血性ショック、心筋虚血又は心筋梗塞、臓器移植、及び脳血管攣縮などの病態に関連する。例を挙げると、再灌流傷害は、一度血液の受け入れを止められた心臓が再灌流し始める、心臓バイパス手術の終了時又は心停止の間に起こる。Ｂｔｋ活性の阻害は、そのような状況におけ

る再灌流傷害の量の低減を生じさせうると期待される。

【 0 1 0 2 】

薬学的製剤

ヒトを含む哺乳動物の治療処置に本発明の化合物を使用するために、本発明の化合物は通常、標準的な医薬慣例に従って薬学的組成物として製剤化される。本発明のこの態様によれば、この発明の化合物を薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に含有する薬学的組成物が提供される。

【 0 1 0 3 】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水等の材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は一般に、哺乳動物に投与するのに安全であると当業者によって認められた（G R A S）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水及び水中で可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒などの非毒性水性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば P E G 4 0 0、P E G 3 0 0）等及びそれらの混合物が含まれる。製剤はまた、薬物（すなわち本発明の化合物又はその薬学的組成物）の洗練された体裁を与えるため又は医薬品（すなわち医薬）の製造を助けるために一又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料、香味料及び他の既知の添加剤も含みうる。

【 0 1 0 4 】

製剤は、一般的な溶解及び混合手順を使用して調製されうる。例えば、バルク原薬（すなわち、本発明の化合物又は該化合物の安定化形態（例えばシクロデキストリン誘導体又は他の既知の複合体形成剤との複合体）を、上述した賦形剤の一又は複数の存在下で適切な溶媒に溶解する。本発明の化合物は、典型的には医薬剤形に製剤化され、薬物の容易に制御可能な投与量を提供し、患者が処方されたレジメンを順守することを可能にする。

【 0 1 0 5 】

適用のための薬学的組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に依存して様々な方法で包装されうる。一般に、流通のための製品は、適切な形態の薬学的製剤がその中に収められた容器を含む。適切な容器は当業者に周知であり、ビン（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属円筒等のような材料を含む。容器はまた、包装の内容物の不注意な開封を防ぐために不正開封防止の仕組みも含みうる。加えて、容器には、容器の内容物を記載するラベルがその表面に貼付される。ラベルはまた適切な警告も含みうる。

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物の薬学的製剤は、様々な投与経路及び投与のタイプに合わせて調製されうる。例えば、所望の程度の純度を有する式 I の化合物は、場合により、凍結乾燥製剤、破碎粉末、又は水溶液の形態で、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合されうる（Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)16版, Osol, A編）。製剤化は、適切な pH で周囲温度にて、及び所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち使用される投与量及び濃度で受容者に非毒性である担体と混合することによって、実施されうる。製剤の pH は、主として特定の用途及び化合物の濃度に依存するが、約 3 から約 8 の範囲でありうる。pH 5 の酢酸緩衝液の製剤が適切な実施態様である。

【 0 1 0 7 】

化合物は通常、固体組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存することができる。

【 0 1 0 8 】

本発明の薬学的組成物は、良質の医療のための原則と一致する方法で、すなわち量、濃度、スケジュール、過程、ビヒクル及び投与経路で製剤化され、用量決定され、投与される。これに関連して考慮する因子には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動

物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与の日程計画、及び医師に知られている他の因子が含まれる。投与される化合物の「治療有効量」はそのような考慮によって決定され、過剰増殖性障害を改善するか又は治療するのに必要な最小量である。

【0109】

一般的な提案として、各用量につき非経口投与される阻害剤の初期の薬学的有効量は、約 0.01 - 1000 mg / kg の範囲、すなわち 1 日当たり患者の体重 1 kg につき約 0.1 - 20 mg の範囲内であり、使用される化合物の典型的な初期範囲は 0.3 から 15 mg / kg / 日である。

【0110】

許容される希釈剤、担体、賦形剤及び安定剤は、用いられる投与量及び濃度で受容者に非毒性であり、緩衝剤、例えばリン酸、クエン酸及び他の有機酸；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存料（例えば塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及び m-クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリシン；グルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類及び他の炭水化物；キレート剤、例えば EDTA；糖類、例えばスクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属錯体（例えば亜鉛タンパク質錯体）；及び/又は非イオン性界面活性剤、例えば TWEENTM、PLURONICSM STM もしくはポリエチレングリコール（PEG）が含まれる。活性な薬学的成分はまた、例えばコアセルベーション技術によって又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、コロイド状薬物送達システム（例えばリポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中又はマクロエマルジョン中の、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ(メタクリル酸メチル)マイクロカプセルに封入しうる。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16版, Osol, A編に開示されている。

【0111】

式 I の化合物の徐放性調製物が調製されうる。徐放性調製物の適切な例には、式 I の化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが含まれ、このマトリックスは成形品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）、又はポリ(ビニルアルコール)）、ポリラクチド（米国特許第 3773919 号）、L-グルタミン酸と L-エチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えば LUPRON DEPOTTM（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注入可能なミクロスフィア）、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。

【0112】

製剤は、ここで詳述する投与経路に適するものを含む。製剤は、単位剤形で簡便に提供することができ、薬学分野で周知の方法の何れかによって調製されうる。技術及び製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) に見出される。そのような方法は、活性成分を、一又は複数の副成分を構成する担体と混合する工程を含む。一般に製剤は、活性成分を液体担体又は微粉化された固体担体又はその両方と均一かつ密接に混合し、ついで、必要な場合は、生成物を成形することによって、調製される。

【0113】

経口投与に適する式 I の化合物の製剤は、各々が所定量の式 I の化合物を含む丸剤、カプセル、カシェ剤又は錠剤などの個別単位として調製されうる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、表面活性剤又は分散剤と混合して、適切な機械で圧縮することによって調製されうる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末活性成分の混合物を適切な機械で成形することによって作製されうる。錠剤は、場合により被覆するか又は割線を入れてもよく、また場合により活性成分の持続放出又は制御放出を提供するように製剤化される。錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、ハードもしくはソフトカプセル、例えばゼラチンカプセル、シロップ剤又はエリキシル剤が経口使用のために調製されうる。経口使用を意図する式 I の化合物の製剤は、薬学的組成物の製造のための当該分野で知られている任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び保存料を含む一又は複数の作用物質を含みうる。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含む錠剤は許容される。これらの賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクでありうる。錠剤は被覆されていなくてもよく、又は消化管での崩壊及び吸着を遅らせ、それにより長期間にわたって持続的な作用を提供するためにマイクロカプセル化を含む既知の技術によって被覆されうる。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを単独で又はワックスと共に用いることができる。

【 0 1 1 4 】

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは、例えば 0 . 0 7 5 - 2 0 % w / w の量で活性成分を含む局所軟膏又はクリームとして施用される。軟膏として製剤化する場合は、活性成分をパラフィン系又は水混和性の軟膏基剤と共に使用しうる。あるいは、活性成分を水中油型クリーム基剤を有するクリームに製剤化しうる。所望される場合、クリーム基剤の水性相は、多価アルコール、すなわち 2 個又はそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン 1, 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール (P E G 4 0 0 を含む)、並びにそれらの混合物を含みうる。局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を介した活性成分の吸収又は浸透を促進する化合物を含みうる。そのような皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルホキシドと関連アナログが含まれる。この発明のエマルジョンの油性相は、既知の成分から既知の方法で構成されうる。該相は単に乳化剤だけを含んでもよいが、望ましくは、少なくとも一種の乳化剤と、脂肪又は油、あるいは脂肪と油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。合わせて考慮すると、安定剤を伴うか又は伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは油脂と共に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳化安定剤には、T w e e n (登録商標) 6 0、S p a n (登録商標) 8 0、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【 0 1 1 5 】

式 I の化合物の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合せしめられて活性物質を含む。そのような賦形剤には、懸濁剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム、及び分散又は湿潤剤、例えば天然に生じるホスファチド (例えばレシチン)、脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合産物 (例えばポリオキシエチレンステアレート)、長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合産物 (例えばヘプタデカエチレンオキシ

セタノール)、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が含まれる。水性懸濁液はまた一又は複数の保存料、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、一又は複数の着色剤、一又は複数の香味剤及び一又は複数の甘味料、例えばスクロース又はサッカリンを含みうる。

【0116】

式Iの化合物の薬学的組成物は、滅菌された注射用調製物の形態、例えば滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は上に述べた好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って処方することができる。滅菌された注射用調製物はまた1,3-ブタンジオール溶液又は凍結乾燥粉末として調製したもののよう、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒は水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌固定化油を溶媒又は懸濁媒体として簡便に用いることができる。この目的に対して、合成のモノ-又はジグリセリドを含む任意のブランドの固定化油を用いることができる。また、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

【0117】

単位投薬形態をつくるために担体物質と混合されうる活性成分の量は、処置される宿主と特定の投与形式に応じて変わる。例えば、ヒトへの経口投与のための時間放出製剤は、全組成物の約5から約95%(重量:重量)と変わりうる適切で簡便な量の担体物質と共に配合されておおよそ1から1000mgの活性物質を含みうる。薬学的組成物は投与のために容易に測定可能な量をもたらすように調製することができる。例えば、静脈点滴のための水溶液は、約30mL/hrの割合で適した体積の点滴が生じうるようにするために、溶液1ミリリットル当たり約3から500µgの活性成分を含みうる。

【0118】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び意図したレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含みうる水性及び非水性滅菌注射用溶液;及び懸濁剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

【0119】

眼への局所投与に適した製剤には、好適な担体、特に活性成分のための水性溶媒に、活性成分が溶解又は懸濁させられた点眼液がまた含まれる。活性成分はそのような製剤中に、好ましくは0.5から20%w/w、例えば0.5から10%w/w、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0120】

口への局所投与に適した製剤には、香味基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ;ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤に活性成分を含むパスティユ;及び適切な液体担体に活性成分を含むうがい薬が含まれる。

【0121】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバター又はサリチレートを含む好適な基剤を用いて座薬として提供することができる。

【0122】

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1から500ミクロン(例えば0.5、1、30ミクロン、35ミクロン等々のような増分ミクロンで0.1から500ミクロンの範囲の粒子径を含む)の範囲の粒子径を有し、これが鼻経路を通る迅速な吸入又は肺胞嚢に達するように口からの吸入によって投与される。好適な製剤には、活性成分の水性又は油性溶液が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末投与に適した製剤は常法によって調製することができ、以下に記載されるような疾患の治療又は予防にこれまで使用されている化合物のような他の治療剤と共に送達できる。

【0123】

10

20

30

40

50

腔投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当該分野で適切であることが知られているような担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供することができる。

【0124】

製剤は、単位投薬又は複数投薬容器、例えば密封アンプル及びバイアルに包装することができ、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存することができる。即時混合注射溶液及び懸濁液は既に記載された種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好適な単位投薬製剤は、活性成分の、上に記載されたような毎日の投薬又は毎日の部分用量単位、又はその適切な画分を含むものである。

10

【0125】

本発明は更に獣医学的担体と共に上述の少なくとも一の活性成分を含有する獣医学的組成物を提供する。獣医学的担体は組成物を投与する目的に有用な物質であり、不活性又は獣医学分野で許容され、活性成分と相容性がある固形、液体又は気体物質でありうる。これらの獣医学的組成物は非経口的、経口的又は任意の他の所望の経路によって投与することができる。

【0126】

併用療法

式Iの化合物は、単独で、又は例えば炎症性又は過剰増殖性疾患（例えば、がん）のようなここに記載の疾患又は障害の治療のための他の治療剤と組み合わせて用いることができる。所定の実施態様では、式Iの化合物は、薬学的併用製剤において又は併用療法として投薬レジメンで、抗炎症性又は抗過剰増殖特性を有するか又は炎症性、免疫反応性疾患、又は過剰増殖性疾患（例えば、がん）を治療するのに有用である第二の化合物と組み合わせられる。更なる治療剤はBcl-2阻害剤、JAK阻害剤、抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、アポトーシス増強剤、神経栄養因子、心血管疾患治療剤、肝疾患治療剤、抗ウイルス剤、血液障害治療剤、糖尿病治療剤、及び免疫不全疾患治療剤でありうる。第二の治療剤はNSAID抗炎症剤でありうる。第二の治療剤は化学療法剤でありうる。薬学的併用製剤又は投薬レジメンの第二の化合物は、好ましくは、それらが互いに悪影響を及ぼさないように、式Iの化合物に対して相補的な活性を有する。そのような化合物は意図する目的に効果的な量で組合せられて好適に存在する。一実施態様では、この発明の組成物は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又は薬学的に許容可能な塩、又はプロドラッグを、NSAID等の治療剤と組合せて、含有する。

20

30

【0127】

併用療法は、同時又は逐次レジメンとして投与されうる。逐次的に投与される場合は、組合せを2回又はそれ以上の投与で投与しうる。併用投与には、別々の製剤又は単一薬学的製剤を使用する同時投与、及び何れかの順序での継続投与が含まれ、ここで好ましくは、両方（又は全部）の活性薬剤が同時にそれらの生物学的活性を及ぼす期間が存在する。

【0128】

上記同時投与薬剤の何れかについての適切な投与量は、現在使用されている投与量であり、新たに同定された作用物質及び他の治療薬又は処置の組合せ作用（相乗作用）に起因して低減されうる。

40

【0129】

併用療法は、「相乗作用」をもたらす場合があり、「相乗作用性」、すなわち活性成分と一緒に使用した場合に達成される作用が、化合物を別々に使用することから生じる作用の合計よりも大きいと証明される場合がある。相乗作用は、活性成分が、（1）共製剤され、配合単位投与で同時に投与もしくは送達され；（2）別々の製剤として交互にもしくは並行して送達され；あるいは（3）何らかの他のレジメンによる場合に、達成されうる。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば別々の注射器での異なる注射、別々の丸剤もしくはカプセル、又は別々の注入によって、逐次的に投与又は送達される場合に、達成されうる。一般に、交互療法の間は、各々の活性成分の有効投与量

