

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-523623  
(P2024-523623A)

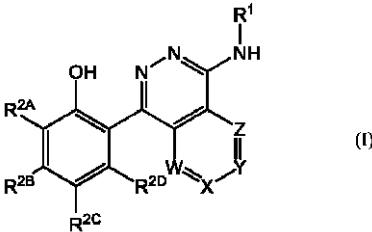
(43)公表日 令和6年6月28日(2024.6.28)

|                          |                                    |                     |                                   |                 |  |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|--|
| (51)国際特許分類               |                                    | F I                 |                                   | テーマコード (参考)     |  |
| C 0 7 D 237/34 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 237/34      |                                   | C S P 4 C 0 8 6 |  |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 471/04      |                                   | 1 1 6           |  |
| A 6 1 K 31/502 (2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/502      |                                   |                 |  |
| A 6 1 K 31/5025(2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/5025     |                                   |                 |  |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  |                                    | A 6 1 P 29/00       |                                   |                 |  |
|                          |                                    | 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 |                                   | (全147頁) 最終頁に続く  |  |
| (21)出願番号                 | 特願2023-580488(P2023-580488)        | (71)出願人             | 391008951                         |                 |  |
| (86)(22)出願日              | 令和4年7月1日(2022.7.1)                 |                     | アストラゼネカ・アクチエボラーク                  |                 |  |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年1月30日(2024.1.30)               |                     | A S T R A Z E N E C A A K T I E B |                 |  |
| (86)国際出願番号               | PCT/EP2022/068292                  |                     | O L A G                           |                 |  |
| (87)国際公開番号               | WO2023/275366                      |                     | スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5             |                 |  |
| (87)国際公開日                | 令和5年1月5日(2023.1.5)                 |                     | セーデルティエ                           |                 |  |
| (31)優先権主張番号              | 63/217,970                         | (71)出願人             | 000002956                         |                 |  |
| (32)優先日                  | 令和3年7月2日(2021.7.2)                 |                     | 田辺三菱製薬株式会社                        |                 |  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 米国(US)                             |                     | 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番1                |                 |  |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA      | (74)代理人             | 110001508                         |                 |  |
|                          | ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(   |                     | 弁理士法人 津国                          |                 |  |
|                          | AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A   | (72)発明者             | ヨハンソン, ラーシュ・アンデルス・ミ               |                 |  |
|                          | T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR |                     | カエル                               |                 |  |
|                          | ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, |                     | スウェーデン国、エスエー 1 5 1 セ              |                 |  |
|                          | 最終頁に続く                             |                     | 最終頁に続く                            |                 |  |

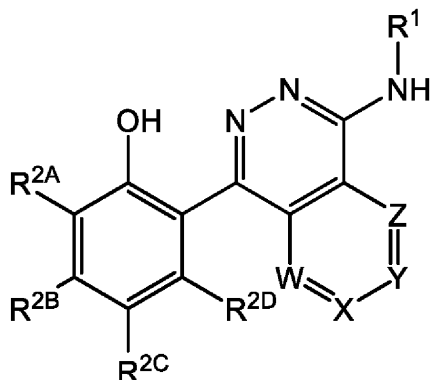
(54)【発明の名称】 N L R P 3 インフラマソーム阻害剤

(57)【要約】

本明細書は、概して、式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2D</sup>、W、X、Y、及びZは、明細書に定義の意味を有する。) に関する。そのような化合物は、N L R P 3 インフラマソーム活性を阻害するのに有用であり、治療剤として有用であり得る。本明細書はまた、そのような化合物の、N L R P 3 インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態を処置又は予防するための使用に関する。本明細書はさらに、そのような化合物を含む組成物に関する。

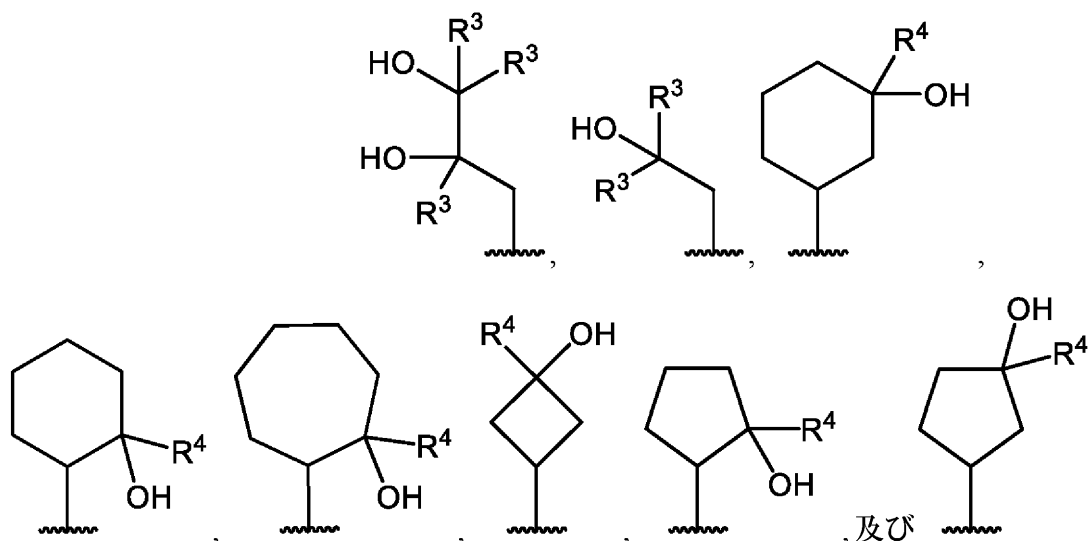


【化 1 4 4】

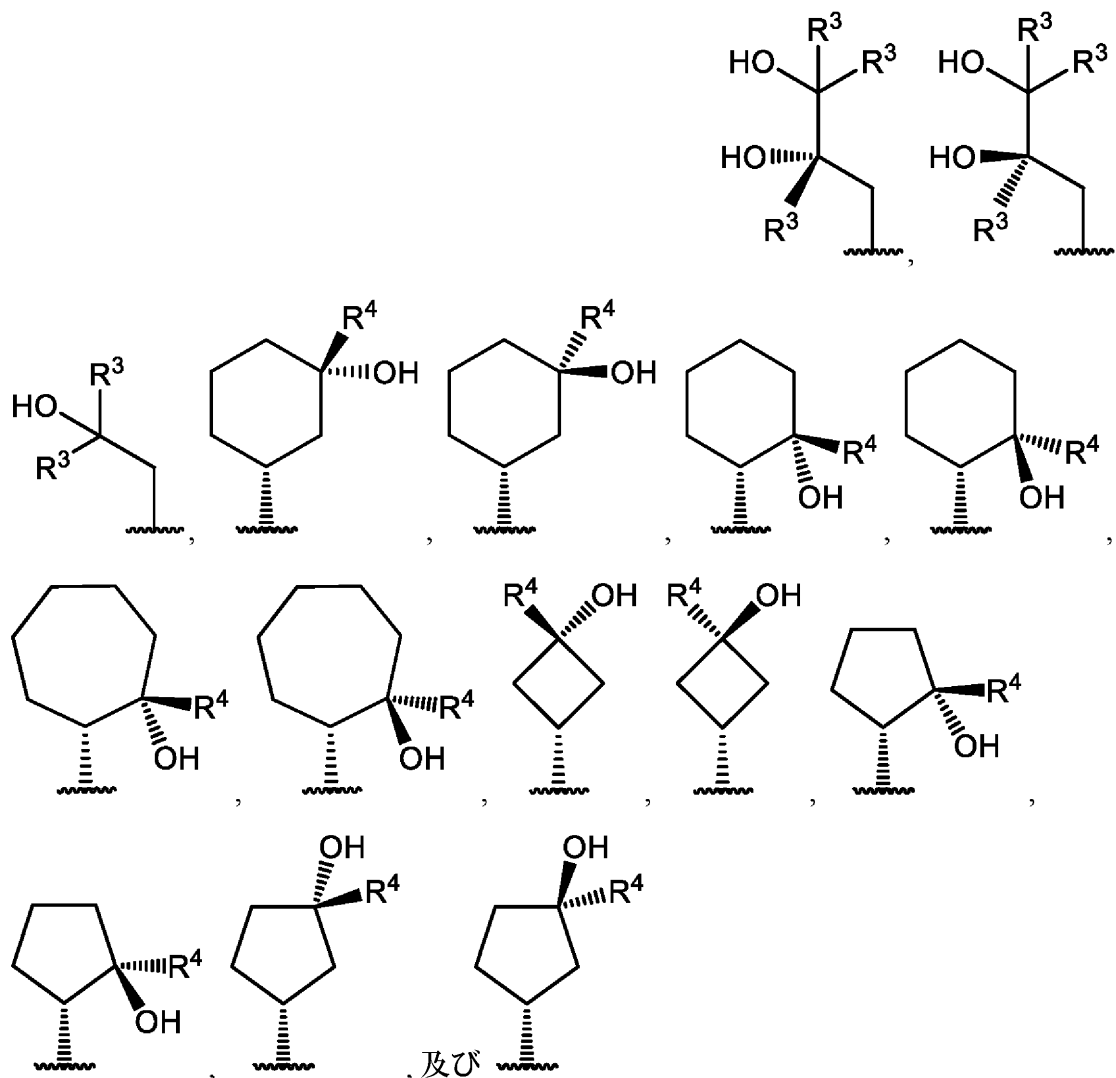


式 (I)

【化 1 4 5】

 $R^1$  が、

【化 1 4 6】



10

20

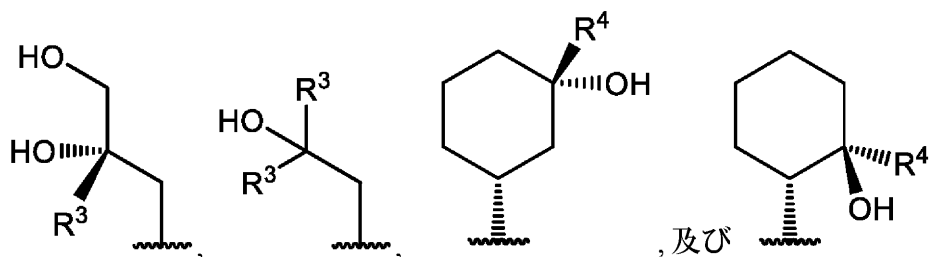
30

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、

【化 1 4 7】



40

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

各 R<sup>3</sup> が、-H 及び -Me から独立して選択される、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

各 R<sup>3</sup> が、-H である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>4</sup> が、-H 及び -Me から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物。

50

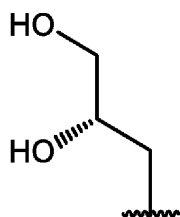
【請求項 7】

$R^4$  が、 $-H$  である、請求項 1～6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が、

【化 1 4 8】



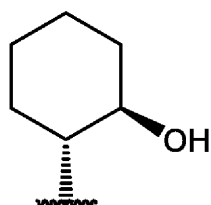
10

である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

$R^1$  が、

【化 1 4 9】



20

である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^2$  及び  $R^{2D}$  のうちの 2 つ、3 つ又は 4 つが、 $-H$  であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  の残りが、 $-H$  ではない、請求項 1～9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

$R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^2$  及び  $R^{2D}$  のうちの 2 つ又は 3 つが、 $-H$  であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$  及び  $R^{2D}$  の残りが、 $-H$  ではない、請求項 1～10 のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 12】

$R^{2A}$  及び  $R^{2C}$  が、 $-H$  である、請求項 1～11 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

$R^{2B}$  が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$  及び  $-SO_2Me$  から選択される、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

$R^{2D}$  が、 $-H$  及び  $-F$  から選択される、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 15】

$R^{2B}$  が、 $-H$  又は  $-Cl$  から選択され、 $R^{2D}$  が、 $-F$  である、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

$R^{2B}$  が、 $-H$  ではない、請求項 1～15 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 17】

$R^{2A}$  が、 $-H$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CF_3$  であり、 $R^{2C}$  が、 $-H$  であり、 $R^{2D}$  が、 $-H$  である、請求項 1～9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

$W$ 、 $X$ 、 $Y$  及び  $Z$  がそれぞれ、 $CR^5$  である、請求項 1～17 のいずれか一項記載の化

50

合物。

【請求項 19】

W、X 及び Z がそれぞれ、 $CR^5$  であり、Y が、N である、請求項 1～17 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

W、X、Y 及び Z のうちの 1 つが、 $CR^5$  であり、W、X、Y 及び Z は 1 つも、N ではないか又は W、X、Y 及び Z のうちの 1 つが、N であり、W、X、Y 及び Z の残りが、CH である、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

各  $R^5$  が、-H である、請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 22】

該化合物が、以下：

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

20

3-[[4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

30

3-[[4-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

40

2-[4-[[3-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

2-[4-[[3-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-メチルスルホニルフェノール；

2-[4-[[2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

2-[4-[[2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

2-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]シクロヘプタノール；

50

3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジーン-1-イル)フェノール；

50

4, 5-ジフルオロ-2-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3-フルオロ-2-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
5-クロロ-2-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3, 5-ジフルオロ-2-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
2-[4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
5-クロロ-2-[4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
2-[4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3-フルオロ-2-[4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
5-フルオロ-2-(4-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3-フルオロ-2-(4-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3-フルオロ-2-(1-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル)フェノール;  
5-フルオロ-2-(1-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル)フェノール;  
2-[4-[2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
2-[4-[3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
2-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
5-フルオロ-2-(4-(3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール;  
3-フルオロ-2-(1-(3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル)フェノール;  
3-[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル)アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
2-[8-[3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
3-フルオロ-2-(8-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル)フェノール;  
2-[8-[3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-2-メチル-ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール; 及び  
3-[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル)アミノ]-2-メチル-プロパン-1, 2-ジオール;  
又はその薬学的に許容し得る塩から選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項23】

該化合物が、以下:

(2S)-3-[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタ

10

20

30

40

50

- ラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタ  
 ラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタ  
 ラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタ  
 ラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン  
 -1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン  
 -1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-  
 イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-  
 イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フ  
 タラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フ  
 タラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)  
 フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(2,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン  
 -1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(2,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン  
 -1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタ  
 ラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタ  
 ラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)フタラジン-1-イ  
 ル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7  
 -メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7

- メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2S) - 3 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 6  
 -メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R) - 3 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 6  
 -メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 3S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 3S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン- 10  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - メチルスルホニル-フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 3S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - メチルスルホニル-フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 3S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - メチルスルホニル-フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン- 20  
 1-イル] - 5 - メチルスルホニル-フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 2R) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン- 30  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 (1R, 2R) - 2 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル  
 ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 (1S, 2S) - 2 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル 40  
 ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 (1R, 2S) - 2 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル  
 ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 (1S, 2R) - 2 - [ [4 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル  
 ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 2 - (4 - ( (1R, 3R) - 3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - (4 - ( (1S, 3S) - 3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール;  
 2 - [4 - [ [ (1S, 3R) - 3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン- 50

1-イル] - 5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-  
 1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フタラジン-1  
 -イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル]アミノ]フタラジン-1  
 -イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル)アミノ)フタラジン-1-イル)フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル)アミノ)フタラジン-1-イル)フェノール;  
 2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)フ  
 タラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)フ  
 タラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]アミノ  
 ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノー  
 ル;  
 2-[4-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]アミノ  
 ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノー  
 ル;  
 2-[4-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]アミノ  
 ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノー  
 ル;  
 2-[4-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]アミノ  
 ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノー  
 ル;  
 2-[4-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[1-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[1-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[1-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[1-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3,  
 4-d]ピリダジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 5-クロロ-2-[4-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]  
 ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール;  
 5-クロロ-2-[4-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]  
 ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール;  
 5-クロロ-2-[4-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]  
 ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール;  
 5-クロロ-2-[4-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]

50

[illegible]

50

ル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 4, 5-ジフルオロ-2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 4, 5-ジフルオロ-2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 5-クロロ-2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-クロロ-2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3, 5-ジフルオロ-2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3, 5-ジフルオロ-2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 2-[4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 5-クロロ-2-[4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 2-[4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメトキシ)フェノール;  
 5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 3-フルオロ-2-[4-[ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)

- ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ 10  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 20  
 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-(4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-(4-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ 30  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ 40  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 (2S)-3-[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリ  
 ド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリ  
 ド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 2-[8-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[8-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2, 50

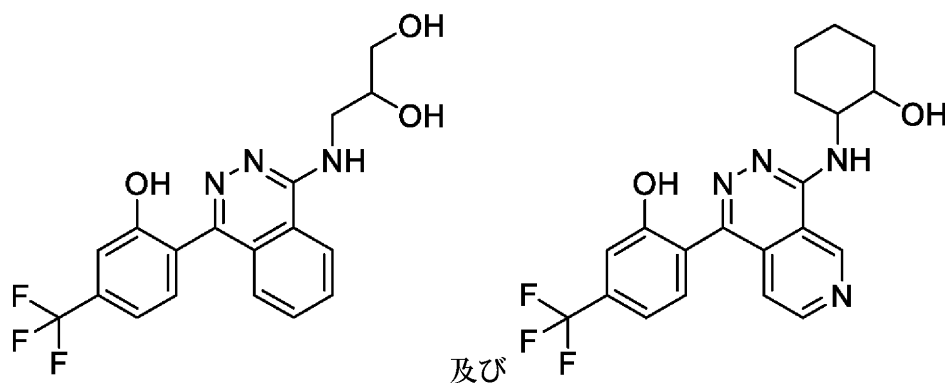
3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノール；  
 2-[8-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノール；  
 2-[8-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノール；  
 3-フルオロ-2-(8-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル)フェノール；  
 3-フルオロ-2-(8-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル)フェノール；  
 2-[8-[[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]-2-メチル  
 -ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール；  
 2-[8-[[(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]-2-メチル  
 -ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール；  
 2-[8-[[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]-2-メチル  
 -ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール；  
 2-[8-[[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]-2-メチル  
 -ピリド[2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール；  
 (S)-3-((4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラ  
 ジン-1-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール；及び  
 (R)-3-((4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラ  
 ジン-1-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール；  
 又はその薬学的に許容し得る塩から選択される、請求項1記載の化合物。

10

20

【請求項24】

該化合物が、  
 【化150】



30

及び

40

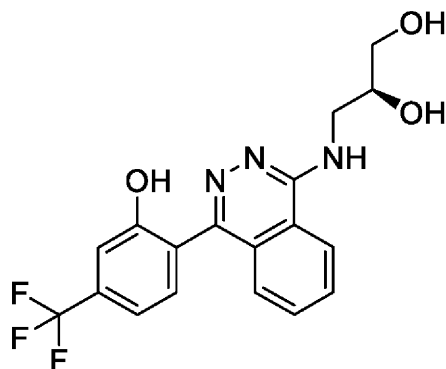
又はその薬学的に許容し得る塩から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項25】

該化合物が、

50

【化 1 5 1】



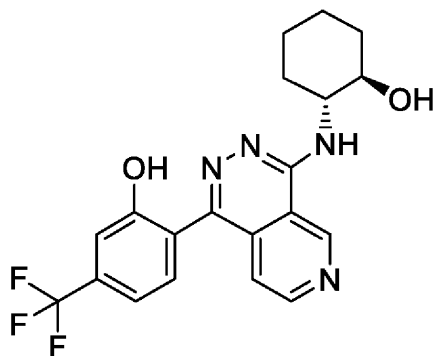
10

又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

該化合物が、

【化 1 5 2】



20

又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項記載の化合物と、

薬学的に許容し得る賦形剤と

30

を含む、

医薬組成物。

【請求項 2 8】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 9】

NLRP3 インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態を有する対象の処置に使用するための、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 0】

腎疾患、例えば、急性腎障害、慢性腎疾患及び糖尿病性腎疾患；心血管疾患、例えば、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大及び虚血再灌流障害；肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性 C 型肝炎ウイルス感染及びパラセタモール誘発性肝障害；炎症性疾患、例えば、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells 症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）；炎症性皮膚疾患、例えば、尋常性ざ瘡及び化膿性汗腺炎；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病；自己免疫疾患、例えば、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）及び白斑；呼吸器疾患、例えば、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息からなる群より選択される疾患又は状態を有する対象の処置に使用するため

40

50

の、請求項 1～26 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 31】

NLRP3 インフラマソーム活性の阻害を必要とする対象において、NLRP3 インフラマソーム活性を阻害する方法であって、

請求項 1～26 のいずれか一項記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

10

本明細書には、NLRP3 インフラマソームの阻害剤である化合物（その塩を含む）、このような化合物の用途及びこのような化合物を含有する組成物が記載されている。

【背景技術】

【0002】

背景

NLRP3 インフラマソームは、NLRファミリーピリンドメイン含有 3（NLRP3）タンパク質、PYD 及び CARD ドメイン含有（ASC、PYCARD としても公知）並びにカスパーゼ 1（CASP1）からなる多タンパク質複合体であり、炎症反応をもたらすストレス感知経路である（Swanson KV et al. Nat Rev Immunol. 2019 Aug; 19(8):477-489）。活性化されると、これら 3 つのタンパク質は凝集して、大型の多タンパク質複合体であるスペック（speck）となる。

20

【0003】

NLRP3 タンパク質は、PYD、NACHT 及び LRR の 3 つのドメインからなる（Sharif H et al. Nature. 2019 Jun;570(7761):338-343）。アミノ末端の PYD ドメインは、NLRP3 と ASC の PYD ドメインとの結合に重要であると考えられており、NACHT ドメインは、ATP アーゼ活性を有する。これにより、LRR ドメインのコンホメーション変化を通じて、オリゴマー化をレギュレーションすることが示唆されており、LRR ドメインは、NACHT ドメインにフォールディングすることにより、自己阻害を誘引すると考えられている。NLRP3 タンパク質の活性は、リン酸化及びユビキチン化を含む多くの翻訳後修飾によりさらにレギュレーションされている。

30

【0004】

多くの細胞ストレス因子、例えば、病原体関連分子パターン（PAMP）、内因性危険シグナル（DAMP）及び環境刺激物質は、インフラマソームをスペックに凝集させることが示されている。インフラマソームの活性化には、2 つの工程が必要であると考えられている（McKee CM et al. J Leukoc Biol. 2020 Sep;108(3):937-952）。最初のプライミング工程は、インフラマソーム構成成分のレベルを上昇させる役割を果たし、例えば、リポ多糖（LPS、一般的な PAMP）により開始される場合がある。LPS は、 toll 様レセプターを通して検出され、NF- $\kappa$ B により NLRP3 及び IL1B が転写される。二次的な刺激により、インフラマソーム構成成分のスペックへの急速なオリゴマー化が開始され、活性化カスパーゼ 1 が産生される。

40

【0005】

この 2 工程のプロセスに加えて、NLRP3 転写の非常に高い誘引により、典型的には、長時間の LPS 曝露により、1 つの工程においてインフラマソームの活性化が促進されることが証明されている。

【0006】

活性化 NLRP3 インフラマソームの下流への影響は、カスパーゼ 1 媒介開裂によりさらに拡大し、したがって、ガスダーミン D が活性化される。活性化されると、ガスダーミン D は、大きな孔を形成し、パイロトシスと呼ばれる制御された形態の溶解性細胞死をもたらす（Kovacs SB et al. Trends Cell Biol. 2017 Sep;27(9):673-684）

50

。実際に、パイロトシスにより、細胞内容物を放出することで、炎症が増幅され、その結果、追加の免疫細胞のリクルート及び流入がもたらされる。

【0007】

ディスレギュレーションされたインフラマソーム駆動は、たとえ低レベルであっても、数年にわたって、組織損傷及び慢性疾患をもたらす可能性がある。このことは、NLRP3の原因遺伝子病変が特定されているクリオピリン関連周期性症候群1、2及び3について証明されている(Kacar M et al. Rheumatology (Oxford). 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi31-vi43)。

【0008】

NLRP3インフラマソームの活性化は、多くの場合、罹患組織における存在又は活性が証明された複数の適応症(本明細書で論じる)に関連しており、したがって、NLRP3インフラマソームを阻害することにより、好ましくない炎症が解消されるであろう。

【0009】

NLRP3インフラマソームは、急性腎障害(AKI)と慢性腎疾患(CKD)との両方をモデレーションする場合がある。NLRP3インフラマソーム構成成分及びその下流メディエーターを欠損させたマウスは、AKIとCKDとの両方の実験モデルにおいて、腎障害から保護される場合がある(Hutton HL et al. Nephrology. 2016 21(9):736-744)。炎症は、AKIの発症において重要な役割を果たす。最初の虚血、敗血症又は腎毒性の引き金となった後、腎内皮細胞や尿細管上皮による炎症性サイトカイン及びケモカインの放出により、白血球のリクルート及びその後の腎障害がもたらされる場合がある。このプロセスにおけるインフラマソームの役割は、バイオマーカーの研究とAKIの実験モデルとの両方で明らかである(Andersen K et al. Kidney Int. 2014 Nov;86(5):965-78)。全身性疾患を伴う腎炎症と局所的な腎炎症とは両方とも、糖尿病性腎疾患(DKD)の発症及び進行に重要な役割を有することが、臨床的及び実験的研究から証明されつつある(Tang SCW et al. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):206-222)。具体的には、NLRP3インフラマソームは、糖尿病腎における代謝ストレスの感知と、IL-1 $\beta$ 及びIL-18の誘引を介した炎症促進性カスケードの活性化とを関連付け、これにより、CKD/DKDにおける慢性傷害及び腎機能低下がもたらされる(Shahzad K et al. J Am Soc Nephrol. 2016 Aug;27(8):2270-5)。

【0010】

NLRP3インフラマソームが、心血管系疾患に関与しているという研究がある(An N et al. Front Immunol. 2019 Jul 10;10:1592)。NLRP3インフラマソームと、コレステロール結晶/グルタミン酸ナトリウム及び下流因子並びに血管傷害を介した冠動脈硬化性心疾患との関係は、よく説明されている(Jin Y et al. J Am Heart Assoc. 2019 Jun 18;8(12):e012219)。加えて、NLRP3インフラマソームは、心筋梗塞(MI)、心臓リモデリング及び心肥大を含む心筋症の病理学的メカニズムにも関与している可能性がある(An N et al. Front Immunol. 2019 Jul 10;10:1592)。

【0011】

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、アルコール摂取以外の原因により誘引される5%超の過剰な肝脂肪蓄積(脂肪肝)と定義される。脂肪肝は、種々の割合の個体において、線維化を伴うか又は伴わないかを問わず、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に進行し、最終的には、影響を受けやすい個体では肝硬変、肝不全及び肝細胞ガンがもたらされる(Friedman et al Nat Med. 2018 Jul;24(7):908-922)。NLRP3インフラマソームを含む炎症は、NAFLD、NASH、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染、虚血再灌流障害及びパラセタモール誘引性肝障害を含むほとんどの急性及び慢性肝疾患の病態に関与している(Szabo et al Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12:387-400)。肝NLRP3及び下流のターゲットmRNAレベルは、NASHにおいて上昇し、ヒトでは、肝コラーゲン発現レベルと相関する。加えて、NLRP3の誘引性活性化により、マウスにおいて肝線維症が増加し、NLRP3ノックアウトマウスは、肝炎及び線維症を含む実験的に誘引されたNASHから

保護される (Wree et al J Mol Med, 2014, DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1)。低分子阻害剤 (MCC950) を使用した NLRP3 インフラマソーム阻害により、マウスに高脂肪食又はメチオニン及びコリン欠乏食を給餌した NASH の実験モデルにおいて、肝臓の炎症及び線維化が減少した (Mridha et al Journal of Hepatology, 2017, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022)。このように、NLRP3 インフラマソーム阻害により、NAFLD 及び NASH を含む肝疾患から保護することができる。

#### 【0012】

NLRP3 における幾つかの過剰活性化突然変異は、IL-1 $\beta$  を含む炎症性サイトカインの不適切な放出及び炎症症状をもたらす自己炎症性疾患に関連している。クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) は、家族性感冒自己炎症性症候群 (FCAS)、Muckle-Wells 症候群 (MWS)、慢性乳児神経皮膚関節炎 (CINCA) 症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID) を含む (Booshehri ML et al. J Clin Immunol. 2019 Apr;39(3):277-286)。

10

#### 【0013】

また、NLRP3 インフラマソームは、痛風及び偽痛風でも指摘されている。痛風に見られる結晶である尿酸ナトリウム (MSU) とピロリン酸カルシウム二水和物 (CPPD) とは両方とも、NLRP3 インフラマソームのアクチベーターであるためである (Martinon F et al. Nature 440: 237-241, 2006)。サルコイドーシスでは、NLRP3 インフラマソームは、重要な細胞内経路のうちの1つとして特定されており (Riteau N et al. Eur Respir J. 2020; 55(3):2000149)、サルコイド患者の肺において、活性の亢進が証明されている。

20

#### 【0014】

インフラマソームは、自己免疫疾患において役割を果たしており、NLRP3 インフラマソームの阻害は、関節リウマチ (RA)、多発性硬化症 (MS)、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス (SLE) 及び白斑において、ポジティブな硬化を有する可能性があるという証拠が示唆されている (Shaw PJ et al. Trends Mol Med. 2011 Feb;17(2):57-64)。

#### 【0015】

炎症性皮膚疾患において、NLRP3 インフラマソームの活性化は、尋常性ざ瘡 (Li ZJ et al. J Invest Dermatol. 2014 Nov;134(11):2747-2756) 及び化膿性汗腺炎 (Kelly G et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1431-9) において証明されている。

30

#### 【0016】

NLRP3 の持続的な活性化は、特発性肺線維症 (IPF)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び喘息を含む幾つかの慢性肺疾患の進行に関連している可能性があるという新たな証拠が示唆されている (De Nardo D. et al. Am J Pathol. 2014 Jan;184(1):42-54)。

#### 【0017】

炎症性腸疾患 (IBD) において、インフラマソーム駆動性の IL-1 $\beta$  及び IL-18 は、IBD 病態において役割を果たし、NLRP3 インフラマソーム阻害剤は、潰瘍性大腸炎 (UC) 及びクローン病に有効である可能性があるという証拠が示されている (Zhen Y et al. Front Immunol. 2019 Feb 28;10:276)。

40

#### 【0018】

したがって、NLRP3 インフラマソームの阻害剤は、NLRP3 インフラマソームの活性化に関連する本明細書に記載された疾患及び状態の処置に有用である場合がある。しかしながら、今日まで、NLRP3 インフラマソームの低分子合成阻害剤は、医療用として承認されていない。

#### 【0019】

NLRP3 インフラマソームの低分子阻害剤は、例えば、WO 第 2020/23471

50

5号において以前に議論されているが、前述にもかかわらず、NLRP3インフラマソームの阻害剤であり、治療剤として開発するのに特に有望なものとなり得る更なる化合物に対する必要性が存在し続けている。また、本明細書に開示された化合物は、他の公知のNLRP3インフラマソーム阻害剤と比較して、NLRP3インフラマソームの改善された阻害 (in vitro及びin vivo) も示す場合がある。また、本明細書に開示された化合物は、他の公知のNLRP3インフラマソーム阻害剤と比較して、好ましい毒性学的プロファイル (例えば、hERG阻害の低減)、好ましい薬物動態学的プロファイル及び／又は有利な物理的特性 (例えば、より高い水溶性) も示す場合がある。したがって、このような化合物は、NLRP3インフラマソームの阻害が有益である疾患状態の処置に特に有用である場合がある。

10

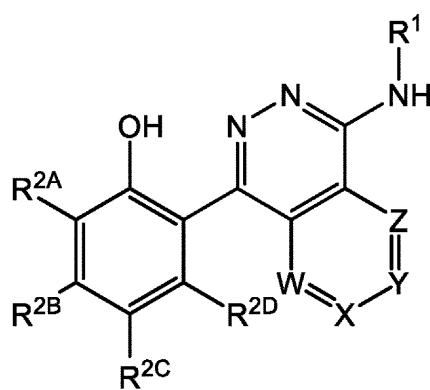
【発明の概要】

【0020】

概要

簡潔に、本明細書には、部分的に、式 (I) :

【化1】



20

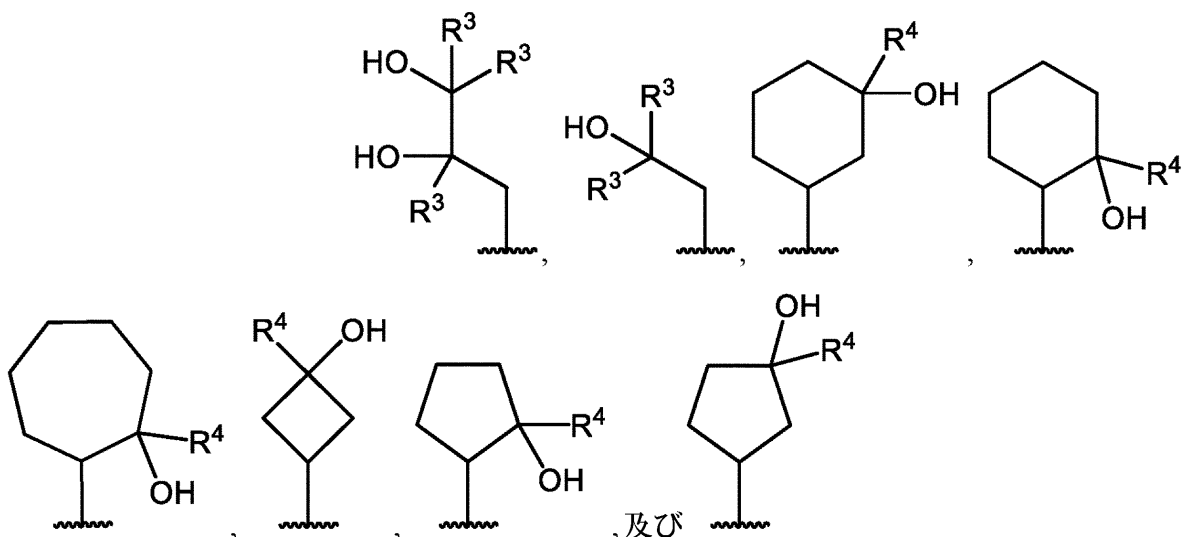
式 (I)

【式中、

R<sup>1</sup> は、

【化2】

30



40

から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、-H 及び -C<sub>1-3</sub> アルキルから独立して選択され、

R<sup>4</sup> は、-H 及び -C<sub>1-3</sub> アルキルから選択され、

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup> 及び R<sup>2D</sup> は、それぞれ独立して、-H、-F、-Cl、非置換

50

又は1～3個の－F置換基により置換されている－C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、－OCF<sub>3</sub>及び－SO<sub>2</sub>Meから選択され、

W、X、Y及びZは、それぞれ独立して、CR<sup>5</sup>及びNから選択され、W、X、Y及びZは1つも、Nではないか又はW、X、Y及びZのうちの1つは、Nであり、W、X、Y及びZの残りは、CR<sup>5</sup>であり、

各R<sup>5</sup>は、－H、－Me及び－Fから独立して選択される]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が記載されている。

【0021】

また、本明細書には、部分的に、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、少なくとも1種の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物も記載されている。

10

【0022】

また、本明細書には、部分的に、治療に使用するための、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩も記載されている。

【0023】

また、本明細書には、部分的に、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態を有する対象の処置に使用するための、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩も記載されている。

【0024】

また、本明細書には、部分的に、腎疾患、心血管疾患、肝疾患、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患及び呼吸器疾患から選択される疾患又は状態の処置に使用するための、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩も記載されている。

20

【0025】

また、本明細書には、部分的に、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用も記載されている。

【0026】

また、本明細書には、部分的に、腎疾患、心血管疾患、肝疾患、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患及び呼吸器疾患から選択される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用も記載されている。

30

【0027】

また、本明細書には、部分的に、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態の処置を必要とする対象において、これらの疾患又は状態を処置するための方法であって、治療上有効量の式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を前記対象に投与することを含む、方法も記載されている。

【0028】

また、本明細書には、部分的に、腎疾患、心血管疾患、肝疾患、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患及び呼吸器疾患から選択される疾患又は状態の処置を必要とする対象において、これらの疾患又は状態を処置するための方法であって、治療上有効量の式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を前記対象に投与することを含む、方法も記載されている。

40

【0029】

本開示の更なる態様は、本明細書を読めば、当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0030】

例示的な実施態様の説明

多くの実施態様は、本明細書全体を通して詳述されており、当業者に明らかであろう。本明細書は、本明細書に記載された特定の実施態様に何ら限定して解釈されるものではない

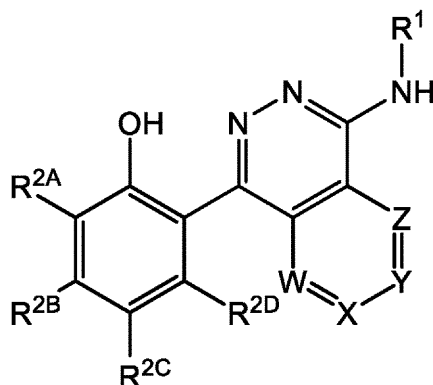
50

い。

【0031】

一実施態様において、式（I）：

【化3】

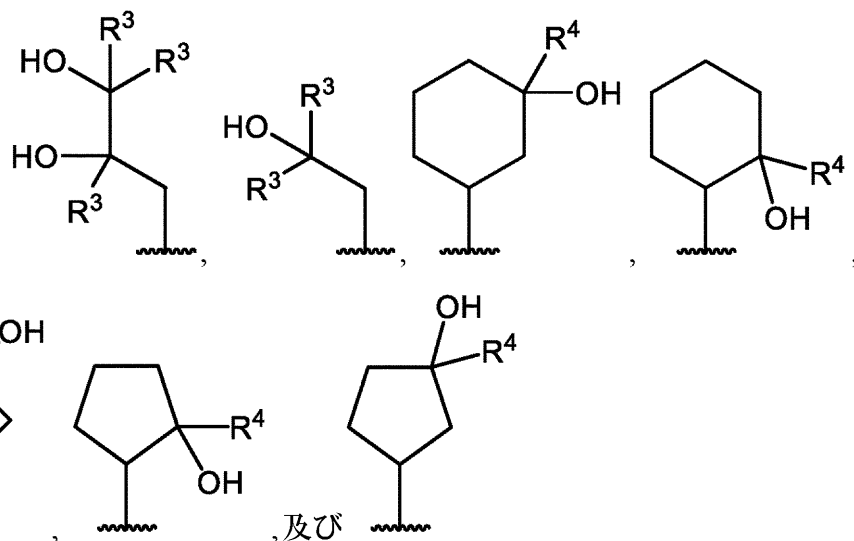


式 (I)

〔式中、

R<sup>1</sup> は、

【化4】



から選択され、

各 R<sup>3</sup> は、-H 及び -C<sub>1-3</sub> アルキルから独立して選択され、

R<sup>4</sup> は、-H 及び -C<sub>1-3</sub> アルキルから選択され、

R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup> 及び R<sup>2D</sup> は、それぞれ独立して、-H、-F、-Cl、非置換又は 1～3 個の -F 置換基により置換されている -C<sub>1-3</sub> アルキル、シクロプロピル、-OCF<sub>3</sub> 及び -SO<sub>2</sub>Me から選択され、

W、X、Y 及び Z は、それぞれ独立して、C R<sup>5</sup> 及び N から選択され、W、X、Y 及び Z は 1 つも、N ではないか又はこれらのうちの 1 つは、N であり、W、X、Y 及び Z の残りは、C R<sup>5</sup> であり、

各 R<sup>5</sup> は、-H、-Me 及び -F から独立して選択される]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

