

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7585205号
(P7585205)

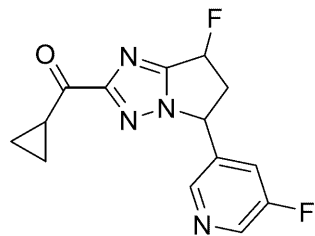
(45)発行日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(24)登録日 令和6年11月8日(2024.11.8)

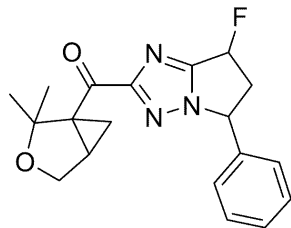
(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 9
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	C 0 7 D	487/04 C S P
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
請求項の数 39 (全51頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-539523(P2021-539523)	(73)特許権者	514099673
(86)(22)出願日	令和2年1月9日(2020.1.9)		エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アクチュ ンゲゼルシャフト
(65)公表番号	特表2022-516651(P2022-516651 A)		スイス国 シーエイチー４０７０ バーゼ ル グレンツァッハーシュトラーセ １２４
(43)公表日	令和4年3月1日(2022.3.1)	(74)代理人	110002077
(86)国際出願番号	PCT/US2020/012908		園田・小林弁理士法人
(87)国際公開番号	WO2020/146615	(72)発明者	パテル, スネヘル
(87)国際公開日	令和2年7月16日(2020.7.16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０
審査請求日	令和5年1月5日(2023.1.5)		８０－４９９０, サウス サンフランシ スコ, ディーエヌエー ウェイ １, シ ー／オー ジェネンテック, インコーポ レイテッド
(31)優先権主張番号	62/791,118	(72)発明者	ハミルトン, グレゴリー
(32)優先日	平成31年1月11日(2019.1.11)		アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二環式ピロロトリアゾールケトン化合物及びその使用方法

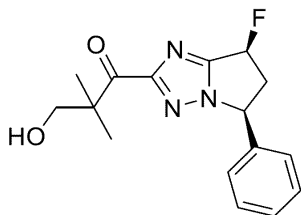
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】



シクロプロピル（７－フルオロ－５－（５－フルオロピリジン－３－イル）－６，７－ジ
ヒドロ－５Ｈ－ピロロ〔１，２－ｂ〕〔１，２，４〕トリアゾール－２－イル）メタノン；

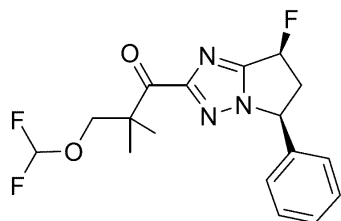


(2, 2-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル) - [rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル] メタノン;



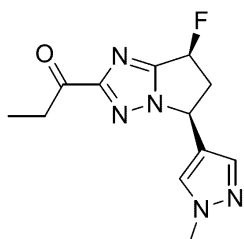
10

3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-1 - [rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オン;



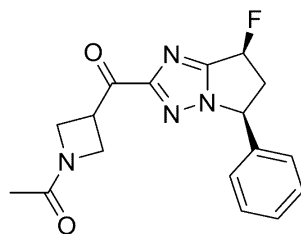
20

3-(ジフルオロメトキシ)-2, 2-ジメチル-1 - [rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オン;



30

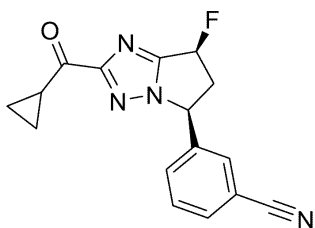
1 - [rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オン;



40

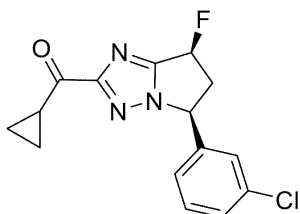
1-(3-((5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボニル)アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;

50



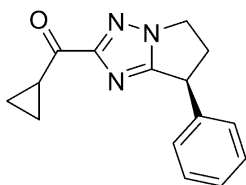
3-[rac-(5S, 7S)-2-(シクロプロパンカルボニル)-7-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]ベンゾニトリル；

10



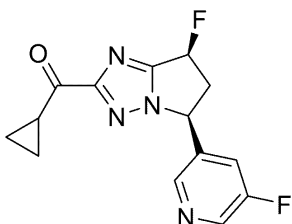
シクロプロピル-[rac-(5S, 7S)-5-(3-クロロフェニル)-7-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン；

20



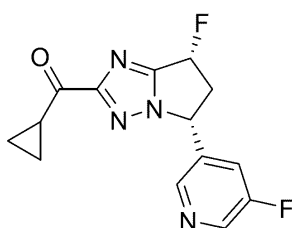
シクロプロピル-[rac-(7S)-7-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン；

30



シクロプロピル((5S, 7S)-7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル)メタノン；及び

40



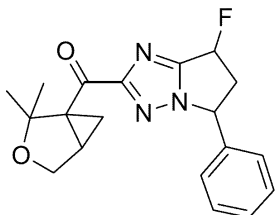
シクロプロピル((5R, 7R)-7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-

50

イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル) メタノン

から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

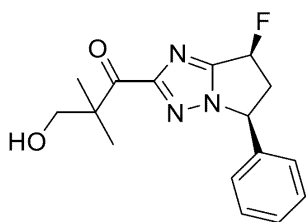
【請求項2】



10

(2, 2-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル) - [rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル] メタノンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

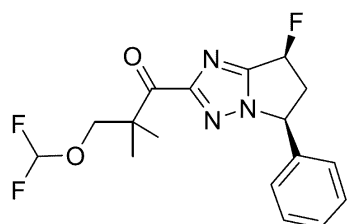
【請求項3】



20

3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-1-[rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

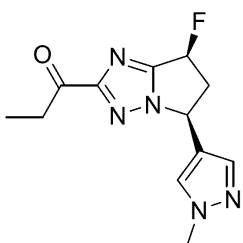
【請求項4】



30

3-(ジフルオロメトキシ)-2, 2-ジメチル-1-[rac-(5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

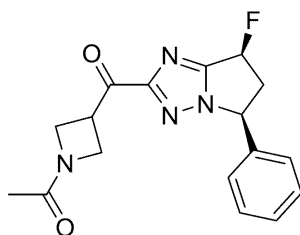
【請求項5】



50

1- [rac- (5S, 7S) -7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-2-イル] プロパン-1-オンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

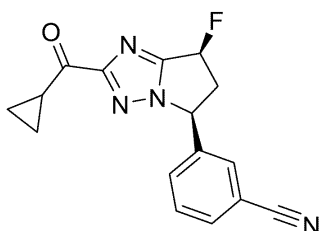
【請求項6】



10

1-(3-((5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-2-カルボニル) アゼチジン-1-イル) エタン-1-オンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

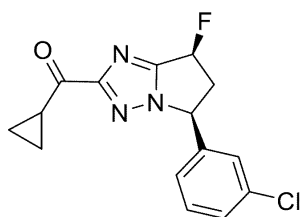
【請求項7】



20

3-[rac- (5S, 7S) -2-(シクロプロパンカルボニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-5-イル] ベンズニトリルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

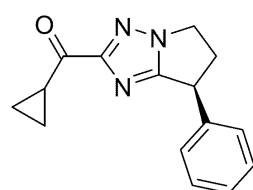
【請求項8】



30

シクロプロピル-[rac- (5S, 7S) -5-(3-クロロフェニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-2-イル] メタノンである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】



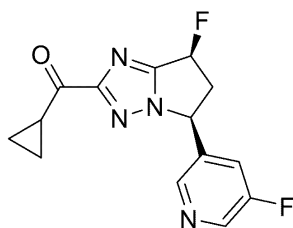
40

シクロプロピル-[rac- (7S) -7-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-2-イル] メタノンである、請求項1に

50

記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

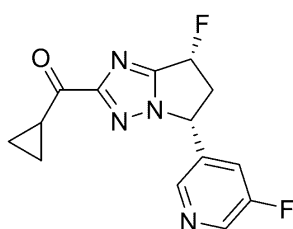
【請求項 10】



10

シクロプロピル（（5 S，7 S）－7－フルオロ－5－（5－フルオロピリジン－3－イル）－6，7－ジヒドロ－5 H－ピロロ [1，2－b] [1，2，4] トリアゾール－2－イル）メタノンである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

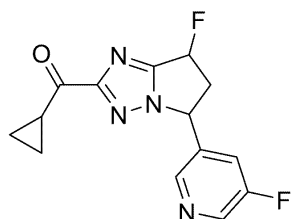
【請求項 11】



20

シクロプロピル（（5 R，7 R）－7－フルオロ－5－（5－フルオロピリジン－3－イル）－6，7－ジヒドロ－5 H－ピロロ [1，2－b] [1，2，4] トリアゾール－2－イル）メタノンである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】



30

シクロプロピル（7－フルオロ－5－（5－フルオロピリジン－3－イル）－6，7－ジヒドロ－5 H－ピロロ [1，2－b] [1，2，4] トリアゾール－2－イル）メタノンである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と治療上不活性な担体とを含む薬学的組成物。

【請求項 14】

パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウパシー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄疾患からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 15】

炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、緑内障、乾癬、壊疽性膿皮症、乾癬性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、若年性

40

50

特発性関節炎、及び変形性関節症からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 16】

急性腎障害（AKI）、移植片拒絶反応又は損傷、固形臓器の虚血再灌流障害、移植片機能発現遅延（DGF）、シスプラチン誘発性腎障害、腎炎誘発性腎障害、敗血症、及び全身性炎症反応症候群（SIRS）からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 17】

効果的な治療量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 13 に記載の薬学的組成物を含む、疾患又は障害の治療のための医薬であって、疾患又は障害が、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウパシー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄疾患からなる群より選択される、医薬。

【請求項 18】

効果的な治療量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 13 に記載の薬学的組成物を含む、疾患又は障害の治療のための医薬であって、疾患又は障害が、炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、緑内障、乾癬、壊疽性膿皮症、乾癬性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、若年性特発性関節炎、及び変形性関節症からなる群より選択される、医薬。

【請求項 19】

効果的な治療量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 13 に記載の薬学的組成物を含む、疾患又は障害の治療のための医薬であって、疾患又は障害が、急性腎障害（AKI）、移植片拒絶反応又は損傷、固形臓器の虚血再灌流障害、移植片機能発現遅延（DGF）、シスプラチン誘発性腎障害、腎炎誘発性腎障害、敗血症、及び全身性炎症反応症候群（SIRS）からなる群より選択される、医薬。

【請求項 20】

疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 21】

疾患又は障害が多発性硬化症である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 22】

疾患又は障害がパーキンソン病である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 23】

疾患又は障害が筋萎縮性側索硬化症である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 24】

疾患又は障害がハンチントン病である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 25】

疾患又は障害が脊髄性筋萎縮症である、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 26】

疾患又は障害が炎症性腸障害又は疾患（IBD）である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 27】

疾患又は障害が過敏性腸症候群（IBS）である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 28】

疾患又は障害がクローン病である、請求項 18 に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

疾患又は障害が潰瘍性大腸炎である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 30】

疾患又は障害が乾癬である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 31】

疾患又は障害が壊疽性膿皮症である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 32】

疾患又は障害が乾癬性関節炎である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 33】

疾患又は障害が関節リウマチである、請求項 18 に記載の医薬。

10

【請求項 34】

疾患又は障害が脊椎関節炎である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 35】

疾患又は障害が若年性特発性関節炎である、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 36】

疾患又は障害が急性腎障害（AKI）である、請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 37】

疾患又は障害が移植片拒絶反応又は損傷である、請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 38】

疾患又は障害が固形臓器の虚血再灌流障害である、請求項 19 に記載の医薬。

20

【請求項 39】

疾患又は障害が移植片機能発現遅延（DGF）である、請求項 19 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2019年1月11日出願の米国仮特許出願第62／791118号（全内容が参照により本明細書に援用される）の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、対象における治療及び／又は予防に有用な有機化合物、特に、炎症、細胞死及びその他に関連する疾患及び障害を治療するのに有用な、RIP1キナーゼの阻害剤に関する。