50

を逐次的に、すなわち連続的に投与するが、併用療法では、2つ又はそれ以上の活性成分の有効投与量を一緒に投与する。

【0130】

治療の特定の実施態様では、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又はその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグは、ここに記載されるものなどの他の治療薬、ホルモン剤又は抗体薬剤と組み合わせることができ、並びに外科療法及び放射線療法と組み合わせてもよい。本発明による併用療法は、従って、式Iの少なくとも一つの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又はその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグの投与と、少なくとも一つの他のがん治療法の使用を含む。式Iの化合物及びその他の医薬的に活性な治療薬の量並びに投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果を達成するように選択される。

10

【0131】

式Iの化合物の代謝産物

本発明の範囲にまた含まれるものは、ここに記載の式Iのインビボ代謝産物である。そのような産物は、例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等から生じうる。従って、本発明は、この発明の化合物を、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間、哺乳動物と接触させることを含む方法によって生成される化合物を含む、式Iの化合物の代謝産物を含む。

【0132】

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射性標識された（例えば ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製し、それを検出可能な用量（例えば約0.5 mg/kgを上回る）でラット、マウス、モルモット、サル又はヒトなどの動物に非経口投与して、代謝が起こるのに十分な時間（典型的には約30秒から30時間）放置し、その変換産物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することによって、同定される。これらの産物は標識されているので容易に単離される（他は、代謝産物中に残存するエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は、一般的な方法で、例えばMS、LC/MS又はNMR分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の一般的な薬物代謝試験と同じ方法で行われる。代謝産物は、それらがインビボで他の形で見出されない限り、本発明の化合物の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

20

30

【0133】

製造品

本発明の他の実施態様では、上記で述べた疾患及び障害の治療のために有用な物質を含む製造品又は「キット」が提供される。一実施態様では、キットは、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又は薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグを収容した容器を含む。キットは、容器上又は容器に付随してラベル又はパッケージ挿入物を更に含む。「パッケージ挿入物」なる用語は、適応症、使用法、用量、投与、禁忌、及び/又はこのような治療用製品の使用に関する注意についての情報を含む、治療用製品の市販パッケージに常套的に含まれる指示を指すために使用される。好適な容器には、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパック等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。容器は、病態を治療するのに有効な式Iの化合物又はその製剤を収容し得、また無菌のアクセスポートを有しうる（例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストッパーを有するバイアル又は静脈内溶液バッグでありうる）。組成物中の少なくとも一の活性剤は式Iの化合物である。ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物ががんのような選択した病態の処置のために使用されることを示している。更に、ラベル又はパッケージ挿入物は、治療される患者が、疾患、例えば過剰増殖性疾患、神経変性、心肥大、疼痛、偏頭痛又は神経外傷性疾患もしくは事象などを有している者であることを示しうる。一実施態様では、ラベル又はパッケージ挿入物は、式Iの化合物を含有する組成物が異常細胞増殖に起因する疾患を治療するのに使用できることを示している。また、ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が他の疾患を治療

40

50

するのに使用できることも示しうる。あるいは、又は付加的に、製造品は、薬学的に許容可能な緩衝液、例えば注射用の静菌水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びデキストロース溶液を含む第2の容器を更に含む。更に、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む商業的及び使用者の見地から望ましい他の材料を含んでもよい。

【0134】

キットは、式Iの化合物と、存在するならば、第2の薬学的製剤の投与のための指示書を更に含む。例えば、キットが式Iの化合物を含有する第1の組成物と第2の薬学的製剤を含むならば、キットは、それを必要とする患者に、第1及び第2の薬学的組成物を同時、逐次又は別々に投与するための指示書を更に含む。

10

【0135】

他の実施態様では、キットは式Iの化合物の固体状経口用形態、例えば錠剤又はカプセルの送達に適している。そのようなキットは、好ましくは多くの単位用量を含む。このようなキットには、それらが意図する使用順序に配向された用量を有するカードが含まれる。このようなキットの例は「ブリストアパック」である。ブリストアパックは包装産業でよく知られており、薬学的単位用量形態に対して幅広く使用されている。所望されるならば、記憶補助を、例えば数、文字、又は他のマークの形態で、もしくは治療スケジュールに所定投与量を投与できる日を指定したカレンダー挿入物を用いて、提供できる。

【0136】

一実施態様によれば、キットは、(a)そこに式Iの化合物を含む第一の容器と；場合によっては(b)そこに第2の薬学的製剤を含む第2の容器とを含み得、ここで第2の薬学的製剤は抗過剰増殖活性を持つ第2の化合物を含有する。代替的に又は付加的に、キットは、薬学的に許容可能な緩衝剤、例えば注射用の静菌水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びデキストロース溶液を含む第3の容器を更に含んでもよい。他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針及びシリンジを含む商業的及び使用者の見地から望ましい他の材料を更に含んでもよい。

20

【0137】

キットが式Iの組成物と第二の治療剤を含む所定の他の実施態様では、キットは別々の組成物を収容する容器、例えば分割ボトル又は分割ホイールパックを含むが、別々の組成物は、単一の未分割容器内に収容されてもよい。典型的には、キットは、別々の成分を投与するための指示書を含む。別々の成分が、異なる投与形態（例えば、経口及び非経口）で好ましく投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せ物の個々の成分の用量設定が処方医師に所望される場合、キット形態は特に有利である。

30

【0138】

式Iの化合物の調製

式Iの化合物は、特にここに含まれる記述に照らして、化学分野でよく知られているもの、及びComprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, 例えば第3巻；Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985)；Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958)；Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)（それぞれが出典明示により援用される）に記載の他の複素環のためのものと類似のプロセスを含む合成経路により合成されうる。出発物質は、例えばAldrich Chemicals (Milwaukee, WI)等から商業的に入手可能であり、又は当業者によく知られている方法（例えば、Louis F. Fieser 及び Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-23巻, Wiley, N.Y. (1967-2006版)、又は Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl編 Springer-Verlag, Berlin, 補遺を含む（Beilsteinオンラインデータベースからも利用可能））を使用して、容易に調製される。

40

【0139】

式Iの化合物と必要な試薬及び中間体の合成に有用な合成化学変換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は当該技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts

50

, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley and Sons (1999); 及び L. Paquette 編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、及びその後続版に記載されているものが含まれる。

【0140】

式 I の化合物は、単独で、又は少なくとも 2、例えば 5 ~ 1000 の化合物、又は 10 ~ 100 の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製されうる。式 I の化合物のライブラリーは、当業者に知られた方法により、コンビナトリアル「スプリット&ミックス」アプローチによって、又は液相もしくは固相化学の何れかを使用する複数の平行合成によって調製されうる。よって、本発明の更なる態様によれば、少なくとも 2 の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む化合物ライブラリーが提供される。

10

【0141】

実施例は、式 I の化合物を調製するための例示的な方法を提供する。当業者は、他の合成経路を使用して式 I の化合物を合成しうることを認識している。特定の出発物質及び試薬を図面及び実施例において示し、論じるが、様々な誘導体及び / 又は反応条件を提供するために他の出発物質及び試薬を容易に代用することができる。加えて、記載される方法によって調製される例示的化合物の多くは、当業者に周知の一般化学を使用して、この開示に照らして更に修飾することができる。

【0142】

式 I の化合物の調製において、中間体の遠隔官能基（例えば、第 1 級又は第 2 級アミン）の保護が必要な場合がある。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製法の条件に依存して変化する。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz) 及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びそれらの使用の一般的な説明については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

20

【0143】

式 I の化合物の調製に有用な実験手順、中間体及び試薬は、その全体が出典明示により援用される、国際公開第 2011/140488 号；米国特許出願公開第 2012/0010191 号；国際公開第 2013/067274 号；米国特許出願公開第 2013/0116235 号；国際公開第 2013/067277 号；米国特許出願公開第 2013/0116245 号；国際公開第 2013/067260 号；米国特許出願公開第 2013/0116262 号；国際公開第 2013/067264 号；米国特許出願公開第 2013/0116246 号に見出すことができる。

30

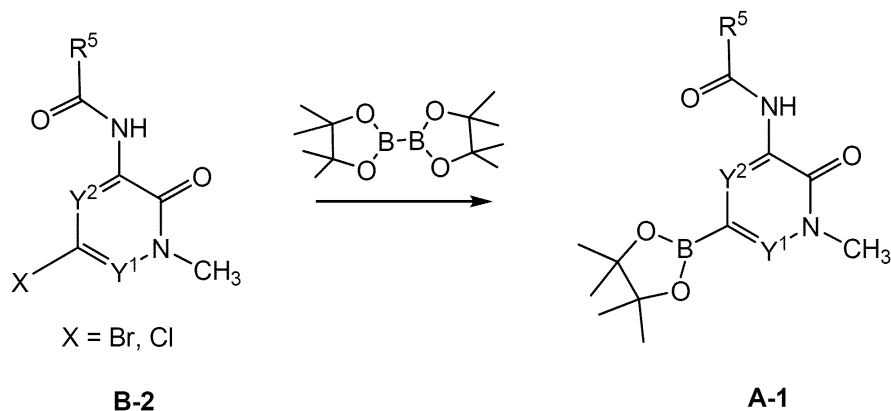
【0144】

図 1 - 6 は、次の実施例により十分に記載される式 I の化合物 101 - 176 の例示的実施態様の合成を記載しており、他の式 I の化合物の調製に対しても有用でありうる。

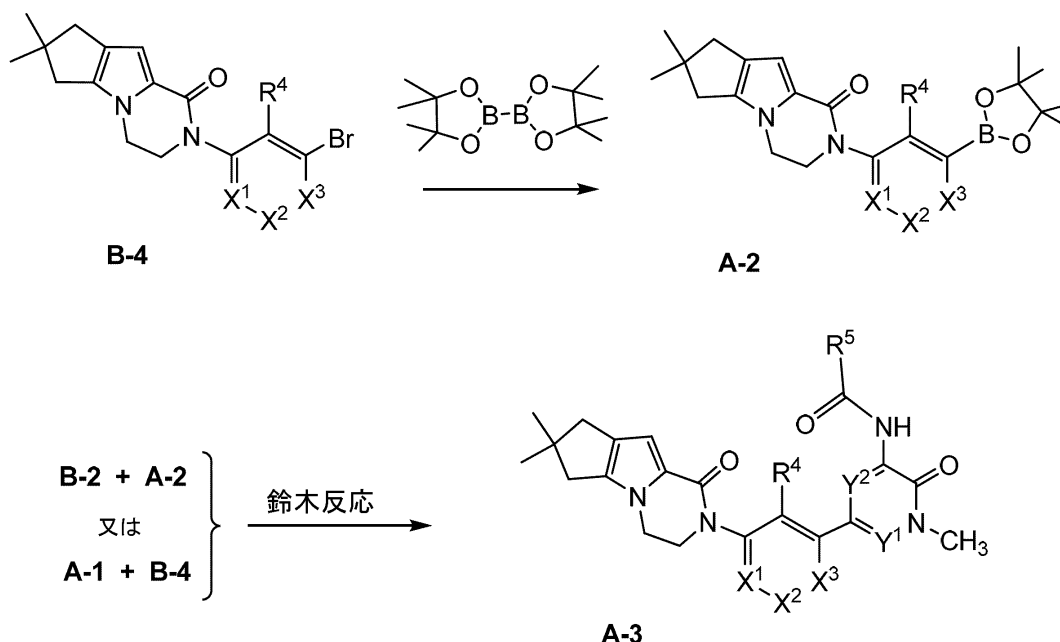
【0145】

一般的な調製手順

40



50



10

鈴木型カップリング反応は、炭素-炭素結合を形成して、例えば A - 3 のように式 I の化合物及び中間体の環に結合させるために有用である (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422 ; Miyaura 及び Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483 ; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168)。鈴木カップリングは、A - 1 又は A - 2 等のボロン酸エステルと B - 2 又は B - 4 等のヘテロアリアルハロゲン化物の、パラジウム媒介性のクロスカップリング反応である。例えば、B - 2 は、約 1 . 5 当量の 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) と組み合わせ、水と同量のアセトニトリル中の 1 モル濃度の溶液としての約 3 当量の炭酸ナトリウムに溶解せしめる。低原子価パラジウム触媒、例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリドを、触媒量、又はそれ以上添加する。幾つかの場合では、水性層の pH を調節するために、酢酸カリウムを炭酸ナトリウムの代わりに使用する。次に、反応物を 1 0 から 3 0 分の間、マイクロ波反応器 (Biotage AB, Uppsala, Sweden) において加圧下で約 1 4 0 - 1 5 0 に加熱する。内容物を酢酸エチル又は別の有機溶媒で抽出する。有機層の蒸発後、ボロンエステル A - 1 をシリカ又は逆相 H P L C によって精製しうる。置換基は定義される通りであるか、又はその保護形態もしくは前駆体である。同様に、臭化物中間体 B - 4 をボロニル化して A - 2 を得ることができる。

20

30

【 0 1 4 6 】

B - 2 と A - 2 、又は A - 1 と B - 4 の鈴木カップリングにより、式 I の化合物又は中間体 A - 3 が得られる。ボロン酸エステル (又は酸) (1 . 5 当量) A - 1 又は A - 2 と、パラジウム触媒、例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (0 . 0 5 当量) を、アセトニトリル中のハロ中間体 (1 当量) B - 2 又は B - 4 と 1 M の炭酸ナトリウム水溶液 (アセトニトリルと同量) の混合物に添加する。反応混合物を約 1 5 分間マイクロ波で約 1 5 0 に加熱する。L C / M S が、反応が完了したか又は更なる時間もしくは試薬を必要とするかを示す。水を混合物に添加し、沈殿した生成物を濾過し、H P L C によって精製し、生成物 A - 3 を得る。置換基は、定義された通りであるか、又は保護形態又はその前駆体である。

40

【 0 1 4 7 】

P d C l 2 { P t B u 2 (p - R - P h) } 2 (Guram 等 (2006) Organic Letters 8 (9) : 1787 - 1789) 、 P d C l 2 (P P h 3) 2 、 P d (t - B u) 3 、 P d C l 2 d p p f C H 2 C l 2 、 P d (P P h 3) 4 、 P d (O A c) 2 / P P h 3 、 C l 2 P d [(P e t 3)] 2 、 P d (D I P H O S) 2 、 C l 2 P d (B i p y) 、 [P d C l (P h 2 P C H 2 P P h 2)] 2 、 C l 2 P d [P (o - トル) 3] 2 、 P d 2 (d b a) 3 / P (o - トル) 3 、 P d 2 (d b a) / P (フリル) 3 、 C l 2 P d [P (フリル) 3] 2 、 C l 2 P d (P M e P h 2) 2 、 C l 2 P d [P (4 - F -

