

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-540525

(P2024-540525A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 237/20 (2006.01)	C 0 7 D 237/20	4 C 0 7 6
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

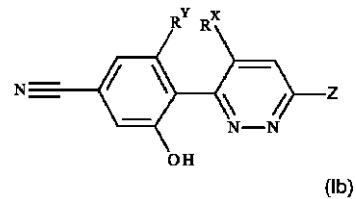
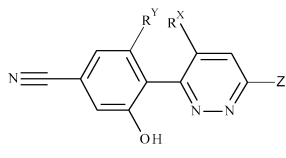
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-529529(P2024-529529)	(71)出願人	591003013
(86)(22)出願日	令和4年11月17日(2022.11.17)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年7月10日(2024.7.10)		F . HOFFMANN - LA ROCH
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/082174		E AKTIENGESELLSCHA
(87)国際公開番号	WO2023/088987		FT
(87)国際公開日	令和5年5月25日(2023.5.25)		スイス・シーエイチ-4070パーゼル
(31)優先権主張番号	21209168.0		・グレンツァーヘルストラツセ124
(32)優先日	令和3年11月19日(2021.11.19)	(74)代理人	110001508
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士法人 津国
(31)優先権主張番号	22188185.7	(72)発明者	エイトケン, ルイス・スコット
(32)優先日	令和4年8月2日(2022.8.2)		イギリス国、ノッティンガム エヌジー1
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		1 ジーアール、ベニーフット・ストリ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		ート、ピオシティ、ザ・ディスカバリー
	最終頁に続く		・ビルディング、シーノオー・シグネチ
			ャー・ディスカバリー・リミテッド
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 NLRP3の阻害剤としてのピリダジン誘導体

(57)【要約】

本出願は、一般式(Ib)



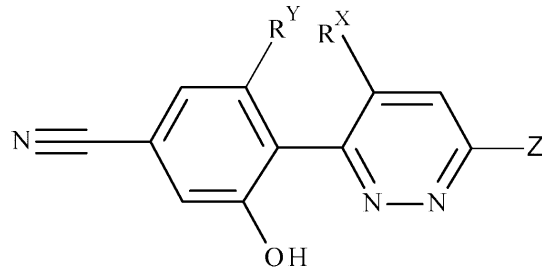
のピリダジン誘導体、当該化合物を含む薬学的組成物、並びに喘息、COPD、パーキンソン病及びアルツハイマー病などの疾患及び症状の治療における使用に関する。化合物は、NLRP3の阻害剤として作用する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I b の化合物

【化 1】



I b

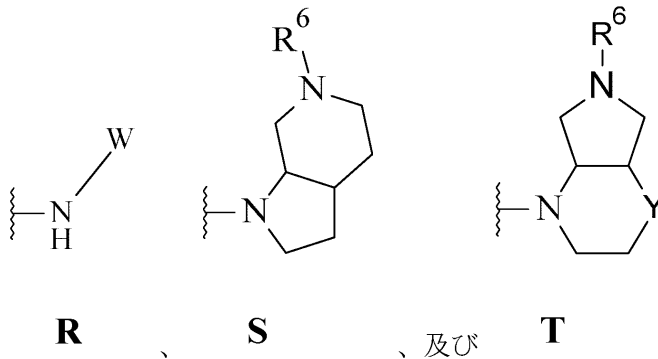
10

[式中、

R^X は、H、アルキル及びハロアルキルから選択され、 R^Y は、H、アルキル、アルコキシアルキル及びハロから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではなく；

Z は、系 R、S、及び T

【化 2】



20

30

から選択され、ここで、系 S 及び T は、OH、ハロ、アルキル又はシアノでさらに置換され得；

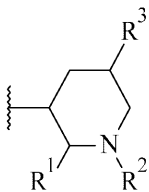
R^6 は、H 又はアルキルであり；

Y は、 CH_2 、O 又は NR^7 であり；

R^7 は、H 又はアルキルであり；

W は、置換 4 ~ 6 員シクロアルキル環又は環系 A の置換複素環であり、ここで、置換シクロアルキルは、OH、ハロ、及びアルキルから選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており、環系 A は、

