

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-529196

(P2013-529196A)

(43) 公表日 平成25年7月18日(2013.7.18)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	106C	4B063
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 471/04	106H	4C065
A61K 31/4433 (2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C084
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/4439		4C086
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/4433		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

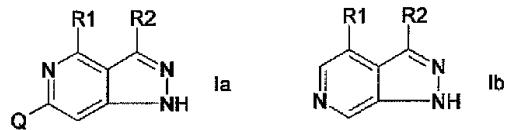
(21) 出願番号	特願2013-509631 (P2013-509631)	(71) 出願人	510169572 メディカル リサーチ カウンシル テクノロジー
(86) (22) 出願日	平成23年5月16日 (2011.5.16)		イギリス国 ロンドン ダブリューシー1 エイチ 9エルティー, タヴィストック スクウェア 7-12, リントン ハウス
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月7日 (2013.1.7)	(74) 代理人	100107984 弁理士 廣田 雅紀
(86) 國際出願番号	PCT/GB2011/050937	(72) 発明者	チャン ブライアン アメリカ国 94080-4990 カリ フォルニア サンフランシスコ サウスサン フランシスコ 1ディーエヌエイ ウェイ ジェネンテック インク内
(87) 國際公開番号	W02011/141756		
(87) 國際公開日	平成23年11月17日 (2011.11.17)		
(31) 優先権主張番号	1008134.7		
(32) 優先日	平成22年5月14日 (2010.5.14)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼLRRK2の阻害剤としてのピラゾロピリジン

(57) 【要約】

式 I a 若しくは式 I b の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル [式中、R¹ は、アリール、ヘテロアリール、-NHR³、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、-CONR⁴R⁵、-NHCOR⁶、-C₃-₇-シクロアルキル、-O-C₃-₇-シクロアルキル、-NR³R⁶ 及び置換されていてもよい-C₁-₆ アルキルから選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、それぞれ置換されていてもよく、Q は、CN、ハロゲンであるか、又は、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、1 又は2 以上の置換基A で置換されていてもよく、R² は、水素、アリール、C₁-₆-アルキル、C₂-₆-アルケニル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇ヘテロシクロアルキル及びハロゲンから選択され、ここで、前記C₁-₆-アルキル、C₂-₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール及びC₄-₇-ヘ

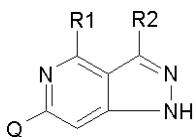


【特許請求の範囲】

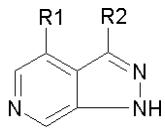
【請求項 1】

式 I a 若しくは I b の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル

【化 1】



I a



I b

[式中、

 R^1 は、

アリール、

ヘテロアリール、

- NHR^3 、縮合アリール - C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、- $C(=O)NR^4R^5$ 、- $NHCOR^6$ 、- C_{3-7} - シクロアルキル、- NR^3R^6 、OR³、

OH、

NR⁴R⁵、並びに

R^{1-1} 及び基 A から選択される置換基で置換されていてもよい - C_{1-6} アルキルから選択され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール - C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル及び C_{4-7} - ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、アリール及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、前記 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル及びアリール置換基は、同様に R^{1-1} 及び基 A から選択される 1 又は 2 以上の基でそれぞれ置換されていてもよく、

R^2 は、水素、アリール、 C_{1-6} - アルキル、 C_{2-6} - アルケニル、 C_{3-7} - シクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、縮合アリール - C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル及びハロゲンから選択され、ここで、前記 C_{1-6} - アルキル、 C_{2-6} - アルケニル、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール - C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル及び C_{4-7} - ヘテロシクロアルキルは、 R^{1-1} 及び A から選択される 1 又は 2 以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、

Q は、ハロゲン、CN であるか、又は、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのそれが、1 又は 2 以上の置換基 A で置換されていてもよく、

各 R^3 は、アリール、ヘテロアリール、 C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル、縮合アリール - C_{4-7} - ヘテロシクロアルキル及び C_{1-6} - アルキルから選択され、そのそれは、 R^{1-1} 及び A から選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよく、

R^4 及び R^5 は、水素、 C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-7} - シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} - アルキル、並びに酸素、硫黄、窒素及び CO から選択される 1 又は 2 以上の基をさらに含有していてもよく、かつ 1 又は 2 以上の R^{1-0} 基によって置換されていてもよい C_{3-6} - ヘテロシクロアルキル環からそれぞれ独立に選択され、ここで、各 C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール及びアリールは、 C_{1-6} - アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシリル、アリール、ハロ置換アリール

10

20

30

40

50

、ヘテロアリール、-NR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、NR⁷(CO)R⁶、-NR⁷COO R⁶、-NR⁷(SO₂)R⁶、-COOR⁶、-CONR⁸R⁹、OR⁶、-SO₂R⁶、並びに酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよく、かつ1又は2以上のR^{1~0}基によって置換されていてもよいC_{3~6}-ヘテロシクロアルキル環から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、或いは

R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にになって、酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよいC_{3~6}-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C_{3~6}-ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であり、A、NR⁸R⁹及びR^{1~0}から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、各R⁶は、C_{1~6}-アルキル、C_{3~7}シクロアルキル、C_{4~7}-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれが、R^{1~0}、R^{1~1}及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、

各R⁷は、水素、C_{1~6}-アルキル及びC_{3~7}-シクロアルキルから選択され、ここで、前記C_{1~6}-アルキルは、1又は2以上のハロゲンによって置換されていてもよく、

R⁸及びR⁹のそれは、水素及びC_{1~6}-アルキルから独立に選択され、ここで、前記C_{1~6}-アルキル基は、1又は2以上のハロゲンによって置換されていてもよく、或いは

R⁸及びR⁹は、それらが結合したNと一緒にになって、酸素及び硫黄から選択される1又は2以上のヘテロ原子をさらに含有していてもよいC_{4~6}-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C_{4~6}-ヘテロシクロアルキル環は、1又は2以上のR^{1~0}基によって置換されていてもよく、

各R^{1~0}は、C_{3~7}-シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、アラルキル及びC_{1~6}-アルキルから選択され、そのそれが、1又は2以上のA基によって置換されていてもよく、ここで、R^{1~0}がC_{1~6}-アルキルであり、2又は3以上のR^{1~0}基が同じ炭素原子に結合している場合、前記R^{1~0}基は連結してスピロアルキル基を形成してよく、

各R^{1~1}は、C_{1~6}-アルキル、C_{3~7}-シクロアルキル、C_{1~6}-アルキル-C_{3~7}-シクロアルキル、C_{1~6}-アルキル-ヘテロアリール、C_{4~7}-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれが、Aから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよく、

Aは、ハロゲン、-NR⁴SO₂R⁵、-CN、-OR⁶、-NR⁴R⁵、-NR⁷R^{1~1}、ヒドロキシル、-CF₃、-CONR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁷(CO)NR⁴R⁵、-NO₂、-CO₂H、-CO₂R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂NR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁴COOR⁵、C_{1~6}-アルキル、アリール及び-COR⁶から選択される]。

【請求項2】

R²が、

水素、

ハロゲン、より好ましくは臭素、

R^{1~1}及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいアリール、

R^{1~1}及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいC_{1~6}-アルキル、

1又は2以上のA置換基によって置換されていてもよいC_{2~6}-アルケニル、

C_{3~7}-シクロアルキル、

R^{1~1}及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、

C_{4~7}-ヘテロシクロアルキル、並びに

10

20

30

40

50

縮合アリール - C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R² が、

- N R⁴ R⁵、 - N R⁴ C O R⁵、 - C O N R⁴ R⁵、 O R⁶、 ハロゲン、 置換されてもよい C₁ -₆ - アルキル、 C N、 C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよいアリール、
- N R⁴ C O R⁵、 - C O N R⁴ R⁵、 - N R⁴ R⁵、 O R⁶、 置換されていてもよいアリール、 置換されていてもよいヘテロアリール及び C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい C₁ -₆ - アルキル、
1 又は 2 以上の - C O N R⁴ R⁵ 置換基によって置換されていてもよい C₂ -₆ - アルケニル、
C₃ -₇ - シクロアルキル、 より好ましくはシクロプロピル、

- N R⁴ R⁵、 C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル、 C₁ -₆ - アルキル、 C₃ -₇ - シクロアルキル、 C₁ -₆ - アルキル - C₃ -₇ - シクロアルキル及び O R⁶ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、

C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル、 並びに

縮合アリール - C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル
から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² が、

- N H C O - C₁ -₆ - アルキル、 - C O N H C₁ -₆ - アルキル、 C O - (N - モルホリニル)、 C l、 F、 - O C₁ -₆ - アルキル、 - C O N M e₂、 O C F₃、 C N、 C F₃、 C₁ -₆ - アルキル - (A)、 N - モルホリニル及びピラゾリルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル基、

ピリジニル、 キノリニル、 ピラゾイル、 フラニル及びピリミジニルから選択され、 そのそれぞれが、 C₁ -₆ - アルキル、 アラルキル、 O C₁ -₆ - アルキル、 N - モルホリニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール基、
- C O N R⁴ R⁵、 フェニル、 ピリジニル及びオキサジアゾリル及びピペリジニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、 前記フェニル、 ピリジニル及びオキサジアゾリル及びピペリジニル基がそれぞれ、 1 又は 2 以上の - N R⁴ C O R⁵、 - C O N R⁴ R⁵、 C O R⁶、 S O₂ R⁶ 又はアリール基によってさらに置換されていてもよい C₁ -₆ - アルキル基

から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R² が、 アリール、 C₁ -₆ - アルキル及びヘテロアリールから選択され、 そのそれぞれが、 R¹ 1 及び A から選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよい、 請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R² が、 アリール、 C₁ -₆ - アルキル及びヘテロアリールから選択され、 そのそれぞれは、 C O N R⁴ R⁵、 C F₃、 C₁ -₆ - アルキル、 O R⁶ 及び C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキルから選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよい、 請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R² が、 C₁ -₆ - アルキル、 フェニル、 ピリジニル、 ピリミジニル及びピラゾリルから選択され、 そのそれぞれが、 C O N M e₂、 C F₃、 イソ - ブチル、 イソ - プロピル、 O E t 及びモルホリニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい、 請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R² が、 下記 : M e、

10

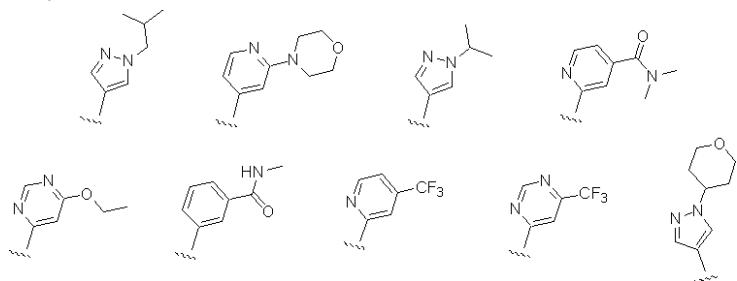
20

30

40

50

【化2】



10

から選択される、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が、非置換 $C_{1\sim 6}$ -アルキル基、より好ましくはメチルである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が、

-NHR³、

アリール、

ヘテロアリール、

$C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル、

縮合アリール- $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル、

- $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、

-NR³R⁶、

OR³、

NR⁴R⁵、並びに

$R^{1\sim 1}$ 及び基Aから選択される置換基で置換されていてもよい- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール- $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル及び $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキルは、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル、アリール及び基Aから選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、前記 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル及びアリール置換基は、同様に $R^{1\sim 1}$ 及び基Aから選択される1又は2以上の基によってそれぞれ置換されていてもよい、

請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

20

30

40

【請求項11】

R^1 が-NHR³であり、ここで、 R^3 は、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル及びアリールから選択され、そのそれが $R^{1\sim 1}$ 及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項12】

R^1 が-NHR³であり、 R^3 が、

1又は2以上の-OR⁶、NR⁴COR⁵、ヘテロアリール、アリール、 $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル及び $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基によって置換されていてもよく、前記アリール及びヘテロアリール基が、それぞれ独立に、CF₃、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、-OR⁶及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の基によってさらに置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ -アルキル、

-OR⁶、NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、アリール、-NR⁴R⁵、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル-ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、-SO₂R⁶、CN、CF₃、C_{1\sim 6}-アルキル、-SO₂NR⁴R⁵、-NR⁴SO₂R⁵から選択される1又は2以

50

上の置換基によって置換されていてもよく、前記 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、ヘテロアリール及びアリール基が、それぞれ独立に、CN、 CF_3 、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、-OR⁶及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の基によってさらに置換されてもよいフェニル基、

アリール、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、前記アリール基が、1又は2以上のA基によってさらに置換されてもよいヘテロアリール基、

1又は2以上の-COR⁶基によって置換されていてもよい $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル、

1又は2以上のハロゲン又は $C_{1\sim 6}$ -アルキル基によって置換されていてもよい $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基

10

から選択される、請求項1~11のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

R^1 が-OR³であり、ここで、 R^3 は $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキル及びアリールから選択され、そのそれぞれが、 R^1 及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

【請求項14】

R^1 が-OR³であり、ここで、 R^3 は $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル又は $C_{4\sim 7}$ -ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれが、1又は2以上のA置換基によって置換されていてもよい、請求項13に記載の化合物。

20

【請求項15】

R^1 が、ヘテロアリール、-NHR³及びOR³から選択され、ここで、前記ヘテロアリール基が、基Aから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

R^1 がアリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれが、 $R^{1\sim 1}$ 及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、より好ましくは、 R^1 がフリルである、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項17】

R^1 が-NH-C_{3~7}-シクロアルキル又はNH-C_{4~7}-ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれが、1又は2以上のA置換基によって置換されていてもよい、請求項1~10のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

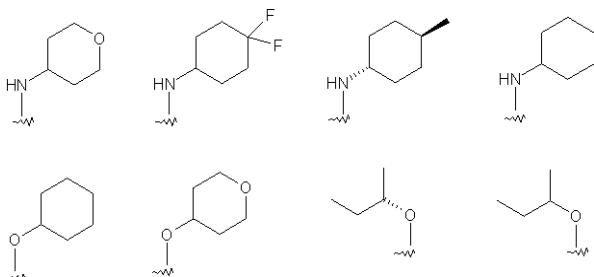
R^3 がシクロヘキシリル又はテトラヒドロピラニルであり、そのそれぞれが、1又は2以上のA置換基によって置換されていてもよい、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

。

【請求項19】

R^1 が、下記：

【化3】



40

から選択される、請求項1~18のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 20】

R¹が-O R³又はN H R³であり、R³がシクロヘキシル、Me又はテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

Qが、ハロゲン、CN、C_{1～6}-アルキル、C_{3～7}-シクロアルキル、C_{4～7}-ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択され、ここで、前記C_{1～6}-アルキル、C_{3～7}-シクロアルキル、C_{4～7}-ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールが、それぞれ独立に、基Aからの1又は2以上の置換基で置換されていてもよい、請求項1～20のいずれかに記載の化合物。

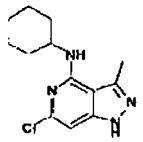
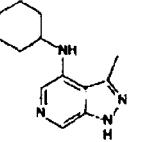
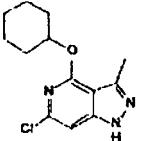
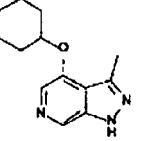
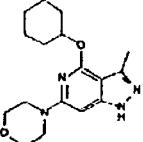
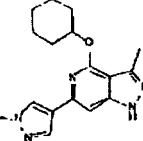
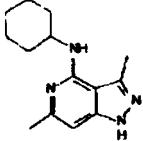
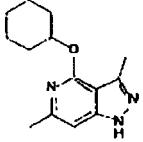
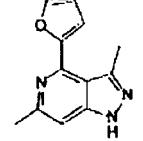
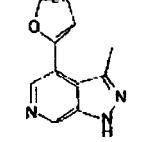
【請求項 22】

Qが、CN、シクロプロピル、CF₃、クロロ、メチル、N-モルホリニル及び1-メチルピラゾール-4-イルから選択される、請求項1～21のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

下記：

【表1】

	実施例 1		実施例 9
	実施例 2		実施例 10
	実施例 3		
	実施例 4		
	実施例 5		
	実施例 6		
	実施例 7		
	実施例 8		

10

20

30

40

	実施例 11		実施例 19
	実施例 12		実施例 20
	実施例 13		実施例 21
	実施例 14		実施例 22
	実施例 15		実施例 23
	実施例 16		実施例 24
	実施例 17		実施例 25
	実施例 18		

又は薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤又は添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 25】

医療において使用するための、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 26】

がん及び神経変性疾患から選択される障害を治療するのに使用するための、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 27】

がん及び神経変性疾患から選択される障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

異常なキナーゼ活性、好ましくは異常なLRRK2活性によって引き起こされる、それに関連する、又はそれを伴う障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、請求項1～23のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 29】

哺乳動物に、治療有効量の請求項1～23のいずれかに記載の化合物を投与するステップを含む、LRRK2の阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法。

【請求項 30】

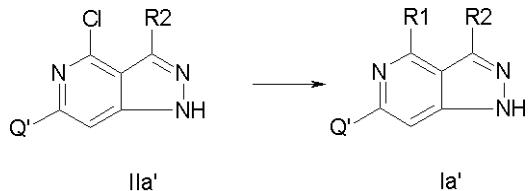
LRRK、より好ましくはLRRK2を阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、請求項1～23のいずれかに記載の化合物の使用。

10

【請求項 31】

式IIa'の化合物を式Ia'の化合物に変換するステップ：

【化4】



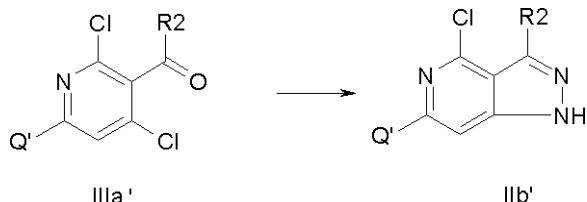
を含む、式Ia'の化合物〔式中、Q'はハロゲン又はC₁～₆-アルキルであり、R¹及びR²は請求項1で定義した通りである〕を調製する方法。

20

【請求項 32】

式IIIa'の化合物をヒドラジン-水和物で処理することによって式IIa'の化合物を調製するステップ：

【化5】



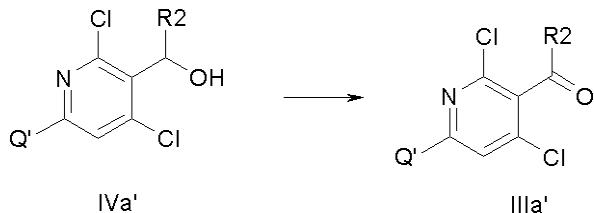
30

をさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

式IVa'の化合物を酸化剤で処理することによって式IIIa'の化合物を調製するステップ：

【化6】



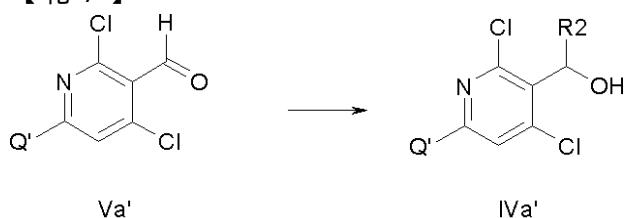
40

をさらに含む、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

式Va'の化合物をR²-Mg-Clで処理することによって式IVa'の化合物を調製するステップ：

【化7】



をさらに含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

R¹が-NH R³であり、式IIa'の化合物を式NH₂ R³のアミンと反応させるステップを含む、請求項31～34のいずれかに記載の方法。 10

【請求項36】

R¹が、NH含有C₄-7-ヘテロシクロアルキル又はNH含有縮合アリール-C₄-7-ヘテロシクロアルキルであり、式IIa'の化合物を、前記C₄-7-ヘテロシクロアルキル又は縮合アリール-C₄-7-ヘテロシクロアルキルのNH基と反応させるステップを含む、請求項31～34のいずれかに記載の方法。

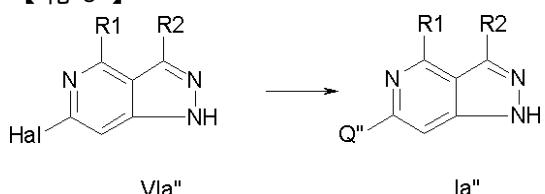
【請求項37】

R¹が、アリール、ヘテロアリール、C₄-7-ヘテロシクロアルキル、縮合アリール-C₄-7-ヘテロシクロアルキル、-C₃-7シクロアルキル及び-C₁-6アルキルから選択され、式IIa'の化合物を、X-R¹[ここで、Xは4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む、請求項31～34のいずれかに記載の方法。 20

【請求項38】

式VIa''の化合物を式Iの化合物に変換するステップ：

【化8】



を含む、式Ia''の化合物[式中、Q''は、C₃-7-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、そのそれは、1又は2以上の置換基Aで置換されていてもよく、R¹及びR²は請求項1で定義した通りである]を調製する方法。 30

【請求項39】

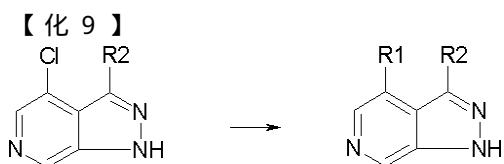
式VIa''の化合物をC₄-7-ヘテロシクロアルキルのNH-基と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

式VIa''の化合物を化合物Q''-Y[ここで、Q''は、C₃-7-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、Yはボロン酸又はボロン酸エスチル部分である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む、請求項38に記載の方法。 40

【請求項41】

式IIbの化合物を式Ibの化合物に変換するステップ：



IIIb

Ib

を含む、請求項1で定義した通りの式Ibの化合物を調製する方法。

【請求項42】

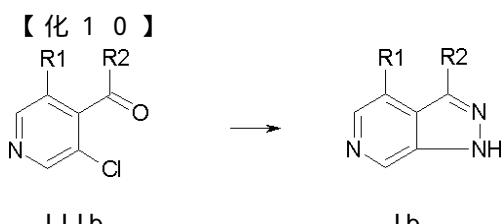
R¹がアリール又はヘテロアリールであり、式IIIbの化合物を化合物R¹-Y[ここで、Yはボロン酸又はボロン酸エステル部分である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む、請求項41に記載の方法。 10

【請求項43】

R¹が-NHR³であり、式IIIbの化合物を式NH₂R³のアミンと反応させるステップを含む、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

式IIIbの化合物を式Ibの化合物に変換するステップ：



IIIb

Ib

を含む、請求項1で定義した通りの式Ibの化合物[式中、R¹はOR³である]を調製する方法。 20

【請求項45】

請求項1～23のいずれかに記載の化合物及びさらなる治療剤を含む組合せ。

【請求項46】

第二の治療剤をさらに含む、請求項24に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、1又は2以上のキナーゼ、より詳細にはLRRK2を阻害することができるピラゾロピリジン化合物に関する。該化合物は、がん、及びパーキンソン病等の神経変性疾患を含む様々な障害の治療における用途が見出されている。

【背景技術】

【0002】

LRRK2をコードしている遺伝子内の異なる常染色体優性点突然変異は、ヒトに、特発性PDと識別不能な臨床的所見を伴う遅発性PD(OMIM受託番号609007)を発症する素因を与えるという最近の発見により、非常に関心が高まっている(Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholls, D., Carrera, I. M., Pena, A. S., de Silva, R., Lees, A., Marti-Masso, J. F., Perez-Tur, J., Wood, N. W. and Singleton, A. B. (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron. 44, 595-600. Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. and Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. Trends Neurosci. 29, 286-293. Taylor, J. P., Mata, I. F. and Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? Trends Mol Med. 12, 76-82)。今までに行われた遺伝子分析は、LRRK2における突

40

50

然変異が比較的頻度の高いものであり、家族性PDの5～10%を占めるだけでなく、散発性PD症例のかなりの割合においても見られることを示している(Farrer, M., Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J. and Manganaro, D. M. (2005) LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Neurology*. 65, 738-740; Zabetian, C. P., Samii, A., Mosley, A. D., Roberts, J. W., Leis, B. C., Yearout, D., Raskind, W. H. and Griffith, A. (2005) A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations. *Neurology*. 65, 741-744)。LRRK2が細胞中でいかにして調節されるのか、その生理学的基質は何であるか、及び突然変異がいかにしてPDのリスクを引き起こし又は増加させるかについては、ほとんど分かっていない。

10

【0003】

LRRK2のドメイン構造は図1に示されており、図1は、PD患者においてこれまでに報告してきた突然変異も描写している。LRRK2酵素の定義的特徴は、ロイシンリッチリピート(LRR, Leucine Rich Repeat)モチーフ(残基1010～1291)、Ras様低分子量GTPアーゼ(残基1336～1510)、複雑なRasのC末端(COR, C-terminal Of Ras)ドメインと呼ばれている高アミノ酸保存の領域(残基1511～1878)、タンパク質キナーゼ触媒ドメイン(残基1879～2132)及びC末端WD40モチーフ(2231～2276)である(Bosgraaf, L. and Van Haastert, P. J. (2003) Roc, a Ras/GTPase domain in complex proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1643, 5-10; Marin, I. (2006) The Parkinson disease gene LRRK2: evolutionary and structural insights. *Mol Biol Evol*. 23, 2423-2433)。LRRK2のタンパク質キナーゼドメインは、チロシン様セリン/トレオニンタンパク質キナーゼに属し、先天性免疫シグナル伝達経路において中心的な役割を果たすキナーゼ受容体共役タンパク質(RIP, Receptor Interacting Protein)に極めて類似している(Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T. and Sudarsanam, S. (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science*. 298, 1912-1934)。今までに、ほぼ40種の単一アミノ酸置換変異が常染色体優性PDと関連づけられており、これらの突然変異の位置を図1に例証する(Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. and Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends Neurosci*. 29, 286-293; Taylor, J. P., Mata, I. F. and Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol Med*. 12, 76-82)。

20

ヨーロッパにおいて家族性PD症例の約6%及び散発性PD症例の3%を占めるLRRK2の最も蔓延している突然変異型は、Gly2019からSer残基へのアミノ酸置換を含む。Gly2019は、キナーゼドメインのサブドメインVIIにおける保存DYG-Mg²⁺結合モチーフ内に位置している(Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. and Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends Neurosci*. 29, 286-293)。

30

最近の報告は、この突然変異が、LRRK2の自己リン酸化、及びミエリン塩基性タンパク質をリン酸化するその能力を2～3倍増強することを示唆しており(West, A. B., Moore, D. J., Biskup, S., Bugayenko, A., Smith, W. W., Ross, C. A., Dawson, V. L. and Dawson, T. M. (2005) Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102, 16842-16847; Greggio, E., Jain, S., Kingsbury, A., Bandopadhyay, R., Lewis, P., Kaganovich, A., van der Brug, M. P., Beilina, A., Blackinton, J., Thomas, K. J., Ahmad, R., Miller, D. W., Kesavapany, S., Singleton, A., Lees, A., Harvey, R. J., Harvey, K. and Cookson, M. R. (2006) Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2/dardarin. *Neurobiol Dis*. 23, 329-341)、本出願人によって知見が確認された(Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinases).