50

$\text{Ph})_3]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_6)_3]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$ 、及びカプセル化触媒 $\text{Pd Encat}^{\text{TM}} 30$ 、 $\text{Pd Encat}^{\text{TM}} \text{TPP} 30$ 、及び $\text{Pd}(\text{II})\text{Encat}^{\text{TM}} \text{BINAP} 30$ (米国特許出願公開第 2004/0254066 号) を含む、様々な低原子価の $\text{Pd}(\text{II})$ 及び $\text{Pd}(0)$ パラジウム触媒、前触媒、及び配位子を、鈴木又は鈴木/宮浦カップリング工程に使用することができる (Miyaura, N. (2002) *Top. Curr. Chem.*, 219:11-59; Kotha, S. 等 (2002) *Tetrahedron*, 58:9633-9695; Bellina, F. 等 (2004) *Synthesis*, 15:2419-2440; Hassan, J. 等 (2002) *Chem. Rev.* 102:1359-1470; Littke, A. F. 等 (2002) *Angew. Chem., Int. Ed.* 41:4176-4211; Barder, T. E. 等 (2005) *J. Am. Chem. Soc.*, 127:4685-4696; Walker, S. D. 等 (2004) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43:1871-1876; Yin, J. 等 (2002) *J. Am. Chem. Soc.*, 124:1162-1163)。

10

【0148】

低原子価の $\text{Pd}(\text{II})$ 及び $\text{Pd}(0)$ パラジウム触媒、前触媒、及び配位子の例示的实施態様は、市販されている 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos, CAS 登録番号 564483-18-7) 及びクロロ(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'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド前触媒, CAS 登録番号 1310584-14-5) (Johnson Matthey, West Deptford, NJ; Sigma-Aldrich Fine Chemicals、及び他の供給者) を含む、「ブッフバルト」触媒、パラダサイクル、及び配位子である。米国特許第 7223879 号、米国特許第 6395916 号、米国特許第 6307087 号を参照のこと。

20

【0149】

分離方法

式 I の化合物を調製する方法において、反応生成物を互いに及び/又は出発物質から分離することが有利な場合がある。各工程又は一連の工程の所望生成物を、当該分野で一般的な技術によって所望の程度の均質性まで分離及び/又は精製する。典型的には、そのような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを含む。クロマトグラフィーには、例えば逆相及び順相; サイズ排除; イオン交換; 高、中及び低圧液体クロマトグラフィー法及び装置; 小規模分析; 疑似移動床 (SMB) 及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィーを含む多くの方法、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術が含まれる。

30

【0150】

別のクラスの分離方法は、所望生成物、未反応出発物質、反応副産物等に結合するか又はさもなければこれらを分離可能にするように選択された試薬で混合物を処理することを含む。そのような試薬には、吸着剤又は吸収剤、例えば活性炭、分子ふるい、イオン交換体等が含まれる。あるいは、試薬は、塩基性材料の場合は酸、酸性材料の場合は塩基、抗体などの結合試薬、結合タンパク質、クラウンエーテルなどの選択的キレート剤、液/液イオン抽出試薬 (LIX) 等でありうる。適切な分離方法の選択は、関与する物質の性質、例えば蒸留及び昇華における沸点及び分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の有無、多相抽出における酸性及び塩基性媒質中での物質の安定性等に依存する。

40

【0151】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によって、それらの物理的・化学的相違に基づき、その個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物 (例えばキラルアルコール又はモッシャーの酸塩化物などのキラル助剤) との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離して、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換 (例えば加水分解) することによって分離できる。また、本発明の化合物の一部はアトロプ異性体 (例えば置換ビアリール) であり得、本発明の一部と考えられる。エナンチオマーはまたキラル HPLC カラムの使用によって分離することもできる。

50

【 0 1 5 2 】

その立体異性体を実質的に含まない単独の立体異性体、例えばエナンチオマーは、光学活性な分割剤を用いたジアステレオマー形成などの方法を使用して、ラセミ混合物の分割により入手しうる (Eliel, E. 及び Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1)キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成と、分別結晶化又は他の方法による分離、(2)キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに(3)キラル条件下での実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の直接の分離を含む、任意の適切な方法によって分離し、単離することができる。「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」 Irving W. Wainer編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照のこと。

10

【 0 1 5 3 】

方法(1)では、ジアステレオマー塩を、鏡像異性的に純粋なキラル塩基、例えばブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)等と、酸性官能基を担持する不斉化合物、例えばカルボン酸及びスルホン酸との反応によって形成することができる。ジアステレオマー塩を誘導し、分別結晶化又はイオンクロマトグラフィーによって分離しうる。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、キラルカルボン酸又はスルホン酸、例えばカンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸の添加により、ジアステレオマー塩の形成をもたらすことができる。

20

【 0 1 5 4 】

別法として、方法(2)では、分割される基質をキラル化合物の一エナンチオマーと反応させてジアステレオマー対を形成する (E. 及び Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をエナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えばメンチル誘導体と反応させた後、ジアステレオマーの分離と加水分解によって、純粋な又は濃縮されたエナンチオマーを生じせしめることによって生成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合体のキラルエステル、例えばメンチルエステル、例えば塩基の存在下で(-)メンチルククロホルメート、又はMosherエステル、酢酸 α -メトキシ- β -(トリフルオロメチル)フェニル (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165)を製造し、二つのアトロプ異性体エナンチオマー又はジアステレオマーの存在性について ^1H NMRスペクトルを分析することを含む。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチル-イソキノリンの分離方法に従って、順相及び逆相クロマトグラフィーによって分離し単離することができる (国際公開第96/15111号)。方法(3)では、二つのエナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる (「Chiral Liquid Chromatography」 (1989) W. J. Lough編, Chapman及びHall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。濃縮又は精製したエナンチオマーは、不斉炭素原子を持つ他のキラル分子を区別するために使用される方法、例えば旋光及び円偏光二色性によって区別することができる。

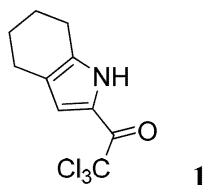
30

【 実施例 】

40

【 0 1 5 5 】

実施例 1 2, 2, 2-トリクロロ-1-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)エタノン 1



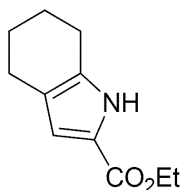
磁気攪拌機、凝縮器及び窒素入口を備えた100mLの一口丸底フラスコを窒素でパー

50

ジシ、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール(3.00g, 24.8mmol)、塩化トリクロロアセチル(13.5g, 74.4mmol)及び1,2-ジクロロエタン(50mL)を入れた。その溶液を85℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮して、100%収率(6.50g)の2,2,2-トリクロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)エタノン1を黒色の半固形物として得た：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.62 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 266.0 (M+H)

【0156】

実施例102 4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル2

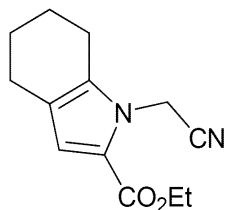


2

磁気攪拌機及び窒素入口を備えた100mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、101(6.50g, 24.8mmol)、ナトリウムエトキシド(17.0mg, 0.25mmol)及びエタノール(40mL)を入れた。その溶液を室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、100%収率(4.80g)の4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル2を褐色の固形物として得た：mp 70-72℃；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.08 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.85 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ESI+) m/z 194.1 (M+H)

【0157】

実施例3 1-(シアノメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル3



3

磁気攪拌機及び窒素入口を備えた125mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、2(5.76g, 29.8mmol)及びDMF(50mL)を入れた。その溶液を、氷浴を使用して0℃に冷却した。NaH(鉱油中60%分散液, 1.43g, 35.8mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その後、プロモアセトニトリル(1.43g, 35.8mmol)を加えた。その混合物を室温で14時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル(150mL)と水(450mL)の間で分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、55%収率(3.80g)の1-(シアノメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル3を黄色の半固形物として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ESI+) m/z 233.1 (M+H)

【0158】

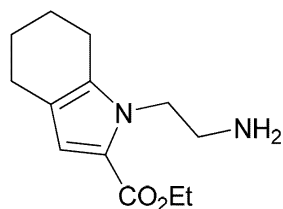
実施例4 1-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル4

10

20

30

40

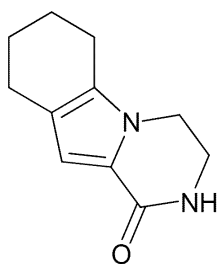


4

200 mL の Parr 反応ボトルを窒素でパージし、カーボン担持 10%パラジウム (50%水分, 1.28 g 乾燥重量)、3 (3.00 g, 12.9 mmol)、12%塩酸 (6.5 mL, 25 mmol)、酢酸エチル (60 mL) 及びエタノール (40 mL) を入れた。そのボトルを Parr 水素添加装置に取付け、排気し、50 psi の圧力まで水素ガスを充填し、6 時間振盪した。この後、水素を排気し、窒素をボトルに入れた。珪藻土濾過剤 (CELITE (登録商標), Imerys Minerals California, Inc.) CELITE (登録商標) 521 (4.0 g) を加え、混合物を、CELITE (登録商標) 521 パッドを通して濾過した。濾過ケーキをエタノール (2 × 20 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (150 mL) と 10% の水性炭酸カリウム (100 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール (5 mL) で粉碎して、71% 収率 (1.71 g) の 1-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 4 を白色固形物として得た: mp 102-104 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.61 (s, 1H), 6.22 (br, 2 H), 4.15 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz); MS (APCI+) m/z 237.2 (M+H)

【0159】

実施例 5 3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 5

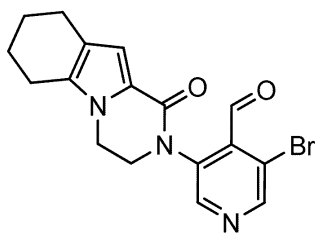


5

磁気攪拌機及び窒素入口を備えた 100 mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、4 (1.80 g, 7.63 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.55 g, 22.8 mmol) 及びエタノール (50 mL) を入れた。その混合物を 55 で 5 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (200 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、42% 収率 (605 mg) の 3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 4 を白色固形物として得た: mp 207-209 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.84 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.42 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); (APCI+) m/z 191.3 (M+H)

【0160】

実施例 6 3-プロモ-5-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド 6



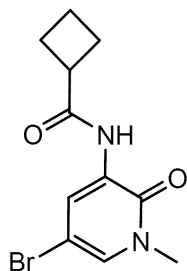
6

磁気攪拌機と還流凝縮器を備えた50 mLの一口丸底フラスコに、ブッフバルト反応条件 (Wolf及びBuchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul等(1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970)に従って、5 (300 mg, 1.57 mmol)、3,5-ジプロモイソニコチンアルデヒド (2) (517 mg, 1.96 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (キサントホス, 120 mg, 0.2 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (180 mg, 0.2 mmol)、Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol)、及び1,4-ジオキサン (8 mL)を入れた。3サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後に、混合物を100 で6時間加熱した。それをついで室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、DCM/MeOH (40:1から20:1)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色固形物 (350 mg, 40%)として6を得た。MS: [M+H]⁺ 374。

【0161】

実施例101 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロブタンカルボキサミド101

工程1: N-(5-ブromo-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド101a

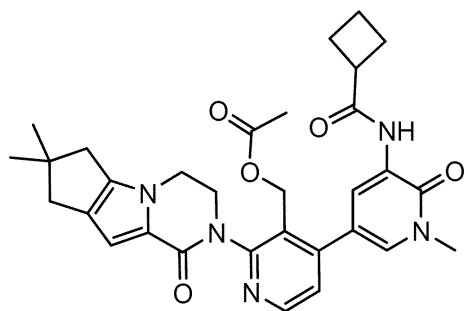


101a

DCM (8 mL) 中のシクロブタンカルボン酸 (200 mg, 2.0 mmol)、HATU (1.14 g, 3.0 mmol) 及びDIPEA (516 mg, 4.0 mmol) の混合物に3-アミノ-5-ブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (330 mg, 1.62 mmol)を加えた。反応混合物を25 で5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を、20:1のDCM/メタノールで溶出するシリカゲルカラムで精製して101a (230 mg, 54%)を得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 285.1

【0162】

工程2: 酢酸[4-(5-シクロブタンアミド-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチル101b



101b

磁気攪拌機と還流凝縮器を備えた50 mLの一口丸底フラスコに101a (230 mg, 0.80 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 (320 mg, 0.80 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0.050 mmol)、NaOAc (82 mg, 1.0 mmol)、K₃PO₄・3H₂O (266 mg, 1.0 mmol)、水 (5 滴) 及びアセトニトリル (6 mL) を入れた。3 サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後、混合物を100 で1時間加熱した。それをついで濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残留物を、20:1のジクロロメタン/メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、褐色固形物として101b (200 mg, 56%) を得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 558.3

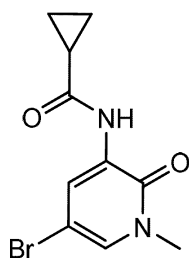
【0163】

工程3: i PrOH/THF (1:1, 4 mL) 及びH₂O (1 mL) 中の101b (200 mg, 0.36 mmol) 及びLiOH (34 mg, 1.4 mmol) の混合物を40 で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcと水との間で分配した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取HPLCによって精製して、101 (80 mg, 45%) を淡黄色の固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 516.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.10 (s, 1H), 8.48-8.47 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.20-2.07 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.21 (s, 6H)。

【0164】

実施例102 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド102

工程1: N-(5-ブromo-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド102a



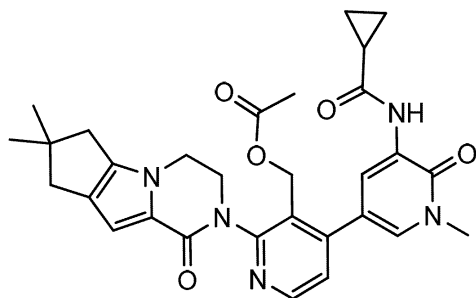
102a

DCM (8 mL) 中のシクロプロパンカルボン酸 (180 mg, 2.0 mmol)、HATU (570 mg, 1.5 mmol) 及びDIPEA (390 mg, 3.0 mmol) の混合物に3-アミノ-5-ブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (230 mg, 1.12 mmol) を加えた。反応混合物を25 で5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を、20:1のDCM/メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、102a (220 mg, 72%) を得た。MS-ESI: [M+H]⁺

