

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-501247
(P2024-501247A)

(43)公表日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(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 0 7 E	4 C 0 6 5
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/437		
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全62頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-537962(P2023-537962)			(71)出願人	500034653
(86)(22)出願日	令和3年12月22日(2021.12.22)				ジェンザイム・コーポレーション
(85)翻訳文提出日	令和5年8月10日(2023.8.10)				アメリカ合衆国02141マサチューセ
(86)国際出願番号	PCT/US2021/064800				ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト
(87)国際公開番号	WO2022/140511				リート450
(87)国際公開日	令和4年6月30日(2022.6.30)			(74)代理人	100127926
(31)優先権主張番号	63/130,010				弁理士 結田 純次
(32)優先日	令和2年12月23日(2020.12.23)			(74)代理人	100140132
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 竹林 則幸
(31)優先権主張番号	63/245,288			(74)代理人	100216105
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)				弁理士 守安 智
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(72)発明者	カトリーヌ・アラベール
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				アメリカ合衆国マサチューセッツ州02
	最終頁に続く				141. ケンブリッジ・ウォーター・ス
					トリート450. サノフィ. パテント・
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン誘導体およびその塩

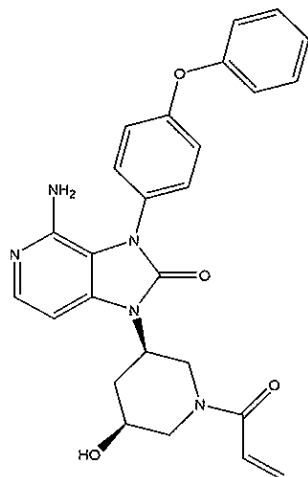
(57)【要約】
本開示は、アゴニストおよびアンタゴニストとして使用するための、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの変種または誘導体、およびその塩に関する。本開示は、さらに、組成物、製造方法、および処置方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a :

【化 1】



式 I a

10

20

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

化合物またはその塩は約 90 % の純度である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

化合物またはその塩は約 95 % の純度である、請求項 2 に記載の化合物。

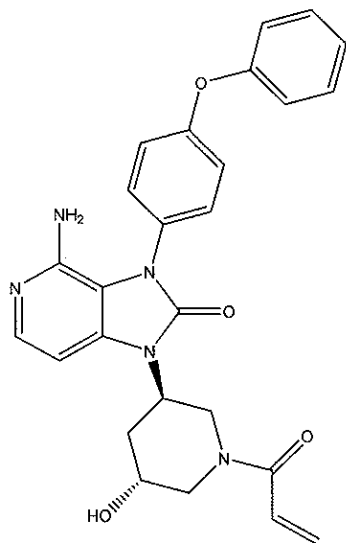
【請求項 4】

化合物またはその塩は約 98 % の純度である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 I b :

【化 2】



式 I b

30

40

の化合物またはその塩であって、約 90 % の純度である、化合物またはその塩。

【請求項 6】

化合物またはその塩は約 95 % の純度である、請求項 5 に記載の化合物。

50

【請求項 7】

化合物またはその塩は約 98 % の純度である、請求項 6 に記載の化合物。

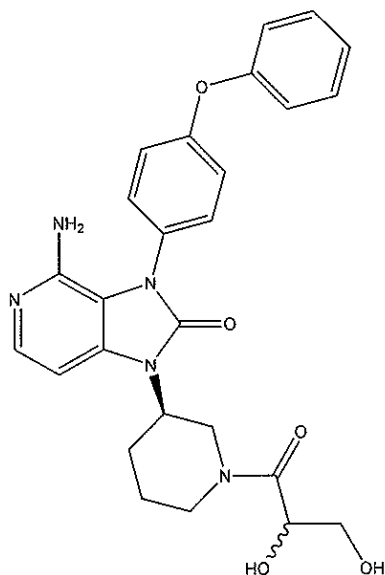
【請求項 8】

化合物またはその塩は約 99 % の純度である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I I

【化 3】



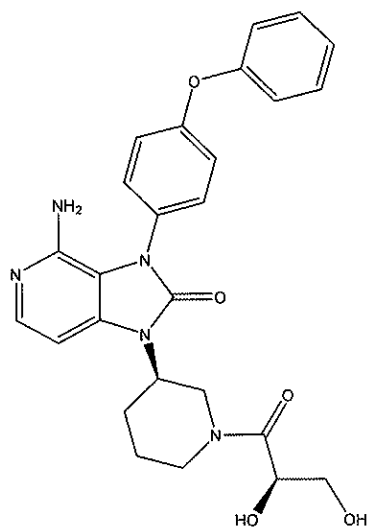
式 I I

の化合物またはその塩であって、約 99.6 % の純度である、化合物またはその塩。

【請求項 10】

化合物は、

【化 4】



式 I I a

またはその塩であり、化合物またはその塩は、約 90 % の純度である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I I a の化合物またはその塩は約 95 % の純度である、請求項 10 に記載の化合物。

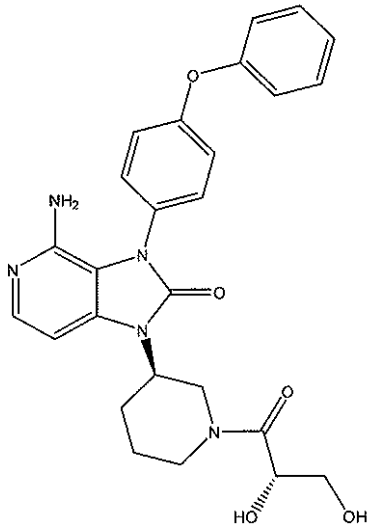
【請求項 1 2】

式 I I a の化合物またはその塩は約 9 8 % の純度である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物は、

【化 5】



式 I I b

またはその塩であり、化合物またはその塩は約 9 0 % の純度である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 I I b の化合物またはその塩は約 9 5 % の純度である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 I I b の化合物またはその塩は約 9 8 % の純度である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

薬学的に許容される賦形剤と、

10

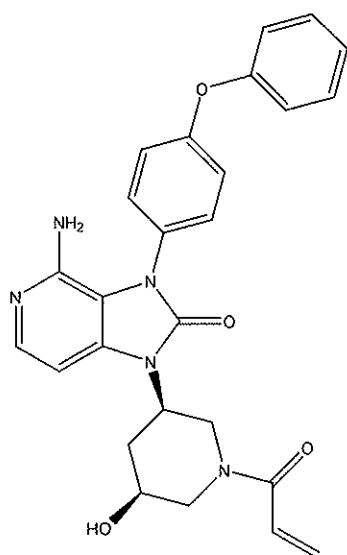
20

30

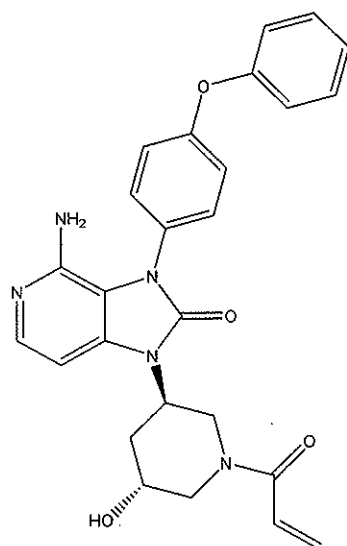
40

50

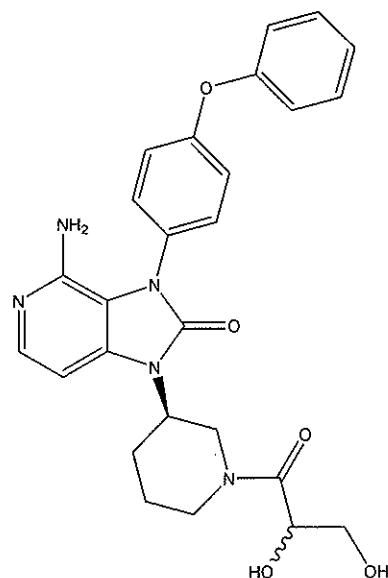
【化 6】



式 I a



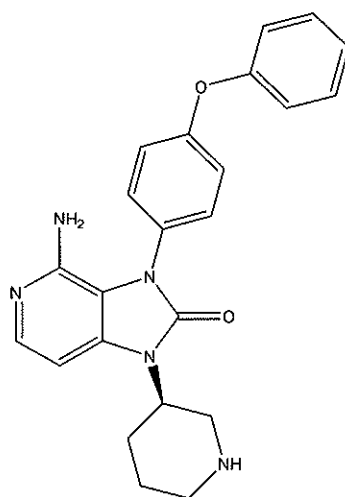
式 I b



式 I I

10

20



および

式 I I I

30

から選択される少なくとも 1 つの化合物またはその塩とを含む組成物。

【請求項 17】

少なくとも 1 つの化合物またはその塩は有効量で存在する、請求項 16 に記載の組成物

40

【請求項 18】

少なくとも 1 つの化合物は、式 I a の化合物またはその塩である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 I a の化合物またはその塩は少なくとも約 98 % の純度である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

少なくとも 1 つの化合物は、式 I b の化合物またはその塩である、請求項 16 に記載の組成物。

50

【請求項 21】

式 I b の化合物またはその塩は、少なくとも約 99 % の純度である、請求項 20 に記載の組成物。

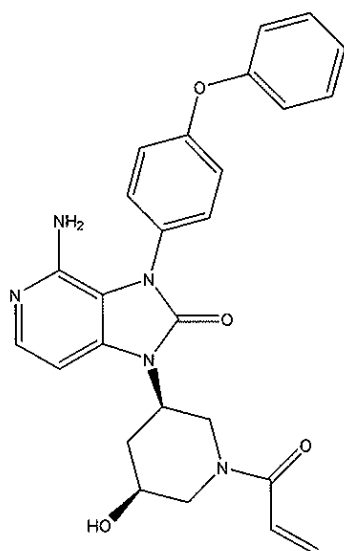
【請求項 22】

カプセル剤、錠剤、または丸剤の形態である、請求項 16 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

式 I a

【化 7】

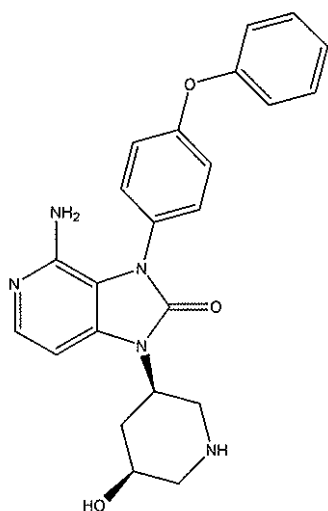


式 I a

の化合物またはその塩の製造方法であって、

式 V I a

【化 8】



式 V I a

の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法。

【請求項 24】

酸系での脱保護により、式 I X

10

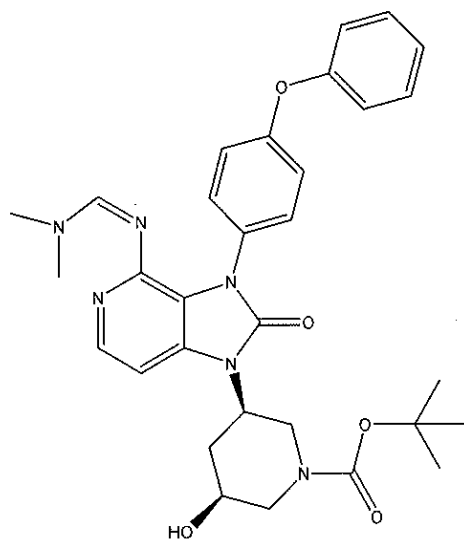
20

30

40

50

【化 9】



10

式 I X

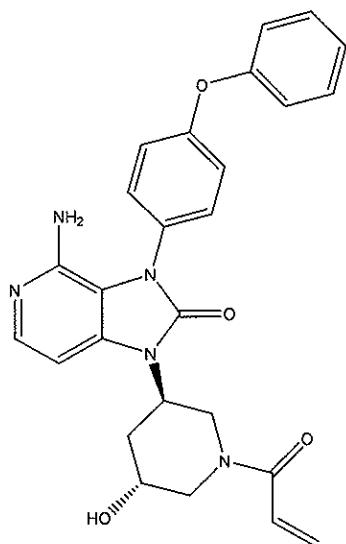
の化合物から式 V I a の化合物を製造することをさらに含む、請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 5】

式 I b

【化 1 0】



30

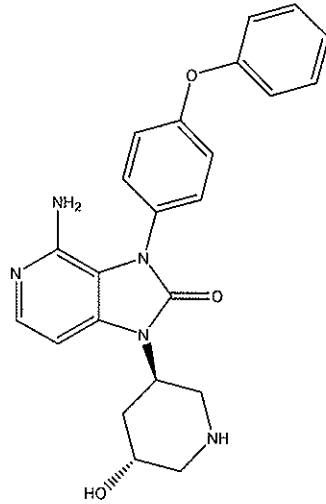
式 I b

の化合物またはその塩の製造方法であって、
式 V I b

40

50

【化 1 1】



式 V I b

10

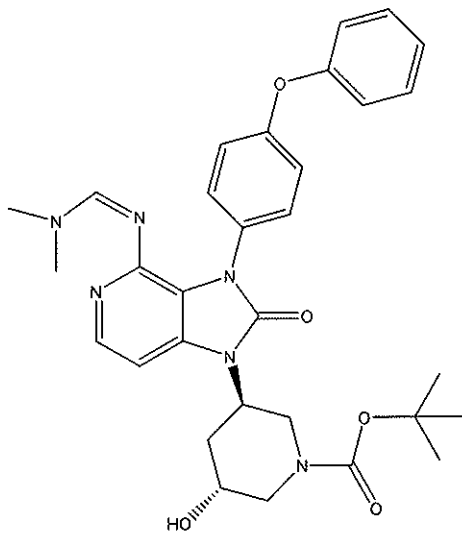
の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法。

【請求項 2 6】

20

酸系での脱保護により、式 V I I

【化 1 2】



式 V I I

30

の化合物から式 V I b の化合物を製造することをさらに含む、請求項 2 5 に記載の方法。

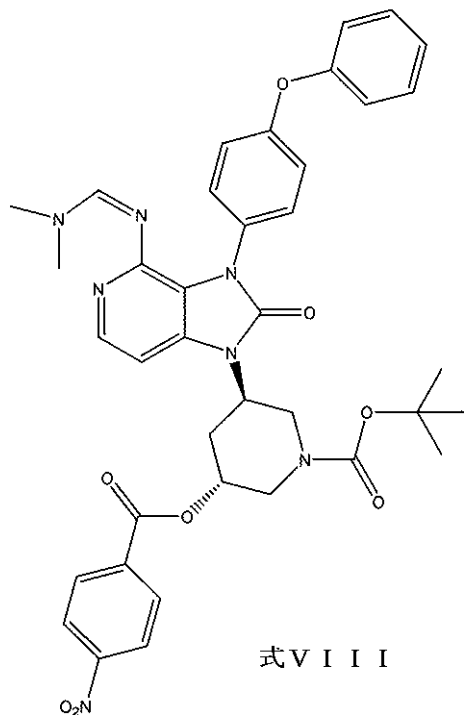
40

【請求項 2 7】

塩基を使用する脱保護により、式 V I I I

50

【化 1 3】



10

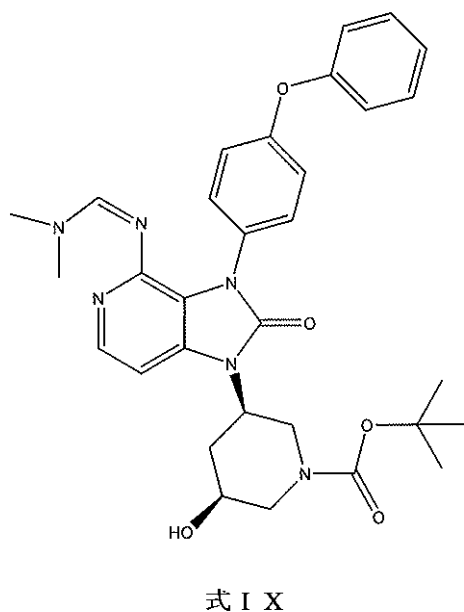
20

の化合物から式VIIIの化合物を製造することをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレートを用いて、式IX

【化 1 4】



30

40

の化合物から式VIIIの化合物を製造することをさらに含む、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレートから選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

