

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510414
(P2025-510414A)

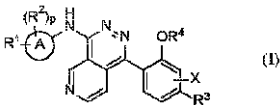
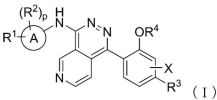
(43)公表日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 1 6 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		C S P	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00			
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/02			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全197頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2025-502799(P2025-502799)	(71)出願人	523380209		
(86)(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)		ヴェンタス・セラピューティクス・ユー		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月25日(2024.11.25)		・エス・インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064967		アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0		
(87)国際公開番号	WO2023/183943		2 4 5 3・ウォルサム・ビーバー・スト		
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		リート・1 0 0・スイート・2 0 1		
(31)優先権主張番号	17/704,983	(74)代理人	100108453		
(32)優先日	令和4年3月25日(2022.3.25)		弁理士 村山 靖彦		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100188558		
			弁理士 飯田 雅人		
(31)優先権主張番号	63/420,930	(74)代理人	100110364		
(32)優先日	令和4年10月31日(2022.10.31)		弁理士 実広 信哉		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ステファン・ドリチ		
			カナダ・ケベック・H 9 R・1 H 6・ポ		
(31)優先権主張番号	63/443,874		イントークレア・アヴニユ・パンデーニ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 N L R P 3 誘導体として有用なピリドー [3 , 4 - d] ピリダジンアミン誘導体

(57)【要約】

本開示は、式 (I) :



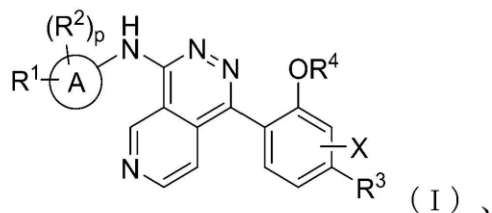
の N L R P 3 の阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグであって、式中、環 A は、少なくとも 1 つの O 環原子を含む 5 ～ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、p は、0 または 1 であり、かつ R¹、R²、R³、R⁴、及び X は、本明細書で定義される通りであり、前記タンパク質によって阻害される疾患及び障害の処置に有用であるものに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグであって、式中：

A は、5～8 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 つの O 環原子を含み、

R¹ はハロゲン、C₁－C₆ アルキル、または C₁－C₆ アルコキシであり；

R² はハロゲン、または C₁－C₆ アルキルであるか；

あるいは R¹ 及び R² は、それらが結合している原子と一緒に、3 員～4 員の炭素環を形成し；

20

R³ は、－OH、ハロゲン、C₁－C₆ アルキル、または C₁－C₆ アルコキシであり；

X は、H、－OH、ハロゲン、－NH₂、－NH (C₁－C₆ アルキル)、－N (C₁－C₆ アルキル)₂、または C₁－C₆ アルキルであり；かつ

R⁴ は、H、C₁－C₆ アルキル、または－C (O) (C₁－C₆ アルキル) であり；
かつ

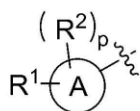
p は 0 または 1 であり、

式中、アルキル、alk-、または炭素環式のそれぞれは、独立して、0、1、2、または 3 個のハロゲン原子で置換され、かつ

R³ が Cl であるならば、

【化 2】

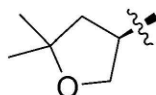
30



は、

【化 3】

40



ではない、前記化合物。

【請求項 2】

式中、A が、1 つの O 環原子を含む 5 員の単環式ヘテロシクロアルキルである、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、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

式中、A が、1 つの O 環原子を含む 6 員の単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項

50

1 もしくは請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

式中、p が 1 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

式中、p が 1 であり； R^1 が、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルコキシであり；かつ R^2 が、 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 6】

式中、 R^3 がハロゲンではない、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

式中、 R^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 8】

式中、 R^3 が、Cl、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-OCHF_2$ である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

式中、 R^4 が H である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

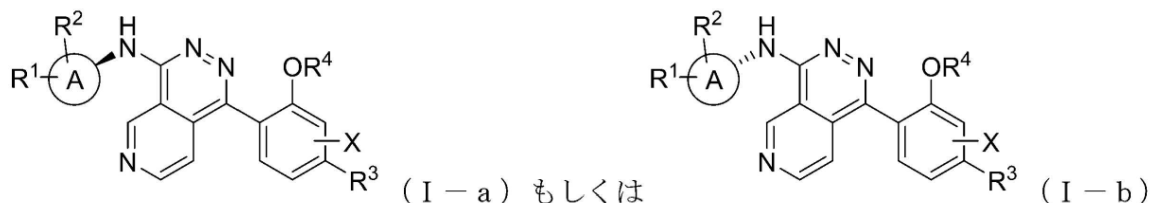
式中、X が、H または F である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 11】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (I-a) もしくは (I-b)：

【化 4】



40

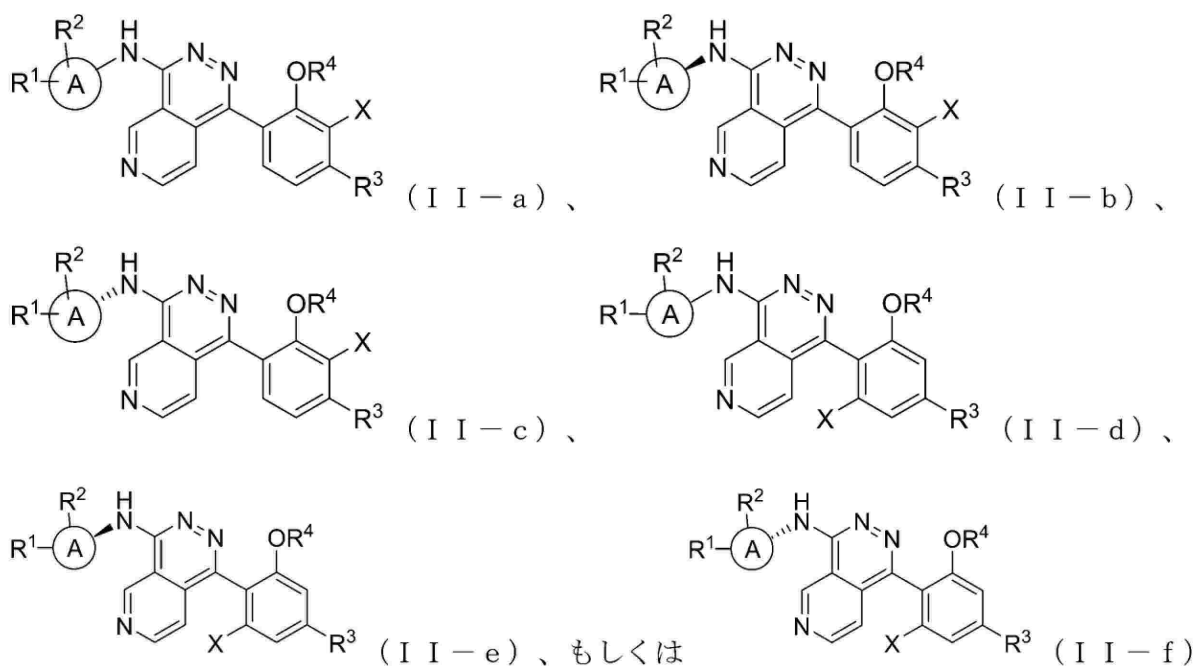
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【請求項 12】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-d)、(II-e)、もしくは (II-f)：

50

【化 5】



10

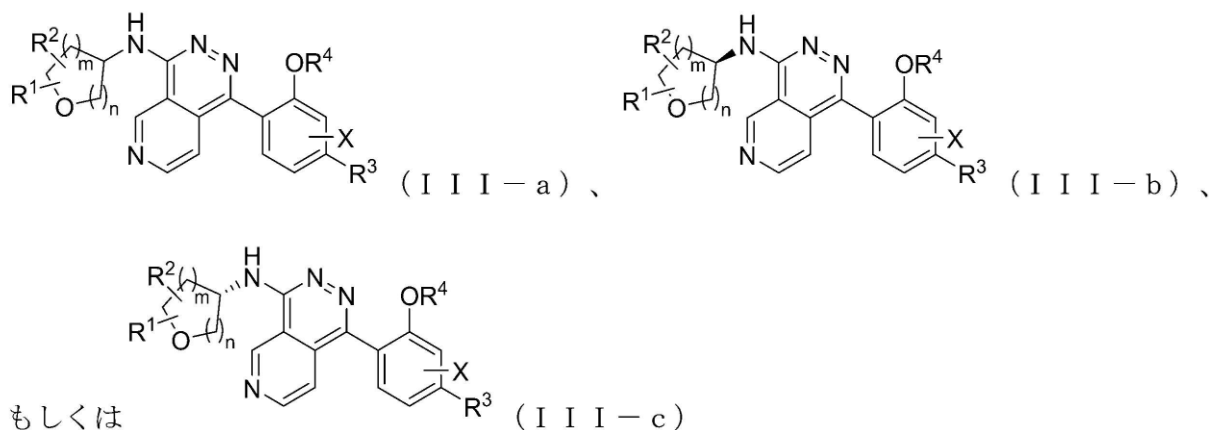
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【請求項 1 3】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (III-a)、(III-b)、もしくは (III-c)：

【化 6】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグであって、式中：

40

m が、0 ～ 2 の整数であり、かつ

n が、1 ～ 2 の整数である、

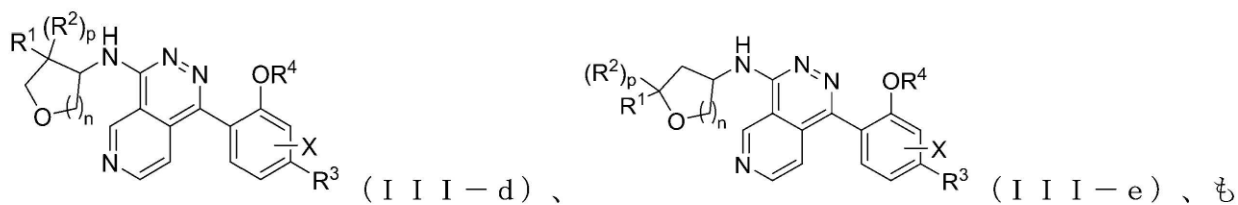
前記化合物。

【請求項 1 4】

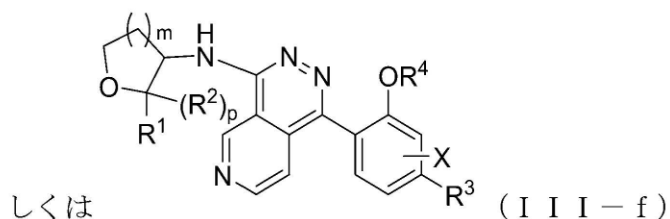
先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (III-d)、(III-e)、もしくは (III-f)：

50

【化 7】



10



しくは

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグであって、式中：

mが、0～2の整数であり；かつ

nが、1～2の整数である、

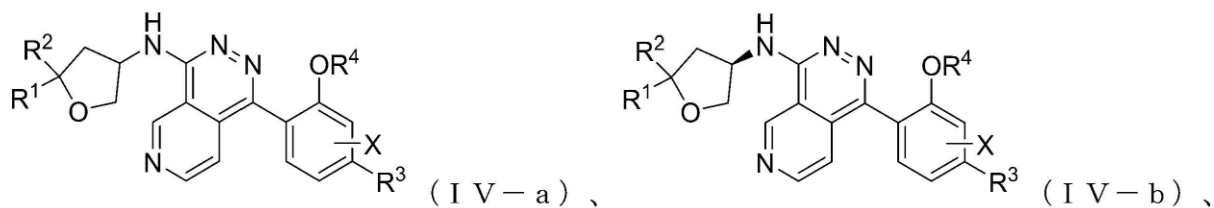
前記化合物。

20

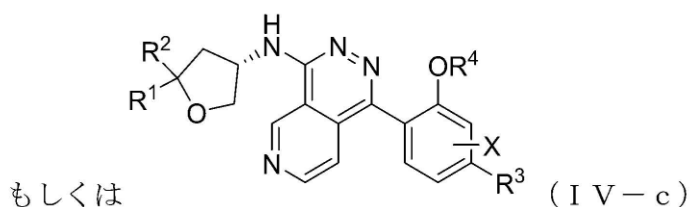
【請求項 15】

先行請求項のいずれか1項に記載の化合物であって、前記化合物が、式（IV-a）、（IV-b）、もしくは（IV-c）：

【化 8】



30



もしくは

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

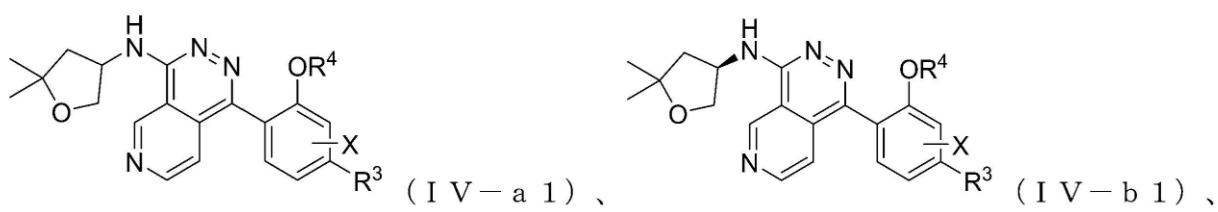
40

【請求項 16】

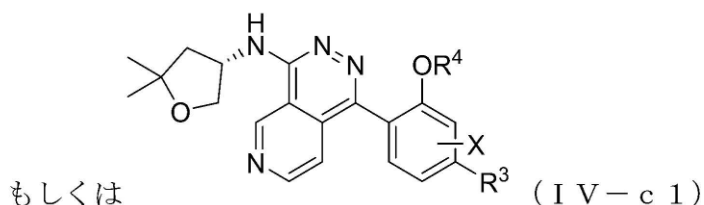
先行請求項のいずれか1項に記載の化合物であって、前記化合物が、式（IV-a1）、（IV-b1）、もしくは（IV-c1）：

50

【化 9】



10



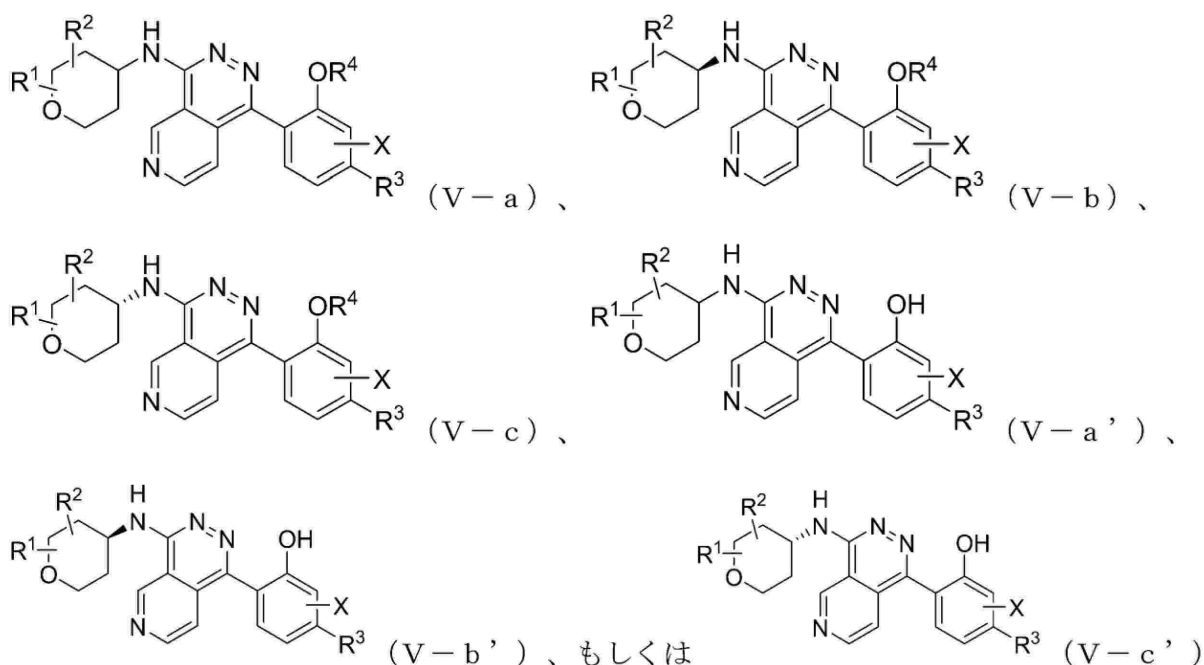
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【請求項 17】

請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (V-a)、(V-b)、(V-c)、(V-a')、(V-b')、もしくは (V-c')：

20

【化 10】



30

40

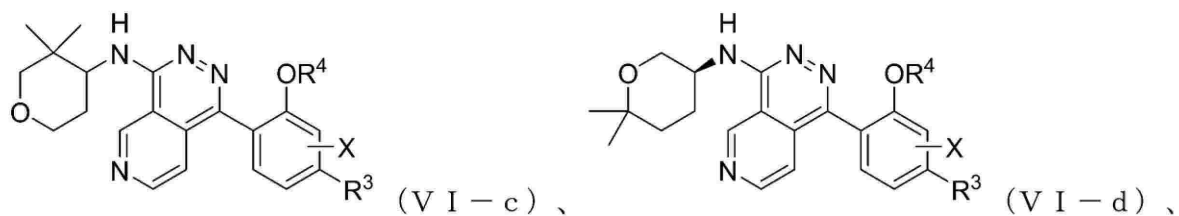
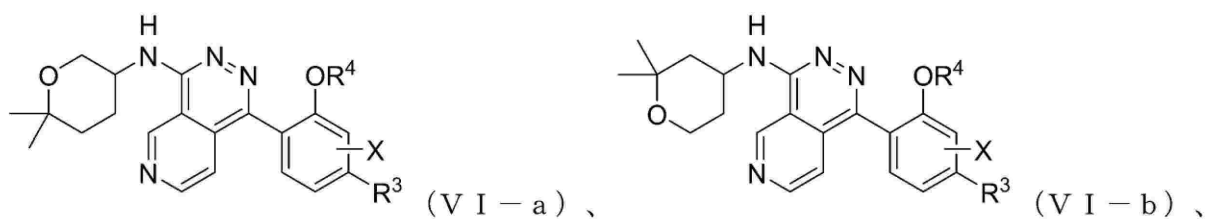
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【請求項 18】

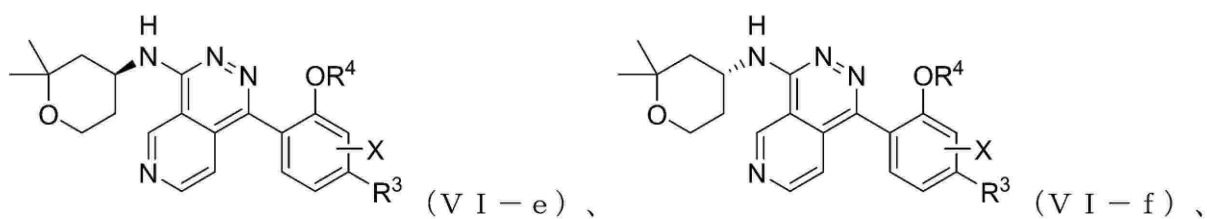
請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、前記化合物が、式 (VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g)、もしくは (VI-h)：

50

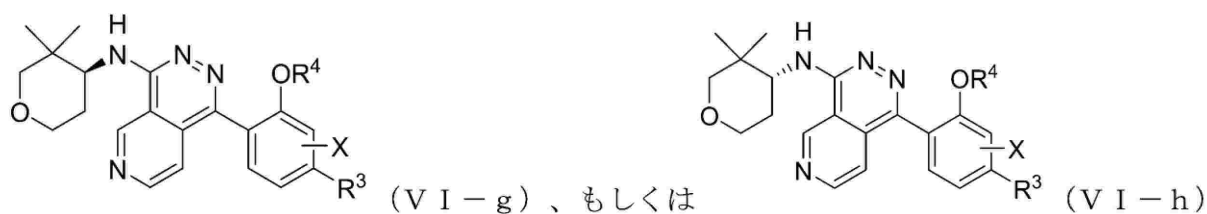
【化 1 1】



10



20



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

30

【請求項 1 9】

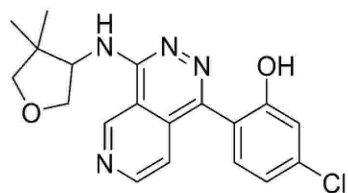
請求項 1 に記載の化合物であって、式：

40

50

【化 1 2 - 1】

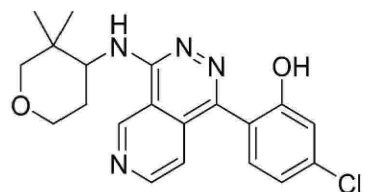
1A



5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]
ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

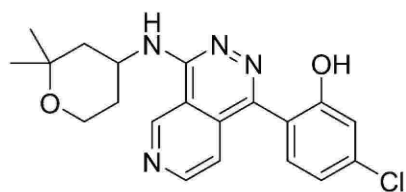
3A



5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

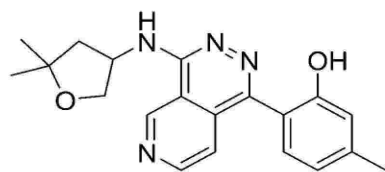
20

4A



5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

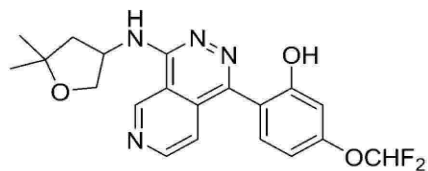
5A



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジ
ン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

9A

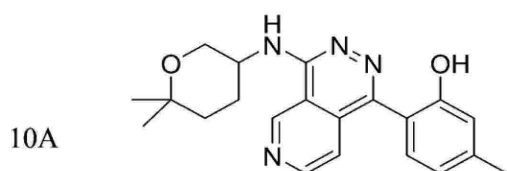


5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40

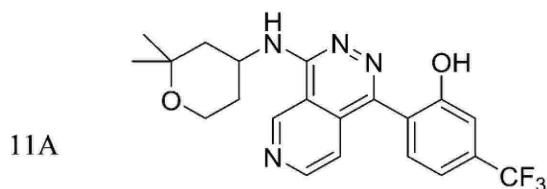
50

【化 1 2 - 2】

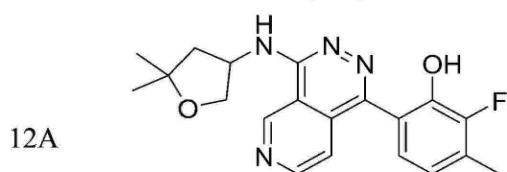


2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

10

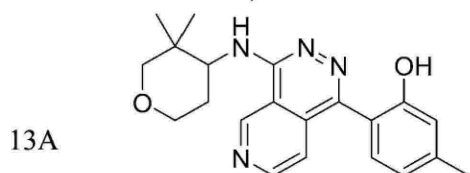


2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



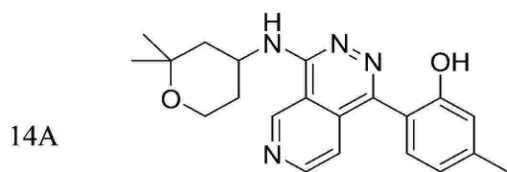
6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジ
ン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

20



2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

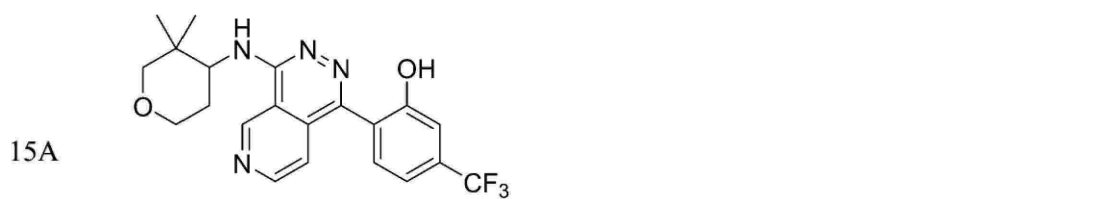


2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

40

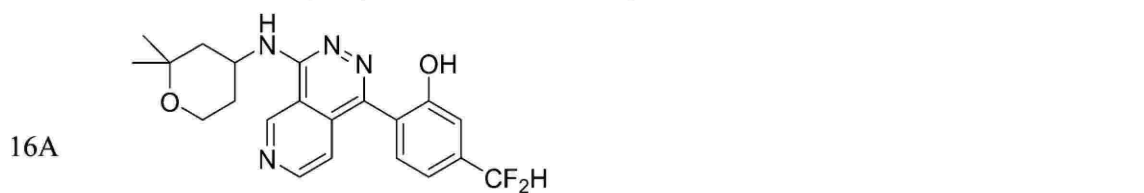
50

【化 1 2 - 3】

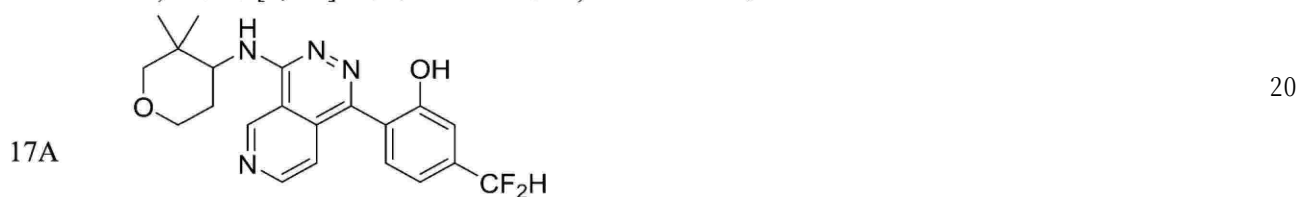


2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

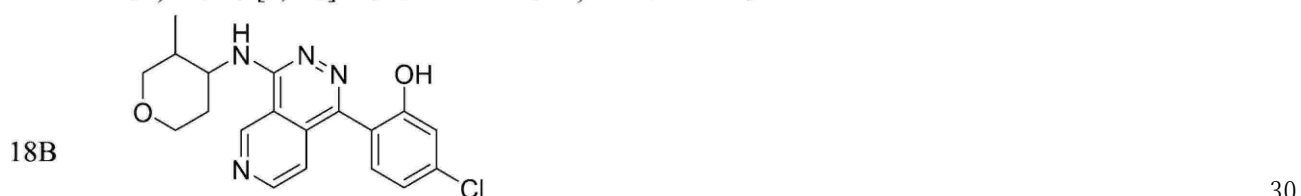
10



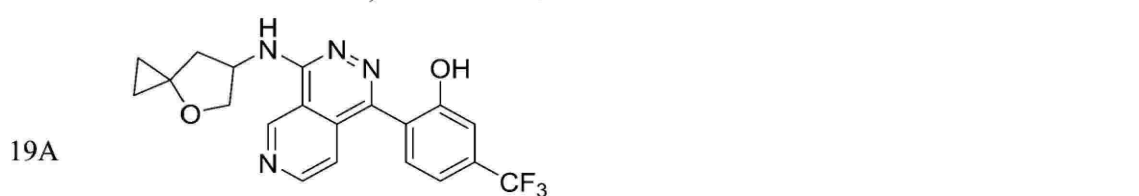
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



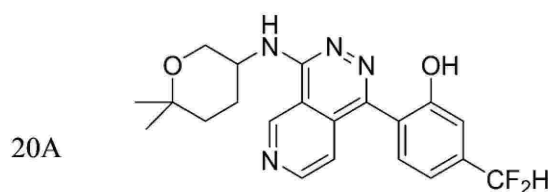
5-クロロ-2-(4-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]
ピリダジン-1-イル)フェノール；



2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-
イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

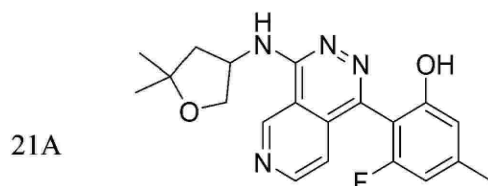
40

【化 1 2 - 4】



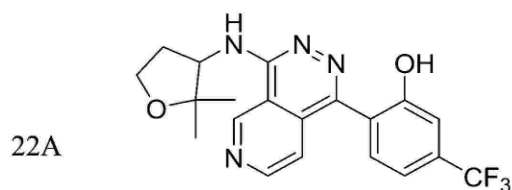
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

20



2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物であって：

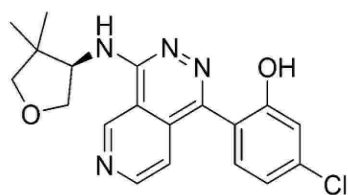
30

40

50

【化 1 3 - 1】

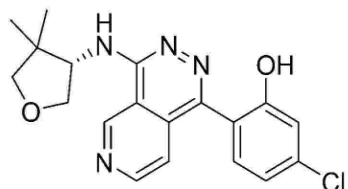
1*



(R)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

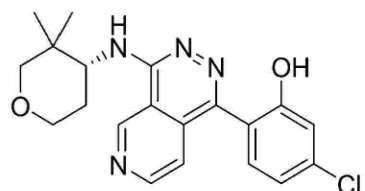
10

1B



(S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

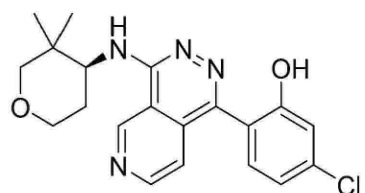
3B*



(R)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20

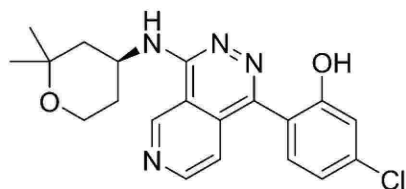
3*



(S)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

30

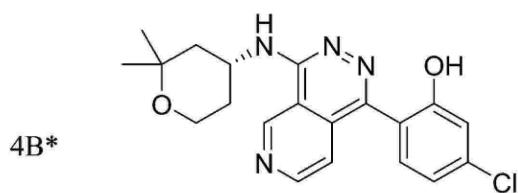
4*



(S)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

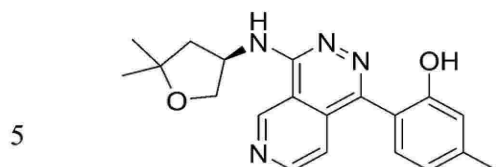
40

【化 1 3 - 2】

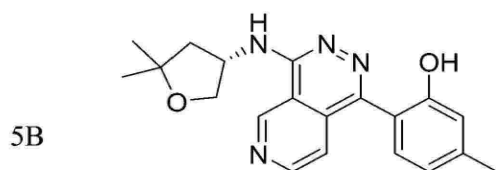


(R)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

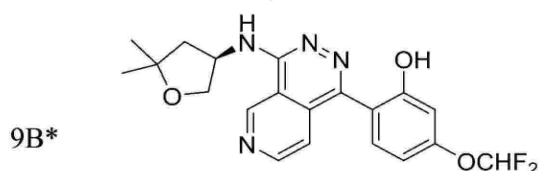


(R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダ
ジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



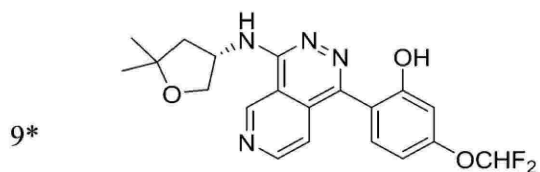
(S)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダ
ジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



(R)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ア
ミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

30

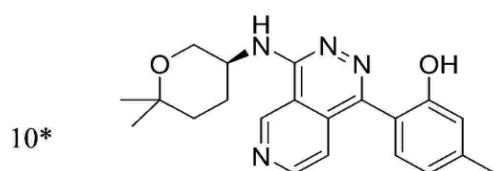


(S)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ア
ミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40

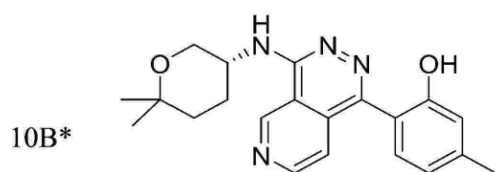
50

【化 1 3 - 3】

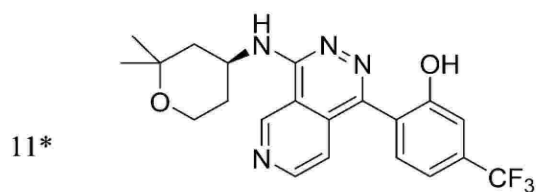


(S)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

10

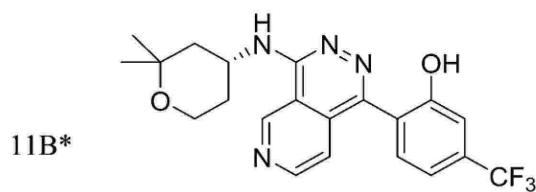


(R)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



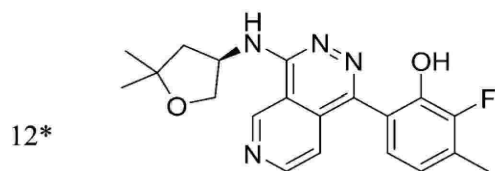
(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

20



(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

30

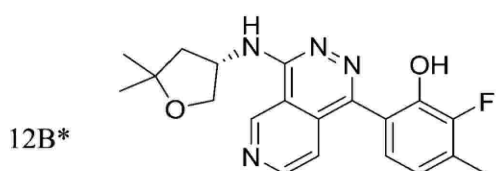


(R)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

40

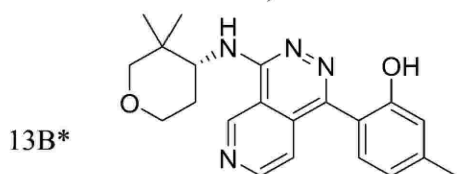
50

【化 1 3 - 4】

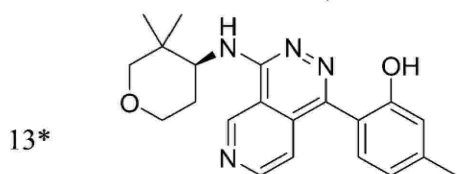


(S)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

10

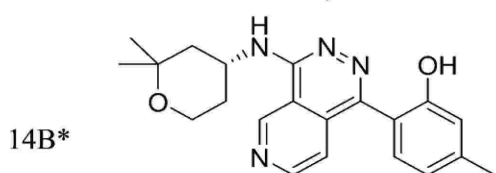


(R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



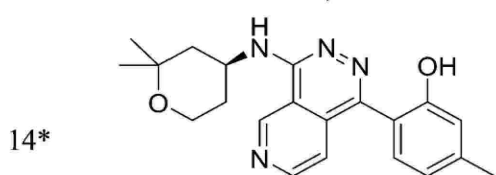
(S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

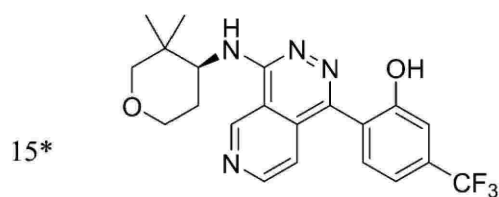


(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

40

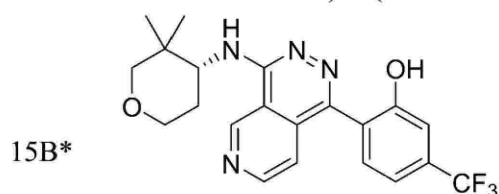
50

【化 1 3 - 5】

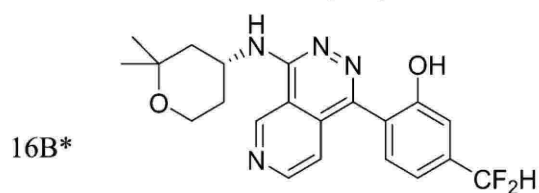


(S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

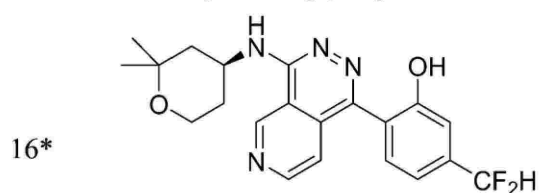


(R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



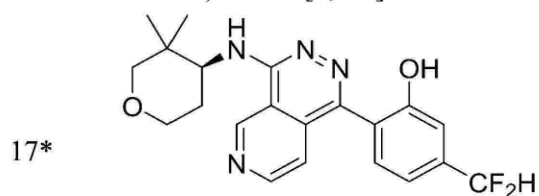
(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

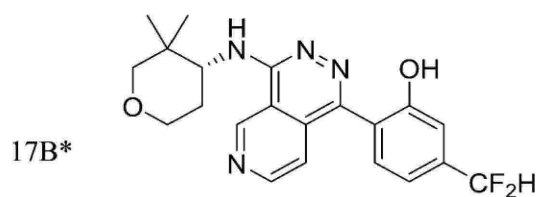
30



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

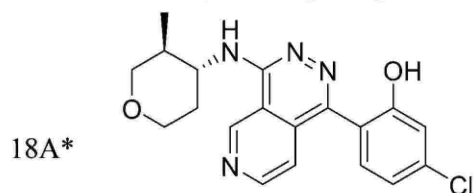
40

【化 1 3 - 6】

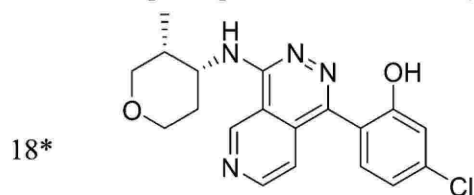


(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

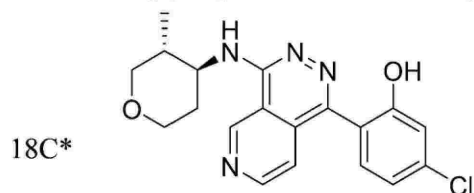


5-クロロ-2-(4-(((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



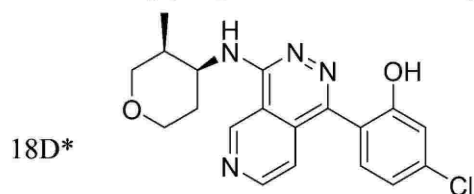
5-クロロ-2-(4-(((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



5-クロロ-2-(4-(((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

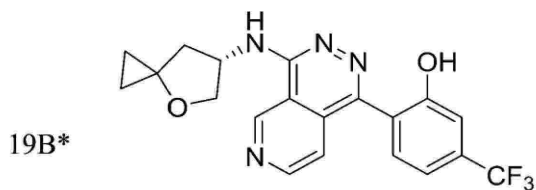
30



5-クロロ-2-(4-(((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

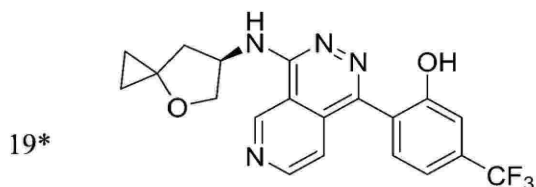
40

【化 1 3 - 7】

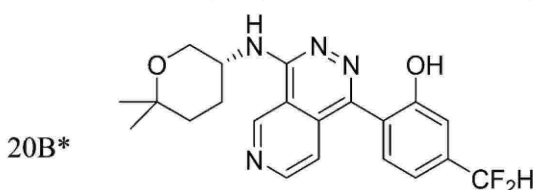


(S)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

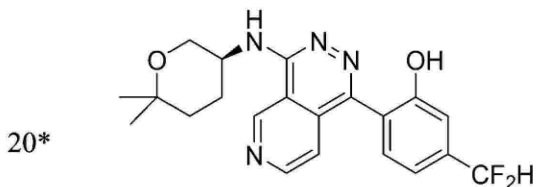


(R)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



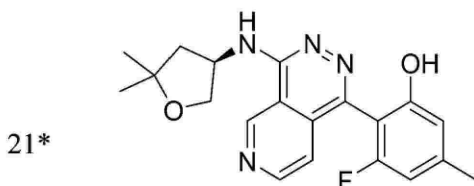
(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

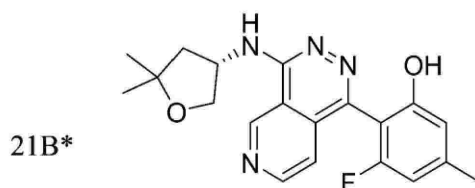
30



2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

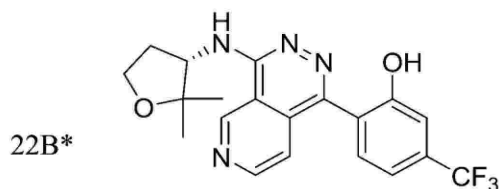
40

【化 1 3 - 8】

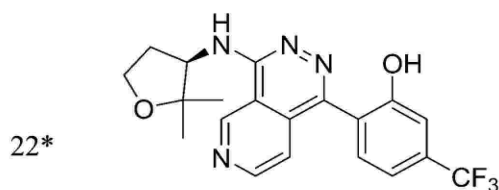


2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

10



(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

20

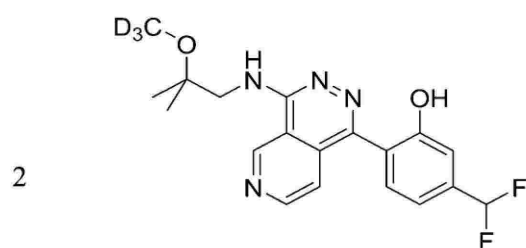
である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【請求項 2 1】

以下の式の化合物：

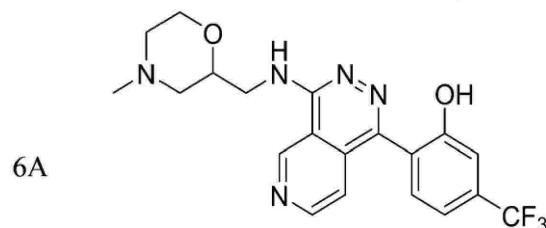
【化 1 4】

30



5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40



2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

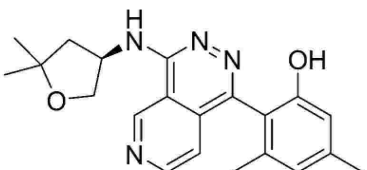
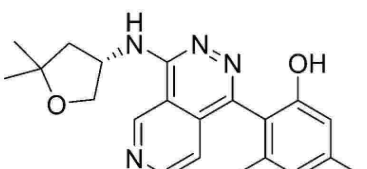
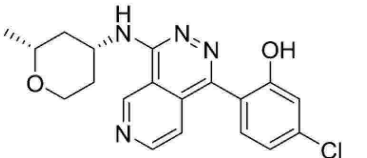
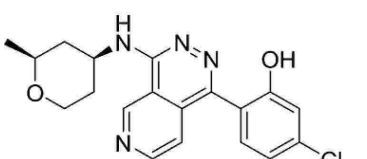
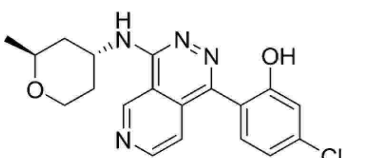
またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

50

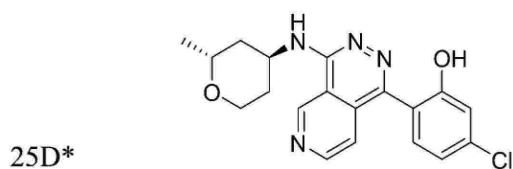
【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、式：

【化 1 5 - 1】

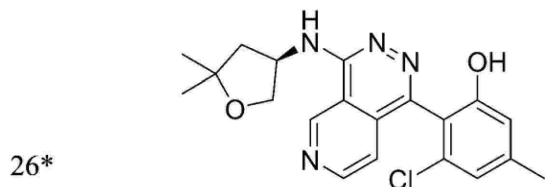
- 24*  2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール； 10
- 24B*  2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール； 20
- 25A*  5-クロロ-2-(4-(((2R,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；
- 25B*  5-クロロ-2-(4-(((2S,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール； 30
- 25C*  5-クロロ-2-(4-(((2S,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール； 40

【化 1 5 - 2】



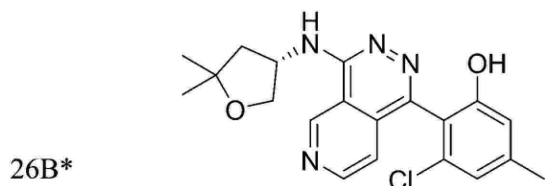
5-クロロ-2-(4-(((2R,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10



3-クロロ-2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



3-クロロ-2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；の化合物、

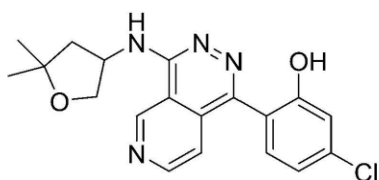
またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

30

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、前記化合物が

【化 1 6】



でもなく、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物もしくはプロドラッグでもない、前記化合物。

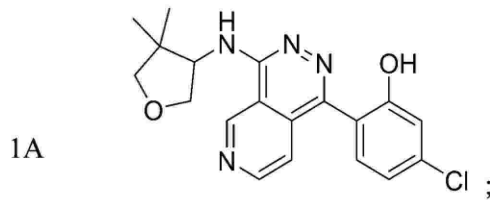
40

【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、前記化合物が：

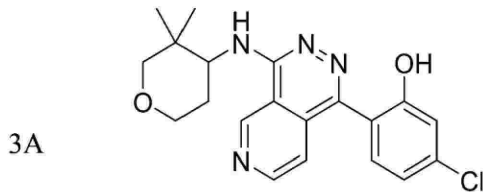
50

【化 1 7】

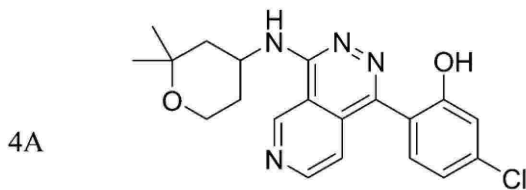


5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

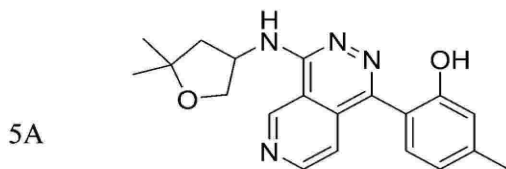


5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；または

20



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、

30

でもなく、またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物でもない、前記化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物が、0.3より大きいKpu, uを有する、請求項1～21、23及び24のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が、0.3超～約10のKpu, uを有する、請求項1～21、23及び24のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項 2 7】

請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び1つ以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 8】

NLRP3を調節する方法であって、前記対象に、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または請求項27に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 9】

50

疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 30】

疾患または障害を処置または予防するのににおける使用のための、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

疾患または障害を処置または予防のための、医薬の製造における、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 32】

疾患または障害の処置または予防のための、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 33】

前記疾患または障害が、NLRP3 関連疾患または障害である、請求項 29～32 のいずれか 1 項に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 34】

前記対象が、ヒトである、請求項 28～33 のいずれか 1 項に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 35】

前記疾患または障害が、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、または NLRP3 関連疾患である、請求項 29～34 のいずれか 1 項に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 36】

前記中枢神経系の前記疾患または障害が、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、または多発性硬化症である、請求項 35 に記載の方法、化合物または使用。

【請求項 37】

前記腎疾患が、急性腎疾患、慢性腎疾患、または稀な腎疾患である、請求項 35 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 38】

前記皮膚疾患が、乾癬、化膿性汗腺炎（HS）、またはアトピー性皮膚炎である、請求項 35 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 39】

前記リウマチ性疾患が、皮膚筋炎、ステイル病、または若年性特発性関節炎である、請求項 35 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 40】

前記 NLRP3 関連疾患が、NLRP3 における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象にある、請求項 35 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 41】

前記 NLRP3 関連疾患が、NLRP3 における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象にある、クリオピリン関連自己炎症性症候群である、請求項 40 に記載の方法、化合物、または使用。

10

20

30

40

50

【請求項 42】

前記クリオピリン関連自己炎症性症候群が、家族性コールド自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症型多系統炎症性疾患である、請求項 41 に記載の方法、化合物、または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2022年3月25日に出願された米国非仮出願第17／704,983号、2022年10月31日に出願された米国仮出願第63／420,930号、及び2023年2月7日に出願された米国仮特許出願第63／443,874号に対する優先権を主張するものであり、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示の分野

本開示は、NLRファミリーのピリンドメイン含有3（NLRP3）タンパク質の阻害剤に関する。本明細書に記載の阻害剤は、NLRP3タンパク質の調節に関連する疾患及び障害の治療に有用である。特に、本発明は、NLRP3を阻害する化合物及び医薬組成物、該化合物及び医薬組成物を使用してNLRP3に関連する疾患及び障害を処置する方法、ならびに該化合物及び組成物を合成する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

自然免疫応答は、パターン認識受容体（PRR）と呼ばれる異なるタイプの受容体によって媒介される。PRRは、病原体関連分子パターン（PAMP）及び損傷関連分子パターン（DAMP）の存在を認識する。一旦結合すると、これらの受容体は、損傷の解消を助ける下流の炎症経路の活性化を引き起こす。しかしながら、多くの場合、この活性化は制御できないものであり得、疾患につながる。

【0004】

インフラマソームとは、自然免疫応答の極めて重要な構成要素である、あるクラスのPRRに相当する。インフラマソームの活性化は、IL-1 β 、IL-18を放出し、ガスダーミンの活性化によって誘導されるピロトシスと呼ばれる炎症型の細胞死を促進する事象のカスケードを引き起こす。ピロトシスは、炎症性細胞死の特有の形態であり、サイトカインだけでなく、自然免疫系と獲得免疫系の両方のより広範な免疫応答を促進する他の細胞内成分の放出をももたらす。したがって、インフラマソーム活性化は、主要な調節性の炎症カスケードである。