30

【背景技術】

【0003】

受容体相互作用タンパク質1（「RIP1」）キナーゼは、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼである。RIP1は、とりわけプログラム細胞死経路（例えばネクロプトーシス）の媒介に関与する、細胞シグナル伝達の制御因子である。ネクロプトーシス細胞死の形態で最もよく研究されているものは、TNF α （腫瘍壊死因子）によって開始されるが、ネクロプトーシスは、DNAセンサーDAI（DNA依存性インターフェロン調節因子の活性化因子）を介した、TNF α デスリガンドファミリーの他のメンバー（Fas及びTRAIL／Apo2L）の、インターフェロンの、Toll様受容体（TLR）のシグナル伝達及びウイルス感染によっても誘導され得る[1-3]。TNFR1（TNF受容体1）にTNF α が結合すると、TNFR1の三量体化と細胞内複合体であるComplex-1の形成が促進される。TRADD（TNF受容体関連デスドメインタンパク質）は、TNFR1の細胞内デスドメインに結合し、両タンパク質に存在するデスドメインを介してプロテインキナーゼRIP1（receptor-interacting protein 1：受容体相互作用タンパク質）を動員する[4]。TNFR1関連シグナル伝達複合体への最初の動員に続いて、RIP1は、二次細胞質複合体である複合体IIへと移行する[5-7]。複合体IIは、タンパク質FADD（Fas関連タンパク質）、RIP1、カスパーゼ-8及びcFLIPを含有するデスドメインによって形成され

40

50

る。カスパーゼ-8が完全に活性化されないか、その活性が遮断されると、タンパク質キナーゼRIP3が上記複合体に動員され、ネクロソームを形成し、ネクロプトーシス細胞死の開始につながる〔8-10〕。一度ネクロソームが形成されると、RIP1とRIP3は、ネクロプトーシス細胞死に必須の一連の自己及び交差リン酸化イベントに関与する。ネクロプトーシスは、2つのキナーゼのいずれかにおけるキナーゼ不活性化変異によって、又はRIP1キナーゼ阻害剤（ネクロスタチン類）若しくはRIP3キナーゼ阻害剤によって化学的に、完全にブロックすることができる〔11-13〕。RIP3のリン酸化は、ネクロプトーシス細胞死の主要成分である偽キナーゼMLKL (mixed lineage kinase domain-like: 混合系統キナーゼドメイン様) の結合及びリン酸化を可能にする〔14、15〕。

10

【0004】

ネクロプトーシスは、心筋梗塞、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、虚血・再灌流障害、炎症性腸疾患、網膜変性、及び他の多くの一般的な臨床疾患において、極めて重要な病態生理学的関連性を有する〔16〕。したがって、RIP1キナーゼ活性の選択的阻害剤は、この経路によって媒介され、炎症及び／又はネクロプトーシス細胞死に関連する疾患の潜在的治療として望まれる。

【0005】

RIP1キナーゼの阻害剤は、以前に記載されている。最初に公開されたRIP1キナーゼ活性の阻害剤は、ネクロスタチン1 (Nec-1) であった〔17〕。RIP1キナーゼ活性をブロックする様々な能力を備えたNec-1の改変バージョンが、この最初の発見に続いた〔11、18〕。最近、ネクロスタチンクラスの化合物とは構造的に異なる更なるRIP1キナーゼ阻害剤が記載されている〔19、20、21、22〕。

20

【0006】

上で引用された参考文献は以下の通りであり、これらは各々、その全体が参照により本明細書に援用される。

1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 135-147.

2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends Cell Biol.* 25, 347-353.

30

3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin. Cell Dev. Biol.* 39, 56-62.

4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews.* 246, 95-106.

5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr. Biol.* 17, 418-424.

6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *Mol. Cell* 43, 449-463.

40

7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol. Cell* 30, 689-700.

8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell* 133, 693-703.

9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell* 137, 1100-1111.

50

10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell* 137, 1112-1123.

11) Degterev, A., Hitomi, J., Gemsch, M., Chen, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat. Chem. Biol.* 4, 313-321.

12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Rose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science* 343, 1357-1360.

13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J. Biol. Chem.* 288, 31268-31279.

14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 5322-5327.

15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell* 148, 213-227.

16) Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. *N. Engl. J. Med.* 370, 455-465.

17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat. Chem. Biol.* 1, 112-119.

18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., Du Hadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis.* 3, e437.

19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. *ACS Med. Chem. Lett.* 4, 1238-1243.

20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. *Cell Rep.* 24, 1850-60.

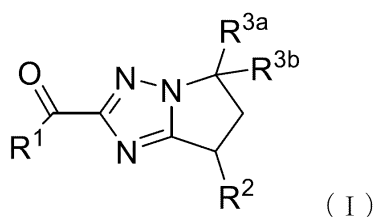
21) 国際特許公開第 2014/125444 号

22) 国際特許公開第 2017/004500 号

【発明の概要】

【0007】

本明細書に提供されるのは、式 I :



{上式中、

R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル- $N(R^N)_2$ 、フェニル、ベンジル、4~8員ヘテロシクリル、及び5~6員ヘテロアリールからなる群より選択され；ここで R^1 は、隣接するカルボニルに炭素原子によって結合しており、且つ R^1 は、F、Cl、Br、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル- $N(R^N)_2$ 、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、シアノ、シアノメチル、シアノエチル、 $C(O)C_1-C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $CH_2-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び $CH_2-(5~6)$ 員ヘテロアリールからなる群より選択される1又は2個の置換基によって置換されていてもよく；

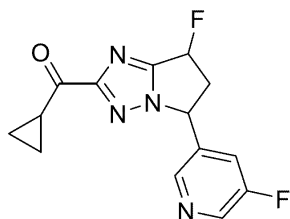
各 R^N は、独立に、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群より選択されるか；又は2つの R^N は、隣接するNと一緒に4~6員環を形成していてもよく；

R^2 は、フェニル、ピラゾリル、及びピリジニルからなる群より選択され、これらのそれぞれは、無置換であるか、又はハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、及びシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

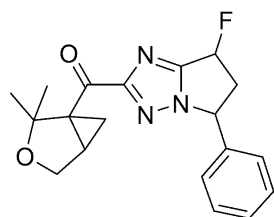
R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立に、水素又はハロである}

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

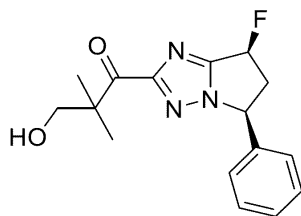
上記化合物は、以下から選択される：



シクロプロピル (7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル) メタノン；

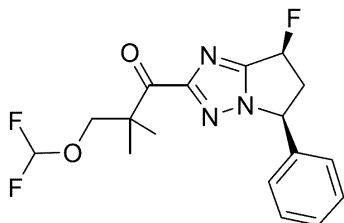


(2,2-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル] メタノン；



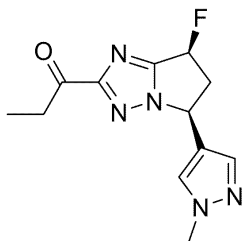
3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

10



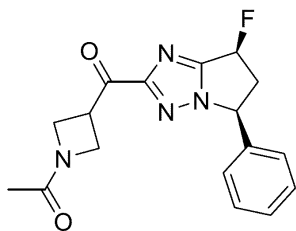
3-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

20



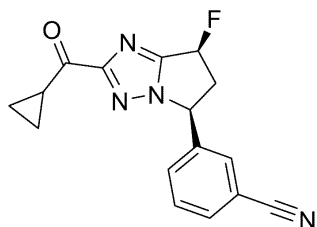
1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

30



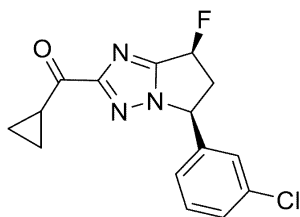
40

1-(3-((5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボニル)アゼチジン-1-イル)エタン-1-オン;



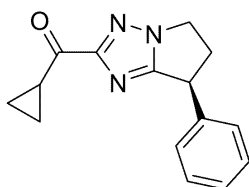
50

3-[*rac*-(5*S*, 7*S*)-2-(シクロプロパンカルボニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-5-イル]ベンゾニトリル;



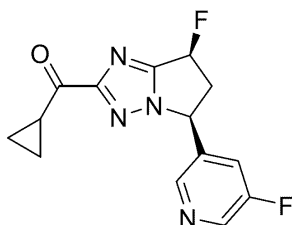
10

シクロプロピル-[*rac*-(5*S*, 7*S*)-5-(3-クロロフェニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン;



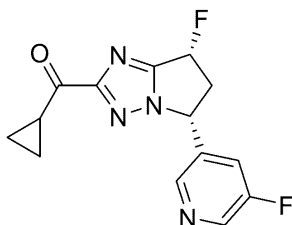
20

シクロプロピル-[*rac*-(7*S*)-7-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン; 及び



30

シクロプロピル((5*S*, 7*S*)-7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル)メタノン; 及び



40

シクロプロピル((5*R*, 7*R*)-7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル)メタノン。

【0008】

また、本明細書で提供されるのは、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び1種以上の薬学的に許容される担体又は添加物を含む薬学的組成物である。特定の実施態様は、経口送達に適した薬学的組成物を含む。

【0009】

また、本明細書で提供されるのは、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩と、経

50

口送達に適した1種以上の薬学的に許容される担体又は添加物との経口製剤である。

【0010】

また、本明細書で提供されるのは、以下に詳述するように、RIP1キナーゼに関連する炎症、細胞死などに関連する疾患及び障害の治療方法である。

【0011】

また、本明細書で提供されるのは、治療活性物質としての使用のための式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0012】

また、本明細書で提供されるのは、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウパシー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄疾患からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0013】

また、本明細書で提供されるのは、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウパシー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄疾患からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書で提供される実施態様のいずれか1つによるその組成物である。

20

【0014】

また、本明細書で提供されるのは、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウパシー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄疾患からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0015】

また、本明細書で提供されるのは、炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、緑内障、乾癬、壊疽性膿皮症、乾癬性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、若年性特発性関節炎、及び変形性関節症からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0016】

また、本明細書で提供されるのは、炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、緑内障、乾癬、壊疽性膿皮症、乾癬性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、若年性特発性関節炎、及び変形性関節症からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書で提供される実施態様のいずれか1つによるその組成物である。

40

【0017】

また、本明細書で提供されるのは、炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、緑内障、乾癬、壊疽性膿皮症、乾癬性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、若年性特発性関節炎、及び変形性関節症からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0018】

50

また、本明細書で提供されるのは、急性腎障害（AKI）、移植片拒絶反応又は損傷、固形臓器の虚血再灌流障害、移植片機能発現遅延（DGF）、シスプラチン誘発性腎障害、腎炎誘発性腎障害、敗血症、及び全身性炎症反応症候群（SIRS）からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0019】

また、本明細書で提供されるのは、急性腎障害（AKI）、移植片拒絶反応又は損傷、固形臓器の虚血再灌流障害、移植片機能発現遅延（DGF）、シスプラチン誘発性腎障害、腎炎誘発性腎障害、敗血症、及び全身性炎症反応症候群（SIRS）からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書で提供される実施態様のいずれか1つによるその組成物である。

10

【0020】

また、本明細書で提供されるのは、急性腎障害（AKI）、移植片拒絶反応又は損傷、固形臓器の虚血再灌流障害、移植片機能発現遅延（DGF）、シスプラチン誘発性腎障害、腎炎誘発性腎障害、敗血症、及び全身性炎症反応症候群（SIRS）からなる群より選択される疾患又は障害の治療のための医薬の調製のための、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

20

本明細書で提供される場合、全ての化学式及び一般的化学構造は、当業者が理解するように、原子間の適切な価数と化学的に安定な結合を提供すると解釈されるものとする。必要に応じて、置換基は、隣接する複数の原子に結合している場合がある（例えば、アルキルは2つの結合が存在するメチレンを含む）。

【0022】

本明細書で提供される化学式において、「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、及び臭素（すなわちF、Cl、Br）を指す。

【0023】

アルキルは、特に別段の定めのない限り、置換されていてもよい、直鎖又は分岐のC₁ - C₁₂アルキル基を指す。いくつかの実施態様において、アルキルは、C₁ - C₆アルキル基を指す。例示的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、及びn-オクタチルを含む。本明細書で提供される置換アルキル基は、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、OH、CO₂H、CO₂（C₁ - C₄アルキル）、NH₂、NH（C₁ - C₄アルキル）、N（C₁ - C₄アルキル）₂、NH（C=O）C₁ - C₄アルキル、（C=O）NH（C₁ - C₄アルキル）、（C=O）N（C₁ - C₄アルキル）₂、S（C₁ - C₄アルキル）、SO（C₁ - C₄アルキル）、SO₂（C₁ - C₄アルキル）、SO₂NH（C₁ - C₄アルキル）、SO₂N（C₁ - C₄アルキル）₂、及びNH₂SO₂（C₁ - C₄アルキル）からなる群から選択される、1個以上の置換基で置換されている。いくつかの実施態様では、置換アルキル基は、1又は2個の置換基を有する。いくつかの実施態様では、置換アルキル基は、無置換である。