270.1

【 0 1 6 5 】

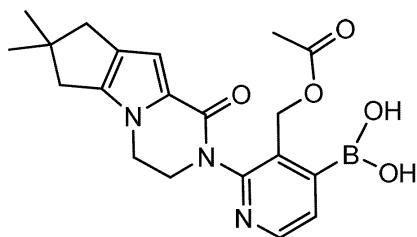
工程 2 : 酢酸[4-(5-シクロプロパンアミド-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチル 102b



102b

10

磁気攪拌機と還流凝縮器を備えた 50 mL の丸底フラスコに、102a (220 mg, 0.80 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 102c (320 mg, 0.80 mmol)、



102c

20

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (42 mg, 0.050 mmol)、 NaOAc (82 mg, 1.0 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (266 mg, 1.0 mmol)、水 (6 滴)、及びアセトニトリル (6 mL) を入れた。3 サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後、混合物を 100 で 1 時間加熱した。それをついで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、20 : 1 のジクロロメタン/メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、102b (150 mg, 33%) を褐色固形物として得た。MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 544.3

30

【 0 1 6 6 】

工程 3 : $i\text{PrOH}/\text{THF}$ (1 : 1, 4 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の 102b (150 mg, 0.27 mmol) 及び LiOH (34 mg, 1.4 mmol) の混合物を 40 で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を EtOAc と水との間で分配した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC によって精製して、102 (65 mg, 47%) を淡黄色の固形物として得た。MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 9.69 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.78-0.76 (m, 4H)。

40

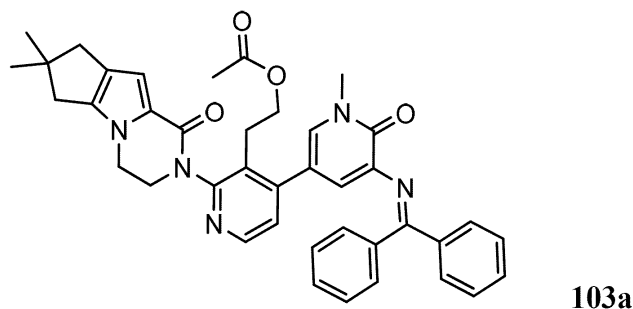
【 0 1 6 7 】

実施例 103 2-シクロプロピル-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド 103

工程 1 : 酢酸(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-ピリジン-3-イル)-エチル 10

50

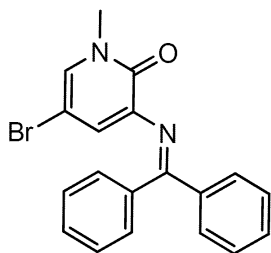
3 a



103a

10

磁気攪拌機と還流凝縮器を備えた100 mLの一口丸底フラスコに5-ブロモ-3-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン103b(1.0 g, 2.70 mmol),



103b

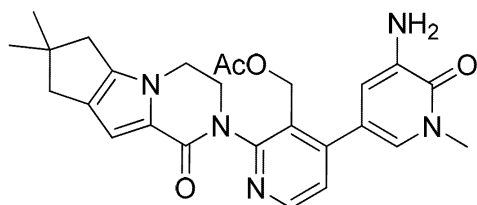
20

{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸102c(1.20 g, 3.00 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(122 mg, 0.15 mmol)、NaOAc(460 mg, 5.4 mmol)、K₃PO₄·3H₂O(1.27 g, 5.4 mmol)、H₂O(1 mL)、及びアセトニトリル(30 mL)を入れた。3サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後、混合物を80℃で1時間加熱した。それをついで濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残留物を、20:1のジクロロメタン/メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、103a(800 mg, 47%)を黄色固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 640.3

30

【0168】

工程2: 酢酸[4-(5-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチル103c



103c

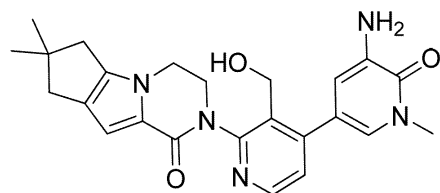
40

HCl/ジオキサン(20 mL)中の103a(800 mg, 1.25 mmol)の混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCによって精製して、103c(350 mg, 60%)を淡黄色の固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺476.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.24-6.22 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.26 (s, 6H)。

【0169】

50

工程 3 : 10-[4-(5-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 103d



103d

iPrOH/THF (1:1, 10 mL) 及び H₂O (2.5 mL) 中の 103c (1.1 g, 2.3 mmol) 及び LiOH (450 mg, 11.0 mmol) の混合物を 40 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させた。残留物を EtOAc と水との間で分配した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下で濃縮し、残留物を、10:1 のジクロロメタン/メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、103d (350 mg, 36%) を淡黄色の固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 434.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.04-5.03 (m, 1H), 4.63-4.62 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。

【0170】

工程 4 : 中間体 103d を塩化 2-シクロプロピルアセチル又は 2-シクロプロピル酢酸の活性化エステルでアシル化して、103 を得た。LC-MS m/z: 516.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.27 (s, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.42 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.37 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.08 - 0.96 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 2H), 0.26 - 0.17 (m, 2H)。

【0171】

実施例 104 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]オキセタン-3-カルボキサミド 104

実施例 101 - 103 及び 120 の手順に従って、104 を調製した。LC-MS m/z: 518.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.52 (s, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.06 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【0172】

実施例 105 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-モルホリノ-アセトアミド 105

実施例 101 - 103 及び 120 の手順に従って、105 を調製した。LC-MS m/z: 561.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.96 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【0173】

実施例 106 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシク

ロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メチル-シクロプロパンカルボキサミド106

実施例101-103及び120の手順に従って、106を調製した。LC-MS m/z: 516.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.07 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), 0.66 - 0.57 (m, 1H)。

【0174】

10

実施例107 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]プロパンアミド107

実施例101-103及び120の手順に従って、107を調製した。LC-MS m/z: 490.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.26 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0175】

20

実施例108 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセトアミド108

実施例101-103及び120の手順に従って、108を調製した。LC-MS m/z: 570.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 3H), 3.84 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

30

【0176】

実施例109 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド109

実施例101-103及び120の手順に従って、109を調製した。LC-MS m/z: 539.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.71 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 3H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

40

【0177】

実施例110 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド110

実施例101-103及び120の手順に従って、110を調製した。LC-MS m/z: 542.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.62

50

(s, 3H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【 0 1 7 8 】

実施例 1 1 1 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 1 1 1

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 1 を調製した。LC-MS m/z: 542.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.19 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.95 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

10

【 0 1 7 9 】

実施例 1 1 2 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1,5-ジメチル-ピラゾール-3-カルボキサミド 1 1 2

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 2 を調製した。LC-MS m/z: 556.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 2H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

20

【 0 1 8 0 】

実施例 1 1 3 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボキサミド 1 1 3

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 3 を調製した。LC-MS m/z: 608.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 2H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.22 (s, 6H)。

30

【 0 1 8 1 】

実施例 1 1 4 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ベンズアミド 1 1 4

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 4 を調製した。LC-MS m/z: 538.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.42 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 3.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

40

【 0 1 8 2 】

実施例 1 1 5 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]オキサゾール-5-カルボキサミド 1 1 5

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 5 を調製した。LC-MS m/z: 529

50

.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.86 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【 0 1 8 3 】

実施例 1 1 6 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 1 6

10

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 6 を調製した。LC-MS m/z: 538.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.04 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【 0 1 8 4 】

実施例 1 1 7 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 1 7

20

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 7 を調製した。LC-MS m/z: 520.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 3H), 3.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 1.22 (s, 6H)。

【 0 1 8 5 】

実施例 1 1 8 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 1 8

30

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 8 を調製した。LC-MS m/z: 520.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 3.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 1.22 (s, 6H)。

【 0 1 8 6 】

実施例 1 1 9 (1R,2R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 1 9

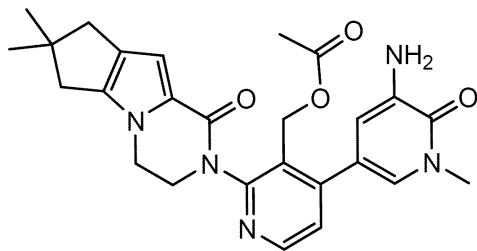
40

実施例 1 0 1 - 1 0 3 及び 1 2 0 の手順に従って、1 1 9 を調製した。LC-MS m/z: 520.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 5.04 - 4.71 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 1H)。

【 0 1 8 7 】

50

実施例 120 (1S, 2S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 120



120a

DMF (1.0 mL) 中の酢酸(5-アミノ-2'-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2(6H)-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-3'-イル)メチル 120a (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 当量)、(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (7 mg, 0.065 mmol, 1.3 当量)、HATU (28 mg, 0.075 mmol, 1.5 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (25 μ L, 0.15 mmol, 3.0 当量) の溶液を 50 $^{\circ}$ C で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。THF (1 mL) 中の粗生成物の溶液を、H₂O (1 mL) 中の水酸化ナトリウムの 1 M 溶液と混合し、50 $^{\circ}$ C で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (2 mL) と H₂O 中の塩化アンモニウム飽和溶液 (2 mL) で一回抽出した。有機相を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルターを通過させた。得られた有機相を真空下で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC (Column, Sunfire C18 19 \times 150; 移動相, CH₃CN : NH₄CO₃ / H₂O (10 mmol / L) = 5% - 85%, 10 分; 検出器, UV 254 nm) によって精製して、14.7 mg (60%) の 120 をオフホワイト色の固形物として得た。LC-MS m/z: 520.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.70 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 5.01 - 4.76 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.19 - 1.08 (m, 1H)。

【0188】

実施例 121 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド 121

実施例 120 の手順に従って、121 を調製した。LC-MS m/z: 476.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

【0189】

実施例 122 (1R, 2R)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド 122

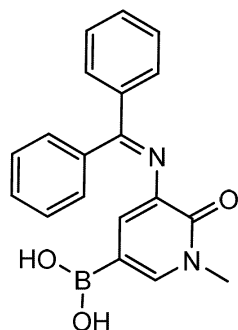
実施例 123 の手順に従って、122 を調製した。LC-MS m/z: 536.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.70 (m, 1H), 4.44 -

4.36 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.19 - 1.07 (m, 1H)。

【 0 1 9 0 】

実施例 1 2 3 (1 S, 2 S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 2 3

工程 1 : 5-(ジフェニルメチレンアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル-ボロン酸 1 2 3 a

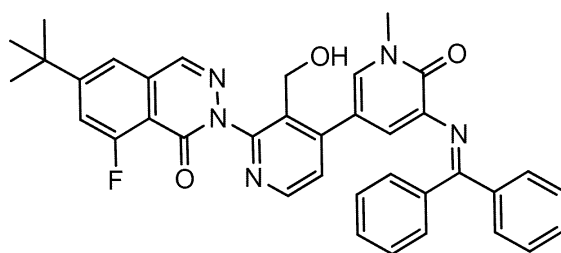


123a

還流凝縮器を備えた 100 mL の丸底フラスコに 5-ブromo-3-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 103 b (3.0 g, 8.1 mmol)、PinB₂ (6.1 g, 24.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (290 mg, 0.40 mmol)、X-phos (385 mg, 0.80 mmol)、KOAc (1.6 g, 16.0 mmol)、及び 1,4-ジオキサソ (30 mL) を入れた。3 サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後、混合物を 60 °C で 3 時間加熱した。それをついで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を PE で洗浄して、123 a (2.5 g, 93%) を褐色油として得、これを更に精製しないで直接使用した。MS-ESI: [M+H]⁺ 333.1

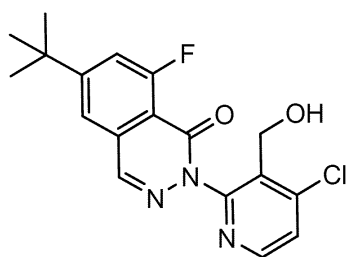
【 0 1 9 1 】

工程 2 : 6-tert-ブチル-2-(4-(5-(ジフェニルメチレンアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-8-フルオロフタラジン-1(2H)-オン 123 b



123b

還流凝縮器を備えた 50 mL の丸底フラスコに 123 a (2.0 g, 6.0 mmol)、6-tert-ブチル-2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-8-フルオロフタラジン-1(2H)-オン 123 c (2.17 g, 6.0 mmol)、



123c

K₃PO₄ (2.54 g, 12.0 mmol)、NaOAc (1.0 g, 12.0 mmol)

10

20

30

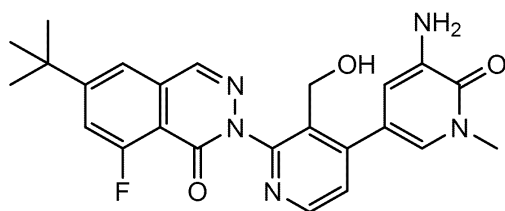
40

50

1)、 Pd(dppf)Cl_2 (245 mg, 0.3 mmol)、及び $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (15/2 mL)を入れた。その系を3サイクルの真空/アルゴンフラッシュに供し、 N_2 保護下で100℃で2時間加熱した。LCMS分析は所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をDCM (20 mL)と水 (10 mL)の間で分配した。水層をDCM (2×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。暗色の残留物を、DCM/MeOH (50:1から20:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、123b (1.6 g, 40%)を黄色固形物として得た。MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614.3。

【0192】

工程3: 2-(4-(5-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-ピリジン-2-イル)-6-tert-ブチル-8-フルオロフタラジン-1(2H)-オン123d



123d

$\text{HCl}/\text{ジオキサン}$ (4 M, 10 mL)中の123b (1.6 g, 2.6 mmol)の混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCによって精製して、123d (580 mg, 50%)を淡黄色の固形物として得た。MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.53-8.52 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

