

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7371221号
(P7371221)

(45)発行日 令和5年10月30日(2023.10.30)

(24)登録日 令和5年10月20日(2023.10.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/14

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 9 (全183頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-504598(P2022-504598)

(86)(22)出願日 令和2年7月24日(2020.7.24)

(65)公表番号 特表2022-542669(P2022-542669
A)

(43)公表日 令和4年10月6日(2022.10.6)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/103930

(87)国際公開番号 WO2021/018012

(87)国際公開日 令和3年2月4日(2021.2.4)

審査請求日 令和4年1月25日(2022.1.25)

(31)優先権主張番号 201910683845.8

(32)優先日 令和1年7月26日(2019.7.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 520414804

珠海宇繁生物科技有限责任公司

ZHUHAI YUFAN BIOTEC
HNOLOGIES CO., LTD中国広東省珠海市横琴新区環島東路18
89号創意谷18棟306室Room 306, Building #
18 Inn valley, No.1889 Huangdao East
Road, Hengqin New Area, Zhuhai, Guangd
ong 519000 China

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

最終頁に続く

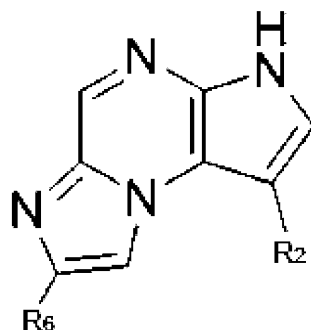
(54)【発明の名称】 I R A K 4キナーゼ阻害剤及びその調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1:

【化1】

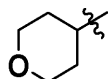


式1

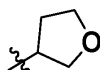
で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化化合物

(式中、R₂は、下式で表される基

【化2】



【化 3】



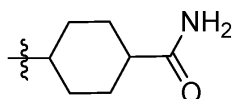
【化 4】



および

【化 5】

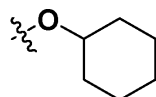
10



から選択され、

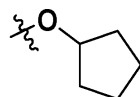
R₆ は、下式で表される基

【化 6】

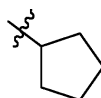


【化 7】

20



【化 8】

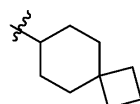


【化 9】

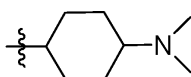


30

【化 10】

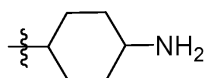


【化 11】

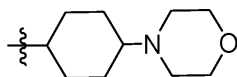


40

【化 12】

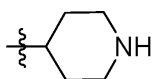


【化 13】

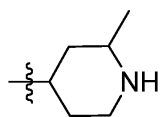


50

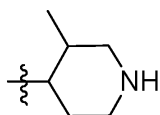
【化 1 4】



【化 1 5】

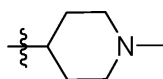


【化 1 6】

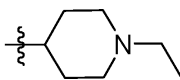


10

【化 1 7】

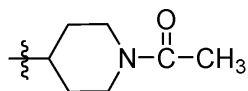


【化 1 8】

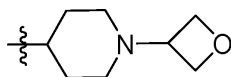


20

【化 1 9】



【化 2 0】

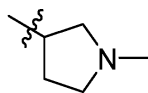


30

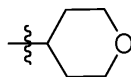
【化 2 1】



【化 2 2】



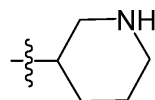
【化 2 3】



40

および

【化 2 4】



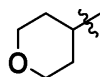
から選択される)。

【請求項 2】

式中、R₂は、下式で表される基

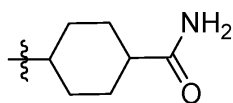
50

【化 2 5】



および

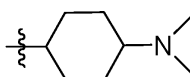
【化 2 6】



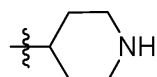
から選択され、

R₆は、下式で表される基

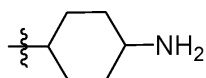
【化 2 7】



【化 2 8】



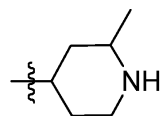
【化 2 9】



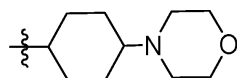
【化 3 0】



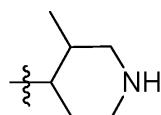
【化 3 1】



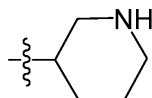
【化 3 2】



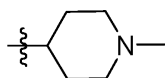
【化 3 3】



【化 3 4】



【化 3 5】



10

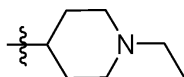
20

30

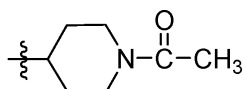
40

50

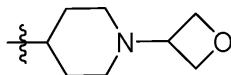
【化 3 6】



【化 3 7】

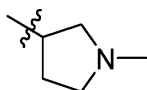


【化 3 8】



10

【化 3 9】



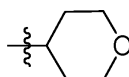
【化 4 0】



20

および

【化 4 1】

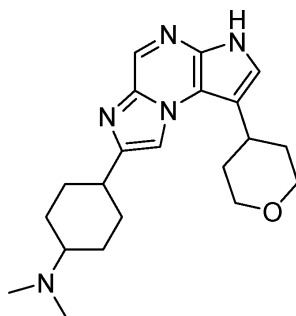


から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、下式で表される化合物

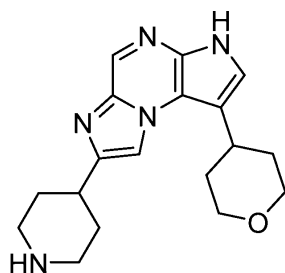
【化 4 2】



A

30

【化 4 3】

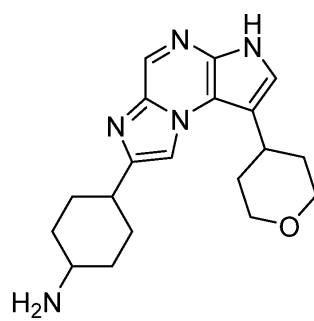


B

40

50

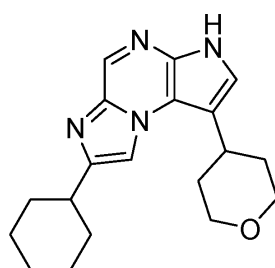
【化 4 4】



C

10

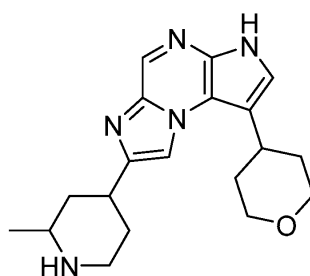
【化 4 5】



D

20

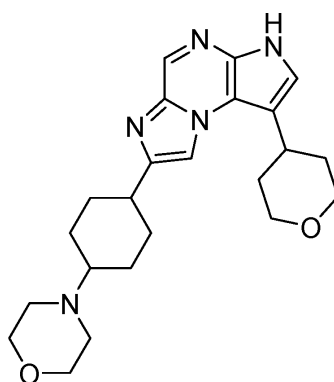
【化 4 6】



E

30

【化 4 7】

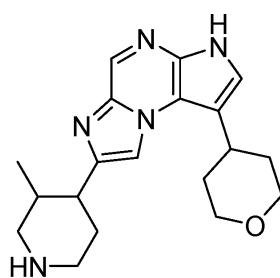


G

40

50

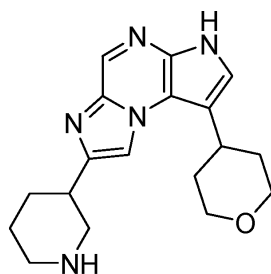
【化 4 8】



H

10

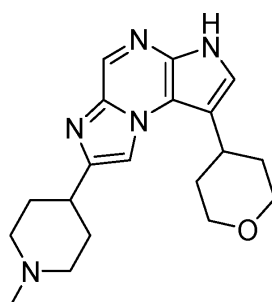
【化 4 9】



I

20

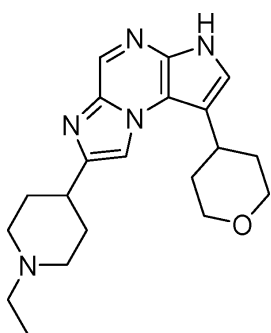
【化 5 0】



J

30

【化 5 1】

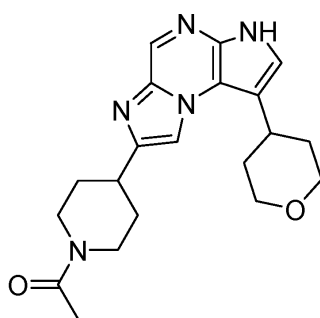


K

40

50

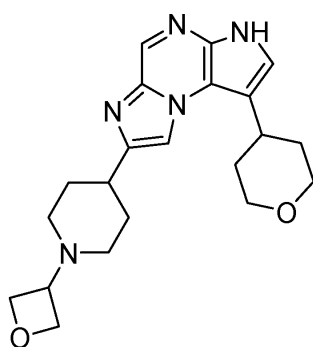
【化 5 2】



L

10

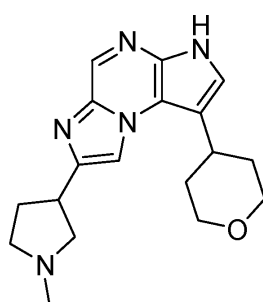
【化 5 3】



M

20

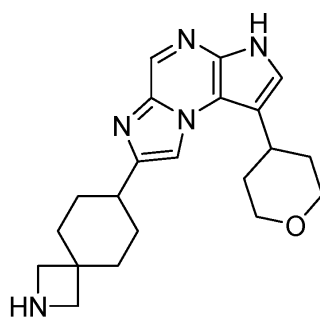
【化 5 4】



N

30

【化 5 5】

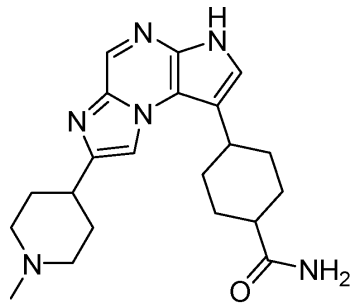


O

40

50

【化 5 6】

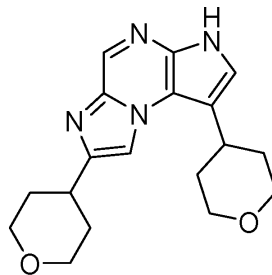


P

10

及び

【化 5 7】



Q

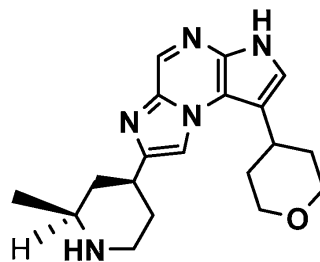
20

から選択される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物。

【請求項 4】

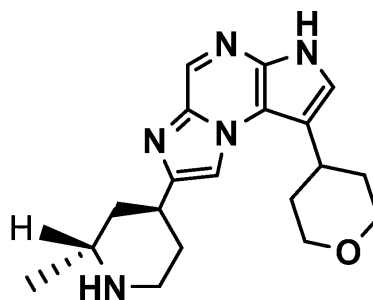
前記化合物 E の立体異性体の具体的な構造式は以下のとおりである、ことを特徴とする請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物

【化 5 8】



30

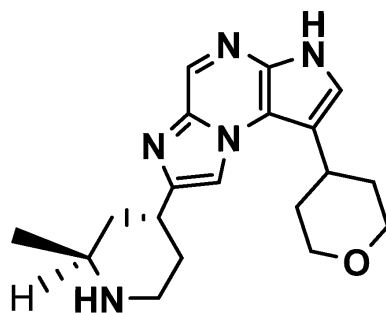
【化 5 9】



40

50

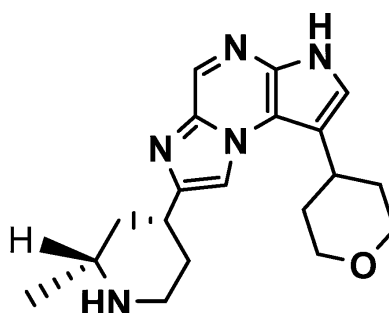
【化 6 0】



10

又は

【化 6 1】



20

。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物を含み、

薬学的に許容される補助剤をさらに含む、医薬組成物。

【請求項 6】

インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ-4 (IRAK4) に関連する疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物を含み、

30

前記 IRAK4 に関連する疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、異種免疫疾患、血栓塞栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞およびメタボリックシンドロームから選択される、医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物は単独で使用されるか、又は他の医薬製剤及び／又は治療法と併用される、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記他の医薬製剤は TLRs アゴニスト及び阻害剤から選択される、ことを特徴とする請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

40

自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、異種免疫疾患、血栓塞栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、またはメタボリックシンドロームを予防及び／又は治療するための医薬組成物の調製における、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物もしくは重水素化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬分野に属し、具体的には、IRAK4 キナーゼ阻害剤、及びその調製方法と使用に関する。

【背景技術】

50

【0002】

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ-4 (IRAK4) は、細胞内のセリン／スレオニンプロテインキナーゼであり、IRAKファミリーのメンバーの1つである。IRAK4キナーゼは主にN末端の保存された死ドメイン (DD)、ヒンジ領域、C末端のセントラルキナーゼドメイン (KD) から構成されている。DD領域はIRAK4とアダプター蛋白髓系分化因子88 (MyD88) が結合する領域であり、IRAK4において分子認識と下流シグナル経路の活性化に重要な役割を果たしている。KD領域は12個のサブ領域から構成されており、典型的なセリン／スレオニンキナーゼドメインの特徴を持っている。IRAK4の主な機能は、KD領域を介してその基質をリン酸化し、下流シグナル分子を活性化することである。研究により、IRAK4はToll様受容体 (TLR)／インターロイキン-1受容体 (IL-1R) を介した炎症シグナル伝達経路の下流の重要な因子であり、生体の炎症反応において重要な役割を果たすことが明らかになった。

10

【0003】

TLR／IL-1Rシグナル経路は固有免疫系が病原関連分子モデル (PAMP) を認識する主要な経路であるだけでなく、適応性免疫応答の制御にも関与している。研究により、TLRsとIL-1Rはリガンドと結合した後、そのTIRドメインを通じてMyD88タンパク質をリクルートし、その後、MyD88分子はそのN末端のDD領域を通じてさらにIRAK4をTLR／IL-1R複合体中にリクルートして、IRAK1と密接し、IRAK4はKD領域を介して自己リン酸化を起こし、IRAK1を活性化し、下流にE3ユビキチンリガーゼTNF受容体関連因子6 (TRAF6) にシグナルを伝達し、セリン／スレオニンキナーゼTAK1を活性化し、さらにNF-κB及びMAPKシグナル経路を活性化し、多種の炎症サイトカインと抗アポトーシス分子の放出を引き起こす。

20

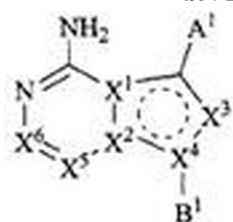
【0004】

IRAK4依存的なTLR／IL-1Rシグナル経路の過剰活性化は、痛風、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、心筋梗塞、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、メタボリックシンドローム、膿血症、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー、臓器移植後の拒絶反応の発生や進展と関連していることが証明されている。近年、多くの血液腫瘍においてMyD88タンパク質コード領域の265番目のロイシンがプロリン (L265P) に突然変異することにより、IRAK4を介したNF-κBシグナル経路の持続的な活性化、増幅を招き、さらに細胞の悪性増殖を促進することが発見されている。びまん性大細胞B細胞リンパ腫では、MyD88タンパク質にL265P突然変異が出現するため、IRAK4が過剰に活性化される。MyD88L265P突然変異によるIRAK4の過剰活性化は慢性リンパ性白血病、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症においても実証されており、IRAK4の活性を抑制することにより細胞内IL-6、IL-10レベルを低下させ、細胞の悪性増殖と分化を抑制することができる。そのため、IRAK4は炎症、免疫関連疾患及び血液腫瘍治療の分野における重要な標的となっている。

30

【0005】

特許文献CN101389630Aには、プロテインキナーゼを阻害する化合物が開示されており、前記プロテインキナーゼを阻害する化合物の構造一般式は



40

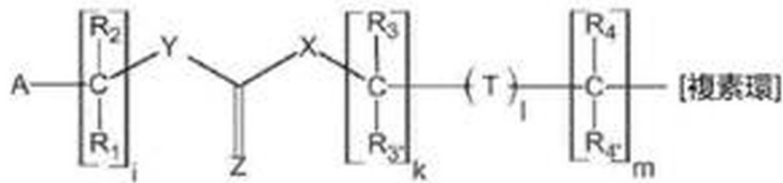
であり、該化合物は膀胱癌、乳癌、頸部癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌又は甲状腺癌の治療に有用である。

【0006】

特許文献CN109311882Aには、プロテインキナーゼ阻害剤のアデニン誘導体

50

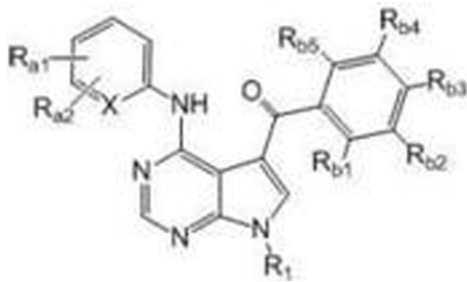
が開示されており、その構造一般式は



であり、前記化合物は、プロテインキナーゼを介した関連疾患、例えば、癌、炎症性疾患、心血管疾患、ウイルスによる疾患、循環器系疾患、線維増殖性疾患及び疼痛感作性疾患の治療に用いられる。

【0007】

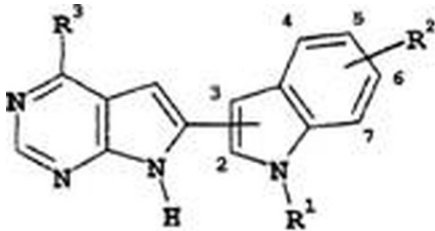
特許文献CN102892768Aには、置換されたピロロアミノピリミジン化合物が開示されており、その構造一般式は



であり、前記化合物は癌のような細胞増殖性障害の治療に有用である。

【0008】

特許文献CN02811932.0には、プロテインキナーゼ阻害剤としてのピロロピリミジンが開示されており、その構造一般式は



であり、前記化合物は炎症性疾患及び癌の治療に有用である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の1つの目的は、一般式IのIRAK4キナーゼ阻害剤化合物及びその調製方法を提供することであり、本発明の別の目的は前記化合物の使用を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の目的は以下の技術案によって実現される。

【0011】

本発明は一般式Iの化合物を提供する。

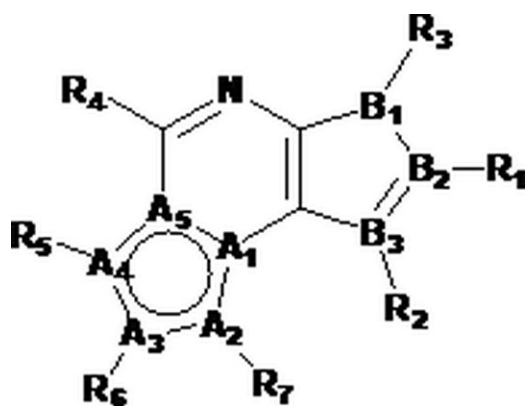
10

20

30

40

50



10

(I)

A 1、A 3、A 4、A 5は、独立してC又はNから選択され、A 2はC、N、O又はSから選択され、A 2、A 3、A 4のいずれか1つがNであり、且つ前記Nが二重結合に連結されている場合、それに対応するR 7、R 6、R 5は存在していない。

好ましくは、A 1、A 2、A 3、A 4、A 5のうち少なくとも1つはNであり、例えば1つはNであり、2つはNであり、3つはNである。

より好ましくは、A 1、A 2、A 3、A 5はCであり、A 4はNであり、或いは

A 3、A 4、A 5はCであり、A 1、A 2はNであり、或いは

A 2、A 3、A 5はCであり、A 1、A 4はNであり、或いは

A 1、A 3、A 5はCであり、A 2、A 4はNであり、或いは

A 1、A 2、A 5はCであり、A 3、A 4はNであり、或いは

A 1、A 4、A 5はCであり、A 2、A 3はNであり、或いは

A 1、A 3、A 4はCであり、A 2、A 5はNであり、或いは

A 1、A 2、A 3はCであり、A 4、A 5はNであり、或いは

A 3、A 5はCであり、A 1、A 2、A 4はNであり、或いは

A 1、A 5はCであり、A 2、A 3、A 4はNであり、或いは

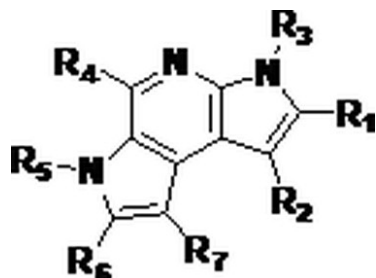
A 1、A 3はCであり、A 2、A 4、A 5はNである。

B 1、B 2、B 3は、独立してC又はNから選択され、B 2、B 3がNである場合、それに対応するR 1及びR 2は存在していない。

好ましくは、B 1はNであり、B 2、B 3はCである。

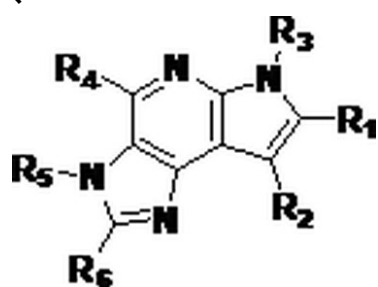
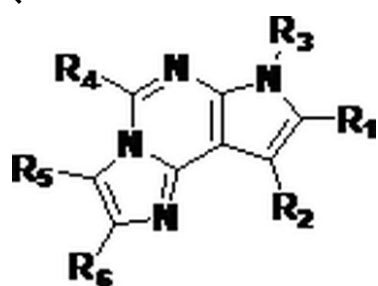
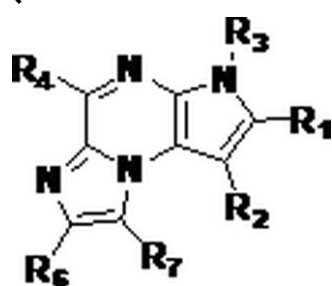
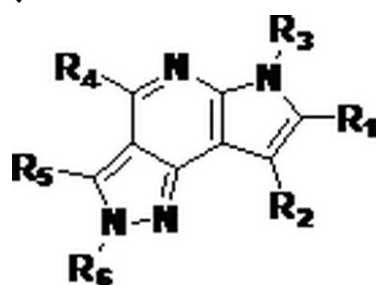
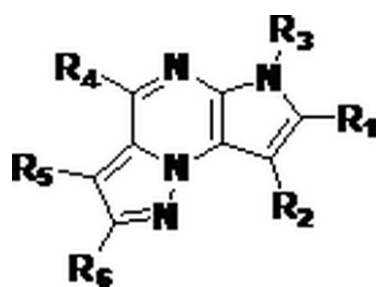
【0012】

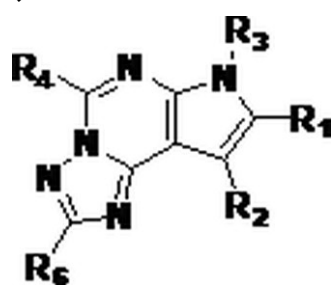
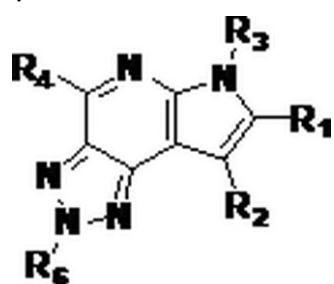
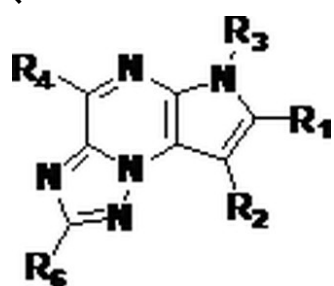
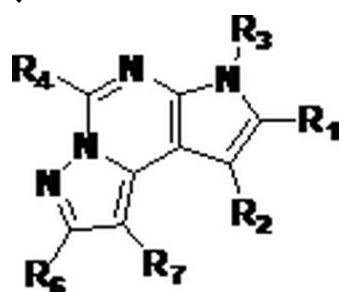
好ましくは、前記化合物の構造式は以下のとおりである。



40

50





R1、R3、R4は、独立して－H、－D、－OH、ハロゲン、－CN、－NO₂、－

CF₃、-OCF₃、C₁~5直鎖／分岐アルキル、-N(C₀~10アルキル)(C₀~10アルキル)、-N(C₀~10アルキル)CO(C₀~10アルキル)、-N(C₀~10アルキル)CON(C₀~10アルキル)、-N(C₀~10アルキル)SO₂(C₀~10アルキル)、-OCO~10アルキル、-SCO~10アルキル、-SO(C₀~10アルキル)、-SO₂(C₀~10アルキル)、-SO₂N(C₀~10アルキル)(C₀~10アルキル)、-COO(C₀~10アルキル)、-OCO(C₀~10アルキル)、-CON(C₀~10アルキル)(C₀~10アルキル)、-CO(C₀~10アルキル)、C₃~6シクロアルキル、-Oヘテロシクロアルキル、-Nヘテロシクロアルキル、-Sヘテロシクロアルキル、-N複素環式芳香族基、-O複素環式芳香族基又は-S複素環式芳香族基から選択される。

10

【0013】

好ましくは、R₁は、-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-Oヘテロシクロアルキル、-Nヘテロシクロアルキルから選択される。

R₃は、-H、-D、-CN、-CF₃、C₁~5直鎖／分岐アルキル、C₃~6シクロアルキル、-Oヘテロシクロアルキルから選択される。

R₄は、-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-Oヘテロシクロアルキル、-Nヘテロシクロアルキルから選択される。

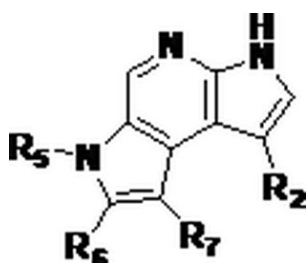
【0014】

本発明の好ましい実施形態においては、R₁、R₃、R₄は、独立して-Hから選択される。

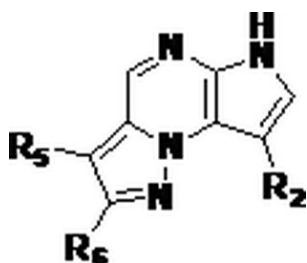
20

【0015】

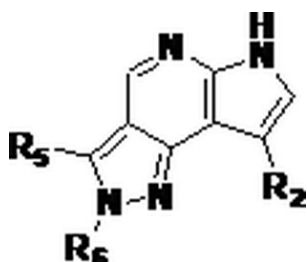
好ましくは、前記化合物の構造式は以下のとおりである。



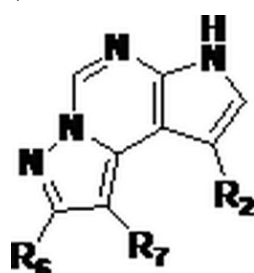
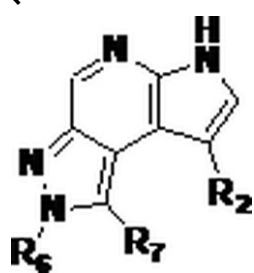
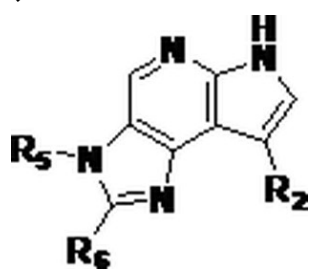
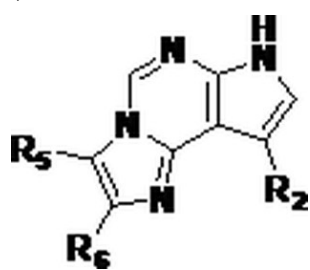
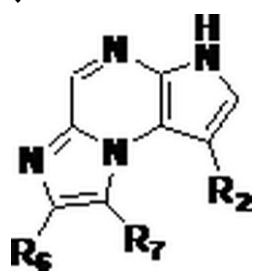
30



40



50



、

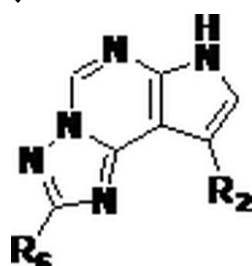
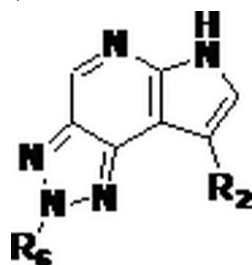
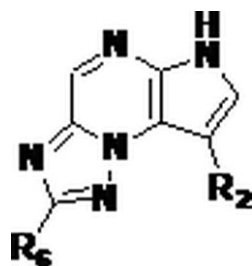
10

20

30

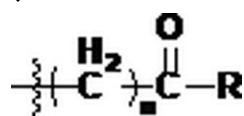
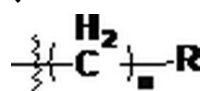
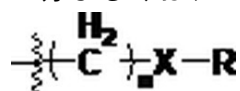
40

50



R₂は、-H、-D、ハロゲン、-CN、-CF₃、C₁～5直鎖／分岐アルキル、-N(C₀～10アルキル)(C₀～10アルキル)、-OC₀～10アルキル、C₃～8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアリール、C₄～8架橋環炭化水素基、C₅～10スピロ環炭化水素基、C₇～10縮合環炭化水素基から選択され、前記基におけるHは、-OH、-NH₂、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-Nアルキル、-Oアルキル、-Sアルキル、-SO-アルキル、-SO₂-アルキル、-COO-アルキル、-CONアルキル、-CO-アルキル、-OCO-アルキル、-N-アルキル-CON-アルキル、-Nアルキル-CO-アルキル、-Nアルキル-SO₂-アルキル、置換又は無置換アリール、置換又は無置換シクロアルキルのうちの1つ又は2つ以上の基により置換されてもよい。

好ましくは、R₂は、C₁～5直鎖／分岐アルキル、



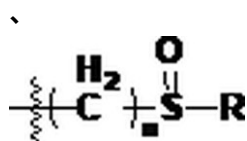
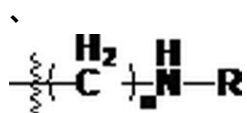
10

20

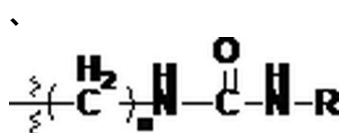
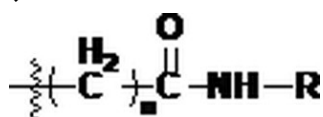
30

40

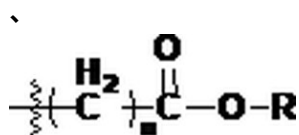
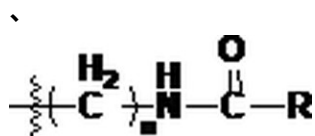
50



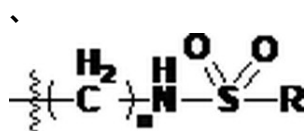
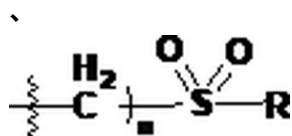
10



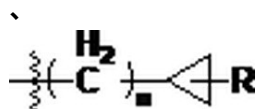
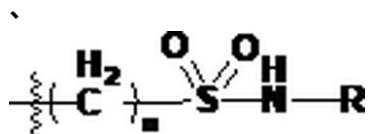
20



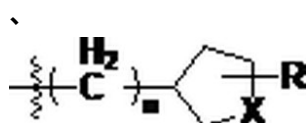
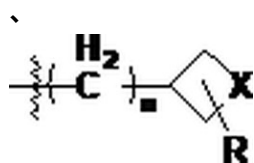
30



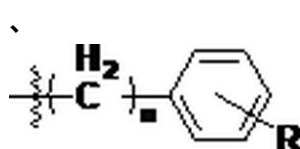
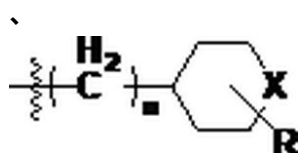
40



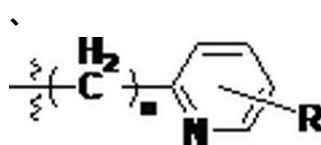
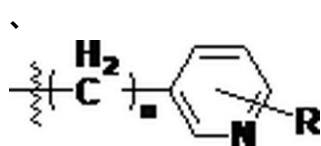
50



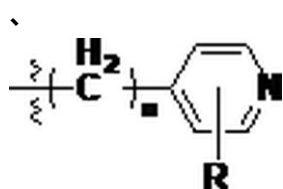
10



20



30



40

から選択され、前記C原子上のHは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ によって置換されてもよく、

ここで、nは0～5の間の整数、例えば0、1、2、3、4、5であり、nが0である場合、 $-CH_2-$ は存在していないことを示し、好ましくは、nは0、1、2であり、

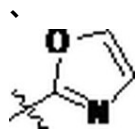
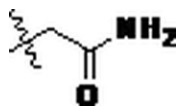
Xは、C、N、O又はSから選択され、好ましくは、XはC又はOから選択され、

Rは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CON$ ($C_0 \sim 5$ アルキル) ($C_0 \sim 5$ アルキル)、 $C_1 \sim 5$ 直鎖／分岐アルキル、 $C_1 \sim 5$ 不飽和アルキル、 $-$

50

OC(=O)R¹、-NHC(=O)R²、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、複素環式芳香族基から選択され、

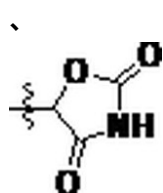
好ましくは、R¹は、-H、-OH、-CONH₂、-CN、-F、-CF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH=CHCH₃、-NHCH₃、



10



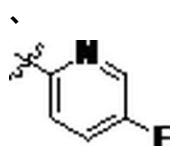
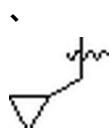
20



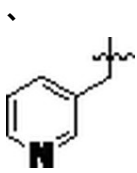
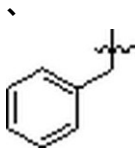
30



40



50



10

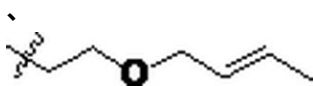
から選択される。

【 0 0 1 6 】

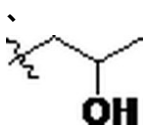
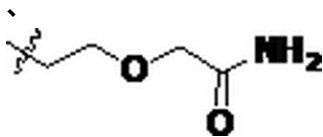
本発明の好ましい実施形態においては、R²は、



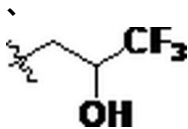
20



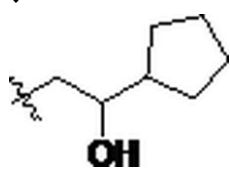
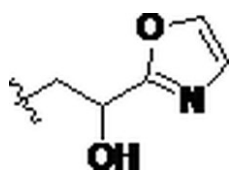
30



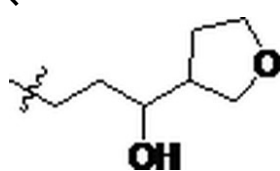
40



50



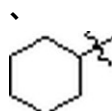
10



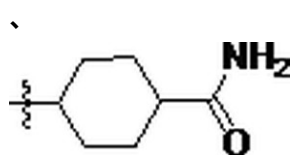
20



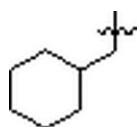
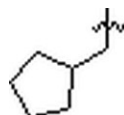
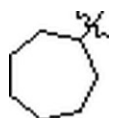
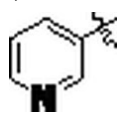
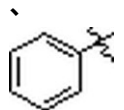
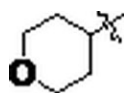
30



40



50



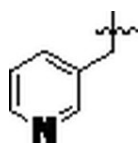
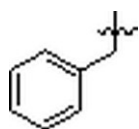
10

20

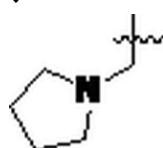
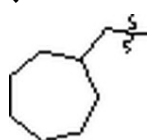
30

40

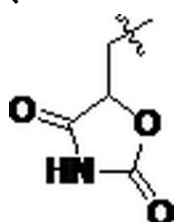
50



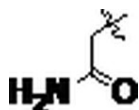
10



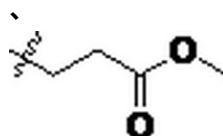
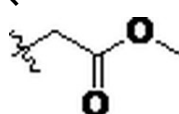
20



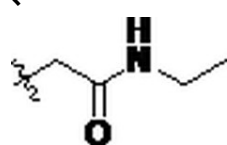
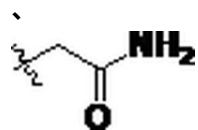
30



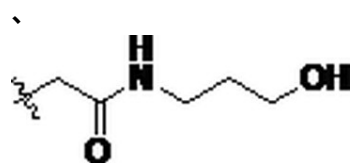
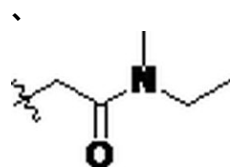
40



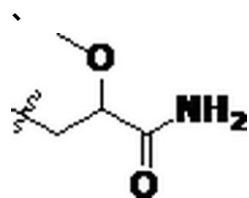
50



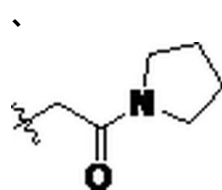
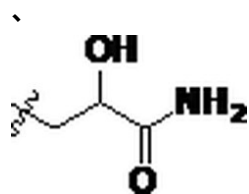
10



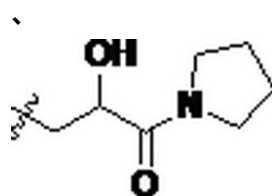
20



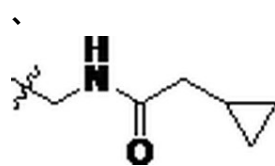
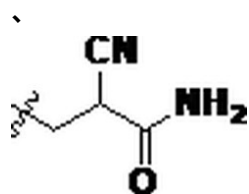
30



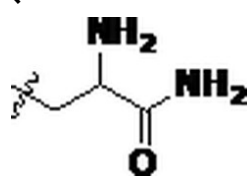
40



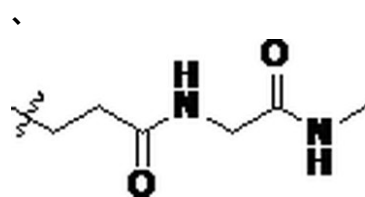
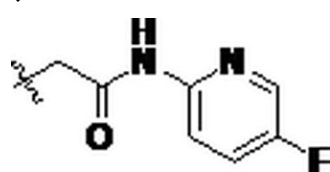
50



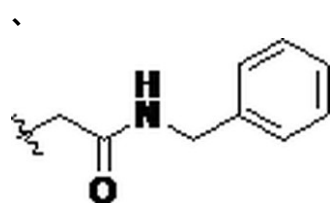
10



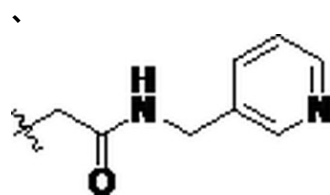
20



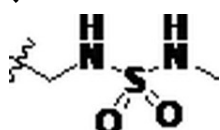
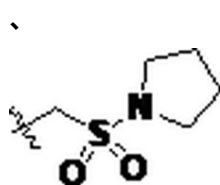
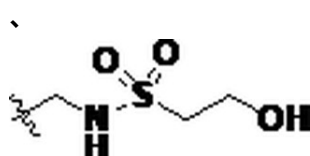
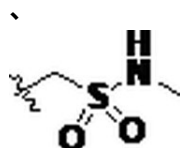
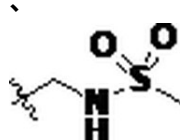
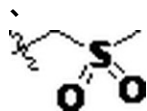
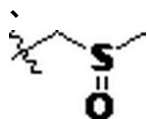
30



40



50



10

20

30

40

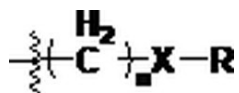
から選択される。

R5は、-H、-D、ハロゲン、-CN、-CF₃、C1~5直鎖／分岐アルキル、-N(C0~10アルキル)(C0~10アルキル)、-OC0~10アルキル、C3~8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアリール、C4~8架橋環炭化水素基、C5~10スピロ環炭化水素基、C7~10縮合環炭化水素基から選択

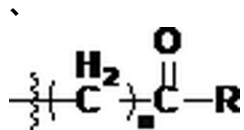
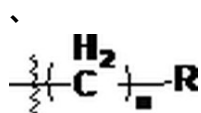
50

され、前記基におけるHは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}$ アルキル、 $-\text{O}$ アルキル、 $-\text{S}$ アルキル、 $-\text{SO}$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{COO}$ アルキル、 $-\text{CON}$ アルキル、 $-\text{CO}$ アルキル、 $-\text{OCO}$ アルキル、 $-\text{N}$ アルキル $-\text{CON}$ アルキル、 $-\text{N}$ アルキル $-\text{CO}$ アルキル、 $-\text{N}$ アルキル $-\text{SO}_2$ アルキル、置換又は無置換アリール、置換又は無置換シクロアルキルのうちの1つ又は2つ以上の基により置換されてもよい。

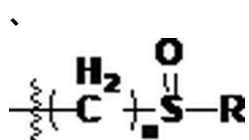
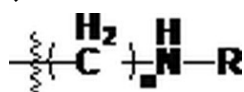
好ましくは、R5は、C1～5直鎖／分岐アルキル、



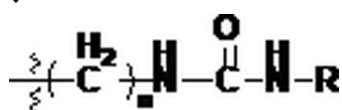
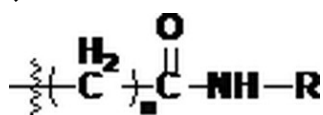
10



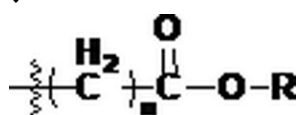
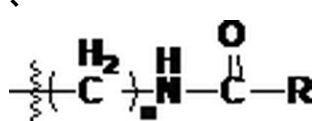
20



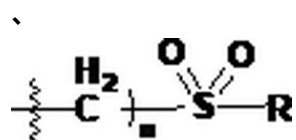
30



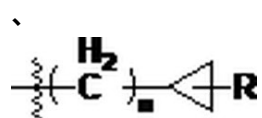
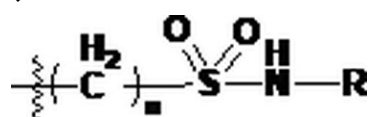
40



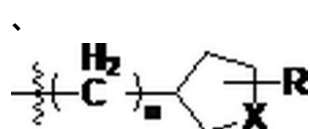
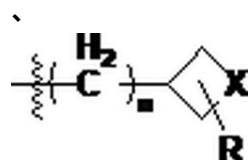
50



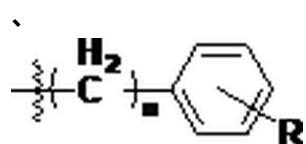
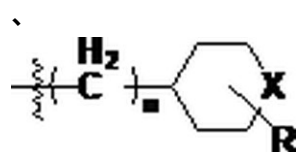
10



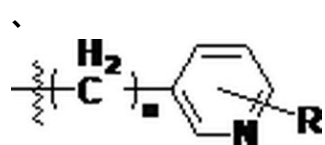
20



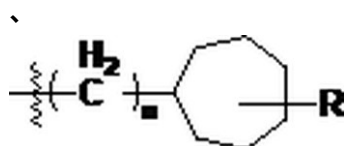
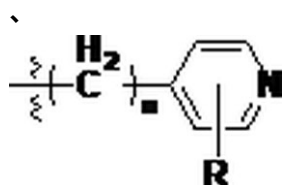
30



40



50



10

から選択され、前記C原子上のHは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ によって置換されてもよく、

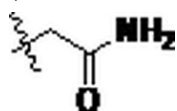
ここで、nは0～5の間の整数、例えば0、1、2、3、4、5であり、nが0である場合、 $-CH_2-$ は存在していないことを示し、好ましくは、nは0、1、2であり、

XはC、N、O又はSから選択され、好ましくは、XはC又はOから選択され、

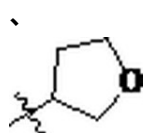
Rは $-H$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、C1～5直鎖／分岐アルキル、C1～5不飽和アルキル、 $-OCO$ ～5アルキル、 $-NHCO$ ～5アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、複素環式芳香族基から選択され、

好ましくは、Rは $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、

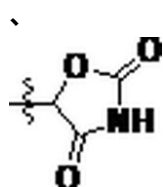
20



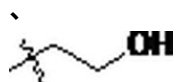
30



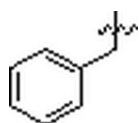
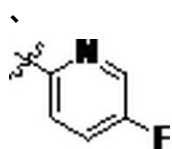
40



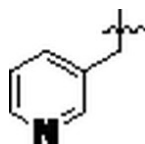
50



10



20

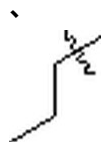


から選択される。

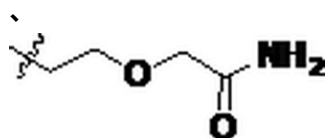
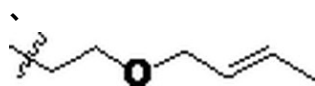
【 0 0 1 7 】

30

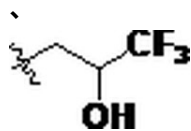
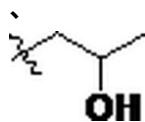
本発明の好ましい実施形態においては、R 5 は－H、－C H 3、



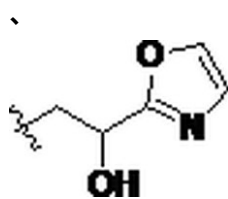
40



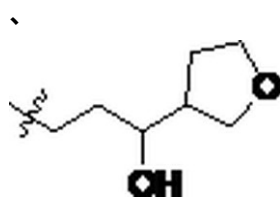
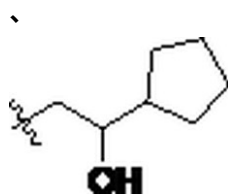
50



10



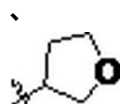
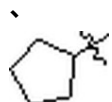
20



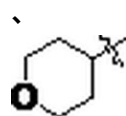
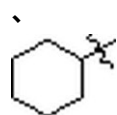
30



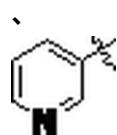
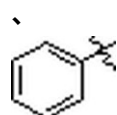
40



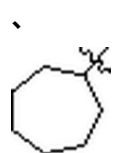
50



10



20



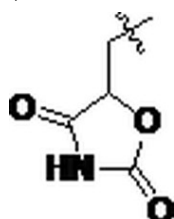
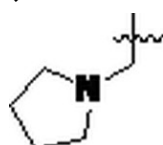
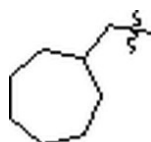
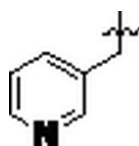
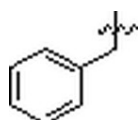
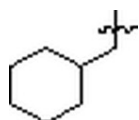
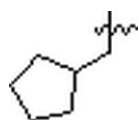
30