30

40

【0024】

シクロアルキルは、特に別段の定めのない限り、置換されていてもよいC₃ - C₁₂シクロアルキル基を指し、縮合基、スピロ環基、及び架橋二環式基を含み、ここで、これらの置換基は、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、OH、CO₂H、CO₂（C₁ - C₄アルキル）、NH₂、NH（C₁ - C₄アルキル）、N（C₁ - C₄アルキル）₂、NH（C=O）C₁ - C₄アルキル、（C=O）NH（C₁ - C₄アルキル）、（C=O）N（C₁ - C₄アルキル）₂、S（C₁ - C₄アルキル）、SO（C₁ - C₄

50

アルキル)、 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、 SO_2NH ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、 SO_2N ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) $_2$ 、及び NHSO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、シクロアルキルは、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル基を指す。いくつかの実施態様において、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。いくつかの実施態様において、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい。例示的な $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。例示的な $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルキル基は、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル、スピロ[4.2]ヘプチル、シクロオクチル、スピロ[4.3]オクチル、スピロ[5.2]オクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスクロ[2.2.2]オクタニル、アダマンタニル、デカリニル、及びスピロ[5.4]デカニルを更に含む。必要に応じて、シクロアルキル基と別の環系（例えば式IのC環）との間に複数の化学結合が存在するように、シクロアルキル基を他の基に融合させてもよい。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は、無置換である。

【0025】

ハロアルキルは、特に別段の定めのない限り、1個以上の水素原子がハロゲンにより置換されている、直鎖又は分岐状の $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル基を指す。いくつかの実施態様において、ハロアルキルは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル基を指す。いくつかの実施態様において、ハロアルキル基の1～3個の水素原子は、ハロゲンにより置換されている。いくつかの実施態様において、ハロアルキル基の全ての水素原子は、ハロゲン（例えばトリフルオロメチル）により置換されている。いくつかの実施態様において、ハロアルキルは、各例においてハロゲンがフッ素である、本明細書で定義した通りのものである。例示的なハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、及びペンタフルオロエチルを含む。

【0026】

アルコキシは、特に別段の定めのない限り、各例において1個以上の酸素原子が2個の炭素原子の間に存在する、直鎖又は分岐の $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル基を指す。いくつかの実施態様において、アルコキシは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ基を指す。いくつかの実施態様において、本明細書で提供される $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ基は、1個の酸素原子を有する。例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ を含む。

【0027】

シクロアルコキシは、特に別段の定めのない限り、その基が環状であり、1個の酸素原子を含有する、上で定義した $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$ 又は $\text{C}_4 - \text{C}_6$ アルコキシ基を指す。例示的なシクロアルコキシ基は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルを含む。

【0028】

ハロアルコキシは、特に別段の定めのない限り、各例において1個以上の酸素原子が2個の炭素原子の間に存在する、上で定義した $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル基を指す。いくつかの実施態様において、本明細書で提供される $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルコキシ基は、1個の酸素原子を有する。例示的なハロアルコキシ基は、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び CH_2OCF_3 を含む。

【0029】

チオアルキルは、特に別段の定めのない限り、酸素原子が硫黄原子により置換されている、上で定義した $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ 又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ基を指す。いくつかの実施態様に

10

20

30

40

50

において、チオアルキル基は、1個以上の酸素原子によって置換された硫黄原子を含んでもよい（すなわちアルキルスルホン及びアルキルスルホキシド）。例示的なチオアルキル基は、各例において各酸素原子が硫黄原子によって置換されている、上のアルコキシの定義において例示されているものである。

【0030】

チオシクロアルキルは、特に別段の定めのない限り、その基が環状であり、1個の硫黄原子を含有する、上で定義したC₄－C₁₀又はC₄－C₆チオアルキル基を指す。いくつかの実施態様において、チオシクロアルキル基の硫黄原子は、1又は2個の酸素原子によって置換されている（すなわち環状スルホン又はスルホキシド）。例示的なチオシクロアルキル基は、チエタニル、チオラニル、チアニル、1,1-ジオキソチオラニル、及び1,1-ジオキソチアニルを含む。

10

【0031】

ヘテロシクリルは、特に別段の定めのない限り、環中の炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の飽和又は部分的に不飽和の4～8員環を指し、ここで、該原子は酸素、窒素及び硫黄からなる群より選択される。この用語はまた、少なくとも1つのこのような飽和又は部分的に不飽和の環を有する複数の縮合環系を含み、多重縮合環系は7～12個の原子を有し、以下で詳述される。したがって、この用語は、環中の約1～7個の炭素原子からと、酸素、窒素及び硫黄からなる群より選択される約1～4個のヘテロ原子からの、単一の飽和又は部分的に不飽和な環（例えば3、4、5、6、7又は8員環）を含む。この環は、C分岐していてもよい（すなわちC₁－C₄アルキルで置換されていてもよい）。この環は、1個以上（例えば1、2又は3個）のオキソ基で置換されていてもよく、硫黄原子及び窒素原子は、それらの酸化形態で存在してもよい。例示的な複素環は、限定されないが、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、及びピペリジニルを含む。多重縮合環系の環は、価数の要件が許す場合には、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して相互に結合され得る。多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で結合され得る。また、多重縮合環系（複素環について上で定義した）の結合点（point of attachment）は、多重縮合環系のどの位置にあってもよい。また、複素環又は複素環多重縮合環系の結合点は、炭素原子及び窒素原子を含む、ヘテロシクリル基の任意の適切な原子にあってもよい。例示的な複素環は、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペラジニル、テトラヒドロフラン、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1,2-ジヒドロピリジニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,4-ベンゾジオキサニル、スピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリニル]-3'-オン、イソインドリニル-1-オン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、イミダゾリジン-2-オン、N-メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、1,4-ジオキササン、チオモルフォリン、チオモルフォリン-S-オキシド、チオモルフォリン-S, S-オキシド、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロチオフエン、キヌクリジン、トロパン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(1S, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、及びピロリジン-2-オンを含む。

20

30

40

【0032】

いくつかの実施態様において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1から3個のヘテロ原子を有するC₄－C₁₀ヘテロシクリルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、二環式でもスピロ環式でもない。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリルは、1～3個のヘテロ原子を有するC₅－C₆ヘテロシクリルであり、ここで、3個のヘテロ原子が存在する場合、少なくとも2個は窒素であ

50

る。

【0033】

アリールは、特に別段の定めのない限り、単一の全炭素芳香族環又は多重縮合全炭素環系を指し、これらの環の少なくとも1つが芳香族であり、アリール基が6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、6～12個の炭素原子又は6～10個の炭素原子を有する。アリールは、フェニル基を含む。アリールはまた、少なくとも1つの環が芳香族であり、且つ、他の環が芳香族であっても芳香族でなくともよい（すなわち炭素環）、約9～20個の炭素原子を有する多重縮合環系（例えば、2、3又は4個の環を含む環系）も含む。このような多重縮合環系は、多重縮合環系の任意の炭素環部分上の1個以上の（例えば、1、2又は3個の）オキソ基で置換されていてもよい。多重縮合環系の環は、価数の要件が許す場合には、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して相互に結合され得る。多重縮合環系の結合点は、上で定義した通り、環の芳香族又は炭素環部分を含む、環系の任意の位置にあってよい。例示的なアリール基は、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントラセニルなどを含む。

【0034】

ヘテロアリールは、特に別段の定めのない限り、環中に炭素以外の少なくとも1個の原子を有する5～6員芳香族環を指し、ここで、該原子は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択され；「ヘテロアリール」はまた、少なくとも1個のこのような芳香族環を有する8～16個の原子を有する多重縮合環を含み、この多重縮合環は、以下で詳述される。したがって、「ヘテロアリール」は、約1～6個の炭素原子と、酸素、窒素及び硫黄からなる群より選択される約1～4個のヘテロ原子とからなる単一の芳香族環を含む。硫黄及び窒素原子はまた、環が芳香族である場合、酸化形態で存在してもよい。例示的なヘテロアリール環系は、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル又はフリルを含むが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、多重縮合環系（例えば、2又は3個の環を含む環系）を含み、ヘテロアリール基は、上で定義した通り、ヘテロアリール（例えば、1, 8-ナフチリジニルなどのナフチリジニルを形成するため）、複素環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニルなどの1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニルを形成するため）、炭素環（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリルを形成するため）、及びアリール（例えば、インダゾリルを形成するため）から選択される1個以上の環と縮合されて、多重縮合環系を形成する。したがって、ヘテロアリール（単一の芳香族環又は多重縮合環系）は、ヘテロアリール環内に1～15個の炭素原子及び約1～6個のヘテロ原子を有する。このような多重縮合環系は、縮合環の炭素環上又は複素環部分上の1個以上の（例えば1, 2, 3又は4個の）オキソ基で置換されていてもよい。多重縮合環系の環は、価数の要件が許す場合には、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して相互に結合され得る。多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で結合され得る。多重縮合環系（ヘテロアリールについて上で定義した）の結合点は、多重縮合環系のヘテロアリール、複素環又は炭素環部分を含む、多重縮合環系の任意の位置にあってよい。ヘテロアリール又はヘテロアリール多重縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子（例えば窒素）を含む、ヘテロアリール又はヘテロアリール多重縮合環系の任意の適切な原子にあってよい。例示的なヘテロアリールは、限定されないが、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、キナゾリニル-4(3H)-オン、トリアゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール、及び3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾールが含まれる。

【0035】

本明細書中で使用される「キラル」という用語は、鏡像パートナーを重ね合わせること

10

20

30

40

50

ができない特性を有する分子を指し、一方「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。

【0036】

本明細書中で使用される「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物を意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、化学構造中の結合と交差する
波線「」

は、化学構造中で波線の結合が交差する結合の、分子の残りの部分への結合点を示す。

【0038】

本明細書中で使用される「C結合」という用語は、この用語が説明する基が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に結合していることを意味する。

【0039】

本明細書中で使用される「N結合」という用語は、この用語が説明する基が、環窒素原子を介して分子の残りの部分に結合していることを意味する。

【0040】

「ジアステレオマー」とは、複数のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析法のもとで分離することができる。

【0041】

「エナンチオマー」とは、互いに重なり合わない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0042】

本明細書で使用する立体化学的定義及び慣例は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉又はキラル中心を含むことができ、したがって、異なる立体異性体の形態で存在することができる。本発明の化合物の全ての立体異性体（限定されないが、ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのこれらの混合物を含む）が、本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物が光学的に活性な形態で存在し、すなわち、それらは面偏光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語D及びL、又はR及びSが使用されて、そのキラル中心の周りでの分子の絶対配置を表す。接頭語d及びl、又は(+)及び(-)は、面偏光された光の、その化合物による回転の符号を表すために使用され、(-)又はlはその化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdで始まる化合物は、右旋性である。所与の化学構造に関して、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて、同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。50:50のエナンチオマーの混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に発生し得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学的な活性を欠いた2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【0043】

本明細書の化合物式中の結合が非立体化学的に描かれている場合（例えば平面）、その結合が結合している原子は、全ての立体化学的可能性を含む。本明細書の化合物式の結合が決まった立体化学的方法（例えば、太字、太字-くさび形、破線又は破線-くさび形）

10

20

30

40

50

で描かれている場合、立体化学結合が結合している原子は、特に断りのない限り、描かれている絶対立体異性体に富むことがわかる。一実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも51%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも80%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも90%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも95%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも97%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも98%であり得る。別の実施態様では、化合物は、描かれている絶対立体異性体が少なくとも99%であり得る。

【0044】

本明細書中で用いる「互変異性体」又は「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互に変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化など、プロトンの転位による相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【0045】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、1又は複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。いくつかの実施態様において、本明細書で提供される化合物の水和物は、ケトン水和物である。

【0046】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、化合物上の特定の官能基をブロック又は保護するために一般的に用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物のアミノ官能基(functionality)をブロック又は保護する、アミノ基に結合する置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、セーブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ官能基をブロック又は保護するヒドロキシ基の置換基を指す。適切な保護基には、アセチル及びシリルが含まれる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシ官能基をブロック又は保護するカルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基には、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチルなどが含まれる。保護基とその使用についての一般的な説明は、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 第4版 Wiley-Interscience, New York, 2006を参照されたい。

【0047】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、限定されないが、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジを含む。

【0048】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物を含むが、これに限定されるものではない。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基で調製される活性化化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較酸性の官能基を含有するとき、そのような化合物の中性形態を、そのまま又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の