40

50

e activity. Biochem J. 405, 307-317)。これらの観察は、LRRK2の過活性化がヒトにPDを発症する素因を与えることを示唆し、LRRK2を阻害した薬物を利用して、いくつかの形態のPDの症状の進行を停止させ得ること、又はことによると逆行すらさせ得ることを暗示している。

【0004】

LRRK2の研究は、活性組換え酵素を発現させることの困難さによって、及びロバストな定量的アッセイの欠如によって妨げられてきた。本出願人が行った研究では、GTPアーゼ-CORと残基1326～2527を包含するキナーゼドメインとを含有するLRRK2の活性組換え断片を、293の細胞において発現させた (Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. Biochem J. 405, 307-317)。生理学的基質を同定するための最初の試みにおいて、このLRRK2断片のより活性なG2019S変異体をキナーゼ基質の追跡及び解明 (KESTREL, Kinase Substrate Tracking and ELucidation)スクリーニングに利用した (Cohen, P. and Knebel, A. (2006) KESTREL: a powerful method for identifying the physiological substrates of protein kinases. Biochem J. 393, 1-6において総説されている)。これは、LRRK2によってインビトロで効率的にリン酸化される、モエシンと呼ばれるタンパク質の同定に至った (Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. Biochem J. 405, 307-317)。モエシンは、アクチン細胞骨格を原形質膜に固定するように機能し、膜構造及び組織を調節する上で重要な役割を果たす、タンパク質のエズリン/ラディキシン/モエシン (ERM, Ezrin/Radixin/Moesin) ファミリーのメンバーである (Bretscher, A., Edwards, K. and Fehon, R. G. (2002) ERM proteins and Merlin: integrators at the cell cortex. Nat Rev Mol Cell Biol. 3, 586-599, Polesello, C. and Payre, F. (2004) Small is beautiful: what flies tell us about ERM protein function in development. Trends Cell Biol. 14, 294-302)。LRRK2は、先に特徴づけられた生理学的に妥当なリン酸化部位 (Bretscher, A., Edwards, K. and Fehon, R. G. (2002) ERM proteins and Merlin: integrators at the cell cortex. Nat Rev Mol Cell Biol. 3, 586-599, Polesello, C. and Payre, F. (2004) Small is beautiful: what flies tell us about ERM protein function in development. Trends Cell Biol. 14, 294-302)であるThr558においてモエシンをリン酸化することが分かった (Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. Biochem J. 405, 307-317)。LRRK2は、同等のThr残基においてエズリン及びラディキシンもリン酸化した。Thr558と同等の残基におけるERMタンパク質のリン酸化は、これらのタンパク質の構造を開き、N末端FERMドメインを介して、それらのC末端残基におけるアクチングリコフィラメント並びにホスホイノシチド及び原形質膜タンパク質と相互作用することを可能にする。これらの知見を利用して、モエシンの、又はLRRK2によっても効率的にリン酸化されるモエシンのThr558残基を包含する短ペプチドのリン酸化に基づく、LRRK2のためのロバストで定量的なアッセイを開発した (Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. Biochem J. 405, 307-317)。これらのアッセイを、ニクチド (Nictide) ペプチドの使用に基づく改善されたアッセイを開発するためにさらに適応させた (Nichols, R. J., Dzamko, N., Hutt, J. E., Cantley, L. C., Deak, M., Moran, J., Bamborough, P., Reith, A. D. and Alessi, D. R. (2009) Substrate specificity and inhibitors of LRRK2, a protein kinase mutated in Parkin

son's disease. *Biochem J.* 424, 47-60)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Carrera, I. M., Pena, A. S., de Silva, R., Lees, A., Marti-Masso, J. F., Perez-Tur, J., Wood, N. W. and Singleton, A. B. (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron.* 44, 595-600

10

【非特許文献2】Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. and Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends Neurosci.* 29, 286-293

【非特許文献3】Taylor, J. P., Mata, I. F. and Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol Med.* 12, 76-82

【非特許文献4】Farrer, M., Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J. and Maraganore, D. M. (2005) LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Neurology.* 65, 738-740

20

【非特許文献5】Zabetian, C. P., Samii, A., Mosley, A. D., Roberts, J. W., Leis, B. C., Yearout, D., Raskind, W. H. and Griffith, A. (2005) A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations. *Neurology.* 65, 741-744

【非特許文献6】Bosgraaf, L. and Van Haastert, P. J. (2003) Roc, a Ras/GTPase domain in complex proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1643, 5-10

【非特許文献7】Marin, I. (2006) The Parkinson disease gene LRRK2: evolutionary and structural insights. *Mol Biol Evol.* 23, 2423-2433

【非特許文献8】Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T. and Sudarsanam, S. (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 298, 1912-1934

30

【非特許文献9】West, A. B., Moore, D. J., Biskup, S., Bugayenko, A., Smith, W. W., Ross, C. A., Dawson, V. L. and Dawson, T. M. (2005) Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102, 16842-16847

【非特許文献10】Greggio, E., Jain, S., Kingsbury, A., Bandopadhyay, R., Lewis, P., Kaganovich, A., van der Brug, M. P., Beilina, A., Blackinton, J., Thomas, K. J., Ahmad, R., Miller, D. W., Kesavapany, S., Singleton, A., Lees, A., Harvey, R. J., Harvey, K. and Cookson, M. R. (2006) Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2/dardarin. *Neurobiol Dis.* 23, 329-341

【非特許文献11】Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel, A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. *Biochem J.* 405, 307-317

40

【非特許文献12】Cohen, P. and Knebel, A. (2006) KESTREL: a powerful method for identifying the physiological substrates of protein kinases. *Biochem J.* 393, 1-6

【非特許文献13】Bretscher, A., Edwards, K. and Fehon, R. G. (2002) ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 3, 586-599

【非特許文献14】Polesello, C. and Payre, F. (2004) Small is beautiful: what flies tell us about ERM protein function in development. *Trends Cell Biol.* 14, 294

50

-302

【非特許文献 15】Nichols, R. J., Dzamko, N., Hutt, J. E., Cantley, L. C., Deak, M., Moran, J., Bamborough, P., Reith, A. D. and Alessi, D. R. (2009) Substrate specificity and inhibitors of LRRK2, a protein kinase mutated in Parkinson's disease. *Biochem J.* 424, 47-60

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、1又は2以上のキナーゼ、より詳細にはLRRK、一層好ましくはLRRK 2を阻害することができる化合物を提供しようとするものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の第一の態様は、式Ia若しくは式Ibの化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくはエステル

【0008】

【化1】



20

【0009】

[式中、

R¹は、

アリール、

ヘテロアリール、

C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、

-NHR³、

縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、

-CONR⁴R⁵

30

-NHCOR⁶、

-C₃-₇-シクロアルキル、

-NR³R⁶、

OR³、

OH、

NR⁴R⁵、並びに

R¹及び基Aから選択される置換基で置換されていてもよい-C₁-₆アルキルから選択され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及び基Aから選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、前記C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びアリール置換基は、同様にR¹及び基Aから選択される1又は2以上の基でそれぞれ置換されていてもよく、

R²は、水素、アリール、C₁-₆-アルキル、C₂-₆-アルケニル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びハロゲンから選択され、ここで、前記C₁-₆-アルキル、C₂-₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、R¹及びAから選択される1又

40

50

は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、

Qは、ハロゲン、CNであるか、又は、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのそれが、1又は2以上の置換基Aで置換されていてもよく、

各R³は、アリール、ヘテロアリール、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、縮合アリール-C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル及びC₁₋₆-アルキルから選択され、そのそれは、R¹⁻¹及びAから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよく、

R⁴及びR⁵は、水素、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆-アルキル、並びに酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよく、かつ1又は2以上のR¹⁻⁰基によって置換されていてもよいC₃₋₆-ヘテロシクロアルキル環からそれぞれ独立に選択され、ここで、各C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール及びアリールは、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アリール、ハロ置換アリール、ヘテロアリール、-NR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、NR⁷(CO)R⁶、-NR⁷COOR⁶、-NR⁷(SO₂)R⁶、-COOR⁶、-CONR⁸R⁹、OR⁶、-SO₂R⁶、並びに酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよく、かつ1又は2以上のR¹⁻⁰基によって置換されていてもよいC₃₋₆-ヘテロシクロアルキル環から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、或いは

R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にになって、酸素、硫黄、窒素及びCOから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよいC₃₋₆-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C₃₋₆-ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であり、A、NR⁸R⁹及びR¹⁻⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、各R⁶は、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれは、R¹⁻⁰、R¹⁻¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、

各R⁷は、水素、C₁₋₆-アルキル及びC₃₋₇-シクロアルキルから選択され、ここで、前記C₁₋₆-アルキルは、1又は2以上のハロゲンによって置換されていてもよく、

R⁸及びR⁹のそれは、水素及びC₁₋₆-アルキルから独立に選択され、ここで、前記C₁₋₆-アルキル基は、1又は2以上のハロゲンによって置換されていてもよく、或いは

R⁸及びR⁹は、それらが結合したNと一緒にになって、酸素及び硫黄から選択される1又は2以上のヘテロ原子をさらに含有していてもよいC₄₋₆-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C₄₋₆-ヘテロシクロアルキル環は、1又は2以上のR¹⁻⁰基によって置換されていてもよく、

各R¹⁻⁰は、C₃₋₇-シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、アラルキル及びC₁₋₆-アルキルから選択され、そのそれが、1又は2以上のA基によって置換されていてもよく、ここで、R¹⁻⁰がC₁₋₆-アルキルであり、2又は3以上のR¹⁻⁰基が同じ炭素原子に結合している場合、該R¹⁻⁰基は連結してスピロアルキル基を形成してよく、

各R¹⁻¹は、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-ヘテロアリール、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれが、Aから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよく、

Aは、ハロゲン、-NR⁴SO₂R⁵、-CN、-OR⁶、-NR⁴R⁵、-NR⁷R¹⁻¹、ヒドロキシル、-CF₃、-CONR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁷(CO)NR⁴R⁵、-NO₂、-CO₂H、-CO₂R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂NR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁴COOR⁵、C₁₋₆-アルキル、アリール及び-COR

10

20

30

40

50

⁶から選択される】

に関する。

【0010】

本発明の第二の態様は、少なくとも1の上述した通りの化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤(diluent)又は添加剤とを含む医薬組成物に関する。

【0011】

本発明の第三の態様は、医療において使用するための、上述した通りの化合物に関する。

【0012】

本発明の第四の態様は、がん、及びパーキンソン病等の神経変性疾患から選択される障害を治療するのに使用するための、上述した通りの化合物に関する。

10

【0013】

本発明の第五の態様は、がん、及びパーキンソン病等の神経変性疾患から選択される障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

20

【0014】

本発明の第六の態様は、何らかの異常なキナーゼ活性によって引き起こされ、それに関連し、又はそれを伴い、該キナーゼが好ましくはLRRK、より好ましくはLRRK2である障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0015】

本発明の第七の態様は、哺乳動物に、治療有効量の上述した通りの化合物を投与するステップを含む、キナーゼ(好ましくはLRRK、より好ましくはLRRK2)の阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法に関する。

【0016】

本発明の第八の態様は、キナーゼ、好ましくはLRRK、より好ましくはLRRK2の阻害ができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0017】

本発明の第九の態様は、式Ia及び式Ibの化合物を調製するための方法に関する。

30

【0018】

本発明は、1又は2以上のキナーゼ、より詳細にはLRRK、一層詳細にはLRRK2を阻害することができるピラゾロピリジン化合物に関する。特に、本発明は、置換ピラゾロ[4,3-c]ピリジン誘導体に関する。

【0019】

「アルキル」は、本明細書において、直鎖状又は分岐状アルキルラジカル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルとして定義される。

【0020】

「シクロアルキル」は、本明細書において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシル若しくはシクロヘプチル等の単環式アルキル環、又はノルボルナン等の縮合二環式環系として定義される。

40

【0021】

「ハロゲン」は、本明細書において、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードとして定義される。

【0022】

本明細書において使用される場合、用語「アリール」は、C₆-₁₂芳香族基を指し、これは、ベンゾ縮合した、例えばフェニル又はナフチルであってよい。

【0023】

「ヘテロアリール」は、本明細書において、酸素、窒素又は硫黄等の(同じであっても

50

異なっていてもよい) 1又は2以上のヘテロ原子を含む単環式又は二環式C₂-C₁芳香族環として定義される。適切なヘテロアリール基の例は、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル等、及びベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル等のそのベンゾ誘導体; 又は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等、及びキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル等のそのベンゾ誘導体を含む。

【0024】

「ヘテロシクロアルキル」は、環中で1若しくは2以上の-C(=O)-基によって中断されていてもよく、及び/又は環中に1若しくは2以上の二重結合を含有していてもよい、窒素、酸素及び硫黄から選択される1又は2以上のヘテロ原子を含有する環式脂肪族基を指す。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、より好ましくはC₃-C₆-ヘテロシクロアルキルである。代替として、ヘテロシクロアルキル基は、C₄-C₇-ヘテロシクロアルキル、より好ましくはC₄-C₆-ヘテロシクロアルキルである。好ましいヘテロシクロアルキル基は、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルを含むがこれらに限定されない。

10

【0025】

1つの好ましい実施形態において、本発明は、式Iaの化合物に関する。

20

【0026】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式Ibの化合物に関する。

【0027】

以下で説明する好ましい定義は、式Ia及び式Ibに当てはまる。

【0028】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、
水素、

ハロゲン、より好ましくは臭素、

R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいアリール、

30

R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいC₁-C₆-アルキル、

1又は2以上のA置換基によって置換されていてもよいC₂-C₆-アルケニル、

C₃-C₇-シクロアルキル、

R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、

C₄-C₇-ヘテロシクロアルキル、並びに

縮合アリール-C₄-C₇-ヘテロシクロアルキル

から選択される。

【0029】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、

-NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、OR⁶、ハロゲン、置換されていてもよいC₁-C₆-アルキル、CN、C₄-C₇-ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいアリール、

-NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、OR⁶、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール及びC₄-C₇-ヘテロシクロアルキルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいC₁-C₆-アルキル、

1又は2以上の-CONR⁴R⁵置換基によって置換されていてもよいC₂-C₆-アルケニル、

C₃-C₇-シクロアルキル、

40

50

C_{4-7} -ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-7} -シクロアルキル及びOR⁶から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいヘテロアリール、

C_{4-7} -ヘテロシクロアルキル、並びに

縮合アリール- C_{4-7} -ヘテロシクロアルキル

から選択される。

【0030】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、

-NHCOC₁₋₆-アルキル、-CONHC₁₋₆-アルキル、CO-(N-モルホリニル)、C1、F、-OC₁₋₆-アルキル、-CONMe₂、OCF₃、CN、CF₃、C₁₋₆-アルキル-(A)、N-モルホリニル及びピラゾリルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル基、

ピリジニル、キノリニル、ピラゾイル(pyrazoyl)、フラニル及びピリミジニル[そのそれぞれは、C₁₋₆-アルキル、アラルキル、OC₁₋₆-アルキル、N-モルホリニルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい]から選択されるヘテロアリール基、

-CONR⁴R⁵、フェニル、ピリジニル及びオキサジアゾリル及びピペリジニルから選択される1又は2以上の置換基[ここで、前記フェニル、ピリジニル及びオキサジアゾリル及びピペリジニル基はそれぞれ、1又は2以上の-NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、COR⁶、SO₂R⁶又はアリール基によってさらに置換されていてもよい]によって置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基

から選択される。

【0031】

本発明のより好ましい実施形態において、各-CONR⁴R⁵基は、

-CO(N-モルホリニル)、-CO(N-ピペリジニル)、-CO(N-ピロリジニル)、-CO-(N-ピペラジニル)[そのそれぞれは、アリール、ヘテロアリール、-OR⁶、CF₃、アラルキル、-NR⁴COR⁵-CONR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、ハロゲン、C₁₋₆-アルキルから選択される1又は2以上の置換基によってさらに置換されていてもよい]、及び

-CON(C₁₋₆-アルキル)₂、CONH(C₁₋₆-アルキル)、CON(C₁₋₆-アルキル)(アラルキル)、CONH(C₃₋₇-シクロアルキル)、-CONH(アリール)、-CONH(ヘテロアリール)[ここで、前記C₁₋₆-アルキル、アラルキル、アリール及びヘテロアリール基はそれぞれ、1又は2以上のR¹⁻¹又はA基によってさらに置換されていてもよい]

から独立に選択される。

【0032】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、-NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、OR⁶、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールから選択される1又は2以上の置換基によって選択されていてもよいC₁₋₆-アルキル基であり、ここで、前記アリール基は、-NR⁴COR⁵及び-CONR⁴R⁵から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0033】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、-CH₂CH₂CO-NR⁴R⁵、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、並びにフラニル及びピラゾリルから選択されるヘテロアリールから選択され、ここで、前記フラニル及びピラゾリル基は、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル及びC₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0034】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、Me

【0035】

10

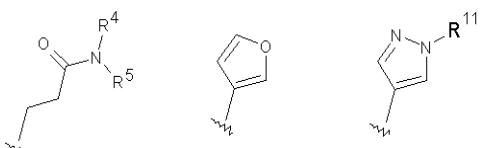
20

30

40

50

【化2】



【0036】

[式中、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、酸素、硫黄、窒素及びC Oから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよいC₃-6-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C₃-6-ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であり、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい]から選択される。一層好ましくは、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに好ましくは、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい飽和6員環(より好ましくは、ピペリジニル環)を形成する。

10

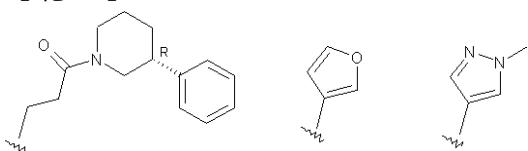
【0037】

本発明の1つの非常に好ましい実施形態において、R²は、Me

【0038】

20

【化3】



【0039】

から選択される。

【0040】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、アリール、C₁-6-アルキル及びヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、R¹¹及びAから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい。

30

【0041】

本発明の別の好ましい実施形態において、R²は、アリール、C₁-6-アルキル及びヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、CONR⁴R⁵、CF₃、C₁-6-アルキル、OR⁶及びC₄-7-ヘテロシクロアルキルから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい。

30

【0042】

本発明の別の好ましい実施形態において、R²は、C₁-6-アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル及びピラゾリルから選択され、そのそれぞれは、CONR⁴R⁵、CF₃、C₁-6-アルキル、OR⁶及びC₄-7-ヘテロシクロアルキルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい。

40

【0043】

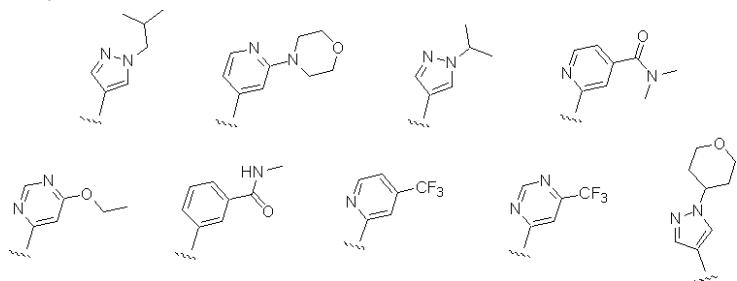
本発明の別の好ましい実施形態において、R²は、C₁-6-アルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル及びピラゾリルから選択され、そのそれぞれは、CONMe₂、CF₃、イソ-ブチル、イソ-プロピル、OEt及びモルホリニルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0044】

本発明の非常に好ましい実施形態において、R²は、下記：Me、

【0045】

【化4】



【0046】

10

から選択される。

【0047】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R²は、非置換C₁-₆-アルキル基、より好ましくはメチルである。

【0048】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は、

-NHR³、

アリール、

ヘテロアリール、

C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、

縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、

-C₃-₇-シクロアルキル、

-NR³R⁶、

OR³、

NR⁴R⁵、並びに

R¹及び基Aから選択される置換基で置換されていてもよい-C₁-₆アルキルから選択され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及び基Aから選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、前記C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びアリール置換基は、同様にR¹及び基Aから選択される1又は2以上の基によってそれぞれ置換されていてもよい。

【0049】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-NHR³であり、R³は、

1又は2以上の-OR⁶、NR⁴COR⁵、ヘテロアリール、アリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₃-₇-シクロアルキル基[ここで、前記アリール及びヘテロアリール基は、それぞれ独立に、CF₃、ハロゲン、C₁-₆-アルキル、-OR⁶及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の基によってさらに置換されていてもよい]によって置換されていてもよいC₁-₆-アルキル、

-OR⁶、NR⁴COR⁵、-CONR⁴R⁵、アリール、-NR⁴R⁵、C₁-₆-アルキル-ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、-SO₂R⁶、CN、CF₃、C₁-₆-アルキル、-SO₂NR⁴R⁵、-NR⁴SO₂R⁵から選択される1又は2以上の置換基[ここで、前記C₁-₆-アルキル、ヘテロアリール及びアリール基は、それぞれ独立に、CN、CF₃、ハロゲン、C₁-₆-アルキル、-OR⁶及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の基によってさらに置換されていてもよい]によって置換されていてもよいフェニル基、

アリール、C₁-₆-アルキル及び-NR⁴R⁵から選択される1又は2以上の置換基[ここで、前記アリール基は、1又は2以上のA基によってさらに置換されていてもよい]