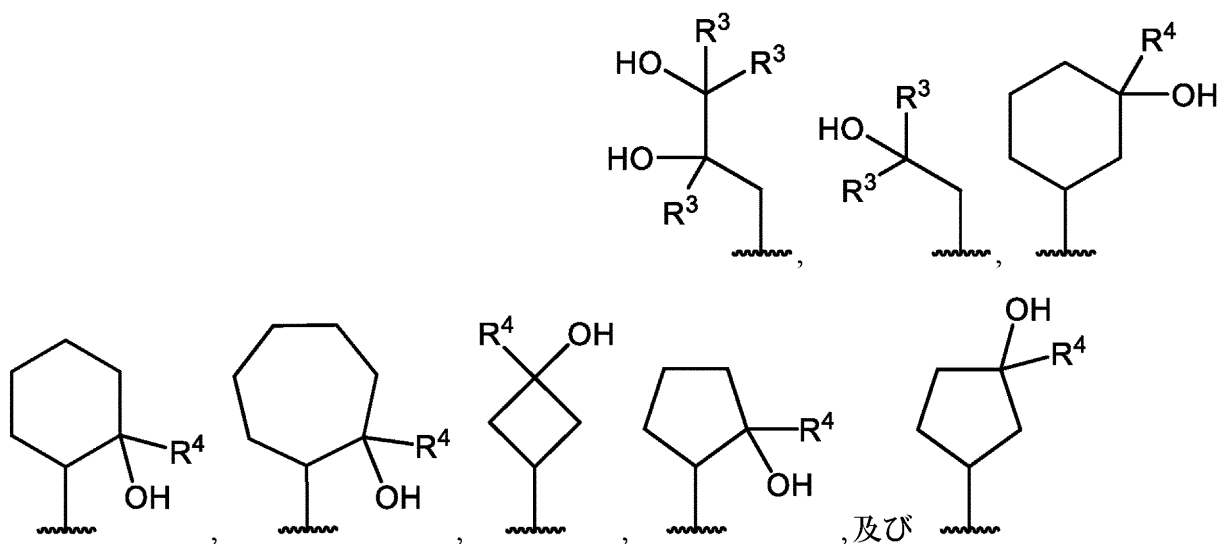
【0032】

下記実施態様の部分 R<sup>1</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>2D</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W、X、Y、Z を単独で又は組み合わせて、本明細書で提供された式（I）で示される化合物の説明に適用することができる。

【0033】

一実施態様において、 $R^1$ は、

【化5】



10

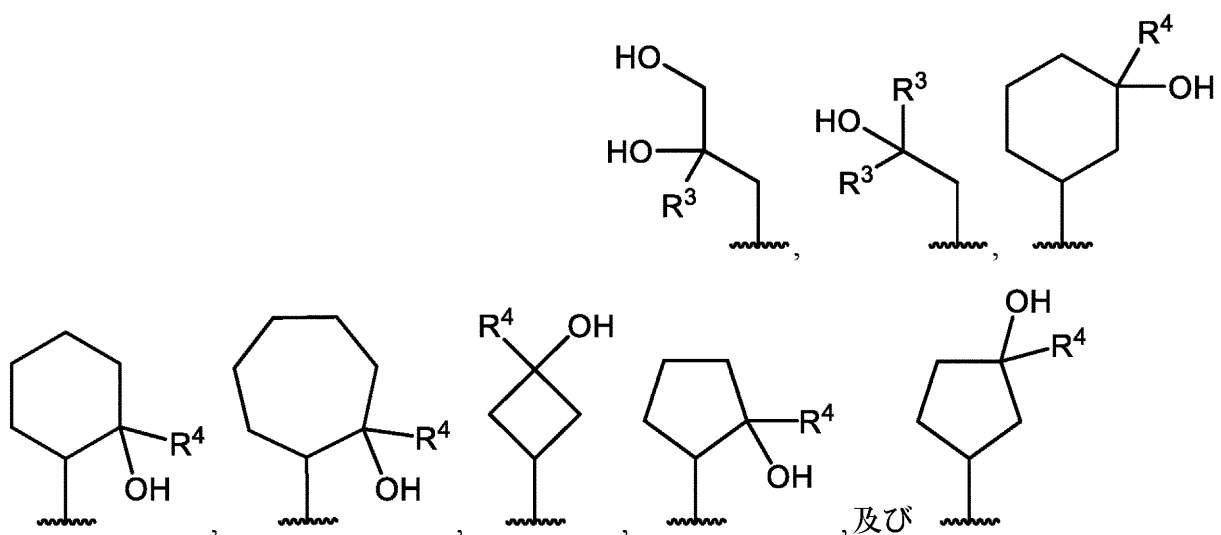
から選択される。

【0034】

20

一実施態様において、 $R^1$ は、

【化6】



30

から選択される。

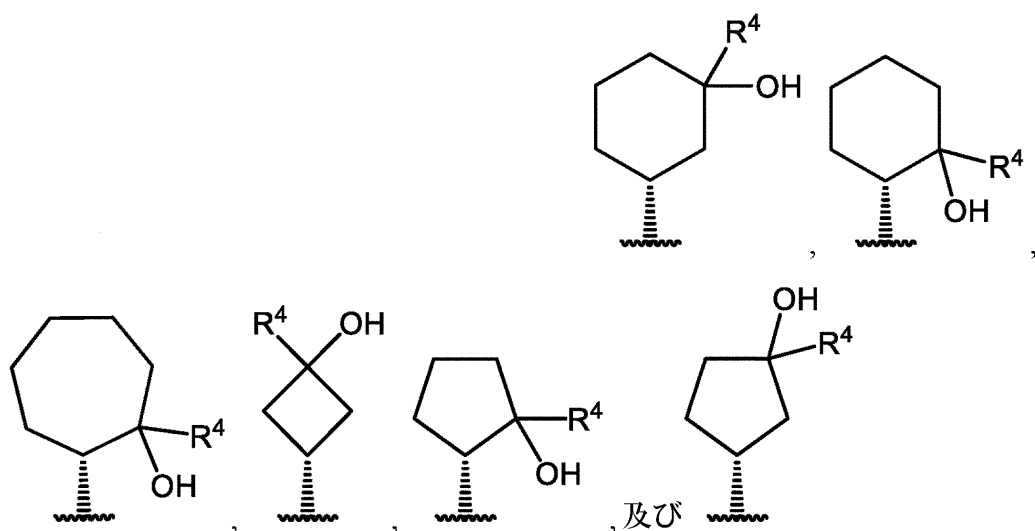
【0035】

40

一実施態様において、 $R^1$ は、

50

【化 7】



10

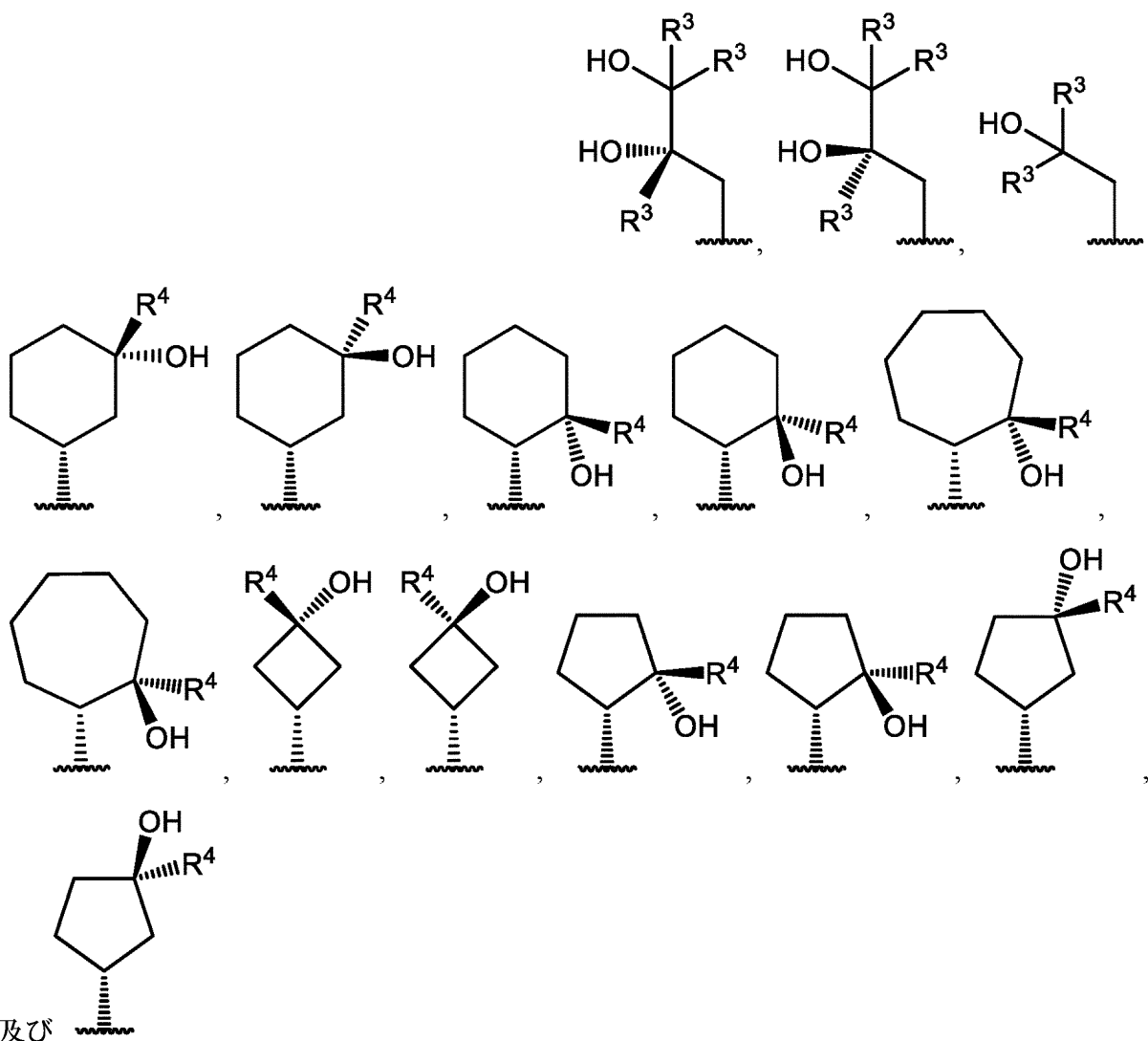
から選択される。

【 0 0 3 6 】

一実施態様において、 $R^1$  は、

【化 8】

20



30

40

及び

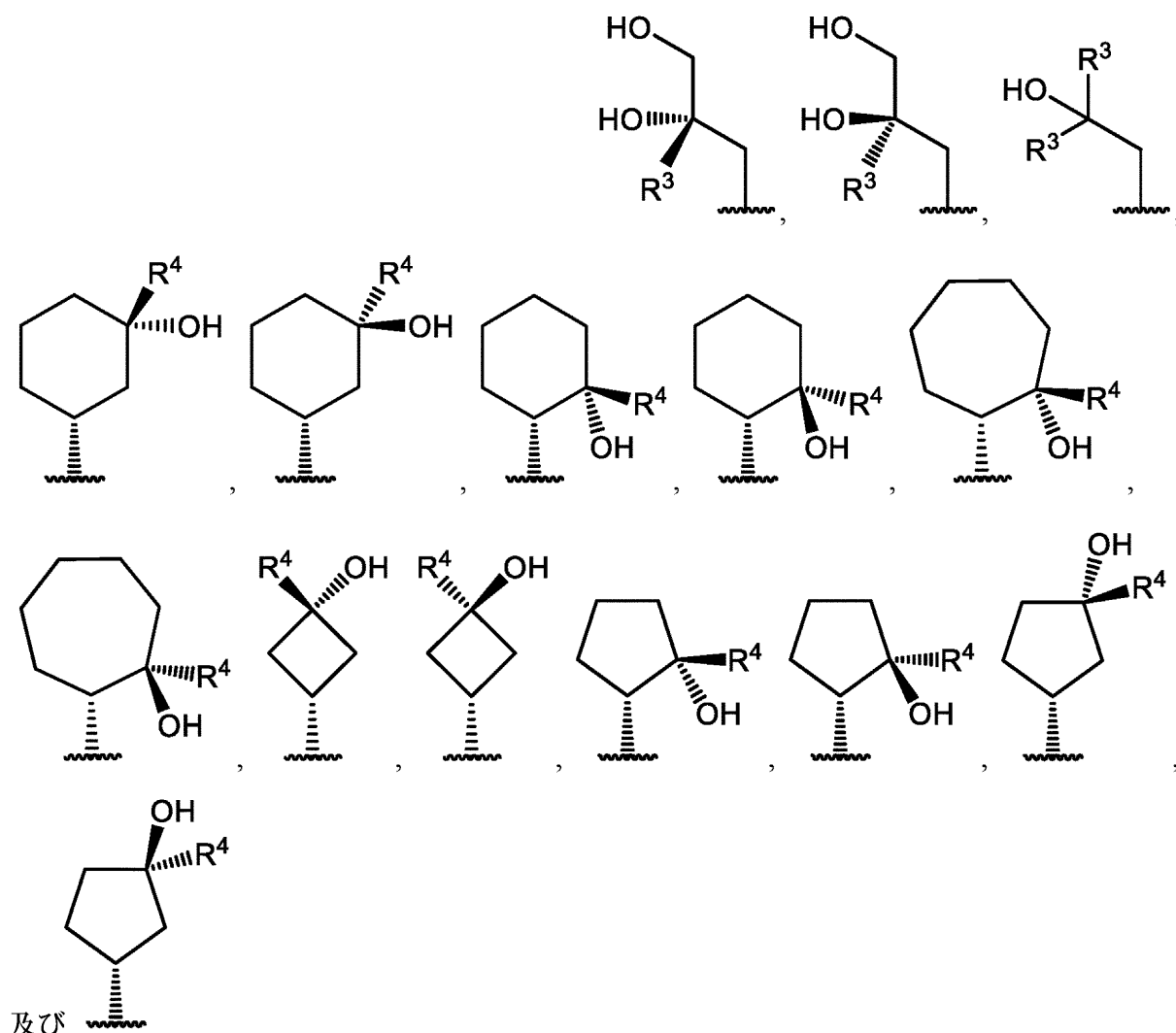
から選択される。

50

【0037】

一実施態様において、 $R^1$  は、

【化9】



10

20

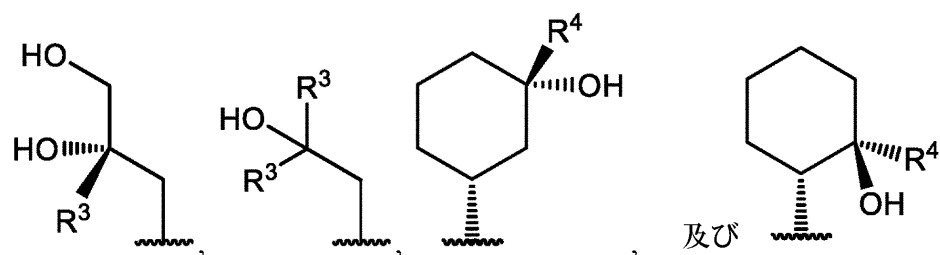
30

から選択される。

【0038】

一実施態様において、 $R^1$  は、

【化10】



40

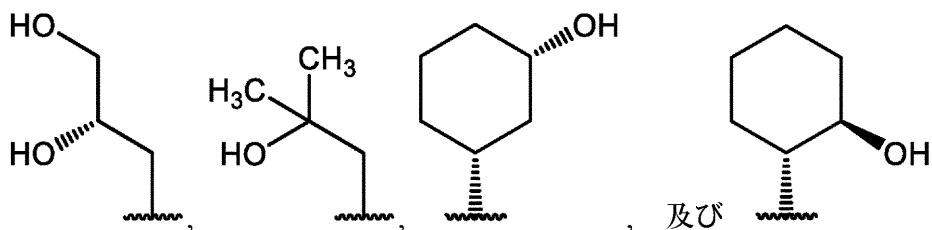
から選択される。

【0039】

一実施態様において、 $R^1$  は、

50

【化 1 1】



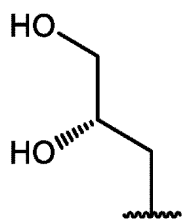
から選択される。

10

【0 0 4 0】

一実施態様において、 $R^1$  は、

【化 1 2】



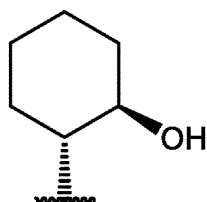
20

である。

【0 0 4 1】

一実施態様において、 $R^1$  は、

【化 1 3】



30

である。

【0 0 4 2】

一実施態様において、各  $R^3$  は、 $-H$  及び  $-C_{1-3}$  アルキルから独立して選択される。

。

【0 0 4 3】

一実施態様において、各  $R^3$  は、 $-H$  及び  $-Me$  から独立して選択される。

【0 0 4 4】

一実施態様において、各  $R^3$  は、 $-H$  である。

【0 0 4 5】

一実施態様において、各  $R^3$  は、 $-Me$  である。

40

【0 0 4 6】

一実施態様において、 $R^4$  は、 $-H$  及び  $-C_{1-3}$  アルキルから選択される。

【0 0 4 7】

一実施態様において、 $R^4$  は、 $-H$  及び  $-Me$  から選択され

【0 0 4 8】

一実施態様において、 $R^4$  は、 $-H$  である。

【0 0 4 9】

一実施態様において、 $R^4$  は、 $-Me$  である。

【0 0 5 0】

50

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換又は1～3個の $-F$ 置換基により置換されている $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0051】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-n-Pr$ 、 $-i-Pr$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0052】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

10

【0053】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうちの2つ、3つ又は4つは、 $-H$ であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ の残りは、 $-H$ ではない。

【0054】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうちの2つ又は3つは、 $-H$ であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ の残りは、 $-H$ ではない。

【0055】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうち2つは、 $-H$ であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうち2つは、 $-H$ ではない。

20

【0056】

一実施態様において、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうち3つは、 $-H$ であり、 $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 及び $R^{2D}$ のうち1つは、 $-H$ ではない。

【0057】

一実施態様において、 $R^{2A}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換又は1～3個の $-F$ 置換基により置換されている $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0058】

一実施態様において、 $R^{2A}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

30

【0059】

一実施態様において、 $R^{2A}$ は、 $-H$ 及び $-F$ から選択される。

【0060】

一実施態様において、 $R^{2A}$ は、 $-H$ である。

【0061】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換又は1～3個の $-F$ 置換基により置換されている $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0062】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

40

【0063】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0064】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0065】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-H$ である。

【0066】

一実施態様において、 $R^{2B}$ は、 $-H$ ではない。

50

【0067】

一実施態様において、 $R^2B$ は、 $-F$ である。

【0068】

一実施態様において、 $R^2B$ は、 $-CF_3$ である。

【0069】

一実施態様において、 $R^2B$ は、 $-SO_2Me$ である。

【0070】

一実施態様において、 $R^2C$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換又は1～3個の $-F$ 置換基により置換されている $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

10

【0071】

一実施態様において、 $R^2C$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0072】

一実施態様において、 $R^2C$ は、 $-H$ 及び $-F$ から選択される。

【0073】

一実施態様において、 $R^2C$ は、 $-H$ である。

【0074】

一実施態様において、 $R^2D$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、非置換又は1～3個の $-F$ 置換基により置換されている $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

20

【0075】

一実施態様において、 $R^2D$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択される。

【0076】

一実施態様において、 $R^2D$ は、 $-H$ 及び $-F$ から選択される。

【0077】

一実施態様において、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

【0078】

一実施態様において、 $R^2D$ は、 $-F$ である。

30

【0079】

一実施態様において、 $R^2A$ 及び $R^2C$ は、 $-H$ である。

【0080】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択され、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

【0081】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-F$ 、 $-CF_3$ 及び $-SO_2Me$ から選択され、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

【0082】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-F$ であり、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

40

【0083】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-CF_3$ であり、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

【0084】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-SO_2Me$ であり、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-H$ である。

【0085】

一実施態様において、 $R^2A$ は、 $-H$ であり、 $R^2B$ は、 $-H$ 又は $-Cl$ から選択され、 $R^2C$ は、 $-H$ であり、 $R^2D$ は、 $-F$ である。

50



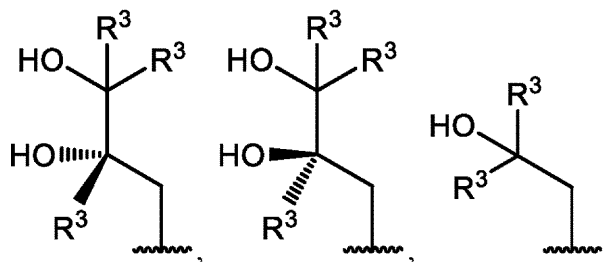
Nではないか又はこれらのうちの1つは、Nであり、W、X、Y及びZの残りは、CHであり、

$R^5$ は、H、-Me及び-Fから選択される。

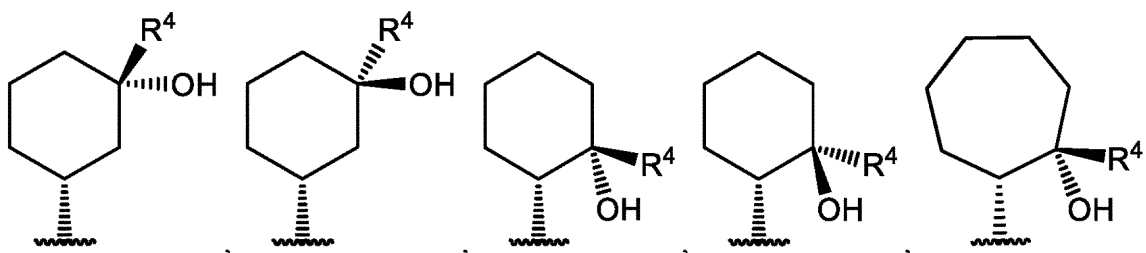
【0096】

一実施態様において、 $R^1$ は、

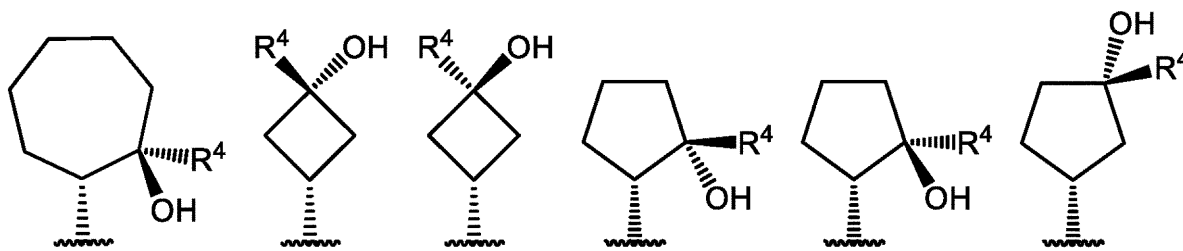
【化15】



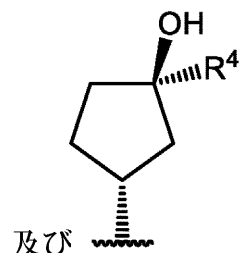
10



20



30



及び

から選択され、

各  $R^3$  は、-H及び-Meから独立して選択され、場合により、各  $R^3$  は、-Hであり、

、

$R^4$ は、-H及び-Meから選択され、場合により、 $R^4$ は、-Hであり、

40

$R^{2A}$ 及び $R^{2C}$ はそれぞれ、-Hであり、

$R^{2B}$ は、-H、-F、-CF<sub>3</sub>及び-SO<sub>2</sub>Meから選択され、場合により、 $R^{2B}$ は、-CF<sub>3</sub>であり、

$R^{2D}$ は、-H及び-Fから選択され、場合により、 $R^{2D}$ は、-Hであり、

W、X、Y及びZのうちの1つは、CR<sup>5</sup>であり、W、X、Y及びZのうちの1つも、Nではないか又はこれらのうちの1つは、Nであり、W、X、Y及びZの残りは、CHであり、

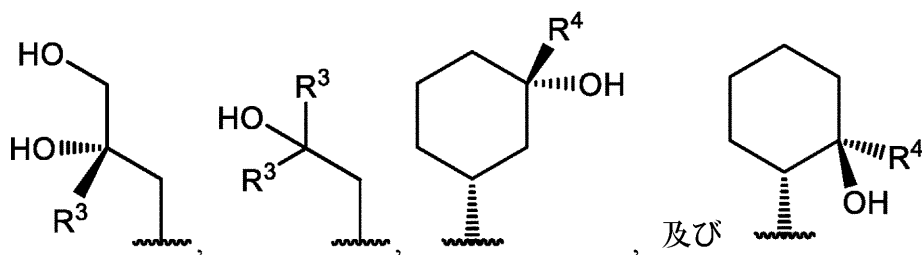
$R^5$ は、-H、-Me及び-Fから選択される。

【0097】

一実施態様において、 $R^1$ は、

50

## 【化 1 6】



から選択され、

各  $R^3$  は、 $-H$  及び  $-Me$  から独立して選択され、場合により、各  $R^3$  は、 $-H$  であり、

$R^4$  は、 $-H$  及び  $-Me$  から選択され、場合により、 $R^4$  は、 $-H$  であり、

$R^{2A}$  及び  $R^{2C}$  はそれぞれ、 $-H$  であり、

$R^{2B}$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$  及び  $-SO_2Me$  から選択され、場合により、 $R^{2B}$  は、 $-CF_3$  であり、

$R^{2D}$  は、 $-H$  及び  $-F$  から選択され、場合により、 $R^{2D}$  は、 $-H$  であり、

$W$ 、 $X$  及び  $Z$  はそれぞれ、 $CH$  であり、 $Y$  は、 $CH$  又は  $N$  である。

## 【0098】

一実施態様において、以下：

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール；

2-[[4-[[3-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

20

30

40

50

2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-1-イル] -5-  
 メチルスルホニル-フェノール；  
 2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-1-イル] -5-  
 (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-1-イル] -5-  
 (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [ [4- [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-  
 イル] アミノ] シクロヘプタノール；  
 2- (4- ( (3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) フタラジン-1-イル) -5-  
 (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- (4- ( (3-ヒドロキシシクロブチル) アミノ) フタラジン-1-イル) -5- (10  
 (トリフルオロメチル) フェノール；  
 3-フルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) フタ  
 ラジン-1-イル) フェノール；  
 2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) フタラジン-1-イル) -5-  
 (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [4- [ [3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジ  
 ン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [1- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジ  
 ン-4-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 5-クロロ-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-  
 d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 3-フルオロ-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 5-クロロ-3-フルオロ-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 3-フルオロ-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジ  
 ン-1-イル] -5- (トリフルオロメトキシ) フェノール；  
 2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジ  
 ン-1-イル] -3- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 5-エチル-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-  
 d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 5-シクロプロピル-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 4-フルオロ-2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 4-フルオロ-2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 3-フルオロ-2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4  
 -d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール；  
 2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジ  
 ン-1-イル] -5- (トリフルオロメトキシ) フェノール；  
 5-クロロ-3-フルオロ-2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール；  
 5-クロロ-2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-  
 d] ピリダジン-1-イル] フェノール；

10

20

30

40

50

2- [4- [ [3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5- (トリフルオロメトキシ) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-クロロ-2-フルオロ-6- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 4, 5-ジフルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-クロロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3, 5-ジフルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 2- [4- [ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-クロロ-2- [4- [ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 2- [4- [ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメトキシ) フェノール;  
 5-クロロ-3-フルオロ-2- [4- [ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 3-フルオロ-2- [4- [ (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-フルオロ-2- (4- ( (2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (4- ( (2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (1- ( (2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2- (1- ( (2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 2- [4- [ [2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2- [4- [ [3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2- (4- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-フルオロ-2- (4- ( (3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (1- ( (3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3- [ [1- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 2- [8- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール;  
 3-フルオロ-2- (8- ( (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) フェノール;

10

20

30

40

50

2- [8- [ [3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] -2-メチル-ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェノール; 及び  
 3- [ [4- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] -2-メチル-プロパン-1, 2-ジオール;  
 から選択される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0099】

一実施態様において、以下:

(2S) -3- [ [4- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (4, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (4, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- [2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- [2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- [2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (2-クロロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (2-クロロ-6-ヒドロキシ-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2S) -3- [ [4- (2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

(2R) -3- [ [4- (2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;

10

20

30

40

50

ル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
(2S)-3-[ [4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル) フタラジン-1-イル  
ル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
(2R)-3-[ [4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル) フタラジン-1-イル  
ル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
(2S)-3-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-7  
-メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
(2R)-3-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-7  
-メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
(2S)-3-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-6  
-メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール; 10  
(2R)-3-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-6  
-メチル-フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
2-[4-[ [(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン- 20  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-メチルスルホニル-フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-メチルスルホニル-フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-メチルスルホニル-フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-メチルスルホニル-フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン- 30  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン- 40  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
2-[4-[ [(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
(1R, 2R)-2-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル  
] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
(1S, 2S)-2-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル  
] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
(1R, 2S)-2-[ [4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル

- ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 (1 S, 2 R) - 2 - [ [ 4 - [ 2 - ヒドロキシ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル  
 ] フタラジン-1-イル] アミノ] シクロヘプタノール;  
 2 - (4 - ( ( (1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) フタラジン-  
 1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - (4 - ( ( (1 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) フタラジン-  
 1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 R, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] フタラジン-  
 1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - (4 - ( ( (1 r, 3 r) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ) フタラジン-1  
 -イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル] アミノ] フタラジン-1  
 -イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ( ( (1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) フタラジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ( ( (1 r, 3 r) - 3 - ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) フタラジン-1-イル) フェノール;  
 2 - (4 - ( ( (1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) フ  
 タラジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - (4 - ( ( (1 r, 3 r) - 3 - ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) フ  
 タラジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ  
 ] ピリド [ 3, 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノ  
 ール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 R, 3 S) - 3 - ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ  
 ] ピリド [ 3, 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノ  
 ール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ  
 ] ピリド [ 3, 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノ  
 ール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ  
 ] ピリド [ 3, 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノ  
 ール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 R, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 4 - [ [ (1 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 1 - [ [ (1 R, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-4-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 1 - [ [ (1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-4-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 1 - [ [ (1 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,  
 4-d ] ピリダジン-4-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 2 - [ 1 - [ [ (1 S, 3 S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [ 3,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェノール  
 ;  
 2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェノール  
 ;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-クロロ-2-フルオロ-6 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチ  
 ルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-クロロ-2-フルオロ-6 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチ  
 ルシクロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 4, 5-ジフルオロ-2 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシク  
 ロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 4, 5-ジフルオロ-2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシク  
 ロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル  
 ) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル  
 ) フェノール;  
 5-クロロ-2 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル  
 ) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-クロロ-2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル  
 ) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3, 5-ジフルオロ-2 - (4 - ((1s, 3s) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシク  
 ロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3, 5-ジフルオロ-2 - (4 - ((1r, 3r) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシク  
 ロブチル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 2 - [4 - [(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d]  
 ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-クロロ-2 - [4 - [(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 2 - [4 - [(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド [3, 4-d]  
 ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェノール;  
 5-クロロ-3-フルオロ-2 - [4 - [(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) ア  
 ミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール;  
 3-フルオロ-2 - [4 - [(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) アミノ] ピリド  
 [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-フルオロ-2 - (4 - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2 - (4 - ((1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2 - (4 - ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2 - (4 - ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2 - (4 - ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ

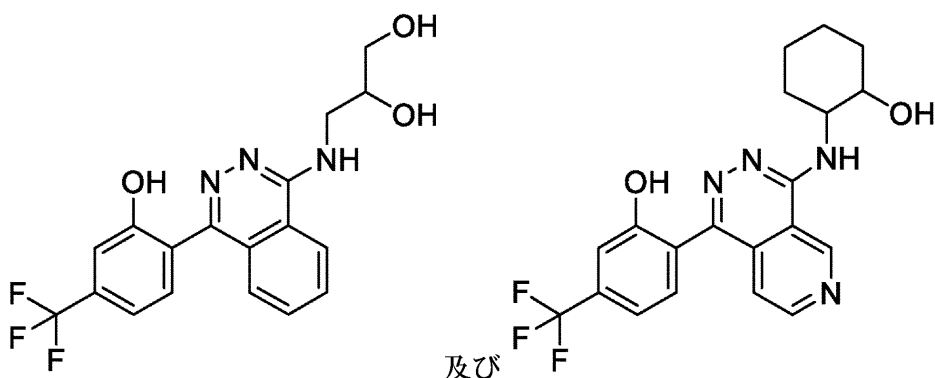
- ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(4-(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ 10  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ 20  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(1-(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3,  
 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-[4-[[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 30  
 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-(4-(1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 2-(4-(1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) アミノ) ピ  
 リド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ 40  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 5-フルオロ-2-(4-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ  
 ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(1-(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル) アミノ 50

) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) フェノール;  
 (2S)-3-[[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリ  
 ド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 (2R)-3-[[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリ  
 ド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール;  
 2-[8-[[1-(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[8-[[1-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[8-[[1-(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 2-[8-[[1-(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [2,  
 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール;  
 3-フルオロ-2-(8-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) フェノール;  
 3-フルオロ-2-(8-((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチ  
 ル) アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル) フェノール;  
 2-[8-[[1-(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ]-2-メチル  
 -ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール;  
 2-[8-[[1-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ]-2-メチル  
 -ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール;  
 2-[8-[[1-(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ]-2-メチル  
 -ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール;  
 2-[8-[[1-(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ]-2-メチル  
 -ピリド [2, 3-d] ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノ  
 ール;  
 (S)-3-((4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラ  
 ジン-1-イル) アミノ)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール; 及び  
 (R)-3-((4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラ  
 ジン-1-イル) アミノ)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール;  
 から選択される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0100】

一実施態様において、以下：

【化17】



から選択される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0101】

10

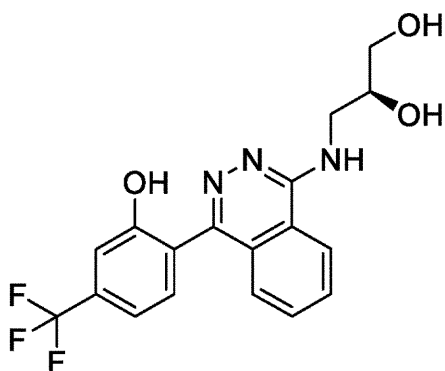
20

30

40

50

一実施態様において、以下：  
【化 1 8】

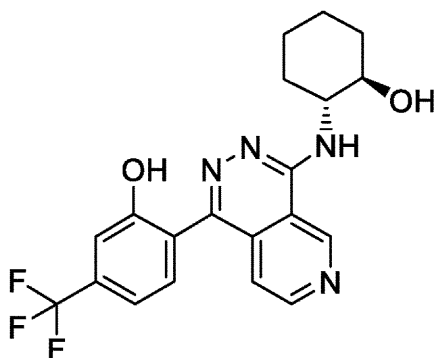


10

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0 1 0 2】

一実施態様において、以下：  
【化 1 9】



20

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0 1 0 3】

本明細書において具体的に定義されていない用語は、本開示及び文脈に照らして、当業者により与えられるであろう意味を有すると理解されるべきである。ただし、本明細書で使用する場合、特に断らない限り、下記用語は、示された意味を有し、下記慣例が遵守される。以下に定義される基において、炭素原子の数は、多くの場合、基の前に指定され、例えば、 $C_{1-3}$ アルキルは、1～3個の炭素原子を有するアルキル基（group）又は基（radical）を意味する。

30

【0 1 0 4】

「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する飽和の脂肪族分岐鎖又は直鎖炭化水素基を意味する。例えば、 $C_{1-3}$ アルキルは、直鎖状又は分枝状に配置された1～3個の炭素原子を有する基、例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ を意味する。

40

【0 1 0 5】

「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）又はヨウ素（ヨード）の基を意味する。

【0 1 0 6】

本明細書に記載された化合物の化学名は、PerkinElmer（登録商標）製のChemDraw（登録商標） Professional version 19.0.0.22又はBiovia Draw 2020 EEを使用して生成された。当業者であれば、異なる化学命名ソフトウェアにより、特定の化合物に対して異なる化学名が生成される場合があることを理解するであろう。本明細書に記載された化合物が、化学名及び化学式の形式で示される場合において、何等かの不一致があ

50

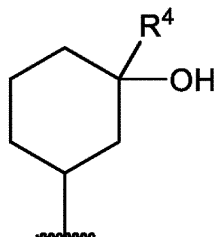
る場合には、その式が優先されるものとする。

【0107】

－OH及び－CN等の置換基において、「－」は、その置換基の分子の残部への付着点を指す。

【0108】

【化20】



10

等の断片において、

【化21】



は、その断片の分子の残部への付着点を指定する。

20

【0109】

「薬学的に許容し得る」という用語は、対象物（例えば、塩、剤形又は賦形剤）が患者への使用に適していることを指定するのに使用される。薬学的に許容し得る塩の例示的なリストをHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002に見出すことができる。式（I）で示される化合物の適切な薬学的に許容し得る塩は、例えば、酸付加塩又は塩基付加塩である。式（I）で示される化合物の酸付加塩を当業者に公知の条件下で、該化合物を適切な無機酸又は有機酸と接触させることにより形成することができる。酸付加塩を例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸からなる群より選択される無機酸を使用して形成することができる。また、酸付加塩をトリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸、安息香酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びパラートルエンスルホン酸からなる群より選択される有機酸を使用して形成することもできる。

30

【0110】

したがって、一実施態様では、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供され、ここで、薬学的に許容し得る塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸、安息香酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はパラートルエンスルホン酸の塩である。

【0111】

本明細書に記載された化合物は、塩基付加塩を形成する場合がある。式（I）で示される化合物の塩基付加塩を当業者に公知の条件下で、該化合物を適切な無機塩基又は有機塩基と接触させることにより形成することができる。例えば、化合物を水性媒体中でアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のヒドロキシドもしくはアルコキシド（例えば、エトキシド又はメトキシド）又は適切な塩基性有機アミン（例えば、コリン又はメグルミン）で処理することにより、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム又はリチウム）又はアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）の塩を製造することが可能である場合がある。したがって、一実施態様では、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供され、ここで、薬学的に許容し得る塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、コリン又はメグルミン塩である。

40

50

## 【0112】

一実施態様では、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

## 【0113】

一実施態様では、式（I）で示される化合物が提供される。

## 【0114】

一実施態様では、式（I）で示される化合物の薬学的に許容し得る塩が提供される。

## 【0115】

本明細書に記載された化合物及び塩は、溶媒和形態及び非溶媒和形態で存在する場合がある。例えば、溶媒和形態は、水和形態、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物又はそれらの代替量である場合がある。式（I）で示される化合物のこのような溶媒和形態及び非溶媒和形態は全て、本明細書に包含される。

10

## 【0116】

本明細書に記載された化合物及び塩の原子は、その同位体として存在する場合がある。原子が1つ以上のその同位体により置き換えられている式（I）で示される化合物（例えば、1つ以上の炭素原子が $^{13}\text{C}$ もしくは $^{12}\text{C}$ 炭素同位体である式（I）で示される化合物又は1つ以上の水素原子が $^2\text{H}$ もしくは $^1\text{H}$ 同位体である式（I）で示される化合物）は全て、本明細書に包含される。

## 【0117】

本出願の化合物は、cis型及びtrans型、E型及びZ型並びにR型、S型及びメソ型を含む（が、これらに限定されない）1種以上の幾何学的、光学的、エナンチオマー及びジアステロマー形態で存在する場合がある。特に断らない限り、特定の化合物への言及は、ラセミ体及び他の混合物を含むこのような異性体の全てを含む。適切な場合、このような異性体を、公知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶技術）を適用又は適応することにより、それらの混合物から分離することができる。

20

## 【0118】

式（I）で示される化合物は、1つ以上のキラル中心を含む場合がある。本明細書における構造又は化学名が、キラリティーを示さない限り、その構造又は名称は、その構造又は名称に対応する任意の単一の立体異性体及び立体異性体の任意の混合物（例えば、ラセミ体）を包含することを意図する。本明細書における構造が、実線又は破線のくさび（すなわち、