40



50



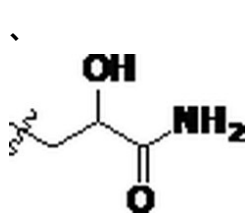
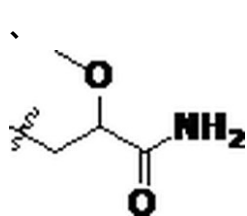
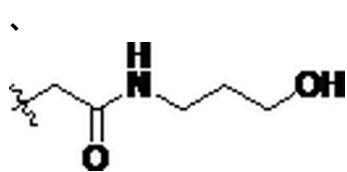
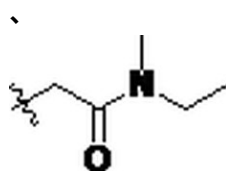
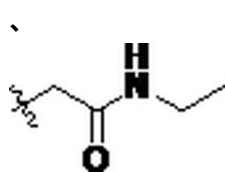
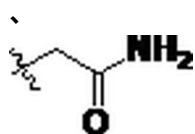
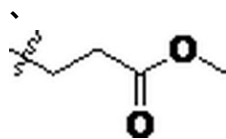
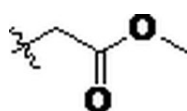
10

20

30

40

50



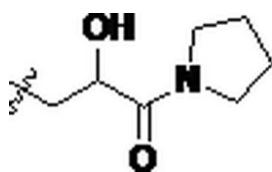
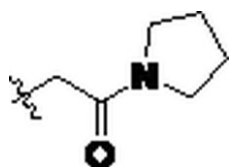
10

20

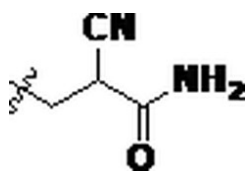
30

40

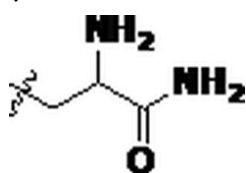
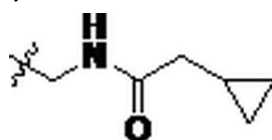
50



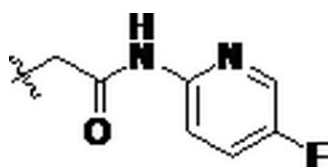
10



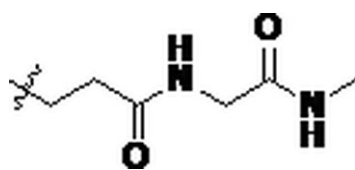
20



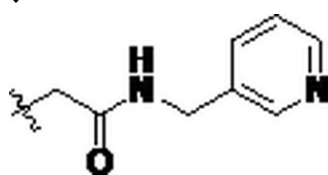
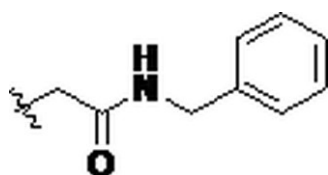
30



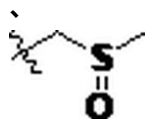
40



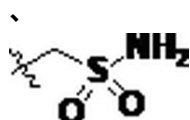
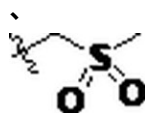
50



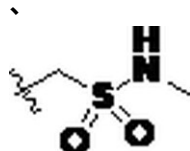
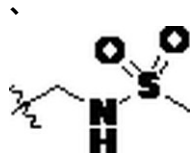
10



20



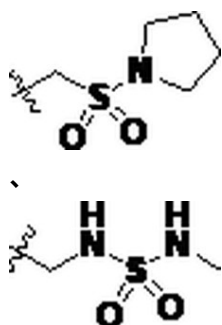
30



40



50



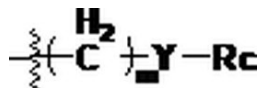
10

から選択される。

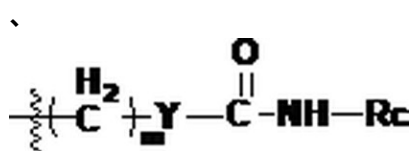
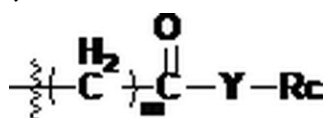
R 6 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $C_1 \sim 5$ 直鎖／分岐アルキル、 $-N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ ($C_0 \sim 10$ アルキル)、 $-OC_0 \sim 10$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアリール、 $C_4 \sim 8$ 架橋環炭化水素基、 $C_5 \sim 10$ スピロ環炭化水素基、 $C_7 \sim 10$ 縮合環炭化水素基から選択され、前記基における H は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、 $-N$ アルキル、 $-O$ アルキル、 $-S$ アルキル、 $-SO$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-COO$ アルキル、 $-CON$ アルキル、 $-CO$ アルキル、 $-OCO$ アルキル、 $-N$ アルキル $-CON$ アルキル、 $-N$ アルキル $-CO$ アルキル、 $-N$ アルキル $-SO_2$ アルキル、置換又は無置換アリール、置換又は無置換シクロアルキルのうちの 1 つ又は 2 つ以上の基により置換されてもよい。

20

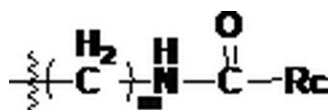
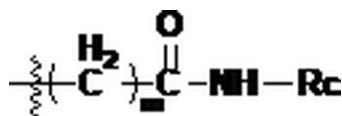
好ましくは、R 6 は、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 5$ 直鎖／分岐アルキル、



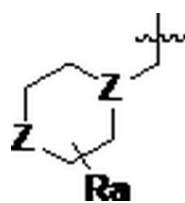
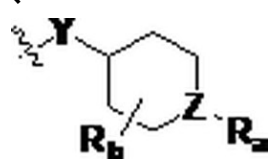
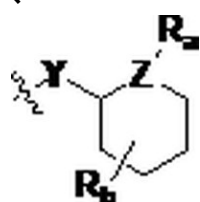
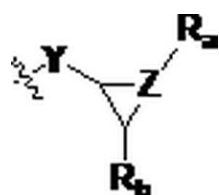
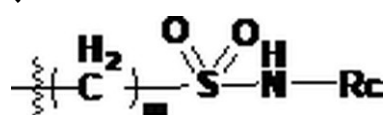
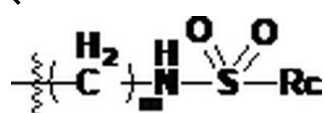
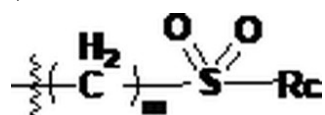
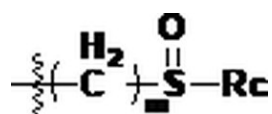
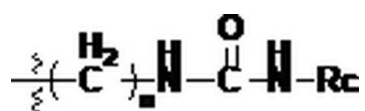
30



40



50



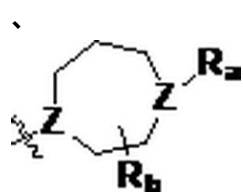
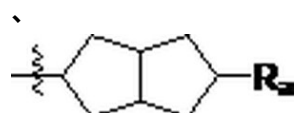
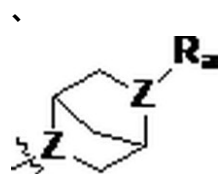
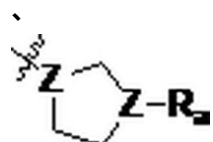
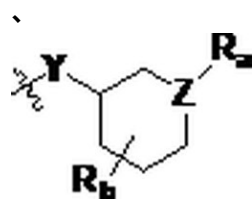
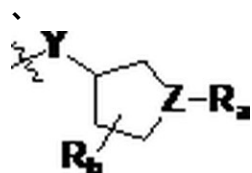
10

20

30

40

50



10

20

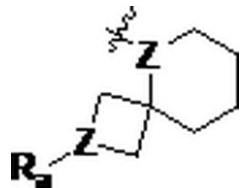
30

40

50



、

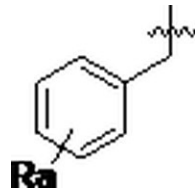


10

、

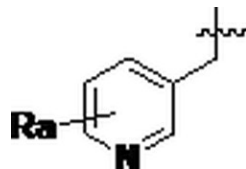


、



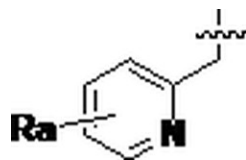
20

、

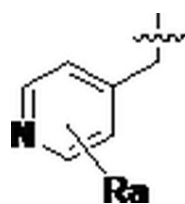


30

、



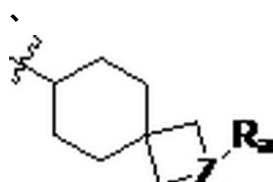
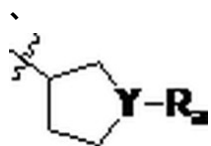
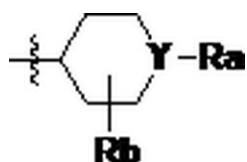
、



40

、

50



10

から選択され、前記 C 原子上の H は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ によって置換されてもよく、

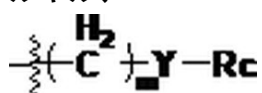
ここで、m は 0 ～ 5 の間の整数、例えば 0、1、2、3、4、5 であり、m が 0 である場合、 $-CH_2-$ は存在していないことを示し、好ましくは、m は 0、1、2 であり、

20

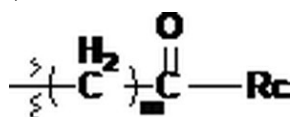
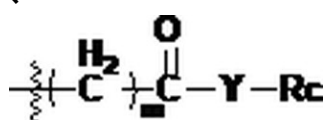
Y は C、N、O 又は S から選択され、好ましくは、Y は C、N 又は O から選択され、Z は C 又は N から選択され、

Rb は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、C 1 ～ 5 直鎖／分岐アルキルから選択され、

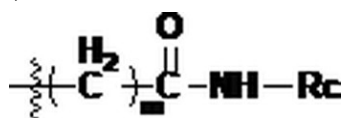
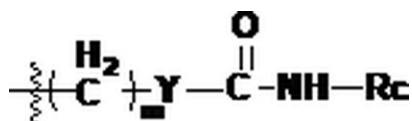
Ra は $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-N$ (C 0 ～ 5 アルキル) (C 0 ～ 5 アルキル)、C 1 ～ 5 直鎖／分岐アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、



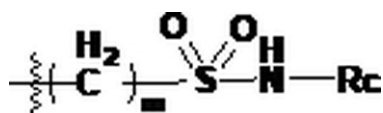
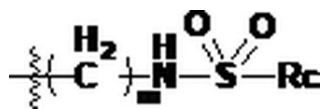
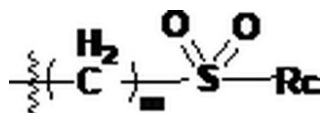
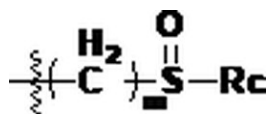
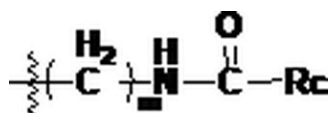
30



40



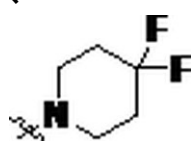
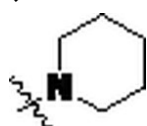
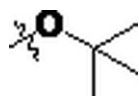
50



から選択され、ここで、mは0、1、2であり、YはC、N又はOから選択され、

Rcは-H、-OH、-CN、ハロゲン、-CF₃、C1～5直鎖／分岐アルキル、C1～5不飽和アルキル、-OC0～5アルキル、-NHC0～5アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、複素環式芳香族基から選択され、前記C原子上のHは、-OH、-NH₂、ハロゲン、-CN、-NO₂によって置換されてもよく、

好ましくは、Rcは-H、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、



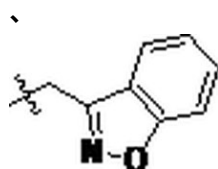
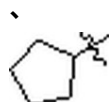
10

20

30

40

50



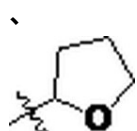
10



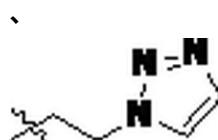
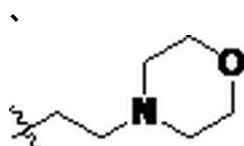
20



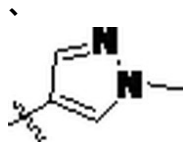
30



40



50



10



から選択される。

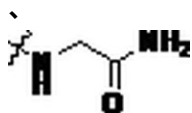
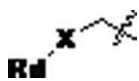
好ましくは、 R_a は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、



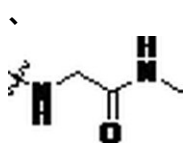
20



30



40

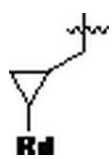


、

50



、



、

、



、

、



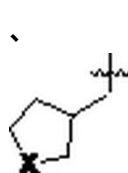
、

、



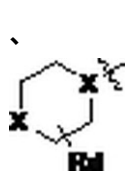
、

、



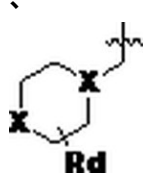
、

、



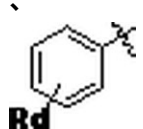
、

、



、

、



、

、

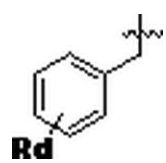
10

20

30

40

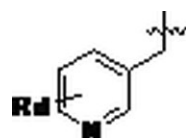
50



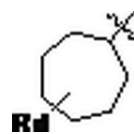
、



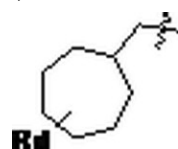
、



、



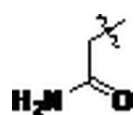
、



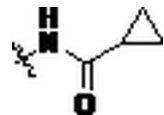
、



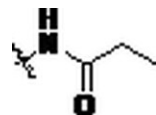
、



、



、



、

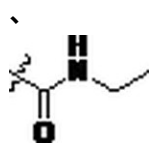
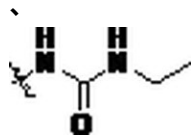
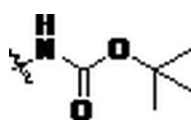
10

20

30

40

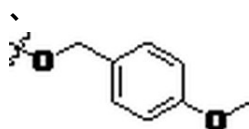
50



10



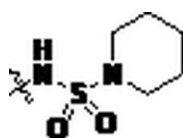
20



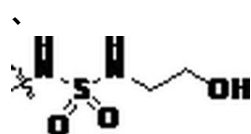
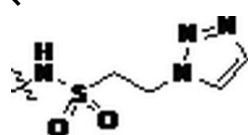
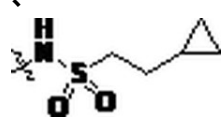
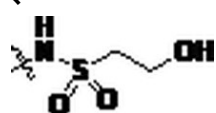
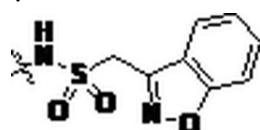
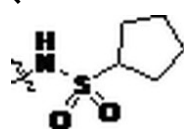
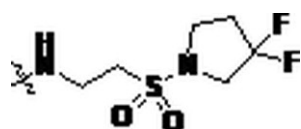
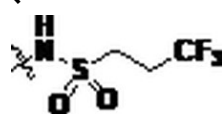
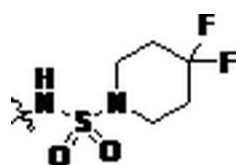
30



40



50



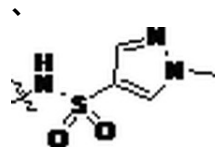
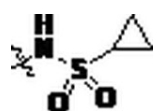
10

20

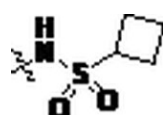
30

40

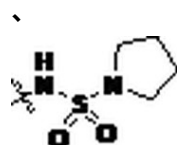
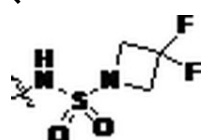
50



10



20



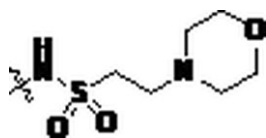
30



40



50

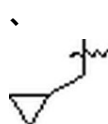
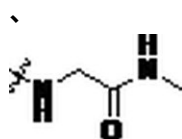
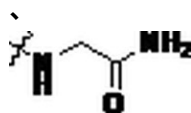
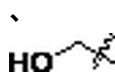


から選択され、ここで、XはC、N、O又はSから選択される。

R^dは-H、-D、ハロゲン、C₁～5直鎖／分岐アルキル、C₃～8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアリール、C₄～8架橋環炭化水素基、C₅～10スピロ環炭化水素基、C₇～10縮合環炭化水素基から選択され、前記基におけるHは、-OH、-NH₂、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OCF₃、-Nアルキル、-Oアルキル、-Sアルキル、-SO-アルキル、-SO₂-アルキル、-COO-アルキル、-CONアルキル、-CO-アルキル、-Nアルキル-CO-アルキル、-Nアルキル-SO₂-アルキル、置換又は無置換アリール、置換又は無置換シクロアルキルのうちの1つ又は2つ以上の基により置換されてもよい。

【0018】

本発明の好ましい実施形態においては、前記R^aは、-H、-D、-OH、ハロゲン、-CH₃、-CH₂CH₃、-NH₂、



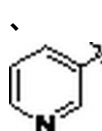
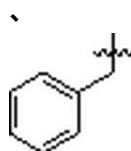
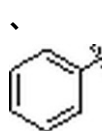
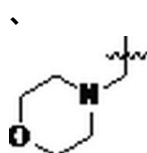
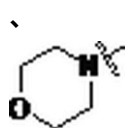
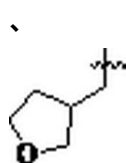
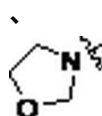
10

20

30

40

50



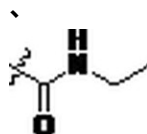
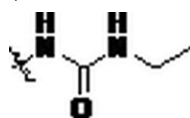
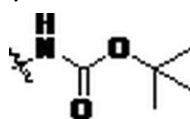
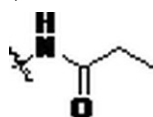
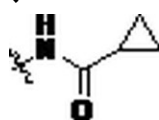
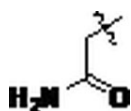
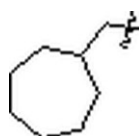
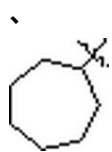
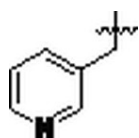
10

20

30

40

50



10

20

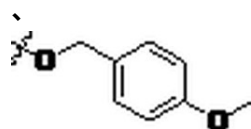
30

40

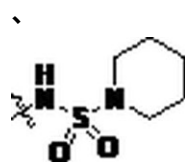
50



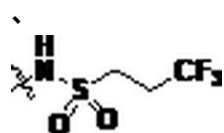
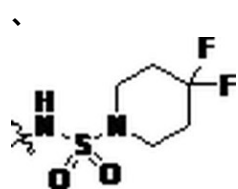
10



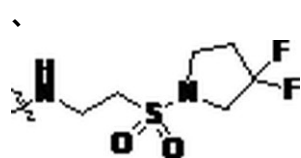
20



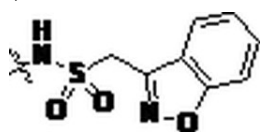
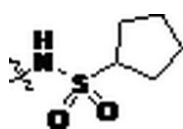
30



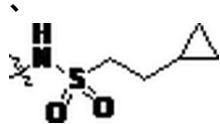
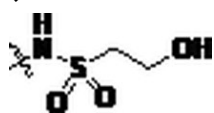
40



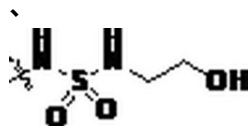
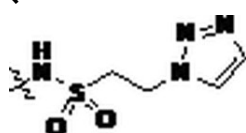
50



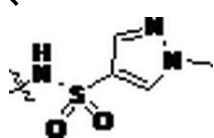
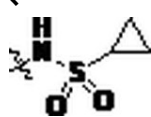
10



20



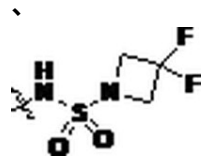
30



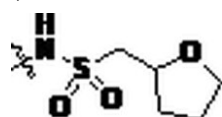
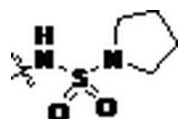
40



50



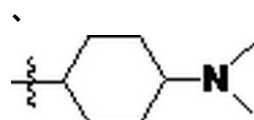
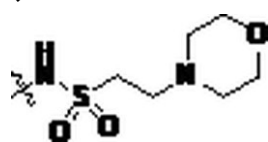
10



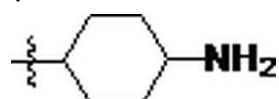
20



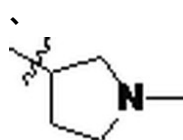
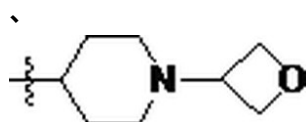
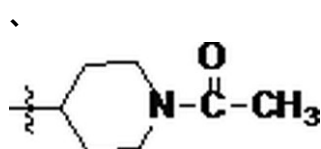
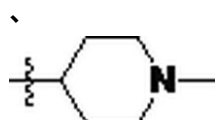
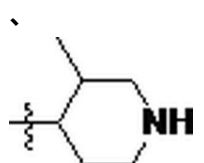
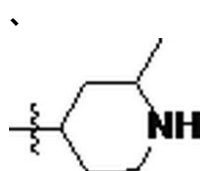
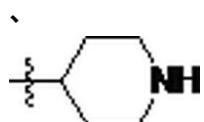
30



40



50



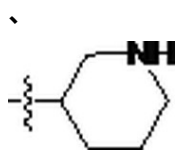
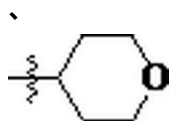
10

20

30

40

50

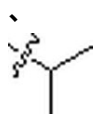


10

から選択される。

【0019】

本発明の好ましい実施形態においては、 R_6 は、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、



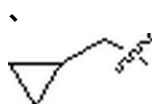
20



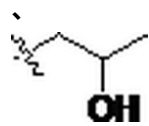
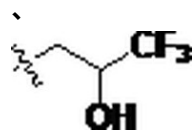
30



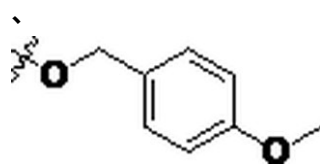
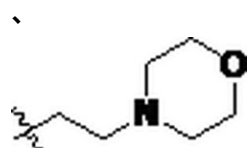
40



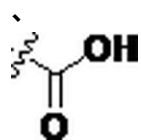
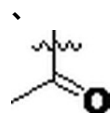
50



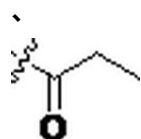
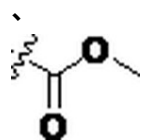
10



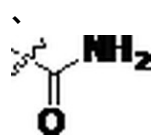
20



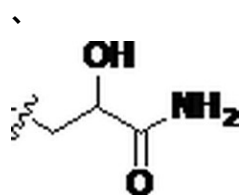
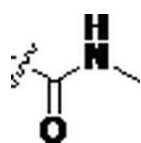
30



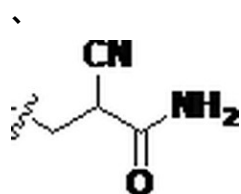
40



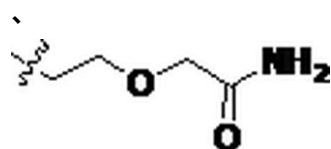
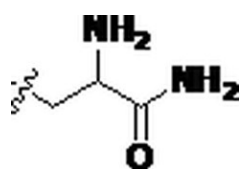
50



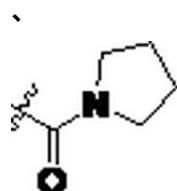
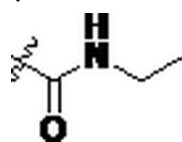
10



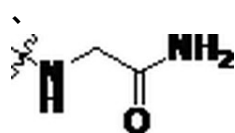
20



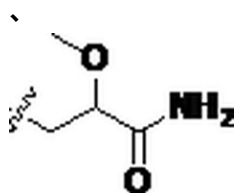
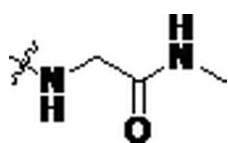
30



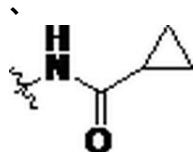
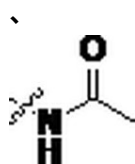
40



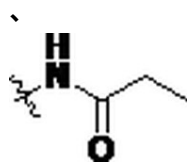
50



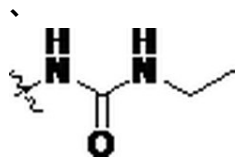
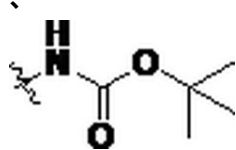
10



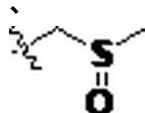
20



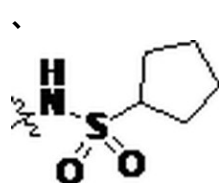
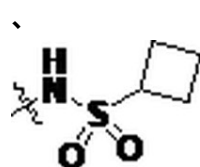
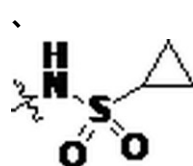
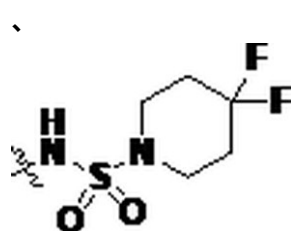
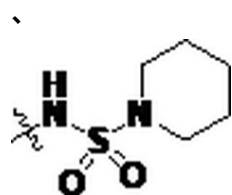
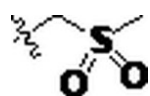
30



40



50



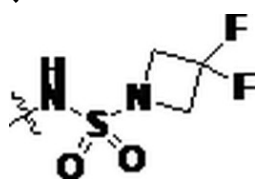
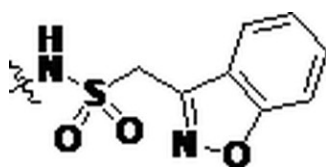
10

20

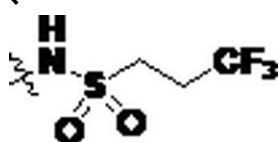
30

40

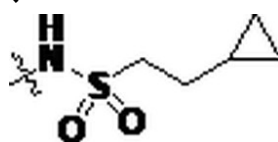
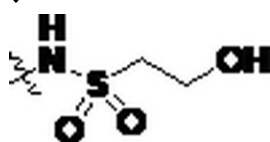
50



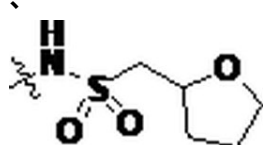
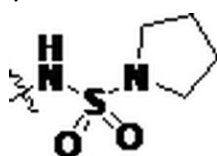
10



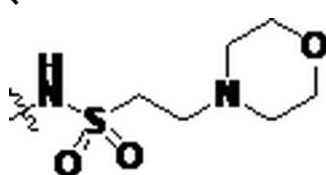
20



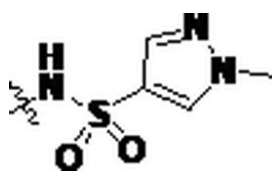
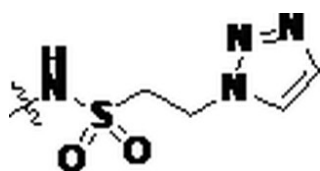
30



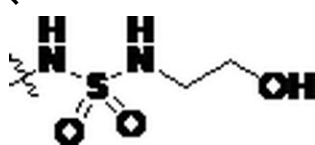
40



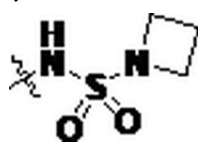
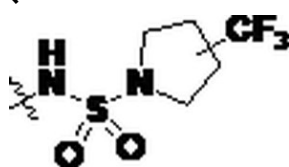
50



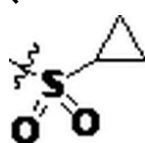
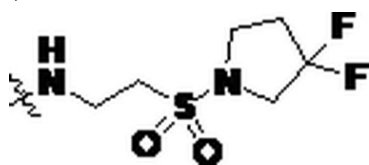
10



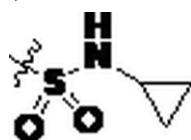
20



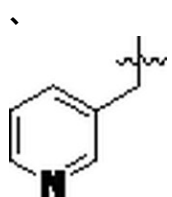
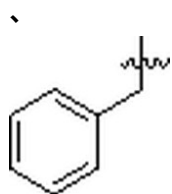
30



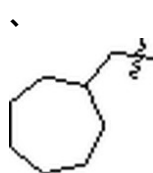
40



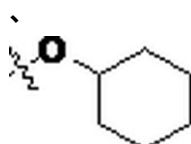
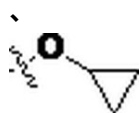
50



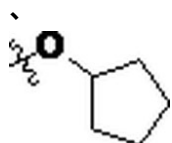
10



20



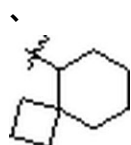
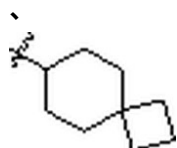
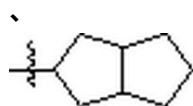
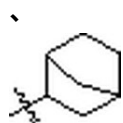
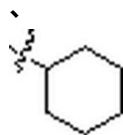
30



40



50



10

20

30

から選択される。

R 7 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O-$ 、 $C_1 \sim 5$ 直鎖／分岐アルキル、 $-N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ ($C_0 \sim 10 \text{ アルキル}$)、 $-N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})CO(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})CON(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})SO_2(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO \sim 10 \text{ アルキル}$ 、 $-SCO \sim 10 \text{ アルキル}$ 、 $-SO(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ ($C_0 \sim 10 \text{ アルキル}$)、 $-COO(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $-CON(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ ($C_0 \sim 10 \text{ アルキル}$)、 $-CO(C_0 \sim 10 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O$ ヘテロシクロアルキル、 $-N$ ヘテロシクロアルキル、 $-S$ ヘテロシクロアルキル、 $-N$ 複素環式芳香族基、 $-O$ 複素環式芳香族基又は $-S$ 複素環式芳香族基から選択される。

40

好ましくは、R 7 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 5$ 直鎖／分岐アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O$ ヘテロシクロアルキル、 $-N$ ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0020】

本発明の好ましい実施形態においては、R 7 は、 $-H$ から選択される。

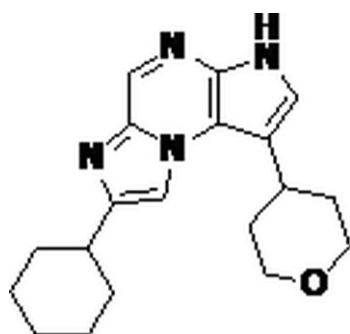
【0021】

本発明の前記一般式 I の化合物は、その薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化化合物をさらに含む。