20

30

40

50

によって置換されてもよいヘテロアリール基、

1又は2以上の-COR⁶基によって置換されてもよいC₄-₇-ヘテロシクロアルキル、

1又は2以上のハロゲン又はC₁-₆-アルキル基によって置換されてもよいC₃-₇-シクロアルキル基

から選択される。

【0050】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-NHR³であり、R³は、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びアリールから選択され、そのそれぞれは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されてもよい。10

【0051】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-OR³であり、ここで、R³は、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びアリールから選択され、そのそれぞれは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されてもよい。

【0052】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-OR³であり、ここで、R³は、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル又はC₄-₇-ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、1又は2以上のA置換基によって置換されてもよい。本発明の1つの特に好ましい実施形態において、R¹は、-O-C₃-₇-シクロアルキル、より好ましくは-O-シクロヘキシルである。20

【0053】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は、ヘテロアリール、-NHR³及びOR³から選択され、ここで、前記ヘテロアリール基は、基Aから選択される1又は2以上の置換基で置換されてもよい。

【0054】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹はアリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されてもよく、より好ましくは、R¹はフリルである。30

【0055】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-NH-C₃-₇-シクロアルキル又はNH-C₄-₇-ヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、1又は2以上のA置換基によって置換されてもよい。

【0056】

好ましくは、すべての実施形態に関して、Aはハロゲン又はC₁-₆-アルキルである。

【0057】

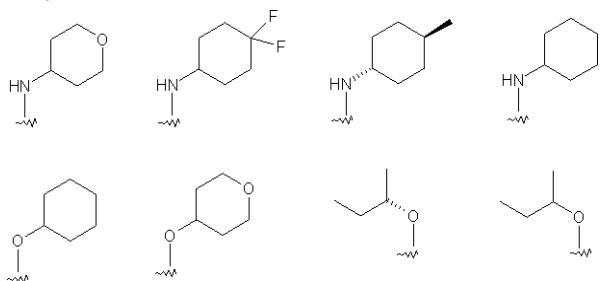
本発明の1つの好ましい実施形態において、R³はシクロヘキシル又はテトラヒドロピラニルであり、そのそれぞれは、1又は2以上のA置換基によって置換されてもよい。

【0058】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は、下記：

【0059】

【化5】



【0060】

10

から選択される。

【0061】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-OR³又はNHR³であり、R³は、シクロヘキシル、Me又はテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0062】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-NH-シクロヘキシルである。

【0063】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-NHR³であり、R²は非置換C₁₋₆-アルキル基、より好ましくはメチルである。

【0064】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-NHR³であり、R²は、1又は2以上の-CO NR⁴ R⁵基によって置換されているC₁₋₆-アルキル基である。

20

【0065】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-NHR³であり、R²はアリール又はヘテロアリール基であり、そのそれぞれは、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル及びOR⁶から選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0066】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は-OR³であり、R²はC₁₋₆-アルキル基、より好ましくはメチルである。

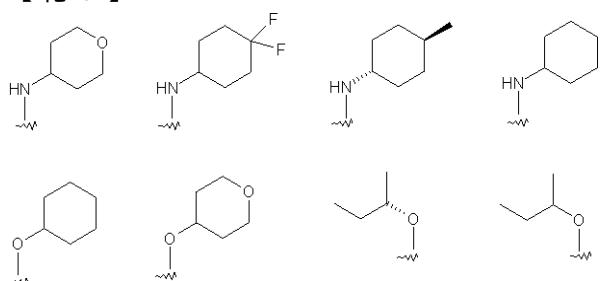
30

【0067】

本発明の1つの好ましい実施形態において、 R^1 は、

【0068】

【化6】



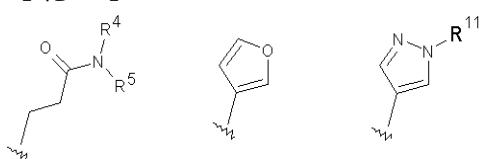
40

【0069】

から選択され、R²は、

【0070】

【化7】



50

【0071】

[式中、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、酸素、硫黄、窒素及びC Oから選択される1又は2以上の基をさらに含有していてもよいC₃-₆-ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記C₃-₆-ヘテロシクロアルキル環は、飽和又は不飽和であり、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい]から選択される。一層好ましくは、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに好ましくは、R⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にあって、A、NR⁸R⁹及びR¹⁰から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい飽和6員環(より好ましくは、ピペリジニル環)を形成する。

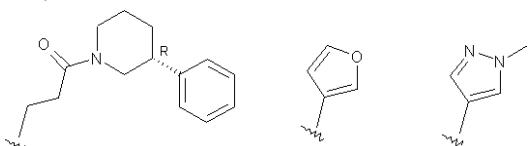
10

【0072】

より好ましくは、R¹は上記で定義した通りであり、R²は、Me

【0073】

【化8】



20

【0074】

から選択される。

【0075】

本発明の1つの好ましい実施形態において、

R¹は、アリール、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及び-NHR³から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及び基Aから選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよく、前記C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びアリール置換基は、同様にR¹及び基Aから選択される1又は2以上の基でそれぞれ置換されていてもよく、R²は、水素、アリール、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル及びハロゲンから選択され、ここで、前記C₁-₆-アルキル、アリール、ヘテロアリール及びC₄-₇-ヘテロシクロアルキルは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい。

30

【0076】

本発明の別の好ましい実施形態において、R²は、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよいC₁-₆-アルキル基である。

【0077】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は、

40

NH-R³ [ここで、R³は、C₁-₆-アルキル、モルホリニル、C₃-₇-シクロアルキル、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、インダゾリル及びピラゾリルから選択され、そのそれは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい]、並びに

フリル、ピラゾリル及びフェニル [そのそれは、R¹及びAから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい]

から選択される。

【0078】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は、

50

N H - C₁ -₆ - アルキル [ここで、前記 C₁ -₆ - アルキルは、O R⁶、O H、C₄ -₇ ヘテロシクロアルキル、N R⁴ R⁵、ヘテロアリール、C₃ -₇ - シクロアルキル、フェニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記フェニル基は、1 又は 2 以上のハロ基によって置換されていてもよく、前記 C₄ -₇ ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の C₁ -₆ - アルキル基によって置換されていてもよい]、

N H - ピペラジニル [ここで、前記ピペラジニルは、C₁ -₆ - アルキル、アリール、C₁ -₆ - アルキル - アリール及びヘテロアリールから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、そのそれぞれは、1 又は 2 以上のハロ基によってさらに置換されていてもよい]、

N H - モルホリニル、

N H - C₃ -₇ - シクロアルキル [ここで、前記 C₃ -₇ - シクロアルキルは、O H 及びハロから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい]、

N H - 縮合アリール - C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキル [ここで、前記縮合アリール - C₄ -₇ - ヘテロシクロアルキルは、1 又は 2 以上の C₁ -₆ - アルキル基によって置換されていてもよい]、

N H - ピペリジニル [ここで、前記ピペリジニルは、1 又は 2 以上の C₁ -₆ - アルキル基によって置換されていてもよい]、

N H - テトラヒドロピラニル、

フリル基、

1 又は 2 以上の C₁ -₆ - アルキル基によって置換されていてもよいピラゾリル基、

N H - フェニル [ここで、前記フェニルは、ハロ、C F₃、O H、O R⁶、N R⁴ S O₂ R⁵、N R⁴ R⁵、C₄ -₇ ヘテロシクロアルキル、C O N R⁴ R⁵ 及び - N R⁴ C O R⁵ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい]、

N H - ピリジニル [ここで、前記ピリジニルは、C₄ -₇ ヘテロシクロアルキル及びアリールから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記アリール基は、1 又は 2 以上のハロ基でさらに置換されていてもよい]、

ハロ、O R⁶、- N R⁴ S O₂ R⁵、C N、C₄ -₇ ヘテロシクロアルキル及び C₁ -₆ - アルキル - N R⁴ S O₂ R⁵ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、

N H - インダゾリル [ここで、前記インダゾリルは、1 又は 2 以上の C₁ -₆ - アルキル基によって置換されていてもよい]、並びに

N H - ピラゾリル

から選択される。

【0079】

本発明の 1 つの好ましい実施形態において、R¹ は、

N H - C₁ -₆ - アルキル [ここで、前記 C₁ -₆ - アルキルは、O M e、O H、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、N E t₂、イミダゾリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、フェニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記フェニル基は、1 又は 2 以上のクロロ基によって置換されていてもよく、前記ピロリジニル基は、1 又は 2 以上のメチル基によって置換されていてもよい]、

N H - ピペラジニル [ここで、前記ピペラジニルは、メチル、フェニル、C H₂ - フェニル及びピリジニルから選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、該フェニル基は、1 又は 2 以上の F 又は C 1 基によってさらに置換されていてもよい]、

N H - モルホリニル、

N H - シクロプロピル、N H - シクロブチル、N H - シクロペンチル及びN H - シクロヘキシリ [ここで、前記シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシリ基は、O H 及び F から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって置換されていてもよい]

10

20

30

40

50

]、

NH - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル) [ここで、前記1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル基は、1又は2以上のメチル基によって置換されていてもよい]、

NH - ピペリジニル [ここで、前記ピペリジニルは、1又は2以上のメチル基によって置換されていてもよい]、

NH - テトラヒドロピラニル、

フリル基、

1又は2以上のメチル基によって置換されていてもよいピラゾリル基、

NH - フェニル [ここで、前記フェニルは、F、Cl、Br、CF₃、OH、OEt、NH₂Me、NMe₂、モルホリニル、CONMe₂、CONH₂及び-NHC(=O)Meから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよい]、

NH - ピリジニル [ここで、前記ピリジニルは、モルホリニル及びフェニルから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよく、ここで、前記フェニル基は、1又は2以上のCN基でさらに置換されていてもよい]、

F、Cl、OMe、-NH₂Me、CN、モルホリニル及びCH₂-NH₂Meから選択される1又は2以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル、

NH - インダゾリル [ここで、前記インダゾリルは、1又は2以上のメチル基によって置換されていてもよい]、並びに

NH - ピラゾリル

から選択される。

【0080】

本発明の1つの好ましい実施形態において、Qは、ハロゲン、CN、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、並びにC₄₋₇-ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択され、ここで、前記C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₄₋₇-ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ独立に、基Aからの1又は2以上の置換基で置換されていてもよい。好ましくは、Aはハロ又はC₁₋₆-アルキルである。

【0081】

本発明のより好ましい実施形態において、Qは、CN、シクロプロピル、CF₃、クロロ、メチル、N-モルホリニル及び1-メチルピラゾール-4-イルから選択される。

【0082】

1つの好ましい実施形態において、Qは、ハロゲンであるか、又はC₁₋₆-アルキル、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールから選択され、そのそれは、1又は2以上の置換基Aで置換されていてもよい。

【0083】

より好ましくは、Qは、クロロ、メチル、N-モルホリニル及び1-メチルピラゾール-4-イルから選択される。

【0084】

本発明の1つの非常に好ましい実施形態において、式Ia又は式Ibの化合物は、下記：

【0085】

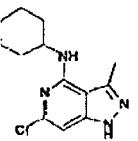
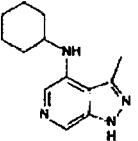
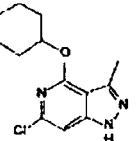
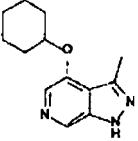
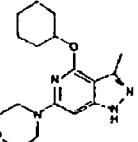
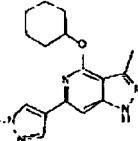
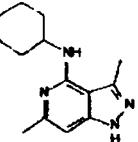
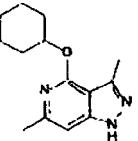
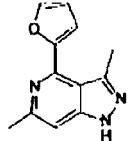
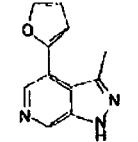
10

20

30

40

【表1】

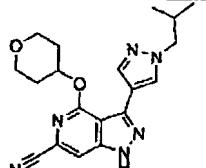
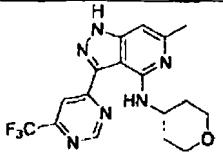
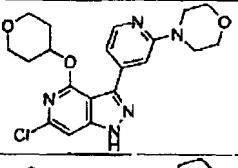
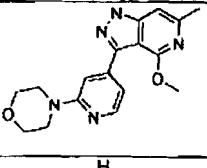
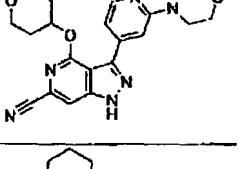
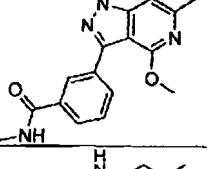
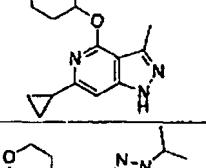
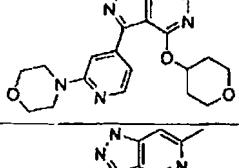
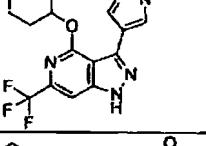
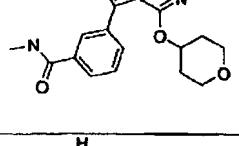
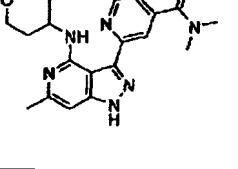
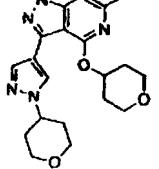
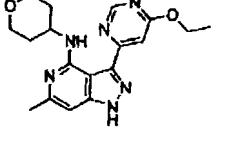
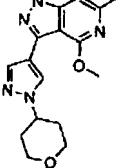
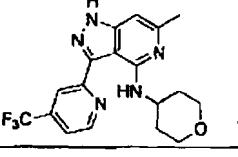
	実施例 1		実施例 9
	実施例 2		実施例 10
	実施例 3		
	実施例 4		
	実施例 5		
	実施例 6		
	実施例 7		
	実施例 8		

10

20

30

40

	実施例 11		実施例 19
	実施例 12		実施例 20
	実施例 13		実施例 21
	実施例 14		実施例 22
	実施例 15		実施例 23
	実施例 16		実施例 24
	実施例 17		実施例 25
	実施例 18		

10

20

30

40

【0086】

又は薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0087】

生物学的活性

本発明の化合物は、1又は2以上のキナーゼ、好ましくはL R R K、さらに一層好ましくはL R R K 2を阻害することができる。

【0088】

1つの好ましい実施形態において、本発明の化合物は、添付の実施例の項において記述されているアッセイによって測定される通り、L R R K 2を阻害することができる。好ましくは、本発明の化合物は、10 μM未満、より好ましくは5 μM未満、一層好ましくは1 μM未満又は0.5 μM未満、さらに一層好ましくは0.1 μM未満のIC₅₀値を呈する。

【0089】

50

好ましくは、本発明の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 未満、より好ましくは $5\text{ }\mu\text{M}$ 未満、一層好ましくは $1\text{ }\mu\text{M}$ 未満又は $0.5\text{ }\mu\text{M}$ 未満、さらに一層好ましくは $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 未満のK_I値を呈する。

【0090】

特に好ましい化合物は、下記：[1]、[2]、[6]～[10]及び[11～25]を含む。

【0091】

非常に好ましい化合物は、下記：[11]、[12]、[15]、[17]、[18]、[19]、[22]、[24]及び[25]を含む。

【0092】

治療用途

本発明のさらなる態様は、医療において使用するための上述した通りの化合物に関する。

【0093】

本発明の別の態様は、がん又は神経変性障害を治療するのに使用するための、上述した通りの化合物に関する。

【0094】

別の態様は、神経変性障害を治療又は予防するための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。好ましくは、神経変性障害はパーキンソン病である。

【0095】

別の態様は、増殖性障害、例えばがんを治療又は予防するための薬剤の調製における、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0096】

好ましくは、化合物は、1又は2以上のキナーゼ、好ましくはLRRK、一層好ましくはLRRK2を阻害するのに十分な量で投与される。

【0097】

また別の態様は、生物学的標的に対する何らかの異常な活性によって引き起こされ、それに関連し、又はそれを伴い、該標的が、キナーゼ、より好ましくはLRRK、一層好ましくはLRRK2である障害の予防又は治療のための薬剤の調製における、本発明の化合物の使用に関する。

【0098】

好ましくは、障害はパーキンソン病である。

【0099】

本発明の別の態様は、タンパク質キナーゼに関係する疾患又は障害を治療する方法に関する。本発明のこの態様による方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の以上に記載した通りの本発明の化合物を、それ自体で、又は、より好ましくは、例えば、以後詳述するように薬学的に許容される担体と混合された医薬組成物の一部としてのいずれかで投与することによって実現される。

【0100】

本発明のまた別の態様は、哺乳動物に、治療有効量の本発明による化合物を投与するステップを含む、タンパク質キナーゼの阻害によって軽減される病状を有する哺乳動物を治療する方法に関する。

【0101】

好ましくは、病状は、タンパク質キナーゼLRRK、より好ましくはLRRK2の阻害によって軽減される。

【0102】

好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0103】

用語「方法」は、化学、薬理学、生物学、生化学及び医学技術分野の実務家に公知であるか、又は該実務家によって公知の様式、手段、技術及び手順から容易に開発されるかの

10

20

30

40

50

いずれかである様式、手段、技術及び手順を含むがこれらに限定されない、所与の作業を遂行するための様式、手段、技術及び手順を指す。

【0104】

用語「投与すること」は、本明細書において使用される場合、化合物が、直接的に、すなわち、タンパク質キナーゼ自身と相互作用することによって、又は間接的に、すなわち、タンパク質キナーゼの触媒活性が依存している別の分子と相互作用することによって、タンパク質キナーゼの酵素活性に影響を及ぼし得るような様式で、本発明の化合物とタンパク質キナーゼとを結びつけるための方法を指す。本明細書において使用される場合、投与は、インピトロ、すなわち試験管内、又はインピボ、すなわち生体の細胞若しくは組織内のいずれかで遂行され得る。

10

【0105】

本明細書において、用語「治療すること」は、疾患若しくは障害の進行を、抑止し、実質的に阻害し、遅らせ、若しくは逆行させること、疾患若しくは障害の臨床症状を実質的に寛解させること、又は疾患若しくは障害の臨床症状の出現を実質的に予防することを含む。

【0106】

本明細書において、用語「予防すること」は、生物が障害又は疾患を獲得することを最初の段階で阻止するための方法を指す。

20

【0107】

用語「治療有効量」は、治療されている疾患又は障害の症状の1又は2以上をある程度緩和するであろう、投与される化合物の量を指す。

【0108】

本発明において使用されるいかなる化合物についても、本明細書において治療有効用量とも称される治療有効量は、細胞培養アッセイから最初に推定され得る。例えば、動物モデルでは、細胞培養において決定された通りのIC₅₀又はIC₁₀₀を含む循環濃度範囲を達成するように用量を処方することができる。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。初期投薬量は、インピボデータから推定することもできる。これらの初期ガイドラインを使用して、当業者はヒトにおける有効投薬量を決定することができる。

30

【0109】

その上、本明細書において記載されている化合物の毒性及び治療有効性は、細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えばLD₅₀及びED₅₀を決定することによって決定され得る。毒性効果と治療効果との用量比は、治療指数であり、LD₅₀とED₅₀との比として表現できる。高い治療指数を呈する化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物試験から取得されるデータは、ヒトにおける使用のための毒性でない投薬量範囲を処方するのに使用され得る。そのような化合物の投薬量は、好ましくは、毒性がほとんど又はまったくないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。正確な処方、投与経路及び投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る（例えば、Fingl et al, 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, chapter 1, page 1を参照）。

40

【0110】

投薬量及び間隔は、治療効果を維持するのに十分な活性化合物の血漿中レベルを提供するために、個々に調整され得る。経口投与のための通常の患者投薬量は、約50～200mg/kg/日、一般に約100～1000mg/kg/日、好ましくは約150～700mg/kg/日、最も好ましくは約250～500mg/kg/日の範囲である。好ましくは、治療有効血清中レベルは、複数回用量を毎日投与することによって達成される。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は血漿中濃度と関係ないことがある。当業者であれば、必要以上の実験をすることなく治療有効局所投薬量を最適化することができよう。

50

【 0 1 1 1 】

本明細書において使用される場合、「キナーゼに関係する疾患又は障害」は、本明細書において定義される通りの不適切なキナーゼ活性又はキナーゼの過活性を特徴とする疾患又は障害を指す。不適切な活性は、(i)あるキナーゼを通常は発現しない細胞における前記キナーゼ発現、(ii)望ましくない細胞増殖、分化及び/若しくは成長につながるキナーゼ発現の増加、又は(iii)細胞増殖、分化及び/若しくは成長における望ましくない低減につながるキナーゼ発現の減少のいずれかを指す。キナーゼの過活性は、特定のキナーゼをコードする遺伝子の増幅、又は細胞増殖、分化及び/若しくは成長障害と相関し得るレベルのキナーゼ活性の產生(すなわち、キナーゼのレベルが増加するにつれて、細胞障害の1又は2以上の症状の重症度が増加する)のいずれかを指す。過活性は、リガンド結合を司るキナーゼ断片の欠失等の突然変異の結果としての、リガンド非依存性又は構成的活性化の結果でもあり得る。

10

【 0 1 1 2 】

予防するのに本明細書において記載されている化合物が有用となり得る好ましい疾患又は障害は、がん、及びパーキンソン病等の神経変性障害を含む。

【 0 1 1 3 】

故に、本発明は、L R R K 2を阻害することが望ましい疾患の治療用の薬剤の製造のための、本明細書において定義される通りの化合物の使用をさらに提供する。そのような疾患は、パーキンソン病を含む。

20

【 0 1 1 4 】**医薬組成物 (COMPOSITIONS)**

本発明による使用のために、本明細書において記載されている化合物、又はその生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体は、化合物、又はその生理学的に許容される塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体を、1又は2以上の薬学的に許容される担体、したがって並びに場合により他の治療及び/又は予防成分と一緒に含む医薬製剤として提示され得る。担体(複数可)は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で許容されるものでなくてはならない。医薬組成物は、ヒト及び獣医学におけるヒト又は動物用法のためのものであつてよい。

【 0 1 1 5 】

本明細書において記載されている医薬組成物の種々の異なる形態に適するそのような添加剤の例は、"Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Wellerにおいて見ることができる。

30

【 0 1 1 6 】

治療的使用に許容される担体又は賦形剤は薬学技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。

【 0 1 1 7 】

適切な担体の例は、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等を含む。適切な賦形剤の例は、エタノール、グリセロール及び水を含む。

40

【 0 1 1 8 】

医薬担体、添加剤又は賦形剤の選択は、意図されている投与経路及び標準的な医薬実務に関連して選択され得る。医薬組成物は、担体、添加剤又は賦形剤として、又はそれに加えて、任意の適切な結合剤(複数可)、滑沢剤(複数可)、懸濁化剤(複数可)、コーティング剤(複数可)、可溶化剤(複数可)、緩衝剤(複数可)、香味剤(複数可)、表面活性剤(複数可)、増粘剤(複数可)、保存剤(複数可)(酸化防止剤を含む)等、及び製剤を意図されているレシピエントの血液と等張にすることを目的として含まれる物質を含み得る。

【 0 1 1 9 】

適切な結合剤の例は、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、易流動性ラ

50

クトース、ベータ-ラクトース等の天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム等の天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールを含む。

【0120】

適切な滑沢剤の例は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。

【0121】

保存剤、安定剤、色素、さらには香味剤が医薬組成物中に提供され得る。保存剤の例は、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを含む。酸化防止剤及び懸濁化剤を使用してもよい。

10

【0122】

医薬製剤は、経口、局所（真皮、口腔及び舌下を含む）、直腸又は非経口（皮下、皮内、筋肉内及び静脈内を含む）、例えば吸入による経鼻及び経肺投与に適するものを含む。製剤は、適切な場合には、好都合なことに個別の投薬単位で提示されてよく、薬学技術分野において周知である方法のいずれかによって調製できる。いずれの方法も、活性化合物を液体担体若しくは微粉化した固体担体又は両方と会合させるステップと、次いで、必要ならば、生成物を望ましい製剤に成形するステップとを含む。