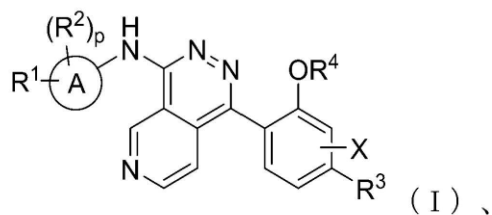
【0005】

NLRP3は、最も特徴付けられているインフラマソームであり、自然免疫及び炎症反応に重要であることが示されている。NLRP3等のいくつかの他のNLR複合体は、非常に特殊な状況下で活性化されるが、NLRP3は、多くの刺激によって活性化され得、細胞内の恒常性不均衡のセンサーと見なされるべきである。したがって、その正確な機能が不可欠である。宿主の免疫防御における役割を果たすことに加えて、NLRP3の調節不全は、多くの炎症性障害の病因に関連付けられている。これらとしては、NLRP3遺伝子の機能獲得型変異によって引き起こされるクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）などの遺伝性疾患、ならびに多くの一般的な神経疾患及び全身性疾患が挙げられる。重要なことに、NLRP3の過剰活性化は、NASH、アテローム性動脈硬化症及び他の心血管疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病、痛風、及び多数の他の自己炎症性疾患を含めた多数の炎症性疾患及び変性疾患において重要な役割を果たすことが前臨床的に実証されている。したがって、様々な疾患及び障害を治療するためにNLRP3活性を調節するための低分子を開発する満たされないニーズが当該分野において存在する。

【発明の概要】

【0006】

1つの態様では、本開示は、とりわけ、式（I）の化合物：
【化1】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグを提供し、式中：

Aは、5～8員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含み、

R¹はハロゲン、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆アルコキシであり；

R²はハロゲン、またはC₁－C₆アルキルであるか；

あるいはR¹及びR²は、それらが結合している原子と一緒に、3員もしくは4員の炭素環を形成し；

R³は、－OH、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆アルコキシであり；

Xは、H、－OH、ハロゲン、－NH₂、－NH（C₁－C₆アルキル）、－N（C₁－C₆アルキル）₂、またはC₁－C₆アルキルであり；かつ

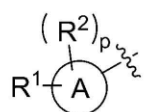
20

R⁴は、H、C₁－C₆アルキル、または－C（O）（C₁－C₆アルキル）であり；かつ

pは、0または1であり、

式中、アルキル、alk-、または炭素環式の各例は、独立して、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換され、かつR³がC₁であるならば、

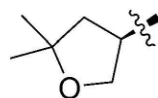
【化2】



30

は、

【化3】



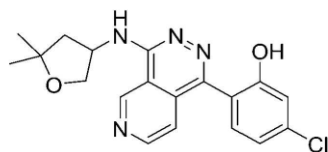
40

ではない。

【0007】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、

【化4】



50

ではない。

【0008】

いくつか実施形態では、この化合物は、0.3超のKp u, uを有する。

【0009】

別の態様では、本開示は、とりわけ、表1または2から選択される好適な化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、または互変異性体を提供する。

【0010】

別の態様では、本開示は、とりわけ、下記から選択される好適な化合物：

(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

10

5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェノール；及び

(S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

20

及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、または互変異性体を提供する。

【0011】

本開示の別の態様は、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

【0012】

本開示の別の態様は、5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールまたはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む、医薬組成物に関する。

30

【0013】

本開示の別の態様は、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールまたはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

【0014】

本開示の別の態様は、(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールまたはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

40

【0015】

本開示の別の態様は、(R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メトキシフェノール、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

【0016】

本開示の別の態様は、(S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メ

50

チル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェノールまたはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む、医薬組成物に関する。

【0017】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製する方法（例えば、スキーム1及び2に記載の1つ以上のステップを含む方法）によって得ることができる、またはそれによって得られる化合物を提供する。

【0018】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0019】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製する方法での使用に適した、本明細書に記載の中間体を提供する（例えば、その中間体は、実施例1～11に記載の中間体から選択される）。

【0020】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の疾患または障害を処置または予防する方法であって、その対象に対して、治療上有効な量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0021】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の疾患または障害を処置する方法であって、その対象に対して、治療上有効な量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0022】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の治療または予防に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0023】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の処置に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0024】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0025】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0026】

いくつかの態様では、本開示は、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、難治性てんかん、脳卒中、ALS、頭痛／疼痛、及び外傷性脳損傷から選択されるNLRP3関連の疾患または障害を処置または予防する方法を提供する。この方法は、本明細書で開示される化合物の少なくとも1つの治療有効量を対象に投与することを含む。

40

【0027】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象における）である。

【0028】

50

いくつかの実施形態では、中枢神経系の疾患または障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、または多発性硬化症である。

【0029】

いくつかの実施形態では、腎疾患は、急性腎疾患、慢性腎疾患、または稀な腎疾患である。

【0030】

いくつかの実施形態では、皮膚疾患は、乾癬、化膿性汗腺炎（HS）、またはアトピー性皮膚炎である。

【0031】

いくつかの実施形態では、リウマチ性疾患は、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎である。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象におけるNLRP3関連疾患は、クリオピリン関連自己炎症性症候群である。

【0033】

いくつかの実施形態では、クリオピリン関連自己炎症性症候群は、家族性風邪自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症型多系統炎症性疾患である。

【0034】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

20

【0035】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される1つ以上のステップを含む化合物の調製方法を提供する。

【0036】

別段定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書では、文脈が明確に別段示さない限り、単数形は複数形も含む。本開示の実施または試験を行う際は、本明細書に記載の方法及び材料と同様または同等のものを使用することができるが、好適な方法及び材料について以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によって組み込まれる。本明細書で引用されている参考文献は、特許請求されている発明に対する先行技術として認められるものではない。矛盾する場合、定義を含めて、本明細書が優先される。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定的であるものとして意図されるものではない。本明細書で開示される化合物の化学構造と名称との間に矛盾がある場合は、化学構造が優先する。

30

【0037】

本開示における他の特徴及び利点は、以下の「発明を実施するための形態」及び「特許請求の範囲」から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本開示は、NLRP3活性を阻害し得、したがって、ヒトまたは動物体の処置方法において有用である、フタラジン誘導体、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体（例えば、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、または立体異性体のラセミ混合物）、互変異性体、プロドラッグ、及び同位体標識化合物に関する。本発明の特定の化合物は、脳透過に関して、驚くべきでありかつ予想外である優位性を示す。本開示はまた、これらの化合物の調製のためのプロセスに、それらを含む医薬組成物に、ならびに炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有すること

40

50

が確認された対象における) などの N L R P 3 が関与する障害の処置におけるそれらの使用に関する。

【0039】

定義

別途定めのない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用する以下の用語は、以下に記載する意味を有する。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅もしくはC₆アルキル」または「C₁－C₆アルキル」とは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、またはC₆の直鎖（線形）飽和脂肪族炭化水素基及びC₃、C₄、C₅、またはC₆の分岐状飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、C₁－C₆アルキルとは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及びC₆アルキル基を含むことを意図する。アルキルの例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、s－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、i－ペンチル、またはn－ヘキシルなどの1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。いくつかの実施形態では、直鎖または分岐状アルキルは、6個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖の場合はC₁－C₆、分岐鎖の場合はC₃－C₆）、別の実施形態では、直鎖または分岐状アルキルは、4個以下の炭素原子を有する。

10

【0041】

アルキル基とは「任意選択で置換されているアルキル」であってもよく、これは、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の1つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有するアルキルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド（s u l f o n a m i d o）、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

20

30

【0042】

他の任意選択的に置換されている部分（任意選択的に置換されている炭素環式またはヘテロシクロアルキルなど）には、非置換部分と1つ以上の指定された置換基を有する部分の両方が含まれる。例えば、置換ヘテロシクロアルキルとしては、2, 2, 6, 6－テトラメチルーピペリジニル及び2, 2, 6, 6－テトラメチルー1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジニルなどの1つ以上のアルキル基で置換されているものが挙げられる。

40

【0043】

本明細書において用いる場合、「アルケニル」という用語は、上記アルキルに対して類似した長さであり、かつ可能な置換であるが、少なくとも1つの二重結合を含有する、非置換脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、及び分岐状アルケニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格内に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対してC₂－C₆、分岐鎖に対してC₃－C₆）を有する。「C₂－C₆」という用語は、2～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。「C₃－C₆」という用語は、3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

50

【0044】

本明細書で使用される「任意選択で置換されているアルケニル」という用語は、非置換アルケニルまたは1つ以上の炭化水素主鎖の炭素上で1つ以上の水素原子を置き換える指定された置換基を有するアルケニルを指す。そのような置換基には、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド（*sulfonamido*）、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

10

【0045】

本明細書において用いる場合、「アルキニル」という用語は、上記アルキルに対して類似した長さであり、かつ可能な置換であるが、少なくとも1つの三重結合を含む、非置換脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、及び分岐状アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐状アルキニル基は、その骨格内に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対して C_2-C_6 、分岐鎖に対して C_3-C_6 ）を有する。「 C_2-C_6 」という用語は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。「 C_3-C_6 」という用語は、3～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。本明細書で使用される場合、「 C_2-C_6 アルケニレンリンカー」または「 C_2-C_6 アルキニレンリンカー」とは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 鎖（直鎖状または分岐状）二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、 C_2-C_6 アルケニレンリンカーとは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及び C_6 アルケニレンリンカー基を含むことを意図する。

20

30

【0046】

本明細書で使用される「任意選択で置換されているアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または1つ以上の炭化水素主鎖の炭素上で1つ以上の水素原子を置き換える指定された置換基を有するアルキニルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド（*sulfonamido*）、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

40

【0047】

他の任意選択的に置換されている部分（任意選択的に置換されているシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールなど）としては、非置換部分と1つ以上の指定された置換基を有する部分の両方が含まれる。例えば、置換ヘテロシクロア

50

ルキルとしては、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジニル及び2, 2, 6, 6-テトラメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルなどの1つ以上のアルキル基で置換されているものが挙げられる。

【0048】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、ニトリルラジカル（例えば、-CN）を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「炭素環式」または「カルボシクリル」という用語は、3～30個の炭素原子を有する飽和もしくは部分的に不飽和の炭化水素の単環式または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環）系を指す（例えば、C₃-C₁₂、C₃-C₁₀、またはC₃-C₈）。シクロアルキルの例としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル及びアダマンチルが挙げられる。

【0050】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和または部分的に不飽和の3～8員の単環式、7～12員の二環式（縮合、架橋、もしくはスピロ環）、または11～14員の三環式環系（縮合、架橋、またはスピロ環）であって、1つ以上の環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、P、またはSe）、例えば、1もしくは1～2もしくは1～3もしくは1～4もしくは1～5もしくは1～6個の環ヘテロ原子を有するか、または例えば、1、2、3、4、5、もしくは6個の環ヘテロ原子（特に指定のない限り、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される）を有するものを指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定するものではないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、1-オキサスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカニル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-イソベンゾフラン]ニル、7'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 5'-フロ[3, 4-b]ピリジン]ニル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-フロ[3, 4-c]ピリジン]ニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロリド[3, 4-c]ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニルメチル-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェニルなどが挙げられる。多環式ヘテロシクロアルキルの場合、このヘテロシクロアルキルにおける環のうちの1つのみが非芳香族である必要がある（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[c]イソオキサゾリル）。

【0051】

本明細書で使用される場合、「任意選択で置換されているヘテロシクロアルキル」とい

う用語は、1つ以上の炭素またはヘテロ原子上の1つ以上の水素原子を置き換える指定の置換基を有する非置換ヘテロシクロアルキルを指す。そのような置換基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、及びアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられ得る。

10

【0052】

本明細書で使用される、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ または $-O-$ を有する基を含む。

【0053】

本明細書で使用される、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

20

【0054】

「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換されているアルコキシルのアルキルまたは $alk-$ 部分を指す。

【0055】

本明細書において用いる、「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合的に連結される置換及び非置換のアルキル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシラジカルの例としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、及びアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族もしくは複素芳香族部分等の基で置換され得る。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、限定するものではないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、及びトリクロロメトキシが挙げられる。

30

40

【0056】

別途具体的な規定のない限り、「アリアル」という用語は、フェニル、ビフェニル、またはナフチルなどの単環式または二環式基を含む、1～3つの芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。2つの芳香環（二環式など）を含有する場合、アリアル基の芳香環は、一点で結合されても（例えば、ビフェニル）、縮合されてもよい（例えば、ナフチル）。アリアル基は、任意の結合点において、1つ以上の置換基（例えば、1～5つの置換基）で任意選択で置換されてもよい。例示的な置換基としては、限定するものではないが、

50

$-H$ 、 $-H$ アロゲン、 $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキル、 $-O-$ (C_2-C_6) アルケニル、 $-O-$ (C_2-C_6) アルキニル、(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-OC(O)O(C_1-C_6)$ アルキル、 NH_2 、 NH ((C_1-C_6) アルキル)、 N ((C_1-C_6) アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1-C_6)$ アルキル、及び $S(O)N$ ((C_1-C_6) アルキル) $_2$ が挙げられる。置換基は、それ自体を任意選択で置換してもよい。さらに、2つ以上の縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるアリール基は、完全不芳香族環と縮合した飽和環を有しても、または部分不飽和環を有してもよい。これらのアリール基の例示的な環系としては、限定するものではないが、フェニル、10
 ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアヌレニル、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレニルなどが挙げられる。

【0057】

別段明記しない限り、「ヘテロアリール」とは、N、O、S、P、Se または B から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである5～24個の環原子の一価の単環式または多環式の芳香族ラジカルを意味する。本明細書中で定義するヘテロアリールはまた、ヘテロ原子がN、O、S、P、Se または B から選択される二環式ヘテロ芳香族基を意味する。本明細書で定義されるヘテロアリールはまた、N、O、S、P、Se または B から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含む三環式ヘテロ芳香族基を意味する。芳香族ラジカルは、本明細書に記載されている1つ以上の置換基で任意選択で独立して置換されている。例としては、限定するものではないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフエン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、チエノ[3, 2-b]チオフエン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、キノリニル、イソキノリニル、1, 6-ナフチリジニル、ベンゾ[d,e]イソキノリニル、ピリド[4, 3-b][1, 6]ナフチリジニル、チエノ[2, 3-b]ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、イソインドリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、イミダゾ[5, 4-b]ピリジニル、ピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1λ²-ピロロ[2, 1-b]ピリミジン、ジベンゾ[b, d]チオフエン、ピリジン-2-オン、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、1H-ピリド[3, 4-b][1, 4]チアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、フロ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチオフエニル、1, 5-ナフチリジニル、フロ[3, 2-b]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ベンゾ[1, 2, 3]トリアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[1, 5-b][1, 2]オキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、チアゾロ[5, 4-d]チアゾリル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾリル、チエノ[2, 3-b]ピロリル、

10

20

30

40

50

3 H-インドリル、及びそれらの誘導体が挙げられる。さらに、2つ以上の縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるヘテロアリアル基は、完全不飽和芳香環、例えば、N、O、S、P、Se、もしくはBから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員のヘテロ芳香族環、または1～3個の窒素を含有する6員のヘテロ芳香族複素環であって、飽和もしくは部分的に不飽和の環が、N、O、S、P、Se、またはBから選択される0～4個のヘテロ原子を含み、任意選択で1つ以上のオキソで置換されている完全不飽和芳香族環と縮合された1つ以上の飽和または部分的に不飽和の環を有し得る。2つ以上の縮合環を含有するヘテロアリアル環系において、飽和または部分不飽和環は、本明細書に記載されている飽和または部分不飽和環とさらに縮合していてもよい。これらのヘテロアリアル基の例示的な環系としては、例えば、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、インドリニル、オキシンドリル、インドリル、1, 6-ジヒドロ-7 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-オニル、7, 8-ジヒドロ-6 H-ピリド [3, 2-b] ピロリジニル、8 H-ピリド [3, 2-b] ピロリジニル、1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [b] ピラゾロ [4, 3-e] ピリジニル、7, 8-ジヒドロ-6 H-ピリド [3, 2-b] ピロリジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7 (4 H)-オニル、3, 4-ジヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2 H)-オニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、またはベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール-1- (3 H)-オリルが挙げられる。

10

20

【0058】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル環は、1つ以上の環位置（例えば、環形成炭素またはNなどのヘテロ原子）で、上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、及びアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族もしくは複素芳香族部分で置換されてもよい。アリアル基及びヘテロアリアル基はまた、芳香族ではない脂環式または複素環式環で縮合または架橋され、多環系を形成し得る（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル、例えば、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）。

30

【0059】

本明細書で使用される場合、「A、B、またはCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B、またはC」、「A、B、及びCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B及びC」、「A、B、及びCからなる群から選択される」、「A、B、及びCから選択される」などは互換的に使用され、全てがA、B、及び／またはCからなる群からの選択、すなわち、別段指示がない限り、1つ以上のA、1つ以上のB、1つ以上のC、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

40

【0060】

置換基への結合が、環内の2つの原子を接続する結合と交差することが示されるならば、かかる置換基は、環内の任意の原子に結合してもよい。置換基が、そのような置換基が所与の式の化合物の残部に結合する原子を示さずに列挙されている場合、このような置換

50

基は、そのような式中の任意の原子を介して結合していてもよい。置換基及び／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容可能である。

【0061】

化合物の任意の構成要素または式において任意の変数（例えば、R）が複数回出現するとき、各出現におけるその定義は、あらゆる他の出現におけるその定義とは無関係である。したがって、例えば、基が0～2個のR部分で置換されていると示される場合、その基は、最大2個のR部分で任意選択的に置換されていてもよく、Rは各出現ごとに、Rの定義から独立して選択される。また、置換基及び／または可変要素の組み合わせも許容されるが、そのような組み合わせが安定化合物をもたらす場合のみである。

10

【0062】

本開示は、本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物を合成するための方法を提供することを理解されたい。本開示はまた、以下のスキーム及び実施例に示されるスキームに従って、本開示の様々な開示される化合物を合成するための詳細な方法を提供する。

【0063】

本明細書全体を通して、組成物が特定の成分を有する、含む、または含んでいると説明される場合、組成物はまた、列挙された成分から本質的になるか、またはからなることが企図されることを理解されたい。同様に、方法またはプロセスが特定のプロセスステップを有する、含む、または含むと説明される場合、このプロセスはまた、列挙された処理ステップから本質的になるか、またはからなる。さらに、ステップの順序またはある特定の動作を行うための順序は、本発明が動作可能である限りは、重要でないことを理解されたい。さらに、2つ以上のステップまたは動作を、同時に実行してもよい。

20

【0064】

本開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容し得、それ故、様々な置換出発物質が使用され得ることを理解されたい。これらのプロセスは一般に、全体的なプロセスの終了時または終了近くに所望の最終化合物を提供するが、特定の場合では、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに変換することが望ましい場合がある。

【0065】

本開示の化合物は、市販の出発物質、文献で公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に公知であるか、または本明細書の教示に照らして当業者には明らかとなる、標準的な合成方法及び手順を用いて、様々な方法で調製することができることを理解されたい。有機分子の調製ならびに官能基の変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献または当該分野の標準的なテキストブックから入手することができる。いずれか1つまたは複数の供給源に限定されないが、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)（参照により本明細書に組み込まれる）は、当業者に知られている有機合成の有用かつ認識されている参照テキストブックである。

30

40

【0066】

50

当業者であれば、本明細書に記載の反応手順及び合成スキームの間に、保護基の導入及び除去など、ある特定のステップの順序が変更され得ることに留意するであろう。当業者には、保護基を使用することにより反応条件から特定の基を保護する必要があることが認識されよう。保護基はまた、分子中の同様の官能基を区別するために使用され得る。保護基の列挙ならびにこれらの基の導入方法及び除去方法は、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999で見ることができる。

【0067】

別途言及しない限り、処置または防止の方法のいずれの説明も、本明細書に記載されるような処置または防止を提供するための化合物の使用を含むことを理解されたい。別途言及しない限り、処置または予防の方法のいかなる説明も、かかる状態を処置または予防するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことをさらに理解されたい。処置または予防は、ヒトまたは非ヒト動物、例としてはげっ歯類及び他の疾患モデルの処置または予防を含む。

【0068】

別途言及しない限り、処置の方法のいずれの説明も、本明細書に記載されるような処置を提供するための化合物の使用を含むことを理解されたい。別途言及しない限り、処置の方法のいずれの説明も、かかる状態を処置するための医薬を調製するための化合物の使用を含むことをさらに理解されたい。処置としては、ヒトまたは非ヒト動物、例としてはげっ歯類及び他の疾患モデルの処置を含む。本明細書で使用される、「対象」という用語は、「それを必要とする対象」という用語と互換的であり、どちらも、疾患を有するか、または疾患を発症するリスクが高い対象を指す。「対象」としては哺乳動物が挙げられる。哺乳動物は、例えば、ヒトであっても、または霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、もしくはブタなどの適切な非ヒト哺乳動物であってもよい。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。それを必要とする対象とは、本明細書に開示される疾患または障害を有すると以前に診断されたかまたは特定された対象であってもよい。それを必要とする対象とはまた、本明細書に開示されている疾患または障害に罹患している対象であってもよい。代替的に、それを必要とする対象とは、集団全体と比較して、かかる疾患または障害を発症するリスクが高い対象（すなわち、集団全体と比較して、かかる障害を発症しやすい対象）であってもよい。それを必要とする対象は、難治性または抵抗性の本明細書に開示される疾患または障害（すなわち、処置に応答しないか、またはまだ応答していない本明細書に開示される疾患または障害）を有し得る。対象は、処置開始時に耐性を示す場合もあるし、または処置中に耐性を示すようになる場合もある。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、本明細書に開示されている疾患または障害のためのすべての公知の効果的な治療を受けて失敗した。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも1つの以前の療法を受けている。

【0069】

本明細書で使用される場合、「治療すること、処置すること」または「治療する、処置する」という用語は、疾患、状態、または障害と闘うことを目的とした患者の管理及びケアを表し、疾患、症状もしくは障害の症状もしくは合併症を軽減するために、またはその疾患、状態、もしくは障害の排除のために、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形体、または溶媒和物の投与を含む。「治療する」という用語には、*in vivo*の細胞または動物モデルの処置も含まれる場合がある。「処置すること、治療すること」または「処置、治療」への言及には、状態の確立された症状の緩和が含まれることを理解されたい。したがって、段階、障害または状態の「処置すること」または「処置」には：（１）その段階、障害もしくは状態に罹患し得るかまたはその状態に罹患しやすいが、その段階、障害もしくは状態の臨床症状または副臨床症状をまだ経験していないかまたは呈していないヒトにおいて発症するその段階、障害もしくは状態の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、（２）当該段階、障害もしくは状態を阻害すること、

すなわち、疾患の発症またはその再発、またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは副臨床症状を停止、軽減または遅延させること（保存療法の場合）こと、あるいは（3）前記疾患を緩和もしくは減弱する、すなわち、前記段階、障害もしくは状態、またはその臨床症状もしくは副臨床症状のうちの少なくとも1つを退行させること、を含む。

【0070】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形体、もしくは溶媒和物は、関連する疾患、状態、もしくは障害を予防するために使用してもよいし、またそれらのような目的のための適切な候補を特定するために使用してもよいことを理解されたい。

【0071】

本明細書で使用される場合、「予防すること」、「予防する」、または「～に対して保護する」という用語は、そのような疾患、状態、または障害の症状または合併症の発症を軽減または排除することを指す。

【0072】

当業者は、本明細書で考察される公知の技術または同等の技術の詳細な説明については、一般的な参考文献を参照し得ることを理解されたい。これらのテキストとしては、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Etna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) が挙げられる。これらのテキストはまた、本開示のある態様を作成または使用する際に参照してもよい。

【0073】

本開示はまた、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体と組み合わせて、本明細書に記載される任意の化合物を含む医薬組成物を提供することを理解されたい。

【0074】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、本開示の化合物を対象への投与に好適な形態で含有する製剤である。一実施形態では、医薬組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器のシングルポンプ、またはバイアルを含む、任意の様々な形態である。組成物の単位用量中の活性成分（例えば、開示される化合物またはその塩、水和物、溶媒和物もしくは異性体の製剤）の量は、有効量であり、関与する特定の治療に従って変化する。当業者であれば、患者の年齢及び状態に応じて、投与量に慣用的な変更を加えることが時には必要であることを理解するであろう。投与量はまた、投与経路にも依存する。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸腔内、髄腔内、鼻腔内などが含まれる、様々な経路が企図される。本開示の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、薬学的に許容される担体と共に、及び必要となる任意の保存剤または緩衝剤または噴霧剤と共に、無菌条件下で混合される。

【0075】

本明細書で使用されるとき「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のない、ヒト及び動物の組織と接触させ

10

20

30

40

50

て使用するのに好適な、妥当な医学的判断の範囲内にあり、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体及び／または剤形を指す。

【0076】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、概ね安全、無毒であり、生物学的にも他の点でも有害ではない医薬組成物の調製に有用な賦形剤のことを意味し、獣医学的な用途及びヒトの医薬用途に許容される賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲で使用されるような、「薬学的に許容可能な賦形剤」とは、このような賦形剤の1つ及び2つ以上の両方を含む。

【0077】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化されることを理解されたい。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、摂取）、吸入、経皮（局所）、及び経粘膜投与が挙げられる。非経口、皮内または皮下適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒等の滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩等の緩衝液、及び塩化ナトリウムまたはデキストロース等の浸透圧を調整するための薬剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムのような酸または塩基で調整することができる。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチックでできた、アンプル、使い捨て注射器、または複数回用量バイアルに封入され得る。

【0078】

本開示の化合物または医薬組成物は、現在化学療法処置に使用されている周知の方法の多くで対象に投与することができることを理解されたい。例えば、本開示の化合物は、血流もしくは体腔に注射される場合もあれば、経口で服用される場合も、パッチを用いて皮膚に適用される場合もある。選択される用量は、効果的な処置を構成するのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くあるべきではない。病状（例えば、本明細書に開示される疾患または障害）の段階及び患者の健康状態は、好ましくは、処置中及び処置後の合理的な期間、注意深く観察されるべきである。

【0079】

「治療上有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、確認された疾患もしくは状態を治療する、寛解させる、または防止するか、あるいは検出可能な治療的、または抑制的効果を示す薬剤の量を指す。この効果は、当該技術分野で公知の任意のアッセイ法によって検出することができる。対象に対する正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康状態；前記状態の性質及び程度；ならびに投与のために選択された治療薬または治療薬の組み合わせに依存する。所与の状況に対する治療有効量は、臨床医の技術及び判断の範囲内にある慣用的な実験によって決定することができる。

【0080】

任意の化合物について、治療上有効な用量は、例えば、新生細胞の細胞培養アッセイにおいて、または通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタなどの動物モデルにおいて、最初に推定され得ることを理解されたい。また、動物モデルを使用して、適切な濃度範囲及び投与経路を決定し得る。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける投与のための有用な用量及び経路を決定してもよい。治療／予防的な有効性及び毒性、例えば、ED₅₀（集団の50％に対して治療的に有効な用量）及びLD₅₀（集団の50％に対して致死的な用量）は、細胞培養物中または実験動物の標準的な薬学的手順によって、決定され得る。毒性と治療効果と間の用量比は、治療指数であり、それはLD₅₀／ED₅₀という比率として表され得る。大きな治療指数を示す医薬組成物が望まれている。投薬量は、用いられる剤形、患者の感度、及び投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

【0081】

用量及び投与は、十分なレベルの活性剤（複数可）が得られるように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮され得る要因としては、疾患段階の重症度、対象の総合的な健康状態、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬物の組み合わせ（複数可）、反応感受性、及び治療に対する耐性／反応が挙げられる。

【0082】

本開示の活性化合物を含む医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスによって一般に公知の方式で製造され得る。医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用可能な調製物への加工を促進する、賦形剤及び助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して従来の方法で製剤化され得る。当然ながら、適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。

10

【0083】

注射可能な使用に好適な医薬組成物としては、無菌の水溶液（水溶性の場合）または無菌の注射用溶液もしくは分散液の即時調製のため分散液及び無菌粉末が挙げられる。静脈内投与では、好適な担体として、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF、Parsippany、N. J.）またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、組成物は無菌でなければならず、容易に注射できる程度に流動性であるべきである。その組成物は製造及び保存の条件で安定でなければならず、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含有する、溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成され得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、及びソルビトール、及びまたは塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによってもたすことができる。

20

【0084】

無菌注射液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて、上に列挙された成分のうちの1つまたはその組み合わせとともに適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を、基本的な分散媒及び上で列挙されたものからの必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクル中に組み込むことによって、調製される。無菌注射液の調製のための無菌粉末の場合、調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥であり、これによって、有効成分に、予め無菌濾過したその溶液からの任意の追加的な所望の成分を加えた粉末が得られる。

30

【0085】

経口組成物は一般的に、不活性な希釈剤または食用の薬学的に許容される担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入されてもよいし、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与の目的で、活性化合物は賦形剤と共に配合され、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用されてもよい。経口組成物はまた、口内洗浄剤として使用するための流体担体を使用して調製してもよく、この流体担体中の化合物は、経口で適用され、口内でグチュグチュされ、吐き出されるか、または嚥下される。薬理学的に適合する結合剤及び／または補助材料が組成物の一部として含まれてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分、または類似した性質の化合物のいずれを含有してもよい：微結晶セルロース、トラガカントガム、またはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、またはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステライトなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動化剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料などの香味剤。

40

50

【0086】

吸入による投与の場合、化合物は、適切な噴霧剤、例えば、二酸化炭素などのガス、またはネブライザーを含む、加圧容器またはディスペンサーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0087】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によってもよい。経粘膜または経皮投与のために、浸透すべき障壁に適切な浸透剤を製剤に使用する。そのような浸透剤は、当該技術分野で一般に公知であり、例えば、経粘膜投与用に、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、点鼻薬または坐剤の使用を通じて達成され得る。経皮投与のために、活性化合物は、当技術分野で一般的に公知であるとおり、軟膏剤（o i n t m e n t s）、軟膏（s a l v e）、ゲル、またはクリームに製剤化される。

10

【0088】

活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル封入送達系を含む徐放性製剤など、その化合物の急速な放出から身体を保護する薬学的に許容される担体と共に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用してもよい。かかる製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。材料はまた、A l z a C o r p o r a t i o n 及び N o v a P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . から商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染細胞に標的化されたりリポソームを含む）も、薬学的に許容される担体として使用してもよい。これらは、例えば、米国特許第 4, 5 2 2, 8 1 1 号に教示されているような、当業者に公知の方法で調製してもよい。

20

【0089】

投与の容易性及び投与量の均一性のために、経口または非経口組成物を投与量単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、対象を治療するための単位の投薬（u n i t a r y d o s a g e s）として適した、物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体に関連して所望の治療効果をもたらすように算出された、既定量の活性化合物を含有している。本開示の投与量単位剤形の仕様は、活性化合物及び達成されるべき特定の治療効果に固有の特徴によって必要とされ、かつそれらに直接依存する。

30

【0090】

治療的用途において、本開示に従って使用される医薬組成物の投与量は、選択された投与量に影響を及ぼす他の要因の中でも、薬剤、レシピエント患者の年齢、体重、及び臨床状態、ならびに治療を施す臨床医または診療家の経験及び判断に応じて異なる。一般に、用量は、本明細書に開示される疾患または障害の症状を遅らせ、好ましくは退行させ、また好ましくはこの疾患または障害の完全な後退をもたらすのに十分であるべきである。投与量は、1日当たり約 0. 0 1 m g / k g ~ 1日当たり約 5 0 0 0 m g / k g の範囲であってもよい。薬剤の有効量とは、臨床医または他の適格な観察者によって認められる、客観的に特定可能な改善をもたらす量である。生存及び増殖の改善は、退行を示す。本明細書で使用する場合、「投与量が有効な方法」という用語は、対象または細胞において所望の生物学的効果をもたらす活性化合物の量を指す。

40

【0091】

医薬組成物は、投与に関する説明書と一緒に、容器、パック、またはディスペンサーに含まれてもよいことを理解されたい。

【0092】

さらに塩を形成することができる本開示の化合物については、これらの形態のすべてもまた、特許請求された開示の範囲内で企図されることを理解されたい。

【0093】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の誘導体であって、親化合物が、その酸性塩または塩基性塩を生成することによって改変さ

50

れているものを指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定するものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性の塩としては、限定するものではないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸塩、炭酸塩、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコールアルサン酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、亜酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般的に存在するアミノ酸、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸及び有機酸に由来する塩が挙げられる。

10

【0094】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエチルアミン塩、コリン塩、メグルミン塩、ベンザチン塩、トロメタミン塩、アンモニア塩、アルギニン塩、またはリジン塩である。

20

【0095】

薬学的に許容される塩の他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンのいずれかによって置き換えられるか；または、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位する場合に形成される塩も包含する。塩形態では、塩のカチオンまたはアニオンに対する化合物の比は、1:1、または1:1以外の任意の比、例えば、3:1、2:1、1:2、もしくは1:3であってもよいことが理解される。

30

【0096】

薬学的に許容される塩への言及はすべて、同じ塩の、本明細書に定義される溶媒付加形態（溶媒和物）または結晶形態（多形体）を含むことを理解されたい。

【0097】

この化合物、またはその医薬として許容できる塩は、経口的に、経鼻的に、経皮的に、肺的に、吸入的に、頬側に、舌下に、腹腔内に、皮下に、筋肉内に、静脈内に、直腸に、胸腔内に、髄腔内に、及び非経口的に投与される。一実施形態では、この化合物は、経口投与される。当業者は、特定の投与の経路の利点を認識する。

40

【0098】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的狀態；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎機能及び肝機能；ならびに用いられる特定の化合物またはその塩を含む、様々な要因に従って選択される。通常の技術を有する医師または獣医師であれば、状態の進行を予防するか、それに対抗するか、またはそれを停止させるのに必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。通常の技術を有する医師または獣医師であれば、状態の進行に対抗するか、またはそれを停止させるのに必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0099】

50

本開示の開示された化合物の製剤化及び投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見出すことができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて医薬調製物において使用される。適した薬学的に許容される担体としては、不活性固体増量剤または希釈剤及び滅菌水溶液または有機溶液が挙げられる。化合物は、本明細書に記載される範囲内の所望の投与量を提供するのに十分な量で、そのような医薬組成物中に存在する。

【0100】

別途示されない限り、本明細書で使用される全てのパーセンテージ及び比は、重量による。本開示の他の特徴及び利点は、異なる実施例から明らかになる。提供された実施例は、本開示を実施するのに有用な異なる構成要素及び方法論を示す。実施例は、特許請求される開示を限定するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本開示を実施するのに有用な他の構成要素及び方法論を特定し、採用することができる。

【0101】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は、簡略化のために1つの特定の配置で描かれ得る。そのような特定の構成は、本開示を1つまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体に限定するものと解釈されるべきではなく、また、異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体の混合物を除外するものではない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることが理解される。

【0102】

本明細書で挙げられた全ての刊行物及び特許文献は、このような刊行物または文献の各々が参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物及び特許文献の引用は、関連する先行技術を認めることを意図するものではなく、その内容または日付に関するなんらの承認を構成するものでもない。本発明は、書面による説明によって説明されているが、当業者は、本発明が様々な実施形態で実施可能であること、ならびに前述の説明及び以下の例は、例示を目的とするものであり、以下の特許請求の範囲を限定するものではないことを認識する。

【0103】

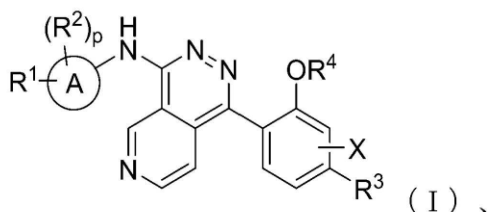
本明細書で使用する場合、「本開示の化合物」という語句は、一般的にも具体的に、本明細書で開示されている化合物を指す。

【0104】

本開示の化合物

1つの態様では、本開示は、とりわけ、式(I)の化合物：

【化5】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグを提供し、式中：

Aは、5～8員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含み、

R^1 は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

R^2 は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであるか；

あるいは R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、3 員もしくは 4 員の炭素環を形成し；

R^3 は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

X は、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；かつ

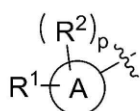
R^4 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ であり；
かつ

p は、0 または 1 であり、

式中、アルキル、alk-、または炭素環式の各例は、独立して、0、1、2、または 3 個のハロゲン原子で置換され；かつ R^3 が Cl であるならば、

【化 6】

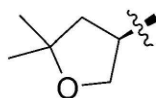
10



は、

【化 7】

20



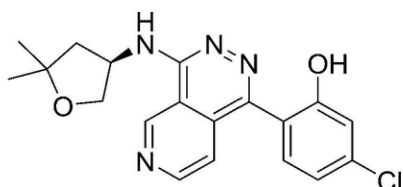
ではない。

【0105】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、

【化 8】

30



でもなく、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグでもない。

【0106】

40

いくつかの実施形態では、この化合物は、式 (I) の化合物であり、式中、 p は、1 であり； R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルコキシであり；かつ R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 A は、5～8 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 つの O 環原子を含む。いくつかの実施形態では、 A は、5～8 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、1 つの O 環原子を含む。

【0108】

いくつかの実施形態では、 A は、5 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、

50

このヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含む。いくつかの実施形態では、Aは、5員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、1つのO環原子を含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、Aは、6員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含む。いくつかの実施形態では、Aは、6員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、1つのO環原子を含む。

【0110】

いくつかの実施形態では、Aは、7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含む。いくつかの実施形態では、Aは、7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、1つのO環原子を含む。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、Aは、8員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含む。いくつかの実施形態では、Aは、8員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、このヘテロシクロアルキルは、1つのO環原子を含む。

【0112】

いくつかの実施形態では、pは、0または1である。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、pは0である。いくつかの実施形態では、pは1である。

【0114】

いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、またはC₁ - C₆アルコキシであり、このアルキルまたはアルコキシは独立して、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

【0115】

いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、またはC₁ - C₆アルコキシであり、このアルキルまたはアルコキシは、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

30

【0116】

いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、またはC₁ - C₆アルコキシである。

【0117】

いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲンである。

【0118】

いくつかの実施形態では、R¹は、F、Cl、Br、またはIである。

【0119】

いくつかの実施形態では、R¹は、Fである。いくつかの実施形態では、R¹は、Clである。いくつかの実施形態では、R¹は、Brである。いくつかの実施形態では、R¹は、Iである。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、R¹は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているC₁ - C₆アルキルである。

【0121】

いくつかの実施形態では、R¹は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているC₁ - C₆アルキルである。

【0122】

いくつかの実施形態では、R¹は、C₁ - C₆アルキルである。

【0123】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシである。

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシである。

【0129】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_1 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_2 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_4 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_5 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_6 アルコキシである。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_1 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_2 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_4 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_5 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_6 アルコキシである。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_2 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_4 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_5 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_6 アルコキシである。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または0、1、2、もしくは3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または1、2、もしくは3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲンである。

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、F、Cl、Br、またはIである。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Clである。実施形態では、 R^2 は、Brである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Iである。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

50

10

20

30

40

50

50

50

50

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている3員または4員の炭素環を形成する。

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている3員または4員の炭素環を形成する。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、3員もしくは4員の炭素環を形成する。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている3員の炭素環を形成する。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている3員の炭素環を形成する。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、3員の炭素環を形成する。

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている4員の炭素環を形成する。

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている4員の炭素環を形成する。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、4員の炭素環を形成する。

【0153】

いくつかの実施形態では、 p は、1であり、 R^1 及び R^2 の各々は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 p は、1であり、 R^1 及び R^2 の各々は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、ここで、 R^1 及び R^2 は、環A上の同じ炭素原子に結合している。

【0154】

いくつかの実施形態では、 p は1であり、かつ R^1 及び R^2 は各々メチルである。いくつかの実施形態では、 p は、1であり、 R^1 及び R^2 の各々は、メチルであり、ここで、 R^1 及び R^2 は、環A上の同じ炭素原子に結合される。

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、このアルキルまたはアルコキシは独立して、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、このアルキルまたはアルコキシは1、2、または3個のハロゲンで置換されている。

【0157】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシである。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ である。

10

20

30

40

50

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲンである。

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Brである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Clである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^3 はIである。

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲンではない。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシである。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているエチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は独立して、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているtertブチルである。

【0167】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているエチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は独立して、1、2、または3個のハロゲンで置換されているイソペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2

、または3個のハロゲンで置換されているイソヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているsecヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているtertブチルである。

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、独立してイソペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、secブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、secペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、secヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、tertブチルである。

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_1-C_6 アルコキシである。

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されている C_1-C_6 アルコキシである。

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルコキシである。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているエトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているペントキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、0、1、2、または3個のハロゲンで置換されているヘキソキシである。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているエトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているペントキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されているヘキソキシである。

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、メトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、エトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、プロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ブトキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ペントキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ヘキソキシである。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Cl、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-OCHF_2$ である。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-OCHF_2$ である。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OCHF_2$ である。

【0178】

いくつかの実施形態では、 X は、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ である。

【0179】

いくつかの実施形態では、 X は、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ である。

10

【0180】

いくつかの実施形態では、 X は、 H である。

【0181】

いくつかの実施形態では、 X は、ハロゲンである。

【0182】

いくつかの実施形態では、 X は、 Br 、 Cl 、 F 、または I である。

【0183】

いくつかの実施形態では、 X は、 Br である。いくつかの実施形態では、 X は、 Cl である。いくつかの実施形態では、 X は、 F である。いくつかの実施形態では、 X は I である。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-OH$ である。

【0185】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。

【0186】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_1 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_2 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_3 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_4 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_5 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH(C_6 \text{ アルキル})$ である。

30

【0187】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である。

【0188】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_1 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_2 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_3 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_4 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_5 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-N(C_6 \text{ アルキル})_2$ である。

40

【0189】

いくつかの実施形態では、 X は、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ である。

【0190】

いくつかの実施形態では、 X は、メチルである。いくつかの実施形態では、 X は、エチルである。いくつかの実施形態では、 X は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 X は、ブチルである。いくつかの実施形態では、 X は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、 X は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、各 X は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 X は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、 X は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、 X は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、 X は、*sec*ブチルである。いくつかの実施形態では、 X は、*sec*ペ

50

ンチルである。いくつかの実施形態では、Xは、secヘキシルである。一実施形態では、Xは、tertブチルである。

【0191】

いくつかの実施形態では、Xは、HまたはFである。

【0192】

いくつかの実施形態では、R⁴は、H、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、または - C (O) (C₁ - C₆アルキル) である。

【0193】

いくつかの実施形態では、R⁴は、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、または - C (O) (C₁ - C₆アルキル) である。

10

【0194】

いくつかの実施形態では、R⁴は、Hである。

【0195】

いくつかの実施形態では、R⁴は、C₁ - C₆アルキルである。

【0196】

いくつかの実施形態では、R⁴は、メチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、エチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、プロピルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、ブチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、ペンチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、各R⁴は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、イソブチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、イソペンチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、イソヘキシルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、secブチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、secペンチルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、secヘキシルである。いくつかの実施形態では、R⁴は、tertブチルである。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₁ - C₆アルキル) である。

【0198】

いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₁アルキル) である。いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₂アルキル) である。いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₃アルキル) である。いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₄アルキル) である。いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₅アルキル) である。いくつかの実施形態では、R⁴は、- C (O) (C₆アルキル) である。

30

【0199】

いくつかの実施形態では、アルキル、alk-、または炭素環式の各例は、独立して、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

【0200】

いくつかの実施形態では、アルキルの各例は、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

【0201】

いくつかの実施形態では、alk-の各例は、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

40

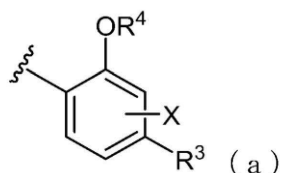
【0202】

いくつかの実施形態では、炭素環式の各例は、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている。

【0203】

特定の実施形態では、式(a)のフェニル環系：

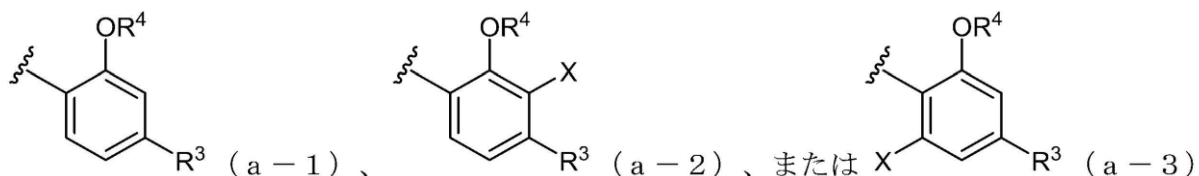
【化 9】



は、式：

【化 10】

10



のフェニル環系であり、

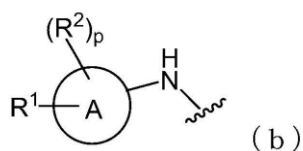
式中、Xは、ハロゲンまたはC₁－C₆アルキル、例えば、－F、－Cl、もしくは－CH₃である。特定の実施形態では、R⁴は、水素である。特定の実施形態では、R³は、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆アルコキシ、例えば、－Cl、－CHF₂、－CF₃、－CH₃、または－OCHF₂である。

20

【0204】

特定の実施形態では、以下の式(b)のアミン環系：

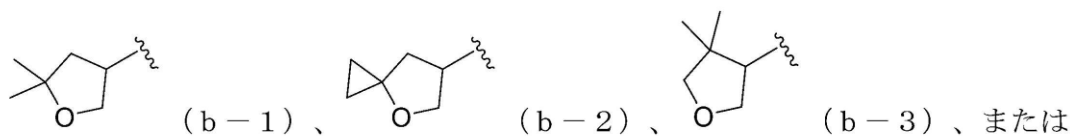
【化 11】



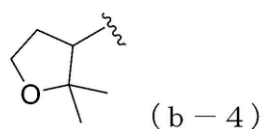
30

は、式：

【化 12】



40



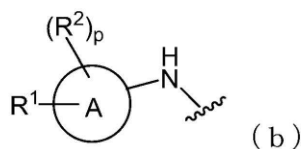
のアミン環系である。

【0205】

特定の実施形態では、以下の式のアミン環系：

50

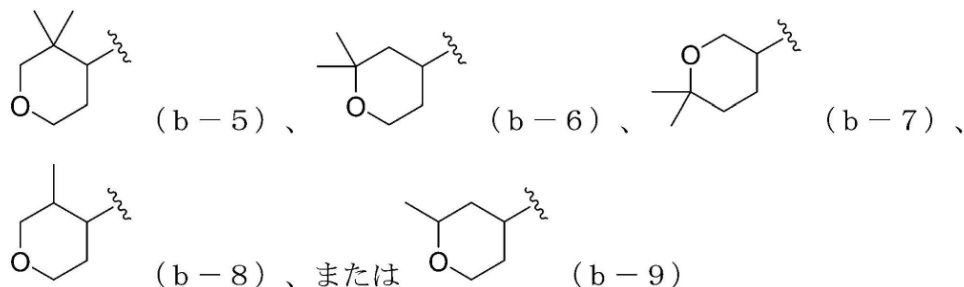
【化 1 3】



は、式：

【化 1 4】

10



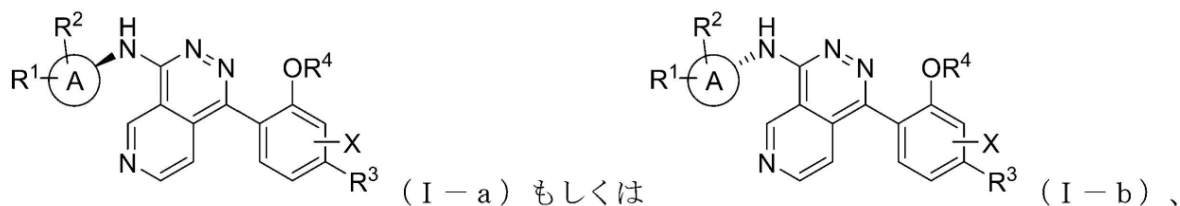
20

のアミン環系である。

【0 2 0 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-a) もしくは (I-b) の化合物：

【化 1 5】



30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式 (a) のフェニル環系は、式 (a-1)、(a-2)、または (a-3) のフェニル環系であり、式中、X は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、式 (b) のアミン環系は、式 (b-1) のアミン環系である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、 $-CH_3$ である。

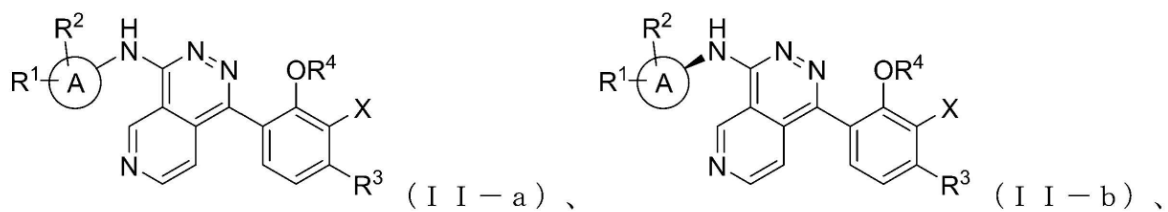
40

【0 2 0 7】

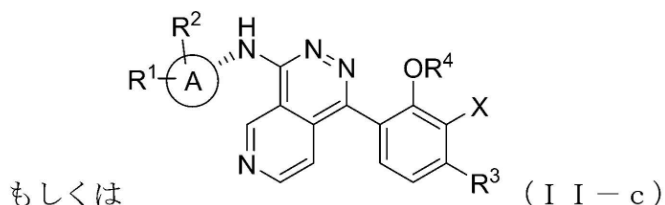
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II-a)、(II-b)、もしくは (II-c)：