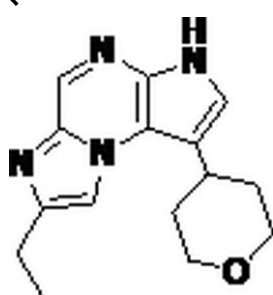
50

【 0 0 2 2 】

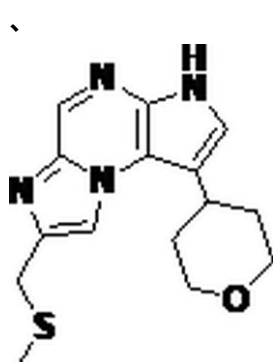
本発明の特定実施形態においては、前記一般式Ⅰの化合物は下記構造を有する。



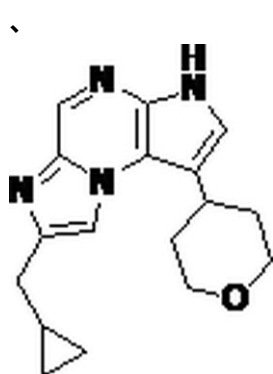
10



20



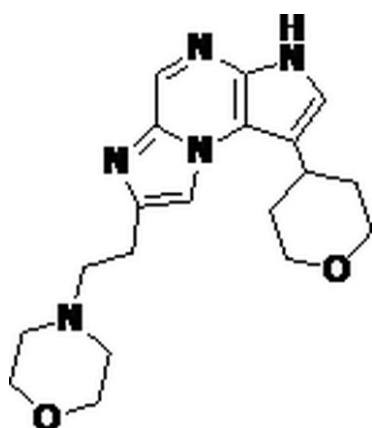
30



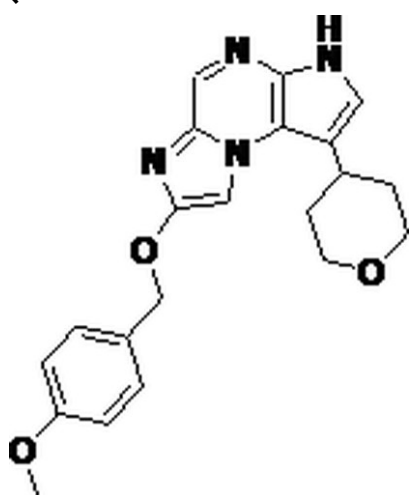
40

、

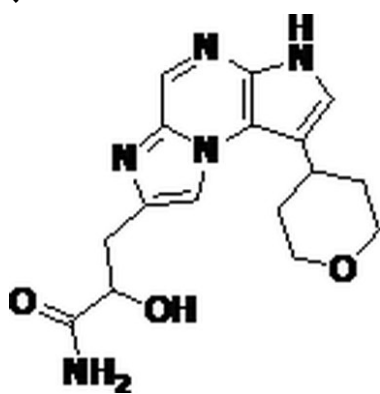
50



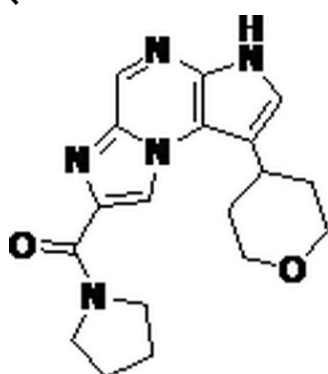
10



20

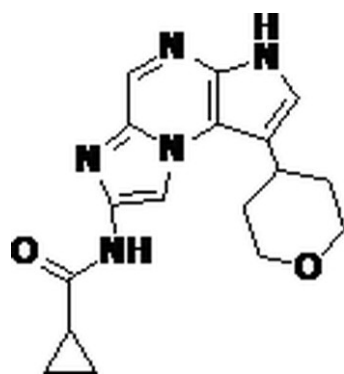


30

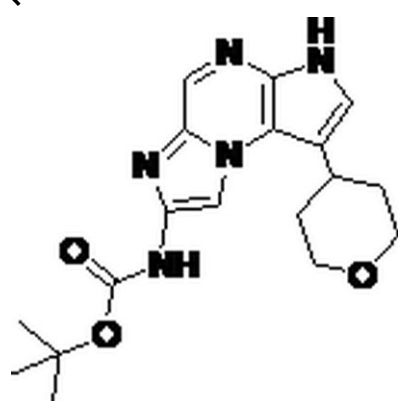


40

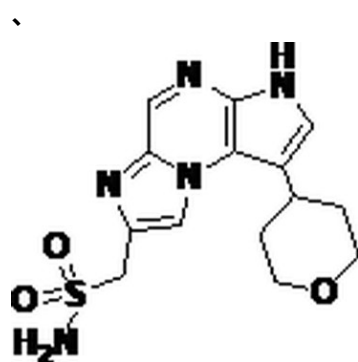
50



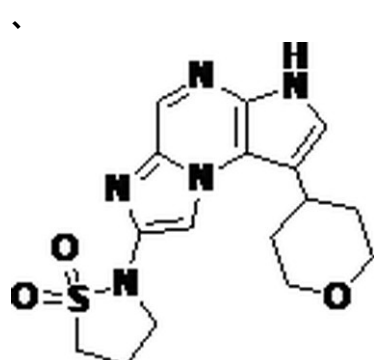
10



20

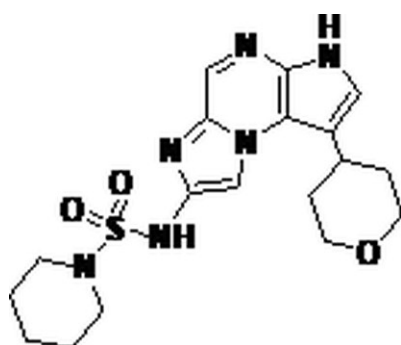


30

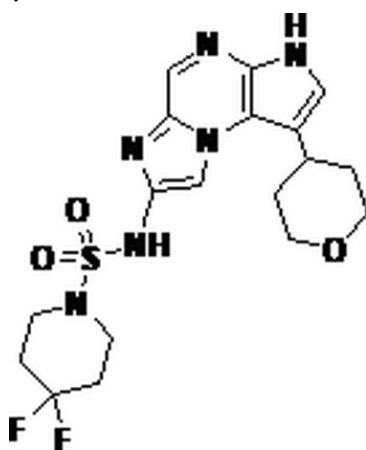


40

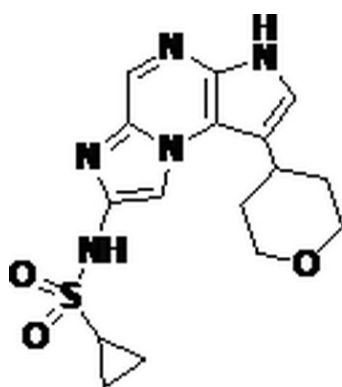
50



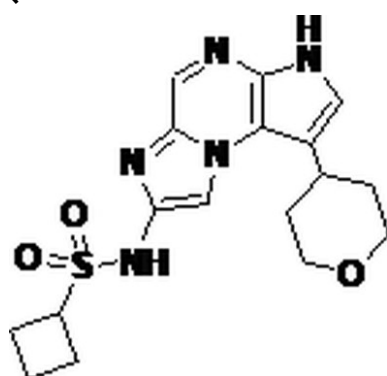
10



20

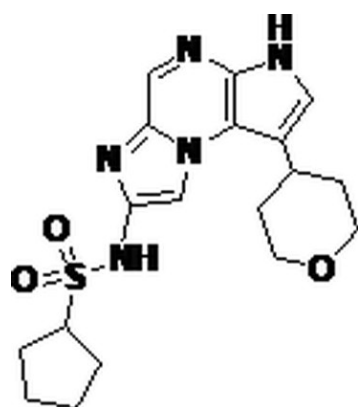


30

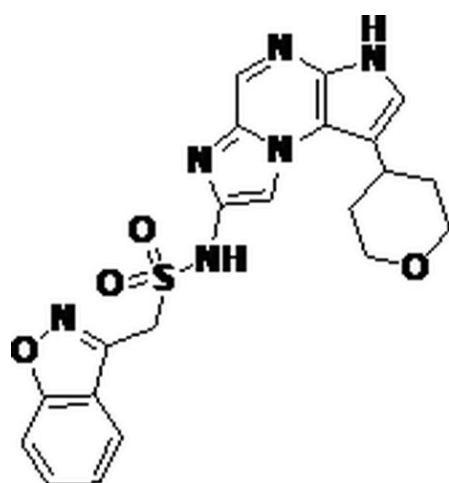


40

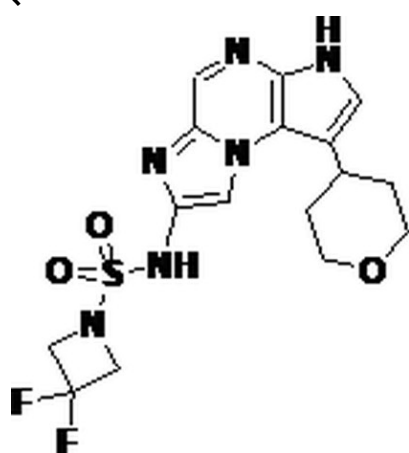
50



10



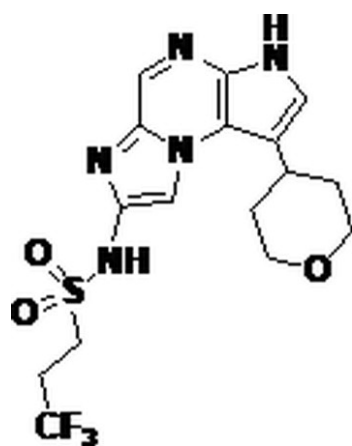
20



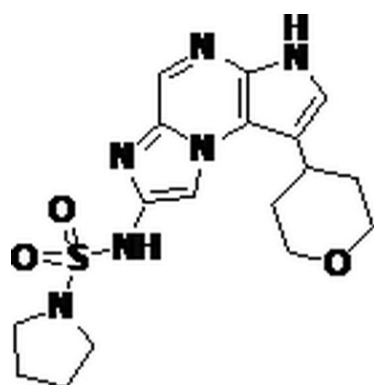
30

40

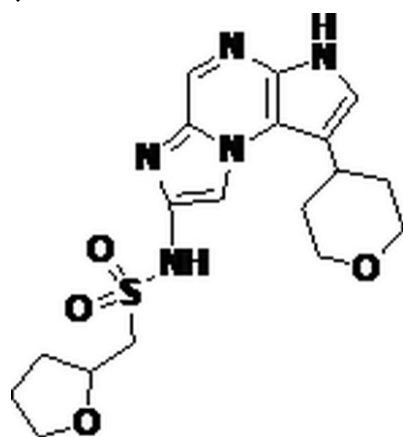
50



10



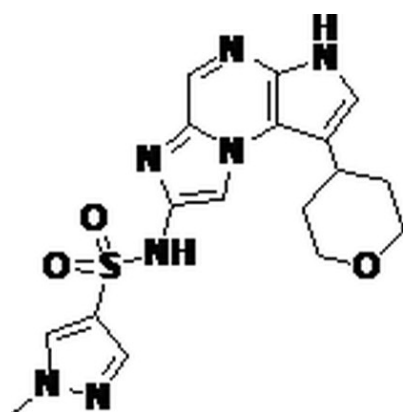
20



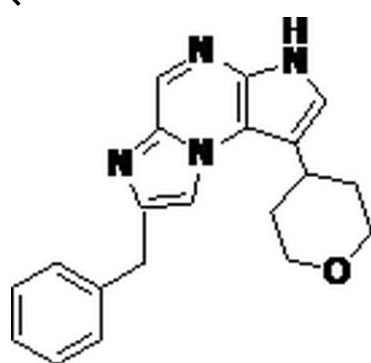
30

40

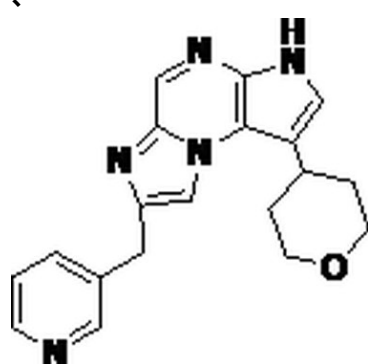
50



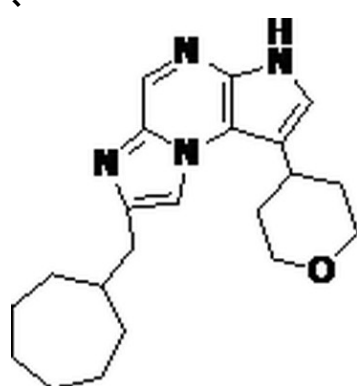
10



20

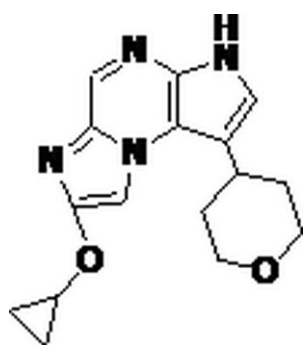


30

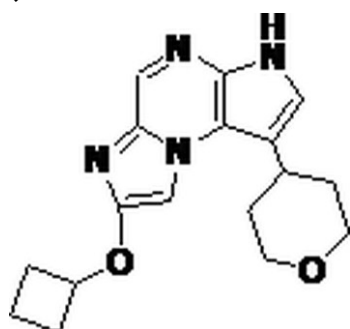


40

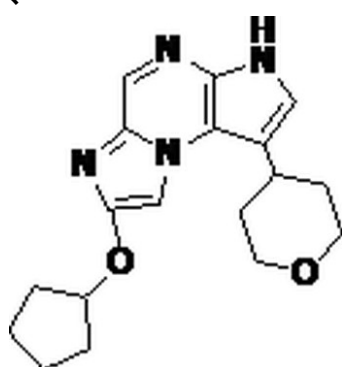
50



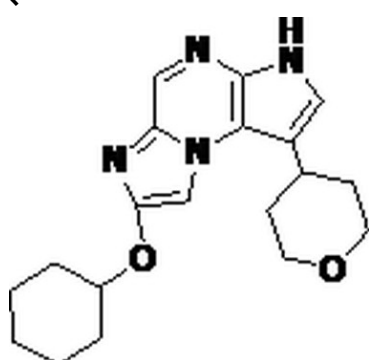
10



20

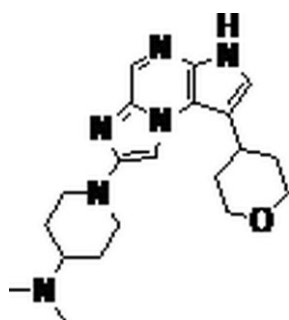


30

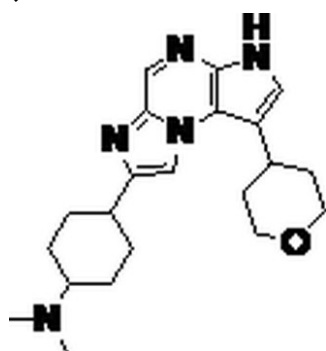


40

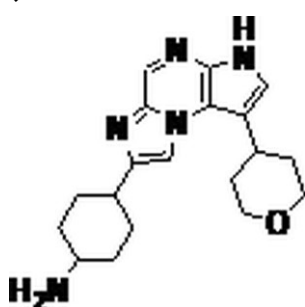
50



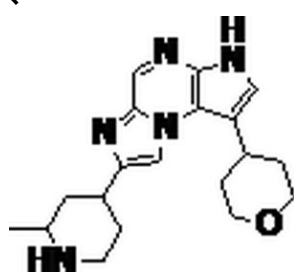
10



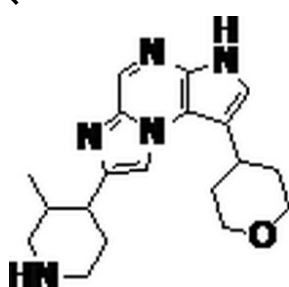
20



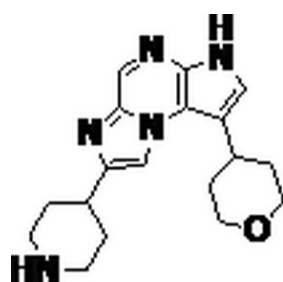
30



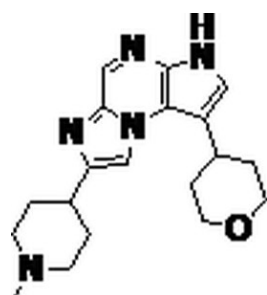
40



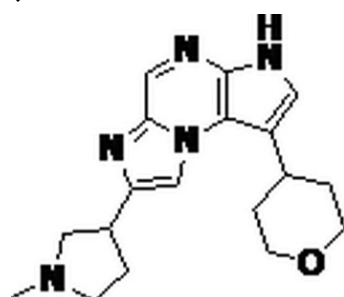
50



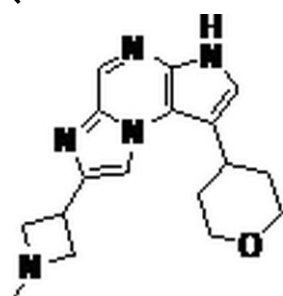
10



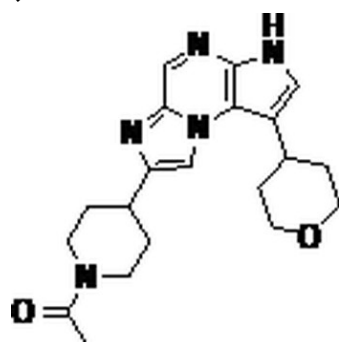
20



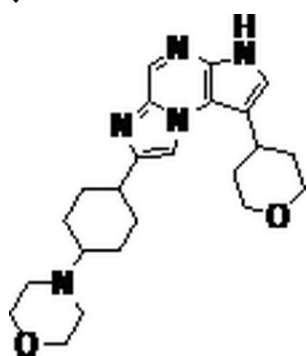
30



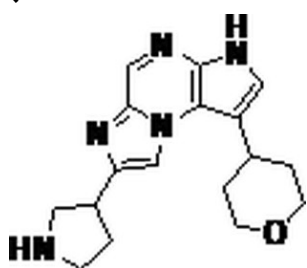
40



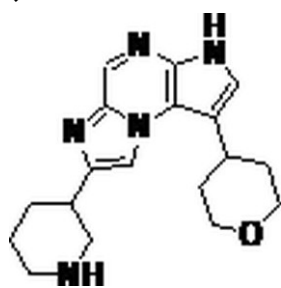
50



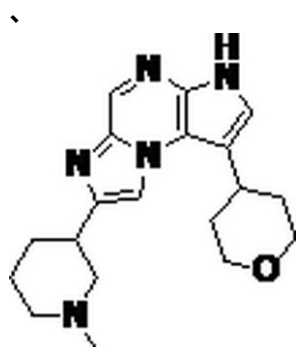
10



20

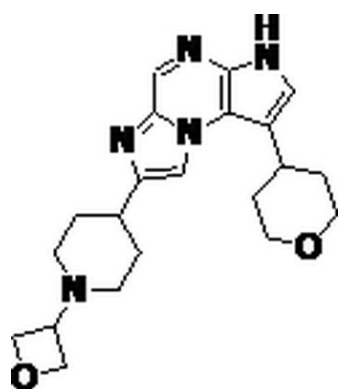


30

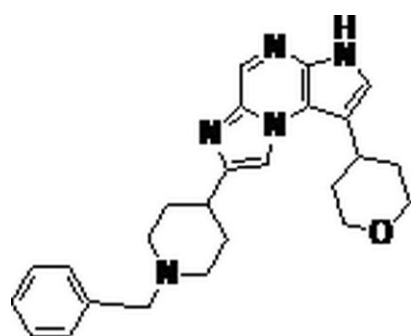


40

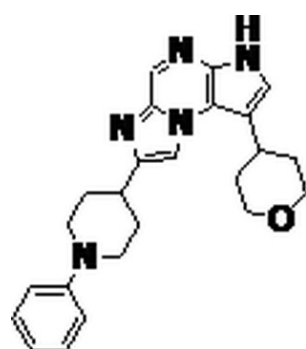
50



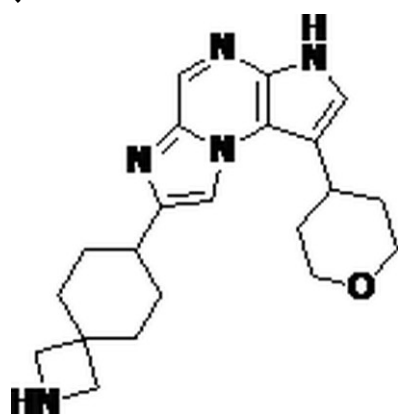
10



20

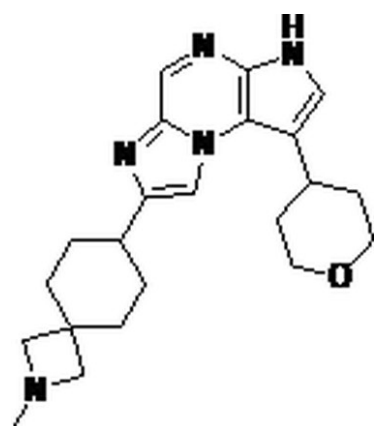


30

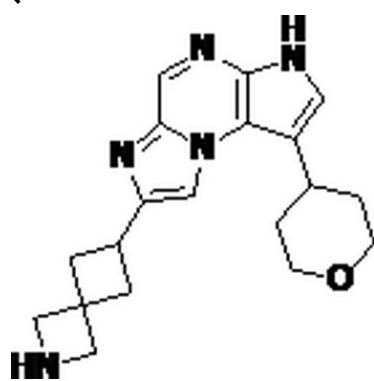


40

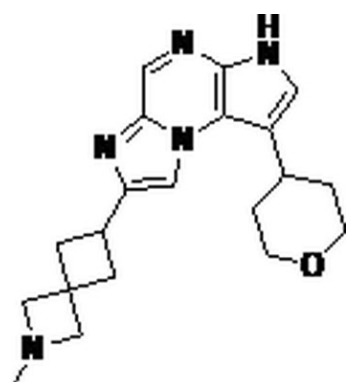
50



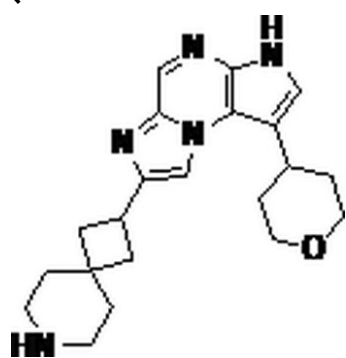
10



20

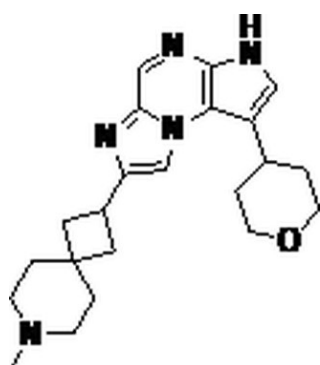


30

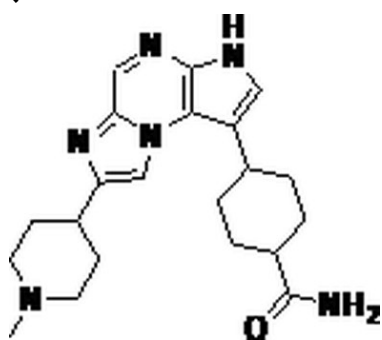


40

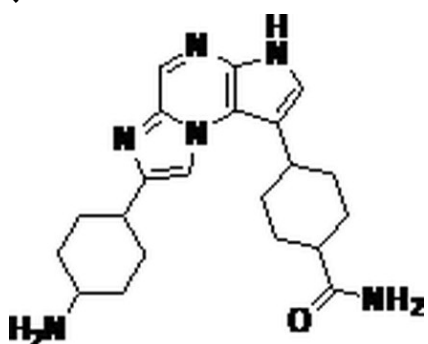
50



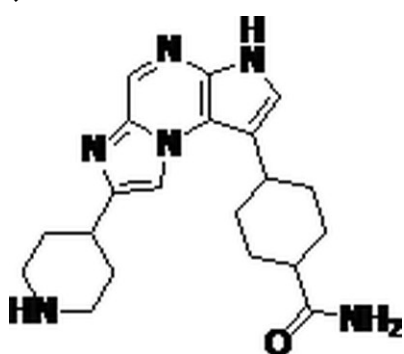
10



20

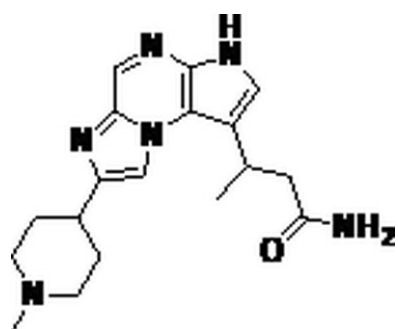


30

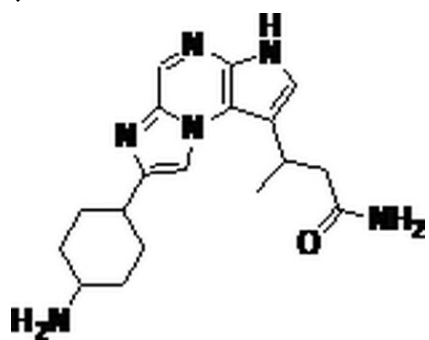


40

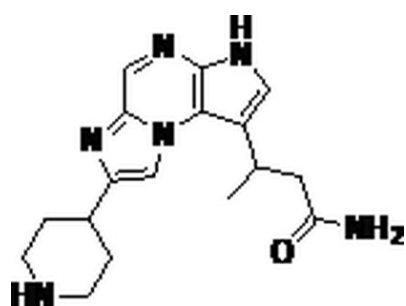
50



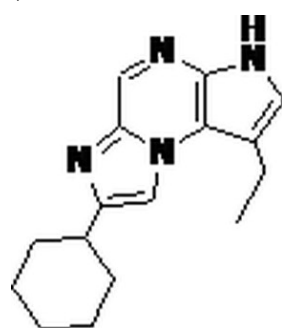
10



20

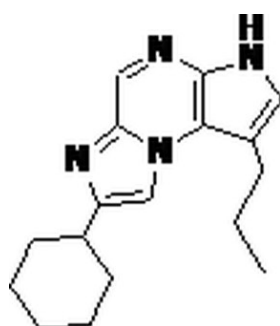


30

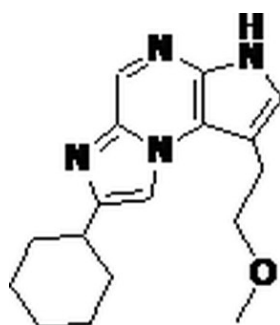


40

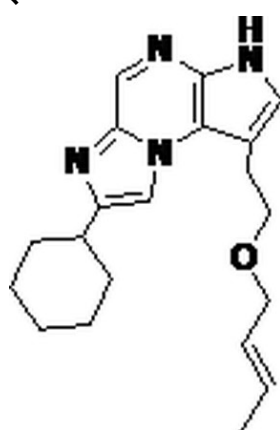
50



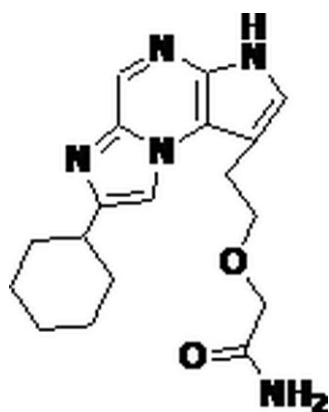
10



20

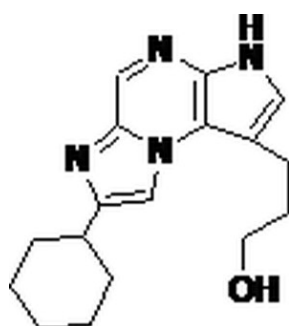


30

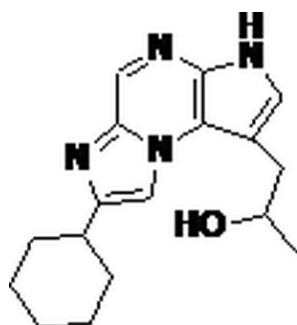


40

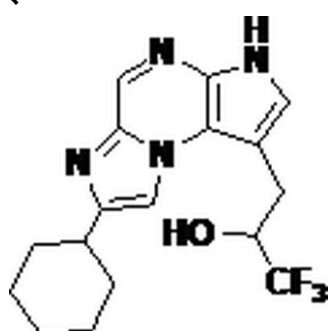
50



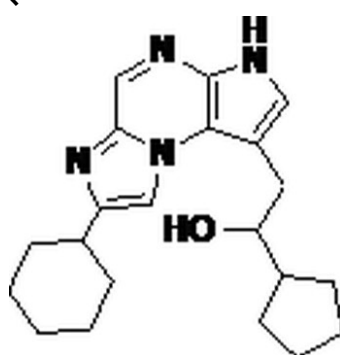
10



20

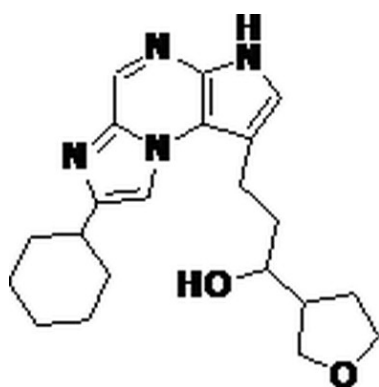


30

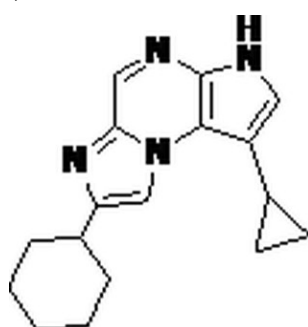


40

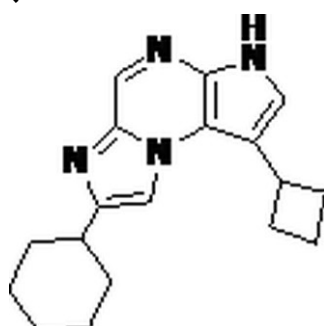
50



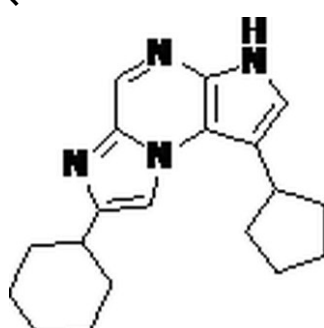
10



20

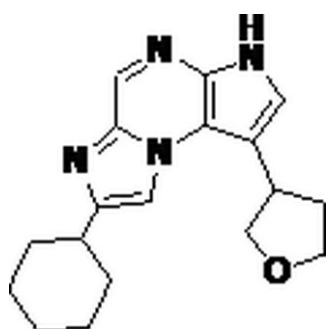


30

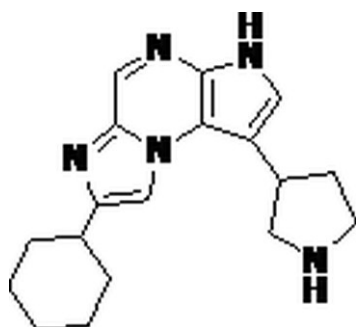


40

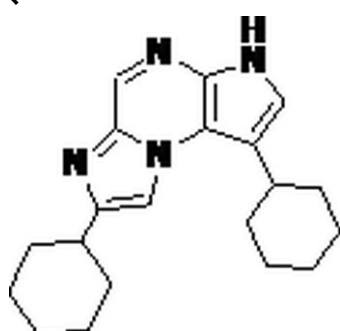
50



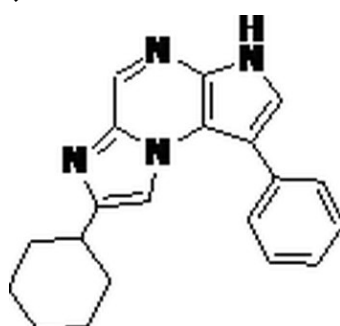
10



20

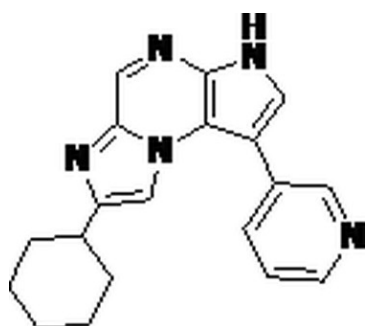


30

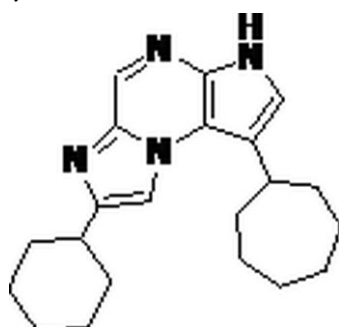


40

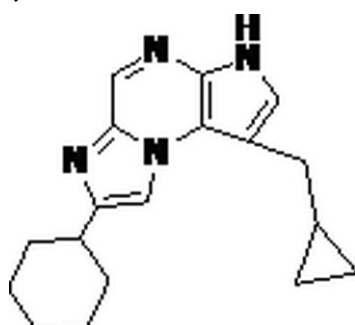
50



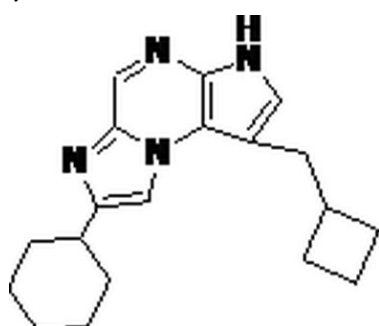
10



20



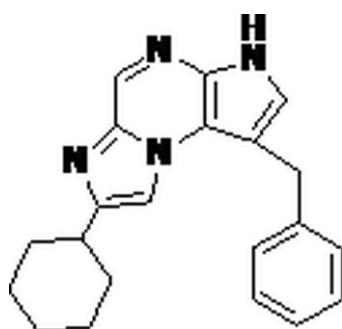
30



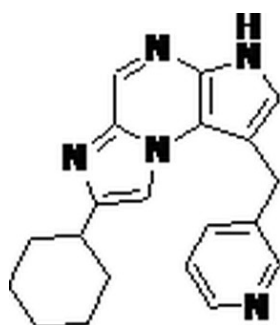
40

50

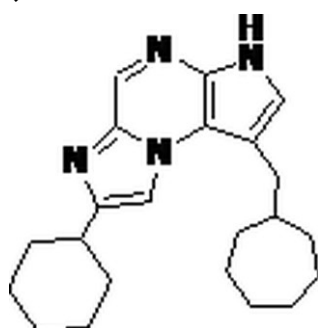




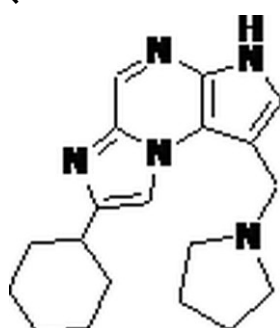
10



20

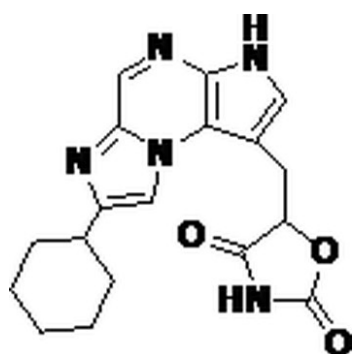


30

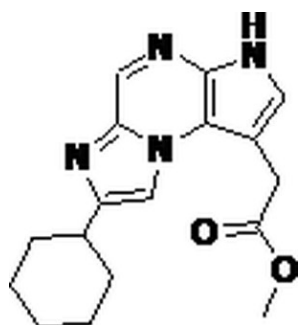


40

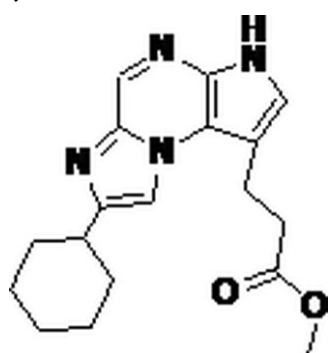
50



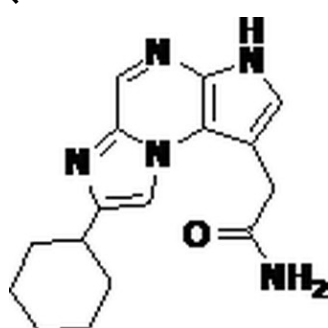
10



20

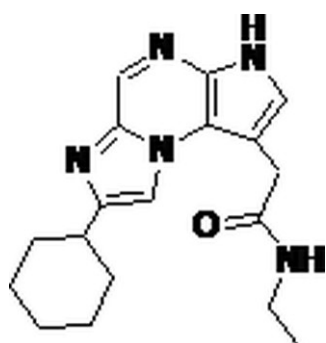


30

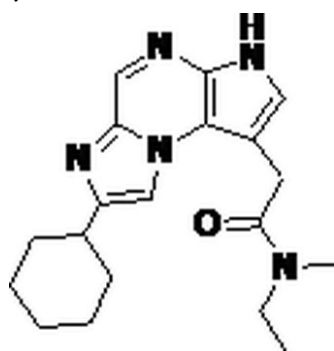


40

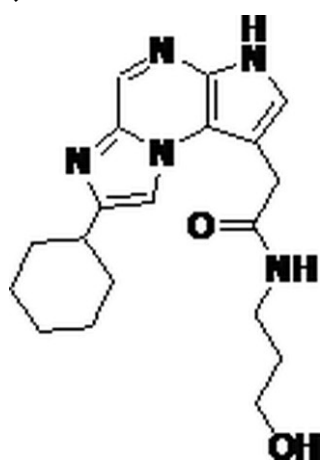
50



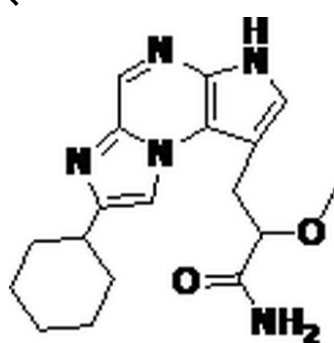
10



20

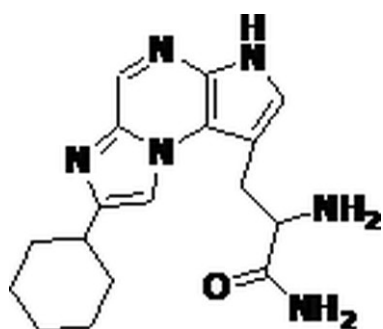


30

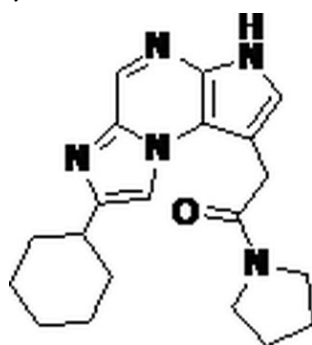


40

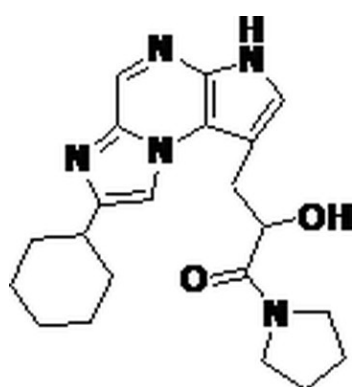
50



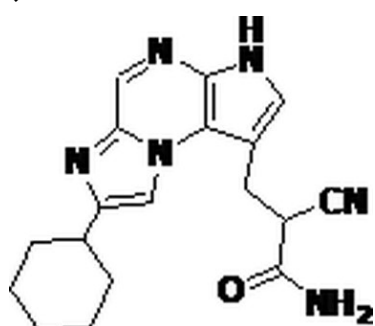
10



20

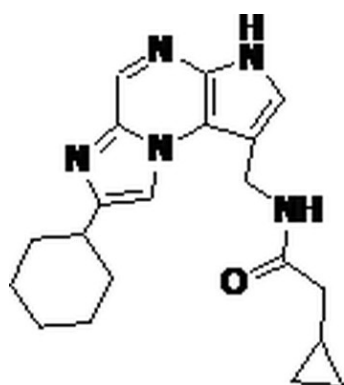


30

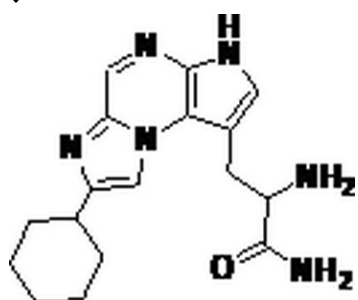


40

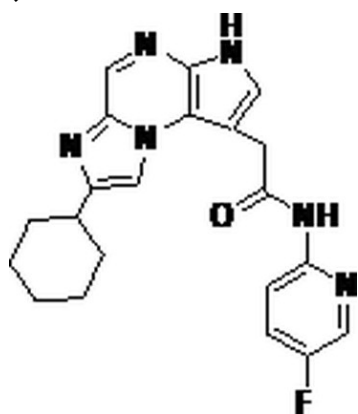
50



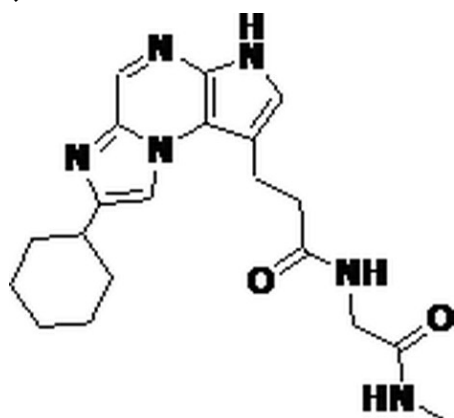
10



20

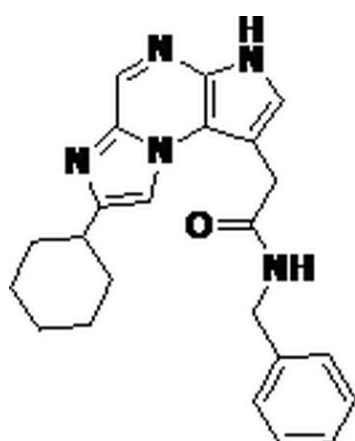


30

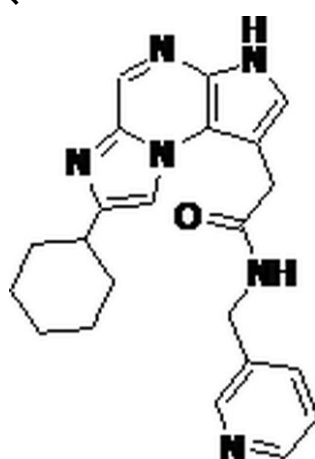


40

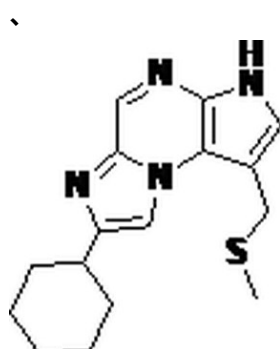
50



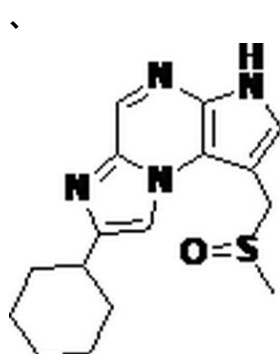
10



20



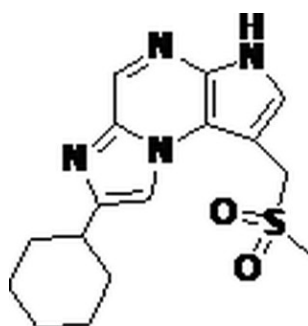
30



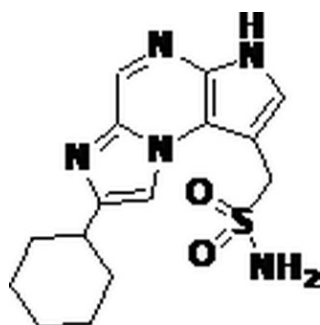
40

、

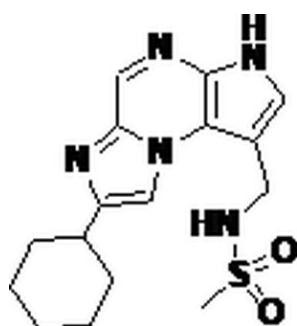
50



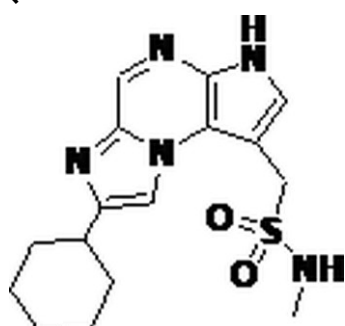
10



20

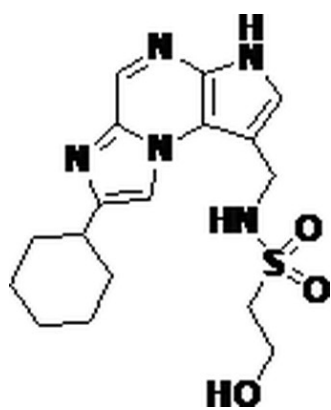


30

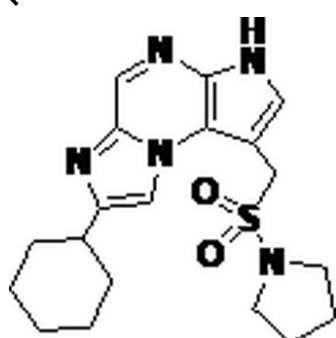


40

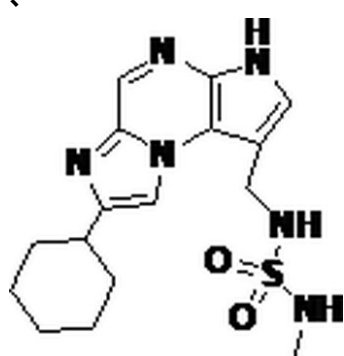
50



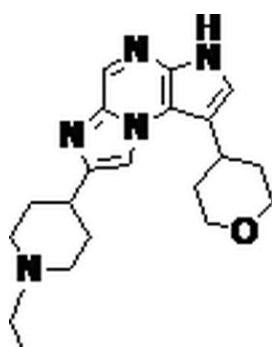
10



20

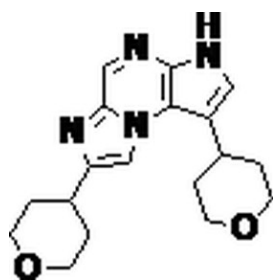


30



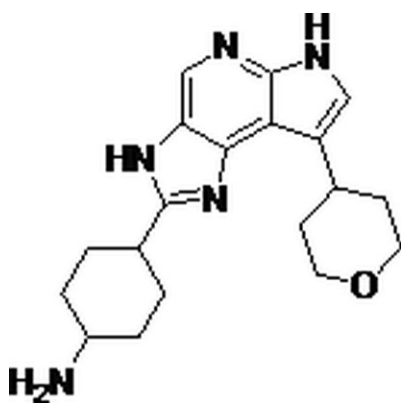
40

50



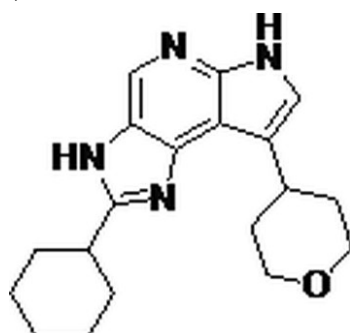
、

10



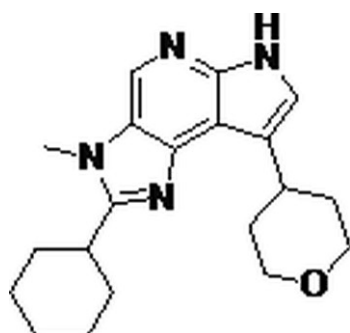
20

、



30

、

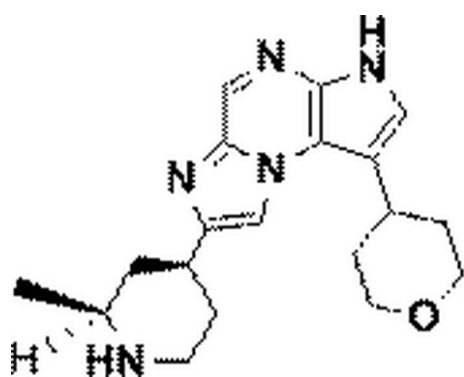


40

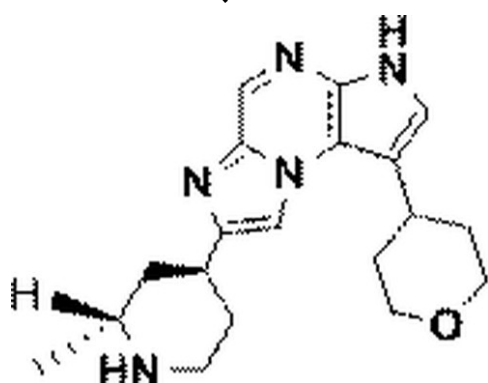
【 0 0 2 3 】

本発明の特定実施形態においては、下記具体的な化合物をさらに提供する。

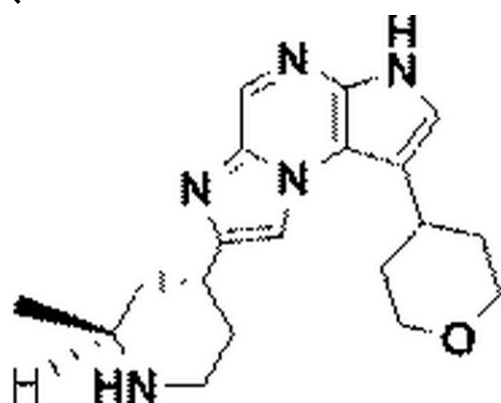
50



10

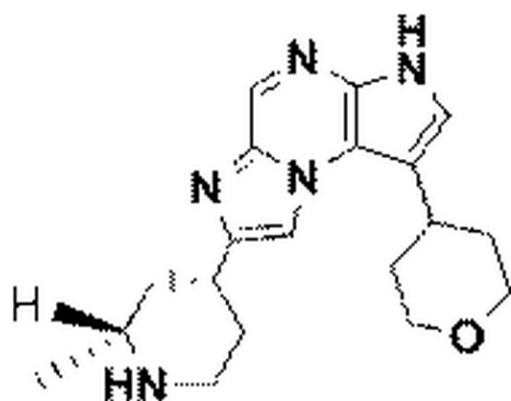


20



30

又は



40

。本発明は医薬組成物を提供し、前記医薬組成物は、一般式Iの化合物又はその薬学的に

50

許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化合物を含み、薬学的に許容される補助剤をさらに含み、前記補助剤は、担体、希釈剤、バインダ、潤滑剤、湿潤剤から選択される。好ましくは、前記医薬組成物は、一般式Iの化合物を治療有効量で含む。いくつかの実施態様では、前記医薬組成物は単独で使用するか、又は他の製剤と併用されてもよい。

【0024】

前記医薬組成物は、例えば、静脈内、筋内、皮内及び皮下経路を介して投与されるような胃腸投与又は非胃腸投与に適しており、したがって、好ましくは、前記医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を被験者の血液と等浸透させる溶質、ならびに懸濁助剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び防腐剤を含み得る水性及び非水性の無菌懸濁剤をさらに含む。

10

【0025】

本発明の化合物は、注射剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ピル剤、クリーム剤、膏剤、ローション剤、ゲル剤、乳剤などの形式の薬物製剤として調合することができる。

【0026】

注射剤を調製する際には、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリエトキシ化イソステアリルアルコール及びポリエチレンソルビトールの脂肪酸エステル等、当該分野内の任意の常用担体を使用することができる。加えて、常用の溶解剤や緩衝剤などを添加してもよい。

20

【0027】

前記医薬製剤は、単位剤形であることが好ましい。この形態では、この製剤は、適量の活性成分を含む単位用量に再分割される。単位剤形は、カプセル、錠剤又は任意の剤形であってもよく、また、単位剤形は、バイアルやアンプルに包装された錠剤、カプセルや粉剤などの包装製剤であってもよい。

【0028】

前記単位用量製剤中の活性成分の量は、活性成分の特定の用途及び効果に応じて、0.1mgから1000mgまでの間で変更又は調整することができる。必要に応じて、組成物は、他の適切な治療剤をさらに含んでもよい。

【0029】

本発明は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ-4（IRAK4）に関連する疾患を治療する医薬品の調製における、一般式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化合物の使用を提供する。

30

【0030】

IRAK4に関連する前記疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、異種免疫疾患、血栓塞栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、メタボリックシンドロームから選択される。

【0031】

前記自己免疫疾患は、臓器特異性自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、全身性血管炎、強皮症、天疱瘡、皮膚筋炎、混合性結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、甲状腺自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎のうちの1種又は2種以上を含むが、これらに限定されない。

40

【0032】

前記炎症性疾患は、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、周期的発熱、皮疹、リンパ節腫大、膿血症、炎症性腸疾患、喘息、アレルギーのうちの1種又は2種以上を含むが、これらに限定されない。

【0033】

前記癌は、B細胞性慢性リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、びまん性大B細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、

50

ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、芽細胞腫、髄芽細胞腫、網膜芽細胞腫、肉腫、脂肪肉腫、滑膜細胞肉腫、神経内分泌腫瘍、カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、膵島細胞癌、中皮腫、神経鞘腫、聴神経腫、髄膜腫、腺癌、メラノーマ、白血病やリンパ性悪性腫瘍、扁平上皮癌、上皮扁平上皮癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、腺癌、肺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、腸癌、膵臓癌、グリア細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、転移性乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌、メルケル細胞癌、食道癌、胆道腫瘍、頭頸部癌及び血液悪性腫瘍から選ばれる1種又は2種以上を含むが、これらに限定されない。

【0034】

前記異種免疫疾患は、臓器移植後の拒絶反応である。

【0035】

好ましくは、前記一般式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化合物は、単独で、又は他の種類の医薬製剤及び／又は治療法と組み合わせて使用することができる。

【0036】

前記の他の種類の医薬製剤及び／又は治療法には、免疫抑制剤、標的抗腫瘍薬、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗腫瘍ワクチン、TLR（Toll様受容体）アゴニスト及び阻害剤、養子細胞免疫療法又は放射線療法が含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

好ましくは、前記の他の種類の医薬製剤及び／又は治療法は、TLRアゴニスト及び阻害剤から選択される。

【0038】

前記免疫抑制剤は、6-メルカプトプリン、シクロスポリン、タクロリムス、抗リンパ球グロブリン、抗Tacマブを含むが、これらに限定されない。

【0039】

前記グルココルチコイドは、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾンを含むが、これらに限定されない。

【0040】

前記非ステロイド性抗炎症薬は、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ロフェコキシブを含むが、これらに限定されない。

【0041】

前記標的抗腫瘍薬は、プロテインキナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、イソクエン酸脱水素酵素阻害剤、エピジェネティクスに基づく抗腫瘍薬、又は細胞周期シグナル経路阻害剤を含むが、これらに限定されない。

【0042】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、BTK阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤、JAK阻害剤を含むが、これらに限定されない。

【0043】

TLRアゴニスは、TLR3アゴニスPoly-ICLC、TLR4アゴニスMPLA、TLR7アゴニスGS-9620、TLR8アゴニスssRNA40、TLR7アゴニスTLR7-agonist-1、TLR8アゴニスMotolimod、TLR9アゴニスCPG7079又は1018ISSを含むが、これらに限定されない。

【0044】

TLR阻害剤は、TLR1/2阻害剤CUCPT22、TLR4阻害剤アトラクチレノリド、TLR2阻害剤C29、TLR8阻害剤CU-CPT-9a、TLR7/8/9阻害剤CPG-52364を含むが、これらに限定されない。

【0045】

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、異種免疫疾患、血栓塞栓症、アテローム性

10

20

30

40

50

動脈硬化症、心筋梗塞、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療における、一般式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化化合物の使用を提供する。

【0046】

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、異種免疫疾患、血栓塞栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、メタボリックシンドロームを予防及び／又は治療する医薬品の調製における、一般式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、及び重水素化化合物の使用を提供する。

【0047】

本発明では、前記用語C0～5アルキル、C0アルキルはHを指し、このため、C0～10アルキルは、H、C1アルキル、C2アルキル、C3アルキル、C4アルキル、C5アルキルを含む。

10

【0048】

本発明では、前記用語C3～10シクロアルキルは、C3シクロアルキル、C4シクロアルキル、C5シクロアルキル、C6シクロアルキル、C7シクロアルキル、C8シクロアルキル、C9シクロアルキル、C10シクロアルキルを含む。

【0049】

本発明では、前記用語C1～6直鎖アルキルは、メチル基、エチル基、C3直鎖アルキル、C4直鎖アルキル、C5直鎖アルキル、C6直鎖アルキルを含む。

【0050】

20

本発明の前記用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を含む。

【0051】

本発明では、ヘテロシクロアルキルという前記用語は、3～10個の環原子、好ましくは5～10個の環原子を含む非芳香族の飽和単環又は多環式環系を指し、そのうちの1種又は2種以上の環原子は炭素原子ではなく、例えば窒素、酸素又は硫黄原子である。好ましいヘテロシクロアルキルは、5～6個の環原子を含む。ヘテロシクロアルキルの接頭辞であるアザ、オキサ又はチアザとは、それぞれ少なくとも1つの窒素、酸素又は硫黄原子が環原子として存在することを指す。代表的な単環ヘテロシクロアルキルとしては、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。

30

【0052】

本発明では、複素環式芳香族基という前記用語は、5～14個の環原子、好ましくは5～10個の環原子を含む芳香族の単環又は多環式環系を指し、そのうちの1種又は2種以上の環原子は炭素原子ではなく、例えば窒素、酸素又は硫黄原子である。好ましい複素環芳香族基は、5～6個の環原子を含む。代表的な複素環芳香族基としては、ピラジニル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、イソアゾリル、イソチアゾリル、アゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、2,3-ジアザナフチル、イミダゾロ[1,2-a]ピリジン、イミダゾロ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニ、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが含まれる。

40

【図面の簡単な説明】

【0053】

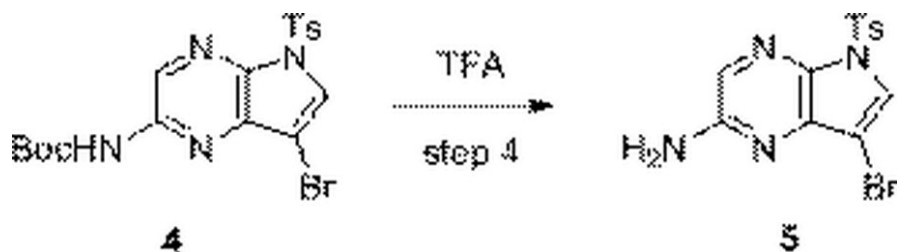
【図1】化合物E-1の¹H-NMRスペクトである。

【図2】化合物E-1のキラル高速液体クロマトグラフィースペクトである

【図3】化合物E-2の¹H-NMRスペクトである

【図4】化合物E-2のキラル高速液体クロマトグラフィースペクトである。

50

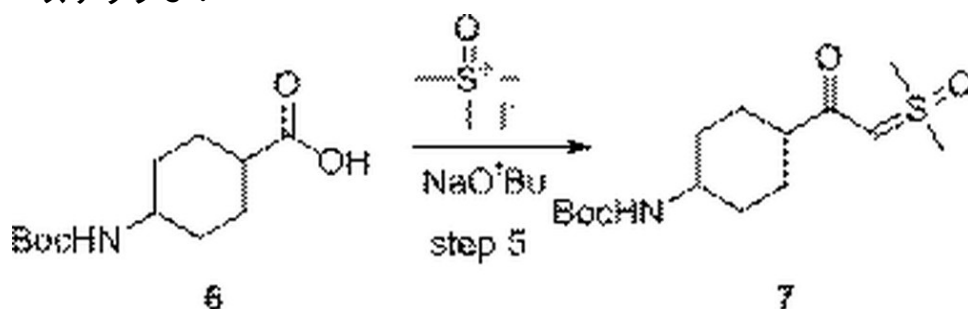


100 mLの1つ口フラスコに4 (4.5 g、9.66 mmol)、ジクロロメタン (45.0 mL) 及びTFA (9 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させてアセトン

10

を加え、吸引ろ過し、固体を乾燥させて、目的生成物として黄色固体 (3.3 g、収率：93.3%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺。

ステップ5：

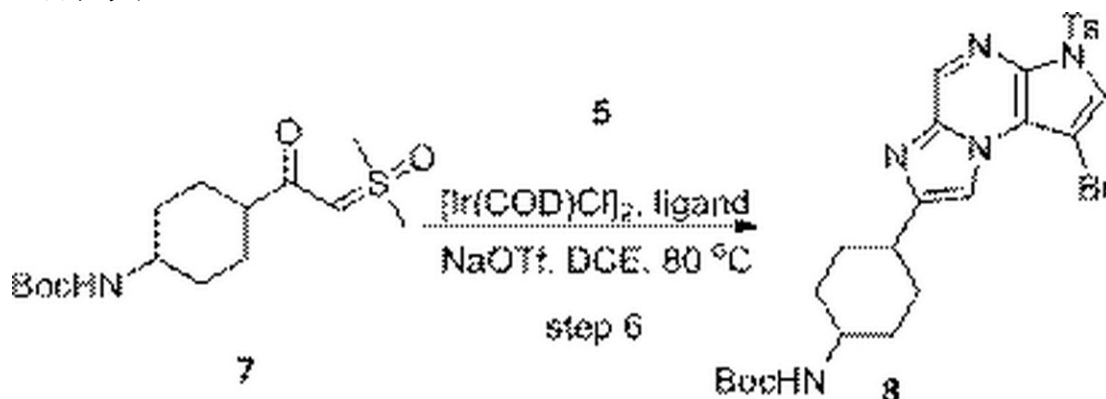


20

100 mLの1つ口フラスコに6 (5.0 g、20.56 mmol)、HATU (11.72 g、30.85 mmol) 及びテトラヒドロフラ (50 mL) を加え、室温で2時間反応させ、混合物1を得た。別の250 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (4.52 g、20.56 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (2.96 g、30.85 mmol) 及びテトラヒドロフラ (30 mL) を加え、室温で3時間反応させ、混合物2を得た。混合物1を混合物2に緩やかに加え、12時間還流した。水を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL × 3) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 6 : 1) を通して目的生成物として白色固体 (6.50 g、粗品) を得た。LC-MS:318 [M+H]⁺。