30

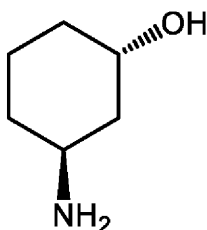
## 【化22】

— 及び 

）として描かれた結合を含む場合、実線又は破線のくさびは、「or」又は「&」のキラルフラグ（chiral flag）がキラル中心に存在しない限り、キラル中心の絶対配置を示すことを意図している。関連するキラルフラグのグループは、同じ整数、例えば、「or 1」、「& 1」、「or 2」、「& 2」等で示される。当業者であれば、キラル中心におけるキラルフラグの意味を理解するであろう。例えば、構造

40

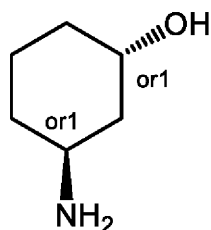
## 【化23】



は、この化合物が定義された絶対配置を有する単一の立体異性体であることを示す。更なる例として、構造

50

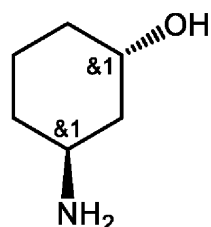
## 【化 2 4】



は、この化合物がフラグを付けられたキラル中心において定義された相対配置を有する単一の立体異性体であるが、フラグを付けられたキラル中心における絶対配置が未知であることを示す。更なる例として、構造

10

## 【化 2 5】



は、この化合物がフラグを付けられたキラル中心において定義された相対配置を有する立体異性体の混合物であることを示す。

20

## 【0 1 1 9】

このような光学活性体をどのように分離することができるかは当技術分野において周知である。例えば、単一の立体異性体を、例えば、キラルクロマトグラフィー分離を使用して、異性体の混合物（例えば、ラセミ体）から単離することにより得ることができる。他の実施態様では、単一の立体異性体は、例えば、キラル出発物質からの直接合成により得られる。

## 【0 1 2 0】

一実施態様によれば、95%以上、98%以上又は99%以上のエナンチオマー過剰率(% e e)で存在する単一のエナンチオマーである、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。好都合には、単一のエナンチオマーは99%以上のエナンチオマー過剰率で存在する。

30

## 【0 1 2 1】

一実施態様によれば、95~100%の範囲のエナンチオマー過剰率(% e e)である単一のエナンチオマーである、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

## 【0 1 2 2】

一実施態様によれば、薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と会合した、95%以上、98%以上又は99%以上のエナンチオマー過剰率(% e e)で存在する単一のエナンチオマーである、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、薬学的組成物が提供される。好都合には、単一のエナンチオマーは、99%以上のエナンチオマー過剰率で存在する。

40

## 【0 1 2 3】

一実施態様によれば、薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と会合した、95~100%の範囲のエナンチオマー過剰率(% e e)である単一のエナンチオマーである、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物が提供される。

## 【0 1 2 4】

本出願の化合物は、ケト体及びエノール体を含む（が、これらに限定されない）1つ以上の互変異性体で存在する場合がある。特定の化合物への言及は、それらの混合物を含む全ての互変異性体を含む。したがって、本明細書において1つの互変異性体として示され

50

た構造は、他の互変異性体も含むことを意図している。

【0125】

式（I）で示される化合物をプロドラッグの形態で投与することができる。プロドラッグは、ヒト又は動物の体内で分解されて、式（I）で示される化合物を放出する化合物である。このような薬学的に許容し得る式（I）で示される化合物のプロドラッグも、実施態様を形成する。種々の形態のプロドラッグが、当技術分野において公知である。例えば、

a) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 「Design and Application of Pro-drugs」, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)及び

e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)

を参照のこと。

【0126】

一実施態様では、本明細書で定義された式（I）で示される化合物のプロドラッグ又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0127】

一実施態様では、本明細書で定義された式（I）で示される化合物もしくはプロドラッグのN-オキシド又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0128】

そのNLRP3インフラマソーム阻害活性の結果として、式（I）で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、治療に有用であると期待される。

【0129】

「治療」という用語は、ある疾患もしくは状態に対処して、その症状の1つ、一部もしくは全部を完全にもしくは部分的に緩和し又は根本的な病態を是正もしくは補償するという、その通常の意味を有することを意図している。また、「治療」という用語は、特に断らない限り、「予防」も含む。「治療的な」及び「治療的に」という用語は、対応するように解釈されなければならない。

【0130】

「予防」という用語は、その通常の意味を有することを意図しており、疾患又は状態の発症を予防するための一次予防及び疾患又は状態が既に発症しており、患者が疾患もしくは状態の増悪もしくは悪化又は疾患もしくは状態に関連する新たな症状の発症から一時的又は恒久的に保護される二次予防を含む。

【0131】

「処置」という用語は、「治療」と同義に使用される。同様に、「処置する」という用語を、「治療」が本明細書で定義されたとおりである場合、「治療を適用する」とみなすことができる。

【0132】

したがって、本明細書に記載された化合物又は医薬組成物を治療、例えば、疾患又は障害の処置に使用することができる。また、治療上有効量の本明細書に記載された化合物を、それを必要とする対象又は患者に投与することを含む、疾患又は障害を処置する方法も提供される。

【0133】

一実施態様では、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態の処置を必要とする対象において、これらの疾患又は状態を処置するための方法であって、治療上有効量の式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を前記対象に投与することを含む、方法が提供される。

## 【0134】

一実施態様では、腎疾患、例えば、急性腎障害、慢性腎疾患及び糖尿病性腎疾患；心血管疾患、例えば、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大及び虚血再灌流障害；肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染及びパラセタモール誘発性肝障害；炎症性疾患、例えば、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）；炎症性皮膚疾患、例えば、尋常性ざ瘡及び化膿性汗腺炎；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病；自己免疫疾患、例えば、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA））、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）及び白斑並びに呼吸器疾患、例えば、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置を必要とする対象において、これらの疾患又は状態を処置するための方法であって、治療上有効量の式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を前記対象に投与することを含む、方法が提供される。

10

## 【0135】

一実施態様では、急性腎障害、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大、虚血再灌流障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染、パラセタモール誘発性肝障害、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、尋常性ざ瘡、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）、白斑、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置を必要とする対象において、これらの疾患又は状態を処置するための方法であって、治療上有効量の式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を前記対象に投与することを含む、方法が提供される。

20

## 【0136】

一実施態様では、治療に使用するための、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

30

## 【0137】

一実施態様では、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態を有する対象の処置に使用するための、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

## 【0138】

一実施態様では、腎疾患、例えば、急性腎障害、慢性腎疾患及び糖尿病性腎疾患；心血管疾患、例えば、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大及び虚血再灌流障害；肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染及びパラセタモール誘発性肝障害；炎症性疾患、例えば、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）；炎症性皮膚疾患、例えば、尋常性ざ瘡及び化膿性汗腺炎；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病；自己免疫疾患、例えば、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA））、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）及び白斑並びに呼吸器疾患、例えば、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置に使用するための、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

40

50

## 【0139】

一実施態様では、急性腎障害、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大、虚血再灌流障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染、パラセタモール誘発性肝障害、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、尋常性ざ瘡、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）、白斑、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置に使用するための、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

10

## 【0140】

一実施態様では、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用が提供される。

## 【0141】

一実施態様では、腎疾患、例えば、急性腎障害、慢性腎疾患及び糖尿病性腎疾患；心血管疾患、例えば、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大及び虚血再灌流障害；肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染及びパラセタモール誘発性肝障害；炎症性疾患、例えば、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）；炎症性皮膚疾患、例えば、尋常性ざ瘡及び化膿性汗腺炎；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病；自己免疫疾患、例えば、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）及び白斑並びに呼吸器疾患、例えば、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用が提供される。

20

30

## 【0142】

一実施態様では、急性腎障害、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大、虚血再灌流障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染、パラセタモール誘発性肝障害、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、尋常性ざ瘡、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）、白斑、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用が提供される。

40

## 【0143】

「治療上有効量」という用語は、対象において「治療」を提供する又は対象において疾患もしくは状態を「処置」するのに有効な、本明細書の実施態様のいずれかに記載された式（I）で示される化合物の量を指す。治療上有効量は、上記「治療」、「処置」及び「予防」の定義に記載されたように、対象において観察可能又は測定可能な変化のいずれかを引き起こす場合がある。当業者により認識されるように、有効量は、投与経路、賦形剤の使用及び他の薬剤との併用により変化する場合がある。例えば、併用療法が使用される

50

場合、本明細書に記載された式（Ⅰ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の量及び他の薬学的に活性な薬剤の量は、併用された場合、対象においてターゲットとされた障害又は状態を処置するために合わせて有効である。この文脈において、併用量は、併用されて、それらが上記されたNLRP3インフラマソームの阻害に応答する疾患又は状態の症状を減少させるのに十分である場合、「治療上有効量」である。典型的には、このような量を例えば、式（Ⅰ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩について本明細書に記載された投与量範囲及び他の薬学的に活性な化合物の承認された又は他の方法で公表された投与量範囲から、当業者により決定することができる。

【0144】

「対象」は、例えば、ほ乳類、例えば、ヒトを含む。

10

【0145】

式（Ⅰ）で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩を、1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む医薬組成物として投与することができる。

【0146】

したがって、一実施態様では、式（Ⅰ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、少なくとも1種の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0147】

特定の組成物に含ませるために選択される賦形剤は、投与様式及び提供される組成物の形態等の要因により決まるであろう。適切な薬学的に許容し得る賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition, Pharmaceutical Press, edited by Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marianに記載されている。薬学的に許容し得る賦形剤は、例えば、アジュバント、希釈剤、担体、安定剤、香料、着色剤、充填剤、バインダー、崩壊剤、滑沢剤、滑剤、増粘剤及び被覆剤として機能する場合がある。当業者であれば理解するであろうように、特定の薬学的に許容し得る賦形剤は、組成物中に賦形剤がどの程度存在するか及び組成物中にどんな他の賦形剤が存在するかに応じて、1つ以上の機能を果たす場合があり、代替的な機能を果たす場合がある。

20

【0148】

一実施態様では、式（Ⅰ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、少なくとも1種の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物が提供され、ここで、該組成物中の薬学的に許容し得る賦形剤の量は、1mg以上である。更なる実施態様では、該組成物中の薬学的に許容し得る賦形剤の量は、10mg以上である。更なる実施態様では、該組成物中の薬学的に許容し得る賦形剤の量は、100mg以上である。

30

【0149】

該医薬組成物は、経口使用に適した形態（例えば、錠剤、トローチ剤、硬質カプセル剤又は軟質カプセル剤、水性又は油性懸濁剤、乳剤、分散性散剤又は顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤として）、局所使用に適した形態（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤又は水性もしくは油性液剤もしくは懸濁剤として）、吸入による投与に適した形態（例えば、微細粉末又は液体エアロゾルとして）、ガス注入による投与に適した形態（例えば、微細粉末として）又は非経口投与に適した形態（例えば、静脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与のための無菌の水性もしくは油性液剤として、又は直腸投与のための坐薬として）であることができる。該組成物を当技術分野において周知の従来の手法により得ることができる。経口使用が意図された組成物は、追加の成分、例えば、1種以上の着色剤、甘味剤、香料及び／又は保存剤を含有する場合がある。

40

【0150】

式（Ⅰ）で示される化合物は、通常、 $2.5 \sim 5000 \text{ mg} / \text{m}^2$  対象の体表面積又は約  $0.05 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$  の範囲内の単位用量で対象に投与されるであろう。これにより、通常、治療上有効用量が提供される。単位用量形態、例えば、錠剤又はカプセルは、例えば、 $0.1 \sim 400 \text{ mg}$  有効成分を含有する場合がある。1日の投与量は、処置されるホスト、特定の投与経路、併用される任意の療法及び処置される疾患又は状態の重症

50

度応じて、必然的に変化するであろう。

【0151】

本明細書に記載された医薬組成物は、式（I）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含み、したがって、治療に有用であると期待される。

【0152】

このように、一実施態様では、治療に使用するための、本明細書に開示された医薬組成物が提供される。

【0153】

一実施態様では、NLRP3インフラマソーム活性が関与する疾患又は状態を有する対象の処置に使用するための、本明細書に開示された医薬組成物が提供される。

10

【0154】

一実施態様では、腎疾患、例えば、急性腎障害、慢性腎疾患及び糖尿病性腎疾患；心血管疾患、例えば、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大及び虚血再灌流障害；肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染及びパラセタモール誘発性肝障害；炎症性疾患、例えば、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）；炎症性皮膚疾患、例えば、尋常性ざ瘡及び化膿性汗腺炎；炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病；自己免疫疾患、例えば、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）及び白斑並びに呼吸器疾患、例えば、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置に使用するための、本明細書に開示された医薬組成物が提供される。

20

【0155】

一実施態様では、急性腎障害、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、冠動脈アテローム性動脈硬化性心疾患、心筋症、心筋梗塞、心肥大、虚血再灌流障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、慢性C型肝炎ウイルス感染、パラセタモール誘発性肝障害、自己炎症性障害、クリオピリン関連周期性症候群、家族性感冒自己炎症性症候群（FCAS）、Muckle-Wells症候群（MWS）、慢性乳児神経皮膚関節炎（CINCA）症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、尋常性ざ瘡、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、痛風、偽痛風、関節リウマチ（RA）、多発性硬化症（MS）、アジソン病、セリアック病、全身性エリテマトーデス（SLE）、白斑、慢性肺疾患、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息から選択される疾患又は状態の処置に使用するための、本明細書に開示された医薬組成物が提供される。

30

【0156】

合成方法

式（I）で示される化合物を、適切な材料を使用して、下記スキームの手法に従って調製することができ、本明細書で提供される具体例によりさらに例示される。さらに、本明細書に記載された手法を利用することにより、当業者であれば、本特許請求の範囲内に入る追加の化合物を容易に調製することができる。実施例により、本明細書に開示された化合物を調製するための詳細がさらに例証される。当業者であれば、下記調製手法の条件及びプロセスの公知の変形形態を使用して、これらの化合物を調製できることを容易に理解するであろう。

40

【0157】

また、本明細書で例示された化合物を薬学的に許容し得る塩の形態、例えば、本明細書で先に記載されたもので単離することもできる。

【0158】

式（I）で示される化合物の調製に使用される中間体中の反応性官能基（例えば、ヒド

50

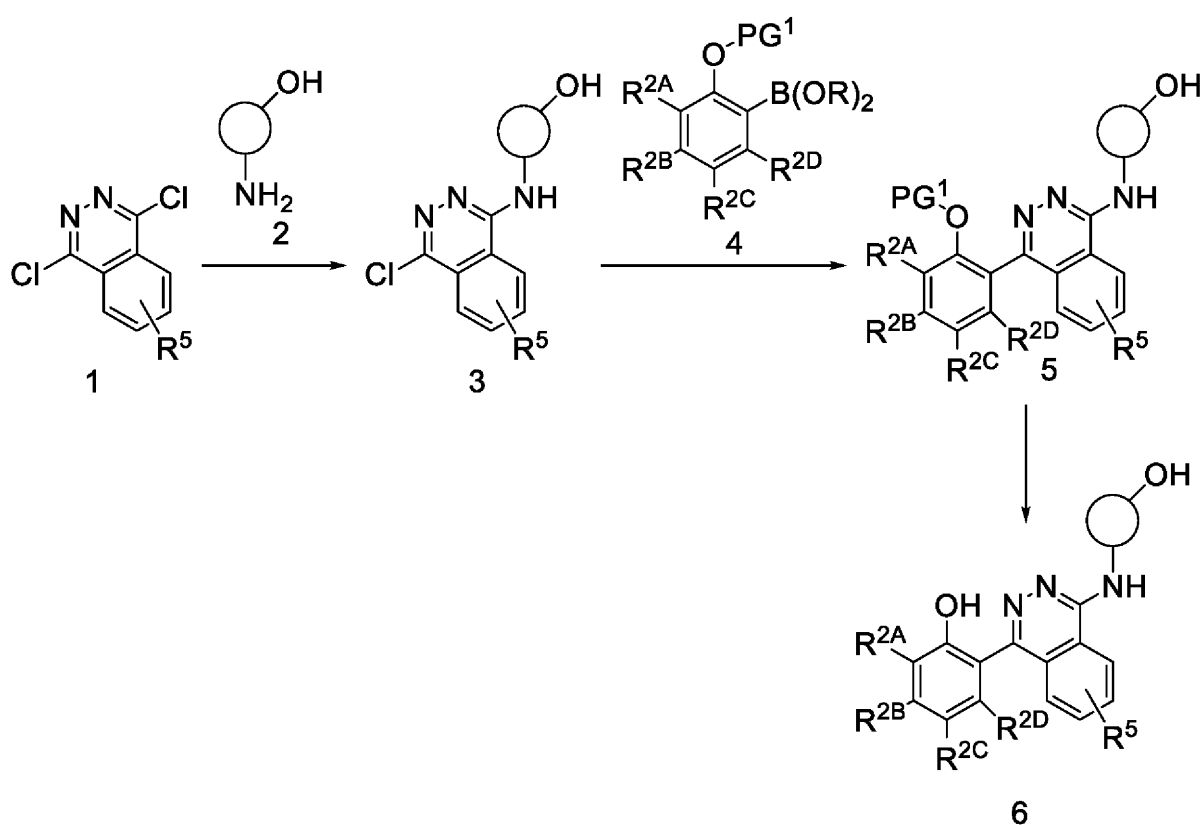
ロキシ)を、化合物の形成をもたらす反応における望ましくない参加を避けるために、保護することが必要な場合がある。従来、保護基、例えば、P. G. M. Wuts in 「Green e ' s Protective Groups in Organic Synthesis」, Fifth Edition., John Wiley & Sons Inc., 2014に記載されている保護基を使用することができる。例えば、フェノール性ヒドロキシ基が、メチルエーテルとして保護されている場合、保護基を、ジクロロメタン中で $\text{BBr}_3$ を使用することにより除去することができる。ベンジル保護基をパラジウム触媒上での水素化により除去することができ、パラメトキシベンジル基を、アルコール中で $\text{HCl}$ を使用して除去することができる。ジオールのアセタール保護基を酸（例えば、 $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O}$ 又は1, 4-ジオキサン中の $\text{HCl}$ ）で処理することにより除去することができる。

10

【0159】

【化26】

スキーム1



20

30

化合物6を、スキーム1に示されたプロセスにより調製することができる。化合物1を極性溶媒（例えば、NMP）中において、塩基（例えば、DIPEA）の存在下で、アミノアルコール（2）と反応させて、化合物3を与えることができる。 $\text{R}^5$ が、 $-\text{H}$ ではない場合、得られた位置異性体を適切な分離技術、例えば、クロマトグラフィーを使用して分離することができる。化合物3を適切な遷移金属触媒の存在下において、Suzukiクロスカップリング反応で、場合により保護されているアリールボロン酸／ボロン酸エステル（4）と反応させて、化合物5を与えることができる。 $\text{PG}^1$ は、適切なフェノール性ヒドロキシ保護基、例えば、メチル、ベンジル又は4-メトキシベンジルである。化合物6は、適切な条件を使用して、 $\text{PG}^1$ 保護基（存在する場合）を除去することにより与えられる。

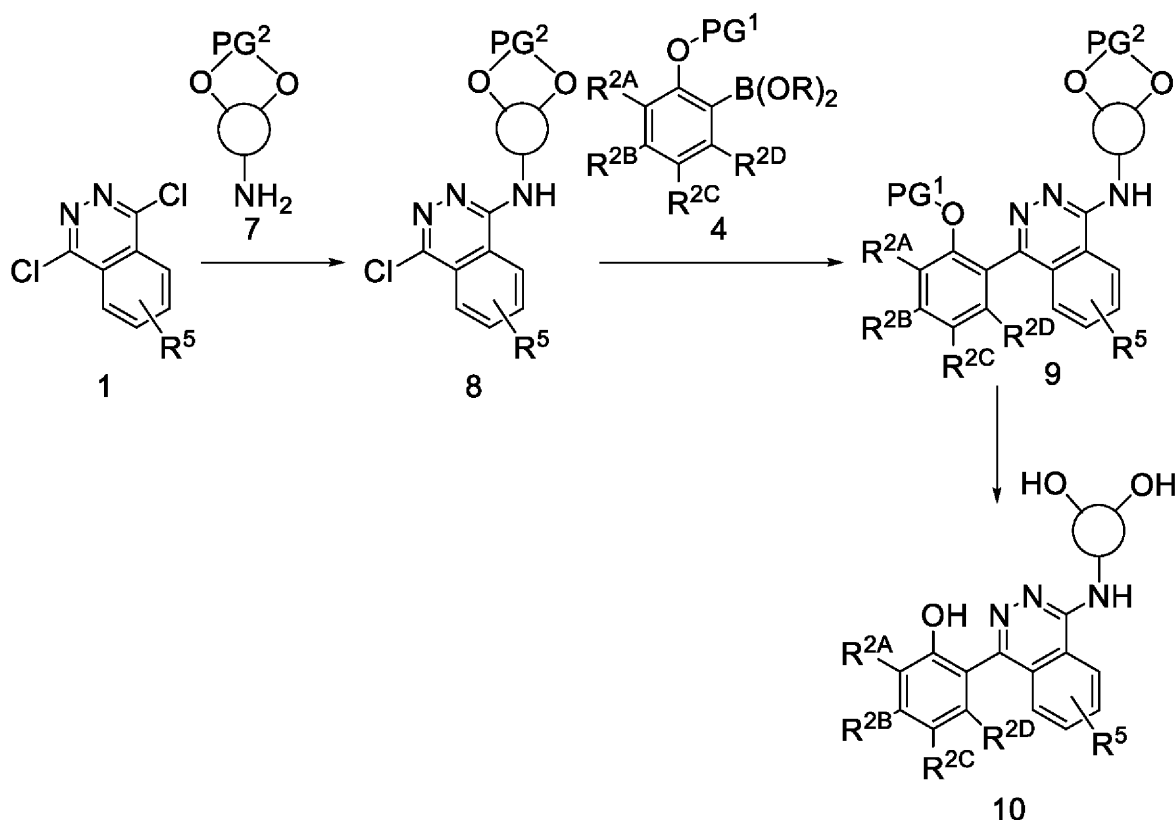
40

【0160】

50

## 【化 2 7】

## スキーム 2

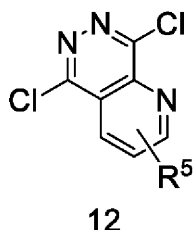
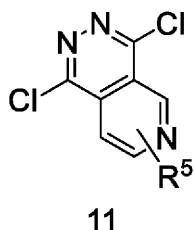


化合物 10 をスキーム 2 に示されたプロセスにより調製することができる。化合物 1 を極性溶媒（例えば、NMP）中において、塩基（例えば、DIPEA）の存在下で、場合により保護されているアミノジオール（7）と反応させて、化合物 8 を与えることができる。PG<sup>2</sup> は、ジオールに適した保護基、例えば、アセタールである。R<sup>5</sup> が、-H ではない場合、得られた位置異性体を適切な分離技術、例えば、クロマトグラフィーを使用して分離することができる。化合物 8 を適切な遷移金属触媒の存在下において、Suzuki クロスカップリング反応で、場合により保護されているアリールボロン酸／ボロン酸エステル（4）と反応させて、化合物 9 を与えることができる。PG<sup>1</sup> は、適切なフェノール性ヒドロキシ保護基、例えば、メチル、ベンジル又は 4-メトキシベンジルである。化合物 10 は、適切な条件を使用して、PG<sup>1</sup> 及び PG<sup>2</sup> 保護基（存在する場合）を除去することにより与えられる。代替的には、保護されていないアミノジオールを第 1 の工程で使用して、Suzuki クロスカップリング反応の前に、保護基 PG<sup>2</sup> を導入することができる。

## 【0161】

化合物 6 及び 10 のアザ誘導体を、化合物 1 に代えて化合物 11 及び 12 を使用してスキーム 1 及びスキーム 2 に示されたプロセスを使用し、得られた位置異性体を適切な分離技術、例えば、クロマトグラフィーを使用して分離して調製することができる。

【化 2 8】

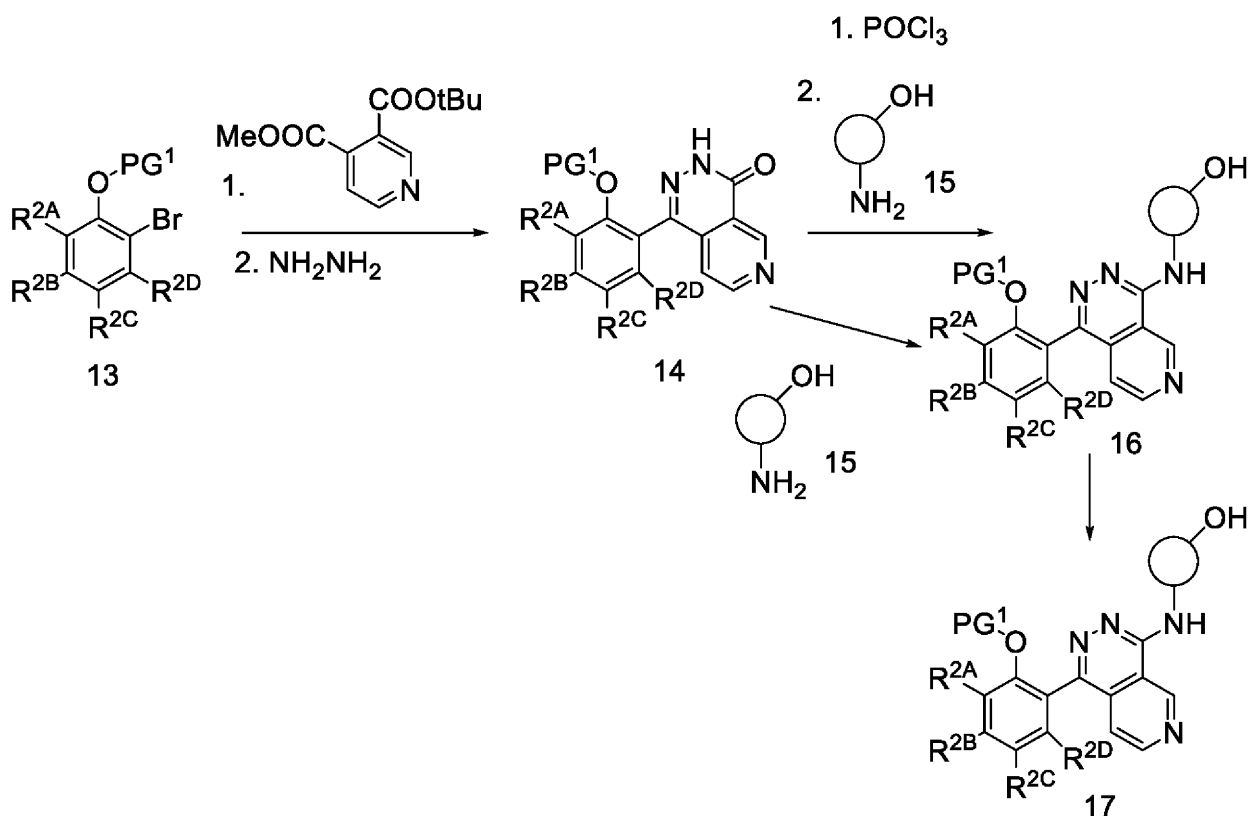


【 0 1 6 2】

【化 2 9】

10

スキーム 3



20

30

40

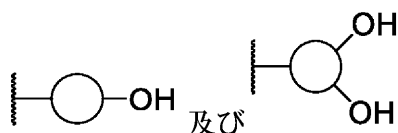
化合物 17 をスキーム 3 に示されたプロセスにより調製することができる。化合物 14 は、THF 等の溶媒中において、化合物 13 をアルキルリチウム（例えば、 $n\text{-BuLi}$ ）でリチウム-ハロゲン交換し、続けて、3-(tert-ブチル) 4-メチルピリジン-3, 4-ジカルボキシレートに付加し、ヒドラジンと反応させることにより与えられる。PG<sup>1</sup>は、適切なフェノール性ヒドロキシ保護基、例えば、メチル、ベンジル又は 4-メトキシベンジルである。化合物 16 を塩基（例えば、ピリジン）及び溶媒（例えば、1, 4-ジオキサン）の存在下、塩素化剤、例えば、三塩化ホスホリルで塩素化し、続けて、塩基（例えば、トリエチルアミン）及び極性溶媒（例えば、MeCN）の存在下で、アミノアルコール 15 と反応させることができる。代替的には、化合物 16 を極性溶媒（例えば、DMF）の存在下において、カップリング試薬（例えば、BOP）及び塩基（例えば、DBU）の存在下で、アミノアルコール 15 とカップリングさせることにより与えることができる。化合物 17 は、適切な条件を使用して、化合物 16 から PG<sup>1</sup> 保護基を除去することにより与えられる。

【 0 1 6 3】

上記スキーム 1 ~ 3 において、

50

## 【化 3 0】



は、本明細書に記載された  $R^1$  を表わす。

## 【実施例】

## 【0164】

## 実施例

本明細書に記載された化合物は、下記実施例でさらに例証される。これらの実施例は、例証のためにのみ与えられ、非限定的なものである。

## 【0165】

実施例において、高分解能マスペクトルを、エレクトロスプレーインターフェースを備えた Micromass LCT 質量分析計 (LC-HRMS) で記録した。

## 【0166】

$^1\text{H}$  NMR 測定を、Bruker Avance III 300、400、500 及び 600 分光計をそれぞれ 300、400、500 及び 600 MHz の  $^1\text{H}$  周波数で作動させて行った。実験を典型的には、25℃で記録した。化学シフトを、内部標準として溶媒を使用して ppm で与えた。NMR で検出された場合、ヘテロ原子上のプロトン、例えば、NH プロトン及び OH プロトンのみを報告するため、欠落している場合がある。下記略語（及びその派生語、例えば、dd、ダブルットのダブルット等）が使用されている：s、シングレット；d、ダブルット；t、トリプレット；q、カルテット；m、マルチプレット；br、ブロード；qn、クインテット；p、ペンテット。

## 【0167】

フラッシュクロマトグラフィーを特に断らない限り、順相シリカ FLASH+（登録商標）（40M、25M 又は 12M）、Biotage（登録商標）SNAP Cartridges KP-Sil（340、100、50 又は 10）、Biotage（登録商標）SNAP Cartridges KP-NH（340、100、50 又は 10）又は Agela（登録商標）Flash Column Silica-CS Cartridges（330、180、120、80）のいずれかを使用して行った。

## 【0168】

逆相フラッシュクロマトグラフィーを特に断らない限り、Agela（登録商標）C-18 spherical 20~35  $\mu\text{M}$  100 Å カートリッジを使用して行った。

## 【0169】

精製を分取 HPLC、分取 SFC 又は逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、標準的な装置において、MS 又は UV トリガーによる画分収集を使用し、規定の条件を使用して行った。

## 【0170】

一般的には、使用された溶媒は全て、市販の分析グレードのものとした。無水溶媒を反応に常に使用した。

## 【0171】

マイクロ波反応を Biotage（登録商標）Initiator+において、適切なガラスリアクターを使用して行った。

## 【0172】

以下に命名された中間体及び実施例を、PerkinElmer 製の ChemDraw Professional バージョン 19.0.0.22 又は Biovia Draw 2020 EE を使用して命名した。当業者であれば、化学物質命名ソフトウェアが異なれば、特定の化合物に対して異なる化学名が生成される場合があることを理解するであろう。

## 【0173】

## 略語の一覧

10

20

30

40

50

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A c O H = 酢酸                                                                                                                   |    |
| a q . = 水溶液                                                                                                                    |    |
| B O P = (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート                                                                  |    |
| d = 日                                                                                                                          |    |
| D B U = 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン                                                                                         |    |
| D C M = ジクロロメタン                                                                                                                |    |
| D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン                                                                                                 |    |
| D M A P = ジメチルアミノピリジン                                                                                                          |    |
| D M E = ジメトキシエタン                                                                                                               | 10 |
| D M F = ジメチルホルムアミド                                                                                                             |    |
| D M S O = ジメチルスルホキシド                                                                                                           |    |
| D M S O - d 6 = ヘキサジューテロジメチルスルホキシド (Hexadeuterodimethyl sulfoxide)                                                             |    |
| E t <sub>2</sub> O = ジエチルエーテル                                                                                                  |    |
| E t O A c = 酢酸エチル                                                                                                              |    |
| E t O H = エタノール                                                                                                                |    |
| h = 時間                                                                                                                         |    |
| H P L C = 高速液体クロマトグラフィー                                                                                                        |    |
| I P A = 2-プロパノール                                                                                                               | 20 |
| I P E = イソプロピルエーテル                                                                                                             |    |
| i P r O A c = 酢酸イソプロピル                                                                                                         |    |
| K O A c = 酢酸カリウム                                                                                                               |    |
| L C M S = 液体クロマトグラフィー 質量分析                                                                                                     |    |
| M e C N = アセトニトリル                                                                                                              |    |
| M e L i = メチルリチウム                                                                                                              |    |
| M e O H = メタノール                                                                                                                |    |
| m i n = 分                                                                                                                      |    |
| M S (E S I) / H R M S (E S I) = 質量分析 (エレクトロスプレー イオン化) / 高分解能質量分析                                                               | 30 |
| M T B E = tert-ブチル メチルエーテル                                                                                                     |    |
| N a O A c = 酢酸ナトリウム                                                                                                            |    |
| n - B u L i = 1-ブチル リチウム                                                                                                       |    |
| n - B u N H <sub>2</sub> = 1-ブチルアミン                                                                                            |    |
| N M P = N-メチル-2-ピロリドン                                                                                                          |    |
| P d / C = パラジウム担持炭素                                                                                                            |    |
| P d C l <sub>2</sub> (A m p h o s) <sub>2</sub> = ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II)                         |    |
| P d (d p p f) C l <sub>2</sub> = [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)                                                  | 40 |
| P d (d p p f) C l <sub>2</sub> · C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> = [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタンを含む錯体 |    |
| P d (P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> = テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)                                                         |    |
| P M B C l = 4-メトキシベンジルクロリド                                                                                                     |    |
| r t = 室温                                                                                                                       |    |
| R T = 保持時間                                                                                                                     |    |
| s a t . = 飽和                                                                                                                   |    |
| S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー                                                                                                         |    |
| S P h o s P d G 3 = (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホ                             | 50 |

ナート

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TL C = 薄層クロマトグラフィー

Xphos Pd G3 = (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) メタンスルホナート

【0174】

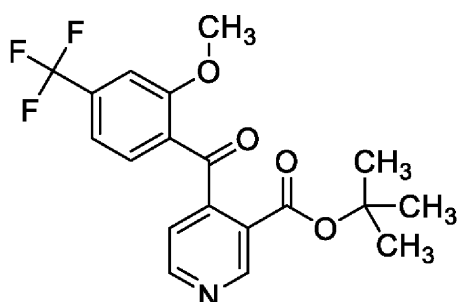
中間体

10

中間体 1

工程 1: 中間体 2: tert-ブチル 4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピリジン-3-カルボキシレート

【化31】



20

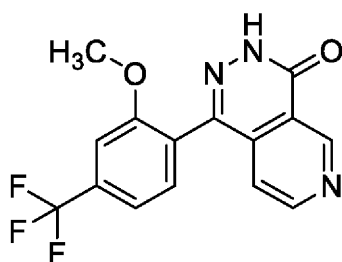
THF (100 mL) 中の 1-ブromo-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (37.7 g、148.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、n-BuLi (100 mL、158.0 mmol、1.1 当量) (ヘキサン中 1.6 M) を -78 °C で加え、溶液を -78 °C で攪拌した。10 分後、THF (20 mL) 中の O3-tert-ブチル O4-メチルピリジン-3, 4-ジカルボキシレート (35.1 g、148.0 mmol、1.0 当量) を、シリンジで 20 分間滴下し、反応混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。混合物に、-78 °C で 350 mL H<sub>2</sub>O 中の AcOH (9.1 mL) を加え、反応混合物を室温にした。混合物に EtOAc を加え、2 相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発して、標記化合物 (57.5 g、62%) を褐色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>: 382.2。

30

【0175】

工程 2: 中間体 3: 1-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3H-ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-オン

【化32】



40

中間体 2 (57.4 g、91.8 mmol、純度 61 重量%) を EtOH (306 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (26.8 mL、551.1 mmol、6.0 当量) を加え、混合物を 10 分間攪拌し、次に 4.0 M NaOH 水溶液 (92.0 mL、367.4 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物に AcOH (31.5 mL、551.1 mmol、6.0 当量) を加えると、生成物が沈殿し始めた。反

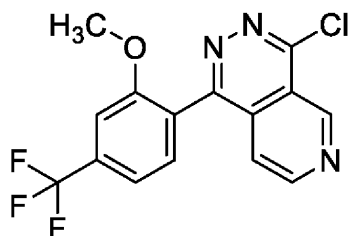
50

応混合物を濾過し、固体を EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1、400 mL) で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (21.7 g、68%) を微黄色の固体として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>: 322.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.81 (s, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.51 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).

【0176】

工程3: 中間体1: 4-クロロ-1-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリダジン

【化33】



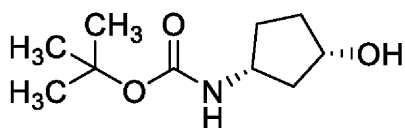
1,4-ジオキサン (100 mL) 中の中間体3 (32 g、100 mmol) と三塩化ホスホリル (200 g、1304 mmol) の懸濁液に、ピリジン (12 mL、149.6 mmol) を室温に加えた。混合物を 110 °C に加熱し、1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、次に残留物をトルエンと共沸した。残留物を CHCl<sub>3</sub> (アミレン添加) 及びブラインに溶解し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をトルエンと共沸し、次に粗混合物をヘキサン/EtOAc (8:2) でトリチュレートし、濾過して、中間体1 (22.3 g、66%) を褐色の固体として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>: 340.1/342.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H), 9.82 (d, 1H).

【0177】

中間体4及び5

工程1: 中間体6: tert-ブチル N-[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]カルバマート

【化34】



THF (50 mL) 中の (1S,3R)-3-アミノシクロペンタノール塩酸塩 (3.0 g、21.8 mmol) 及び TEA (6.1 mL、43.6 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (5.7 g、26.2 mmol) を室温に加えた。混合物を 60 °C に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中 40~100% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4.3 g、97%) を無色のシロップとして与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup>: 202.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s, 9H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.87 - 2.12 (m, 2H), 2.31 - 2.52 (m, 1H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 5.05 - 5.33 (m, 1H).

【0178】

工程2: 中間体7: tert-ブチル N-[(1R)-3-オキソシクロペンチル]カルバマート

10

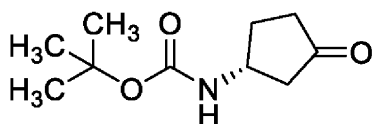
20

30

40

50

## 【化 3 5】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中の中間体 6 (4.3 g、21.1 mmol) の溶液に、(1, 1-ジアセトキシ-3-オキソ-1λ<sup>5</sup>, 2-ベンゾヨードキソール-1-イル) アセタート (13.5 g、31.8 mmol) を 0℃ でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、20 分間攪拌し、次に混合物に飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液を加え、20 分間攪拌した。混合物を CHCl<sub>3</sub> で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中 10～60% EtOAc の勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (3.8 g、90%) を無色の粉末として与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 1.78 - 1.91 (m, 1H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.30 - 2.43 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 4.23 (br d, 1H), 4.64 (br s, 1H).