【化 3】



A

40

であり；

R^1 は H であり、 R^2 はアルキルであるか、又は R^1 及び R^2 並びにそれらが結合している原子は一緒になって、OH 又はハロで置換されていてもよい 5 員環を形成し；

50

R^3 は、H、OH 又はハロである]

及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^X が、H、アルキル又はハロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^X が H 又はアルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^Y が H 又はアルキルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Z が系 R 又は系 S である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 6】

Z が系 S である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^6 がアルキルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

W が、アルキル及び OH で置換された 4 員シクロアルキル環であるか、又は W が環系 A の置換複素環であり、ここで、 R^1 が H であり、 R^2 がアルキルであり、 R^3 が H である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

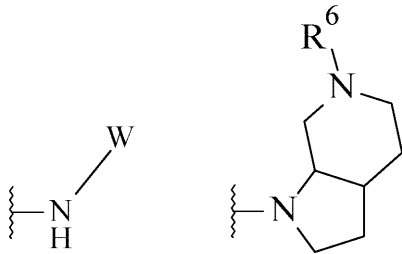
【請求項 9】

R^X が、H、アルキル及びハロアルキルから選択され、 R^Y が、H 及びアルキルから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではなく；

20

Z が、系 R 及び S

【化 4】



30

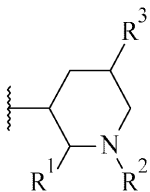
R 及び **S**

から選択され；

R^6 がアルキルであり；

W が、アルキル及び OH で置換された置換 4 員シクロアルキル環であるか、又は W が環系 A

【化 5】



40

A

の置換複素環であり、；

R^1 が H であり、 R^2 がアルキルであり；

50

R³ が H である ;

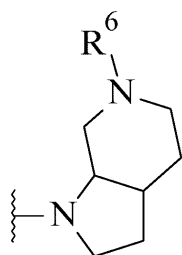
請求項 1 に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^X が、H 及びアルキルから選択され、R^Y が、H 及びアルキルから選択され、ただし、R^X が H である場合は、R^Y は H ではなく ;

Z が、系 S

【化 6】



10

S

であり ;

R⁶ がアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 11】

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ; ギ酸 ; 及び

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

30

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - [(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロブチル) アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

40

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ

50

ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

10

3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

20

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

4 - [4 - エチル - 6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

から選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

40

から選択される請求項 1 から 10、又は 12 のいずれか一項に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ

50

ジン - 1 - イル]ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル]ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル]ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル]ベンゾニトリル ; 10

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ; 20

から選択される、請求項 1 から 1 0、又は 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における使用のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物であって、疾患、障害又は症状が、NLRP3 障害に応答性である、化合物。 30

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物と、治療的に不活性な担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、疾患、障害又は症状が、NLRP3 障害に応答性である、使用。

【請求項 2 0】 40

喘息又は COPD から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

パーキンソン病又はアルツハイマー病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

喘息又は COPD から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための医薬の調製のための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

パーキンソン病又はアルツハイマー病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又 50

は予防のための医薬の調製のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 24】

NLRP3 を阻害する方法であって、NLRP3 を阻害するのに有効量の、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 25】

疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための方法であって、有効量の請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含み、疾患、障害又は症状が、喘息又は COPD から選択される、方法。

【請求項 26】

疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための方法であって、有効量の請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含み、疾患、障害又は症状が、パーキンソン病又はアルツハイマー病から選択される、方法。