50

【化 1 6】



10



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、Xは、ハロゲンまたはC₁–C₆アルキル、例えば、–F、–Cl、もしくは–CH₃である。特定の実施形態では、R⁴は、水素である。特定の実施形態では、R³は、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆アルコキシ、例えば、–Cl、–CHF₂、–CF₃、–CH₃、または–OCHF₂である。特定の実施形態では、R³は、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆アルコキシ、例えば、–CHF₂、–CF₃、–CH₃、または–OCHF₂である。特定の実施形態では、R³は、C₁–C₆アルキル、例えば、–CHF₂、–CF₃、または–CH₃である。特定の実施形態では、式(b)のアミン環系は、式(b-1)のアミン環系である。特定の実施形態では、R¹は、–CH₃であり、かつR²は、–CH₃である。

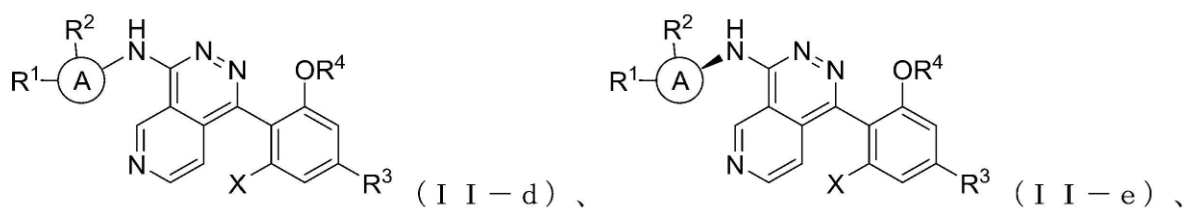
20

【0208】

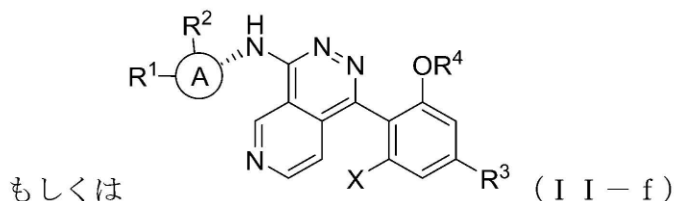
いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II-d)、(II-e)、もしくは(II-f)：

【化 1 7】

30



40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、またはプロドラッグである。特定の実施形態では、Xは、ハロゲンまたはC₁–C₆アルキル、例えば、–F、–Cl、もしくは–CH₃である。特定の実施形態では、R⁴は、水素である。特定の実施形態では、R³は、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆アルコキシ、例えば、–Cl、–CHF₂、–CF₃、–CH₃、または–OCHF₂である。特定の実施形態では、R³は、C₁–C

50

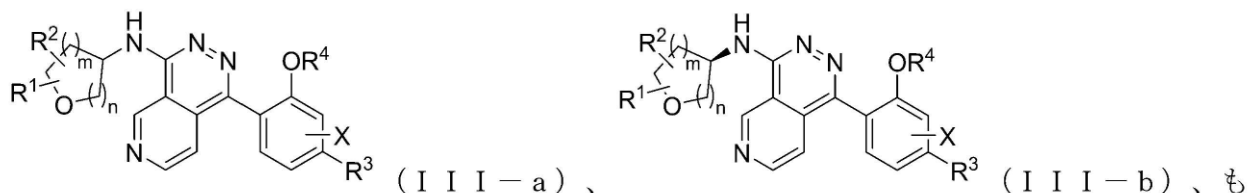
6 アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシ、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、式 (b) のアミン環系は、式 (b-1) のアミン環系である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、 $-CH_3$ である。

【0209】

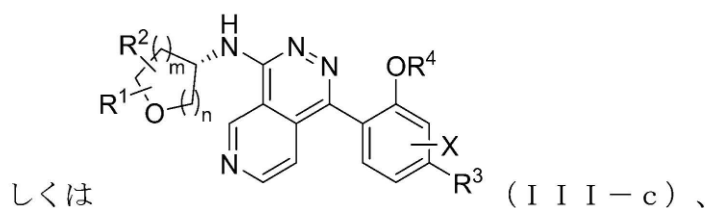
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (III-a)、(III-b)、もしくは (III-c) :

【化18】

10



20



の化合物、同位体標識化合物、もしくはそれらのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ（式中、 m は 0 ~ 2 の整数であり、 n は 1 ~ 2 の整数である）の化合物である。

【0210】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 m は、0、1、または 2 である。

30

【0211】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 m は、1、または 2 である。

【0212】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 m は 0 である。いくつかの実施形態では、 m は 1 である。いくつかの実施形態では、 m は 2 である。

【0213】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 n は、0、1、または 2 である。

40

【0214】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 n は、1、または 2 である。

【0215】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、 n は 2 である。

【0216】

式 (III-a)、(III-b)、または (III-c) のいくつかの実施形態では、 m 及び n の一方が 0 である場合、 m 及び n の他方は 1 または 2 である。

50

【0217】

式（III-a）、（III-b）、または（III-c）のいくつかの実施形態では、 m 及び n の一方が0である場合、 m 及び n の他方は1である。

【0218】

式（III-a）、（III-b）、または（III-c）のいくつかの実施形態では、 m 及び n の一方が0である場合、 m 及び n の他方は2である。

【0219】

式（III-a）、（III-b）、または（III-c）の特定の実施形態では、式（a）のフェニル環系は、式（a-1）、（a-2）、または（a-3）のフェニル環系であり、式中、 X は、水素、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、 $-CH_3$ である。

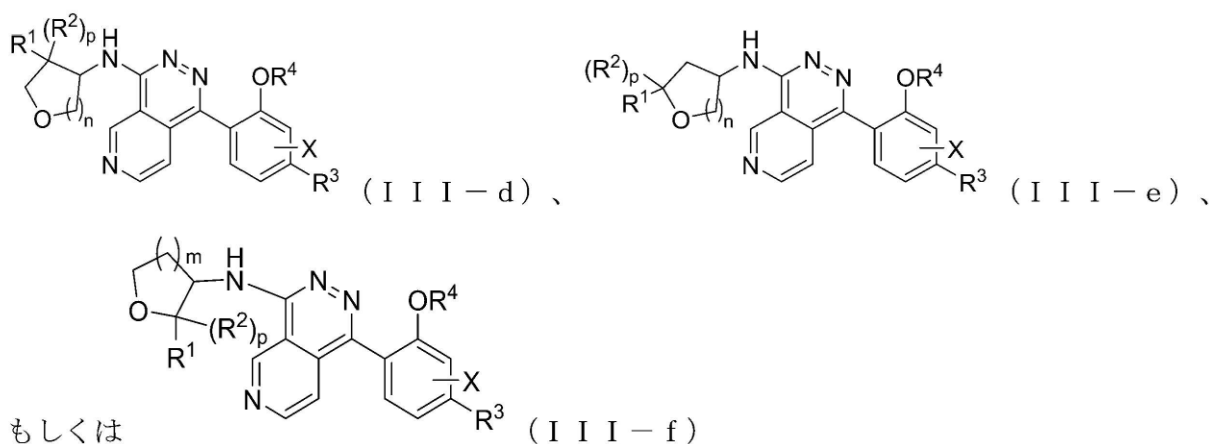
10

【0220】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（III-d）、（III-e）、もしくは（III-f）：

20

【化19】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ（式中、 m は0～2の整数であり、 n は1～2の整数である）である。

【0221】

式（III-d）、（III-e）、または（III-f）の特定の実施形態では、式（a）のフェニル環系は、式（a-1）、（a-2）、または（a-3）のフェニル環系であり、式中、 X は、水素、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、 $-CH_3$ である（ $p=1$ である場合）。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、存在しない（ $p=0$ で

40

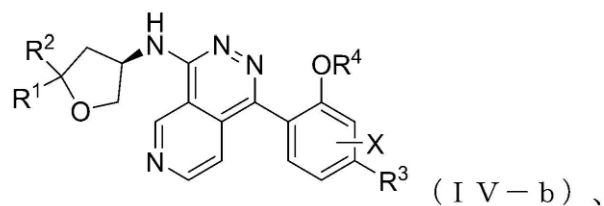
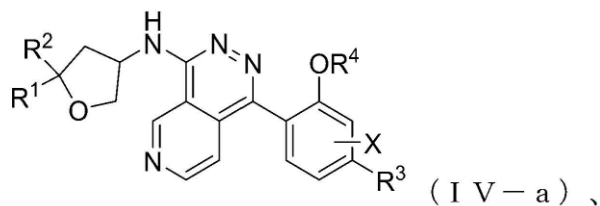
50

ある場合)。

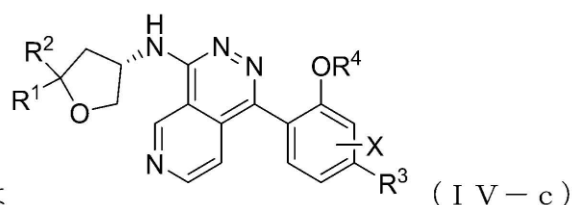
【0222】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV-a)、(IV-b)、もしくは(IV-c)：

【化20】



10



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式(a)のフェニル環系は、式(a-1)、(a-2)、または(a-3)のフェニル環系であり、式中、Xは、水素、ハロゲン、またはC₁-C₆アルキル、例えば、-H、-F、-Cl、または-CH₃である。特定の実施形態では、R⁴は、水素である。特定の実施形態では、R³は、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆アルコキシ、例えば、-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃、または-OCF₂である。特定の実施形態では、R³は、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆アルコキシ、例えば、-CHF₂、-CF₃、-CH₃、または-OCF₂である。特定の実施形態では、R³は、C₁-C₆アルキル、例えば、-CHF₂、-CF₃、または-CH₃である。特定の実施形態では、R¹は、-CH₃であり、かつR²は、-CH₃である。

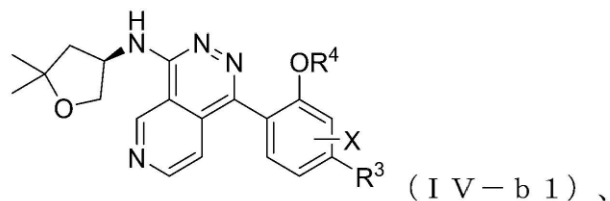
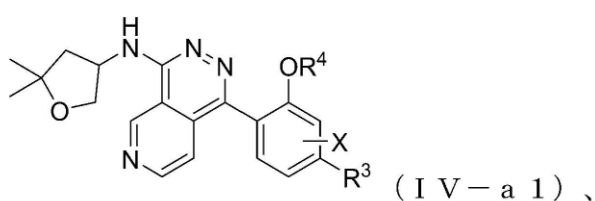
20

30

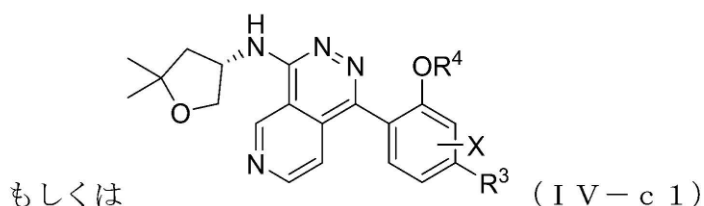
【0223】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV-a1)、(IV-b1)、もしくは(IV-c1)：

【化21】



40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、

50

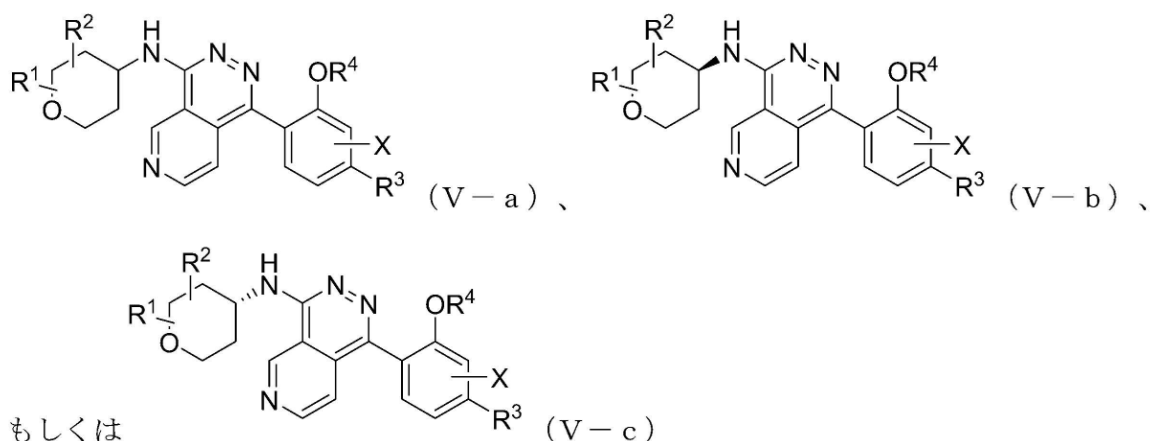
式 (a) のフェニル環系は、式 (a-1)、(a-2)、または (a-3) のフェニル環系であり、式中、X は、水素、ハロゲン、または C₁ - C₆ アルキル、例えば、-H、-F、-Cl、または -CH₃ である。特定の実施形態では、R⁴ は、水素である。特定の実施形態では、R³ は、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ アルコキシ、例えば、-Cl、-CHF₂、-CF₃、-CH₃、または -OCHF₂ である。特定の実施形態では、R³ は、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ アルコキシ、例えば、-CHF₂、-CF₃、-CH₃、または -OCHF₂ である。特定の実施形態では、R³ は、C₁ - C₆ アルキル、例えば、-CHF₂、-CF₃、または -CH₃ である。

【0224】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V-a)、(V-b)、もしくは (V-c) :

10

【化22】



20

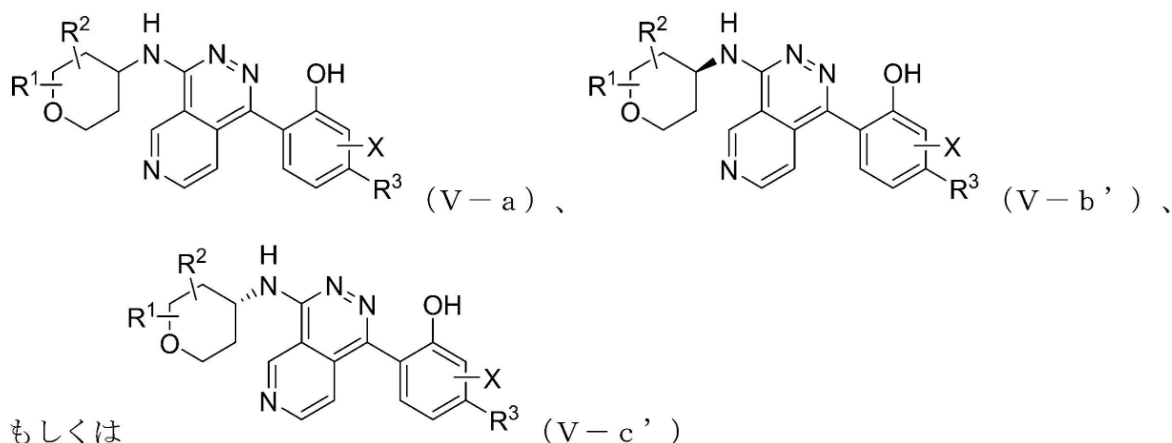
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。

【0225】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V-a'), (V-b'), もしくは (V-c') :

30

【化23】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式 (a) のフェニル環系は、式 (a-1)、(a-2)、または (a-3) のフェニル環系であり、式中、X は、水素、ハロゲン、または C₁ - C₆ アルキル、例えば、-H、-

50

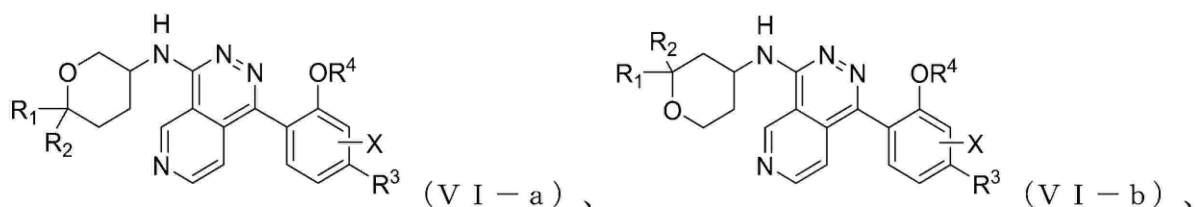
F、 $-\text{Cl}$ 、または $-\text{CH}_3$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCHF}_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCHF}_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{CH}_3$ である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-\text{CH}_3$ であり、かつ R^2 は、 $-\text{CH}_3$ である。

【0226】

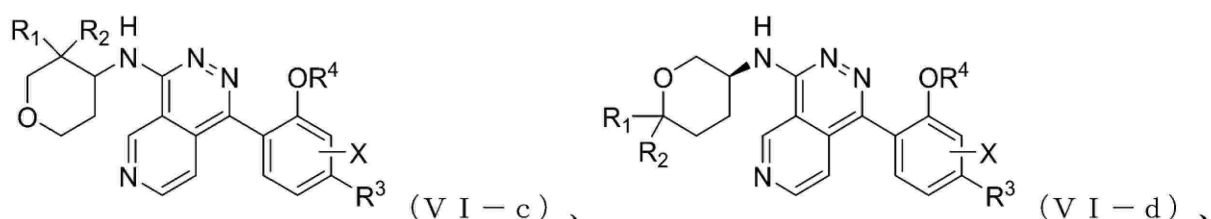
いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g)、もしくは(VI-h)：

10

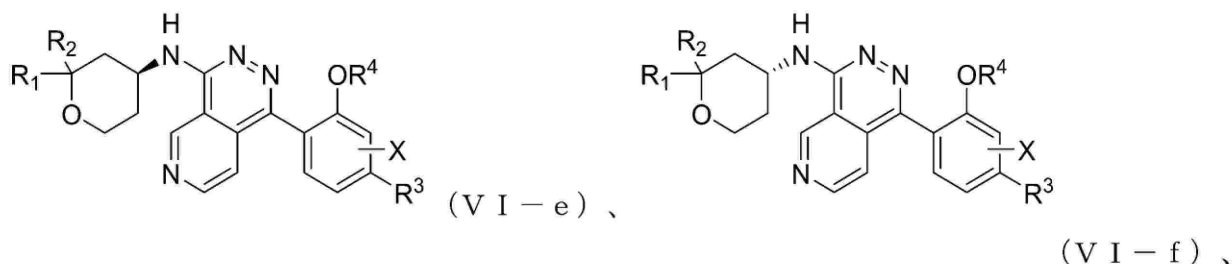
【化24】



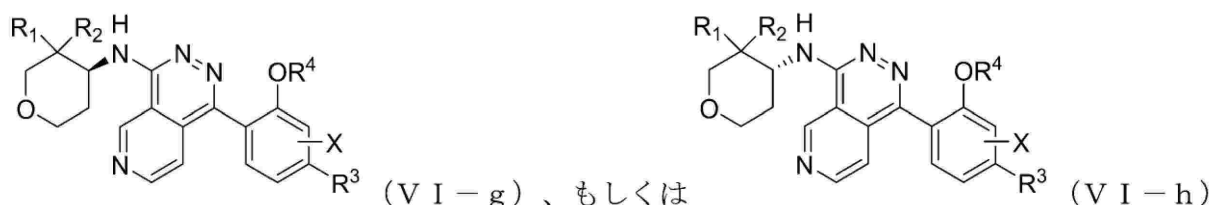
20



30



40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式(a)のフェニル環系は、式(a-1)、(a-2)、または(a-3)のフェニル環系であり、式中、Xは、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、または $-\text{CH}_3$ である。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCHF}_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCHF}_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{CH}_3$ である。特定

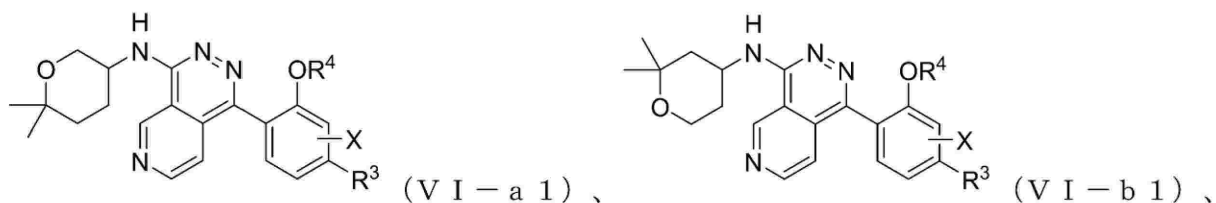
50

の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、かつ R^2 は、 $-CH_3$ である。

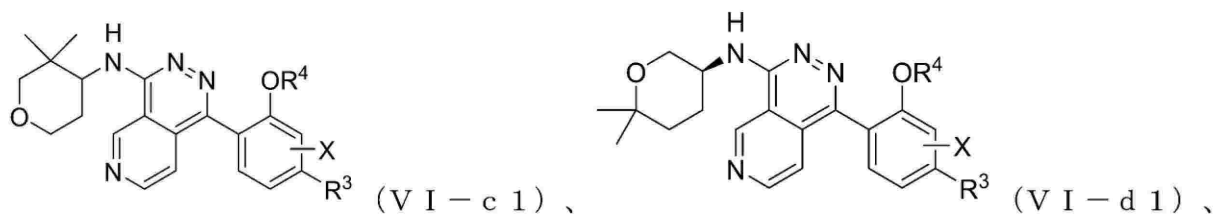
【0227】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VI-a1)、(VI-b1)、(VI-c1)、(VI-d1)、(VI-e1)、(VI-f1)、(VI-g1)、もしくは (VI-h1)：

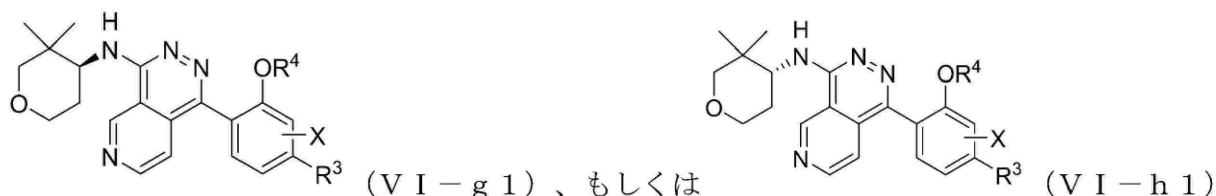
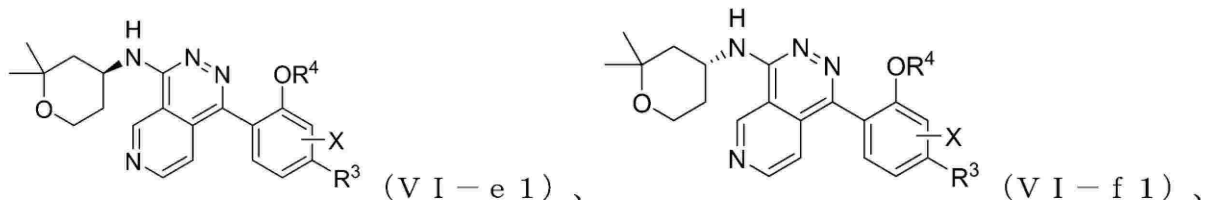
【化25】



10



20



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式 (a) のフェニル環系は、式 (a-1)、(a-2)、または (a-3) のフェニル環系であり、式中、X は、水素、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシ、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCHF_2$ である。特定の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。

40

【0228】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグから選択される。

【0229】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0230】

50

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその溶媒和物から選択される。

【0231】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその包接酸塩から選択される。

【0232】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその水和物から選択される。

【0233】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその立体異性体から選択される。

10

【0234】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその互変異性体から選択される。

【0235】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはその同位体標識化合物から選択される。

【0236】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物、またはそのプロドラッグから選択される。

20

【0237】

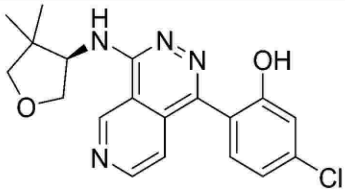
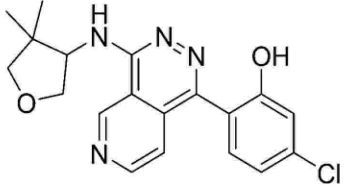
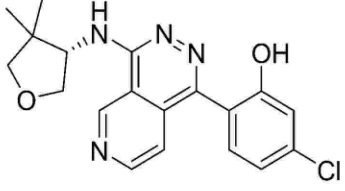
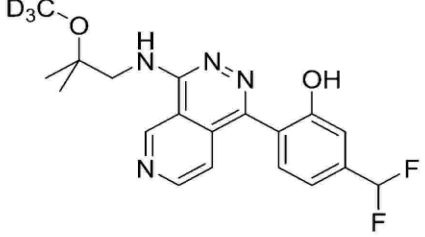
いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物から選択される。任意に割り当てられた立体化学は、星印（*）で標識される。

30

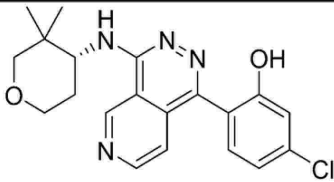
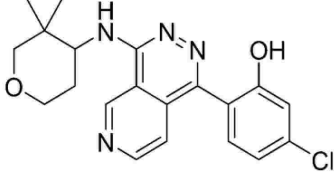
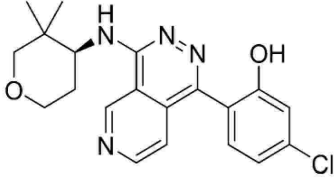
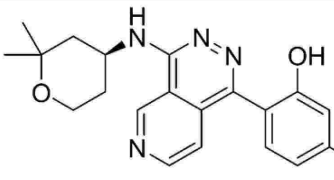
40

50

【表 1 - 1】

化合物番号	化合物名/構造
1*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
1A	 5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
1B*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
2	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

【表 1 - 2】

化合物番号	化合物名/構造
3B*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
3A	 5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
3*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
4*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
4A	 5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

10

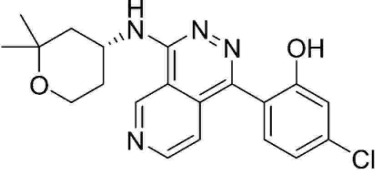
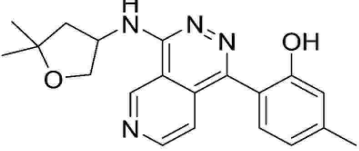
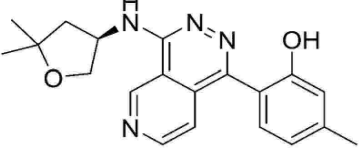
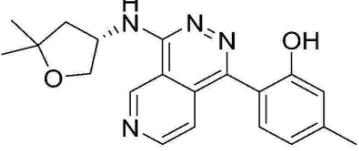
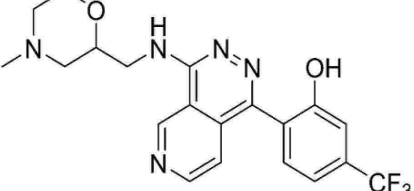
20

30

40

50

【表 1 - 3】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
4B*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
5A	 2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
5	 (R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
5B	 (S)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
6A	 2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

10

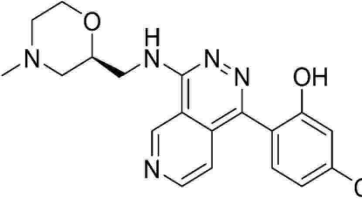
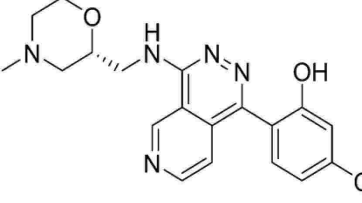
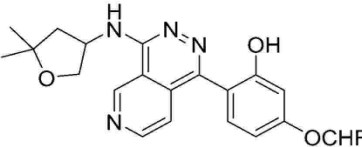
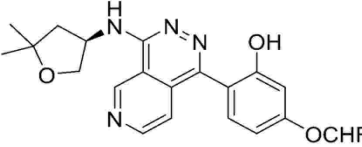
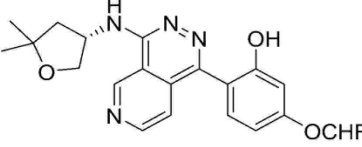
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	化合物名/構造
6*	 (S)-2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
6B*	 (R)-2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
9A	 5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
9B*	 (R)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
9*	 (S)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

10

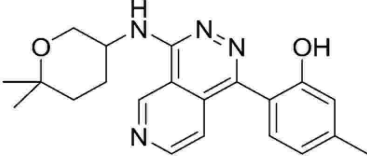
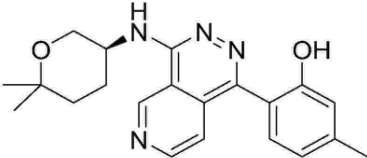
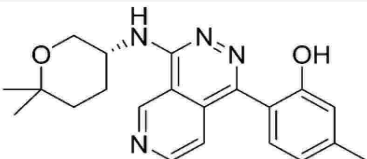
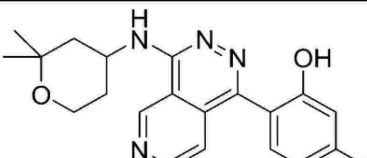
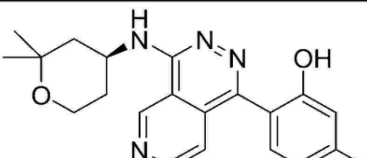
20

30

40

50

【表 1 - 5】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
10A	 2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
10*	 (S)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
10B*	 (R)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
11A	 2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
11*	 (S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

10

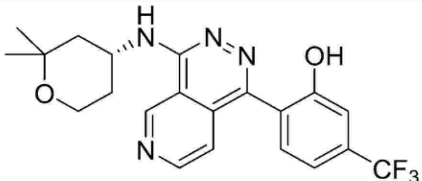
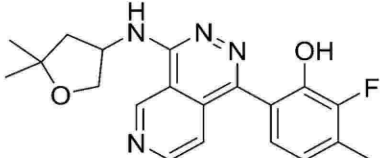
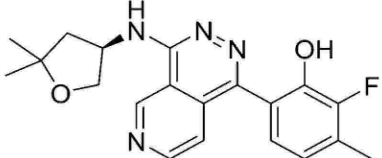
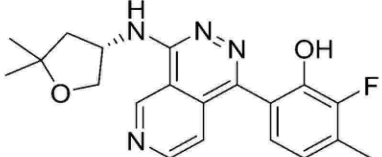
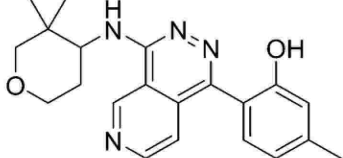
20

30

40

50

【表 1 - 6】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
11B*	 (R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
12A	 6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール
12*	 (R)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール
13A	 2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール

10

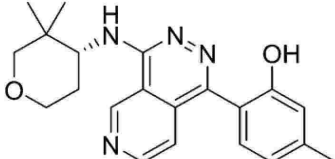
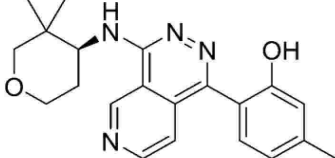
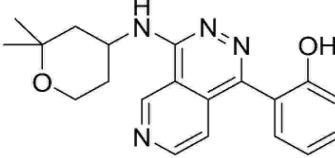
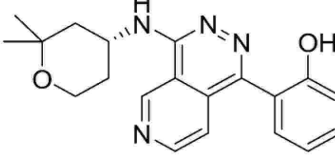
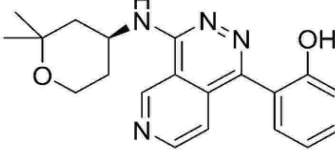
20

30

40

50

【表 1 - 7】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
13B*	 (R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
13*	 (S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
14A	 2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
14*	 (S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール

10

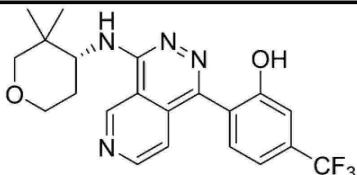
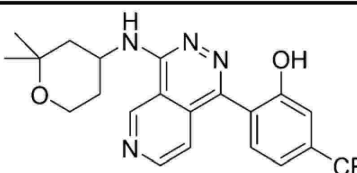
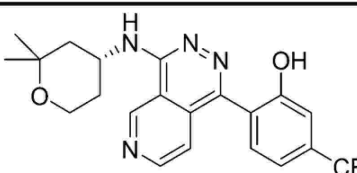
20

30

40

50

【表 1 - 8】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
15A	 2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
15*	 (S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
16A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
16B*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

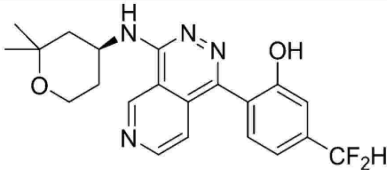
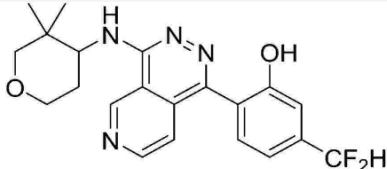
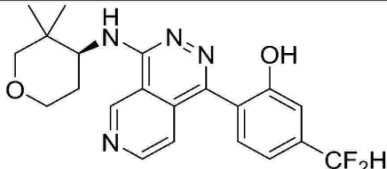
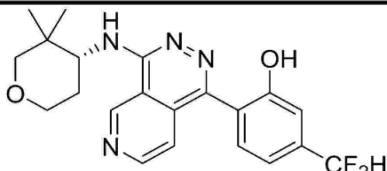
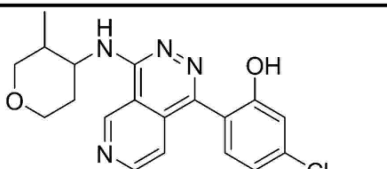
10

20

30

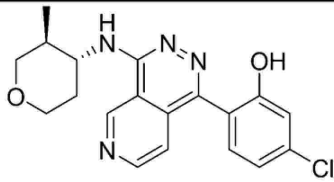
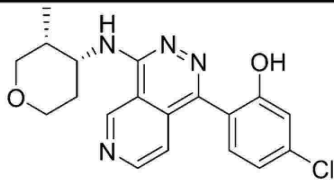
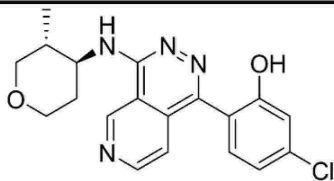
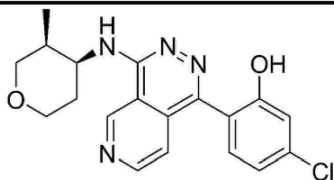
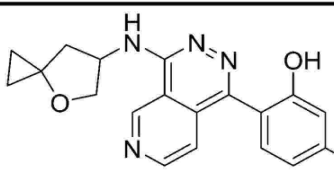
40

50

化合物番号	化合物名/構造
16*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
17A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
17*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
17B*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
18B	 5-クロロ-2-(4-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

40

【表 1 - 1 0】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
18A*	 5-クロロ-2-(4-(((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
18*	 5-クロロ-2-(4-(((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
18C*	 5-クロロ-2-(4-(((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
18D*	 5-クロロ-2-(4-(((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
19A	 2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

10

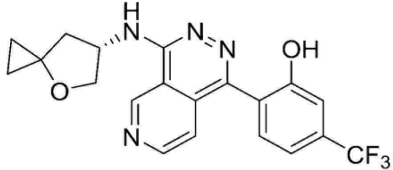
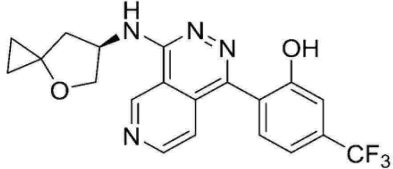
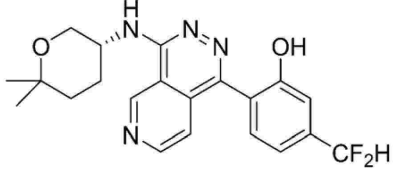
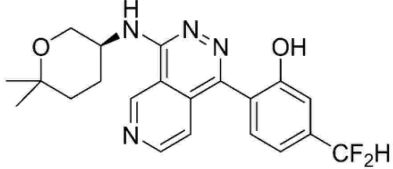
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
19B*	 (S)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
19*	 (R)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
20A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
20B*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
20*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

10

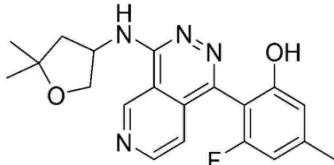
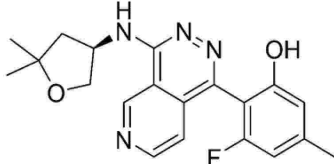
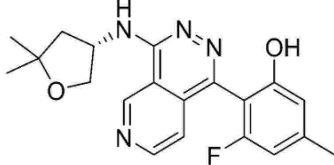
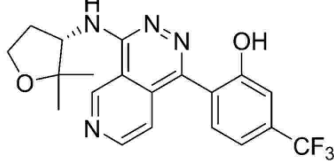
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
21A	 2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール
21*	 2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール
22A	 2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

10

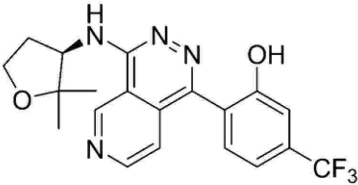
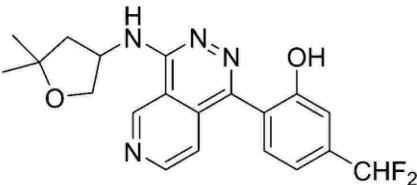
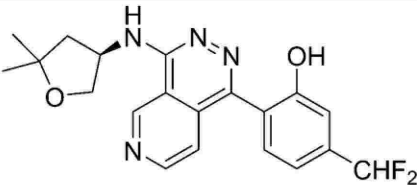
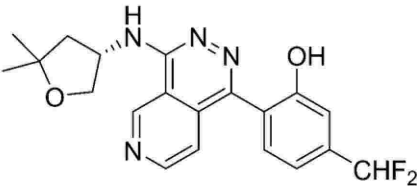
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

表 1.	
化合物番号	化合物名/構造
22*	 (R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール
23A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
23*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
23B*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

10

20

30

【0238】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0239】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物のプロドラッグである。

40

【0240】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩である。

【0241】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体、またはその薬学的に許容される塩である。

【0242】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 に記載される化合物のうちのいずれか 1

50

つのプロドラッグの同位体誘導体、またはその薬学的に許容される塩である。

【0243】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表1に記載される化合物のうちのいずれか1つの同位体誘導体である。

【0244】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグから選択される。

【0245】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0246】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその溶媒和物から選択される。

【0247】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその包接酸塩から選択される。

【0248】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその水和物から選択される。

20

【0249】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその立体異性体から選択される。

【0250】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその互変異性体から選択される。

【0251】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはその同位体標識化合物から選択される。

【0252】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物、またはそのプロドラッグから選択される。

30

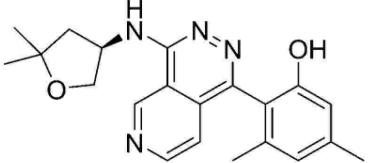
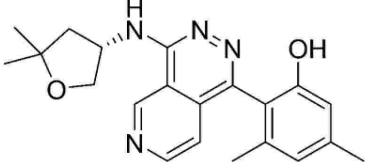
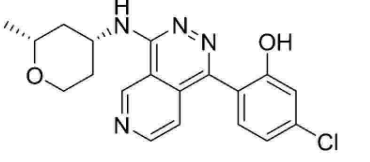
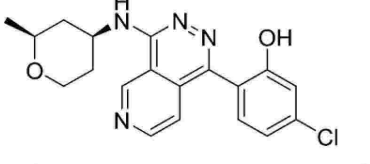
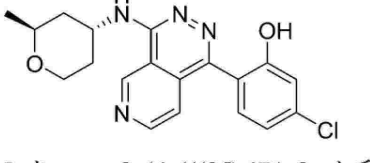
【0253】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表2に記載される化合物から選択される。任意に割り当てられた立体化学は、星印(*)で表される。

40

50

【表 2 - 1】

表 2.	
化合物番号	化合物名/構造
24*	 2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール
24B*	 2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール
25A*	 5-クロロ-2-(4-(((2R,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
25B*	 5-クロロ-2-(4-(((2S,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
25C*	 5-クロロ-2-(4-(((2S,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

10

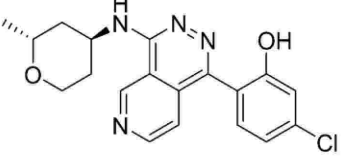
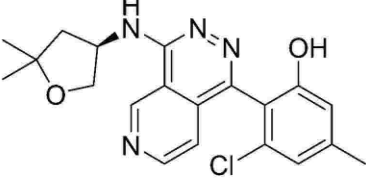
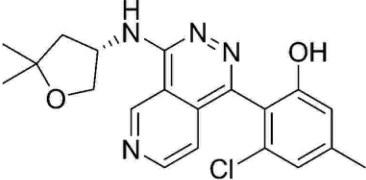
20

30

40

50

【表 2 - 2】

表 2.	
化合物番号	化合物名/構造
25D*	 5-クロロ-2-(4-(((2R,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
26*	 3-クロロ-2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール
26B*	 3-クロロ-2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール

10

20

【0254】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載の化合物の薬学的に許容される塩である。

30

【0255】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載される化合物のプロドラッグである。

【0256】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩である。

【0257】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0258】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つのプロドラッグの同位体誘導体、またはその薬学的に許容される塩である。

【0259】

いくつかの実施形態では、この化合物は、表 2 に記載される化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体である。

【0260】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される式の化合物のうちのいずれか 1 つの同位体誘導体（例えば、同位体的に標識された化合物）である化合物を提供する。

【0261】

50

別の態様では、本開示は、とりわけ、下記から選択される化合物を提供する：

(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノール；

(R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェノール；及び

(S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール。

【0262】

いくつかの実施形態では、この化合物は、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである。

【0263】

いくつかの実施形態では、この化合物は、5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである。

【0264】

いくつかの実施形態では、この化合物は、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである。

【0265】

いくつかの実施形態では、この化合物は、(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである。

【0266】

いくつかの実施形態では、この化合物は、(R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェノールである。

【0267】

いくつかの実施形態では、この化合物は、(S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノールである。

【0268】

いくつかの実施形態では、この化合物は、本明細書に記載される化合物のいずれか1つの薬学的に許容される塩である。

【0269】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される式の化合物のうちのいずれか1つの同位体誘導体（本明細書ではまた、同位体的に標識された化合物とも呼ばれる）である化合物を提供する。

【0270】

いくつかの実施形態では、この化合物は、本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つの同位体誘導体、ならびにそのプロドラッグ及び薬学的に許容される塩である。

【0271】

いくつかの実施形態では、この化合物は、本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つの同位体誘導体、及びその薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

【0272】

いくつかの実施形態では、この化合物は、本明細書に記載される化合物のプロドラッグうちのいずれか1つの同位体誘導体、ならびにその薬学的に許容される塩である。

【0273】

いくつかの実施形態では、この化合物は、本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つの同位体誘導体である。

【0274】

同位体誘導体は、当該技術分野において認識されている任意の様々な技術を使用して調製され得ることが理解される。例えば、同位体誘導体は、一般に、同位体標識試薬での非同位体標識試薬の置き換えにより、本明細書に記載されるスキーム及び／または実施例に開示されている手順を行うことによって調製することができる。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物である。

【0276】

いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、本明細書で開示される式の化合物のうちのいずれか1つの重水素標識化合物である。

【0277】

本明細書で使用される「同位体誘導体」という用語は、1つ以上の原子が同位体的に濃縮されているかまたは標識されている化合物の誘導体を指す。例えば、本明細書で開示される化合物の同位体誘導体は、対応する開示された化合物と比較して、1つ以上の同位体に関して同位体的に濃縮されているか、または1つ以上の同位体で標識されている。いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 、及び ^{34}S から選択される1つ以上の原子に関して濃縮されるか、またはその原子で標識される。いくつかの実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物（すなわち、その1つ以上の原子に関して ^2H 濃縮されている）である。いくつかの実施形態では、この化合物は、 ^{18}F 標識化合物である。いくつかの実施形態では、この化合物は、 ^{123}I 標識化合物、 ^{124}I 標識化合物、 ^{125}I 標識化合物、 ^{129}I 標識化合物、 ^{131}I 標識化合物、 ^{135}I 標識化合物、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、この化合物は、 ^{33}S 標識化合物、 ^{34}S 標識化合物、 ^{35}S 標識化合物、 ^{36}S 標識化合物、またはそれらの任意の組み合わせである。

20

30

【0278】

^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、及び／または ^{36}S 標識化合物は、当該技術分野で認識されている任意の様々な技術を用いて調製され得ることが理解される。例えば、重水素標識化合物は、一般に、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、及び／または ^{36}S 標識試薬での非同位体標識試薬の置き換えにより、本明細書に記載されるスキーム及び／または実施例に開示されている手順を行うことによって調製することができる。

【0279】

前述の ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、及び ^{36}S 原子（複数可）のうちの1つ以上を含有する、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに、同位体（例えば、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{135}I 、 ^{32}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、及び／または ^{36}S ）での置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療利益（例えば、*in vivo*での半減期の増大または必要な投与量の減少）をもたらす場合がある。

40

【0280】

誤解を避けるために、本明細書において、ある群が「本明細書に記載される」と修飾される場合、当該群は、最初に発生する最も広い定義、ならびにその群の特定の定義の各々及び全てを包含することを理解されたい。

50

【0281】

本開示の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である、本開示の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸メタンスルホネート、またはマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である、本開示の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または薬学的に許容されるカチオンを与える有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、またはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。

10

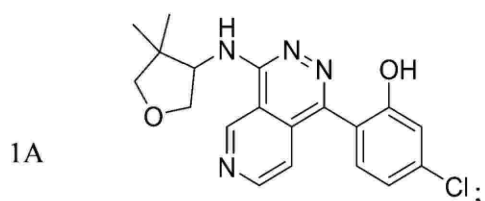
【0282】

本明細書で開示される式のいずれか1つの化合物及びその任意の薬学的に許容される塩は、上記化合物の立体異性体、立体異性体の混合物、上記化合物の全ての異性体形態の多形体を含むことが理解されよう。

【0283】

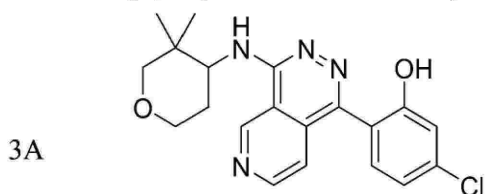
いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、以下ではない：

【化26】



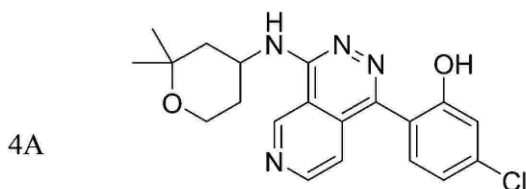
20

5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



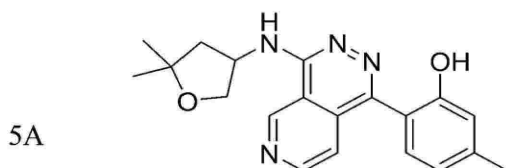
30

5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；または

40



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

50

【0284】

本明細書において用いる場合、「異性」という用語は、同一の分子式を有するが、その原子の結合の配列、または空間内におけるその原子の配置が異なる化合物を意味する。空間内におけるその原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」または光学異性体と呼ばれることもある。反対のキラリティーの個々のエナンチオマー形態を等量含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0285】

本明細書で使用される場合、「キラル中心」という用語は、4つの同一でない置換基に結合した炭素原子を指す。

【0286】

本明細書で使用される場合、「キラル異性体」という用語は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、または「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RまたはS）を特徴とし得る。絶対配置とは、キラル中心に付着した置換基の空間配置を指す。検討中のキラル中心に結合している置換基は、カーン、インゴルド、及びプレローグの配列規則に従ってランク付けされる。（Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116）。

【0287】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シクロブチル）の周りの回転の妨げの原因となるジアステレオマーを意味する。これらの配置は、それらの名称において、接頭辞シス及びトランス、またはZ及びEによって区別され、カーン・インゴルド・プレローグ規則に従って、その基が分子内の二重結合の同じ側または反対側にあることを示す。

【0288】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として図示され得ることを理解されたい。化合物がキラル異性体または幾何異性体形態を有する場合、全ての異性体形態が本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の名称がいずれの異性体形態も排除しないことも理解されたい。これによって、全ての異性体が同じ活性レベルを有するわけではないことが理解される。

【0289】

本開示で考察される構造及び他の化合物には、そのすべてのアトロプ異性体が含まれることを理解されたい。全ての非萎縮性体が同じレベルの活性を有するわけではないことも理解されたい。

【0290】

本明細書において用いる場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態へと容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換は、隣接するコンジュゲートされた二重結合の切り替えを伴う、水素原子の形式的な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学的平衡に達する。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化によって相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。可能性のある様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察されている。ケト-エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時シフトが起こる。環-鎖の互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（

10

20

30

40

50

—CHO) が、同じ分子中のヒドロキシ基 (—OH) のうちの 1 つと反応し、グルコースで示される環状 (環の形状の) 形態を生じる結果として生じる。

【0291】

本開示の化合物は異なる互変異性体として描写され得ることを理解されたい。化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の名称が互変異性形態を排除しないこともまた理解されたい。特定の互変異性体が他の互変異性体よりも活性レベルが高い場合があることが理解されよう。

【0292】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは配列、または空間内におけるその原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称される。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれ、互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が非対称中心を有する場合、例えば、それが 4 個の異なる基に結合している場合、1 対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その非対称中心の絶対配置によって特徴付けることができ、そして、Cahn、及び Prelog の R-及び S-配列ルールによって、または分子が偏光面を回転させる方式によって説明され、そして、右旋性または左旋性 (すなわち、それぞれ (+) または (-) 異性体) と表される。キラル化合物は、いずれかの個々のエナンチオマーとして存在しても、またはその混合物として存在してもよい。等比率のエナンチオマーを含有する混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

10

20

【0293】

本開示の化合物は、1 つ以上の不斉中心を有し得る；したがって、かかる化合物は、個々の (R) -もしくは (S) -立体異性体として、またはそれらの混合物として生成され得る。別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の説明または命名は、個々のエナンチオマー及びそれらのラセミ体または別様の混合物の両方を含むことを意図している。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は、例えば、光学活性出発物質からの合成によるか、またはラセミ形態の分割により、当技術分野で周知である (「Advanced Organic Chemistry」, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001 の第 4 章での考察を参照されたい)。本開示の化合物のいくつかは、幾何異性体中心 (E-及び Z-異性体) を有し得る。本開示は、インフラマソーム阻害活性を有するすべての光学、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含することを理解されたい。

30

【0294】

本明細書に記載される任意の式の化合物としては、該当する場合には、化合物自体、ならびにそれらの塩、及びそれらの溶媒和物が挙げられることを理解されたい。例えば、塩は、本明細書で開示される置換化合物上の陰イオンと正に荷電した基 (例えば、アミノ) との間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、及び酢酸塩 (例えば、トリフルオロ酢酸塩) が挙げられる。

40

【0295】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なアニオンを指す。同様に、本明細書で開示される置換化合物上のカチオンと負に帯電した基 (例えば、カルボキシレート) との間で塩を形成し得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオンまたはジエチルアミンイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。本明細書で開示される置換化合物にはまた、第四級窒素原子を含有する塩も含まれる。

50

【0296】

本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和物もしくは非水和物（無水）のいずれかの形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得ることを理解されたい。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0297】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で固定モル比の溶媒分子を捕捉する傾向を有し、したがって、溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成された溶媒和物は水和物であり；その溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1つ以上の水分子と、水がH₂Oとしてその分子状態を保持する物質の1分子との結合によって形成される。

10

【0298】

本明細書で使用される場合、「類似体」という用語は、別のものと構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる化合物（例えば、1つの原子が異なる元素の原子で置き換えられる場合、または特定の官能基が存在する場合に、または、ある官能基を別の官能基と置き換えることによる）を指す。したがって、類似体とは、参照化合物と機能及び外観が類似しているまたは同等であるが、構造または起源が類似していない、または同等ではない化合物である。

【0299】

本明細書で使用される場合、「誘導體」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載される様々な基で置換されている化合物を指す。

20

【0300】

本明細書で開示される式のいずれか1つの特定の化合物は、溶媒和形態、ならびに非溶媒和形態、例えば、水和形態などで存在し得ることも理解されたい。好適な薬学的に許容される溶媒和物とは、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物などの水和物である。本開示は、インフラマソーム阻害活性を有するすべてのそのような溶媒和形態を包含することを理解されたい。

【0301】

本明細書で開示される式のいずれか1つの特定の化合物は、多型を示し得ること、及び本開示は、インフラマソーム阻害活性を有する全てのそのような形態、またはそれらの混合物を包含することもまた理解されたい。一般に、結晶性材料は、従来の技術、例えば、X線粉末回折分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、拡散反射赤外変換（DRIFT）分光法、近赤外（NIR）分光法、溶液及び／または固体核磁気共鳴分光法を用いて分析され得る。そのような結晶性材料の水分含有量は、カールフィッシャー分析によって決定され得る。

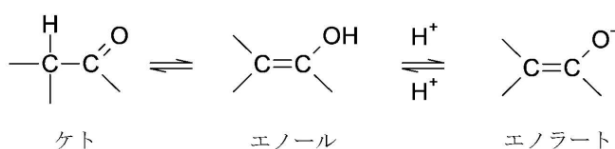
30

【0302】

本明細書で開示される式のいずれか1つの化合物は、いくつかの異なる互変異性形態で存在し得、すべてのかかる形態を包含するものとする。誤解を避けるため、化合物がいくつかの互変異性形態のうちの1つで存在し得、1つだけが具体的に説明または示されている場合でも、他のすべては式（I）に包含される。互変異性形態の例としては、例えば、以下の互変異性体対におけるような、ケト形態、エノール形態、及びエノール形態が挙げられる：ケト／エノール（下記に例示される）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、及びニトロ／アシーニトロ。

40

【化 2 7】



【0303】

本明細書で開示される式のうちのいずれか1つの化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて本開示の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本開示の化合物の物理的特性及び／または薬物動態特性を変化させるために使用され得る。プロドラッグは、本開示の化合物が、特性改変基が結合され得る好適な基または置換基を含有する場合に形成され得る。プロドラッグの例としては、本明細書で開示される式のうちのいずれか1つにおけるエステルまたはアミド基において、*in vivo*で切断可能なアルキルまたはアシル置換基を含有する誘導体が挙げられる。

10

【0304】

したがって、本開示は、有機合成によって利用可能にされる場合、及びそのプロドラッグの切断によってヒトまたは動物の体内で利用可能にされる場合、本明細書で前に定義される本明細書で開示される式のいずれか1つの化合物を含む。したがって、本開示は、有機合成手段によって生成される、本明細書で開示される式のいずれか1つの化合物、及びまた、本明細書で開示される式のうちのいずれか1の化合物である、前駆体化合物の代謝によって、ヒトまたは動物体内で生成されるそのような化合物も含み、合成的に生成された化合物であっても、または代謝的に生成された化合物であってもよい。

20

【0305】

本明細書で開示されている式のいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグとは、望ましくない薬理活性なしで、かつ過度の毒性なしで、ヒトまたは動物の体への投与に好適であるという合理的な医学的判断に基づくプロドラッグである。様々な形態のプロドラッグが、例えば、以下の文書に記載されている：a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987.