30

ステップ6：



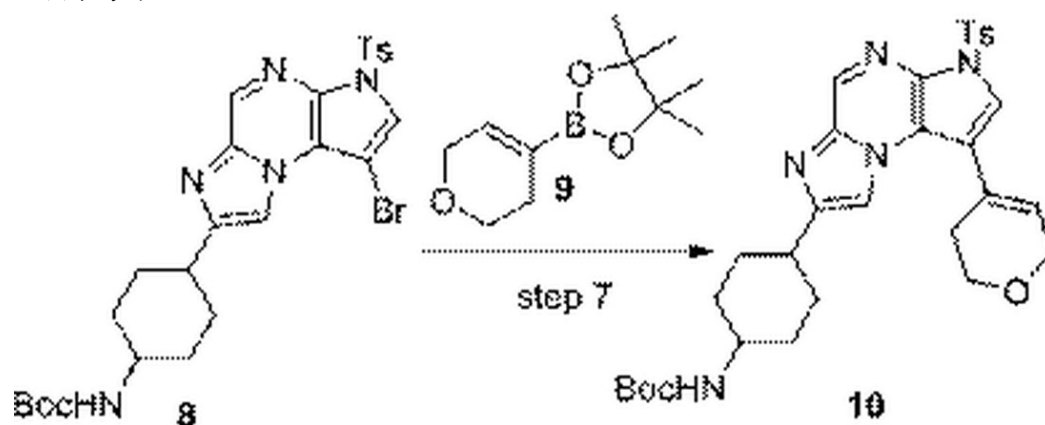
40

50 mLの1つ口フラスコに5 (2.65 g、7.25 mmol)、7 (2.76 g、8.70 mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (122 mg、0.181 mmol)、1,10-フェナントロリン (65 mg、0.363 mmol)、NaOTf (62 mg、0.363 mmol) 及び1,2-ジクロロエタ (30.0 mL) を加え、窒素保護下80 °Cで24時間反応させた。吸引ろ過し、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、カラ

50

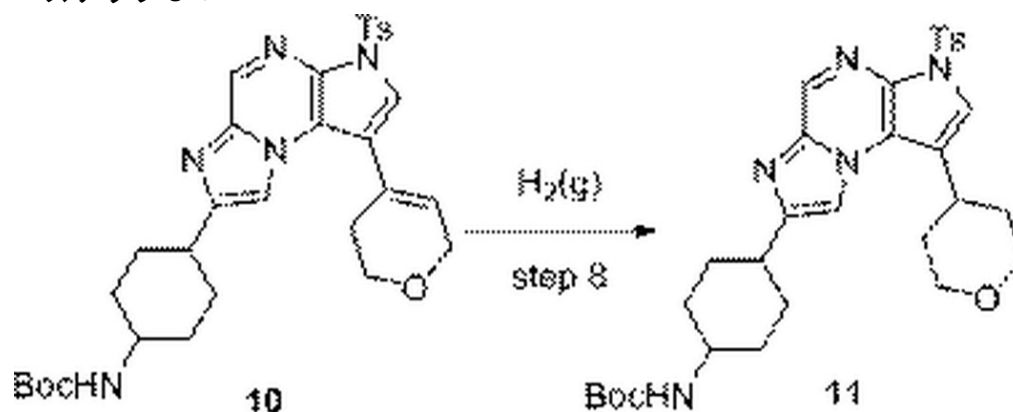
ム（ジクロロメタン：酢酸エチル＝８：１）を通して、目的生成物として黄色固体（３８２ｍｇ、収率：９．０％）を得た。LC-MS:588 [M+H]⁺。

ステップ７：



２５ｍｌの１つ口フラスコに８（３８２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、９（２０５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（４ｍｌ）、水（１ｍｌ）、[１，１'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１７９ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を加え、窒素保護下８０℃で１８時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル（１０ｍｌ×３）で抽出して、飽和食塩水（１０ｍｌ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）を通して、目的生成物として黄色固体（２３９ｍｇ、収率：６２．２％）を得た。LC-MS:592 [M+H]⁺。

ステップ８：



２５ｍｌの１つ口フラスコに１０（２３９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、メタノール（１ｍｌ）、Pd(OH)２（２４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１８時間反応させた。吸引ろ過した後、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、粗品（１６０ｍｇ）を得た。LC-MS:594 [M+H]⁺。

ステップ９：

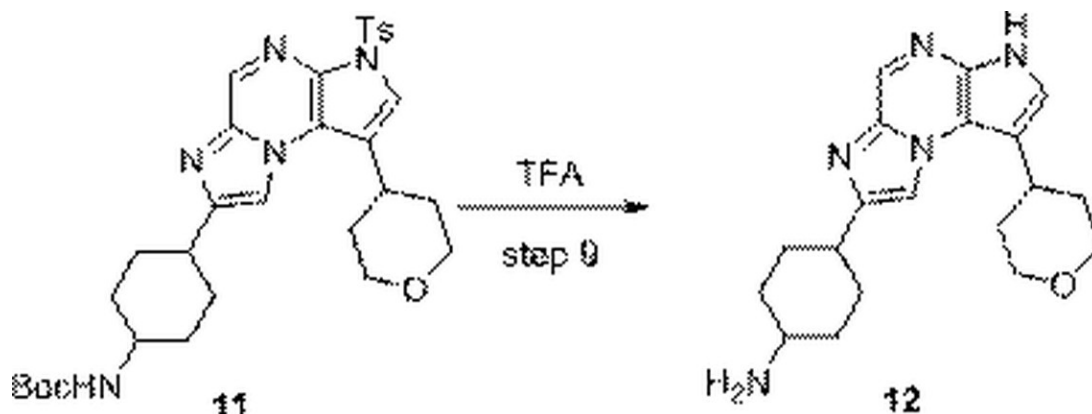
10

20

30

40

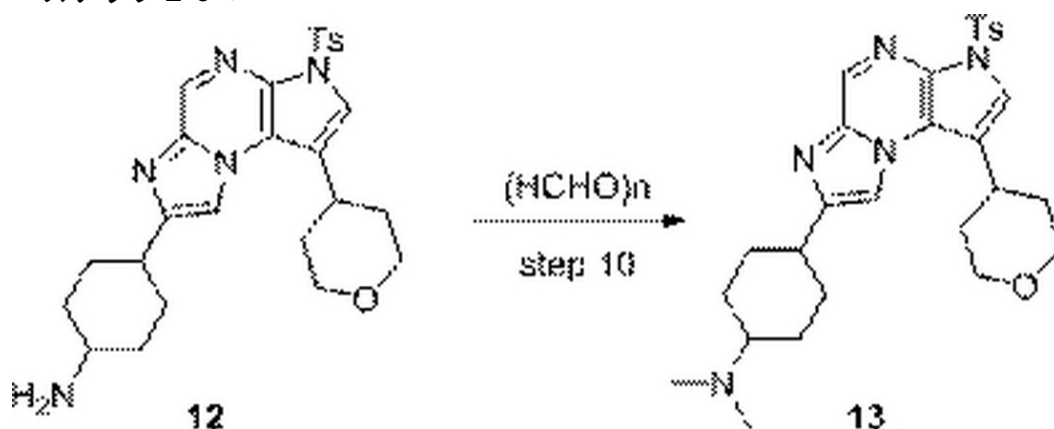
50



10

25 mlの1つ口フラスコに11 (120 mg、0.202 mmol)、ジクロロメタン (5.0 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させて粗品 (150 mg、粗品) を得た。LC-MS:494 [M+H]⁺。

ステップ10:

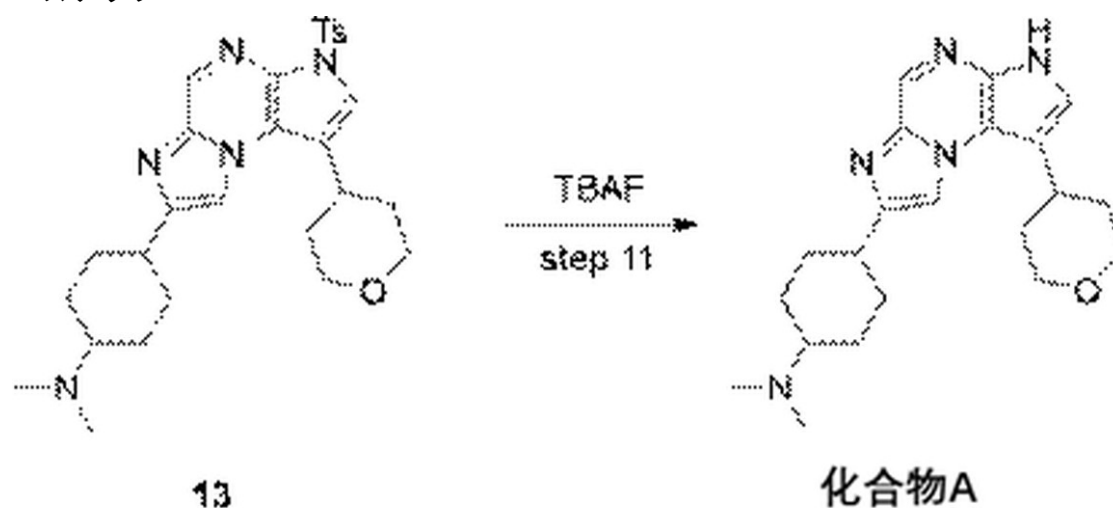


20

25 mlの1つ口フラスコに12 (99.5 mg、0.202 mmol)、パラホルムアルデヒド (60.6 mg、2.02 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、トリエチルアミン (61.2 mg、0.606 mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (128 mg、0.606 mmol) を加え、室温で16時間反応後、濃縮させてカラム (DCM: MeOH = 20:1) を通して、白色固体 (55 mg、収率: 52.3%) を得た。LC-MS:522 [M+H]⁺。

30

ステップ11:



40

50

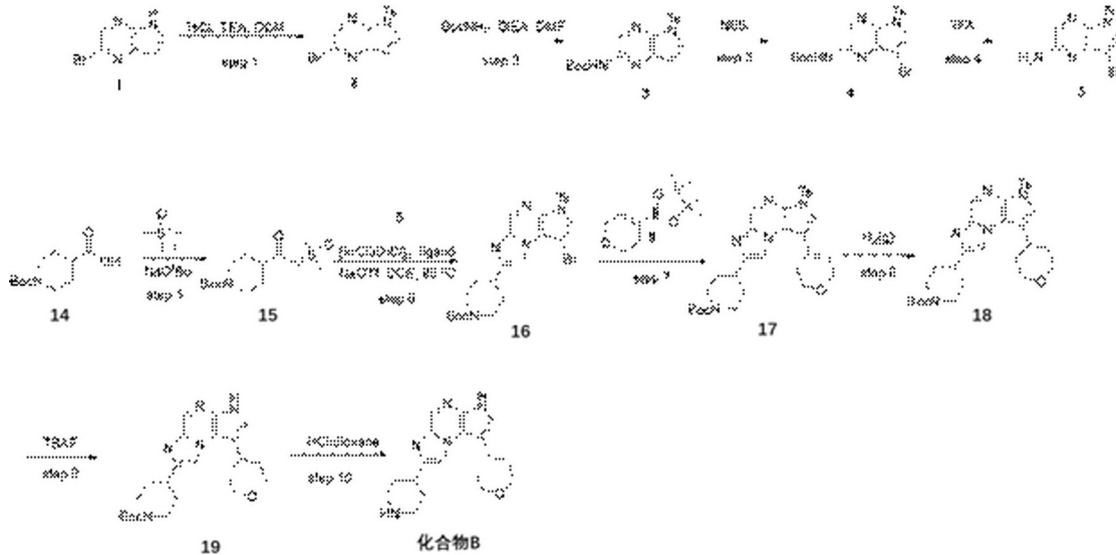
25 mLの1つ口フラスコに13 (55 mg、0.106 mmol)、及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラ溶液 (1 M、2 mL) を加え、60 °Cで12時間反応後、濃縮させて、目的生成物である化合物Aとして白色固体5 mg (12.9 yield) を調製した。LC-MS:368 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 6H), 1.54 - 1.43 (m, 3H)。

【0056】

実施例2 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：

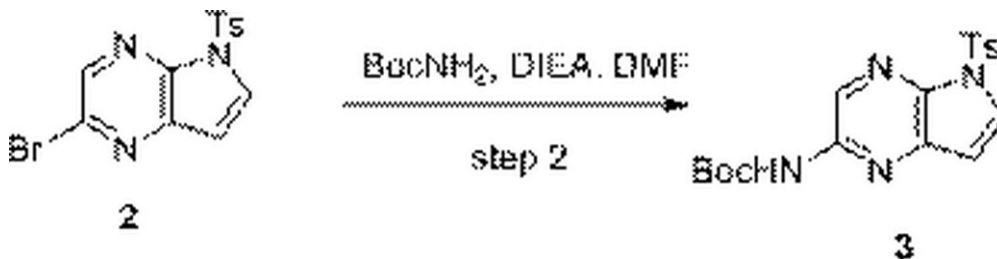


ステップ1：



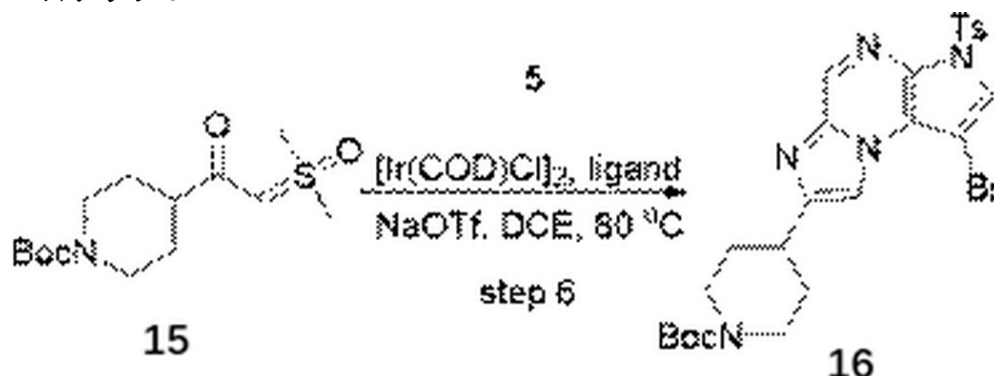
250 mLの1つ口フラスコに1 (8.0 g、40.62 mmol)、ジクロロメタン (80 mL)、トリエチルアミン (8.23 g、81.23 mmol) 及びTsCl (9.29 g、48.74 mmol) を加え、室温で3時間攪拌し、水を加えて、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=4：1) にかけて、目的生成物として黄色固体 (8.0 g、収率：56.1%) を得た。LC-MS:352 [M+H]⁺。

ステップ2：



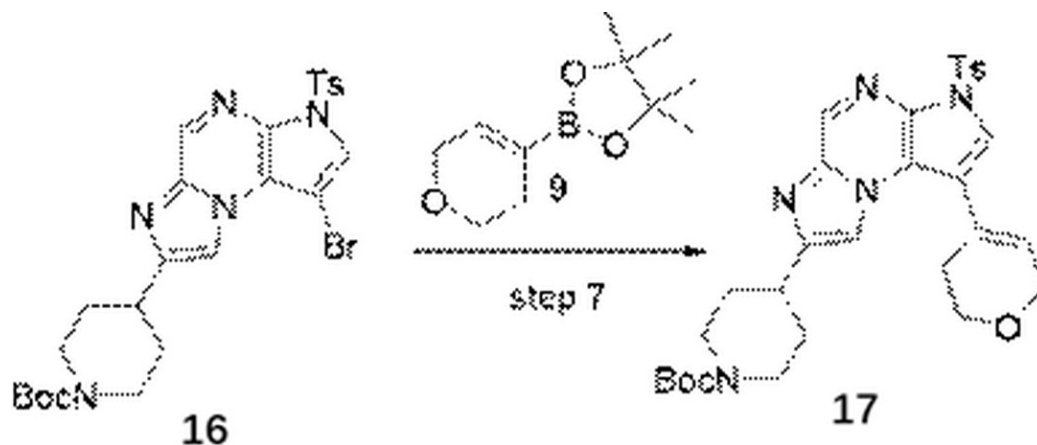
間反応させ、混合物 2 を得た。混合物 1 を混合物 2 に緩やかに加え、12 時間還流した。水を加えて、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (80 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) にかけて、目的生成物として白色固体 (4.7 g、収率 : 71.1%) を得た。LC-MS: 304 [M+H]⁺。

ステップ 6 :



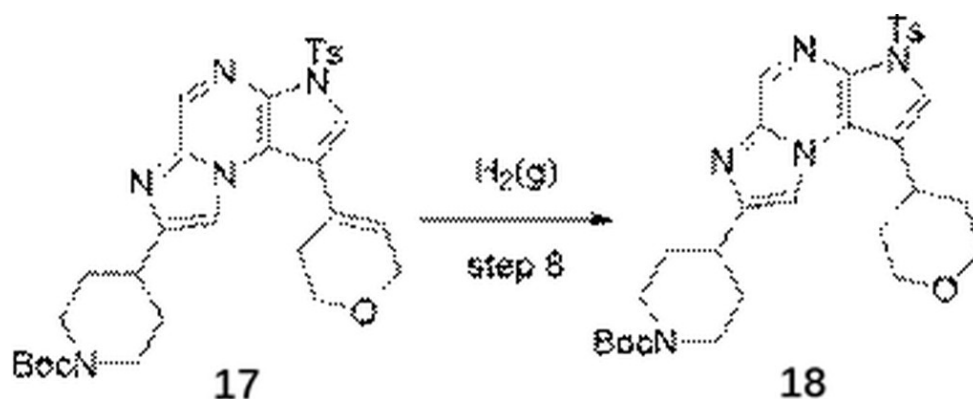
50 mL の 1 つ口フラスコに 5 (1.29 g、3.52 mmol)、15 (1.6 g、5.28 mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (59 mg、0.088 mmol)、1,10-フェナントロリン (32 mg、0.176 mmol)、NaOTf (30 mg、0.176 mmol) 及び 1,2-ジクロロエタ (15 mL) を加え、窒素保護下 80 °C で 24 時間反応させた。吸引ろ過し、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、カラム (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 10 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (300 mg、収率 : 14.9%) を得た。LC-MS: 574 [M+H]⁺。

ステップ 7 :



25 mL の 1 つ口フラスコに 16 (300 mg、0.52 mmol)、9 (165 mg、0.78 mmol)、ジオキサン (4 mL)、水 (1 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (21 mg、0.03 mmol) 及び炭酸カリウム (144 mg、1.04 mmol) を加え、窒素保護下 80 °C で 18 時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (187 mg、収率 : 62.3%) を得た。LC-MS: 578 [M+H]⁺。

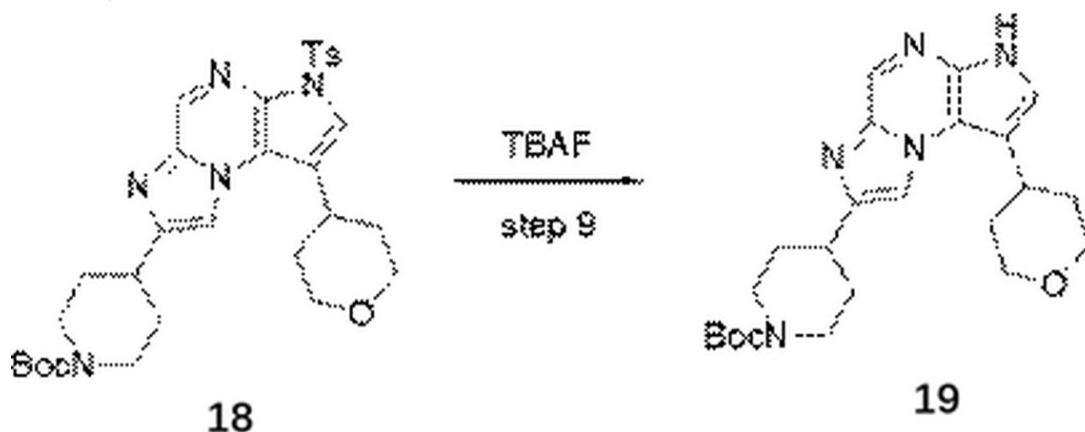
ステップ 8 :



10

25 mLの1つ口フラスコに17 (187 mg、0.32 mmol)、メタノール (1 mL)、Pd(OH)₂ (20 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間反応させた。吸引ろ過した後、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、粗品 (170 mg)を得た。LC-MS:580 [M+H]⁺。

ステップ9：



20

25 mLの1つ口フラスコに18 (85 mg、0.20 mmol)、THF (1.0 mL)及びテトラブチルアンモニウムフルオリド (55 mg、0.21 mmol)を加え、60℃で12時間反応後、濃縮させて、ジクロロメタンと食塩水を加え、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、目的生成物19として白色固体 (82 mg、19.3% yield)を調製した。LC-MS:425.8 [M+H]⁺。

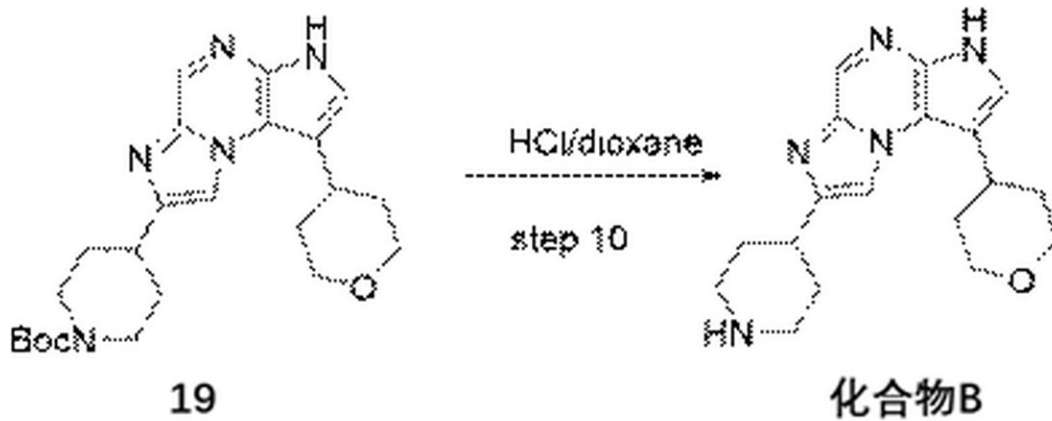
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 4.5 Hz, 9H)。

40

ステップ10：

50



10

25 ml の 1 つ口フラスコに 19 (80 mg、0.19 mmol) 及び塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加え、室温で 2 時間反応後、濃縮させて、目的生成物化合物 B として白色固体 (15 mg、収率：24.3%) を調製した。LC-MS: 326.2 [M + H]⁺。

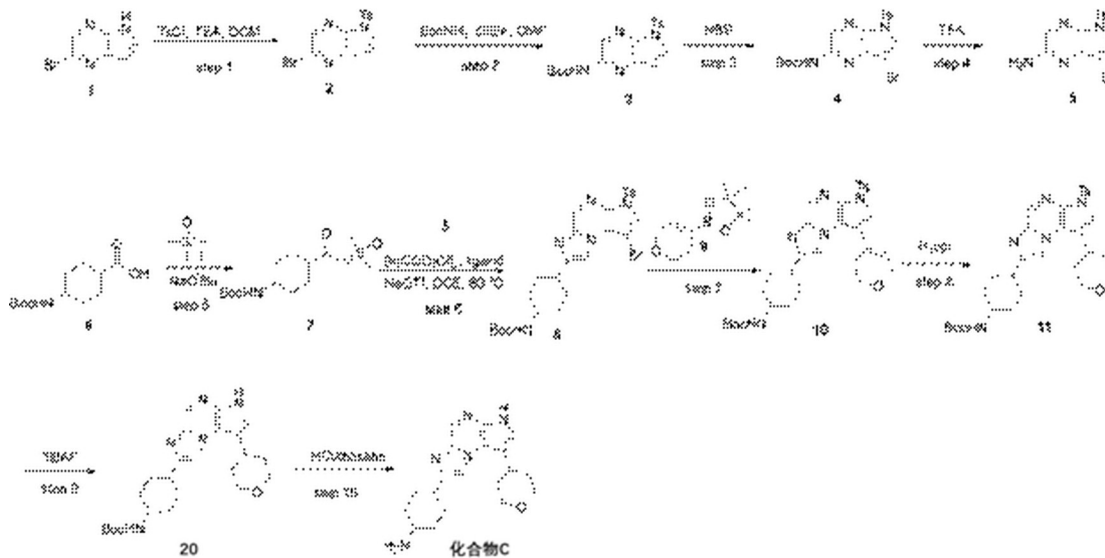
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.06 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)。

20

[0057]

実施例 3 IRAK4 キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



30

ステップ 1：



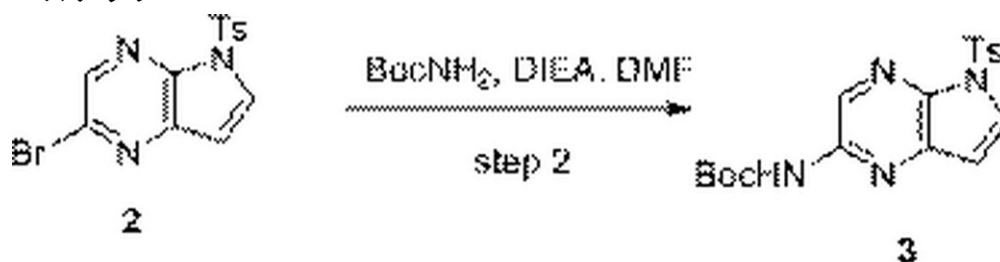
40

250 ml の 1 つ口フラスコに 1 (8.0 g、40.62 mmol)、ジクロロメタン

50

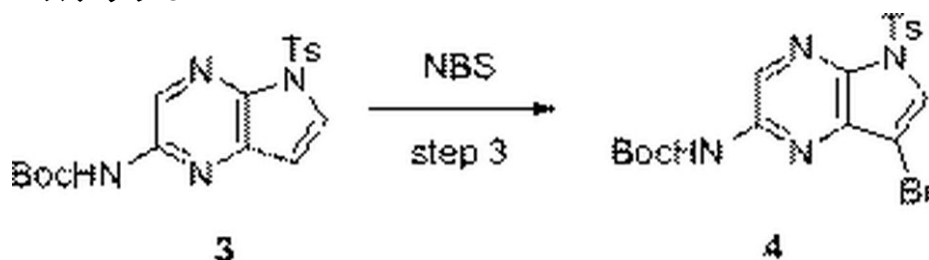
(80 mL)、トリエチルアミン (8.23 g、81.23 mmol) 及び TsCl (9.29 g、48.74 mmol) を加え、室温で3時間攪拌し、水を加えて、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=4：1) にかけて、目的生成物として黄色固体 (8.0 g、収率：56.1%) を得た。LC-MS:352 [M+H]⁺。

ステップ2：



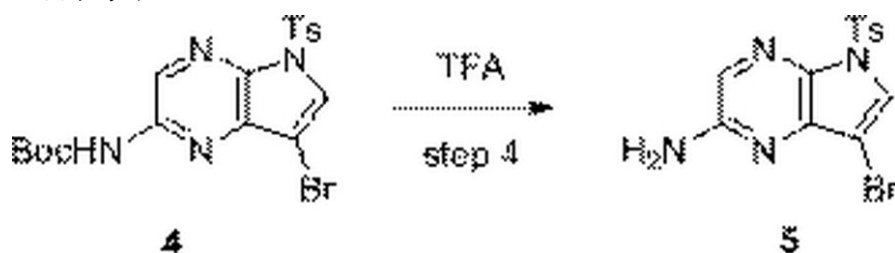
100 mLの1つ口丸底フラスコに2 (8.0 g、22.79 mmol)、*t*-ブチルカルバメー (3.20 g、27.35 mmol)、DIEA (5.88 g、45.58 mmol) 及び DMF (40.0 mL) を加え、100℃で18 h 反応させた。水を加えた後、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、有機相を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、粗品として黄色固体 (9.0 g) を得た。LC-MS: 389[M+H]⁺。

ステップ3：



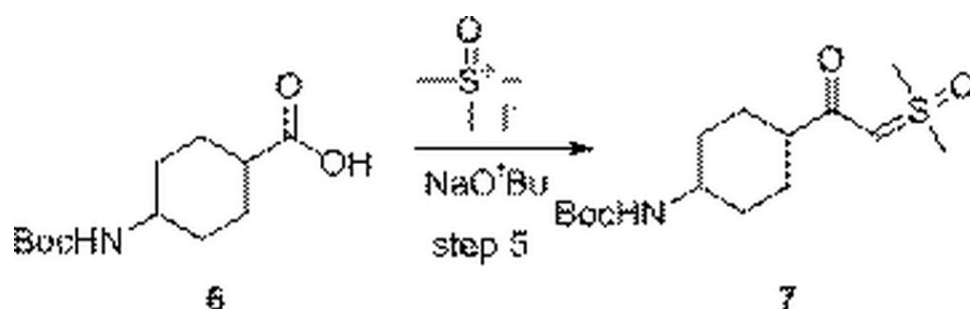
250 mLの1つ口フラスコに3 (9.0 g、23.19 mmol)、アセトニトリル (90 mL) 及び NBS (4.95 g、27.83 mmol) を加え、室温で4時間反応させた。水 (50 mL) を加えてクエンチングし、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=8：1) を通して、目的生成物として黄色固体 (4.5 g、収率：41.6%) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺。

ステップ4：



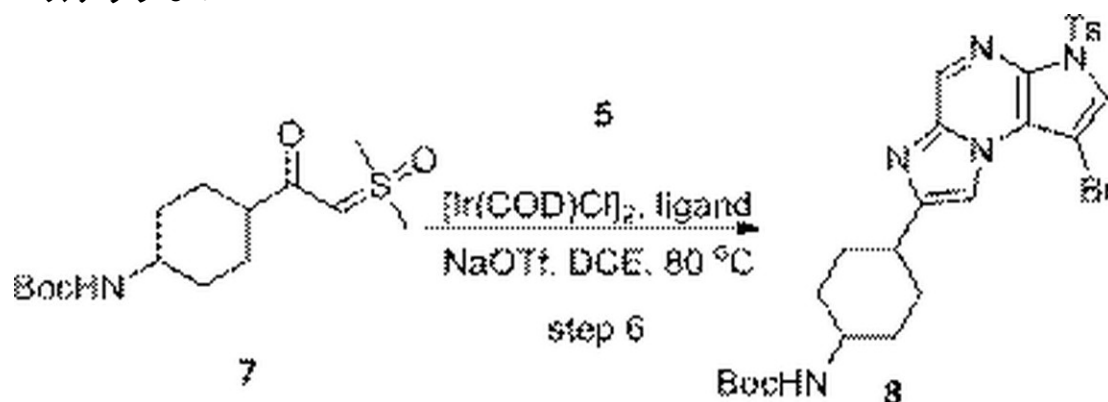
100 mLの1つ口フラスコに4 (4.5 g、9.66 mmol)、ジクロロメタン (45.0 mL) 及び TFA (9 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させてアセトンを加え、吸引ろ過し、固体を乾燥させて、目的生成物として黄色固体 (3.3 g、収率：93.3%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺。

ステップ5：



100 mLの1つ口フラスコにえ6 (5.0 g、20.56 mmol)、HATU (11.72 g、30.85 mmol) 及びテトラヒドロフラ (50 mL) を加、室温で2時間反応させ、混合物1を得た。別の250 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (4.52 g、20.56 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (2.96 g、30.85 mmol) 及びテトラヒドロフラ (30 mL) を加え、室温で3時間反応させ、混合物2を得た。混合物1を混合物2に緩やかに加え、12時間還流した。水を加えて、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL×3) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 6 : 1) を通して、目的生成物として白色固体 (6.50 g、粗品) を得た。LC-MS: 318 [M+H]⁺。

ステップ6：



50 mLの1つ口フラスコに5 (2.65 g、7.25 mmol)、7 (2.76 g、8.70 mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (122 mg、0.181 mmol)、1,10-フェナントロリン (65 mg、0.363 mmol)、NaOTf (62 mg、0.363 mmol) 及び1,2-ジクロロエタ (30.0 mL) を加え、窒素保護下80 °Cで24時間反応させた。吸引ろ過し、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、カラム (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 8 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (382 mg、収率 : 9.0%) を得た。LC-MS: 588 [M+H]⁺。

ステップ7：

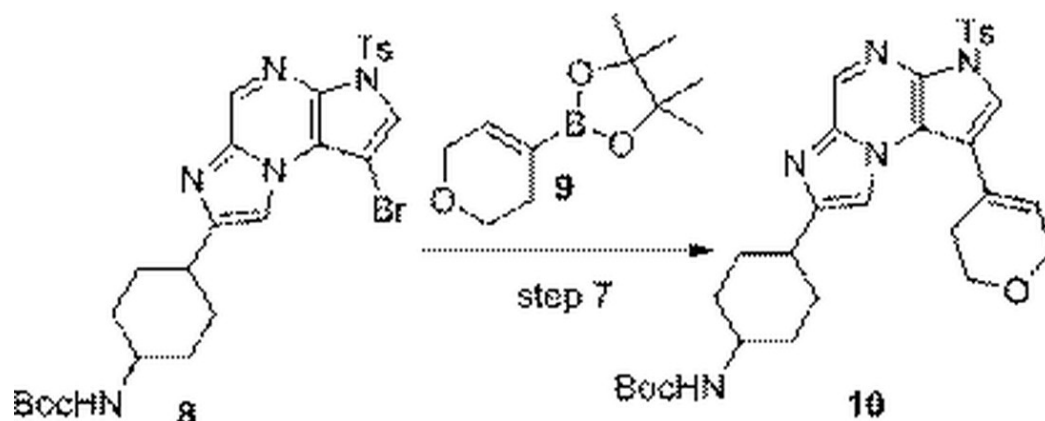
10

20

30

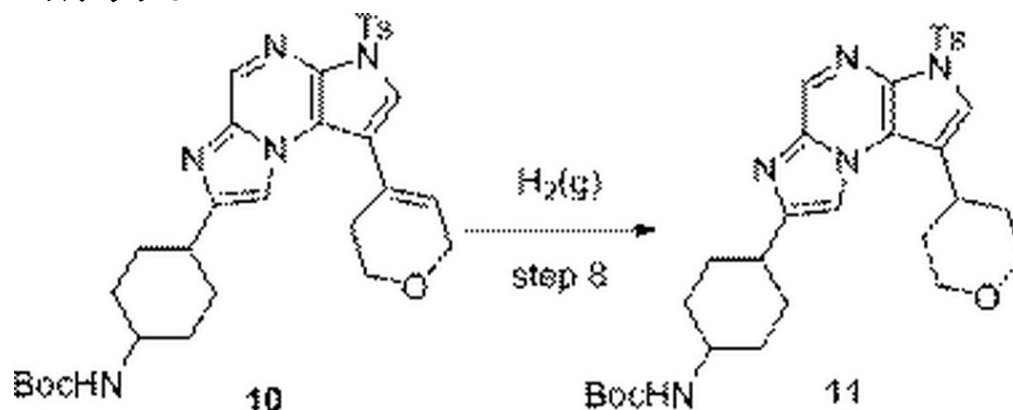
40

50



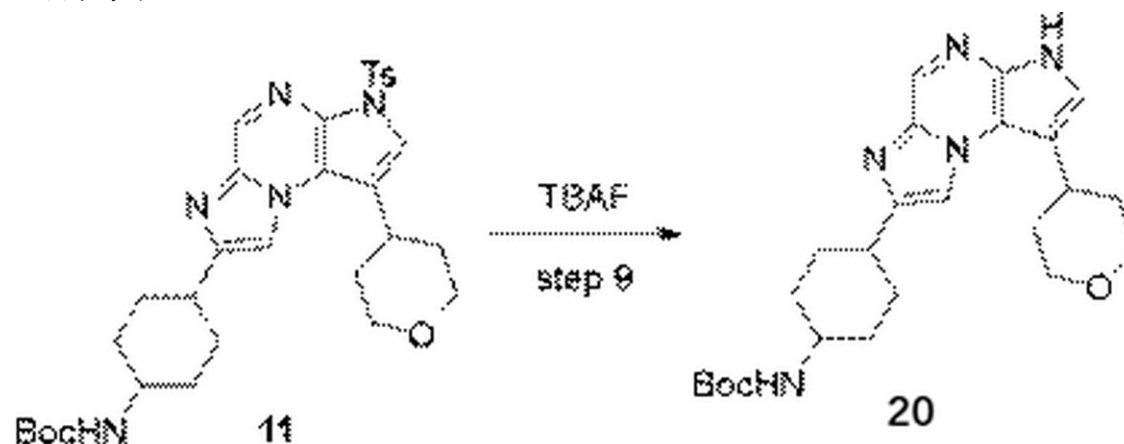
25 mLの1つ口フラスコに8 (382 mg、0.65 mmol)、9 (205 mg、0.98 mmol)、ジオキサン (4 mL)、水 (1 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (26 mg、0.03 mmol) 及び炭酸カリウム (179 mg、1.30 mmol) を加え、窒素保護下80℃で18時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (10 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) を通して、目的生成物として黄色固体 (239 mg、収率：62.2%) を得た。LC-MS:592 [M+H]⁺。

ステップ8：



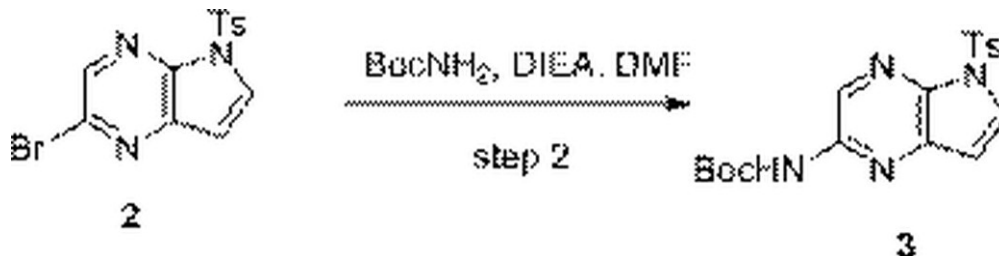
25 mLの1つ口フラスコに10 (239 mg、0.40 mmol)、メタノール (1 mL)、Pd(OH)₂ (24 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間反応させた。吸引ろ過後、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、粗品 (160 mg) を得た。LC-MS:594 [M+H]⁺。

ステップ9：



250 mLの1つ口フラスコに1 (8.0 g、40.62 mmol)、ジクロロメタン (80 mL)、トリエチルアミン (8.23 g、81.23 mmol) 及び TsCl (9.29 g、48.74 mmol) を加え、室温で3時間攪拌し、水を加えて、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1) にかけて、目的生成物として黄色固体 (8.0 g、収率：56.1%) を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺。

ステップ2：

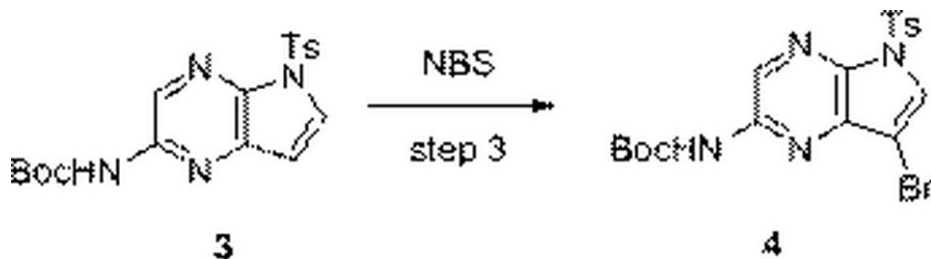


10

100 mLの1つ口丸底フラスコに2 (8.0 g、22.79 mmol)、*t*-ブチルカルバメー (3.20 g、27.35 mmol)、DIEA (5.88 g、45.58 mmol) 及び DMF (40.0 mL) を加え、100°Cで18 h 反応させた。水を加えた後、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、有機相を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、粗品として黄色固体 (9.0 g) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺。

20

ステップ3：



30

250 mLの1つ口フラスコに3 (9.0 g、23.19 mmol)、アセトニトリル (90 mL) 及び NBS (4.95 g、27.83 mmol) を加え、室温で4時間反応させた。水 (50 mL) を加えてクエンチングし、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル = 8 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (4.5 g、収率：41.6%) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺。

ステップ4：

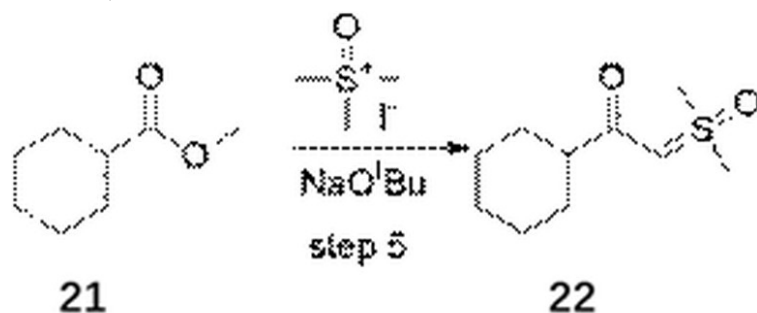


40

100 mLの1つ口フラスコに4 (4.5 g、9.66 mmol)、ジクロロメタン (45.0 mL) 及び TFA (9 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させてアセトンを加え、吸引ろ過し、固体を乾燥させて、目的生成物として黄色固体 (3.3 g、収率：93.3%) を得た。LC-MS: 367 [M+H]⁺。

50

ステップ 5 :

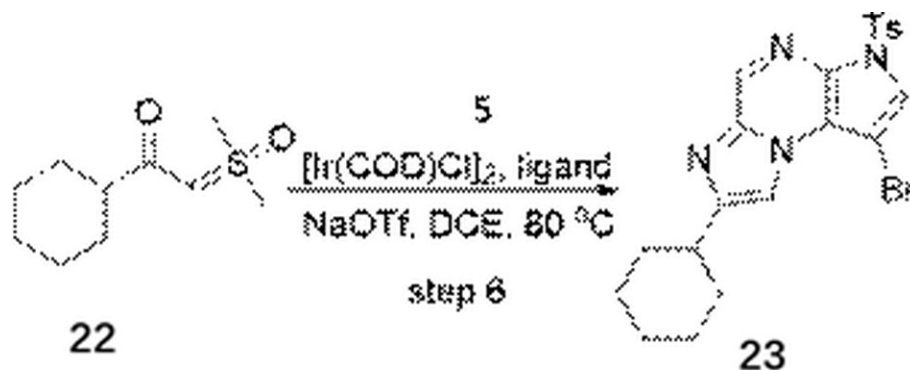


10

250 mL の 1 つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (23.22 g、105.56 mmol)、THF (150 mL) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (10.65 mmol、110.85 mmol) を加え、2 時間還流した後、室温に冷却し、21 (5.0 g、35.19 mmol) を加え、室温で 18 時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、酢酸エチルを再結晶して、目的生成物として白色固体 (6.0 g、収率：84.4%) を得た。LC-MS: 203 [M+H]⁺。

ステップ 6 :

20



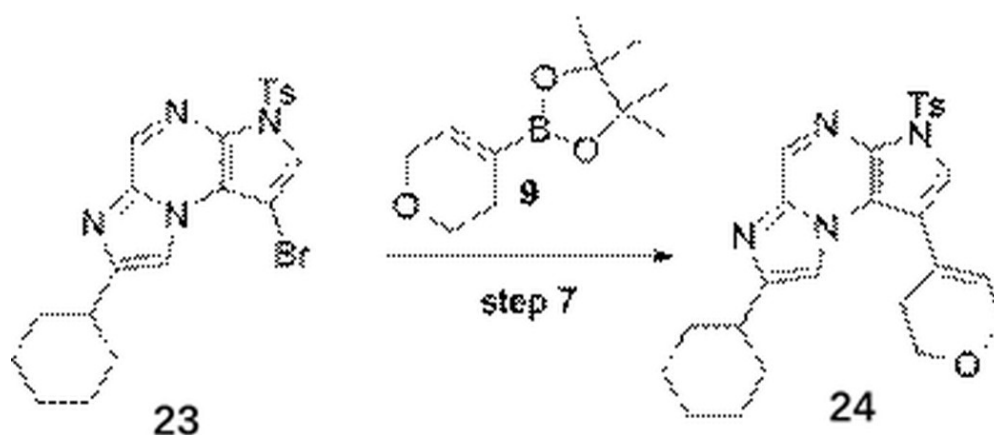
30

25 mL の 1 つ口フラスコに 5 (483 mg、1.32 mmol)、22 (400 mg、1.98 mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (22 mg、0.033 mmol)、1,10-フェナントリン (12 mg、0.066 mmol)、NaOTf (11 mg、0.066 mmol) 及び 1,2-ジクロロエタ (5 mL) を加、窒素保護下 80 °C で 24 時間反応させた。吸引ろ過し、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、カラム (ジクロロメタン：酢酸エチル = 10 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (135 mg、収率：21.7%) を得た。LC-MS: 473 [M+H]⁺。

ステップ 7 :

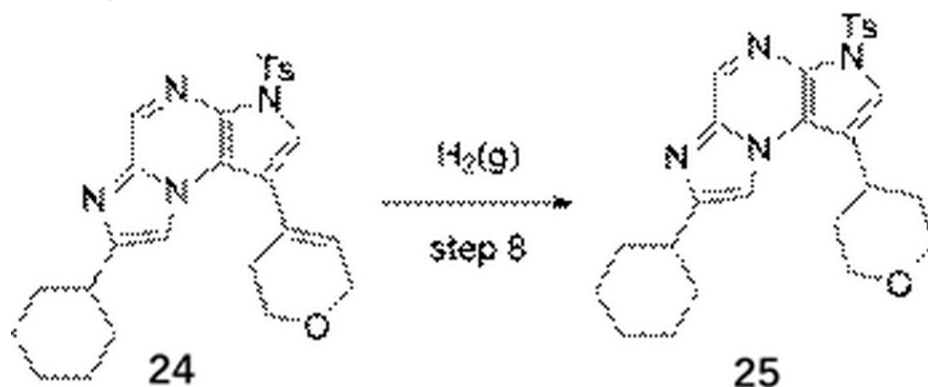
40

50



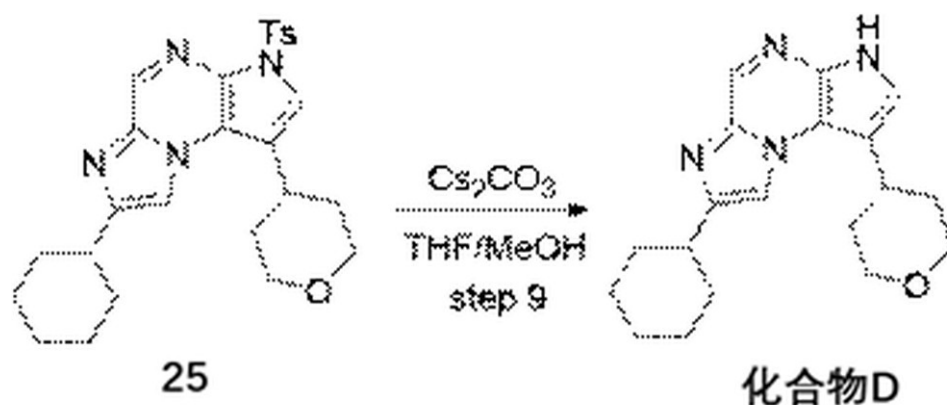
25 mLの1つ口フラスコに23 (135 mg、0.29 mmol)、9 (90 mg、0.43 mmol)、ジオキサン (4 mL)、水 (1 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (12 mg、0.01 mmol) 及び炭酸カリウム (80 mg、0.58 mmol) を加、窒素保護下80℃で18時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (10 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) を通して、目的生成物として黄色固体 (70 mg、収率：50.7%) を得た。LC-MS:477 [M+H]⁺。