【0193】

工程4: DMF (1.0 mL)中の123d、(1S,2S)-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (15 mg, 0.14 mmol, 1.3当量)、HATU (65 mg, 0.17 mmol, 1.5当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (60 μL , 0.33 mmol, 3.0当量)の溶液を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLC (Column, Sunfire C18 19×150; 移動相, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol/L) = 5% - 85%, 10分; 検出器, UV 254 nm)によって精製して、43 mg (73%)の123をオフホワイト色の固形物として得た。LC-MS m/z : 536.2 $[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.73 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.03 - 4.73 (m, 1H), 4.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.08 (m, 1H)。

【0194】

実施例124 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド124

実施例123の手順に従って、124を調製した。LC-MS m/z : 536.2 $[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.00 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.94 - 4.69 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.26 - 1.13 (m, 1H)。

【 0 1 9 5 】

実施例 1 2 5 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フトラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 1 2 5

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 2 5 を調製した。LC-MS m/z: 518.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.70 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.85 - 0.72 (m, 4H)。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 2 6 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フトラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]プロパンアミド 1 2 6

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 2 6 を調製した。LC-MS m/z: 506.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【 0 1 9 7 】

実施例 1 2 7 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フトラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド 1 2 7

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 2 7 を調製した。LC-MS m/z: 492.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.40 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【 0 1 9 8 】

実施例 1 2 8 (1R, 2S)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフトラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド 1 2 8

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 2 8 を調製した。

【 0 1 9 9 】

実施例 1 2 9 N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 1 2 9

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 2 9 を調製した。

【 0 2 0 0 】

実施例 1 3 0 N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 1 3 0

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 3 0 を調製した。

【 0 2 0 1 】

実施例 1 3 1 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]チエノ[1, 3-c]ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 1 3 1

ここに記載の手順に従って、1 3 1 を調製した。LC-MS m/z: 519.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.40 (m, 1H), 4.22 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3

10

20

30

40

50

.78 - 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 1.62 - 1.66 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.05 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.89 (m, 2H)

【0202】

実施例132 (1S, 2R)-N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド132

実施例123の手順に従って、132を調製した。LC-MS m/z: 536.21 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.00 (s, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 2H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.72 (m, 1H), 4.38 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.53 - 1.13 (m, 2H)。

10

【0203】

実施例133 N-[5-[3-(ヒドロキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド133

ここに記載の手順に従って、133を調製した。LC-MS m/z: 488.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.10 - 5.07 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.91 - 0.89 (m, 2H)。

20

【0204】

実施例134 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド134

実施例120の手順に従って、134を調製した。LC-MS m/z: 520.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.53 (q, J = 5.3, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (q, J = 5.3, 4.7 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)。

30

【0205】

実施例135 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド135

実施例120の手順に従って、135を調製した。LC-MS m/z: 518.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.16 (q, J = 3.9, 3.5 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。

40

【0206】

実施例136 N-[5-[3-(ヒドロキシメチル)-2-(4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-3-イル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド136

ここに記載の手順に従って、136を調製した。LC-MS m/z: 504.0 [M+1]⁺. ¹H NMR (4

50

00 MHz, CDCl₃): 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.97 - 1.96 (m, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.90 - 0.88 (m, 2H)。

【0207】

実施例137 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピロリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド137

工程1: DCM (1 L) 中の5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル137a (50 g, 270 mmol)、TEA (54 g, 540 mmol)、(Boc)₂O (70 g, 324 mmol) の混合物を20 で16時間攪拌した。反応溶液をブライン (500 mL × 3) で洗浄した。図1を参照のこと。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラム (PE/E A = 6/1) によって精製して、71 g (92%) の5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル137bを白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 4.47 - 4.44 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

10

【0208】

工程2: -78 のTHF (1.5 L) 中の137b (71 g, 250 mmol) の溶液にLiHMDS (500 mL, 500 mmol, THF中1M) をゆっくりと添加し、反応混合物を-40 で1時間攪拌した。図1を参照のこと。ヨウ化メチル (71 g, 500 mmol) を滴下して加え、混合物を雰囲気温度で16時間攪拌した。反応物を水 (2 L) に注ぎ、EtOAc (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラム (PE/E A = 6/1) によって精製して、35 g (44.9%) の4,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル137cを白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 4.27 - 4.23 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.05 (s, 6H)。

20

【0209】

工程3: Et₃BHLi (134 mL, 134 mmol, THF中1M) を-78 のTHF (1 L) 中の137c (35 g, 112 mmol) の混合物にゆっくりと添加し、2時間攪拌した。図1を参照のこと。重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (500 mL) を加え、30分攪拌し、ついでDCM (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル137dを無色の油として得た (38 g, 粗物質)。

30

【0210】

工程4: トリエチルシラン (14 g, 121 mmol) 及びBF₃·Et₂O (19 g, 133 mmol) を、-78 のDCM (1 L) 中の137d (38 g, 121 mmol) の混合物に加え、30分攪拌した。図1を参照のこと。更なるバッチのトリエチルシラン (14 g, 121 mmol) 及びBF₃·Et₂O (19 g, 133 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応を無水硫酸ナトリウムでクエンチし、DCM (1 L × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラム (PE/E A = 5/1) によって精製して、4,4-ジメチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル137eを無色の油として得た (27 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。

40

【0211】

工程5: DCM (200 mL) 中の137e (27 g, 90 mmol) 及びTFA (1

50

0.0 mL)の混合物を20 で16時間攪拌した。図1を参照のこと。反応溶液を減圧下で濃縮して、4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸137fを褐色油(27g, TFA塩)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.08 (br s, 2H), 9.56 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)。

【0212】

工程6: イソベンゾフラン-1,3-ジオン(20g, 135mmol)及び3-アミノプロパン酸(12g, 135mmol)の混合物を170 で6時間攪拌した。図2を参照のこと。反応が完了したところで、混合物を水で希釈し、DCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパン酸137g(20g, 69%)を白色固形物として得た。

10

【0213】

工程7: DCM(250mL)中の137g(20.0g, 91mmol)の溶液に塩化オキサリル(13.8g, 109mmol)とDMF(0.1mL)を加えた。図2を参照のこと。混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了したところで、混合物を濃縮して、塩化3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパノイル137h(20.0g, 92%)を白色固形物として得た。

【0214】

工程8: DMF(250mL)中の4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸137f(13.0g, 72.5mmol)の溶液に137h(17.0g, 72.5mmol)とTEA(14.5g, 145mmol)を加えた。図2を参照のこと。混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したところで、混合物をブライン(50mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗1-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパノイル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸137iを得、これを精製しないで直接使用した。

20

【0215】

工程9: 137i(粗物質, 72.5mmol)及びAc₂O(100mL)の混合物を90 で0.5時間攪拌した。ついで、ジメチルブタ-2-インジオエート137j(20.6g, 145mmol)を加えた。図2を参照のこと。混合物を110 で2時間攪拌した。反応が完了したところで、混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=50/1から1/1)によって精製して、5-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-6,7-ジカルボン酸ジメチル137k(15g, 48%)を得た。

30

【0216】

工程10: EtOH(100mL)中の137k(15.0g, 35.4mmol)の溶液にヒドラジン水和物(3.5g, 70.8mmol)を添加した。図2を参照のこと。混合物を90 で2時間攪拌した。反応を室温まで冷却した後、得られた沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、粗7,7-ジメチル-1-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]ピロリジン-9-カルボン酸メチル137lを黄色固形物として得た。

40

【0217】

工程11: THF/H₂O(100mL/100mL)中の137l(粗物質, 35.4mmol)の溶液にLiOH(4.26g, 177mmol)を加えた。図2を参照のこと。混合物を50 で1時間攪拌した。反応が完了したところで、混合物をpH<6までHCl(1N)で酸性化し、濃縮してTHFを除去した。得られた白色固形物を濾過によって集め、冷水で洗浄して、7,7-ジメチル-1-オキソ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]ピロリジン-9-カルボン酸137m(8g, 91%)を得た。

【0218】

50

工程 12: マイクロ波バイアルに 137m (900mg, 3.63mmol)、Cu₂O (26mg, 0.18mmol)、フェナントリン (66mg, 0.36mmol)、キノリン (3g, 23mmol) 及び NMP (8mL) を入れた。反応混合物を 200 で 3 時間マイクロ波処理した。図 2 を参照のこと。水を加え、混合物を 1N の HCl の添加により pH 7 に中和させ、EA (50mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) によって精製して、7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]ピロリジン-1-オン 137n (450mg, 61%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.18 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); MS-ESI [M+H]⁺ = 205.1。

10

【0219】

ここに記載の手順に従って、137n を 137 に転換させた。LC-MS m/z: 502.2 [M+1]⁺。1H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.04 - 3.03 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.67 - 1.65 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.91 - 0.80 (m, 2H)。

20

【0220】

実施例 138 (1R,2R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メチル-シクロプロパンカルボキサミド 138

実施例 120 の手順に従って、138 を調製した。LC-MS m/z: 516.26 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.02 (dt, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.07 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.01 - 0.95 (m, 1H), 0.65 - 0.58 (m, 1H)。

30

【0221】

実施例 139 N-[5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 139

ここに記載の手順に従って、139 を調製した。LC-MS m/z: 487 [M+1]⁺。

【0222】

実施例 140 (R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド 140

40

実施例 120 の手順に従って、140 を調製し、キラル HPLC によってラセミ混合物から分離させ、第一ピークとして溶出させた。LC-MS m/z: 528.4 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.41 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.93 - 0.80 (m, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 1H)。

【0223】

実施例 141 (S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロ

50

シクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド 141

実施例 120 の手順に従って、141 を調製し、キラル HPLC によってラセミ混合物から分離させ、第二ピークとして溶出させた。LC-MS m/z : 528.4 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.41 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.94 - 0.81 (m, 2H), 0.80 - 0.71 (m, 1H)。

10

【0224】

実施例 142 N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピロリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 142

実施例 137 の手順に従って、142 を調製した。

【0225】

実施例 143 (S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド 143

20

実施例 120 の手順に従って、143 を調製し、キラル HPLC によってラセミ混合物から分離させ、第一ピークとして溶出させた。LC-MS m/z : 546.4 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.81 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.92 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (td, $J = 6.2, 5.4, 3.6$ Hz, 5H)。

【0226】

実施例 144 N-[5-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 144

30

工程 1: 無水 DCM (2000 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロ安息香酸 144a (250 g, 1.14 mol) の溶液に室温で塩化オキサリル (446 g, 3.51 mol) と DMF (10 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。図 3 を参照のこと。混合物を減圧下で濃縮し、塩化 4-ブromo-2-フルオロベンゾイル 144b (271 g, 100%) を黄色固形物として得、これを更に精製しないで次の工程で使用した。

【0227】

工程 2: DCE (1000 mL) 中の三塩化アルミニウム (153 g, 1.15 mol) の攪拌懸濁液に 0 の DCE (1000 mL) 中の 144b (271 g, 1.14 mol) の溶液を加えた。図 3 を参照のこと。酸塩化物が消費されるまで 3 時間、暗色の懸濁液にエチレンガスをバブリングした。ついで、反応混合物を室温で一晩攪拌し、0 に冷却し、4 M の HCl (500 mL) でクエンチした。有機相を分離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 30 から 10:1) によって精製して、1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-クロロプロパン-1-オン 144c (210 g, 68%) を得た。

40

【0228】

工程 3: 塩化ナトリウム (333 g, 5.69 mol) と三塩化アルミニウム (1270 g, 9.52 mol) の混合物を 130 で数回に分けて 144c (210 g, 0.79 mol) に加えた。図 3 を参照のこと。ついで、ニート反応混合物を 180 で攪拌し

50

た。5時間後、反応混合物を氷水(1000 mL)と濃HCl(100 mL)の攪拌溶液中に注いだ。クエンチした反応物を40分間攪拌した後、DCM(4000 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNaHCO₃飽和溶液(1000 mL)、ブライン(2000 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=50/1, 10/1)によって精製して、55.0 g(30.4%)の5-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン144dを得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.37(s, 1H), 7.10-7.12(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.04-3.10(m, 2H), 2.50-2.66(m, 2H)。

【0229】

工程4: DCM(75 mL)中の144d(10.35 g, 45.19 mmol)の混合物に0 のメタンスルホン酸(52.73 mL, 70.92 g, 737.90 mmol)と続いてアジ化ナトリウム(5.88 g, 90.44 mmol)を数回に分けて加えた。図3を参照のこと。反応混合物を0 で2時間攪拌し、20%のNaOH水溶液(40 mL)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水性相をDCM(400 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(200 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から2/1)によって精製して、5.2 g(47.1%)の6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン144eを得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.22-7.25(d, J=10.4 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.46-3.53(m, 2H), 2.88-2.97(m, 2H); MS-ESI [M+H]⁺ = 243.9/ 245.9。

【0230】

工程5: CH₃CN(300 mL)中の144e(24.0 g, 98.3 mmol)の混合物に室温で(Boc)₂O(25.75 g, 118.0 mmol)とDMAP(24.0 g, 196.7 mmol)を一回で加えた。図3を参照のこと。混合物を室温で10時間攪拌した。混合物を氷水(w/w=1/1)(150 mL)に注ぎ、20分間攪拌した。水性相をEtOAc(400 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和クエン酸(100 mL×2)、NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)、ブライン(200 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗6-ブロモ-8-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル144f(36 g, 106%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.24-7.28(m, 2H), 3.94-3.97(m, 2H), 2.95-2.99(m, 2H), 1.59(s, 9H)。

【0231】

工程6: CH₃CN(200 mL)中の144f(20.0 g, 58.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(18.6 g, 73.2 mmol)、及びKOAc(28.5 g, 290.6 mmol)の混合物にN₂下、室温でPd(dppf)Cl₂(10.4 g, 14 mmol)を加えた。図3を参照のこと。反応混合物をN₂下、80 で一晩攪拌し、ついで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA=40:1から10:1)によって精製して、20.0 g(88.0%)の8-フルオロ-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル144gを得た。

【0232】

工程7: THF(200 mL)及びH₂O(200 mL)中の144g(16.0 g, 40.9 mmol)の溶液にN₂下、室温で過ホウ酸ナトリウム(26.4 g, 171.8 mmol)を一回で加えた。図3を参照のこと。混合物を室温で8時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過物をEtOAc(400 mL×5)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(200 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=30/1, 5/1)によって精製して、9.50 g(82.6%)の8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル144hを得た。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.56-6.60 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.83-3.86 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 1.49 (s, 9 H), 1.20 (s, 1H)。

【0233】

工程8: DMF (30 mL) 中の 144h (3.0 g, 10.7 mmol) の混合物に N_2 下、室温で 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (4.1 g, 26.7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (4.5 g, 13.9 mmol) を加えた。図3を参照のこと。反応混合物を 120 で 4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水 ($w/w = 1/1$) (150 mL) 中に注ぎ、20分攪拌した。水性相を EtOAc (400 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (200 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 30/1 から 20/1) によって精製して、2.0 g (56.6%) の 6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル 144i を得た。

10

【0234】

工程9: EtOAc (10 mL) 中の 144i (2.0 g, 6.0 mmol) の混合物に室温で EtOAc (20 mL, 4 M) 中の HCl を加えた。図3を参照のこと。反応混合物を室温で 1時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。粗残留物を MTBE (20 mL) で粉碎して、2.0 g (85.9%) の 6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン 144j を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.80-6.85 (m, 2H), 6.40-6.76 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.51-3.55 (m, 2H), 2.98-3.01 (m, 2H); MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.0$ 。

20

【0235】

ここに記載の手順に従って、144j を 144 に転換させた。LC-MS m/z : 529.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 2H), 6.62 (t, $J = 72.4$ Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.92 - 0.90 (m, 2H)。

【0236】

実施例 145 (1S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-エトキシ-シクロプロパンカルボキサミド 145

30

実施例 120 の手順に従って、145 を調製し、キラル HPLC によってラセミ混合物から分離した。LC-MS m/z : 546.4 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.81 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (td, $J = 6.3, 5.5, 3.6$ Hz, 5H)。

【0237】

40

実施例 146 (R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド 146

実施例 120 の手順に従って、146 を調製し、キラル HPLC によってラセミ混合物から分離し、第一ピークとして溶出させた。LC-MS m/z : 542.4 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.53 (s, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.