【0123】

担体が固体である経口投与に適する医薬製剤は、最も好ましくは、それぞれ所定量の活性化合物を含有するボーラス剤、カプセル剤又は錠剤等の単位用量製剤として提示される。錠剤は、場合により1又は2以上の副成分を用い、圧縮又は成型によって作製できる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤（lubricant）、不活性賦形剤、滑沢剤（lubricating agent）、表面活性剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒等の易流動性形態の活性化合物を適切なマシン内で圧縮することによって調製できる。成型錠剤は、活性化合物を不活性液体賦形剤とともに成型することによって作製できる。錠剤は、コーティングされていてもよく、コーティングされていないならば、切り込み線が入れられていてもよい。カプセル剤は、活性化合物を、単独で又は1若しくは2以上の副成分と混和してのいずれかでカプセル殻に充填し、次いでそれらを通常の様式で密封することによって調製できる。カシェ剤はカプセル剤に類似しており、ここでは、任意の副成分（複数可）と一緒にになった活性化合物がライスペーা外皮内に密封される。活性化合物を、例えば投与前に水に懸濁させるか又は食品に振りかけることができる分散性顆粒剤として製剤化してもよい。顆粒剤は、例えば小袋内に包装されていてよい。担体が液体である経口投与に適する製剤は、水性若しくは非水性の液体中の液剤若しくは懸濁剤として、又は水中油型液体乳剤として提示され得る。

20

【0124】

経口投与用の製剤は、制御放出剤形、例えば、活性化合物が適切な放出制御マトリックス中で製剤化されている、又は適切な放出制御フィルムでコーティングされている錠剤を含む。そのような製剤は、予防的使用に特に好都合となり得る。

30

【0125】

担体が固体である直腸投与に適する医薬製剤は、最も好ましくは単位用量坐剤として提示される。適切な担体は、ココアバター及び当技術分野において一般に使用される他の材料を含む。坐剤は、好都合なことに、活性化合物と軟化又は融解された担体（複数可）との混和、統いて低温化及び鋳型内での成形によって形成され得る。非経口投与に適する医薬製剤は、水性又は油性媒体中の活性化合物の滅菌液剤又は懸濁剤を含む。

40

【0126】

注射用調製物は、ボーラス注射又は持続注入に適応し得る。そのような調製物は、好都合なことに、製剤の導入後から使用が必要になるまで密封されている単位用量又は複数回用量容器内で提示される。代替として、活性化合物は、滅菌バイロジエンフリー水等の適切な媒体を用いて使用前に構成される粉末形態であってよい。

【0127】

50

活性化合物は、筋肉内注射によって、又は移植によって、例えば皮下に若しくは筋肉内に投与され得る、長時間作用型デポー調製物として製剤化されてもよい。デポー調製物は、例えば、適切なポリマー材料若しくは疎水性材料、又はイオン交換樹脂を含み得る。そのような長時間作用型製剤は、予防的使用に特に好都合である。

【0128】

口腔を介する経肺投与に適する製剤は、活性化合物を含有し、望ましくは0.5~7ミクロンの範囲内の直径を有する粒子が、レシピエントの気管支樹中を送達されるようものが提示される。

【0129】

1つの可能性として、そのような製剤は、好都合なことに、吸入デバイスにおける使用のための、例えば適宜ゼラチン製の貫通可能なカプセル中で、又は、活性化合物、適切な液体若しくはガス状噴射剤、並びに場合により界面活性剤及び／若しくは固体賦形剤等の他の成分を含む自己噴射式製剤としてのいずれかで提示され得る、細かく破碎された粉末の形態である。適切な液体噴射剤はプロパン及びクロロフルオロカーボンを含み、適切なガス状噴射剤は二酸化炭素を含む。活性化合物が液剤又は懸濁剤の液滴の形態で分注される場合、自己噴射式製剤を用いてもよい。

【0130】

そのような自己噴射式製剤は、当技術分野において公知の製剤に類似しており、確立した手順によって調製できる。適宜、製剤は、望ましい噴射特性を有する手動操作式又は自動機能式弁のいずれかが備わっている容器内で提示され、有利なことに、弁は、各操作時に、固定体積、例えば25~100マイクロリットルを送達する定量型のものである。

【0131】

さらなる可能性として、活性化合物は、アトマイザー又はネブライザーにおいて使用するための液剤又は懸濁剤の形態であってよく、それによって、加速気流又は超音波攪拌を用いて吸入用の微細液滴ミストを產生する。

【0132】

経鼻投与に適する製剤は、経肺投与について上述したものと概して同様の調製物を含む。分注される際、そのような製剤は、望ましくは鼻腔における滞留を可能にするために10~200ミクロンの範囲内の粒径を有するべきであり、これは、必要に応じて、適切な粒子サイズの粉末の使用又は適切な弁の選択によって達成され得る。他の適切な製剤は、鼻に接近して保持した容器から鼻孔を経由する急速吸入による投与のための、20~500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末剤、及び水性又は油性の液剤又は懸濁剤中0.2~5%w/vの活性化合物を含む点鼻剤を含む。

【0133】

薬学的に許容される担体は、当業者に周知であり、0.1M、好ましくは0.05Mのリン酸緩衝液又は0.8%の生理食塩水を含むがこれらに限定されない。加えて、そのような薬学的に許容される担体は、水性又は非水性の溶液、懸濁液及び乳液であってよい。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、及びオレイン酸エチル等の注射用有機エステルである。水性担体は、水、アルコール性／水性の溶液、乳液又は生理食塩水及び緩衝媒体を含む懸濁液を含む。非経口媒体は、塩化ナトリウム溶液、リングルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リングル液又は固定油を含む。保存剤及び他の添加物、例えば抗菌剤、酸化防止剤、キレート剤、不活性ガス等が存在してもよい。

【0134】

局所製剤に適する製剤は、例えばゲル剤、クリーム剤又は軟膏剤として提供され得る。そのような調製物は、例えば、創傷若しくは潰瘍の表面に直接塗布されるか、又は治療される領域にそれを覆って適用され得る絆創膏、ガーゼ、メッシュ等の適切な支持体上に持持されるかのいずれかで、創傷又は潰瘍に適用され得る。

【0135】

10

20

30

40

50

治療される部位、例えば創傷又は潰瘍に直接スプレーするか又は撒き散らすことができる液体又は粉末製剤も提供され得る。代替として、絆創膏、ガーゼ、メッシュ等の担体に製剤をスプレーするか又は撒き散らし、次いで、治療される部位に適用してもよい。

【0136】

本発明のさらなる態様によれば、活性化合物（複数可）を、例えば混和によって担体と会合させるステップを含む、上述した通りの医薬又は獣医学組成物の調製のための方法が提供される。

【0137】

概して、製剤は、活性剤を液体担体若しくは微粉化した固体担体又は両方と均一で密接に会合させ、次いで、必要ならば、生成物を成形することによって調製される。本発明は、一般式（I）の化合物を薬学的に又は獣医学的に許容される担体又は媒体と接合又は会合させるステップを含む、医薬組成物を調製する方法にまで及ぶ。

10

【0138】

塩 / エステル

本発明の化合物は、塩又はエster、特に薬学的に及び獣医学的に許容される塩又はエsterとして存在し得る。

【0139】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、その適切な酸付加塩又は塩基塩を含む。適切な薬学的塩についての総説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)において見ることができる。塩は、例えば、無機強酸 [鉱酸、例えば、塩化水素、臭化水素及びヨウ化水素等のハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸硫酸、重硫酸、ヘミ硫酸、チオシアン酸、過硫酸、並びにスルホン酸等]と；有機強カルボン酸 [酢酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸等]と；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；或いは、有機スルホン酸 [メタン-又はp-トルエンスルホン酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている（C₁-C₄）-アルキル-又はアリール-スルホン酸等]と形成される。薬学的に又は獣医学的に許容されない塩であっても、中間体として価値のあるものとなり得る。

20

【0140】

好ましい塩は、例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、パントテン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、シュウ酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、ニコチン酸塩、パルモ酸塩（palmoate）、ペクチン酸塩（pectinate）、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩（propionate）、酒石酸塩、ラクトビオン酸塩、ピボル酸塩（pivolate）、樟脑酸塩、ウンデカン酸塩及びコハク酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸；並びに、塩酸、臭素酸、ヨウ素酸、硫酸塩、重硫酸塩、ヘミ硫酸塩（hemisulphate）、チオシアン酸塩、過硫酸塩、リン酸及びスルホン酸等の無機酸を含む。

30

【0141】

エsterは、エster化される官能基に応じて、有機酸又はアルコール／水酸化物のいずれかを使用して形成される。有機酸は、カルボン酸 [酢酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている1～12個の炭素原子のアルカンカルボン酸等]を；飽和又は不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸又はテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸と；アミノ酸、例えばア

40

50

スパラギン酸又はグルタミン酸と；安息香酸と；或いは、有機スルホン酸〔メタン-又はp-トルエンスルホン酸等、置換されていない又は（例えばハロゲンによって）置換されている（C₁-C₄）-アルキル-又はアリール-スルホン酸等〕とともに含む。適切な水酸化物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等の無機水酸化物を含む。アルコールは、置換されていなくても例えばハロゲンによって置換されていてもよい1~12個の炭素原子のアルカンアルコールを含む。

【0142】

鏡像異性体 / 互変異性体

先に論じた本発明のすべての態様において、本発明は、適切な場合、本発明の化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオ異性体及び互変異性体を含む。当業者であれば、光学的性質（1又は2以上のキラル炭素原子）又は互変異性特性を保有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体及び／又は互変異性体は、当技術分野において公知の方法によって単離／調製できる。

10

【0143】

鏡像異性体は、そのキラル中心の絶対配置によって特徴づけられ、Cahn, Ingold and PrelogのR及びSの優先順位ルールにより表わされる。そのような慣習は、当技術分野においては周知である（例えば、'Advanced Organic Chemistry', 3rd edition, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985を参照）。

20

【0144】

キラル中心を含有する本発明の化合物は、ラセミ混合物として、又は鏡像異性体が富化された混合物として使用され得、又は該ラセミ混合物が、周知の技術を使用して分離され得、個々の鏡像異性体を単独で使用することができる。

30

【0145】

立体異性体及び幾何異性体

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体及び／又は幾何異性体として存在し得、例えば、該化合物は、1又は2以上の不斉及び／又は幾何中心を保有し得るため、2以上の立体異性及び／又は幾何形態で存在し得る。本発明は、それらの阻害剤の個々の立体異性体及び幾何異性体すべて、並びにそれらの混合物の使用を企図している。特許請求の範囲において使用される用語は、これらの形態が（必ずしも同程度までとは限らないが）適切な機能的活性を保持する限り、前記形態を包含する。

30

【0146】

本発明は、作用物質又は薬学的に許容されるその塩のすべての適切な同位体標識変種も含む。本発明の作用物質又は薬学的に許容されるその塩の同位体標識変種は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが自然界において通常見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられているものとして定義される。作用物質及び薬学的に許容されるその塩に組み込まれ得る同位体の例は、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶C等、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体を含む。作用物質及び薬学的に許容されるその塩のある特定の同位体標識変種、例えば、³H又は¹⁴C等の放射性同位体が組み込まれている変種は、薬物及び／又は基質組織分布研究において有用である。トリチウム化、すなわち³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴C同位体は、それらの調製の容易さ及び検出性によって特に好ましい。さらに、重水素、すなわち²H等の同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増大又は必要投薬量の低減を生じさせることができ、それ故、いくつかの状況においては好ましいことがある。例えば、本発明は、任意の水素原子が重水素原子によって置き換えた一般式(I)の化合物を含む。本発明の作用物質及び本発明の薬学的に許容されるその塩の同位体変化物は、概して、適切な試薬の適切な同位体標識変種を使用し、従来の手順によって調製され得る。

40

【0147】

プロドラッグ

50

本発明は、プロドラッグ形態の本発明の化合物、すなわち、一般式(Ⅰ)による活性親薬物をインピボで放出する共有結合化合物をさらに含む。そのようなプロドラッグは、概して、ヒト又は哺乳類対象への投与時に修飾を逆転(reverse)できるように1又は2以上の適切な基が修飾された本発明の化合物である。逆転は通常、そのような対象において自然に存在する酵素によって実施されるが、逆転をインピボで実施するために、そのようなプロドラッグと一緒に第二の作用物質を投与することが可能である。そのような修飾の例は、エステル(例えば、上述したものいずれか)を含み、ここで、逆転はエステラーゼ等によって行われ得る。他のそのようなシステムは、当業者には周知であろう。

【0148】

溶媒和物

10

本発明は、本発明の化合物の溶媒和物形態も含む。特許請求の範囲において使用される用語は、これらの形態を包含する。

【0149】

多形

本発明は、その種々の結晶形態、多形形態及び(無)水和形態である本発明の化合物にさらに関する。そのような化合物の合成的調製において使用される精製及び又は溶媒からの単離の方法をわずかに変更することにより、化学化合物がそのような形態のいずれかで単離され得ることは、製薬業界内で十分に確立されている。

【0150】

投与

20

本発明の医薬組成物は、直腸、経鼻、気管支内、局所(口腔及び舌下を含む)、膣内又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内及び皮内を含む)、腹腔内又は髄腔内投与に適応し得る。好ましくは、製剤は、経口投与される製剤である。製剤は、好都合なことに、単位剤形で、すなわち、単位用量、又は単位用量の複数若しくはサブユニットを含有する個別の部分の形態で提示され得る。例として、製剤は、錠剤及び持続放出カプセル剤の形態であってよく、薬学技術分野において周知である任意の方法によって調製され得る。

【0151】

本発明における経口投与用の製剤は、それぞれ所定量の活性剤を含有するカプセル剤、ジェル剤(gellules)、点滴剤、カシェ剤(cachets)、丸剤又は錠剤等の個別の単位として；散剤又は顆粒剤として；水性液体又は非水性液体中の活性剤の液剤、乳剤又は懸濁剤として；或いは、水中油型液体乳剤又は油中水型液体乳剤として；或いはポーラス剤等として提示され得る。好ましくは、これらの組成物は、1用量当たり1~250mg、より好ましくは10~100mgの活性成分を含有する。

30

【0152】

経口投与用の組成物(例えば錠剤及びカプセル剤)では、用語「許容される担体」は、一般的な添加剤、例えば結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース及びデンプン等の媒体；充填剤及び担体、例えば、コーンスターク、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、第二リン酸カルシウム(dicalcium phosphate)、塩化ナトリウム及びアルギン酸；並びに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸グリセロールステアリン酸、シリコーン流体、タルクワックス、油及びコロイド状シリカ等の滑沢剤を含む。ペパーミント、冬緑油、サクランボ香味剤等の香味剤を使用してもよい。容易に識別可能な剤形を作製するために、着色剤を添加することが望ましい場合がある。錠剤は、当技術分野において周知の方法によってコーティングしてもよい。

40

【0153】

錠剤は、場合により1又は2以上の副成分を用い、圧縮又は成型によって作製できる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、保存剤、表面活性剤又は分散剤と混合されていてもよい粉末又は顆粒等の易流動性形態の活性化合物を適切なマシン内で圧縮するこ

50

とによって調製できる。成型錠剤は、不活性液体賦形剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切なマシン内で成型することによって作製できる。錠剤は、コーティングされていても切り込み線が入れられてもよく、活性剤の緩徐又は制御放出を提供するように製剤化され得る。

【0154】

経口投与に適する他の製剤は、香味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むロゼンジ剤 (lozenges) ; ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア等の不活性基剤中に活性剤を含むパステル剤 (pastilles) ; 並びに、適切な液体担体中に活性剤を含む洗口剤を含む。

【0155】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、髄腔内、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内に注射され得、滅菌溶液又は滅菌可能な溶液から調製できる、液剤又は乳剤を含む。注射用形態は、典型的には、1用量当たり 10 ~ 1000 mg、好ましくは 10 ~ 250 mg の活性成分を含有する。

【0156】

本発明の医薬組成物は、坐剤、ペッサリー、懸濁剤、乳剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤又は撒布剤の形態であってもよい。

【0157】

経皮投与の代替手段は、皮膚パッチ剤の使用によるものである。例えば、活性成分を、ポリエチレン glycole 又は流動パラフィンの水性乳剤からなるクリーム剤に組み込んでよい。活性成分を、1 ~ 10 重量 % の濃度で、必要となり得るような安定剤及び保存剤と一緒に白色ワックス又は白色軟パラフィン基剤からなる軟膏剤に組み込んでもよい。

【0158】

投薬量

当業者であれば、対象に投与する本組成物の1つの適切な用量を、必要以上の実験をすることなく簡単に決定することができるであろう。典型的には、医師は、個々の患者に最も適するであろう実際の投薬量を決定し、該投薬量は、用いられる特定化合物の活性、該化合物の代謝安定性及び作用長さ、年齢、体重、全般的健康、性別、食習慣、投与モード及び投与時期、排泄率、薬物組合せ、特定の状態の重症度、並びに療法を受けている個体を含む様々な要因によって決まることになる。本明細書において開示されている投薬量は、平均的事例の例示である。当然ながら、より高い又は低い投薬量範囲がふさわしい個々の場合があり得、それらは本発明の範囲内である。

【0159】

本発明に従って、有効量の一般式 (I) の化合物を投与して、特定の状態又は疾患に関するキナーゼを阻害することができる。当然ながら、この投薬量は、化合物の投与の種類によってさらに修正されることになる。例えば、急性療法のための「有効量」を達成するためには、一般式 (I) の化合物の非経口投与が好ましい。水若しくは生理食塩水中 5 % デキストロース中の化合物、又は適切な添加剤を加えた同様の製剤の静脈内注入が最も有効であるが、筋肉内ボーラス注射も有用である。典型的には、非経口用量は、血漿中の薬物濃度を、キナーゼを阻害するのに有効な濃度に維持するための様式で、約 0.01 ~ 約 100 mg / kg、好ましくは 0.1 ~ 20 mg / kg となる。化合物は、約 0.4 ~ 約 400 mg / kg / 日の総日用量を達成するレベルで、1 日 1 ~ 4 回投与され得る。治療上有効である発明化合物の正確な量及びそのような化合物を投与するのに最適な経路は、作用物質の血中レベルを、治療効果を有するために必要とされる濃度と比較することにより、当業者によって容易に決定される。

【0160】

本発明の化合物を、本明細書において開示されている治療指標の1又は2以上を達成するためには薬物濃度が十分であるような様式で、患者に経口投与してもよい。典型的には、化合物を含有する医薬組成物は、約 0.1 ~ 約 50 mg / kg の経口用量で、患者の状態に合致する様式にて投与される。好ましくは、経口用量は約 0.5 ~ 約 20 mg / kg で

10

20

30

40

50

あろう。

【0161】

本発明の化合物を本発明に従って投与する場合、許容されない毒生物学的效果は予測されない。本発明の化合物は、良好なバイオアベイラビリティを有し得、所与の薬理学的作用を有するために必要とされる化合物濃度を決定するための数種の生物学的アッセイの1つにおいて試験され得る。

【0162】

組合せ

特に好ましい実施形態において、1又は2以上の本発明の化合物は、1又は2以上の他の活性剤、例えば、市場に流通している既存の薬物と組み合わせて投与される。そのような事例では、本発明の化合物は、1又は2以上の他の活性剤と連続的に、同時に又は順次に投与され得る。

【0163】

概して、薬物は組み合わせて使用するとより有効である。特に、主要な毒性、作用機序及び耐性機序（複数可）の重複を回避するために、併用療法が望ましい。さらに、ほとんどの薬物を、その最大忍容用量で、そのような用量の時間間隔を最小にして投与することが望ましい。化学療法薬物を組み合わせることの主要な利点は、生化学的相互作用により相加作用又は考えられる相乗作用を促進し得ること、また耐性の発生を減少させ得ることである。

【0164】

有益な組合せは、特定の障害の治療において価値があることが公知の又は疑われる作用物質を用い、試験化合物の阻害活性を研究することによって示唆され得る。この手順を使用して、作用物質の投与順序、すなわち、送達の前か、同時か、後かを決定することができる。そのようなスケジューリングは、本明細書において同定されるすべての活性剤の特色となり得る。

【0165】

アッセイ

本発明のさらなる態様は、1又は2以上のキナーゼ、より好ましくはL R R K、一層好ましくはL R R K 2を阻害することができるさらなる候補化合物を同定するためのアッセイにおける、上述した通りの化合物の使用に関する。

【0166】

好ましくは、アッセイは競合的結合アッセイである。

【0167】

より好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物を、キナーゼ、好ましくはL R R K、より好ましくはL R R K 2、及び候補化合物と接触させること、並びに、本発明による化合物とキナーゼとの相互作用におけるいかなる変化も検出することを含む。

【0168】

好ましくは、候補化合物は、本発明の化合物の従来のS A R修飾によって生成される。

【0169】

本明細書において使用される場合、用語「従来のS A R修飾」は、化学誘導体化を利用して所与の化合物を変化させるための、当技術分野において公知である標準的な方法を指す。

【0170】

故に、一態様において、同定された化合物は、他の化合物の開発のためのモデル（例えばテンプレート）として作用し得る。そのような試験において用いられる化合物は、溶液中で遊離している、固体支持体に付着している、細胞表面上にある、又は細胞内に位置しているものであってよい。活性の消失、又は化合物と試験される作用物質との間ににおける結合複合体の形成を測定することができる。

【0171】

本発明のアッセイはスクリーニングであってよく、これによって多くの（a number of

10

20

30

40

50

) 作用物質を試験する。一態様において、本発明のアッセイ方法はハイスループットスクリーニングである。

【0172】

本発明は、化合物と結合することができる中和抗体が、化合物との結合について試験化合物と特異的に競合する、競合的薬物スクリーニングアッセイの使用も企図している。

【0173】

スクリーニングのための別の技術は、物質に対する適切な結合親和性を有する作用物質のハイスループットスクリーニング(HTS)を提供し、国際公開第84/03564号パンフレットにおいて詳細に記述されている方法に基づく。

【0174】

本発明のアッセイ方法は、試験化合物の小規模及び大規模スクリーニングの両方、並びに定量的アッセイに適することが予測される。

【0175】

好ましくは、競合的結合アッセイは、本発明の化合物をキナーゼと、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させること、及び、前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用におけるいかなる変化も検出することを含む。

【0176】

本発明のさらなる態様は、

(i) リガンドをキナーゼと、前記キナーゼの公知の基質の存在下で接触させるステップと、

(ii) 前記キナーゼと前記公知の基質との相互作用におけるいかなる変化も検出するステップを含み、

ここで、前記リガンドは本発明の化合物である、

キナーゼとのリガンドの結合を検出する方法を提供する。

【0177】

本発明の一態様は、

(a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、

(c) ある分量の前記1又は2以上のリガンドを調製するステップと
を含む方法に関する。

【0178】

本発明の別の態様は、

(a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、

(c) 前記1又は2以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップと
を含む方法を提供する。

【0179】

本発明の別の態様は、

(a) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することができる1又は2以上のリガンドを同定するステップと、

(c) リガンド結合ドメインに結合することができる前記1又は2以上のリガンドを修飾するステップと、

(d) 以上に記載したアッセイ方法を実施するステップと、

(e) 前記1又は2以上のリガンドを含む医薬組成物を場合により調製するステップと
を含む方法を提供する。

【0180】

本発明は、以上に記載した方法によって同定されるリガンドにも関する。

10

20

30

40

50

【0181】

本発明のまた別の態様は、以上に記載した方法によって同定されるリガンドを含む医薬組成物に関する。

【0182】

本発明の別の態様は、上述した1又は2以上の障害の治療において使用するための医薬組成物の調製における、以上に記載した方法によって同定されるリガンドの使用に関する。

【0183】

上記の方法を使用して、1又は2以上のキナーゼの阻害剤として有用なリガンドをスクリーニングすることができる。

【0184】

本発明の化合物は、研究室のツールとして及び治療剤としての両方で有用である。研究室において、本発明のある特定の化合物は、公知の又は新たに発見されたキナーゼが、病状の定着又は進行中に、決定的な又は少なくとも有意な生化学的機能に寄与するのかを確認する、一般に「ターゲットバリデーション」と称されるプロセスにおいて有用である。