10

20

30

40

50

所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される無機塩基由来の塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン (manganic)、第一マンガン (manganous)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基由来の塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N、N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む、一級、二級、及び三級アミンの塩が含まれる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有するとき、そのような化合物の中性形態を、そのまま又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸 (monohydrogenic carbonic acid)、リン酸、一水素リン酸 (monohydrogenphosphoric acid)、二水素リン酸 (dihydrogenphosphoric acid)、リン酸、一水素リン酸 (monohydrogenphosphoric acid)、硫酸、一水素硫酸 (monohydrogensulfuric acid)、ヨウ化水素酸又は亜リン酸などのような無機酸由来のもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等などのような比較的無毒性の有機酸由来の塩が含まれる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩及びグルクロン酸又はガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 参照)。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することができる、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有している。

【0050】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させること及び従来の方法で親化合物を単離することにより、再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性が様々な塩形態とは異なるが、その他の点では、これらの塩は、本発明の場合、化合物の親形態と同等である。

【0051】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」とは、生理的条件下で容易に化学変化を受け、本発明の化合物を提供する化合物を指す。更に、プロドラッグは、*ex vivo* 環境において化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに置かれたとき、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。

【0052】

本発明のプロドラッグは、1つのアミノ酸残基が、又は複数 (例えば2、3又は4つ) のアミノ酸残基の1つのポリペプチド鎖がアミド又はエステル結合を通じて本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基に共有結合する化合物を含む。アミノ酸残基は、限定されないが、通常3文字の記号で表される20の天然に存在するアミノ酸を含み、また、ホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマーカルボキシグルタメート、馬尿酸、オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、スタチン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルーアラニン、パラベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホン及び *tert* - ブチルグリシン

も含む。

【0053】

追加の種類のプロドラッグも包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化され得る。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、ヒドロキシ基を、Fleisher, D. ら, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115で概説されているように、リン酸エステル、ヘミスクシネート、ジメチルアミノアセテート又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基（これらに限定されない）などの基に変換することにより、プロドラッグとして誘導体化され得る。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれ、ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステル及び硫酸エステルも含まれる。（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化であって、アシル基がエーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基で置換されていてもよいアルキルエステルであり得るか、又はアシル基が上記のアミノ酸エステルである場合も、包含される。この種のプロドラッグについては、J. Med. Chem., (1996), 39:10に記載されている。より具体的な例には、アルコール基の水素原子の、(C₁₋₆) アルカノイルオキシメチル、1-((C₁₋₆) アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1-((C₁₋₆) アルカノイルオキシ) エチル、(C₁₋₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁₋₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C₁₋₆) アルカノイル、アルファ-アミノ(C₁₋₄) アルカノイル、アリアルシル、及びアルファ-アミノアシル又はアルファ-アミノアシル-アルファ-アミノアシル（各アルファ-アミノアシル基は、独立に、天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆) アルキル)₂又はグリコシル（炭水化物のヘミアセタール型からのヒドロキシル基の除去から生じる基）から選択される）などの基での置換が含まれる。

【0054】

プロドラッグ誘導体の追加の例については、例えば、それぞれが参照により本明細書に明示的に援用される、a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編(Elsevier,1985)及びMethods in Enzymology, 42巻, p. 309-396, K. Widderら編(Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgaard編, 5章"Design and Application of Prodrugs," H. Bundgaard著 p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaardら, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 並びにe) N. Kakeyaら, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)を参照のこと。

【0055】

更に、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を提供する。本明細書で使用される「代謝産物」とは、特定の化合物又はその塩の体内で代謝を介して生成される産物を指す。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などから生じ得る。

【0056】

代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射性標識（例えば¹⁴C又は³H）同位体を調製すること、それを検出可能な用量（例えば約0.5mg/kg超）でラット、マウス、モルモット、サル又はヒトなどの動物に非経口的に投与すること、代謝が起こるのに十分な時間（典型的には約30秒〜30時間）を取ることを、及びその変換産物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することによって同定される。このような産物は、標識さ

れているため容易に単離される（他のものは、代謝産物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体の使用により単離される）。代謝産物の構造は、従来の方法、例えばMS、LC/MS又はNMR分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、*in vivo*で別途見出されない限り、本発明の化合物の治療的投与についての診断アッセイに有用である。

【0057】

本発明の特定の化合物は、水和形態を含む溶媒和形態だけでなく、非溶媒和形態でも存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明の特定の化合物は、複数の結晶形又は非晶形で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本発明で企図される使用に対して同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0058】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有する；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、及び個々の異性体（例えば分離された光学異性体）は全て、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0059】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、指定された成分を指定された量で含む製品だけでなく、指定された成分を指定された量で組み合わせた結果、直接又は間接的に得られる任意の製品も包含することが意図される。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤又は添加物が製剤の他の成分と適合性でなければならず、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

【0060】

用語「治療する」及び「治療」は、治療処置及び／又は予防処置若しくは予防手段の両方を指し、その目的は、例えばがんの発生又は拡大のような望ましくない生理的变化又は障害を予防又は減速させる（減少させる）ことである。本発明の場合、有益な又は所望の臨床結果には、限定されないが、検出可能、不可能にかかわらず、症状の軽減、疾患又は障害の範囲の縮小、疾患又は障害の安定化（すなわち悪化しない）状態、疾患進行の遅延又は減速、病状又は障害の改善又は緩和、及び寛解（部分的、全体的を問わず）が含まれる。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味する。治療を必要とするものには、すでに疾患又は障害を持っているものだけでなく、疾患又は障害になりやすいもの、或いは予防すべき疾患又は障害を有するものが含まれる。

【0061】

用語「治療の有効量」又は「有効量」は、（i）特定の疾患、状態又は障害を治療又は予防する、（ii）特定の疾患、状態又は障害の1つ又は複数の症状を減弱、改善又は排除する、或いは（iii）本明細書に記載の特定の疾患、状態又は障害の1つ又は複数の症状の発症を予防又は遅延する、本発明の化合物の量を意味する。がん治療に関し、有効性は、例えば、無増悪期間（TTP）を評価すること及び／又は奏効率（RR）を決定することにより測定することができる。

【0062】

用語「バイオアベイラビリティ」とは、患者に対して投与される所定量の薬物の全身利用性（すなわち血液レベル／血漿レベル）を指す。バイオアベイラビリティとは、投与された剤形から全身循環に到達する薬物の時間（速度）と総量（程度）の両方を測定することを示す絶対的な用語である。

【0063】

RIP1キナーゼの阻害剤

本発明のいくつかの実施態様は、一般式I：

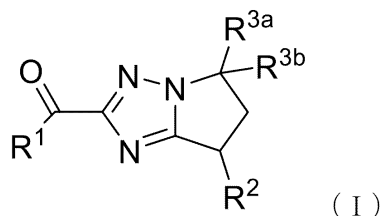
10

20

30

40

50



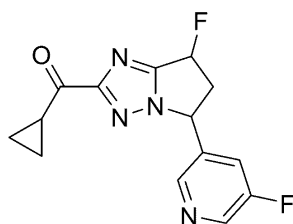
{上式中、

R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル- $N(R^N)_2$ 、フェニル、ベンジル、4~8員ヘテロシクリル、及び5~6員ヘテロアリールからなる群より選択され；ここで R^1 は、隣接するカルボニルに炭素原子によって結合しており、且つ R^1 は、F、Cl、Br、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキル- $N(R^N)_2$ 、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、シアノ、シアノメチル、シアノエチル、 $C(O)C_1-C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $CH_2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、5~6員ヘテロアリール、及び $CH_2-(5~6$ 員ヘテロアリール)からなる群より選択される1又は2個の置換基によって置換されていてもよく；

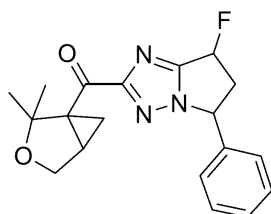
各 R^N は、独立に、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群より選択されるか；又は2つの R^N は、隣接するNと一緒に4~6員環を形成していてもよく；

R^2 は、フェニル、ピラゾリル、及びピリジニルからなる群より選択され、これらのそれぞれは、無置換であるか、又はハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、及びシアノからなる群より選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

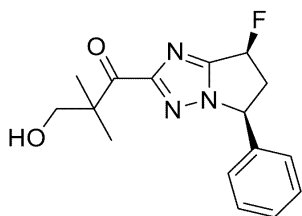
R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立に、水素又はハロである}
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、
上記化合物は、以下から選択される：



シクロプロピル(7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル)メタノン；

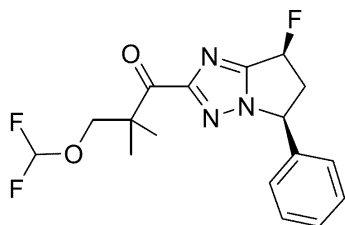


(2,2-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン；



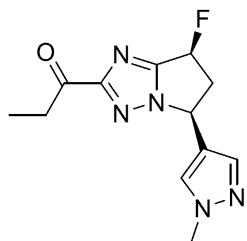
3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

10



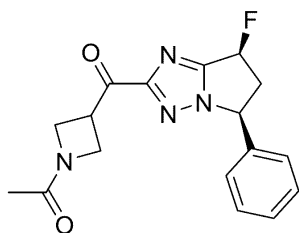
3-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

20



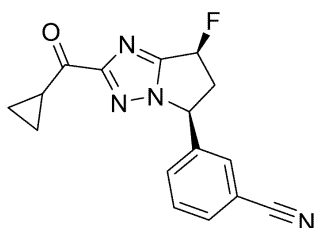
1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン;

30



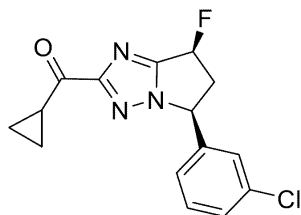
40

1-(3-((5S,7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボニル)アゼチジン-1-イル)エタン-1-オン;



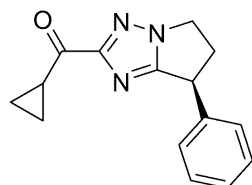
50

3-[*rac*-(5*S*, 7*S*)-2-(シクロプロパンカルボニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-5-イル]ベンゾニトリル;



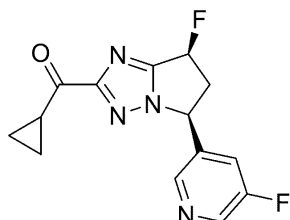
10

シクロプロピル-[*rac*-(5*S*, 7*S*)-5-(3-クロロフェニル)-7-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン;



20

シクロプロピル-[*rac*-(7*S*)-7-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン; 及び



シクロプロピル((5*S*, 7*S*)-7-フルオロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[1, 2-*b*][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル)メタノン。

30

【0064】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、上記実施態様のいずれか1つに記載されている式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、並びに1種以上の薬学的に許容される担体又は添加物を含む薬学的組成物である。特定の実施態様は、経口送達に適した薬学的組成物を含む。

【0065】

また、本明細書で提供されるのは、上記実施態様のいずれか1つに記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と、経口送達に適した1種以上の薬学的に許容される担体又は添加物との経口製剤が提供される。

40

【0066】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、神経変性疾患及び障害の治療のための、上記実施態様のいずれか1つに記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソン病プラス症候群などのシヌクレイン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、アルツハイマー病及び前頭側頭型認知症などのタウパシーである。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、多発性硬化症などの脱髄疾患である。

【0067】

50

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、その他の神経変性疾患、例えば筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、及び脳卒中などである。本明細書で提供されるように治療されるべき、更なる例示的な神経変性疾患は、限定されないが、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患を含む。

【0068】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、パーキンソン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、ハンチントン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、脊髄性筋萎縮症（SMA）である。