【請求項 27】

上に記載した発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

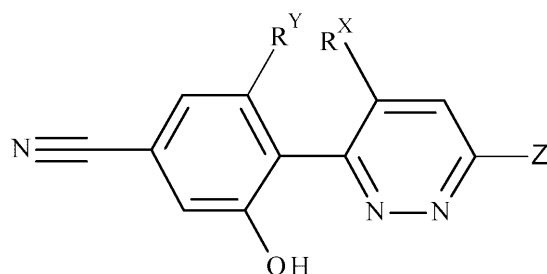
【0001】

本発明は、哺乳動物における治療及び / 又は予防に有用な有機化合物、特に NLRP3 阻害を調節する化合物に関する。

【0002】

本発明は、式 I b の新規化合物

【化 1】



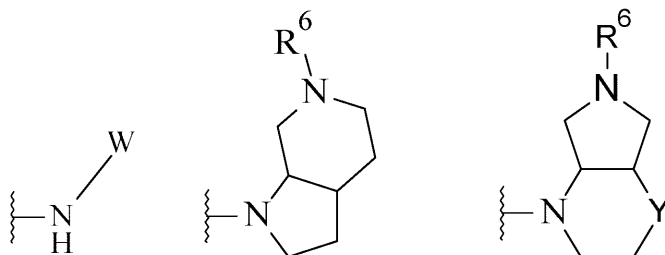
I b

[式中、

R^X は、H、アルキル及びハロアルキルから選択され、 R^Y は、H、アルキル、アルコキシアルキル及びハロから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではなく；

Z は、系 R、S、及び T

【化 2】



R、**S**、及び**T**

から選択され、ここで、系 S 及び T は、OH、ハロ、アルキル又はシアノでさらに置換さ

10

20

30

40

50

れ得；

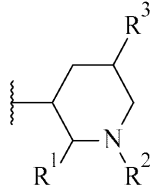
R⁶は、H又はアルキルであり；

Yは、CH₂、O又はNR⁷であり；

R⁷は、H又はアルキルであり；

Wは、置換4～6員シクロアルキル環又は環系Aの置換複素環であり、ここで、置換シクロアルキルは、OH、ハロ、及びアルキルから選択される1又は2個の置換基で置換されており、環系Aは、

【化3】



A

であり；

R¹はHであり、R²はアルキルであるか、又はR¹及びR²並びにそれらが結合している原子は一緒になって、OH又はハロで置換されていてもよい5員環を形成し；

R³は、H、OH又はハロである]

及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【0003】

さらに、本発明は、全てのラセミ混合物、全てのそれらの対応するエナンチオマー及び/又は光学異性体を含む。

【背景技術】

【0004】

NOD様受容体(NLR)ファミリーのピリンドメイン含有タンパク質3(NLRP3)インフラマソームは炎症プロセスの構成要素であり、その異常な活性はクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)などの遺伝性障害、及び多発性硬化症、2型糖尿病、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症などの複合疾患において病原性である。

【0005】

NLRP3は、多くの病原体由来因子、環境因子及び宿主由来因子を感知する細胞内シグナル伝達分子である。活性化されると、NLRP3はカスパーゼ活性化及びリクルートドメイン(ASC)を含むアポトーシス関連のスペック様タンパク質に結合する。次いで、ASCは重合して、ASCスペックとして知られる大きな凝集体を形成する。次いで、重合ASCは、システインプロテアーゼカスパーゼ-1と相互作用して、インフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。これはカスパーゼ-1の活性化をもたらし、これにより炎症促進性サイトカインIL-1及びIL-18(それぞれプロIL-1及びプロIL-18と呼ばれる)の前駆体形態が切断され、それによってこれらのサイトカインを活性化する。カスパーゼ-1は、パイロトーシスとして知られる一種の炎症性細胞死も媒介する。ASCスペックは、カスパーゼ-8をリクルートして活性化することもでき、これはプロIL-1及びプロIL-18をプロセシングしてアポトーシス細胞死を引き起こすことができる。

【0006】

カスパーゼ-1は、プロIL-1及びプロIL-18を切断してそれらの活性型をもたらし、細胞からそれらが分泌される。活性カスパーゼ-1はまた、ガスデルミン-Dを切断してパイロトーシスを引き起こす。そのパイロトーシス細胞死経路の制御を通して、カスパーゼ-1はまた、IL-33及び高移動度群ボックス1タンパク質(HMGB1)などのアラミン分子の放出を媒介する。カスパーゼ-1はまた、細胞内IL-1R2を切断し、その分解をもたらし、IL-1が遊離することを可能にする。ヒト細胞におい