10

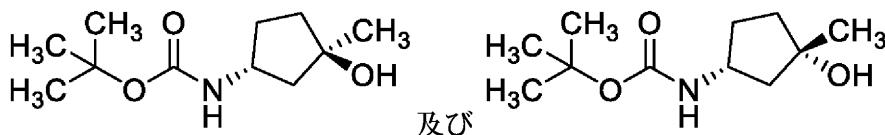
## 【0179】

工程 3： 中間体 4： tert-ブチル N-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]カルバマート

20

及び中間体 5： tert-ブチル N-[(1R, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロペンチル]カルバマート

## 【化 3 6】



及び

THF (160 mL) 中の中間体 7 (3.8 g、19.0 mmol) の溶液に、MeLi (24.5 mL、Et<sub>2</sub>O 中 3.1 mol/L、76 mmol) を -78℃ で滴下し、混合物を -78℃ で攪拌した。1 時間後、反応混合物に MeLi (24.5 mL、Et<sub>2</sub>O 中 3.1 mol/L、76 mmol) を -78℃ で滴下し、混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。混合物に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、混合物を室温に温めた。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中 20～70% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 4 (926 mg、23%) を無色の液体として、及び中間体 5 (779 mg、19%) を無色の液体として与えた。

30

中間体 4： <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.54 - 1.62 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 3.96 - 4.16 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H).  
中間体 5： <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 11H), 1.66 - 1.84 (m, 2H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 1H), 4.11 - 4.30 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H).

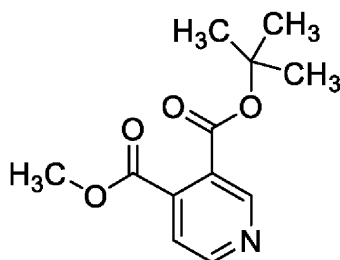
40

## 【0180】

中間体 8： 3-(tert-ブチル) 4-メチルピリジン-3, 4-ジカルボキシラート

50

## 【化 3 7】



Tert-ブタノール (200 mL) を、4-(メトキシカルボニル)ニコチン酸 (25.0 g、138 mmol) に加え、続いてジ-tert-ブチルジカルボナート (60.2 g、276 mmol) 及びピリジン (25 mL) を加えた。DMA P (100 mg、触媒) を加え、反応物を 35℃ で一晩攪拌した。水及び iPrOAc を加え、2 相を分離した。有機抽出物を水で 2 回に分けて洗浄し、蒸発させ、そして残留物をトルエンで 2 回蒸発させた。残留物を、移動相としてヘプタン中 40% MTBE を用いるシリカカラムで濾過して、標記化合物 (27.7 g、84%) を微黄色の油状物として与えた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.65 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.96 (d, 1H).

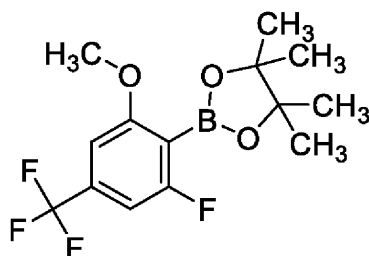
10

## 【0181】

中間体 9: 2-[2-フルオロ-6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

20

## 【化 3 8】



30

THF (20 mL) 中の 1-フルオロ-3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.00 g、10.3 mmol) の溶液に、n-BuLi (6.5 mL、10.3 mmol) を -78℃ で加え、混合物を -78℃ で攪拌した。1 時間後、反応混合物に 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.3 mL、11.0 mmol) を -78℃ で加え、混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。混合物に 10% クエン酸水溶液及び EtOAc を加え、混合物を室温に温め、EtOAc で抽出し、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を IPE でトリチュレートし、濾過して、標記化合物 (1055 mg、32%) を無色の粉末として与えた。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗混合物を移動相としてヘキサン中 20~50% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1814 mg、55%) を無色の粉末として与えた。MS (ESI): m/z [M - C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>] = 237.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (s, 12H), 3.85 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H).

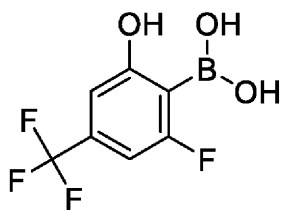
40

## 【0182】

中間体 10: [2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸

50

## 【化 3 9】



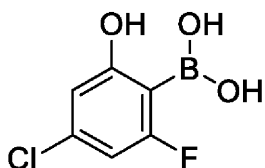
0℃で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（4 mL）中の中間体 9（614.6 mg、1.9 mmol）の溶液に、BBr<sub>3</sub>（6.0 mL、6.0 mmol、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 1 M）を加え、0℃で 1 時間

10 攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、CHCl<sub>3</sub>で抽出した。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残留物をヘキサンでトリチュレートし、濾過して、標記化合物（285 mg、50%）をピンク色の粉末として与えた。MS（ESI）：m/z [M-H]<sup>-</sup> 222.9。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 5.87 (br d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

## 【0183】

中間体 11：（4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）ボロン酸

【化 4 0】

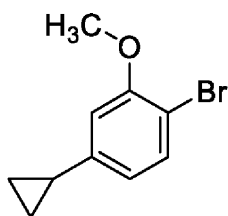


白色の粉末としての標記化合物（2.2 g、77%）を、（4-クロロ-2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ボロン酸（3.0 g、14.7 mmol）を用いて中間体 10 と同様にして調製した。MS（ESI）：m/z [M-H]<sup>-</sup> 188.9 / 190.9。 <sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ 3.37 (s, 1H), 6.59 - 6.66 (m, 2H).

## 【0184】

中間体 12：1-ブロモ-4-シクロプロピル-2-メトキシベンゼン

【化 4 1】



トルエン（12 mL）及び H<sub>2</sub>O（6 mL）中の 1-ブロモ-4-ヨード-2-メトキシベンゼン（2.0 g、6.4 mmol）とカリウム；シクロプロピル（トリフルオロ）ボ

40 ラヌイド（1.4 g、9.7 mmol）の懸濁液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（6.3 g、19.3 mmol）、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン（230 mg、0.64 mmol）及びジ

アセトキシパラジウム（74 mg、0.33 mmol）を室温に加えた。混合物を 100℃で加熱し、6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oを加え、そして混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中 0~10% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（992.7 mg、48%）を褐色の液体として与えた。MS（ESI）：m/z [M-H]<sup>-</sup> 検出され

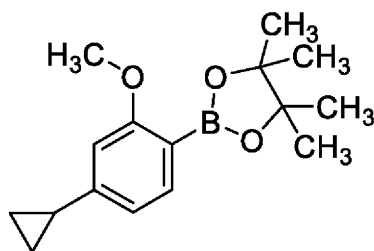
50 ず。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 0.65 - 0.71 (m, 2H), 0.95 - 1.01 (m, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.53 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.38

(d, 1H).

【0185】

中間体13： 2-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化42】



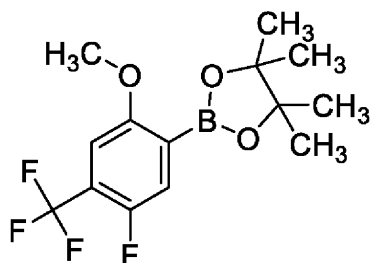
10

標記化合物 (371 mg、43%) を褐色の固体として、中間体12 (987.2 mg、3.1 mmol) を用いて中間体9と同様に調製した。MS (ESI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 275.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.70 - 0.75 (m, 2H), 0.93 - 1.00 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.88 (tt, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H).

【0186】

中間体14： 2-[5-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化43】



20

1,4-ジオキサン (30 mL) 中の1-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.8 g、8.8 mmol) の溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (2.8 g、11.0 mmol)、KOAc (2.5 g、25.4 mmol) 及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (689 mg、0.84 mmol) を室温で加えた。混合物を100℃で加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oを加え、そして混合物を濾過した。濾液をEtOAcで抽出した (2回)。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中10~40% EtOAcの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色のガム状物を与えた。残留物をEtOAcでトリチュレートし、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、標記化合物 (459.7 mg、16%) を黒色のガム状物として与えた。MS (ESI):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 検出されず。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (s, 12H), 3.85 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.46 (d, 1H).

30

【0187】

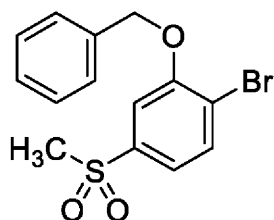
中間体15

工程1： 中間体16： 2-ベンジルオキシ-1-ブロモ-4-メチルスルホニルベンゼン

40

50

## 【化 4 4】



DMF (80 mL、0.5 M) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60%、1.9 g、48.0 mmol、1.1 当量) の懸濁液に、ベンジルアルコール (5.0 mL、48.0 mmol、1.1 当量) を 0℃ で加え、溶液を 5 分間攪拌した。次に、2-ブロモ-5-メチルスルホニルフェノール (11.1 g、43.9 mmol、1.0 当量) を混合物に 0℃ で加えた。混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に H<sub>2</sub>O (100 mL) をゆっくりと加えた。沈殿物を濾過により収集し、H<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄した。沈殿物をヘキサン/EtOAc = 48/2 (300 mL) で洗浄して、標記化合物 (16.3 g、47.7 mmol、定量) を白色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 338.7 / 340.9。

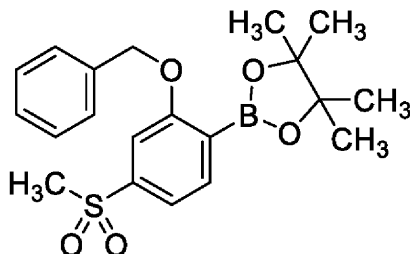
10

## 【0188】

工程 2 : 中間体 15 : 2-(2-ベンジルオキシ-4-メチルスルホニルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

20

## 【化 4 5】



1,4-ジオキサン (135 mL) 中の中間体 16 (13.9 g、40.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (15.5 g、60.9 mmol、1.5 当量)、KOAc (10.0 g、102.0 mmol、2.5 当量) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.7 g、2.0 mmol、0.05 当量) を室温で加えた。混合物を 110℃ に加熱し、26 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、Celite (登録商標) で濾過した。不溶物を EtOAc (300 mL) で洗浄した。濾液を H<sub>2</sub>O (100 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中 20~40% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、微黄色のシロップを与えた。次に、得られたシロップをヘキサンで結晶化して、標記化合物 (11.0 g、69%) を白色の粉末として与えた ; MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 389.3。

30

40

## 【0189】

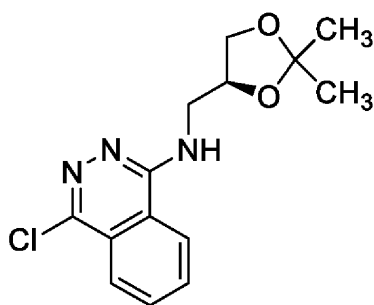
## 実施例

## 実施例 1 :

工程 1 : 中間体 17 : 4-クロロ-N-[[ (4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]フタラジン-1-アミン

50

## 【化 4 6】

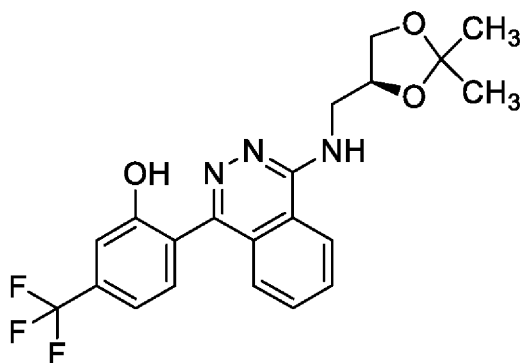


無水NMP（450 mL）中の1, 4-ジクロロフタラジン（177 g、889 mmol、1.0当量）の溶液に、DIPEA（310 mL、1.78 mmol、2.0当量）及び（S）-（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル）メタンアミン（123 g、938 mmol、1.05当量）を室温に加え、混合物を110℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oに注いだ。混合物をEtOAc／ヘキサン＝1：1で抽出し、H<sub>2</sub>Oにより洗浄した。有機層を減圧下で蒸発させた。残留物をIPEでトリチュレートし、濾過して、標記化合物（212 g、81%）を微黄色の粉末として与えた。MS（ESI）：m/z 294.1 / 296.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.28 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.50 - 3.77 (m, 3H), 4.00 - 4.20 (m, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 2H), 8.05 - 8.11 (m, 1H), 8.35 - 8.41 (m, 1H).

## 【0190】

工程2： 中間体18： 2-〔4-〔〔（4S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル〕メチルアミノ〕フタラジン-1-イル〕-5-（トリフルオロメチル）フェノール

## 【化 4 7】

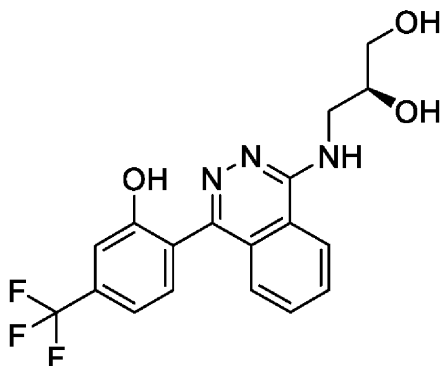


1, 4-ジオキサラン（1.7 L）及び2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液（1.04 L、2.08 mol、3.0当量）中の中間体17（203 g、691 mmol、1.0当量）と（2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（213 g、1.03 mol 1.5当量）の懸濁液に、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（11.3 g、13.8 mmol、0.02当量）を加え、混合物を攪拌し、そしてアルゴン雰囲気下で6時間還流した。反応混合物に、（2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（28.5 g、138 mmol）及びPd（dppf）Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（11.3 g、13.8 mmol、0.02当量）を加えた。3時間後、混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O及びEtOAcに注いだ。溶媒に活性炭を加え、混合物を攪拌し、そしてCelite（登録商標）で濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；CHCl<sub>3</sub>／MeOH＝100／0-19／1-8／2）により精製した。収集した画分を、フラッシュクロマトグラフィー（NHシリカ；CHCl<sub>3</sub>／MeOH＝100／0-39／1-8／2）により

更に精製して、標記化合物（１１２ｇ、３９％）を褐色の固体として与えた。MS（ESI） $m/z$  420.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  1.29（s, 3H）, 1.40（s, 3H）, 3.60 - 3.73（m, 1H）, 3.76 - 3.87（m, 2H）, 4.01 - 4.10（m, 1H）, 4.46 - 4.55（m, 1H）, 7.25 - 7.33（m, 2H）, 7.41 - 7.57（m, 2H）, 7.69 - 7.91（m, 3H）8.32 - 8.38（m, 1H）, 10.3（br s, 1H）.

【0191】

工程３： 実施例１：（２Ｓ）－３－[[４－[２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル]フタラジン－１－イル]アミノ]プロパン－１，２－ジオール  
【化４８】



10

20

AcOH（240 mL）中の中間体１８（１１２ｇ、２６７ mmol）の懸濁液に、 $H_2O$ （80 mL）を加え、混合物を80℃で5時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ； $CHCl_3/MeOH=100/0-90/10-80/20$ ）により精製して、標記化合物（65.3 g、57％）を無色の固体として与えた。残留物（65.3 g + 7.51 g（前のバッチの残留物））をMeOHでトリチュレートし、濾過した。得られた固体にEtOHを加え、溶媒を減圧下で蒸発させて、標記化合物（62.7 g、86％）を無色の固体として与えた。MS（ESI）： $m/z$  380.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  3.39 - 3.49（m, 2H）, 3.51 - 3.61（m, 1H）, 3.70 - 3.80（m, 1H）, 3.82 - 3.91（m, 1H）, 4.80 - 4.90（m, 1H）, 5.21 - 5.29（m, 1H）, 7.26 - 7.32（m, 2H）, 7.43 - 7.48（m, 1H）, 7.49 - 7.54（m, 1H）, 7.71（br s, 1H）, 7.77 - 7.83（m, 1H）, 7.85 - 7.92（m, 1H）, 8.32 - 8.41（m, 1H）, 10.37（br s, 1H）.

30

【0192】

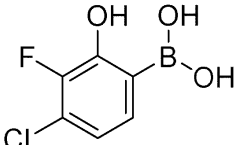
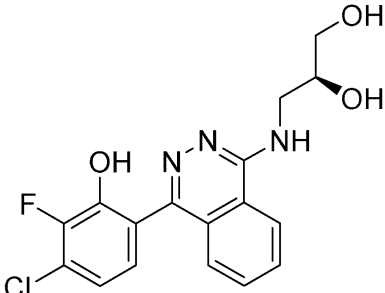
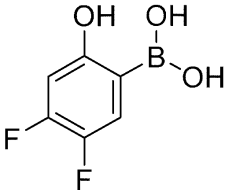
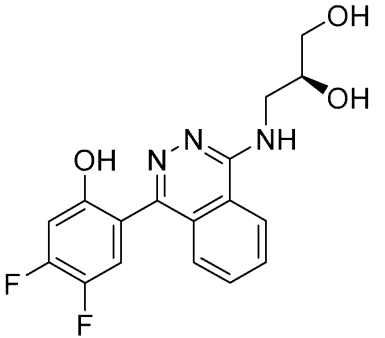
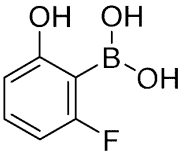
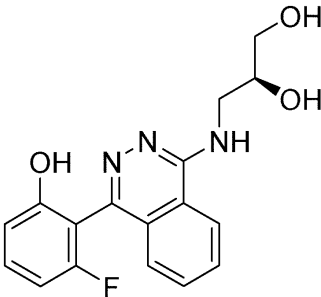
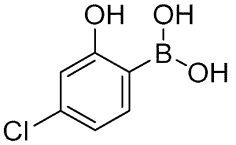
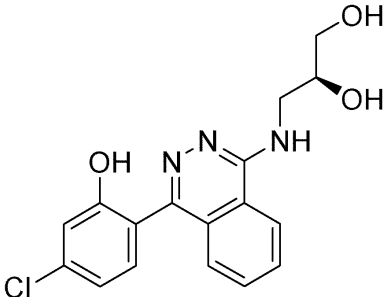
下記の表１の実施例２～１１は、実施例１の手順と同様に下記の特定のボロン酸を用いて、中間体１７から合成した。実施例１２は、実施例１の調製と同様に中間体１７のＲ－エナンチオマーを用いて合成した。

40

50

【表 1】

表 1

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                 | ボロン酸                                                                                | 生成物                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2         | (2S)-3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール |    |    |
| 3         | (2S)-3-[[4-(4,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール    |    |   |
| 4         | (2S)-3-[[4-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール       |  |  |
| 5         | (2S)-3-[[4-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール        |  |  |

10

20

30

40

50

|    |                                                                           |        |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------|--|
| 6  | (2S)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール       |        |  |
| 7  | (2S)-3-[[4-[2-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール | 中間体 10 |  |
| 8  | (2S)-3-[[4-(2,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール           |        |  |
| 9  | (2S)-3-[[4-(4-クロロ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール        | 中間体 11 |  |
| 10 | (2S)-3-[[4-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-フェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール               |        |  |

10

20

30

40

50

|    |                                                                    |  |  |
|----|--------------------------------------------------------------------|--|--|
| 11 | (2S)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール         |  |  |
| 12 | (2R)-3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール |  |  |

10

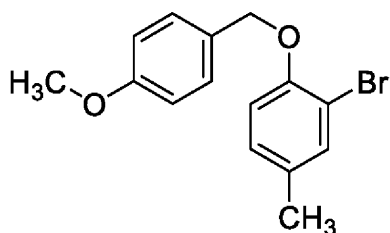
20

## 【0193】

## 実施例13:

工程1: 中間体19: 2-ブロモ-1-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-メチルベンゼン

## 【化49】



30

DMF (9 mL) 中の2-ブロモ-4-メチルフェノール (1.0 g、5.3 mmol) と  $K_2CO_3$  (2.2 g、16 mmol) の懸濁液に、PMBCl (1.0 g、6.4 mmol) を室温に加え、混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を  $H_2O$  に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を  $H_2O$  により洗浄し、そして減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (通常のシリカ (Normal silica) ; ヘキサン / EtOAc = 95 / 5 - 80 / 20) により精製して、標記化合物 (1.7 g、定量) を無色の油状物として与えた。MS (ESI) : 検出されず。

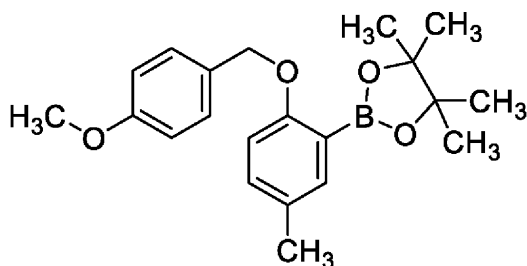
40

## 【0194】

工程2: 中間体20: 2-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-5-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

## 【化 5 0】



1, 4-ジオキサン (14 mL) 中の中間体 19 (1.7 g、5.5 mmol)、NaOAc (1.1 g、11 mmol) 及びビス (ピナコラート (pinacolate)) ジボロン (1.7 g、6.7 mmol) の懸濁液に、PdCl<sub>2</sub> (dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.45 g、0.55 mmol) を加え、混合物を 100 °C に加熱し、4 時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O に注ぎ、Celite (登録商標) で濾過した。溶媒を EtOAc で抽出し、減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; ヘキサン / EtOAc = 100 / 0-80 / 20) により精製して、標記化合物 (1.73 g、88%) を黄色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z 355.0 [M+H]<sup>+</sup>。

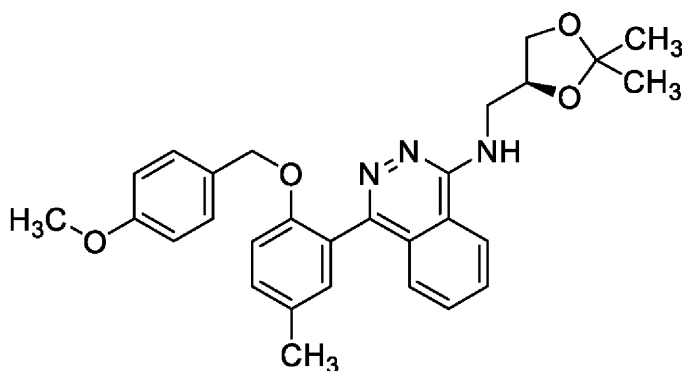
10

## 【0195】

工程 3: 中間体 21: N-[[ (4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル]-4-[2-[(4-メトキシフェニル) メトキシ]-5-メチルフェニル] フタラジン-1-アミン

20

## 【化 5 1】



30

## 【0196】

1, 4-ジオキサン (2.6 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中の中間体 20 (271 mg、0.766 mmol)、中間体 17 (150 mg、0.511 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (162 mg、1.53 mmol) の懸濁液に、SPhos Pd G3 (40 mg、0.051 mmol) を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、120 °C で 1 時間加熱した。反応混合物をブラインに注ぎ、CHCl<sub>3</sub> で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 100 / 0-93 / 7) により精製した。収集した画分を、フラッシュクロマトグラフィー (NHシリカ; CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 100 / 0-90 / 10) により更に精製して、標記化合物 (182 mg、73%) を黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI): m/z 484.4 [M-H]<sup>-</sup>。

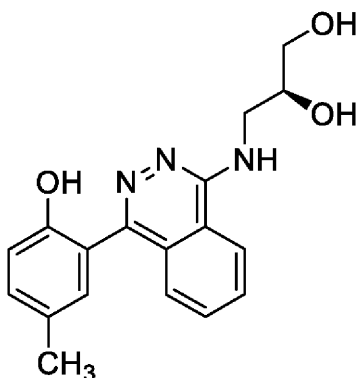
40

## 【0197】

工程 4: 実施例 13: (2S)-3-[[4-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル) フタラジン-1-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール

50

## 【化 5 2】



10

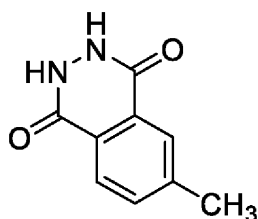
MeOH (1 mL) 中の中間体 21 (180 mg) の懸濁液に、1,4-ジオキサン (1 mL) 中の 2 M HCl を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; 100 / 0 - 85 / 15) 及び移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中の 20 ~ 50 % MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (55 mg、46 %) を微黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI): m/z 326.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27 (s, 3H), 3.39 - 3.47 (m, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 1H), 4.84 - 4.91 (m, 1H), 5.30 - 5.38 (m, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 1H), 6.95 - 7.16 (m, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.75 - 7.90 (m, 2H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 9.30 - 9.45 (m, 1H).

20

## 【0198】

## 実施例 14 及び実施例 15:

工程 1: 中間体 22: 6-メチル-2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオン  
【化 5 3】



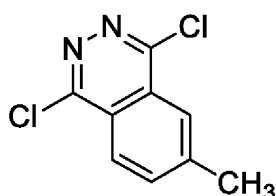
30

AcOH (15 mL) 中の 5-メチルイソベンゾフラン-1,3-ジオン (5.0 g、31 mmol) の溶液に、ヒドラジン-水和物 (4.9 mL、0.10 mol) を室温で加え、混合物を室温で 16 時間攪拌し、110 °C に加熱した。1 時間後、混合物を室温に冷やし、混合物に IPE 及び EtOH を加えた。沈殿物を濾過し、H<sub>2</sub>O に注いだ。沈殿物を濾過し、乾燥して、標記化合物 (4.97 g、91 %) を無色の粉末として与えた。MS (ESI): m/z 177.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0199】

工程 2: 中間体 23: 1,4-ジクロロ-6-メチルフタラジン  
【化 5 4】



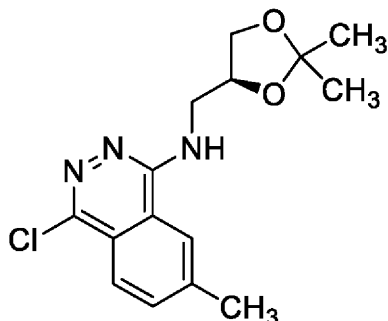
トルエン (1.0 mL) 及びピリジン (4.5 mL) 中の中間体 22 (4.97 g、2

50

8.2 mmol) の溶液に、三塩化ホスホリル (13.2 mL) を室温に加え、混合物を 100 °C で 2 時間撹拌した。混合物を室温に冷やし、減圧下で蒸発させた。粗混合物を 0 °C で H<sub>2</sub>O に注ぎ、室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、乾燥して、標記化合物 (5.10 g、83 %) を微黄色の粉末として与えた。MS (ESI) : m/z 213.1 / 215.1 [M+H]<sup>+</sup>。

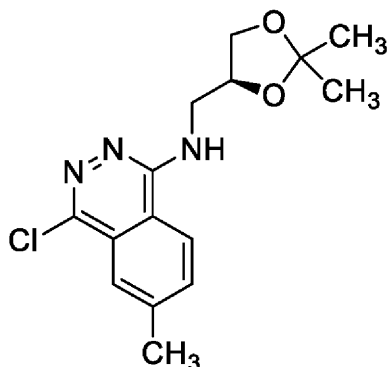
【0200】

工程 3 : 中間体 24 : 4-クロロ-N-[[ (4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]-7-メチルフタラジン-1-アミン  
【化55】



10

及び中間体 25 : 4-クロロ-N-[[ (4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル]-6-メチルフタラジン-1-アミン  
【化56】



20

30

無水 NMP (10 mL) 中の中間体 23 (2.10 g、9.86 mmol) の溶液に、DIPEA (4.11 mL、29.6 mmol) 及び (S)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタンアミン (1.40 g、10.7 mmol) を室温に加え、混合物を 100 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O に注いだ。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc = 100/0-20/80) により精製して、中間体 22 及び 23 の 1 : 1 混合物 (0.898 g、30 %) を微黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI) : m/z 308.1 / 310.1 [M+H]<sup>+</sup>。

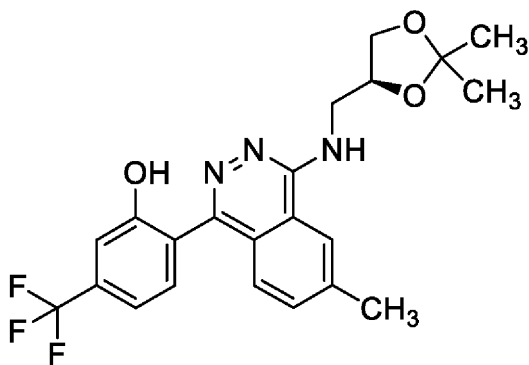
【0201】

工程 4 : 中間体 26 : 2-[4-[[ (4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルアミノ]-6-メチルフタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

40

50

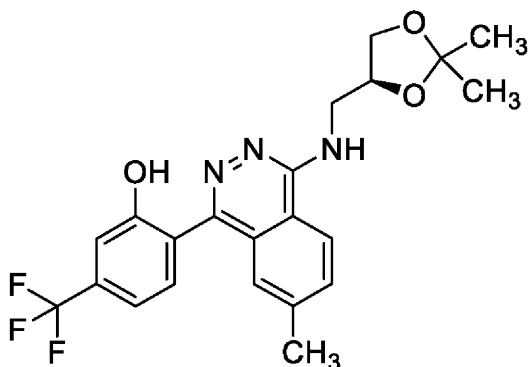
【化 5 7】



10

及び中間体 27： 2-[[4-[[[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルアミノ]-7-メチル-フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]

【化 5 8】



20

1,4-ジオキサン (3.2 mL) 及び  $H_2O$  (1 mL) 中の中間体 24 と中間体 25 の 1:1 混合物 (400 mg、1.30 mmol)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (401 mg、1.95 mmol) 及び  $Na_2CO_3$  (413 mg、3.90 mmol) の懸濁液に、SPhos Pd G3 (101 mg、0.130 mmol) を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、 $120^\circ C$  で 30 分間加熱した。反応混合物を  $H_2O$  に注ぎ、 $CHCl_3$  で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、 $CHCl_3/MeOH=100/0-95/5$ ) により精製した。収集した画分を、カラムクロマトグラフィー (NHシリカ、 $CHCl_3/MeOH=100/0-95/5$ ) により更に精製して、標記化合物 (180 mg、32%) を黄色のアモルファスとして与えた。単離した物質は、1:1 の 6-メチル/7-メチル比を有していた。MS (ESI):  $m/z$  434.2  $[M+H]^+$  [0202]

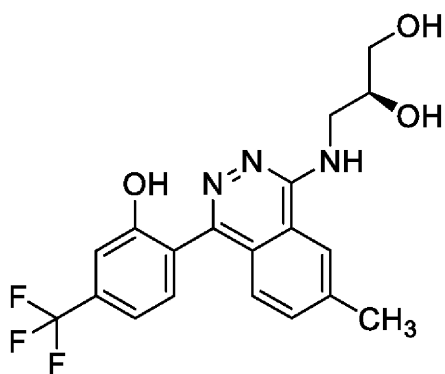
30

工程 5： 実施例 14： (2S)-3-[[4-[[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-フタラジン-1-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール

40

50

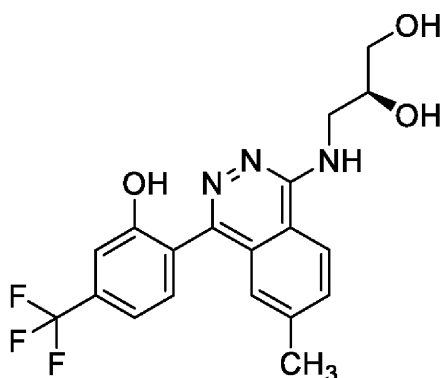
【化 5 9】



10

及び実施例 15： (2S) - 3 - [ [ 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 6 - メチル - フタラジン - 1 - イル ] アミノ ] プロパン - 1 , 2 - ジオール

【化 6 0】



20

MeOH (1 mL) 中の中間体 26 と中間体 27 の 1 : 1 混合物 (179 mg、0.41 mmol) の懸濁液に、1, 4 - ジオキサン中の 2 M HCl (4 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (通常のシリカ; CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 100 / 0 - 80 / 20) により精製して、実施例 14 (24 mg、15%) を微黄色のアモルファスとして、及び実施例 15 (64 mg、39%) を微黄色のアモルファスとして与えた。

30

実施例 14： <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (s, 3H), 3.38 - 3.78 (m, 4H), 3.85 - 3.93 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.80 - 7.91 (m, 1H), 8.45 - 8.60 (m, 1H). MS (ESI) : m/z 394.1 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 15： <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (s, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 2H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 3.72 - 3.81 (m, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 8.60 - 8.67 (m, 1H). MS (ESI) : m/z 394.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

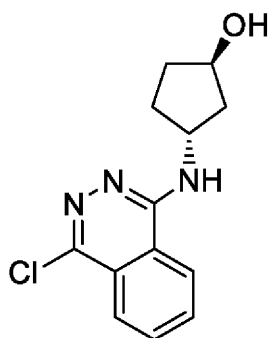
【0203】

実施例 16

工程 1： 中間体 28： (1R, 3R) - 3 - [ (4 - クロロフタラジン - 1 - イル) アミノ ] シクロペンタノール

50

## 【化 6 1】



10

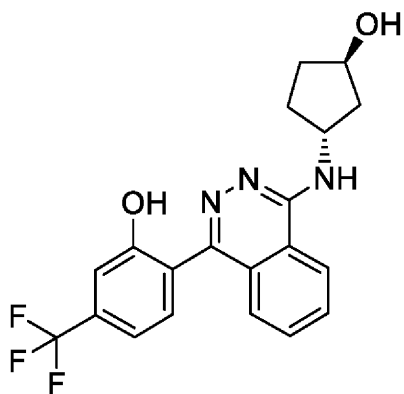
NMP (9 mL) 中の 1, 4-ジクロロフタラジン (1.40 g、7.0 mmol) の溶液に、(1R, 3R)-3-アミノシクロペンタノール；塩酸塩 (0.97 g、7.0 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (6.1 mL、35 mmol、5.0 当量) を室温で加え、反応混合物を 110℃ で 22 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、そして CHCl<sub>3</sub> で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗物質を与えた。粗化合物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100:0-90:10) により精製して、標記化合物 (1.37 g、74%) を褐色の粉末として与えた。MS (ESI): m/z 264.1/266.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 - 1.54 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.34 - 2.42 (m, 1H), 2.48 - 2.58 (m, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 4.83 - 4.92 (m, 1H), 5.00 - 5.07 (m, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 8.17 - 8.20 (m, 1H).

20

## 【0204】

工程 2: 実施例 16: 2-[4-[(1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

## 【化 6 2】



30

DME (5.0 mL) 中の中間体 28 (400 mg、27.0 mmol、1.1 当量) 及び [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (310 mg、1.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (124 mg、0.15 mmol、0.1 当量) 及び 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2.3 mL、3.0 当量) を室温で加えた。混合物を 85℃ で加熱し、5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O を加え、次に混合物を CHCl<sub>3</sub> で抽出した (3 回)。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (NHシリカ、CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100:0-80:20) により精製した。収集した画分を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100:0-90:10) により更に精製して、標記化合物 (217 mg、37%) を黄色の粉末として与えた。MS (ESI): m/z 390.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.

40

50

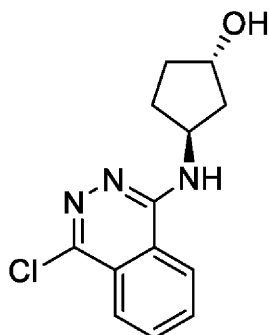
5.1 - 1.68 (m, 2H), 1.80 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.77 - 4.88 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.0 - 10.6 (m, 1H).

【0205】

#### 実施例 17

工程 1： 中間体 29： (1S, 3S) - 3 - [(4-クロロフタラジーン-1-イル)アミノ] シクロペンタノール

【化 63】



10

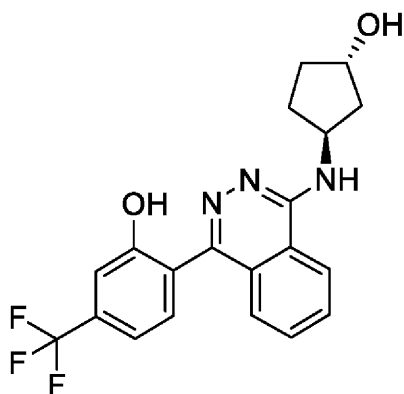
標記化合物を、出発物質である (1S, 3S) - 3 - アミノシクロペンタノール塩酸塩を用いて、中間体 28 と同じ手順を使用して調製した。化合物を褐色の固体として単離した。MS (ESI) :  $m/z$  264.1 / 266.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 - 1.54 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.34 - 2.42 (m, 1H), 2.48 - 2.58 (m, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 4.83 - 4.92 (m, 1H), 5.00 - 5.07 (m, 1H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 8.17 - 8.20 (m, 1H).

20

【0206】

工程 2： 実施例 17： 2 - [4 - [(1S, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル]アミノ] フタラジーン-1-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

【化 64】



30

標記化合物を、出発物質として中間体 29 を用いて、実施例 16 と同じ手順を使用して調製した。化合物を褐色の固体として単離した。

MS (ESI) :  $m/z$  390.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.50 - 1.69 (m, 2H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.77 - 4.88 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.0 - 10.6 (m, 1H).

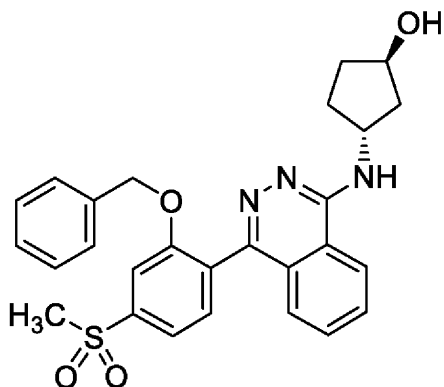
40

【0207】

#### 実施例 18

50

工程 1： 中間体 30： (1R, 3R) - 3 - [ [ 4 - ( 2 - ベンジルオキシ - 4 - メチルスルホニル - フェニル ) フタラジン - 1 - イル ] アミノ ] シクロペンタノール  
【化 6 5】



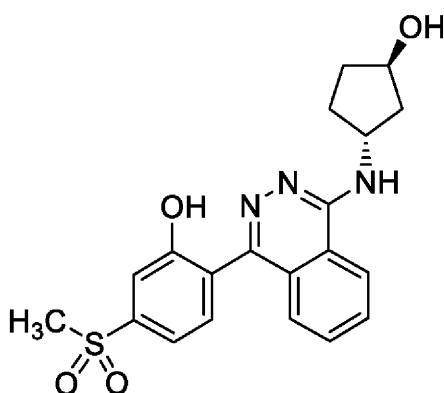
10

DME (0.5 mL) 中の中間体 28 (70 mg、0.265 mmol、1.0 当量) 及び中間体 15 (104 mg、0.268 mmol、1.0 当量) の溶液に、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mg、0.0265 mmol、0.1 当量) 及び 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.8 mL、3.0 当量) を室温で加えた。混合物を 90 °C で加熱し、3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O を加え、次に混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / MeOH = 100 : 0 - 93 : 7) により精製して、標記化合物 (34.3 mg、26%) を橙色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z 490.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.83 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 2.12 - 2.15 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.51 - 4.58 (m, 1H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 5.05 - 5.18 (m, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 2H).  
【0208】

20

工程 2： 実施例 18： 2 - [ 4 - [ [ (1R, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル ] アミノ ] フタラジン - 1 - イル ] - 5 - メチルスルホニル - フェノール  
【化 6 6】

30



40

EtOH (2 mL) 中の中間体 30 (34.3 mg、0.070 mmol、1.0 当量) の溶液に、窒素雰囲気下で Pd/C (26.0 mg、5% 湿潤) を加えた。次に、窒素を 1 atm の水素に置き換え、反応混合物を室温で 7 時間撹拌した。混合物を Celite (登録商標) パッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を、移動相として EtOAc 中 5 ~ 10% MeOH の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (24.7 mg、88%) を帯黄色の粉末として与えた。MS (ESI) : m/z 400.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50 - 1.69 (m, 2H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m,

50

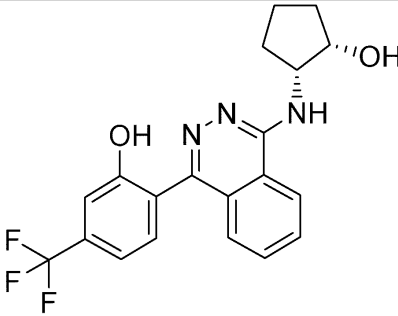
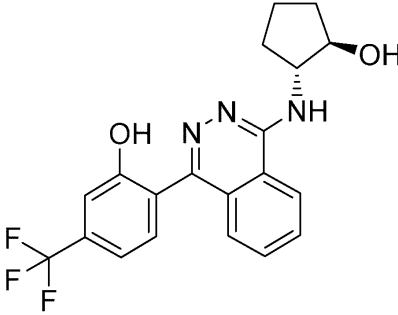
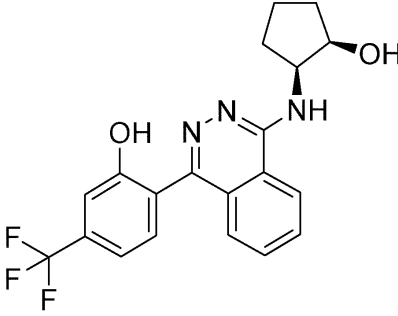
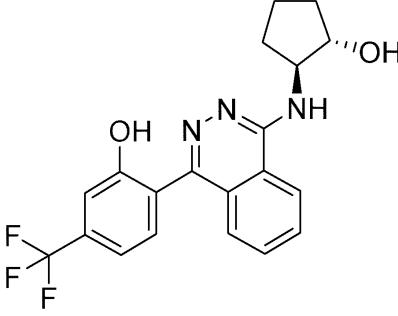
1H), 3.26 (s, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.78 - 4.90 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.77 (td, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.2 - 10.7 (m, 1H).