【0069】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、炎症性疾患及び障害の治療のための、上記実施態様のいずれか1つに記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症性腸障害又は疾患（IBD）（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、過敏性腸症候群（IBS）、乾癬、壊疽性膿皮症、網膜剥離、網膜色素変性症、黄斑変性、肺炎、アトピー性皮膚炎、関節炎（関節リウマチ、変形性関節症、脊椎関節炎、痛風、全身型若年性特発性関節炎（SjA）、乾癬性関節炎を含む）、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、脈管炎、肝障害／疾患（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝胆道疾患、原発性硬化性胆管炎（PSC）、アセトアミノフェン毒性、肝毒性）、腎臓障害／損傷（腎炎、腎移植、手術、腎毒性薬物（例えばシスプラチン）の投与、急性腎臓損傷（AKI）、セリアック病、自己免疫特発性血小板減少性紫斑病、移植片拒絶反応、固形臓器の虚血再灌流障害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、脳血管障害（CVA、脳卒中）、心筋梗塞（MI）、アテローム性動脈硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、アレルギー性疾患（喘息及びアトピー性皮膚炎を含む）、多発性硬化症、I型糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン1変換酵素（ICE、カスパーゼ1としても知られる）関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（TRAPS）、歯周炎、NEMO欠損症候群（F-カップB必須モジュレーター遺伝子（IKKガンマ又はIKKGとしても知られる）欠損症候群）、HOIL-1欠損症（RBCKLとしても知られる）ヘム酸化IRP2ユビキチンリガーゼ1欠損症）、直鎖状ユビキチン鎖集合複合体（LUBAC）欠損症候群、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染症及びウイルス感染症（結核及びインフルエンザなど）、及びリソソーム蓄積症（特に、ゴーシェ病、並びにGM2、ガングリオシドーシス、アルファマンノース蓄積症、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損症、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコース蓄積症、ガングリオシドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコ脂質症、小児遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠損症、クラッペ病、リゾリーマル酸リパーゼ欠損症、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖症障害、マルチプルサルファターゼ欠損症、ニーマン・ピック病、神経セロイドリポフスチン沈着症、ポンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、シアル酸蓄積症、テイ・サックス病、及びウォルマン病を含む）からなる群より選択される。

【0070】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症性腸障害又は疾患（IBD）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症

10

20

30

40

50

性腸症候群（IBS）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、クローン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、緑内障である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、乾癬である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、関節リウマチである。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、脊椎関節炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、若年性特発性関節炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、変形性関節症である。

【0071】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、治療的有效量の式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩による、炎症及び／又は壊死に関連している疾患又は障害の治療又は予防のための方法である。いくつかの実施態様において、前記疾患又は障害は、本明細書に記載の特定の疾患及び障害から選択される。

【0072】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、細胞を式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることによってRIP1キナーゼ活性を阻害する方法である。

【0073】

薬学的組成物及び投与

本明細書で提供されるのは、本発明の化合物（又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ）及び治療的に不活性な担体、希釈剤又は添加物を含有する薬学的組成物又は医薬、並びに本発明の化合物を用いてそのような組成物及び医薬を調製する方法である。一例では、式Ⅰの化合物は、生理学的に許容される担体、すなわち、生薬の投与形態に使用される用量と濃度でレシピエントに対して毒性でない担体と、適切なpHと所望の純度で、周囲温度で混合することによって製剤化されてもよい。製剤のpHは主に、特定の用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは約3から約8までの範囲である。一例では、式Ⅰの化合物は、pH5の酢酸バッファーに配合される。別の実施態様において、式Ⅰの化合物は、滅菌である。該化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保存されてもよい。

【0074】

組成物は、医療実施基準（good medical practice）にかなう方式で製剤化され、用量化され（dosed）、投与される。この文脈における考慮すべき因子には、治療されている特定の障害、治療されている特定の対象、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュール、及び医療従事者に知られている他の因子が含まれる。いくつかの実施態様において、投与される化合物の「有効量」は、上記のような考慮事項によって決まり、治療されている対象における治療効果を提供するためにRIP1キナーゼ活性を阻害するのに必要な最小量である。更に、このような有効量は、正常細胞又は対象全体に対して毒性である量よりも低くすることができる。

【0075】

一例において、静脈内又は非経口的に投与される本発明の化合物の薬学的有効量は、患者の体重1kg当たり1日約0.1～100mg/kg 或いは約0.1～20mg/kg、或いは約0.3～15mg/kg/日の範囲内である。

【0076】

別の実施態様において、錠剤及びカプセルなどの経口単位剤形は、好ましくは、約1～約1000mg（例えば、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、250mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg又は1000mg）の本発明の化合物を含有する。特定の実施態様では、一日量は、1日1回の投与若しくは1日2

10

20

30

40

50

～6回の分割投与、又は徐放性の形態で投与される。70kgの成人の場合、総1日投与量は、一般的に約7mg～約1400mgであろう。この投与養生は、最適な治療反応を与えるように調節することができる。化合物は、1日1～4回、好ましくは1日1～2回のレジメンで投与することができる。

【0077】

いくつかの実施態様において、有害作用を最小限にするか又は防止しながら治療上の利益を提供するために、低用量の本発明の化合物を投与することができる。

【0078】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側と舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内及び硬膜外及び鼻腔内、並びに局所治療のために望まれる場合には、病変内投与を含む任意の適切な手段によって投与することができる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与が含まれる。具体的な実施態様では、式Iの化合物が経口投与される。他の具体的な実施態様では、式Iの化合物が静脈内投与される。

【0079】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ジェル、乳液、パッチ等の任意の簡便な投与形態で投与され得る。そのような組成物は、薬学的調製物において一般的な要素、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、充填剤及び更なる活性薬剤を含む。

【0080】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は添加物とを混合することによって調製される。適切な担体及び添加物は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C.ら, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.ら, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細な記載がある。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を見栄えよくするため、又は該薬学的製品（すなわち医薬）の製造を助けるために、1種類以上のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料、香味剤、希釈剤、及び他の既知の添加剤を含んでいてもよい。

【0081】

適切な担体、希釈剤及び添加物は、当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水等の物質を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は添加物は、本発明の化合物が適用されている手段及び目的に依存する。溶媒は、当業者によって、対象に投与するのに一般に安全と認められる（GRAS）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水などの非毒性の水性溶媒及び水に溶解性又は混和性であるその他の非毒性の溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG400、PEG300）等、及びこれらの混合物が含まれる。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を見栄えよくするため、又は該薬学的製品（すなわち医薬）の製造を助けるために、1種類以上のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料、香味剤、及び他の既知の添加剤を含み得る。

【0082】

許容される希釈剤、担体、添加物及び安定剤は、使用される用量及び濃度でレシピエン

10

20

30

40

50

トに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸及びメチオニンなどのバッファー及び他の有機酸；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール等）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン若しくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース若しくはデキストリンを含むその他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトール等の糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質複合体）；及び／又はTWEENTM、PLURONICSTM若しくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。また、本発明の医薬品有効成分（例えば、式1の化合物又はその実施態様）は、例えばコアセルベーション技術によって若しくは界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース若しくはゼラチンマイクロカプセル、ポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに、コロイド薬物送達システム（例えばリポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）に、又はマクロエマルジョンに封入することもできる。これらの技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAに開示されている。【0083】

本発明の化合物（例えば式Iの化合物又はその実施態様）の徐放性調整物を調製することができる。徐放性調整物の適切な例には、式Iの化合物又はその実施態様を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、それらのマトリックスは、成形品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸（米国特許第3773919号）、L-グルタミン酸とガンマーエチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル（Lang et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981）、LUPRON DEPOTTM（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注射用ミクロスフェア）のような分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸を含む（EP第133988号）を含む。徐放性組成物には、リポソームに封入された化合物も含まれており、これは既知の方法で調製することができる（Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; 米国特許第4485045号及び同第4544545号；並びにEP第102324号）。通常、リポソームは、脂質含有量が約30mol% コレステロールを超える小さな（約200～800オングストローム）単層型であり、選択された比率は最適な治療のために調整されている。【0084】

一例では、式Iの化合物又はその実施態様は、生理学的に許容される担体、すなわち生薬の投与形態に使用される用量と濃度でレシipientに対して毒性でない担体と、適切なpHと所望の純度で、周囲温度で混合することにより製剤化され得る。製剤のpHは主に、特定の用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは約3から約8までの範囲である。一例では、式Iの化合物（又はその実施態様）は、pH5の酢酸バッファーに配合される。別の実施態様において、式Iの化合物（又はその実施態様）は、滅菌である。該化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保存されてもよい。

【0085】

本明細書で提供される適切な経口剤形の例は、適量の無水ラクトース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（PVP）K30、及びステアリン酸マグネシウムと配合された本発明の化合物約1～約500mg（例えば、約1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg、及び500mg）を含有する錠剤である。粉末成分は、最初に混ぜ合わせ、その後PVPの溶液と混合する。得られた組成物は、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、一般的な装置を使用して錠剤の形態に圧縮することができる。

【0086】

本発明の化合物の製剤（例えば、式Iの化合物又はその実施態様）は、滅菌注射可能な水性又は油性懸濁液などの滅菌注射用製剤の形態であり得る。この懸濁液は、上記したような適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒に溶けた滅菌注射用溶液又は懸濁液（1，3-ブタンジオール溶液など）でもよく、或いは凍結乾燥粉末として調製することもできる。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として慣用的に使用することができる。このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の不揮発性油を使用することができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

【0087】

単一の剤形を製造するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、処理される宿主及び特定の投与様式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を目的とした時間放出製剤は、全組成物の約5から約95%（重量：重量）まで変化し得る適切且つ便利な量の担体物質と配合させた約1～1000mgの活性物質を含有し得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を与えるように調製することができる。例えば、静脈内注入を目的とする水溶液は、30mL/hrの速度で適切な量の注入が起こり得るように、溶液1ミリリットル当たり約3～500µgの活性成分を含むことができる。

【0088】

非経口投与に適した製剤は、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、及び目的のレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含み得る水性及び非水性滅菌注射液、並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁液を含む。

【0089】

該製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルにパッケージすることができ、使用直前に注射のために滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することができる。即時注射液及び懸濁液は、前記した種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。

【0090】

したがって、ある実施態様は、式1の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を含む。更なる実施態様は、薬学的に許容される担体又は添加物と共に、式1の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を含む。

【0091】

結合標的が脳内に位置する場合、本発明の特定の実施態様は、血液脳関門を横断するための式Iの化合物（又はその実施態様）を提供する。これらの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、神経疾患における潜在的治療薬として十分な脳浸透を呈する。いくつかの実施態様において、脳浸透は、げっ歯類における*in vivo*薬物動態研究として測定される遊離脳／血漿比（ B_u/P_u ）を評価することによって、又は当業者に既知の他の方法によって評価される（例えばLiu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008参照）。

【0092】

ある種の神経疾患は、式Ⅰの化合物（又はその実施態様）を脳に容易に導入することができるように、血液脳関門の透過性の増加と関連している。血液脳関門が無傷のままである場合、物理的方法、脂質に基づく方法、並びに受容体及びチャネルに基づく方法を含むがこれらに限定されない、血液脳関門越えて分子を輸送するためのいくつかの技術的に既知のアプローチが存在する。式Ⅰの化合物（又はその実施態様）を血液脳関門を越えて輸送する物理的方法は、限定されるものではないが、血液脳関門を完全に回避すること、又は血液脳関門に開口部を作り出すことを含む。

【0093】

回避方法には、限定されないが、脳への直接注射（例えばPapanastassiou et al., *Gene Therapy* 9:398-406, 2002参照）、間質注入／対流強化輸送（例えばBobo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:2076-2080, 1994を参照）、及び送達装置の脳内への埋め込み（例えばGill et al., *Nature Med.* 9:589-595, 2003; 及びGliadel WafersTM, Guildford参照）。

【0094】

該関門に開口部を作り出す方法には、限定されないが、超音波（例えば米国特許出願公開第2002/0038086号）、浸透圧（例えば高浸透圧性のマンニトールの投与による（Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989））、及び、例えばブラジキニン又は透過剤A-7による透過（例えば、米国特許第5112596号、第5268164号、第5506206号、及び第5686416号参照）。

【0095】

式Ⅰの化合物（又はその実施態様）を血液脳関門を越えて輸送する、脂質に基づく方法は、限定されないが、式Ⅰ又はⅠ-Ⅰの化合物（又はその実施態様）を、血液脳関門の血管内皮上の受容体に結合する抗体結合断片に結合するリポソームに封入すること（例えば米国特許公開第2002/0025313号参照）と、式Ⅰの化合物（又はその実施態様）を低密度リボタンパク質粒子（例えば米国特許公開第2004/0204354号参照）又はアポリボタンパク質E（例えば米国特許公開第2004/0131692参照）中でコーティングすることを含む。

【0096】

式Ⅰの化合物（又はその実施態様）を血液脳関門を越えて輸送する、受容体及びチャネルに基づく方法は、限定されないが、グルコシルコイドブロッカーを用いて血液脳関門の透過性を増加させること（例えば、米国特許公開第2002/0065259号、第2003/0162695号、及び第2005/0124533号参照）；カリウムチャネルを活性化させること（例えば米国特許公開第2005/0089473号参照）、ABC薬物トランスポーターを阻害すること（例えば米国特許公開第2003/0073713号参照）；式Ⅰ又はⅠ-Ⅰの化合物（又はその実施態様）をトランスフェリンでコーティングすること、及び1種以上のトランスフェリン受容体の活性を調節すること（例えば米国特許公開第2003/0129186号参照）、及び抗体をカチオン化すること（例えば米国特許第5004697号参照）を含む。