10

20

30

40

50

て、カスパーゼ - 1 はまた、IL - 37 のプロセッシング及び分泌を制御し得る。細胞骨格及び解糖経路の成分のような他の多くのカスパーゼ - 1 基質は、カスパーゼ - 1 依存性の炎症に寄与し得る。

【0007】

NLRP3 依存性 ASC スペックは細胞外環境に放出され、そこでカスパーゼ - 1 を活性化し、カスパーゼ - 1 基質のプロセッシングを誘導し、炎症を伝播することができる。

【0008】

NLRP3 インフラマソーム活性化に由来する活性サイトカインは、炎症の重要な駆動因子であり、他のサイトカイン経路と相互作用して、感染や傷害に対する免疫応答を形成する。例えば、IL - 1 シグナル伝達は、炎症誘発性サイトカイン IL - 6 及び TNF の分泌を誘導する。IL - 1 及び IL - 18 は IL - 23 と相乗作用して、メモリー - CD4 Th17 細胞と T 細胞受容体結合の非存在下での T 細胞とによる IL - 17 産生を誘導する。IL - 18 及び IL - 12 はまた、相乗的に作用して、メモリー T 細胞と Th1 応答を引き起こす NK 細胞とからの IFN - 産生を誘導する。

10

【0009】

遺伝性 CAPS 疾患である、マックル - ウェルズ症候群 (MWS)、家族性感冒自己炎症性症候群 (FCAS)、及び新生児期発症多臓器性炎症性疾患 (NOMID) は、NLRP3 の機能獲得型変異によって引き起こされるため、NLRP3 は炎症プロセスの重要な構成要素として定義される。NLRP3 はまた、特に 2 型糖尿病、アテロ - ム性動脈硬化症、肥満及び痛風などの代謝障害を含む、多くの複合疾患の病因にも関与している。

20

【0010】

中枢神経系の疾患における NLRP3 の役割が明らかになりつつあり、肺疾患もまた NLRP3 の影響を受けることが示されている。NLRP3 は、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (AD)、認知症、ハンチントン病、脳性マラリア、肺炎球菌性髄膜炎による脳損傷を含む、多くの中枢神経系の症状にも関与していることが示唆されてきた (Walsh et al., Nature Reviews, 15: 84 - 97, 2014 及び Dempsey et al. Brain Behav Immun. 2017 61: 306 - 316)。NLRP3 は、慢性閉塞性肺障害 (COPD)、喘息 (ステロイド抵抗性喘息を含む)、石綿肺、珪肺症などの多くの肺疾患に関与することも示されてきた (De Nardo et al., Am J Pathol., 184: 42 - 54, 2014 及び Kim et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 196 (3): 283 - 97)。さらに、NLRP3 は、肝臓疾患、腎臓疾患及び老化の発症に関与している。これらの関連性の多くは、Nlrp3^{-/-}マウスを用いて定義されたが、これらの疾患における NLRP3 の特異的活性化についての洞察も存在している。2 型糖尿病 (T2D) において、膵臓における膵島アミロイドポリペプチドの沈着は、NLRP3 及び IL - 1 シグナル伝達を活性化し、細胞死及び炎症をもたらす。

30

【0011】

いくつかの小分子が NLRP3 インフラマソームを阻害することが示されている。グリブライドは、NLRP3 又は NLRP1 の活性化には応答しないが、NLRP3 の活性化に 40 応答してマイクロモル濃度で IL - 1 産生を阻害する。以前に特徴付けられた他の弱い NLRP3 阻害剤には、パルテノリド、3,4 - メチレンジオキシ - ニトロステレン及びジメチルスルホキシド (DMSO) が含まれるが、これらの薬剤は効力が限定的であり、非特異的である。

【0012】

NLRP3 関連疾患の現在の治療には、IL - 1 を標的とする生物学的薬剤が含まれる。これらは、組み換え IL - 1 受容体アンタゴニストアナキナラ、中和 IL - 1 抗体カナキヌマブ及び可溶性デコイ IL - 1 受容体リロナセプトである。これらのアプローチは、CAPS の治療において成功していることが証明されており、これらの生物学的薬剤は、他の IL - 1 関連疾患の臨床試験において使用されている。