【0209】

表2の実施例19～37はすべて、適切なアミノアルコールを用いて、実施例17の手順と同様にして調製した。

【表2】

表2

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                 | 生成物                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 19        | 2-[4-[[ (1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    |
| 20        | 2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |   |
| 21        | 2-[4-[[ (1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  |
| 22        | 2-[4-[[ (1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  |

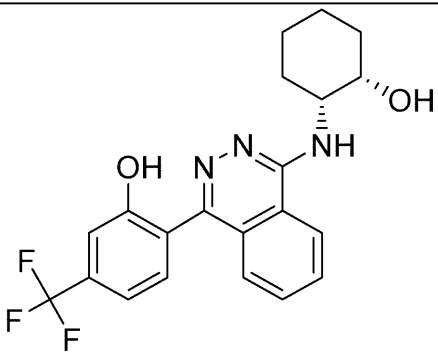
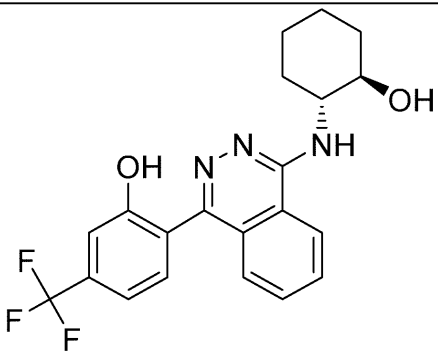
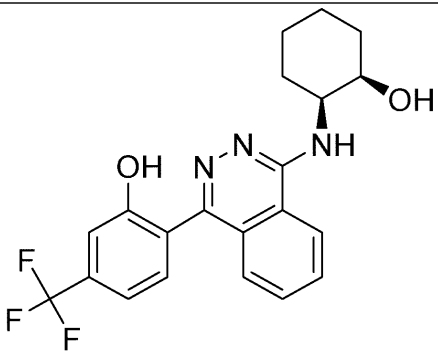
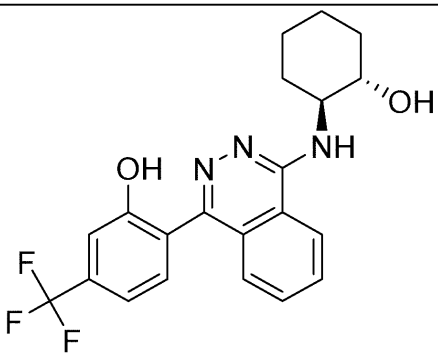
10

20

30

40

50

|    |                                                                    |                                                                                      |    |
|----|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 23 | 2-[4-[[ (1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    | 10 |
| 24 | 2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    | 20 |
| 25 | 2-[4-[[ (1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |   | 30 |
| 26 | 2-[4-[[ (1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  | 40 |

|    |                                                                                                             |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 27 | rac-(1R, 2R)-2-[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]シクロヘプタノール                                       |  |
| 28 | rel-2-(4-(((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール<br><br>(未知の絶対配置である実施例 29 と反対のエナンチオマー) |  |
| 29 | rel-2-(4-(((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール<br><br>(未知の絶対配置である実施例 28 と反対のエナンチオマー) |  |
| 30 | 2-[4-[[ (1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール                                          |  |

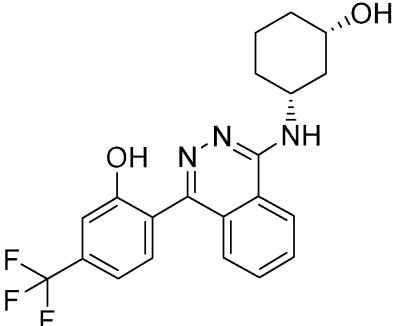
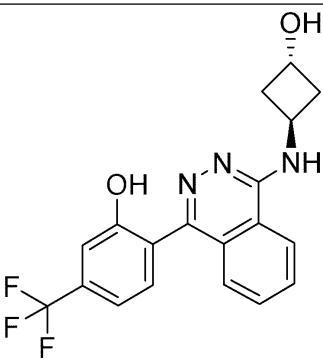
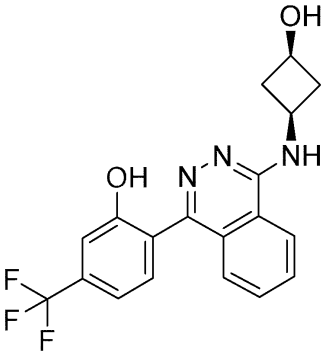
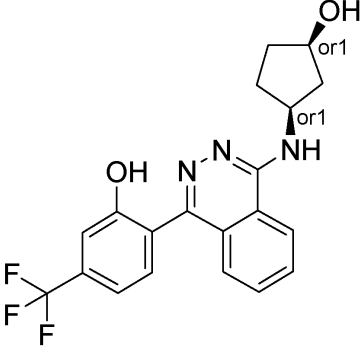
10

20

30

40

50

|    |                                                                                                              |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 | 2-[4-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール                                             |    |
| 32 | 2-(4-(((1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール                                             |    |
| 33 | 2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール                                             |   |
| 34 | rel-2-(4-(((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール<br><br>(未知の絶対配置である実施例 3 5 と反対のエナンチオマー) |  |

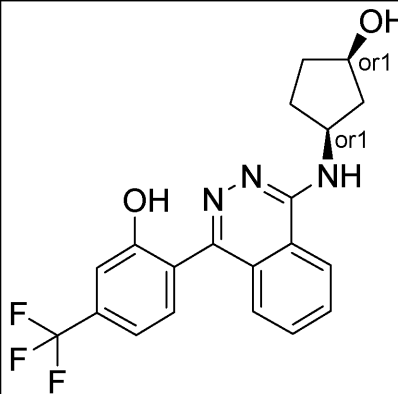
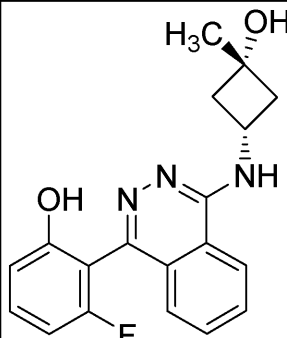
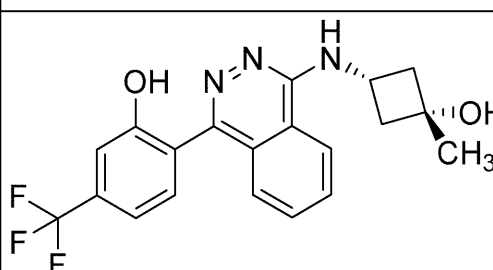
10

20

30

40

50

|    |                                                                                                              |                                                                                     |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 35 | rel-2-(4-(((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール<br><br>(未知の絶対配置である実施例 3 4 と反対のエナンチオマー) |   | 10 |
| 36 | 3-フルオロ-2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)フタラジン-1-イル)フェノール                                              |   | 20 |
| 37 | 2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール                                       |  | 30 |

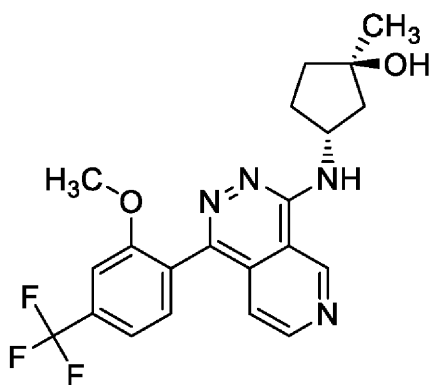
30

## 【0210】

## 実施例 3 8

工程 1： 中間体 3 1： (1R, 3R) - 3 - [ [ 1 - [ 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 4 - イル ] アミノ ] - 1 - メチル - シクロペンタノール

## 【化 6 7】



40

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中の中間体 5 (149.8 mg、0.70 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL、13.1 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 40 分間攪拌し、反応混合物を濃縮した。残留物をトルエンと共沸した。MeCN 中の残留物の溶液 (1.

50

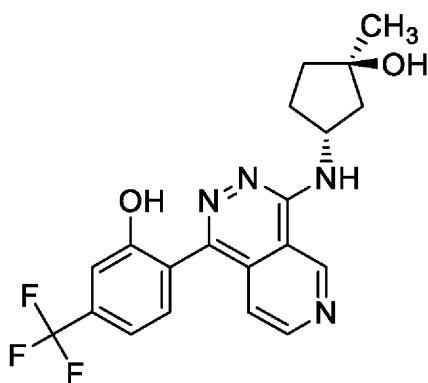
2 mL) に、TEA (0.49 mL、3.50 mmol) を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物に中間体1 (199.3 mg、0.59 mmol) を加え、バイアルを密封した。反応物をマイクロ波反応器中、130℃で2.5時加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を移動相としてEtOAc中0~10% MeOHの勾配を用いるNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (195 mg、74%) を褐色の粉末として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> : 419.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 3H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 2.52 - 2.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.99 - 5.15 (m, 1H), 5.50 (br d, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.32 (s, 1H).

10

【0211】

工程2： 実施例38： 2-[4-[[ (1R, 3R) -3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール

【化68】



20

2, 4, 6-トリメチルピリジン (5 mL) 中の中間体31 (195 mg、0.44 mmol) の溶液に、LiI (626.9 mg、4.68 mmol) を室温で加えた。混合物を、暗所で160℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてEtOAc中10~30% MeOHの勾配を用いるNHカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色のガム状物を与えた。残留物を、移動相としてEtOAc中0~20% MeOHの勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (102.6 mg、56%) を黄色の粉末として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> : 405.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (s, 3H), 1.64 - 1.86 (m, 4H), 2.22 (dd, 1H), 2.28 - 2.41 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.86 - 5.01 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.78 (d, 1H), 10.44 (br s, 1H).

30

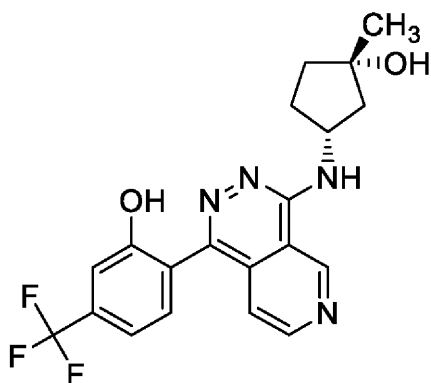
【0212】

実施例39： 2-[4-[[ (1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロペンチル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール

40

50

## 【化 6 9】



10

標記化合物を、中間体 5 の代わりに中間体 4 を用いて実施例 38 と同様に調製した。MS (ESI) :  $m/z$   $[M+H]^+$  405.2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (s, 3H), 1.51 - 1.67 (m, 1H), 1.74 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.08 (m, 1H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 4.59 - 4.80 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.90 (br d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

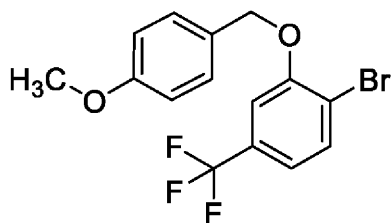
## 【0213】

## 実施例 40

工程 1 : 中間体 32 : 1-ブromo-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

## 【化 7 0】



2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェノール (3.0 g、12.45 mmol) 及び 1-(ブromoメチル)-4-メトキシベンゼン (2.53 g、12.57 mmol) を、MeCN (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.892 g、13.69 mmol) を一度に加えた (発熱がないか又は非常に弱い発熱)。反応混合物は黄色に変化する。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応は、NMR によると 16 時間後に完了した。水及び EtOAc を加え、相を分離した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、そして蒸発させた。これが、IPA から結晶化しなかった微橙色の油状物を与えた (約 15 mL)。代わりに油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として ヘプタン / EtOAc : 20 / 1) により精製して、標記化合物 3.58 g (80%) を無色の油状物として生成し、それを静置して結晶化した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.76 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H).

30

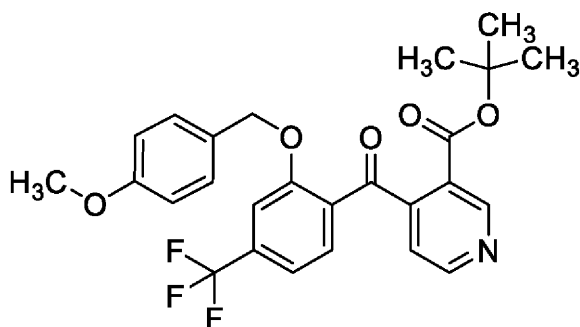
40

## 【0214】

工程 2 : 中間体 33 : tert-ブチル 4-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピリジン-3-カルボキシレート

50

## 【化 7 1】



10

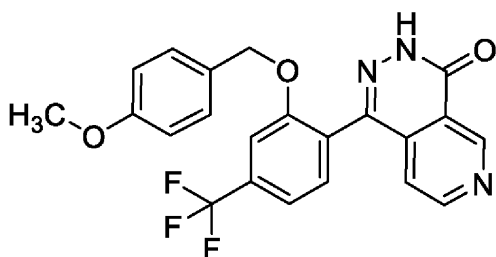
中間体 8 (7.0 g、29.6 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。別のフラスコ中で、中間体 32 (10.7 g、29.6 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、*n*-BuLi (19.4 mL、31.1 mmol、ヘキサン中 1.6 M) を  $-78^{\circ}\text{C}$  で加えた。淡黄色の溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 15 秒間攪拌した後、最初の溶液にカニユールを介して滴下した。反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分間攪拌し、次に AcOH (水 100 mL 中 1.9 mL) を加え、続いて EtOAc を加えた。反応混合物を室温にし、2 相を分離した。有機抽出物を水で洗浄し、蒸発させて、標記化合物 (14.4 g、定量) を橙色の油状物として与えた。更に精製することなく次の工程に用いた。MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  488.3。

20

## 【0215】

工程 3: 中間体 34: 1-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3H-ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-オン

## 【化 7 2】



30

中間体 33 (41.4 g、84.9 mmol) を THF (300 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (21.1 mL、340 mmol、水中 50%) を加え、反応混合物を  $60^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、混合物を室温で攪拌した後、水 (600 mL) に注いだ。固体を濾別し、水及び MTBE で洗浄した。生成物を、還流している EtOAc (1 L) でスラリー化した。室温に冷やし、濾過して、標記化合物 (17.3 g、48%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  428.2。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.68 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 13.23 (s, 1H)。

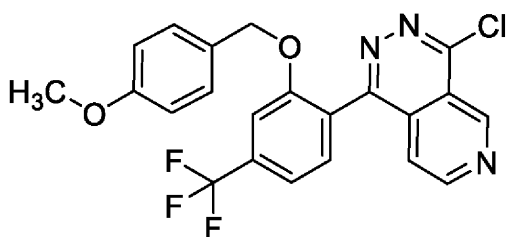
40

## 【0216】

工程 4: 中間体 35: 4-クロロ-1-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリダジン

50

【化 7 3】

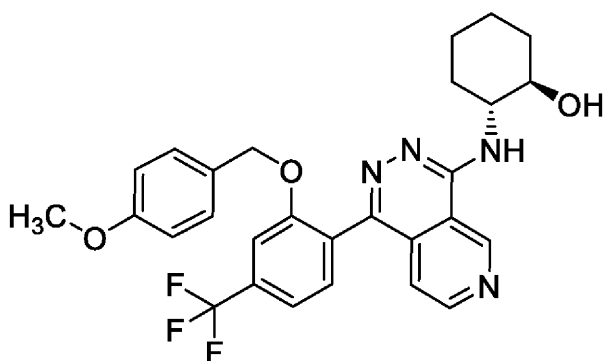


中間体 3 4 (6.0 g、14.0 mmol) を、1, 4-ジオキサン (55 mL) 中でスラリー化した。ピリジン (9.9 mL、122 mmol) 及び三塩化ホスホリル (4.6 mL、48.9 mmol) を加え、反応物を 60℃で 19 時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、次にクエン酸三ナトリウム (180 mL、水溶液、1 M) に加えた。沈殿した生成物を濾別し、水 (2×50 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、黄褐色の固体を与えた。粗生成物を MeCN (80 mL) 中でスラリー化し、溶解するまで 80℃に加熱した。混合物を室温に冷やし、形成された沈殿物を濾別し、MeCN (2×15 mL) で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (2.57 g、41%) を黄褐色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 446.3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.66 (s, 3 H), 5.15 (s, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 9.10 (d, 1H), 9.69 - 9.82 (m, 1H).

【0217】

工程 5： 中間体 3 6： (1R, 2R) - 2 - [ [1 - [2 - [(4-メトキシフェニル)メトキシ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリド [3, 4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール

【化 7 4】

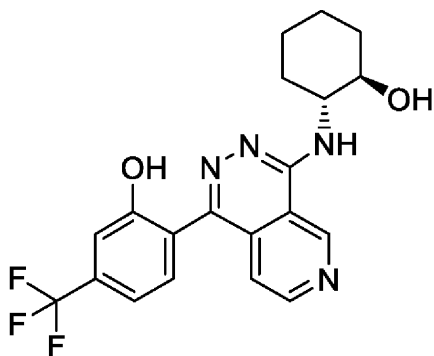


中間体 3 5 (2.6 g、5.7 mmol)、(1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキサノール (1.1 g、9.2 mmol) 及び NaHCO<sub>3</sub> (2.4 g、28.7 mmol) を、IPA (22 mL) に混合し、80℃で 3 日間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、室温に 2 時間攪拌した。固体を濾別し、水で洗浄し、減圧下、40℃で乾燥して、標記化合物 (2.9 g、96%) を黄褐色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 535.6。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (s, 4 H), 1.69 (d, 2H), 1.97 (d, 1H), 2.12 (s, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.76 (s, 1H).

【0218】

工程 6： 実施例 40： 2 - (4 - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d]ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール

【化 7 5】



10

中間体 3 6 (2.9 g、5.5 mmol) を無水 E t O H (99.5%、7 mL) でスラリー化し、H C l (1, 4-ジオキサン中 4 M、20.7 mL、82.9 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を E t<sub>2</sub>O (150 mL) に攪拌しながら滴下して、沈殿物を与え、これを濾別し、E t<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥して、淡黄色の固体 (H C l 塩) を与えた。固体を水 (50 mL) でスラリー化し、飽和水溶液 N a H C O<sub>3</sub> で塩基性にし (p H = 9)、そして D C M : M e O H = 9 : 1 で抽出した (複数回)。合わせた有機抽出物を相分離器で濾過し、蒸発させて、橙色の半固体 1.85 g を与えた。この粗生成物を、M e C N (20 mL) 及び I P A (0.5 mL) に 70 °C で溶解し、室温に冷やし、濾過し、M e C N で洗浄し、減圧下、40 °C で乾燥して、標記化合物 (1.25 g、56%) を黄色の固体として与えた。M S (E S I) : m / z [M + H]<sup>+</sup> 405.3。H R M S (E S I) : m / z [M + H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の計算値 : 405.1538、実測値 : 405.1538。<sup>1</sup>H N M R (500 M H z, D M S O - d<sub>6</sub>) δ 1.25 - 1.41 (m, 4H), 1.72 (d, 2H), 1.99 (d, 1H), 2.13 (s, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

20

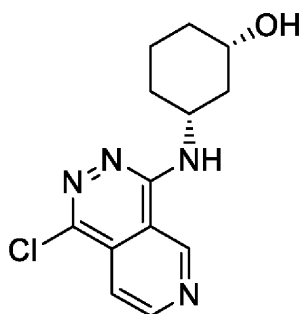
【0 2 1 9】

**実施例 4 1**

工程 1 : 中間体 3 7 : (1 S, 3 R) - 3 - [ (1 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル) アミノ ] シクロヘキサノール

30

【化 7 6】

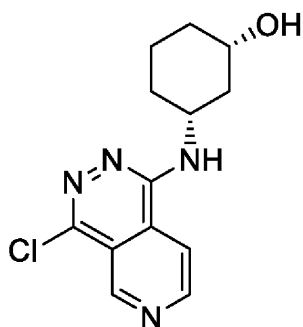


40

及び中間体 3 8 : (1 S, 3 R) - 3 - [ (4 - クロロピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) アミノ ] シクロヘキサノール

50

## 【化 7 7】



10

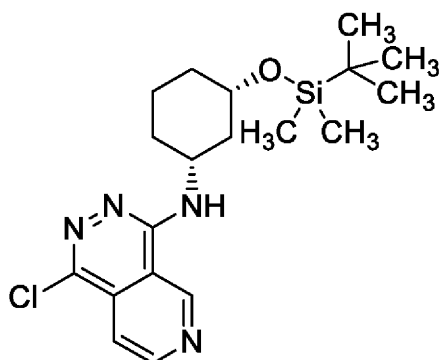
NMP (12 mL、0.5 M) 中の (1S, 3R) - 3 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (0.93 g、6.1 mmol、1.1 当量) の懸濁液に、1, 4 - ジクロロピリド [3, 4 - d] ピリダジン (1.1 g、5.7 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (4.0 mL、23 mmol、4.1 当量) を室温で加えた。混合物を 90 °C に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン / EtOAc = 50 : 50) により精製して、標記化合物混合物 (中間体 37 / 中間体 38 = 7 : 3、2.1 g、89%) を黄色のカラメルとして与えた。MS (ESI) : m/z 279.1 / 281.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.4 - 1.5 (m, 1H), 1.6 - 1.7 (m, 1H), 2.1 - 1.8 (m, 6H), 2.18 (br s, 2H), 4.19 (br s, 1H), 4.5 - 4.6 (m, 0.3H), 4.6 - 4.7 (m, 0.7H), 6.5 - 6.7 (m, 0.3H), 6.9 - 7.1 (m, 0.7H), 7.55 (dd, 0.3H), 7.87 (dd, 0.7H), 8.99 (d, 0.3H), 9.00 (d, 0.7H), 9.28 (d, 0.7H), 9.52 (d, 0.3H).

20

## 【0220】

工程 2 : 中間体 39 : N - [ (1R, 3S) - 3 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシシクロヘキシル] - 1 - クロロ - ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - アミン

## 【化 7 8】

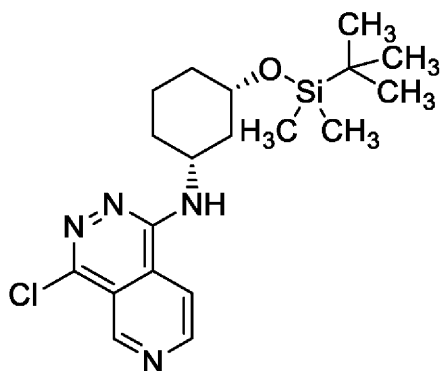


30

及び中間体 40 : N - [ (1R, 3S) - 3 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシシクロヘキシル] - 4 - クロロ - ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - アミン

40

## 【化 7 9】



10

DMF (25 mL) 中の前工程からの中間体 37 と中間体 38 との混合物 (1.7 g、4.1 mmol、1.0 当量) の溶液に、イミダゾール (0.34 g、5.0 mmol、1.2 当量)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.68 mg、4.5 mmol、1.1 当量)、及び DMAP (0.16 mg、1.3 mmol、0.3 当量) を 0℃ で加え、混合物を室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc で抽出した (50 mL、2 回)。有機層を H<sub>2</sub>O (20 mL、3 回) 及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc = 70 : 30) により精製して、中間体 39 (798 mg、50%) を微黄色のアモルファスとして、及び中間体 40 (176 mg、11%) を微黄色の粉末として与えた。

20

中間体 39 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.18 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.4 - 1.5 (m, 1H), 1.6 - 1.8 (m, 3H), 1.8 - 2.0 (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 4.1 - 4.2 (m, 1H), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.24 (s, 1H). MS (ESI) : m/z 393.2 / 395.2 [M+H]<sup>+</sup>.

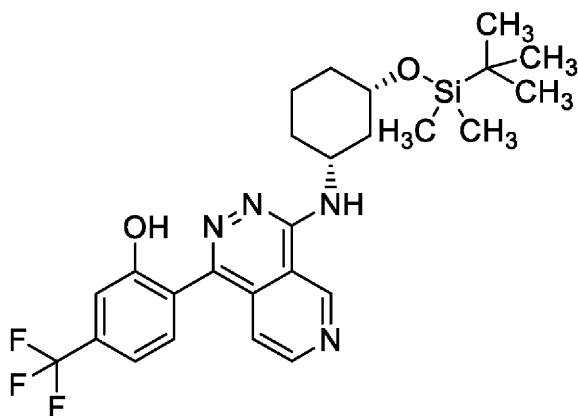
中間体 40 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.16 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.39 - 1.50 (m, 1H), 1.51 - 1.96 (m, 6H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.98 (d, 1H) 9.53 (s, 1H). MS (ESI) : m/z 393.2 / 395.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0221】

工程 3 : 中間体 41 : 2-[4-[[ (1R, 3S) -3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール

## 【化 8 0】



40

1, 4-ジオキサン (4 mL、0.1 M) 中の前工程からの中間体 39 (201 mg、

50

0.51 mmol、1.0 当量)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (131 mg、0.63 mmol、1.2 当量)、及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mg、0.06 mmol、0.1 当量) の溶液に、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.80 mL、1.6 mmol、3.1 当量) を加えた。混合物を 100 °C で加熱し、アルゴン雰囲気下で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O 及び EtOAc で希釈した。有機層を EtOAc (10 mL、2 回) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc = 60 : 40)、次に (NHシリカ、EtOAc/MeOH = 95 : 5) により精製して、標記化合物 (145 mg、52%) を黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI) : m/z 519.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.21 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.4 - 1.6 (m, 2H), 1.6 - 1.8 (m, 3H), 1.9 - 2.1 (m, 3H), 4.27 (d, 1H), 4.80 (td, 1H), 4.80 (td, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.6 - 7.4 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.63 (br s, 1H).

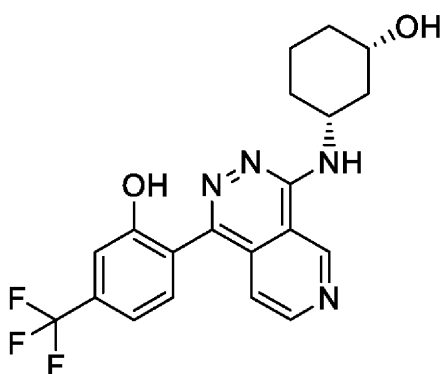
10

【0222】

工程 4 : 実施例 41 : 2-[4-[[ (1R, 3S) -3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール

【化 81】

20



30

THF (3 mL) 中の中間体 41 (140 mg、0.26 mmol、1.0 当量) の溶液に、THF 中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.4 mL、0.40 mmol、1.6 当量) を室温に加えた。混合物を室温で 22 時間撹拌した。得られた混合物に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、EtOAc で抽出した (15 mL、2 回)。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/MeOH = 95 : 5) により精製して、標記化合物 (96 mg、89%) を黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI) : m/z 405.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.5 - 1.6 (m, 1H), 1.7 - 2.1 (m, 6H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 4.2 - 4.3 (m, 1H), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.4 - 11.7 (m, 1H).

40

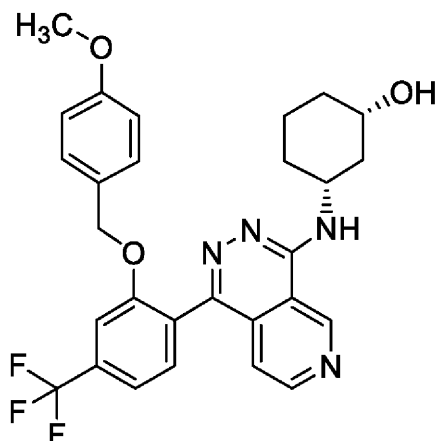
【0223】

実施例 42

工程 1 : 中間体 42 : (1S, 3R) -3-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル) メトキシ] -4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] シクロヘキサノール

50

【化 8 2】



10

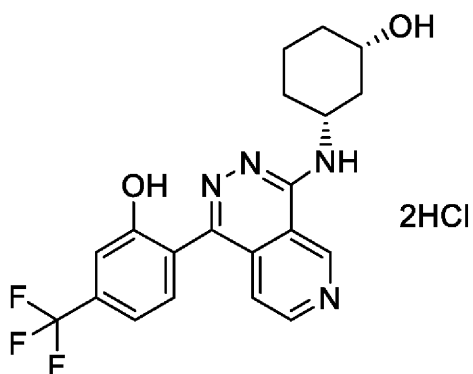
中間体 35 (1.45 g、3.3 mmol)、(1S, 3R)-3-アミノシクロヘキサン-1-オール、HCl (0.54 g、3.6 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.72 g、6.8 mmol) を、スルホラン (14 mL) で混合し、反応物を 120℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やした後、水及び iPrOAc を加え、そして相を分離した。水相を iPrOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を水で 2 回洗浄し、そして蒸発させた。残留物を、移動相として EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.47 g、86%) を微黄色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 525.5。

20

【0224】

工程 2： 実施例 42： 2-(4-( (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール ジヒドロクロリド

【化 8 3】



30

HCl (15 mL、60 mmol、1,4-ジオキサン中 4 M) を、無水 EtOH (3 mL) 中の中間体 42 (1.75 g、3.34 mmol) に加えて、澄明な溶液を与えた。反応物を 40℃ で 15 分間、次に室温に撹拌した。反応混合物を Et<sub>2</sub>O (100 mL) に滴下し、固体を濾別し、そして Et<sub>2</sub>O で洗浄した。固体を EtOH に再溶解し、EtOAc を加えて生成物を沈殿した。固体を濾過し、EtOAc で 2 回に分けて洗浄し、乾燥して、黄色の固体を与えた。固体を MeCN/水に更に溶解し、凍結乾燥させて、標記化合物を与えた (1.45 g、91%)。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.3。HRMS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の計算値 : 405.1536、実測値 : 405.1534。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.38 (q, 1H), 1.46 - 1.63 (m, 2H), 1.80 (dt, 1H), 1.87 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 3.57 (ddd, 1H), 4.15 (dt, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.24 (s, 1H)。

40

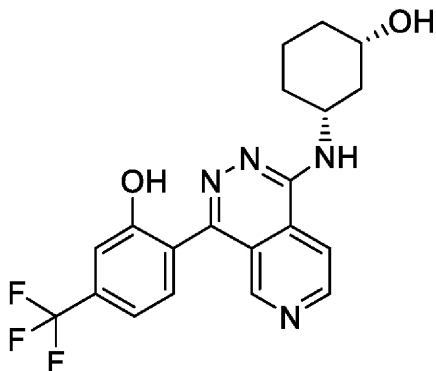
50

), 11.02 (s, 1H).

【0225】

実施例43： 2-[1-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

【化84】



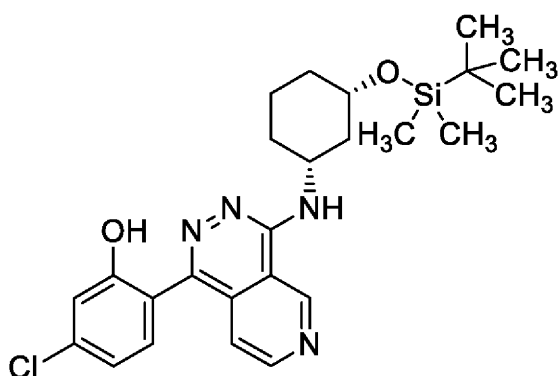
標記化合物を、中間体39の代わりに中間体40を用いて実施例41と同様に調製した。MS (ESI) :  $m/z$  405.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.45 (m, 3H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 3.50 - 3.63 (m, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 1H), 4.65 - 4.75 (m, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 2H), 7.45 - 7.60 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.90 (d, 1H).

【0226】

実施例44

工程1： 中間体43： 2-[4-[[ (1R, 3S)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-クロロフェノール

【化85】

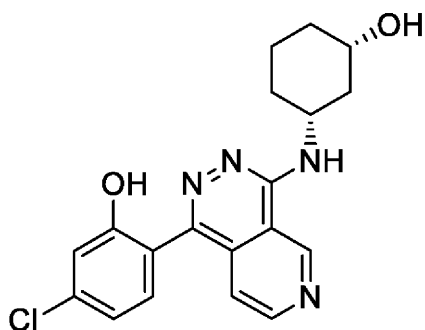


1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の中間体39 (1.1 g、2.8 mmol)、5-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (1.0 g、3.9 mmol)、及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (231 mg、0.283 mmol、0.1当量)の溶液に、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (4.2 mL、8.4 mmol、3.0当量)を加えた。混合物を100℃で加熱し、アルゴン雰囲気下で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oで希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中20~50% EtOAcの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収集した画分を、移動相としてヘキサン中50~100% EtOAcの勾配を用いるNHシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにより更に精製して、標記化合物（774.7 mg、55%）を黄色のアモルファスとして与えた。MS（ESI）： $m/z$   $[M+H]^+$  485.2/487.1。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  0.20（s, 3H），0.24（s, 3H），0.99（s, 9H），1.45 - 1.62（m, 1H），1.63 - 1.83（m, 3H），1.87 - 2.10（m, 4H），4.20 - 4.30（m, 1H），4.72 - 4.83（m, 1H），6.99（dd, 1H），7.18（d, 1H），7.32（br s, 1H），7.50（d, 1H），7.97（dd, 1H），8.96（d, 1H），9.33 - 9.35（m, 1H），11.63（br s, 1H）。【0227】

工程2：実施例44：5-クロロ-2-[4-[[（1R, 3S）-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール【化86】

10



20

THF（3 mL）中の中間体43（174.6 mg、0.35 mmol、1.0当量）の溶液に、THF中の1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液（0.52 mL、0.52 mmol、1.5当量）を室温に加えた。混合物を室温で21時間攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に加え、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてEtOAc 0～5% MeOHの勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（114.5 mg、81%）を黄色のアモルファスとして与えた。MS（ESI）： $m/z$   $[M+H]^+$  371.1/373.1。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  1.08 - 1.21（m, 1H），1.22 - 1.44（m, 3H），1.71 - 1.82（m, 1H），1.82 - 1.93（m, 1H），1.98 - 2.08（m, 1H），2.24 - 2.36（m, 1H），3.50 - 3.63（m, 1H），4.25 - 4.40（m, 1H），6.91（dd, 1H），6.96（d, 1H），7.28（d, 1H），7.30（dd, 1H），7.67（d, 1H），8.82（d, 1H），9.74（d, 1H）。【0228】

30

下記の表3に含まれる実施例は、特定のボロン酸及びボロランを用いて、実施例44の2工程の手順と同様にして合成した。

40

50

【表 3】

表 3

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                                   | ボロン酸 出発物質 | 生成物 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
| 45        | 3-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |           |     |
| 46        | 5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール         |           |     |
| 47        | 3-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール               |           |     |
| 48        | 2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール       |           |     |

10

20

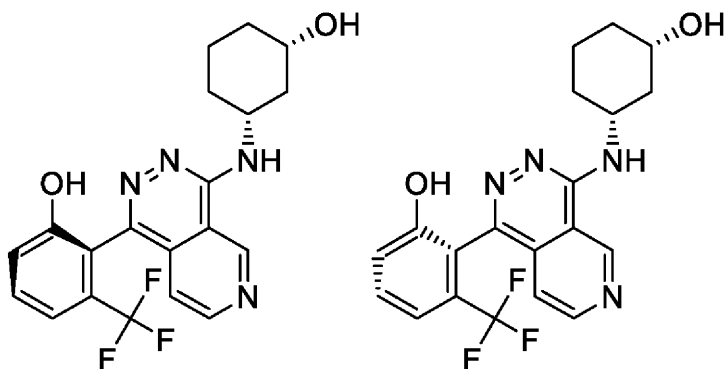
30

40

## 【0229】

実施例 49 及び 実施例 50 : 2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェノールの (R) 及び (S) アトロプ異性体

## 【化 8 7】



10

1, 4-ジオキサン (0.77 mL) 中の中間体 39 (200 mg、0.51 mmol、1.0 当量)、[2-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (125.8 mg、0.61 mmol)、及び SPhos Pd G3 (39.8 mg、0.05 mmol、0.1 当量) の溶液を、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.77 mL、1.5 mmol、3.0 当量) に加え、バイアルを密閉した。反応物をマイクロ波反応器中、150℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O 及び EtOAc で希釈した。有機層を EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0~10% MeOH の勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより、次に移動相として EtOAc 中 MeOH 中 5~20% の勾配を用いる NH カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物の混合物を微黄色の粉末として与えた。残留物を THF (3 mL) に溶解し、混合物に THF 中の 1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (0.6 mL、0.60 mmol) を室温に加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。得られた混合物に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、EtOAc で抽出した (2 回)。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 20~50% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、第1に溶離する化合物 異性体 1 実施例 49 (33.3 mg) をベージュ色の粉末として、第2に溶離する化合物 異性体 2 実施例 50 (30.3 mg) をベージュ色の粉末として与えた。

20

実施例 49: MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.47 (m, 3H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.21 - 2.37 (m, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 1H), 4.24 - 4.39 (m, 1H), 4.74 (br d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.16 (br s, 1H).

30

実施例 50: MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.27 - 1.45 (m, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 3.49 - 3.62 (m, 1H), 4.25 - 4.41 (m, 1H), 4.72 (br d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H).