【0185】

合成

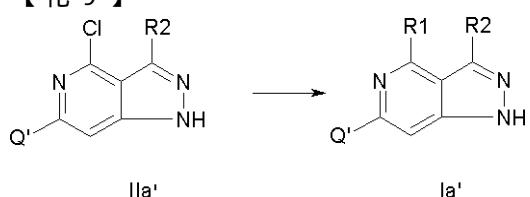
本発明の別の態様は、式Ia及び式Ibの化合物を調製するための方法に関する。

【0186】

より具体的には、本発明は、式IIIa'の化合物を式Ia'の化合物に変換するステップ：

【0187】

【化9】



【0188】

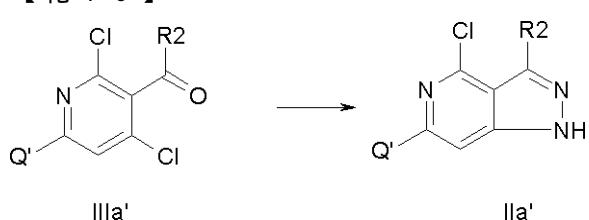
を含む、式Ia'の化合物[式中、Q'はハロゲン又はC₁~₆-アルキルであり、R¹及びR²は上記で定義した通りである]を調製するための方法を提供する。

【0189】

本発明の1つの好ましい実施形態において、該方法は、式IIIa'の化合物をヒドラジン水和物で処理することによって式IIa'の化合物を調製するステップ：

【0190】

【化10】



【0191】

をさらに含む。

【0192】

本発明の1つの好ましい実施形態において、該方法は、式IVa'の化合物を酸化剤で処理することによって式IIIa'の化合物を調製するステップ：

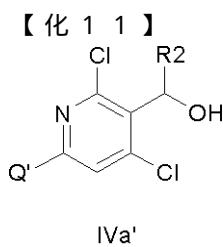
【0193】

10

20

30

40



【0194】

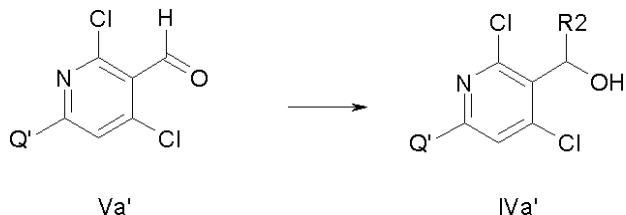
をさらに含む。

【0195】

本発明の1つの好ましい実施形態において、該方法は、式Va'の化合物をR²-Mg-CIで処理することによって式IVa'の化合物を調製するステップ：

【0196】

【化12】



【0197】

をさらに含む。

【0198】

本発明の1つの好ましい実施形態において、R¹は-NH R³であり、該方法は、式IIa'の化合物を式NH₂R³のアミンと反応させるステップを含む。

【0199】

本発明の別の好ましい実施形態において、R¹は、NH含有C₄-₇-ヘテロシクロアルキル又はNH含有縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキルであり、該方法は、式IIa'の化合物を、前記C₄-₇-ヘテロシクロアルキル又は縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキルのNH基と反応させるステップを含む。

【0200】

本発明の別の好ましい実施形態において、R¹は、アリール、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、縮合アリール-C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、-C₃-₇シクロアルキル及び-C₁-₆アルキルから選択され、前記方法は、式IIa'の化合物を、X-R¹[ここで、Xは4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む。

【0201】

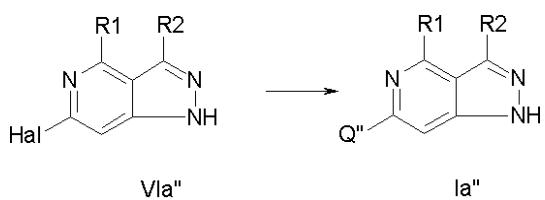
好ましくは、カップリング剤はパラジウムジフェニルホスフィノフェロセンジクロリドである。

【0202】

本発明の別の態様は、式VIa''の化合物を式Ia''の化合物に変換するステップ：

【0203】

【化13】



【0204】

を含む、式Ia''の化合物[式中、Q''は、C₃-₇-シクロアルキル、ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、アリール又はヘテロアリールであり、そのそれぞれは、1又は2以上の置換基Aで置換されていてもよく、R¹及びR²は上記で定義した通りである]を調製するための方法に関する。

【0205】

1つの好ましい実施形態において、該方法は、式VIa"の化合物をC₄-C₇-ヘテロシクロアルキルのNH-基と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む。

【0206】

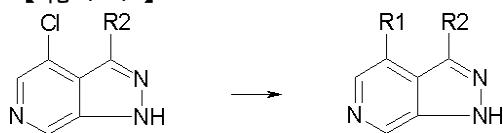
別の好ましい実施形態において、該方法は、式VIa"の化合物を化合物Q"-Y[ここで、Q"は、C₃-C₇-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、Yはボロン酸又はボロン酸エステル部分である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む。 10

【0207】

本発明の別の態様は、式IIbの化合物を式Ibの化合物に変換するステップ：

【0208】

【化14】



10

20

【0209】

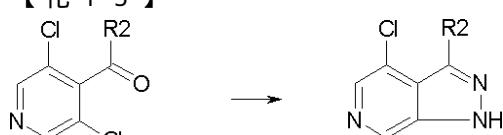
を含む、上記で定義した通りの式Ibの化合物を調製するための方法に関する。

【0210】

好ましくは、前記式IIbの化合物は、式IIIbの化合物から、

【0211】

【化15】



30

【0212】

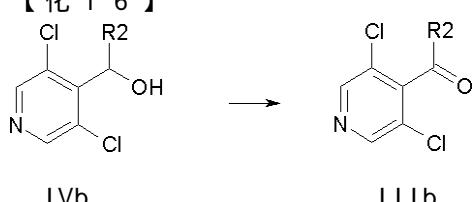
前記式IIIbの化合物を、ヒドラジン、好ましくはヒドラジン-水和物で処理することによって調製される。

【0213】

本発明の1つの好ましい実施形態において、該方法は、式IVbの化合物を酸化剤で処理することによって前記式IIIbの化合物を調製するステップ：

【0214】

【化16】



40

【0215】

をさらに含む。

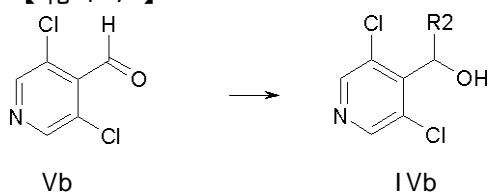
【0216】

本発明の1つの好ましい実施形態において、該方法は、式Vbの化合物をR²-Mg-C₁で処理することによって前記式IVbの化合物を調製するステップ：

【0217】

50

【化17】



【0218】

をさらに含む。

【0219】

1つの好ましい実施形態において、R¹はアリール又はヘテロアリールであり、該方法は、前記式IIbの化合物を化合物R¹-Y[ここで、Yはボロン酸又はボロン酸エステル部分である]と、カップリング剤の存在下で反応させるステップを含む。 10

【0220】

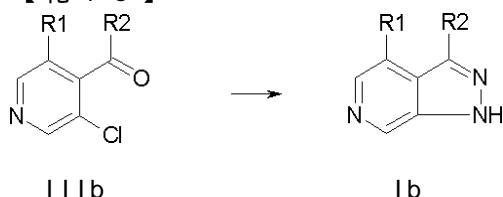
別の好ましい実施形態において、R¹は-NH₂R³であり、該方法は、前記式IIbの化合物を式NH₂R³のアミンと反応させるステップを含む。

【0221】

本発明の別の態様は、式IIIbの化合物を式Ibの化合物に変換するステップ：

【0222】

【化18】



【0223】

を含む、上記で定義した通りの式Ibの化合物[式中、R¹はOR³である]を調製するための方法に関する。

【0224】

好ましくは、この実施形態について、該方法は、前記式IIIbの化合物を、ヒドラジン、好ましくはヒドラジン-水和物で処理するステップと、反応混合物をマイクロ波放射に供するステップとを含む。 30

【0225】

式Ia及び式Ibの化合物を調製するための方法に関するさらなる態様を、添付の実施例の項において記述する。

【0226】

下記の非限定的な実施例により、図面を参照して、本発明をさらに記述する。

【図面の簡単な説明】

【0227】

【図1】LRRRK1のドメイン構造及びパーキンソン病と関連づけられた局所突然変異を示す図である。 40

【発明を実施するための形態】

【0228】

[実施例]

材料及び方法

キナーゼの供給源及び精製

すべてのLRRRK2タンパク質キナーゼは、別段の指示がない限り、ヒト由来のものとし、Invitrogen Corporation (Carlsbad, CA 92008 USA) から調達した。使用した活性突然変異体は、昆虫細胞において発現させた、G2019S突然変異を含有しGST標識した組換えヒト触媒ドメイン(アミノ酸970~2527)(Invitrogen社製、カタログ番号PV4881)であった。使用した野生型は、昆虫細胞において発現させた、GST標識した

10

20

30

40

50

組換えヒト触媒ドメイン（アミノ酸 970 ~ 2527）（Invitrogen社製、カタログ番号 PV4873）であった。使用したキナーゼ死滅突然変異体は、昆虫細胞において発現させた、D1994A 突然変異を含有しGST標識した組換えヒト触媒ドメイン（アミノ酸 970 ~ 2527）（Invitrogen社製、カタログ番号PM4041AE）であった。キナーゼのいずれを活性化させるためにも特別な措置を取らなかった。

【0229】

タンパク質キナーゼアッセイ

すべてのアッセイを室温（約21℃）で行い、使用される条件下における時間及び酵素濃度に対して線形とした。アッセイは、96ウェルフォーマットで180分間実施した。LRRK2は約5nMの濃度で存在した。酵素を、50mMのトリス-HCl pH7.5、0.1mMのEGTA、1mMのDTT及び10mMのMgCl₂中で希釈しアッセイした。アッセイにおける塩化マグネシウムの濃度は10mMであった。[³³P]ATP（0.4μCi/ウェル）を、K_mとなるように、G2019S突然変異体については134uMで、野生型キナーゼについては57μMで使用した。アッセイにおけるペプチド基質は、100μMのRLGWWRFYTLRRARQGNTKQRであった。

10

【0230】

アッセイは、Mg / ATPを用いて開始し、25μl / ウェルの50%オルトリン酸の添加によって停止した。Tomtecハーベスター（Tomtec Hamden社製、Ct 06514. USA）を使用して、反応物をWhatman P81 Unifilter Plates（Fisher Scientific社製、Loughborough, LE115RG, UK.、カタログ番号FDU-105-020U）上に採取した。Perkin Elmer Top Count NX7（Perkin Elmer社製、Shelton CT 06484-4794 USA）を使用してプレートを計数した。

20

【0231】

各化合物について10の異なる濃度で二通りのアッセイを行った後、阻害剤のIC50値を決定した。

【0232】

化合物合成のための一般的手順

クロマトグラフィー

分取高圧液体クロマトグラフィーは、Agilent社製の装置を使用して行った。該装置は、クロマトグラフィーが、直列につながれた多波長UV検出器（G1365B、Agilent社製）及びMM-E S + A P C I質量分析計（G-1956A、Agilent社製）によってモニターされ、適正基準が満たされれば、自動画分収集器（G1364B、Agilent社製）によって試料が収集されるように構成されている。収集は、UV若しくは質量分析の任意の組合せによってトリガーされ（triggered）得、又は時間に基づいてよい。分離プロセスのための典型的な条件は、下記の通りである。勾配は、10分間にわたって実行する（開始時の勾配：メタノール10%及び水90%、終了時の勾配：メタノール100%及び水0%；緩衝液として、0.1%トリフルオロ酢酸を水に添加する（低pH緩衝液）、又は重炭酸アンモニウム（10mmol/l）及び35%水酸化アンモニウム（1.6ml/l）を水に添加する（高pH緩衝）のいずれか。当業者には、例えば、開始時又は終了時の溶媒組成を変更すること、溶媒又は緩衝液を修正すること、実行時間を変更すること、流速及び/又はクロマトグラフィーカラムを変更することにより、各特定化合物について条件を修正することが必要な又は望ましい場合があることが理解されよう。

30

【0233】

フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲルクロマトグラフィーを指し、SP4又はIsolara 4 MPLCシステム（Biotage社製）、プレパックシリカゲルカートリッジ（Biotage社供給）を使用して、又は従来のガラスカラムクロマトグラフィーを使用して行われる。

40

【0234】

分析方法

¹H核磁気共鳴（NMR, Nuclear magnetic resonance）分光法は、別段の規定がない限り、ECX400質量分析計（JEOL社製）を使用し、規定溶媒中、室温前後で行った。いずれの場合も、NMRデータは推定構造に合致していた。特徴的な化学シフト（）は、主要

50

なピークの呼称を表す従来の略号：例えば、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；dd、二重線の二重線；br、ブロード(broad)を使用して、パーソンで示される。質量スペクトルは、MM-ES+APCI質量分析計(G-1956A、Agilent社製)を使用して記録した。薄層クロマトグラフィー(TLC, thin layer chromatography)が使用された場合、それは、シリカゲルMK6F 60プレートを使用するシリカゲルTLCを指し、R_fは、TLCプレート上で化合物が移動した距離を、溶媒が移動した距離で割ったものである。

【0235】

化合物調製

出発材料の調製について記載されていない場合、これらは市販されているか、文献において公知であるか、又は標準的手順を使用して当業者によって容易に入手可能である。化合物が前の実施例又は中間体と同様にして調製されたと述べられている場合、当業者には、反応時間、試薬の当量数及び温度は特定の反応ごとに修正され得ること、並びに異なるワークアップ又は精製技術を用いることが必要な又は望ましい場合があることが理解されよう。反応がマイクロ波照射を使用して行われる場合、使用されるマイクロ波は、Biotage社によって供給されるInitiator 60である。実際に供給される出力は、一定温度を維持するために、反応経過中に変動する。

【0236】

略号

DCM = ジクロロメタン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

MeOH = メタノール

TFA = トリフルオロ酢酸

キサントホス = 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

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

EDCI = 1,3-プロパンジアミン, N3-(エチルカルボンイミドイル)-N1,N1-ジメチル-, 塩酸塩

DCC = 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

Pd₂(dba)₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

TEA = トリエチルアミン

rm = 反応混合物

rt = 室温

AcOH = 酢酸

IPA = イソプロパノール

DIPEA = N,N-ジイソプロピルエチルアミン

TBSMSCL = 第三級ブチルジメチルシリルクロリド

MeCN = アセトニトリル

NH₃ = アンモニア

EtOH = エタノール

EtOAc = 酢酸エチル

LCMS = 質量分析指向性高圧液体クロマトグラフィー

UV = 紫外線

SCX = 強力チオノン交換

TPAP = 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

DMSO = ジメチルスルホキシド

BINAP = 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

TPAP = 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム

DIA = アゾジカルボン酸ジイソプロピル

10

20

30

40

50

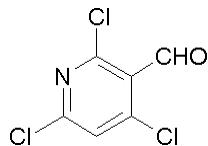
N M O = N - メチルモルホリン N - オキシド

【0237】

中間体1

【0238】

【化19】



【0239】

T H F (1 0 0 m l) 中の 2 , 4 , 6 - トリクロロピリジン (9 . 8 5 g 、 5 3 . 8 m m o l) の溶液を、 T H F (4 0 m l) 中の n - ブチルリチウム、ヘキサン中 1 . 6 M (3 3 . 6 m l 、 5 3 . 8 m m o l) の溶液に、温度を - 7 3 より低温に維持しながら滴下添加した。添加が完了した後、混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。 T H F (1 0 m l) 中の 1 - ホルミルピリジン (6 . 0 m l 、 5 3 . 8 m m o l) の溶液を滴下添加し、混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 で飽和 N H 4 C l (水溶液) でクエンチし、室温に加温させた。混合物をエーテルで抽出し、 1 M H C l (水溶液) 、水、飽和 N H 4 H C O 3 (水溶液) 、水及びブラインで連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した。 1 0 : 1 ガソリン - �酢酸エチルで溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色固体 (5 . 1 8 g 、 4 5 %) を提供した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 8 . 0 9 (s , 1 H) 、 1 0 . 2 7 (s , 1 H) 。

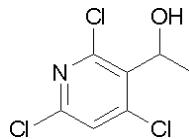
10

【0240】

中間体2

【0241】

【化20】



20

30

【0242】

T H F (1 0 m l) 中の T H F 中 3 M 塩化メチルマグネシウム (9 . 0 m l 、 2 6 . 9 m m o l) の溶液を、 - 7 8 で T H F (1 1 0 m l) 中の中間体1 (5 . 1 8 g 、 2 4 . 4 m m o l) の攪拌溶液に滴下添加した。添加後、反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に加温させた。混合物を飽和 N H 4 C l (水溶液) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、黄色油 (5 . 5 7 g 、 1 0 0 %) を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 4 6 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) 、 5 . 3 6 (m , 1 H) 、 5 . 5 7 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 8 4 (s , 1 H) 。

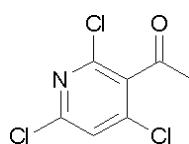
40

【0243】

中間体3

【0244】

【化21】



【0245】

N M O (4 . 3 g 、 3 6 . 6 m m o l) 及び 4 モレキュラーシーブ (6 . 4 g) を、 D C M (1 0 0 m l) 中の中間体2 (5 . 5 7 g 、 2 4 . 4 m m o l) の攪拌溶液に添加

50

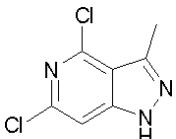
した。15分後、TPAP(288mg、0.82mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト(Celite)に通して濾過し、濾液を濃縮し、7:1ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油(4.6g、83%)を提供した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.59(s, 3H)、8.08(s, 1H)。

【0246】

中間体4

【0247】

【化22】



【0248】

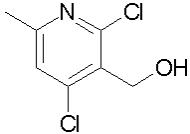
エタノール(35ml)中の中間体3(3.55g、15.8mmol)及び35%ヒドラジン水溶液(35ml)の混合物を、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を氷に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。3:1ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイト色の固体(1.71g、54%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.64(s, 3H)、7.63(s, 1H)。

【0249】

中間体5

【0250】

【化23】



【0251】

THF(80ml)中の2,4-ジクロロ-6-メチルニコチン酸塩(15g、64.1mmol)の溶液を、-78でTHF中2M水素化アルミニウムリチウム(160ml、320mmol)、に滴下添加した。エステル添加前に沈殿物が観察され、添加中にさらなる沈殿物が形成されたため、混合物を可動化するためにさらなるTHF(100ml)を添加した。反応混合物を-78で5時間、次いで-30で1時間攪拌した。次いで、水(10.3ml)を-30で極めてゆっくり添加し、続いて15%水酸化ナトリウム水溶液(10.3ml)を極めてゆっくり添加し、最後にさらなる水(32ml)を添加した。混合物を室温に加温させ、終夜攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。4:1ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイトの固体(9.35g、76%)を生じさせた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.43(s, 3H)、4.63(d, J = 5.5Hz, 2H)、5.30~5.34(m, 1H)、7.49(s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 192/194/196 [M + H]⁺。

【0252】

中間体6

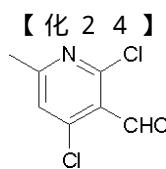
【0253】

10

20

30

40



【0254】

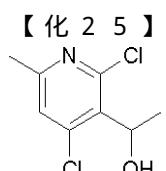
DMSO (20 ml、282 mmol) を、-78 のDCM (140 ml) 中の塩化オキサリル (12.1 ml、140 mmol) の攪拌溶液に添加した。添加後、次いでDCM (35 ml) 中の中間体5 (9.32 g、49 mmol) を添加し、続いて温度を-70 より低温に維持しながらEt₃N (79 ml、568 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温させ、1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃ (水溶液) 溶液で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した。10:1 ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイトの固体 (7.88 g、85%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.60 (s, 3H)、7.27 (s, 1H)、10.46 (s, 1H)。

10

【0255】

中間体7

【0256】



20

【0257】

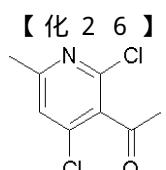
THF中3M塩化メチルマグネシウム (5.8 ml、17.4 mmol) を、-78 でTHF (60 ml) 中の中間体6 (3.0 g、15.8 mmol) の溶液に添加した。混合物を-78 で45分間攪拌し、次いで室温に加温させた。混合物を飽和NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、黄色油 (3.23 g、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、2.40 (s, 3H)、5.31~5.40 (m, 1H)、5.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 206 [M + H]⁺。

30

【0258】

中間体8

【0259】



40

【0260】

新たに活性化させた4 モレキュラーシーブ (5.75 g) 及びNMO (4.19 g、35.8 mmol) を、DCM (100 ml) 中の中間体7 (2.95 g、14.3 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、続いてTPAP (256 mg、0.729 mmol) を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、次いでセライトに通して濾過し、濾液を濃縮乾固させた。6:1 ガソリン-酢酸エチル中、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油 (2.31 g、79%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.55 (s, 3H)、2.60 (s, 3H)、7.19 (s, 1H)。

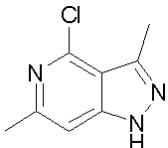
50

【0261】

中間体9

【0262】

【化27】



【0263】

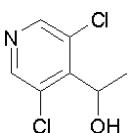
65%ヒドラジン水溶液(2ml)中の中間体7(232mg、1.14mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物をDCM及び水で希釈し、MeOHを添加して、存在している固体を溶解した。有機相を分離し、水性物をDCMで再抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮して、白色固体を得た。固体を酢酸エチルから再結晶させて、オフホワイトの結晶性固体(50mg、24%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.49(s, 3H)、2.61(s, 3H)、7.28(d, J=0.9Hz, 1H)。m/z(ES+APCI)⁺: 182/184 [M+H]⁺。

【0264】

中間体10

【0265】

【化28】



【0266】

THF(10ml)中のTHF中3M塩化メチルマグネシウム(11.5ml、34.4mmol)を、-78℃でTHF(110ml)中の3,5-ジクロロピリジン-4-カルボキサルデヒド(5.51g、31.3mmol)の攪拌懸濁液に滴下添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温に加温させ、その温度でさらに1時間攪拌した。氷冷を適用しながら、混合物を飽和NH₄Cl(水溶液)でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。5:1~3:1

ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイトの固体(3.65g、61%)を生じさせた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.41(d, J=6.4Hz, 3H)、5.31~5.37(m, 1H)、5.59(d, J=4.1Hz, 1H)、8.51(s, 2H)。m/z(ES+APCI)⁺: 192/194 [M+H]⁺。

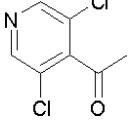
。

【0267】

中間体11

【0268】

【化29】



【0269】

新たに活性化させた4モレキュラーシーブ(7.08g)及びNMO(5.53g、47.3mmol)を、DCM(125ml)中の中間体10(3.63g、18.9mmol)の攪拌溶液に添加した。15分後、TPAP(332mg、0.945mmol)

10

20

30

40

50

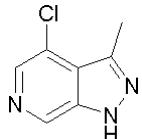
)を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。5:1 ガソリン-酢酸エチル中、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油(2.57g、72%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.59 (s, 3H)、8.76 (s, 2H)。

【0270】

中間体12

【0271】

【化30】



【0272】

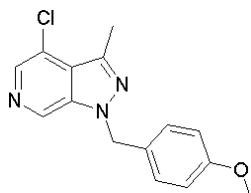
中間体11(500mg、2.63mmol)及び65%ヒドラジン水溶液(1.91ml、39.5mmol)及びn-ブタノール(10ml)の混合物を、I-60マイクロ波反応器内、200で30分間照射した。反応を同じ規模で3回繰り返した。反応混合物を合わせ、水及び酢酸エチルで希釈し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。40:1~10:1 DCM-MeOHで溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイトの固体(1.05g、59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.68 (s, 3H)、8.17 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)。

【0273】

中間体13

【0274】

【化31】



【0275】

4-メトキシベンジルクロリド(242μl、1.79mmol)を、DMF(20ml)の中の中間体12(300mg、1.79mmol)及び水酸化カリウム(150mg、2.67mmol)の攪拌混合物に添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を水(×3)及びブライン(×1)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。2:1~1:2 ガソリン-酢酸エチル中、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、生成物(361mg、70%)を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.66 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、5.63 (s, 2H)、6.88 (m, 2H)、7.26 (m, 2H)、8.20 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 288/290 [M+H]⁺。