50

【 0 0 1 3 】

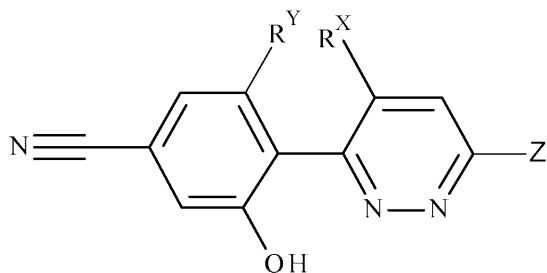
薬理的及び / 若しくは生理学的及び / 若しくは物理化学的特性が向上した化合物、並びに / 又は公知の化合物の有用な代替物を提供する化合物を提供する必要がある。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 4 】

本発明は、式 I b の新規化合物

【 化 4 】



I b

10

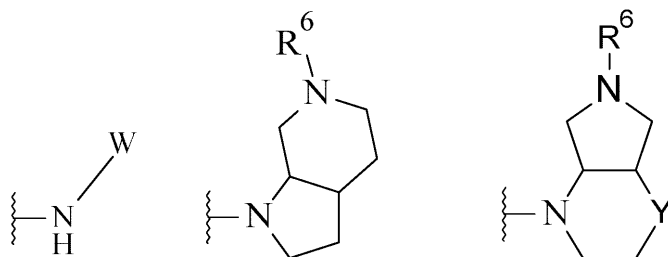
[式 中 、

R^X は、H、アルキル及びハロアルキルから選択され、 R^Y は、H、アルキル、アルコキシアルキル及びハロから選択され、ただし、 R^X がHである場合は、 R^Y はHではなく ;

20

Z は、系 R、S、及び T

【 化 5 】



R、S、及び T

30

から選択され、ここで、系 S 及び T は、OH、ハロ、アルキル又はシアノでさらに置換され得 ;

R^6 は、H 又はアルキルであり ;

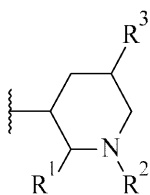
Y は、 CH_2 、O 又は NR^7 であり ;

R^7 は、H 又はアルキルであり ;

W は、環系 A の置換 4 ~ 6 員シクロアルキル環又は置換複素環であり、ここで、置換シクロアルキルは、OH、ハロ、及びアルキルから選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており、環系 A は、

40

【 化 6 】



A

50

であり；

R^1 は H であり、 R^2 はアルキルであるか、又は R^1 及び R^2 並びにそれらが結合している原子は一緒になって、OH 又はハロで置換されていてもよい 5 員環を形成し；

R^3 は、H、OH 又はハロである]

及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

「アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子の一価の直鎖状又は分岐状の飽和炭化水素基を表す。いくつかの実施態様では、別様に記載されていない場合、アルキルは、1～6個の炭素原子 (C_{1-6} アルキル) 又は 1～4個の炭素原子 (C_{1-4} アルキル) を含む。 C_{1-6} アルキルの例としては、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル及びペンチルが挙げられる。特定のアルキル基としては、メチル及びエチルが挙げられる。

10

【0016】

「アルコキシ」という用語は、 R' が C_{1-6} アルキル基である、式 -O- R' の基を表す。 C_{1-6} アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ及び *tert*-ブトキシが挙げられる。

【0017】

「アルコシアルキル」という用語は、 C_{1-6} アルキル基の少なくとも1個の水素原子が C_{1-6} アルコキシ基によって置き換えられている C_{1-6} アルキル基を表す。

【0018】

「シアノ」という用語は、-C≡N 基を表す。

20

【0019】

「ハロゲン」、「ハライド」及び「ハロ」という用語は、本明細書では互換的に使用され、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを表す。特定のハロはフルオロである。