40

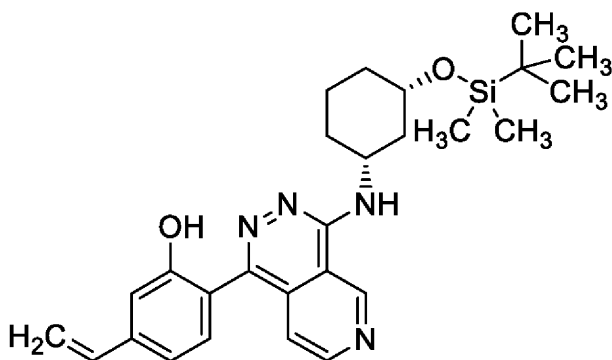
## 【0230】

## 実施例 51

工程 1: 中間体 44: 2-[4-[[(1R, 3S)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-ビニルフェノール

50

## 【化 8 8】



10

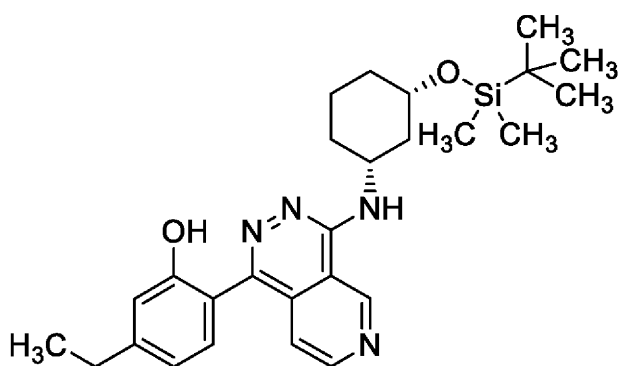
1, 4-ジオキサン (1.2 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の中間体 43 (185.2 mg、0.37 mmol) の溶液に、 $K_3PO_4$  (477.2 mg、2.2 mmol)、カリウム ; トリフルオロ (ビニル) ボラマイド (149.6 mg、1.1 mmol) 及び Xphos Pd G3 (30.0 mg、0.035 mmol) を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、120℃で30分間加熱した。次に、反応物を EtOAc 及び  $H_2O$  で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を飽和  $NaHCO_3$  水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、移動相としてヘキサン中15~70% EtOAc の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (54.3 mg、30%) を褐色の粉末として与えた。MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  477.2.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.20 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.44 - 1.53 (m, 1H), 1.64 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 2.11 (m, 4H), 4.20 - 4.27 (m, 1H), 4.72 - 4.83 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.33 (s, 1H). 【0231】

20

工程 2: 中間体 45: 2-[4-[[ (1R, 3S)-3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-エチルフェノール

30

## 【化 8 9】



40

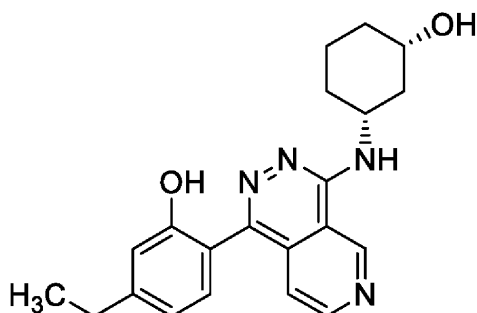
EtOAc (2 mL) 中の中間体 44 (52 mg、0.11 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下で Pd/C (22 mg、10% 湿潤) を加えた。次に、窒素を水素 1 atm により置き換えられ、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) パッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中10~35% EtOAc の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (33.4 mg、66%) を黄色の粉末として与えた。MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  479.2.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.20 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.30 (t, 3H), 1.45 - 1.55 (m, 1H), 1.63 - 1.84 (m, 3H), 1

50

.88 - 2.12 (m, 4H), 2.69 (q, 2H), 4.19 - 4.27 (m, 1H), 4.72 - 4.82 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.33 (d, 1H), 11.26 (br s, 1H).

【0232】

工程3： 実施例51： 5-エチル-2-[4-[[ (1R, 3S) -3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール  
【化90】



10

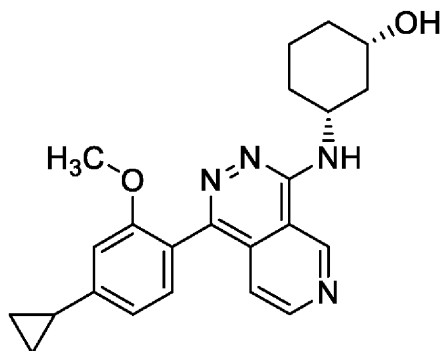
標記化合物を、中間体45を用いて実施例44と同様にして得た。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 365.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 1.47 - 1.76 (m, 3H), 1.79 - 2.04 (m, 4H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.61 - 4.79 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.34 (s, 1H).

20

【0233】

実施例52

工程1： 中間体46： (1S, 3R) -3-[[1-(4-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] シクロヘキサノール  
【化91】



30

標記化合物を、中間体13を用いて実施例44と同様にして得た。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 391.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.76 - 0.83 (m, 2H), 1.00 - 1.08 (m, 2H), 1.42 - 1.81 (m, 4H), 1.82 - 2.03 (m, 3H), 2.17 - 2.33 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.06 - 4.17 (m, 1H), 4.62 - 4.77 (m, 1H), 6.42 - 6.63 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.28 (s, 1H).

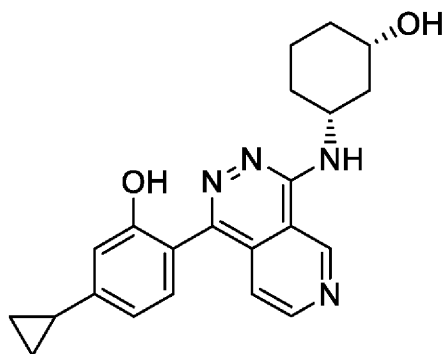
40

【0234】

工程2： 実施例52： 5-シクロプロピル-2-[4-[[ (1R, 3S) -3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] フェノール

50

【化 9 2】



10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中の中間体 46 (200 mg、0.45 mmol) の溶液に、BBr<sub>3</sub> (3.0 mL、3.0 mmol、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 1 M) を -78℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、CHCl<sub>3</sub>-MeOH で抽出した (3 回)。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相として CHCl<sub>3</sub> 中 0~10% MeOH の勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色のガム状物を与えた。残留物を、移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 30~60% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (98.7 mg、50%) を橙色の粉末として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 377.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.65 - 0.74 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 1.08 - 1.21 (m, 1H), 1.23 - 1.45 (m, 3H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.03 (br d, 1H), 2.21 - 2.36 (m, 1H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 4.21 - 4.42 (m, 1H), 4.72 (br d, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.66 (br s, 1H), 9.73 (d, 1H).

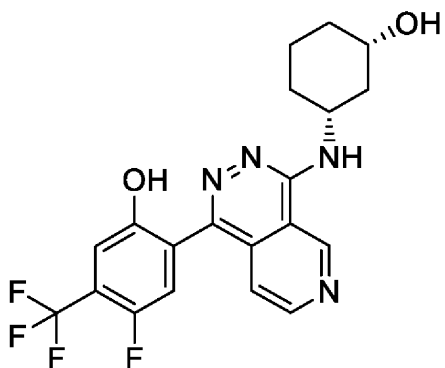
20

【0235】

実施例 53: 4-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール

30

【化 9 3】



40

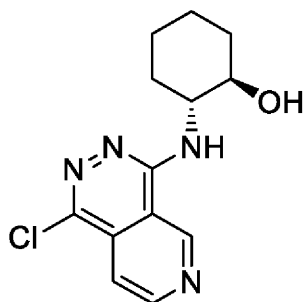
実施例 52 に記載した 2 工程の手順に従って中間体 14 を用いて、標記化合物を得た。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 423.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.23 - 1.45 (m, 3H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 3.50 - 3.65 (m, 1H), 4.27 - 4.40 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.77 (s, 1H).

【0236】

実施例 54

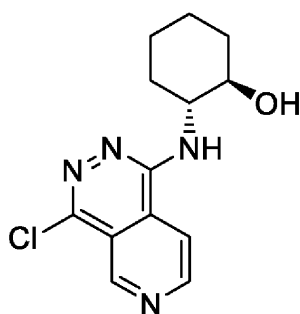
50

工程 1： 中間体 47： (1R, 2R) - 2 - [(1-クロロピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) アミノ] シクロヘキサノール  
【化 9 4】



10

及び中間体 48： (1R, 2R) - 2 - [(4-クロロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) アミノ] シクロヘキサノール  
【化 9 5】



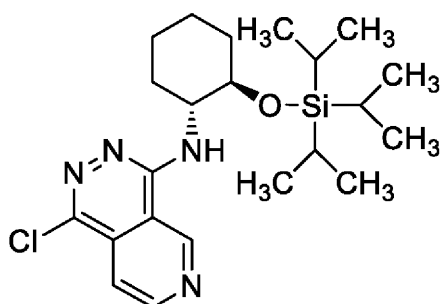
20

MeCN (20 mL、1 M) 中の (1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (3.18 g、21 mmol、1.1 当量) の懸濁液に、1, 4-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリダジン (4.0 g、20 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (10.4 mL、60 mmol、3 当量) を室温で加えた。混合物を 100 °C に加熱し、4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。残留物を、移動相として EtOAc 中 0 ~ 3 % MeOH の勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 47 と中間体 48 の 3 : 1 混合物 (4.2 g、56 %) を微黄色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 279.1 / 281.1。

30

【0237】

工程 2： 中間体 49： 1-クロロ-N-[(1R, 2R) - 2-トリイソプロピルシリルオキシシクロヘキシル]ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-アミン  
【化 9 6】



40

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) 中の前工程からの中間体 47 と中間体 48 の混合物 (3.2 g、11.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、2, 6-ジメチルピリジン (2.7 mL、23 mmol、2 当量)、トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホナート (4.63 mL、17.2 mmol、1.5 当量) を 0 °C で加え、混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、混合物を攪拌した。有機層を分離し、真空下で濃

50

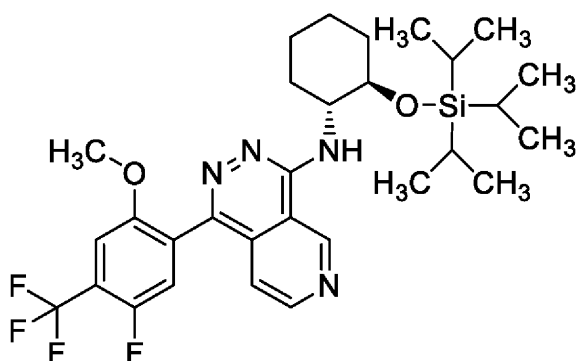
縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中10～30% EtOAcの勾配を用いるNHカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(3.1g、61%)を微黄色のアモルファスとして与えた。MS(ESI):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 433.3/435.3。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 - 1.14 (m, 21H), 1.17 - 1.44 (m, 2H), 1.45 - 1.73 (m, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.99 - 2.12 (m, 1H), 2.57 - 2.71 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 4.09 - 4.20 (m, 1H), 5.65 (br d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.21 - 9.24 (m, 1H).

【0238】

工程3: 中間体50: 1-[5-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R, 2R)-2-トリイソプロピルシリルオキシシクロヘキシル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン

10

【化97】



20

1,4-ジオキサン(2mL)及びH<sub>2</sub>O(0.5mL)中の中間体49(150mg、0.34mmol)、中間体14(206.9mg、0.52mmol)、及びPdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub>(12.2mg、0.02mmol、0.05当量)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(337mg、1.03mmol、3.0当量)を加え、バイアルを密閉した。反応物をマイクロ波反応器中、120℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>Oで希釈した。混合物をCHCl<sub>3</sub>に加え、攪拌した。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相としてヘキサン中5～35% EtOAcの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(126.3mg、62%)を微黄色のアモルファスとして与えた。MS(ESI):  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 591.3。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 - 1.16 (m, 21H), 1.23 - 1.46 (m, 2H), 1.47 - 1.75 (m, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 - 4.01 (m, 1H), 4.20 - 4.31 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.28 (d, 1H).

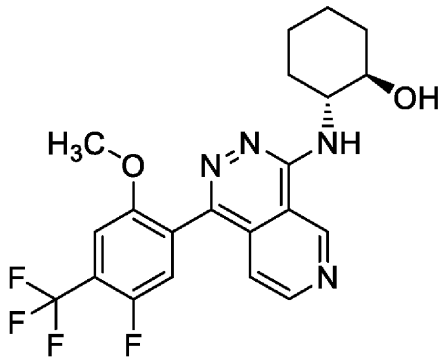
30

【0239】

工程4: 中間体51: (1R, 2R)-2-[[1-[5-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール

40

【化 9 8】



10

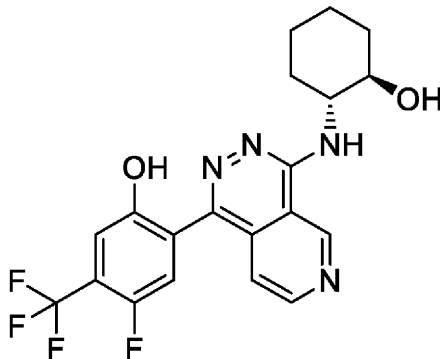
中間体 5 0 から出発して、標記化合物を実施例 4 4 と同様にして調製した。MS (ESI) :  $m/z$   $[M+H]^+$  437.0。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 - 1.72 (m, 3H), 1.76 - 2.03 (m, 4H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 4.69 - 4.81 (m, 1H), 6.76 - 6.96 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.30 - 9.33 (m, 1H).

【0 2 4 0】

工程 5 : 実施例 5 4 : 4-フルオロ-2-[4-[[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

20

【化 9 9】



30

中間体 5 1 から出発して、標記化合物を実施例 5 2 の工程 2 と同様にして調製した。MS (ESI) :  $m/z$   $[M+H]^+$  422.9。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.22 - 1.43 (m, 4H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 4.81 (br d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.80 (s, 1H).

【0 2 4 1】

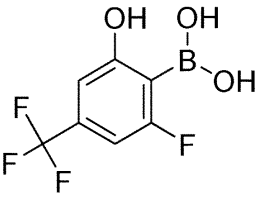
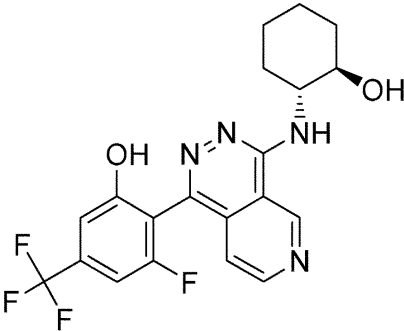
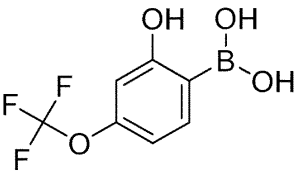
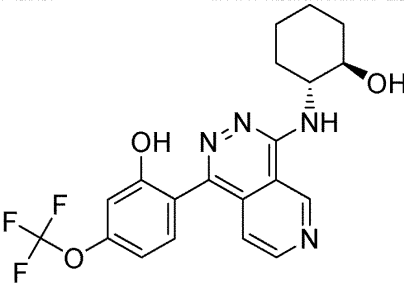
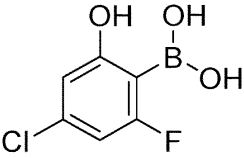
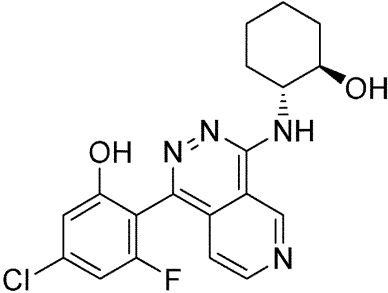
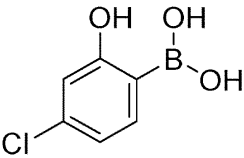
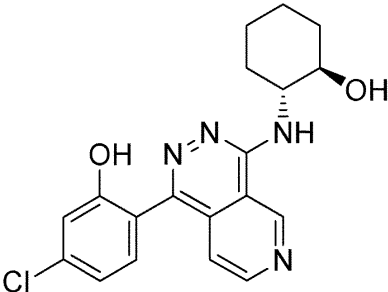
下記の表 4 に含まれる実施例は、中間体 4 9 及び出発物質として特定のボロン酸から出発して、実施例 5 4 工程 3 及び 4 の手順と同様にして合成した。

40

50

【表 4】

表 4

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                                   | ボロン酸 出発物質                                                                           | 生成物                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 55        | 3-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    |    |
| 56        | 2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール       |    |   |
| 57        | 5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール         |  |  |
| 58        | 5-クロロ-2-[4-[[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール                |  |  |

## 【0242】

## 実施例 59

工程 1： 中間体 52： (1R, 3R)-3-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]シクロペンタノール

10

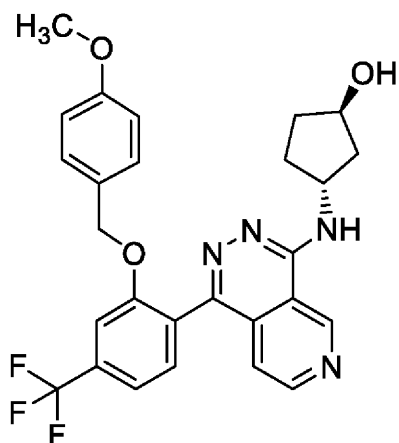
20

30

40

50

【化 100】



10

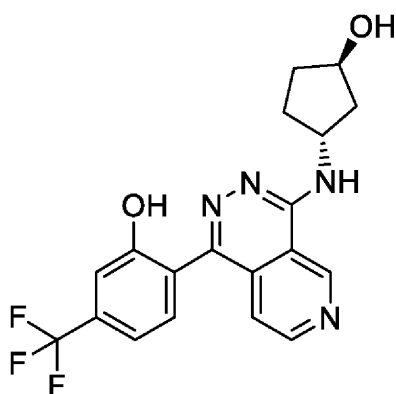
中間体 35 (2.6 g、5.8 mmol)、(1R, 3R) - 3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩 (0.96 g、7.0 mmol) 及び NaHCO<sub>3</sub> (2.94 g、35 mmol) を、IPA (25 mL) に混合し、80℃で20時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、混合物を室温に冷却し、固体生成物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (2.82 g、95%) をベージュ色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 511.5。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.61 (ddd, 2H), 1.84 (dt, 1H), 1.94 - 2.15 (m, 2H), 2.25 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.20 - 4.39 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.84 (h, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56 - 7.69 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.75 (s, 1H).

20

【0243】

工程 2： 実施例 59： 2-(4-((1R, 3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

【化 101】



30

中間体 52 (2.7 g、5.29 mmol) を無水 EtOH (7 mL) 中でスラリー化し、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M、19.8 mL、79 mmol) を加え、反応物を室温で2時間攪拌した後、攪拌しながら Et<sub>2</sub>O (150 mL) に滴下した。沈殿物を濾別し、Et<sub>2</sub>O で洗浄した。粗固体を水 (100 mL) に溶解し、DCM (2×50 mL) で洗浄した。次に、水相を NaHCO<sub>3</sub> (飽和、50 mL、pH=9) で塩基性にし、形成されたスラリーを室温で1時間攪拌し、固体を濾別し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、標記化合物 (1.8 g、87%) を黄褐色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 391.3。HRMS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の計算値 : 391.1382、実測値 : 391.1392。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51 - 1.70 (m, 2H), 1.85 (dt, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 2.

40

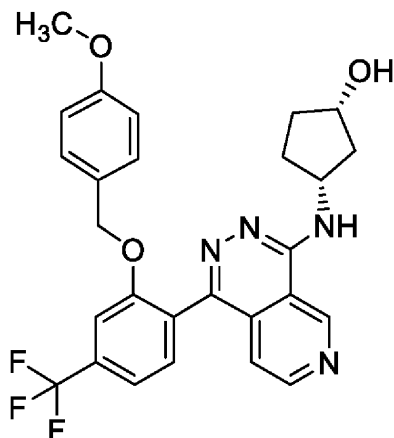
50

2.7 (dq, 1H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.86 (h, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).  
【0244】

#### 実施例 60

工程 1： 中間体 53： (1S, 3R) - 3 - [ [1 - [2 - [(4-メトキシフェニル)メトキシ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリド [3, 4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]シクロペンタノール

【化102】



10

20

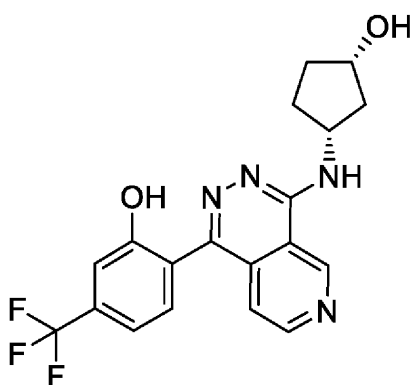
中間体 35 (2.6 g、5.8 mmol)、(1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩 (0.95 g、6.9 mmol) 及び NaHCO<sub>3</sub> (2.94 g、35.0 mmol) を、IPA (25 mL) に混合し、80℃で20時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、混合物を室温に冷やし、固体生成物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、標記化合物 (2.87 g、96%) をベージュ色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 511.5。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58 - 1.95 (m, 4H), 2.07 (d, 1H), 2.32 - 2.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.58 (h, 1H), 4.74 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.76 (s, 1H).

30

【0245】

工程 2： 実施例 60： 2 - (4 - ((1R, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド [3, 4-d]ピリダジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール

【化103】



40

中間体 53 (2.8 g、5.4 mmol) を無水 EtOH (7 mL) 中でスラリー化し、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M、20.2 mL、80.8 mmol) を加え、反応物を室温で2時間撹拌した後、撹拌しながら Et<sub>2</sub>O (150 mL) に滴下した。沈殿物を濾

50

別し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄した。粗固体を水（130 mL）中でスラリー化し、DCM（3 × 50 mL）で洗浄した。次に、水相をNaHCO<sub>3</sub>（飽和、50 mL、pH = 9）で塩基性にし、DCM：MeOH 9：1で数回抽出した。合わせた有機抽出物を蒸発させて水性のスラリー与え、その後2時間攪拌し、スラリーを濾過し、固体を水で洗浄し、減圧下、40℃で乾燥して、標記化合物（1.45 g、69%）を黄褐色の固体として与えた。MS（ESI）：m/z [M+H]<sup>+</sup> 391.3。HRMS（ESI）：m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>の計算値：391.1382、実測値：391.1382。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.67 (ddt, 2H), 1.78 (dq, 1H), 1.87 (dt, 1H), 2.08 (dq, 1H), 2.39 (dt, 1H), 4.18 (p, 1H), 4.59 (h, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

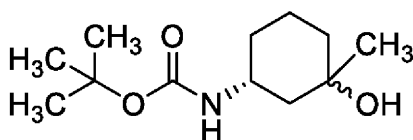
10

【0246】

## 実施例 6.1

工程1： 中間体54： tert-ブチル N-[(1R)-3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロヘキシル] カルバマート

【化104】



20

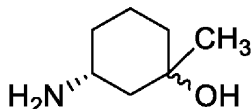
THF（40 mL）中のtert-ブチル N-[(1R)-3-オキソシクロヘキシル] カルバマート（920 mg、4.31 mmol）の攪拌した溶液に、Et<sub>2</sub>O中メチルリチウム（1.06 mol/L、16.3 mL、17.3 mmol）を-78℃で加え、溶液を-78℃で1時間攪拌した。この溶液に、Et<sub>2</sub>O中メチルリチウム（1.06 mol/L、16.3 mL、17.3 mmol）を-78℃で再び加え、溶液を-78℃で1時間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（50 mL）でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。残留物にヘキサンを加え、得られた沈殿物を濾過により収集して、標記化合物（1：4混合物、584 mg、59%）を無色のアモルファスとして与えた。MS（ESI）：m/z [M+H]<sup>+</sup> 230.2。

30

【0247】

工程2： 中間体55： (3R)-3-アミノ-1-メチル-シクロヘキサノール

【化105】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（6 mL）中の前工程からの中間体54（580 mg、2.53 mmol）の溶液に、TFA（3 mL）を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下で蒸発させて、標記化合物（1176 mg、純度27.7%、定量）を無色の油状物として与えた。物質を更に精製することなく次の工程で使用した。

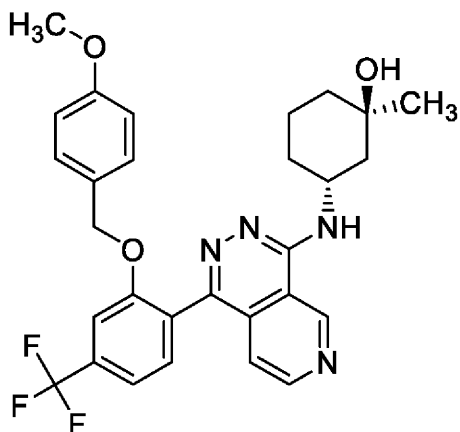
40

【0248】

工程3： 中間体56： (1R, 3R)-3-[[1-[2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]-1-メチル-シクロヘキサノール

50

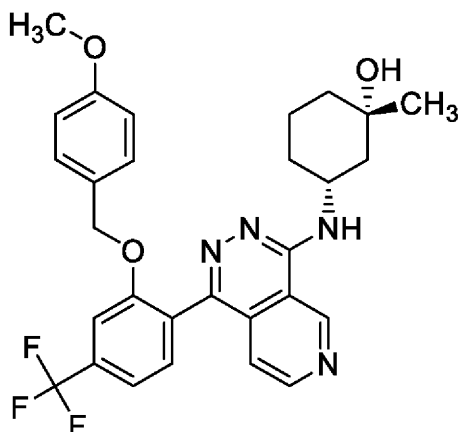
【化 1 0 6】



10

及び中間体 57： (1S, 3R) - 3 - [ [1 - [2 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 4 - イル] アミノ] - 1 - メチル - シクロヘキサノール

【化 1 0 7】



20

30

DMF (2 mL) 中の前工程の中間体 55 (540 mg、純度 27.7%、1.17 mmol) 及び中間体 34 (500 mg、1.17 mmol) の溶液に、DBU (1.31 mL、8.78 mmol) 及び BOP (1280 mg、2.63 mmol) を加え、溶液を室温で 17 時間攪拌した。反応溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、混合物を CHCl<sub>3</sub> で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。残留物を、CHCl<sub>3</sub> - CHCl<sub>3</sub> / MeOH (90 / 10) の勾配で溶離するフラッシュクロマトグラフィー、続いてキラル HPLC (カラム：CHIRALPAK IE Φ 3.0 mm × 250 mm、溶媒：ヘキサン / EtOH / nBuNH<sub>2</sub> (35 / 65 / 0.1)、流量：20 mL/min) により精製して、中間体 56 (40 mg、6%、MS (ESI) : m/z 539.3 [M+H]<sup>+</sup>) を無色の粉末として、及び中間体 57 (49 mg、8%、MS (ESI) : m/z 539.3 [M+H]<sup>+</sup>) を無色の粉末として与えた。

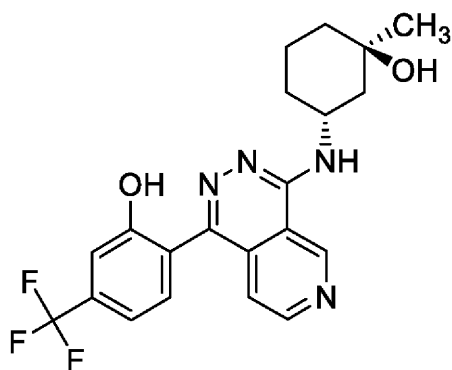
40

【0249】

工程 4： 実施例 61： 2 - [4 - [ [(1R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

50

【化 1 0 8】



10

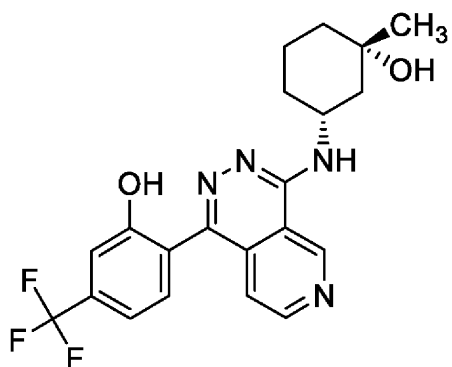
前工程からの中間体 56 (35 mg、0.065 mmol) を含むフラスコに、1, 4-ジオキサン中塩化水素 (4 M、2 mL、8.0 mmol) を加え、溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に注ぎ、混合物を  $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc 及びヘキサンから再結晶化して、標記化合物 (22 mg、81%) を黄色の粉末として与えた。MS (ESI) :  $m/z$  419.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (s, 3 H), 1.21 - 1.33 (m, 2 H), 1.47 (t, 1 H), 1.54 - 1.59 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 4.64 - 4.75 (m, 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 (br s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 10.44 (br s, 1 H).

20

【0250】

実施例 62 : 2- [4- [ [ (1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロヘキシル] アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル] -5-(トリフルオロメチル) フェノール

【化 1 0 9】



30

標記化合物 (24 mg、70%) を黄色の粉末として、中間体 57 (44 mg、0.082 mmol) から、実施例 61 と同様にして調製した。MS (ESI) :  $m/z$  419.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23 (s, 3 H) 1.36 - 1.53 (m, 3 H) 1.53 - 1.61 (m, 1 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 4.39 - 4.54 (m, 1 H) 4.69 (s, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 10.23 - 10.61 (br, 1 H).

40

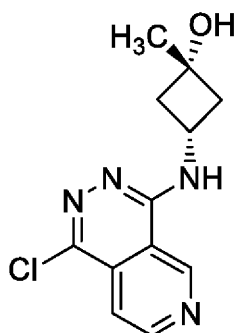
【0251】

実施例 63

工程 1 : 中間体 58 : (1s, 3s) -3- ( (1-クロロピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) アミノ) -1-メチルシクロブタン-1-オール

50

【化 1 1 0】



10

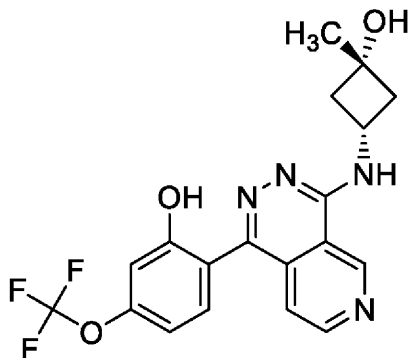
MeCN (10 mL) 中の 3-アミノ-1-メチル-シクロブタノール塩酸塩 (1.5 g、11.0 mmol、1.1 当量) の懸濁液に、1,4-ジクロロピリド [3,4-d] ピリダジン (2.0 g、10.0 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (5.2 mL、30.0 mmol、3.0 当量) を室温で加えた。混合物をマイクロ波反応器中、130℃で 0.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O (50 mL) を加え、そして混合物を EtOAc で抽出した (30 mL、3 回)。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相として CHCl<sub>3</sub> 中 0~5% MeOH の勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、及び移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 12~17% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を与えた (1.1 g、43%)。

20

【0 2 5 2】

工程 2： 実施例 63： 2-(4-((1S,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド [3,4-d] ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【化 1 1 1】



30

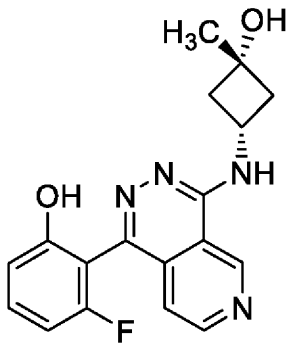
1,4-ジオキサン (1.8 mL) 中の中間体 58 (80.9 mg、0.28 mmol、1.0 当量) 及び [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (91.6 mg、0.41 mmol、1.5 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.5 mg、2.5 mmol、0.1 当量) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.41 mL、0.83 mmol、H<sub>2</sub>O 中 2.0 M) を室温で加えた。混合物をマイクロ波反応器中、100℃で 0.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O (10 mL) 及び CHCl<sub>3</sub> (10 mL) を加えた。混合物を Phase-separator (登録商標) により濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 30~60% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を与えた (10.4 mg、9%)；MS (ESI)：m/z [M+H]<sup>+</sup> 407.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (s, 3H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.89 - 6.97 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.78 (s, 1H)。

40

50

【 0 2 5 3 】

実施例 6 4 : 3-フルオロ-2-(4-((1*s*, 3*s*)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3, 4-*d*]ピリダジン-1-イル)フェノール  
【化 1 1 2】



10

実施例 6 3 と類似した方法により、中間体 5 8、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び S p h o s P d G 3 を用いて、標記化合物を得た (79.9 mg、60%)。MS (ESI) :  $m/z$   $[M+H]^+$  341.1。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35 (s, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 2H), 2.47 - 2.50 (m, 2H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.81 (d, 1H), 10.03 (brs, 1H).  
【 0 2 5 4 】

20

下記の表 5 に含まれる実施例は、示されたボロン酸を用いて実施例 6 3 の手順と同様に合成した。特に明記しない限り、ボロン酸は市販されている。

30

40

50

## 【表 5】

表 5

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                                       | 構造 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 65        | 3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール         |    |
| 66        | 4,5-ジフルオロ-2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール            |    |
| 67        | 3-フルオロ-2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    |
| 68        | 5-クロロ-2-(4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール                |    |

10

20

30

40

50

|    |                                                                             |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|--|
| 69 | 3,5-ジフルオロ-2-(4-(((1s,3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|--|

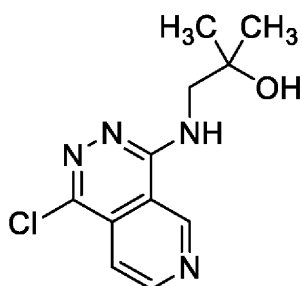
10

## 【0255】

## 実施例70

工程1： 中間体59： 1-[(1-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]-2-メチル-プロパン-2-オール

## 【化113】



20

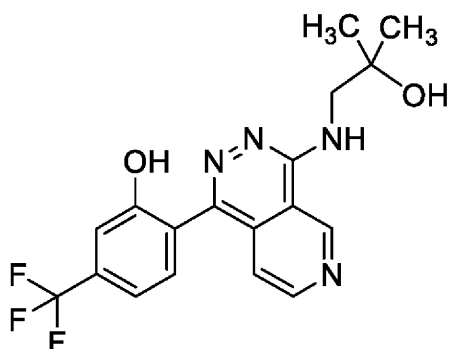
MeCN (15 mL) 中の1,4-ジクロロピリド[3,4-d]ピリダジン (3.0 g、15 mmol) の溶液に、TEA (6.3 mL、45 mmol) 及び1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール (1.5 g、16 mmol) を室温に加え、混合物を還流温度で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、減圧下で蒸発させた。粗混合物にCHCl<sub>3</sub> 及びH<sub>2</sub>Oを加え、2層を分離した。有機層を減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.15 g、30%) を黄色の無定形の固体として与えた。MS (ESI) : m/z 253.1 / 255.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0256】

工程2： 実施例70： 2-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

## 【化114】



40

1,4-ジオキサン (1 mL) 及びH<sub>2</sub>O (1 mL) 中の中間体59 (200 mg、79

50

1 mmol、1.0 当量)、(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (261 mg、1.273 mmol) 及び  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (252 mg、2.34 mol) の懸濁液に、SPhos Pd G3 (124 mg、158 mmol) を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、120℃で1時間加熱した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  に注ぎ、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0-85/15$ )、及び移動相として  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  中 20~30%  $\text{MeCN}$  (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (77 mg、24%) を黄色の粉末として与えた。MS (ESI):  $m/z$  379.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.23 (s, 6H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 5.00 - 5.12 (m, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 3H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 8.81 - 8.90 (m, 1H), 9.77 - 9.84 (m, 1H).

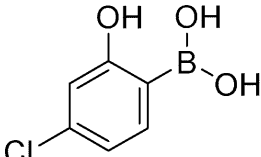
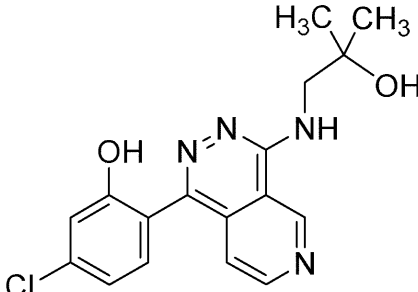
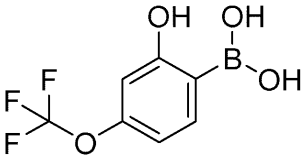
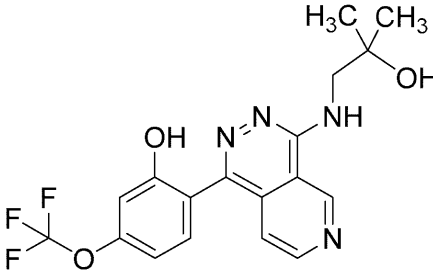
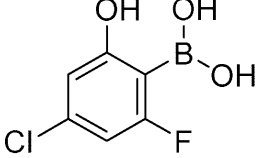
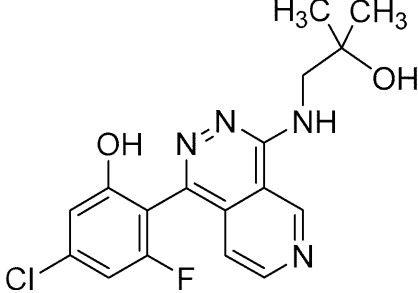
10

【0257】

下記の表6に含まれる実施例は、特定の出発物質及び中間体59を用いて、実施例70の手順と同様にして合成した。

【表6】

表6

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                      | ボロン酸                                                                                | 生成物                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 71        | 5-クロロ-2-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール          |   |   |
| 72        | 2-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール |  |  |
| 73        | 5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]フェノール   |  |  |

20

30

40

【0258】

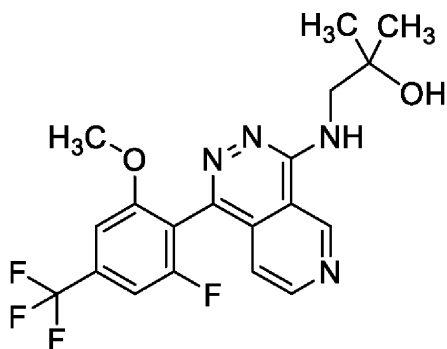
**実施例74**

工程1: 中間体60: 1-[[1-[2-フルオロ-6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル]アミノ]-2-メ

50

## チループロパン-2-オール

【化115】



10

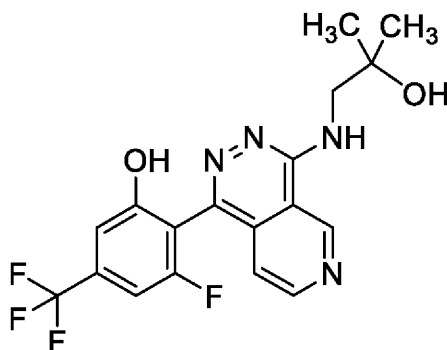
1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 及び  $H_2O$  (1.0 mL) 中の中間体 59 (200 mg、791 mmol)、中間体 9 (226 mg、950 mmol) 及び  $Na_2CO_3$  (252 mg、2.37 mol) の懸濁液に、SPhos Pd G3 (62 mg、79 mmol) を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、120℃で1時間加熱した。反応混合物を  $H_2O$  に注ぎ、 $CHCl_3$  で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $CHCl_3/MeOH=100/0-94/6$ ) により精製して、標記化合物 (342 mg、定量) を黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI) :  $m/z$  409.1  $[M-H]^-$ 。

20

【0259】

工程2： 実施例74： 3-フルオロ-2-[4-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

【化116】



30

2, 4, 6-トリメチルピリジン (1.0 mL) 中の中間体 60 (342 mg、833 mmol) の溶液に、LiI (1.12 g、8.33 mmol) を加え、混合物を160℃に加熱し、そして攪拌した。0.5時間後、混合物を室温に冷やし、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 $CHCl_3/MeOH=100/0-80/20$ )、及び移動相として  $H_2O$  中20~25% MeCNの勾配を用いるC18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (94 mg、28%) を黄色のアモルファスとして与えた。MS (ESI) :  $m/z$  397.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.23 (s, 6H), 3.66 - 3.76 (m, 2H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.90 - 7.99 (m, 1H), 8.82 - 8.90 (m, 1H), 9.80 - 9.90 (m, 1H)。

40

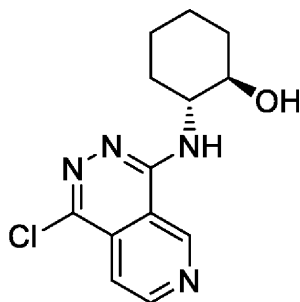
【0260】

## 実施例75

工程1： 中間体47： (1R, 2R)-2-((1-クロロピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール

50

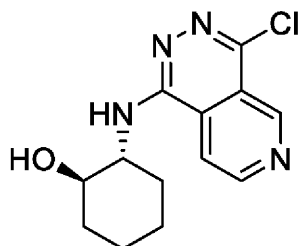
【化 1 1 7】



10

及び中間体 48： (1R, 2R)-2-((4-クロロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) アミノ) シクロヘキサン-1-オール

【化 1 1 8】



20

D I P E A (6.46 g、49.99 mmol) を、室温で、NMP (25 mL) 中の (1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール (1.267 g、11.00 mmol)、1, 4-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリダジン (2 g、10.00 mmol) に加えた。得られた溶液を 80 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取キラル HPLC (カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、3 \* 25 cm、5 μm；移動相 A：CO<sub>2</sub>、移動相 B：IPA (MeOH 中 0.5% 2 M NH<sub>3</sub>)；35 °C で 50% B を有する 70 mL/min) により精製した。6.05 分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.600 g の中間体 47 (21.5%) を黄色の固体として与えた。7.67 分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.200 g の中間体 48 (7.2%) を黄色の固体として与えた。

30

中間体 47： MS (ESI)：m/z [M+H]<sup>+</sup> 279.10。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10 - 1.42 (m, 4 H), 1.67 (s, 2 H), 1.83 - 2.11 (m, 2 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 7.70 - 7.85 (m, 2 H), 9.02 (m, 1 H), 9.78 (m, 1 H)。

中間体 48： MS (ESI)：m/z [M+H]<sup>+</sup> 279.05。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H), 1.87 - 2.13 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 8.33 (m, 1 H), 9.07 (m, 1 H), 9.37 (m, 1 H)。

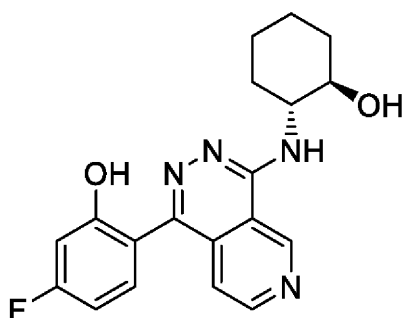
【0 2 6 1】

40

工程 2： 実施例 75： 5-フルオロ-2-(4-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール

50

## 【化 1 1 9】



10

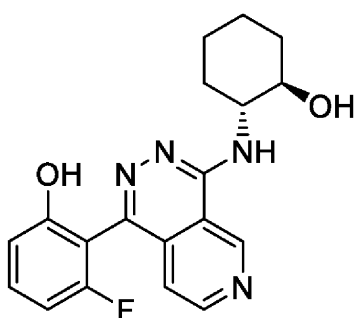
Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.73 mg、0.02 mmol) を、不活性雰囲気下、1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体 47 (100 mg、0.36 mmol)、(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (84 mg、0.54 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (152 mg、0.72 mmol) に加えた。得られた溶液を 90℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 mm×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.1% NH<sub>3</sub>)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min; 7 分で勾配 10%~43% B を有する) により精製した。6.63 分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.038 g の標記化合物 (29.9%) を微黄色の固体として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 355.05。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (m, 4 H), 1.69 (s, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 3.61 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 6.68 - 6.87 (m, 2 H), 7.18 - 7.40 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 9.76 (d, 1 H), 10.26 (s, 1 H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -111.322, -111.669 (1 F).