アゾジカルボキシレートは、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートである、請求項2

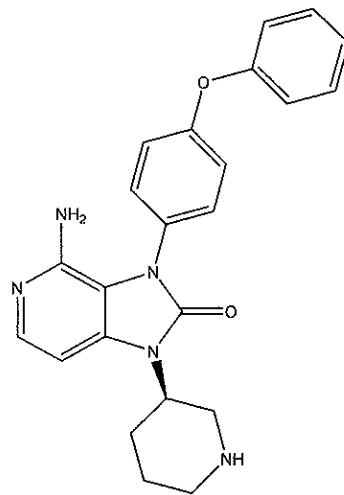
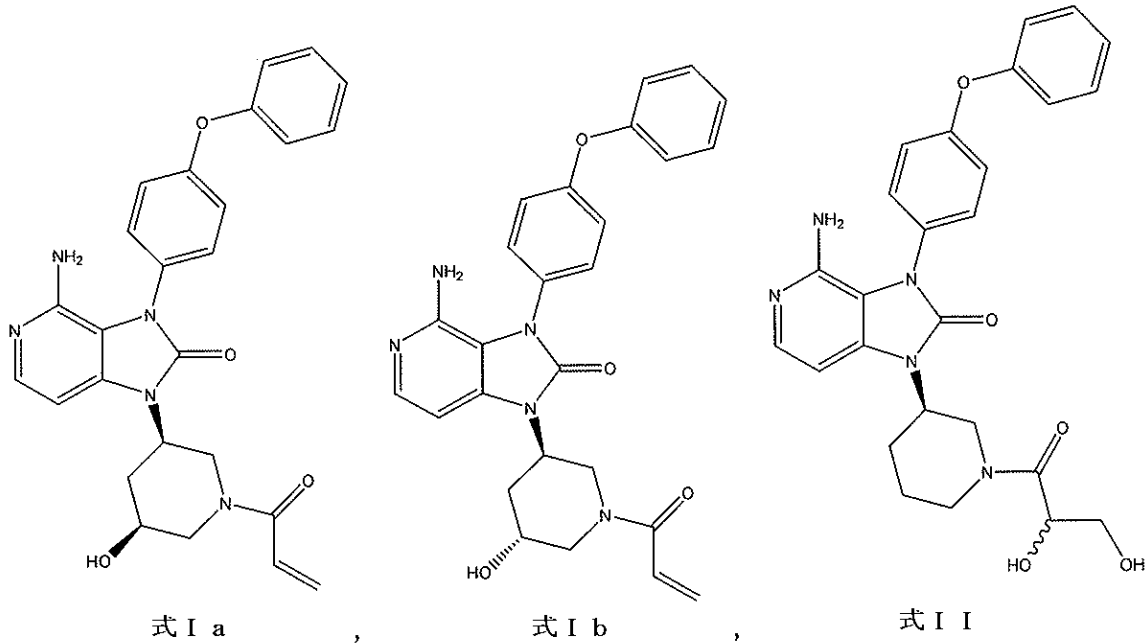
50

9に記載の方法。

【請求項 3 1】

自己免疫障害を処置する方法であって、処置を必要とする患者に、有効量の式 I a、式 I b、式 I I および式 I I I

【化 1 5】



および 式 I I I

の化合物から選択される化合物またはその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 3 2】

自己免疫障害は、狼瘡、尋常性天疱瘡、重症筋無力症、シェーグレン症候群、ドライアイ、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、多発血管炎性肉芽腫症および関節リウマチからなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

自己免疫障害は、狼瘡または関節リウマチである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

10

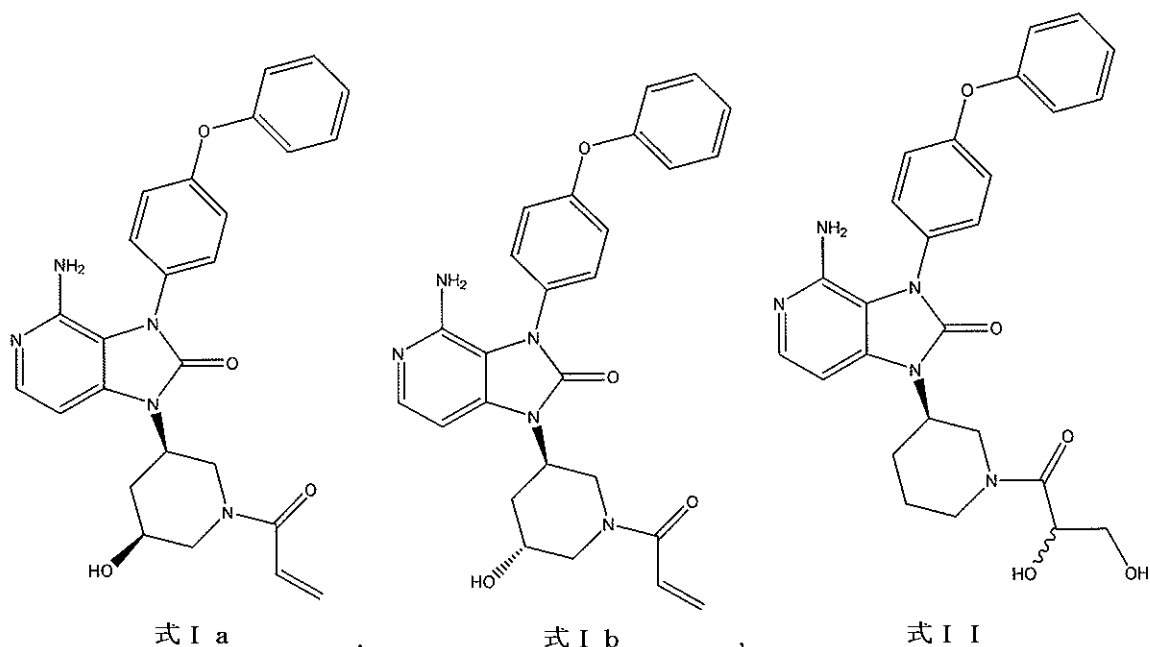
20

30

40

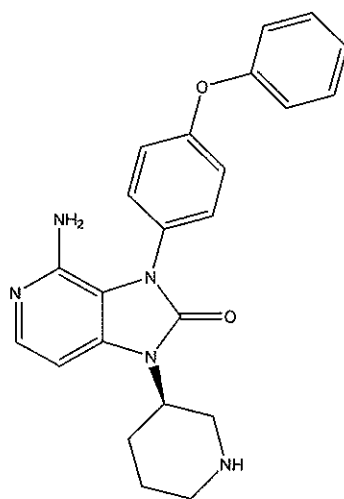
50

自己免疫障害を処置するための、有効量の
【化 1 6】



10

20



および 式 I I I

30

から選択される少なくとも1つの化合物またはその塩を含む、処置を必要とする患者を処置するための医薬として使用するための組成物。

40

【請求項 3 5】

自己免疫障害は、狼瘡、尋常性天疱瘡、重症筋無力症、シェーグレン症候群、ドライアイ、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、多発血管炎性肉芽腫症および関節リウマチからなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

自己免疫障害は、狼瘡または関節リウマチである、請求項 3 4 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本出願は、2020年12月23日に出願された米国仮出願第63／130,010号および2021年9月17日に出願された米国仮出願第63／245,288号の優先権を主張するものである。

【0002】

本開示は、アゴニストおよびアンタゴニストとして使用するための、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの変種または誘導体、ならびにその塩に関する。本開示は、さらに、医薬組成物、製造方法、および処置方法に関する。

【背景技術】

【0003】

低分子薬物は、様々な疾患および状態に有用であることが分かっている。生物学的反応を遮断または減衰させることでアンタゴニストとして作用するものがある。生物学的反応を活性化することによりアゴニストとして作用するものがある。その両方として機能し得るものがある。

【0004】

多くの低分子薬物が知られている一方で、新規な種々の治療薬が求められている。例えば、National Center for Complementary and Integrative Healthによると、米国内の約400,000人を含む全世界の約2,500,000人が多発性硬化症（「MS」）を患っている。MSの処置には利用可能ないくつかの薬があるが、全ての人々が利用可能な薬物療法にうまく反応するわけではない。ニーズが存在する他の疾患や状態の例としては、狼瘡、尋常性天疱瘡、重症筋無力症、シェーグレン症候群、ドライアイ、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、多発血管炎性肉芽腫症や関節リウマチなどの自己免疫障害が挙げられる。

【0005】

本開示は、チロシンキナーゼ阻害剤、特にブルトン型チロシンキナーゼ（「BTK」）阻害剤であり、したがって、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、および血栓塞栓症などの疾患の処置に有用である化合物を提供する。また、そのような化合物を含有する医薬組成物およびそのような化合物を製造するための方法も提供される。

【0006】

BTKは、Tecファミリーの非受容体型チロシンキナーゼの1つのメンバーであり、B細胞受容体からの下流のB細胞のシグナル伝達に必須である。BTKは、B細胞、ならびに単球、マクロファージ、および肥満細胞などの他の造血細胞で発現している。BTKは、B細胞のレパートリーを維持するB細胞機能の様々な局面で機能する（非特許文献1を参照されたい）。B細胞は、関節リウマチ（非特許文献2、非特許文献3および非特許文献4を参照されたい）、全身性エリテマトーデスなどの他の自己免疫疾患、ならびにがん（非特許文献5、非特許文献6、および非特許文献7を参照されたい）において役割を担っている。

【0007】

また、BTK阻害剤にはアレルギー疾患の処置の可能性がある（非特許文献4）。不可逆的阻害剤は、マウスのIgE抗原複合体によって誘発される受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）を抑制することが指摘されている。これらの知見は、BTK変異肥満細胞およびノックアウトマウスで認められた知見と一致し、BTK阻害剤が気道のIgE依存性アレルギー疾患である喘息の処置に有用である可能性を示唆している。

【0008】

したがって、BTKを阻害する化合物は、自己免疫疾患、炎症性疾患、およびがんのような疾患の処置に有用であると考えられる。

【0009】

意外にも、ある種の4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン誘導体が、上記に挙げた疾患および

10

20

30

40

50

障害を含む多くの疾患および障害に関与する多数の受容体のアゴニスト、アンタゴニストまたはその両方として機能することが発見された。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Gauld S. B. ら、B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. Science, 296:1641~2. 2002

【非特許文献2】Perosa F. ら、CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. J Intern Med. 267:260~77. 2010

【非特許文献3】Dorner T ら、Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. Pharmacol Ther. 125:464~75. 2010

【非特許文献4】Honigberg, L. ら、The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen-induced arthritis. Clin. Immunol. 127 S1:S111. 2008

【非特許文献5】Shlomchik M. J. ら、The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. J. Exp Med. 180:1295~1306. 1994

【非特許文献6】Honigberg L. A.、The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc. Natl. Acad. Sci. 107:13075~80. 2010

【非特許文献7】Mina-Osorio P ら、Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. Arthritis Rheum. 65:2380~91. 2013

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本明細書において、特定の実施形態では、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体およびその塩が記載される。

【0012】

一実施形態では、本明細書において、式I:

10

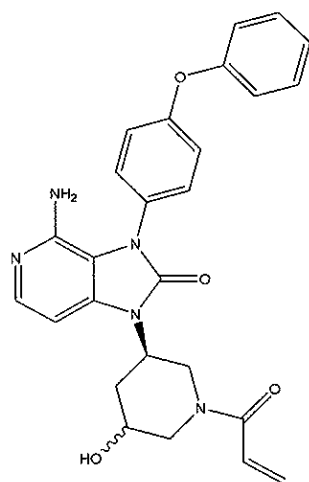
20

30

40

50

【化 1】



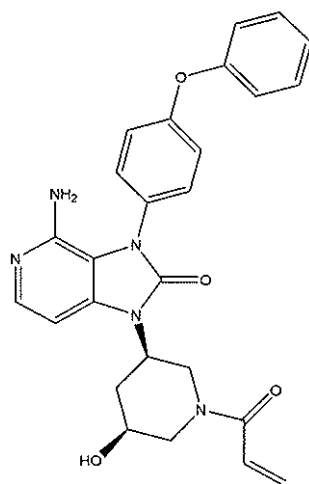
式 I

の化合物またはその塩が開示される。

【 0 0 1 3】

一実施形態では、本明細書において、式 I a：

【化 2】



式 Ia

の化合物またはその塩が開示される。別の実施形態では、式 I a の化合物またはその塩は約 90% の純度である。

【 0 0 1 4】

別の実施形態では、本明細書において、式 I b：

10

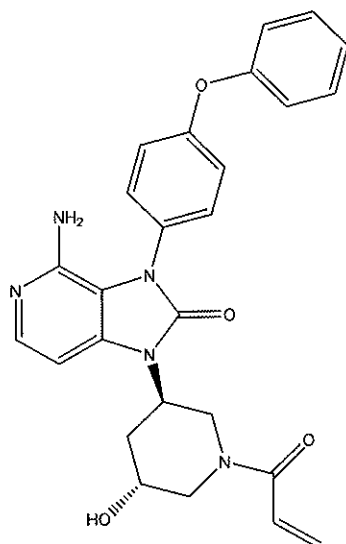
20

30

40

50

【化 3】



式 1b

10

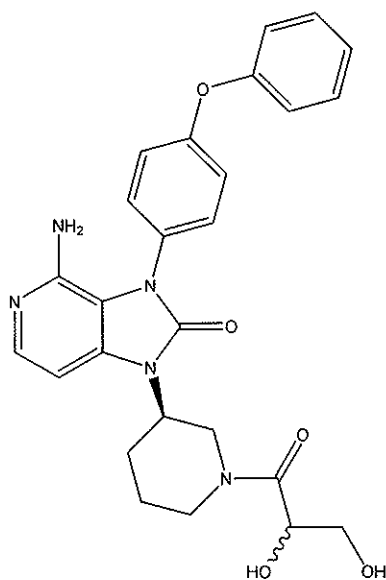
の化合物またはその塩であって、約 90% の純度である、化合物またはその塩が開示される。

20

【0015】

さらなる実施形態では、本明細書において、式 I I

【化 4】



式 II

30

の化合物またはその塩であって、約 99.6% の純度である、化合物またはその塩が開示される。

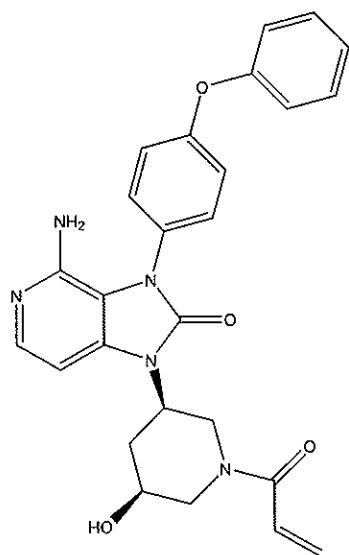
40

【0016】

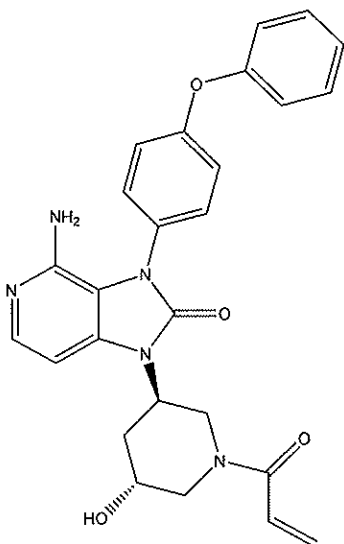
別の実施形態では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、

50

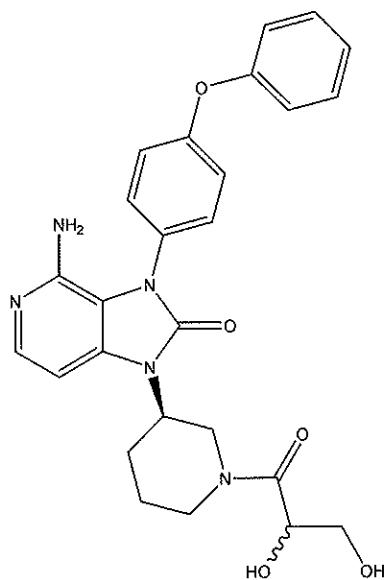
【化 5】



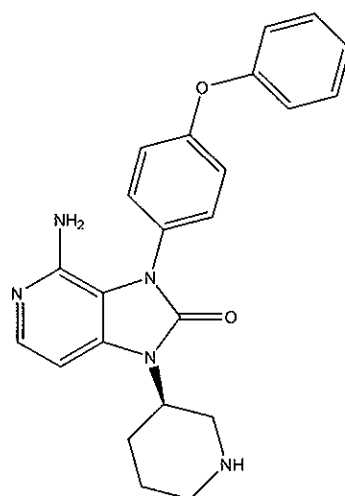
式 1a



式 1b



式 II



式 III

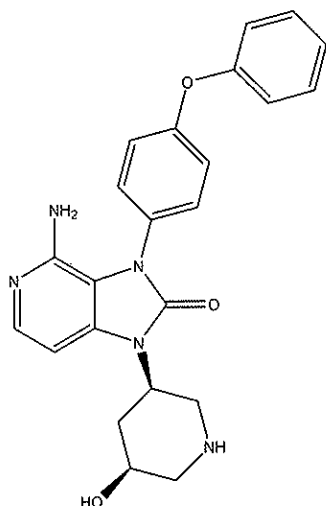
および

から選択される少なくとも 1 つの化合物またはその塩とを含む組成物が開示される。

【 0 0 1 7 】

さらなる実施形態では、本明細書において、式 I a の化合物またはその塩の製造方法であって、式 V I a

【化 6】



式 VIa

10

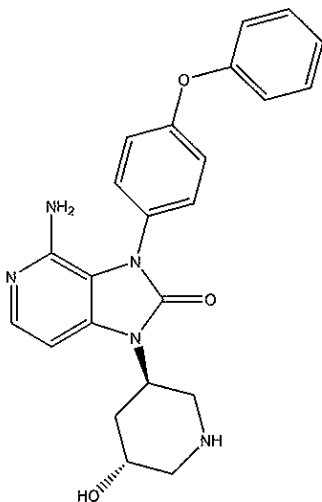
の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が開示される。