【0020】

「ハロアルキル」という用語は、 C_{1-6} アルキル基の少なくとも1個の水素原子が同じ又は異なるハロゲン原子によって置き換えられている C_{1-6} アルキル基を表す。ハロアルキルの具体例は、トリフルオロメチルである。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、単環式又は多環式の飽和又は部分不飽和の非芳香族炭化水素を表す。いくつかの実施態様では、別様に記載されていない限り、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子又は3～5個の炭素原子を含む。いくつかの実施態様では、シクロアルキルは、飽和の単環式又は多環式炭化水素である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オクタヒドロペントレニル、スピロ[3.3]ヘプタニルなどが挙げられる。具体例としては、シクロブチルが挙げられる。

30

【0022】

「複素環」という用語は、N、O 及び S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、4～10個の環原子又は 4～9個の環原子の一価の飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式環系を表す。単環式飽和複素環の例は、オキサニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル又はピペラジニルである。部分不飽和複素環の例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、又はジヒドロピラニルである。複素環の具体例は、ピペリジルである。

40

【0023】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にも別様にも望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、特に塩酸、及び有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、マ

50

レイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエン sulfonic acid、サリチル酸、N - アセチルシステインで形成される。さらに、これらの塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を添加することから調製され得る。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が含まれるがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂の塩が含まれるが、これらに限定されない。式 I の化合物は、両性イオンの形態でも存在し得る。式 I の化合物の特に好ましい薬学的に許容される塩は、ギ酸を用いて形成される塩、及び塩酸塩、二塩酸塩又は三塩酸塩を生じる、塩酸を用いて形成される塩である。

10

【0024】

略語の μM は、マイクロモルを意味し、記号 μM と同等である。

【0025】

略語の μL は、マイクロリットルを意味し、記号 μL と同等である。

【0026】

略語の μg は、マイクログラムを意味し、記号 μg と同等である。

【0027】

20

式 I b の化合物は、1つ又はいくつかの不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物の形態で存在し得る。

【0028】

式 I の化合物は、1つ又はいくつかの不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物の形態で存在し得る。

【0029】

Cahn - Ingold - Prelog 則によれば、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであり得る。

30

【0030】

また、本発明のある実施態様は、本明細書に記載されている式 I b による化合物及びその薬学的に許容される塩又はエステル、特に本明細書に記載されている式 I による化合物及びその薬学的に許容される塩、より具体的には、本明細書に記載されている式 I b による化合物を提供する。

【0031】

また、本発明のある実施態様は、本明細書に記載されている式 I による化合物及びその薬学的に許容される塩又はエステル、特に本明細書に記載されている式 I による化合物及びその薬学的に許容される塩、より具体的には、本明細書に記載されている式 I による化合物を提供する。

40

【0032】

本発明の一実施態様は、 R^X が H 又はアルキルである、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【0033】

本発明の一実施態様は、 R^Y が H 又はアルキルである、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【0034】

本発明の一実施態様は、 R^X が、H、アルキル及び八口アルキルから選択され、 R^Y が、H 又はアルキルから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではない、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

50

【 0 0 3 5 】

本発明の一実施態様は、 R^X が、H又はアルキルから選択され、 R^Y が、H又はアルキルから選択され、ただし、 R^X がHである場合は、 R^Y はHではない、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【 0 0 3 6 】

本発明の一実施態様は、Zが系 R 又は系 S である、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明の一実施態様は、Zが系 S である、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

10

【 0 0 3 8 】

本発明の一実施態様は、 R^6 がアルキルである、本明細書に記載の式 I の化合物を提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明の一実施態様は、Wが、アルキル及びOHで置換された4員シクロアルキル環であるか、又はWが環系 A の置換複素環である、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【 0 0 4 0 】

本発明の一実施態様は、Wが、アルキル及びOHで置換された4員シクロアルキル環であるか、又はWが環系 A の置換複素環であり、ここで、 R^1 がHであり、 R^2 がアルキルであり、 R^3 がHである、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

20

【 0 0 4 1 】

本発明の一実施態様は、Wが環系 A の置換複素環である、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【 0 0 4 2 】

本発明の一実施態様は、 R^1 がHであり、 R^2 がアルキルであり、 R^3 がH又はアルキルである、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