50

90 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 1H)。

【 0 2 3 8 】

実施例 1 4 7 (S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.3]ヘキサン-2-カルボキサミド 1 4 7

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 4 7 を調製し、キラル H P L C によってラセミ混合物から分離し、第一ピークとして溶出させた。LC-MS m/z: 542.4 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 1H)。

10

【 0 2 3 9 】

実施例 1 4 8 (2R)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド 1 4 8

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 4 8 を調製し、キラル H P L C によってラセミ混合物から分離した。LC-MS m/z: 532.4 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.39 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.23 (dq, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.86 (qt, J = 12.3, 6.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)。

20

【 0 2 4 0 】

実施例 1 4 9 (2S)-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド 1 4 9

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 4 9 を調製し、キラル H P L C によってラセミ混合物から分離した。LC-MS m/z: 532.4 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.39 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (dt, J = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 19.2, 12.4, 6.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)。

30

40

【 0 2 4 1 】

実施例 1 5 0 (1S,2S)-N-[6-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-2-メチル-3-オキソ-ピリダジン-4-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 5 0

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 5 0 を調製した。LC-MS m/z: 537.0 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 4.93 - 4.73 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 1H)。

【 0 2 4 2 】

50

実施例 1 5 1 (1 S, 2 S)-N-[5-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 5 1

実施例 1 4 4 の手順に従って、1 5 1 を調製した。LC-MS m/z: 547.1 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.88 - 6.87 (m, 2H), 6.62 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 1H)。

【0 2 4 3】

10

実施例 1 5 2 (1 S, 2 S)-N-[5-[3-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 5 2

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 5 2 を調製した。

【0 2 4 4】

実施例 1 5 3 (1 S, 2 S)-N-[6-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-4-メチル-3-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 5 3

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 5 3 を調製した。LC-MS m/z: 537.2 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.14 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 4.89 - 4.42 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25 - 1.24 (m, 1H)。

20

【0 2 4 5】

実施例 1 5 4 (1 R, 2 R)-N-[5-[3-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド 1 5 4

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 5 4 を調製した。

【0 2 4 6】

実施例 1 5 5 N-[5-[2-(7, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メチル-プロパンアミド 1 5 5

30

実施例 1 2 0 の手順に従って、1 5 5 を調製した。LC-MS m/z: 504.26 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.23 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.30 - 4.11 (m, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0 2 4 7】

実施例 1 5 6 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メトキシ-アセトアミド 1 5 6

40

実施例 1 2 3 の手順に従って、1 5 6 を調製した。LC-MS m/z: 522.21 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0 2 4 8】

実施例 1 5 7 N-[5-[2-(7, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メトキシ-アセトアミド 1 5 7

50

実施例 120 の手順に従って、157 を調製した。LC-MS m/z : 506.24 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.26 (s, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【0249】

実施例 158 N-[5-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[1-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-イル]-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 158

工程 1: DCM (200 mL) 中の 3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド 158a (10.0 g, 52.6 mmol) 及び 2-(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル 158b (27.5 g, 78.9 mmol) の混合物を 15 で 2 時間攪拌した。図 4 を参照のこと。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 石油エーテル = 1: 8) によって精製して、3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリル酸エチル 158c (12.0 g, 88%) を黄色油として得た。

【0250】

工程 2: メタノール (100 mL) 中の 158c (12.0 g, 46.1 mmol) の溶液に 10% の Pd/C (1.0 g) を加え、反応混合物を水素雰囲気下、15 で 16 時間攪拌した。図 4 を参照のこと。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル 158d (11.0 g, 粗物質) を無色の固形物として得た。

【0251】

工程 3: エタノール/水 (150 mL / 100 mL) 中の 158d (11.0 g, 42 mmol) の混合物に水酸化リチウム (8.8 g, 210 mmol) を加えた。図 4 を参照のこと。得られた混合物を 15 で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (200 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸 158e を無色の油として得た。

【0252】

工程 4: 氷浴で冷却しながら、158e (9.0 g, 38.5 mmol) を少しずつクロロスルホン酸 (100 mL) に加えた。図 4 を参照のこと。得られた混合物を 0 で 1.5 時間攪拌し、氷水 (1 L) 中に注ぎ、EtOAc (200 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 石油エーテル = 1: 3) によって精製して、5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン 158f (800 mg, 9.6%) を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H)。

【0253】

工程 5: ジクロロメタン (6 mL) 及びメタンスルホン酸 (3 mL) 中の 158f (650 mg, 3 mmol) の溶液にアジ化ナトリウム (0.293 mg, 4.5 mmol) を加えた。図 4 を参照のこと。反応混合物を 20 で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) と水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL, 1.0 M) の間で分配した。水性層を DCM (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで逐次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 石油エーテル = 1: 2) によって精製して、6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン 158g (340 mg, 49%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.21 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H)

【 0 2 5 4 】

ここに記載の手順に従って、158 g を 158 に転換させた。LC-MS m/z : 529.5 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.92 - 0.90 (m, 2H)。

【 0 2 5 5 】

実施例 159 1-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-3-エチル-ウレア 159

実施例 120 の手順に従って、159 を調製した。LC-MS m/z : 505.26 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.19 (q, J = 6.9, 5.3 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (qd, J = 7.2, 5.3 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【 0 2 5 6 】

実施例 160 N-[5-[2-(6-tert-ブチル-1-メチル-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド 160

工程 1: 1,4-ジオキサン (150 mL) 中の 2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド 160a (20 g, 90.4 mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド (15.6 g, 180.8 mmol) 及びメタノール (8.8 g, 271 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.7 g, 45.2 mmol) を加えた。図 5 を参照のこと。混合物を 20 で 10 分間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (30 mL) と水 (40 mL) でクエンチさせ、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 から 1:1 の石油エーテル: 酢酸エチルで溶出) によって精製して、(2-ブロモ-4-クロロピリジン-3-イル)メタノール 160b (20 g, 95%) を白色固形物として得た。

【 0 2 5 7 】

工程 2: N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 中の 160b (20 g, 90.0 mmol)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (17.6 g, 117 mmol) 及びイミダゾール (12.2 g, 180 mmol) の混合物を 15 で 12 時間攪拌した。図 5 を参照のこと。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1 で溶出) によって精製して、2-ブロモ-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-クロロピリジン 160c (30 g, 99%) を無色の油として得た。

【 0 2 5 8 】

工程 3: メタノール (15 mL) 中の 160c (30 g, 89 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (3.67 g, 4.5 mmol) 及びトリエチルアミン (10.8 g, 107 mmol) の混合物を一酸化炭素 CO (30 psi) 下、80 で 2 時間、攪拌した。図 5 を参照のこと。混合物を水 (50 mL

10

20

30

40

50

）で希釈し、EtOAc（100 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 で溶出）によって精製して、3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-クロロピコリン酸メチル 160 d（25 g，89%）を黄色固形物として得た。

【0259】

工程4： エタノール（200 mL）及び水（200 mL）中の160 d（25 g，76 mmol）及び水酸化ナトリウム（6.1 g，152 mmol）の混合物を19 で2時間撹拌した。図5を参照のこと。混合物を水（200 mL）で希釈し、得られた混合物をEtOAc（200 mL × 2）で抽出した。有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-クロロピコリン酸160 e（20 g，87%）を白色固形物として得た。

10

【0260】

工程5： N,N-ジメチルホルムアミド（1000 mL）中の160 e（20 g，66 mmol）、4-(tert-ブチル)ベンゼン-1,2-ジアミン160 f（10.8 g，66 mmol）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（30 g，79 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（17 g，132 mmol）の混合物を19 で12時間撹拌した。図5を参照のこと。TLC（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を水（1000 mL）で希釈し、EtOAc（1000 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1 で溶出）によって精製して、N-(2-アミノ-4-(tert-ブチル)フェニル)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-クロロピコリンアミド160 g（20 g，67%）を黄色固形物として得た。

20

【0261】

工程6： 酢酸（100 mL）中の160 g（10 g，22 mmol）の溶液を120 で5時間撹拌した。図5を参照のこと。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 で溶出）によって精製して、酢酸(2-(6-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メチル160 h（3.5 g，44%）を黄色固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 358.2。

30

【0262】

工程7： 炭酸ジメチル（100 mL）中の160 h（500 mg，1.4 mmol）及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（212 mg，1.4 mmol）の混合物を140 で3時間撹拌した。図5を参照のこと。TLC（石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を水（100 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（60 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 で溶出）によって精製して、酢酸(2-(6-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メチル160 i 及び酢酸(2-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メチル160 j を位置異性体混合物として得た（480 mg，92%）。MS-ESI: [M+H]⁺ 372.1。

40

【0263】

工程8： エタノール（20 mL）及び水（20 mL）中の160 i 及び160 j（480 mg，1.3 mmol）、及び水酸化ナトリウム（104 mg，2.6 mmol）の混合物を19 で2時間撹拌した。図5を参照のこと。混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL × 2）で抽出した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水

50

硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2-(6-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メタノール160k及び(2-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-クロロピリジン-3-イル)メタノール160lを位置異性体混合物として得た(400mg, 94%)。MS-ESI: [M+H]⁺ 330.2。

【0264】

ここに記載の手順に従って、160kを160に転換させた。LC-MS m/z: 486.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 8.63 - 8.62 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.09 - 1.07 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 2H)。

10

【0265】

実施例161 (R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド161

実施例123の手順に従って、161を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から第一ピークとして分離した。LC-MS m/z: 544.1 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

8.62 - 8.61 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 10H), 0.99 - 0.96 (m, 4H)。

20

【0266】

実施例162 (S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]スピロ[2.2]ペンタン-2-カルボキサミド162

実施例123の手順に従って、162を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から第二ピークとして分離した。LC-MS m/z: 544.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

8.62 - 8.61 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 10H), 0.99 - 0.96 (m, 4H)。

30

【0267】

実施例163 N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]ブタンアミド163

実施例120の手順に従って、163を調製した。LC-MS m/z: 504.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.70 - 4.45 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

【0268】

実施例164 N-[5-[2-(5-tert-ブチル-1-メチル-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド164

実施例160の手順に従って、164を調製した。LC-MS m/z: 486.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.75 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.78 - 0.76 (m, 4H)。

50

【0269】

実施例165 (R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド165

工程1: トルエン(200 mL)中の4-オキソペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル165a(10.0 g, 50.2 mmol)及び2-(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(26.2 g, 75.3 mmol)の混合物を100 で1時間攪拌した。

図6を参照のこと。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)によって精製して、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル165b(12.6 g, 93%)を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.72 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

10

【0270】

工程2: 水素化ナトリウム(鉱油中60%)(2.06 g, 85.8 mmol)を15 でジメチルスルホキシド(100 mL)に加え、混合物を15 で20分間攪拌した。

図6を参照のこと。ヨウ化トリメチルスルホオキシニウム(19.0 g, 85.8 mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌した後、165b(7.72 g, 28.7 mmol)を加え、得られた混合物を15 で50時間攪拌した。水(100 mL)を加え、混合物をEtOAc(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=2:1)によって精製して、6-アザスピロ[2.5]オクタン-1,6-ジカルボン酸6-tert-ブチル1-エチル165c(4.4 g, 54%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 4.06 - 4.04 (m, 2H), 3.40 - 3.18 (m, 4H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 10H), 1.19 - 1.16 (m, 3H), 1.03 - 1.01 (m, 1H), 0.91 - 0.93 (m, 1H)。

20

【0271】

工程3: エタノール(8 mL)中の165c(500 mg, 1.76 mmol)の溶液に水(4 mL)中の水素化ナトリウム(212 mg, 5.3 mmol)を加えた。図6を参照のこと。混合物を15 で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水溶液をpHが~4になるまで氷浴下でゆっくり希塩酸(0.5 M)で酸性化させ、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸165d(390 mg, 83%)を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.52 - 3.42 (m, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 2H), 1.58 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 11H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 1.02 - 1.01 (m, 1H)。

30

【0272】

工程4: DCM(5 mL)中の165d(400 mg, 1.57 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.1 mL)の混合物に塩化オキサリル(397 mg, 3.13 mmol)を滴下して加えた。図6を参照のこと。反応混合物を15 で2.5時間攪拌した後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させ、アンモニア水(10 mL, 28%)に滴下して加えた。混合物を15 で4時間攪拌した後、水(15 mL)で希釈した。反応混合物をEtOAc(15 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-カルバモイル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル165e(260 mg, 65%)を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.58 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 2H), 0.89 - 0.87 (m, 1H)。