【 0 0 1 8】

20

さらなる実施形態では、本明細書において、式 I b の化合物またはその塩の製造方法であって、式 V I b

【化 7】



式 VIb

30

の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が開示される。

【 0 0 1 9】

40

追加の目的および利点は、一部は以下の説明において説明し、一部は説明から理解され、または実践によって教示される。目的および利点は、添付の特許請求の範囲に特に指摘されている要素および組合せによって実現および達成されるであろう。

【 0 0 2 0】

前述の概要および以下の詳細な説明はいずれも例示的かつ説明的なものに過ぎず、特許請求の範囲を限定するものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1】

50

I. 定義

特に断らない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は、本開示の目的のために定義され、以下の意味を有する。

【0022】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、概して安全で非毒性であり、かつ生物学的にもその他の点でも望ましくないことがない医薬組成物を製造する際に有用な担体または賦形剤を意味し、ヒト医薬用途だけでなく獣医学的用途にも許容される担体または賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」には、そのような担体または賦形剤の1つおよび複数の両方が含まれる。

10

【0023】

疾患を「処置すること」、またはその「処置」には以下のものが含まれる。

(1) 疾患を予防すること、例えば、疾患に曝露されたまたは疾患の素因を有する可能性があるが、まだ疾患の症状を経験または示していない患者、例えば、ヒト患者において疾患の臨床症状を発症しないようにすること；

(2) 疾患を抑制すること、例えば、疾患もしくはその臨床症状の発症を阻止もしくは低減すること；または

(3) 疾患を緩和すること、例えば、疾患もしくはその臨床症状の退縮を引き起こすこと。

【0024】

「場合による」または「場合により」とは、その後に説明される事象または状況が発生してもよいが発生しなくてもよいこと、および、その事象または状況が発生する例と発生しない例とが説明に含まれていることを意味する。

20

【0025】

「治療的有効量」とは、疾患を処置するために患者、例えばヒト患者に投与する場合に、疾患のそのような処置に影響を与えるのに十分な、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン誘導体またはその塩の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに患者、例えば、処置されるヒト患者の年齢、体重等に応じて変化する。

【0026】

「約X%の純度」または「純度約X%」（ここで「X」は数字である）は、参照化合物が、全ピーク面積のHPLCによる面積（254nmにおけるUVで検出）で判断して約X%で存在することを意味する。

30

【0027】

本教示を詳細に説明する前に、本開示は、特定の組成物または方法工程に限定されないことを理解されたい、そのようなものは変化し得るからである。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数の言及を含むことに注意されたい。したがって、例えば、「コンジュゲート」への言及は、複数のコンジュゲートを含み、「細胞」への言及は、複数の細胞等を含む。

40

【0028】

数値の範囲は、その範囲を定義する数字を含む。測定値および測定可能値は、有効数字および測定に伴う誤差を考慮した概算値であると理解される。また、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「含むこと (comprising)」、「含有する (contain)」、「含有する (contains)」、「含有すること (containing)」、「含む (include)」、「含む (includes)」および「含むこと (including)」の使用は、限定することを意図しない。前述の一般的な説明および詳細な説明は、いずれも例示的および説明的なものに過ぎず、教示を制限するものではないことが理解される。

【0029】

50

特に断らない限り、本明細書において、様々な成分を「含む」と記載されている実施形態は、記載されている成分から「なる」または「本質的になる」としても意図されており；本明細書において、様々な成分から「なる」と記載されている実施形態は、記載されている成分を「含む」またはそれらから「本質的になる」としても意図されており；本明細書において、様々な成分から「本質的になる」と記載されている実施形態は、記載されている成分から「なる」またはそれらを「含む」としても意図されている（この互換性は、特許請求の範囲におけるこれらの用語の使用には適用されない）。

【0030】

「または」は、文脈上そうでない場合を除き、包括的な意味で、すなわち、「および／または」と同等の意味で使用される。

10

【0031】

II. 化合物

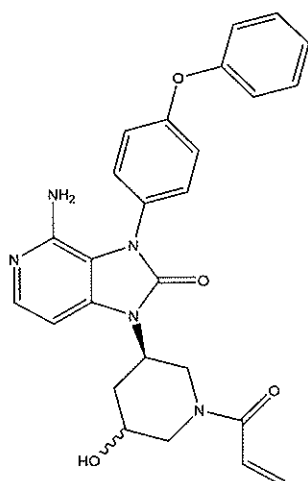
一態様では、本明細書において、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン誘導体である化合物およびその塩が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は約50%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約55%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約60%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約65%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約70%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約75%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約80%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約85%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約90%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約95%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約98%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物は約99%の純度である。

20

【0032】

一態様では、本明細書において、式I：

【化8】



式 I

30

の化合物またはその塩が提供される。

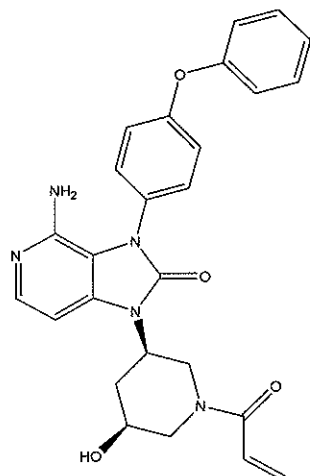
【0033】

一態様では、本明細書において、式Ia：

40

50

【化 9】



式 1a

10

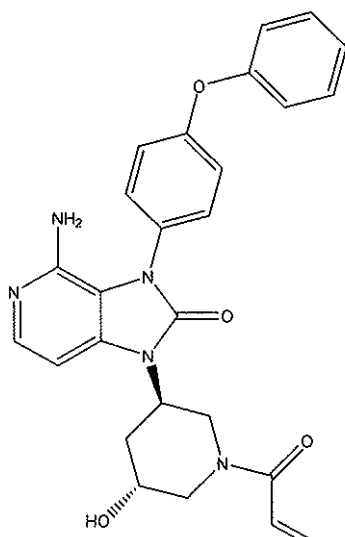
の化合物またはその塩が提供される。いくつかの実施形態では、式 I a の化合物またはその塩は、約 90 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I a の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I a の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I a の化合物またはその塩は、約 99 % の純度である。

20

【0034】

一態様では、本明細書において、式 I b :

【化 10】



式 1b

30

の化合物またはその塩であって、約 90 % の純度である、化合物またはその塩が提供される。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 99 % の純度である。

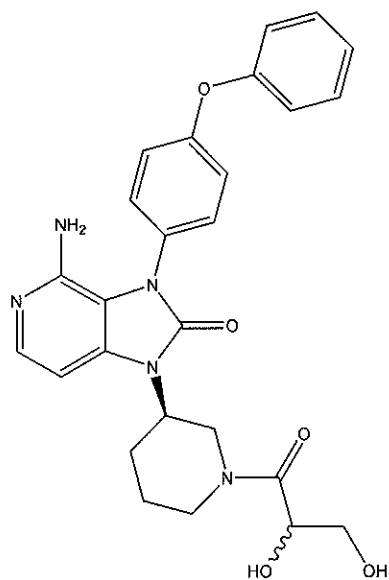
40

【0035】

一態様では、本明細書において、式 I I

50

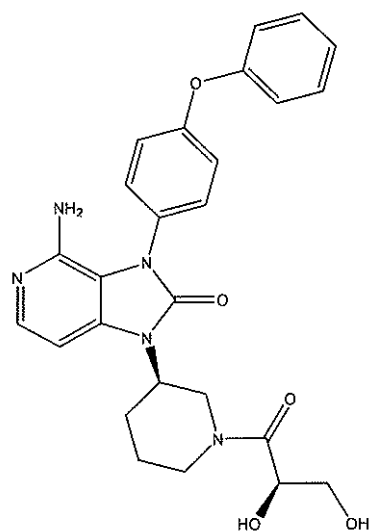
【化 1 1】



式 II

の化合物またはその塩であって、約 99.6% の純度である、化合物またはその塩が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化 1 2】



式 IIa

またはその塩であり、化合物またはその塩は、約 90% の純度である。いくつかの実施形態では、式 IIa の化合物またはその塩は、約 95% の純度である。いくつかの実施形態では、式 IIa の化合物またはその塩は、約 98% の純度である。いくつかの例では、化合物は、

10

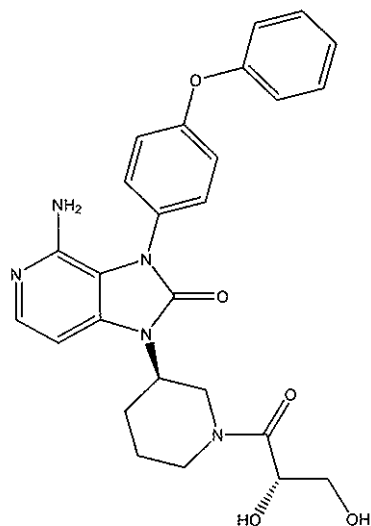
20

30

40

50

【化 1 3】



式 IIb

10

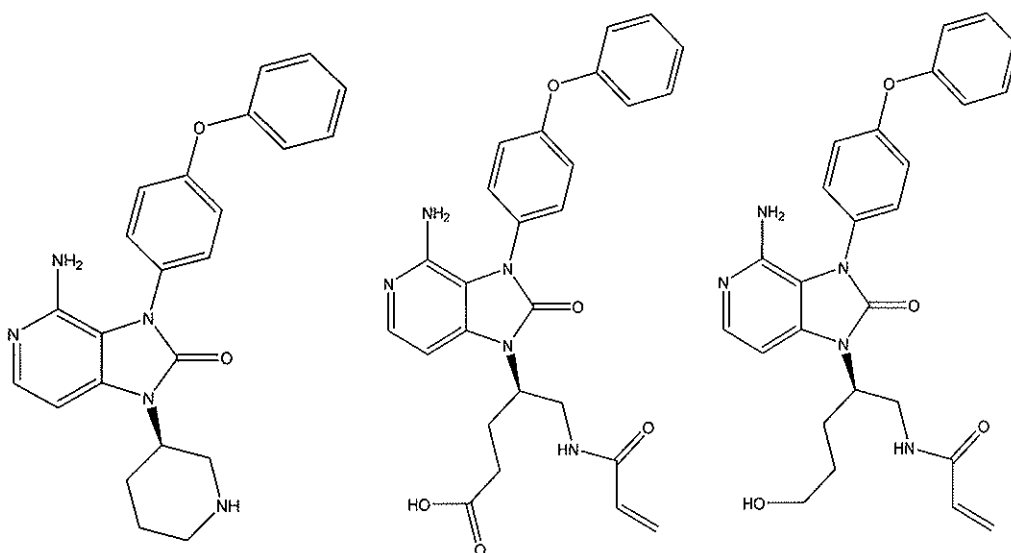
またはその塩であり、化合物またはその塩は、約 90 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 IIb の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 IIb の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。

20

【0036】

一態様では、本開示は、式 III、式 IV、および式 V

【化 1 4】



式 III

式 IV

式 V

30

40

の化合物から選択される化合物またはその塩に関する。

【0037】

III. 組成物

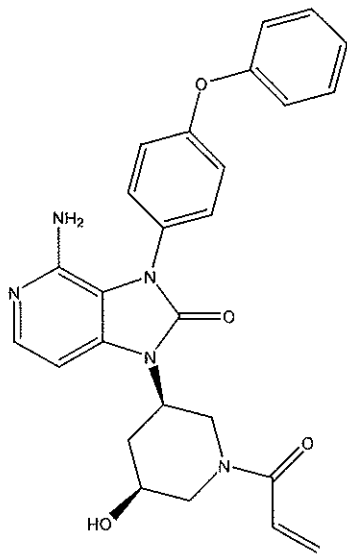
一態様では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの変種もしくは誘導体である化合物またはその塩とを含む医薬組成物が提供される。これらの化合物は、(R)-1-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2(3H)-オンのインビボ代謝物として本発明者らが見出したものである。

50

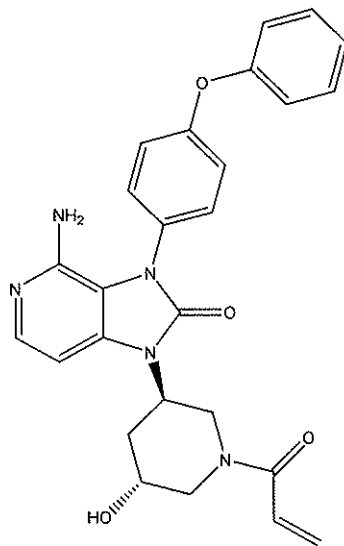
【0038】

一実施形態では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、

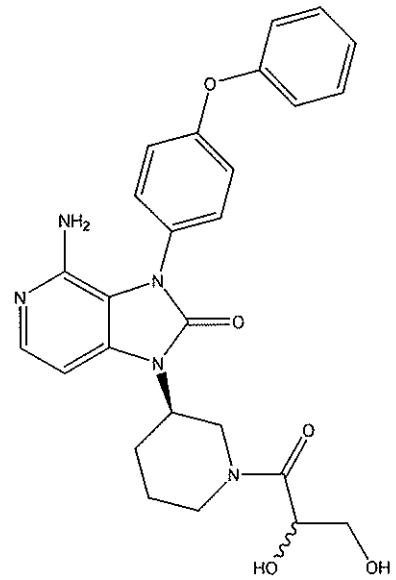
【化15】



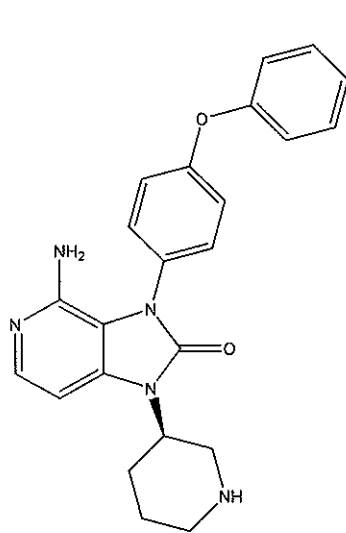
式 Ia



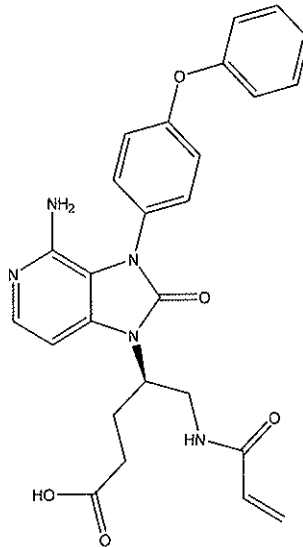
式 Ib



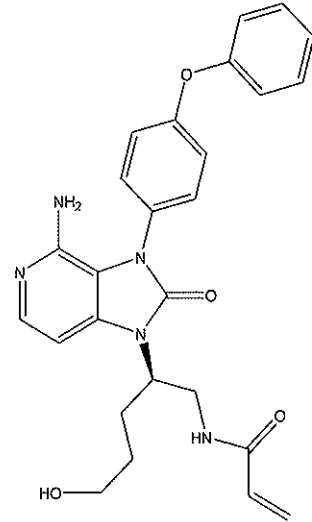
式 II



式 III



式 IV



式 V

から選択される少なくとも1つの化合物またはその塩とを含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの化合物またはその塩は有効量で存在する。

【0039】

一実施形態では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、

10

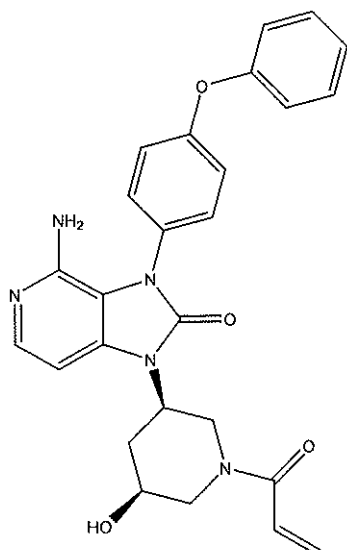
20

30

40

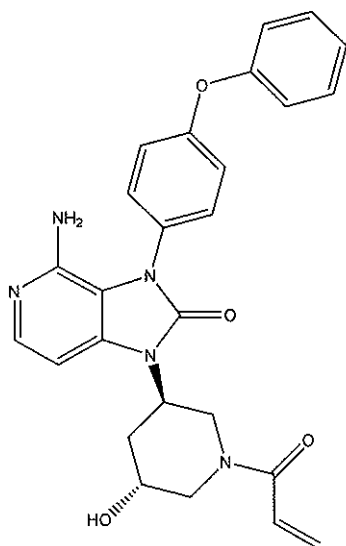
50

【化 1 6】



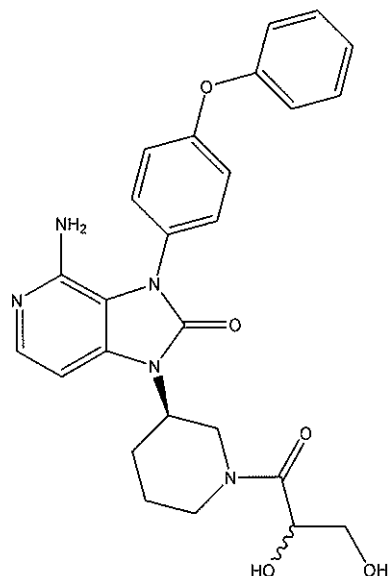
式 Ia

,



式 Ib

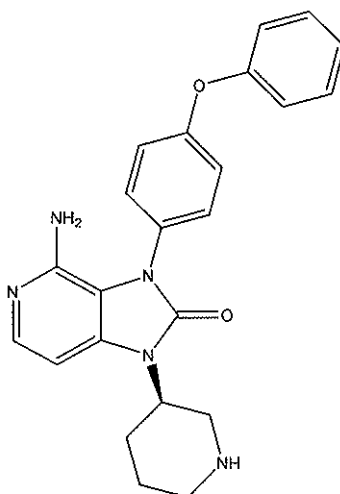
,



式 II

,

10



および

式 III

20

30

から選択される少なくとも 1 つの化合物またはその塩とを含む組成物が提供される。

【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書において、少なくとも 1 つの化合物またはその塩は有効量で存在する。一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤と、式 Ia の化合物またはその塩とを含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、少なくとも約 98 % の純度である。