【 0 0 4 3 】

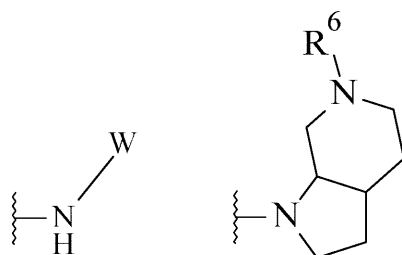
本発明の一実施態様は、 R^1 がHであり、 R^2 がアルキルであり、 R^3 がHである、本明細書に記載の式 I b の化合物を提供する。

30

【 0 0 4 4 】

本発明の一実施態様は、
 R^X が、H、アルキル及びハロアルキルから選択され、 R^Y が、H及びアルキルから選択され、ただし、 R^X がHである場合は、 R^Y はHではなく；
 Zが、系 R 及び S

【 化 7 】



R 及び **S**

40

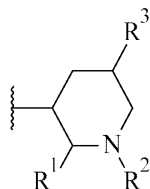
から選択され；

R^6 がアルキルであり；

Wが、アルキル及びOHで置換された置換4員シクロアルキル環であるか、又はWが環系 A

50

【化 8】



A

の置換複素環であり；

R^1 が H であり、 R^2 がアルキルであり；

R^3 が H である；

本明細書に記載の式 I b の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

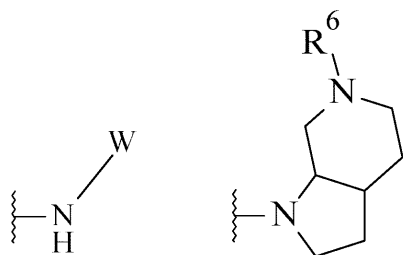
【0045】

本発明の一実施態様は、

R^X が、H 又はアルキルから選択され、 R^Y が、H 及びアルキルから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではなく；

Z が、系 R 及び S

【化 9】



R 及び S

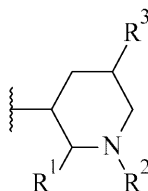
20

から選択され；

R^6 がアルキルであり；

W が環系 A

【化 10】



A

40

の置換複素環であり；

R^1 が H であり、 R^2 がアルキルであり；

R^3 が H である；

本明細書に記載の式 I b の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0046】

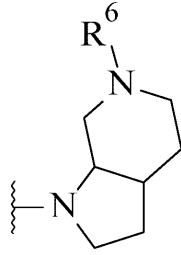
本発明の一実施態様は、

R^X が、H 及びアルキルから選択され、 R^Y が、H 及びアルキルから選択され、ただし、 R^X が H である場合は、 R^Y は H ではなく；

Z が、系 S

50

【化 1 1】



S

10

から選択され；

R⁶ がアルキルである；

本明細書に記載の式 I b の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0047】

本明細書に記載の式 I b の化合物の具体例は、

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル；

3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - [(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロブチル) アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] ベンゾニトリル；

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル or 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0048】

本明細書に記載の式 I b の化合物の具体例はまた、

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a

50

- ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

4 - [4 - エチル - 6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載の式 I b の化合物の好ましい例は、

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル or 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル or 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載の式 I b の化合物の好ましい例はまた、

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - 3 - イル ;

10

20

30

40

50

ル]ベンゾニトリル；

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン -
3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6
- メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピ
リジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニ
トリル；

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン -
3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6
- メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピ
リジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニ
トリル；

4 - [4 - エチル - 6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダ
ジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル；

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 5 1 】

本明細書に記載の式 I b の化合物の最も好ましい例は、

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3
- ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 -
メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ
ジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリ
ル；

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3
- ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 -
メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ
ジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリ
ル；

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載の式 I b の化合物の最も好ましい例はまた、

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3
- ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 -
エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ
ジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリ
ル；

4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3
- ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 -
エチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ
ジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリ
ル；

3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a
- ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イ
ル] ベンゾニトリル；

4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサ
ヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン -

10

20

30

40

50

3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

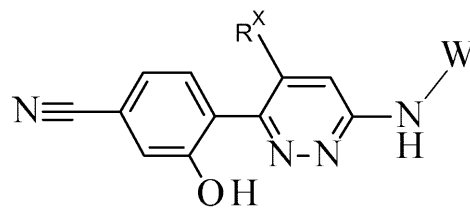
4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル又は 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ;