【0097】

脳内使用のために、特定の実施態様では、該化合物はCNSの流体リザーバーに注入することによって持続投与され得るが、ボラス注射も容認され得る。阻害剤は、脳室内に投与することができ、さもなければ、CNS又は脊髄液に導入することができる。投与は、留置カテーテルの使用及びポンプなどの連続投与手段によって行うことができ、又は、埋め込み、例えば徐放性ビヒクルの脳内埋め込みによって投与することができる。より具体的には、阻害剤は、慢性的に埋め込まれたカニューレを通して注射するか、又は浸透圧ミニポンプの助けを借りて慢性的に注入することができる。小さな管を通して脳室にタンパク質を送り込むために、皮下ポンプが利用可能である。高度に洗練されたポンプは、皮膚を通して補充することができ、それらの送達速度は、外科的介入なしで設定することができる。皮下ポンプ装置又は完全に埋め込まれた薬物送達システムを介した持続脳室内注

10

20

30

40

50

入を含む適切な投与プロトコル及び送達システムの例は、Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987;及びDeYebenesら, Mov. Disord. 2:143, 1987に記載されているように、アルツハイマー病患者及びパーキンソン病の動物モデルへのドーパミン、ドーパミンアゴニスト、及びコリン作動性アゴニストの投与のために171使用されるものである。

【0098】

適応症及び治療法

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、RIP1キナーゼ活性を阻害する。したがって、本発明の化合物は、この経路によって媒介され、炎症及び／又はネクロプトーシス細胞死に関連する疾患及び障害の治療に有用である。

【0099】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、神経変性疾患又は障害である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群などのシヌクレイン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、アルツハイマー病及び前頭側頭型認知症などのタウパシーである。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、多発性硬化症などの脱髄疾患である。

【0100】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患及び障害は、その他の神経変性疾患、例えば筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、及び脳卒中などである。本明細書で提供されるように治療されるべき、更なる例示的な神経変性疾患は、限定されないが、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患を含む。

【0101】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、パーキンソン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、ハンチントン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、脊髄性筋萎縮症（SMA）である。

【0102】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症性疾患又は障害である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症性腸障害又は疾患（IBD）（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、過敏性腸症候群（IBS）、乾癬、壊疽性膿皮症、網膜剥離、網膜色素変性症、黄斑変性、肺炎、アトピー性皮膚炎、関節炎（関節リウマチ、変形性関節症、脊椎関節炎、痛風、全身型若年性特発性関節炎（Sjögren's）、乾癬性関節炎を含む）、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、脈管炎、肝障害／疾患（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝胆道疾患、原発性硬化性胆管炎（PSC）、アセトアミノフェン毒性、肝毒性）、腎臓障害／損傷（腎炎、腎移植、手術、腎毒性薬物（例えばシスプラチン）の投与、急性腎臓損傷（AKI）、セリアック病、自己免疫特発性血小板減少性紫斑病、移植片拒絶反応、固形臓器の虚血再灌流障害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、脳血管障害（CVA、脳卒中）、心筋梗塞（MI）、アテローム性動脈硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、アレルギー性疾患（喘息及びアトピー性皮膚炎を含む）、多発性硬化症、I型糖尿病、ウェグナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン1変換酵素（ICE、カスパーゼ1としても知られる）関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腫

10

20

30

40

50

瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（TRAPS）、歯周炎、NEMO欠損症候群（FーカッパB必須モジュレーター遺伝子（IKKガンマ又はIKKGとしても知られる）欠損症候群）、HOIL-1欠損症（（RBCK1としても知られる）ヘム酸化IRP2ユビキチンリガーゼ1欠損症）、直鎖状ユビキチン鎖集合複合体（LUBAC）欠損症候群、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染症及びウイルス感染症（結核及びインフルエンザなど）、及びリソソーム蓄積症（特に、ゴーシェ病、並びにGM2、ガングリオシドーシス、アルファマンノース蓄積症、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損症、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコース蓄積症、ガングリオシドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコ脂質症、小児遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠損症、クラッペ病、リゾリーマル酸リパーゼ欠損症、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖症障害、マルチプルサルファターゼ欠損症、ニーマン・ピック病、神経セロイドリポフスチン沈着症、ポンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、シアル酸蓄積症、テイ・サックス病、及びウォルマン病を含む）からなる群より選択される。

【0103】

いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、炎症性腸障害又は疾患（IBD）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、過敏性腸症候群（IBS）である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、クローン病である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、緑内障である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、乾癬である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、壊疽性膿皮症である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、関節リウマチである。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、脊椎関節炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、若年性特発性関節炎である。いくつかの実施態様において、治療されるべき疾患又は障害は、変形性関節症である。

【0104】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供される治療方法は、上述の疾患又は障害の1以上の症状の治療である。

【0105】

治療における本発明の化合物の使用も本明細書で提供される。いくつかの実施態様において、本明細書では、上記疾患及び障害の治療又は予防のための、本発明の化合物の使用が提供される。上記疾患及び障害の治療又は予防のための医薬の製造における本発明の化合物の使用も本明細書で提供される。

【0106】

本明細書では、上記治療を必要とする対象における上記疾患又は障害を治療する方法であって、治療的有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法も提供される。いくつかの実施態様において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施態様において、哺乳動物は、ヒトである。

【0107】

本明細書では、上記治療を必要とする対象における、炎症性腸障害又は疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋梗塞、脳卒中、外傷性脳損傷、アテローム性動脈硬化症、腎臓、肝臓及び肺の虚血・再灌流障害、シスプラチン誘発腎損傷、敗血症、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、膵臓炎、乾癬、壊疽性膿皮症、網膜色素変性症、網膜変質、慢性腎臓疾患、急性呼吸促進症候群（ARDS）、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群より選択される疾患又は障害を治療する方法であって、治療的有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法も提供される。

【0108】

本明細書では、上記治療を必要とするヒト患者における、上記のものから選択される疾

10

20

30

40

50

患又は障害を治療する方法であって、治療的有効量の式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩を、経口的に許容される薬学的組成物として経口的に投与することを含む方法が提供される。

【0109】

組み合わせ療法

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、本明細書に記載の疾患及び障害の治療において、本発明の1種以上の他の化合物、又は1種以上の他の治療剤と、それらの任意の組み合わせとして組み合わせられる。例えば、本発明の化合物と、上記のものから選択される疾患又は障害の治療に有用であることが知られている他の治療剤を同時に、順次に、又は別々に投与することができる。

10

【0110】

本明細書中で使用される「組み合わせ」とは、本発明の1種以上の化合物と、本発明の1種以上の他の化合物、又は1種以上の追加の治療剤との任意の混合又は並べ替えを指す。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組み合わせ」には、本発明の化合物と1種以上の治療剤の同時又は順次送達が含まれ得る。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組み合わせ」には、本発明の化合物と別の治療剤の投与形態が含まれ得る。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組み合わせ」には、本発明の化合物と別の治療剤の製剤が含まれ得る。投与形態、投与経路、及び薬学的組成物には、限定されないが、本明細書に記載のものが含まれる。

20

【0111】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供される化合物は、内容全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2016/027253号に列挙されている、別の治療的に活性な薬剤と組み合わせることができる。かかる実施態様では、国際公開第2016/027253号に列挙されている組み合わせでRIP1キナーゼを阻害する化合物は、本開示の式Ⅰの化合物に置き換えられる。

【0112】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供される化合物は、神経変性疾患及び障害、例えば、限定されないが、パーキンソン病、レビー小体病、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、多発性硬化症などの認知症疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、及び皮質基底核変性症を含む本明細書のその他の箇所に記載のものの治療のために、DLK阻害剤と組み合わせられてもよい。DLK阻害剤は、例えば、国際公開第2013/174780号、同第2014/177524号、同第2014/177060号、同第2014/111496号、同第2015/091889号、及び同第2016/142310号に記載されている。

30

【0113】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。但し、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

40

【0114】

これらの実施例は、本発明の化合物、組成物及び方法を調製し、使用するためのガイドンスを当業者に提供するのに役立つ。本発明の特定の実施態様が記載されているが、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更及び修正を行うことができることを認識するであろう。

【0115】

記載された実施例における化学反応は、本発明の他の複数の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本発明の化合物を調製するための代替方法は、本発明の範囲内であるとみなされる。例えば、当技術分野で知られている他の適切な試薬を利用して干

50

渉基を適切に保護することによって、例えば、記載されている試薬以外の当技術分野で知られている他の適切な試薬を利用して干渉基を適切に保護することによって、及び／又は反応条件の常套的な変更を行うことによってなど、当業者にとって明らかな変更によって、本発明による非例示的化合物の合成を首尾よく実施することができる。

【0116】

以下の実施例では、別途指示がない限り、全ての温度は摂氏で表示されている。市販の試薬は、アルドリッチケミカル社、Lancaster社、TCI社又はMaybridge社などの供給業者から購入し、別途指示がない限り、それ以上の精製を行わずに使用した。以下に記載の反応は、一般に、窒素若しくはアルゴンの陽圧下で、又は（別途指定のない限り）無水溶媒中の乾燥管を用いて行われ、反応フラスコには通常、シリンジを介して基質及び試薬を導入するためのゴムセプタムが取り付けられていた。ガラス器具を、オープン乾燥及び／又は加熱乾燥させた。¹H NMRスペクトルは、トリメチルシラン（TMS）又は残留非重水素化溶媒ピークを参照標準として使用して、重水素化されたCDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD又はd₆-アセトン溶媒溶液（ppmで報告）で得られた。ピーク多重度を報告する場合は、次の略号を使用する：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、m（多重線）、br（幅広線）、dd（二重の二重線）、dt（三重の二重線）。結合定数は、示される場合、Hz（ヘルツ）で報告する。

【0117】

試薬、反応条件又は装置を説明するために使用される全ての略号は、以下の略語リストに記載されている定義と一致するよう意図されている。本発明の個別の化合物の化学名は、通常、ChemDraw命名プログラムの構造命名機能を使用して得られた。

【0118】

略号

ACN アセトニトリル
Boc tert-ブトキシカルボニル
DAST ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
DCE 1, 2-ジクロロエタン
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
DPPE 2, 2'-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル
HPLC 高圧液体クロマトグラフィー
LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析
PCC クロロクロム酸ピリジニウム
RP 逆相
RT又はR_T 保持時間
SEM 2-（トリメチルシリル）エトキシメチル
SFC 超臨界流体クロマトグラフィー
TFA トリフルオロ酢酸
THF テトラヒドロフラン

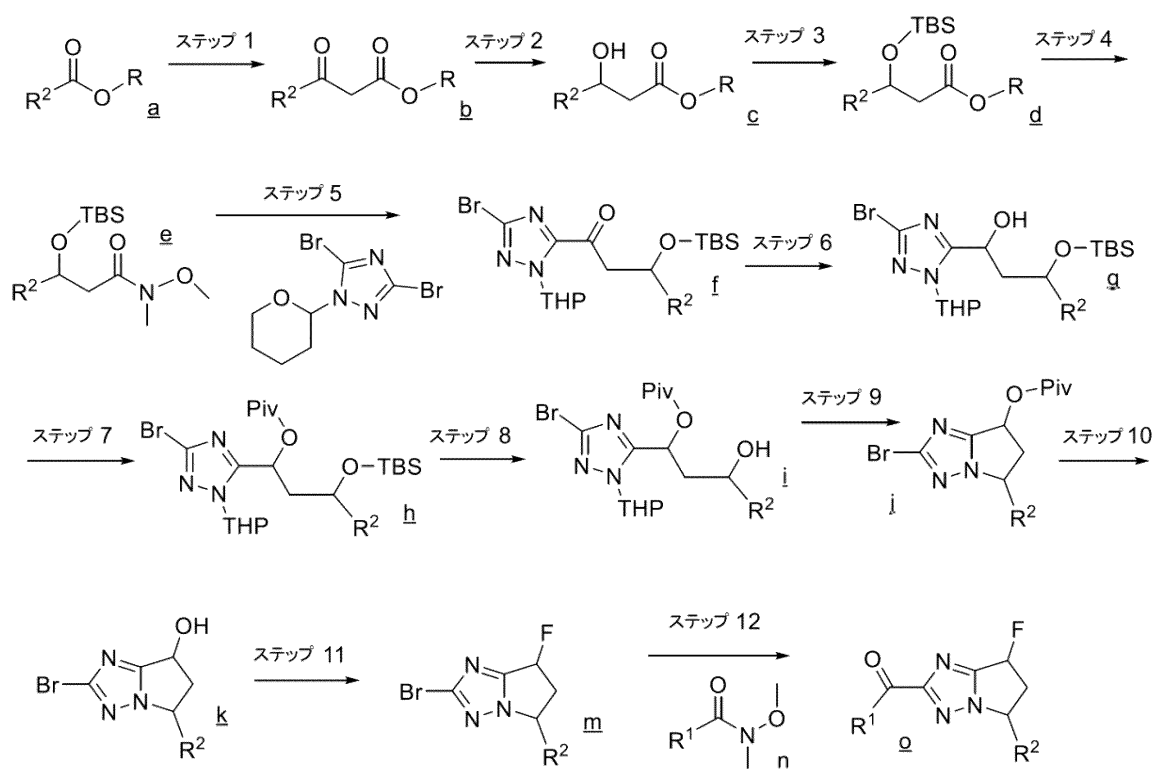
【0119】

合成スキーム

以下の実施例の特定の合成方法に加えて、例えば、スキーム1（式中、Rは低級アルキルであり、出現するごとに同じであっても異なってもよく、TBSはtert-ブチルジメチルクロロシリルであり、THPはテトラヒドロピラニルであり、Pivはピバレートであり、R¹及びR²は本明細書で定義されている通りである）の手順に従って、本発明の追加の化合物を調製することができる。