40

【0041】

一実施形態では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、式 Ib の化合物またはその塩とを含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式 Ib の化合物またはその塩は、少なくとも約 99 % の純度である。

【0042】

本開示による医薬組成物は、経口、頬、非経口、鼻、局所、もしくは直腸投与に適した形態、または吸入による投与に適した形態を取り得る。

【0043】

本明細書に記載の化合物は、有効成分としての化合物を薬学的に許容される賦形剤と組

50

み合わせることによって、医薬組成物などの組成物の製造に使用し得る。薬学的に許容される賦形剤として機能し得る材料のいくつかの例としては：ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；ポリソルベート 80（すなわち、Tween 80）などの界面活性剤；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび座薬ワックスなどの座薬基剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH 緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネートまたはポリ酸無水物；ならびに医薬組成物に用いられる他の非毒性の適合物質が挙げられる。医薬組成物は、公知の製薬方法により製造し得る。好適な製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Lippincott Williams & Wilkins、第 21 版（2005）に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0044】

ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味および芳香剤、保存剤、ならびに酸化防止剤も組成物中に存在し得る。

20

【0045】

薬学的に許容される酸化防止剤の例としては：アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファトコフェロールなどの油溶性酸化防止剤；およびクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0046】

経口投与に適した本開示の組成物は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ（風味付けベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用）、粉末剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体のエマルションとして、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、またはトローチ（pastille）（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤を使用）として、またはマウスウォッシュ等としてであってもよく、それぞれ所定量の本開示の化合物を有効成分として含有する。本開示の化合物はまた、ボラス、舐剤またはペーストとして投与することができる。

30

【0047】

経口投与のための本開示の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末剤、顆粒剤等）において、有効成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの 1 つもしくはそれ以上の薬学的に許容される担体、または以下のいずれかと混合される：充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールまたはケイ酸；結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースまたはアカシア；グリセリンなどの湿潤剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶液遅延剤；第 4 級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；例えばセチルアルコール、グリセリンモノステアレート、および非イオン性界面活性剤などの湿潤剤；カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物などの滑沢剤；ならびに

40

50

着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含んでいてもよい。また、同様のタイプの固体組成物は、ラクトースすなわち乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、ソフトシェルおよびハードシェルのゼラチンカプセルの充填材として用いることもできる。

【0048】

錠剤は、圧縮または成形により、場合により、1つまたはそれ以上の付属成分を用い製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して製造することができる。成形錠剤は、粉末状化合物の混合物を不活性液体希釈剤で湿らせた適切な機械で製造することができる。

10

【0049】

本開示の医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えばドラジェ、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、場合により、刻み目を入れたり、腸溶性コーティングおよび医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて製造してもよい。また、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを所望の放出プロファイルになるように割合を変えて使用し、または他のポリマーマトリックス、リポソームもしくはミクロスフェアを使用して、その中の有効成分の徐放または制御放出を行うように処方してもよい。急速放出用に製剤化され、例えば、凍結乾燥されてもよい。これらは、例えば、細菌保持フィルターによる濾過、または使用直前に滅菌水もしくは何らかの他の滅菌注射用媒体に溶解できる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌してもよい。これらの組成物はまた、場合により不透明化剤を含有してもよく、それらが有効成分のみを、または消化管の特定の部分において、場合により、遅延して放出するような組成物であってもよい。使用し得る埋込用組成物の例としては、高分子物質やワックスが挙げられる。有効成分はまた、適切であれば、上記の賦形剤の1つまたはそれ以上とともにマイクロカプセル化された形態であってもよい。

20

【0050】

本開示の化合物の経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤などの、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物を含有してもよい。

30

【0051】

不活性希釈剤の他に、口腔用組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味剤、着色剤、芳香剤および保存剤などの補助剤も含み得る。

【0052】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにそれらの混合物として懸濁剤を含有してもよい。

40

【0053】

IV. 処置方法

一態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体またはその塩を投与することを含む、処置方法が提供される。別の態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者

50

に、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の 4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体またはその塩とを含む組成物を投与することを含む、処置方法が提供される。

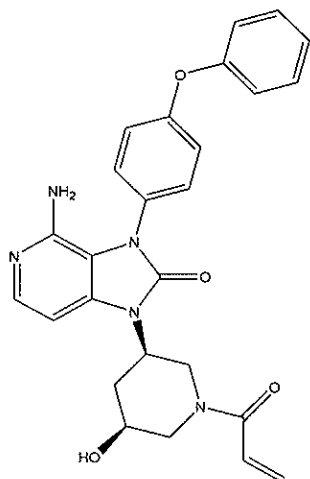
【0054】

いくつかの実施形態では、本方法は、MSを処置する方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置する方法である。

【0055】

一態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 Ia :

【化17】



式 Ia

の化合物またはその塩を投与することを含む、処置方法が提供される。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 90% の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 95% の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 98% の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 99% の純度である。

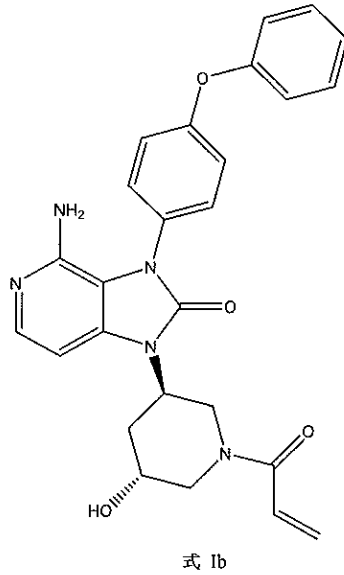
【0056】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 Ia の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、MSを処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 Ia の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置する方法である。

【0057】

一態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 Ib :

【化 1 8】



10

の化合物またはその塩を投与することを含む、処置方法であって、化合物またはその塩は、約 90 % の純度である、方法が提供される。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 99 % の純度である。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I b の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、MS を処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I b の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するものである。

【0059】

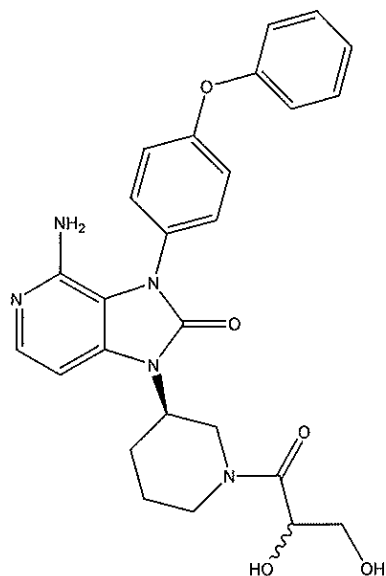
30

一態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I I :

40

50

【化 1 9】



式 II

10

の化合物またはその塩を投与することを含む、処置方法であって、化合物またはその塩は、約 99.6 % の純度である、方法が提供される。

20

【0060】

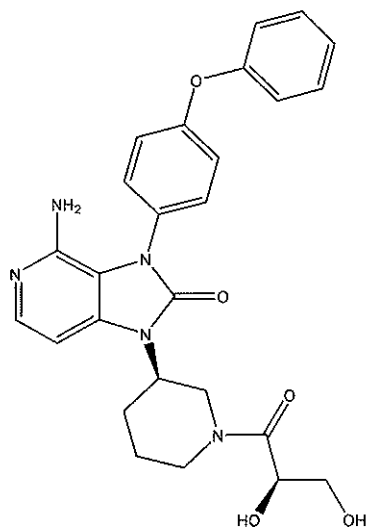
いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 II の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、MS を処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 II の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するものである。

【0061】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化 2 0】

30



式 IIa

40

またはその塩であり、式 II a の化合物またはその塩は、約 90 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 II a の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 II a の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。

50

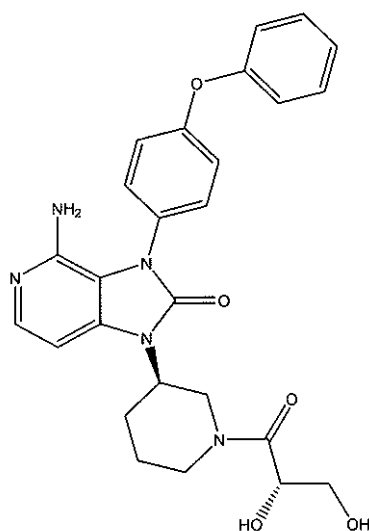
【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I I a の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、M S を処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I I a の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するものである。

【 0 0 6 3 】

いくつかの例では、化合物は、

【 化 2 1 】



式 IIb

またはその塩であり、式 I I b の化合物またはその塩は、約 9 0 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I I b の化合物またはその塩は、約 9 5 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 I I b の化合物またはその塩は、約 9 8 % の純度である。

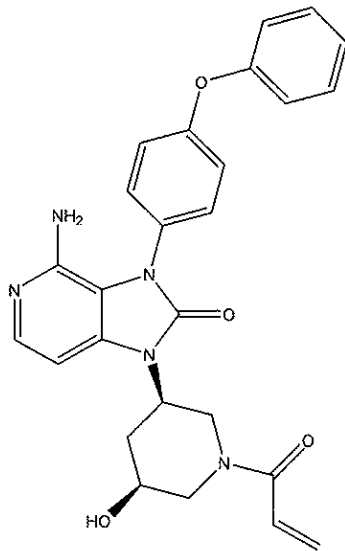
【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I I b の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、M S を処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、有効量の式 I I b の化合物またはその塩を投与することを含む処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するものである。

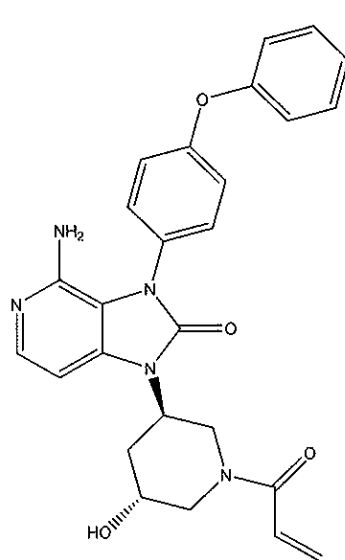
【 0 0 6 5 】

一態様では、本明細書において、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の

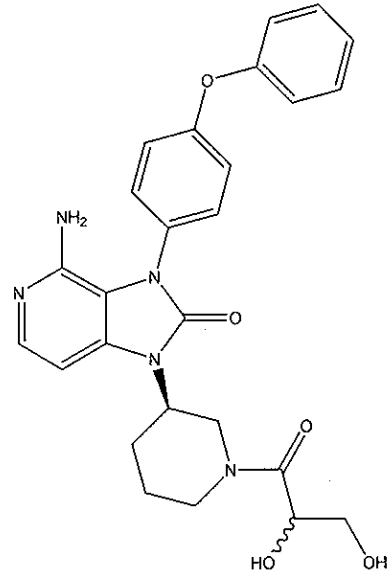
【化 2 2】



式 Ia

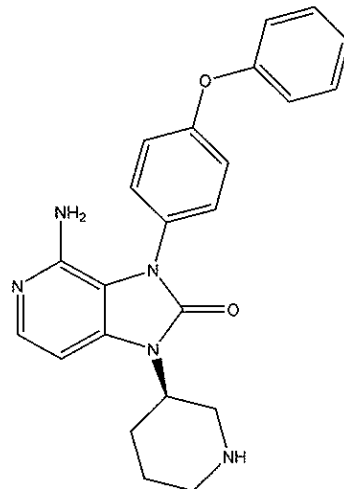


式 Ib



式 II

10



式 III

および

20

30

から選択される少なくとも1つの化合物またはその塩とを含む組成物を投与することを含
む、処置方法が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの化合物またはそ
の塩は有効量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約90%の
純度である。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約95%の純度である。
いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約98%の純度である。いくつかの実
施形態では、化合物またはその塩は、約99%の純度である。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者に、薬学的に許容さ
れる賦形剤と、有効量の式 Ia、式 Ib、式 II、および式 III から選択される少なく
とも1つの化合物またはその塩とを含む組成物を投与することを含む処置方法は、MSを
処置する方法である。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者
に、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の式 Ia、式 Ib、式 II、および式 III か
ら選択される少なくとも1つの化合物またはその塩とを含む組成物を投与することを含む
処置方法は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置する方法である。

【0067】

50

一態様では、本明細書において、有効量の 4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体またはその塩を含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物が提供される。別の態様では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の 4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体またはその塩とを含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物が提供される。

【0068】

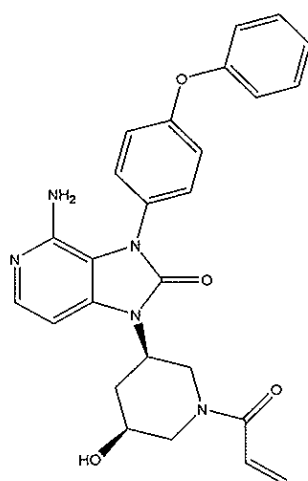
いくつかの実施形態では、医薬はMSを処置するためのものである。いくつかの実施形態では、医薬は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するためのものである。

10

【0069】

一態様では、本明細書において、有効量の式 Ia :

【化23】



式 Ia

20

の化合物またはその塩を含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 90 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 95 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 98 % の純度である。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物またはその塩は、約 99 % の純度である。

30

【0070】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、MSを処置するための有効量の式 Ia の化合物またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するための有効量の式 Ia の化合物またはその塩を含む。

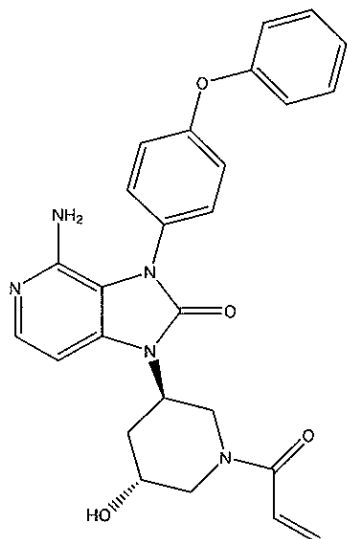
40

【0071】

一態様では、本明細書において、有効量の式 Ib :

50

【化 2 4】



式 1b

10

の化合物またはその塩を含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物であって、化合物またはその塩は、約 90% の純度である、組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 95% の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 98% の純度である。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物またはその塩は、約 99% の純度である。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、MS を処置するための有効量の式 I a の化合物またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するための有効量の式 I a の化合物またはその塩を含む。

30

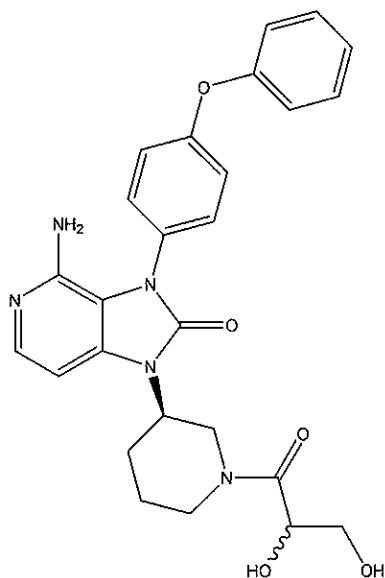
【0073】

一態様では、本明細書において、有効量の式 I I :

40

50

【化 2 5】



式 II

10

の化合物またはその塩を含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物であって、化合物またはその塩は、約 99.6% の純度である、組成物が提供される。

20

【0074】

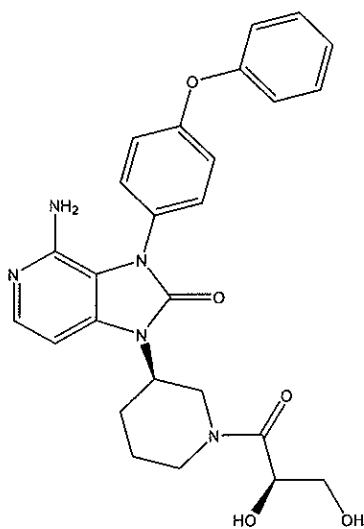
いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、MSを処置するための有効量の式IIの化合物またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するための有効量の式IIの化合物またはその塩を含む。