30

40

【0306】

ヒドロキシ基を有する、本明細書に開示される式のいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*で開裂し得るそのエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する本明細書で開示される式のうちのいずれか1つの化合物の、*in vivo*開裂性のエステルまたはエーテルとは、例えば、ヒトまた

50

は動物体内で開裂して親ヒドロキシ化合物を生成する、薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基のための適切な薬学的に許容されるエステル形成基には、無機エステル、例えば、リン酸エステル（ホスホロアミド環状エステルを含む）が挙げられる。ヒドロキシ基としてさらなる好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、 $C_1 - C_{10}$ アルカノイル基、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシカルボニル基、例えば、エトキシカルボニル、 $N, N - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、2-ジアルキルアミノアセチル基及び2-カルボキシアセチル基が挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、 N -アルキルアミノメチル、 N, N -ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル、及び4- $(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ピペラジン-1-イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基として好適な薬学的に許容されるエーテル形成基としては、アセトキシメチル基及びピバロイルオキシメチル基などの α -アシルオキシアルキル基が挙げられる。

10

【0307】

カルボキシ基を有する、本明細書で開示される式のいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*で切断可能なそのアミド、例えば、アンモニア等のアミンで形成されるアミド、 $C_1 - C_4$ アルキルアミン、例えば、メチルアミン、 $(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ -アミン、例えば、ジメチルアミン、 N -エチル- N -メチルアミン、またはジエチルアミン、 $C_1 - C_4$ アルコキシ- $C_2 - C_4$ アルキルアミン、例えば、2-メトキシエチルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル- $C_1 - C_4$ アルキルアミン、及びグリシンまたはそのエステルなどのアミノ酸である。

20

【0308】

アミノ基を有する、本明細書に開示される式のいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*で開裂し得るそのアミド誘導体である。アミノ基からの好適な薬学的に許容されるアミドとしては、例えば、 $C_1 - C_{10}$ アルカノイル基、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基で形成されたアミドが挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、 N -アルキルアミノメチル、 N, N -ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル、及び4- $(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ピペラジン-1-イルメチルが挙げられる。

30

【0309】

本明細書で開示されている式のうちのいずれか1つの化合物の*in vivo*効果は、本明細書で開示されている式のうちのいずれか1つの化合物の投与後にヒトまたは動物体内で形成される1つ以上の代謝産物によって部分的に発揮され得る。本明細書で前述したように、本明細書で開示されている式のうちのいずれか1つの化合物の*in vivo*効果はまた、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によって発揮される場合もある。

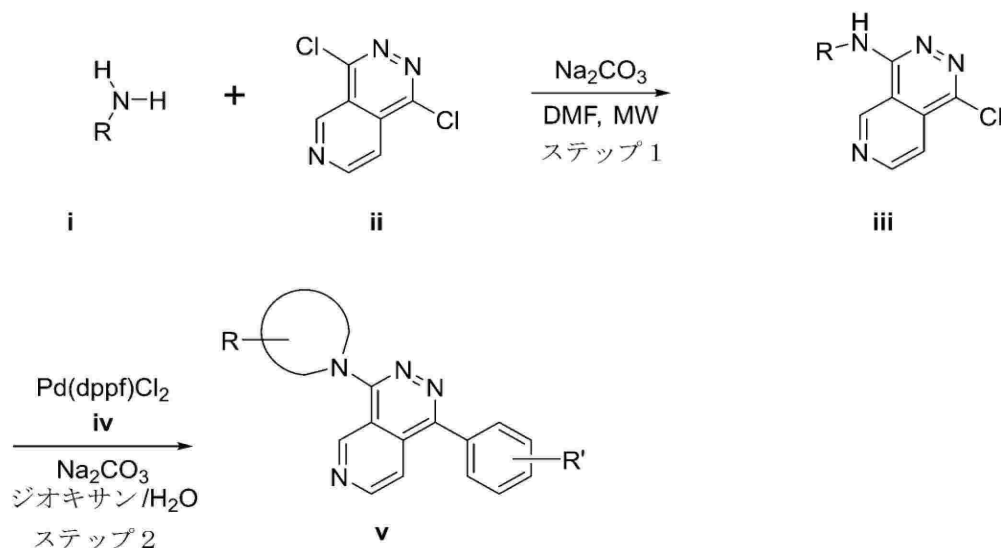
【0310】

本出願の化合物を調製するための好適な一般経路は、プロトコールAを使用するものであり、本明細書のスキーム1に記載することができる。

40

【化 2 8】

スキーム 1



10

【0311】

本明細書に提示する実施例は、別途定めのない限り、スキーム 1 に提示する一般手順に従って合成される。

20

【0312】

ステップ 1 は、アミン (i) と二塩化アリール (ii) との間の $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を伴い、標的クロロアリール中間体 (iii) を得る。ステップ 2 は、中間体 (iii) と所望のボロン酸またはボロネート (iv) との間のクロスカップリングを含み、続いて任意選択でフェニル環上のアルキルエーテル (例えば、メチルエーテル) の脱保護を行い、所望の化合物 (v) を生成する。アミン (i)、二塩化アリール (ii)、及びボロン酸もしくはボロネート (iv) は、特に指示がない限り、市販されているか、または化学文献で公知である。

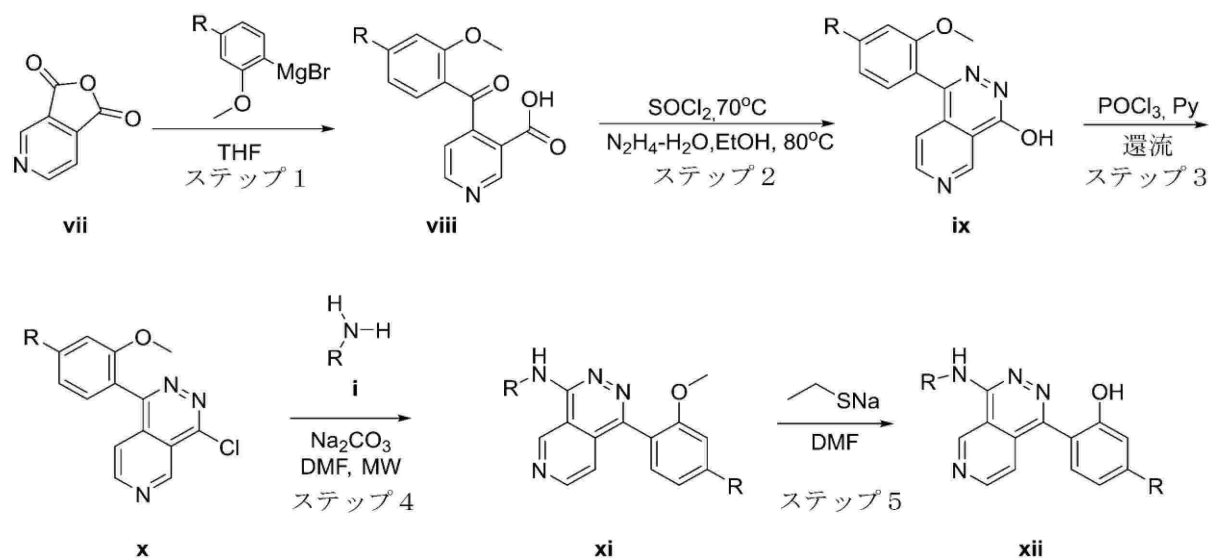
【0313】

30

本開示の化合物を調製するための別の好適な一般経路は、本明細書のスキーム 2 においてプロトコール B を使用することである。

【化 2 9】

スキーム 2



40

50

【0314】

ステップ1は、市販の3, 4-ピリジンジカルボン酸無水物(vii)をグリニャール試薬で開いてカルボン酸(viii)を得ることを含む。ステップ2は、塩素化、次いでヒドラジンとの縮合を特徴とし、ピリダジノール(ix)をもたらす。次いで、ステップ3は、別の塩素化を含んで主要な中間体(x)を供給し、これを次に、アミン(i)とのS_NAr反応としてステップ4に関与させて、アザフタラジン(xi)を形成してもよい。次いで、ステップ5は、メチルエーテル脱保護を特徴とし、次いで、類似体(xii)を提供する。

【0315】

生物学的アッセイ

上述され、及び本明細書における方法によって設計、選択、及び／または最適化された化合物は、一旦生成されると、当業者に公知のさまざまなアッセイを使用して特徴付けて、化合物が生物学的活性を有するか否かを決定することができる。例えば、分子は、以下に記載するアッセイを含むがこれらに限定されない従来のアッセイによって特徴付けられ、予測された活性、結合活性及び／または結合特異性を有するか否かを決定することができる。

【0316】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用すると、このようなアッセイを使用した分析を高速化できる。結果として、当技術分野で公知の技術を使用して、活性について本明細書に記載の分子を迅速にスクリーニングすることが可能となり得る。ハイスループットスクリーニングを実施するための一般的な方法論は、例えば、Devlin(1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker、及び米国特許第5, 763, 263号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、以下に説明するものを含むがこれらに限定されない、1つ以上の異なるアッセイ技術を使用できる。

【0317】

さまざまなin vitroまたはin vivoの生物学的アッセイが、本開示の化合物の効果を検出するのに適している場合がある。これらのin vitroまたはin vivo生物学的アッセイとしては、限定するものではないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、in vitro細胞生存率アッセイ、結合アッセイ、細胞アッセイ(細胞株、初代細胞及び全血)、in vitro細胞生存率アッセイ、ならびにNLRP3の効力、非結合クリアランス、溶解性、透過性、代謝安定性(例えば、肝細胞における)、ならびにCYP阻害及び時間依存性阻害(TDI)アッセイ(例えば、in vivoでの潜在的な有害な薬物-薬物相互作用のリスクを除去するため)が挙げられる。

【0318】

いくつかの実施形態では、生物学的アッセイは、実施例のアッセイ法のセクションに記載されている。いくつかの実施形態では、アッセイ方法のセクションは、実施例12を指す。

【0319】

例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、Coll et al., Nat Med. (2015) 21(3): 248-255に報告される方法論など、公知の手順を使用して、それらのヒトNLRP3阻害活性について試験してもよい。実施例、アッセイ方法のセクションも参照されたい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、公知の手順を使用して、それらのヒトNLRP3効力について試験してもよい。例えば、実施例のアッセイ方法のセクションに記載のヒト全血NLRP3アッセイを参照されたい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、脳透過性についてさらに試験してもよい。例えば、実施例のアッセイ方法のセクションに記載されているkp及びkpu, u NLRP3アッセイを参照されたい。

【0320】

他の実施形態では、本開示の化合物を、Miller et al., J. Med. Chem. (2020) 63:12156-12170などに記載の公知の手順に従って非結合クリアランス (Clu) について試験してもよい。例えば、非結合クリアランス (Clu) は、血液または血漿中で測定される総クリアランス (mL/分/kgでの「CL」) を、血漿中の非結合画分 (fu) で割ることによって算出され得る。

【0321】

さらに他の実施形態では、本開示の化合物の透過性は、Wang et al. J Mass Spectrum. (2000) 35:71-76に記載されるような、公知の手順に従って、決定され得る。例えば、細胞膜を横断する透過性は、頂側チャンバー及び基底側チャンバーの両方で化合物を測定した後、トランスウェルプレートにおいてCaco-2またはMDCK-MDR1細胞株のいずれかを使用して測定してもよく、 10^{-6} cm/sでの見かけの透過性PappABとして報告され得る。

【0322】

追加の実施形態では、本開示の化合物の溶解性は、Alsenz and Kansy, Advanced Drug Delivery Reviews (2007) 59:546-567、及びWang et al. J Mass Spectrum. (2000) 35:71-76に記載されるような公知の手順に従って決定され得る。例えば、リン酸緩衝液 (PBS、pH7.4) または人工胃液 (SGF) などの生理学的に関連する媒体中の動学的溶解度は、連続希釈及び2時間のインキュベーション期間を使用して測定し、続いて濾過し、LC-MS/MSによる μ M単位で報告され得る。生理学的に関連する媒体中の熱力学的溶解度は、24時間のインキュベーション後、LC-MS/MSによって測定され、続いて濾過され、mg/mLで報告され得る。最適化された溶解度は、化合物の製造及びさらなる処理に有益であり得る。さらに、溶解性を最適化することにより、化合物の安全性、薬物間相互作用、効力、選択性、代謝、及び透過性に関するデータ収集を含む、その化合物のより効率的なin vitro分析が可能になる。

【0323】

医薬組成物

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物を活性成分として含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表1に記載される式の各々の少なくとも1種の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表2に記載される式の各々の少なくとも1種の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される式の各々の少なくとも1種の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤、を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表1に記載される少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表2に記載される少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本書に記載される少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0324】

本開示のいくつかの実施形態では、この医薬組成物は、表1に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む。

【0325】

本開示のいくつかの実施形態では、この医薬組成物は、表2に記載の化合物、及び薬学

的に許容される担体を含む。

【0326】

本開示のいくつかの実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載の式 I の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む。

【0327】

本開示の一実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載される (R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

【0328】

本開示の別の実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載される 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

10

【0329】

本開示の別の実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載される (R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

【0330】

本開示の別の態様では、この医薬組成物は、本明細書に記載される (S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

20

【0331】

本開示の一実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載される (R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

【0332】

本開示の一実施形態では、この医薬組成物は、本明細書に記載される (S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノールと、薬学的に許容される担体とを含む。

30

【0333】

本開示の化合物は、錠剤、カプセル（そのそれぞれは、持続放出製剤または時限放出製剤を含む）、丸薬、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ、及びエマルジョンなどの形態で経口投与のために製剤化することができる。本開示の化合物はまた、すべて医薬分野の当業者に周知の形態を使用して、静脈内（ボラスまたは融合注入）、腹腔内、局所、皮下、筋肉内、または経皮（例えば、パッチ）投与のために製剤化してもよい。

【0334】

本開示の製剤は、水性ビヒクルを含む水溶液の形態であり得る。水性ビヒクル成分は、水及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。好適な許容可能な賦形剤としては、溶解度向上剤、キレート剤、防腐剤、等張化剤、粘性剤／懸濁剤、緩衝剤、及び pH 調整剤、及びそれらの混合物からなる群から選択される賦形剤が挙げられる。

40

【0335】

任意の適切な溶解性向上剤が使用され得る。溶解度向上剤の例としては、シクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、メチル - β - シクロデキストリン、ランダムメチル化 - β - シクロデキストリン、エチル化 - β - シクロデキストリン、トリアセチル - β - シクロデキストリン、ペルアセチル化 - β - シクロデキストリン、カルボキシメチル - β - シクロデキストリン、ヒドロキシエチル - β - シクロデキス

50

トリン、2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル-β-シクロデキストリン、グルコシル-β-シクロデキストリン、硫酸化β-シクロデキストリン(S-β-CD)、マルトシル-β-シクロデキストリン、β-シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分岐-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン、ランダムメチル化-γ-シクロデキストリン、及びトリメチル-γ-シクロデキストリンからなる群より選択されるもの、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0336】

任意の適切なキレート剤を使用してもよい。好適なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸及びその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、及びエデト酸四ナトリウム、ならびにこれらの混合物からなる群から選択されるキレート剤が挙げられる。

10

【0337】

任意の適切な保存剤を使用してもよい。保存剤の例としては、四級アンモニア塩、例えば、ハロゲン化ベンザルコニウム（好ましくは塩化ベンザルコニウム）、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メチオール酸メチル、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、ビグアニドのプロピルアミノプロピル、及びp-ヒドロキシ安息香酸ブチル、及びソルビン酸、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される保存剤が挙げられる。

20

【0338】

水性ビヒクルはまた、張度（浸透圧）を調整するために等張化剤を含んでもよい。等張化剤は、グリコール（プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなど）、グリセロール、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、及び塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群から選択され得る。

【0339】

水性ビヒクルはまた、粘性剤／懸濁剤を含有してもよい。好適な粘性剤／懸濁剤としては、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）、例えば、ポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコールと架橋されたアクリル酸のポリマー（カーボポール—例えば、カーボポール934、カーボポール934P、カーボポール971、カーボポール974、及びカーボポール974P）、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される粘性剤／懸濁剤が挙げられる。

30

【0340】

製剤を許容可能なpH（通常は、約5.0～約9.0、より好ましくは約5.5～約8.5、特に約6.0～約8.5、約7.0～約8.5、約7.2～約7.7、約7.1～約7.9、または約7.5～約8.0）に調節するために、製剤はpH調整剤を含んでもよい。pH調整剤は、典型的には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、及び塩酸からなる群から選択される無機酸または金属水酸化物塩基、ならびにそれらの混合物であり、好ましくは、水酸化ナトリウム及び／または塩酸である。これらの酸性及び／または塩基性pH調整剤は、製剤を目標の許容pH範囲に調整するために添加される。したがって、酸と塩基の両方を使用する必要がない場合があり、製剤によっては、酸または塩基の一方を添加することで、混合物を所望のpH範囲にするのに十分な場合がある。

40

【0341】

水性ビヒクルはまた、pHを安定させるために緩衝剤を含んでもよい。使用される場合、この緩衝剤は、リン酸緩衝液（リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムなど）、ホウ酸緩衝液（ホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩など）、クエン酸緩衝液（クエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むその塩など）、及びε-アミノカ

50

ブロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【0342】

この製剤は、さらに、湿潤剤を含んでもよい。適切なクラスの湿潤剤としては、ポリオキシプロピレンーポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ヒマシ油のポリエトキシ化エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシエチル化オクチルフェノール（チロキサポール）、ステアリン酸ポリオキシ化、及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルのポリマーからなる群から選択される湿潤剤、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0343】

経口組成物は一般的に、不活性な希釈剤または食用の薬学的に許容される担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入されてもよいし、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与の目的で、活性化合物は賦形剤と共に配合され、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用されてもよい。経口組成物はまた、口内洗浄剤として使用するための流体担体を使用して調製してもよく、この流体担体中の化合物は、経口で適用され、口内でグチュグチュされ、吐き出されるか、または嚥下される。薬理学的に適合する結合剤及び／または補助材料が組成物の一部として含まれてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分、または類似した性質の化合物のいずれを含有してもよい：微結晶セルロース、トラガカントガム、またはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、またはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステライト等の滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動化剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；あるいはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料などの香味剤。

【0344】

本開示のさらなる態様によれば、本明細書の前に定義された本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、またはその溶媒和物担体と併せて、薬学的に許容可能な希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物が提供される。

【0345】

本開示の組成物は、経口使用用（例えば、錠剤、薬飴、硬性または軟性カプセル、水性または油性懸濁液、乳濁液、分散性粉末または顆粒、シロップ、またはエリキシル剤として）、局所使用用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与用（例えば、微細粉末または液体エアロゾルとして）、吹送による投与用（例えば、微細粉末として）、または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内または筋肉内投与用の滅菌水溶液もしくは油性溶液として、または直腸投与用の坐剤として）の好適な形態であってもよい。

【0346】

本開示の組成物は、当該技術分野で周知の従来の医薬賦形剤を使用して、従来の手順によって得てもよい。したがって、経口使用が意図される組成物は、例えば、1つ以上の着色剤、甘味剤、香味剤、及び／または保存剤を含有し得る。

【0347】

治療に使用するための本開示の化合物の有効量とは、本明細書で言及されるインフラマソーム関連の状態を処置または予防し、その進行を遅らせるか、及び／またはこの状態に関連する症状を軽減するのに十分な量である。

【0348】

治療に使用するための本開示の化合物の有効量とは、本明細書で言及されるインフラマソーム関連の状態を処置し、その進行を遅らせるか、及び／またはこの状態に関連する症状を軽減するのに十分な量である。

【0349】

本明細書で開示される化合物の治療的または予防的目的のための用量のサイズは、周知の医薬の原理に従って、その状態の性質及び重症度、動物または患者の年齢及び性別、な

10

20

30

40

50

らびに投与経路に応じて自然に変化するであろう。

【0350】

使用方法

いくつかの態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3活性を調節する方法を提供する。

【0351】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3活性を調節する方法を提供する。

10

【0352】

いくつかの態様では、本開示は、有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3活性を阻害する方法を提供する。

【0353】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3活性を阻害する方法を提供する。

【0354】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の、NLRP3によって阻害される疾患または障害を処置または予防する方法であって、その対象に対して、治療上有効な量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0355】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の疾患または障害を処置する方法であって、その対象に対して、治療上有効な量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0356】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の、NLRP3によって阻害される疾患または障害を処置または予防する方法であって、その対象に対して、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0357】

いくつかの態様では、本開示は、その必要な対象において本明細書に開示の疾患または障害を処置する方法であって、その対象に対して、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、NLRP3活性が関与する疾患または障害である。

40

【0358】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象における）である。

【0359】

いくつかの態様では、本開示は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮

50

膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有していることが確認された対象における）を、その改善を必要とする対象において、処置または予防する方法であって、前記対象に、治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0360】

いくつかの態様では、本開示は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有していることが確認された対象における）を、その改善を必要とする対象において、処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

10

【0361】

いくつかの態様では、本開示は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有していることが確認された対象における）を、その改善を必要とする対象において、処置または予防する方法であって、前記対象に、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0362】

いくつかの態様では、本開示は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有していることが確認された対象における）を、その改善を必要とする対象において、処置する方法であって、前記対象に、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または本開示の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0363】

いくつかの態様では、本開示は、NLRP3活性の調節（例えば、*in vitro*または*in vivo*）における使用のための本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグを提供する。

40

【0364】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3活性を阻害するのににおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0365】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で）NLRP3を阻害するのににおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0366】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro*または*in vivo*で

50

）NL RP 3 のアンタゴニストとしての使用のための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0367】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の治療または予防に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0368】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の処置に使用するための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0369】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 活性を調節するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

【0370】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 を調節するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0371】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 活性を阻害するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0372】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 を阻害するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0373】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0374】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0375】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 活性を調節するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0376】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 活性を阻害するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

40

【0377】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 を調節するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0378】

いくつかの態様では、本開示は、（例えば、*in vitro* または *in vivo* で）NL RP 3 を阻害するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0379】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の治療または予

50

防のための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0380】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書で開示される疾患または障害の治療のための本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0381】

本開示の化合物の有効性は、当該技術分野で説明され、現在の一般知識の中に見出されるものと同じことを説明する標準的な慣例に従って、業界的に認められているアッセイ／疾患モデルによって決定することができる。

【0382】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、関与するNLRP3活性に関連する。

10

【0383】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患（NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象における）である。

【0384】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、炎症である。

【0385】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、自己免疫疾患である。

20

【0386】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、がんである。

【0387】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、感染である。

【0388】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、中枢神経系の疾患または障害である。

【0389】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、代謝疾患である。

【0390】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、心血管系疾患である。

30

【0391】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、呼吸器疾患である。

【0392】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、腎疾患である。

【0393】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、肝疾患である。

【0394】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、眼疾患である。

【0395】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、皮膚疾患である。

40

【0396】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、リンパ系疾患である。

【0397】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、リウマチ性疾患である。

【0398】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、心理的疾患である。

【0399】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、移植片対宿主病である。

【0400】

50

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、アロディニアである。

【0401】

いくつかの実施形態では、この疾患または障害は、NLRP3関連疾患である。

【0402】

いくつかの実施形態では、中枢神経系の疾患または障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、または多発性硬化症である。

【0403】

いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、ステロイド抵抗性喘息である。

【0404】

いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、重症のステロイド抵抗性喘息である。

10

【0405】

いくつかの実施形態では、腎疾患は、急性腎疾患、慢性腎疾患、または稀な腎疾患である。

【0406】

いくつかの実施形態では、皮膚疾患は、乾癬、化膿性汗腺炎（HS）、またはアトピー性皮膚炎である。

【0407】

いくつかの実施形態では、リウマチ性疾患は、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎である。

【0408】

20

いくつかの実施形態では、NLRP3における生殖細胞系または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象におけるNLRP3関連疾患は、クリオピリン関連自己炎症性症候群である。

【0409】

いくつかの実施形態では、クリオピリン関連自己炎症性症候群は、家族性風邪自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症型多系統炎症性疾患である。

【0410】

いくつかの実施形態では、この化合物は、脳透過性であり、例えば、 K_{pu} 、 $u > 0.3$ を有する。

【0411】

30

K_{pu} 、 u が0.3以下の化合物は、脳透過性ではない。いくつかの実施形態では、この化合物は、脳透過性ではない。

【0412】

いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約10の K_{pu} 、 u を有する。

【0413】

いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約9の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約8の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約7の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約6の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約5の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約4の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約3の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約2の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、0.3超～約1の K_{pu} 、 u を有する。

40

【0414】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約0.3の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約0.4の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約0.5の K_{pu} 、 u を有する。

【0415】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約1の K_{pu} 、 u を有する。いくつかの実施

50

形態では、この化合物は、約 1.5 の K p u , u を有する。

【0416】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 2 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 2.5 の K p u , u を有する。

【0417】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 3 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 3.5 の K p u , u を有する。

【0418】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 4 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 4.5 の K p u , u を有する。

【0419】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 5 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 5.5 の K p u , u を有する。

【0420】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 6 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 6.5 の K p u , u を有する。

【0421】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 7 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 7.5 の K p u , u を有する。

【0422】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 8 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 8.5 の K p u , u を有する。

【0423】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 9 の K p u , u を有する。いくつかの実施形態では、この化合物は、約 9.5 の K p u , u を有する。

【0424】

いくつかの実施形態では、この化合物は、約 10 の K p u , u を有する。

【0425】

特定の実施形態では、この化合物は代謝的に安定であり、例えば、マウスもしくはヒトの肝臓ミクロソームまたは肝細胞において、20分超、30分超、40分超、50分超、60分超、または約30分～約120分の半減期を有する。

【0426】

投与の経路

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグは、単独の療法として単独で投与されてもよいし、または1つ以上の他の物質及び／または処置に加えて投与されてもよい。そのような併用処置は、処置の個々の成分の同時、逐次的、または別個の投与により達成され得る。

【0427】

例えば、治療効果は、アジュバントの投与によって増強され得る（すなわち、それ自体では、アジュバントは、最小限の治療効果しか有さない場合があるが、別の治療剤と組み合わせ、個体に対する全体的な治療効果が向上する）。あるいは、単なる例示として、個体が経験する利益は、本開示の化合物を、やはり治療効果を有する別の治療剤（治療レジメンも含む）とともに投与することによって増大され得る。

【0428】

本開示の化合物が他の治療剤と組み合わせて投与される場合、本開示の化合物は、他の治療剤と同じ経路を介して投与される必要はなく、異なる物理的及び化学的特性のために、異なる経路を介して投与されてもよい。例えば、本開示の化合物は、その良好な血中レベルを生成及び維持するために経口投与されてもよく、一方で他の治療剤は、静脈内に投与されてもよい。初回投与は、当該技術分野で公知の確立されたプロトコールに従って行

10

20

30

40

50

ってもよく、次いで、観察された効果に基づいて、用量、投与様式、及び投与時間は、熟練した臨床医によって変更され得る。

【0429】

他の治療剤の特定の選択は、個体の状態及び適切な治療プロトコールの主治医の診断及び主治医の判断による。本開示のこの態様によれば、本明細書で上記に定義された本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び別の好適な薬剤を含む、インフラマソーム活性が関与する疾患の治療に使用するための組み合わせが提供される。

【0430】

本開示のさらなる態様によれば、本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、適切に組み合わせ、薬学的に許容可能な希釈剤もしくは担体と併せて含む医薬組成物が提供される。

10

【0431】

本開示の上述の医薬組成物、プロセス、方法、使用、医薬、及び製造特徴のいずれにおいても、本明細書に記載の本開示の化合物の代替の実施形態のいずれも適用される。

【0432】

本開示の化合物、またはそれらの化合物を含む医薬組成物は、全身的／末梢的、または局所的（すなわち、所望の作用の部位で）に関わらず、任意の簡便な投与経路により対象に投与され得る。

【0433】

投与経路としては、限定するものではないが、経口（例えば経口摂取による）、頬側；舌下；経皮（例えば、パッチ、湿布薬等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻スプレーによる）；眼（例えば、点眼薬による）；肺（例えば、エアロゾルを介して、例えば、口または鼻を介して使用する吸入または吹送療法による）；直腸（例えば、坐剤または浣腸による）；膣（例えば、ペッサリーによる）；非経口、例えば、注射による、例としては、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、管内、皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内；デポまたはリザーバーのインプラント、例えば、皮下または筋肉内による投与経路が挙げられる。

20

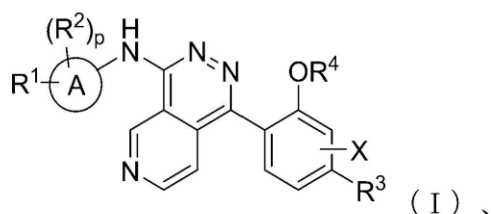
【0434】

例示的な実施形態

例示的な実施形態 1。式 (I) の化合物：

30

【化30】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグであって、式中：

40

A は、5～8員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つのO環原子を含み；

R¹ はハロゲン、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆アルコキシであり；

R² はハロゲン、またはC₁－C₆アルキルであるか；

あるいはR¹及びR²は、それらが結合している原子と一緒にあって、3員～4員の炭素環を形成し；

R³ は、－OH、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆アルコキシであり；

X は、H、－OH、ハロゲン、－NH₂、－NH（C₁－C₆アルキル）、－N（C₁－C₆アルキル）₂、またはC₁－C₆アルキルであり；かつ

50

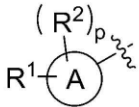
R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ であり；
かつ

p は 0 または 1 であり、

式中、アルキル、alk-、または炭素環式の各例は、独立して、0、1、2、または 3 個のハロゲン原子で置換され、かつ

R^3 が C1 であるならば、

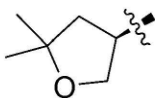
【化 3 1】



10

は

【化 3 2】



20

ではない。

【0 4 3 5】

例示的な実施形態 2。式中 A が、1 つの O 環原子を含む 5 員の単環式ヘテロシクロアルキルである、例示的な実施例 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0 4 3 6】

例示的な実施形態 3。式中、A が 1 つの O 環原子を含む 6 員の単環式ヘテロシクロアルキルである、例示的な実施例 1 もしくは例示的な実施形態 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

30

【0 4 3 7】

例示的な実施形態 4。式中 p が 1 である、例示的な実施形態 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0 4 3 8】

例示的な実施形態 5。式中 p が 1 であり； R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルコキシであり；かつ R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである、例示的な実施形態 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

40

【0 4 3 9】

例示的な実施形態 6。式中、 R^3 がハロゲンではない、例示的な実施形態 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0 4 4 0】

例示的な実施形態 7。式中、 R^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシである、例示的な実施形態 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0 4 4 1】

50

例示的な実施形態 8。式中、 R^3 が、 Cl 、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-OCHF_2$ である、例示的な実施形態 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0442】

例示的な実施形態 9。式中 R^4 が H である、例示的な実施形態 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

【0443】

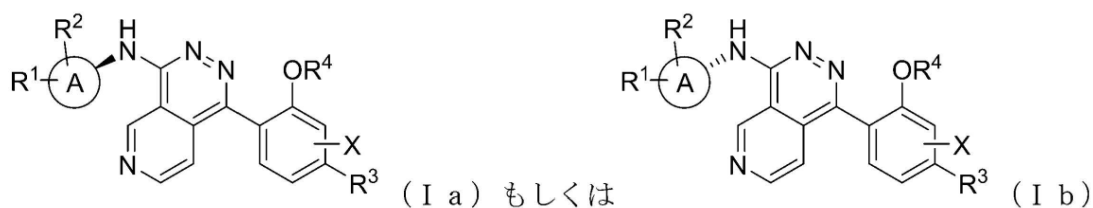
例示的な実施形態 10。式中 X が、 H または F である、例示的な実施形態 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ。

10

【0444】

例示的な実施形態 11。先行する例示的な実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物であって、この化合物が、式 (I-a) もしくは (I-b)：

【化 3 3】



20

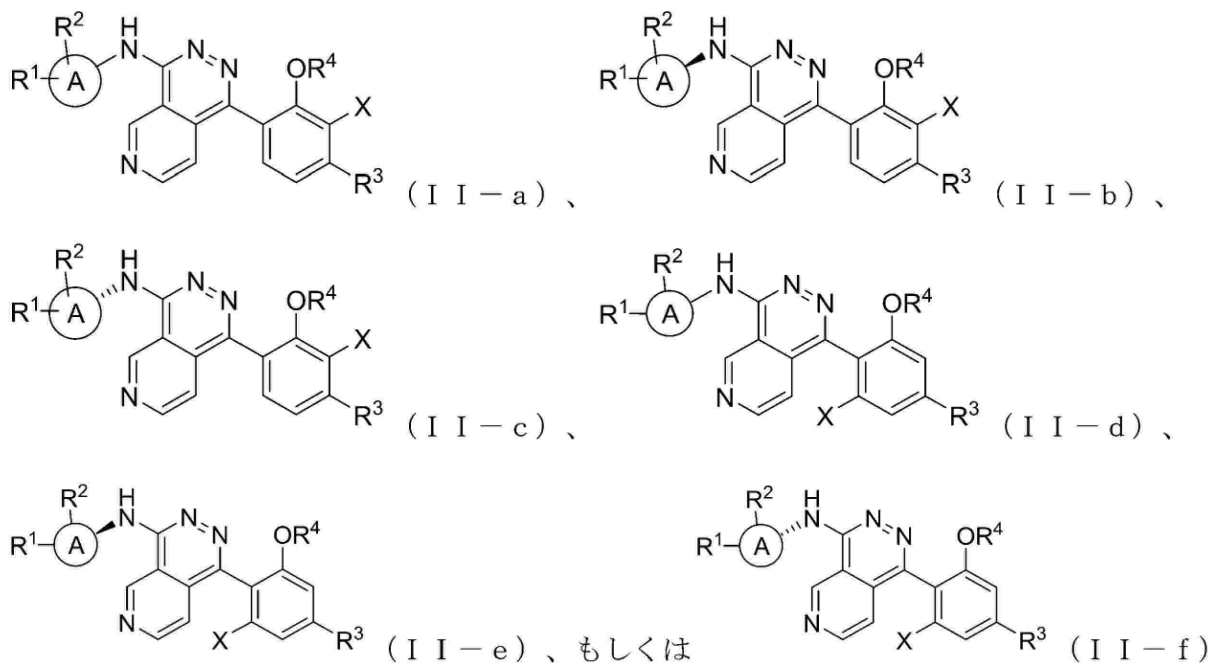
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【0445】

例示的な実施形態 12。先行する例示的な実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物であって、この化合物は、式 (II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-d)、(II-e)、もしくは (II-f)：

30

【化 3 4】



40

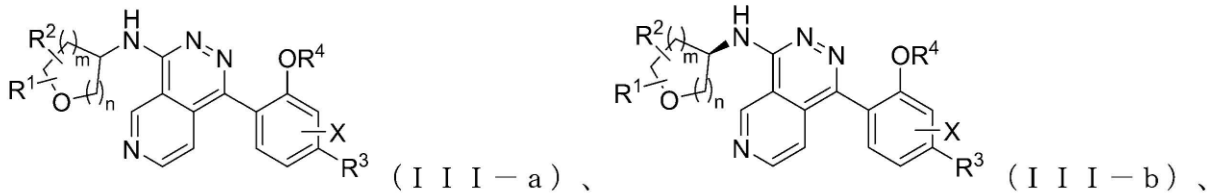
50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

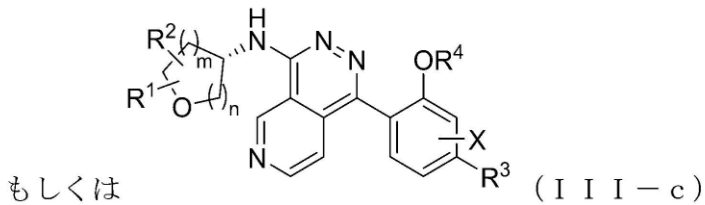
【0446】

例示的な実施形態13。先行する例示的な実施形態のいずれか1項に記載の化合物であって、この化合物は、式（III-a）、（III-b）、もしくは（III-c）：

【化35】



10



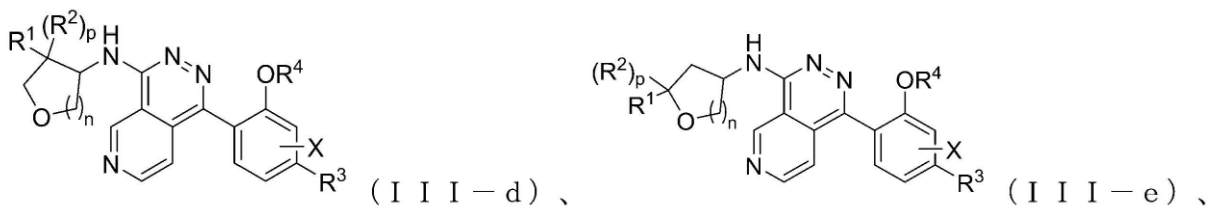
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ（式中、mは0～2の整数であり、nは1～2の整数である）である、前記化合物。

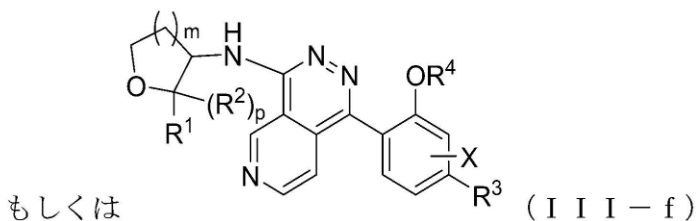
【0447】

例示的な実施形態14。先行する例示的な実施形態のいずれか1項に記載の化合物であって、この化合物は、式（III-d）、（III-e）、もしくは（III-f）：

【化36】



30



40

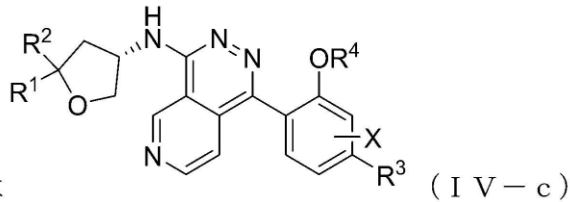
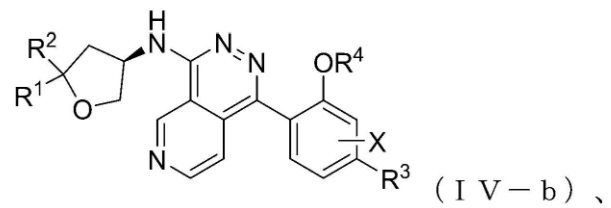
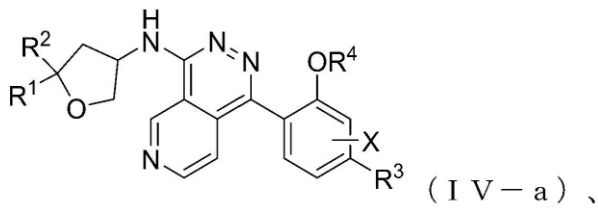
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ（式中、mは0～2の整数であり、nは1～2の整数である）である、前記化合物。

【0448】

例示的な実施形態15。先行する例示的な実施形態のいずれか1項に記載の化合物であって、この化合物は、式（IV-a）、（IV-b）、もしくは（IV-c）：

50

【化 3 7】



10

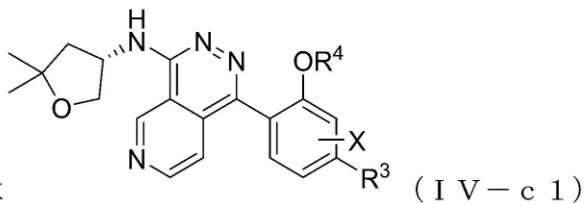
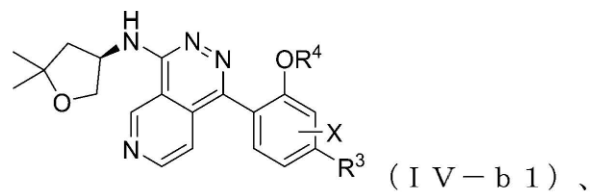
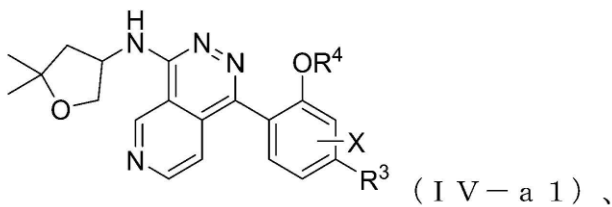
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【0449】

例示的な実施形態 16。先行する例示的な実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物であって、この化合物は、式 (IV-a1)、(IV-b1)、もしくは (IV-c1)：

20

【化 3 8】



30

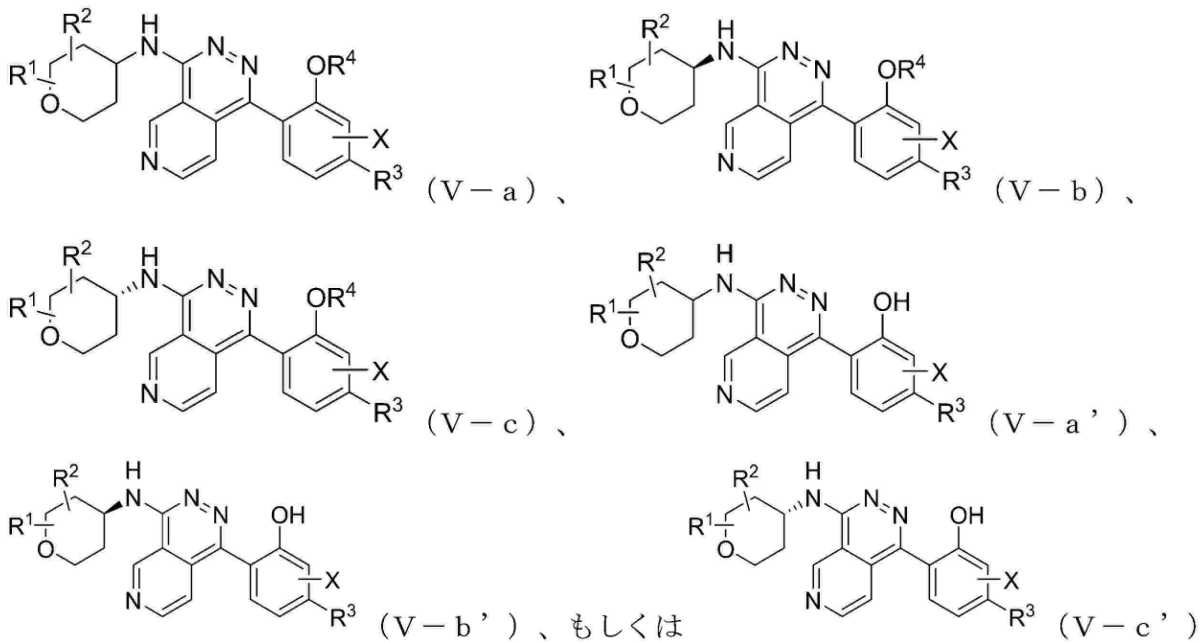
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【0450】

例示的な実施形態 17。例示的な実施形態 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、この化合物は、式 (V-a)、(V-b)、(V-c)、(V-a')、(V-b')、もしくは (V-c')：