【0120】

スキーム 1



【0121】

スキーム 1 のステップ 1 では、エステル化合物 a を、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどの強塩基の存在下で、酢酸エチルなどの酢酸エステルで処理して、ベータケトエステル化合物 b を得る。基 R^2 は、例えば、本発明によるフェニル、ピリジル、ピラゾリル又は他のアリール若しくはヘテロアリールを含み得る。

【0122】

ステップ 2 で化合物 b の還元を行い、対応するベータヒドロキシエステル化合物 c を形成する。この還元は、 NaBH_4 又は類似の還元剤を用いて行うことができる。

【0123】

ステップ 3 では、化合物 c を *tert*-ブチルジメチルクロロシランで処理することにより、化合物 c の *tert*-ブチルジメチルクロロシリルエステル d を形成する。

【0124】

ステップ 4 では、エステル化合物 d を *N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、対応する *N*-メトキシアミド化合物 e を提供する。このステップの反応は、イソプロピルマグネシウムハライドなどのグリニャール試薬の存在下で行ってもよい。

【0125】

その後、ステップ 4 の *N*-メトキシアミド化合物 e をステップ 5 で 3, 5-ジブromo-1-テトラヒドロピラン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾールと反応させて、トリアゾールケトン化合物 f を得る。3, 5-ジブromo-1-テトラヒドロピラン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾールは、シグマアルドリッチ（L158747 ALDRICH）及び他の供給元から市販されている。

【0126】

ステップ 6 では、化合物 f を NaBH_4 などの還元剤で処理することによって還元を行い、対応するヒドロキシル化合物 g を得る。

【0127】

ステップ 7 では、化合物 g をピバロイルハライドで処理することにより、ピバレートエステル h を形成する。

10

20

30

40

50

【0128】

ステップ8では、tert-ブチルジメチルクロシル基を化合物hから除去して、対応するヒドロキシル化合物iを得る。

【0129】

塩基の存在下、メタンスルホニルクロリドで化合物iを処理することにより、ステップ9で環形成を行い、ピロロトリアゾール化合物jを得る。

【0130】

ステップ10では、jからビバリオル基を除去し、対応するヒドロキシーピロロトリアゾール化合物kを得る。

【0131】

ステップ11では、化合物kをジエチルアミノ硫黄トリフルオリドのようなフッ素化試薬と反応させて、対応するフルオロピロロトリアゾール化合物mを得る。

【0132】

ステップ12では、化合物mをN-メトキシアミド化合物nを反応させて、本発明による式Iの化合物である化合物oを得る。基R¹は、例えばシクロプロピル、又はR¹について本明細書で定義される他の基であり得る。

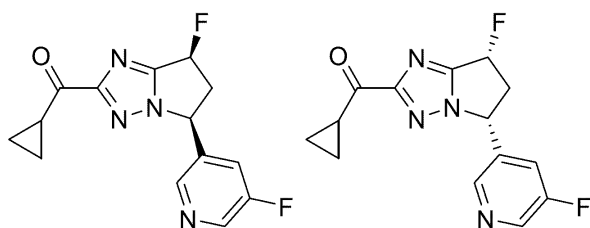
【0133】

スキーム1の手順には多くのバリエーションが可能であり、当業者には自ずと明らかであろう。スキーム1のステップの順序は、特定の実施態様において変化させることができ、R¹及びR²の値は、本明細書で定義されるように変化させることができる。

【0134】

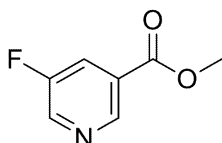
実施例1及び2

シクロプロピル-[(5R, 7R)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン及びシクロプロピル-[(5S, 7S)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタノン



【0135】

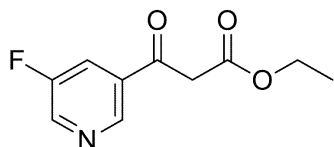
ステップ1：メチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシレート



5-フルオロニコチン酸(40 g、283 mmol)のメタノール(200 mL)溶液に塩化チオニル(31 mL、425 mmol)を加えた。混合物を90℃で18時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(400 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製のメチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシレート(32 g、73%)を淡褐色固体として得た。

【0136】

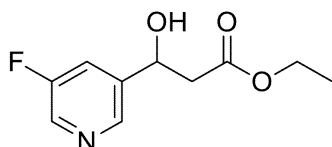
ステップ 2：エチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-オキソプロパノエート



リチウムビス（トリメチシリル）アミド（1.0 M、テトラヒドロフラン中、500 mL、500 mmol）のテトラヒドロフラン（500 mL）溶液に、窒素雰囲気下で-78℃で酢酸エチル（35 mL、358 mmol）を加えた。15分間攪拌後、メチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシレート（50 g、322 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液を滴下した。混合物を2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（300 mL）の添加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3 x 500 mL）で抽出した。合わせた有機層を重硫酸カリウム（500 mL）、ブライン（300 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製のエチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-オキソプロパノエート（64 g、94%）を褐色の油として得た。

【0137】

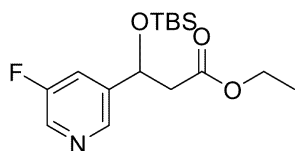
ステップ 3：エチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-ヒドロキシプロパノエート



エチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-オキソプロパノエート（64 g、303 mmol）のメタノール（400 mL）溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム（5.73 g、151 mmol）を加えた。混合物を1.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（200 mL）を加えてクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（3 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（300 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製のエチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-ヒドロキシプロパノエート（60 g、93%）を褐色の油として得た。

【0138】

ステップ 4：エチル 3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-3-（5-フルオロ-3-ピリジル）プロパノエート

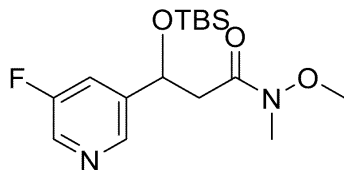


N,N-ジメチルホルムアミド（500 mL）にエチル 3-（5-フルオロ-3-ピリジル）-3-ヒドロキシプロパノエート（60 g、281 mmol）とイミダゾール（38 g、562.83 mmol）を入れた混合物に、20℃でtert-ブチルジメチルクロロシラン（47 g、309 mmol）を加えた。添加後、混合物を20℃で18時間攪拌し、濾過した。濾液を水（1000 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2 x 300 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、10~200メッシュ、石油エーテル中0~

5%酢酸エチル)により精製し、エチル 3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)プロパノエート(40g、44%)を無色の油として得た。

【0139】

ステップ5: 3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド



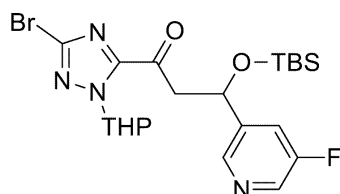
10

テトラヒドロフラン(400mL)にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(24g、244.3mmol)とエチル 3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)プロパノエート(40g、122.2mmol)を入れた混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で塩化イソプロピルマグネシウムを加えた。混合物を-70℃で16時間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(400mL)の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン(300mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10~200メッシュ、石油エーテル中0~20%酢酸エチル)により精製し、3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(25g、60%)を無色の油として得た。

20

【0140】

ステップ6: 1-(5-ブロモ-2-テトラヒドロピラン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)プロパン-1-オン



30

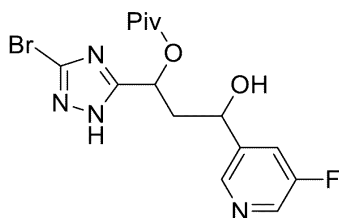
3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(25.0g、73.0mmol)と3,5-ジブロモ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-1,2,4-トリアゾール(29.5g、94.9mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に塩化イソプロピルマグネシウム(テトラヒドロフラン中2.0M、47.5mL、95.0mmol)を窒素雰囲気下-70℃で加えた。添加後、混合物を30℃で18時間攪拌し、その後水(200mL)の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル(3x200mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~30%酢酸エチル)により精製し、1-(5-ブロモ-2-テトラヒドロピラン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)プロパン-1-オン(15.0g、40%)を明褐色の油として得た。

40

【0141】

ステップ7: 1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3-(tert-ブチルジメチルシリル)オ

50

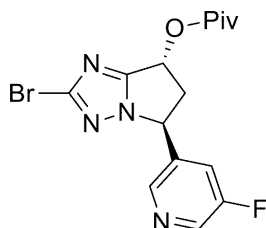


【1-(5-ブロモ-2-テトラヒドロピラン-2-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3-(5-フルオロ-3-ピリジル)プロピル】2,2-ジメチルプロパノエート(10.0g、16.7mmol)のメタノール(20mL)溶液に、0℃で塩酸(メタノール中4.0M、40.0mL、16.7mmol)を加えた。得られた溶液を25℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~100%酢酸エチル)により精製し、1-(3-ブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロピルピバレート(3.6g、54%)を黄色固体として得た。LC-MS $R_T=0.749\text{min}$, $m/z=401.0$ $[M+H]^+$.

LCMS(水中5~95%アセトニトリル+0.03%トリフルオロ酢酸を1.5分間かけて)保持時間0.749分、ESI+では $[M+H]=401.0$ であった。

【0144】

ステップ10:(トランス)-2-ブロモ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-イルピバレート



1-(3-ブロモ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロピルピバレート(2.5g、6.23mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液に、25℃でトリエチルアミン(25mL、6.23mmol)及び塩化メタンスルホニル(4.23g、36.93mmol)を加えた。混合物を16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~50%酢酸エチル)により精製し、[トランス-2-ブロモ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート(600mg、25%)を白色固体として得た。LC-MS $R_T=0.845\text{min}$, $m/z=383.1$ $[M+H]^+$.

LCMS(水中5~95%アセトニトリル+0.03%トリフルオロ酢酸を1.5分間かけて)保持時間0.845分、ESI+では $[M+H]=383.1$ であった。

【0145】

ステップ11:トランス-2-ブロモ-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-オール

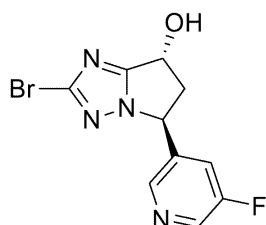
10

20

30

40

50

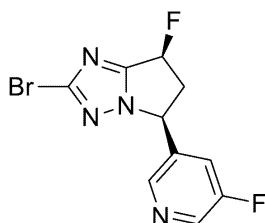


〔トランス-2-ブromo-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-イル〕2,2-ジメチルプロパノエート(200mg、0.52mmol)のメタノール(5mL)及び水(2mL)溶液に、25℃で水酸化ナトリウム(63mg、1.57mmol)を加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物にジクロロメタン/メタノール混合液(20:1)(50mL)を加えて濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製のトランス-2-ブromo-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-オール(180mg、90%)を白色固体として得た。LC-MS $R_T=0.609\text{min}$, $m/z=299.9$ [M+H]⁺.