【0075】

いくつかの実施形態では、化合物は、

30

【化 2 6】



式 IIa

40

またはその塩であり、式IIaの化合物またはその塩は、約90%の純度である。いくつかの実施形態では、式IIaの化合物またはその塩は、約95%の純度である。いくつか

50

の実施形態では、式 I I a の化合物またはその塩は、約 98% の純度である。

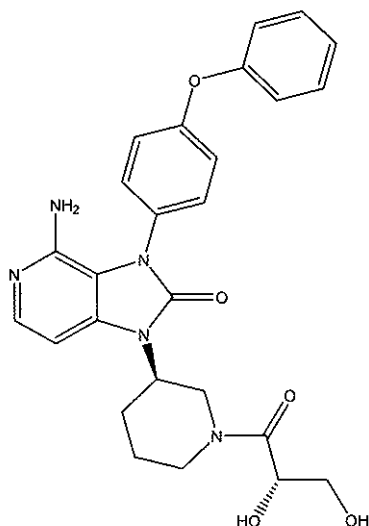
【0076】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、MS を処置するための有効量の式 I I a の化合物またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するための有効量の式 I I a の化合物またはその塩を含む。

【0077】

いくつかの例では、化合物は、

【化27】



式 IIb

またはその塩であり、式 I I b の化合物またはその塩は、約 90% の純度である。いくつかの実施形態では、式 I I b の化合物またはその塩は、約 95% の純度である。いくつかの実施形態では、式 I I b の化合物またはその塩は、約 98% の純度である。

【0078】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、MS を処置するための有効量の式 I I b の化合物またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、関節リウマチおよび狼瘡などの自己免疫障害を処置するための有効量の式 I I b の化合物またはその塩を含む。

【0079】

一態様では、本明細書において、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の

10

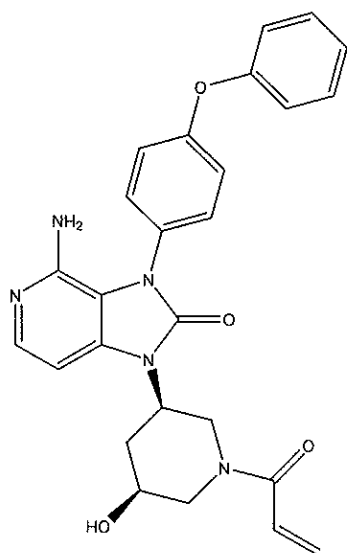
20

30

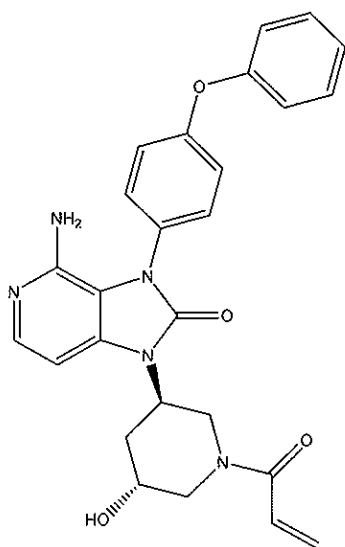
40

50

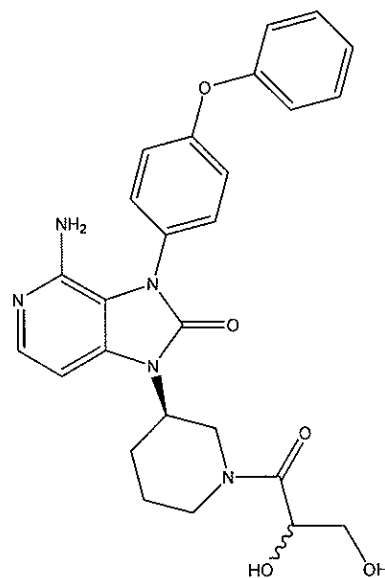
【化 2 8】



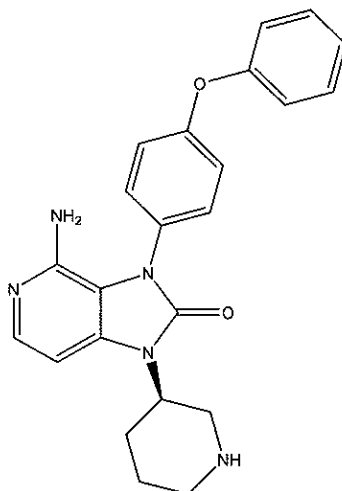
式 Ia



式 Ib



式 II



式 III

および

から選択される少なくとも1つの化合物またはその塩とを含む、処置を必要とする患者、例えばヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの化合物またはその塩は有効量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約90%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約95%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約98%の純度である。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩は、約99%の純度である。

【0080】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の式 Ia、式 Ib、式 II、および式 III から選択される少なくとも1つの化合物またはその塩とを含み、MSを処置するためのものである。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者、例えば、ヒト患者を処置するための医薬として使用するための組成物は、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の式 Ia、式 Ib、式 II、および式 III から選択される少なくとも1つの化合物、ならびに／またはその塩とを含み、関節リウマチおよび狼瘡など

の自己免疫障害を処置するためのものである。

【0081】

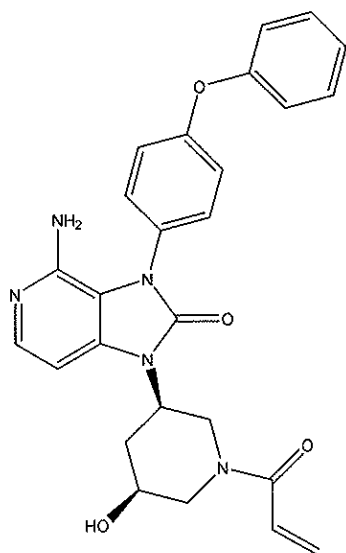
V. 合成方法

一態様では、本明細書において、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの誘導体またはその塩の合成方法および製造方法が提供される。

【0082】

一実施形態では、本明細書において、式 I a

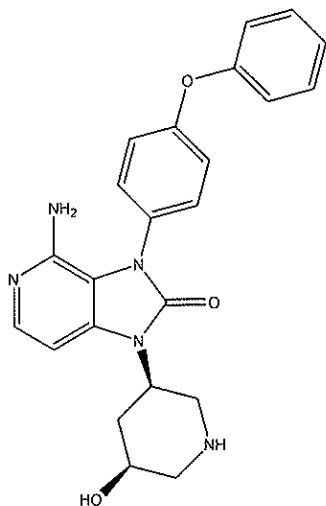
【化29】



式 Ia

の化合物またはその塩の製造方法であって、式 V I a

【化30】



式 VIa

の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が提供される。

【0083】

いくつかの実施形態では、本方法は、酸系での脱保護により、式 I X

10

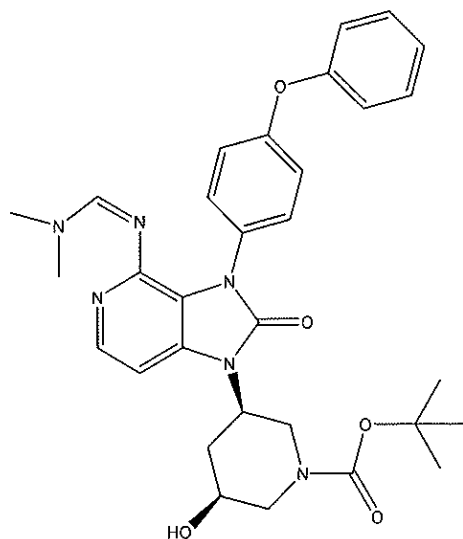
20

30

40

50

【化 3 1】



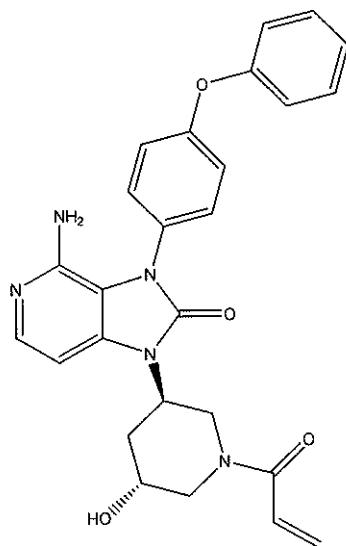
式 IX

の化合物から式 V I a の化合物を製造することをさらに含む。

【 0 0 8 4】

一実施形態では、本明細書において、式 I b

【化 3 2】



式 Ib

の化合物またはその塩の製造方法であって、式 V I b

10

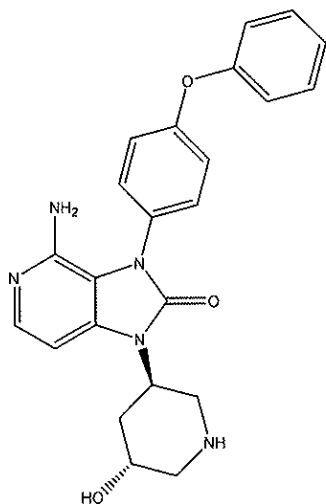
20

30

40

50

【化 3 3】



式 VIb

10

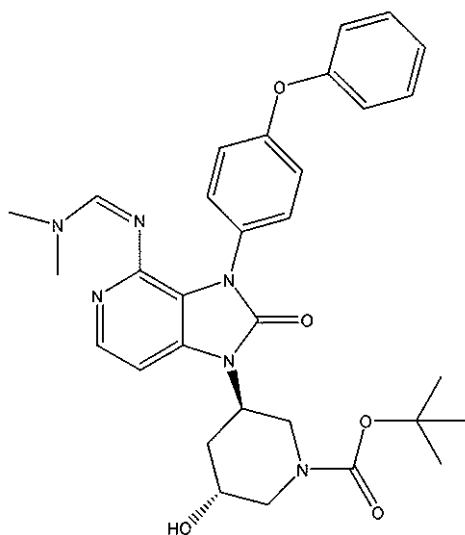
の化合物を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が提供される。

【0085】

20

いくつかの実施形態では、本方法は、酸系での脱保護により、式 V I I

【化 3 4】



式 VII

30

の化合物から式 V I b の化合物を製造することをさらに含む。

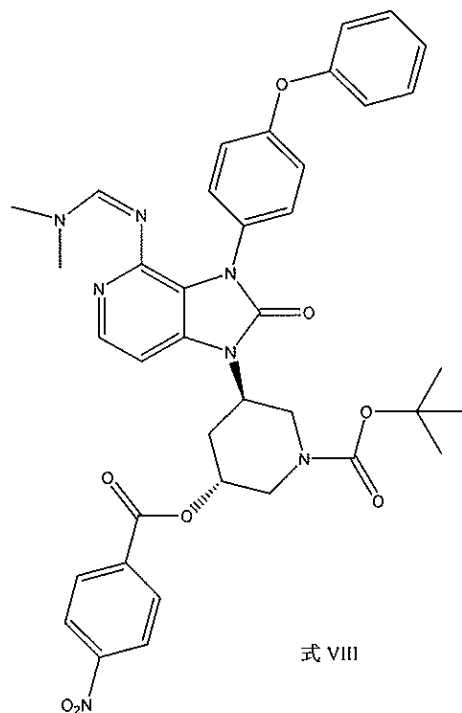
40

【0086】

いくつかの実施形態では、本方法は、塩基を使用する脱保護により、式 V I I I

50

【化 3 5】



10

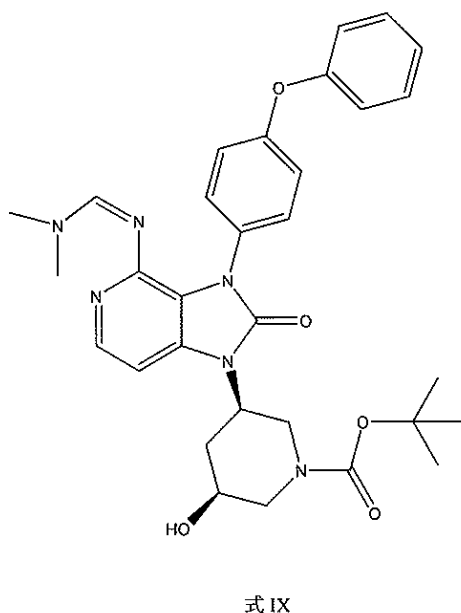
20

の化合物から式VIIIの化合物を製造することをさらに含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、本方法は、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレートを用いて、式IX

【化 3 6】



30

40

の化合物から式VIIIの化合物を製造することをさらに含む。

【0088】

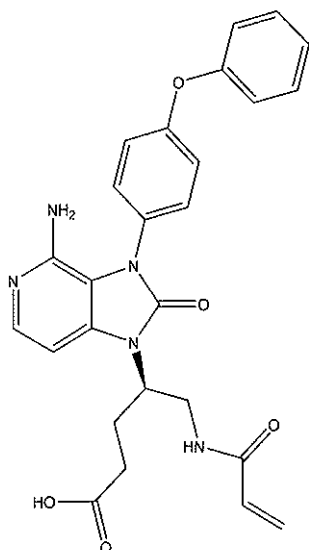
いくつかの実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレートから選択される。いくつかの実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートである。

【0089】

一実施形態では、本明細書において、式IV

50

【化 3 7】



式 IV

10

の化合物またはその塩の製造方法であって、(4R)-5-アミノ-4-[4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ペンタン酸を塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が提供される。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、本方法は、酸脱保護により、(4R)-4-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸から、(4R)-5-アミノ-4-[4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ペンタン酸またはその塩を製造することをさらに含む。

【0091】

いくつかの実施形態では、本方法は、塩基の存在下、開環により、tert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-2-ピペリジン-1-カルボキシレートから(4R)-4-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸またはその塩を製造することをさらに含む。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、本方法は、メディエータおよび電解質を利用する電気化学反応によって、tert-ブチル(3R)-3-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートから、tert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-2-ピペリジン-1-カルボキシレートまたはその塩を製造することをさらに含む。いくつかの実施形態では、メディエータは、キヌクレイジンである。さらなる実施形態では、電解質は、テトラフルオロホウ酸テトラメチルアンモニウムである。

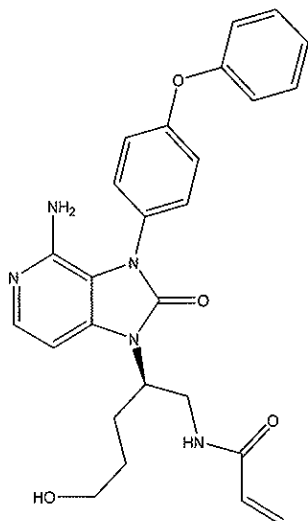
40

【0093】

一実施形態では、本明細書において、式 V

50

【化 3 8】



式 V

の化合物またはその塩を製造する方法であって、4-アミノ-1-[(1R)-1-(アミノメチル)-4-ヒドロキシブチル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンを塩化アクリロイルと反応させることを含む、方法が提供される。

【0094】

いくつかの実施形態では、本方法は、酸脱保護により、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[1-[(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシブチル]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]カルバメートから、4-アミノ-1-[(1R)-1-(アミノメチル)-4-ヒドロキシブチル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンまたはその塩を製造することをさらに含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、本方法は、塩基の存在下、開環により、tert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-3-ピペリジン-1-カルボキシレートから、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[1-[(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシブチル]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]カルバメート、またはその塩を製造することをさらに含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、本方法は、メディエータおよび電解質を利用する電気化学反応によって、tert-ブチル(3R)-3-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートから、tert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-3-ピペリジン-1-カルボキシレートまたはその塩を製造することをさらに含む。いくつかの実施形態では、メディエータは、キヌクレイジンである。さらなる実施形態では、電解質は、テトラフルオロホウ酸テトラメチルアンモニウムである。

【0097】

【表 1】

表 1. 以下の実施例および本明細書の他の箇所で使用される略語および名称としては、以下のものが挙げられる:

略語	定義
AcOEt および EtOAc	酢酸エチル
ATP	アデノシン三リン酸
Boc	t-ブチルオキシカルボニル保護基
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ
DCM	ジクロロメタン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMF DMA	N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
DMSO	ジメチルスルホキシド
HFIP	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
MeOH	メタノール
MS	モレキュラーシーブ
MTBE	メチル t-ブチルエーテル
PMB	p-メトキシベンジル保護基
SGC	シリカゲルクロマトグラフィー
tBuOH	t-ブチルアルコール
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