ステップ8：



25 mLの1つ口フラスコに24 (70 mg、0.15 mmol)、メタノール (1 mL)、Pd(OH)₂ (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間反応させた。吸引ろ過し後、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (55 mg、収率：76.7%) を得た。LC-MS:479 [M+H]⁺。

ステップ9：



25 mLの1つ口フラスコに25 (70 mg、0.12 mmol)、THF/MeOH (1.0 mL) 及び炭酸セシウム (78 mg、0.24 mmol) を加え、還流反応を12時間した後、濃縮させて、ジクロロメタンと食塩水を加え、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、目的生成物化合物Dとして白色固体 (10 mg、25.7% yield) を調製した。LC-MS:325.0 [M+H]⁺。

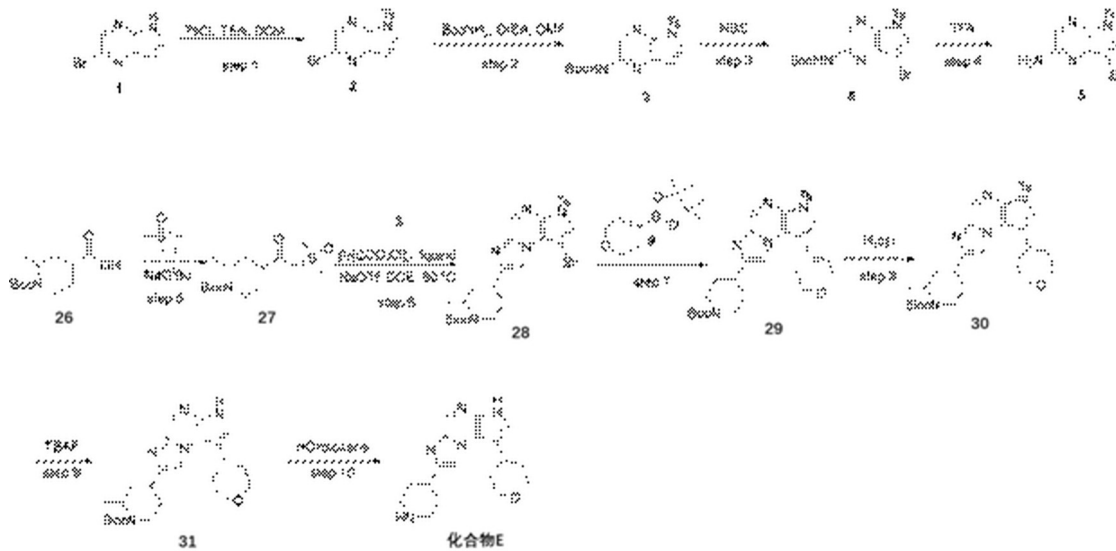
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.37 (ddd, J = 11.7, 8.2, 3.5 Hz, 2H), 2.81 (ddd, J = 11.6, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.40 (dt, J = 12.5, 4.7 Hz, 2H), 1.28 (dt, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H)。

10

[0059]

実施例5 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



20

ステップ1：



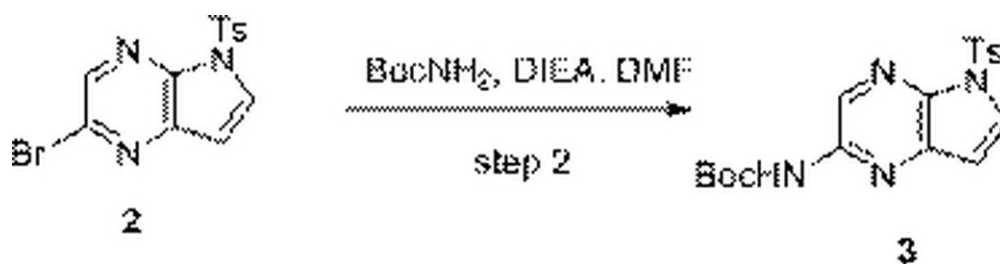
30

250 mLの1つ口フラスコに1 (8.0 g、40.62 mmol)、ジクロロメタン (80 mL)、トリエチルアミン (8.23 g、81.23 mmol) 及びTsCl (9.29 g、48.74 mmol) を加え、室温で3時間攪拌し、水を加えて、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1) にかけて、目的生成物として黄色固体 (8.0 g、収率：56.1%) を得た。LC-MS:352 [M+H]⁺。

40

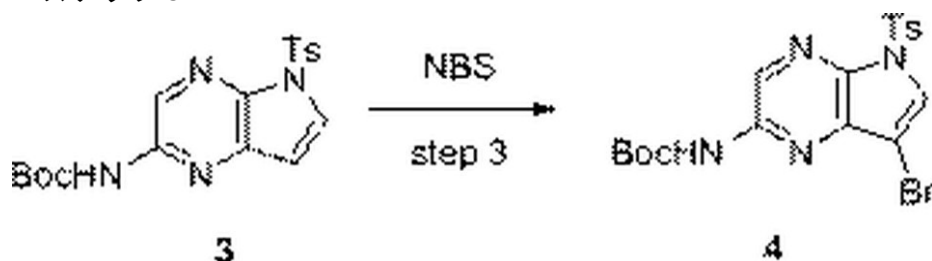
ステップ2：

50



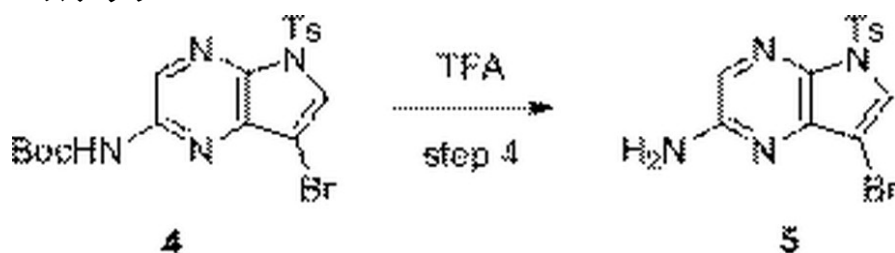
100 mLの1つ口丸底フラスコに2 (8.0 g、22.79 mmol)、*t*-ブチルカルバメー (3.20 g、27.35 mmol)、DIEA (5.88 g、45.58 mmol) 及びDMF (40.0 mL) を加え、100℃で18 h 反応させた。水を加えた後、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、有機相を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、粗品として黄色固体 (9.0 g) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺。

ステップ3:



250 mLの1つ口フラスコに3 (9.0 g、23.19 mmol)、アセトニトリル (90 mL) 及びNBS (4.95 g、27.83 mmol) を加え、室温で4時間反応させた。水 (50 mL) を加えてクエンチングし、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 8 : 1) を通して、目的生成物として黄色固体 (4.5 g、収率: 41.6%) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺。

ステップ4:



100 mLの1つ口フラスコに4 (4.5 g、9.66 mmol)、ジクロロメタン (45.0 mL) 及びTFA (9 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させてアセトンを加え、吸引ろ過し、固体を乾燥させて、目的生成物として黄色固体 (3.3 g、収率: 93.3%) を得た。LC-MS: 367 [M+H]⁺。

ステップ5:

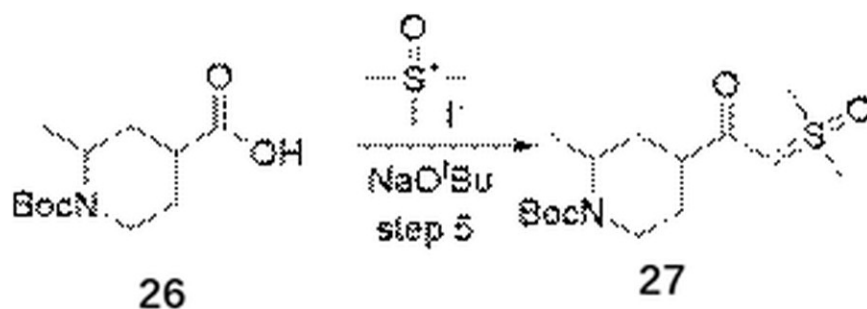
10

20

30

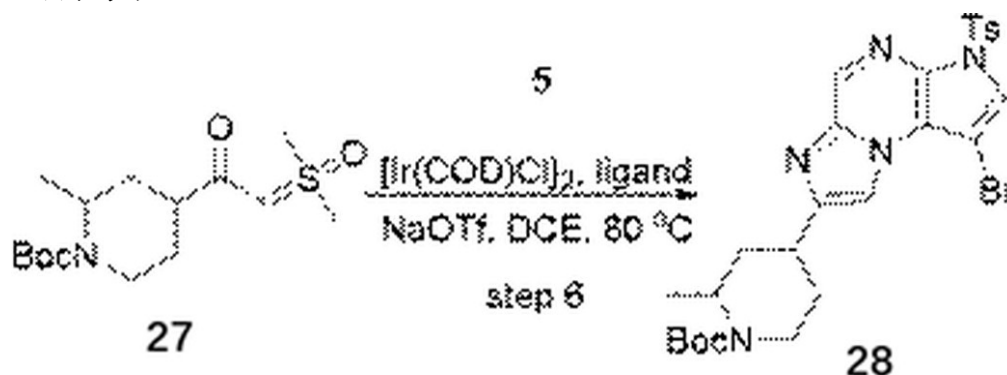
40

50



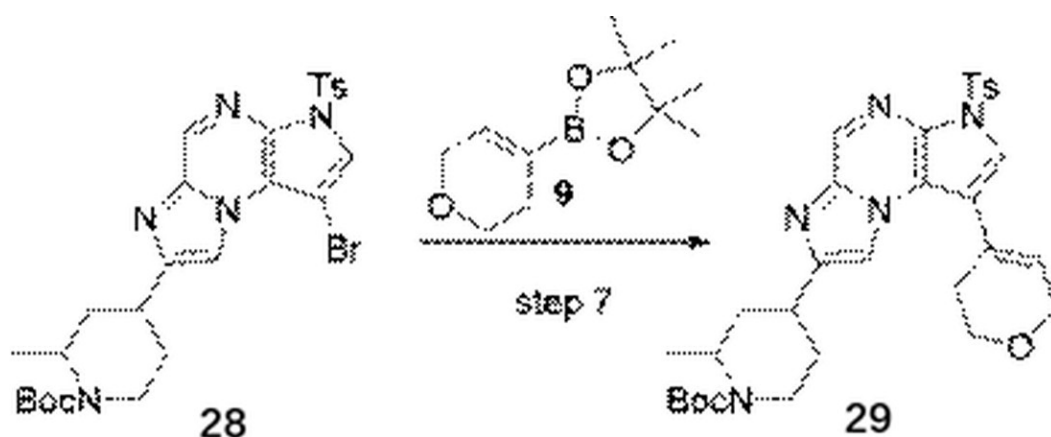
100 mLの1つ口フラスコに26 (1.00 g、4.12 mmol)、HATU (4.70 g、12.4 mmol) 及びテトラヒドロフラ (10 mL) を加え、室温で2時間反応させ、混合物1を得た。別の250 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (1.82 g、8.24 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (791 mg、8.24 mmol) 及びテトラヒドロフラ (10 mL) を加え、室温で3時間反応させ、混合物2を得た。混合物1を混合物2に緩やかに加え、12時間還流した。水を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL × 3) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として白色固体 (1.05 g、粗品) を得た。LC-MS: 318 [M+H]⁺。

ステップ6:



50 mLの1つ口フラスコに27 (1.00 g、3.15 mmol)、5 (578 mg、1.58 mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (50.4 mg、0.075 mmol)、1,10-フェナントロリン (42.6 mg、0.237 mmol)、NaOTf (455 mg、4.74 mmol) 及び1,2-ジクロロエタ (25 mL) を加え、窒素保護下80 °Cで24時間反応させた。吸引ろ過し、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、カラム (ジクロロメタン: 酢酸エチル = 10:1) を通して、目的生成物として黄色固体 (120 mg、収率: 12.9%) を得た。LC-MS: 588 [M+H]⁺。

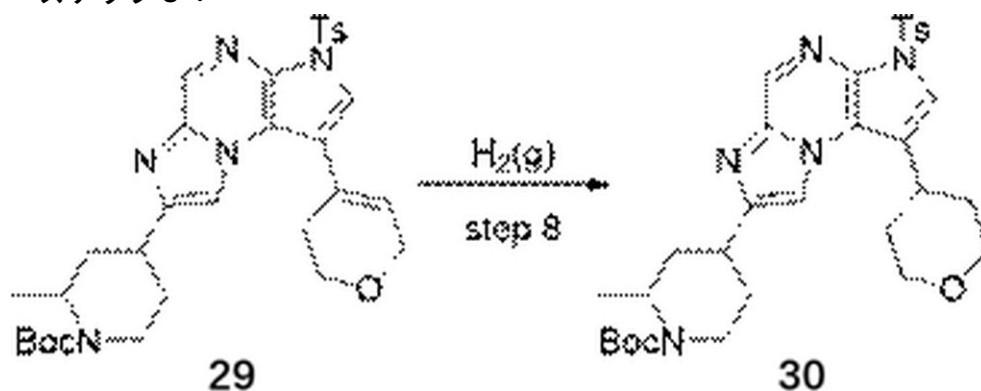
ステップ7:



25 mLの1つ口フラスコに28 (120 mg、0.204 mmol)、9 (51.5 mg、0.245 mmol)、ジオキサン (5 mL)、水 (1 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (4.45 mg、0.00612 mmol) 及び炭酸カリウム (84.5 mg、0.612 mmol) を加え、窒素保護下80℃で18時間反応させた。水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (10 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) を通して、目的生成物として黄色固体 (90 mg、収率：74.5%) を得た。LC-MS:592 [M

+H]⁺。

ステップ8：



25 mLの1つ口フラスコに29 (90.0 mg、0.152 mmol)、メタノール (5 mL)、Pd(OH)₂ (20 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間反応させた。吸引ろ過後、ろ液から回転蒸発により媒体を除去し、粗品 (57 mg) を得た。LC-MS:594 [M+H]⁺。

ステップ9：

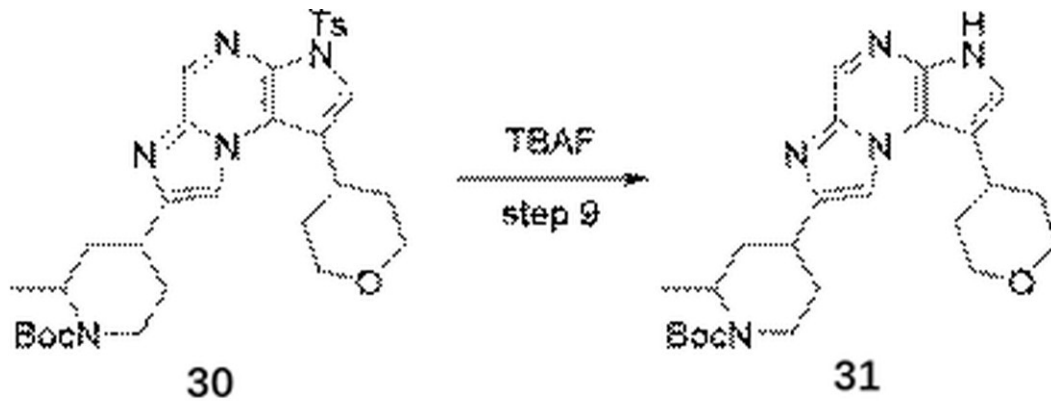
10

20

30

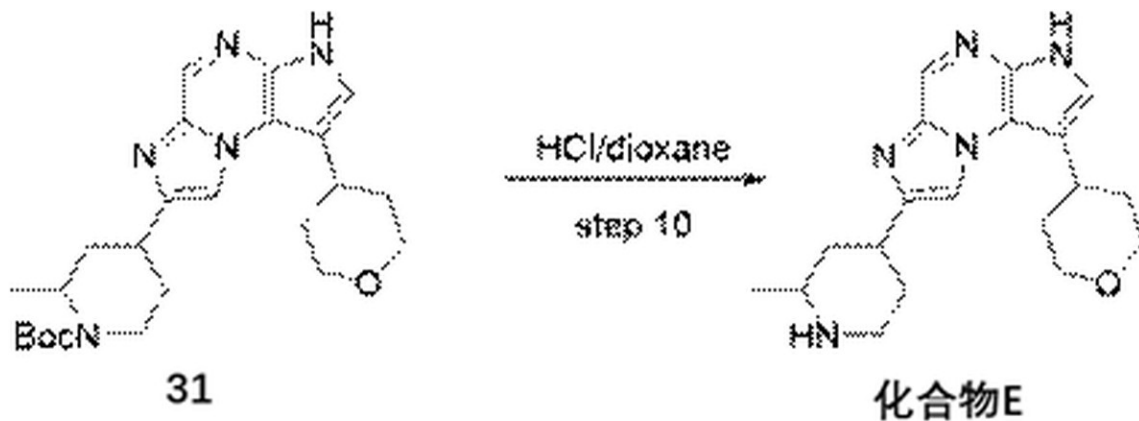
40

50



10

25 mlの1つ口フラスコに30 (57 mg、0.0961 mmol)、及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラ溶液 (1 M、4 mL) を加え、60 °Cで12時間反応後、濃縮させて、ジクロロメタンと食塩水を加え、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、粗品 (100 mg、粗品) を得た。LC-MS:440 [M+H]⁺。
ステップ10:



20

25 mlの1つ口フラスコに31 (100 mg、0.228 mmol) 及び塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を加え、室温で2時間反応後、濃縮させて、目的生成物化合物Eとして白色固体を調製し、キラルHPLCにより目的生成物E-1とE-2を分離し、ここで、カラムをDAICEL CHRAL IC (250 mm×30 mm、10 μm)、作動時間を20 min、移動相を20% EtOH/80% n-ヘキサン (0.2% DEA含有)、流速を18 mL/minとし、キラルHPLCスペクトを図2及び図4、¹H NMRスペクトを図1及び図3に示し、生成物E-1及びE-2の収率はそれぞれ3 mgであり、収率: 7.77%; 5 mg、収率: 12.9%であった。

30

化合物E-1: LC-MS:340 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (

40

s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 10.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.20 (t, J = 14.5 Hz, 3H), 2.02 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.86 (ddd, J = 16.8, 11.7, 3.8 Hz, 4H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

化合物E-2: LC-MS:340 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.05 (s,

1H), 7.25 (s, 1H), 4.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.7, 10.0 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 11.5, 9.3, 5.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1

50

【 0 0 6 0 】

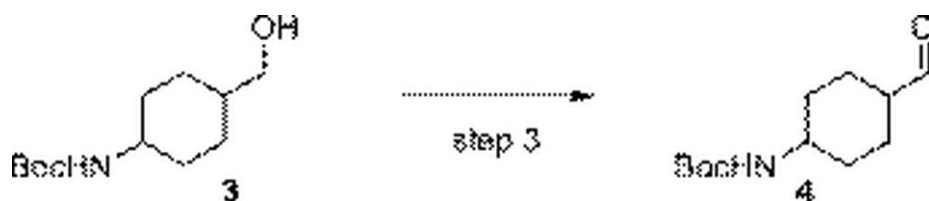
合成経路：



30

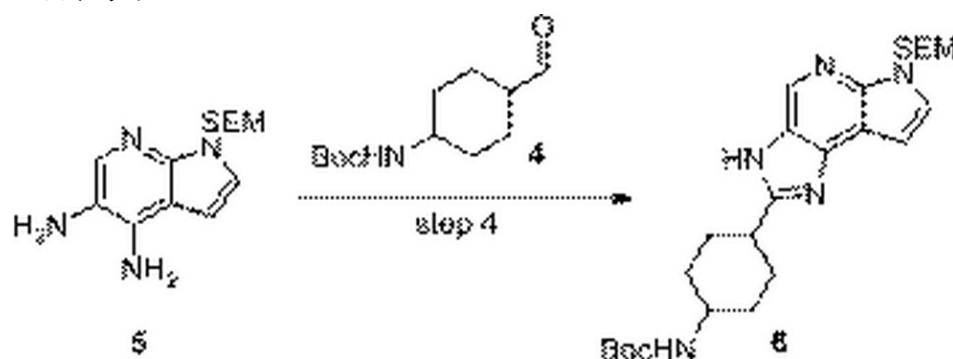
40

50



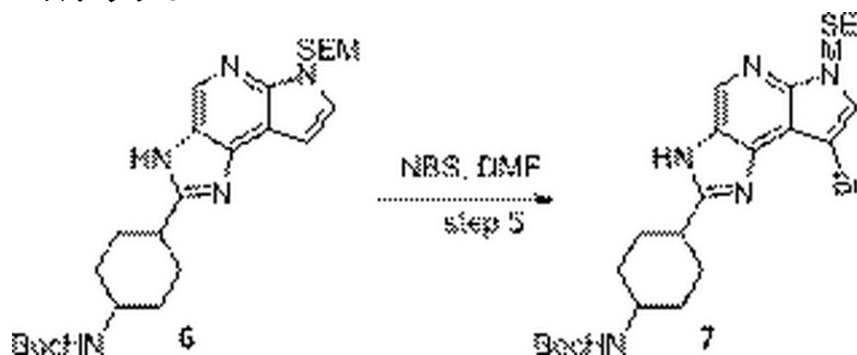
250 mLの3つ口フラスコに、3 (1.94 g、8.47 mmol) をDCM (40 mL) に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、Dess-Martin (3.6 g、8.47 mmol) を加え、室温で1時間反応させた。吸引ろ過して、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチングし、ジクロロメタン (80 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (80 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、目的生成物として黄色油状物 (2.6 g、粗品) を得た。LC-MS:228 [M+H]⁺

ステップ4:



100 mLの1つ口フラスコに、5 (432 mg、1.55 mmol)、4 (352 mg、1.55 mmol) とAcOH (279 mg、4.66 mmol)、メタノール (10 mL) を加え、室温で16時間反応させた。濃縮させて、氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (50 mL×4) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色油状物 (640 mg、粗品) を得た。LC-MS:486 [M+H]⁺

ステップ5:



100 mLの1つ口フラスコに6 (640 mg、1.319 mmol)、NBS (281.8 mg、1.583 mmol) 及びDMF (10 mL) を加え、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色油状物 (979 mg、粗品) を得た。LC-MS:566 [M+H]⁺

ステップ6:

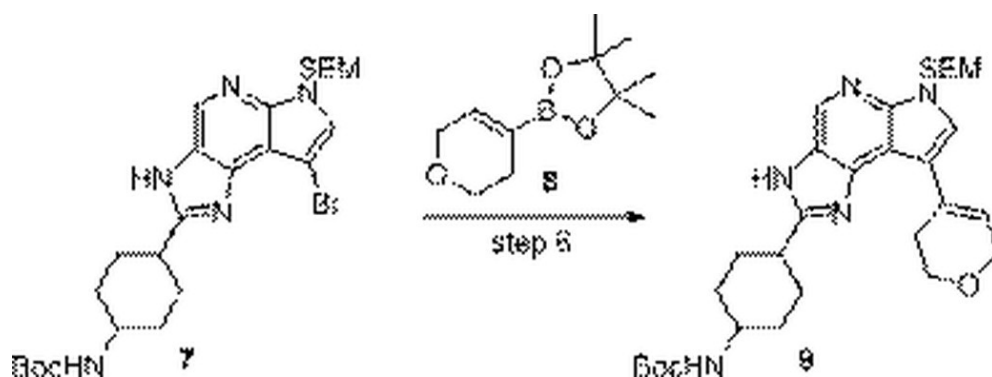
10

20

30

40

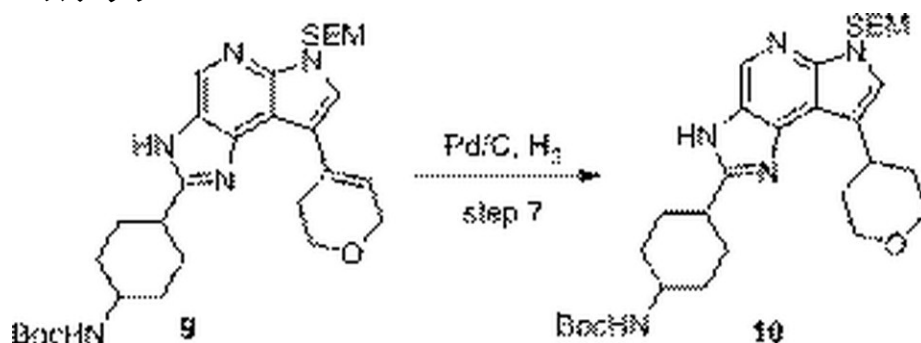
50



10

100 mLの1つ口フラスコに7 (979 mg、1.73 mmol)、8 (546 mg、2.6 mmol)、Pd₂(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (71 mg、0.0866 mmol)、K₂CO₃ (717 g、5.2 mmol)、ジオキサン (20 mL)、及びH₂O (4 mL)を加え、窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=20：1)にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物 (466 mg、収率：47.3%)を得た。LC-MS:568 [M+H]⁺

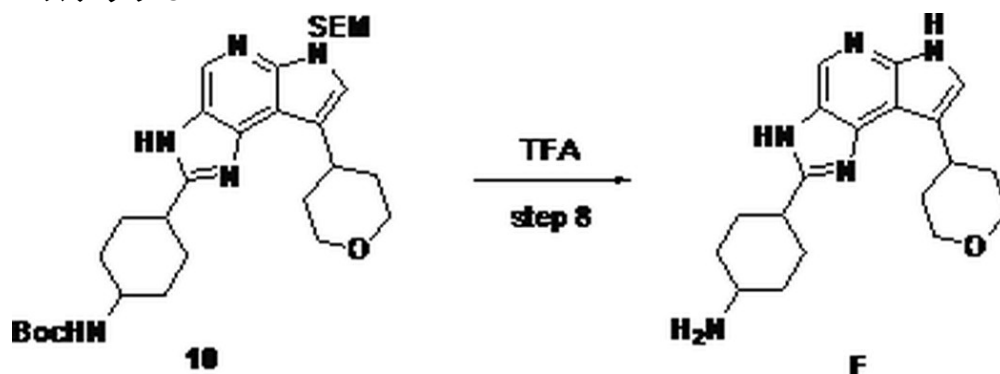
ステップ7：



20

100 mLの1つ口フラスコに9 (466 mg、0.821 mmol)、Pd(OH)₂ (210 mg)、及びTHF (10 mL)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で16時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、目的生成物として黄色油状物 (325 mg、収率：69.5%)を得た。LC-MS:570 [M+H]⁺

ステップ8：



40

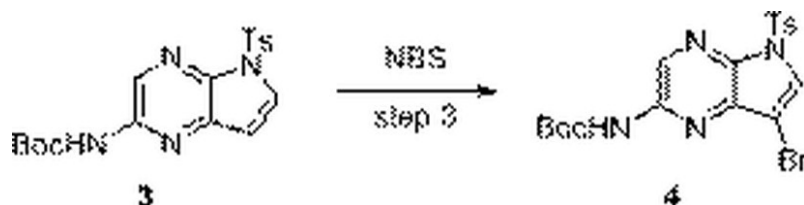
100 mLの1つ口フラスコに10 (325 mg、0.571 mmol)、TFA (2.6 mL)、及びDCM (8 mL)を加え、室温で16時間反応させた。濃縮させて、黄色油状物粗品 (300 mg)を得て、次に、NH₃H₂O (1 mL)及びジオキサン (5 mL)を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、キラル分取Chiral-HPLC (column:DAICEL CHRAL OD (250 mm×30 mm、10

50

500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=15：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率：51.2%) を得た。LC-MS:389 [M+H]⁺

10

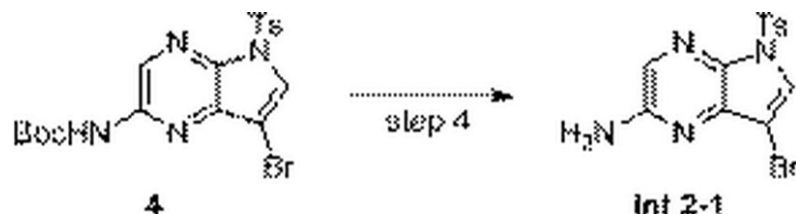
ステップ3：



500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

20

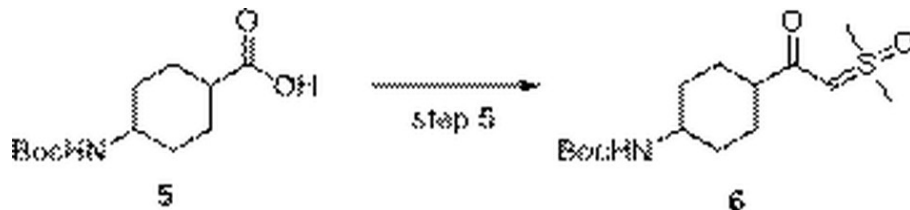
ステップ4：



30

500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率：80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5：



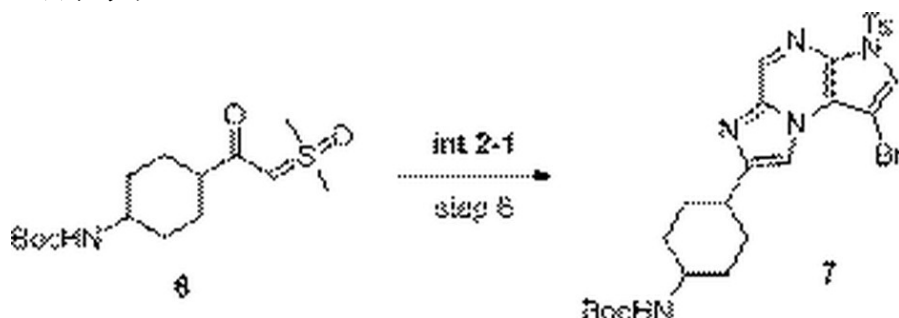
40

250 mLの1つ口フラスコに5 (5.00 g、20.5 mmol)、HATU (7.81 g、20.5 mmol)、トリエチルアミン (7.28 g、71.9 mmol) 及びTHF (60 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (13.5 g、61.6 mmol)、カリウムターボトキシド (7.26 g、64.7 mmol)、及びTHF (60

50

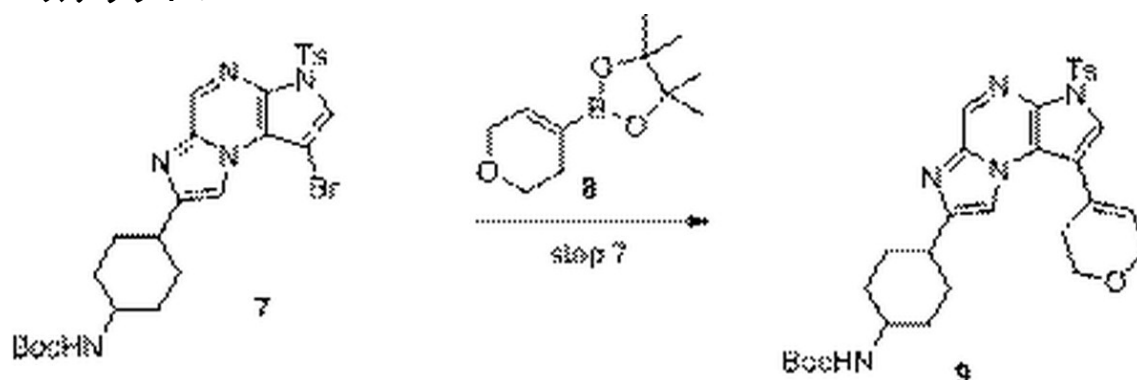
mL)を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ろ過して目的生成物として白色固体6.50g(粗品)を得た。LC-MS:318 [M+H]⁺

ステップ6:



100mLの1つ口フラスコに6(2.76g、8.72mmol)、int 2-1(800mg、2.18mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体(439mg、0.654mmol)、o-フェナントリン(615mg、2.83mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム(697mg、4.05mmol)、及びジクロロエタン(20mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)によって精製し、目的生成物として黄色固体(630mg、収率:52.5%)を得た。LC-MS:588 [M+H]⁺

ステップ7:



100mLの1つ口フラスコに7(630mg、1.07mmol)、8(338mg、1.60mmol)、Pd2(dppf)Cl2·CH2Cl2(44mg、0.0536mmol)、K2CO3(444mg、3.22mmol)、ジオキサン(10mL)及びH2O(2mL)を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出して、飽和食塩水(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)によって精製し、目的生成物として黄色固体(289mg、収率:45.0%)を得た。LC-MS:592 [M+H]⁺

ステップ8:

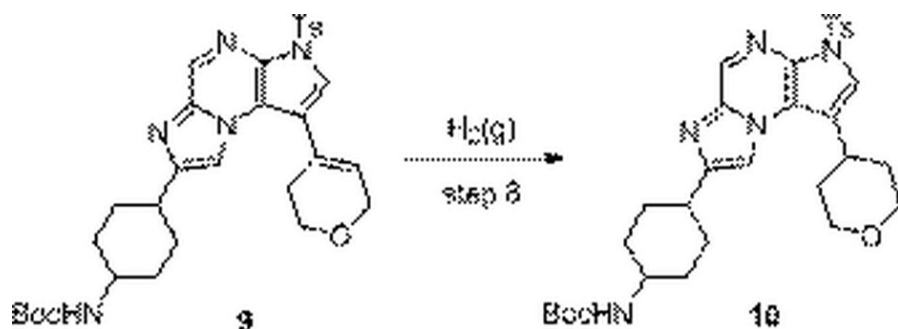
10

20

30

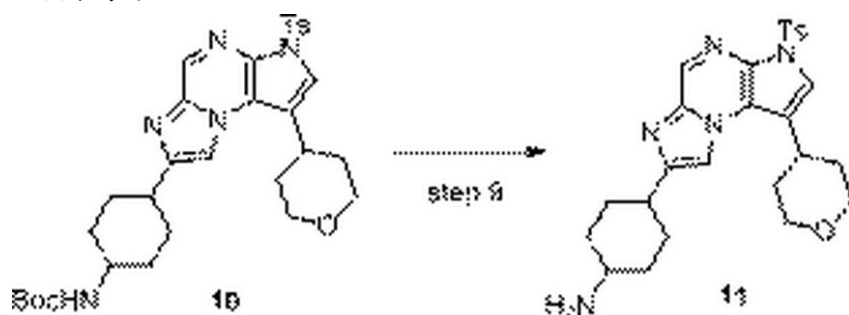
40

50



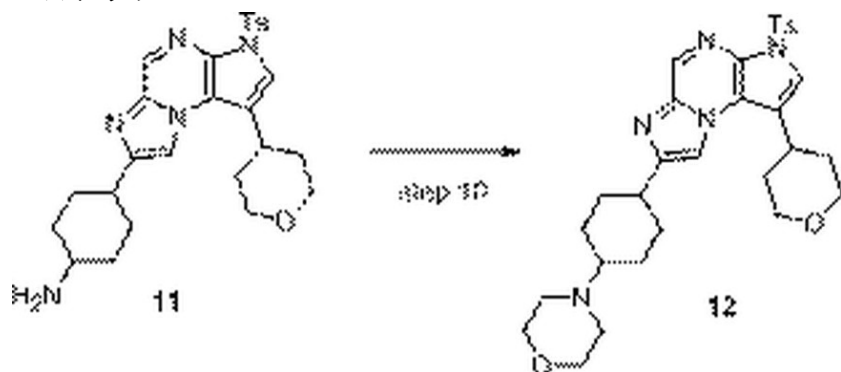
100 mLの1つ口フラスコに9 (289 mg、0.489 mmol)、Pd(OH)₂ (115 mg、0.0981 mmol)、及びTHF (10 mL)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (200 mg、収率：69.2%)を得た。LC-MS:594 [M+H]⁺

ステップ9：



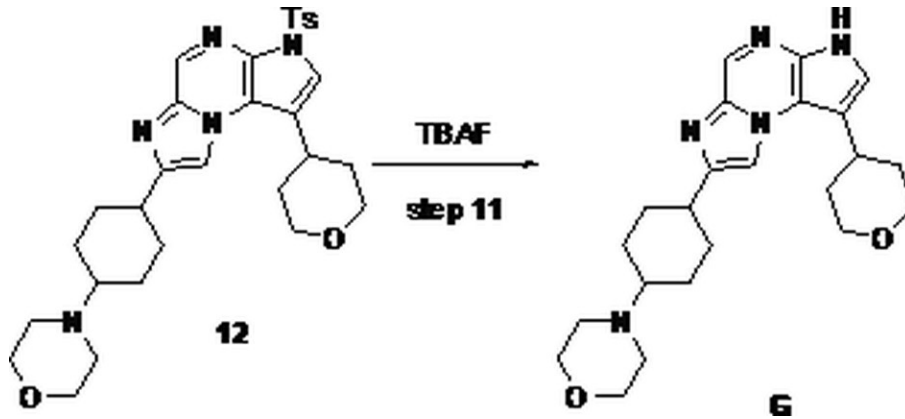
100 mLの1つ口フラスコに10 (200 mg、0.337 mmol)、TFA (1.5 mL)、及びDCM (8 mL)を加え、室温で5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でpH=9に調整し、ジクロロメタン (20 mL×3)で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、TLC (ジクロロメタン：メタノール=15：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (119 mg、収率：71.6%)を得た。LC-MS:494 [M+H]⁺

ステップ10：



100 mLの1つ口フラスコに11 (82 mg、0.165 mmol)、2,2'-ジブロモジエチルエーテル (58 mg、0.248 mmol)、K₂CO₃ (68.7 mg、0.497 mmol)及びアセトニトリル (5 mL)を加え、60℃で12時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (ジクロロメタン：メタノール=15：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (36 mg、収率：38.7%)を得た。LC-MS:564 [M+H]⁺

ステップ 11 :



10

100 mL の 1 つ口フラスコに 12 (36 mg、0.0638 mmol)、TBAF (1.0 mL) を加え、70 °C で 16 時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (5.0 mg、収率: 19.2%) を製造した。LC-MS: 410 [M+H]⁺

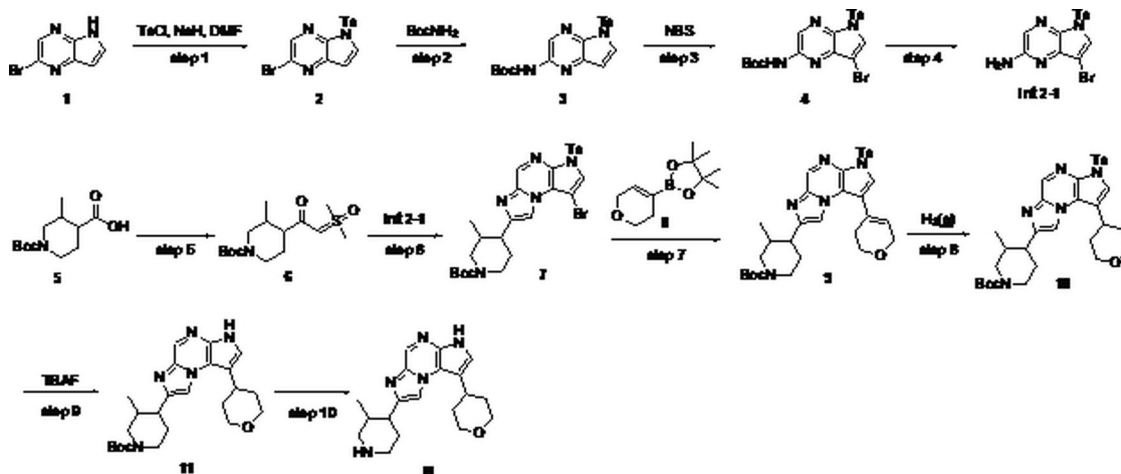
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.64 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 5H), 2.44 (s, 1H), 2.14 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 1H), 1.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 1H).

20

[0062]

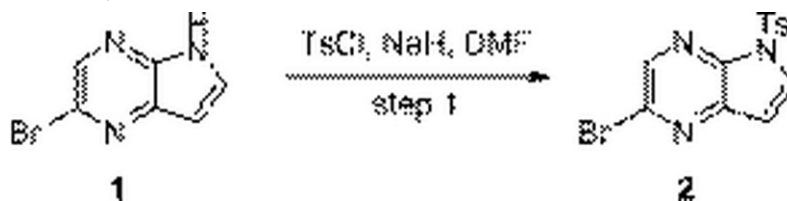
実施例 8 IRAK4 キナーゼ阻害剤の調製

合成経路:



30

ステップ 1 :



40

500 mL の 3 つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) を DMF (1000 mL) に溶解させ、氷浴で 0 °C に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え

50

、室温で16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) 黄色固体得た。LC-MS: 352[M+H]⁺

ステップ 2 :



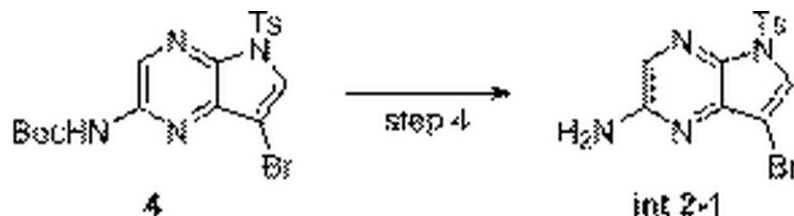
500 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル=15:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ 3 :



500 mL の 1 つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) を DMF (100 mL) に溶解させ、0℃で NBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 15.0 g (粗品) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺

ステップ 4 :



500 mL の 1 つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和 Na₂CO₃ 溶液で PH=9 に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS: 367 [M+H]⁺

ステップ 5 :

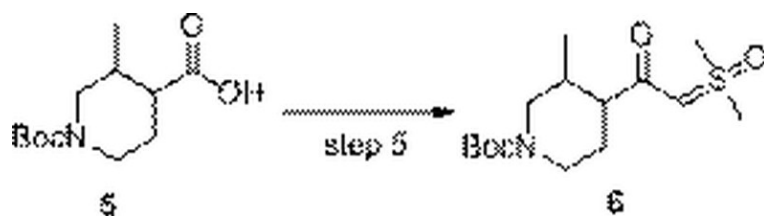
10

20

30

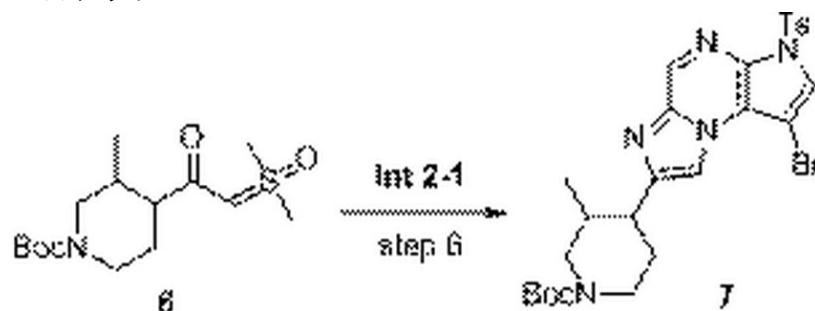
40

50



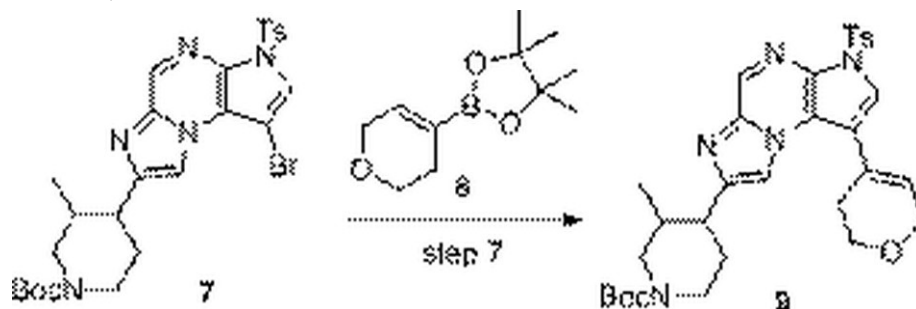
100 mLの1つ口フラスコに5 (1.028 g、4.22 mmol)、HATU (1.60 g、4.22 mmol)、トリエチルアミン (1.50 g、14.7 mmol) 及び THF (20 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に500 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (2.78 g、12.6 mmol)、カリウムターボキシド (1.50 g、13.3 mmol)、及び THF (20 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間撹拌して、吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、ジクロロメタン (60 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (1.2 g、収率：92.3%) を得た。LC-MS: 318 [M+H]⁺

ステップ6:



100 mLの1つ口フラスコに6 (1.2 g、5.44 mmol)、int 2-1 (500 mg、1.360 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (274 mg、0.408 mmol)、o-フェナントリン (384 mg、1.77 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (435 mg、2.53 mmol)、及びジクロロエタン (20 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1:1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (184 mg、収率：8.3%) を得た。LC-MS: 588 [M+H]⁺

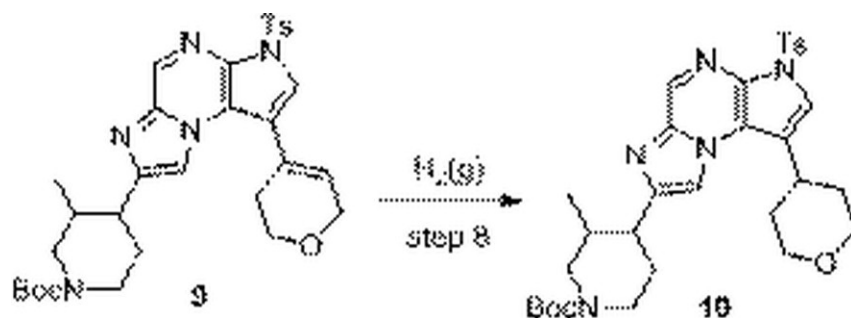
ステップ7:



100 mLの1つ口フラスコに7 (184 mg、0.312 mmol)、8 (98.5 mg、0.468 mmol)、Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12.8 mg、0.0156 mmol)、K₂CO₃ (129.4 mg、0.937 mmol)、ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (2 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間

反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン（20 mL × 3）で抽出して、飽和食塩水（20 mL × 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）を通して、目的生成物として黄色油状物（64 mg、収率：34.5%）を得た。LC-MS:592 [M+H]⁺

ステップ 8：

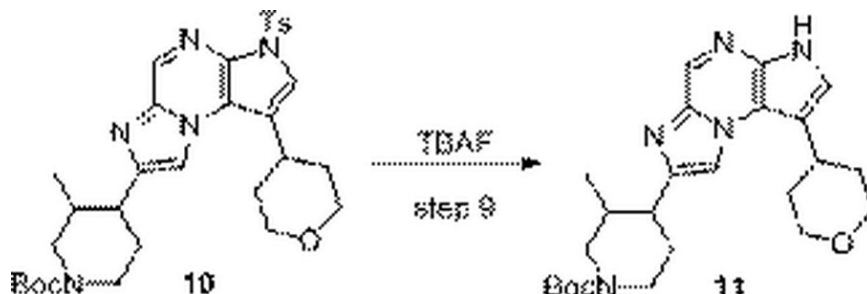


10

100 mLの1つ口フラスコに9（60 mg、0.101 mmol）、Pd(OH)₂（30 mg、0.253 mmol）、及びTHF（10 mL）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）によって精製し、目的生成物として黄色油状物（55 mg、収率：85.9%）を得た。LC-MS:594 [M+H]⁺