40

【0273】

工程5: 165e(100 mg, 0.39 mmol)、2-(5-プロモ-3'-(ヒドロキ

50

シメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-6-(tert-ブチル)-8-フルオロフタラジン-1(2H)-オン 165f (202 mg, 0.39 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (18 mg, 0.02 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(23 mg, 0.04 mmol)及び炭酸セシウム(384 mg, 1.18 mmol)の混合物をN₂下100℃で1時間攪拌した。図6を参照のこと。雰囲気温度まで冷却した後、混合物を水(10 mL)に注ぎ、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル:塩化メチレン:メタノール=5:5:10:1)によって精製して、1-(2'-(6-(tert-ブチル)-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)カルバモイル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル 165g (150 mg, 58%)を白色固形物として得た。

【0274】

工程6: 塩化水素メタノール溶液(5 mL)中の165g(120 mg, 0.18 mmol)の溶液を15℃で20分間攪拌した後、濃縮した。残留物をDCM(20 mL)に溶解させ、水性重炭酸ナトリウム(10 mL×3)で洗浄した。図6を参照のこと。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド 165h (100 mg, 98%)を黄色固形物として得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 587.2。

【0275】

工程7: 水性ホルムアルデヒド(3 mL, 37%)を、メタノール(5 mL)中の165h(80 mg, 0.17 mmol)の溶液に滴下して加えた。図6を参照のこと。15℃で30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(26 mg, 0.40 mmol)を加えた。混合物を15℃で更に1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。反応を水(20 mL)でクエンチした後、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製して、ラセミ体N-(5-(2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド(40 mg, 50%)を得た。MS-ESI: [M+H]⁺ 601.3。エナンチオマーをSFCによって分離して165及び166を得た。

【0276】

第一の溶出ピーク165 SFC RT=0.561分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.65 - 8.62 (m, 3H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 4.49 - 4.24 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 7H), 1.82 (br s, 2H), 1.58 - 1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 - 1.26 (m, 2H), 0.95 - 0.94 (m, 1H); MS-ESI: [M+H]⁺ 601.3。

【0277】

実施例166 (S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-6-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-2-カルボキサミド 166

実施例165の手順に従って、SFCによる分離により、RT=0.899分に第二の溶出ピーク166を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (br s, 3H), 2.77 (br s, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 3H); MS-ESI: [M+H]⁺ 601.3。

【0278】

実施例167 (1S, 2S)-2-フルオロ-N-[5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド167

ここに記載の手順に従って、167を調製した。LC-MS m/z: 524 [M+1]⁺。

【0279】

実施例168 (1S, 2S)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピロリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド168

実施例137の手順に従って、168を調製した。LC-MS m/z: 538 [M+1]⁺。

【0280】

実施例169 (1R, 3S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド169

実施例123の手順に従って、169を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から第一ピークとして分離した。LC-MS m/z: 587.2 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃):

8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 3H), 1.84 - 1.82 (m, 1H), 1.49 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 - 1.18 (m, 1H)。

【0281】

実施例170 N2-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-N1, N1-ジメチル-シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド170

実施例123の手順に従って、170を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から、第二ピークにエナンチオマーの混合物として分離した。LC-MS m/z: 589.3 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.81 (s, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 2H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 4.60 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 - 1.32 (m, 1H)。

【0282】

実施例171 N2-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-N1, N1-ジメチル-シクロプロパン-1,2-ジカルボキサミド171

実施例123の手順に従って、171を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から、第一ピークにエナンチオマーの混合物として分離した。LC-MS m/z: 589.2 [M+1]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.81 (s, 1H), 8.64 - 8.61 (m, 2H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 4.60 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 - 1.33 (m, 1H)。

【0283】

実施例172 (1S, 2S)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロール[3,5-b]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド172

実施例120の手順に従って、172を調製した。LC-MS m/z: 538 [M+1]⁺。

【0284】

実施例173 (1S, 3S)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-

10

20

30

40

50

フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド173

実施例123の手順に従って、173を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から、第一及び第二ピークにジアステレオマーの混合物として分離した。LC-MS m/z: 587.1 [M+1]⁺. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.76 (s, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.76 - 2.50 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.17 - 1.15 (m, 1H)。

【0285】

実施例174 (1S, 3R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド174

実施例123の手順に従って、174を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から、第三ピークに単一の立体異性体として分離した。LC-MS m/z: 587.3 [M+1]⁺. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (s, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.94 - 0.88 (m, 1H)。

【0286】

実施例175 (1S, 3R)-N-[5-[2-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-フタラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-5-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-2-カルボキサミド175

実施例123の手順に従って、175を調製し、キラルHPLCによってラセミ混合物から、第四ピークにジアステレオマーの混合物として分離した。LC-MS m/z: 587.2 [M+1]⁺. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.49 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 - 1.16 (m, 1H)。

【0287】

実施例176 (1R, 2R)-N-[5-[3-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロール[3,5-b]ピラジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミド176

実施例120の手順に従って、176を調製した。LC-MS m/z: 538 [M+1]⁺。

【0288】

実施例901 生化学的Btkアッセイ

式Iの化合物を試験するために使用することができる標準的な生化学的Btkキナーゼアッセイのための一般化された手順は次の通りである。1×の細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液(25mMのトリス-HCl、pH7.5、5mMのグリセロリン酸、2mMのジチオスレイトール、0.1mMのNa₃VO₄、10mMのMgCl₂)、0.5μMのプロメガPTKピオチン化ペプチド基質2、及び0.01%のBSAを含むマスターミックスマイナスBtk酵素を調製する。1×の細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液、0.5μMのPTKピオチン化ペプチド基質2、0.01%のBSA、及び100ng/ウェル(0.06mU/ウェル)のBtk酵素を含むマスターミックスプラスBtk酵素を調製する。Btk酵素を次のように調製する: C末端にV5と6×Hisタグを有する全長ヒト野生型Btk(受託番号NM-000061)を、このエピトープタグBtkを担持するバキュロウイルスを作製するためにpFastBac(登録商標)ベクター(Invitrogen/Life Technologies)にサブクローニングした。バキュロウイルスの作製は、公表プロトコル「Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系」(Invitrogen/Life Technologies,

10

20

30

40

50

カタログ番号 10359-016 及び 10608-016) で詳述されている *In vitro* の指示書に基づいてなされる。第3継代のウイルスを使用して Sf9 細胞に感染させ、組換え Btk タンパク質を過剰発現させる。ついで、Btk タンパク質を、Ni-NTA カラムを用いて均質になるまで精製する。最終タンパク質調製物の純度は、高感度 Sypro-Ruby 染色に基づき 95% を上回る。200 μ M の ATP の溶液を水中で調製し、1N の NaOH で pH 7.4 に調整する。5% DMSO 中 1.25 μ L の量の化合物を 96 ウェル 1/2 面積 Costar ポリスチレンプレートに移す。化合物を個別に、11 点の用量-応答曲線で試験する(出発濃度は 10 μ M ; 1:2 希釈である)。18.75 μ L の量のマスターミックスマイナス酵素(陰性コントロールとして)及びマスターミックスプラス酵素を、96 ウェル 1/2 面積 Costar ポリスチレンプレート中の適切なウェルに移す。200 μ M の ATP 5 μ L を 96 ウェル 1/2 面積 Costar ポリスチレンプレート中のその混合物に添加し、最終 ATP 濃度を 40 μ M にする。反応物を室温で 1 時間インキュベートする。反応を、30 mM の EDTA、20 nM の SA-APC、及び 1 nM の PT66Ab 含むパーキンエルマー 1X 検出緩衝剤で停止させる。プレートは励起フィルター 330 nm、発光フィルター 665 nm、第2発光フィルター 615 nm を使用する、パーキンエルマーエンビジョンを用い、時間分解蛍光を使用して読み込まれる。続いて IC_{50} 値が計算される。あるいは、ランタスクリーン(Lanthascreen)アッセイを、そのリン酸化ペプチド産物の定量を介して Btk 活性を評価するために使用することができる。ペプチド産物上のフルオレセインと検出抗体上のテルビウムとの間に生じる FRET(蛍光共鳴エネルギー移動)は、ペプチドのリン酸化を減少させる Btk の阻害剤の添加と共に減少する。25 μ L の最終反応容量中、Btk(h)(0.1 ng/25 μ L 反応)を 50 mM のヘス pH 7.5、10 mM の MgCl₂、2 mM の MnCl₂、2 mM の DTT、0.2 mM の NaVO₄、0.01% の BSA、及び 0.4 μ M のフルオレセインポリ-GAT と共にインキュベートする。反応は、ATP を 25 μ M(ATP の K_m)まで添加することによって開始する。室温で 60 分間インキュベートした後、室温で 30 分間、60 mM の EDTA 中に、最終濃度 2 nM の Tb-PY20 検出抗体を添加することにより、反応を停止させる。検出は、495 nm 及び 520 nm 発光、340 nM 励起のパーキンエルマーエンビジョンで決定される。例示的な Btk 阻害の IC_{50} 値を、表 1 及び 2 に示す。

【0289】

実施例 902 ラモス細胞 Btk のアッセイ

式 I の化合物を試験するために使用することができる標準的な細胞性 Btk キナーゼアッセイのための別の一般化された手順は、次の通りである。ラモス細胞を 0.5×10^7 細胞/ml の密度で、37 で 1 時間、試験化合物の存在下でインキュベートする。次に、細胞を、10 μ g/ml の抗ヒト IgM F(ab)₂ と共に 37 で 5 分間インキュベートすることによって刺激する。細胞をペレット化し、可溶化し、タンパク質アッセイを透明可溶化物で実施する。等タンパク質量の各試料を、SDS-PAGE 及びウエスタンブロッティングに供し、抗ホスホ Btk (Tyr 223) 抗体(Cell Signaling Technology #3531; Epitomics, カタログ番号 2207-1) 又はホスホ Btk (Tyr 551) 抗体(BD Transduction Labs #558034)の何れかを使用し、Btk 自己リン酸化を評価するか、又は抗 Btk 抗体(BD Transduction Labs #611116)を使用して各可溶化物中の Btk の総量を制御する。

【0290】

実施例 903 B 細胞増殖アッセイ

式 I の化合物を試験するために使用することができる標準的な細胞性 B 細胞増殖アッセイのための一般化された手順は、次の通りである。B 細胞単離キット(Miltenyi Biotec, カタログ番号 130-090-862)を使用し、8-16 週齢の Balb/c マウスの脾臓から B 細胞を精製する。試験化合物を 0.25% の DMSO で希釈し、最終容量 100 μ L で、抗マウス IgM 抗体(Southern Biotechnology Associates カタログ番号 1022-01) 10 μ g/ml を添加する前に 30 分間、 2.5×10^5 の精製マウス脾臓 B 細胞と共にイン

キュベートする。24時間のインキュベーション後、 $1\mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -チミジンを追加し、SPA [^3H]チミジン取り込みアッセイ系 (Amersham Biosciences # RPNQ 0130) についての製造者プロトコルを使用し、回収前に更に36時間、プレートをインキュベートする。SPA-ビーズに基づく蛍光を、マイクロベータカウンター (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer) で計数する。

【0291】

実施例904 T細胞増殖アッセイ

式Iの化合物を試験するために使用することができる標準的なT細胞増殖アッセイのための一般化された手順は、次の通りである。T細胞を、汎T細胞単離キット (Miltenyi Biotec, カタログ番号130-090-861) を用い、8 - 16週齢のBalb/cマウスの脾臓から精製する。試験化合物を0.25%のDMSOで希釈し、37℃で90分、それぞれ $10\mu\text{g/ml}$ の抗CD3 (BD#553057) 及び抗CD28 (BD#553294) 抗体でプレコートされた透明平底プレートにおいて、 $100\mu\text{l}$ の最終容量で、 2.5×10^5 の精製マウス脾臓T細胞と共にインキュベートする。24時間のインキュベーション後、 $1\mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -チミジンを追加し、SPA [^3H]チミジン取り込みアッセイ系 (Amersham Biosciences # RPNQ 0130) についての製造者プロトコルを使用し、回収前に更に36時間、プレートをインキュベートする。SPA-ビーズに基づく蛍光を、マイクロベータカウンター (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer) で計数する。

【0292】

実施例905 CD86阻害アッセイ

式Iの化合物を試験するために使用することができるB細胞活性の阻害についての標準的なアッセイのための一般化された手順は、次の通りである。総マウス脾細胞を、赤血球溶解により、8 - 16週齢のBalb/cマウスの脾臓から精製する (BD Pharmingen #555899)。試験化合物を0.5%のDMSOに希釈し、37℃で60分、透明平底プレート (Falcon353072) において、 $200\mu\text{l}$ の最終容量で、 1.25×10^6 の脾細胞と共にインキュベートする。ついで、 $15\mu\text{g/ml}$ のIgM抗体 (Jackson ImmunoResearch 15-006-020) を添加して細胞を刺激し、37℃で24時間、5%の CO_2 でインキュベートする。24時間のインキュベート後、細胞を円錐底の透明な96ウェルプレートに移し、 $1200 \times g \times 5$ 分間の遠心分離によってペレット化する。細胞をCD16/CD32 (BD Pharmingen #553142)、続いてCD19-FITC (BD Pharmingen #553785)、CD86-PE (BD Pharmingen #553692)、及び7AAD (BD Pharmingen #51-68981E) でトリプル染色する。細胞を、BD FACSCalibur (登録商標) でソートし、CD19⁺/7AAD⁻集団においてゲートする。ゲート化集団に対するCD86表面発現のレベルを試験化合物濃度に対して測定する。

【0293】

実施例906 B-ALL細胞の生存アッセイ

次は、生存細胞の数を測定するためにXTT読み出しを使用した標準的なB-ALL (急性リンパ芽球性白血病) 細胞生存研究のための手順である。このアッセイは、培養中のB-ALL細胞の生存を阻害するその能力について式Iの化合物を試験するために使用することができる。使用することができるヒトB細胞急性リンパ芽球性白血病株は、ATCCから入手可能であるSUP-B15、ヒトプレ-B細胞ALL系である。