【実施例 1】

【0098】

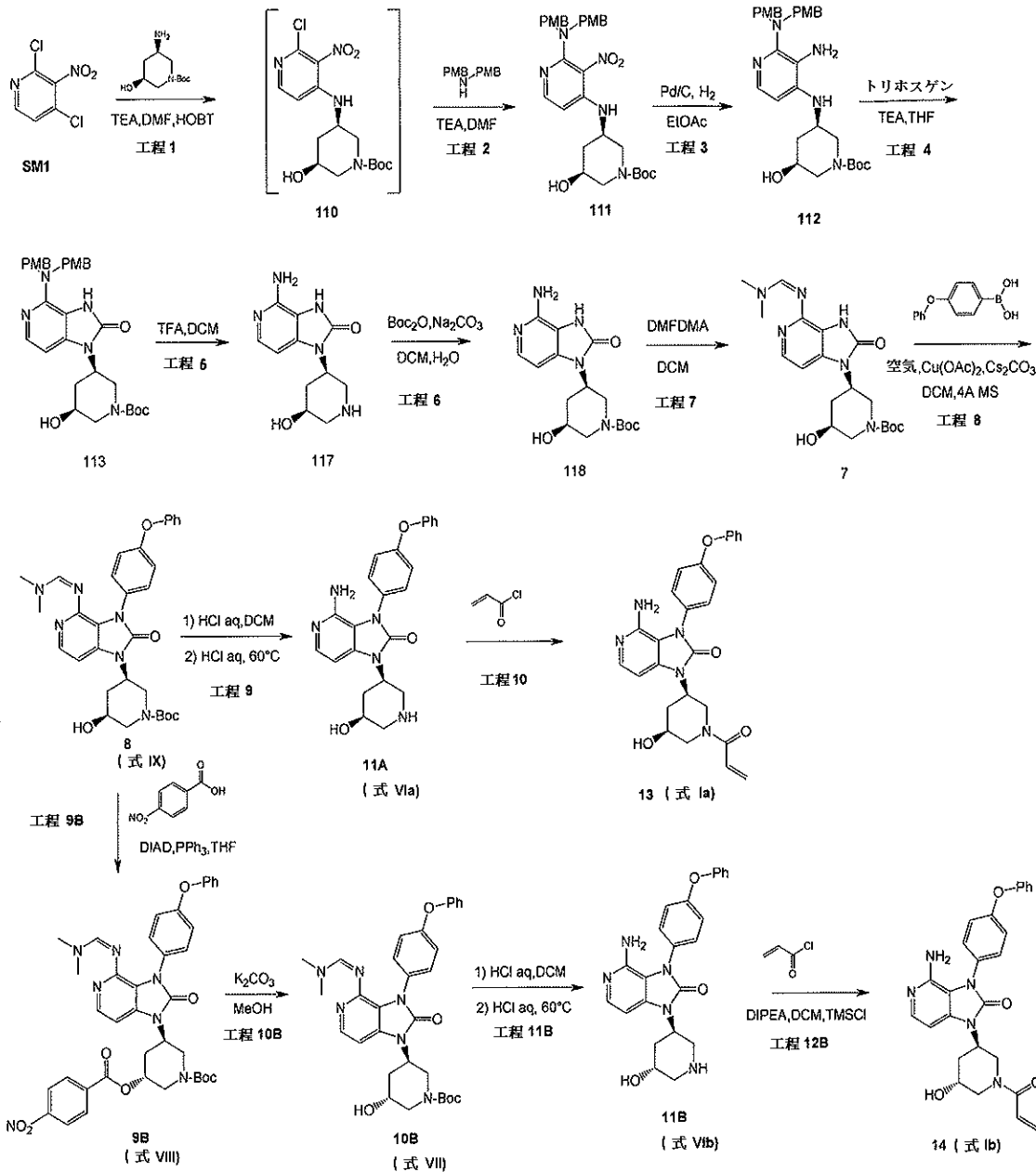
4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-1-プロパ-2-エノイル-3-ピペリジル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オンおよび4-アミノ-1-[(3R, 5R)-5-ヒドロキシ-1-プロパ-2-エノイル-3-ピペリジル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オンの合成

【0099】

40

50

【化 3 9】



【0100】

式 Ia および式 Ib の化合物は、上記のスキーム（それぞれ化合物 13 および化合物 14 と呼ぶ）に示すように、また以下により詳細に記載するように合成した。

【0101】

工程 1：窒素雰囲気下、反応器に DMF（21.5 mL）を装入した。2,4-ジクロロ 3-ニトロピリジン（SM1）（4.3 g、22.28 mmol、1.0 当量）を 20 ± 5 °C で添加した。5 分間攪拌した後、トリエチルアミン（4.75 mL、33.81 mmol、1.5 当量）を添加し、混合物を 0 ± 5 °C に冷却した。HOBT（301 mg、2.23 mmol、0.1 当量）を添加した後、tert-ブチル（3R,5S）-3-アミノ-5-ヒドロキシーピペリジン-1-カルボキシレート（4.8 g、22.28 mmol、1.0 当量）の DMF（64.5 mL）中の溶液を滴下して添加した。試薬の添加中、温度は -10 °C ~ 0 °C に維持した。反応混合物を 0 ± 5 °C で 2 時間、次いで 20 ± 5 °C で 4 時間攪拌した。HPLC 分析を行い、tert-ブチル（3R,5S）-3-[[2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-3-ニトロ-4-ピリジル] アミノ]-

5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (110) の生成が確認された。

【0102】

工程2：次の工程は、トリエチルアミン (4.75 mL、33.81 mmol、1.5 当量) および 1-(4-メトキシフェニル)-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンアミン (5.7 g、22.28 mmol、1.0 当量) を装入することにより、直ちにワンポットで実施した。反応溶液を 40~45℃ に加温し、この温度で 62 時間撹拌した。HPLC 分析を行い、残存する中間体が 1% 未満であることを確認した。10~20℃ に冷却した後、EtOAc (129 mL) および水 (129 mL) を溶液に添加し、10~20℃ で 30 分間撹拌した。有機相を分離し、CaCl₂ 水溶液 (5%、43 mL × 5) で洗浄した。有機相を 35℃ 未満で減圧濃縮して、tert-ブチル (3R, 5S)-3-[[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-3-ニトロ-4-ピリジル]アミノ]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (111) (純度 94.3%) の EtOAc 溶液 (褐色溶液) を得、これを次の工程で直接使用した。

10

【0103】

工程3：tert-ブチル (3R, 5S)-3-[[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-3-ニトロ-4-ピリジル]アミノ]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (111) (14.7 g、24.76 mmol、1 当量) (理論量) を AcOEt (73.5 mL) に溶解し、反応器に装入した。反応器を減圧下で不活性化し、窒素で 5 回充填し、湿潤 10% Pd/C (2.64 g、20 wt.%) を添加し、反応器を減圧下で不活性化し、窒素で 5 回充填し、次いで、反応器を減圧下で不活性化し、水素で 3 回充填した。反応物を水素加圧下で 20 ± 5℃ に維持し、22 時間撹拌した。HPLC 分析を行い、出発物質が消失したことが確認された。懸濁液を濾過し、ケーキを EtOAc (73.5 mL × 5) で洗浄した。濾液を減圧濃縮して、tert-ブチル (3R, 5S)-3-[[3-アミノ-2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-4-ピリジル]アミノ]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (112) を黄色の泡状固体として得た (12 g、収率 = 87%、純度 91.1%)。この化合物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0104】

工程4：反応器に THF (60 mL)、tert-ブチル (3R, 5S)-3-[[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-3-ニトロ-4-ピリジル]アミノ]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (112) (12.0 g、20.21 mmol、1.0 当量) およびトリエチルアミン (4.4 mL、40.42 mmol、2.0 当量) を装入した。溶液を 20 ± 5℃ で 10 分間撹拌した後、トリホスゲン (1.07 mL、6.46 mmol、0.32 当量) を 3 回に分けて添加し、得られた溶液を 20~25℃ で 1.5 時間撹拌した。HPLC 分析を行い、残存する中間体が 1% 未満であることを確認した。溶液を 24 mL まで濃縮し、CH₂Cl₂ (120 mL) および NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) を添加し、混合物を 10 分間撹拌した。有機相を分離し、40℃ 未満で減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを SGC (CH₂Cl₂/MeOH = 30/1) で精製して、tert-ブチル (3R, 5S)-3-[4-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-2-オキソ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (113) を泡状固体として得た (10 g、収率 = 74%、純度 97.1%)。

30

40

【0105】

工程5：tert-ブチル (3R, 5S)-3-[4-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-2-オキソ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (113) (10.0 g、16.95 mmol、1.0 当量) の CH₂Cl₂ (70 mL) 中の溶液を、20 ± 5℃ で 10 分間撹拌した後、5 ± 5℃ に冷却し；TFA (10 mL) をゆっくりと添加し、温度を 10℃ 以下に維持した。反応溶液を 5 ± 5℃ で 30 分間撹拌し、40 ± 5℃ に加温し、次

50

いで、14時間撹拌した。HPLC分析を行い、出発物質が1.0%以下であることを確認した。反応物を15~25℃に冷却した。pHをNaCO₃水溶液で9~10に調整した。4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-ピペリジル]-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン(117)を含有する水相を分離し、次の工程に直接使用するために保存した。

【0106】

工程6: 5±5℃に冷却した4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-ピペリジル]-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン(117)を含有する水溶液に、CH₂Cl₂(40mL)を添加し、Boc₂O(3.7g、16.95mmol、1.0当量)のCH₂Cl₂(10mL)中の溶液を5±5℃で滴下した。溶液を15~25℃に加温し、20~25℃で42時間撹拌した。HPLC分析を行い、出発物質が3.0%以下であることを確認した。水相を分離し、CH₂Cl₂(100mL×3)およびTHF(100mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、35℃未満で減圧濃縮し、tert-ブチル(3R, 5S)-3-(4-アミノ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(118)5.4gを純度92.2%の固体として得た(CH₂Cl₂/THFを含有する)。

10

【0107】

工程7: 反応器にCH₂Cl₂(21.6mL)およびtert-ブチル(3R, 5S)-3-(4-アミノ-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(118)(5.4g、15.45mmol、1.0当量)を装入した。懸濁液を10分間撹拌した。20±5℃でN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(6.1mL、46.35mmol、3.0当量)を添加した後、溶液は透明になった。20±5℃で20時間撹拌すると、固体が析出した。HPLC分析を行い、出発物質が2.0%以下であることを確認した。MTBE(54mL)を添加し、反応物を20±5℃で2時間撹拌した。懸濁液を濾過した。ケーキをMTBE(21.6mL)で洗浄し、35±5℃で8時間減圧下で乾燥して、tert-ブチル(3R, 5S)-3-[4-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(7)を灰白色固体として得た(4.3g、収率=83%、純度93.4%)。

20

30

【0108】

工程8: 20±5℃で、反応器に、CH₂Cl₂(75mL)、Cu(OAc)₂(561.2mg、3.09mmol、0.5当量)、2,2'-ジピリジル(482mg、3.09mmol、0.5当量)、Cs₂CO₃(4.02g、12.36mmol、2.0当量)、4Å MS(2.5g、1.0w/w)およびtert-ブチル(3R, 5S)-3-[4-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-2-オキソ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(7)(2.5g、6.18mmol、1.0当量)を装入した。圧縮空気(21%酸素および79%窒素)を反応物に20±5℃で30分間バブリングした。反応混合物に、4-フェノキシフェニルボロニック(1.98g、9.27mmol、1.5当量)を15~25℃で1.5時間かけて4回に分けて添加した。圧縮空気(21%酸素および79%窒素)を20±5℃で5時間反応物にバブリングした。HPLC分析を行い、出発物質が5.0%以下であることを確認した。懸濁液を濾過し、ケーキをCH₂Cl₂(25mL×2)で洗浄した。濾液を濃縮し、未精製の生成物をSGCで精製(CH₂Cl₂/MeOH=50/1)して、tert-ブチル(3R, 5S)-3-[4-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(式IXの化合物、上記では(8)ともいう)を純度97.5%および収率47.2%で固体として得た。

40

50

【0109】

工程9: tert-ブチル(3R, 5S)-3-[4-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(8)(0.3g、0.52mmol、1.0当量)をCH₂Cl₂(1.5mL)に溶解した。この溶液に、HCl水溶液(3N、3mL)を20±5℃で滴下して添加した。溶液を30~35℃で2時間、60~65℃で14時間攪拌した。HPLC分析を行い、出発物質が1.0%以下であることを確認した。20~25℃に冷却した溶液に、CH₂Cl₂(15mL)および水(45mL)を添加した。溶液を10分間攪拌した後、水相を分離し、CH₂Cl₂(30mL)で抽出し、水相のpHをNa₂CO₃水溶液で9~10に調整した。水相はピンク色になった。30分間攪拌した後、有機相を抽出し、食塩水(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、CH₂Cl₂中の4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-ピペリジル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オンの溶液(式VIaの化合物、上記では(11A)ともいう)(純度81%)を得た。これを工程10に直接使用した。

10

【0110】

工程10: 4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-ピペリジル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン(11A)(164mg、0.39mmol、1当量)のCH₂Cl₂中の先の溶液を0±5℃に冷却し、CH₂Cl₂(2.5mL)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(133μL、0.78mmol、2.0当量)およびトリメチルシリルクロリド(50μL、0.39mmol、1.0当量)を装入し、溶液を0±5℃で30分間攪拌した。溶液を-20±5℃に冷却した後、CH₂Cl₂(5mL)中の塩化アクリロイル(32μL、0.39mmol、1.0当量)を滴下して添加した。反応を水(20mL)でクエンチし、有機相を分離し、35℃未満で減圧濃縮して未精製の生成物を得た。未精製の生成物を分取用TLC(CH₂Cl₂/EtOH=15/1)で精製し、画分を濃縮し、CH₂Cl₂をEtOHと交換した。溶液を10mLに濃縮し、n-ヘプタン(15mL)を装入した。次いで、溶液を10mLに濃縮し、固体を沈殿させた。沈殿物を濾過して、4-アミノ-1-[(3R, 5S)-5-ヒドロキシ-1-プロパ-2-エノイル-3-ピペリジル]-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン(式Iaの化合物、上記では(13)ともいう)80mgを、純度98.1%および収率43%で灰白色固体として得た。¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO D6, δ in ppm): 7.77 (d, 1H); 7.51-7.41 (m, 4H); 7.22 (t, 1H); 7.18-7.11 (m, 4H); 6.96 (br. m, 1H); 6.81 (m, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.71 (dd, 1H); 5.28 (br. s, 1H); 4.83 (br. m, 2H); 4.58 (br. d, 0.5 H); 4.47 (br. d, 0.5 H); 4.25 (br. qd, 1H); 4.15 (br. d, 0.5 H); 4.1 (br. d, 0.5 H); 3.69 (br. t, 0.5 H); 3.60 (m, 1H); 3.27 (br. t, 0.5 H); 2.95 (br. t, 0.5 H); 2.49 (br. t, 0.5 H); 2.28 (m, 1H); 2.13 (br. m, 1H)

20

30

【0111】

工程9B: アゾート(azote)で不活性化した反応器に、THF(12.5mL)、DIAD(683μL、3.48mmol、4.0当量)、およびPh₃P(912mg、3.48mmol、4.0当量)を装入した。反応物を0~5℃に冷却した後、tert-ブチル(3R, 5S)-3-[4-[(Z)-ジメチルアミノメチレンアミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル]-5-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(8)(0.5g、0.87mmol、1.0当量)を反応器に添加した。反応物を0~5℃で10分間攪拌し、4-ニトロ安息香酸(291mg、1.74mmol、2.0当量)を反応器に添加し、反応物を0~5℃でさらに2時間攪拌した。次いで、反応混合物を15~20℃で14時間攪拌し、35℃未満で減圧濃縮した。残留物をSGC(CH₂Cl₂/MeOH=50/1)で精製し、未精製のtert-ブチル(3R, 5R)-3-[4-[(Z)-ジメチル

40

50

アミノメチレンアミノ] - 2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) オキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (式 V I I I の化合物、上記では (9 B) ともいう) を Ph_3PO を含有する泡状固体 (純度 87%) として得た。 Ph_3PO は分離しにくく、この中間体はそれ以上精製されなかった。

【0112】

工程 10 B: MeOH (9 mL)、*tert*-ブチル (3 R, 5 R) - 3 - [4 - [(Z) - ジメチルアミノメチレンアミノ] - 2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - (4 - ニトロベンゾイル) オキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 B) (0.45 g、0.62 mmol、1.0 当量) および K_2CO_3 (258 mg、1.87 mmol、3.0 当量) をフラスコに装入した。反応混合物を 15 ~ 20 °C で 14 時間攪拌した。HPLC 分析により、出発物質が残っていないことが示された。懸濁液を濾過し、ケーキを MeOH (2.25 mL) で洗浄し、濾液を 35 °C 未満で減圧濃縮して未精製の生成物を得た。未精製の生成物を SGC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$) で精製して、*tert*-ブチル (3 R, 5 R) - 3 - [4 - [(Z) - ジメチルアミノメチレンアミノ] - 2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (式 V I I の化合物、上記では (10 B) ともいう) (0.16 g、収率 = 44%、純度 98.2%) を粉末固体として得た。

10

【0113】

工程 11 B: フラスコに CH_2Cl_2 (1 mL)、*tert*-ブチル (3 R, 5 R) - 3 - [4 - [(Z) - ジメチルアミノメチレンアミノ] - 2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (10 B) (0.16 g、0.28 mmol、1 当量) および HCl 水溶液 (3.0 M、2 mL) を装入した。溶液を 25 ~ 30 °C で 2 時間、次いで 60 ~ 65 °C で 14 時間攪拌した。HPLC 分析により、出発物質が残っていないことが示された。反応混合物を 15 ~ 20 °C に冷却し、 CH_2Cl_2 (15 mL) および H_2O (30 mL) をフラスコに添加した。有機相を分離した。 CH_2Cl_2 (30 mL) を水相に添加し、水相の pH 値を飽和 Na_2CO_3 水溶液で 9 ~ 10 に調整した。有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (30 mL $\times$ 2) で再抽出した。異なる有機相を集め、食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、35 °C 未満で減圧濃縮して、未精製の物質 4 - アミノ - 1 - [(3 R, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (式 V I b の化合物、上記では (11 B) ともいう) 0.11 g を泡状固体として得、これはさらに精製せず、直接工程 12 B に供した。