【0276】

中間体14

【0277】

10

20

30

40

【化32】



【0278】

T H F (4 0 m l) 中の D I A D (1 1 . 3 m l , 5 7 . 7 m m o l) の溶液を、 T H F (1 6 0 m l) 中の、トリフェニルホスフィン (1 5 . 1 g , 5 7 . 7 m m o l) 、シクロヘキサノール (5 . 8 g , 5 7 . 7 m m o l) 及び 3 - クロロ - 5 - ヒドロキシピリジン (5 . 0 g , 3 8 . 5 m m o l) の氷冷溶液に徐々に添加した。反応混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、 1 0 : 1 ガソリン - 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油 (4 . 6 g , 5 6 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 0 ~ 1 . 3 1 (m , 1 H) 、 1 . 3 2 ~ 1 . 5 7 (m , 5 H) 、 1 . 6 3 ~ 1 . 7 6 (m , 2 H) 、 1 . 8 5 ~ 1 . 9 7 (m , 2 H) 、 4 . 4 6 ~ 4 . 5 4 (m , 1 H) 、 7 . 6 2 (t , J = 2 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 1 7 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 2 1 2 / 2 1 4 [M + H] ⁺ 。

10

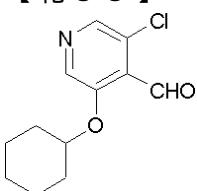
【0279】

20

中間体 15

【0280】

【化33】



【0281】

ヘキサン中 1 . 6 M n - ブチルリチウム (1 1 . 1 m l , 1 7 . 7 m m o l) を、 - 7 8 で T H F (5 5 m l) に添加した。温度を - 7 4 より低温に維持しながら、 T H F (1 0 m l) 中の中間体 14 (2 . 5 g , 1 1 . 8 m m o l) の溶液を滴下添加し、次いで混合物を - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌した。この期間の後、次いで T H F (1 0 m l) 中のギ酸エチル (2 . 8 5 m l , 3 5 . 4 m m o l) の溶液を - 7 8 で滴下添加した。次いで、反応混合物をこの温度で 3 . 5 時間攪拌した後、飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチした。混合物を室温に加温させ、酢酸エチル及び水で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。5 : 1 ガソリン - 酢酸エチル中、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、橙色油 (9 5 0 m g , 3 4 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 9 ~ 1 . 6 1 (m , 6 H) 、 1 . 6 3 ~ 1 . 7 7 (m , 2 H) 、 1 . 8 1 ~ 1 . 9 9 (m , 2 H) 、 4 . 7 6 (d t , J = 8 . 0 , 4 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 3 5 (s , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 1 0 . 3 6 (s , 1 H) 。

30

【0282】

40

中間体 16

【0283】

【化34】



【0284】

T H F (5 m l) 中の T H F 中 3 M 塩化メチルマグネシウム (1 . 4 5 m l , 4 . 3 5 m m o l) を、 - 7 8 で T H F (7 0 m l) 中の中間体 1 5 (9 5 0 m g , 3 . 9 6 m m o l) の攪拌溶液に滴下添加した。反応混合物を - 7 8 で 4 5 分間攪拌し、次いで室温に加温させ、ここでさらに 1 時間攪拌した。次いで、混合物を - 2 0 に冷却し、飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチした。混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、3 : 1 ガソリン - 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油 (6 6 7 m g , 6 6 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 8 ~ 1 . 5 9 (m , 9 H) , 1 . 6 2 ~ 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 8 3 ~ 1 . 9 6 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (d t , J = 8 . 0 , 4 . 2 H z , 1 H) , 5 . 0 5 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 5 . 2 7 ~ 5 . 3 5 (m , 1 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) 。

10

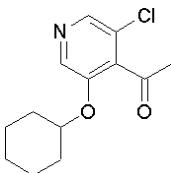
【0285】

20

中間体 1 7

【0286】

【化35】



【0287】

D C M (3 0 m l) 中の、中間体 1 6 (6 1 5 m g , 2 . 4 0 m m o l) 、 N M O (4 2 2 m g , 3 . 6 0 m m o l) 及び 4 モレキュラーシーブ (8 0 0 m g) を、室温で 1 5 分間攪拌した。次いで T P A P (6 0 m g , 0 . 1 7 1 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。3 : 1 ガソリン - 酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色油 (4 8 8 m g , 8 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 4 ~ 1 . 5 3 (m , 6 H) , 1 . 5 6 ~ 1 . 7 1 (m , 2 H) , 1 . 8 4 ~ 1 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) , 4 . 6 6 (m , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (s , 1 H) 。

30

【実施例 1】

【0288】

40

【化36】



【0289】

n - ブタノール (1 m l) 中の中間体 4 (3 3 m g , 0 . 1 6 3 m m o l) 及びシクロヘキシリルアミン (1 9 μ l , 0 . 1 6 3 m m o l) の混合物を、 L C / M S によって反応

50

をモニターしながら、室温で終夜攪拌した。混合物を100℃に終夜加熱し、さらなるシクロヘキシリアミン(57μl、0.499mmol)を添加し、攪拌を100℃で終夜続けた。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した。2:1 ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、オフホワイト色の固体(10mg、23%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.13~1.25(m, 1H)、1.28~1.47(m, 4H)、1.58~1.66(m, 1H)、1.69~1.79(m, 2H)、1.90~1.97(m, 2H)、2.56(s, 3H)、3.91~4.01(m, 1H)、5.85(d, J=7.8Hz, 1H)、6.56(s, 1H)。m/z(ES+APCI)⁺: 265/267[M+H]⁺

10

【実施例2】

【0290】

【化37】



20

【0291】

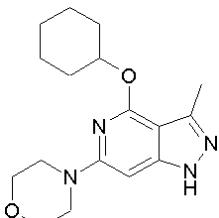
水素化ナトリウム(油中60%分散、426mg、10.64mmol)を、マイクロ波反応器バイアル内、ジオキサン(15ml)中のシクロヘキサンノール(1.24g、12.38mmol)の攪拌溶液に小分けにして添加した。混合物を室温で45分間攪拌した後、中間体4(500mg、2.48mmol)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、続いて、Biotage社製I-60マイクロ波反応器内、190℃で1時間照射した。反応混合物を氷に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。3:1 ガソリン-酢酸エチルで溶離するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して油性固体を生じさせ、これを石油エーテルで粉碎して、白色固体(312mg、47%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35~1.56(m, 4H)、1.56~1.78(m, 4H)、1.86~1.96(m, 2H)、2.52(s, 3H)、5.21(dt, J=7.7, 3.7Hz, 1H)、7.05(s, 1H)。m/z(ES+APCI)⁺: 266/268[M+H]⁺。

30

【実施例3】

【0292】

【化38】



40

【0293】

実施例2(30mg、0.113mmol)及びモルホリン(1ml)を、Biotage社製I-60マイクロ波反応器内、200℃で5時間照射した。混合物を濃縮乾固させ、分取HPLC(高pH緩衝液)によって精製して、オフホワイトの固体(5mg、14%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.37~1.53(m, 4H)、1.57~1.77(m, 4H)、1.85~1.93(m, 2H)、2.43(s, 3H)、3.25~3.33(m, 4H)、3.68~3.74(m, 4H)

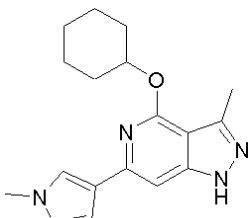
50

、 5 . 1 7 (d t , J = 7 . 4 , 3 . 8 H z , 1 H) 、 5 . 9 9 (s , 1 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 3 1 7 [M + H] ⁺。

【実施例 4】

【0294】

【化39】



10

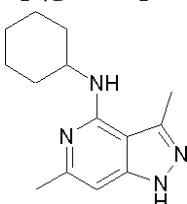
【0295】

マイクロ波反応器管に、ジオキサン (2 ml) 中の、実施例 2 (40 mg、0.150 mmol)、1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (47 mg、0.226 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (6.1 mg、0.0075 mmol) 及び 2 M Na₂CO₃ (水溶液) (263 μl、0.526 mmol) を投入した。管の内容物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、Biotage社製I-60マイクロ波反応器内、160 で 30 分間照射した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。分取 HPLC (高 pH 緩衝液) による精製により、淡褐色固体 (7 mg、15%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 20
1.38 ~ 1.58 (m, 4 H)、1.60 ~ 1.81 (m, 4 H)、1.91 ~ 2.00 (m, 2 H)、2.52 (s, 3 H)、3.87 (s, 3 H)、5.39 (dt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1 H)、7.13 (s, 1 H)、7.95 (s, 1 H)、8.18 (s, 1 H)。m/z (ES+APCI) ⁺ : 312 [M + H]⁺

【実施例 5】

【0296】

【化40】



30

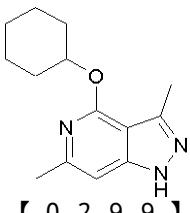
【0297】

n - ブタノール (1 ml) 中の中間体 9 (50 mg、0.275 mmol) 及びシクロヘキシリルアミン (63 μl、0.549 mmol) を、密封したマイクロ波反応器管に入れ、I-60マイクロ波反応器内、190 で 2 時間照射した。混合物を濃縮乾固させ、残渣を分取 HPLC (高 pH 緩衝液) によって精製して、オフホワイトの固体を得た。分取 HPLC (低 pH 緩衝液) によるさらなる精製により、白色固体 (16 mg、24%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 40
1.14 ~ 1.25 (m, 1 H)、1.28 ~ 1.42 (m, 4 H)、1.57 ~ 1.64 (m, 1 H)、1.67 ~ 1.77 (m, 2 H)、1.91 ~ 2.01 (m, 2 H)、2.27 (s, 3 H)、2.54 (s, 3 H)、4.00 ~ 4.10 (m, 1 H)、5.34 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、6.37 (s, 1 H)、12.33 (s, 1 H)。m/z (ES+APCI) ⁺ : 245 [M + H]⁺。

【実施例 6】

【0298】

【化41】



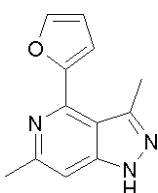
【0299】

水素化ナトリウム、油中60%分散(38mg、0.961mmol)を、ジオキサン(3ml)中のシクロヘキサノール(116μl、1.10mmol)の搅拌溶液に添加し、得られた混合物を室温で1時間搅拌した。中間体9(50mg、0.275mmol)を添加し、反応混合物を、I-60マイクロ波反応器内、180で1.5時間照射した。
混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。分取HPLC(高pH緩衝液)による精製により、淡桃色固体(18mg、27%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.36~1.55(m, 4H)、1.55~1.78(m, 4H)、1.90(m, 2H)、2.37(d, J=0.9Hz, 3H)、2.51(s, 3H)、5.29(m, 1H)、6.75(d, J=0.9Hz, 1H)。^{m/z}(ES+APCI)⁺: 246 [M+H]⁺。

【実施例7】

【0300】

【化42】



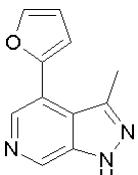
【0301】

ジオキサン(2ml)中の、中間体9(50mg、0.275mmol)、フラン-2-ボロン酸(46mg、0.412mmol)、Pd(dppf)Cl₂(11mg、0.014mmol)及び2M NaHCO₃(水溶液)(481μl、0.962mmol)の混合物を、密封したマイクロ波反応器管に入れ、脱気し、窒素雰囲気下に置いた。
混合物を、I-60マイクロ波反応器内、160で30分間照射した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をDMSO(1ml)に溶解し、分取HPLC(高pH)によって精製して、淡褐色固体(30mg、51%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.54(s, 3H)、2.62(s, 3H)、6.69~6.72(m, 1H)、7.11(dd, J=3.2, 0.9Hz, 1H)、7.18~7.21(m, 1H)、7.94(dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H)。^{m/z}(ES+APCI)⁺: 214 [M+H]⁺。

【実施例8】

【0302】

【化43】



【0303】

中間体12(40mg、0.238mmol)、フラン-2-ボロン酸(40mg、0.357mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10mg、0.012mmol)及び2M NaHCO₃(水溶液)(481μl、0.962mmol)の混合物を、密封したマイクロ波反応器管に入れ、脱気し、窒素雰囲気下に置いた。
混合物を、I-60マイクロ波反応器内、160で30分間照射した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をDMSO(1ml)に溶解し、分取HPLC(高pH)によって精製して、淡褐色固体(30mg、51%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.54(s, 3H)、2.62(s, 3H)、6.69~6.72(m, 1H)、7.11(dd, J=3.2, 0.9Hz, 1H)、7.18~7.21(m, 1H)、7.94(dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H)。^{m/z}(ES+APCI)⁺: 214 [M+H]⁺。

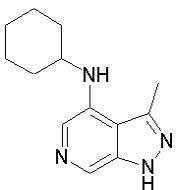
M Na HCO₃ (水溶液) (417 μl、0.833 mmol) 及びジオキサン (2mL) を、密封したマイクロ波反応器バイアルに入れた。内容物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、I-60マイクロ波反応器内、160°Cで20分間照射した。混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。分取HPLC (高pH緩衝液)による精製により、淡褐色固体 (14mg、30%) を生じさせた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.55 (s, 3H)、6.70~6.72 (m, 1H)、6.99~7.02 (m, 1H)、7.95 (dd, J = 1.8, 0.9Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 200 [M + H]⁺。

【実施例9】

10

【0304】

【化44】



【0305】

ステップ1

フラスコに、ジオキサン (6mL) 中の、中間体13 (150mg、0.521mmol)、キサントホス (24mg、0.041mmol)、Pd₂(dba)₃ (28.5mg、0.031mmol)、シクロヘキシリアミン (71μl、0.622mmol) 及びナトリウムt-ブトキシド (150mg、1.56mmol) を投入した。得られた混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置き、次いで100°Cで終夜加熱した。室温に冷却した上で、混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を乾燥させ、濃縮した。3:1 酢酸エチル - ガソリン中、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して黄色固体 (78mg) を提供し、これは不純なものであったが、さらに精製することなくステップ2において使用した。

20

【0306】

ステップ2

30

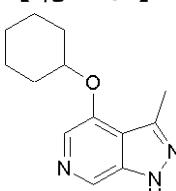
トルエン (7mL) 中のステップ1からの生成物 (78mg、0.223mmol) 及び塩化アルミニウム(III) (119mg、0.891mmol) を、50°Cで4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、濃縮乾固させた。20:1 DCM-MeOH中、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、橙色油を生じさせた。分取HPLC (高pH緩衝液)によるさらなる精製により、オフホワイトの固体 (6mg、12%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16~1.45 (m, 5H)、1.58~1.66 (m, 1H)、1.67~1.77 (m, 2H)、1.98~2.08 (m, 2H)、2.60~2.68 (m, 3H)、3.35~3.46 (m, 1H)、4.85 (d, J = 7.8Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)。m/z (ES+APCI)⁺: 231 [M + H]⁺。

40

【実施例10】

【0307】

【化45】



【0308】

50

n-ブタノール(2.5 mL)中の中間体17(100 mg、0.394 mmol)及び65%ヒドラジン水溶液(282 μ L、0.582 mmol)の混合物を、I-60マイクロ波反応器内、200で1時間照射した。反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をDMSO(1 mL)に溶解し、分取HPLC(高pH)によって精製して、白色固体(6 mg、7%)を得た。 1 H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.33~1.57(m, 4 H)、1.57~1.79(m, 4 H)、1.87~2.00(m, 2 H)、2.59(s, 3 H)、4.63~4.72(m, 1 H)、7.81(s, 1 H)、8.47(s, 1 H)。 m/z (ES+APCI)⁺: 232 [M+H]⁺。

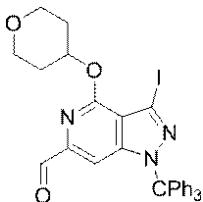
【0309】

中間体18

10

【0310】

【化46】



【0311】

1,4-ジオキサン(8 mL)中の3-ヨード-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(302 mg、0.502 mmol)の溶液に、二酸化セレン(201 mg、1.81 mmol)を添加した。反応物を100で5時間攪拌した。追加の二酸化セレン(200 mg、1.8 mmol)を添加した。反応物を100で18時間さらに攪拌した。次いで、反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のアルデヒド中間体(0.2 g、60%)を得た。

20

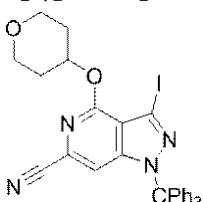
【0312】

中間体19

30

【0313】

【化47】



【0314】

DMF(20 mL)中の3-ヨード-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルバルデヒド(0.31 g、0.50 mmol)の溶液に、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(38 mg、0.55 mmol)、トリエチルアミン(0.078 mL、0.55 mmol)及びプロパンホスホン酸環状三量体(0.400 g、1.1 mmol)を添加した。反応物を100で2時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせて抽出物をブラインド洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(0.31 g、定量的)を得た。

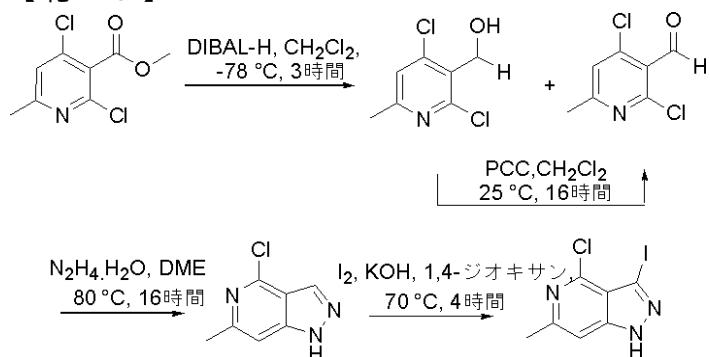
40

【0315】

中間体20

【0316】

【化48】



10

【0317】

乾燥 CH_2Cl_2 (450 mL) 中の 2,4-ジクロロ-6-メチルニコチン酸メチル (45 g、0.19 mol) の攪拌溶液に、-78 度で DIBAL-H (トルエン中 1 M 溶液) (576 mL、0.57 mol) を 30 分間かけて添加した。攪拌を -78 度でもう 2 時間続けた。同じ温度で飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) で反応混合物をクエンチし、室温に加温させた。反応混合物を 0.2 N HCl 溶液 (1000 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 500 mL) で抽出し、合わせた有機物を、 H_2O (2 × 200 mL)、ブライン溶液 (2 × 250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) によって精製し、所望のアルデヒド (XX) を 5% EtOAc - 石油エーテルで溶離して、16 g をオフホワイトの固体として生じさせた。 R_f : 0.6 (20% EtOAc / 石油エーテル)。(2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)メタノールを 15% EtOAc - 石油エーテルで溶離して、15 g をオフホワイトの固体として生じさせた。 R_f : 0.25 (20% EtOAc / 石油エーテル)、全体にわたる収率 (31 g、84%)。

20

【0318】

CH_2Cl_2 (200 mL) 中の (2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-イル)メタノール (15 g、78.12 mmol) の溶液に、PCC (42 g、195.3 mmol) を 0 度で添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ、5% EtOAc - 石油エーテルで溶離) によって精製して、2,4-ジクロロ-6-メチルニコチンアルデヒド (XX、11.6 g、78%) をオフホワイトの固体として生じさせた。

30

【0319】

1,2-ジメトキシエタン (400 mL) 中の化合物 2,4-ジクロロ-6-メチルニコチンアルデヒド (18 g、94.7 mmol) の溶液に、98% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14.2 g、284.2 mmol) を室温で添加し、80 度で 16 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水 (250 mL) に懸濁し、30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過によって収集し、石油エーテル (2 × 250 mL) で洗浄した。微量の 7-アザ位置異性体を含有する取得された固体を、さらなる精製にかけた。混合物を CHCl_3 (150 mL) に懸濁し、30 分間攪拌し、濾過し (このプロセスを 2 回繰り返した)、乾燥させて、4-クロロ-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (8 g、50%) を白色固体として取得した。

40

【0320】

1,4-ジオキサン (120 mL) 中の 4-クロロ-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (8 g、47.9 mmol) 及び KOH (9.92 g、177.2 mmol) の攪拌懸濁液に、 I_2 (24.2 g、95.8 mmol) を室温で添加し、70 度で 4 時間加熱した。反応混合物を氷浴中で冷却し、飽和メタ重亜硫酸ナトリウム溶液に添加し、30 分間攪拌し、沈殿した固体を濾過によって収集し、水 (600 mL)、石油エーテル (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させて、4-クロロ-3-ヨード-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (11 g、78%) を白色固体として取得し

50

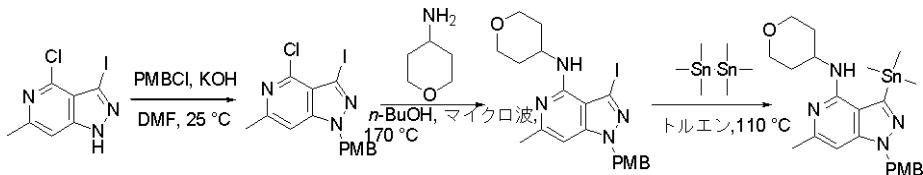
た。

【0321】

中間体21

【0322】

【化49】



10

【0323】

D MF (30 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - ヨード - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (3.00 g、10.2 mmol) の溶液に、K OH (1.14 g、20.4 mmol) 及び 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (3.20 g、20.4 mol) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル (10 : 1 ~ 8 : 1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、4 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンを白色固体 (3.30 g、62%) として生じさせた。

20

【0324】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、4 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (2.60 g、6.30 mmol)、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン (1.91 g、18.9 mol)、n - Bu OH (10 mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (2.44 g、18.9 mmol) を投入した。反応混合物を、マイクロ波照射下、170 で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、DCM / 石油エーテル / TEA (2 : 1 : 0.01) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミンを白色固体 (2.35 g、66%) として生じさせた。

30

【0325】

磁気攪拌器を備えた密封管に、3 - ヨード - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (600 mg、1.26 mmol)、1,1,1,2,2,2 - ヘキサメチルジスタンナン (618 mg、1.88 mmol)、トルエン (12 mL) 及び trans - Pd (PPh₃)₂C₁₂ (24 mg、0.0314 mol) を投入した。3 サイクルの真空 / アルゴンフラッシュ後、反応混合物を 110 で 15 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物 (21, 860 mg) を生じさせ、これをさらに精製することなくその後の転換において使用した。

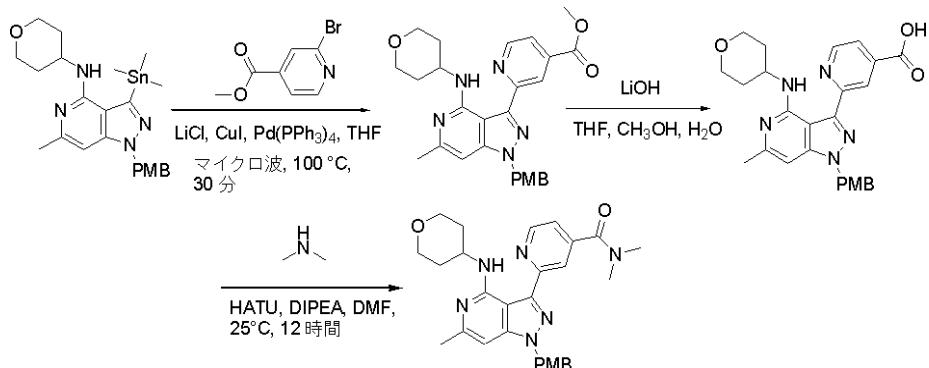
40

【0326】

中間体22

【0327】

【化50】



【0328】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、粗製の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - (トリメチルスタンニル) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (550 mg, 1 . 07 mmol) 、 2 - ブロモイソニコチン酸メチル (276 mg, 1 . 28 mmol) 、 LiCl (184 mg, 4 . 28 mmol) 、 CuI (20 mg, 0 . 107 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (124 mg, 0 . 107 mmol) 及び THF (15 mL) を投入した。3サイクルの真空 / アルゴンフラッシュ後、反応混合物を、マイクロ波照射下、100で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、石油エーテル / 酢酸エチル (1 : 2) で展開する分取 TLC によって残渣を精製して、2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) イソニコチン酸メチルを黄色固体 (160 mg, 41 %、2ステップ) として生じさせた。