40

【化 3 9】



10

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【0451】

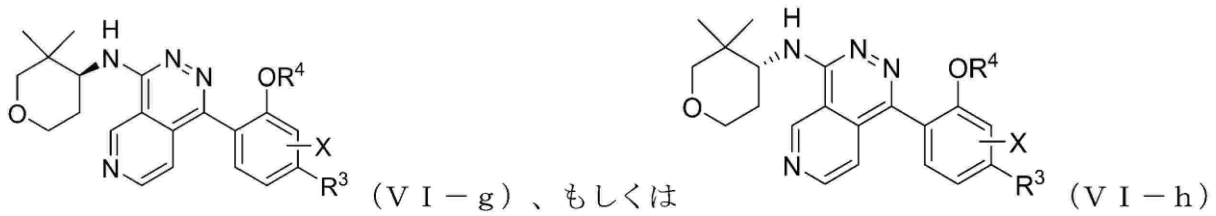
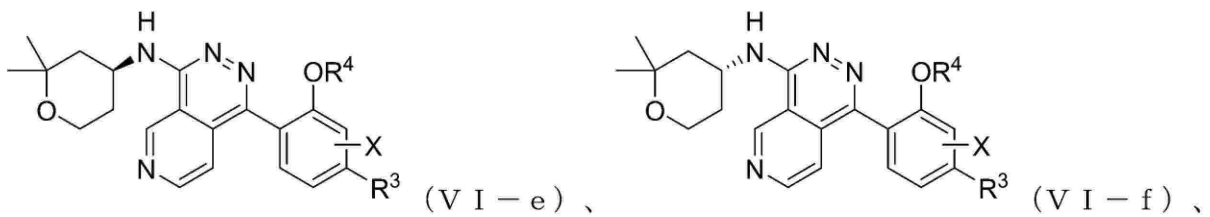
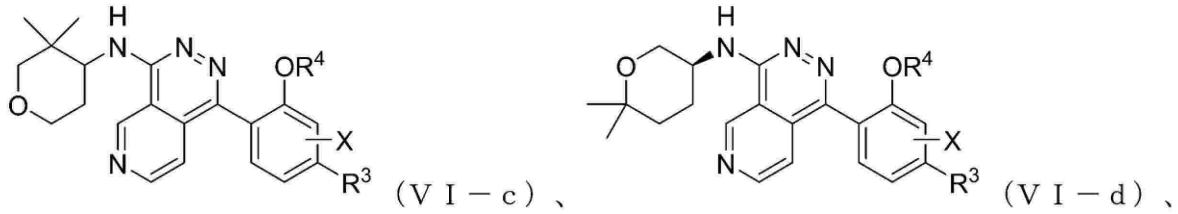
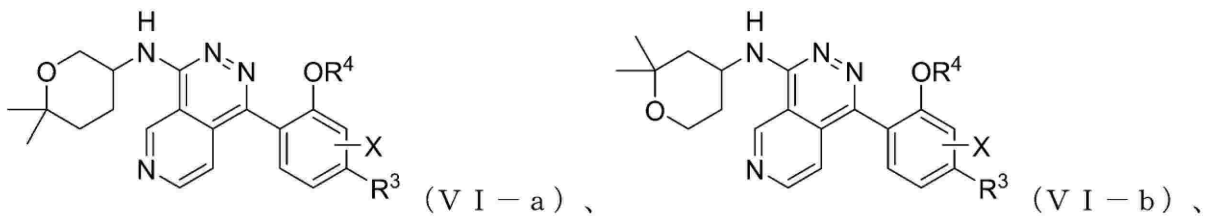
例示的な実施形態18。例示的な実施形態1～13のいずれか1項に記載の化合物であって、この化合物は、式(VI-a)、(VI-b)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g)、もしくは(VI-h)：

30

40

50

【化 4 0】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、前記化合物。

【 0 4 5 2】

例示的な実施形態 19。以下の式の例示的な実施形態 1 に記載の化合物：

10

20

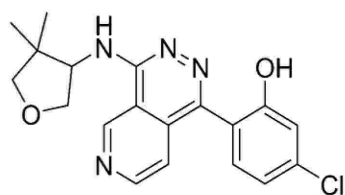
30

40

50

【化 4 1 - 1】

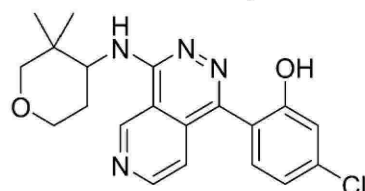
1A



5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]
ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

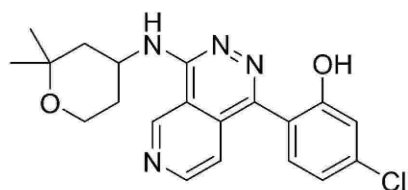
3A



5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

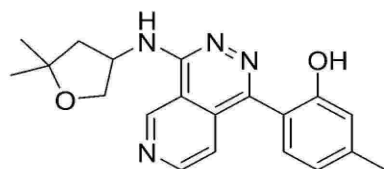
20

4A



5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

5A



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジ
ン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

9A

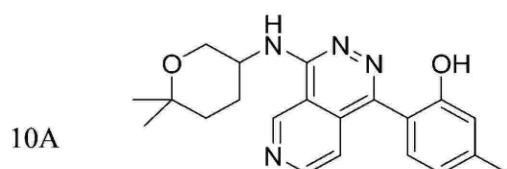


5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40

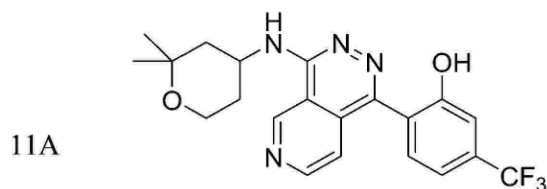
50

【化 4 1 - 2】

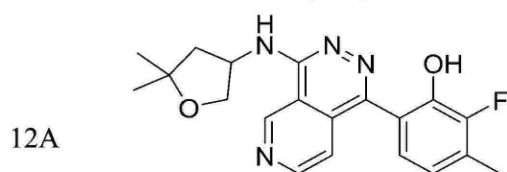


2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

10

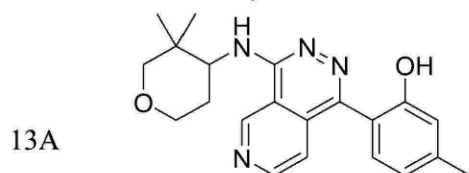


2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



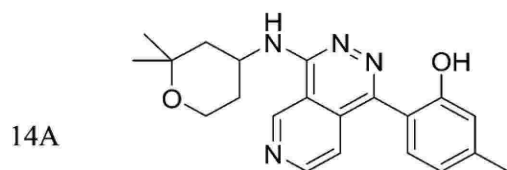
6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジ
ン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

20



2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

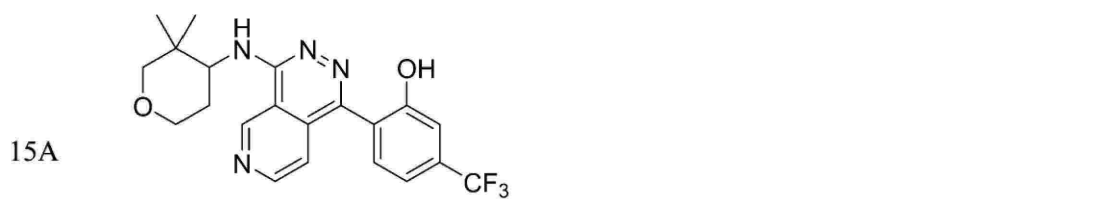


2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

40

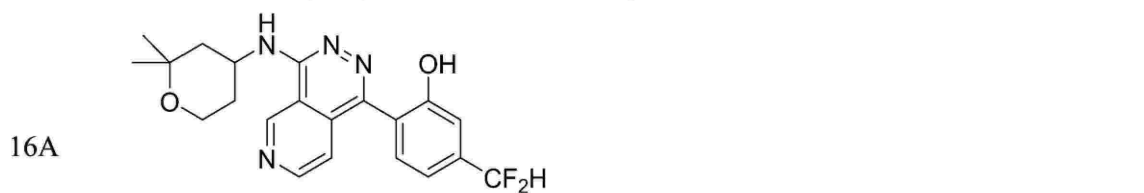
50

【化 4 1 - 3】

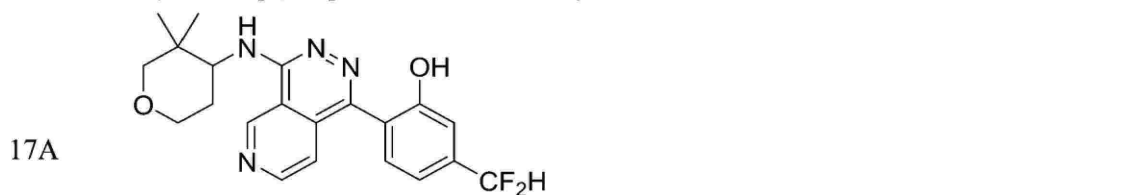


2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

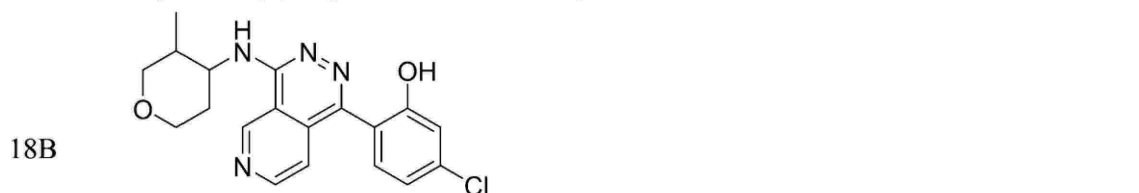


5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



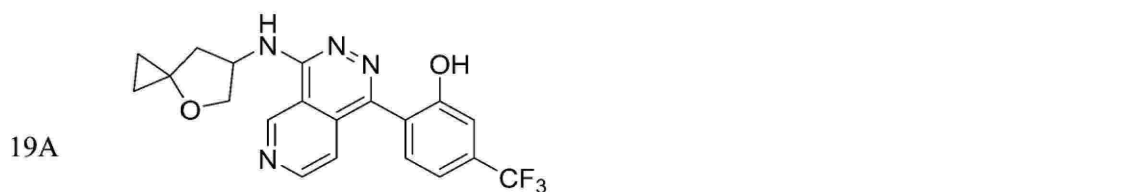
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ
ノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



5-クロロ-2-(4-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]
ピリダジン-1-イル)フェノール；

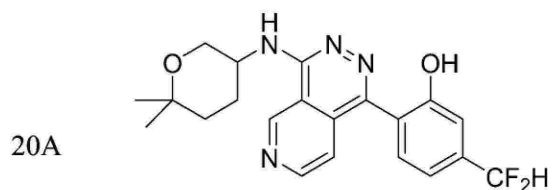
30



2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-
イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

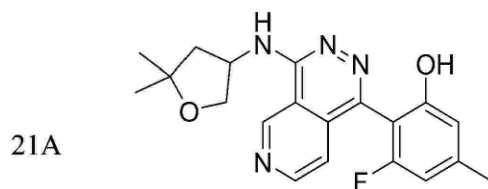
40

【化 4 1 - 4】



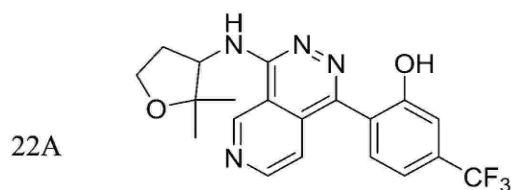
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

20



2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【0 4 5 3】

例示的な実施形態 20。以下の式の例示的な実施形態 1 に記載の化合物：

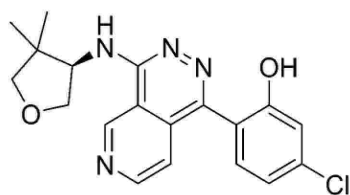
30

40

50

【化 4 2 - 1】

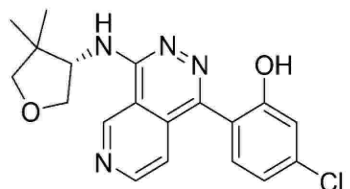
1*



(R)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

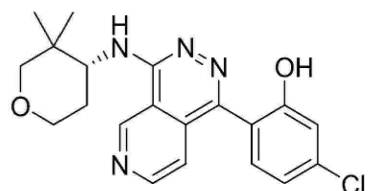
10

1B*



(S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

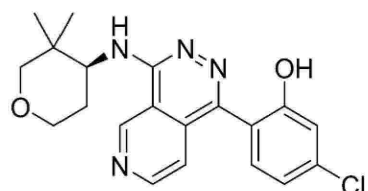
3B*



(R)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20

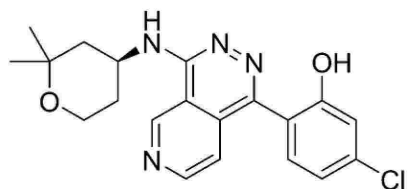
3*



(S)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

30

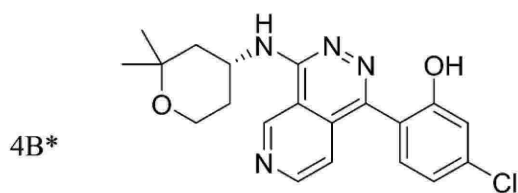
4*



(S)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

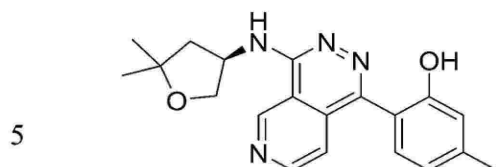
40

【化 4 2 - 2】

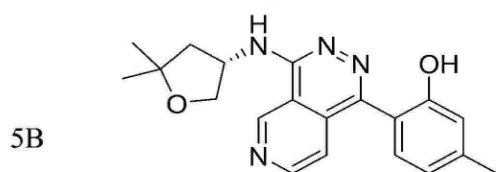


(R)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

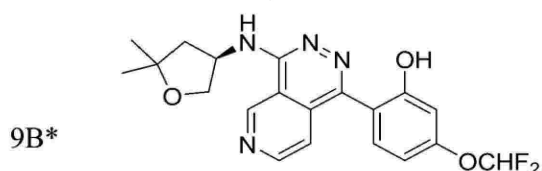


(R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダ
ジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



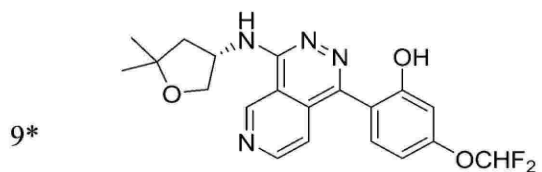
(S)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダ
ジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



(R)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ア
ミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

30

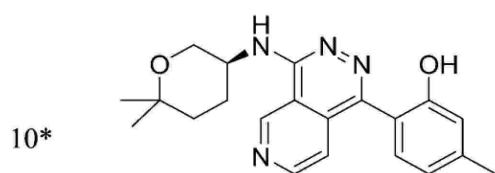


(S)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ア
ミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40

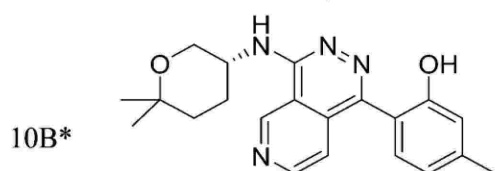
50

【化 4 2 - 3】

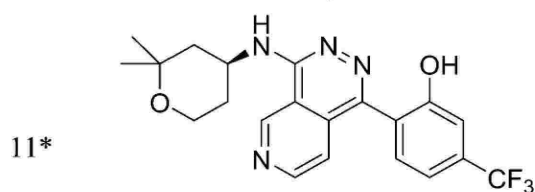


(S)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

10

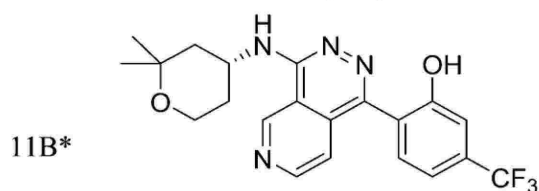


(R)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



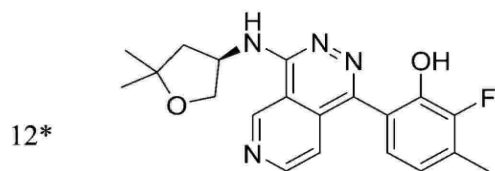
(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

20



(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

30

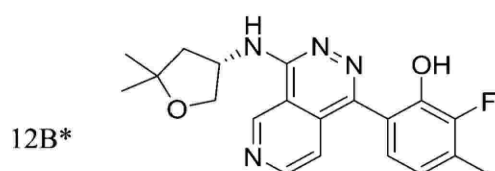


(R)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

40

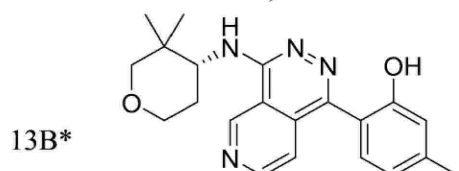
50

【化 4 2 - 4】

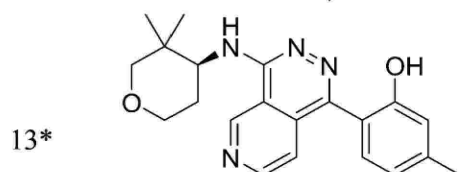


(S)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール；

10

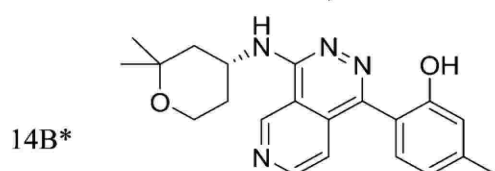


(R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；



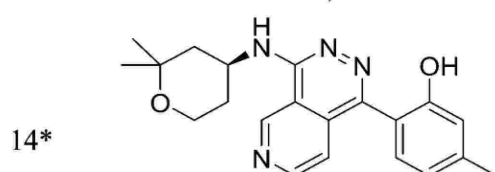
(S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

30

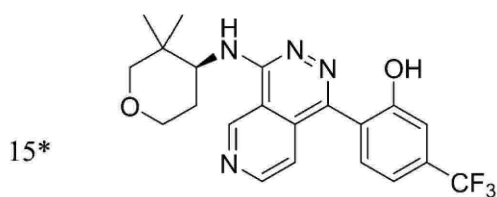


(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

40

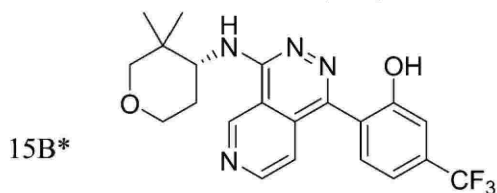
50

【化 4 2 - 5】

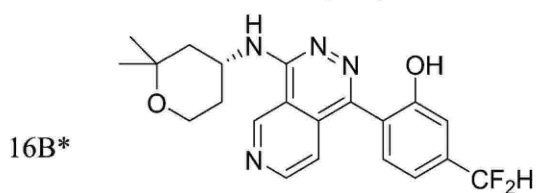


(S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

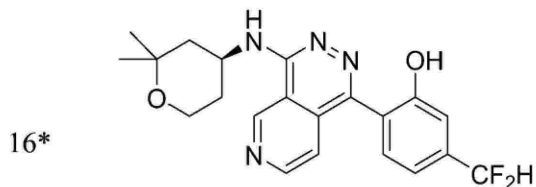


(R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



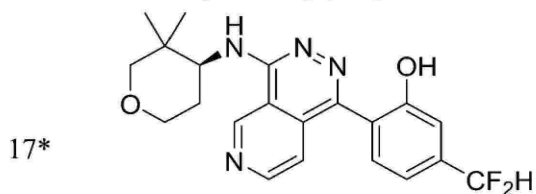
(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

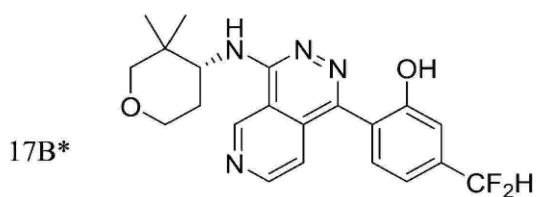
30



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

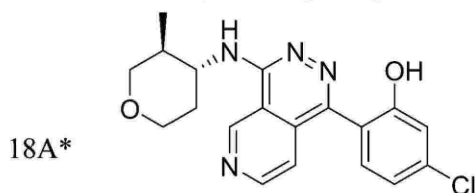
40

【化 4 2 - 6】



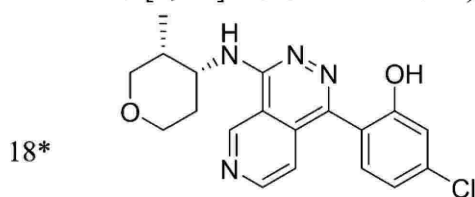
(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10



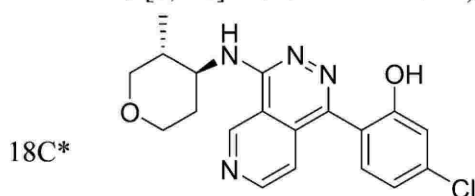
5-クロロ-2-(4-(((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20

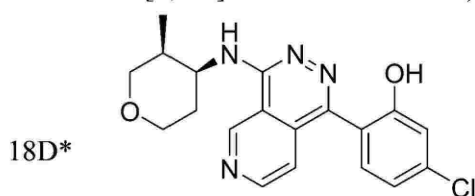


5-クロロ-2-(4-(((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

30



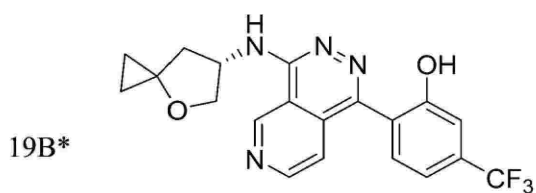
5-クロロ-2-(4-(((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



5-クロロ-2-(4-(((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

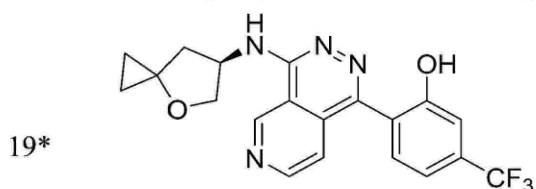
40

【化 4 2 - 7】

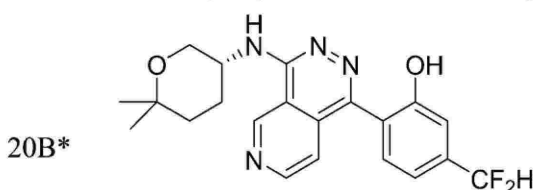


(S)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

10

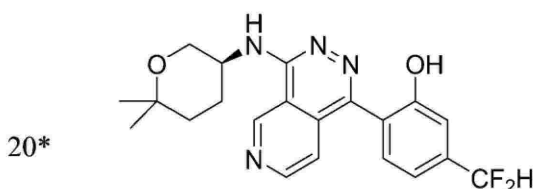


(R)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



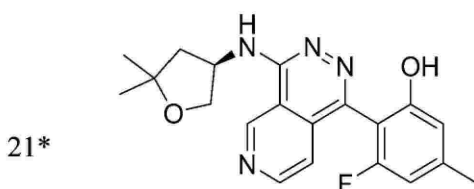
(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

20



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

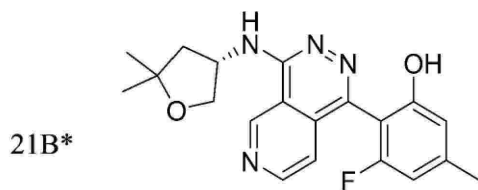
30



2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

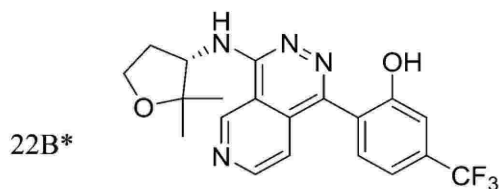
40

【化 4 2 - 8】



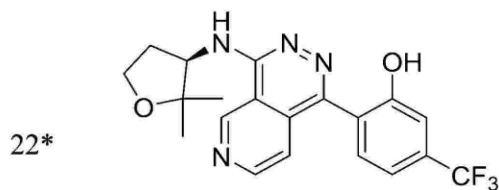
2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール；

10

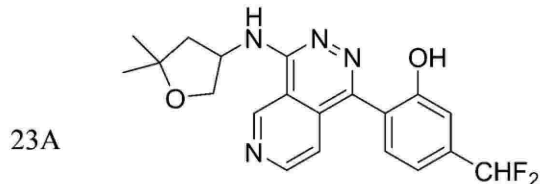


(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

20

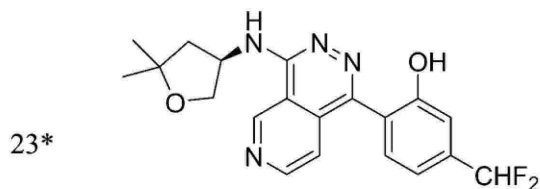


(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；



5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

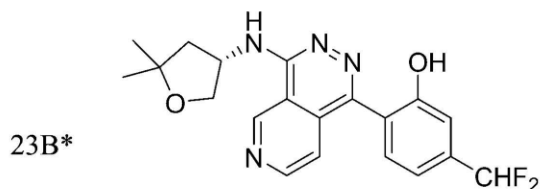
30



(R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

40

【化 4 2 - 9】



(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

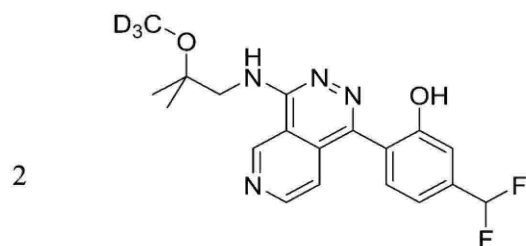
50

またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【 0 4 5 4 】

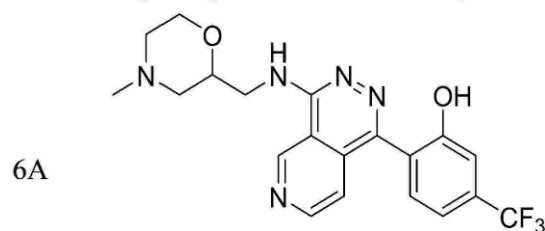
例示的な実施形態 2 1。以下の式の化合物：

【 化 4 3 】



10

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



20

2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-
1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【 0 4 5 5 】

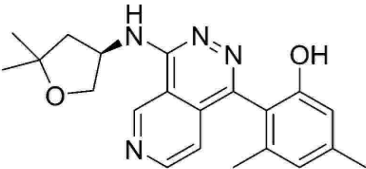
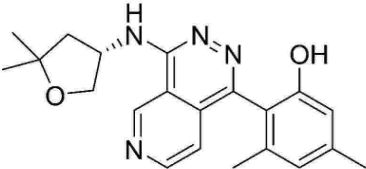
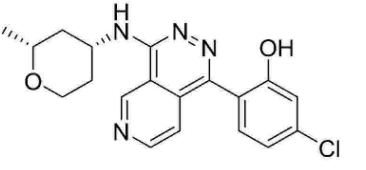
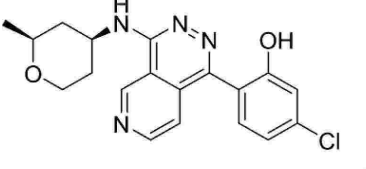
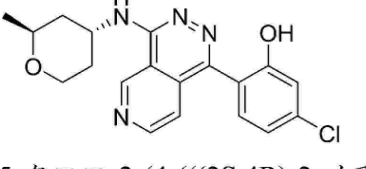
例示的な実施形態 2 2。以下の式の例示的な実施形態 1 に記載の化合物：

30

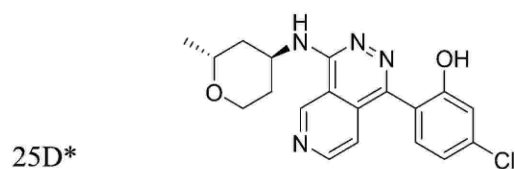
40

50

【化 4 4 - 1】

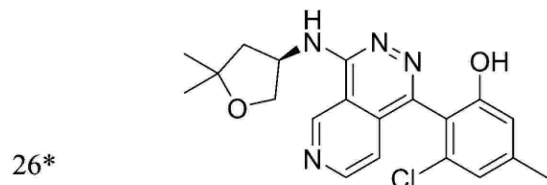
- 24*  2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール ; 10
- 24B*  2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール ;
- 25A*  5-クロロ-2-(4-(((2R,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール ; 20
- 25B*  5-クロロ-2-(4-(((2S,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール ; 30
- 25C*  5-クロロ-2-(4-(((2S,4R)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール ; 40

【化 4 4 - 2】



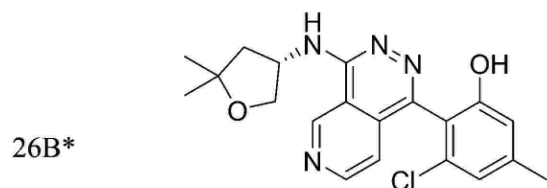
5-クロロ-2-(4-(((2R,4S)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10



3-クロロ-2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

20



3-クロロ-2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；

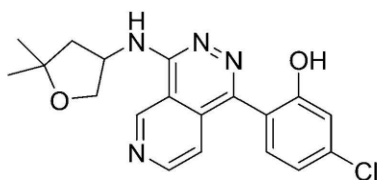
またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物。

【0 4 5 6】

例示的な実施形態 2 3。例示的な実施形態 1 に記載の化合物であって、前記化合物が、

30

【化 4 5】



でもなく、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物もしくはプロドラッグでもない、前記化合物。

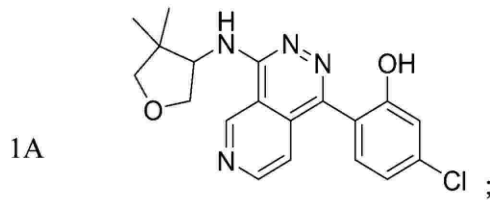
40

【0 4 5 7】

例示的な実施形態 2 4。例示的な実施形態 1 に記載の化合物であって、前記化合物が以下ではなく：

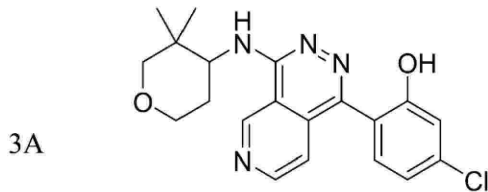
50

【化 4 6】

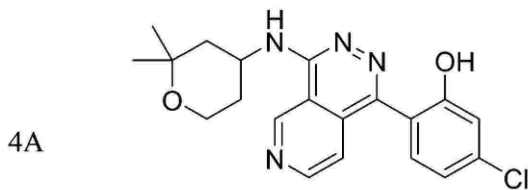


5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド
[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

10

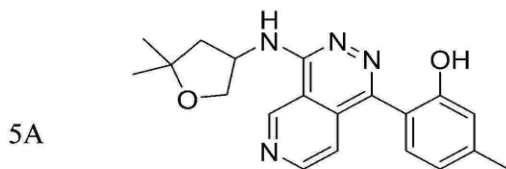


5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；



5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリ
ド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；または

20



2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリ
ダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは同位体標識化合物でもない、前記化合物

【0458】

例示的な実施形態 25。前記化合物が、0.3 より大きい K_{pu} 、 u を有する、例示的な実施形態 1～21、23 及び 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0459】

例示的な実施形態 26。前記化合物が、0.3 超～約 10 の K_{pu} 、 u を有する、例示的な実施形態 1～21、23 及び 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0460】

例示的な実施形態 27。例示的な実施形態 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

40

【0461】

例示的な実施形態 28。NLRP3 を調節する方法であって、前記対象に、例示的な実施形態 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または例示的な実施形態 27 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

50

【0462】

例示的な実施形態29。疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、例示的な実施形態1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または例示的な実施形態27に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【0463】

例示的な実施形態30。疾患または障害を処置または予防するのにおける使用のための、例示的な実施形態1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、または例示的な実施形態27に記載の医薬組成物。

10

【0464】

例示的な実施形態31。疾患または障害の処置または予防のための、医薬の製造における、例示的な実施形態1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグの使用。

【0465】

例示的な実施形態32。疾患または障害の処置または予防のための、例示的な実施形態1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグの使用。

20

【0466】

例示的な実施形態33。前記疾患または障害が、NLRP3関連疾患または障害である、例示的な実施形態29～32のいずれか1項に記載の方法、化合物、または使用。

【0467】

例示的な実施形態34。前記対象がヒトである、例示的な実施形態28～33のいずれか1項に記載の方法、化合物または使用。

【0468】

例示的な実施形態35。前記疾患または障害が、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、またはNLRP3関連疾患である、例示的な実施形態28～34のいずれか1項に記載の方法、化合物または使用

30

【0469】

例示的な実施形態36。前記中枢神経系の疾患または障害が、パーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳損傷、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、または多発性硬化症である、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物または使用。

【0470】

例示的な実施形態37。前記腎疾患が、急性腎疾患、慢性腎疾患、または稀な腎疾患である、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物、または使用。

40

【0471】

例示的な実施形態38。前記皮膚疾患が、乾癬、化膿性汗腺炎（HS）、またはアトピー性皮膚炎である、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物、または使用。

【0472】

例示的な実施形態39。前記リウマチ性疾患が、皮膚筋炎、スティル病、または若年性特発性関節炎である、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物、または使用。

【0473】

例示的な実施形態40。前記NLRP3関連疾患が、NLRP3における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象にある、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物、または使用。

50

【0474】

例示的な実施形態41。前記NLRP3関連疾患が、NLRP3における生殖細胞系または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象にある、クリオピリン関連自己炎症性症候群である、例示的な実施形態40に記載の方法、化合物、または使用。

【0475】

例示的な実施形態42。前記クリオピリン関連自己炎症性症候群が、家族性コールド自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、または新生児発症型多系統炎症性疾患である、例示的な実施形態35に記載の方法、化合物、または使用。

【0476】

例示的な実施形態43。以下から選択される化合物：

(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；及び

(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール；

及び前述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、またはプロドラッグ。

【0477】

例示的な実施形態44。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態43に記載の化合物。

【0478】

例示的な実施形態45。前記化合物が、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態43に記載の化合物。

【0479】

例示的な実施形態46。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態43に記載の化合物。

【0480】

例示的な実施形態47。前記化合物が、(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態43に記載の化合物。

【0481】

例示的な実施形態 48。前記化合物が、(R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 43 に記載の化合物。

【0482】

例示的な実施形態 49。前記化合物が、(S)-2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 43 に記載の化合物。

10

【0483】

例示的な実施形態 50。例示的な実施形態 43 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0484】

例示的な実施形態 51。例示的な実施形態 44 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0485】

例示的な実施形態 52。例示的な実施形態 45 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

20

【0486】

例示的な実施形態 53。例示的な実施形態 46 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0487】

例示的な実施形態 54。例示的な実施形態 47 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

30

【0488】

例示的な実施形態 55。例示的な実施形態 48 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0489】

例示的な実施形態 56。例示的な実施形態 49 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0490】

例示的な実施形態 57。NLRP3 関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の例示的な実施形態 43 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

40

【0491】

例示的な実施形態 58。前記 NLRP3 関連の疾患または障害が、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、または NLRP3 関連疾患 (NLRP3 における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象における) である

50

、例示的な実施形態 57 に記載の方法。

【0492】

例示的な実施形態 59。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0493】

例示的な実施形態 60。前記化合物が、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0494】

例示的な実施形態 61。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0495】

例示的な実施形態 62。前記化合物が、(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0496】

例示的な実施形態 63。前記化合物が、(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0497】

例示的な実施形態 64。前記化合物が、(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 58 に記載の方法。

【0498】

例示的な実施形態 65。パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、難治性てんかん、脳卒中、ALS、頭痛／疼痛、及び外傷性脳損傷から選択される NLRP3 関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の例示的な実施形態 43 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含む、前記方法。

【0499】

例示的な実施形態 66。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態 65 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0500】

例示的な実施形態67。前記化合物が、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態65に記載の方法。

【0501】

例示的な実施形態68。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態65に記載の方法。

10

【0502】

例示的な実施形態69。前記化合物が、(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態65に記載の方法。

【0503】

例示的な実施形態70。前記化合物が、(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態65に記載の方法。

20

【0504】

例示的な実施形態71。前記化合物が、(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接酸塩、水和物、立体異性体、互変異性体、同位体標識化合物、もしくはプロドラッグである、例示的な実施形態65に記載の方法。

30

【0505】

例示的な実施形態72。パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、難治性てんかん、脳卒中、ALS、頭痛／疼痛、及び外傷性脳損傷から選択されるNLRP3関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも1つの治療有効量の、例示的な実施形態50に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【0506】

例示的な実施形態A1。以下からなる群から選択される化合物：

(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

40

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール；

(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール；及び

(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール。

50

【0507】

例示的な実施形態 A 2。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールである、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物。

【0508】

例示的な実施形態 A 3。前記化合物が、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールである、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物。

【0509】

例示的な実施形態 A 4。前記化合物が、(R)-5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールである、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物。

10

【0510】

例示的な実施形態 A 5。前記化合物が、(S)-5-クロロ-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールである、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物。

【0511】

例示的な実施形態 A 6。前記化合物が、(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノールである、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物。

20

【0512】

例示的な実施形態 A 7。前記化合物が、(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールである、例示的な実施形態 A 1 の化合物。

【0513】

例示的な実施形態 A 8。例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【0514】

例示的な実施形態 A 9。例示的な実施形態 A 2 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

30

【0515】

例示的な実施形態 A 10。例示的な実施形態 A 3 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0516】

例示的な実施形態 A 11。例示的な実施形態 A 4 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0517】

例示的な実施形態 A 12。例示的な実施形態 A 5 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0518】

例示的な実施形態 A 13。例示的な実施形態 A 6 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

40

【0519】

例示的な実施形態 A 14。例示的な実施形態 A 7 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0520】

例示的な実施形態 A 15。NLRP3 関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の例示的な実施形態 A 1 の化合物を投与することを含む、方法。

【0521】

50

例示的な実施形態 A 1 6。前記 N L R P 3 関連の疾患または障害が、炎症、自己免疫疾患、がん、感染症、中枢神経系の疾患もしくは障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ系疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、アロディニア、または N L R P 3 関連疾患（N L R P 3 における生殖細胞系列または体細胞系の非サイレント変異を保有することが確認された対象における）である、例示的な実施形態 A 1 に記載の方法。

【0522】

例示的な実施形態 A 1 7。前記化合物が、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

10

【0523】

例示的な実施形態 A 1 8。前記化合物が、5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

【0524】

例示的な実施形態 A 1 9。前記化合物が、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

【0525】

例示的な実施形態 A 2 0。前記化合物が、(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

20

【0526】

例示的な実施形態 A 2 1。前記化合物が、(R) - 2 - (4 - ((5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - メチルフェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

【0527】

例示的な実施形態 A 2 2。前記化合物が、(S) - 2 - (4 - ((4 - メチルモルホリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノールである、例示的な実施形態 A 1 6 に記載の方法。

30

【0528】

例示的な実施形態 A 2 3。パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、難治性てんかん、脳卒中、ALS、頭痛／疼痛、及び外傷性脳損傷から選択される N L R P 3 関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の、例示的な実施形態 A 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【0529】

例示的な実施形態 A 2 4。前記化合物が、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 2 3 に記載の方法。

【0530】

40

例示的な実施形態 A 2 5。前記化合物が、5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - ((2 - (メトキシ - d 3) - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 2 3 に記載の方法。

【0531】

例示的な実施形態 A 2 6。前記化合物が、(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((3, 3 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリダジン - 1 - イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 2 3 に記載の方法。

【0532】

例示的な実施形態 A 2 7。前記化合物が、(S) - 5 - クロロ - 2 - (4 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリ

50

ダジン-1-イル) フェノールである、例示的な実施形態 A 23 に記載の方法。

【0533】

例示的な実施形態 A 28。前記化合物が、(R)-2-(4-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノールである、例示的な実施形態 A 23 に記載の方法。

【0534】

例示的な実施形態 A 29。前記化合物が、(S)-2-(4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールである、例示的な実施形態 A 23 に記載の方法。

【0535】

例示的な実施形態 A 30。パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、難治性てんかん、脳卒中、ALS、頭痛／疼痛、及び外傷性脳損傷から選択される NLRP3 関連の疾患または障害を処置または予防する方法であって、前記対象に、少なくとも1つの治療有効量の、例示的な実施形態 A 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【実施例】

【0536】

例示的な目的で、本明細書に記載の中性（遊離塩基）化合物は、実施例において合成及び試験される。本明細書に開示される中性化合物は、当技術分野での慣用的な技術を使用して（例えば、エステルのカルボン酸塩への鹼化によって、またはアミドを加水分解して対応するカルボン酸を形成させ、次いでカルボン酸をカルボン酸塩に変換することによって）、対応する化合物の薬学的に許容される塩に変換され得る。

【0537】

核磁気共鳴（NMR）スペクトルを、記載されているように 400 MHz で、及び別段の記載がない限り 300.3 K で記録した；化学シフト（ δ ）は百万分率（ppm）で報告する。スペクトルを、Bruker Avance 400 機器を 8、16、または 32 回のスキャンで使用して記録した。

【0538】

LC-MS クロマトグラム及びスペクトルを、Shimadzu LCMS-2020 を使用して記録した。注入容積は、0.7~8.0 μ l であり、流速は典型的には 0.8 または 1.2 ml/分であった。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）または蒸発光散乱（ELSD）、及び陽イオンのエレクトロスプレーイオン化であった。MS 範囲は 100~1000 Da であった。溶媒は、トリフルオロ酢酸または炭酸アンモニウムなどの修飾剤（通常 0.01~0.04%）を両方とも含有した水及びアセトニトリルの勾配であった。

【0539】

略語：

DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc または EA	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FA	ギ酸
h	時間（複数可）
Hex	ヘキサン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IPA	イソプロパノール
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析

10

20

30

40

50

MeCN または ACN アセトニトリル

MeOH メタノール

分 (分数)

mw マイクロ波

m/z 質量/電荷

PE 石油エーテル

分取-HPLC 分取高速液体クロマトグラフィー

rt 室温

RT 保持時間

THF テトラヒドロフラン

Y 収率

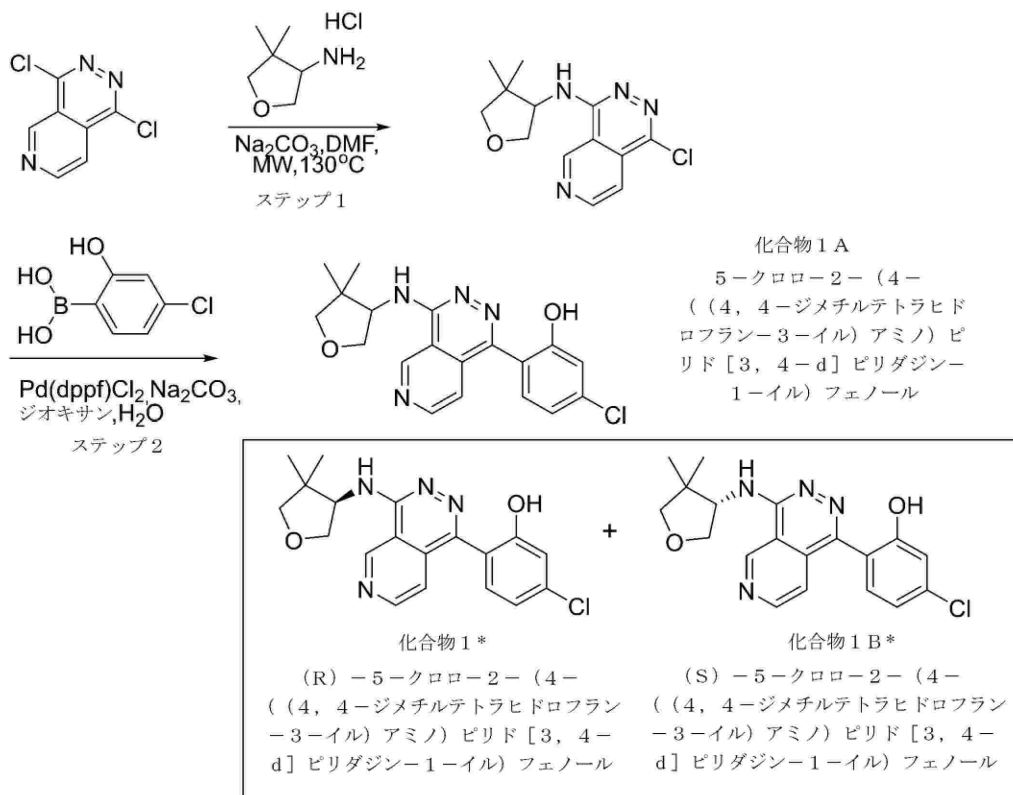
10

【0540】

実施例 1. 5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 1A)、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 1*) 及び (S)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 1B*)

【化 47】

20



30

40

【0541】

実施例 1 はプロトコール A に従う。

【0542】

ステップ 1: 1-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキサラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン及び4-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキサラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミンの合成。5 mL マイクロ波チューブに、1,4-ジクロロピリド[3,4-d]ピリダジン (250 mg、1.25 mmol、1 当量)、DMF (3 mL) 及び Na₂CO₃ (423.91 mg、4 mmol

50

、3.2当量)を130℃で加えた。その最終反応混合物にマイクロ波放射線を130℃で40分間照射した。反応が完了した後、残渣を、以下の条件を用いたリバースフラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、C18シリカゲル、移動相、アセトニトリル(MeCN)水溶液、0%~100%勾配(30分)；検出器、UV254nm。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキソラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン及び4-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキソラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(150mg、2つの異性体の混合物)を黄色油状物として得た。LCMS：(ES, m/z)：RT=0.735分、m/z=279 [M+1]⁺。

【0543】

ステップ2：5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物1A)、(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物1*)及び(S)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物1B*)。25mLの丸底フラスコに、1-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキソラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン及び4-クロロ-N-(4,4-ジメチルオキソラン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(150mg、0.53mmol、1当量)、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニルボロン酸(120.59mg、0.69mmol)、1.3当量)、[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)(Pd(dppf)Cl₂)(78.75mg、0.10mmol、0.2当量)、Na₂CO₃(171.11mg、1.61mmol)、3当量)、ジオキサン(6mL)及びH₂O(1.2mL)の混合物を80℃で添加した。その最終反応混合は、80℃で2時間かった。反応が完了した後、その反応混合物を濃縮し、その残渣を、以下の条件を用いたリバースフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(カラム、C18シリカゲル、移動相、アセトニトリル(MeCN)水溶液、0%~100%勾配(30分)；検出器、UV254nm)。反応が完了した後、その反応混合物を濃縮し、その粗生成物を次の条件で分取HPLCにより精製した(2#SHIMADZU(HPLC-01)：カラム、XBridge Prep Phenyl OBD Column、19*250mm、5µm；移動相、水(10mmol/LのNH₄HCO₃)及びアセトニトリル(MeCN)(25% MeCN、12分で最大45%)；検出器、UV254)。これにより、5-クロロ-2-(1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)フェノール(3.2mg、収率1.5%)を、淡黄色の粗固体として、及び5-クロロ-2-(4-{[-4,4-ジメチルオキソラン-3-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物1A)(32mg、収率15%)を、淡黄色の粗固体として得た。20mgの5-クロロ-2-(4-{[-4,4-ジメチルオキソラン-3-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物1A)を、次に以下の条件(カラム、Chiral ART Cellulose-SA、4.6*50mm、3µm；移動相、メチルtert-ブチルエーテル(MtBE)(0.2%ギ酸(FA))及びイソプロピル：ジクロロメタン(IPA：DCM)=1：1(50%IPA：DCM=1：1を4分間保持)；検出器、UV254)を用いてキラル分離して、5-クロロ-2-(4-{[(3R)-4,4-ジメチルオキソラン-3-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(本明細書では(R)-5-クロロ-2-(4-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールとも称される)(化合物1*)(RT=1.12分、5.4mg、収率2.69%)を、淡黄色固体として得、及び5-クロロ-2-(4-{[(3S)-4,4-ジメチルオキソラン-3-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(本明

10

20

30

40

50

細書では (S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールとも呼ばれる) (化合物 1B*) (RT=2.12 分、6.0 mg、3 収率%) を淡黄色固体として得た。立体化学は任意に割り当てられた。

【0544】

(R)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。(化合物 1*) LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 分, m/z=371.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.77 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

10

【0545】

(S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。(化合物 1B*) LCMS: (ES, m/z): RT=0.605 分, m/z=371.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.81-9.74 (m, 1H), 8.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 2H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 2.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

20

【0546】

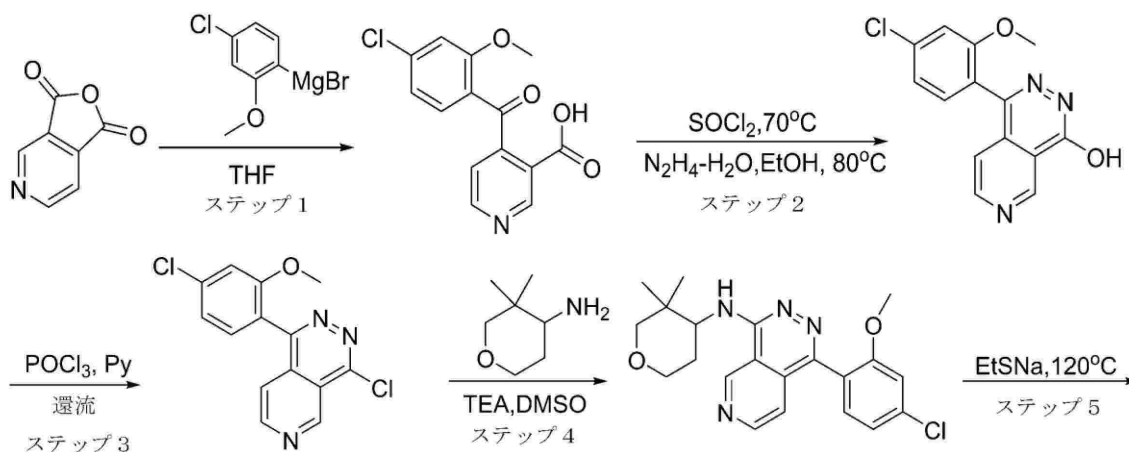
実施例 2。5-クロロ-2-(4-{[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 3A)、(S)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 3*)、及び (R)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 3B*)