20

30

【0114】

工程 12 B: 4 - アミノ - 1 - [(3 R, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (11 B) (0.11 g、0.26 mmol、1 当量) の CH_2Cl_2 (44 mL) 中の溶液に、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (177 μL 、1.04 mmol、4.0 当量) を添加した。溶液を -5 ~ 0 °C に冷却し、トリメチルシリルクロリド (33 μL 、0.26 mmol、1.0 当量) の CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。溶液を -5 ~ 0 °C で 30 分間攪拌し、-25 ~ 20 °C に冷却した。 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中の塩化アクリロイル (27.5 μL 、0.34 mmol、1.3 当量) を滴下して添加した。反応を 10 分間攪拌し、0 ~ 5 °C に加温し、水 (20 mL) でクエンチした。有機相を分離し、食塩水 (10 mL) で洗浄し、35 °C 未満で減圧濃縮して未精製の物質を得た。未精製の生成物を分取用 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15/1$) で精製し、4 - アミノ - 1 - [(3 R, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 1 - プロパ - 2 - エノイル - 3 - ピペリジル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (式 I b の化合物、上記では (14) ともいう) (63 mg、収率 = 51%、純度

40

50

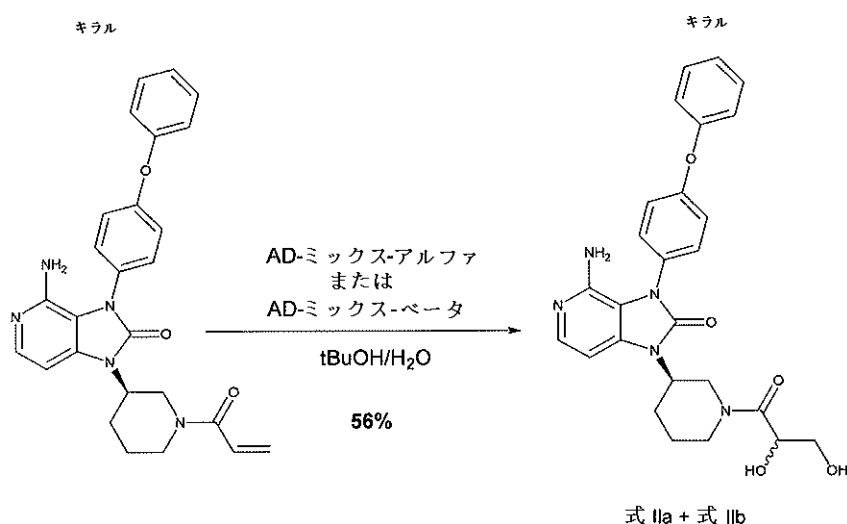
99.1%)を灰白色の粉末固体として得た。LC/HRMS: 472.1821 (M+H)⁺, 470.1790 (M-H)⁻. ¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO D6, δ in ppm): 7.76 (d, 1H); 7.50-7.42 (m, 4H); 7.22 (t, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H); 6.90 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.13 (dd, 1H); 5.68 (dd, 1H); 5.05 (br. d, 0.75 H); 4.96 (br. d, 0.25 H); 4.81 (br. s, 2H); 4.65 (br. m, 0.25 H); 4.59-4.46 (m, 1.75 H); 4.19 (br. d, 0.25 H); 4.07 (br. s, 1H); 3.97 (br. d, 0.75 H); 3.72 (t, 0.25 H); 3.38 (d, 0.75 H); 3.32 (m, 0.75 H); 2.90 (d, 0.25 H); 2.53 (m, 1H); 1.92 (br. d, 1H).

【実施例 2】

【0115】

4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンの合成

【化 40】



【0116】

上記スキームに示すように、式IIaおよびIIbの化合物を、AD-ミックス-アルファ（すなわち、(DHQ) 2PHAL（ヒドロキニン1, 4-フタラジンジイルジエテル、Sigma Aldrichカタログ番号392723）0.0016モル；炭酸カリウム、粉末0.4988モル；フェリシアン化カリウム0.4988モル；オスミウム酸カリウム二水和物0.0007モル）またはAD-ミックス-ベータ（すなわち、(DHQD) 2PHAL（Sigma Aldrichカタログ番号392731）0.0016モル；炭酸カリウム、粉末0.4988モル；フェリシアン化カリウム0.4988モル；オスミウム酸カリウム二水和物0.0007モル）を用いて、4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3R)-1-プロパー-2-エノイル-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンから製造した。

【0117】

出発物質である4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3R)-1-プロパー-2-エノイル-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンは、米国特許第9,688,676号の実施例3に記載されている手順に従って製造した。

【0118】

式IIaおよびIIbの化合物を製造するために、AD-ミックス-アルファ（154 mg）またはAD-ミックス-ベータ（154 mg）の水／tBuOH（1／1、1 mL／1 mL）中の懸濁液を、固体が溶解するまで約10分間攪拌した。アルゴン雰囲気下、黄色の溶液に、出発物質である4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3R)-1-プロパー-2-エノイル-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オンを添加した。

(3R)-1-プロパー-2-エノイル-3-ピペリジル] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オンを添加した。出発物質は混合物に不溶であったため、黄色の懸濁液が得られた。この懸濁液を室温で20時間攪拌した。反応の進行をTLC (AcOEt/MeOH 10/1) で確認した。反応混合物をNa₂SO₃で加水分解し、20分間攪拌し、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して未精製の生成物を得た。未精製の生成物をSCX (強陽イオン交換) カラムにより (MeOH、次いでNH₃のMeOH中3.5N溶液) 精製し、透明の油状物の4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1-[(3R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)-3-ピペリジル] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オンを、キラルクロマトグラフィーにより分離された2つのジアステレオ異性体の混合物として得、式IIaの化合物 (純度98%) および式IIbの化合物 (純度98%) を得た。IIa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) (2 rotamers 50/50) δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 3.10 (m, 0.5 H), 3.25 (m, 0.5 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.67 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.50 (m, 4.5 H), 4.62 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.77 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.80 (m, 2 H), 4.95 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 5.01 (d, J=4 Hz, 0.5 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.22 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.75 (d, J=5 Hz, 1 H).

10

IIb: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) (2 rotamers 50/50) δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 3.10 (m, 0.5 H), 3.25 (m, 0.5 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.67 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.50 (m, 4.5 H), 4.65 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.76 (t, J=4 Hz, 0.5 H), 4.80 (m, 2 H), 4.98 (m, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.15 (m, 4 H), 7.22 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.75 (d, J=5 Hz, 1 H)

20

LC/MS: 490 (M+H)⁺.

【実施例3】

【0119】

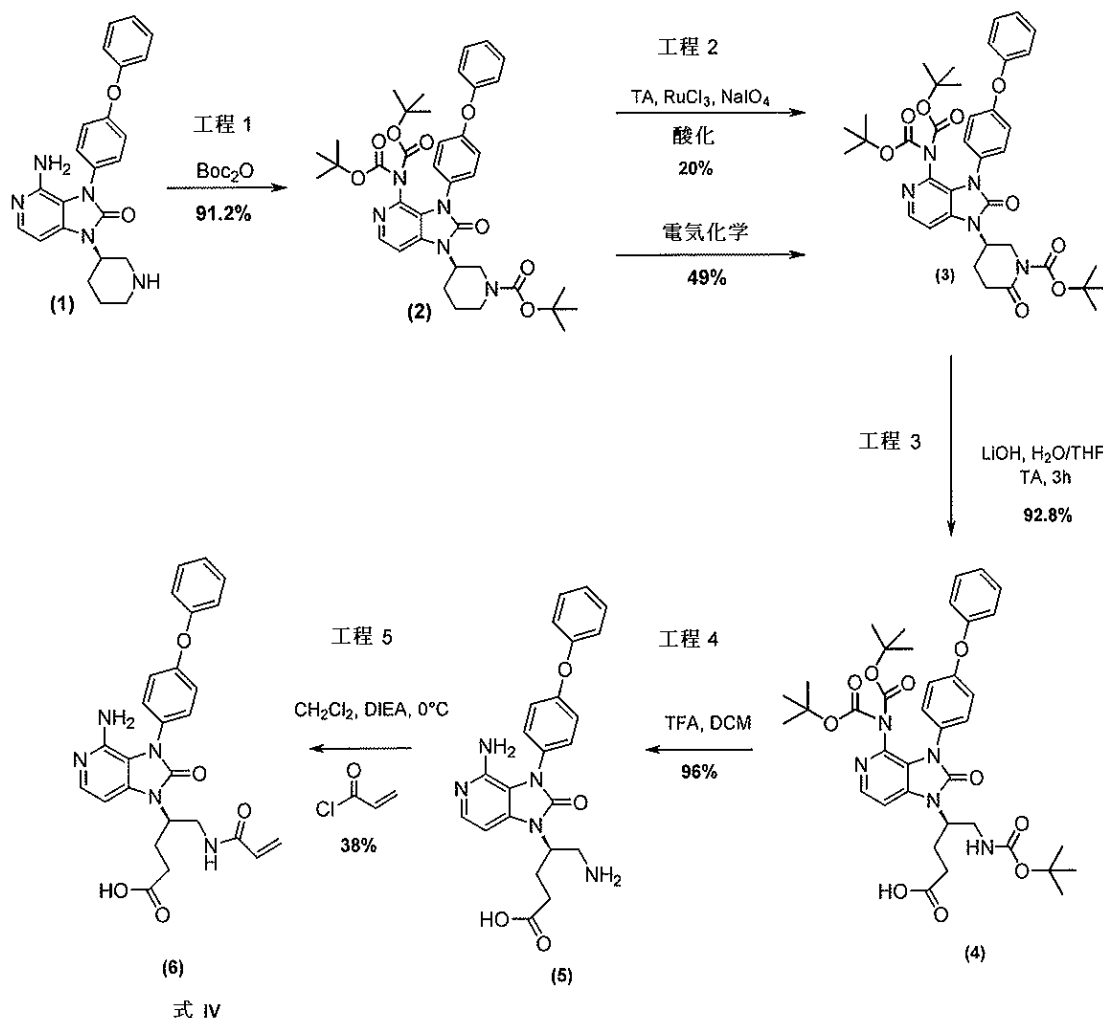
(R)-5-アクリルアミド-4-(4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) ペンタン酸の合成

30

40

50

【化 4 1】



10

20

【0120】

式IVの化合物（上記では化合物（6）という）を、上記のスキームに示すように、また以下により詳細に記載するように製造した。出発物質である4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1-[(3R)-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン（1）を、米国特許第9,688,676号の実施例2に記載されている手順に従って製造した。次いで、4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1-[(3R)-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン（1）を、化合物（1）にDCMを添加することによりシュウ酸塩に変換した。溶液をEtOHと交換し、得られた溶液をシュウ酸と反応させた。濾過後、未精製の固体をMTBE中でスラリー化し、濾過し、乾燥して、化合物（1）のシュウ酸塩を得た。

30

【0121】

工程1：アルゴン雰囲気下、フラスコに CH_2Cl_2 および4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1-[(3R)-3-ピペリジル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン（1.3g、2.66mmol、1当量）のシュウ酸塩を添加した。次いで、この懸濁液にDMAP（487mg、3.98mmol、1.5当量）、DIEA（1.35mL、7.97mmol、3当量）および Boc_2O （2.90g、13.28mmol、5当量）を添加した。出発物質は溶解し、反応物は透明になった。溶液を室温で20時間攪拌した。反応物を水で加水分解し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して未精製の生成物を得た。未精製の生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、Hep/AcOEt（1/1））で精製し、tert-ブチル（3R）-3-[4-[ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]

40

50

]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2)(1.86g、収率=91.2%)を得た。

【0122】

工程2:tert-ブチル(3R)-3-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2)(1g、1.42mmol、1当量)のMeCN/H₂O/CCl₄(15mL/20mL/15mL)中の溶液に、NaIO₄(1.22g、5.7mmol、4当量)およびRuCl₃·xH₂O(32mg、142μmol、0.1当量)の順に添加した。反応物は淡褐色の混合物であった。室温で1時間攪拌した後、さらにNaIO₄(152mg、0.7mmol、0.25当量)を添加した。反応物を室温で24時間攪拌したところ、暗褐色となった。Na₂S₂O₅水溶液で加水分解し、30分間攪拌すると、溶液は淡黄色になった。これをAcOEtで抽出した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して未精製の生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep/AcOEt(1/1))により未精製の生成物を精製し、tert-ブチル(3R)-3-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(出発物質)(450mg、収率=45%)、およびtert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(所望の生成物)(3)(200mg、収率=20%)を得た。

10

20

【0123】

工程2:電気化学プロセス-20mLのバイアルセットアップを備えたElectra syn 2.0(IKA)を用いて、tert-ブチル(3R)-3-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(2)(300mg、0.43mmol、1当量)のMeCN(12mL)中の溶液に、メディエータとしてキヌクリジン(2当量、0.86mmol、95mg)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(「HFIP」)(11当量、4.70mmol、790mg)、および電解質としてテトラフルオロホウ酸テトラメチルアンモニウム(2.05当量、0.88mmol、141mg)を添加した。バイアルキャップセット:(作用電極)RVC-Reticulated Vitreous Carbon Foamを陽極とし、Ni Foamを陰極とした。電気化学反応は定電流モード;極性切替なしの8mAの定電流で行った。総荷電は室温で16Faradays/molであった。反応はLC/MSでモニターした。反応物を氷水に注いだ後、チオ硫酸ナトリウムの1M溶液を添加した。水相を酢酸エチルで洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して未精製の生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、溶出混合物、酢酸エチル/ペンタン(70/30)による精製により、予想される生成物であるtert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(3)(150mg、収率=49%)を得た。

30

40

【0124】

工程3:tert-ブチル(5R)-5-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(3)(820mg、1.15mmol、1当量)のTHF/H₂O(30mL/30mL)中の溶液に、LiOH(471mg、19.4mmol、17当量)を添加した。溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1N HCl水溶液でpH=1~2になるまで加水分解し、次の

50

で、AcOEtで抽出した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、所望の化合物：(4R)-4-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸(4)(780mg、収率=92.8%)を得た。

【0125】

工程4：アルゴン雰囲気下、フラスコに、CH₂Cl₂(5mL)、(4R)-4-[4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸(720mg、0.98mmol、1当量)(4)、およびTFA(2mL)を装入した。混合物を室温で6時間攪拌した。CH₂Cl₂およびTFAを蒸発させ、高減圧下で10時間乾燥した後、(4R)-5-アミノ-4-[4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ペンタン酸(5)(410mg、96%)を得た。これはさらに精製せず、そのまま次の工程に使用した。

10

【0126】

工程5：(4R)-5-アミノ-4-[4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ペンタン酸(5)(425mg、0.98mmol、1当量)およびCH₂Cl₂(6mL)の懸濁液に、出発物質を可溶化するためにDMF(0.5mL)を添加した。次いで、反応溶液を0℃に冷却し、DIEA(343μL、1.96mmol、2当量)を装入し、塩化アクリロイル(41μL、0.49mmol、0.5当量)のCH₂Cl₂(2mL)中の溶液を滴下して添加した。溶液を室温まで加温し、2時間攪拌した。反応物を減圧濃縮し、分取HPLC、次いで超臨界HPLCで直接精製して、(4R)-4-[4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-5-(プロパー-2-エノイルアミノ)ペンタン酸(式IVの化合物、上記では(6)ともいう)(180mg、収率=38%、純度98%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.02(m, 1H), 2.17(m, 2H), 2.28(m, 1H), 3.65(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.78(s, 2H), 5.53(dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.02(dd, J=17, 2Hz, 1H), 6.09(dd, J=17, 8Hz, 1H), 6.65(m, 1H), 7.15(d, J=8Hz, 4H), 7.21(t, J=7Hz, 1H), 7.45(m, 4H), 7.71(d, J=5Hz, 1H), 8.28(t, J=6Hz, 1H) LC/MS: 488.2(M+H)⁺/486.1(M-H)⁻.