20

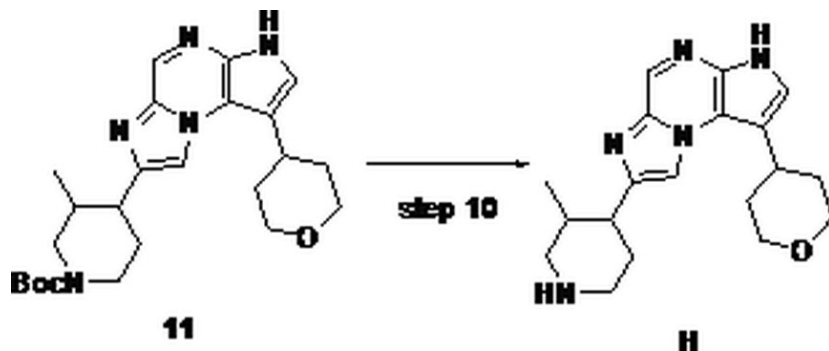
ステップ 9：



30

100 mLの1つ口フラスコに10（55 mg、0.0927 mmol）、TBAF（2.0 mL）を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、目的生成物として黄色油状物（30 mg、収率：75.0%）を得た。LC-MS:440 [M+H]⁺

ステップ 10：



40

100 mLの1つ口フラスコに11（30 mg、0.0682 mmol）、TFA（1.0 mL）、及びDCM（5 mL）を加え、室温で5時間反応させた。濃縮させて、Pre-HPLCによって目的生成物として白色固体（2 mg、収率：8.6%）を製造した。LC-MS:340 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.10 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 2H), 3.42 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 14.0, 10.6 Hz, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.74

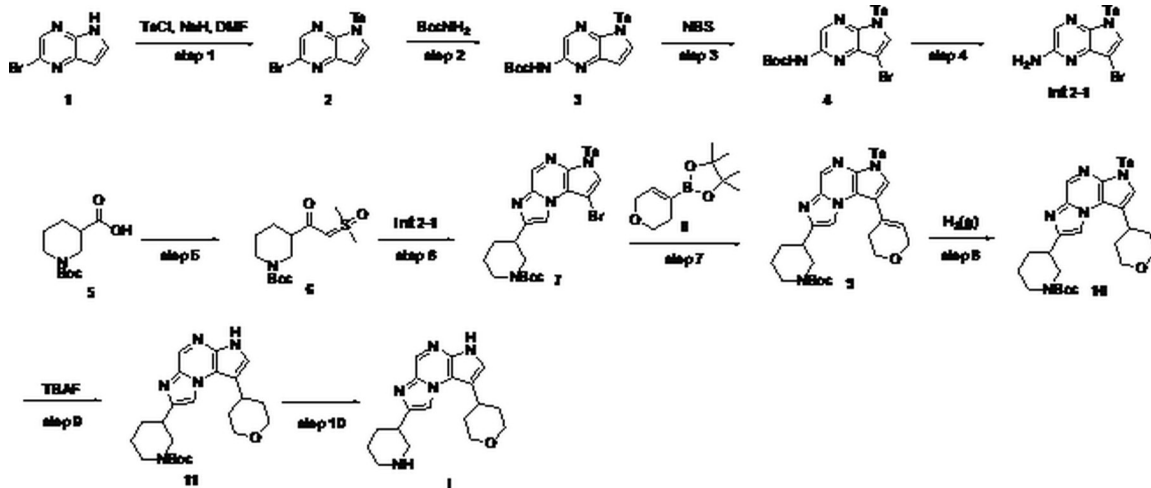
50

- 2.69 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 1.95 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz, 1H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

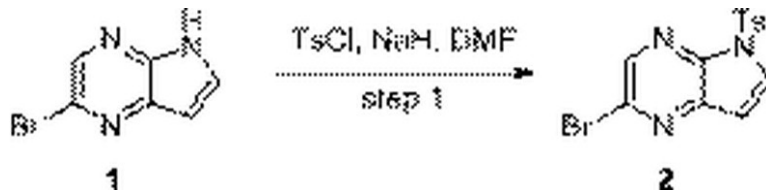
【0063】

実施例9 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



ステップ1：



500 mLの3つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) をDMF (1000 mL) に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352[M+H]⁺

ステップ2：



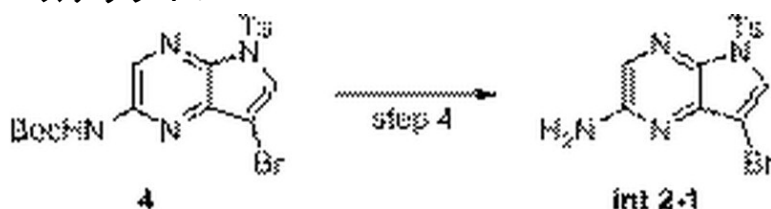
500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=15：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率：51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ3：



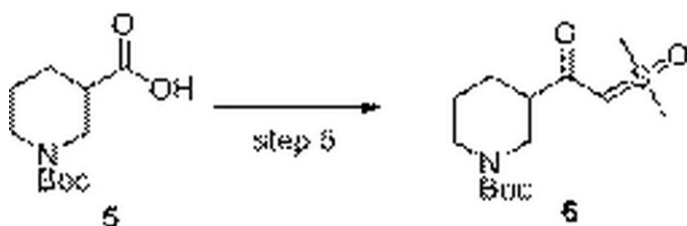
500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

ステップ4:



500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5:



100 mLの1つ口フラスコに5 (3.00 g、13.1 mmol)、HATU (4.97 g、13.1 mmol)、トリエチルアミン (4.63 g、45.8 mmol) 及びTHF (40 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (8.64 g、39.2 mmol)、カリウムセーブトキシド (4.62 g、41.2 mmol)、及びTHF (50 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して、吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、ジクロロメタン (80 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (80 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として白色固体 (3.10 g、収率: 79.4%) を得た。LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6:

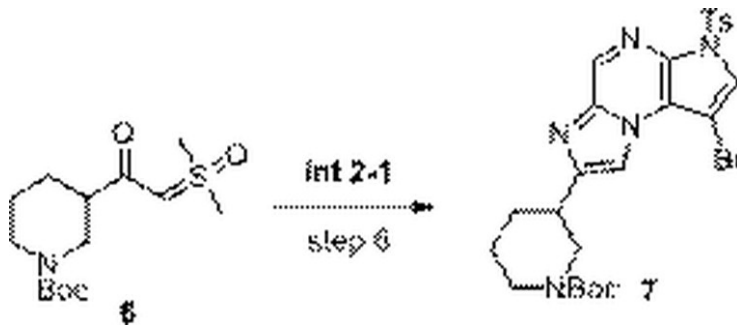
10

20

30

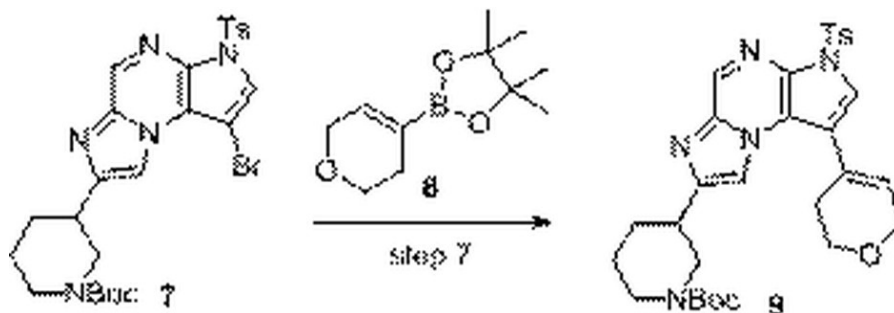
40

50



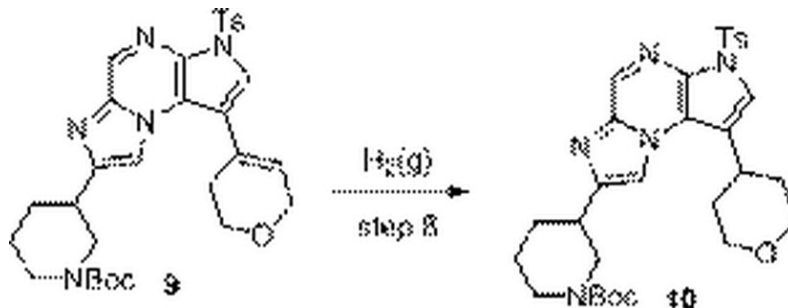
100 mLの1つ口フラスコに6 (2.64 g、8.71 mmol)、int 2-1 (800 mg、2.17 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (439 mg、0.653 mmol)、*o*-フェナントロリン (510 mg、2.83 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (374 mg、2.17 mmol)、及びジクロロエタン (20 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (210 mg、収率：4.2%) を得た。LC-MS: 574 [M+H]⁺

ステップ7：



100 mLの1つ口フラスコに7 (210 mg、0.365 mmol)、8 (115 mg、0.548 mmol)、Pd2(dppf)Cl2·CH2Cl2 (26.7 mg、0.0365 mmol)、K2CO3 (151 mg、1.09 mmol)、ジオキサン (10 mL) 及びH2O (2 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) を通して目的生成物として黄色油状物 (100 mg、収率：47.3%) を得た。LC-MS: 578 [M+H]⁺

ステップ8：



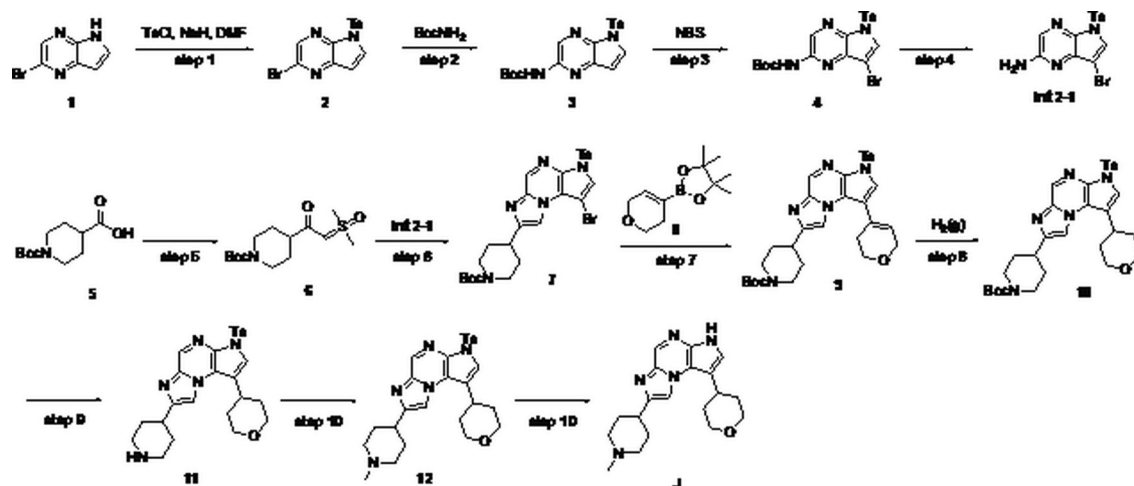
100 mLの1つ口フラスコに9 (100 mg、0.173 mmol)、Pd(OH)2 (50 mg、0.432 mmol)、及びTHF (10 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル

Chemical reaction scheme for step 10: Deprotection of compound 11 to compound 1.

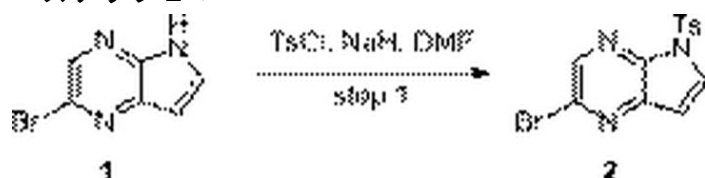
Compound 11 (left) is a complex molecule featuring a tetracyclic core, a morpholine ring, and a Boc-protected piperidine ring. An arrow labeled "step 10" points to compound 1 (right), which is identical to 11 but with the Boc group removed, replaced by an NH group.

【 0 0 6 4 】

合成経路：



ステップ 1 :



500 mL の 3 つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) を DMF (100 mL) に溶解させ、氷浴で 0 °C に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で 16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352[M+H]⁺

ステップ 2 :



500 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95 °C で 18 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 15 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ 3 :



10

20

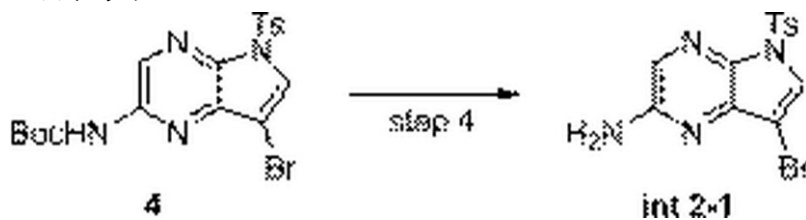
30

40

50

500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

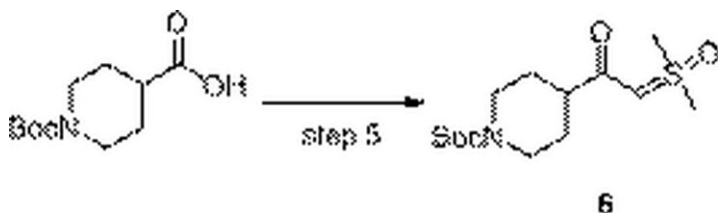
ステップ4:



10

500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

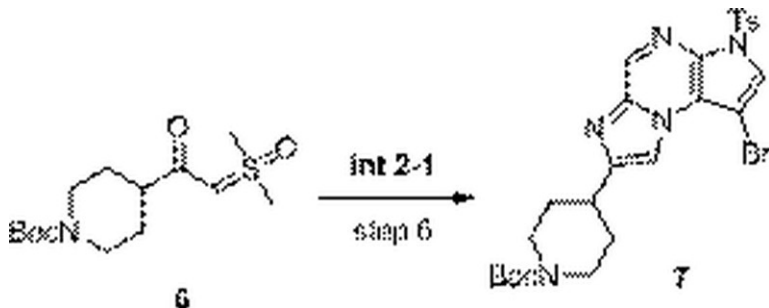
ステップ5:



20

250 mLの1つ口フラスコに5 (5.00 g、21.8 mmol)、HATU (8.3 g、21.8 mmol)、トリエチルアミン (7.72 g、76.3 mmol) 及びTHF (60 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (14.4 g、65.4 mmol)、カリウムセーブトキシド (7.70 g、68.7 mmol)、及びTHF (80 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (100 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (4.70 g、収率: 71.2%) を得た。LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6:



30

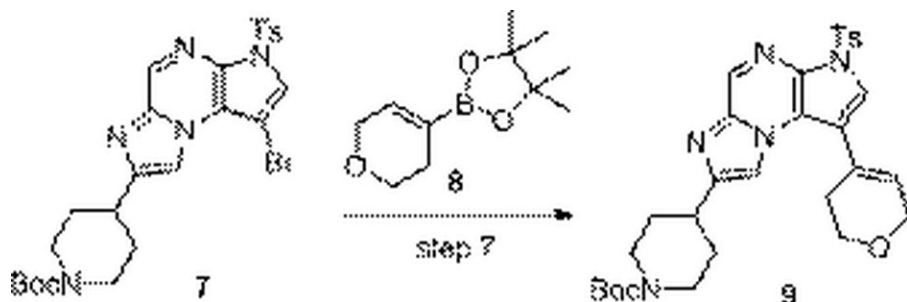
40

100 mLの1つ口フラスコに6 (1.98 g、6.55 mmol)、int 2-1 (600 mg、1.64 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (330 mg、0.491 mmol)、o-フェナントロリン (462 mg、2.13

50

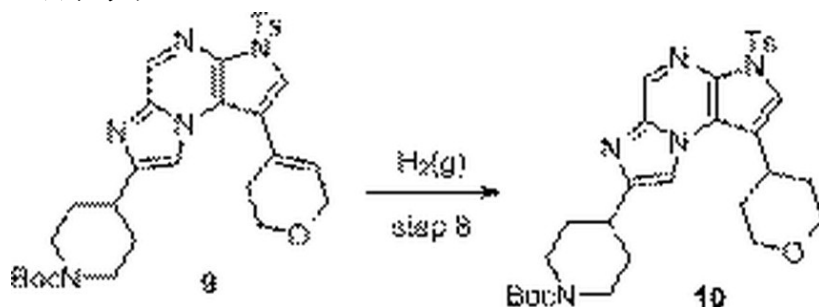
mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム(524mg、3.05mmol)、及びジクロロエタン(20mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物(500mg、収率：13.5%)を得た。LC-MS:574 [M+H]⁺

ステップ7：



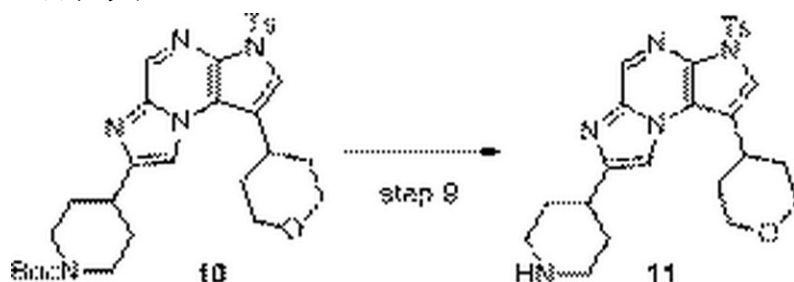
100mLの1つ口フラスコに7(500mg、0.870mmol)、8(274、1.305mmol)、Pd2(dppf)Cl2・CH₂Cl₂(35.8mg、0.0435mmol)、K₂CO₃(360mg、2.61mmol)、ジオキサン(10mL)及びH₂O(2mL)を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出して、飽和食塩水(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)を通して目的生成物として黄色固体(345mg、収率：68.7%)を得た。LC-MS:578 [M+H]⁺

ステップ8：



100mLの1つ口フラスコに9(345mg、0.597mmol)、Pd(OH)2(125mg、1.49mmol)、及びTHF(10mL)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物(183mg、収率：52.8%)を得た。LC-MS:579 [M+H]⁺

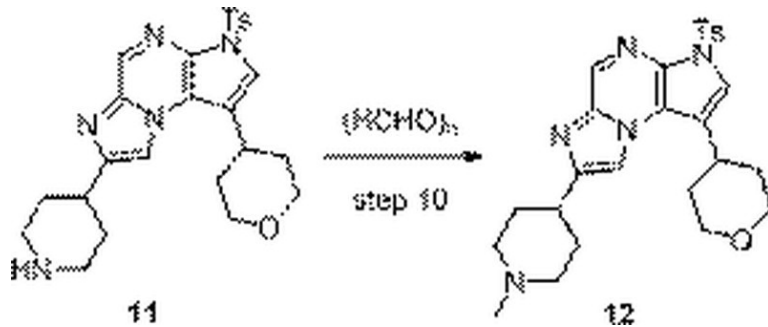
ステップ9：



100mLの1つ口フラスコに10(183mg、0.315mmol)、TFA(1.0mL)、及びDCM(5mL)を加え、室温で5時間反応させた。氷水を加えてクエ

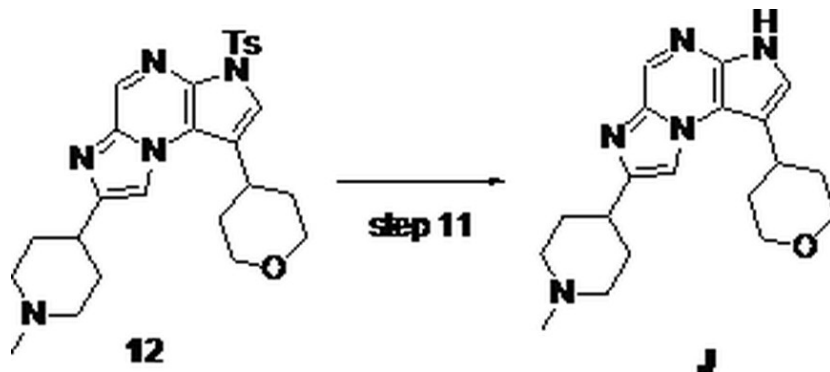
ンチングし、飽和 Na_2CO_3 溶液で $\text{pH}=9$ に調整し、ジクロロメタン ($20\text{ mL} \times 3$) で抽出して、飽和食塩水 ($20\text{ mL} \times 2$) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (64 mg、収率：42.3%) を得た。LC-MS:480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ステップ 10 :



100 mL の 1 つ口フラスコに 11 (64 mg、0.133 mmol)、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (40 mg、1.33 mmol)、AcOH (24 mg、0.400 mmol)、チタン酸テトライソプロピル (113.8 mg、0.400 mmol) 及びメタノール (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.400 mmol) を加え、室温で 16 時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (50 mg、収率：75.9%) を得た。LC-MS:494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ステップ 11 :



100 mL の 1 つ口フラスコに 12 (50 mg、0.101 mmol)、TBAF (2.0 mL) を加え、70 °C で 16 時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (5 mg、収率：14.7%) を製造した。LC-MS:340 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1H N

MR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 11.6, 8.1, 3.6\text{ Hz}$, 2H), 3.19 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.2, 6.1\text{ Hz}$, 3H), 2.85 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.00 (dd, $J = 19.4, 6.4\text{ Hz}$, 2H), 1.88 (d, $J = 12.6\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (dd, $J = 12.6, 3.8\text{ Hz}$, 2H).

【0065】

実施例 11 IRAK4 キナーゼ阻害剤の調製
合成経路：

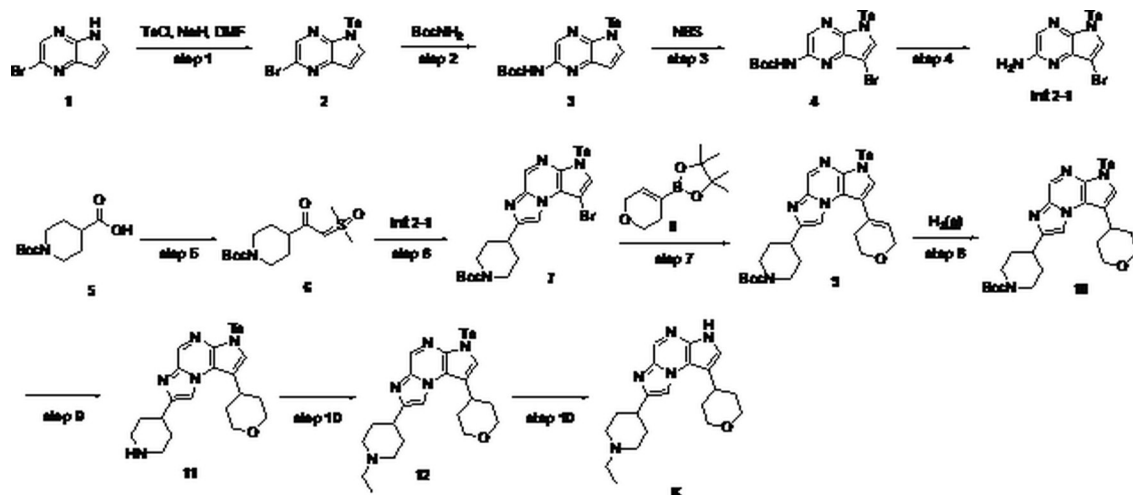
10

20

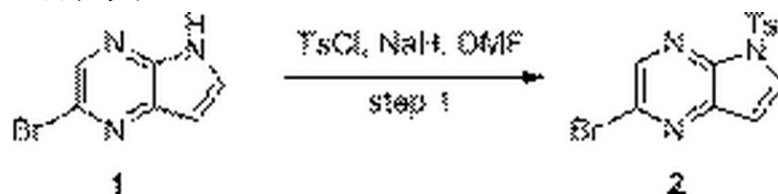
30

40

50



ステップ 1 :



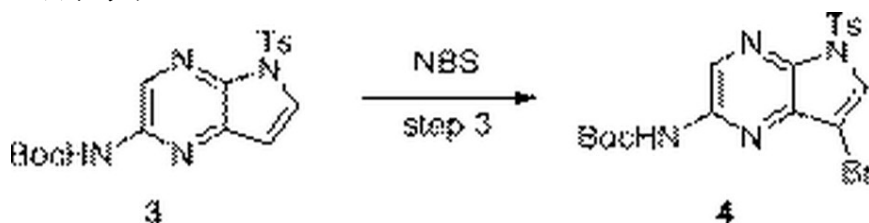
500 mL の 3 つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) を DMF (1000 mL) に溶解させ、氷浴で 0℃ に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で 16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352[M+H]⁺

ステップ 2 :



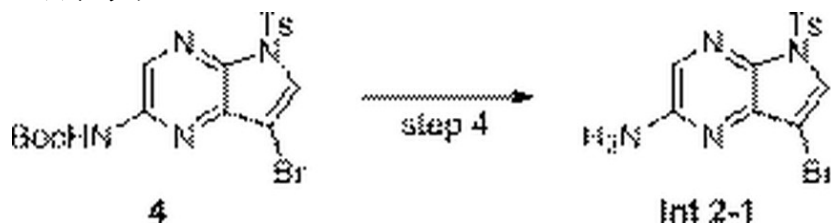
500 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃ で 18 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 15 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ 3 :



500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

ステップ4:



10

500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

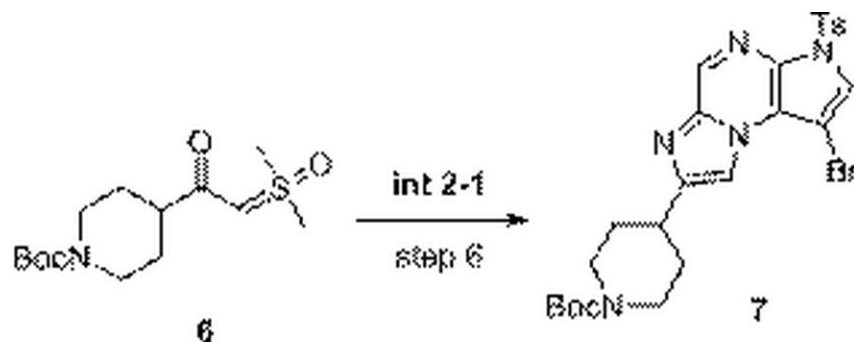
ステップ5:



20

250 mLの1つ口フラスコに5 (50 g、218.055 mmol)、HATU (83.7 g、220.235 mmol)、トリエチルアミン (77.1 g、763.192 mmol) 及びTHF (1400 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (144 g、654.165 mmol)、カリウムtertブトキシド (75.8 g、675.970 mmol)、及びTHF (600 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (500 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (58 g、収率: 72%) を得た。LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6:



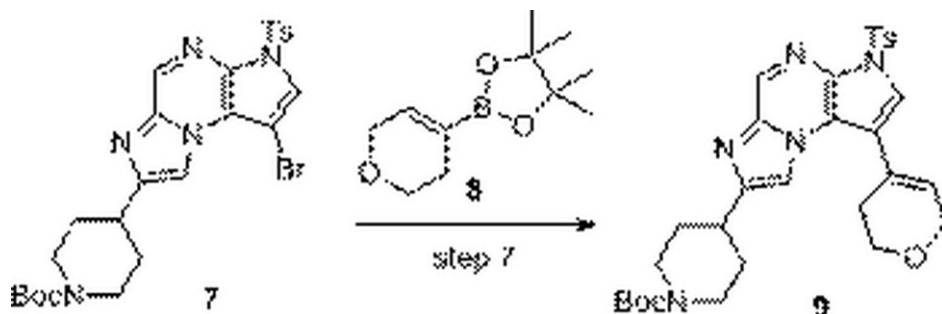
40

100 mLの1つ口フラスコに6 (13.22 g、10.89 mmol)、int 2

50

ー1 (4 g、43.56 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (2.19 g、3.267 mmol)、*o*-フェナントロリン (2.55 mg、14.157 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (3.49 mg、20.2554 mmol)、及びジクロロエタン (250 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (2.45 g、収率：39%) を得た。LC-MS:574 [M+H]⁺

ステップ7：

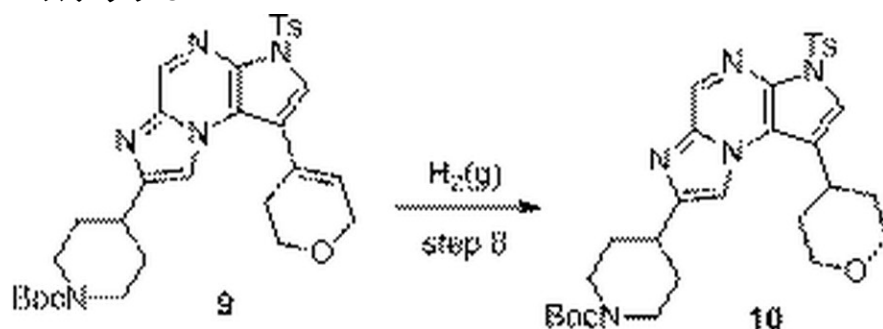


10

100 mLの1つ口フラスコに7 (2.45 g、0.42683 mmol)、8 (1.34 g、6.40245 mmol)、Pd2(dppf)Cl2·CH2Cl2 (175.8 mg、0.213415 mmol)、K2CO3 (1.77 g、12.8049 mmol)、ジオキサン (20 mL) 及びH2O (4 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (50 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) を通して目的生成物として黄色固体 (1.2 g、収率：48.8%) を得た。LC-MS:578 [M+H]⁺

20

ステップ8：



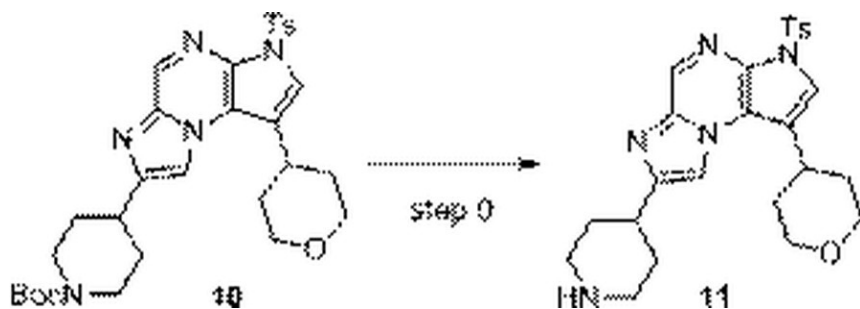
30

100 mLの1つ口フラスコに9 (1.2 g、2.08 mmol)、Pd(OH)2 (250 mg、2.98 mmol)、及びTHF (15 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (780 mg、収率：64.8%) を得た。LC-MS:580 [M+H]⁺

40

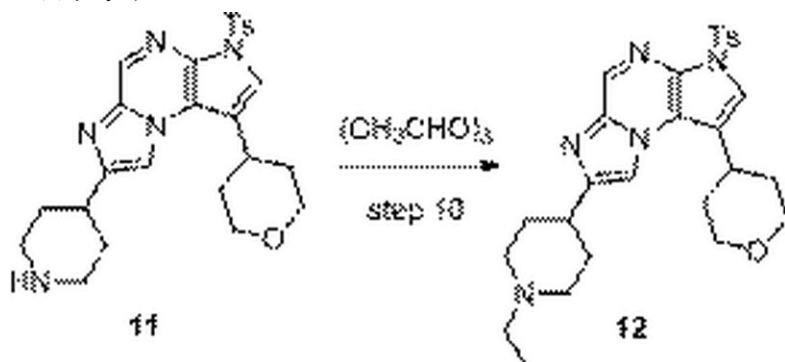
ステップ9：

50



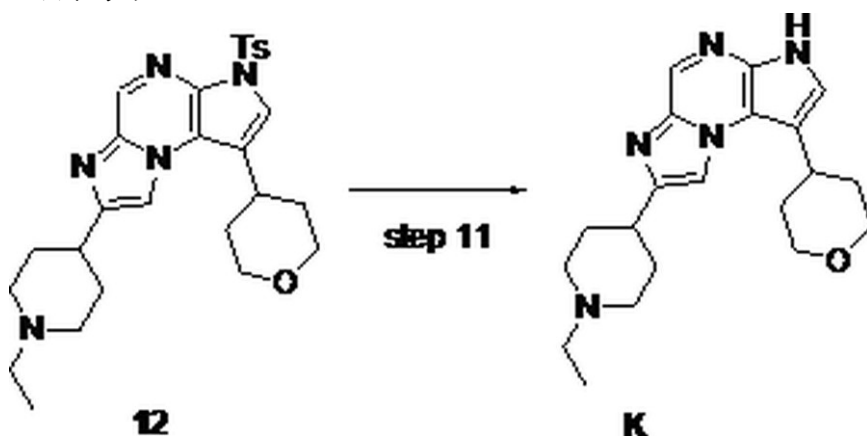
100mLの1つ口フラスコに10 (780mg、1.345mmol)、TFA (1.0mL)、及びDCM (5mL)を加え、室温で5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (20mL×3)で抽出して、飽和食塩水 (20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (540mg、収率：83.7%)を得た。LC-MS:480 [M+H]⁺

ステップ10：



100mLの1つ口フラスコに11 (150mg、0.3125mmol)、(CH₃CHO)_n (413mg、3.125mmol)、AcOH (56.3mg、0.9375mmol)、チタン酸テトライソプロピル (266.5mg、0.9375mmol)及びメタノール (10mL)を加え、室温で1時間撹拌した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (58.9mg、0.9375mmol)を加え、室温で16時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (ジクロロメタン：メタノール=15：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (71mg、収率：44.7%)を得た。LC-MS:508 [M+H]⁺

ステップ11：



100mLの1つ口フラスコに12 (71mg、0.14mmol)、TBAF (2.

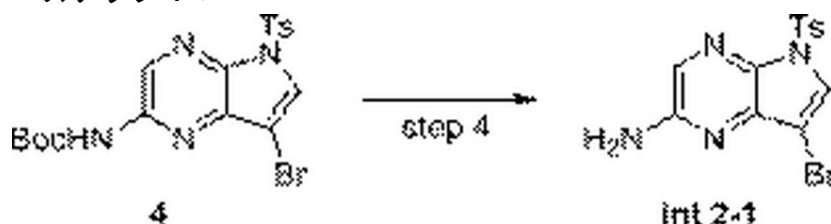
8時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出して、飽和食塩水（200 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム（石油エーテル：酢酸エチル＝15：1）にかけて精製し、目的生成物として黄色固体（12.8 g、収率：51.2%）を得た。LC-MS:389 [M+H]⁺

ステップ3：



500 mLの1つ口フラスコに、3（12.80 g、32.9 mmol）をDMF（100 mL）に溶解させ、0℃でNBS（7.04 g、39.5 mmol）を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g（粗品）を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

ステップ4：



500 mLの1つ口フラスコに、4（15.0 g、32.1 mmol）をジクロロメタン（130 mL）に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸（26 mL）を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH＝9に調整し、ジクロロメタン（150 mL×3）で抽出して、飽和食塩水（150 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）にかけて精製し、目的生成物として黄色固体（9.5 g、収率：80.5%）を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5：

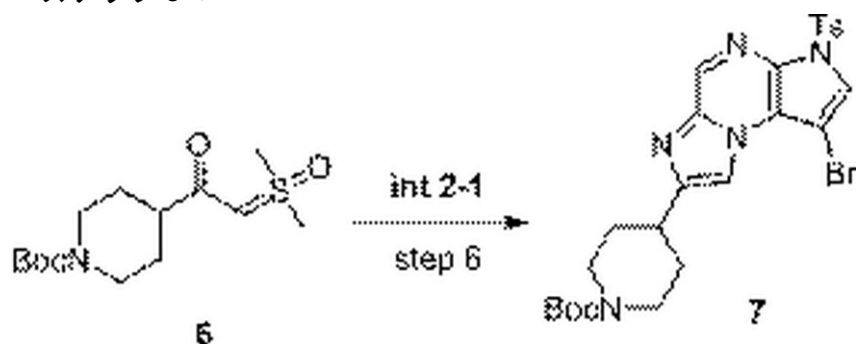


250 mLの1つ口フラスコに5（50 g、218.055 mmol）、HATU（83.7 g、220.235 mmol）、トリエチルアミン（77.1 g、763.192 mmol）及びTHF（1400 mL）を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド（144 g、654.165 mmol）、カリウムt-ブトキシド（75.8 g、675.970 mmol）、及びTHF（600 mL）を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン（500 mL×5）で抽出して、飽和食塩水（200 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転

蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体（5.8 g、収率：72%）を得た。

LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6：

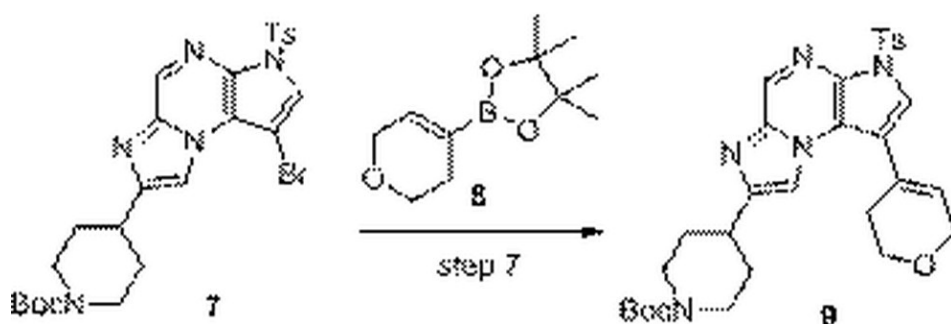


10

100 mLの1つ口フラスコに6（13.22 g、10.89 mmol）、int 2-1（4 g、43.56 mmol）、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体（2.19 g、3.267 mmol）、*o*-フェナントロリン（2.55 mg、14.157 mmol）、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム（3.49 mg、20.2554 mmol）、及びジクロロエタン（250 mL）、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）によって精製し、目的生成物として黄色油状物（2.45 g、収率：39%）を得た。LC-MS:574 [M+H]⁺

20

ステップ7：

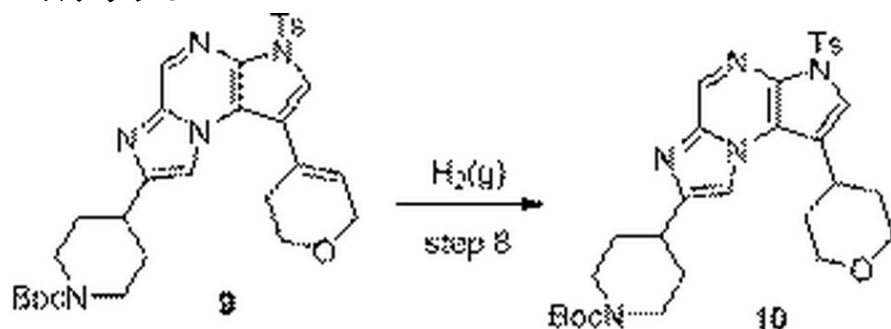


30

100 mLの1つ口フラスコに7（2.45 g、0.42683 mmol）、8（1.34 g、6.40245 mmol）、Pd2(dppf)Cl2·CH2Cl2（175.8 mg、0.213415 mmol）、K2CO3（1.77 g、12.8049 mmol）、ジオキサン（20 mL）及びH2O（4 mL）を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出して、飽和食塩水（50 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）を通して目的生成物として黄色固体（1.2 g、収率：48.8%）を得た。LC-MS:578 [M+H]⁺

40

ステップ8：



50

100 mLの1つ口フラスコに9 (1.2 g、2.08 mmol)、Pd(OH)₂ (250 mg、2.98 mmol)、及びTHF (15 mL)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (780 mg、収率：64.8%)を得た。LC-MS:580 [M+H]⁺

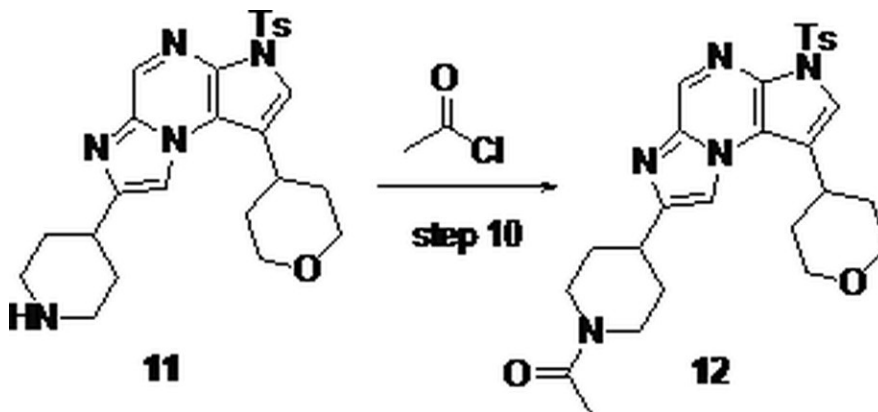
ステップ9：



10

100 mLの1つ口フラスコに10 (780 mg、1.345 mmol)、TFA (1.0 mL)、及びDCM (5 mL)を加え、室温で5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH＝9に調整し、ジクロロメタン (20 mL×3)で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (540 mg、収率：83.7%)を得た。LC-MS:480 [M+H]⁺

ステップ10：



20

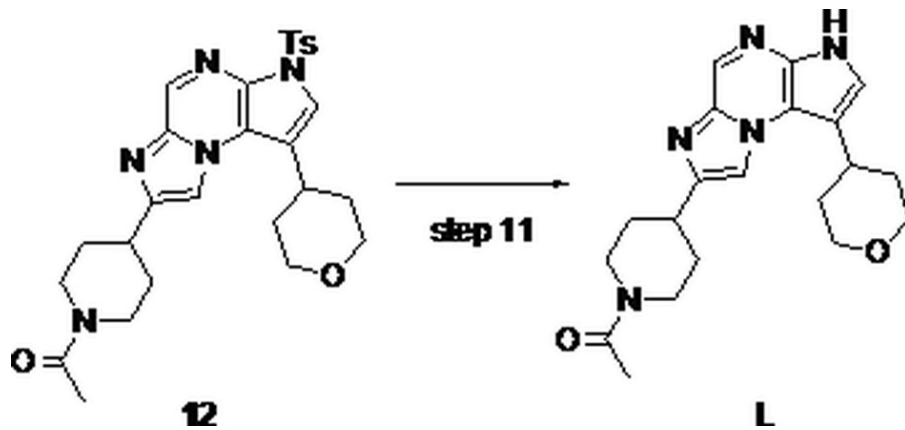
30

0℃で、100 mLの1つ口フラスコに11 (200 mg、0.4167 mmol)、トリエチルアミン (126 mg、1.2501 mmol)及び无水ジクロロメタン (10 mL)を加え、その後、クロロアセチルクロリド (49.1 mg、0.62505 mmol)を緩やかに滴下し、30分間攪拌した。水でクエンチングし、ジクロロメタン (20 mL×3)で抽出し、有機層を濃縮させて、TLC (ジクロロメタン：メタノール＝15：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (100 mg、収率：46.0%)を得た。LC-MS:522 [M+H]⁺

ステップ11：

40

50



10

100 mLの1つ口フラスコに12 (100 mg、0.1912 mmol)、TBAF (2.0 mL)を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (20 mg、収率：28.4%) を製造した。LC-MS: 368 [M+H]⁺

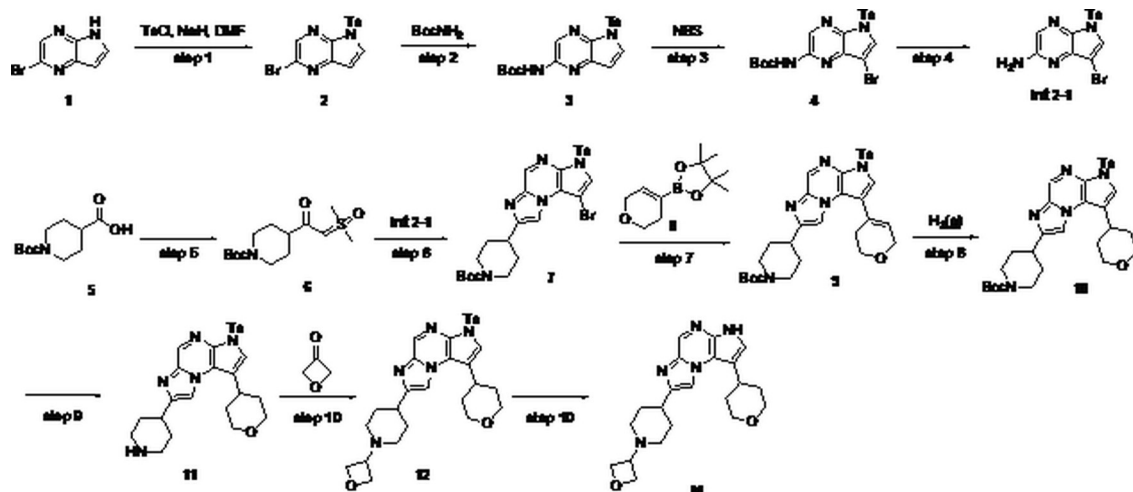
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 11.6, 10.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 15.9, 7.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 5H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H).