30

40

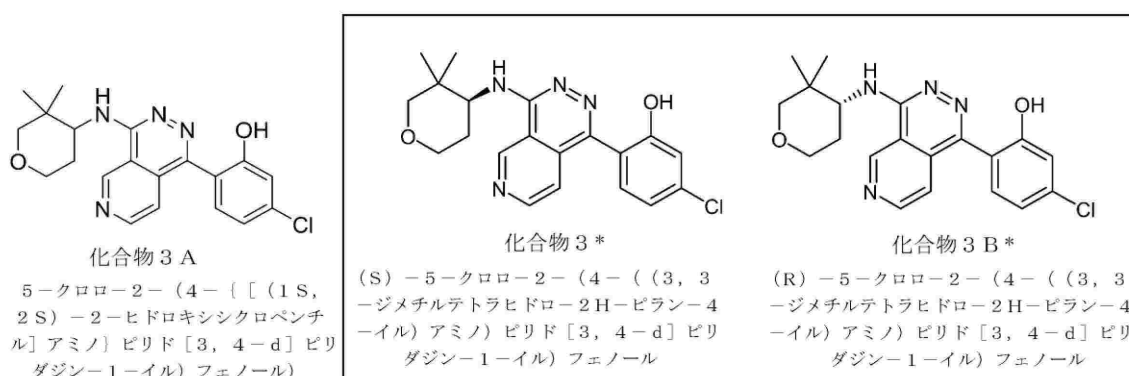
50

【化 4 8】



10

20



【0 5 4 7】

実施例 2 はプロトコール B に従う。

【0 5 4 8】

ステップ 1: (1S, 2S)-2-(4-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの合成。フロ[3, 4-c]ピリジン-1, 3-ジオン (30.0 g、201.20 mmol、1 当量) 及びテトラヒドロフラン (300 mL) の攪拌溶液に、プロモ(4-クロロ-2-メトキシフェニル)マグネシウム (テトラヒドロフラン (THF) 中 0.5 M) (241 mL、120 mmol、0.6 当量) を、窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、25℃で2時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その反応を、0℃での水 (150 mL) の添加によりクエンチした。沈殿した固体を濾過により収集し、水 (3×50 mL) で洗浄した。これにより、4-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸 (20 g、収率 34.1%) を淡褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z): RT=0.662 分, m/z=292.0 [M+1]⁺。

30

40

【0 5 4 9】

ステップ 2: 1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-オール。250 mL の丸底フラスコに、4-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸 (5 g、17.1 mmol、1 当量) 及び SOCl₂ (50 mL) を加えた。その得られた混合物を 70℃で2時間攪拌した。その反応を薄層クロマトグラフィー (TLC) により監視した。その反応が完了した後、その得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (DCM) (50 mL) に溶解させ、NH₂NH₂・H₂O (3.43 g、68.6 mmol、4 当量)、メタノール (MeOH) (50 mL) の溶液に 0℃で加えた。その得られた混合物を 70℃の油浴中で3時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その沈殿した固体を濾過に

50

より収集した。粗生成物（4 g、90%純度）を、以下の条件を用いて分取HPLCによって精製した（2#SHIMADZU（HPLC-01））：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm；移動相、水（10mmol/LNH₄HCO₃）及びアセトニトリル（MeCN）（17分間で39%のMeCNを保持）；検出器、UV254/220nm。これにより、1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-4-オール（2.0 g、収率40.6%）をオフホワイト固体として得た。LCMS：（ES, m/z）：RT=0.723分、m/z=288.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ12.90（s, 1H）, 9.50（s, 1H）, 8.94（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.41（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.33（d, J=1.9 Hz, 1H）, 7.23-7.15（m, 2H）, 3.75（s, 3H）。

10

【0550】

ステップ3：4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジンの合成。250mL丸底フラスコに、1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-4-オール（2.5 g、8.69mmol、1当量）及びPOCl₃（40mL）及びピリジン（4mL）を加えた。その得られた混合物を100℃で3時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その反応を500mLの重炭酸ナトリウム（aq.）及び500mLのEtOAcを用いて0℃でクエンチした。その得られた混合物をEtOAc（3×500mL）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。これにより、4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン（1.5 g、収率56.4%）を褐色固体として得た。LCMS（ES, m/z）：RT=0.845分、m/z=306.0 [M+1]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ9.84-9.68（m, 1H）, 9.12（d, J=5.7 Hz, 1H）, 7.60-7.56（m, 1H）, 7.51（d, J=8.1 Hz, 1H）, 7.41（d, J=1.9 Hz, 1H）, 7.32-7.25（m, 1H）, 3.74（s, 3H）。

20

【0551】

ステップ4：1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）-N-（3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-4-アミンの合成。40mLバイアルに、4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン（200mg、0.65mmol、1当量）及び3, 3-ジメチルオキサソ-4-アミン（101.28mg、7.84mmol、1.2当量）、トリエチルアミン（TEA）（198.32mg、1.96mmol、3当量）、及びジメチルスルホキシド（DMSO）（5mL）を室温に加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その得られた混合物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS：（ES, m/z）：RT=0.684分、m/z=399 [M+1]⁺。

30

【0552】

ステップ5：5-クロロ-2-（4-〔（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル〕アミノ〕ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物3A）、（S）-5-クロロ-2-（4-（（3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物3*）、及び（R）-5-クロロ-2-（4-（（3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物3B*）の合成。20バイアルに、ステップ4由来の反応混合物、（エチルスルファニル）ナトリウム（1054.30mg、12.53mmol、25当量）、及びDMSO（8mL）を室温に加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。反応の進行をLCMSによって監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキをMeCNで洗浄した（3×5mL）。その濾過液を減圧下で濃縮した。

40

50

その残渣を、以下の条件（カラム、C18ゲル；移動相、MeCN水溶液（10mmol/LのNH₄HCO₃）、0%～100%の勾配で30分；検出器、UV254nm）を用いてリバースフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイトの固体として生成物を得た。生成物（90mg、98.2%純度）を、以下の条件（分取HPLC-064：カラム、CHIRALPAK IG、2*25cm、5um；移動相、Hex及びMeOH：DCM=1：1（23分で50%MeOH：DCM=1：1-を保持）；検出器、UV254nm）を用いる分取HPLCによって精製して、5-クロロ-2-（4-（（4R）-3，3-ジメチルオキサン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（本明細書では（R）-5-クロロ-2-（4-（（3，3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール）（化合物3B*）（RT=1.50分、27.8mg、収率14.3%）をオフホワイト固体として、及び5-クロロ-2-（4-（（4S）-3，3-ジメチルオキサン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（本明細書では（S）-5-クロロ-2-（4-（（3，3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール）（化合物3*）（RT=3.28分、24.4mg、収率12.5%）をオフホワイト固体として、得た。立体化学は任意に割り当てられた。

10

【0553】

5-クロロ-2-（4-（（4R）-3，3-ジメチルオキサン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物3B*）。LCMS：（ES，m/z）：RT=0.553分、m/z=385.2[M+1]⁺. ¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ10.24（s，1H），9.89（s，1H），8.86（d，J=5.6Hz，1H），7.38-7.20（m，3H），7.03（d，J=7.4Hz，2H），4.81-4.70（m，1H），4.05-3.89（m，1H），3.54-3.42（m，2H），3.25（d，J=11.3Hz，1H），1.99-1.90（m，1H），1.75-1.66（m，1H），1.14（s，3H），0.87（s，3H）。

20

【0554】

5-クロロ-2-（4-（（4S）-3，3-ジメチルオキサン-4-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物3*）LCMS：（ES，m/z）：RT=0.671分、m/z=385.2[M+1]⁺. ¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ10.24（s，1H），9.88（s，1H），8.86（d，J=5.6Hz，1H），7.40-7.17（m，3H），7.03（d，J=7.5Hz，2H），4.80-4.72（m，1H），4.05-3.96（m，1H），3.56-3.41（m，2H），3.23（s，1H），2.01-1.92（m，J=12.2，4.8Hz，1H），1.73-1.65（m，1H），1.13（s，3H），0.87（s，3H）。

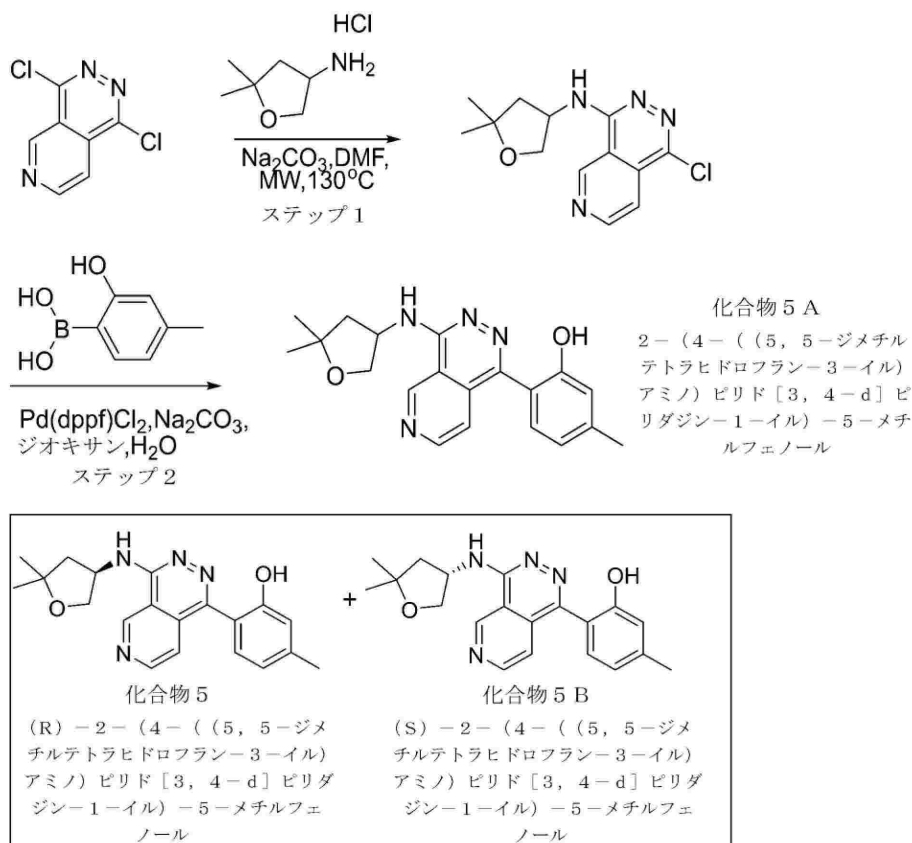
30

【0555】

実施例3。2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）-5-メチルフェノール（化合物5A）、（R）-2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）-5-メチルフェノール（化合物5）、及び（S）-2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）-5-メチルフェノール（化合物5B）

40

【化 4 9】



10

20

【0556】

実施例 3 はプロトコール A に従う。

【0557】

8 mL 密閉チューブに、1-クロロ-N- (5, 5-ジメチルオキソラン-3-イル) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-アミン (120 mg、0.430 mmol、1 当量)、5-メチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノール (201 mg、0.860 mmol、2 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (94.5 mg、0.130 mmol、0.300 当量)、ジオキサソラン (2 mL) 及び H₂O (0.4 mL) を 80°C で添加した。その得られた混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。その反応を LCMS により監視した。その得られた混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル/酢酸エチル (1:1) で溶出して、粗生成物 (140 mg) を得、これを分取 HPLC (カラム: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150 mm 5 m, n; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃; 移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 34% B ~ 34% B (11 分で)、34% B; 波長: 254 nm; RT (分): 10.2) によって精製して、化合物 5 A 及び 5 B の混合物を得て (65 mg)、これを分取キラル-HPLC (カラム: CHIRAL ART アミロース-SA、2*25 cm、5 m; 移動相 A: ヘキサン (Hex) HPLC、移動相 B: MeOH: DCM = 1:1、HPLC; 流量: 20 mL/分; 勾配: 20% B ~ 20% B (15 分で); 波長: 220/254 nm) によってさらに精製して、(R)-2- (4- ((5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物 5) (28.4 mg、収率 18.8%) (RT (分): 9.63) 及び (S)-2- (4- ((5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物 5 B) (23.7 mg、収率 15.7%) (RT (分): 13.52) を

30

40

50

得た。絶対立体化学を X 線結晶学によって決定した。

【0558】

(R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物5)。LCMS(ES, m/z): RT=1.23分, m/z=351.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 9.70(d, J=1.0Hz, 1H), 8.85(d, J=5.7Hz, 1H), 7.57(m, J=5.7, 1.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.7Hz, 1H), 6.91-6.83(m, 2H), 5.05-4.97(m, 1H), 4.41(m, J=9.1, 6.7Hz, 1H), 3.92(m, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.45(m, J=12.8, 8.1Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.08(m, J=12.7, 6.8Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.35(s, 3H)。

10

【0559】

(S)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物5)。LCMS(ES, m/z): RT=1.23分, m/z=351.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 9.70(d, J=1.0Hz, 1H), 8.85(d, J=5.7Hz, 1H), 7.57(m, J=5.7, 1.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.7Hz, 1H), 6.91-6.83(m, 2H), 5.07-4.97(m, 1H), 4.41(m, J=9.1, 6.6Hz, 1H), 3.92(m, J=9.1, 5.8Hz, 1H), 2.45(m, J=12.8, 8.0Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.08(m, J=12.7, 6.8Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.35(s, 3H)。

20

【0560】

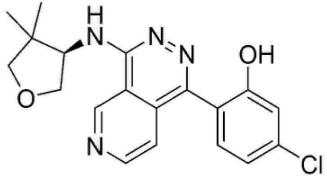
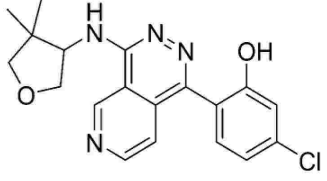
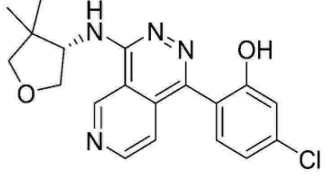
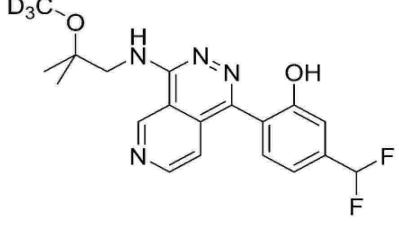
表Aは、本開示の化合物を調製するためのプロトコールを示し、表Bは、そのNMRデータを提供する。

30

40

50

【表 3 - 1】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
1*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	371.1	プロトコール A (実施例 1)
1A*	 5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	371.1	プロトコール A (実施例 1)
1B*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	371.1	プロトコール A (実施例 1)
2	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2-(メトキシ-d3)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	378.2	プロトコール A

10

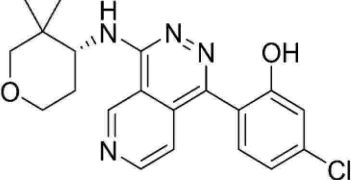
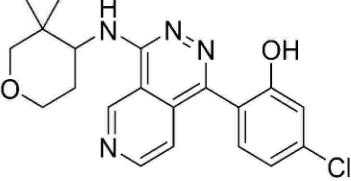
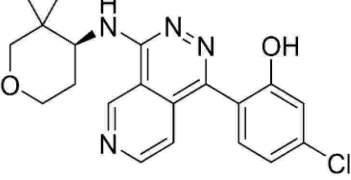
20

30

40

50

【表 3 - 2】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
3B*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.2	プロトコール B (実施例 2)
3A	 5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.2	プロトコール B (実施例 2)
3*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.2	プロトコール B (実施例 2)

10

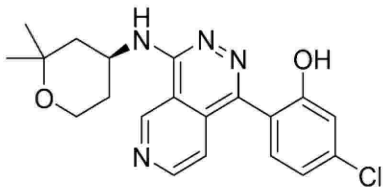
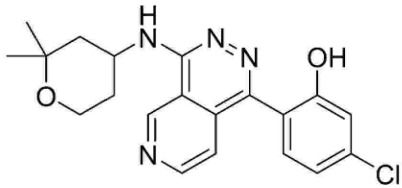
20

30

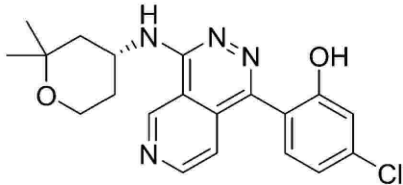
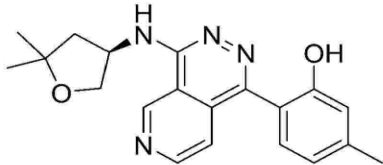
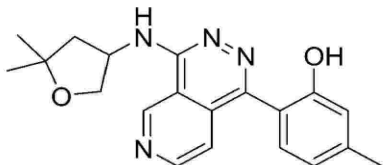
40

50

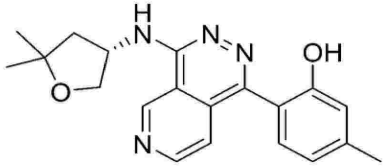
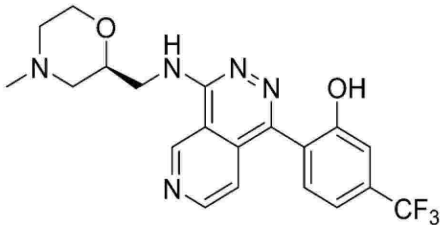
【表 3 - 3】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
4*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.1	プロトコール B 化合物 4*: カラム、CHIRALPAK IE、2*25cm、5μm；移動相: ヘキサン及び MeOH:DCM=1:1 (25%MeOH:DCM=1:1 を 17 分で保持); 検出器、UV254。RT=2.45 分
4A	 5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.1	プロトコール B 化合物 4*、4A、及び 4B* は、ステップ 4 のアミン(i)試薬として 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、プロトコール B 及び実施例 2 に従って合成した。

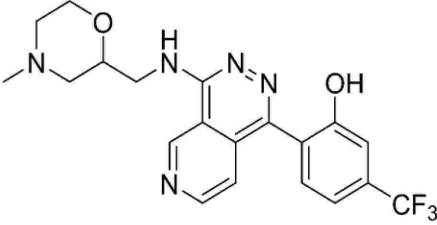
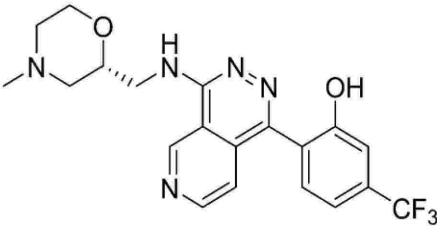
【表 3 - 4】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
4B*	 (R)-5-クロロ-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	385.1	プロトコール B 化合物 4B*: カラム、CHIRALPAK IE、2*25cm、5μm ; 移動相: Hex- 及び MeOH:DCM=1:1 (25%MeOH:DCM=1:1 を 17 分で保持); 検出器、UV254。RT=3.12 分
5	 (R)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	351.1	プロトコール A(実施例 3)
5A	 2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	351.1	プロトコール A(実施例 3)

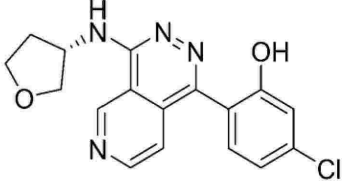
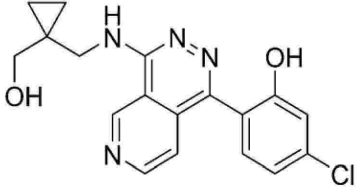
【表 3 - 5】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
5B	 (S)-2-(4-(((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	351.1	プロトコール A(実施例 3)
6*	 (S)-2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	420.2	プロトコール A 化合物 6*: カラム: CHIRALPAK IG、2*25cm、5μm、移動相 A: ヘキサン (Hex)(0.5%の 2M の NH₃-MeOH)、移動相 B: EtOH:DCM=1:1 ; 流速: 20mL/分、勾配: 8 分で 50%B~50%B; 波長: 220/254nm RT(分): 5.27

【表 3 - 6】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z;M+H)	プロトコール
6A	 2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	420.2	プロトコール A 化合物 6*、6A、及び 6B* は、ステップ 1 のアミン(i)試薬として(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、プロトコール A 及び実施例 1 に従って合成した。
6B*	 (R)-2-(4-(((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	420.2	プロトコール A 化合物 6*: カラム: CHIRALPAK IG、2*25cm、5μm、移動相 A: ヘキサン(0.5%の 2M の NH₃-MeOH)、移動相 B: EtOH:DCM=1:1 ; 流速: 20mL/分 ; 勾配: 8 分で 50%B~50%B; 波長: 220/254nm; R T(分): 7.30

【表 3 - 7】

表 A.			
化合物番号	構造	MS (ESI; m/z; M+H)	プロトコール
7*	 (S)-5-クロロ-2-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール 比較実施例 1 USSN 17/528,928	343.1	プロトコール A
8	 5-クロロ-2-(4-(((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール 比較実施例 2 USSN 17/528,928	357.0	プロトコール A

【表 4 - 1】

表 B. ¹ H NMR 表	
化合物番号	¹ H NMR
1*	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.77(d, J=1.0Hz, 1H), 8.87(d, J=5.7Hz, 1H), 7.59 – 7.50(m, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.06(d, J=7.8Hz, 2H), 5.10 – 4.98(m, 1H), 4.47 – 4.30(m, 1H), 3.99 – 3.86(m, 1H), 3.75(d, J=8.4Hz, 1H), 3.68(d, J=8.4Hz, 1H), 1.32(s, 3H), 1.16(s, 3H)。
1B*	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.81 – 9.74(m, 1H), 8.87(d, J=5.7Hz, 1H), 7.57 – 7.51(m, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.06(d, J=7.7Hz, 2H), 5.13 – 4.98(m, 1H), 4.50 – 4.33(m, 1H), 4.00 – 3.87(m, 1H), 2.45(d, J=8.3Hz, 1H), 2.08(d, J=8.3Hz, 1H), 1.32(s, 3H), 1.16(s, 3H)。
2*	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ10.18(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.86(d, J=5.6Hz, 1H), 7.69(t, J=6.0Hz, 1H), 7.47(d, J=7.7Hz, 1H), 7.30(d, J=5.6Hz, 1H), 7.26 – 6.90(m, 3H), 3.82(d, J=5.9Hz, 2H), 1.25(s, 6H)。
3B*	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ10.24(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.86(d, J=5.6Hz, 1H), 7.38 – 7.20(m, 3H), 7.03(d, J=7.4Hz, 2H), 4.81 – 4.70(m, 1H), 4.05 – 3.89(m, 1H), 3.54 – 3.42(m, 2H), 3.25(d, J=11.3Hz, 1H), 1.99 – 1.90(m, 1H), 1.75 – 1.66(m, 1H), 1.14(s, 3H), 0.87(s, 3H)。
3*	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ10.24(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.86(d, J=5.6Hz, 1H), 7.40 – 7.17(m, 3H), 7.03(d, J=7.5Hz, 2H), 4.80 – 4.72(m, 1H), 4.05 – 3.96(m, 1H), 3.56 – 3.41(m, 2H), 3.23(s, 1H), 2.01 – 1.92(m, J=12.2, 4.8Hz, 1H), 1.73 – 7.65(m, 1H), 1.13(s, 3H), 0.87(s, 3H)。
4*	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.70(s, 1H), 8.86(d, J=5.7Hz, 1H), 7.56 – 7.50(m, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 2H), 4.80 – 4.71(m, 1H), 3.95 – 3.80(m, 2H), 2.23 – 2.10(m, 2H), 1.70 – 1.57(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.31(s, 3H)。
4B*	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.68(d, J=1.0Hz, 1H), 8.85(d, J=5.7Hz, 1H), 7.52 – 7.50(m, 1H), 7.38(d, J=7.9Hz, 1H), 7.12 – 7.01(m, 2H), 4.84 – 4.76(m, 1H), 3.97 – 3.80(m, 2H), 2.21 – 2.13(m, 2H), 1.70 – 1.57(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.31(s, 3H)。
5	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.70(d, J=1.0Hz, 1H), 8.85(d, J=5.7Hz, 1H), 7.57(m, J=5.7, 1.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.7Hz, 1H), 6.91 – 6.83(m, 2H), 5.05 – 4.97(m, 1H), 4.41(m, J=9.1, 6.7Hz, 1H), 3.92(m, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.45(m, J=12.8, 8.1Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.08(m, J=12.7, 6.8Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.35(s, 3H)。

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

表 B. ¹ H NMR 表	
化合物番号	¹ H NMR
5B	¹ H NMR(400MHz,メタノール- d ₄)δ9.70(d,J=1.0Hz,1H),8.85(d,J=5.7Hz,1H),7.57(m,J=5.7,1.0Hz,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),6.91-6.83(m,2H),5.07- 4.97(m,1H),4.41(m,J=9.1,6.6Hz,1H),3.92(m,J=9.1,5.8Hz,1H),2.45(m,J=12.8,8.0Hz,1H),2.40(s,3H),2.08(m,J=12.7,6.8Hz,1H),1.45(s,3H),1.35(s,3H)。
6*	¹ H NMR(400MHz,メタノール- d ₄)δ9.66(s,1H),8.87(d,J=5.7Hz,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=5.7Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.28(s,1H),4.03(t,J=8.0Hz,1H),3.99- 3.92(m,1H),3.87(dd,J=13.8,4.7Hz,1H),3.82- 3.65(m,2H),3.00(d,J=11.4Hz,1H),2.74(d,J=11.7Hz,1H),2.34(s,3H),2.23(td,J=11.7,3.4Hz,1H),2.04(t,J=10.9Hz,1H)。
6B*	¹ H NMR(400MHz,メタノール- d ₄)δ9.66(s,1H),8.87(d,J=5.7Hz,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=5.7Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.28(s,1H),4.04(s,1H),4.02-3.92(m,1H),3.87(m,1H),3.83- 3.65(m,2H),3.00(d,J=11.3Hz,1H),2.74(d,J=11.8Hz,1H),2.35(s,3H),2.24(td,J=11.6,3.4Hz,1H),2.05(t,J=10.8Hz,1H)。
7* 比較例 1	¹ H NMR(400MHz,DMSO- d ₆)δ9.82(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.94(d,J=5.8Hz,1H),7.43- 7.27(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,2H),4.87-4.80(m,1H),4.11-3.91(m,2H),3.85- 3.72(m,2H),2.40-2.26(m,1H),2.22-2.06(m,1H)。
8 比較例 2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ9.90(d,J=0.9Hz,1H),9.13(d,J=5.5Hz,1H),7.67- 7.65(m,1H),7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.18-7.02(m,2H),3.77(s,2H),3.62(s,2H),0.86- 0.63(m,4H)。

10

20

30

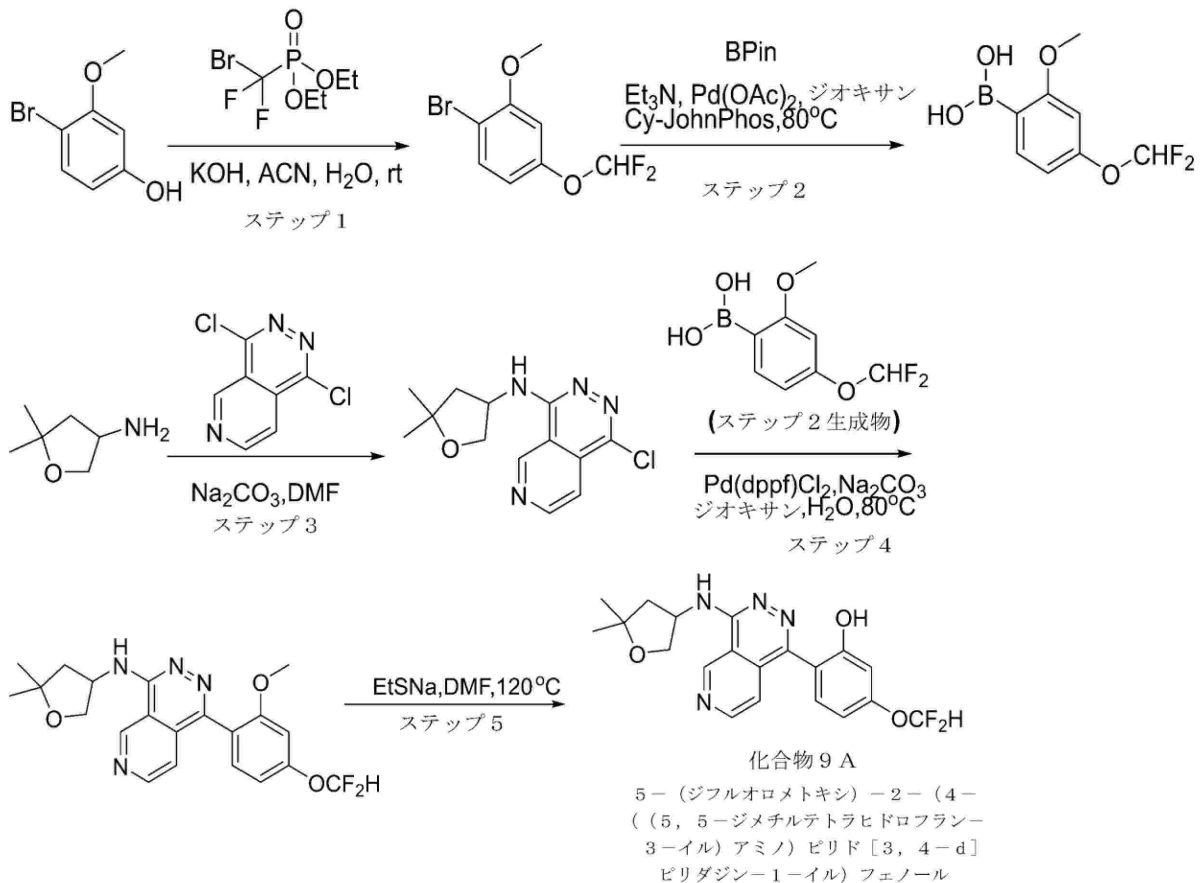
【0561】

実施例 4。5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 9A)、(S)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 9*)、及び(R)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物 9B*)

40

50

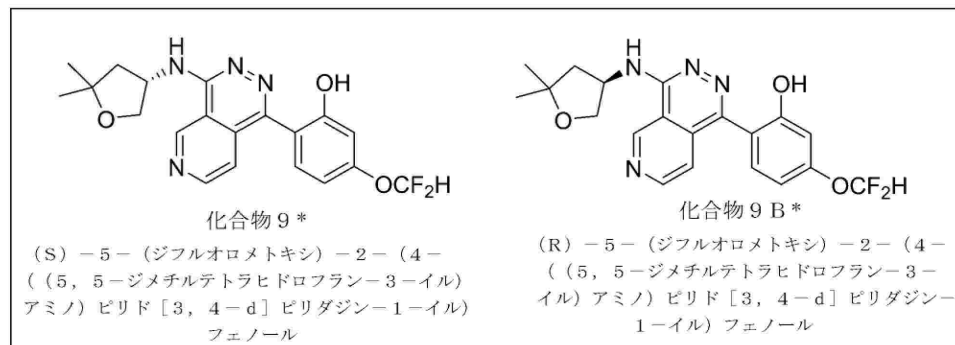
【化 5 0】



10

20

30



【0 5 6 2】

実施例 4 は、プロトコール A に従う。

【0 5 6 3】

ステップ 1。1-ブロモ-4- (ジフルオロメトキシ) -2-メトキシベンゼンの合成。100 mL 丸底フラスコに、4-ブロモ-3-メトキシフェノール (5 g、24.62 mmol、1 当量)、アセトニトリル (MeCN) (10 mL)、プロモジフルオロメチルホスホン酸ジエチル (13.15 g、49.25 mmol、2 当量)、及び KOH (2.76 g、49.25 mmol、2 当量)、H₂O (10 mL) を室温で加えた。その得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応をガスクロマトグラフィー／質量分析 (GCMS) によって監視した。その反応を水 (10 mL) を用いて 0°C でクエンチした。その得られた混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。その合わせた有機層を塩水 (1×10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル／酢酸エチル (PE/EtAc) (4:1) で溶出して、標題化合物を得た (3.

40

50

9 g、収率 61.3%)。LCMS, ESI: RT=1.35 分、 $m/z=253$ [M+H]⁺。

【0564】

ステップ 2。(4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニル) ボロン酸の合成。
1-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシベンゼン (2200 mg、8.69 mmol、1 当量) のジオキサン (25 mL) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2639.37 mg、26.08 mmol、3 当量) 及び 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (5563.40 mg、43.47 mmol、5 当量) を室温で加えた。その得られた混合物を室温で 0.5 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。上記の混合物に、Pd(OAc)₂ (195.19 mg、0.86 mmol、0.1 当量) 及び 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、(2-ビフェニル) ジシクロヘキシルホスフィン (Cy-JohnPhos) (609.44 mg、1.73 mmol、0.2 当量) をジオキサン (2 mL) 中で、室温で加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃でさらに 2 時間攪拌した。その反応を LCMS により監視した。その反応を水 (10 mL) を用いて 0℃でクエンチした。その得られた混合物を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。その合わせた有機層を塩水 (1×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下濃縮して、粗製標題化合物を得、これを次のステップで直接使用した。LCMS, ESI: RT=0.75 分、 $m/z=219$ [M+H]⁺。

10

【0565】

ステップ 3。1-クロロ-N-(5,5-ジメチルオキサラン-3-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミンの合成。20 mL 密閉チューブに、1,4-ジクロロピリド [3,4-d] ピリダジン (800 mg、3.99 mmol、1 当量)、5,5-ジメチルオキサラン-3-アミン (552.79 mg、4.79 mmol、1.2 当量)、Na₂CO₃ (1270.94 mg、11.99 mmol、3 当量) 及びジメチルホルムアミド (10 mL) を加えた。その最終反応混合物にマイクロ波放射線を 130℃で 30 分間照射した。その反応を LCMS により監視した。その反応を 5 回繰り返した。合わせたその得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキを EtOAc (3×20 mL) で洗浄した。その濾過液を減圧下で濃縮した。その粗生成物を、分取 HPLC (2# SHIMADZU (HPLC-01): カラム、XBridge Prep Phenyl OBD Column、19×250 mm、5 µm; 移動相、水 (50 mmol/L の NH₄HCO₃) 及びアセトニトリル (MeCN) (10 分で 12% の MeCN から最大 22% まで、2 分で 22% を保持); 検出器、UV 254 nm) によって精製して、1-クロロ-N-(5,5-ジメチルオキサラン-3-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミン (2 g、収率 32.3%) を得た。LCMS, ESI: RT=0.73 分、 $m/z=279.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.07 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

30

40

【0566】

ステップ 4。1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニル)-N-(5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミンの合成。1-クロロ-N-(5,5-ジメチルオキサラン-3-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミン (1400 mg、5.02 mmol、1 当量) 及び 4-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニルボロン酸 (3284.18 mg、15.06 mmol、3 当量) のジオキサン (12 mL) 及び水 (2.4 mL) 中の攪拌溶液に、Na₂CO₃ (1596.36 mg、15.06 mmol、3 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (735.02 mg、1 mmol、0.2 当量) を室温で加えた。その得ら

50

れた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム、C18シリカゲル；移動相、アセトニトリル（MeCN）水溶液、10分で40%～50%の勾配；検出器、UV254nm）により精製し、標題化合物を得た（1.20g、収率57%）。LCMS、ESI：RT=0.66分，m/z=417.1 [M+H]⁺。

【0567】

ステップ5。5-（ジフルオロメトキシ）-2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノールの合成。1-（4-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシフェニル）-N-（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）ピリド[3，4-d]ピリダジン-4-アミン（1100mg、2.64mmol、1当量）のジメチルホルムアミド（10mL）中の攪拌溶液に、室温で（エチルスルファニル）ナトリウム（666.53mg、7.92mmol、3当量）を加えた。その得られた混合物を120℃で1時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキをMeOH（3×5mL）で洗浄した。その濾過液を減圧下で濃縮した。その粗生成物を分取HPLC（カラム：Xselect CSH C18 OBD Column 30×150mm 5μm，n；移動相A：水（0.05%トリフルオロ酢酸（TFA））、移動相B：MeCN、流量：60mL/分；勾配：10分で18%B～28%B、28%B、波長：254nm；RT（分）：8.4）によって精製して、標題化合物（化合物9A）を得た（751.6mg、収率55.1%）。LCMS，ESI：RT=0.67分，m/z=403.1 [M+H]⁺；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 10.01（d，J=1.0Hz，1H），9.15（d，J=5.5Hz，1H），7.72（dd，J=5.6，1.0Hz，1H），7.47（d，J=8.4Hz，1H），7.24-6.73（m，3H），4.85-4.76（m，1H），4.36-4.32（m，1H），4.11-4.07（m，1H），2.53-2.48（m，1H），2.18-2.13（m，1H），1.46（s，3H），1.37（s，3H）。次いで、化合物9*及び化合物9B*をキラルHPLCで単離し、化合物5及び化合物5Bの立体化学的割り当てからの外挿に基づいて立体化学を割り当てた。

【0568】

（S）-5-（ジフルオロメトキシ）-2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物9*）の単離。分取キラル-HPLC（カラム：CHIRALPAK IF、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン（0.1%トリフルオロ酢酸（TFA））、移動相B：EtOH：DCM=1：1；流量：20 mL/分；勾配：60%B～60%B（11分で）；波長：220/254nm；RT（分）：6.39；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 9.99（d，J=1.3Hz，1H），9.14（d，J=5.5Hz，1H），7.72-7.71（m，1H），7.47（d，J=8.4Hz，1H），7.17-6.76（m，3H），4.83-4.75（m，1H），4.35-4.31（m，1H），4.09-4.06（m，1H），2.53-2.47（m，1H），2.17-2.13（m，6.0Hz，1H），1.46（s，3H），1.37（s，3H）；LCMS：403.5 [M+H]⁺。

【0569】

（R）-5-（ジフルオロメトキシ）-2-（4-（（5，5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ピリド[3，4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物9B*）の単離。分取キラル-HPLC（カラム：CHIRALPAK IF、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン（0.1% TFA）、移動相B：EtOH：DCM=1：1；流量：20mL/分；勾配：60%B～60%B（11分で）；波長：220/254nm；RT（分）：9.83；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 10.03-9.98（m，1H），9.14-9.13（m，1H），7.

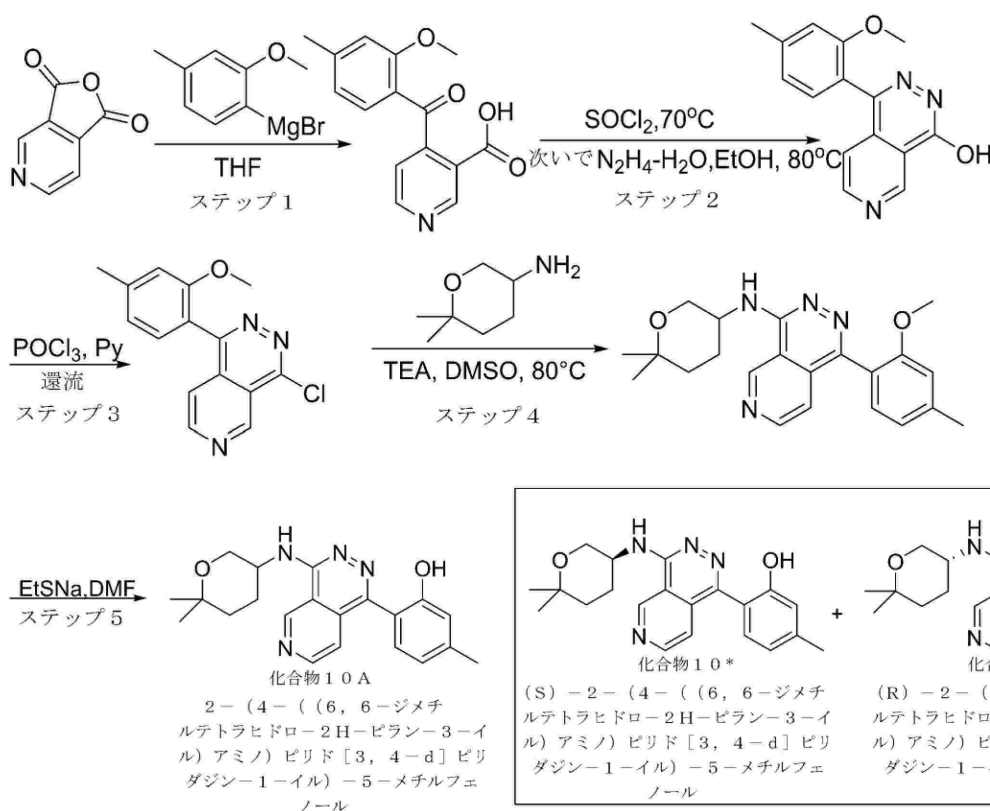
7.2 – 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 – 6.79 (m, 3H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 2.53 – 2.47 (m, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); LCMS: 403.5 [M+H]⁺.

【0570】

実施例5。2-(4-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物10A)、(S)-2-(4-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物10*)、及び(R)-2-(4-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物10B*)

10

【化51】



20

30

【0571】

実施例5はプロトコールBに従う。

【0572】

ステップ1。4-(2-メトキシ-4-メチルベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸の合成。250 mLの3つ口丸底フラスコに、フロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン(10 g、67.06 mmol、1当量)、THF(100 mL)、及びプロモ(2-メトキシ-4-メチルフェニル)マグネシウム(9 g、40.24 mmol、0.6当量)を-78℃で滴加した。その得られた混合物を室温で1時間、窒素雰囲気下で攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その反応を、室温で氷/水(50 mL)を加えることによりクエンチした。その得られた混合物を、EtOAc(3×50 mL)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、その濾過液を減圧下濃縮して、標題化合物を得た(6 g、収率33%)。LCMS:(ES, m/z):RT=0.570分, m/z=272 [M+1]⁺.