LCMS(水中5~95%アセトニトリル+0.03%トリフルオロ酢酸を1.5分間かけて)保持時間0.609分、ESI+では[M+H]=299.0であった。

〔0146〕

ステップ12:(シス-2-ブromo-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール



トランス-2-ブromo-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-7-オール(570mg、1.91mmol)のトルエン(10mL)溶液に-78℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(1.3g、7.62mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、氷水(50mL)に注いだ。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~50%酢酸エチル)により精製し、(シス-2-ブromo-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール(170mg、30%)を白色固体として得た。

〔0147〕

ステップ13:シクロプロピル-[(5R,7R)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン及びシクロプロピル-[(5S,7S)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン

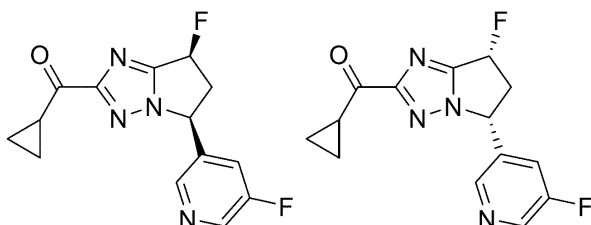
10

20

30

40

50



シス-2-ブromo-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール(80mg、0.27mmol)及びN-メトキシ-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミド(100mg、0.77mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に0℃で塩化イソプロピルマグネシウム(テトラヒドロフラン中2.0M、0.35mL、0.70mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)の添加によりクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取用TLC(石油エーテル中75%酢酸エチル、 $R_f=0.5$)により精製し、シクロプロピル-[シス-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン(17mg、20%)を黄色固体として得た。このラセミ体をキラルSFCで分離して、任意に割り当てた以下のものを得た。

シクロプロピル-[(5R,7R)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン(ピーク1、保持時間=4.154分)。(8.3mg、51%)¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.54-8.53(m, 1H), 8.46(s, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 6.25-6.08(m, 1H), 5.86-5.83(m, 1H), 3.85-3.76(m, 1H), 3.32-2.88(m, 2H), 1.30-1.12(m, 4H). LC-MS $R_T=0.807$ min, $m/z=290.9$ [M+H]⁺.

LCMS(水中5~95%アセトニトリル+0.03%トリフルオロ酢酸を1.5分間かけて)保持時間0.807分、ESI+では[M+H]=290.9であった。

シクロプロピル-[(5S,7S)-7-フルオロ-5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル]メタノン(ピーク2、保持時間=4.835分)。(8.2mg、48%)¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.54-8.52(m, 1H), 8.46(s, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 6.24-6.08(m, 1H), 5.85-5.82(m, 1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.07-2.95(m, 2H), 1.29-1.11(m, 4H).

LC-MS $R_T=0.812$ min, $m/z=291.0$ [M+H]⁺.

LCMS(水中5~95%アセトニトリル+0.03%トリフルオロ酢酸を1.5分間かけて)保持時間0.812分、ESI+では[M+H]=291.0であった。

SFC条件:カラム:Phenomenex-Amylose-1(250mm×30mm、5μm)移動相:A:CO₂ B:エタノール(0.1%NH₃ H₂O。勾配:Bの5%~35%。流量:50mL/分。

【0148】

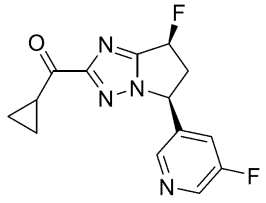
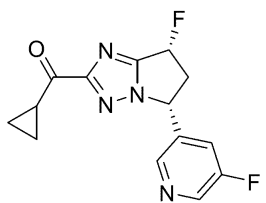
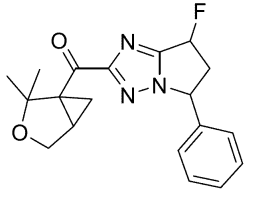
実施例3~10

ステップ1のフルオロピリジニルエステルを適当なフェニル又はピラゾリルエステルに置き換えること、及びステップ13のN-メトキシ-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミドを適当なカルボキサミドに置き換えることにより、上記の手順のバリエーションを用いて追加の化合物を作成した。これらの化合物を、実施例1及び2の化合物とともに

、各化合物のプロトンNMR、質量スペクトル及び*K_i*値（後述のようにして決定）とともに、表1に示す。特に記載のない限り、各構造に示される立体化学は単一の立体異性体の相対立体配置を表し、絶対配置（すなわち「*R*」及び／又は「*S*」）は任意に割り当てられる。

【0149】

表1

K _i (μM)	Ex #	構造	立体	¹ H NMR	MS (m/z) R. T.
0.009	1	 シクロプロピル((5<i>S</i>, 7<i>S</i>)-7-フル オロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イ ル)-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-ピロ [1, 2-<i>b</i>][1, 2, 4]トリアゾール- 2-イル)メタン	単一の不 明立体異 性体	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.85 – 5.82 (m, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 4H).	291.0 0.812 min
>10	2	 シクロプロピル((5<i>R</i>, 7<i>R</i>)-7-フル オロ-5-(5-フルオロピリジン-3-イ ル)-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-ピロ [1, 2-<i>b</i>][1, 2, 4]トリアゾール- 2-イル)メタン	単一の不 明立体異 性体	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 – 8.53 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 6.25 – 6.08 (m, 1H), 5.86 – 5.83 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.32 – 2.88 (m, 2H), 1.30 – 1.12 (m, 4H).	290.9 0.807 min
0.084	3	 (2, 2-ジメチル-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)- [rac-(5<i>S</i>, 7<i>S</i>)-7-フルオロ-5- フェニル-6, 7-ジヒドロ-5<i>H</i>-ピロ	ジアステレオマ ーの混合 物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.23 (dt, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 2H), 6.20 (dddd, <i>J</i> = 56.4, 7.1, 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (ddd, <i>J</i> = 9.1,	342.2 4.99 min

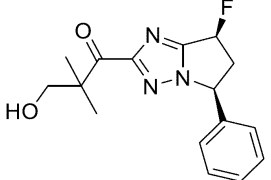
10

20

30

40

50

		ロ[1, 2-<i>b</i>][1, 2, 4]トリアゾール-2-イル]メタン		6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.62 (m, 3H), 3.15 (dddd, $J = 21.8, 7.9, 5.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.68 (dddd, $J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.55 (ddd, $J = 13.8, 8.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 6.3, 2.2$ Hz, 6H), 1.17 (dd, $J = 5.2, 4.0$ Hz, 1H).	
0.031	4	 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-[<i>rac</i>-(5<i>S</i>, 7<i>S</i>)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-<i>b</i>][1,2,4]トリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン	単一の既知立体異性体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.23 (ddd, $J = 56.5, 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 8.9, 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.94 – 3.62 (m, 3H), 2.70 (dddd, $J = 26.5, 15.2, 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H).	304.2 4.17 min
<0.005	5		単一の既知立体異性体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.56 (t, $J =$	354.2 5.68 min

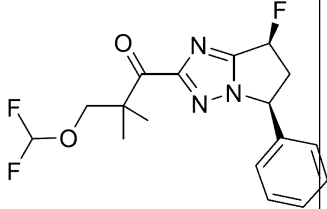
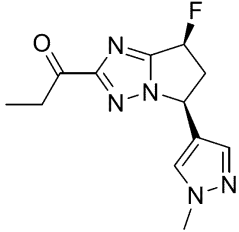
10

20

30

40

50

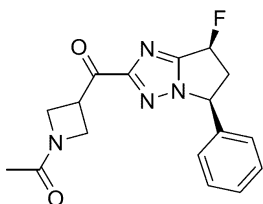
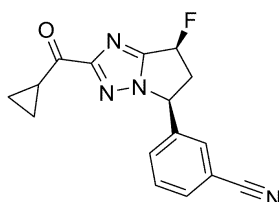
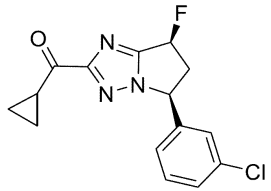
		 3-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-(1-メチルヒミゾール-4-イル)-6,7-シヒドロ-5H-ビトロリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン		75.4 Hz, 1H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 8.9, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.75 (dddd, J = 26.3, 15.6, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.7 Hz, 6H).	
0.025	6	 1-[rac-(5S,7S)-7-フルオロ-5-(1-メチルヒミゾール-4-イル)-6,7-シヒドロ-5H-ビトロリアゾール-2-イル]プロパン-1-オン	単一の不明立体異性体	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.19 (ddd, J = 56.3, 7.0, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (dddd, J = 26.2, 14.9, 3.5, 2.3 Hz, 1H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	264.1 2.91 min

10

20

30

40

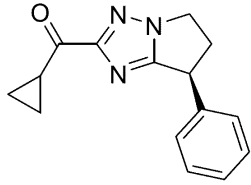
0.13	7	 1-(3-((5S, 7S)-7-フルオロ-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ビゾロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボニル)アセチル-1-オン	単一の不明立体異性体	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.16 – 5.88 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 3H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 3.76 – 3.53 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H).	329.2 0.927 min
0.028	8	 3-[rac-(5S, 7S)-2-(シクロプロパニル)-7-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ビゾロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]ベンゾニトリル	単一の不明立体異性体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 6.18 – 5.93 (m, 1H), 5.61 – 5.52 (m, 1H), 3.78 – 3.59 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 1.36 – 1.33 (m, 2H), 1.15 – 1.10 (m, 2H).	296.9 0.866 min
0.0065	9	 シクロプロピル-[rac-(5S, 7S)-5-(3-クロロフェニル)-	単一の不明立体異性体	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H),	305.9 0.933 min

10

20

30

40

		7-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H- ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリア ゾール-2-イル]メタン		5.65 - 5.63 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.09 (m, 2H).	
0.051	10	 シクロプロピル-[rac-(7S)-7- フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピ ロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール -2-イル]メタン	単一の不 明立体異 性体	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.38 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H).	353.9 0.863 min

【0150】

RIP1キナーゼ阻害アッセイ（生化学的アッセイ）

本発明の化合物は、以下に記載するRIP1K活性を阻害するそれらの能力について試験された。

【0151】

酵素アッセイ：

受容体相互作用タンパク質キナーゼ（RIPK1）がアデノシン-5'-三リン酸（ATP）の加水分解を触媒する能力を、Transcreeper ADP（アデノシン-5'-三リン酸）アッセイ（BellBrook Labs）を使用してモニターする。バキ
 ュロウイルス感染昆虫細胞発現系に由来する精製ヒトRIP1キナーゼドメイン（2-3
 75）（50 nM）を、30 mMのMgCl₂、1 mMのジチオスレイトール、50 μM
 のATP、0.002%のBrij-35、及び0.5%のジメチルスルホキシド（DM
 SO）を含む50 mMのHEPESバッファー（pH 7.5）中で2時間、試験混合物と
 インキュベートする。追加の12 mMのEDTA及び55 μg/mL ADP2抗体及び
 4 nM ADP-AlexaFluor（登録商標）633トレーサーを含む1X Bel
 l Brooks StopバッファーB（20 mM HEPES（pH 7.5）、40 m
 Mエチレンジアミン四酢酸及び0.02% Brij-35）により反応をクエンチする。
 抗体に結合したトレーサーが反応の間に生成されたADPによって変位することで、蛍
 光偏光が減少し、FPマイクロプレートリーダーM1000で633 nmのレーザー励起に

よって測定される。画分活性を試験品濃度に対してプロットした。G e n e d a t a S c r e e n e r ソフトウェア (G e n e d a t a ; スイス、バーゼル) を用いて、データを見かけの強結合阻害定数 (tight-binding apparent inhibition constant) (K_i^{app}) M o r r i s o n の式 [Williams, J.W. and Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. Methods Enzymol 63: 437-67] に適合させた。以下の方程式を使用して、画分活性及び K_i^{app} を計算した。

$$\text{画分活性} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

10

上式中、 $[E]_T$ 及び $[I]_T$ は、それぞれ活性酵素と試験品の総濃度である。

【0152】

本発明の例示的化合物は、それらの生理化学的特徴づけ及び *in vitro* での R I P 1 キナーゼ阻害活性データと共に表 1 に提供される。各表の最初の欄の「方法」とは、上記実施例に示すように、各化合物を調製するために用いる合成方法をいう。

【0153】

本明細書で引用されている米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願書、外国特許、外国特許出願書、及び非特許文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0154】

上述の発明は理解を促進するために幾分詳細に記載されているが、特定の変更及び修正が添付のクレームの範囲内で実施され得ることは明らかであろう。したがって、記載された実施態様は例示的であり、限定的ではないと考えられ、本発明は、本明細書に示した詳細に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲及び均等物の範囲内で変更することのできるものとする。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
			A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 K	31/4196	

8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネ
ンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 チャオ, コイリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 チェン, ファイフェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ダニエルズ, ブレイク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 スティバラ, クレイグ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第2018/109097 (WO, A1)

特表2018-519319 (JP, A)

国際公開第2018/100070 (WO, A1)

国際公開第2017/096301 (WO, A1)

特表2018-515555 (JP, A)

国際公開第2018/089330 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

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