20

【0067】

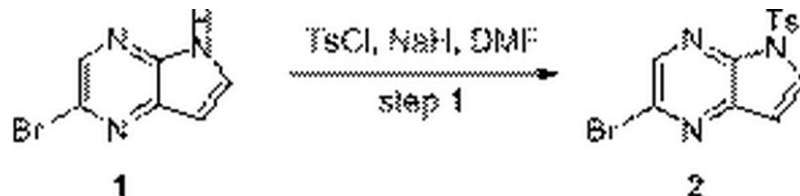
実施例13 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



30

ステップ1：

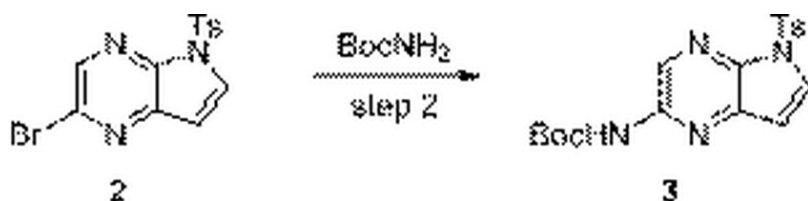


40

500 mLの3つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺

ステップ2：

50



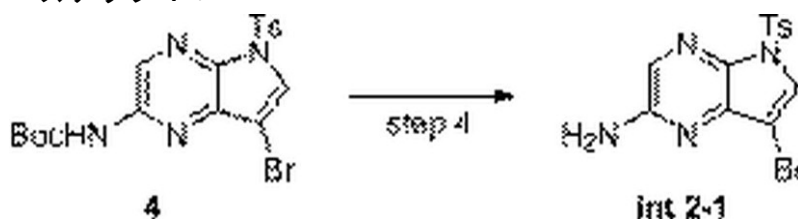
500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=15：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率：51.2%) を得た。LC-MS:389 [M+H]⁺

ステップ3：



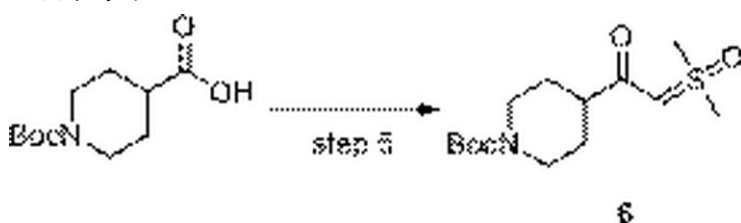
500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

ステップ4：



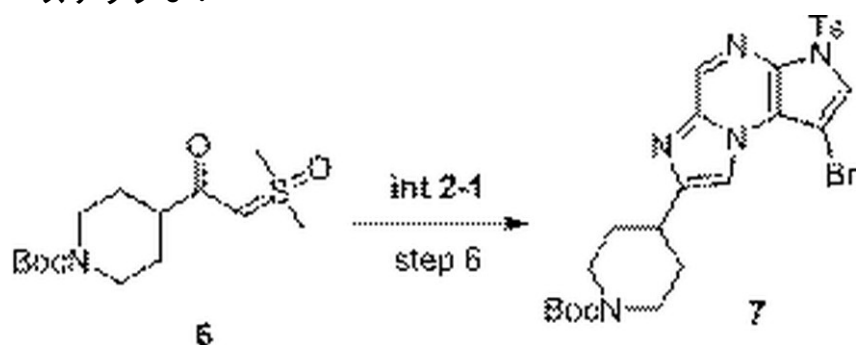
500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率：80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5：



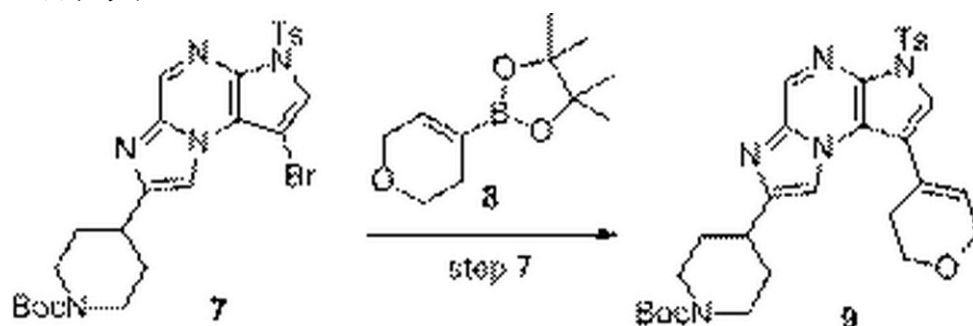
250 mLの1つ口フラスコに5 (50 g、218.055 mmol)、HATU (83.7 g、220.235 mmol)、トリエチルアミン (77.1 g、763.192 mmol) 及びTHF (1400 mL)を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (144 g、654.165 mmol)、カリウム t -ブトキシド (75.8 g、675.970 mmol)、及びTHF (600 mL)を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (500 mL×5)で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (58 g、収率：72%)を得た。LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6：



100 mLの1つ口フラスコに6 (13.22 g、10.89 mmol)、int 2-1 (4 g、43.56 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (2.19 g、3.267 mmol)、*o*-フェナントロリン (2.55 mg、14.157 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (3.49 mg、20.2554 mmol)、及びジクロロエタン (250 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1)によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (2.45 g、収率：39%)を得た。LC-MS:574 [M+H]⁺

ステップ7：



100 mLの1つ口フラスコに7 (2.45 g、0.42683 mmol)、8 (1.34 g、6.40245 mmol)、Pd2(dppf)Cl2·CH2Cl2 (175.8 mg、0.213415 mmol)、K2CO3 (1.77 g、12.8049 mmol)、ジオキサン (20 mL) 及びH2O (4 mL)を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (50 mL×3)で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1)を通して目的生成物として黄色固体 (1.2 g、収率：48.8%)を得た。LC-MS:578 [M+H]⁺

ステップ8：



ステップ 9 :



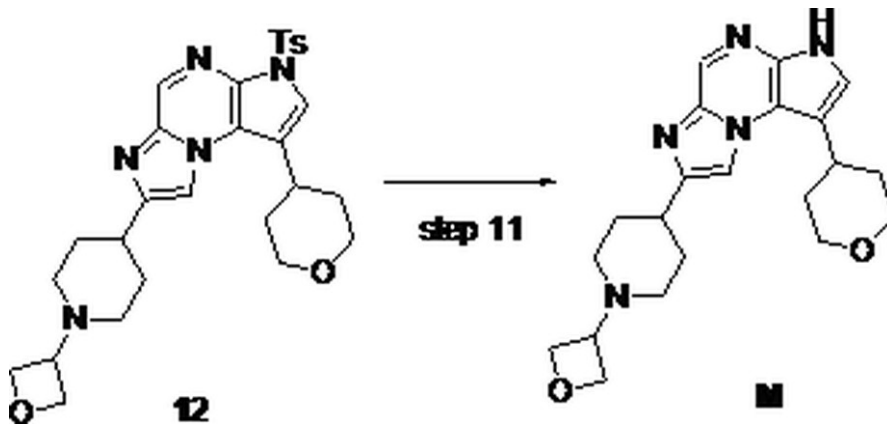
30

ステップ 10:



50

ステップ 11 :



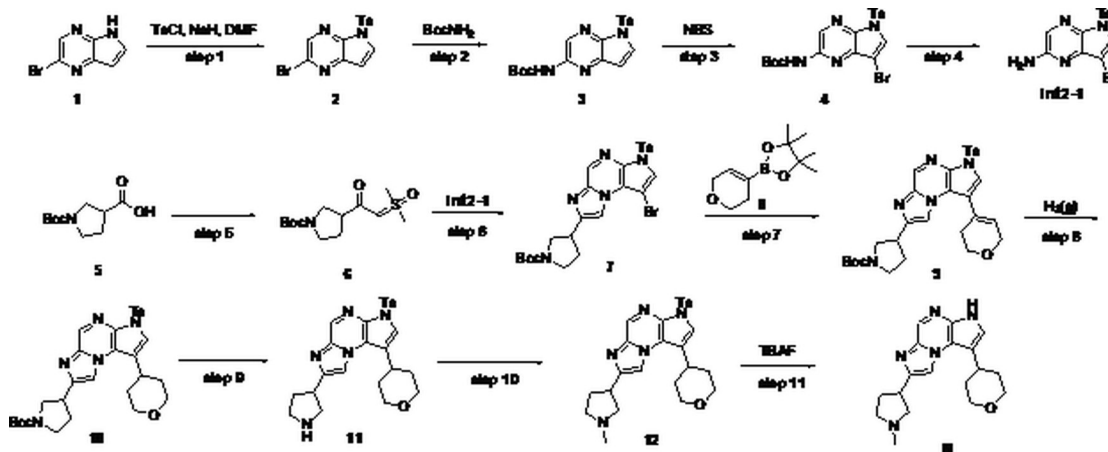
100 mL の 1 つ口フラスコに 12 (138 mg、0.14 mmol)、TBAF (3.0 mL) を加え、70 °C で 16 時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (28 mg、収率：28.6%) を製造した。LC-MS: 382 [M+H]⁺, 1H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 3.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.35 (dd, J = 11.4, 9.4 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 24.1, 11.9 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H).

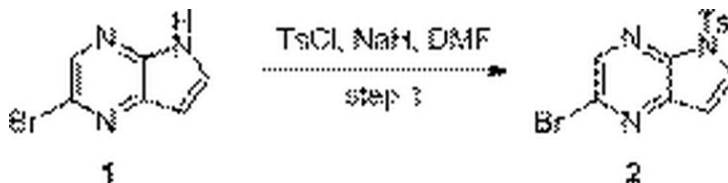
[0068]

実施例 14 IRAK4 キナーゼ阻害剤の調製

合成経路:



ステップ 1 :



500 mL の 3 つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) を DMF (1000 mL) に溶解させ、氷浴で 0 °C に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で 16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺

ステップ 2 :



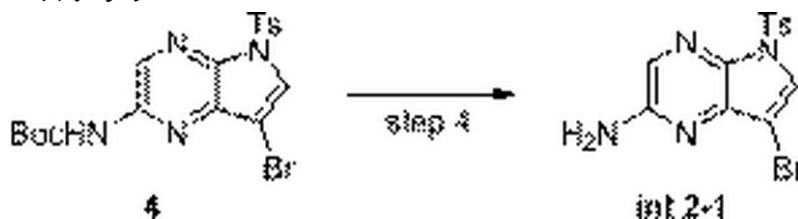
500 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル=15:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ 3 :



500 mL の 1 つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) を DMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 15.0 g (粗品) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺

ステップ 4 :



500 mL の 1 つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和 Na₂CO₃ 溶液で PH=9 に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル=2:1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS: 367 [M+H]⁺

ステップ 5 :

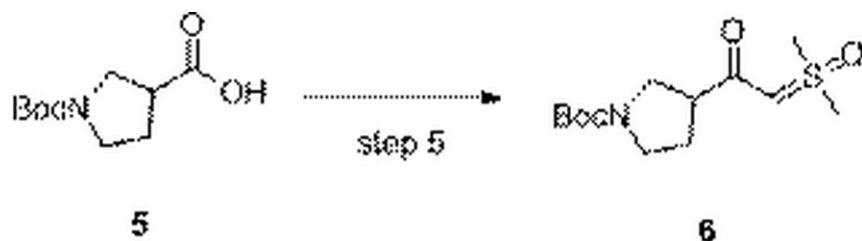
10

20

30

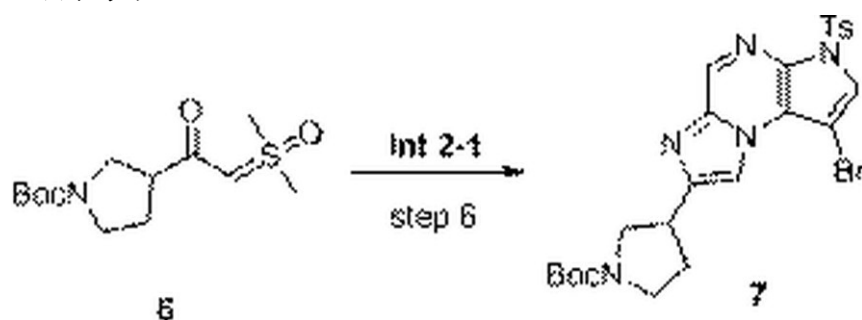
40

50



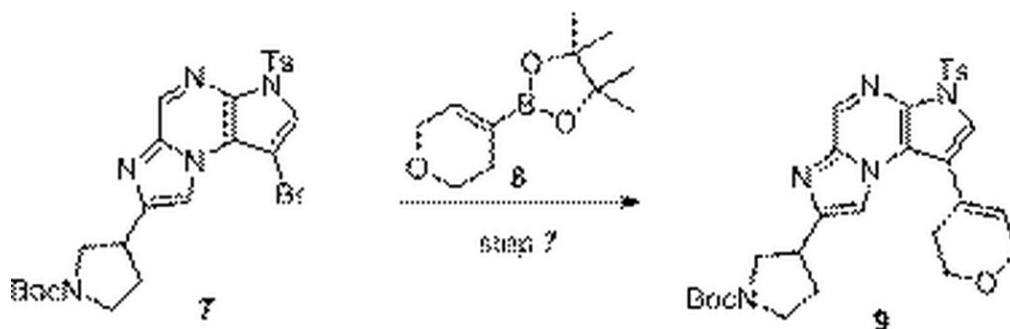
250 mLの1つ口フラスコに5 (5.00 g、23.2 mmol)、HATU (8.8 g、23.2 mmol)、トリエチルアミン (8.82 g、81.3 mmol) 及び THF (30 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (15.3 g、69.6 mmol)、カリウムセーブトキシド (8.20 g、73.0 mmol)、及び THF (60 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (100 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (3.60 g、収率：53.7%) を得た。LC-MS:290 [M+H]⁺

ステップ6：



100 mLの1つ口フラスコに6 (2.52 g、8.72 mmol)、int 2-1 (800 mg、2.17 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (439 mg、0.653 mmol)、o-フェナントロリン (510 mg、2.83 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (562 mg、3.26 mmol)、及びジクロロエタン (30 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (500 mg、収率：41.6%) を得た。LC-MS:560 [M+H]⁺

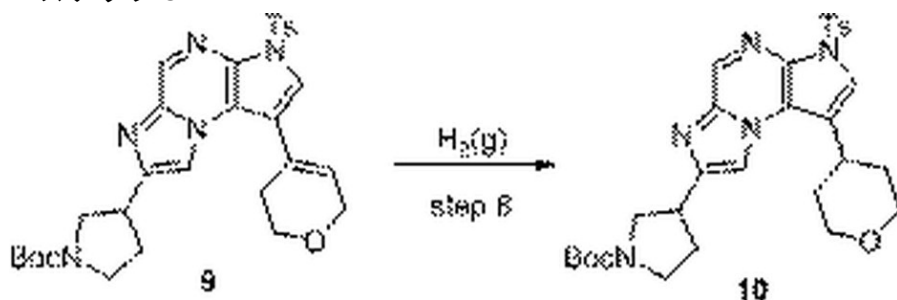
ステップ7：



100 mLの1つ口フラスコに7 (500 mg、0.890 mmol)、8 (281.1 mg、1.33 mmol)、Pd2(dppf)Cl2・CH2Cl2 (36.7 mg

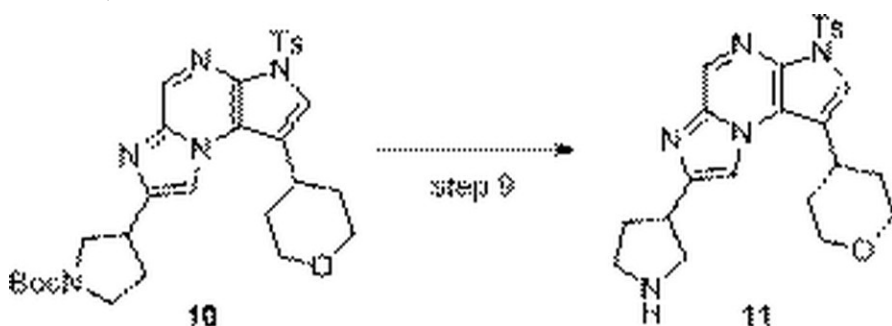
、0.0446 mmol)、 K_2CO_3 (369.3 mg、2.67 mmol)、ジオキサン (10 mL) 及び H_2O (2 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (50 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) を通して目的生成物として黄色固体 (194 mg、収率：38.6%) を得た。LC-MS:564 [M+H]⁺

ステップ8：



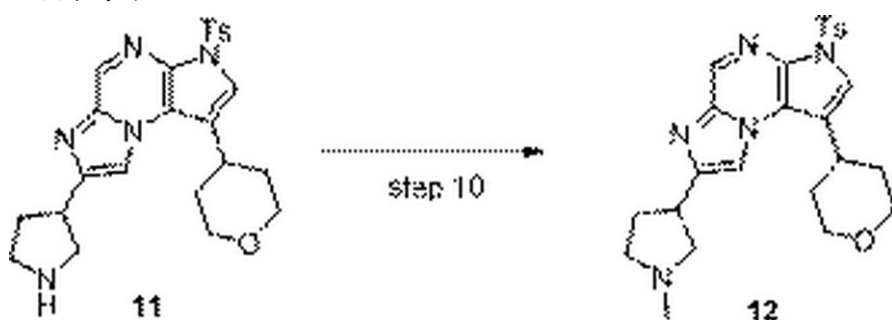
100 mLの1つ口フラスコに9 (194 mg、0.344 mmol)、Pd(OH)₂ (100 mg)、及びTHF (5 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (154 mg、収率：79.3%) を得た。LC-MS:566 [M+H]⁺

ステップ9：



100 mLの1つ口フラスコに10 (154 mg、0.272 mmol)、TFA (1.0 mL)、及びDCM (5 mL) を加え、室温で5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和 Na_2CO_3 溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (20 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (94 mg、収率：74.6%) を得た。LC-MS:466 [M+H]⁺

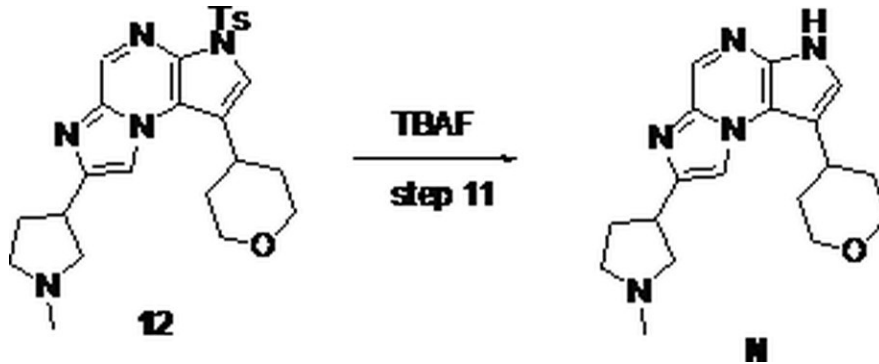
ステップ10：



100 mLの1つ口フラスコに11 (94 mg、0.206 mmol)、(CH_2O)

n (61.8 mg、2.06 mmol)、AcOH (37.1 mg、0.618 mmol)、チタン酸テトライソプロピル (175.7 mg、0.618 mmol) 及びメタノール (5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (38.8 mg、0.618 mmol) を加え、室温で16時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (ジクロロメタン：メタノール=15：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (50 mg、収率：52.0%) を得た。LC-MS:480 [M+H]⁺

ステップ11：



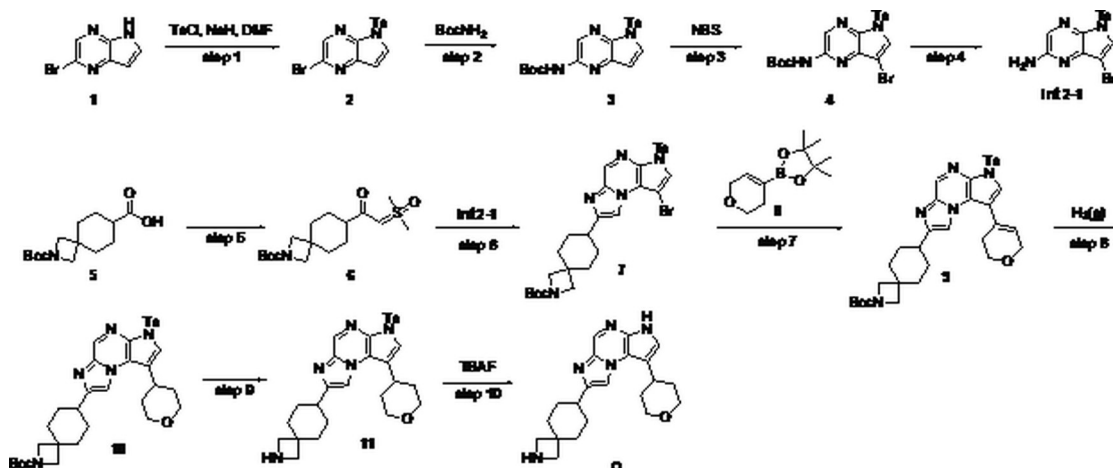
100 mL の1つ口フラスコに12 (50 mg、0.104 mmol)、TBAF (1.5 mL) を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (5 mg、収率：15.0%) を製造した。LC-MS:326 [M+H]⁺, ¹H

MR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 19.3, 10.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 20.7, 11.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H).

【0069】

実施例15 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



ステップ1：

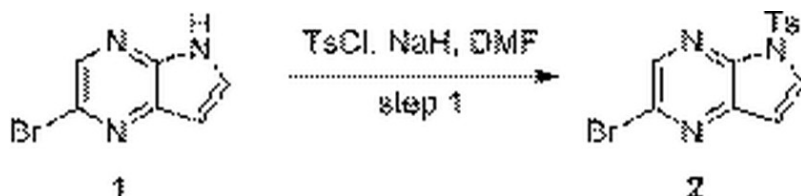
10

20

30

40

50



500 mLの3つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺

ステップ2:



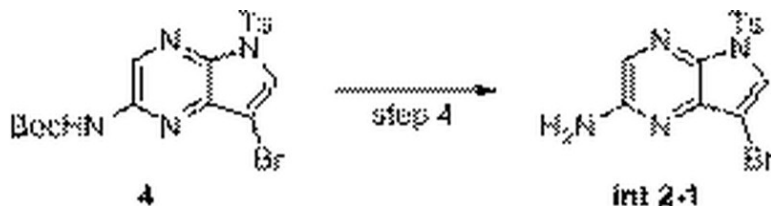
500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 15 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

ステップ3:



500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺

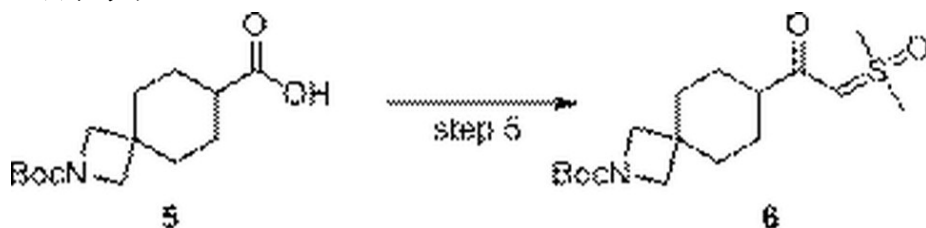
ステップ4:



500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH = 9に調

整し、ジクロロメタン（150 mL×3）で抽出して、飽和食塩水（150 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）にかけて精製し、目的生成物として黄色固体（9.5 g、収率：80.5%）を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5：

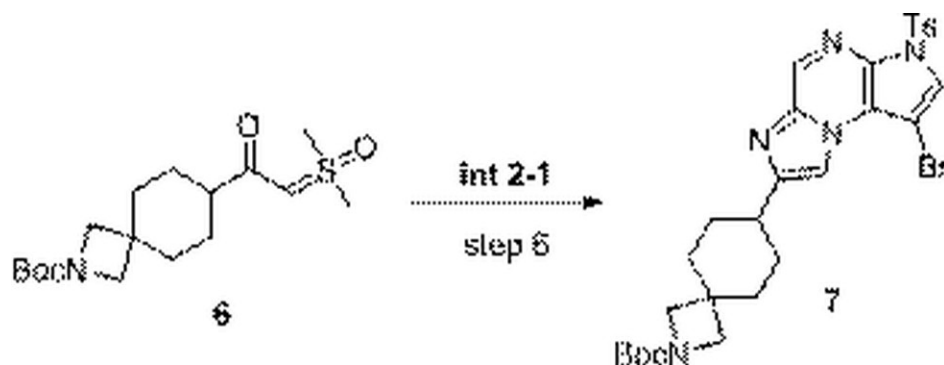


10

100 mLの1つ口フラスコに5（1.02 g、3.79 mmol）、HATU（1.44 g、3.79 mmol）、トリエチルアミン（13.2 g、3.50 mmol）及びTHF（30 mL）を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に100 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド（2.50 g、11.3 mmol）、カリウムターボキシド（1.34 g、11.9 mmol）、及びTHF（30 mL）を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間撹拌して、吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、ジクロロメタン（80 mL×5）で抽出して、飽和食塩水（80 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として白色固体（1.12 g、収率：84.6%）を得た。LC-MS:344 [M+H]⁺

20

ステップ6：



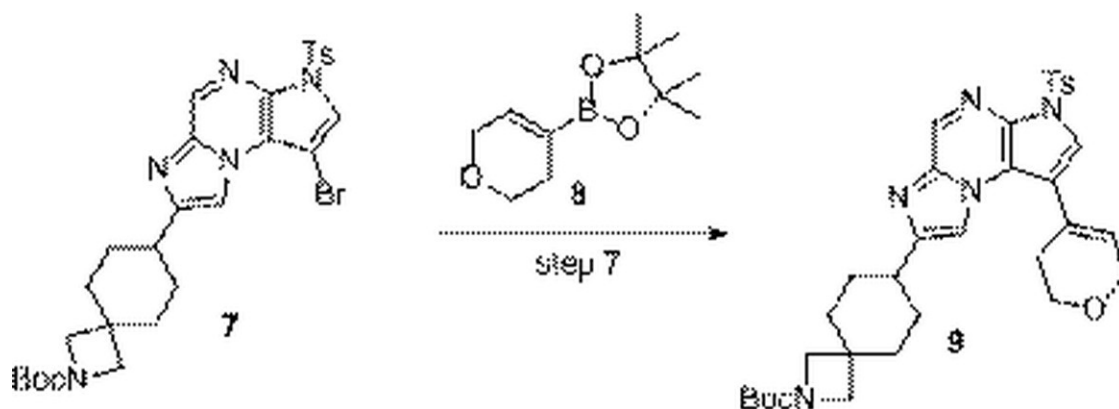
30

100 mLの1つ口フラスコに6（1.12 g、3.26 mmol）、int 2-1（300 mg、0.816 mmol）、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体（164.6 mg、0.245 mmol）、o-フェナントリン（230 mg、1.06 mmol）、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム（210.7 mg、1.22 mmol）、及びジクロロエタン（20 mL）、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で36時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）によって精製し、目的生成物として黄色油状物（249 mg、収率：49.7%）を得た。LC-MS:614 [M+H]⁺

40

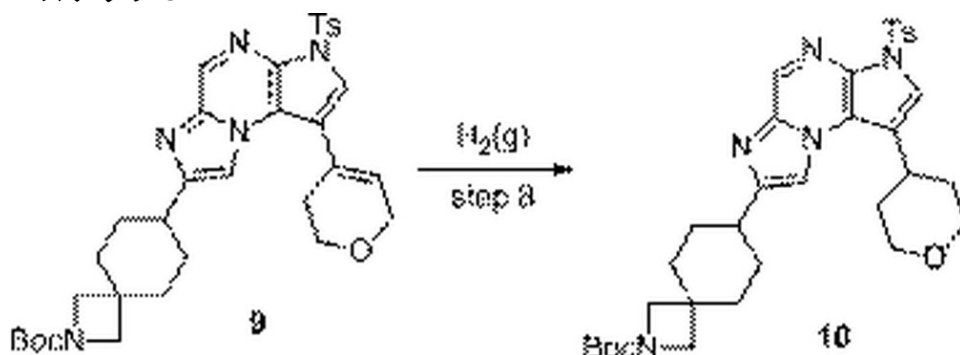
ステップ7：

50



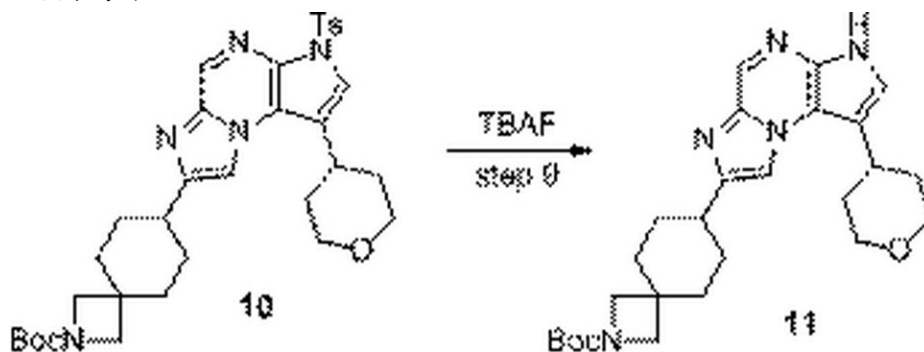
100 mLの1つ口フラスコに7 (249 mg、0.406 mmol)、8 (128 mg、0.609 mmol)、Pd2(dppf)Cl2 (16.7 mg、0.0203 mmol)、K₂CO₃ (168 mg、1.21 mmol)、ジオキサン (10 mL) 及びH₂O (2 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) を通して目的生成物として黄色油状物 (80 mg、収率：32%) を得た。LC-MS:618 [M+H]⁺

ステップ8：



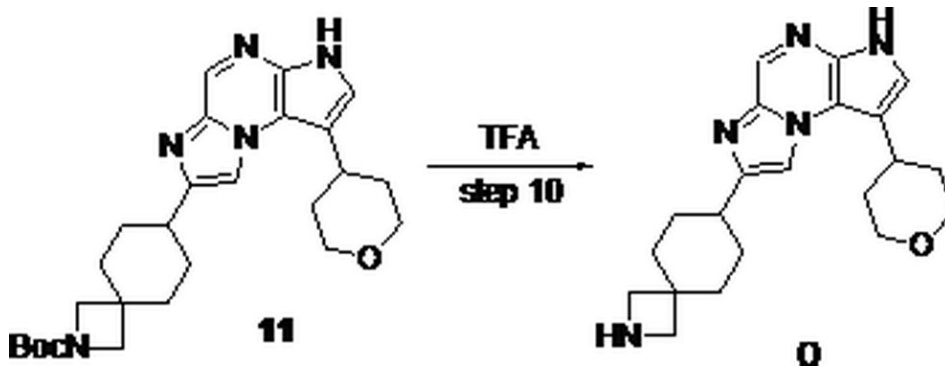
100 mLの1つ口フラスコに9 (80 mg、0.129 mmol)、Pd(OH)₂ (40 mg)、及びTHF (50 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で24時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (24 mg、収率：30%) を得た。LC-MS:620 [M+H]⁺

ステップ9：



100 mLの1つ口フラスコに10 (24 mg、0.0387 mmol)、TBAF (2.0 mL) を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、目的生成物として黄色

油状物（15 mg、収率：83.0%）を得た。LC-MS:466 [M+H]⁺
ステップ10:



10

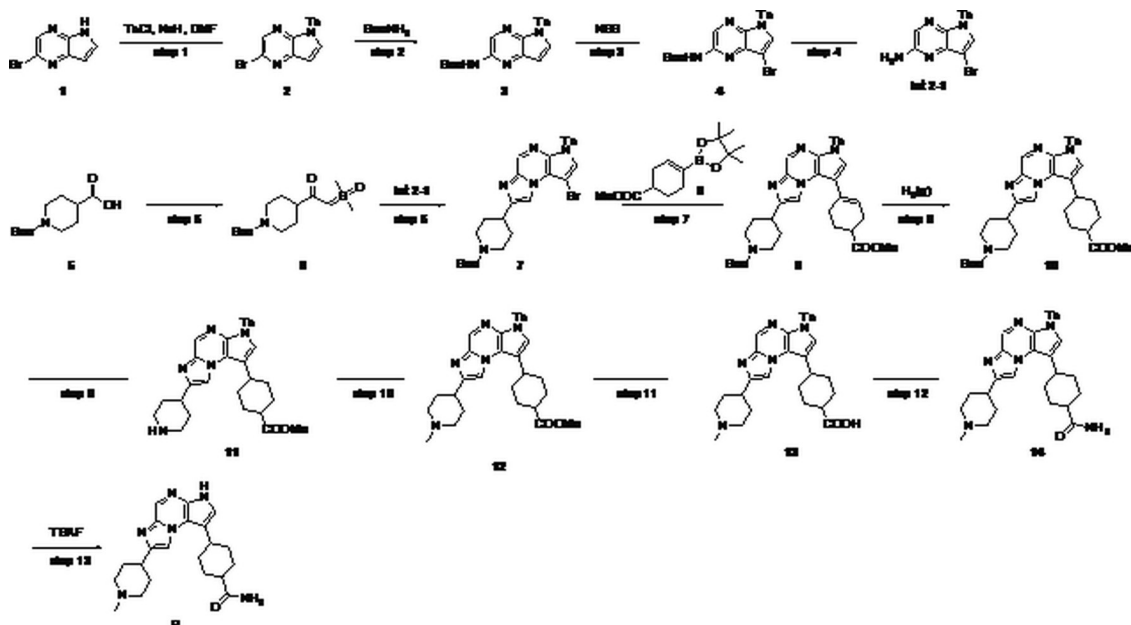
100 mLの1つ口フラスコに11（15 mg、0.0322 mmol）、TFA（0.6 mL）、及びDCM（3 mL）を加え、室温で5時間反応させた。濃縮させて、Pre-HPLCによって目的生成物として白色固体（2 mg、収率：11.7%）を得た。LC-MS:366 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.24 (s, 1H).

20

【0070】

実施例16 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

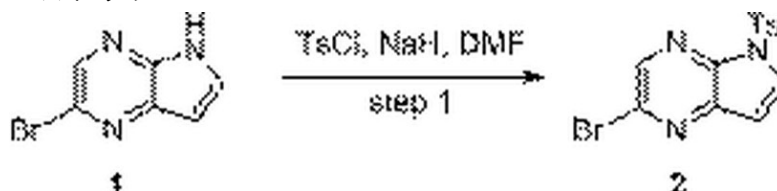
合成経路:



30

40

ステップ1:



500 mLの3つ口フラスコに、1（12.30 g、62.1 mmol）をDMF（1

50

00 mL) に溶解させ、氷浴で 0℃ に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol) を加え、室温で 16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 22.70 g (粗品) を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺

ステップ 2:



10

500 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃ で 18 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 15 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率: 51.2%) を得た。LC-MS: 389 [M+H]⁺

20

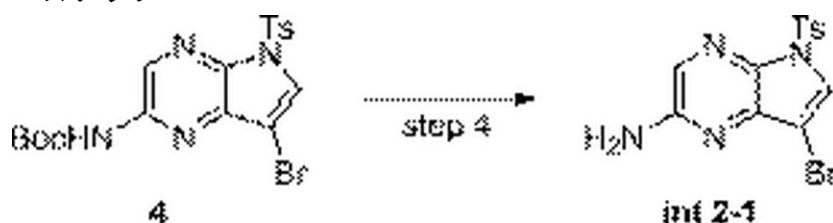
ステップ 3:



500 mL の 1 つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) を DMF (100 mL) に溶解させ、0℃ で NBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体 15.0 g (粗品) を得た。LC-MS: 467 [M+H]⁺

30

ステップ 4:

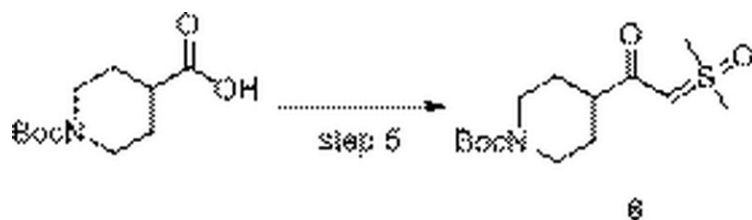


40

500 mL の 1 つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃ でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で 16 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和 Na₂CO₃ 溶液で PH = 9 に調整し、ジクロロメタン (150 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 2 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率: 80.5%) を得た。LC-MS: 367 [M+H]⁺

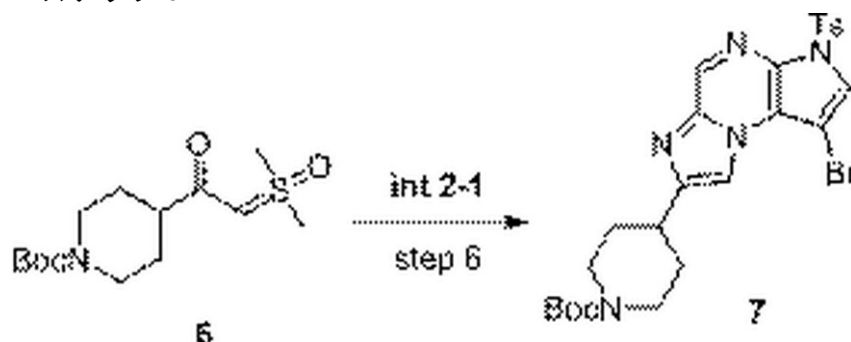
ステップ 5:

50



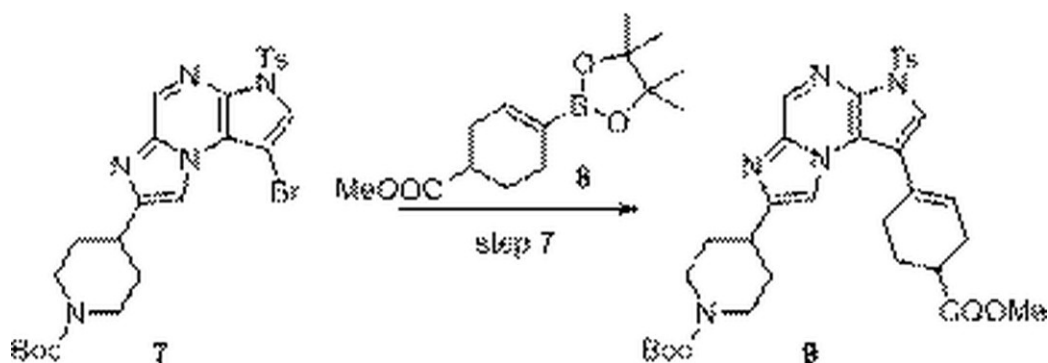
250 mLの1つ口フラスコに5 (5.00 g、21.8 mmol)、HATU (8.3 g、21.8 mmol)、トリエチルアミン (7.72 g、76.3 mmol) 及びTHF (60 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に1000 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (14.4 g、65.4 mmol)、カリウムターボキシド (7.70 g、68.7 mmol)、及びTHF (80 mL) を加え、65℃で3時間反応させた後、氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (100 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体 (4.70 g、粗品) を得た。LC-MS:304 [M+H]⁺

ステップ6:



100 mLの1つ口フラスコに6 (4.70 g、15.4 mmol)、int 2-1 (1.42 g、3.86 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (778 mg、1.16 mmol)、o-フェナントロリン (1.09 g、5.02 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (1.23 g、7.18 mmol)、及びジクロロエタン (30 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で20時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC (石油エーテル:酢酸エチル=1:1) によって精製し、目的生成物として黄色油状物 (422 mg、収率:19.0%) を得た。LC-MS:574 [M+H]⁺

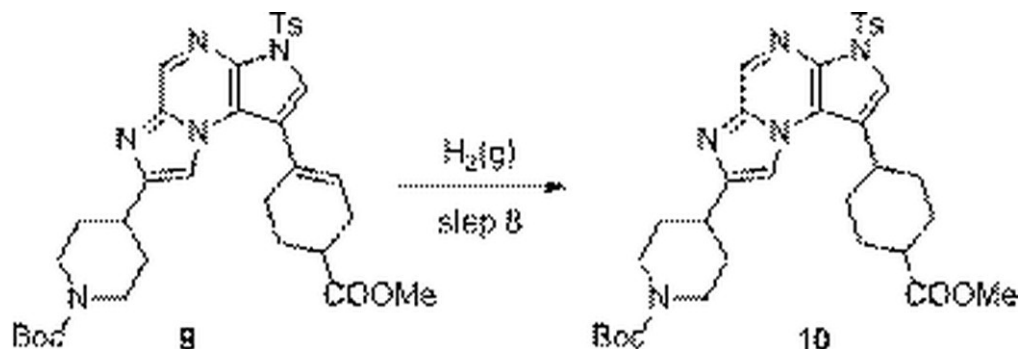
ステップ7:



100 mLの1つ口フラスコに7 (422 mg、0.736 mmol)、8 (294 mg、1.10 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30.1 mg、0.

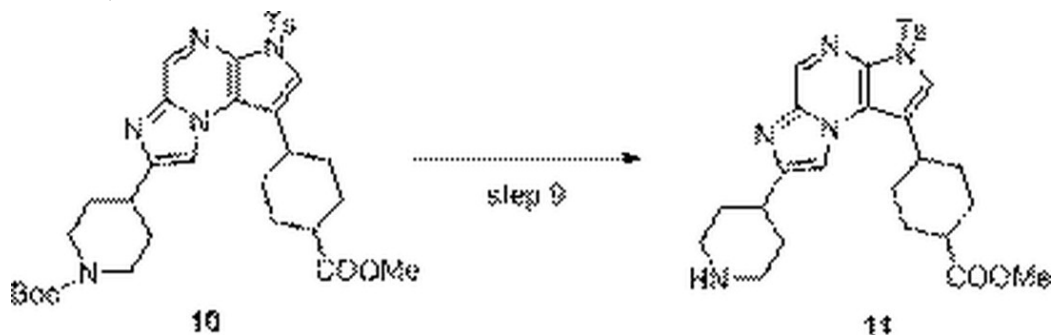
0.368 mmol)、 K_2CO_3 (305 mg、2.21 mmol)、ジオキサン (7.5 mL) 及び H_2O (1.5 mL) を加えた。窒素ガス保護下、 $80^\circ C$ で 16 時間反応させた。回転蒸発により媒体を除去し、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) にかけて分離し、目的生成物として黄色液体 (236 mg、収率：50.6%) を得た。LC-MS:634 $[M+H]^+$

ステップ 8 :



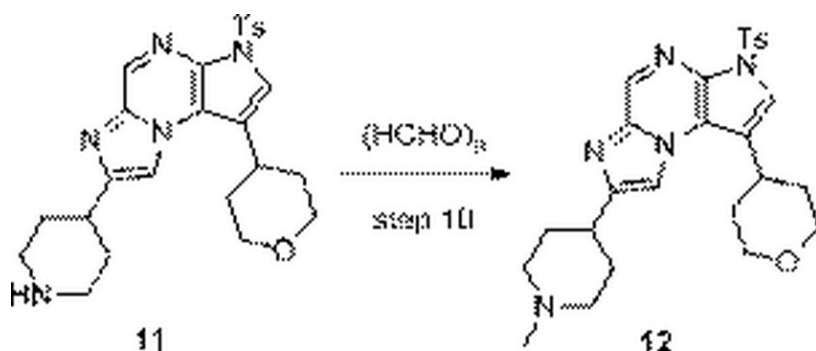
100 mL の 1 つ口フラスコに 9 (236 mg、0.37 mmol)、 $Pd(OH)_2$ (94.4 mg、0.67 mmol)、及び THF (5 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 24 時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) にかけて分離し、目的生成物として黄色油状物 (211 mg、収率：89.8%) を得た。LC-MS:636 $[M+H]^+$

ステップ 9 :



100 mL の 1 つ口フラスコに 10 (211 mg、0.332 mmol)、TFA (1.0 mL)、及び DCM (5 mL) を加え、室温で 5 時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和 Na_2CO_3 溶液で $PH=9$ に調整し、ジクロロメタン (20 mL $\times$ 3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて、目的生成物として黄色固体 (82 mg、収率：粗品) を得た。LC-MS:536 $[M+H]^+$

ステップ 10 :



10

20

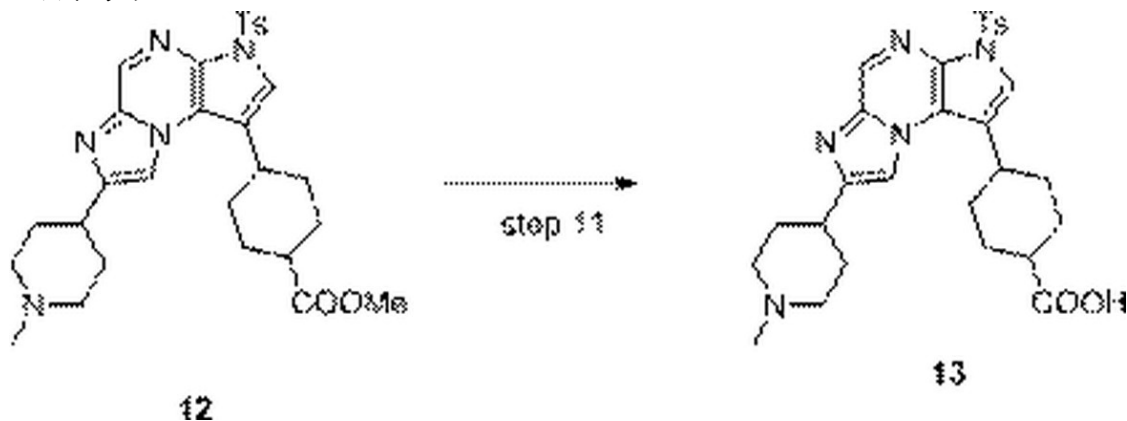
30

40

50

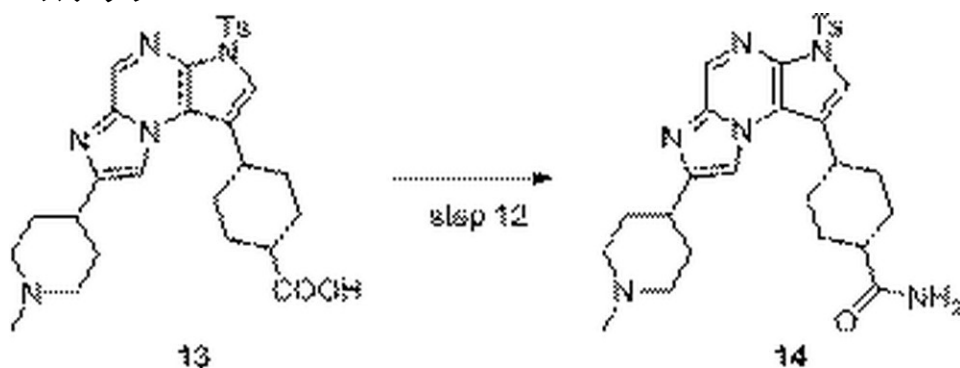
100 mLの1つ口フラスコに11 (82.0 mg、0.150 mmol)、(CH₂O)_n (45.0 mg、1.50 mmol)、AcOH (27.0 mg、0.450 mmol)、チタン酸テトライソプロピル (128 mg、0.45 mmol) 及びメタノール (5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (28.3 mg、0.450 mmol) を加え、室温で16時間反応させた。水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (10 mL×3) で抽出して、有機層を併せて食塩水 (20 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、回転蒸発により媒体を除去し、薄層クロマトグラフィーによって分離し、目的生成物として白色固体 (35.0 mg、収率：43.0%) を得た。LC-MS:550 [M+H]⁺

ステップ11:



100 mLの1つ口フラスコに12 (35.0 mg、0.0638 mmol)、水酸化リチウム (7.66 mg、0.319 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) 及び水 (0.5 mL) を加え、室温で24 h攪拌し、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として白色固体 (26.0 mg、粗品) を得た。LC-MS:536 [M+H]⁺

ステップ12:



100 mLの1つ口フラスコに13 (26.0 mg、0.0486 mmol)、塩化アンモニウム (3.41 mg、0.0638 mmol)、HATU (36.4 mg、0.0657 mmol)、DIEA (24.7 mg、0.191 mmol)、DMF (3 mL) を加え、室温で3時間攪拌し、濃縮させて、目的生成物として白色固体 (15.0 mg、粗品) を得た。LC-MS:535 [M+H]⁺

ステップ13:

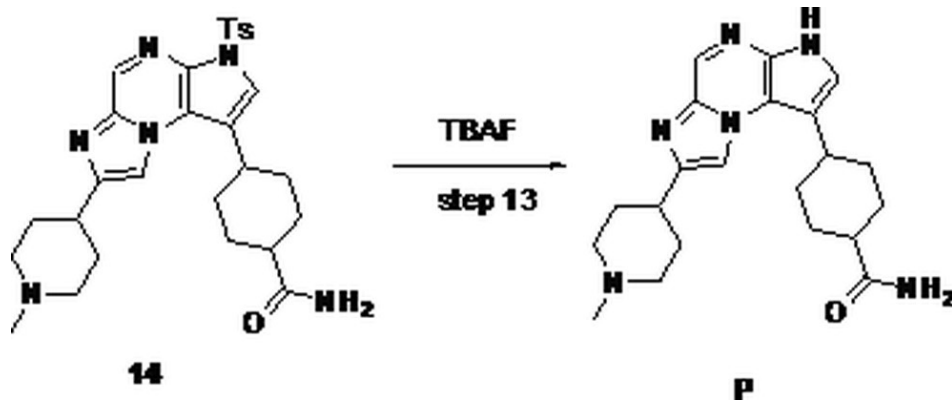
10

20

30

40

50



10

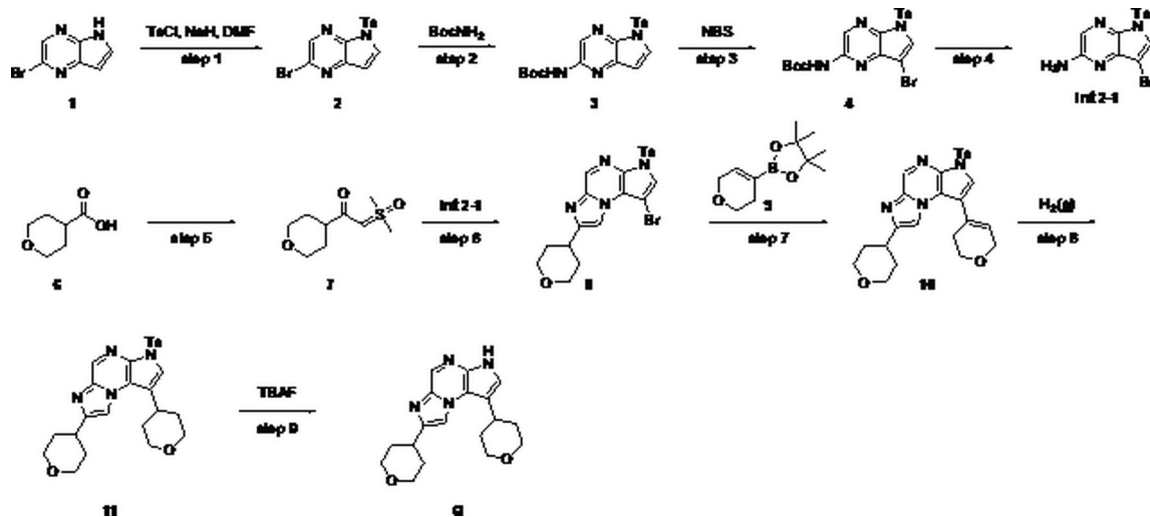
100 mLの1つ口フラスコに14 (15.0 mg、0.0280 mmol)、TBAF (2.0 mL)を加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体 (2.00 mg、収率：20.0%)を製造した。LC-MS: 381 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 4H), 2.03 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H).