20

30

【実施例4】

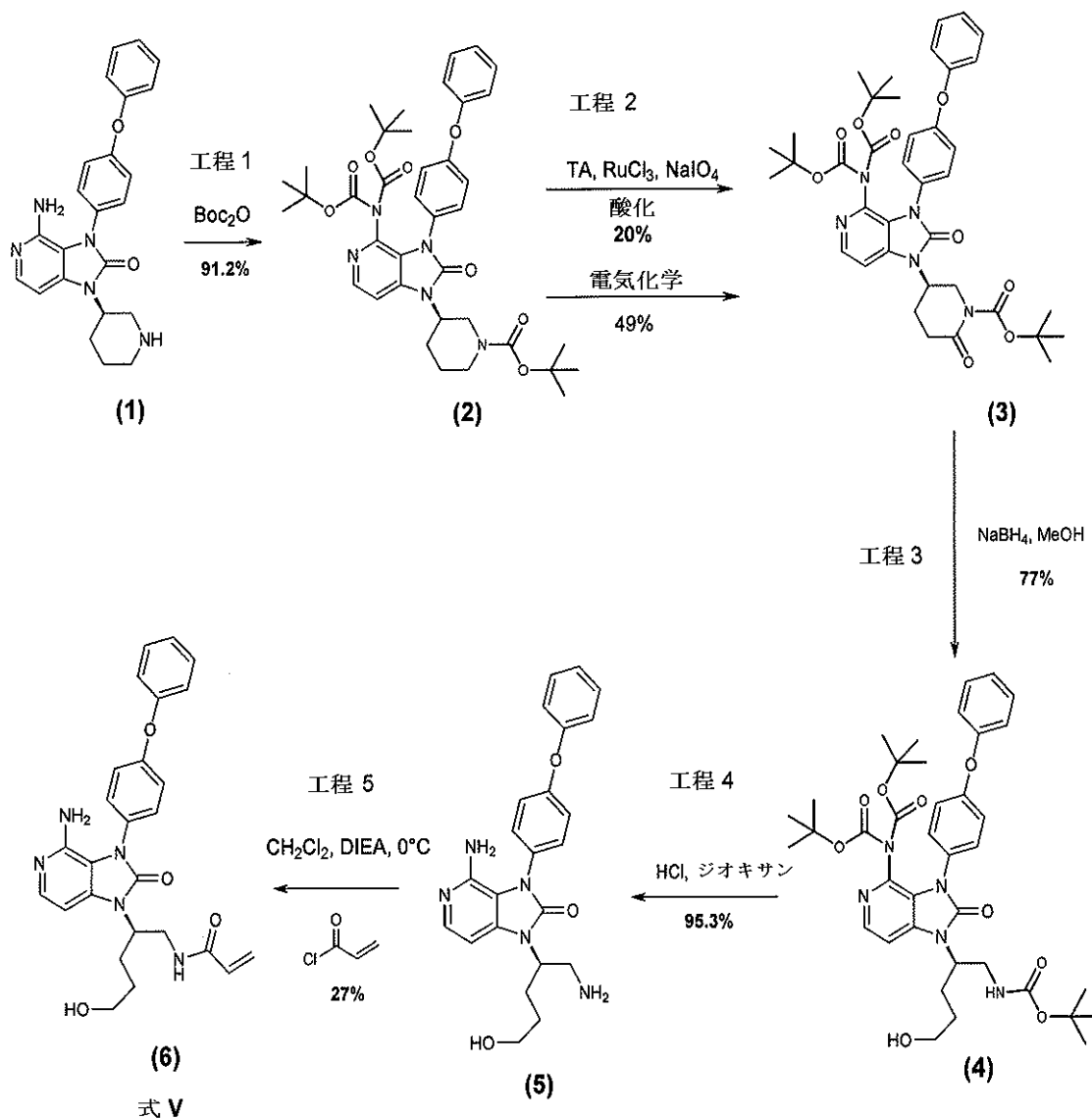
【0127】

(R)-N-(2-(4-アミノ-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-ヒドロキシペンチル)アクリルアミドの合成

40

50

【化 4 2】



10

20

30

【0128】

式 V の化合物（上記では化合物（6）という）を、上記のスキームに示すように、また以下に詳述するように製造した。

【0129】

工程 1 および 2 は、実施例 3 の工程 1 および 2 に記載したように実施した。工程 3：室温でアルゴン雰囲気下、フラスコに、tert-ブチル（5R）-5-[4-[ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート（3）（280 mg、0.39 mmol、1 当量）、MeOH（8 mL）、 NaBH_4 （148 mg、3.9 mmol、10 当量）を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、 H_2O で加水分解した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、所望の化合物である tert-ブチル（3R）-3-[4-[ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]-2-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート（4）（281 mg、収率 = 77%）を得た。これはさらに精製せず、直接次の工程に使用した。

40

【0130】

工程 4：出発物質である tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-[1-[(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロ

50

キシープチル] - 2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4 , 5 - c]
ピリジン - 4 - イル] カルバメート (4) (216 mg、0.30 mmol、1 当量) に
、ジオキサン (15 mL) 中の HCl を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を
蒸発させ、未精製の生成物である 4 - アミノ - 1 - [(1 R) - 1 - (アミノメチル) -
4 - ヒドロキシープチル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピ
リジン - 2 - オン (5) (126 mg、収率 = 95.3 %) を次の工程に使用した。

【 0131 】

工程 5 : アルゴン雰囲気下、フラスコに、4 - アミノ - 1 - [(1 R) - 1 - (アミノ
メチル) - 4 - ヒドロキシープチル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4 ,
5 - c] ピリジン - 2 - オン (125 mg、0.29 mmol、1 当量) (5) および C 10
H₂Cl₂ (2 mL) を添加した。次いで、DIEA (104 μ L、0.59 mmol、
2 当量) を装入した後、反応溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、塩化アクリロイル (12.5 μ L、0.
15 mmol、0.5 当量) の CH₂Cl₂ (1 mL) 中の溶液を滴下して添加した。
溶液を 0 $^{\circ}$ C に維持し、1 時間攪拌した。反応物を H₂O で加水分解し、AcOEt で抽出
した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、未精製の化合物を
得、これを分取 HPLC で精製して、N - [(2 R) - 2 - [4 - アミノ - 2 - オキソ -
3 - (4 - フェノキシフェニル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - ヒ
ドロキシーペンチル] プロパー - 2 - エンアミド (式 V の化合物、上記では (6) という)
(38 mg、収率 = 27 %、純度 95 % 超) を得た。1H NMR (500 MHz, DMSO - d₆)
 δ ppm 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H)
, 3.50 - 3.70 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 5.53
(dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 6.03 (dd, J = 17, 2 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 17, 8 Hz
, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 4 H), 7.22 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.43 (d,
J = 7 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 7 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.29 (t, J =
6 Hz, 1 H) LC/MS: 474.1 (M + H)⁺.

10

20

【 実施例 5 】

【 0132 】

BTK (h) 試験

式 Ib、式 II、および式 III の化合物を、本明細書に記載したように BTK (h)
に対して試験した。試験を行った全ての化合物は、100 % DMSO 中で最終アッセイ濃
度 50 倍のワーキングストックに製造した。必要に応じて、より濃縮したストックを、1
00 % DMSO を用いて手動で 50 倍に希釈した。粉末の化合物は、50 倍にさらに希釈
する前に 100 % DMSO で 10 mM のストックに再構成した。

30

【 0133 】

アッセイ手順：酵素および基質を含有する反応ミックスを添加する前に、必要量の 50
倍量の試験化合物ストックをアッセイウェルに添加した。選択した濃度の ATP を添加す
ることにより反応を開始した。ATP を添加する前の酵素 / 基質ミックスと、化合物との
プレインキュベーションは行わなかった。

【 0134 】

データ解析：結果は、DMSO 対照に対するキナーゼ活性残存率として表す。これは以
下の式を用いて算出される：

40

【 数 1 】

$$\frac{\text{サンプルのカウントの平均} - \text{ブランクのカウントの平均}}{\text{対照のカウントの平均}}$$

【 0135 】

IC₅₀ の決定のために、XLFit バージョン 5.3 (ID Business S
olutions) を用いてデータを解析する。非線形回帰分析を用いて、各試験濃度の
平均結果に基づいてシグモイド用量反応 (可変勾配) 曲線を当てはめる。曲線の上端およ

50

び／または下端が、それぞれ100および0から10%を超えて外れる場合、 R^2 に関するQC基準を満たすことを条件に、これらの限界値のいずれかまたは両方を100および0とすることができる。

【0136】

結果は表2に示す通りである。

【0137】

【表2】

表2

化合物	IC ₅₀ (nM)
式 Ib	34
式 II	279
式 III	1375

10

【実施例6】

【0138】

インビトロ試験

式 Ia、式 Ib、式 III、式 IV、および式 Vの化合物を、種々のインビトロアッセイで試験した。化合物の結合は、各標的に特異的な放射能標識リガンドの結合の阻害%として算出した。化合物の酵素阻害効果は、対照酵素活性の阻害%として算出した。特定の化合物は、特定のアッセイにおいて有意な活性を示し、この例では50%超の阻害または刺激と定義した。

20

【0139】

BZD結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Le Fur, G.ら(1983)、Life Sci.、33:449~457を参照されたい。Kdは受容体に対する放射性リガンドの親和力である。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

30

【0140】

【表3】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
BZD (末梢) (アンタゴニスト放射性リガンド)	ラット 心臓	[³ H]PK 11195	0.2 nM	1.8 nM	PK 11195 (10 μM)	室温で15分	シンチレーション測定

40

【0141】

式 Iaの化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、52.2%の阻害を示した。

【0142】

ドーパミン結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Pristupa, Z. B.ら(1994)、Mol. Pharmacol.、45:125~135を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

【0143】

50

【表 4】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
ドーパミン 輸送体(h) (アンタゴニ スト放射性 リガンド)	ヒト組 換え体 (CHO 細胞)	[³ H]BTCP 11195	4 nM	4.5 nM	BTCP (10 μ M)	4°Cで 120 分	シンチ レーショ ン測定

10

【0144】

式 I a の化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、65%の阻害を示した。式 I II の化合物も有意な活性を示し、96.2%の阻害を示した。

【0145】

D₁ (h) 結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Zhou, Q. Y. ら (1990)、Nature、347:76~80を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

【0146】

20

【表 5】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
D ₁ (h) (アンタゴニ スト放射性 リガンド)	ヒト組 換え体 (CHO 細胞)	[³ H]SCH 23390	0.3 nM	0.2 nM	SCH 23390 (1 μ M)	室温で 60 分	シンチ レーショ ン測定

【0147】

30

式 I II の化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、80%の阻害を示した。

【0148】

H₂ (h) 結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Leurs, R. ら (1994)、Brit. J. Pharmacol.、112:847~854を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

【0149】

【表 6】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
H ₂ (h) (アンタゴニ スト放射性 リガンド)	ヒト組 換え体 (CHO 細胞)	[¹²⁵ I]APT	0.075 nM	2.9 nM	チオチジン (100 μ M)	室温で 120 分	シンチ レーショ ン測定

40

【0150】

式 I II の化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、56.7%の阻害を示した。

【0151】

δ (DOP) (h) 結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Simonin,

50

F. ら (1994)、Mol. Pharmacol.、46:1015~1021を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

【0152】

【表7】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
δ (DOP) (h) (アゴニスト放射性リガンド)	ヒト組換え体 (Chem-1 (RBL) 細胞)	[³ H] DADLE	0.5 nM	0.6 nM	ナルトレキソン (10 μ M)	室温で 60 分	シンチレーション測定

10

【0153】

式IIIの化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、56.7%の阻害を示した。

【0154】

カップパ(h)(KOP)結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Simonin, F. ら (1995)、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、92:7006~7010を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

20

【0155】

【表8】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
カップパ(h) (KOP) (アゴニスト放射性リガンド)	ヒト組換え体(RBL 細胞)	[³ H] U69593	0.5 nM	0.6 nM	ナロキソン (10 μ M)	室温で 60 分	シンチレーション測定

30

【0156】

式IIIの化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、54.6%の阻害を示した。

【0157】

5-HT_{5a}(h)結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Rees, S. ら (1994)、FEBS Lett.、355:242~246を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

40

【0158】

【表9】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
5-HT _{5a} (h) (アゴニスト放射性リガンド)	ヒト組換え体(HEK-293 細胞)	[³ H] LSD	1.5 nM	1.5 nM	セロトニン (100 μ M)	37°Cで 120 分	シンチレーション測定

50

【0159】

式ⅠⅠⅠの化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、56.1%の阻害を示した。

【0160】

ノルエピネフリン輸送体(h)結合アッセイ：一般的な手順を以下に説明する。Pac h o l c z y k, T. ら(1991)、Nature、350:350~354を参照されたい。以下に説明する実験プロトコルに対して若干の変更が試験中に発生した可能性はあるが、そうであったとしても、得られた結果の質には影響しなかった。

【0161】

【表10】

受容体	供給源	リガンド	濃度	Kd	非特異的	インキュベーション	検出法
ノルエピネフリン輸送体(h) (アンタゴニスト放射性リガンド)	ヒト組換え体 (CHO細胞)	[³ H] ニソキセチン	1 nM	2.9 nM	デシプラミン (1 μM)	4℃で120分	シンチレーション測定

10

【0162】

式ⅠⅠⅠの化合物はこのアッセイで有意な活性を示し、66.7%の阻害を示した。

【0163】

均等物

上記の明細書は、実施形態を当業者が実施することを可能にするのに十分であると考えられる。上記の説明および実施例は、特定の実施形態について詳述し、本発明者らによって企図される最良の形態を記載している。しかしながら、上記が本文中でどれほど詳しく述べられているようであっても、実施形態は多くの方法で実施することができ、添付の特許請求の範囲およびそれらの任意の均等物に準拠して解釈されねばならないことは、理解されよう。

【0164】

本明細書中で使用される場合、約という用語は、明確に示されているか否かにかかわらず、例えば整数、小数および百分率を含めた数値を指す。約という用語は、通常、当業者であれば挙げられた値と等価であるとみなすであろう（例えば、同じ機能または結果を有する）数値の範囲（例えば、挙げられた範囲の+/-5~10%）を指す。少なくともという用語、および約という用語が、数値または範囲の列举に先行する場合、それらの用語は、当該列举において提供された値または範囲の全てを修飾する。ある場合には、約という用語は、最も近い有効数字として概数で表した数値を含み得る。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/064800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **C07D471/04 A61P37/00 A61K31/444**
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 A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC [US]) 8 December 2016 (2016-12-08)	1-26,
Y	reaction scheme on page 41, formulae A and B; Scheme 4 on page 40, formulae 20, 23 and 24; Scheme 3 on page 39, formulae 19, 20 and (I); Example 2, Step 2; Example 3, compound 16 in Table 1 on page 28; biological example 1; data on pages 97 and 98; page 1, lines 8-12; claims 1,45-51 page 17, lines 24-29 page 32, lines 7,8	31-36
Y	WO 2016/089722 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; KUDUK SCOTT D [US] ET AL.) 9 June 2016 (2016-06-09) Example 2, Step 2 on pages 39 and 40	27-30

☐ 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

24 March 2022

Date of mailing of the international search report

04/04/2022

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

Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/064800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016196840 A1	08-12-2016	AU 2016270973 A1	18-01-2018
		AU 2020203447 A1	11-06-2020
		BR 112017025850 A2	14-08-2018
		CA 2987335 A1	08-12-2016
		CL 2017003073 A1	08-06-2018
		CL 2019002150 A1	29-11-2019
		CN 106459049 A	22-02-2017
		CN 113149983 A	23-07-2021
		CO 2017012947 A2	28-03-2018
		CR 20170593 A	14-05-2018
		DK 3303334 T3	28-06-2021
		DO P2017000279 A	15-04-2018
		EA 201792529 A1	31-05-2018
		EP 3303334 A1	11-04-2018
		EP 3912979 A1	24-11-2021
		ES 2878030 T3	18-11-2021
		HK 1252378 A1	24-05-2019
		HR P20211249 T1	12-11-2021
		HU E055419 T2	29-11-2021
		JP 6646072 B2	14-02-2020
		JP 6985433 B2	22-12-2021
		JP 2018516935 A	28-06-2018
		JP 2020073561 A	14-05-2020
		KR 20180021730 A	05-03-2018
		LT 3303334 T	12-07-2021
		PE 20180521 A1	14-03-2018
		PH 12017502203 A1	11-06-2018
		PL 3303334 T3	08-11-2021
		PT 3303334 T	02-07-2021
		RS 62290 B1	30-09-2021
		SG 10201912443X A	27-02-2020
		SI 3303334 T1	30-09-2021
		TN 2017000501 A1	12-04-2019
		TW 201713654 A	16-04-2017
		US 2017129890 A1	11-05-2017
		US 2018162861 A1	14-06-2018
		US 2021171526 A1	10-06-2021
		WO 2016196840 A1	08-12-2016
WO 2016089722 A1	09-06-2016	US 2017320884 A1	09-11-2017
		WO 2016086358 A1	09-06-2016
		WO 2016089722 A1	09-06-2016

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	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
		A 6 1 P	7/06	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,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,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

デパートメント

(72)発明者 パトリシア・モリナー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 1. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート4 5 0.
サノフィ. パテント・デパートメント

(72)発明者 サビーヌ・ボワナール

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 1. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート4 5 0.
サノフィ. パテント・デパートメント

(72)発明者 ダミアン・サッラベリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 1. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート4 5 0.
サノフィ. パテント・デパートメント

(72)発明者 セルジュ・ペラード

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 1. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート4 5 0.
サノフィ. パテント・デパートメント

(72)発明者 セバスチャン・ロイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 1. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート4 5 0.
サノフィ. パテント・デパートメントF ターム (参考) 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL04 PP03
PP134C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA16 MA01 MA04 MA34 MA35
MA37 MA52 NA14 ZA02 ZA33 ZA55 ZA94 ZA96 ZB15