20

## 【0262】

実施例 76: 3-フルオロ-2-(4-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

## 【化 1 2 0】



30

Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.73 mg、0.02 mmol) を、不活性雰囲気下、1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体 47 (100 mg、0.36 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (84 mg、0.54 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (152 mg、0.72 mmol) に加えた。得られた溶液を 90℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、30×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.1% NH<sub>3</sub>)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min; 8 分で勾配 10%~40% B を有する) により精製した。7.80 分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.057 g の標記化合物 (45.1%) を黄色の固体として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 355.15。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (m, 5 H), 1.70 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 2.11 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 6.73 - 6.88 (m, 2 H), 7.13 (m,

40

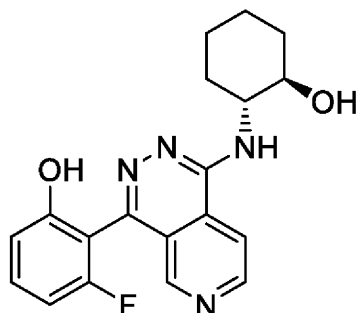
50

1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 8.82 (m, 1 H), 9.78 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -114.433, -114.780 (1 F).

【0263】

実施例 77: 3-フルオロ-2-(1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)フェノール

【化121】



10

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.73 mg, 0.02 mmol) を、不活性雰囲気下、1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の中間体 48 (100 mg, 0.36 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (84 mg, 0.54 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (152 mg, 0.72 mmol) に加えた。得られた溶液を 90 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30 mm × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.1 % NH<sub>3</sub>)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min; 10 分で勾配 12 % ~ 32 % B を有する) により精製した。9.92 分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.050 g の標記化合物 (39.3 %) を黄色の固体として与えた。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 355.00.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.31 (m, 4 H), 1.69 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 6.76 - 6.90 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.08 (s, 1 H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -114.742 (1 F).

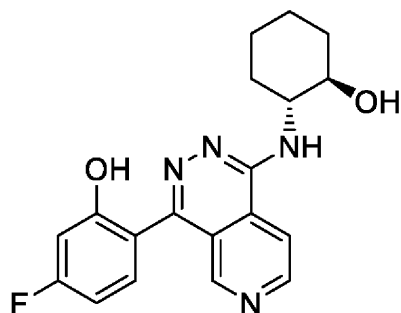
20

30

【0264】

実施例 78: 5-フルオロ-2-(1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)フェノール

【化122】



40

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.73 mg, 0.02 mmol) を、不活性雰囲気下、1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体 48 (100 mg, 0.36 mmol)、(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (84 mg, 0.54 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (152 mg, 0.72 mmol) に加えた。得られた溶液を 90 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30 mm × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.1 % NH<sub>3</sub>)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min; 10 分で勾配

50

16%～36% Bを有する)により精製した。7.80分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.062 gの標記化合物(48.5%)を白色の固体として与えた。MS(ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  355.05。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29 (m, 5 H), 1.96 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 6.65 - 6.98 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 8.28 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.90 (m, 1 H), 10.31 (s, 1 H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -111.459 (1 F).

【0265】

下記の表7に含まれる実施例は、実施例40を作成する手順の工程5と同様にして合成したが、中間体35の代わりに中間体1で、及び(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オールの代わりに特定のアミノアルコールで、続いて実施例74を作成する手順の工程2と同様にして脱保護により合成した。

10

20

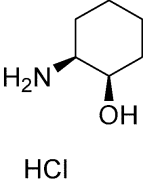
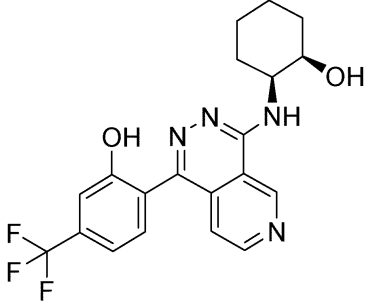
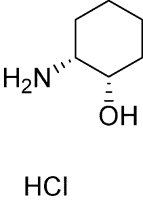
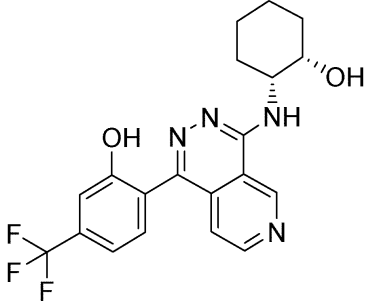
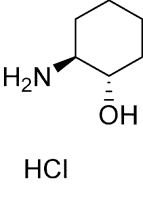
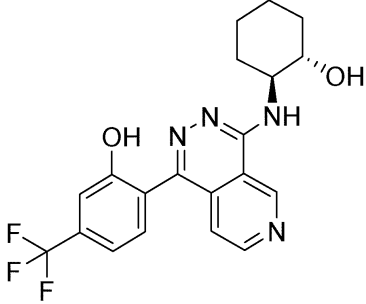
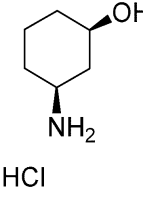
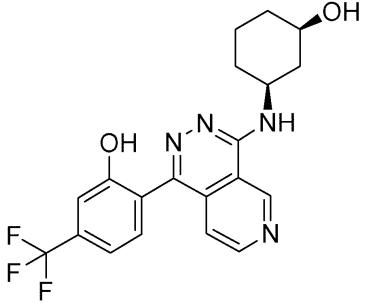
30

40

50

【表 7】

表 7

| 実施例<br>番号 | 名称                                                                            | アミノアルコール<br>出発物質                                                                    | 生成物                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 79        | 2-[4-[[ (1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    |    |
| 80        | 2-[4-[[ (1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |    |   |
| 81        | 2-[4-[[ (1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  |  |
| 82        | 2-[4-[[ (1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  |  |

10

20

30

40

50

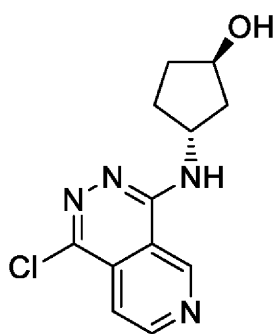
|    |                                                                                  |  |  |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|--|--|----|
| 83 | 2-[4-[[ (1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール     |  |  | 10 |
| 84 | 2-(4-(((1r, 3r)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール |  |  | 20 |

## 【 0 2 6 6 】

## 実施例 8 5

工程 1 : 中間体 6 1 : ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( ( 1 - クロロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 4 - イル ) アミノ ) シクロペンタン - 1 - オール

## 【 化 1 2 3 】



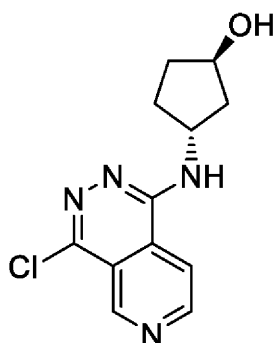
及び中間体 6 2 : ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( ( 4 - クロロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリダジン - 1 - イル ) アミノ ) シクロペンタン - 1 - オール

30

40

50

## 【化 1 2 4】



10

DIPEA (5.04 g、39.00 mmol) を、室温で、NMP (5 mL) 中の 1, 4-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリダジン (1.3 g、6.50 mmol)、(1R, 3R) - 3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩 (0.984 g、7.15 mmol) に加えた。得られた溶液を 80 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取キラル HPLC (カラム: OptiChiral-C9-5、3 \* 25 cm、5 μm; 移動相 A: CO<sub>2</sub>、移動相 B: MeOH (MeOH 中 0.5% 2 M NH<sub>3</sub>); 100 mL/min; 35 °C で 50% B) により精製した。2.88 分の保持時間で所望の生成物を含む画分を乾燥して、1.00 g の中間体 61 (58.1%) を黄色の固体として生成した。3.92 分の保持時間で所望の生成物を含む画分を乾燥して、0.44 g の中間体 62 (25.6%) を黄色の固体として生成した。

20

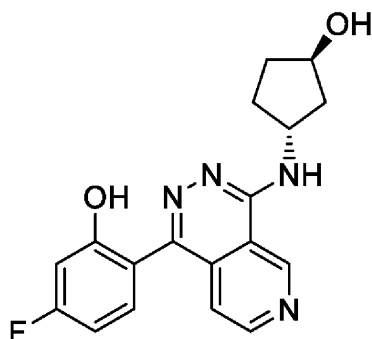
中間体 61: MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 265.05。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45 - 1.67 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.88 - 2.09 (m, 2 H), 2.13 - 2.29 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.44 - 4.80 (m, 2 H), 7.77 - 7.91 (m, 2 H), 9.02 (m, 1 H), 9.76 (m, 1 H)。

中間体 62: MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 265.05。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.56 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.88 - 2.08 (m, 2 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 4.42 - 4.77 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 9.06 (m, 1 H), 9.37 (m, 1 H)。

30

## 【0 2 6 7】

工程 2: 実施例 85: 5-フルオロ-2-(4-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール  
【化 1 2 5】



40

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32.7 mg、0.03 mmol) を、不活性雰囲気下、1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の中間体 61 (150 mg、0.57 mmol)、(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (133 mg、0.85 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (241 mg、1.13 mmol) に加えた。得られた溶液を 90 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD Column、30 \* 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.1% NH<sub>3</sub>)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min;

50

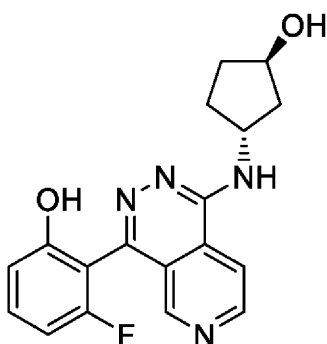
8分で勾配16%～26% Bを有する)により精製した。8.75分の保持時間で合わせた生成物画分を凍結乾燥して、0.035gの標記化合物(18.2%)を灰色の固体として与えた。MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  341.15。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 6.72 - 6.86 (m, 2 H), 7.23 - 7.41 (m, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 8.83 (m, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H);  $^{19}F$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -111.625, -111.689, -111.768 (1 F).

【0268】

実施例86: 3-フルオロ-2-(1-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)フェノール

10

【化126】



20

$Pd(PPh_3)_4$  (21.8 mg, 0.02 mmol) を、不活性雰囲気下、1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の中間体62 (100 mg, 0.38 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (70.7 mg, 0.45 mmol) 及び  $K_3PO_4$  (241 mg, 1.13 mmol) に加えた。得られた溶液を90℃で16時間攪拌した。反応は水を加えて停止させ、EtOAcを用いて3回抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30×150 mm, 5  $\mu$ m; 移動相A: 水 (0.1%ギ酸)、移動相B: MeCN; 60 mL/min; 7分で勾配2%～12% Bを有する)により精製した。合わせた生成物の画分を凍結乾燥して、0.072gの標記化合物(53.3%)を黄色の固体として得た。MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  341.00。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.93 (m, 1 H), 10.07 (s, 1 H);  $^{19}F$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -114.705, -114.756, -135.688 (1 F).

30

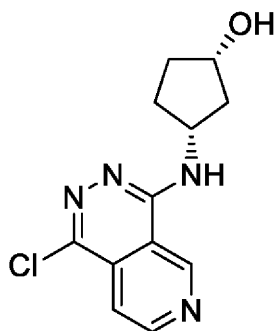
【0269】

実施例87

工程1: 中間体63: (1S, 3R)-3-((1-クロロピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール

40

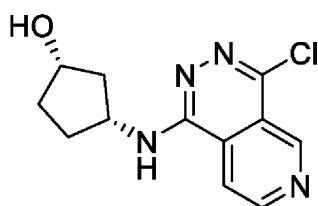
【化 1 2 7】



10

及び中間体 64： (1S, 3R) - 3 - ( (4-クロロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) アミノ) シクロペンタン-1-オール

【化 1 2 8】



20

1, 4-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリダジン (1.1 g、5.50 mmol)、(1S, 3R) - 3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩 (0.795 g、5.77 mmol)、及び  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.224 g、11.55 mmol) を、スルホラン (11 mL) で希釈し、不活性雰囲気下で攪拌しながら 80 °C に 3 時間加熱した。形成された固体を濾別し、濾液を DCM 及び MeOH で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。分取 HPLC を、位置異性体分離のために使用した (カラム：Chiralpak IB N-3、150 × 4.6 mm、3 µm；移動相 A： $\text{CO}_2$ 、移動相 B：EtOH (EtOH 中 20 mM DEA)；3.5 mL/min；40 °C で 25 % B)。2.63 分の保持時間を有する画分をプールし、乾燥して、1.1 g の中間体 63 (76.0 %) を生成した。1.96 分の保持時間を有する画分をプールし、乾燥して、347 mg の中間体 64 (23.8 %) を生成した。

30

中間体 63：  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.57 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.88 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 4.11 - 4.24 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

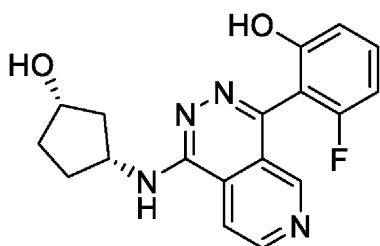
中間体 64：  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.57 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.88 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 4.11 - 4.24 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

【0 2 7 0】

工程 2： 実施例 87： 3-フルオロ-2-(1-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル)フェノール

40

【化 1 2 9】



50

中間体 64 (100 mg、0.38 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (70.7 mg、0.45 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (21.83 mg、0.02 mmol) 及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (241 mg、1.13 mmol) の混合物を水 (1 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中に室温で添加した。得られた混合物を不活性雰囲気下、90℃で15時間撹拌した。反応は水を加えて停止させ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XSelect CSH Fluoro Phenyl、30×150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.1% ギ酸)、移動相 B: MeCN; 60 mL/min; 7分で2% B~12% B) により精製した。5.72分の保持時間を有する合わせた画分をプールし、凍結乾燥した。この反応物が、0.089 gの標記化合物 (66.6%) を微黄色の固体として生成した。MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 341.00。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 10.07 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -114.714, -114.897 (1 F).

10

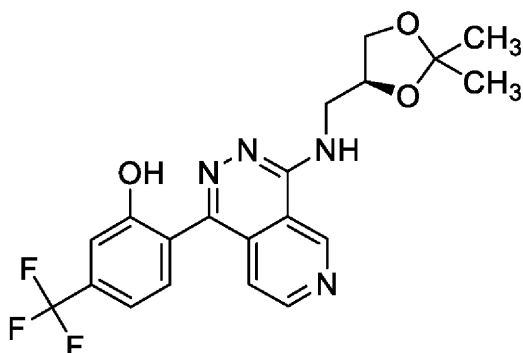
【0271】

#### 実施例 88

工程 1: 中間体 65: 2-[4-[[ (4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチルアミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェノール

20

【化130】



30

MeCN (2.0 mL) 中の [(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メタンアミン (85.0 mg、0.65 mmol、1.1 当量) の溶液に、DIPEA (0.31 mL、1.8 mmol、3.0 当量) 及び中間体 1 (200.0 mg、0.59 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を100℃で44時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物に、2, 4, 6-トリメチルピリジン (12 mL、89.11 mmol) 及び LiI (788.0 mg、5.89 mmol、10.0 当量) を室温で加えた。混合物を、暗所で160℃で5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やした。反応を水の添加により停止させ、CHCl<sub>3</sub>で抽出した (3回)。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 20~50% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を褐色の固体として与えた (129.3 mg、50%) ; MS (ESI): m/z [M+H]<sup>+</sup> 421.1。

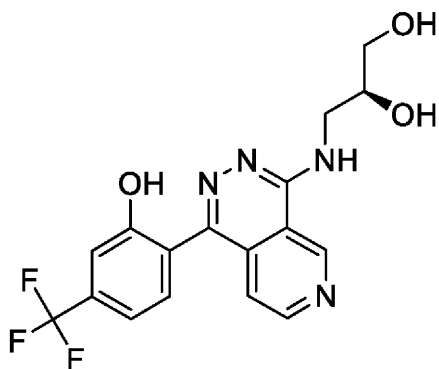
40

【0272】

工程 2: 実施例 88: (2S)-3-[[1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル] アミノ] プロパン-1, 2-ジオール

50

## 【化 1 3 1】



10

AcOH (2 mL) 中の中間体 65 (124.6 mg、0.30 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、H<sub>2</sub>O (0.6 mL) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、濃縮した。粗混合物を、移動相として (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中 20 ~ 50 % MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いる C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体として与えた (47.4 mg、39 %)。MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 381.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.43 - 3.47 (m, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 1H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.85 - 3.97 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 7.17 - 7.39 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.76 (d, 1H), 10.46 (br d, 1H).

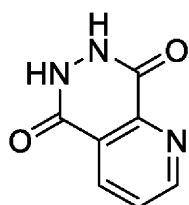
20

## 【0 2 7 3】

## 実施例 8 9

工程 1 : 中間体 66 : 6,7-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリダジン-5,8-ジオン

## 【化 1 3 2】



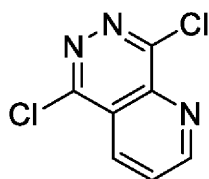
30

AcOH (25 mL) 中のフロ [3,4-b] ピリジン-5,7-ジオン (5.00 g、33.5 mmol) の懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (5.3 mL、110 mmol) を室温で加え、混合物を還流で 17 時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、沈殿物を濾過し、H<sub>2</sub>O により洗浄して、標記化合物 (5.15 g、94 %) を無色の粉末として与えた。MS (ESI) : m/z 164.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 2 7 4】

工程 2 : 中間体 67 : 5,8-ジクロロピリド [2,3-d] ピリダジン

## 【化 1 3 3】



40

ピリジン (1.9 g、25 mmol) 中の中間体 66 (2.0 g、12 mmol) の溶液に、三塩化ホスホリル (10 mL) を室温で加え、混合物を 100 °C で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、氷水に注ぎ、CHCl<sub>3</sub> で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そ

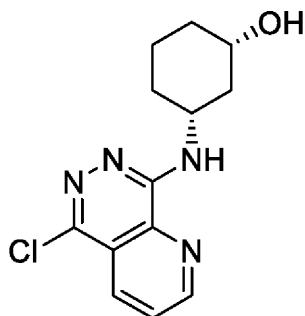
50

して濾過した。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、標記化合物（2.4 g、98%）を褐色の固体として与えた。MS（ESI）： $m/z$  200.0/202.0  $[M+H]^+$ 。

【0275】

工程3： 中間体68：（1S, 3R）-3-[(5-クロロピリド[2,3-d]ピリダジン-8-イル)アミノ]シクロヘキサノール

【化134】



10

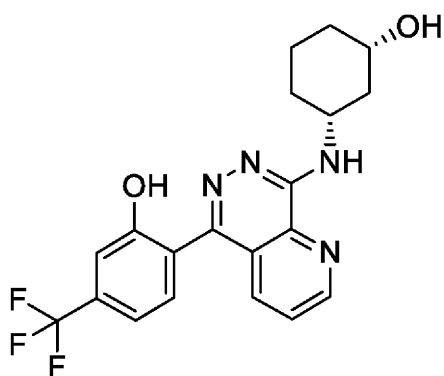
NMP（6.0 mL）中の中間体67（1.20 g、6.00 mmol）及び（1S, 3R）-3-アミノシクロヘキサノール塩酸塩の溶液に、DIPEA（3.5 mL）を加え、混合物を80℃で17時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー（NHシリカ；EtOAc/MeOH=100/0-80/20）により精製して、標記化合物（236 mg、13%）を黄色の固体として与えた。MS（ESI）： $m/z$  279.1/281.2  $[M+H]^+$ 。

20

【0276】

工程4： 実施例89： 2-[8-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ]ピリド[2,3-d]ピリダジン-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール

【化135】



30

1,4-ジオキサン（5 mL）及び2.0 M  $Na_2CO_3$  水溶液（2.5 mL）中の中間体68（236 mg、0.847 mmol）及び（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ボロン酸（209 mg、1.02 mmol）の溶液に、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ （69 mg、0.085 mmol）を加え、混合物を100℃で5時間撹拌した。混合物を室温に冷やし、 $H_2O$ に注ぎ、 $CHCl_3$ で抽出し、 $H_2O$ により洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（NHシリカ； $CHCl_3$ /MeOH=100/0-90/10）により精製した。合わせた生成物画分を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ； $CHCl_3$ /MeOH=100/0-90/10）により更に精製し、次にIPE中10% MeOHでトリチュレートして、標記化合物（78 mg、23%）を微黄色の粉末として与えた。MS（ESI）： $m/z$  405.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.30 - 1.75 (m, 5H), 1.88 - 2.24 (m, 3H), 2.41 - 2.55 (m, 1H), 3.91 -

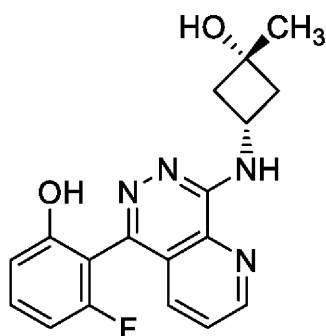
40

50

4.05 (m, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 8.48 - 8.57 (m, 1H), 9.02 - 9.09 (m, 1H).

【0277】

実施例 90： 3-フルオロ-2-(8-((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-イル)フェノール  
【化136】



10

標記化合物を、中間体 67 及び (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) ボロン酸から出発して、実施例 63 の手順と同様にして合成した。MS (ESI):  $m/z$  341.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.33 (s, 3H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.45 - 2.55 (m, 2H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 5.01 (br s, 1H), 6.77 - 6.91 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.51 - 7.62 (m, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 1H), 9.08 - 9.15 (m, 1H).

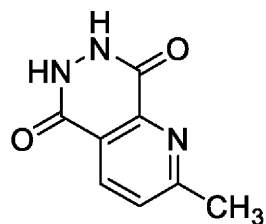
20

【0278】

実施例 91

工程 1： 中間体 69： 2-メチル-6, 7-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリダジン-5, 8-ジオン

【化137】



30

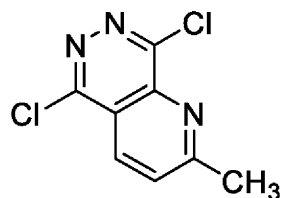
AcOH (24 mL) 中の 2-メチルフロ[3, 4-b]ピリジン-5, 7-ジオン (5.42 g、31.6 mmol) の懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (5.0 mL、103 mmol) を室温に加え、混合物を 125 °C で 40 分間攪拌した。混合物を室温に冷やし、沈殿物を濾過し、 $H_2O$  により洗浄し、乾燥して、標記化合物 (4.80 g、86%) を無色の粉末として与えた。MS (ESI):  $m/z$  178.0  $[M+H]^+$ .

40

【0279】

工程 2： 中間体 70： 5, 8-ジクロロ-2-メチル-ピリド[2, 3-d]ピリダジン

【化138】



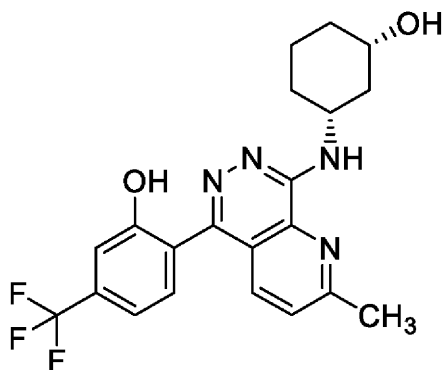
50

ピリジン（１．０ｍＬ）中の中間体６９（１．１０ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、三塩化ホスホリル（５．０ｍＬ）を室温に加え、混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、氷水に注ぎ、 $\text{CHCl}_3$ で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、そして濾過した。有機溶媒を減圧下で蒸発させて、標記化合物（５８５ｍｇ、４４％）を赤色の粉末として与えた。MS（ESI）： $m/z$  ２１４．０／２１６．０  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【０２８０】

工程３： 実施例９１： ２－〔８－〔〔（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル〕アミノ〕－２－メチル－ピリド〔２，３－ｄ〕ピリダジン－５－イル〕－５－（トリフルオロメチル）フェノール

【化１３９】



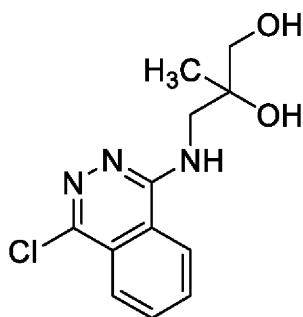
中間体７０から出発し、実施例８９の手順と同様にして標記化合物を合成した。MS（ESI）： $m/z$  ４１９．２  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  １．２０－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．７３－２．００（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．７０（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．７７（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．８２（ｍ，１Ｈ）。

【０２８１】

実施例９２

工程１： 中間体７１： ３－〔（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ〕－２－メチル－プロパン－１，２－ジオール

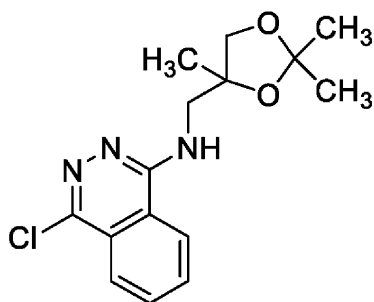
【化１４０】



$\text{MeCN}$ （２ｍＬ）中の１，４－ジクロロフタラジン（３００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、 $\text{DIPEA}$ （０．７８ｍＬ、４．５２ｍｍｏｌ、３．０当量）及び３－アミノ－２－メチル－プロパン－１，２－ジオール（１９０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波反応器中、１２０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、残留沈殿物を $\text{CHCl}_3$ でトリチュレートして、標記化合物（２９０ｍｇ、７２％）を無色の粉末として与えた。MS（ESI）： $m/z$  ２６８．１／２７０．１  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【０２８２】

工程 2： 中間体 72： 4-クロロ-N-[(2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]フタラジン-1-アミン  
【化141】



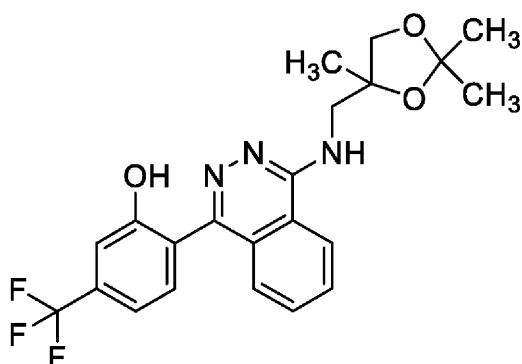
10

DMF (3 mL) 及びアセトン (3 mL) 中の中間体 71 (200 mg、0.747 mmol、1.0 当量) の混合物に、2,2-ジメトキシプロパン (3.0 mL、24.46 mmol、33 当量) 及びパラトルエンスルホン酸一水和物 (28.4 mg、0.149 mmol、0.2 当量) を加え、次に混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えた。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインにより洗浄し、次に有機層を減圧下で蒸発させた。残留物を、移動相としてヘキサン中 25~50% EtOAc の勾配を用いる NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (255 mg、100%) を無色のガム状物として与えた。MS (ESI) m/z 308.1/310.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 4.06 - 4.08 (m, 1H), 7.61 - 7.63 (m, 1H), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 8.06 - 8.09 (m, 1H), 8.41 - 8.45 (m, 1H).

20

【0283】

工程 3： 中間体 73： 5-(トリフルオロメチル)-2-[4-[(2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルアミノ]フタラジン-1-イル]フェノール  
【化142】



30

DME (2 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中の中間体 72 (120 mg、0.35 mmol)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (108 mg、0.53 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub> (24.9 mg、0.035 mmol、0.1 当量) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (343 mg、1.05 mmol、3.0 当量) を加え、バイアルを密閉した。反応物をマイクロ波反応器中、120℃で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、H<sub>2</sub>O で希釈した。混合物を CHCl<sub>3</sub> に加え、攪拌した。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残留物を、移動相として CHCl<sub>3</sub> 中 0~10% MeOH の勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (135 mg、89%) を微黄色の粉末として与えた。MS (ESI) m/z 434.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.34 (s, 3H), 1.35 - 1.36 (m, 6H), 3

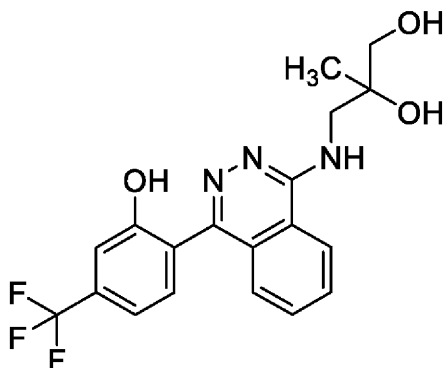
40

50

.68 - 3.71 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 1H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 4.13 - 4.15 (m, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.38 - 8.40 (m, 1H), 10.36 (br s, 1H).

【0284】

工程4： 実施例92： 3-[[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン-1,2-ジオール  
【化143】



10

トリフルオロ酢酸 (2 mL) 中の中間体73 (135 mg、0.312 mmol) の溶液に、 $H_2O$  (0.8 mL) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、減圧下で蒸発させた。残留物を、移動相として  $(NH_4)_2CO_3$  中30~60% MeCN (10 mM、水溶液) の勾配を用いるC18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (84 mg、68%) を無色の粉末として与えた。MS (ESI) :  $m/z$  394.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15 (s, 3H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 3.60 - 3.66 (m, 2H), 5.33 - 5.36 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 8.38 - 8.39 (m, 1H), 10.36 (br s, 1H).

20

【0285】

30

40

50

【表 8】

表 8：表に記載した化合物のMS 及びNMR データ

| 実施例<br>番号 | MS m/z (ESI)                      | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2         | 364.1/366.1<br>[M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.39 – 3.49 (m, 2H), 3.51 – 3.61 (m, 1H), 3.70 – 3.80 (m, 1H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 4.74 – 4.85 (m, 1H), 5.11 – 5.40 (m, 1H), 7.07 – 7.20 (m, 2H), 7.45 – 7.53 (m, 1H), 7.60 – 7.67 (m, 1H), 7.75 – 7.92 (m, 2H), 8.32 – 8.40 (m, 1H), 10.00 – 10.40 (m, 1H)                      |
| 3         | 348.1 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.39 – 3.49 (m, 2H), 3.51 – 3.62 (m, 1H), 3.70 – 3.80 (m, 1H), 3.82 – 3.90 (m, 1H), 4.75 – 4.87 (m, 1H), 5.16 – 5.32 (m, 1H), 6.88 – 6.98 (m, 1H), 7.30 – 7.41 (m, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 1H), 7.56 – 7.62 (m, 1H), 7.74 – 7.91 (m, 2H), 8.30 – 8.37 (m, 1H), 9.95 – 10.12 (m, 1H)  |
| 4         | 330.1 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.39 – 3.49 (m, 2H), 3.51 – 3.62 (m, 1H), 3.69 – 3.80 (m, 1H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 4.77 – 4.85 (m, 1H), 5.21 – 5.32 (m, 1H), 6.74 – 6.88 (m, 2H), 7.30 – 7.40 (m, 2H), 7.56 – 7.63 (m, 1H), 7.74 – 7.93 (m, 2H), 8.32 – 8.38 (m, 1H), 9.80 – 10.00 (m, 1H)                       |
| 5         | 346.2/348.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.39 – 3.49 (m, 2H), 3.51 – 3.61 (m, 1H), 3.68 – 3.79 (m, 1H), 3.81 – 3.91 (m, 1H), 4.76 – 4.93 (m, 1H), 5.16 – 5.35 (m, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 2H), 7.27 – 7.35 (m, 1H), 7.44 – 7.50 (m, 1H), 7.53 – 7.62 (m, 1H), 7.75 – 7.91 (m, 2H), 8.30 – 8.36 (m, 1H), 9.80 – 10.20 (m, 1H)  |
| 6         | 396.3 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.37 – 3.48 (m, 2H), 3.50 – 3.61 (m, 1H), 3.68 – 3.79 (m, 1H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 4.78 – 4.93 (m, 1H), 5.21 – 5.33 (m, 1H), 6.88 – 6.95 (m, 2H), 7.36 – 7.41 (m, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 1H), 7.55 – 7.63 (m, 1H), 7.76 – 7.91 (m, 2H), 8.30 – 8.38 (m, 1H), 10.00 – 10.30 (m, 1H) |
| 7         | 398.1 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 3.37 – 3.48 (m, 2H), 3.50 – 3.61 (m, 1H), 3.68 – 3.80 (m, 1H), 3.82 – 3.93 (m, 1H), 4.71 – 4.86 (m, 1H), 5.14 – .30 (m, 1H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 7.22 – 7.26 (m, 1H), 7.34 – 7.41 (m, 1H), 7.63 – 7.71 (m, 1H), 7.75 – 7.92 (m, 2H), 8.34 – 8.42 (m, 1H)                         |

10

20

30

40

|    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | 348.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.37 – 3.48 (m, 2H), 3.50 – 3.61 (m, 1H), 3.68 – 3.79 (m, 1H), 3.82 – 3.92 (m, 1H), 4.74 – 4.85 (m, 1H), 5.17 – 5.33 (m, 1H), 6.54 – 6.68 (m, 1H), 6.70 – 6.85 (m, 1H), 7.35 – 7.41 (m, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 1H), 7.74 – 7.92 (m, 2H), 8.31 – 8.38 (m, 1H), 10.20 – 10.90 (m, 1H)       |
| 9  | 364.1/366.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.66 – 3.86 (m, 2H), 3.90 – 3.99 (m, 1H), 7.00 – 7.07 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.06 – 8.20 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.20 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H)                                                                                                  |
| 10 | 346.1/348.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.39 – 3.57 (m, 2H), 3.65 – 3.87 (m, 2H), 3.91 – 4.02 (m, 1H), 7.05 – 7.17 (m, 2H), 7.41 – 7.53 (m, 2H), 8.07 – 8.20 (m, 2H), 8.91 – 8.99 (m, 1H), 10.02 – 10.52 (m, 2H)                                                                                                                |
| 11 | 326.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.35 (s, 3H), 3.45 – 3.85 (m, 4H), 3.91 – 3.98 (m, 1H), 6.82 – 6.93 (m, 2H), 7.17 – 7.28 (m, 2H), 7.58 – 7.75 (m, 1H), 8.04 – 8.20 (m, 1H), 8.95 – 9.00 (m, 1H), 9.78 – 10.36 (m, 2H)                                                                                                   |
| 12 | 380.2 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.40 – 3.46 (m, 2H), 3.53 – 3.62 (m, 1H), 3.70 – 3.79 (m, 1H), 3.82 – 3.90 (m, 1H), 4.75 – 4.84 (m, 1H), 5.17 – 5.26 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 2H), 7.43 – 7.53 (m, 2H), 7.57 – 7.62 (m, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 1H), 7.83 – 7.90 (m, 1H), 8.32 – 8.37 (m, 1H)                              |
| 19 | 390.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.60 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 2.10 (m, 1H), 4.28 – 4.38 (m, 1H), 4.38 – 4.52 (m, 1H), 4.70 – 4.82 (m, 1H), 6.95 – 7.08 (m, 1H), 7.25 – 7.38 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.37 (s, 1H)                             |
| 20 | 390.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 – 1.88 (m, 4H), 1.88 – 2.10 (m, 1H), 2.15 – 2.35 (m, 1H), 4.05 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.35 (m, 1H), 5.30 – 5.65 (m, 1H), 7.15 – 7.65 (m, 5H), 7.65 – 8.00 (m, 2H), 8.35 – 8.55 (m, 1H), 10.36 (s, 1H)                                                                              |
| 21 | 390.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.50 – 1.65 (m, 1H), 1.66 – 1.78 (m, 1H), 1.82 – 1.95 (m, 2H), 2.05 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.25 (m, 1H), 4.20 – 4.35 (m, 1H), 4.38 – 4.45 (m, 1H), 5.00 – 5.15 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.81 (s, 1H) |

10

20

30

40

|    |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 | 390.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.50 – 1.62 (m, 1H), 1.65 – 1.82 (m, 3H), 1.95 – 2.10 (m, 1H), 2.18 – 2.30 (m, 1H), 4.10 – 4.18 (m, 1H), 4.25 – 4.38 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.37 (d, 1H)                                            |
| 23 | 404.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.30 – 1.50 (m, 2H), 1.55 – 1.88 (m, 5H), 2.05 – 2.10 (m, 1H), 4.05 – 4.15 (m, 2H), 4.38 – 4.45 (m, 1H), 4.95 – 5.20 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.05 – 9.25 (m, 1H), 10.78 (s, 1H)                      |
| 24 | 404.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.20 – 1.40 (m, 4H), 1.65 – 1.70 (m, 2H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 2.10 – 2.20 (m, 1H), 3.55 – 3.68 (m, 1H), 4.10 – 4.20 (m, 1H), 4.80 – 4.90 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.37 (s, 1H)        |
| 25 | 404.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 – 1.48 (m, 2H), 1.50 – 1.95 (m, 6H), 4.08 – 4.15 (m, 1H), 4.28 – 4.38 (m, 1H), 4.73 – 4.85 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.36 (s, 1H)                                                  |
| 26 | 404.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 – 1.43 (m, 4H), 1.65 – 1.75 (m, 2H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 2.10 – 2.15 (m, 1H), 3.55 – 3.68 (m, 1H), 4.05 – 4.20 (m, 1H), 4.75 – 4.95 (m, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.38 (s, 1H) |
| 27 | 418.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 – 1.95 (m, 10H), 3.83 – 3.95 (m, 1H), 4.20 – 4.30 (m, 1H), 4.85 – 4.95 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.35 (s, 1H)                                                                      |
| 28 | 404.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.63 (m, 2H), 1.68 – 1.83 (m, 2H), 1.92 – 2.07 (m, 2H), 4.03 – 4.10 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.63 – 4.75 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.05 – 10.65 (m, 1H)           |