40

50

【0573】

ステップ2。1-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-オール¹の合成。250 mLの丸底フラスコに、4-(2-メトキシ-4-メチルベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸(2 g、7.37 mmol、1当量)及びSOCl₂(20 mL)を加えた。その得られた混合物を70℃で2時間攪拌し、その反応をTLCにより監視した。その反応が完了した後、その得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣をDCM(50 mL)に溶解し、ヒドラジン水和物(1.70 g、33.99 mmol、4.61当量)及びEtOH(10 mL)の溶液に0℃で加えた。その得られた混合物を70℃で3時間、油浴中で攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その沈殿した固体を濾過により収集した。粗生成物(2.0 g、80%純度)を分取HPLC((Prep-HPLC-059):カラム、CHIRAL ART Cellulose-SC、2×25 cm、5 μm;移動相、Hex(0.5% 2 MのNH₃-MeOH)及びMeOH:DCM=1:1(60% MeOH:DCM=1:1を10分間保持);検出器、UV254)によって精製して、標題化合物(1.30 g、収率66%)を得た。LCMS:(ES, m/z):RT=0.880分, m/z=268 [M+1]⁺。1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 9.49 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.5, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

10

20

【0574】

ステップ3。4-(2-メトキシ-4-メチルベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸²の合成。250 mLの丸底フラスコに、1-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-オール(800 mg、2.99 mmol、1当量)、POCl₃(10 mL)及びピリジン(1 mL)を室温で添加した。その得られた混合物を窒素雰囲気下、110℃で2時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その反応を、NaHCO₃水溶液(500 mL)及び酢酸エチル(EtOAc)(500 mL)に0℃で加えることによってクエンチした。その得られた混合物をEtOAc(3×500 mL)で抽出した。その合わせた有機層を、H₂O(1×500 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、その濾過液を減圧下で濃縮して、主題の化合物(300 mg、収率35.1%)をもたらした。LCMS:(ES, m/z):RT=0.837分, m/z=286 [M+1]⁺。1H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (d, J=1.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.08-6.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

30

【0575】

ステップ4。N-(6,6-ジメチルオキサン-3-イル)-1-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン³の合成。4-クロロ-1-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリダジン(149.6 mg、0.525 mmol、1当量)のDMSO(4.5 mL)中の攪拌溶液に、6,6-ジメチルオキサン-3-アミン(81.39 mg、0.630 mmol、1.2当量)及びトリエチルアミン(TEA)(159.4 mg、1.58 mmol、3当量)を加えた。その得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その反応が完了した後、その得られた混合物を真空下で濃縮し、リバースフラッシュクロマトグラフィー(カラム、C18シリカゲル;移動相、水中MeCN(0.1% FA)、10%~50%勾配(10分);検出器、UV254 nm)によって精製して、標題化合物(180 mg、収率77.5%)を得た。LCMS:(ES, m/z):RT=0.663分, m/z=378 [M+H]⁺。

40

【0576】

50

ステップ5。2- (4- ((6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物10A)、(S)-2- (4- ((6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物10*)、及び(R)-2- (4- ((6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物10B*) の合成。N- (6, 6-ジメチルオキサン-3-イル) -1- (2-メトキシ-4-メチルフェニル) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-アミン (50mg、0.026mmol、1当量) のDMF (1.5mL) 中の攪拌溶液に、(エチルスルファニル) ナトリウム (166.3mg、1.98mmol、15当量) を加えた。その得られた混合物を120℃で1時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その反応が完了した後、その得られた混合物を室温まで冷却し、濾過し、その濾過ケーキをEtOAc (2×10mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。その生成物を分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5µm; 移動相A: 水 (10mmol/LNH₄HCO₃)、移動相B: MeCN、流量: 60mL/分; 勾配: 33%B~43%B (10分で)、43%B; 波長: 254nm; RT1 (分): 9.5) によって精製して、標題化合物 (化合物10A) を得た。次いで、化合物10*及び化合物10B*をキラルHPLCにより単離した。立体化学は任意に割り当てられた。

10

[0577]

20

(S)-2- (4- ((6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール (化合物10*) の単離。カラム: Lux 5µm Celluloes-3、2.12×25cm、5µm、移動相A: ヘキサン (0.2%ギ酸 (FA))、移動相B: MeOH: EtOH=1:1、流速: 20mL/分、勾配: 15%B~15%B (12.5分で)、波長: 220/254nm; RT (分): 2.81; (13.3mg、収率27.6%)。LCMS: (ES, m/z): RT=1.372分, m/z=365 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.85 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.81 (q, J=7.7, 6.7Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.1, 9.6Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

30

[0578]

(R)-2- (4- ((6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -5-メチルフェノール; (化合物10B*)。カラム: Lux 5µm Celluloes-3、2.12×25cm、5µm、移動相A: ヘキサン (0.2%FA)、移動相B: MeOH: EtOH=1:1、流速: 20mL/分; 勾配: 15%B~15%B (12.5分で)、波長: 220/254nm; RT (分): 3.82; (5.4mg、収率11.2%)。LCMS: (ES, m/z): RT=1.36分, m/z=365 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (dd, J=11.4, 4.7Hz, 1H), 3.53 (t, J=10.5Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

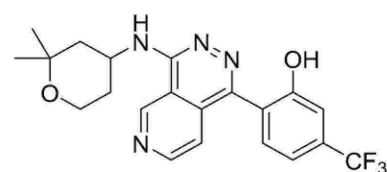
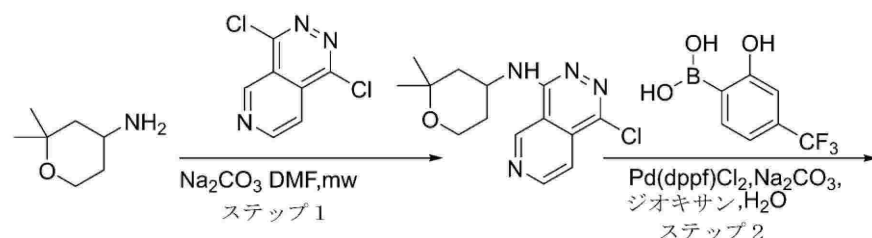
40

[0579]

50

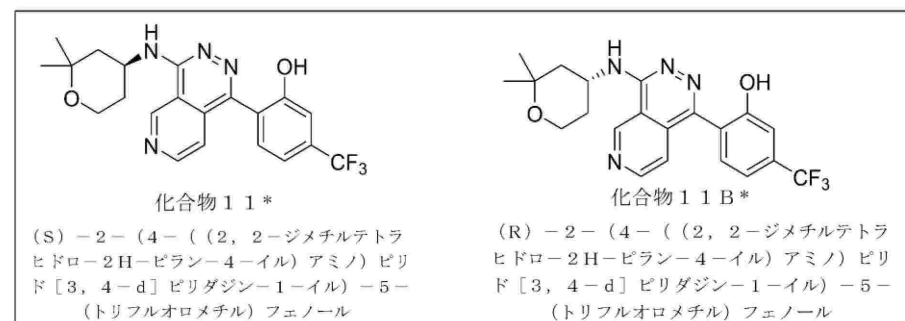
実施例 6。2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11A)、(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11*)及び(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11B*)

【化 5 2】



化合物 11A*

2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール



【0580】

実施例 6 は、プロトコール A に従う。

【0581】

ステップ 1。1-クロロ-N-(2,2-ジメチルオキサン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミンの合成。100 mL の密閉管に、2,2-ジメチルオキサン-4-アミン(2 g、15.5 mmol、1 当量)、 Na_2CO_3 (4.921 g、46.44 mmol、3 当量)、及び DMF(20 mL)を加えた。その最終反応混合物にマイクロ波放射線を 130℃ で 1 時間照射した。その反応経過を LCMS により監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキを DMF(3×10 mL)で洗浄した。その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー(カラム、C18 シリカゲル; 移動相、MeCN 水溶液、10%~60% 勾配(30 分); 検出器、UV 254 nm)により精製し、標題化合物を得た(1.80 g、収率 39.3%)。LCMS: (ES, m/z): RT=0.93 分、m/z=293.0 [M+H]⁺。

【0582】

ステップ 2。2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11A)、(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物 11*)及び(R)-2-(4-((2,2-

ージメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物11B*)の合成。20mLバイアルに、1-クロロ-N-(2,2-ジメチルオキサン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン(250mg、0.85mmol、1当量)、 Na_2CO_3 (271.51mg、2.56mmol、3当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (187.44mg、0.25mmol、0.3当量)、ジオキサン(2.5mL)、及び H_2O (0.5mL)を加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その得られた混合物をEtOAc(3×40mL)で抽出した。その合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣をリバースフラッシュクロマトグラフィー(カラム、C18シリカゲル;移動相、水中のMeCN、30%から60%の勾配(10分で);検出器、UV254nm)によって精製して、粗生成物である化合物11A(200mg、純度80%)を得て、これを分取HPLC(カラム、YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5µm;移動相、水(10mmol/Lの NH_4HCO_3)及びMeCN(10分で35%MeCNから最大で45%);検出器、UV254nm)によって精製して、精製された化合物11A(120mg、98%純度)を得て、キラル分取HPLC(カラム、CHIRALPAK ID、2×25cm、5µm;移動相、ヘキサン(0.2%ギ酸)及びエタノール(EtOH)(20分で10%EtOHを保持);検出器、UV254nm)によって精製して、(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(26.5mg、収率7.25%)(化合物11*)を、1.66分のRTで得て、及び(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(24.3mg、収率5.33%)(化合物11B*)を、2.37分のRTで得た。立体化学は任意に割り当てられた。

【0583】

(S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物11*) : LCMS : (ES, m/z) : RT=1.21分, m/z=419.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 9.71 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.86 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

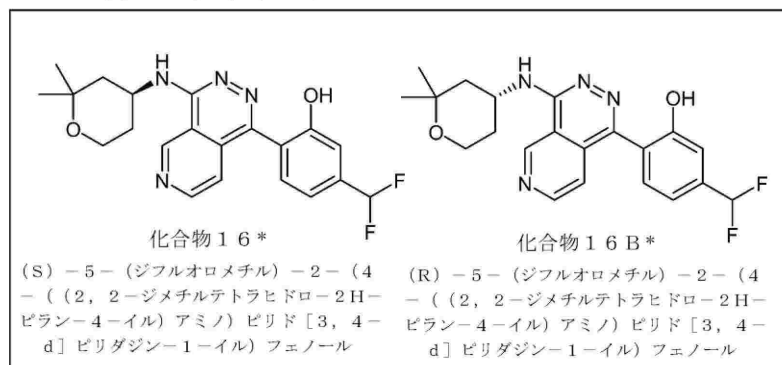
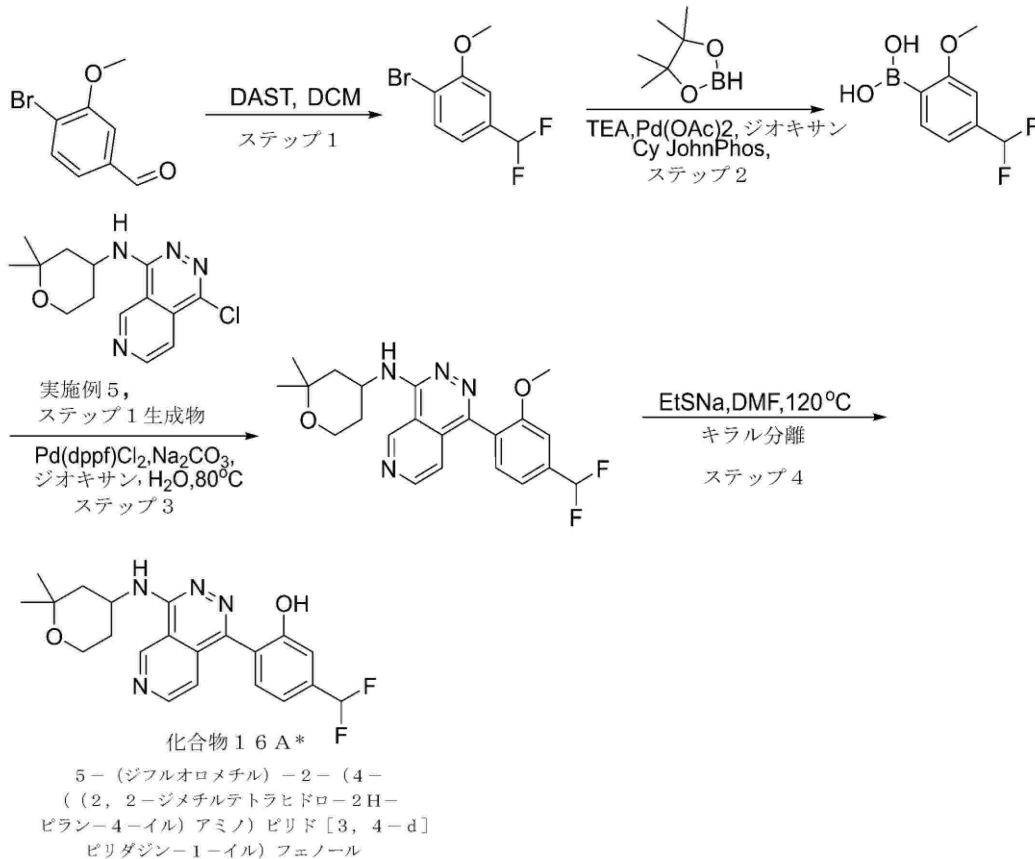
【0584】

(R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール(化合物11*B) : LCMS : (ES, m/z) : RT=1.21分, m/z=419.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 9.71 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.86 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

【0585】

実施例7。5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール

ール（化合物 16 A）、（S）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物 16*）、及び（R）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物 16 B*）
【化 5 3】



【0586】

実施例 7 は、プロトコール A に従う。

【0587】

ステップ 1。1-ブロモ-4-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシベンゼンの合成。4-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド（1 g、4.65 mmol、1 当量）の DCM（10 mL）中の攪拌溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（DAST）（3.75 g、23.25 mmol、5 当量）を加えた。その得られた混合物を室温で 2 時間、空気雰囲気下で攪拌した。その反応を氷水（20 mL）を用いて 0°C でクエンチした。その水層を EtOAc（3×10 mL）で抽出した。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／石油エ

ーテル (DCM/PE) (1:1) で溶出して、標題化合物を得た (1.03 g、収率 93%)。

【0588】

ステップ2。(4-(ジフルオロメチル)-2-メトキシフェニル) ボロン酸の合成。
1-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メトキシベンゼン (400 mg、1.68 mmol、1当量) のジオキサン (10 mL) 中の溶液を、トリエチルアミン (512.27 mg、5.04 mmol、3当量) を用いて30分間、窒素雰囲気下で室温で処理し、続いて Pd(OAc)₂ (37.88 mg、0.17 mmol、0.1当量) 及び 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、(2-ビフェニル) ジシクロヘキシルホスフィン (Cy-JohnPhos) (118.29 mg、0.33 mmol、0.2当量) を加えた。その得られた混合物を窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。その反応を氷/水 (10 mL) を用いて0℃でクエンチした。その水層を EtOAc (50 mL×3) で抽出した。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。その得られた混合物を真空下で濃縮して、標題化合物 (粗製 1 g) を得て、これをさらに精製することなく直接次のステップで使用した。GCMS: m/z = 202.06。

10

【0589】

ステップ3。1-[4-(ジフルオロメチル)-2-メトキシフェニル]-N-(2,2-ジメチルオキサネ-4-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミンの合成。
2-[4-(ジフルオロメチル)-2-メトキシフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (135.86 mg、0.47 mmol、1当量) の、1,4-ジオキサン (9 mL) 及び H₂O (1.8 mL) 中の攪拌溶液に、Na₂CO₃ (152.05 mg、1.43 mmol、3当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (104.97 mg、0.14 mmol、0.3当量) を加えた。その得られた混合物を窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。その反応を、水 (20 mL) を用いて0℃で希釈した。その水層を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー (カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN水溶液、10%~50%勾配 (10分); 検出器、UV254 nm) により精製し、標題化合物を得た (176 mg、収率 88.8%)。LCMS: (ES, m/z): RT=0.65分, m/z=415.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, J=5.60 Hz, 1H), 7.67 (d, J=6.90 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.44 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J=5.50 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.91 (d, J=12.90 Hz, 4H), 1.27-1.14 (m, 6H)。

20

30

【0590】

ステップ4。5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3,4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 16A)、(S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3,4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 16*)、及び (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3,4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 16B*)。1-[4-(ジフルオロメチル)-2-メトキシフェニル]-N-(2,2-ジメチルオキサネ-4-イル) ピリド [3,4-d] ピリダジン-4-アミン (150 mg、0.36 mmol、1当量) DMF (1.5 mL) 中の攪拌溶液に、ナトリウムエタンチオール酸 (EtSNa) (457 mg、5.43 mmol、15当量) を加えた。その最終反応混合物を、120℃で2時間攪拌した。その反応経過を LCMS により監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキを EtOAc (3×5 mL) で洗浄した。その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣をリバースフラッシュクロマトグラフィー (カラム、C18シ

40

50

リカゲル；移動相、MeCN水溶液（10mmol/LのNH₄HCO₃）、25%～45%の勾配（10分で）；検出器、UV254nm）によって精製して、化合物16A（43mg、96%純度、88.8%収率）を得て、これを分取キラル-HPLC（カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2*25cm、5μm；移動相A：ヘキサン（0.2% FA）、移動相B：IPA：DCM=1：1、流速：20mL/分、勾配：30%B～30%B（15分で）；波長：254/220nm；RT1（分）：10.29）によってさらに精製して、（R）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物16B*）を、14.32分のRT（16.5mg、収率11.4%）及び（S）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物16*）を、10.29分のRTで得た（18.5mg、収率12.3%）。立体化学は任意に割り当てられた。

10

【0591】

（R）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール。（化合物16B*）：LCMS：（ES, m/z）：RT=1.12分、m/z=401.20 [M+H]⁺；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.14（s, 1H），9.78（s, 1H），8.85（d, J=5.6Hz, 1H），7.66（s, 1H），7.46（d, J=7.60Hz, 1H），7.29（d, J=5.6Hz, 1H），7.24-6.91（m, 3H），4.85-4.59（m, 1H），3.79-3.69（m, 2H），2.03（s, 2H），1.65-1.47（m, 2H），1.30（s, 3H），1.22（s, 3H）。

20

【0592】

（S）-5-（ジフルオロメチル）-2-（4-（（3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール。（化合物16B*）：LCMS：（ES, m/z）：RT=1.12分、m/z=401.20 [M+H]⁺；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.14（s, 1H），9.78（s, 1H），8.85（d, J=5.6Hz, 1H），7.66（s, 1H），7.46（d, J=7.60Hz, 1H），7.29（d, J=5.6Hz, 1H），7.24-6.91（m, 3H），4.85-4.59（m, 1H），3.79-3.69（m, 2H），2.03（s, 2H），1.65-1.47（m, 2H），1.30（s, 3H），1.22（s, 3H）。

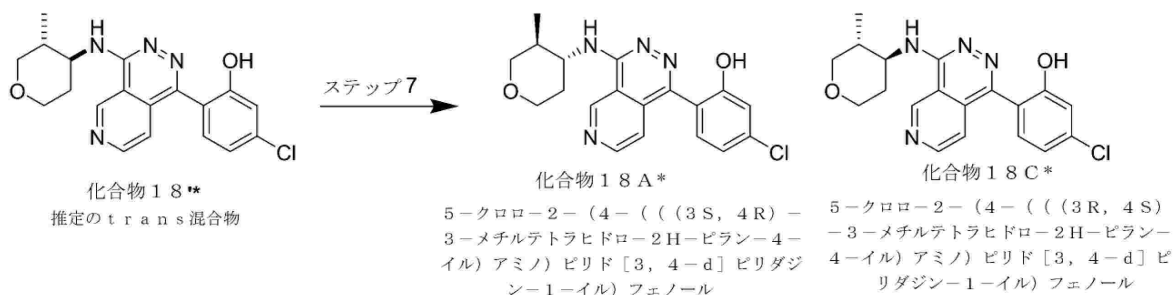
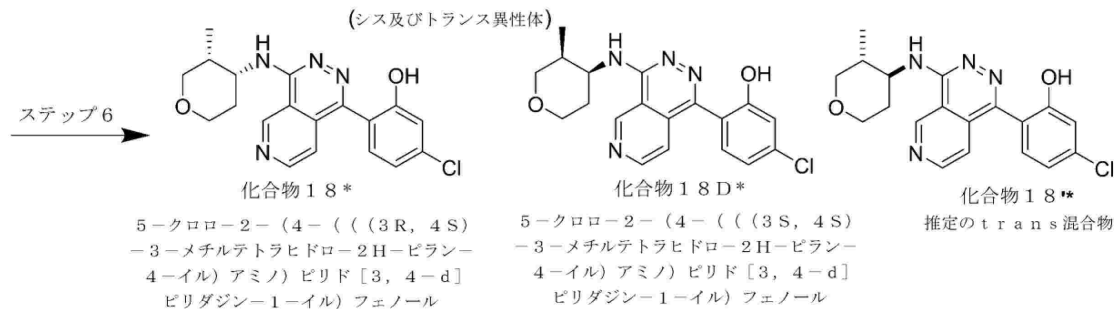
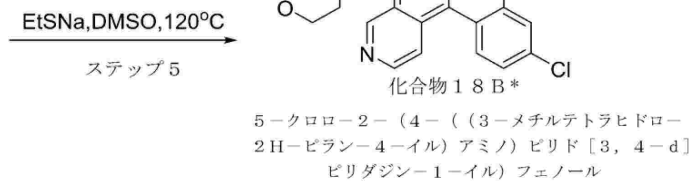
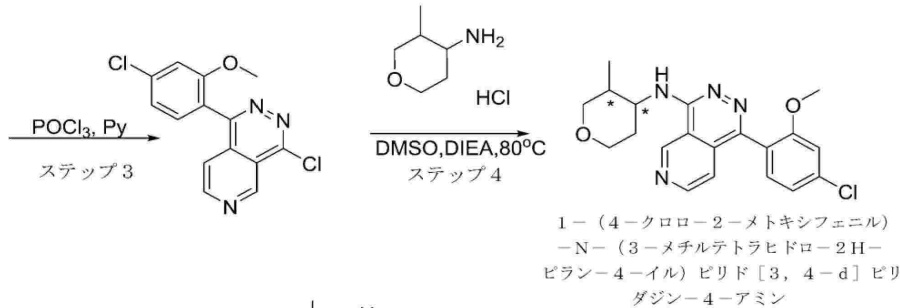
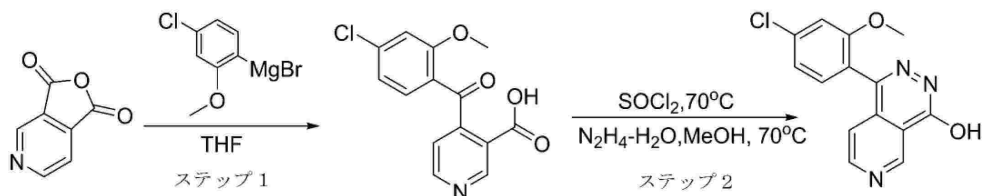
30

【0593】

実施例8. 5-クロロ-2-（4-（（3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物18B*）、5-クロロ-2-（4-（（（3R,4S）-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物18C*）、5-クロロ-2-（4-（（（3S,4R）-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物18A*）、5-クロロ-2-（4-（（（3R,4R）-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物18*）、5-クロロ-2-（4-（（（3S,4S）-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル）フェノール（化合物18D*）

40

【化 5 4】



【0594】

実施例 8 はプロトコール B に従う。

【0595】

ステップ 1: 4-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)ピリジン-3-カルボン酸の合成。フロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン (30.0 g、201.20 mmol、1 当量) 及びテトラヒドロフラン (300 mL) の攪拌溶液に、プロモ (4-クロロ-2-メトキシフェニル) マグネシウム (THF 中 0.5 M) (241 mL、120 mmol、0.60 当量) を、窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、25℃で 2 時間攪拌した。その反応経過を LCMS により監視した。そ

の反応を、0℃での水（150 mL）の添加によりクエンチした。沈殿した固体を濾過により収集し、水（3×50 mL）で洗浄した。これにより、標題化合物（20 g、収率34.1%）を得た。LCMS（ES, m/z）：RT=0.662分, m/z=292.0 [M+1]⁺。

【0596】

ステップ2：1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-オール¹⁰の合成。250 mLの丸底フラスコに、4-（4-クロロ-2-メトキシベンゾイル）ピリジン-3-カルボン酸（5 g、17.1 mmol、1当量）及びSOCl₂（50 mL）を加えた。その得られた混合物を70℃で2時間撹拌した。その反応をTLCにより監視した。その反応が完了した後、その得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣をDCM（50 mL）に溶解させ、NH₂NH₂・H₂O（3.43 g、68.6 mmol、4当量）、MeOH（50 mL）の溶液に0℃で加えた。その得られた混合物を70℃の油浴中で3時間撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その沈殿した固体を濾過により収集した。粗生成物（4 g、90%純度）を、分取HPLC（2# SHIMADZU（HPLC-01）：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 μm；移動相、水（10 mmol/L NH₄HCO₃）及びMeCN（17分間で39%のMeCNを保持）；検出器、UV254/220 nm）によって精製して、表題の化合物を得た（2.0 g、収率40.6%）。LCMS：（ES, m/z）：RT=0.723分, m/z=288.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.90（s, 1H）, 9.50（s, 1H）, 8.94（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.41（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.33（d, J=1.9 Hz, 1H）, 7.23-7.15（m, 2H）, 3.75（s, 3H）。

【0597】

ステップ3：4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド[3, 4-d]ピリダジンの合成。250 mL丸底フラスコに、1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-オール（2.5 g、8.69 mmol、1当量）及びPOCl₃（40 mL）及びピリジン（4 mL）を加えた。その得られた混合物を100℃で3時間撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その反応を500 mLの重炭酸ナトリウム（aq.）及び500 mLのEtOAcを用いて0℃でクエンチした。その得られた混合物をEtOAc（3×500 mL）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た（1.50 g、収率56.4%）。LCMS（ES, m/z）：RT=0.845分, m/z=306.0 [M+1]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.84-9.68（m, 1H）, 9.12（d, J=5.7 Hz, 1H）, 7.60-7.56（m, 1H）, 7.51（d, J=8.1 Hz, 1H）, 7.41（d, J=1.9 Hz, 1H）, 7.32-7.25（m, 1H）, 3.74（s, 3H）。

【0598】

ステップ4：1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）-N-（3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン⁴⁰の合成。20 mLバイアルに、3-メチルオキサラン-4-アミン塩酸塩（200 mg、1.31 mmol、3当量）、DMSO（3 mL）、4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド[3, 4-d]ピリダジン（134.60 mg、0.44 mmol、1当量）及びDIEA（170.48 mg、1.31 mmol、3当量）を室温で加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で一晩撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その残渣をリバースフラッシュクロマトグラフィー（カラム、C18ゲル；移動相、水中MeCN、0%~100%勾配（30分）；検出器、UV254 nm）により精製し、標題化合物をシス及びトランス立体異性体の混合物として得た（150 mg、収率88.7%）。LCMS：（ES, m/z）：RT=0.688分, m/z=

10

20

30

40

50

385 [M+1]⁺。

【0599】

ステップ5：5-クロロ-2-(4-((3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物18B*)の合成。20mLバイアルに、(1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-N-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミンのシス/トランス混合物(90mg、0.24mmol、1当量)、DM SO(3mL)及び(エチルスルファニル)ナトリウム(204.14mg、2.43mmol、10当量)のcis/trans混合物を室温で加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、120℃で1時間攪拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー(カラム、C18ゲル;移動相、水中Me CN、0%~100%勾配(30分);検出器、UV254nm)によって精製して、立体異性体の粗混合物を得た(70mg、純度90%)。

10

【0600】

ステップ6：cisジアステレオマーの単離：5-クロロ-2-(4-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物18*)、5-クロロ-2-(4-{3-メチルオキサン-4-イル}アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物18'*)及び5-クロロ-2-(4-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物18D*)。粗混合物を、以下の条件でキラル分取HPLCを使用して精製した：カラム、Chiral ART Cellulose-SA、2*25cm、5µm;移動相、Hex(0.2%FA)-及びEtOH:DCM=1:1(30%のEtOH:DCM=1:1を15.5分で保持);検出器、UV254nm。これにより、5-クロロ-2-(4-{[(3R,4R)-3-メチルオキサン-4-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(5-クロロ-2-(4-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールとも呼ばれる)(化合物18*) (9.30mg、収率10.3%、4.6*50mmカラム上でRT=1.47)を淡黄色固体として、及び5-クロロ-2-(4-{3-メチルオキサン-4-イル}アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(5-クロロ-2-(4-((3R,4R)-3-メチルオキサン-4-イル)アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールとも呼ばれる)(化合物18'*)を、淡黄色固体としてのトランス異性体(30mg、収率34.6%、4.6*50mmカラム上でRT=2.39)の想定混合物として、及び5-クロロ-2-(4-{[(3S,4S)-3-メチルオキサン-4-イル]アミノ}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(5-クロロ-2-(4-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノールとも呼ばれる)(化合物18D*) (7.50mg、収率8.3%、4.6*50mmカラムでRT=3.11)を、淡黄色固体として得た(シス及びトランス異性体ならびに立体化学は任意に割り当てられている)。

20

30

40

【0601】

5-クロロ-2-(4-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール(化合物18*)：LCMS：(ES, m/z)：RT=0.631min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 9.72(d, J=1.0Hz, 1H), 8.86(d, J=5.7Hz, 1H), 7.52(d, J=5.7Hz, 1H), 7.45-7.32(m, 1H), 7.05(d, J=7.3Hz, 2H), 4.43-4.31(m, 1H), 4.11-3.93(m, 2H), 3.72-3.57(m, 1H), 3.30-3.15(m, 1H), 2.23-2.12(m, 1H)

50

, 2.12-1.97 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0602】

5-クロロ-2-(4-((3S, 4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (化合物18D*) : LCMS : (ES, m/z) : RT=1.202分, m/z=371 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.72 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H)。ステップ7:

10

【0603】

トランスジアステレオマーの単離: 5-クロロ-2-(4-((3R, 4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (化合物18C*) 及び 5-クロロ-2-(4-((3S, 4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (化合物18A*)。想定されるトランス混合物 (30mg、98%純度) を、以下の条件でキラル分取HPLCにより分離した: カラム、Chiral ART Cellulose-SA、2×25cm、5µm; 移動相、Hex (0.2% FA) - 及び EtOH : DCM = 1 : 1 - (30% EtOH : DCM = 1 : 1 - を18.2分で保持); 検出器、UV254nm。これにより、5-クロロ-2-(4-{[(3R, 4S)-3-メチルオキサン-4-イル]アミノ}ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (5-クロロ-2-(4-((3R, 4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール) (化合物18C*) (13.9mg、収率39.6%、4.6×50mmカラムにてRT=4.880) 及び 5-クロロ-2-(4-{[(3S, 4R)-3-メチルオキサン-4-イル]アミノ}ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (5-クロロ-2-(4-((3S, 4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノールとも呼ばれる) (化合物18A*) (14.0mg、収率40.0%、4.6×50mmカラム上でRT=3.50) を得た。立体化学は任意に割り当てられた。

20

30

【0604】

5-クロロ-2-(4-((3R, 4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (化合物18C*) : LCMS : (ES, m/z) : RT=1.032分, m/z=371 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.78 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.13 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

40

【0605】

5-クロロ-2-(4-((3S, 4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル)フェノール (化合物18A*) : LCMS : (ES, m/z) : RT=1.032分, m/z=371 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.78 (d, J=1.0

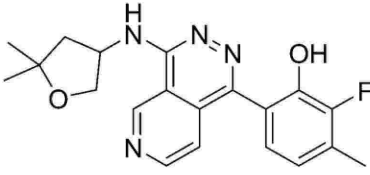
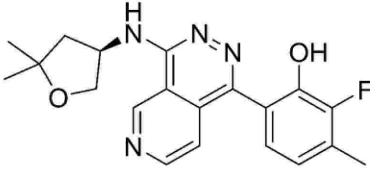
50

H z, 1 H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.59 – 7.48 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.10 – 6.97 (m, 2 H), 4.79 – 4.52 (m, 1 H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.86 – 3.71 (m, 2 H), 3.70 – 3.56 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.25 – 2.14 (m, 1 H), 1.86 – 1.71 (m, 1 H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0606】

以下の表 C に示す追加の化合物は、本明細書に記載のプロトコール及び実施例に従う。

【表 5 – 1】

表 C.				
化合物番号	構造/名称	MS (ESI;m/z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
12A	 6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール	369.15		プロトコール A 化合物 12*、12A、及び 12B*は、プロトコール A ならびに実施例 1、3、4、6、及び 7 に従って、5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンをステップ 1 のアミン(i)試薬として使用して合成した。
12*	 (R)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール	369.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ9.82(s,1H),9.74(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.34(d,J=5.6Hz,1H),7.06 – 7.04(m,1H),6.88 – 6.85(m,1H),4.96 – 4.87(m,1H),4.28 – 4.19(m,1H),3.81 – 3.77(m,1H),2.36 – 2.26(m,4H),2.01 – 1.96(m,1H),1.36(s,3H),1.26(s,3H)。	プロトコール A カラム:Chiral ART セルロース-SA、2*25cm、5μm、移動相 A:ヘキサン(0.2%ギ酸(FA))、移動相 B:MeOH:DCM=1:1、流速:20mL/分、勾配:25%B ~ 25%B(20 分で);波長:220/254nm;RT(分):12.07

10

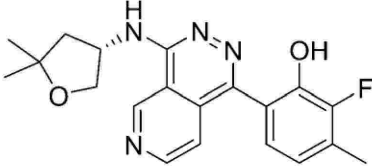
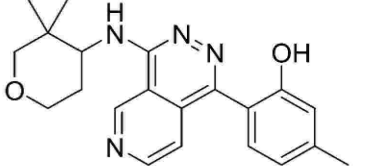
20

30

40

50

【表 5 - 2】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノール	369.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ9.82(s,1H),9.74(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.93(d,J=5.8Hz,1H),7.33(d,J=5.6Hz,1H),7.06-7.04(m,1H),6.88-6.85(m,1H),4.96-4.87(m,1H),4.25-4.21(m,1H),3.80-3.77(m,1H),2.36-2.26(m,4H),2.03-1.94(m,1H),1.36(s,3H),1.26(s,3H)。	プロトコール A カラム:Chiral ART セルロース-SA、2*25cm、5μm ; 移動相 A:Hex(0.2%ギ酸(FA))、移動相 B:MeOH:DCM=1:1、流速:20mL/分 ; 勾配:25%B~25%B(20 分で);波長:220/254nm;RT(分):17.03
13A	 2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.10		プロトコール B 化合物 13*、13A、及び 13B*は、ステップ 4 のアミン(i)試薬として 3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、プロトコール B 及び実施例 2 に従って合成した。

10

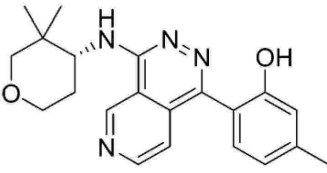
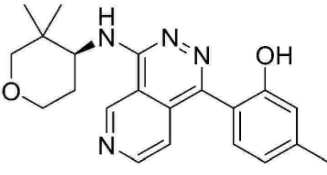
20

30

40

50

【表 5 - 3】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/z; M+H)	¹ H NMR	プロトコール
13B*	 (R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.10	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ9.88(s,1H),9.65(s,1H),8.86(d,J=5.6Hz,1H),7.39—7.10(m,3H),6.85—6.75(m,2H),4.80—4.71(m,1H),4.02—3.93(m,1H),3.56—3.41(m,2H),3.25(d,J=11.3Hz,1H),2.34(s,3H),1.99—1.90(m,1H),1.75—1.67(m,1H),1.14(s,3H),0.87(s,3H)。	プロトコール B カラム、 CHIRALPAK IE、 2*25cm、5um;移動相、Hex(0.2% FA)-及び MeOH:DCM=1:1-(50% MeOH:DCM=1:1-を12分で保持);検出器、UV254nm、 RT(分):1.59
13*	 (S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.10	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ9.88(s,1H),9.64(s,1H),8.86(d,J=5.6Hz,1H),7.33(d,J=5.6Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,2H),6.84—6.77(m,2H),4.70—4.61(m,1H),3.97(m,1H),3.60—3.42(m,2H),3.25(d,J=11.3Hz,1H),2.34(s,3H),1.95—1.88(m,1H),1.75—1.67(m,1H),1.14(s,3H),0.87(s,3H)。	プロトコール B カラム、 CHIRALPAK IE、 2*25cm、5um;移動相、Hex(0.2% FA)-及び MeOH:DCM=1:1-(50% MeOH:DCM=1:1を12分で保持);検出器、UV254nm、 RT(分):1.85

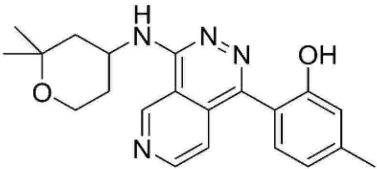
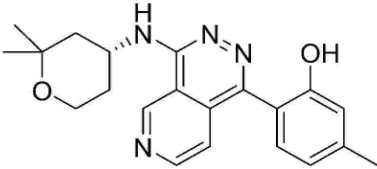
10

20

30

40

【表 5 - 4】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
14A	 2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.20		プロトコール B 化合物 14*、14A、及び 14B*は、ステップ 4 のアミン(i)試薬として 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、プロトコール B 及び実施例 2 及び 5 に従って合成した。
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.20	¹ H NMR(400MHz,D MSO- d ₆)δ9.82(s,1H),9.74(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.34(d,J=5.6Hz,1H),7.06—7.04(m,1H),6.88—6.85(m,1H),4.96—4.87(m,1H),4.28—4.19(m,1H),3.81—3.77(m,1H),2.36—2.26(m,4H),2.01—1.96(m,1H),1.36(s,3H),1.26(s,3H)。	プロトコール B カラム、CHIRALPAK IE、2×25cm、5μm;移動相、Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)-及び EtOH:DCM=1:1-(30% EtOH:DCM=1:1 を 23 分保持);検出器、UV254、RT(分):2.75

10

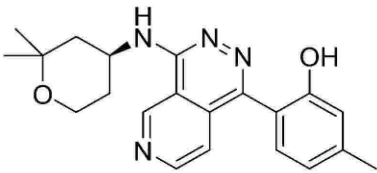
20

30

40

50

【表 5 - 5】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
14*	 (S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール	365.20	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ9.67(d,J=1.0Hz,1H),8.83(d,J=5.7Hz,1H),7.56(d,J=5.7Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),6.91–6.83(m,2H),4.76(d,J=11.9,1H),3.92(d,J=12.3Hz,2H),2.40(s,3H),2.16(d,J=22.5Hz,2H),1.73–1.56(m,2H),1.40(s,3H),1.31(s,3H)。	プロトコール B カラム、CHIRALPAK IE、2*25cm、5um;移動相、Hex(0.5% 2M NH ₃ -MeOH)-及び EtOH:DCM=1:1-(30% EtOH:DCM=1:1 を 23 分保持);検出器、UV254、RT(分):4.16
15A	 2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	419.10		プロトコール A 化合物 15*、15A、及び 15B*は、プロトコール A ならびに実施例 1、3、4、6、及び 7 に従って、3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンをステップ 1 のアミン(i)試薬として使用して合成した。

10

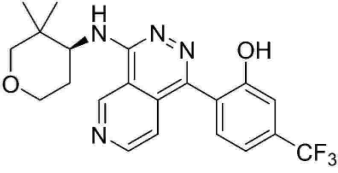
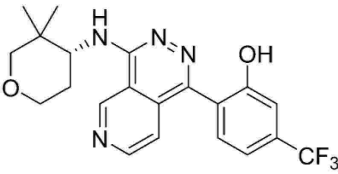
20

30

40

50

【表 5 - 6】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
15*	 (S)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	419.10	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.78(d,J=1.0Hz,1H),8.87(d,J=5.7Hz,1H),7.60(d,J=8.2Hz,1H),7.49—7.35(m,1H),7.34—7.29(m,1H),7.28(d,J=1.7Hz,1H),4.86—4.79(m,1H),4.09—4.01(m,1H),3.68—3.56(m,2H),3.38(d,J=11.4Hz,1H),2.09—1.96(m,1H),1.87—1.77(m,1H),1.23(s,3H),0.97(s,3H)。	プロトコール A カラム:CHIRAL ART アミロース-SA、2*25cm、5μm、移動相 A:ヘキサン(0.2%ギ酸(FA))、移動相 B:EtOH:DCM=1:1 ; 流速:20mL/分 ; 勾配:25%B~25%B(19 分で);波長:220/254nm;RT(分):2.27
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	419.10	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄)δ9.78(d,J=1.0Hz,1H),8.87(d,J=5.7Hz,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.49—7.37(m,1H),7.34—7.29(m,1H),7.28(d,J=1.7Hz,1H),4.82(d,J=4.4Hz,1H),4.08—3.96(m,1H),3.68—3.55(m,2H),3.38(d,J=11.4Hz,1H),2.09—1.98(m,1H),1.82—1.67(m,1H),1.23(s,3H),0.97(s,3H)。	プロトコール A カラム:CHIRAL ART アミロース-SA、2*25cm、5μm、移動相 A:Hex(0.2%FA))、移動相 B:EtOH:DCM=1:1 ; 流速:20mL/分 ; 勾配:25%B~25%B(19 分で);波長:220/254nm;RT(分):3.37

10

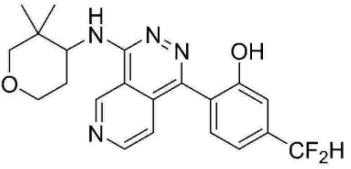
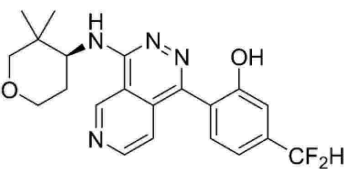
20

30

40

50

【表 5 - 7】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
17A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4- ((3,3-ジメチルテトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピ リド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)フェノール	401.15		プロトコール A 化合物 17*、17A、 及び 17B*は、プロ トコール A ならび に実施例 1、3、 4、6、及び 7 に従 って、3,3-ジメチル テトラヒドロ-2H- ピラン-4-アミンを ステップ 1 のアミ ン(i)試薬として使 用して合成した。
17*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2- (4-((3,3-ジメチルテトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ) ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)フェノール	401.15	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ10.04(d,J=0.9 Hz,1H),9.13(d,J=5. 5Hz,1H),7.67- 7.60(m 1H),7.56(d,J=7.8H z,1H),7.34- 7.19(m,2H),6.84(t, J=56.1Hz,1H),4.40 -4.33(m,1H),4.13 -4.06(m,1H),3.76 - 3.57(m,2H),3.39(d, J=11.6Hz,1H),2.38 -2.22(m,1H),1.86 - 1.80(m,1H),1.26(s, 3H),1.02(s,3H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース- SA、2*25cm、5um; 移動相、 Hex(0.1%TFA)-及 び EtOH:DCM=1:1(30 %EtOH:DCM=1:1 を 15 分保持)、 RT(分):2.25

10

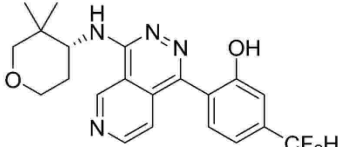
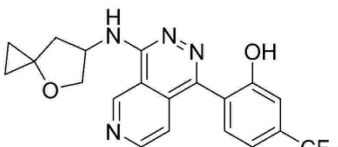
20

30

40

50

【表 5 - 8】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
17B*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	401.15	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ10.15— 9.94(m,1H),9.25— 8.99(m,1H),7.67(d, J=5.5Hz,1H),7.56(d,J=7.8Hz,1H),7.3 7— 7.21(m,2H),6.84(t, J=56.1Hz,1H),4.55 —4.39(m,1H),4.13 —4.01(m,1H),3.61 — 3.50(m,2H),3.39(d, J=11.6Hz,1H),2.27 —2.10(m,1H),2.06 — 1.78(m,1H),1.26(s, 2H),1.02(s,2H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース- SA、2*25cm、5um; 移動相、 Hex(0.1%TFA)-及 び EtOH:DCM=1:1(30 %EtOH:DCM=1:1 を 15 分保持)、 RT(分):2.97
19A	 2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	403.10		プロトコール A 化合物 19*、19A、 及び 19B*は、プロ トコール A ならび に実施例 1、3、 4、6、及び 7 に従 って、ステップ 1 のアミン(i)試薬と して 4-オキサスピ ロ[2.4]ヘプタン-6- アミンを使用して 合成した。

10

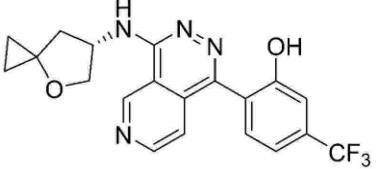
20

30

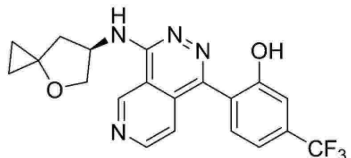
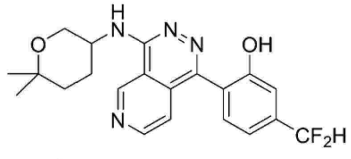
40

50

【表 5 - 9】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
19B*	 (S)-2-(4-((4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	403.10	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ9.77(d,J=1.0Hz ,1H),8.88(d,J=5.6H z,1H),7.60(d,J=7.9 Hz,1H),7.54— 7.50(m,1H),7.39— 7.32(m,1H),7.29(d, J=1.7Hz,1H),5.12 —5.09(m,1H),4.34 —4.31(m,1H),4.02 —3.97(m,1H),2.57 —2.51(m,1H),2.35 —2.33(m,1H),0.98 —0.93(m,1H),0.87 —0.84(m,1H),0.74 —0.71(m,1H),0.65 —0.58(m,1H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース- SA、2*25cm、5um; 移動相、Hex(0.5% 2M NH ₃ -MeOH)-及 び MeOH:DCM=1:1- (25% MeOH:DCM=1:1 を 11.5 分保持) ; 検出 器、UV254。 RT(分):1.64

【表 5 - 1 0】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
19*	 (R)-2-(4-((4-オキサスピロ [2.4]ヘプタン-6-イル)アミノ) ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)-5-(トリフルオロメチル) フェノール	403.10	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ9.77(d,J=1.0Hz ,1H),8.88(d,J=5.7H z,1H),7.60(d,J=7.9 Hz,1H),7.52- 7.49(m,1H),7.37- 7.32(m,1H),7.29(d, J=1.7Hz,1H),5.17 -5.07(m,1H),4.36 -4.32(m,1H),4.02 -3.98(m,1H),2.59 -2.53(m,1H),2.36 -2.31(m,1H),1.01 -0.92(m,1H),0.87 -0.84(m,1H),0.76 -0.71(m,1H),0.64 -0.56(m,1H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース- SA、2*25cm、5um; 移動相、Hex(0.5% 2M NH ₃ -MeOH)-及 び MeOH:DCM=1:1(25 % MeOH:DCM=1:1 を 11.5 分保持) ; 検 出器、UV254。 RT(分):1.25
20A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4- ((6,6-ジメチルテトラヒドロ- 2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピ リド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)フェノール	401.15		プロトコール A 化合物 20*、20A、 及び 20B*は、プロ トコール A ならび に実施例 1、3、 4、6、及び 7 に従 って、6,6-ジメチル テトラヒドロ-2H- ピラン-3-アミンを ステップ 1 のアミ ン(i)試薬として使 用して合成した。

10

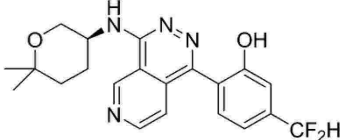
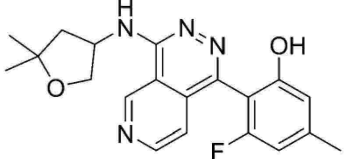
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
20*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	401.15	¹ H NMR(400MHz,メ タノール- d ₄)δ9.72(d,J=1.0H z,1H),8.86(d,J=5.6 Hz,1H),7.55- 7.48(m,2H),7.25- 7.17(m,2H),6.95- 6.67(m,1H),4.50(tt, J=9.2,4.5Hz,1H),4. 07(ddd,J=11.4,4.5, 1.6Hz,1H),3.72(dd, J=11.4,9.0Hz,1H), 2.19- 2.11(m,1H),2.11- 1.96(m,1H),1.82(dt ,J=13.6,4.6Hz,1H), 1.77- 1.66(m,1H),1.37(s, 3H),1.31(s,3H)。	プロトコール A カラ ム:CHIRALPAK IE- 3、4.6*50mm;3um; 移動相 A:Hex(0.2%DEA):(EtOH:DCM=1:1)=6 0:40 ; 流速:1mL/ 分 ; 勾配:0%B~ 0%B;注入容積:5ul mL)RT(分):2.87
21A	 2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェノール	369.10		プロトコール A 化合物 21*、21A、 及び 21B*は、プロ トコール A ならび に実施例 1、3、 4、6、及び 7 に従 って、5,5-ジメチル テトラヒドロフラ ン-3-アミンをステ ップ 1 のアミン(i) 試薬として使用し て合成した。

10

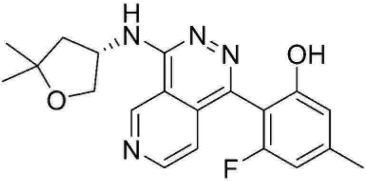
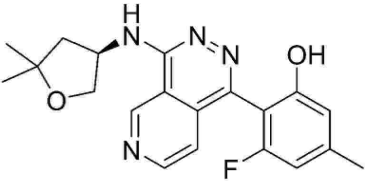
20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-ジメチルテトラ ヒドロフラン-3-イル)アミノ) ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)-3-フルオロ-5-メチルフェ ノール		¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ9.72(d,J=1.0H z,1H),8.86(d,J=5.6 Hz,1H),7.41(d,J=5. 7Hz,1H),6.69— 6.61(m,2H),5.08— 5.00(m,1H),4.41- 4.25(m,1H),3.93- 3.82(m,1H),2.49— 2.43(m,1H),2.40(s, 3H),2.08- 1.95(m,1H),1.45(s, 3H),1.35(s,3H)。	プロトコール A カラ ム:CHIRALPAK IG、4.6*50mm、 3μm；移動相 A:Hex(0.2%DEA)、 移動相 B:MeOH:DCM=1:1 ；流速:1mL/ 分;(35%の MeOH:DCM=1:1 を 4 分保持);波 長:220/254nm;RT(分):2.54
21*	 2-(4-(((R)-5,5-ジメチルテトラ ヒドロフラン-3-イル)アミノ) ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イ ル)-3-フルオロ-5-メチルフェ ノール	369.10	¹ H NMR(400MHz, メタノール- d ₄)δ9.72(s,1H),8.8 5(d,J=5.7Hz,1H),7. 46— 7.37(m,1H),6.68— 6.60(m,2H),5.08— 4.99(m,1H),4.41- 4.36(m,1H),3.93- 3.80(m,1H),2.50— 2.43(m,1H),2.39(s, 3H),2.10(d,J=6.9H z,1H),1.45(s,3H),1. 35(s,3H)。	プロトコール A カラ ム:CHIRALPAK IG、4.6*50mm、 3μm；移動相 A:Hex(0.2%DEA)、 移動相 B:MeOH:DCM=1:1 ；流速:1mL/ 分;(35%の MeOH:DCM=1:1 を 4 分保持);波 長:220/254nm;RT(分):1.70

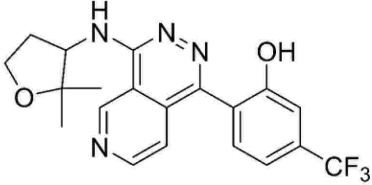
10

20

30

40

【表 5 - 1 4】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
22A	 2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	405.15		プロトコール A 化合物 22*、22A、及び 22B*は、プロトコール A ならびに実施例 1、3、4、6、及び 7 に従って、2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンをステップ 1 のアミン(i)試薬として使用して合成した。
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	405.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ10.43(s,1H),9.90(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.36—7.27(m,3H),4.94(d,J=7.8Hz,1H),3.97(s,1H),3.79(d,J=7.8Hz,1H),2.43(d,J=12.6,7.9,3.9Hz,1H),2.25—2.12(m,1H),1.37(s,3H),1.17(s,3H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース-SA、4.6*50mm、3um;移動相、Hex(0.2%DEA)-及び MeOH:DCM=1:1-(40%MeOH:DCM=1:1 を 4 分保持);検出器、UV254nm、RT(分):3.14

10

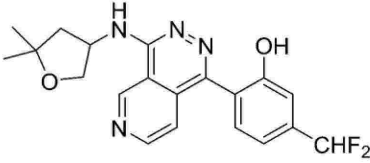
20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
22*	 (R)-2-(4-((2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール	405.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ10.43(s,1H),9.90(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.36—7.27(m,3H),4.94(d,J=7.8Hz,1H),3.97(d,J=8.4,4.6Hz,1H),3.79(s,1H),2.42(s,1H),2.25—2.12(m,1H),1.37(s,3H),1.17(s,3H)。	プロトコール A カラム、CHIRAL ART アミロース-SA、4.6*50mm、3um;移動相、Hex(0.2%DEA)-及び MeOH:DCM=1:1-(40%MeOH:DCM=1:1を4分保持);検出器、UV254nm、RT(分):0.98
23A	 5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	387.15		プロトコール A 化合物 23*、23A、及び 23B*は、プロトコール A ならびに実施例 1、3、4、6、及び 7 に従って、2,2-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンをステップ 1 のアミン(i)試薬として使用して合成した。

10

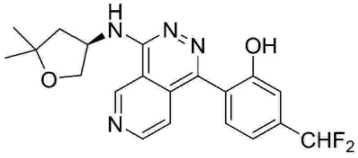
20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

表 C.				
化合物 番号	構造/名称	MS (ESI;m/ z;M+H)	¹ H NMR	プロトコール
23*	 (R)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	387.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ10.15(s,1H),9.82(s,1H),8.86(d,J=5.6Hz,1H),7.95(d,J=5.8Hz,1H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=5.6Hz,1H),7.24—6.90(m,3H),4.92(m,1H),4.29—4.20(m,1H),3.85—3.78(m,1H),2.39—2.30(m,1H),2.05—1.95(m,1H),1.36(s,3H),1.26(s,3H)。	プロトコール A カラ ム:CHIRALPAK IA-3、 4.6*50mm;3um;移動相、 Hex:(MeOH:DCM=1:1)=70:30(4分)、 RT(分):2.00
23B*	 (S)-5-(ジフルオロメチル)-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール	387.15	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ10.16(s,1H),9.82(s,1H),8.87(d,J=5.6Hz,1H),7.95(d,J=5.8Hz,1H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=5.6Hz,1H),7.23—7.05(m,3H),4.92(m,1H),4.29—4.20(m,1H),3.85—3.75(m,1H),2.37—2.29(m,1H),2.04—1.95(m,1H),1.36(s,3H),1.26(s,3H)。	プロトコール A カラ ム:CHIRALPAK IA-3、 4.6*50mm;3um;移動相、 Hex:(MeOH:DCM=1:1)=70:30(4分)、 RT(分):1.45

【0607】

実施例 9。2-(4-((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール(化合物 24*)及び2-(4-((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-3,5-ジメチルフェノール(化合物 24B*)