【0329】

THF (10 mL) 、メタノール (10 mL) 及び H₂O (5 mL) の溶液に、2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) イソニコチン酸メチル (160 mg, 0 . 329 mmol) 及び LiOH (131 mg, 3 . 29 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。H₂O (5 mL) 及び酢酸エチル (8 mL) を残渣に添加し、得られた沈殿物を収集して、2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) イソニコチン酸 (140 mg, 90 %) を白色固体として生じさせた。

【0330】

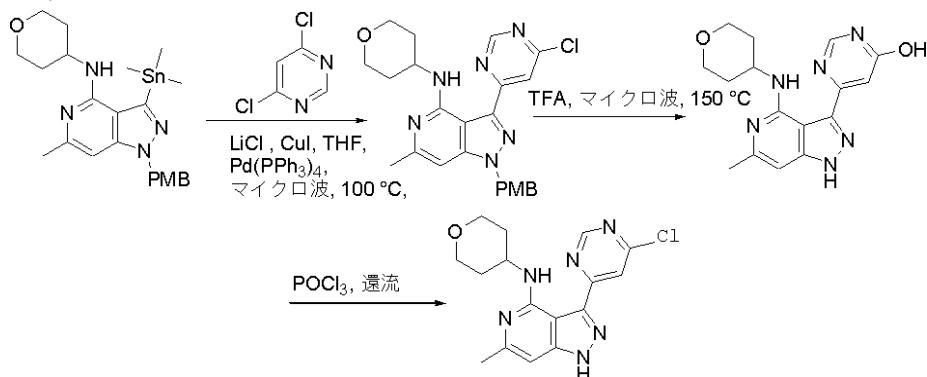
2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) イソニコチン酸 (120 mg, 0 . 254 mmol) を投入した 25 mL の丸底フラスコに、ジメチルアミン塩酸塩 (107 mg, 1 . 27 mmol) 、 HATU (193 mg, 0 . 508 mmol) 、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 mL) 及び DMF (3 mL) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いでこれを、1 : 3 水 / CH₃CN 中 0 . 3 % NH₄HCO₃ で溶離する逆相Combi-flashによって精製して、2 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - N , N - デメチルイソニコチニアミドを黄色固体 (90 mg, 71 %) として生じさせた。

【0331】

中間体 23

【0332】

【化51】



【0333】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(トリメチルスタンニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン(600mg、1.16mmol)、4,6-ジクロロピリミジン(208mg、1.40mmol)、LiCl(195mg、4.64mmol)、CuI(22mg、0.116mmol)、Pd(PPh₃)₄(134mg、0.116mmol)及びTHF(10mL)を投入した。3サイクルの真空/アルゴンフラッシュ後、反応混合物を、マイクロ波照射下、100で30分間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル/EA(2:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミンを黄色固体(130mg、24%)として生じさせた。

【0334】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、N-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン(120mg、0.26mmol)及びTFA(15mL)を投入した。反応混合物を、マイクロ波照射下、150で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣のpHを、飽和NaHCO₃溶液をゆっくり導入することによって7に調整した。次いでこれを酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水(50mL)及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、6-(6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-オール(80mg、94%)を生じさせた。

【0335】

POCl₃(20mL)中の6-(6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-オール(70mg、0.21mmol)の混合物を、5時間攪拌還流した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、飽和NaHCO₃溶液をゆっくり導入することによってpH7に調整し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水(50mL)及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望生成物を白色固体(50mg、69%)として生じさせた。

【0336】

中間体24

【0337】

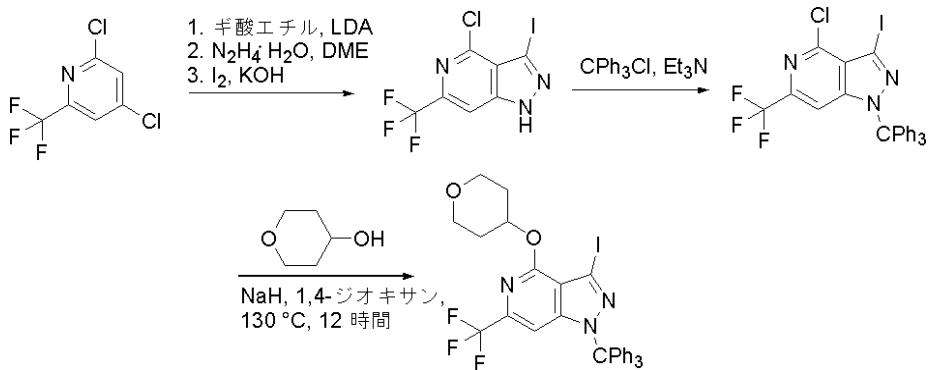
10

20

30

40

【化52】



10

【0338】

-78で乾燥THF(5mL)中のジイソプロピルアミン(1.6g、15.8mmol)の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、5.1mL)を添加し、得られた混合物を-10で1時間攪拌した。上記の混合物に、THF(2mL)中の2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.9g、8.84mmol)の溶液を添加し、混合物を-78で40分間攪拌した。THF(2mL)中の新たに蒸留したギ酸エチル(0.37g、5mmol)の溶液を、-78の上記の反応混合物に30分間かけて添加し、1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(10mL)でクエンチし、室温に加温させ、EtOAc(2×8mL)で抽出し、合わせた有機物を、水(2×5mL)、ブライン溶液(2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製の2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(1.7g、81%)を淡黄色固体として生じさせた。1,2-ジメトキシエタン(20mL)に溶解した粗生成物に、50%N₂H₄·H₂O(1.42g、13.95mmol)を室温で添加し、次いで80に2時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗製の4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(200mg、13%)を黄色固体として生じさせた。1,4-ジオキサン(40mL)中の粗生成物及びKOH(270mg、4.84mmol)の攪拌懸濁液に、I₂(663mg、2.61mmol)を室温で添加した。次いで、混合物を70で3時間加熱した。次いで、反応混合物を氷浴中で冷却し、飽和メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液を添加した。混合物を30分間攪拌し、沈殿物を濾過によって収集した。濾液を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-クロロ-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(70mg、3%、3ステップ)を黄色固体として得た。

20

30

40

【0339】

塩化メチレン(1.0mL)中の4-クロロ-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.06g、0.17mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.036mL、0.26mmol)及びクロロトリフェニルメタン(0.052g、0.18mmol)を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-クロロ-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.061g、60%)を得た。

【0340】

マイクロ波管中、1,4-ジオキサン(0.5mL)に懸濁した水素化ナトリウム(4.96mg、0.12mmol、60%)に、テトラヒドロ-4-ピラノール(12.9mg、0.12mmol)を室温で添加し、反応混合物を30分間攪拌した。次いで、1,4-ジオキサン(1.0mL)中の4-クロロ-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.061g、0.1mmol)をキャニュラー(cannula)によって添加し、得られた混合物を130に12時間加熱した。次いで、反応物を塩化メチレンで希釈し、濾過し、濃縮し、フラッシュク

50

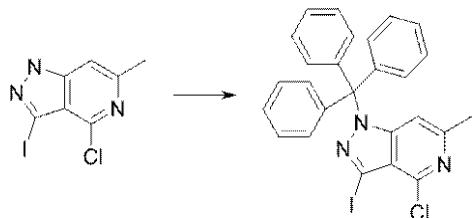
ロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（0.012 g、18%）を得た。

【0341】

中間体25

【0342】

【化53】



10

【0343】

トリエチルアミン（499 uL、0.00358 mol）を、室温で塩化メチレン（19.7 mL、0.308 mol）中の4-クロロ-3-ヨード-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（0.700 g、0.00238 mol）及び塩化トリフェニルメチル（0.698 g、0.00250 mol）の懸濁液に添加した。反応混合物は約5分後に均質になった。反応物を室温で3時間攪拌し、水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-クロロ-3-ヨード-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンをオフホワイトの固体（1.24 g、97%）として提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 9H)、7.18~7.08 (m, 6H)、5.93 (s, 1H)、2.26 (s, 3H)。

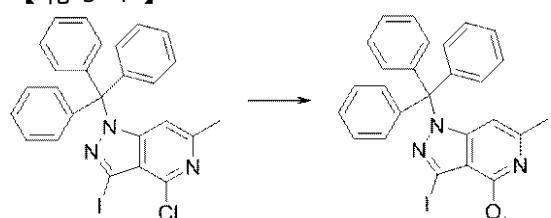
20

【0344】

中間体26

【0345】

【化54】



30

【0346】

ナトリウムメトキシドのメタノール中25%溶液（25:75、ナトリウムメトキシド:メタノール、0.282 mL、1.23 mmol）を、テトラヒドロフラン（5.4 mL、6.7 mmol）中の4-クロロ-3-ヨード-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（600 mg、1 mmol）の懸濁液に滴下添加した。得られた溶液を50℃で2時間加熱した。揮発性材料を蒸発によって除去し、得られた固体を水と塩化メチレンとに分配した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮し、3-ヨード-4-メトキシ-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（564 mg、90%）を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 9H)、7.15 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 6H)、5.55 (s, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)。

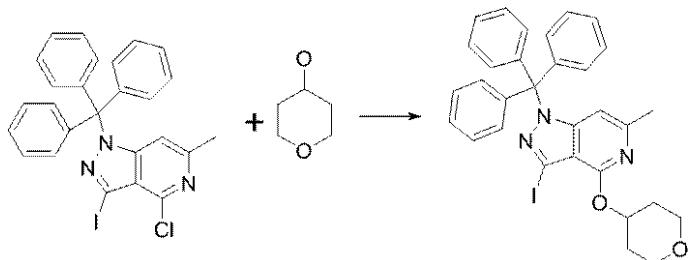
40

【0347】

中間体27

【0348】

【化55】



【0349】

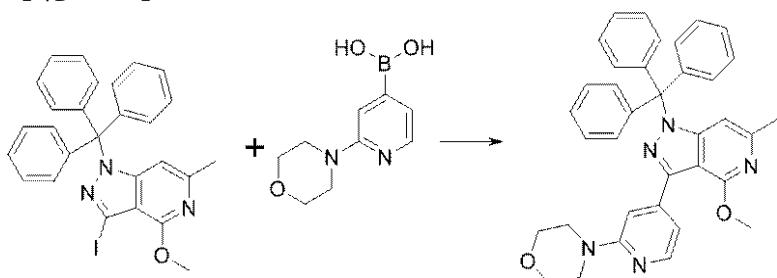
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (108 uL, 1.13 mmol) を、1,4-ジオキサン (1mL, 20 mmol) 中の水素化ナトリウム (61.0 mg, 1.52 mmol) の懸濁液に滴下添加した。発泡が止まった後、懸濁液を10分間攪拌し、次いで、1,4-ジオキサン (5mL, 60 mmol) 中の4-クロロ-3-ヨード-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.505 g, 0.942 mmol) の溶液を添加し、溶液をマイクロ波中180℃に1時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過した。溶媒を除去し、5mLのEtOAcに再溶解し、15分間静置させた。10mLのヘプタンを添加し、溶液を-10℃で5時間貯蔵した。得られた固体を濾過によって収集した(約250mg)。濾液の濃縮からの残渣をシリカにロード (loaded) し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (24gカラム、0%~50% EtOAc/ヘプタン) を使用し生成物を精製して、追加で180mgを提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39~7.21 (m, 10H)、7.16 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 5H)、5.63~5.54 (m, 1H)、5.53 (s, 1H)、4.13 (ddd, J = 11.5, 8.3, 3.3 Hz, 2H)、3.83~3.63 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、2.09~2.00 (m, 2H)、1.97~1.82 (m, 2H)。

【0350】

中間体28

【0351】

【化56】



【0352】

3-ヨード-4-メトキシ-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (175 mg, 0.329 mmol)、2-モルホリノピリジン-4-イルボロン酸 (95.9 mg, 0.461 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスфин)ジクロロパラジウム(II) (23.3 mg, 0.0329 mmol)、酢酸カリウム (45.2 mg, 0.461 mmol) 及び炭酸ナトリウム (48.9 mg, 0.461 mmol) を、マイクロ波バイアル内に充填し、これを窒素でバージした。アセトニトリル (2.41 mL, 46.1 mmol) 及び水 (0.593 mL, 3.29 mmol) を添加し、溶液を窒素で10分間バージした。混合物を150℃に30分間加熱した。反応が完了したら、混合物を15mLのEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、濃縮して、4-(4-(4-メトキシ-6-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを得た。

10

20

30

40

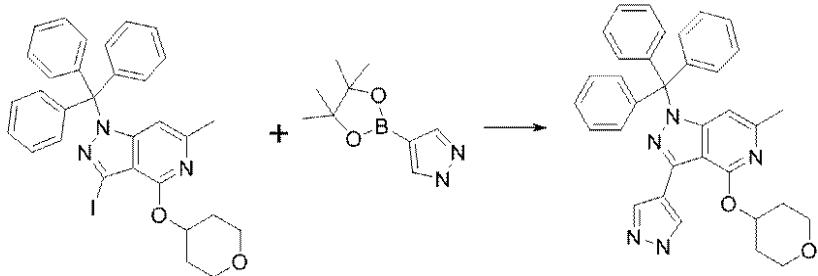
50

【0353】

中間体29

【0354】

【化57】



10

【0355】

3 - ヨード - 6 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (500 mg, 0 . 8 mmol) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (226 mg, 1 . 16 mmol) 、 ビス (ジ - t e r t - ブチル (4 - デミチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (58 . 9 mg, 0 . 0831 mmol) 、 酢酸カリウム (114 mg, 1 . 16 mmol) 及び炭酸ナトリウム (123 mg, 1 . 16 mmol) を、マイクロ波バイアル内に充填し、これを窒素でバージした。アセトニトリル (6 . 08 mL, 116 mmol) 及び水 (1 . 50 mL, 83 . 1 mmol) を添加し、溶液を窒素で 10 分間バージした。反応混合物をマイクロ波中 150 に 30 分間加熱した。反応混合物を濾過し、 EtOAc で洗浄し、濃縮し、 CH₂Cl₂ と水とに分配した。有機層を収集し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。得られた 6 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (462 mg, 92 %) を、その後の反応において直接使用した。

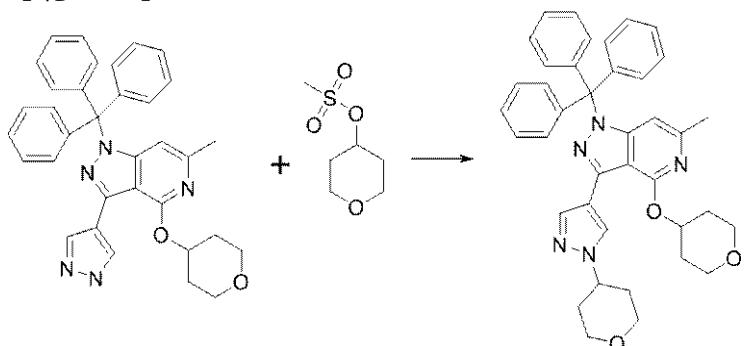
20

【0356】

中間体30

【0357】

【化58】



30

【0358】

6 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (464 mg, 0 . 857 mmol) 、 テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸塩 (290 mg, 1 . 6 mmol) 、 炭酸セシウム (399 mg, 1 . 22 mmol) 及びヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (60 . 4 mg, 0 . 163 mmol) を、攪拌子を備えたバイアルに充填した。 N , N - デミチルホルムアミド (1 . 90 mL, 24 . 5 mmol) を添加し、混合物を 90 で加熱した。 2 時間後、反応物を室温に冷却し、 EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過した。得られた 6 - メチル - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (テト

40

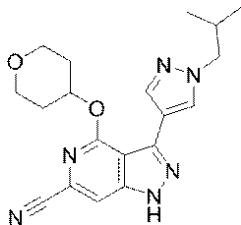
50

ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンを、次の反応において直接使用した。

【実施例 1 1】

【0 3 5 9】

【化 5 9】



10

【0 3 6 0】

マイクロ波管に、3 - ヨード - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボニトリル (0 . 1 1 2 g、0 . 1 8 mmol) 、1 - イソ - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - ボロン酸ビナコールエステル (0 . 0 6 9 g、0 . 2 7 mmol) 、ビス (ジ - tert - ブチル - (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) デクロロパラジウム (1 3 mg 0 . 0 1 8 mmol) 、2 M 炭酸ナトリウム (0 . 1 8 mL) 及びアセトニトリル (2 . 3 mL) を添加した。反応物を密封し、マイクロ波中 1 4 0 で 2 0 分間加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた抽出物をブライൻで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

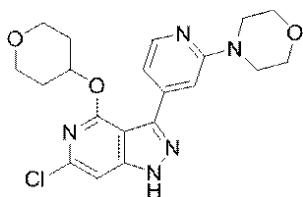
【0 3 6 1】

次いで、粗生成物を DCM (3 . 4 mL) 及び TFA (0 . 0 2 8 mL) に溶解した。その後、トリエチルシラン (0 . 0 5 8 mL) を添加した。次いで、反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 6 . 5 mg、3 9 . 5 %) を得た。¹H-NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d₆) ppm 8 . 5 6 (s, 1 H) 、8 . 1 9 (s, 1 H) 、7 . 8 9 (s, 1 H) 、7 . 3 2 (s, 1 H) 、7 . 2 4 (d, J = 4 . 3, 1 H) 、3 . 8 1 (m, 3 H) 、3 . 6 0 (m, 4 H) 、3 . 5 2 (m, 2 H) 、3 . 1 7 (m, 2 H) 、2 . 9 1 (d, J = 4 . 3, 3 H) 。m/z (ES + APCI)⁺ : 3 6 7 . 2 [M + H]⁺。

【実施例 1 2】

【0 3 6 2】

【化 6 0】



30

【0 3 6 3】

マイクロ波管に、6 - クロロ - 3 - ヨード - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (0 . 1 0 2 g、0 . 1 6 mmol) 、4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (0 . 0 5 7 g、0 . 1 9 mmol) 、ビス (ジ - tert - ブチル - (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) デクロロパラジウム (1 1 mg 0 . 0 1 6 mmol) 、2 M 炭酸ナトリウム (0 . 1 6 mL) 及びアセトニトリル (2 mL) を添加した。反応物を密封し、マイクロ波中 1 4 0 で 3 0 分間加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた抽出物をブライൻで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

40

50

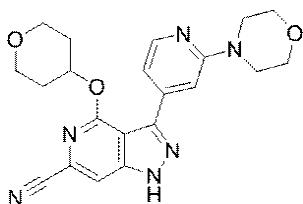
【0364】

次いで、粗生成物を DCM (3 mL) 及び TFA (0.5 mL) に溶解した。その後、トリエチルシラン (0.1 mL) を添加した。次いで、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、4-(4-(6-クロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン (26.5 mg, 39.5 %) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.23 (d, J = 5.2, 1H)、7.26 (s, 2H)、7.21 (d, J = 5.2, 1H)、5.42 (m, 1H)、3.73 (m, 4H)、3.50 (m, 4H)、2.05 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)。m/z (ES+APCI) ⁺: 416.1 [M + H]⁺ 10。

【実施例 13】

【0365】

【化 61】



20

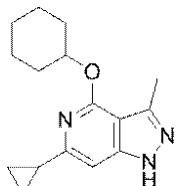
【0366】

マイクロ波管に、3-ヨード-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボニトリル (0.099 g, 0.16 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン (0.070 g, 0.24 mmol)、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 (11 mg 0.016 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム (0.16 mL) 及びアセトニトリル (2 mL) を添加した。反応物を密封し、マイクロ波中 140 °C で 30 分間加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、粗生成物を DCM (3 mL) 及び TFA (0.25 mL) に溶解した。その後、トリエチルシラン (0.05 mL) を添加した。次いで、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、所望生成物 (26.5 mg, 39.5 %) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.24 (d, J = 5.1, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.20 (d, J = 5.2, 1H)、5.47 (s, 1H)、3.72 (m, 6H)、3.52 (m, 6H)、2.05 (m, 2H)、1.69 (m, 2H)。m/z (ES+APCI) ⁺: 427.1 [M + H]⁺ 30。

【実施例 14】

【0367】

【化 62】



40

【0368】

マイクロ波反応バイアルに、6-クロロ-4-(シクロヘキシリオキシ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (49 mg, 0.18 mmol)、シクロプロピルボロン (cyclopropylboronic) 酸 (80 mg, 0.9 mmol)、Pd(dppf) 50

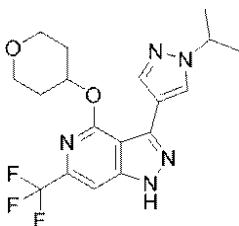
Cl_2 (15 mg、0.018 mmol)、2 M Na_2CO_3 (0.28 mL、0.6 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (2 mL) を添加した。次いで、反応物を密封し、マイクロ波中 160 で 25 分間攪拌しながら加熱した。次いで、反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、4-(シクロヘキシリオキシ)-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (8.7 mg 17%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.57 (s, 1H)、6.83 (s, 1H)、5.15 (m, 1H)、2.02 (m, 1H)、1.87 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、1.46 (m, 4H)、0.87 (m, 4H)。 m/z (ES+APCI)⁺: 272.1 [M+H]⁺。

【実施例 15】

10

【0369】

【化63】



【0370】

20

マイクロ波管に、3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (12 mg、0.018 mmol)、1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (5.2 mg、0.02 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド (1.5 mg 0.002 mmol)、1 M 酢酸カリウム (0.4 mL) 及びアセトニトリル (1.6 mL) を添加した。反応物を窒素ガスで脱気し、密封し、マイクロ波中 150 で 40 分間加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、室温の塩化メチレン (0.8 mL)、トリエチルシラン (0.012 mL、0.07 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.7 mL、9 mmol) に溶解した。反応物を 15 分間攪拌し、トルエン (2 mL) とともに濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC によって精製して、3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (3.1 mg、43%)を得た。 m/z (ES+APCI)⁺: 396.1 [M+H]⁺。

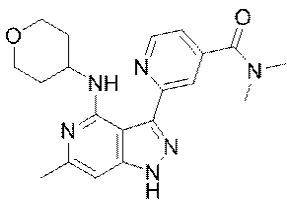
30

【実施例 16】

【0371】

【化64】

40



【0372】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、2-(1-(4-メトキシベンジル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルイソニコチンアミド (90 mg、0.18 mmol) 及び TFA (3 mL) を投入した。反応混合物を、マイクロ波照射下、120 で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相分取 HPLC によって精製して、N,N-ジメチル-2-(6-メチル-4-(テトラヒドロ

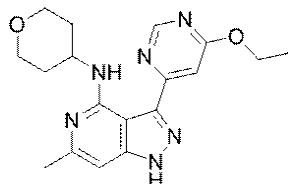
50

- 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) イソニコチニアミドを黄色固体 (25 mg 、 37 %) として生じさせた。 ^1H - NMR (500 MHz , MeOD) 8.74 (d , J = 5.0 , 1H) 、 8.36 (s , 1H) 、 7.43 (d , J = 4.5 , 1H) 、 6.49 (s , 1H) 、 4.33 ~ 4.35 (m , 1H) 、 4.03 ~ 4.07 (m , 2H) 、 3.65 ~ 3.69 (m , 2H) 、 3.17 (s , 3H) 、 3.06 (s , 3H) 、 2.41 (s , 3H) 、 2.18 ~ 2.20 (m , 2H) 、 1.70 ~ 1.73 (m , 2H) 。 m/z (ESI + APCI) $^+$: 381 [M + H] $^+$ 。

【実施例 17】

【0373】

【化65】



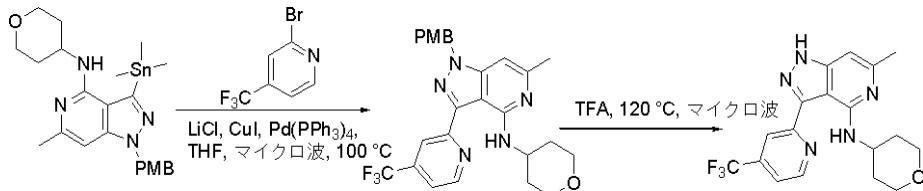
【0374】

3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (50 mg 、 344 mmol) 並びに EtOH (10 mL) 中の 1M NaOEt の溶液及び THF (5 mL) の混合物を、 2 時間攪拌還流した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。次いで、混合物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) 及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を逆相分取 HPLC によって精製して、 3 - (6 - エトキシピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミンを黄色固体 (7 mg 、 12 %) として生じさせた。 ^1H - NMR (500 MHz , CDCl₃) 10.17 (s , 1H) 、 8.74 (s , 1H) 、 7.61 (s , 1H) 、 6.40 (s , 1H) 、 4.47 ~ 4.51 (m , 2H) 、 4.41 ~ 4.42 (m , 1H) 、 4.03 ~ 4.07 (m , 2H) 、 3.64 ~ 3.69 (m , 2H) 、 2.43 (s , 3H) 、 2.19 ~ 2.21 (m , 2H) 、 1.67 ~ 1.74 (m , 2H) 、 1.45 (t , 3H) 。 m/z (ESI + APCI) $^+$: 355 [M + H] $^+$ 。