10

20

30

40

50

|    |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | 404.3 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.63 (m, 2H), 1.68 – 1.83 (m, 2H), 1.92 – 2.07 (m, 2H), 4.03 – 4.10 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.63 – 4.77 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 – 7.33 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.15 – 10.45 (m, 1H)                           |
| 30 | 404.2 [M+H] <sup>+</sup> | 400 MHz, DMSO-d6) δ 1.08 – 1.25 (m, 1H), 1.25 – 1.43 (m, 3H), 1.73 – 1.81 (m, 1H), 1.82 – 1.91 (m, 1H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 2.23 – 2.32 (m, 1H), 3.51 – 3.63 (m, 1H), 4.23 – 4.37 (m, 1H), 4.68 (d, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (td, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.15 – 10.45 (m, 1H) |
| 31 | 404.3 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.08 – 1.22 (m, 1H), 1.22 – 1.42 (m, 3H), 1.73 – 1.81 (m, 1H), 1.82 – 1.90 (m, 1H), 1.97 – 2.03 (m, 1H), 2.22 – 2.31 (m, 1H), 3.51 – 3.63 (m, 1H), 4.25 – 4.35 (m, 1H), 4.68 (d, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.37 (d, 1H)                        |
| 32 | 376.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.25 – 2.35 (m, 2H), 2.35 – 2.45 (m, 2H), 4.34 – 4.47 (m, 1H), 4.64 – 4.77 (m, 1H), 4.97 – 5.08 (m, 1H), 7.22 – 7.30 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.48 – 7.55 (m, 2H), 7.77 (ddd, 1H), 7.86 (ddd, 1H), 8.41 (d, 1H)                                                                                          |
| 33 | 376.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 – 2.05 (m, 2H), 2.71 – 2.81 (m, 2H), 3.89 – 4.04 (m, 1H), 4.13 – 4.27 (m, 1H), 5.03 – 5.15 (m, 1H), 7.21 – 7.30 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 8.41 (d, 1H)                                                                                   |
| 34 | 390.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.62 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.93 (m, 2H), 2.02 – 2.12 (m, 1H), 2.31 – 2.41 (m, 1H), 4.16 – 4.23 (m, 1H), 4.53 – 4.63 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 7.20 – 7.28 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.37 (d, 1H)                                                   |
| 35 | 390.2 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.62 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.93 (m, 2H), 2.02 – 2.12 (m, 1H), 2.31 – 2.41 (m, 1H), 4.15 – 4.23 (m, 1H), 4.52 – 4.63 (m, 1H), 4.70 – 4.82 (m, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.37 (d, 1H)                                            |

10

20

30

40

50

|    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 | 340.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.34 (s, 3H), 2.15 – 2.25 (m, 2H), 2.45 – 2.55 (m, 2H), 4.19 – 4.32 (m, 1H), 5.00 – 5.08 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.28 – 7.36 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (td, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.44 (d, 1H)                                                                                    |
| 37 | 390.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (600 MHz, DMSO) δ 1.35 (s, 3H), 2.17 – 2.22 (m, 2H), 2.48 – 2.52 (m, 2H), 4.22 – 4.30 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.26 – 7.32 (m, 2H), 7.42 – 7.47 (m, 1H), 7.50 – 7.54 (m, 1H), 7.60 – 7.66 (m, 1H), 7.76 – 7.81 (m, 1H), 7.84 – 7.89 (m, 1H), 8.42 – 8.46 (m, 1H), 10.35 (s, 1H)                                                    |
| 45 | 423.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.09 – 1.22 (m, 1H), 1.25 – 1.44 (m, 3H), 1.73 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.93 (m, 1H), 2.00 – 2.09 (m, 1H), 2.23 – 2.37 (m, 1H), 3.49 – 3.65 (m, 1H), 4.26 – 4.46 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.80 (d, 1H), 10.81 (br s, 1H)    |
| 46 | 389.1/391.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.09 – 1.23 (m, 1H), 1.25 – 1.55 (m, 3H), 1.72 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.93 (m, 1H), 1.96 – 2.07 (m, 1H), 2.21 – 2.31 (m, 1H), 3.50 – 3.63 (m, 2H), 4.05 – 4.21 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.46 (br d, 1H), 9.06 (br d, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H)                        |
| 47 | 355.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.11 – 1.20 (m, 1H), 1.26 – 1.44 (m, 3H), 1.73 – 1.82 (m, 1H), 1.85 – 1.92 (m, 1H), 2.00 – 2.07 (m, 1H), 2.24 – 2.37 (m, 1H), 3.49 – 3.62 (m, 1H), 4.25 – 4.40 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 6.76 – 6.87 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.31 – 7.40 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.78 (s, 1H)         |
| 48 | 421.6 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.06 – 1.21 (m, 1H), 1.22 – 1.45 (m, 3H), 1.73 – 1.82 (m, 1H), 1.83 – 1.93 (m, 1H), 1.98 – 2.09 (m, 1H), 2.23 – 2.36 (m, 1H), 3.50 – 3.64 (m, 1H), 4.25 – 4.39 (m, 1H), 4.55 – 4.91 (m, 1H), 6.73 – 6.85 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.73 (s, 1H) |
| 55 | 423.0 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.24 – 1.43 (m, 4H), 1.62 – 1.81 (m, 2H), 1.94 – 2.05 (m, 1H), 2.08 – 2.19 (m, 1H), 3.56 – 3.70 (m, 1H), 4.18 – 4.33 (m, 1H), 4.82 (br d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.84 (br s, 1H)                                           |

10

20

30

40

50

|    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56 | 421.0 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.21 – 1.44 (m, 4H), 1.62 – 1.79 (m, 2H), 1.93 – 2.06 (m, 1H), 2.08 – 2.21 (m, 1H), 3.56 – 3.70 (m, 1H), 4.15 – 4.30 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 6.92 – 6.99 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.40 – 7.48 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.78 (d, 1H), 10.40 (br s, 1H)     |
| 57 | 389.0/391.0 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 – 1.42 (m, 4H), 1.63 – 1.81 (m, 2H), 1.93 – 2.05 (m, 1H), 2.07 – 2.18 (m, 1H), 3.56 – 3.69 (m, 1H), 4.16 – 4.31 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)                     |
| 58 | 370.9/372.9 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.21 – 1.42 (m, 4H), 1.62 – 1.81 (m, 2H), 1.93 – 2.05 (m, 1H), 2.06 – 2.22 (m, 1H), 3.55 – 3.72 (m, 1H), 4.13 – 4.29 (m, 1H), 4.71 – 4.93 (m, 1H), 7.01 – 7.05 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.25 (s, 1H) |
| 65 | 375.0/377.0 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (s, 3H), 2.14 – 2.27 (m, 2H), 2.51 – 2.57 (m, 2H), 4.20 – 4.32 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.80 (d, 1H), 10.38 (br s, 1H).                                                                          |
| 66 | 359.0 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (s, 3H), 2.10 – 2.27 (m, 2H), 2.51 – 2.55 (m, 2H), 4.13 – 4.36 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.79 (d, 1H), 10.14 (br s, 1H).                                                                 |
| 67 | 409.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (s, 3H), 2.16 – 2.29 (m, 2H), 2.51 – 2.57 (m, 2H), 4.23 – 4.39 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H)                                                                     |
| 68 | 357.1/359.1 [M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (s, 3H), 2.14 – 2.24 (m, 2H), 2.52 – 2.55 (m, 2H), 4.21 – 4.32 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.01 – 7.06 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.10 (brd, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H).                                                           |
| 69 | 359.1 [M+H] <sup>+</sup>       | (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (s, 3H), 2.14 – 2.26 (m, 2H), 2.51 – 2.56 (m, 2H), 4.23 – 4.35 (m, 1H), 5.02 – 5.09 (m, 1H), 6.63 – 6.69 (m, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.81 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H).                                                    |

10

20

30

40

50

|    |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 71 | 345.0/347.0<br>[M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.22 (s, 6H), 3.65 – 3.75 (m, 2H), 5.00 – 5.12 (m, 1H), 6.94 – 7.05 (m, 2H), 7.25 – 7.36 (m, 2H), 7.79 – 7.90 (m, 1H), 8.81 – 8.88 (m, 1H), 9.75 – 9.81 (m, 1H)                                                                                                                            |
| 72 | 395.0 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.22 (s, 6H), 3.65 – 3.73 (m, 2H), 5.00 – 5.13 (m, 1H), 6.86 – 6.96 (m, 2H), 7.25 – 7.34 (m, 1H), 7.40 – 7.48 (m, 1H), 7.79 – 7.88 (m, 1H), 8.83 – 8.89 (m, 1H), 9.75 – 9.82 (m, 1H)                                                                                                       |
| 73 | 362.9/364.9<br>[M+H] <sup>+</sup> | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.23 (s, 6H), 3.70 (d, 2H), 5.03 (s, 1H), 6.87 – 6.94 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H)                                                                                                                                     |
| 79 | 405.2 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.34 – 1.46 (m, 2H), 1.48 – 1.87 (m, 5H), 1.87 – 1.98 (m, 1H), 4.12 – 4.18 (m, 1H), 4.33 – 4.42 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.25 – 7.29 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H)                                                         |
| 80 | 405.2 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.32 – 1.47 (m, 2H), 1.49 – 1.86 (m, 5H), 1.87 – 1.98 (m, 1H), 4.12 – 4.18 (m, 1H), 4.32 – 4.42 (m, 1H), 4.69 – 4.77 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.43 (br s, 1H)                                                                |
| 81 | 405.2 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.25 – 1.44 (m, 4H), 1.65 – 1.80 (m, 2H), 1.94 – 2.05 (m, 1H), 2.09 – 2.21 (m, 1H), 3.57 – 3.71 (m, 1H), 4.17 – 4.29 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.24 – 7.33 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H)                                                  |
| 82 | 405.2 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.08 – 1.22 (m, 1H), 1.24 – 1.45 (m, 3H), 1.71 – 1.83 (m, 1H), 1.84 – 1.94 (m, 1H), 1.96 – 2.13 (m, 1H), 2.23 – 2.37 (m, 1H), 3.49 – 3.63 (m, 1H), 4.26 – 4.42 (m, 1H), 4.60 – 4.88 (m, 1H), 7.24 – 7.36 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H) |
| 83 | 391.2 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.62 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.95 (m, 2H), 2.04 – 2.17 (m, 1H), 2.35 – 2.46 (m, 1H), 4.13 – 4.25 (m, 1H), 4.56 – 4.66 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)                                                     |
| 84 | 391.1 [M+H] <sup>+</sup>          | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.35 (s, 3H), 2.10 – 2.23 (m, 2H), 2.41 – 2.55 (m, 2H), 4.70 – 4.87 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.79 (d, 1H), 10.43 (br s, 1H)                                                                                                   |

10

20

30

40

## 【 0 2 8 6 】

## 生物学的及び物理化学的データ

## ヒトNLRP3スペック形成アッセイ（試験A）

ニゲリシンが誘発するスペック形成の阻害に関して、化合物をNLRP3アンタゴニスト活性についてプロファイリングするために、ASC-GFPレポーター単球（Invivo Gen #thp-ascgfp）を利用した。このアッセイは、ASC::GFP融合タンパク質のNF-κB依存的発現に基づいている。LPSでプライミングされた細胞では、ASC::GFPの発現が増加し、ニゲリシンにより、ASC::GFP、プロカスペーゼ-1及びNLRP3がリクルートされて、マイクロメートルサイズの複合体であるASCース

50

ペックを形成される。これを蛍光顕微鏡により定量する。

【0287】

#### アッセイ試薬の調製

アッセイ培地：10% 熱不活化FBS (Gibco #10270) が補充されたRPMI 1640 (Gibco #72400-021)

細胞：THP-ASC-GFPを、ASC：：GFP発現を維持するため、10% 熱不活化FBS (Gibco #10270) 及び100 µg/mL Zeocin (Life Technologies #46-0072) が補充されたRPMI 1640 (Gibco #72400-021) 中で培養した (継代毎)。

【0288】

#### アッセイを実行するための段階的プロトコール

##### 1日目

1. 細胞をCEDEX (Innovartis) でカウントし、100 nM ホルボール 12-ミリストート 13-アセタート (Sigma #P8139) が補充されたアッセイ培地で、375000個/mLに希釈した。

2. 上記細胞混合物 20 µlをMultidrop Combi (ThermoFisher) を使用して、黒色µclear TC処理 (Greiner #781091) 384ウェルプレートに分注した。

3. プレートを37℃、5% CO<sub>2</sub>で20時間インキュベーションした。

##### 2日目

1. LPS (Sigma #L2654) 10 µlを、Multidrop Combi (ThermoFisher) を使用して、1 µg/mLで分注した。

2. プレートを37℃、5% CO<sub>2</sub>で3時間インキュベーションした。

3. DMSO中の試験化合物 80 nLを濃度反応曲線から調製し、ポリプロピレン384ウェルプレート (Greiner #781280) において、68 µM ZVAD-FMK (Promega #7231) が補充されたアッセイ培地 20 µLで希釈した。

4. 上記試験化合物溶液 10 µlを、Bravo (Agilent) を使用してセルプレートに移した。

5. プレートを37℃、5% CO<sub>2</sub>で30分間インキュベーションした。

6. 75 µM ニゲリシン (Sigma #SML1779) 15 µlを、Certus (Gyger) を使用して、セルプレートに分注した。

7. プレートを37℃、5% CO<sub>2</sub>で1時間インキュベーションした。

8. 1:5000に希釈したHoechst核酸染色 (Life Technologies #H3570) が補充された17.3% ホルムアルデヒド (Sigma #F8775) 15 µlを、Multidrop (ThermoFisher) を使用して加えた。

9. プレートをRTで15分間インキュベーションした。

10. プレートをPBS (Gibco #100100) 40 µlで、Bluewasher (BlueCatBio) を使用して、2回洗浄した。

11. プレートを、ImageXpress (Molecular Devices) を使用して撮像した。

【0289】

画像データを、Columbusソフトウェア (Perkin Elmer) を使用して処理した。細胞を識別するために核染色を使用し、細胞内のASC-スベックを識別するためにスポット検出を使用した。Screener (Genedata AG) を使用して、データをさらに処理した。細胞当たりのスベック数の濃度反応データを、4パラメータロジスティックフィットを使用してフィッティングし、EC<sub>50</sub>値を表9に報告した。

【0290】

#### ニゲリシン誘発 (ヒトNLRP3) IL-1βアッセイ (試験B)

THP-1ヒト単球からのニゲリシン誘発IL-1β放出の阻害に関して、化合物をNLRP3アンタゴニスト活性についてプロファイリングした。定量を、市販のヒトIL-1β HTRF検出キット (CisBio、62HIL1BPEH) を使用して行った。このアッセイは、サンドイッチアッセイ形式で、2つの抗IL-1β抗体を使用する。1つは、ドナ

10

20

30

40

50

ー蛍光体（Euクリプテート）でラベルされており、もう1つは、アクセプター（XL）でラベルされている。同じIL-1 $\beta$ 分子に結合した2つの抗体を含有する免疫複合体により、光源でドナーを励起させた後、ドナーとアクセプターとの間の蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）が可能となり、続けて、アクセプターから665nmの蛍光が生じる。蛍光シグナル強度は、サンプル中のIL-1 $\beta$ 濃度に比例する。

#### 【0291】

##### アッセイ試薬の調製

細胞：THPヒト単球性白血病細胞系統。細胞を一般的には、密度が0.2~0.4 $\times 10^6$ 個/mLに保たれるように、2~3日毎に継代した。

培養及びアッセイ培地：10% FBS（Sigma、F2442）が補充されたRPMI 1640（Gibco、72400-021）

IL-1 $\beta$ 標準品：CisBioキットで提供される再構成IL-1 $\beta$ 標準品をアッセイ培地で希釈し、アッセイにおける最終濃度を2ng/mLとした。

HTRF検出試薬：cAMP-d2及び抗cAMPクリプテートをCisBioキットの説明書に従って再構成した。使用直前に、試薬を、下記割合を使用して合わせた：10/24 検出バッファー（キットで提供）、14/24 PBS（Gibco、10010）、1/120 IL-1 $\beta$  Eu-クリプテート抗体及び1/120 IL-1 $\beta$  XL抗体。

#### 【0292】

##### アッセイを実行するための段階的プロトコール

##### 1日目

1. DMSO中に溶解させた試験化合物 20nLを白色384ウェルプレート（Greiner; 784075）に音響的に（aquostically）分注し（Labcyte Echo）、密封して、アッセイまでrtで保存した。

2. Echoディスペンサーで、DMSO中の50 $\mu$ M 対照化合物 20nL（最終濃度250nM）を100%阻害対照ウェルに加え、DMSO 20nLを0%対照ウェルに加えた。対照化合物をMCC950（N-[[（1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル）アミノ]カルボニル]-4-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）-2-フランスルホンアミド）又はアッセイにおいて完全なアンタゴニストとして作用する任意の他の化合物から選択することができる。

3. 細胞のアリコートを連続培養で増殖させた細胞から取り出し、CEDEX（Innovatis）でカウントした。

4. 実験に必要な細胞数を250 $\times g$ で5分間遠心分離し、37 $^{\circ}$ Cのアッセイ培地で、1.0 $\times 10^6$ 個/mLに再懸濁させた。

5. LPS（Sigma; L2654）を最終濃度1 $\mu$ g/mLになるように加えた。

6. 細胞を37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>及び95%湿度で3時間インキュベーションすることにより、50mLチューブ中において、まとめてLPSプライミングした。

7. 1.0 $\times 10^6$ 個/mL細胞溶液 4 $\mu$ Lを、Multidrop Combi（Thermo Fisher）を使用して、白色384ウェル小容量プレート（Greiner; 784075）に分注して、4000個/ウェルを与えた。

8. 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>及び95%湿度で30分間インキュベーションした。

9. アッセイ培地中の40 $\mu$ M ニゲリシン 4 $\mu$ Lを、Certus（Gyger）を使用して加えて、最終濃度20 $\mu$ Mとした。

10. 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>及び95%湿度で1時間インキュベーションした。

11. HTRF検出試薬 4 $\mu$ Lを、Multidrop Combiを使用して加えた。

12. 遮光して、rtで3時間インキュベーションした。

13. ホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）シグナルをEnvision（PerkinElmer）又はPherastar（BMG Labtech）リーダーで検出した（ $\lambda_{ex}$ =340nm、 $\lambda_{em}$ =665及び615nm）。

#### 【0293】

IL-1 $\beta$ 検量線を使用して、HTRFデータをサンプル中に産生されたIL-1 $\beta$ 量

に変換し、続けて、これを濃度応答の計算に使用した。濃度応答データを、Screener (Genedata) を使用して分析し、4パラメータロジスティックフィットを使用してフィッティングした。アッセイの結果を表9にIC<sub>50</sub> (μM) として報告する。

【0294】

IC<sub>50</sub>は、阻害活性がその最大レベルの50%に達する濃度と定義される。アッセイを同じ化合物について複数回行った場合、幾何平均値を報告する。有効性データの比較を容易にするために、有効性を対照化合物の濃度を飽和させること(250nM)により生じる阻害と比較した試験化合物の阻害効果の%に正規化した。

【0295】

BzATP誘発(ヒトNLRP3)IL-1βアッセイ(試験C)

10

IL-1βアッセイの変形形態において、化合物を、THP-1ヒト単球からのBzATP(2'(3')-O-(4-ベンゾイルベンゾイル)アデノシン5'-三リン酸)誘発IL-1β放出を阻害する能力について試験した。ニゲリシン誘発アッセイと同様に、定量を、ヒトIL-1βHTRF検出キット(CisBio、62HIL1BPEH)を使用して行った。

【0296】

ニゲリシン誘発アッセイ(試験B)とBzATP誘発アッセイとの間には、いくつかの相違点があった。BzATP誘発アッセイにおける条件のうち、ニゲリシン誘発アッセイと比較して関連性のある相違点は、以下：

ー細胞培養培地：10% FBS (Sigma、171012) 及びペニシリンーストレプトマイシン (Thermo Fisher、15140-122) が補充されたRPMI 1640 (Gibco、11875-119)

20

ーアッセイ培地：1% FBS (Sigma、171012) が補充されたRPMI 1640 (Gibco、22400-105)

ー細胞を最終濃度2μg/mL LPS (Sigma、L2630) で24時間(1μg/mLで3時間に代えて)プライミングしたこと

ーIL-1β産生を、最終濃度1mMのBzATP (Sigma、B6396) を(ニゲリシンに代えて) 加え、続けて、37℃、5% CO<sub>2</sub> 及び95% 湿度で30分間インキュベーションすることにより誘発したこと

を含む。

30

【0297】

アッセイの結果を表9にIC<sub>50</sub> (μM) として報告する。

【0298】

hERGアッセイ(試験D)

実験をSyncroPatch 384PE (Nanion Technologies) ハイスループットパッチクランププラットフォームにおいてrtで行い、1つの部位あたり4つのパッチホールを有する中抵抗チップを使用した。hERG発現チャイニーズハムスター卵巣K1 (CHO) 細胞系統を、アッセイレディフォーマットで使用し、使用まで液体窒素で保存した。2バイアル分の細胞(1バイアルあたりに10×10<sup>6</sup>個)を融解し、Hepes緩衝生理食塩水(HBSS) 20mLに加えた。HBSSは、140mM NaCl、4mM KCl、10mM HEPES及び5mM グルコース(pH7.4)を含んだ。内部パッチクランプ溶液を120mM KF、20mM KCl、10mM HEPES、10mM EGTA及び25μMエスシン(pH7.2)とした。最初の密封プロセスが完了した後、10mM CaCl<sub>2</sub>及び1mM MgCl<sub>2</sub>が補充されたHBSSを含む密封エンハンサー溶液を細胞に適用した。ついで、外部溶液を、80mM NaCl、4mM KCl、10mM HEPES、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、5mM グルコース及び60mM NMDG(pH7.4)を含む外部パッチクランプ溶液に交換した(4回)。エスシンを除いた全て溶液をrtで保存した。エスシンを4℃で保存した。全ての化合物をgreiner-bio 384ウェルプレートに分注し、6点累積アッセイで試験した(最終DMSO濃度0.33%)。合格基準(密封抵抗30メガオーム、Zプライム>0.4及び電流サイズ

40

50

> 0.2 nA) に合格したウェルのみをこの分析に使用した。hERG アッセイの IC<sub>50</sub> (μM) の結果を表 9 に報告する。

【0299】

溶解度 (試験 E)

アッセイを Wernevik, J. et al., 「A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling」, Assay and Drug Development Technologies, 2020, 18(4), 157-179 の第 164 ~ 167 頁に記載されている溶解度アッセイに従って行った。データを表 9 に溶解度 (μM) として報告する。アッセイを同じ化合物について複数回行った場合、算術平均値を報告する。

【0300】

溶解度 (試験 F)

試験化合物を含有する 20 mM DMSO 溶液を乾燥させた後、リン酸水素二ナトリウム-クエン酸緩衝液 (希釈 McIlvaine バッファー、pH 6.5) を加えて、100 倍に希釈した。これらの条件下で、試験化合物の理論上の最大濃度は、200 μM であった。バッファーを超音波処理し、振とうし、25 °C で 24 ~ 72 時間保持した。バッファーサンプルをろ過し、ろ液を等量のアセトニトリル/メタノール (1:1、v/v) で、96 ウェルプレートにおいて希釈した。試験化合物を含有する 20 mM DMSO 溶液をアセトニトリル/メタノール (1:1、v/v) で 100 倍に希釈し、同量の McIlvaine バッファー (pH 6.5) を加えて、標準溶液として使用した。標準サンプル及び試験サンプルを 384 ウェルプレートに移し、HPLC により分析した。溶解度アッセイの結果を表 9 に μg/mL で報告する。

【0301】

10

20

30

40

50

【表 9】

表9－アッセイデータ

| 実施例 | 試験 A<br>EC <sub>50</sub><br>(μM) | 試験 B<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | 試験 C<br>IC <sub>50</sub><br>(μM) | 試験 D<br>hERG IC <sub>50</sub><br>(μM) | 試験 E<br>溶解度<br>(μM) | 試験 F<br>溶解度<br>(μg/mL) |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------|
| 1   | 0.082                            | 0.027                            | 0.010                            | >40                                   | 100                 | 50.0                   |
| 2   |                                  |                                  | 0.165                            |                                       |                     | 24.6                   |
| 3   |                                  |                                  | 0.474                            |                                       |                     | 68.6                   |
| 4   |                                  |                                  | >1.000                           |                                       |                     | 23.2                   |
| 5   | 0.122                            | 0.045                            | 0.017                            |                                       | 6                   | 7.9                    |
| 6   | 0.201                            | 0.099                            | 0.040                            |                                       | 130                 | >79.1                  |
| 7   | 0.180                            | 0.047                            | 0.022                            | >40                                   | 582                 | 70.3                   |
| 8   |                                  |                                  | 0.159                            |                                       |                     | 11.8                   |
| 9   | 0.164                            |                                  | 0.011                            |                                       |                     | 67.3                   |
| 10  |                                  |                                  | 0.434                            |                                       |                     | 62.9                   |
| 11  | 0.207                            | 0.082                            | 0.023                            |                                       | >1,000              | >65.1                  |
| 12  | 0.100                            |                                  | 0.022                            |                                       | 186                 | 36.4                   |
| 13  |                                  |                                  | >10.000                          |                                       |                     | >65.1                  |
| 14  | 0.018                            |                                  | 0.005                            |                                       | 135                 | 56.3                   |
| 15  | 0.220                            |                                  | 0.026                            |                                       | 155                 | 14.7                   |
| 16  | 0.054                            | 0.030                            | 0.020                            | 22                                    |                     | 23.9                   |
| 17  | 0.290                            | 0.169                            | 0.086                            |                                       |                     | 27.5                   |
| 18  |                                  |                                  | 0.738                            |                                       |                     | >79.9                  |
| 19  | 0.026                            | 0.020                            | 0.005                            | 23                                    | 171                 | 10.6                   |
| 20  | 0.162                            | 0.046                            | 0.010                            |                                       | 206                 | 8.6                    |
| 21  | 0.105                            | 0.036                            | 0.008                            | 19                                    | 71                  | 14.5                   |
| 22  | 2.407                            |                                  | 0.187                            |                                       | 172                 | 9.2                    |
| 23  | 0.156                            | 0.031                            | 0.014                            | 21                                    | 0.400               | 4.4                    |
| 24  | 0.038                            | 0.009                            | 0.005                            | 17                                    | 148                 | 7.9                    |
| 25  | 0.080                            | 0.036                            | 0.008                            | 7.4                                   | 3                   | 1.8                    |
| 26  | 1.983                            |                                  | 0.602                            |                                       | 148                 | 8.3                    |
| 27  | 0.562                            |                                  | 0.034                            |                                       | 9                   | 2.1                    |
| 28  | 0.104                            | 0.034                            | 0.020                            |                                       |                     | 17.6                   |
| 29  |                                  |                                  | 0.296                            |                                       |                     | 16.1                   |
| 30  |                                  |                                  | 0.430                            |                                       |                     | 16.5                   |
| 31  | 0.039                            | 0.017                            | 0.008                            | 11                                    |                     | 18.6                   |
| 32  | 0.248                            | 0.141                            | 0.063                            |                                       |                     | 1.4                    |
| 33  | 0.206                            | 0.122                            | 0.046                            |                                       |                     | 2.6                    |
| 34  |                                  |                                  | 0.018                            |                                       |                     | 9.3                    |
| 35  | 0.212                            | 0.071                            | 0.069                            |                                       |                     | 10.9                   |
| 36  |                                  |                                  | 0.976                            |                                       |                     | 43.0                   |
| 37  | 0.339                            | 0.032                            |                                  | 29                                    |                     |                        |
| 38  | 0.027                            | 0.016                            | 0.009                            | >40                                   | 810                 | >80.9                  |

10

20

30

40

50

|    |       |       |        |     |     |       |
|----|-------|-------|--------|-----|-----|-------|
| 39 | 0.059 | 0.018 | 0.007  |     | 48  | 10.2  |
| 40 | 0.006 | 0.004 | <0.003 | 34  | 413 | 26.0  |
| 41 | 0.011 | 0.006 | <0.003 | >40 | 67  | 8.6   |
| 43 |       |       | 0.033  |     |     | 37.3  |
| 44 | 0.016 |       | <0.003 | >40 | 636 | 40.1  |
| 45 | 0.044 | 0.025 | 0.009  | >40 | 121 | 10.4  |
| 46 | 0.037 |       | 0.003  | >40 | 941 | >77.8 |
| 47 |       |       | 0.068  |     |     | >70.9 |
| 48 | 0.029 | 0.014 | 0.004  | >40 | 326 | 80.4  |
| 49 |       |       | 0.405  |     |     | >80.9 |
| 50 |       |       | 0.047  |     |     | >80.9 |
| 51 |       |       | 0.004  |     |     | >72.9 |
| 52 | 0.052 |       | 0.006  | 22  | 447 | 51.9  |
| 53 |       |       | 0.007  |     |     | 62.5  |
| 54 |       |       | 0.004  |     |     | 45.7  |
| 55 | 0.038 |       | 0.006  | >40 | 529 | 8.8   |
| 56 | 0.025 | 0.008 | 0.003  | 19  | 263 | 14.5  |
| 57 | 0.017 |       | 0.005  | >40 | 596 | 36.9  |
| 58 | 0.011 |       | 0.002  | >40 |     | 42.4  |
| 59 | 0.016 | 0.009 | 0.005  | >40 | 47  | >78.1 |
| 60 | 0.017 | 0.012 | <0.003 | >40 | 26  | 10.3  |
| 61 | 0.029 |       | 0.007  | 34  | 389 | 64.0  |
| 62 | 0.060 |       | 0.006  | >40 | 120 | 25.7  |
| 63 |       |       | 0.008  |     |     | 0.8   |
| 64 |       |       | 0.111  |     |     | >68.1 |
| 65 | 0.373 | 0.114 | 0.037  |     | 11  | 1.1   |
| 66 |       |       | 0.570  |     |     | 3.6   |
| 67 | 0.067 | 0.024 | 0.008  |     | 3   | 1.5   |
| 68 | 0.019 |       | 0.002  |     | 44  |       |
| 69 | 0.301 | 0.149 | 0.038  |     | 29  | 13.6  |
| 70 | 0.067 | 0.026 | 0.010  | >40 | 5   | 17.7  |
| 71 |       |       | 0.014  |     |     | 21.9  |
| 72 |       |       | 0.022  |     |     | 5.8   |
| 73 | 0.142 |       | 0.015  | >40 |     | 14.1  |
| 74 | 0.204 |       | 0.018  |     | 17  | 12.1  |
| 75 | 0.124 | 0.010 |        | >40 |     |       |
| 76 | 0.128 |       |        | >40 |     |       |
| 77 | 2.929 |       |        |     |     |       |
| 78 | 1.140 |       |        |     | 958 |       |
| 79 | 0.029 | 0.018 | 0.010  | >40 | 50  | 4.8   |
| 80 | 0.018 | 0.005 | 0.007  | >40 | 35  | 5.9   |
| 81 | 2.159 |       | 0.289  |     | 397 | 31.0  |
| 82 | 1.757 |       | 0.091  | >40 | 34  | 9.4   |
| 83 | 0.129 | 0.038 | 0.020  | >40 | 47  | 4.7   |

10

20

30

40

50

|    |       |       |       |     |     |       |
|----|-------|-------|-------|-----|-----|-------|
| 84 | 0.088 |       | 0.027 |     | 20  | >78.1 |
| 85 | 0.481 |       |       |     | 68  |       |
| 86 | 6.146 |       |       |     |     |       |
| 87 | 6.150 |       |       |     | 25  |       |
| 88 | 0.036 | 0.016 | 0.004 | >40 | 643 | >76.1 |
| 89 | 0.047 | 0.027 | 0.008 | 36  | 294 | 22.1  |
| 90 |       |       | 0.551 |     |     | >68.1 |
| 91 |       |       | 0.010 |     |     | 0.5   |
| 92 | 0.296 |       | 0.020 |     | 14  | 2.8   |

10

20

30

40

50

**【0302】****LPS／ATP試験**

オスの7週齢BALB／cAJclマウスに、PBS（Thermo Fisher Scientific Inc.、10010）中の4 µg/mL LPS（Sigma-Aldrich Co. LLC、L2630）溶液 0.5 mLを腹腔内投与した。1時間後、0.5 %（w/v）CMCナトリウム（Nacalai tesque INC.、07326－95）水溶液中の被験物懸濁液を10 mL/kgの容量で経口投与した。被験物投与の1時間後、PBS中の30 µmol/L ATP（Sigma-Aldrich Co. LLC、A7699）溶液 0.5 mLを腹腔内投与した。20分後、動物をセボフルラン麻酔下で頸椎脱臼により安楽死させた。安楽死直後、各動物の腹腔を、氷冷PBS 3 mLを腹腔内注射することにより洗浄した。ついで、PBSを回収し、IL－1 β濃度を、ELISAキット（R&D Systems Inc.、MLB00C）を使用して測定した。試験結果を表10に示す。

**【0303】**

## 【表 10】

表10－LPS/ATP 試験データ

| 実施例 | % IL-1 $\beta$ 産生の阻害 |         |
|-----|----------------------|---------|
|     | 1 mg/kg              | 3 mg/kg |
| 1   | 4                    | 82      |
| 7   | 46                   | 95      |
| 9   |                      | 77      |
| 14  |                      | 75      |
| 38  | 29                   | 83      |
| 39  |                      | 58      |
| 40  | 87                   | 98      |
| 41  | 94                   | 99      |
| 45  |                      | 82      |
| 46  | 23                   | 65      |
| 53  |                      | 65      |
| 54  |                      | 55      |
| 55  |                      | 91      |
| 56  |                      | 98      |
| 57  | 42                   | 87      |
| 59  | 44                   | 70      |
| 60  | 60                   | 97      |
| 61  |                      | 97      |
| 62  |                      | 71      |
| 70  |                      | 98      |
| 74  |                      | 68      |
| 80  |                      | 73      |
| 89  |                      | 71      |

10

20

30

## 【0304】

当業者であれば、上記された生物学的アッセイを、結果に大きな影響を及ぼすことなく、代替装置及びプロトコルのわずかな変更を使用して行うことができることを理解するであろう。

## 【0305】

例示的な実施態様の上記説明は、当業者であれば特定の使用の要件に最適であることができるように、本発明をその多数の形態に容易に適合させ、適用することができるように、出願人の発明、その原理及びその実際の適用を当業者に知ってもらうことのみを意図している。この説明及びその具体例は、本発明の実施態様を示すものではあるが、例示のみを目的とするものである。したがって、本発明は、本明細書に記載された例示的な実施態様に限定されるものではなく、種々に変更することができる。加えて、明確性の理由から、別個の実施態様の文脈で説明されている本発明の種々の特徴を、単一の実施態様を形成するように組み合わせることもできることを理解されたい。逆に、簡潔性の理由から、単一の実施態様の文脈で説明されている本発明の種々の特徴を、それらのサブコンビネーションを形成するように組み合わせることもできる。

40

## 【0306】

本明細書内に開示された任意の刊行物は、参照により本明細書に組み入れられる。

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2022/068292

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C07D237/34 C07D471/04  
ADD.

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

**B. FIELDS SEARCHED**

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>A</b>    | WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG [CH])<br>26 November 2020 (2020-11-26)<br>cited in the application<br>claim 1; examples 2,3<br>-----                                                  | 1-31                  |
| <b>X, P</b> | WO 2022/135567 A1 (TUOJIE BIOTECH SHANGHAI<br>CO LTD [CN]) 30 June 2022 (2022-06-30)<br>claim 1; compounds 15,22-25,45<br>-----                                                      | 1                     |
| <b>E</b>    | WO 2022/216971 A1 (VENTUS THERAPEUTICS U S<br>INC [US]; DORICH STEPHANE [CA] ET AL.)<br>13 October 2022 (2022-10-13)<br>claim 1; compounds<br>82,95,106-109,113,114,116 etc<br>----- | 1                     |
| <b>A</b>    | WO 2019/092170 A1 (INFLAZONE LTD [IE])<br>16 May 2019 (2019-05-16)<br>the whole document<br>-----                                                                                    | 1-31                  |

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

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2022

Date of mailing of the international search report

28/10/2022

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

Authorized officer

Grassi, Damian

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/068292

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2020234715                             | A1 | 26-11-2020          | AR 119731 A1               | 05-01-2022          |
|                                           |    |                     | AU 2020277738 A1           | 18-11-2021          |
|                                           |    |                     | BR 112021022796 A2         | 12-04-2022          |
|                                           |    |                     | CA 3138226 A1              | 26-11-2020          |
|                                           |    |                     | CL 2021003012 A1           | 09-09-2022          |
|                                           |    |                     | CN 113784957 A             | 10-12-2021          |
|                                           |    |                     | CO 2021015030 A2           | 30-11-2021          |
|                                           |    |                     | CR 20210552 A              | 26-11-2021          |
|                                           |    |                     | CU 20210094 A7             | 06-06-2022          |
|                                           |    |                     | EC SP21080740 A            | 30-12-2021          |
|                                           |    |                     | EP 3969441 A1              | 23-03-2022          |
|                                           |    |                     | IL 287042 A                | 01-12-2021          |
|                                           |    |                     | JP 2022532354 A            | 14-07-2022          |
|                                           |    |                     | KR 20220008887 A           | 21-01-2022          |
|                                           |    |                     | PE 20220133 A1             | 27-01-2022          |
|                                           |    |                     | SG 11202111029P A          | 30-12-2021          |
|                                           |    |                     | TW 202110809 A             | 16-03-2021          |
|                                           |    |                     | US 2020361898 A1           | 19-11-2020          |
|                                           |    |                     | US 2020361899 A1           | 19-11-2020          |
|                                           |    |                     | US 2022251067 A1           | 11-08-2022          |
|                                           |    |                     | WO 2020234715 A1           | 26-11-2020          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 2022135567                             | A1 | 30-06-2022          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 2022216971                             | A1 | 13-10-2022          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 2019092170                             | A1 | 16-05-2019          | AU 2018363771 A1           | 14-05-2020          |
|                                           |    |                     | BR 112020008981 A2         | 17-11-2020          |
|                                           |    |                     | CA 3078195 A1              | 16-05-2019          |
|                                           |    |                     | CL 2020001212 A1           | 30-10-2020          |
|                                           |    |                     | CN 111315733 A             | 19-06-2020          |
|                                           |    |                     | EP 3707134 A1              | 16-09-2020          |
|                                           |    |                     | IL 273786 A                | 31-05-2020          |
|                                           |    |                     | JP 2021502364 A            | 28-01-2021          |
|                                           |    |                     | KR 20200087759 A           | 21-07-2020          |
|                                           |    |                     | MA 50567 A                 | 16-09-2020          |
|                                           |    |                     | PE 20210050 A1             | 08-01-2021          |
|                                           |    |                     | RU 2020115098 A            | 10-12-2021          |
|                                           |    |                     | SG 11202003984U A          | 28-05-2020          |
|                                           |    |                     | US 2020317637 A1           | 08-10-2020          |
|                                           |    |                     | WO 2019092170 A1           | 16-05-2019          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

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

ーデルテリエ アストラゼネカ・アクチエボラーク内

(72)発明者 グラーデン, ヘンリク

スウェーデン国、エスエー 1 5 1 セーデルテリエ アストラゼネカ・アクチエボラーク内

(72)発明者 ベルゴンジーニ, ジュリア

スウェーデン国、エスエー 1 5 1 セーデルテリエ アストラゼネカ・アクチエボラーク内

(72)発明者 須釜 寛

大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬株式会社内

(72)発明者 松村 岳彦

大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 CB09 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02

ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15  
ZC31 ZC41