【0071】

20

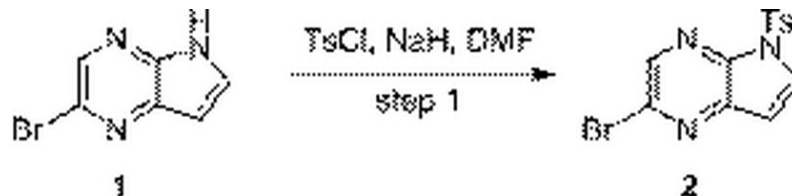
実施例17 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



30

ステップ1：



40

500 mLの3つ口フラスコに、1 (12.30 g、62.1 mmol)をDMF (100 mL)に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、NaH (2.98 g、74.5 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、TsCl (14.2 g、74.5 mmol)を加え、室温で16 h反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体22.70 g (粗品)を得た。LC-MS: 352 [M+H]⁺

ステップ2：

50



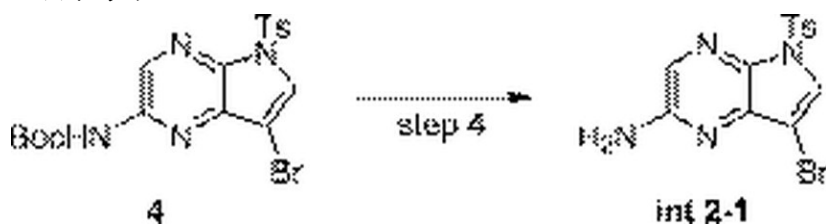
500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (22.70 g、64.6 mmol)、BocNH₂ (11.3 g、97.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (145 mg、0.646 mmol)、キサントホス (1.12 g、1.94 mmol)、K₂CO₃ (26.7 g、194 mmol) 及びジオキサン (150 mL) を加え、窒素ガス保護下、95℃で18時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (200 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=15：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (12.8 g、収率：51.2%) を得た。LC-MS:389 [M+H]⁺

ステップ3：



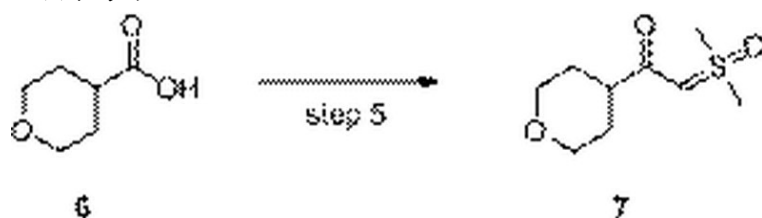
500 mLの1つ口フラスコに、3 (12.80 g、32.9 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、0℃でNBS (7.04 g、39.5 mmol) を加え、室温で1.5時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、ろ過して目的生成物として黄色固体15.0 g (粗品) を得た。LC-MS:467 [M+H]⁺

ステップ4：



500 mLの1つ口フラスコに、4 (15.0 g、32.1 mmol) をジクロロメタン (130 mL) に溶解させ、0℃でトリフルオロ酢酸 (26 mL) を滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、飽和Na₂CO₃溶液でPH=9に調整し、ジクロロメタン (150 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (150 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (9.5 g、収率：80.5%) を得た。LC-MS:367 [M+H]⁺

ステップ5：



10

20

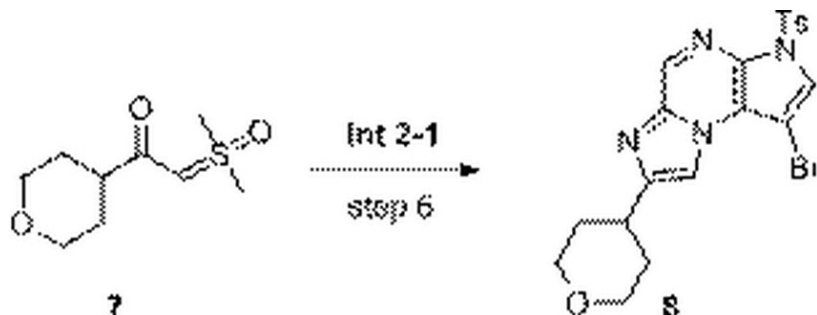
30

40

50

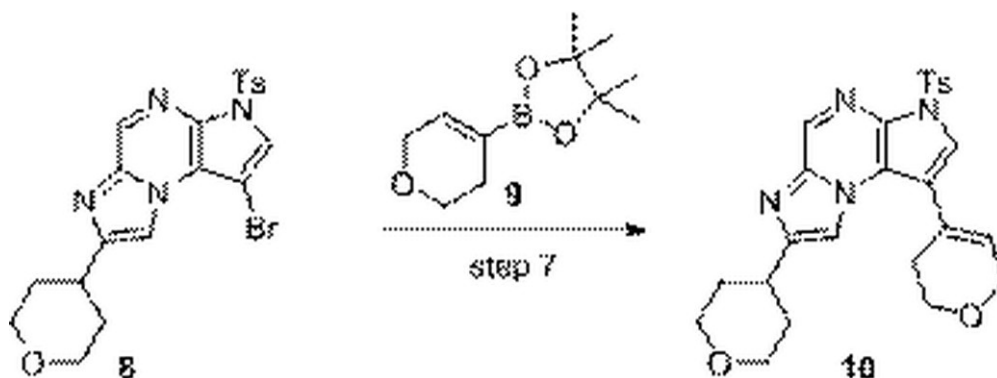
250 mLの1つ口フラスコに5 (5.00 g、38.5 mmol)、HATU (14.6 g、38.5 mmol)、トリエチルアミン (13.8 g、135 mmol) 及び THF (60 mL) を加え、室温で3時間反応させて活性エステルを生成した。別に100 mLの1つ口フラスコにヨウ化トリメチルスルホキシド (25.5 g、116 mmol)、カリウムターボトキシド (13.6 g、121 mmol)、及び THF (60 mL) を加え、65℃で3時間反応させた。氷浴で0℃に降温させ、活性エステルを系に滴下し、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、室温で5時間攪拌して濃縮させ、ジクロロメタン (100 mL×5) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として白色固体 (12.6 g、粗品) を得た。LC-MS:205 [M+H]⁺

ステップ6:



100 mLの1つ口フラスコに7 (3.16 g、15.4 mmol)、int 2-1 (1.42 g、3.86 mmol)、1,5-シクロオクタジエンイリジウム塩化物二量体 (778 mg、1.16 mmol)、o-フェナントロリン (1.09 g、5.02 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム (1.23 g、7.18 mmol)、及びジクロロエタン (40 mL)、MS-4Aを加え、窒素ガス保護下、80℃で40時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させて、目的生成物として黄色固体 (1.01 g、粗品) を得た。LC-MS:475 [M+H]⁺

ステップ7:



100 mLの1つ口フラスコに8 (400 mg、0.844 mmol)、9 (267 mg、1.27 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (30.9 mg、0.0422 mmol)、K₂CO₃ (349 mg、2.53 mmol)、ジオキサン (20 mL) 及び H₂O (4 mL) を加えた。窒素ガス保護下、80℃で20時間反応させた。反応液回転蒸発により媒体を除去し、PTLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) を通して目的生成物として黄色固体 (122 mg、収率: 30.3%) を得た。LC-MS:479 [M+H]⁺

ステップ8:

10

20

30

40

50



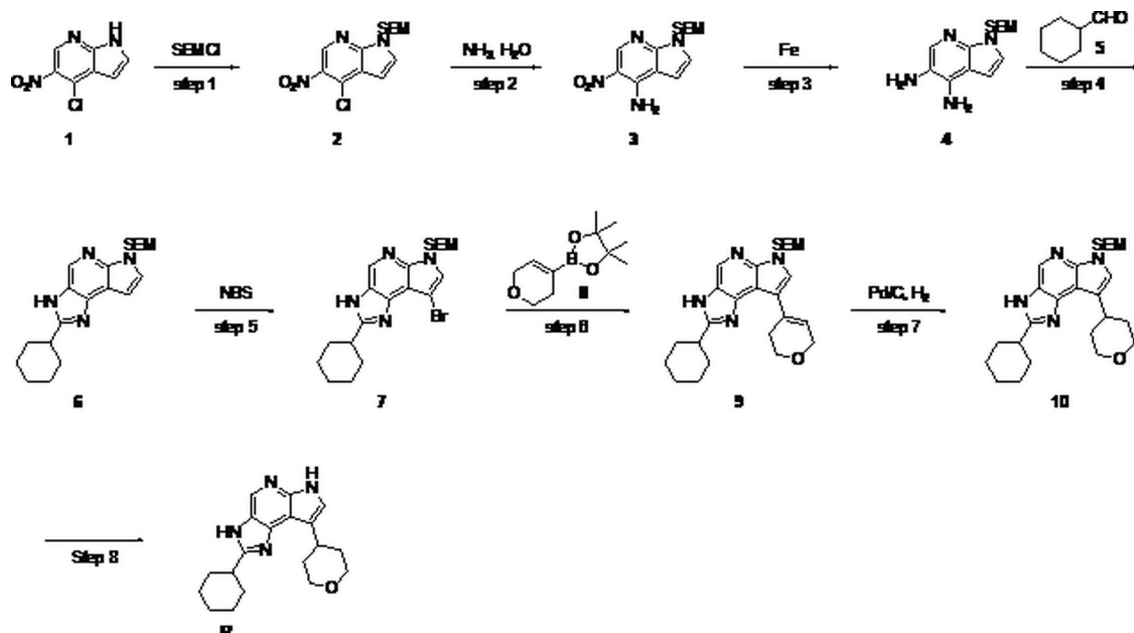
ステップ 9 :



30

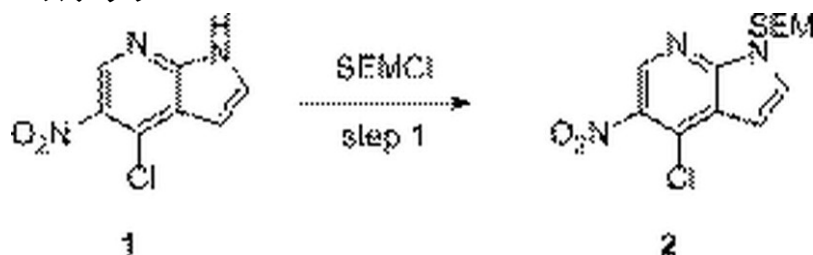
実施例 18 IRAK4 キナーゼ阻害剤の調製

合成経路：



10

ステップ 1 :

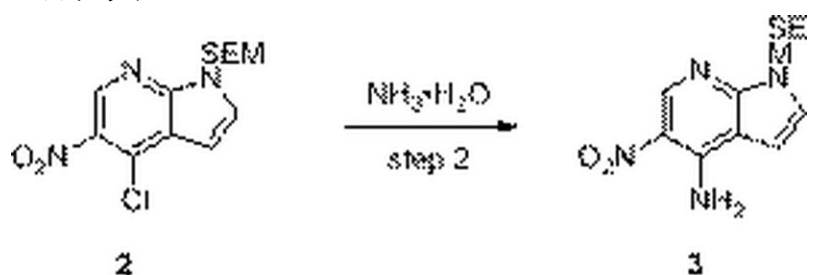


20

100 mL の 3 つ口フラスコに、1 (740 mg、3.74 mmol) を DMF (8 mL) に溶解させ、氷浴で 0℃ に降温させ、NaH (239.7 mg、5.99 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、SEM-Cl (750 mg、4.49 mmol) を加え、室温で 16 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物 (980 mg、収率 : 81.6%) を得た。LC-MS: 328 [M+H]⁺

30

ステップ 2 :

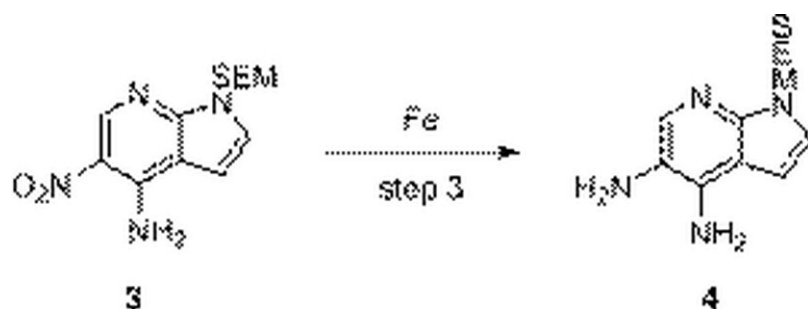


40

100 mL の 1 つ口丸底フラスコに 2 (780 mg、2.38 mmol)、NH₃H₂O (4 mL) 及びジオキサン (4 mL) を加え、80℃ で 18 時間反応させた。濃縮させて、氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (20 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色固体粗品 (1.1 g) を得た。LC-MS: 309 [M+H]⁺

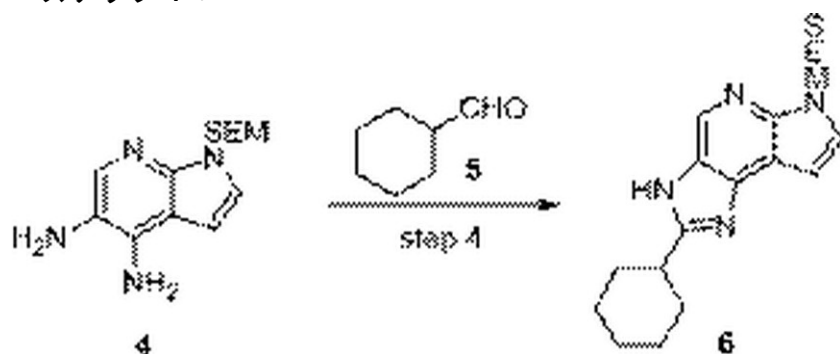
ステップ 3 :

50



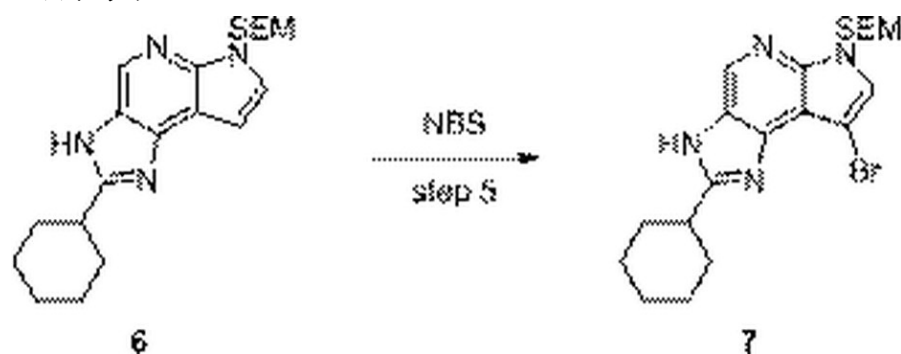
100 mLの1つ口フラスコに、**3** (1.10 g、3.31 mmol)、Fe (0.927 g、16.5 mmol)、及びNH₄Cl (0.878 g、16.5 mmol)をエタノール／水 (30 mL／10 mL)に加え、80℃で16時間反応させた。吸引ろ過して濃縮させ、氷水を加えてクエンチングし、(DCM／MeOH=15：1)で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、目的生成物として黄色油状物680 mg (粗品)を得た。LC-MS:279 [M +H]⁺

ステップ4：



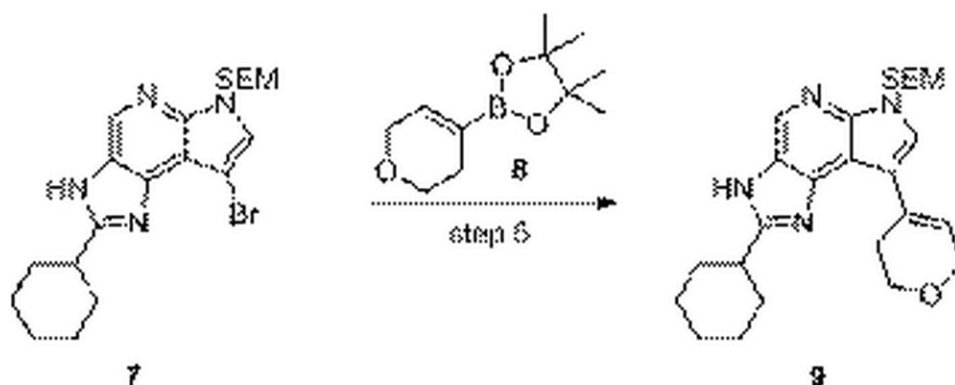
100 mLの1つ口フラスコに、**4** (0.681 mg、2.44 mmol)、**5** (274 mg、2.44 mmol)及びAcOH (440 mg、7.34 mmol)、メタノール (10 mL)を加え、室温で16時間反応させた。濃縮させて、氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (30 mL×4)で抽出して、飽和食塩水 (30 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=20：1)にかけて精製して、目的生成物として黄色油状物 (640 mg、収率：70%)を得た。LC-MS:371 [M+H]⁺

ステップ5：



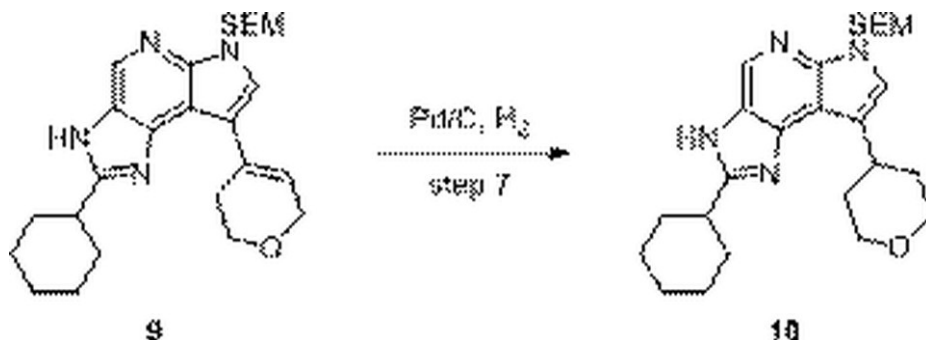
100 mLの1つ口フラスコに**6** (640 mg、1.73 mmol)、NBS (369 mg、2.07 mmol)及びDMF (10 mL)を加え、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (20 mL×3)で抽出して、飽和食塩水 (20 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、

カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物（３７４ｍｇ、収率：４７％）を得た。LC-MS:451 [M+H]⁺
ステップ６：



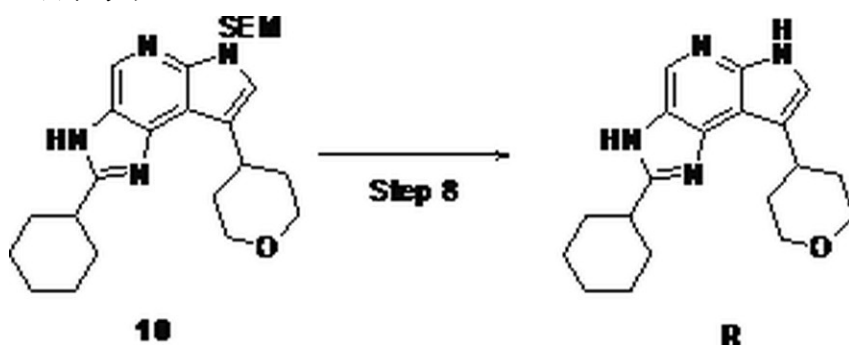
１００ｍＬの１つ口フラスコに７（３７４ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）、８（２６３ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、Pd₂(dppf)Cl₂、CH₂Cl₂（３４．４ｍｇ、０．０４１７ｍｍｏｌ）、K₂CO₃（３４５．６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１０ｍＬ）及びH₂O（２ｍＬ）を加え、窒素ガス保護下、８０℃で１６時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出して、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）を通して目的生成物として黄色油状物（１３０ｍｇ、収率：３４．６％）を得た。LC-MS:453 [M+H]⁺

ステップ７：



１００ｍＬの１つ口フラスコに９（１３０ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）、Pd(OH)₂（５２ｍｇ）、及びTHF（５ｍＬ）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で１６時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、TLC（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）によって精製し、目的生成物として黄色油状物（４５ｍｇ、収率：３４．６％）を得た。LC-MS:455 [M+H]⁺

ステップ８：



１００ｍＬの１つ口フラスコに１０（４５ｍｇ、０．０９９１ｍｍｏｌ）、TFA（０

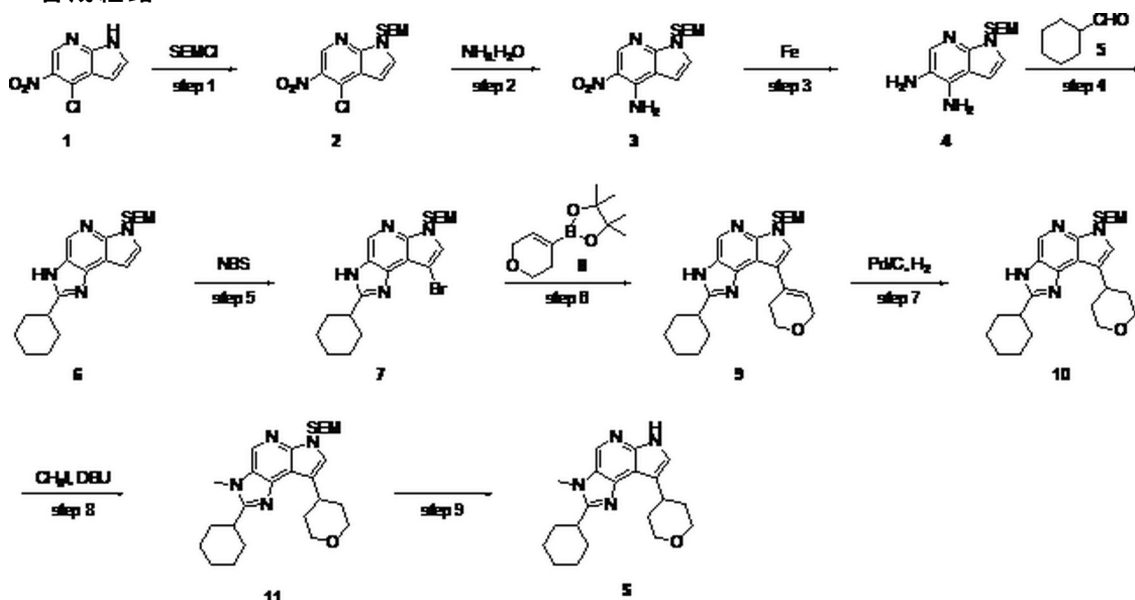
、5 mL)、及びDCM(2.5 mL)を加え、室温で16時間反応させた。濃縮させて、黄色油状物粗品(35 mg)を得て、次に、をNH₃H₂O(0.5 mL)及びジオキサン(3 mL)加え、70℃で16時間反応させた。濃縮させて、高圧液相によって目的生成物として白色固体(5.0 mg、収率:20.8%)を製造した。LC-MS:325 [M+H]⁺

, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 3H), 1.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

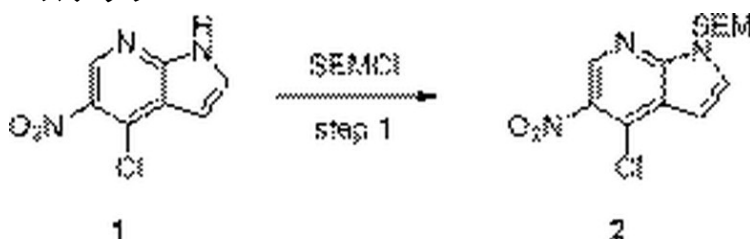
【0073】

実施例19 IRAK4キナーゼ阻害剤の調製

合成経路:



ステップ1:



500 mLの3つ口フラスコに、1(5.08 g、25.7 mmol)をDMF(70 mL)に溶解させ、氷浴で0℃に降温させ、NaH(1.64 g、41.1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、SEM-Cl(5.14 g、3.08 mmol)を加え、室温で16 h反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出して、飽和食塩水(100 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物(5.38 g、収率:64%)を得た。LC-MS: 328 [M+H]⁺

ステップ2:

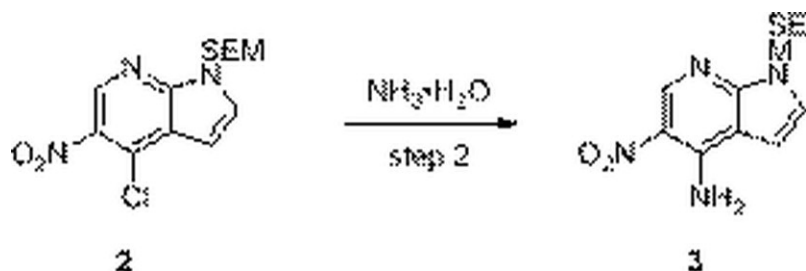
10

20

30

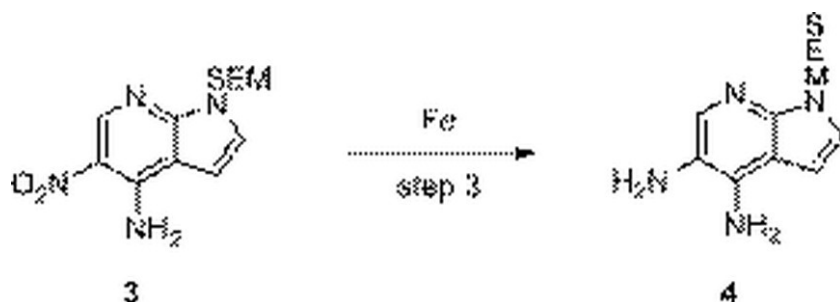
40

50



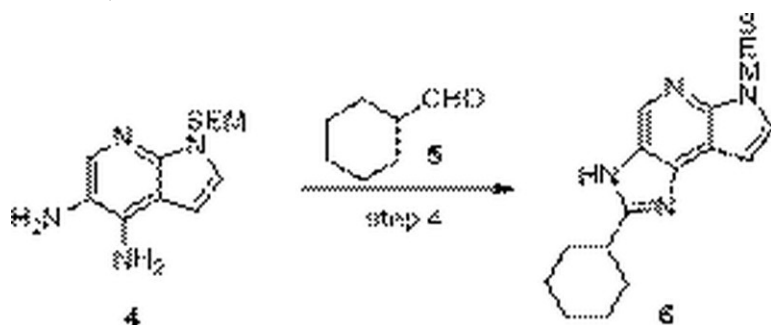
500 mLの1つ口丸底フラスコに2 (5.38 g、16.4 mmol)、NH₃H₂O (40 mL) 及びジオキサン (40 mL) を加え、80℃で18時間反応させた。濃縮させて、氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (100 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル=10：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体 (4.48 g) を得た。LC-MS:309 [M+H]⁺

ステップ3：



500 mLの1つ口フラスコに、3 (4.48 g、14.5 mmol)、Fe (4.07 g、72.7 mmol)、及びNH₄Cl (3.85 g、72.7 mmol) をエタノール／水 (60 mL／20 mL) に加え、80℃で16時間反応させた。吸引ろ過して濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=50：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色固体3.4 gを得た。LC-MS:279 [M+H]⁺

ステップ4：



250 mLの1つ口フラスコに、4 (3 g、10.7 mmol)、5 (1.2 g、10.7 mmol) 及びAcOH (1.94 g、32.3 mmol)、メタノール (50 mL) を加え、室温で16時間反応させた。濃縮させて、氷水を加えてクエンチングし、ジクロロメタン (100 mL×4) で抽出して、飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：1) にかけて精製し、目的生成物として白色固体 (2.36 g、収率：70%) を得た。LC-MS:371 [M+H]⁺

ステップ5：

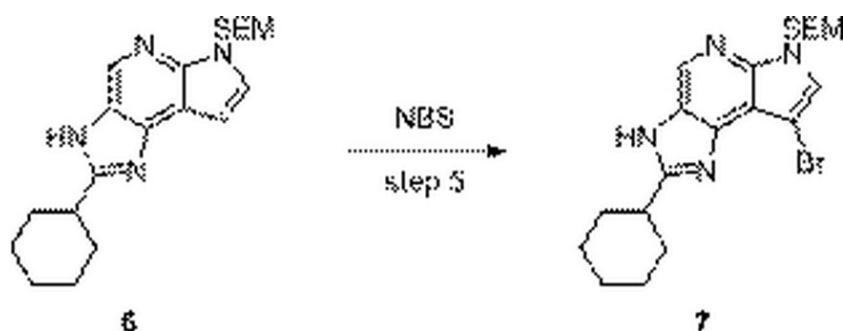
10

20

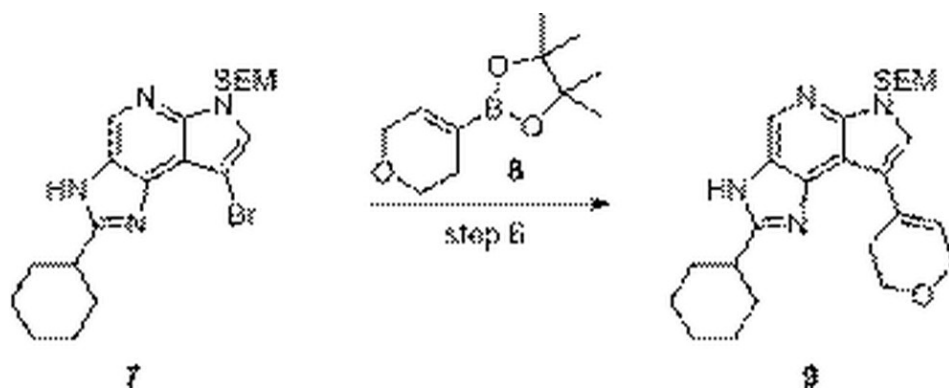
30

40

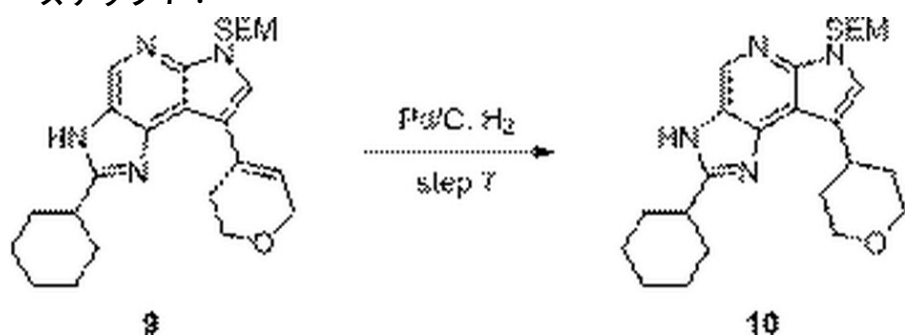
50



250 mLの1つ口フラスコに6 (2.36 g、6.36 mmol)、NBS (1.36 g、7.64 mmol) 及びDMF (30 mL) を加え、室温で16時間反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (80 mL×3) で抽出して、飽和食塩水 (80 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=80：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物 (2.7 g、収率：96%) を得た。LC-MS:451 [M+H]⁺
ステップ6：

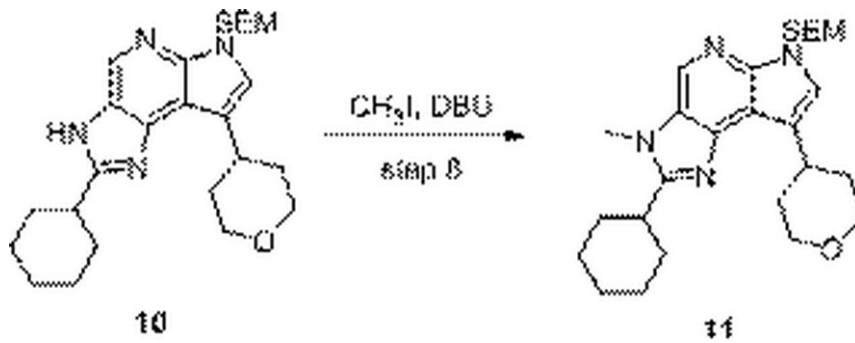


250 mLの1つ口フラスコに7 (3.6 g、8.03 mmol)、8 (2.5 mg、12.0 mmol)、Pd2(dppf)Cl2·CH₂Cl₂ (331 mg、0.401 mmol)、K₂CO₃ (3.3 g、24.1 mmol)、ジオキサン (50 mL) 及びH₂O (10 mL) を加え、窒素ガス保護下、80℃で16時間反応させた。回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) にかけて精製し、目的生成物として黄色油状物 (841 mg、収率：31%) を得た。LC-MS:453 [M+H]⁺
ステップ7：



250 mLの1つ口フラスコに9 (841 mg、1.86 mmol)、Pd(OH)₂ (400 mg)、及びTHF (15 mL) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で16時間反応させた。吸引ろ過して、ろ液を濃縮させ、目的生成物として黄色油状物 (723 mg、収率：85.6%) を得た。LC-MS:455 [M+H]⁺

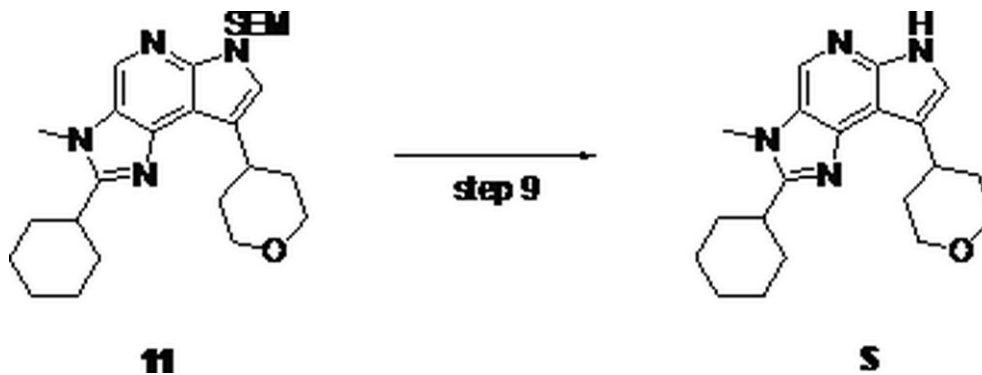
ステップ 8 :



10

100 mL の 3 つ口フラスコに、10 (150 mg、0.330 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解させ、氷浴で 0℃ に降温させ、NaH (19.8 mg、0.495 mmol) を加え、室温で 30 min 攪拌した後、CH₃I (51.6 mg、0.363 mmol) を加え、室温で 1 h 反応させた。氷水を加えてクエンチングし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出して、飽和食塩水 (50 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により媒体を除去し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) にかけて精製し、目的生成物として白色固体 (100 mg、収率 : 97%) LC-MS: 469 [M+H]⁺。

ステップ 9 :



20

100 mL の 1 つ口フラスコに 11 (100 mg、0.213 mmol)、TFA (1 mL)、及び DCM (3 mL) を加え、室温で 16 時間反応させた。濃縮させて、黄色油状物粗品 (90 mg) を得て、次に、NH₃H₂O (1 mL) 及びジオキサン (5 mL) を加え、70℃ で 16 時間反応させた。濃縮させて、高压液相によって目的生成物として白色固体 (3.0 mg) を製造した。LC-MS: 469 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12

.03 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 4H).

40

【0074】

実施例 20 IRAK4 キナーゼ阻害剤の酵素学的実験

実験材料 : IRAK4 組換えヒトプロテアーゼは Carna (Cat # 09-145) から購入した。ATP は Sigma (Cat # A7699-5G)、Compound 26 は Merck Millipore (Cat # 531237)、HTRF KinEAS E-STK S1 キットは Cisbio (Cat # 62ST1PEC) から購入した。

実験方法 : HTRF 測定キットを用いて STK1 のリン酸化を検出する。実験反応は 384 ウェルプレート (Greiner、Cat # 784075) で行い、総反応系は 20 μl であった。反応系は主に 1×キナーゼ緩衝液、1M MgCl₂、1M DTT、0

50

・ 4 μ M STK1及び80 μ M ATPを含む。実施例1で調製した目的生成物をDMSOで10濃度ポイント連続希釈し、100 nLを実験測定プレートに移送した。6 nM IRAK4を加えた後実験反応を開始し、37℃で90分間反応した後、検出試薬を加えて反応を停止した(0.25 $\times$ STK Antibody-Cryptate、25 nM Streptavidin-XL665)。室温で60分間放置した後、Spark 10M又はenvisionリーダーでFRET信号を読み取った(HTRF 665 / 615 = 665 nmの信号値 / 615 nmの信号値)。

データ分析：665 / 615 信号比を100%阻害率に変換した。

阻害率% = (max - sample) / (max - min) * 100。

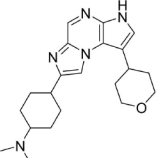
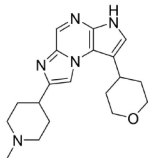
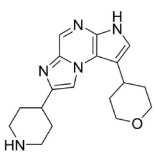
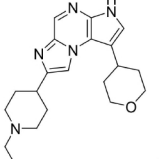
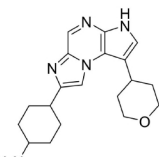
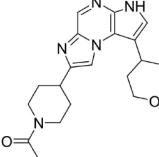
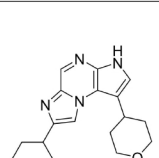
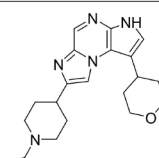
「min」は酵素を含まない対照ウェルの665 / 615 信号値の比を示し、「max」はDMSO対照ウェルの665 / 615 信号値の比を示す。化合物のIC50値は、excelアドインのXLFitにより算出した。

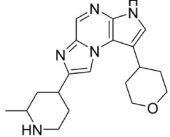
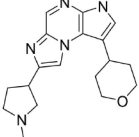
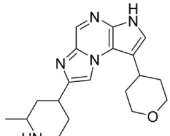
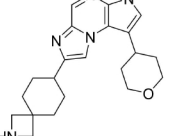
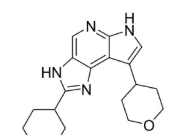
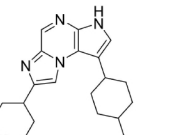
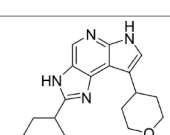
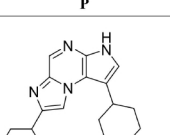
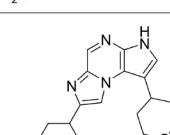
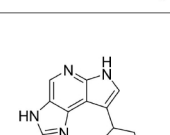
方程式： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50} / X)^{\text{Hill Slope}})$

結果：以上の実験方法により測定された化合物のIC50は以下の通りである。

表1 各化合物のIC50値

表1 各化合物のIC50値

Compound	Relative IC50 (nM)	Compound	Relative IC50 (nM)
 A	IC50 < 100	 J	100 < IC50 < 1000
 B	IC50 < 100	 K	100 < IC50 < 1000
 C	IC50 < 100	 L	IC50 > 1000
 D	IC50 < 100	 M	IC50 > 1000

 E-1	$100 < IC_{50} < 1,000$	 N	$100 < IC_{50} < 1000$
 E-2	$100 < IC_{50} < 1,000$	 O	$IC_{50} < 100$
 F-1	$IC_{50} < 100$	 P	$IC_{50} > 1000$
 F-2	$IC_{50} < 100$	 Q	$100 < IC_{50} < 1000$
 G	$100 < IC_{50} < 1000$	 R	$100 < IC_{50} < 1000$

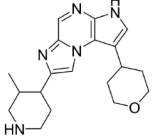
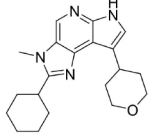
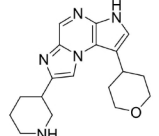
10

20

30

40

50

 H	IC₅₀ < 100	 S	100 < IC₅₀ < 1000
 I	IC₅₀ < 100		

10

20

30

【 0 0 7 5 】

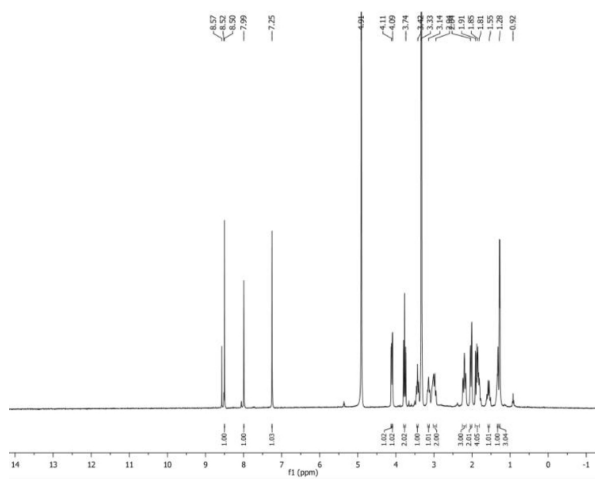
なお、以上の各実施例は本発明の技術案を説明するために過ぎず、制限するものではなく、前述各実施例を参照して本発明を詳しく説明したが、当業者が理解できるように、前述各実施例に記載の技術案を修正したり、この技術的特徴の一部又は全てに同等置換を行ったりすることができ、これらの修正や置換により、対応する技術案の本質が本発明の各実施例の技術案の範囲を逸脱することはない。

40

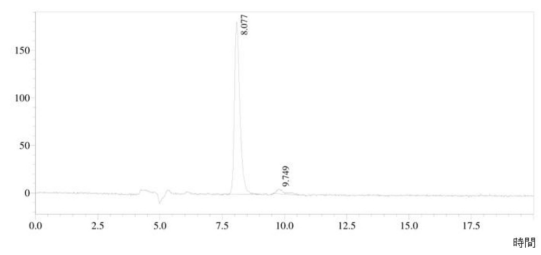
50

【図面】

【図 1】

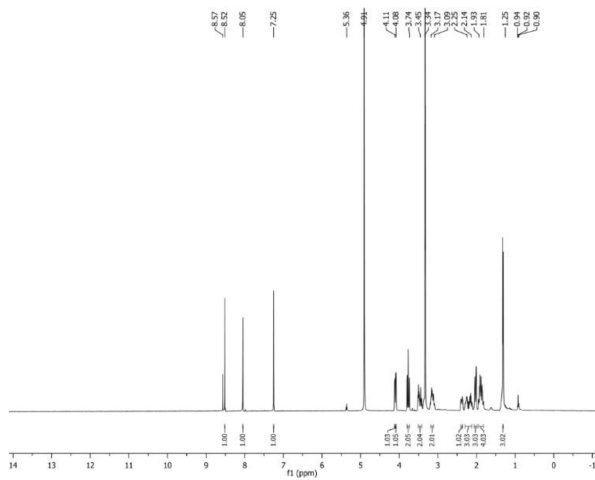


【図 2】

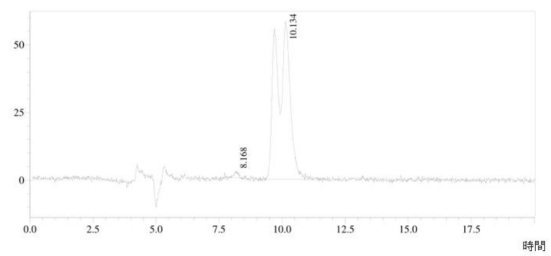


10

【図 3】



【図 4】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
		A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 P	37/06	

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100152331

弁理士 山田 拓

(74)代理人 100213517

弁理士 韓 明花

(72)発明者 林星雨

中国広東省珠海市横琴新区環島東路1 8 8 9号創意谷1 8棟3 0 6房間

(72)発明者 陸▲ていん▼▲ていん▼

中国広東省珠海市横琴新区環島東路1 8 8 9号創意谷1 8棟3 0 6房間

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2 0 1 2－5 0 5 1 5 2 (J P, A)

特表2 0 1 9－5 1 6 6 8 8 (J P, A)

特表2 0 1 3－5 1 7 2 2 0 (J P, A)

特表2 0 1 3－5 1 2 2 8 0 (J P, A)

William T. MCELROY, Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitors: an updated patent review (2016-2018), EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 2019年03月29日, vol.29, no.4, p.243-259

Janusz J. KULAGOWSKI et al., Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors, J. MED. CHEM., 2012年, vol.55, p.5901-5921

VAN,E.S. et al., Design and synthesis of tricyclic cores for kinase inhibition, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, Vol.23, No.3, p.693-698

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 7 1 / 1 4

C 0 7 D 4 8 7 / 1 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

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