10

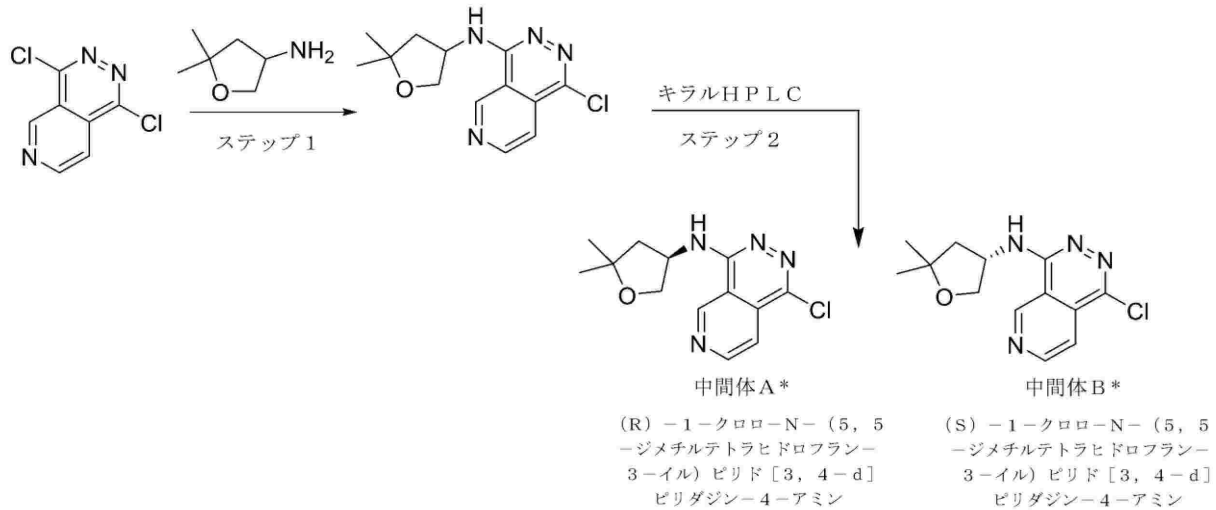
20

30

40

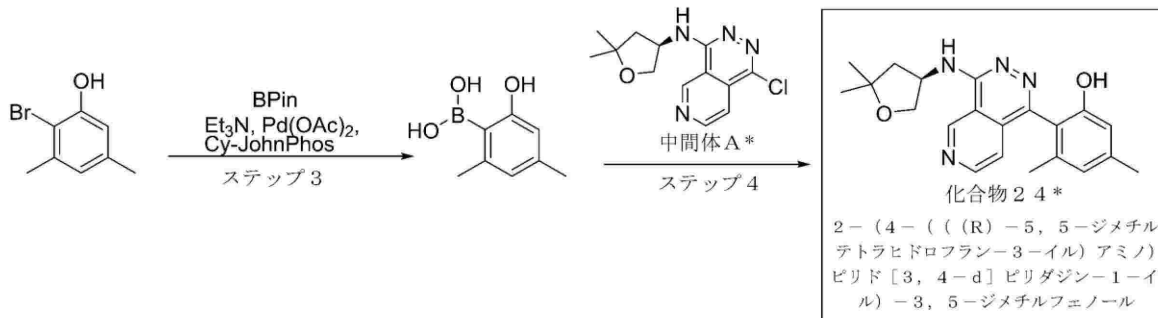
【化 5 5】

スキーム 9 A



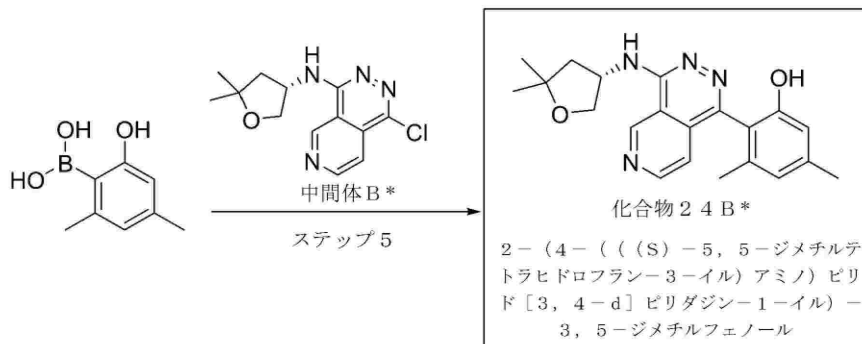
10

スキーム 9 B



20

スキーム 9 C



30

【0608】

実施例 9 は、プロトコル A に従う。

40

【0609】

ステップ 1: 20 mL の密閉チューブに、1,4-ジクロロピリド[3,4-d]ピリダジン (500 mg、2.50 mmol、1 当量)、5,5-ジメチルオキソラン-3-アミン (201.53 mg、1.75 mmol、0.7 当量)、 Na_2CO_3 (802.39 mg、7.50 mmol、3 当量)、及び DMF (5 mL) を加えた。その最終反応混合物にマイクロ波放射線を 130°C で 30 分間照射した。その反応を 1 回繰り返した。その反応を LCMS により監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキをメタノール (MeOH) で洗浄した。その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣を、以下の条件: カラム、C18 シリカゲル; 移動相、アセトニトリル (MeCN) 水溶液、25 分で 10%~80% 勾配; 検出器、UV 254 nm を用いてリバースフラッシュクロマトグ

50

ラフィーによって精製して粗生成物を得、これを次の条件（2 # S H I M A D Z U (H P L C - 0 1) ）：カラム、X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B Dカラム、3 0 * 1 5 0 m m 、5 μ m ；移動相、水（1 0 m m o l / L の N H ₄ H C O ₃ ）及びアセトニトリル（8 分で 2 3 % から 3 5 % まで）；検出器、U V 2 5 4 n m 、を用いた分取 H P L C によって精製して、1 - クロロ - N - （5 , 5 - ジメチルオキソラン - 3 - イル）ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 4 - アミンを、R 及び S 立体異性体の混合物として得た（1 . 2 g 、収率 2 8 % ）。L C M S : (E S , m / z) : R T = 0 . 6 2 分 , m / z = 2 7 9 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 0 】

ステップ 2 : ステップ 1 からの立体異性混合物を、以下の条件：カラム：C H I R A L P A K I G 、2 * 2 5 c m 、5 μ m ；移動相 A : ヘキサン（メタノール中 0 . 5 % 2 M の N H ₃ ）、移動相 B : イソプロパノール / ジクロロメタン（1 : 1 ）、流速：2 0 m L / 分；勾配：7 0 % B ~ 7 0 % B （1 4 . 5 分）；波長：2 5 4 / 2 2 0 n m ；R T 1 （分）（（R）- 1 - クロロ - N - （5 , 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル）ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 4 - アミン）：4 . 8 1 ；R T 2 （分）：1 1 . 3 3 （S）- 1 - クロロ - N - （5 , 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル）ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 4 - アミン；試料溶媒：メタノール / ジクロロメタン（1 : 1 ）、注射容積：1 m L 、を用いて C h i r a l - H P L C によって精製して、（R）- 1 - クロロ - N - （5 , 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル）ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 4 - アミン（中間体 A * ）（1 2 0 m g 、収率 3 9 % ；L C M S : (E S , m / z) : R T = 0 . 7 8 分、m / z = 2 7 9 . 1 [M + H] ⁺）及び（S）- 1 - クロロ - N - （5 , 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル）ピリド [3 , 4 - d] ピリダジン - 4 - アミン（中間体 B * ）（1 2 1 m g 、収率 3 9 % ；L C M S : (E S , m / z) : R T = 0 . 7 8 分、m / z = 2 7 9 . 1 [M + H] ⁺）を得た（立体化学は任意に割り当てられている）。

【 0 6 1 1 】

ステップ 3 : 2 0 m L バイアルに、2 - ブロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール（6 0 0 m g 、2 . 9 8 m m o l 、1 当量）及びジオキサン（6 m L ）、トリエチルアミン（9 0 5 . 9 2 m g 、8 . 9 5 m m o l 、3 当量）、及び 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン（1 9 0 9 . 5 5 m g 、1 4 . 9 2 m m o l 、5 当量）を加えた。その得られた混合物を室温で 3 0 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。上記の混合物に、酢酸パラジウム（II）（P d (O A c) ₂ ）（6 7 m g 、0 . 2 9 m m o l 、0 . 1 当量）、2 - （ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル（C y - J o h n P h o s ）（2 0 9 . 1 8 m g 、0 . 5 9 m m o l 、0 . 2 当量）を加えた。その得られた混合物を、窒素雰囲気下、8 0 ° C で 1 時間攪拌した。その反応経過を G C M S により監視した。その反応を水（1 0 m L ）でクエンチした。その得られた混合物を酢酸エチル（E t O A c ）（3 * 1 0 m L ）で抽出し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮して、2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルフェニルボロン酸（8 0 0 m g 、収率 8 1 % ）を得て、これをさらに精製することなく直接次のステップで使用した。

【 0 6 1 2 】

ステップ 4 。 8 m L バイアルに、2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメチルフェニルボロン酸（2 1 4 . 3 7 m g 、1 . 2 9 m m o l 、3 当量）及び中間体 A * （1 2 0 m g 、0 . 4 3 m m o l 、1 当量）、水（0 . 2 m L ）、N a ₂ C O ₃ （1 3 8 . 1 9 m g 、1 . 2 9 m m o l 、3 当量）、[1 , 1 ' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）（ジクロロメタン（P d (d p p f) C l ₂ C H ₂ C l ₂ ）との錯体（9 4 . 5 0 m g 、0 . 1 2 m m o l 、0 . 3 当量）、及びジオキサン（1 m L ）を加えた。その得られた混合物を窒素雰囲気下、8 0 ° C で 2 時間攪拌した。その反応経過を L C M S により監視した。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、以下の条件：カラム、C 1 8 シリカゲル；移動相、アセトニトリル水溶液、1 0 % ~ 5 0 % 勾配（1 0 分）；検出器、U V 2 5 4 n m 、を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによ

って精製して、粗生成物 (70 mg) を得て、これを次の条件：カラム：X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、30 * 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol / L の NH_4HCO_3)、移動相 B：アセトニトリル；流速：60 mL / 分；勾配：25 % B ~ 35 % B (10 分で)、35 % B；波長：254 nm；RT1 (分)：9.5 で分取 HPLC によって精製して、2- (4- ((R) -5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -3, 5-ジメチルフェノール (化合物 24*) (41.90 mg、27 % 収率) を得た。立体化学は任意に割り当てられた。LCMS：(ES, m/z)：RT₁ = 1.43 分, m/z = 365.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 6.65 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.87 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

10

[0613]

ステップ 5。8 mL バイアルに、2-ヒドロキシ-4, 6-ジメチルフェニルボロン酸 (214.37 mg、1.29 mmol、3 当量)、中間体 B* (120 mg、0.43 mmol、1 当量)、水 (0.2 mL)、Na₂CO₃ (138.19 mg、1.29 mmol、3 当量)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタン (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂) (94.50 mg、0.12 mmol、0.3 当量) との錯体)、及びジオキサン (1 mL) を加えた。その得られた混合物を窒素雰囲気下、80 °C で 2 時間攪拌した。その反応経過を LCMS により監視した。その得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、アセトニトリル水溶液、10 % ~ 50 % 勾配 (10 分で)；検出器、UV 254 nm、を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 (70 mg) を得て、これを次の条件：カラム：X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、30 * 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol / L の NH_4HCO_3)、移動相 B：アセトニトリル；流速：60 mL / 分；勾配：25 % B ~ 35 % B (10 分で)、35 % B；波長：254 nm；RT1 (分)：9.5 で分取 HPLC によって精製して、2- (4- ((S) -5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) -3, 5-ジメチルフェノール (化合物 24B*) (40.4 mg、26 % 収率) を得た。立体化学は任意に割り当てられた。LCMS：(ES, m/z)：RT₁ = 1.43 分, m/z = 365.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 6.65 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.87 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

20

30

40

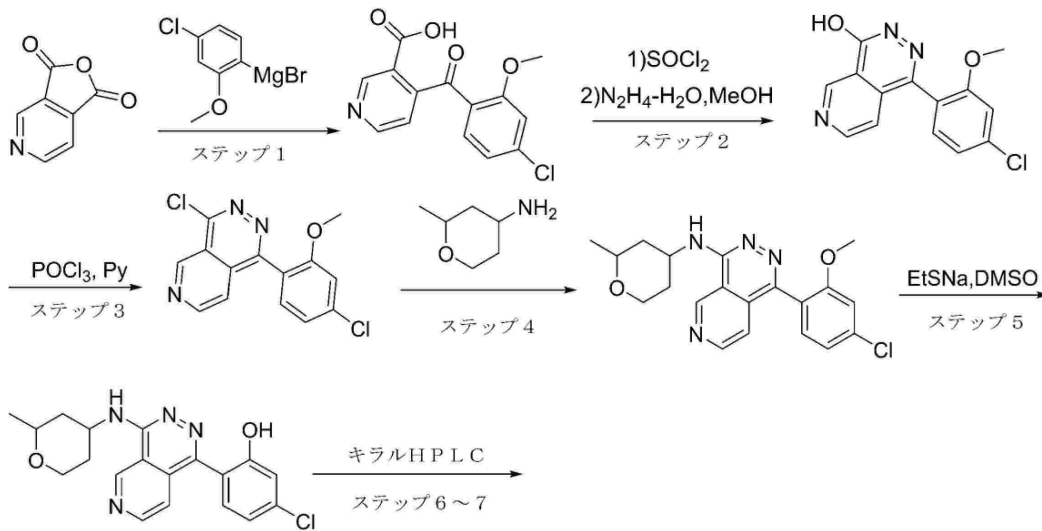
[0614]

実施例 10。5-クロロ-2- (4- ((2R, 4R) -2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 25A*)、5-クロロ-2- (4- ((2S, 4S) -2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 25B*)、5-クロロ-2- (4- ((2S, 4R) -2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル) フェノール (化合物 25C*)、及び 5-クロロ-2- (4- ((2R, 4S) -2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリド [3, 4

50

－d] ピリダジン－1－イル) フェノール (化合物 2 5 D *) の合成
【化 5 6】

スキーム 1 0 A



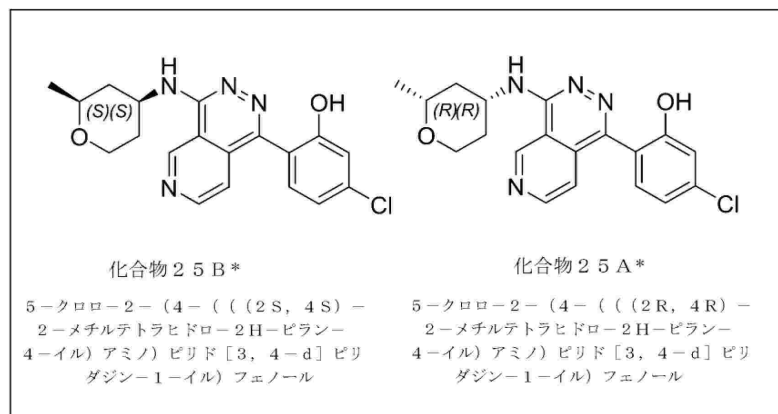
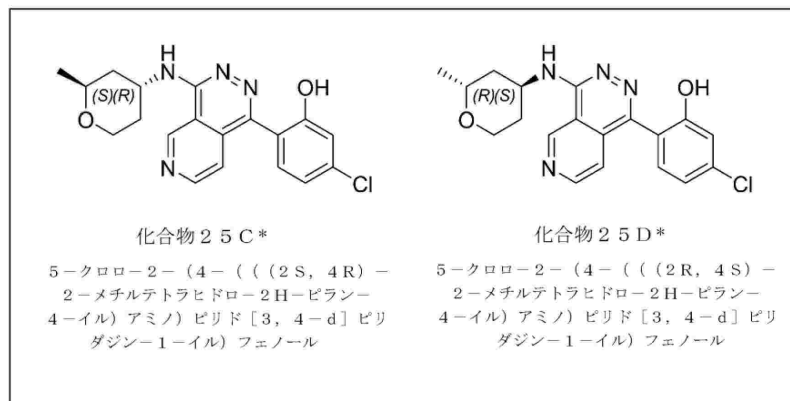
10

20

30

40

50



【0 6 1 5】

実施例 1 0 は、プロトコール B に従う。

【0 6 1 6】

ステップ 1 : 2 5 0 m L の 3 つ口丸底フラスコに、フロ [3 , 4 - c] ピリジン-1 , 3 -ジオン (3 g 、 2 0 . 1 2 m m o l 、 1 当量) 、テトラヒドロフラン (T H F) (3 0 m L) 、及びプロモ (4 -クロロ-2-メトキシフェニル) マグネシウム (0 . 5 m o l / L) (2 4 . 1 6 m L 、 1 2 . 0 7 m m o l 、 0 . 6 当量) を - 7 8 ° C で加えた。その得られた混合物を室温で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。その反応経過を L C M S に

より監視した。その反応を、0℃での氷水（300 mL）の添加によりクエンチした。その得られた混合物を真空下で濃縮した。沈殿した固体を濾過によって収集し、水（3 x 20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、4-（4-クロロ-2-メトキシベンゾイル）ピリジン-3-カルボン酸（2.5 g、収率43%）を得た。LCMS：（ES，m/z）：RT=0.633分，m/z=292.0 [M+1]⁺。

【0617】

ステップ2：250 mLの丸底フラスコに、4-（4-クロロ-2-メトキシベンゾイル）ピリジン-3-カルボン酸（2.5 g、8.56 mmol、1当量）及びSOCl₂（25 mL）を加えた。その得られた混合物を70℃で2時間撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン（DCM）（30 mL）に溶解させ、NH₂NH₂・H₂O（80%）（2.39 g、34.24 mmol、4当量）のメタノール（MeOH）（50 mL）中の溶液に0℃で加えた。その得られた混合物を80℃の油浴中で1時間撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その沈殿した固体を濾過により収集した。粗生成物（2 g、73%純度）を、次の条件：（2# SHIMADZU（HPLC-01））：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19 x 250 mm、10 μm、移動相、水（10 mmol/LのNH₄HCO₃）及びアセトニトリル（19分で41%を保持）；検出器、UV 254/220 nmによって精製して、1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-オール（1.2 g、収率49%）を得た。LCMS：（ES，m/z）：RT=0.678分，m/z=288.0 [M+1]⁺。

【0618】

ステップ3：250 mLの丸底フラスコに、1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-オール（1.2 g、4.16 mmol、1当量）及びPOCl₃（25 mL）、及びピリジン（2.5 mL）を添加した。その得られた混合物を110℃で2時間撹拌した。その反応経過をLCMSにより監視した。その得られた混合物を酢酸エチル（EtOAc）（20 mL）で希釈した。その得られた混合物を、EtOAc（1 L）と飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）（1 L）に0℃でゆっくりと注いだ。その水層をEtOAc（2 x 1 L）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮して、4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリダジン（800 mg、収率63%）を得た。LCMS：（ES，m/z）：RT=0.801分，m/z=306.0 [M+1]⁺。

【0619】

ステップ4。20 mL密閉チューブに、4-クロロ-1-（4-クロロ-2-メトキシフェニル）ピリド [3, 4-d] ピリダジン（200 mg、0.65 mmol、1当量）、2-メチルオキサノ-4-アミン（150.48 mg、1.30 mmol、2当量）、トリエチルアミン（198.32 mg、1.95 mmol、3当量）及びDMSO（6 mL）を室温に加えた。その得られた混合物を、空気雰囲気下、80℃で12時間撹拌した。その反応をLCMSにより監視した。5-クロロ-2- {4- [（2-メチルオキサノ-4-イル）アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル} フェノールのシス及びトランス立体異性体の混合物である粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップで直接使用した。LCMS：RT=0.85分，m/z=385 [M+H]⁺。

【0620】

ステップ5。ナトリウムエタンチオラート（EtSNa）（654.78 mg、7.80 mmol、15当量）をステップ4の反応溶液に直接加えた。その得られた混合物を、120℃で1時間、空気雰囲気下で撹拌した。その反応をLCMSにより監視した。その残渣を、以下の条件：カラム、C18シリカゲル、移動相；アセトニトリル水溶液、15%~18%勾配（15分で）；検出器、UV 254 nm及び220 nmを用いたリバースフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、5-クロロ-2- {4- [（2-メチ

ルオキサン-4-イル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル} フェノールのシス及びトランス異性体の混合物を得た (150 mg、収率 78%)。粗生成物 (150 mg) を、以下の条件：(カラム：X Select CSH Prep C18 OBD カラム、19×250 mm、5 μm；移動相 A：水 (0.05% トリフルオロ酢酸)、移動相 B：メタノール；流速：20 mL/分；勾配：40% B ~ 45% B (8 分で)；波長：254 nm；RT1 (分)：10) で分取 HPLC により精製して、5-クロロ-2-{4-[(2-メチルオキサン-4-イル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル} フェノールをシス及びトランス異性体の混合物として得た (120 mg、99% 純度)。LCMS：RT=0.62 分， $m/z=371$ [M+H]⁺。

【0621】

ステップ 6。5-クロロ-2-{4-[(2-メチルオキサン-4-イル) アミノ] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-1-イル} フェノールの異性体の混合物 (120 mg) を、以下の条件：(カラム：CHIRALPAK IG、2×25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン (0.2% ギ酸)、移動相 B：エタノール；流量：20 mL/分；勾配：20 分で 50% B ~ 50% B；波長：220/254 nm；RT1 (分)：8.115；(化合物 25A* と 25B* の混合物)；RT2 (分)：12.895 (化合物 25C*)；RT3 (分)：18.241 (化合物 25D*)；試料溶媒：メタノール/ジクロロメタン=1:1、注入容積：0.7 mL) を用いてキラル分取 HPLC によって精製して、化合物 25A* 及び 25B* (55 mg、98% 純度) の混合物を得、化合物 25C* (11.2 mg、99.8% の純度) 及び化合物 25D* (10.6 mg、99.9% の純度) を得た；立体化学は任意に割り当てられている。

【0622】

化合物 25C*：LCMS：RT=0.61 分， $m/z=371$ [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz，メタノール-d4) δ 9.80 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.11-3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.58 (ddd, J=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

【0623】

化合物 25D*：LCMS：RT=0.62 分， $m/z=371$ [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz，メタノール-d4) δ 9.80 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.11-3.86 (m, 3H), 2.18 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.76 (ddd, J=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

【0624】

ステップ 7：化合物 25A* 及び 25B* (55 mg) の混合物を、以下の条件 (カラム：CHIRALPAK IE、2×25 cm、5 μm 移動相 A：ヘキサン (0.2% ギ酸)、移動相 B：エタノール；流速：20 mL/分；勾配：35% B ~ 35% B (16.5 分で)；波長：254/220 nm；RT1 (分)：1.179 (化合物 25A*)；RT2 (分)：4.19 (化合物 25B*)；試料溶媒：メタノール；注入容積：0.6 mL) を用いてキラル分取 HPLC によって精製して、化合物 25A* (14.7 mg、98% 純度) 及び化合物 25B* (15.5 mg、99% 純度) を得た；立体化学は任意に割り当てられている。

【0625】

化合物 25A*：LCMS：RT=0.91 分， $m/z=371$ [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz，メタノール-d4) δ 9.69 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09–7.02 (m, 2H), 4.63–4.52 (m, 1H), 4.13–4.05 (m, 1H), 3.73–3.62 (m, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.18 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.72 (qd, J=12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.44 (q, J=11.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

【0626】

化合物25B*: LCMS: RT=0.91分, m/z=371 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.72 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.09–7.02 (m, 2H), 4.63–4.53 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 3.73–3.62 (m, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H), 1.72 (qd, J=12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.44 (q, J=11.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

10

【0627】

実施例11。3-クロロ-2-(4-((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物26*)及び3-クロロ-2-(4-((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-メチルフェノール(化合物26B*)の合成

20

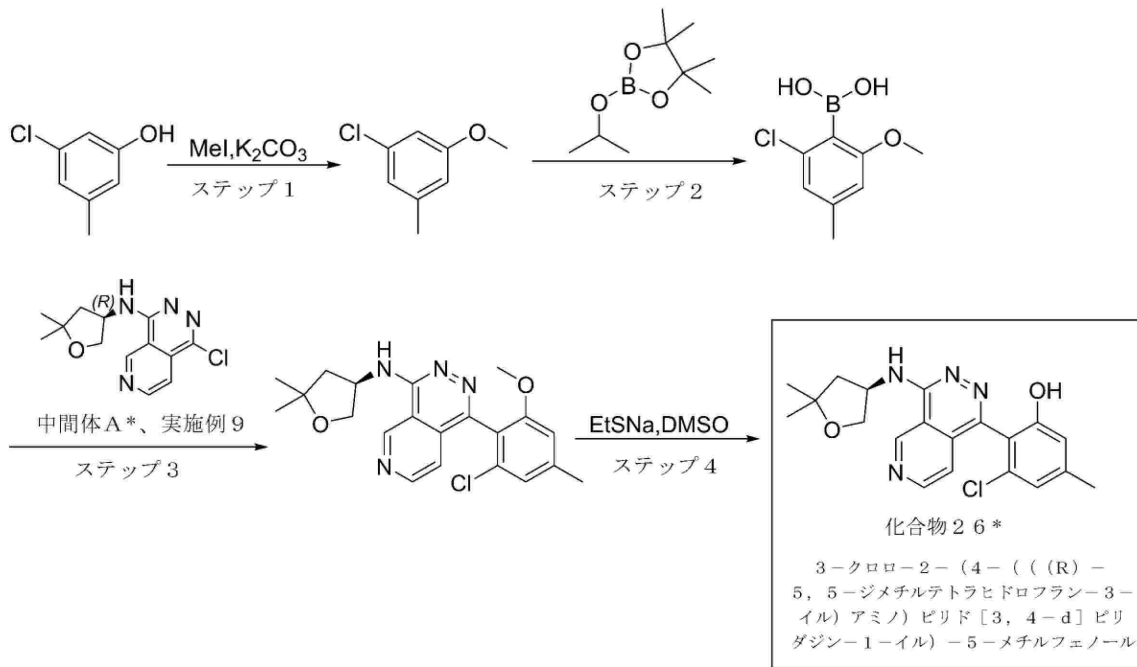
30

40

50

【化 5 7】

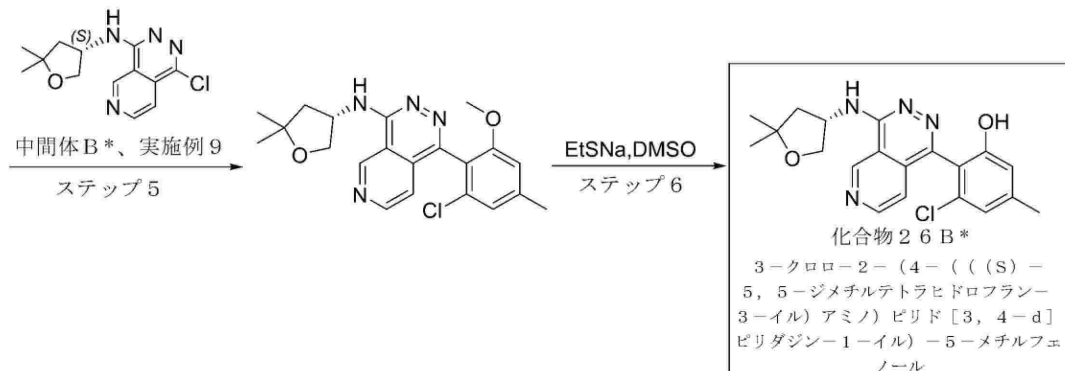
スキーム 1 1 A



10

20

スキーム 1 1 B



30

【0 6 2 8】

実施例 1 1 は、プロトコール A に従う。

【0 6 2 9】

ステップ 1。40 mL バイアルに、クロロ-M-クレゾール (3 g、21.04 mmol、1 当量)、アセトニトリル (20 mL)、 K_2CO_3 (8.72 g、63.12 mmol、3 当量) 及びヨウ化メチル (MeI) (8.96 g、63.12 mmol、3 当量) を室温で加えた。その得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。その反応を LCMS により監視した。その反応を水 (20 mL) を用いて室温でクエンチした。その得られた混合物を酢酸エチル (EtOAc) (3 × 50 mL) で抽出した。その合わせた有機層を塩水で洗浄し (1 × 20 mL)、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (18 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-クロロ-3-メトキシ-5-メチルベンゼン (3.1 g、収率 94%) を得た。LCMS : RT = 1.04 分, m/z = 157.0 [M+H]⁺。

40

【0 6 3 0】

ステップ 2。100 mL の三丸底フラスコ内で、1-クロロ-3-メトキシ-5-メチルベンゼン (3 g、19.16 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (THF) (5

50

mL)中の溶液に、*t*-ブチルリチウム溶液(1.6Mのヘキサン溶液、20mL、1.7当量)を、 -78°C で N_2 雰囲気下で滴下した。その反応混合物を、 -78°C で1時間攪拌した。次いで、ホウ酸トリイソプロピル(5.40g、28.73mmol、1.50当量)のTHF溶液(10mL)中の溶液を滴下し、その混合物を -20°C でさらに2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その反応を飽和 NH_4Cl 水溶液(10mL)でクエンチし、次いでその混合物を酢酸エチル(EtOAc)(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル3:1)により精製して、2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニルボロン酸(780mg、収率20%)を得た。LCMS:RT=0.78分, $m/z=201.0$ [M+H]⁺。

10

【0631】

ステップ3。8mLバイアルに、2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニルボロン酸(287.60mg、1.40mmol、4当量)、ジオキサン(1.5mL)、 H_2O (0.3mL)、実施例9由来の中間体A*(100mg、0.36mmol、1当量)、 Na_2CO_3 (114.06mg、1.08mmol、3当量)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$)との錯体(79.2mg、0.11mmol、0.3当量)を室温で添加した。その得られた混合物を N_2 雰囲気下、 80°C で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その反応を水(5mL)を用いて室温でクエンチした。その得られた混合物を酢酸エチル(EtOAc)(3×10mL)で抽出した。その合わせた有機層を塩水(1×10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣を、以下の条件:カラム、C18シリカゲル;移動相、アセトニトリル水溶液、20分で10%~50%勾配;検出器、UV254nmを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-N-[(3R)-5,5-ジメチルオキソラン-3-イル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン(80mg、収率56%)を得た。LCMS:RT=1.01分, $m/z=399.0$ [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83(s, 1H), 8.84(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.01(m, 3H), 5.00-4.87(m, 1H), 4.30-4.17(m, 1H), 3.87-3.70(m, 1H), 3.64(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.39-2.26(m, 1H), 2.06-1.91(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.26(s, 3H)。立体化学は任意に割り当てられた。

20

30

【0632】

ステップ4。8mLバイアルに、1-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-N-[(3R)-5,5-ジメチルオキソラン-3-イル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-アミン(80mg、0.20mmol、1当量)、DMSO(1mL)及び(エチルスルファニル)ナトリウム(168.69mg、2.01mmol、10当量)を室温に加えた。その得られた混合物を、 120°C で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その残渣を、以下の条件:カラム、C18シリカゲル、移動相、アセトニトリル水溶液、10%~40%勾配(10分で);検出器、UV254/220nmを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物(70mg、90%純度)を得、これを以下の条件(カラム:Xselect CSH F-Phenyl OBDカラム、 $19\times 250\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$;移動相A:水(0.05%トリフルオロ酢酸)、移動相B:アセトニトリル;流速: $20\text{mL}/\text{分}$;勾配:20%B~25%B(8分で);波長:254nm;RT1(分):8分;を用いた分取HPLCにより精製して、化合物26A*を得た(25mg、25%の収率)。LCMS:RT₁=1.08分, $m/z=385.0$ [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15(s, 1H), 10.02(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.2

40

50

9 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26–4.17 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.38 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。

【0633】

ステップ5。8 mLバイアルに、実施例9由来の中間体B* (80.0 mg、0.29 mmol、1当量)、ジオキサソ (0.5 mL)、H₂O (0.1 mL)、2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニルボロン酸 (173 mg、9.86 mmol、3当量)、Na₂CO₃ (91.3 mg、0.86 mmol、3当量) 及び1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(Pd(dppf)₂Cl₂CH₂Cl₂) (63 mg、0.09 mmol、0.3当量)を、室温で添加した。その得られた混合物を窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その反応を水(5 mL)を用いて室温でクエンチした。その得られた混合物を酢酸エチル(EtOAc) (3×20 mL)で抽出した。その合わせた有機層を塩水(15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、C18シリカゲル、移動相、アセトニトリル水溶液、15%～40%勾配(20分)；検出器、UV220/254 nm。これにより、1-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-N-[(3S)-5, 5-ジメチルオキサラン-3-イル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン(40.4 mg、収率26%)が得られた。LCMS, ESI: RT=0.73分, m/z=399.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14–7.03 (m, 3H), 4.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32–4.13 (m, 1H), 3.87–3.72 (m, 1H), 3.64 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39–2.21 (m, 1H), 2.08–1.86 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。立体化学は任意に割り当てられた。

【0634】

ステップ6。8 mLバイアルに、1-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-N-[(3R)-5, 5-ジメチルオキサラン-3-イル]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン(80 mg、0.20 mmol、1当量)、ジメチルホルムアミド(DMF) (1 mL) 及び(エチルスルファニル)ナトリウム(168.69 mg、2.01 mmol、10当量)を室温に加えた。その得られた混合物を120℃で2時間攪拌した。その反応をLCMSにより監視した。その得られた混合物を濾過し、その濾過ケーキをDMF (4 mL)で洗浄した。濾過後、その濾過液を減圧下で濃縮した。その濾過液を以下の条件：(2# SHIMADZU (HPLC-01))：カラム、XBridge Prep Phenyl OBD Column、19×250 mm、5 μm；移動相、水(10 mmol/LのNH₄HCO₃) 及びアセトニトリル(10分で30%から最大40%まで)；検出器、UV220/254 nmを用いて分取HPLCによって精製して、化合物26B* (20 mg、20%収率)を得た。LCMS, ESI: RT=0.85分, m/z=385.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.97 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 1H), 4.06–3.91 (m, 1H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.46 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H)。

【0635】

実施例12。本開示の化合物の生物活性

本開示の化合物の生物活性を、本明細書に記載のアッセイを利用して決定した。

【0636】

ヒト全血-NLRP3

ヘパリンリチウム被覆チューブを使用して、ボランティアから血液を採取した。血液試料を、1ウェル当たり90 μ lを使用して96ウェルプレートに分配した。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂の加湿インキュベーター内で5 μ lのLPS(O26:B6、Sigma L-2654)を最終濃度1 μ g/mlで4.5時間加えることによってプライミングを行った。NLRP3活性化の30分前に、5 μ lの20 $\times$ 化合物溶液またはビヒクル(2%DM SO)を各ウェルに加え、プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂を含む加湿インキュベーター内でシェーカー(450rpm)上でインキュベートした。次いで、31倍のATP溶液を1ウェル当たり3.3 μ l加えることにより活性化を行った。30分間の刺激の終了時に、プレートを遠心分離し(800g、10分、室温)、各ウェル由来の血漿を-80 $^{\circ}$ Cで凍結させた。上清中のIL-1 β レベルを、メソスケール発見アッセイ(MSD K151TUK)を製造業者の指示に従って使用して分析した。書面によるインフォームドコンセントを取得した後、健康なボランティアからヒト全血を採取した。

10

【0637】

脳レベル(kp及びkpu, u)-NLRP3

*in vivo*での総脳対血漿比を、化合物の経口投与後のCD1マウスで評価した。血液を24時間までのいくつかの時点で採取し、抗凝固剤としてEDTA-K2を含むプラスチック製微小遠心チューブに移した。血液試料を4 $^{\circ}$ Cで5分間、4000gで遠心分離して血漿を得、次いで分析前に-75 $\pm$ 15 $^{\circ}$ Cで直ちに凍結し、保存した。動物は、約1分でCO₂ガスの濃度を上昇させることで最終的に麻酔した。選択した時点で、脳全体を頭蓋骨から取り出し、冷PBSですすいで血液を除去し、清潔なガーゼで乾燥させ、次に液体窒素で凍結させ、分析前に-75 $\pm$ 15 $^{\circ}$ Cで維持した。分析時に、脳サンプルを、組織重量(g)対PBS容積(mL)の比1:3でPBSを用いてホモジナイズした。血漿及び脳の薬物レベルを、HALO 160A ES-C18、2.7 μ m 2.1 $\times$ 50mmカラムで分離した後、AB Sciex triple Quad 5500+装置でLC/MS/MSによって定量した。定量は、ブランク血漿またはブランク脳ホモジネートで作成した検量線を使用して実施した。AUC_{inf}及びAUC_{last}を含む、濃度対時間データからの薬物動態解析には、ソフトウェアWinNonlin(Phoenix(商標))を使用した。Kp比(総脳中濃度対総血漿中濃度)は、(AUC_{tot, br})/(AUC_{tot, pl})として算出した。

20

30

【0638】

未結合の脳の曝露量をKp_{uu}として評価した。これは遊離脳/遊離血漿中濃度比(C_{u, br}/C_{u, pl})である。C_{u, br}/C_{u, pl}比は、*in vitro*で決定されたF_{u, br}及びF_{u, pl}を使用して、*in vivo*の総脳対血漿比(C_{tot, br}/C_{tot, pl})から得た。

【0639】

血漿タンパク質結合及び脳ホモジネートタンパク質結合を、HTD透析プレートでの平衡透析によって測定した。透析膜を超純水中に60分間浸漬してストリップを分離させ、次に20%エタノール中に20分間浸漬し、最後に透析緩衝液中に20分間浸漬させた。透析装置は、製造業者の指示に従って組み立てた。各細胞に、1mMの化合物をスパイクした150 μ Lの血漿または脳ホモジネートを与え、等量の透析緩衝液(PBS)に対して透析した。透析プレートを密封し、37 $^{\circ}$ Cの5%CO₂、100rpmのインキュベーター内で6時間インキュベートした。インキュベーションの終わりに、化合物濃度を、X Select Hss T3 2.5 μ (2.1 $\times$ 30mm)カラムで分離した後、AB IncのTriple Quad(商標)5500でLC-MS/MSによって両方のチャンバー中で測定した。遊離画分(F_u)は(ピーク面積比緩衝液チャンバ/ピーク面積比プラズマチャンバ)として算出した。

40

【0640】

Kp_{uu}は、(AUC_{tot, br} $\times$ F_{u, br})/(AUC_{tot, pl} $\times$ F_{u, pl}

50

)として算出した。

【0641】

活性データ

表Dは、各化合物に、ヒト全血(hWB)NLRP3アッセイ：AまたはBの力価に対するコードを割り当てる。このコードによれば、Aは、 IC_{50} 値 $\leq 1.0 \mu M$ を表し；Bは、 IC_{50} 値 $> 1.0 \mu M$ を表す。対応する生の活性データも含まれる。

【0642】

下記の表はまた、 k_p 及び k_{pu} 、 u 値：AまたはBのコードを各化合物に割り当てている。このコードによれば、Aは0.3超の値を表し、Bは0.3未満の値を表す。 k_p 値は、20mpkPOで投薬したマウスにおいて24時間にわたる全脳薬物レベル(AUC)を測定し、血漿AUCで割ることによって算出した。次いで、 k_{pu} 、 u を、マウス血漿タンパク質結合及びマウス脳ホモジネート結合でこの k_p 値を補正して算出した。 k_{pu} 、 u 値 > 0.3 は脳透過性であり、 k_{pu} 、 u 値0.3以下は脳透過性ではない。N.D.=決定されない。対応する生の k_p 及び k_{pu} 、 u データも含まれる。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 D.活性データ						
化合物番号	hWB IC ₅₀	hWB IC ₅₀	kp	kp	kpu,u	kpu,u
1*	A	1.0	A	0.90	A	0.31
1B*	B	1.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	A	0.16	B	0.24	A	2.2
3*	A	0.19	A	0.58	A	2.2
3B*	B	11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4*	A	0.66	A	0.81	A	0.89
4B*	B	1.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	A	0.22	A	0.44	A	0.94
5B	A	0.21	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6*	A	0.43	A	0.66	A	2.3
6B*	B	1.26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9*	A	0.26	A	0.40	A	0.63
9B*	A	0.061	B	0.24	A	0.52
10*	B	1.4	A	0.35	A	0.51
10B*	B	7.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11*	B	1.4	A	0.96	A	1.3
11B*	B	10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12*	A	0.82	A	0.33	A	1.3
12B*	B	3.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13*	A	0.22	A	0.60	A	0.77
13B*	B	9.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
14*	A	0.51	A	0. 64	A	0.33
14B*	B	3.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15*	B	1.2	A	0.83	A	2.2
15B*	B	18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
16*	B	1.8	A	0.48	A	0.59
16B*	B	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17*	A	0.33	A	0.69	A	1.9
17B*	B	2.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18A*	B	1.1	A	0.73	A	0.30
18*	A	0.89	A	0.68	A	0.47
18C*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18D*	B	6.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
19*	B	1.4	A	1.4	A	0.81

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

表 D.活性データ						
化合物番号	hWB IC ₅₀	hWB IC ₅₀	kp	kp	kpu,u	kpu,u
19B*	B	1.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
20*	A	0.89	A	0.61	A	0.46
20B*	B	3.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
21*	A	0.46	A	0.30	A	0.76
21B*	B	2.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22*	A	0.96	A	1.1	A	0.34
22B*	B	5.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
23*	A	0.12	B	0.24	A	0.33
23B*	N.D.	N.D.	B	0.28	B	0.09
24*	A	0.33	B	0.05	N.D.	N.D.
24B*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25A*	A	0.58	A	1.1	B	0.1
25B*	A	0.85	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25C*	B	1.4	A	0.65	B	0.099
25D*	B	1.2	A	1.0	B	0.20
26*	A	0.90	B	0.10	B	0.17
26B*	B	1.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7* 比較例 実施例 1	A	0.80	B	0.13	B	0.15
8 比較例 実施例 2	A	0.20	B	0.18	B	0.11

【0643】

比較実施例

本開示に記載される化合物は、NLRP3タンパク質媒介性の疾患及び／または障害の処置に有用であり、同じNLRP3タンパク質の阻害剤として米国特許出願第17／528,928号で先に開示した化合物に構造的に関連している。しかしながら、これらの活性医薬成分の脳内レベルは予想外であり、したがって、米国特許出願第17／528,928号では企図されていない。したがって、本化合物1*、2*、3*、4*、5、及び6の脳血液関門を透過する予期せぬ能力は、新規発明を構成する。

【0644】

さらに、上記の表Dに示すように、米国出願第17／528,928号に記載のNLRP3タンパク質の阻害剤がこの予測しない活性を示すことは明らかではない。選択された本開示のNLRP3阻害剤は、表Dに示すように、血中でNLRP3阻害活性が類似しているUSSN17／528,928出願の化合物との直接比較において、より強力な脳透過性特性を示すことが分かった。上記の表においてより明確に例示すると、本開示の化合物1*、2、3*、4*、5、及び6は、化合物7*と比較して、予想外の「A」脳レベルを示す（比較例1、USSN17／528,928の化合物89）及び化合物8（比較実施例2、USSN17／528,928の化合物96）のうちの各々は、「B」脳レベルを示し、脳透過性ではなく、それにより、本出願の化合物は、NLRP3媒介性C

N S 疾患の処置にはさらに有用になる。

【 0 6 4 5 】

また、式 (I) の化合物の溶解性は、0 . 3 超の K p u , u を維持しながら、クロロ基などの R ³ のハロゲン部分を C ₁ - C ₆ アルキルまたは C ₁ - C ₆ アルコキシ基で置き換える (式中、アルキルまたは a l k - が独立して、0、1、2、または3個のハロゲン原子で置換されている) ことにより改善され得ることもさらに発見されている。例えば、下記の表 E を参照されたい。例えば、クロロ R ³ 部分を有する比較の実施例 3 (U S S N 1 7 / 5 2 8 , 9 2 8 の化合物 1 0 5) のリン酸緩衝溶液 (P B S 、 p H 7 . 4) 中の溶解度を、化合物 9 * 、9 B * 、及び 5 と比較する : 化合物 9 * 及び化合物 9 B * の両方で、クロロ R ³ 部分から - O C H F ₂ R ³ 部分に移動する溶解度の 7 倍の増大をもたらす ; 化合物 5 は、クロロ R ³ 部分から - C H ₃ R ³ 部分へ移動する溶解度の 2 7 倍の増大をもたらす ; これらの各々は、良好な脳透過性を維持する。化合物 2 1 * (メターフルオロ部分) 、化合物 2 6 * (メタークロロ部分) 、及び化合物 2 4 * (メター C H ₃ 基) などでの、化合物 5 の R ³ 部分へのメタ的な非水素基の組み込みは、溶解度のさらなる増大をもたらす ; 比較実施例 3 と比較して、化合物 2 1 * (3 7 倍の増大) 、化合物 2 6 * (4 2 倍の増大) 、及び化合物 2 4 * (4 3 倍の増大) である。脳透過性ではないが、溶解性などの特性が改善された化合物は、全身性 (非 C N S) N L P R 3 媒介性疾患の処置に有用な場合がある。

10

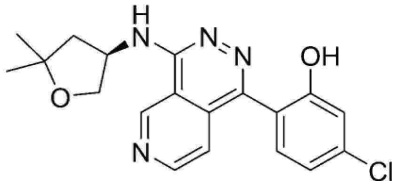
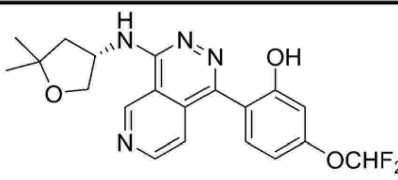
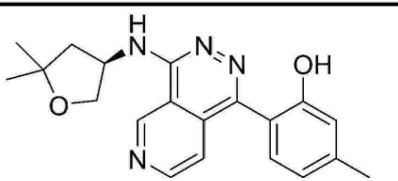
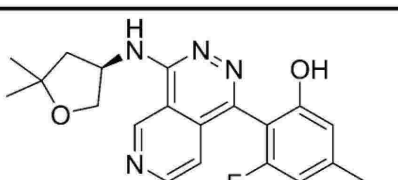
20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 E.			
化合物	kp	kpu, u	溶解度(PBS、pH7.4) uM
 (R)-5-クロロ-2-(4-((5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール 比較実施例 3 (USSN17/528,928 の化合物 105)	A(0.4)	A(0.43)	PBS(pH7.4):6.7uM
 化合物 9B*	B(0.24)	A(0.52)	PBS(pH7.4):45uM (7 倍増大)
 化合物 9*	A(0.40)	A(0.63)	PBS(pH7.4):45uM (7 倍増大)
 化合物 5	A(0.44)	A(0.94)	PBS(pH7.4):180uM (27 倍増大)
 化合物 21*	B(0.30)	A(0.76)	PBS(pH7.4):250uM (37 倍増大)

10

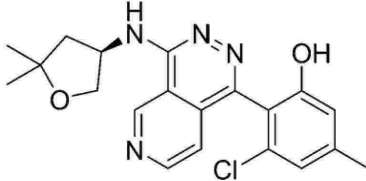
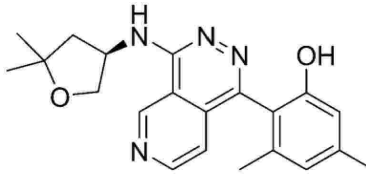
20

30

40

50

【表 7 - 2】

表 E.			
化合物	kp	kpu, u	溶解度(PBS、pH7.4) uM
 化合物 26*	B(0.10)	B(0.17)	PBS(pH7.4):280uM (42 倍増大)
 化合物 24*	B(0.05)	N.D.	PBS(pH7.4):290uM (43 倍増大)

10

【 0 6 4 6 】

均等物

20

本開示の 1 つ以上の実施形態の詳細を上記の添付の詳細な説明に示す。本明細書に記載の方法及び材料と同様もしくは同等の任意の方法及び材料を本開示の実践または試験において使用することもできるが、所望の方法及び材料を本明細書に記載する。本明細書に開示される他の特長、目的、及び利点は、この詳細な説明から、及び特許請求の範囲から明らかになる。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈が別途明確に指示しない限り、単数形は複数形の指示対象を含む。他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許及び出版物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 6 4 7 】

30

前述の説明は、例示の目的のためにのみ提示されており、開示された正確な形式に本開示を限定することを意図するものではないが、本明細書に添付される特許請求の範囲によって限定されることを意図する。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/5025 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/361898 A1 (FARADY CHRISTOPHER [CH] ET AL) 19 November 2020 (2020-11-19) example 077	1-42
E	US 11 618 751 B1 (DORICH STÉPHANE [CA]) 4 April 2023 (2023-04-04) table 1	1-42
X,P	WO 2023/028534 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]) 2 March 2023 (2023-03-02) page 433; claim 5; compounds I-262	1-42
X,P	WO 2022/216971 A1 (VENTUS THERAPEUTICS U S INC [US]; DORICH STÉPHANE [CA] ET AL.) 13 October 2022 (2022-10-13) paragraph [0216] - paragraph [0217]; claim 1; compounds 1-105	1-42
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2023		Date of mailing of the international search report 03/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Grassi, Damian

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/064967

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020361898 A1	19-11-2020	AR 119731 A1	05-01-2022
		AU 2020277738 A1	18-11-2021
		BR 112021022796 A2	12-04-2022
		CA 3138226 A1	26-11-2020
		CL 2021003012 A1	09-09-2022
		CN 113784957 A	10-12-2021
		CO 2021015030 A2	30-11-2021
		CR 20210552 A	26-11-2021
		CU 20210094 A7	06-06-2022
		DO P2021000228 A	15-12-2021
		EC SP21080740 A	30-12-2021
		EP 3969441 A1	23-03-2022
		IL 287042 A	01-12-2021
		JP 2022532354 A	14-07-2022
		KR 20220008887 A	21-01-2022
		PE 20220133 A1	27-01-2022
		SG 11202111029P A	30-12-2021
		TW 202110809 A	16-03-2021
		US 2020361898 A1	19-11-2020
		US 2020361899 A1	19-11-2020
		US 2022251067 A1	11-08-2022
		WO 2020234715 A1	26-11-2020

US 11618751 B1	04-04-2023	NONE	

WO 2023028534 A1	02-03-2023	NONE	

WO 2022216971 A1	13-10-2022	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/5025(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 K 31/5025	
	A 6 1 K 31/5377	

(32)優先日 令和5年2月7日(2023.2.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R
U,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,S
Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
・ 1 2 4

(72)発明者 アマンディーヌ・シェフソン

カナダ・ケベック・H 4 E・2 W 8・モントリオール・リュ・ジョギュ・8 6 8

(72)発明者 ステファン・シブラ

カナダ・ケベック・H 2 J・0 A 2・モントリオール・リュ・ポリーヌ・ジュリアン・1 2 6 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA16
ZA18 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZC21 ZC41