【0294】

SUP-B15プレ-B-ALL細胞を、 $100\mu\text{l}$ のイスコフ培地 + 20% FBSにおいて、 5×10^5 細胞/mlの濃度で、複数の96ウェルマイクロタイタープレートに播種する。ついで試験化合物を、0.4%のDMSOの最終濃度で添加する。細胞を、37℃、5%の CO_2 で最大3日間インキュベートする。3日後、細胞を、試験化合物を含む新しい96ウェルプレートに1:3に分割し、更に3日間まで増殖させる。各24時間の期間の後、XTT溶液 $50\mu\text{l}$ を複製96ウェルプレートの一つに添加し、吸光度の読み取りを、製造者の指示に従って2、4及び20時間で採取する。ついで、線形範囲内 (0.5 - 1.5) のアッセイでは、DMSOのみで処理した細胞についてのODを用いた読

み取りを行い、また化合物で処理されたウェルにおける生細胞のパーセンテージをDMSOのみで処理した細胞に対して測定する。

【0295】

実施例907 CD69全血アッセイ

ヒト血液を次の制限を満たす健康な志願者から得る：1週間薬物を非摂取、非喫煙者。血液（8の化合物を試験するために約20ml）を、ヘパリンナトリウムを用い、Vacutainer（登録商標）（Becton, Dickinson and Co.）チューブに静脈穿刺によって収集する。

【0296】

DMSO中に10mMの式Iの化合物の溶液を、100%DMSOで1:10に希釈し、ついで、10点用量応答曲線用に、100%DMSOで3倍連続希釈により希釈する。化合物を更にPBSで1:10に希釈し、ついで、各化合物の5.5μlのアリコートをして2mlの96ウェルプレートに二組で添加し；PBS中の10%DMSOの5.5μlをコントロール及び無刺激ウェルとして添加する。ヒト全血-HWB（100μl）を各ウェルに添加する。混合した後、プレートを37℃、5%CO₂、湿度100%で30分間インキュベートする。ヤギF(ab')₂抗ヒトIgM（500μg/mLの溶液10μl、最終的に50μg/mL）を混合しながら各ウェルに添加し（無刺激ウェルを除く）、プレートを更に20時間インキュベートする。20時間のインキュベーションの終わりに、試料を、37℃、5%CO₂、湿度100%で30分間、蛍光標識抗体と共にインキュベートする。補償調整と初期電圧設定のため、誘導コントロール、未染色及び単一染色を含める。ついで、試料を製造者の指示に従ってPharm LyseTM（BD Biosciences Pharmingen）で溶解する。ついで、試料をLSRIIマシン上、BD Biosciences社HTS96ウェルシステム上で実行されるのに適した96ウェルプレートに移す。データが取得され、平均蛍光強度値が、BD Biosciences社DIVAソフトウェアを使用して得られた。結果を最初にFACS解析ソフトウェア（Flow Jo）によって分析する。試験化合物の阻害濃度（IC₅₀、IC₇₀、IC₉₀等）は、例えば抗IgMによって刺激されるCD20陽性でもある、CD69細胞の陽性パーセントが、例えば50%低減する濃度として定義されている（無刺激バックグラウンドの8ウェルの平均を引いた後の、8つのコントロールウェルの平均）。IC₇₀値は、非線形回帰曲線フィットを使用して、Prismバージョン5によって計算され、表1及び表2に示される。

【0297】

実施例908 インビトロ細胞増殖アッセイ

式Iの化合物の有効性を、次のプロトコル（Mendoza等(2002) Cancer Res. 62:5485-5488）を用いる細胞増殖アッセイにより測定する。試薬及びプロトコルを含むCell Titer-Glo（登録商標）発光細胞生存アッセイが商業的に入手可能である（Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288）。該アッセイは、細胞に侵入し、細胞増殖を阻害する化合物の能力を評価する。アッセイ原理は、Cell-Titer Glo試薬の添加により細胞溶解とルシフェラーゼ反応を介した発光シグナルの生成が生じる、均一系アッセイ中に存在するATPを定量することによって、存在する生細胞の数を決定することに基づく。発光シグナルは、存在するATPの量に比例する。

【0298】

B細胞リンパ腫細胞株のパネル（BJAB、SUDHL-4、TMD8、OCI-Ly10、OCI-Ly3、WSU-DLC2）を、標準的な増殖培地における384ウェルプレートに播種し、連続希釈されたBtk阻害剤又はDMSO単独を各ウェルに添加した。細胞生存率をCell Titer-Glo（登録商標）（Promega）により96時間のインキュベーション後に評価する。データは、DMSO処理されたコントロール細胞に対するBTK阻害剤で処理された細胞における相対的な細胞生存率として提示されうる。データ点は各用量レベルでの4回の反復の平均である。エラーバーは平均からのSDを表す。

【0299】

10

20

30

40

50

手順： 1日目 - プレートへの細胞播種（384ウェル黒色、透明底、マイクロクリア、Falcon #353962の蓋付きTCプレート）、細胞の回収、3日間のアッセイのために、384ウェル細胞プレートにウェル当たり54 μ l当たり1000細胞で細胞を播種。細胞培養培地：RPMI又はDMEM高グルコース、10%ウシ胎児血清、2mMのL-グルタミン、P/S。37、5%CO₂でO/Nインキュベート。

【0300】

2日目 - 細胞への薬剤の添加、化合物の希釈、DMSOプレート（9ポイントについて連続1:2）、96ウェルプレートの2列目に10mMで20 μ lの化合物を添加。Precisionを使用し、全9点についてプレートにわたり連続1:2を実施（10 μ l + 20 μ l 100% DMSO）。培地プレート、Nuncの96ウェル円錐底ポリプロピレンプレート（カタログ番号249946）（1:50希釈）、全てのウェルに147 μ lの培地を添加。Rapid plateを使用し、DMSOプレートの各ウェルから、培地プレートにおける各対応のウェルに、3 μ lのDMSO + 化合物を移動。

10

【0301】

細胞への薬剤添加、細胞プレート（1:10希釈）、細胞に直接、6 μ lの培地 + 化合物を添加（既に細胞には54 μ lの培地）。37、5%CO₂で3日間、頻繁に開くことがないインキュベーター内でインキュベート。

【0302】

5日目 - プレートの展開、室温でCell Titer Gloバッファを解凍。37から細胞プレートを取り外し、約30分間、室温に平衡化させる。Cell Titer Glo基質にCell Titer Gloバッファを添加（ボトルからボトル）。各ウェルの細胞に30 μ lのCell Titer Glo試薬（Promegaカタログ番号G7572）を添加。約30分間、プレートシェーカー上に配する。分析用HTプレートリーダー（ウェル当たり0.5秒）での発光を読み取る。

20

【0303】

細胞生存率アッセイ及び組合せアッセイ： 16時間、384ウェルプレートに、1000 - 2000細胞/ウェルで細胞を播種した。2日目、9連続1:2化合物希釈を、96ウェルプレートにおいてDMSOで実施する。化合物を更に、Rapid plate（登録商標）ロボット（Zymark Corp., Hopkinton, MA）を使用し、増殖培地に希釈する。ついで希釈された化合物を、384ウェル細胞プレート中の四重ウェルに添加し、37、5%CO₂でインキュベートする。4日後、生存細胞の相対数を、製造者の指示に従ってCell-Titer Glo（Promega）を用いて発光により測定し、Wallac Multilabel Reader（登録商標）（PerkinElmer, Foster City）で読み取る。EC50値を、Prism（登録商標）4.0ソフトウェア（GraphPad, San Diego）を用いて計算する。全てのアッセイにおいて、式Iの化合物及び化学療法剤は同時に又は4時間開けて（他の前では1時間）添加される。

30

【0304】

更なる例示的なインビトロ細胞増殖アッセイは、次の工程を含む：

1. 培地中に約10⁴細胞を含む細胞培養物100 μ lのアリコートをもつ384ウェルの不透明な壁部のあるプレートの各ウェルに入れる。
2. 培地を含み、細胞を含まないコントロールウェルを調製する。
3. 化合物を実験ウェルに添加し、3～5日間インキュベートする。
4. プレートを約30分間室温に平衡化させる。
5. 各ウェル中に存在する細胞培養培地の容量に等しい容量のCell Titer - Glo試薬を添加する。
6. 培養物をオービタルシェーカーで2分間混合し、細胞溶解を誘導する。
7. プレートを室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させる。
8. 発光を記録し、RLU = 相対発光量としてグラフで報告する。

40

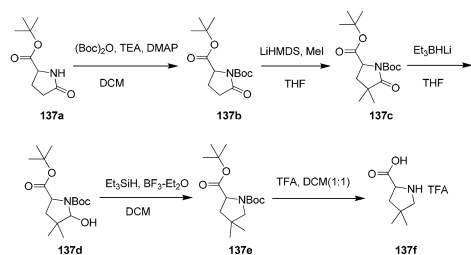
【0305】

前記発明を、理解の明瞭さのために例証と実施例によってある程度詳細に述べたが、そ

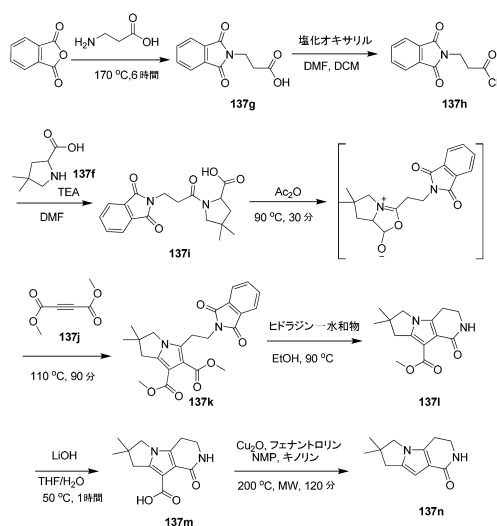
50

の説明及び実施例は発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。従って、全ての適切な変更及び均等物が、次の特許請求の範囲によって定まる発明の範囲に含まれると考えることができる。ここで言及された全ての特許及び科学文献の開示は、それらの全体が出典明示により明白に援用される。

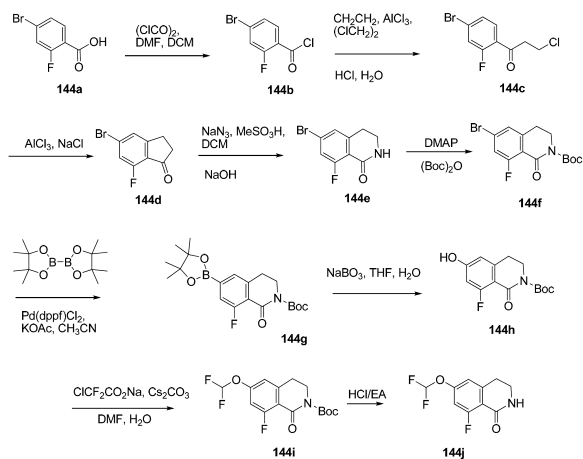
【図 1】



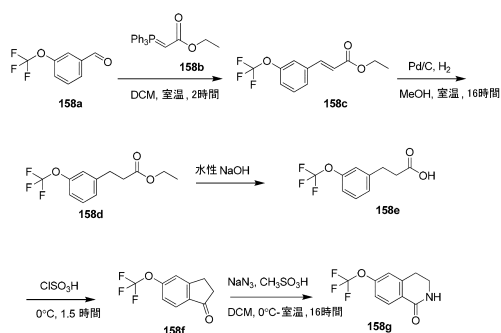
【図 2】



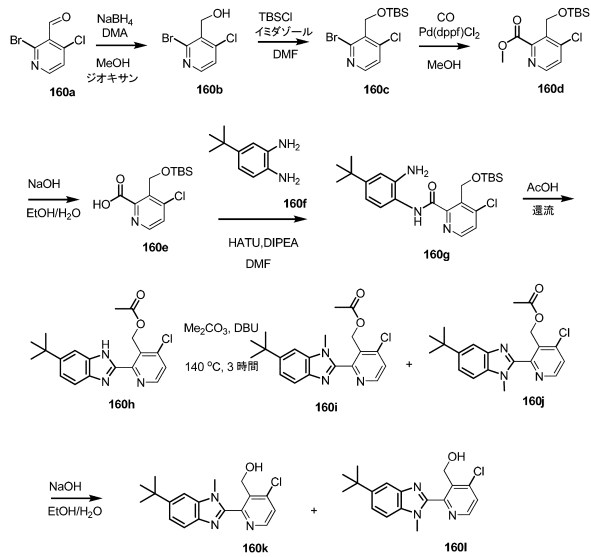
【図 3】



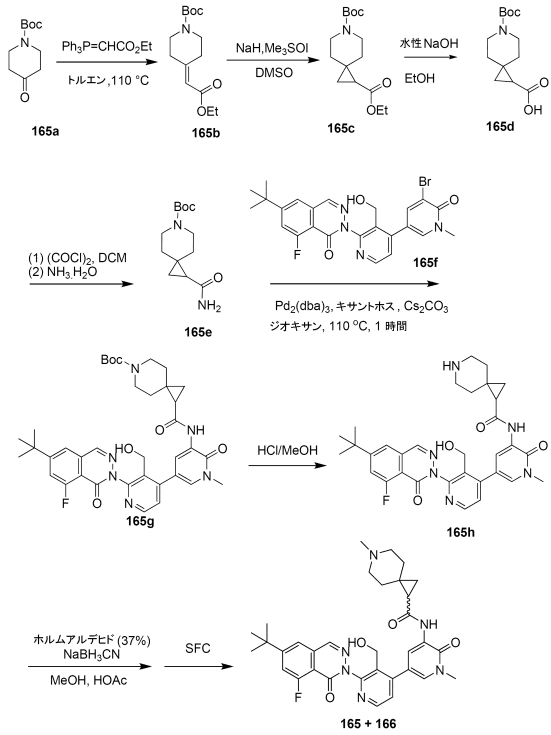
【図 4】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
			A 6 1 P	11/04	

(72)発明者 リー, ウェンディー

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, ディーエヌエー
ウェイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ヤング, ウェンディー ビー.

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, ディーエヌエー
ウェイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2012-519200(JP, A)

国際公開第2013/067274(WO, A1)

特表2011-524404(JP, A)

特表2011-511027(JP, A)

特表2011-500752(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

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