【実施例 18】

【0375】

【化66】



【0376】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - (トリメチルスタンニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (190 mg 、 0.369 mmol) 、 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (167 mg 、 0.738 mmol) 、 LiCl (64 mg 、 1.48 mmol) 、 CuI (7 mg 、 0.037 mmol) 、 Pd(PPh₃)₄ (43 mg 、 0.037 mmol) 及び THF (10 mL) を投入した。 3 サイクルの真空 / アルゴンフラッシュ後、反応混合物を、マイクロ波照射下、 100 °C で 1 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、 1 : 3 水 / CH₃CN 中 0.3% NH₄HCO₃ で溶離する逆相

10

20

30

40

50

Combi-flashによって精製して、1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミンを黄色固体(55mg)として生じさせた。m/z(ES+APCI)⁺:498[M+H]⁺。

【0377】

磁気攪拌器を備えたマイクロ波バイアルに、1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン(55mg、0.111mmol)及びTFA(3mL)を投入した。反応混合物を、マイクロ波照射下、120で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、逆相分取HPLCによって精製して、6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミンを黄色固体(21mg、50%)として生じさせた。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 9.96(d, J=3.5, 1H)、8.73(s, 1H)、8.61(s, 1H)、.51(d, J=4.5, 1H)、6.43(s, 1H)、4.41~4.42(m, 1H)、4.03~4.07(m, 2H)、3.67~3.69(m, 2H)、2.49(s, 3H)、2.18~2.30(m, 2H)、1.65~1.73(m, 2H)。m/z(ES+APCI)⁺:378[M+H]⁺。

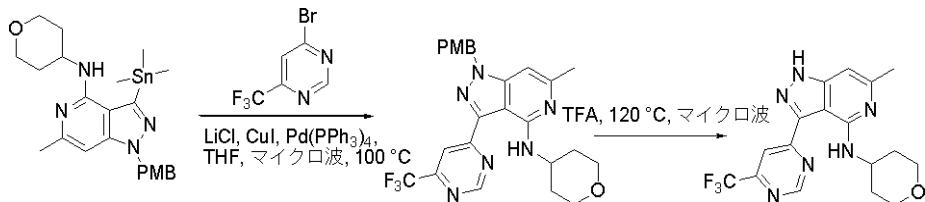
10

20

【実施例19】

【0378】

【化67】



【0379】

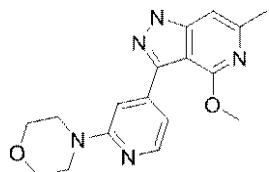
2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジンを4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジンで代用することにより、化合物実施例19について記述した通りの手順に準じて、6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミンを黄色固体として取得した。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 10.20(s, 1H)、9.54(s, 1H)、7.31(s, 1H)、8.64(s, 1H)、6.46(s, 1H)、4.40~4.41(m, 1H)、4.04~4.08(m, 2H)、3.67(t, 2H)、2.44(s, 1H)、2.20~2.23(m, 2H)、1.67~1.76(m, 2H)。m/z(ES+APCI)⁺:379[M+H]⁺。

30

【実施例20】

【0380】

【化68】



【0381】

トリフルオロ酢酸(2.0mL、26mmol)を、23で塩化メチレン(4.0mL、62mmol)中の4-(4-(4-メトキシ-6-メチル-1-トリチル-1H-

40

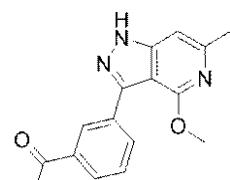
50

ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン(0.187g、0.329mmol)及びトリエチルシラン(158uL、0.987mmol)の溶液に滴下添加した。反応物が赤色になり、15分間攪拌した。揮発性材料を蒸発させ、残渣を逆相HPLCによって精製して、4-(4-(4-メトキシ-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO) 13.26(s, 1H)、7.57(s, 1H)、7.39(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.30(t, J = 7.9Hz, 1H)、6.99(d, J = 7.9Hz, 1H)、6.94(s, 1H)、3.96(s, 3H)、3.86~3.67(m, 4H)、3.22~3.08(m, 4H)、2.45(s, 3H)。注記：プロトンNMRは、ギ酸付加物について補正している。m/z(ES+APCI)⁺: 367 [M+H]⁺。

【実施例21】

【0382】

【化69】



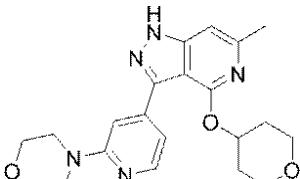
【0383】

3-(4-メトキシ-6-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミドは、実施例21において記述した通りの手順に従って調製した。¹H-NMR(400MHz, DMSO) 13.41(s, 1H)、8.45(s, 1H)、8.08(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.84(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.54(t, J = 7.8Hz, 1H)、6.97(s, 1H)、3.96(s, 3H)、2.81(d, J = 4.5Hz, 3H)、2.46(s, 3H)。m/z(ES+APCI)⁺: 297 [M+H]⁺。

【実施例22】

【0384】

【化70】



【0385】

4-(4-(6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンは、実施例21において記述した通りの手順に従って調製した。¹H-NMR(400MHz, DMSO) 13.48(s, 1H)、8.21(d, J = 5.1Hz, 1H)、7.29(s, 1H)、7.26(d, J = 5.2Hz, 1H)、6.96(s, 1H)、5.56~5.42(m, 1H)、3.82~3.68(m, 6H)、3.56~3.47(m, 6H)、2.44(s, 3H)、2.10~1.98(m, 2H)、1.66(dt, J = 12.5, 8.3, 3.9Hz, 2H)。m/z(ES+APCI)⁺: 397 [M+H]⁺。

【実施例23】

【0386】

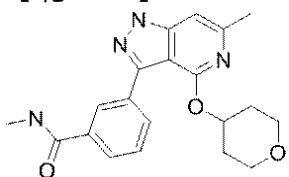
10

20

30

40

【化71】



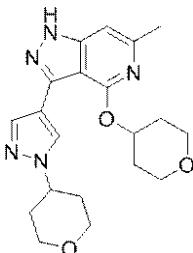
【0387】

N - メチル - 3 - (6 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) ベンズアミドは、実施例 21 において記述した通りの手順に従って調製した。¹ H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 10
1 3 . 3 9 (s , 1 H) 、 8 . 4 6 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 4 3 (d ,
J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 0 8 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 9 0 ~ 7 . 8 1
(m , 1 H) 、 7 . 5 4 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 9 5 (s , 1 H) 、 5 . 4
7 (t t , J = 7 . 7 , 3 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 7 5 ~ 3 . 6 2 (m , 2 H) 、 3 . 4
8 (d d d , J = 1 1 . 4 , 8 . 0 , 3 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 8 0 (d , J = 4 . 5 H
z , 3 H) 、 2 . 4 4 (s , 3 H) 、 2 . 0 9 ~ 1 . 9 4 (m , 2 H) 、 1 . 6 9 (d t
d , J = 1 2 . 0 , 8 . 0 , 3 . 8 H z , 2 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 3 6 7
[M + H] ⁺ 。

【実施例 24】

【0388】

【化72】



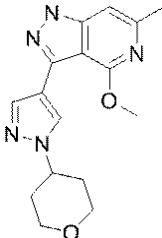
【0389】

6 - メチル - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾー
ル - 4 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 H - ピラゾ
ロ [4 , 3 - c] ピリジンは、実施例 21 において記述した通りの手順に従って調製した。¹ H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 30
1 3 . 0 4 (s , 1 H) 、 8 . 2 6 (s , 1 H) 、 8 . 0 2 (s , 1 H) 、 6 . 8 7 (s , 1 H) 、 5 . 5 9 ~ 5 . 3 4 (m , 1 H) 、 4 . 6 0 ~ 4 . 4 1 (m , 1 H) 、 3 . 9 9 (d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 8 9 (d t , J = 1 1 . 5 , 4 . 1 H z , 2 H) 、 3 . 6 8 ~ 3 . 4 4 (m , 4 H) 、
2 . 1 6 (d , J = 9 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 9 9 (d d d , J = 1 9 . 5 , 1 6 . 5 , 9 . 8 H z , 4 H) 、 1 . 7 6 (q d , J = 9 . 9 , 4 . 2 H z , 2 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 3 8 4 [M + H] ⁺ 。

【実施例 25】

【0390】

【化73】



【0391】

10

20

30

40

50

4 - メトキシ - 6 - メチル - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンは、実施例 2 1において記述した通りの手順に従って調製した。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 13 . 0 5 (s , 1 H) 、 8 . 2 8 (s , 1 H) 、 8 . 0 1 (s , 1 H) 、 6 . 8 8 (s , 1 H) 、 4 . 5 8 ~ 4 . 3 9 (m , 1 H) 、 4 . 0 4 (s , 3 H) 、 4 . 0 2 ~ 3 . 9 3 (m , 2 H) 、 3 . 5 6 ~ 3 . 4 4 (m , 2 H) 、 2 . 4 3 (s , 3 H) 、 2 . 0 3 (d d , J = 8 . 9 , 3 . 7 H z , 4 H) 。 m / z (E S + A P C I) ⁺ : 3 1 4 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 9 2 】

本発明の記載されている態様の種々の修正形態及び変形形態は、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、当業者に明らかであろう。本発明を特定の好ましい実施形態との関連で記載してきたが、特許請求されている通りの本発明は、そのような特定の実施形態に過度に限定されるべきでないことを理解すべきである。実際に、関連分野の当業者には明白な、本発明を行う記載されているモードの種々の修正形態は、下記の特許請求の範囲内であることが意図されている。

【 0 3 9 3 】

(参考文献)

- 1 Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Carrera, I. M., Pena, A. S., de Silva, R., Lees, A., Marti-Masso, J. F., Perez-Tur, J., Wood, N. W. and Singleton, A. B. (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 44, 595-600
- 2 Mata, I. F., Wedemeyer, W. J., Farrer, M. J., Taylor, J. P. and Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends Neurosci.* 29, 286-293
- 3 Taylor, J. P., Mata, I. F. and Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? *Trends Mol Med.* 12, 76-82
- 4 Farrer, M., Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J. and Maraganore, D. M. (2005) LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Neurology.* 65, 738-740
- 5 Zabetian, C. P., Samii, A., Mosley, A. D., Roberts, J. W., Leis, B. C., Yearout, D., Raskind, W. H. and Griffith, A. (2005) A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations. *Neurology.* 65, 741-744
- 6 Bosgraaf, L. and Van Haastert, P. J. (2003) Roc, a Ras/GTPase domain in complex proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1643, 5-10
- 7 Marin, I. (2006) The Parkinson disease gene LRRK2: evolutionary and structural insights. *Mol Biol Evol.* 23, 2423-2433
- 8 Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T. and Sudarsanam, S. (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 298, 1912-1934
- 9 West, A. B., Moore, D. J., Biskup, S., Bugayenko, A., Smith, W. W., Ross, C. A., Dawson, V. L. and Dawson, T. M. (2005) Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102, 16842-16847
- 10 Greggio, E., Jain, S., Kingsbury, A., Bandopadhyay, R., Lewis, P., Kaganovich, A., van der Brug, M. P., Beilina, A., Blackinton, J., Thomas, K. J., Ahmad, R., Miller, D. W., Kesavapany, S., Singleton, A., Lees, A., Harvey, R. J., Harvey, K. and Cookson, M. R. (2006) Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2/dardarin. *Neurobiol Dis.* 23, 329-341
- 11 Jaleel, M., Nichols, R. J., Deak, M., Campbell, D. G., Gillardon, F., Knebel

10

20

30

40

50

- , A. and Alessi, D. R. (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. *Biochem J.* 405, 307-317
- 12 Goldberg, J. M., Bosgraaf, L., Van Haastert, P. J. and Smith, J. L. (2002) Identification of four candidate cGMP targets in Dictyostelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99, 6749-6754
- 13 Bosgraaf, L., Russcher, H., Smith, J. L., Wessels, D., Soll, D. R. and Van Haastert, P. J. (2002) A novel cGMP signalling pathway mediating myosin phosphorylation and chemotaxis in Dictyostelium. *Embo J.* 21, 4560-4570
- 14 Cohen, P. and Knebel, A. (2006) KESTREL: a powerful method for identifying the physiological substrates of protein kinases. *Biochem J.* 393, 1-6
- 15 Bretscher, A., Edwards, K. and Fehon, R. G. (2002) ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 3, 586-599
- 16 Polesello, C. and Payre, F. (2004) Small is beautiful: what flies tell us about ERM protein function in development. *Trends Cell Biol.* 14, 294-302
- 17 Nichols, R. J., Dzamko, N., Hutt, J. E., Cantley, L. C., Deak, M., Moran, J., Bamborough, P., Reith, A. D. and Alessi, D. R. (2009) Substrate specificity and inhibitors of LRRK2, a protein kinase mutated in Parkinson's disease. *Biochem J.* 424, 47-60

【 0 3 9 4 】

10

20

【表2】

表1:本発明の選択化合物の効能スコア

*** = LRRK2 IC50 100nM未満

** = LRRK2 IC50 100nM~1 μM

* = LRRK2 IC50 1 μM~10 μM

10

実施例1	**
実施例2	**
実施例3	*
実施例4	*
実施例5	*
実施例6	**
実施例7	**
実施例8	**
実施例9	**
実施例10	**

20

30

【0395】

【表3】

表2:本発明の選択化合物のKI値

*** = LRRK2 KI 100nM未満

** = LRRK2 KI 100nM~1μM

* = LRRK2 KI 1μM~10μM

10

実施例11	***
実施例12	***
実施例13	**
実施例14	**
実施例15	***
実施例16	**
実施例17	***
実施例18	***
実施例19	***
実施例20	**
実施例21	**
実施例22	***
実施例23	**
実施例24	***
実施例25	***

20

30

40

【図1】

図1 A. LRRK2のドメイン構造及びパーキンソン病と関連づけられた突然変異の位置

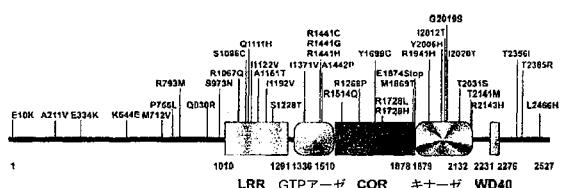


FIGURE 1

【配列表】

2013529196000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/GB2011/050937
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 A61K31/437 A61P25/16 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REAXYS [Online] Elsevier Information Systems GmbH, Frankfurt/Main (DE); XP002644834, Database accession no. 150536 abstract & CHEM. BER., vol. 36, 1903, page 521. ----- DATABASE REAXYS [Online] Elsevier Information Systems GmbH, Frankfurt/Main (DE); XP002644835, Database accession no. 128724, 150537, 3717823 abstract & JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 366, 1909, page 405, ----- -/-/	1,2,10, 21,22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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		
Date of the actual completion of the international search 27 June 2011		Date of mailing of the international search report 11/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/050937

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REAXYS [Online] Elsevier Information Systems GmbH, Frankfurt/Main (DE); XP002644836, Database accession no. 513127 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 94, 1974, pages 945-951, -----	1-7,9, 10,21,22
X	TYVORSKII ET AL.: "Synthesis of 5-alkyl-4-amino-2-(trifluoromethyl)pyridin es and their transformation into trifluoromethylated 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridines". TETRAHEDRON, vol. 57, no. 10, 3 March 2001 (2001-03-03) , pages 2051-2055, XP004317676, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00024-2 Page 2052, scheme 3 and page 2054: compound 7b. -----	1,2,10, 21,22
X	WO 2007/100295 A1 (TORRENT PHARMACEUTICALS LTD [IN]; GUPTA RAMESH CHANDRA [IN]; JAGTAP VI) 7 September 2007 (2007-09-07) Page/example.step: 45/2.06, 83/6.04, 150/13.07, 162/14.07, 174/15.07, 205/18.03, 234/2.07, 238/23.07, 309/37.18, 314/38.19. -----	1-7,9, 10,21,22
X	EP 1 932 845 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 18 June 2008 (2008-06-18) Abstract; claims; examples 9.58, 9.59. -----	1,2,10, 16,24, 25,28,29
X	EP 1 396 488 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 10 March 2004 (2004-03-10) Page 67, product of paragraph [0267]. -----	1,2,21
X	WO 94/17062 A1 (ZENECA LTD [GB]) 4 August 1994 (1994-08-04) Page 11, paragraph 1: 6-cyano-4-methyl-pyrazolo[4,3-c]pyridine. -----	1,2,21, 22
X	WO 94/03453 A1 (ZENECA LTD [GB]; RATCLIFFE ARNOLD HARRY [GB]; MASEK BRIAN BERNARD [US]) 17 February 1994 (1994-02-17) Page 22, lines 2-3: 4,6-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine; page 23, point (iii): 4-methyl-6-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin e. -----	1,2,10, 21,22
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/050937

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DONATI, DONATO ET AL: "Photochemical rearrangements of 3-methylisoxazolopyridines", XP002645169, retrieved from STN Database accession no. 1989:212666 Abstract, CAS-RN 120422-89-1. & HETEROCYCLES , 27(8), 1899-905 CODEN: HTCYAM; ISSN: 0385-5414, 1988, -----	1-7,9, 21,22
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MAREI, MOHAMED GABER: "Preparation and reactions of pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-ones", XP002645170, retrieved from STN Database accession no. 1993:428050 Abstract, CAS-RNs 148116-47-6, 148116-48-7, 148116-49-8, 148116-50-1, 148116-51-2. & AFINIDAD , 50(443), 55-8 CODEN: AFINAE; ISSN: 0001-9704, 1993,	1-7
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 March 2010 (2010-03-19). XP002645171, Database accession no. 1211580-21-0 abstract -----	1,2
A	WO 2009/030270 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BOUWMEESTER TEWIS [DE]; GREENIDGE PAULETTE [CH]; RIC) 12 March 2009 (2009-03-12) Abstract; claims; examples.	1-46
A	US 2008/039491 A1 (RONAN BAPTISTE [FR] ET AL) 14 February 2008 (2008-02-14) Abstract; claims; examples.	1-46
A,P	WO 2010/106333 A1 (MEDICAL RES COUNCIL TECHNOLOGY [GB]; MCIVER EDWARD GILES [GB]; SMILJAN) 23 September 2010 (2010-09-23) Abstract; claims; examples. -----	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/GB2011/050937

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007100295	A1 07-09-2007	AR 059883 A1 AU 2007221495 A1 BR PI0708507 A2 CA 2644578 A1 CN 101437818 A EP 1996588 A1 JP 2009529005 A KR 20080104052 A RU 2008139321 A US 2010010035 A1 ZA 200807382 A		07-05-2008 07-09-2007 31-05-2011 07-09-2007 20-05-2009 03-12-2008 13-08-2009 28-11-2008 10-04-2010 14-01-2010 29-04-2009
EP 1932845	A1 18-06-2008	NONE		
EP 1396488	A1 10-03-2004	WO 02094790 A1 US 2004176361 A1		28-11-2002 09-09-2004
WO 9417062	A1 04-08-1994	AT 157978 T AU 675107 B2 AU 5838694 A CA 2154790 A1 CN 1117294 A DE 69405540 D1 DE 69405540 T2 DK 681581 T3 EP 0681581 A1 JP 8506107 T NZ 259552 A US 5300478 A US 5430007 A		15-09-1997 23-01-1997 15-08-1994 04-08-1994 21-02-1996 16-10-1997 15-01-1998 04-05-1998 15-11-1995 02-07-1996 25-06-1996 05-04-1994 04-07-1995
WO 9403453	A1 17-02-1994	AU 4720393 A		03-03-1994
WO 2009030270	A1 12-03-2009	NONE		
US 2008039491	A1 14-02-2008	AR 052357 A1 AT 477799 T AU 2006207442 A1 BR PI0606504 A2 CA 2595041 A1 DK 1845978 T3 EP 1845978 A1 WO 2006077319 A1 HR 20100624 T1 JP 2008527025 A KR 20070098923 A		14-03-2007 15-09-2010 27-07-2006 30-06-2009 27-07-2006 13-12-2010 24-10-2007 27-07-2006 31-12-2010 24-07-2008 05-10-2007
US 2008039491	A1	PA 8660301 A1 PE 11192006 A1 PT 1845978 E RU 2375360 C2 SI 1845978 T1 UY 29341 A1		08-09-2006 27-11-2006 29-11-2010 10-12-2009 31-12-2010 31-08-2006
WO 2010106333	A1 23-09-2010	US 2010317646 A1		16-12-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01) A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/00	(2006.01) A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 43/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/437	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/443	(2006.01) A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/437	
C 1 2 Q 1/48	(2006.01) A 6 1 K 31/443 A 6 1 K 31/506	
	C 1 2 Q 1/48 Z N A Z	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エストラーダ アンソニー

アメリカ国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア サンフランシスコ サウスサンフランシスコ 1ディーエヌエイ ウェイ ジェネンテック インク内

(72)発明者 スウェーニー ザカリー

アメリカ国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア サンフランシスコ サウスサンフランシスコ 1ディーエヌエイ ウェイ ジェネンテック インク内

(72)発明者 マクアイバー エドワード ジャイルズ

イギリス国 エヌダブリュー7 1エイディー ロンドン ミルヒル バートンホールレーン1-3 メディカルリサーチカウンシル内

(72)発明者 ルイス スティーヴン

アメリカ国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア サンフランシスコ サウスサンフランシスコ 1ディーエヌエイ ウェイ ジェネンテック インク内

F ターム(参考) 4B063 QA01 QQ26 QR57 QS39

4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 JJ05 JJ07 KK02 LL01 PP07

PP09 PP12 PP14

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA012 ZB262

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZB26 ZC41

【要約の続き】

テロシクロアルキルは、それぞれ置換されていてもよく、R³は、アリール、ヘテロアリール、C₄-₇-ヘテロシクロアルキル、C₃-₇-シクロアルキル、縮合アリール-C-ヘテロシクロアルキル及びC₁-₆-アルキルから選択され、そのそれは、置換されていてもよく、R⁴及びR⁵は、それ独立に、水素、又は置換されていてもよいC₃-₇-シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁-₆-アルキル若しくはC₃-₆-ヘテロシクロアルキルであるか、或いはR⁴及びR⁵は、それらが結合したNと一緒にになって、C₃-₆-ヘテロシクロアルキル環を形成し、各R⁶は、C₁-₆-アルキル、C₃-₇-シクロアルキル、C-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれは、置換されていてもよく、各R⁷は、水素、置換されていてもよいC₁-₆-アルキル及びC₃-₇-シクロアルキルから選択され、R⁸及びR⁹のそれは、独立に、水素又は置換されていてもよいC₁-₆-アルキルであるか、或いはR⁸及びR⁹は、それらが結合したNと一緒にになっ

て、 C_{4-6} -ヘテロシクロアルキルを形成し、各 R^{10} は、 C_{3-7} -シクロアルキル及び置換されていてもよい C_{1-6} -アルキルから選択され、各 R^{11} は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{4-7} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、そのそれぞれは、置換されていてもよく、Aは、ハロゲン、-NR⁴SO₂R⁵、-CN、-OR⁶、-NR⁴R⁵、-NR⁷R¹¹、ヒドロキシリ、-CF₃、-CONR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁷(CO)NR⁴R⁵、-NO₂、-CO₂H、-CO₂R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂NR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、-NR⁴COOR⁵、 C_{1-6} -アルキル及び-COR⁶から選択される]。さらなる態様は、医薬組成物、治療的使用、並びに式Ia及びIbの化合物を調製するための方法に関する。