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 5 3 】

本発明の一実施態様は、式 I の化合物が式 I b の化合物である、式 I の化合物

【 化 1 2 】



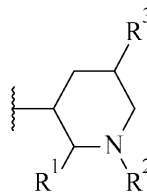
I

[式中、

R^x はアルキルであり ;

W は、置換 4 ~ 6 員シクロアルキル環又は環系 A の置換複素環であり、ここで、置換シクロアルキルは、OH、ハロ、及びアルキルから選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており、環系 A は、

【 化 1 3 】



A

であり ;

ここで、

R¹ は H であり ;

R² はアルキルであるか ; 又は

R¹ 及び R² 並びにそれらが結合している原子は一緒になって、5 員環を形成し ;

R³ は OH 又はハロである]

及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 5 4 】

本発明の一実施態様は、R^x がエチルのメチルである、本明細書に記載の式 I による化合物を提供する。

【 0 0 5 5 】

本発明の一実施態様は、R^x がメチルである、本明細書に記載の式 I による化合物を提供する。

【 0 0 5 6 】

本発明の一実施態様は、W が、メチルシクロブタノール、シクロヘキサノール、又は環

10

20

30

40

50

系 A から選択され、ここで、

R¹ が H であり；

R² がアルキルであるか；又は

R¹ 及び R² が一緒に結合して、5 員環を形成し；

R³ が、H、OH 又はハロゲンである、

本明細書に記載の式 I による化合物を提供する。

【0057】

本発明の一実施態様は、W が環系 A であり、ここで、

R¹ が H であり；

R² がメチル又はエチルであるか；又は

R¹ 及び R² が、それらが結合している原子と一緒にあって、5 員環を形成し；

R³ が H である、

本明細書に記載の式 I による化合物を提供する。

10

【0058】

本発明の一実施態様は、W が環系 A であり、ここで、

R¹ が H であり；

R² がエチルであり；

R³ が H である、

本明細書に記載の式 I による化合物を提供する。

20

【0059】

本発明の一実施態様は、W が以下から選択される、本明細書に記載の式 I による化合物を提供する：

i . メチルシクロブタノール

ii . シクロヘキサノール

iii . 1 - エチルピペリジン (Ethyl piperidine)

iv . 1 - メチルピペリジン (Methyl piperidine)

v . 1 - メチル - 3 - フルオロ - ピペリジン

vi . 1 - メチルピペリジン - 3 - オール

vii . 1 , 2 , 3 , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - オクタヒドロインドリジン。

【0060】

本発明の一実施態様は、

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル；ギ酸；及び

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル；

から選択される本明細書に記載の式 I による化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0061】

本明細書に記載の式 I の化合物の具体例は、4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル及びその薬学的に許容される塩である。

40

【0062】

本明細書に記載の式 I の化合物の具体例は、4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル；ギ酸及びその薬学的に許容される塩である。

【0063】

本発明の別の実施態様は、本発明の化合物と治療的に不活性な担体、希釈剤又は添加物とを含有する薬学的組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式 I b の化合物は、周囲温度、適切な pH で、及び所望の程度の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いられ

50

る投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって、ガレヌス投与形態に配合され得る。製剤のpHは、主に、特定の用途及び化合物の濃度に依拠するが、好ましくは約3から約8の範囲である。一例では、式I bの化合物は、pH5の酢酸緩衝液に配合される。別の実施態様では、式I bの化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体若しく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管され得る。

【0064】

組成物は、医学行動規範と一致した様式で製剤化、投薬、及び投与される。この観点において考慮すべき要因には、治療すべき特定の障害、治療すべき特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に知られる他の要因が含まれる。

10

【0065】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、並びに硬膜外及び鼻腔内、並びに局所治療で所望される場合、病巣内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。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。

【0066】

本発明の化合物は、任意の便利な投与形態、例えば錠剤、粉末、カプセル剤、溶液、分散体、懸濁液、シロップ剤、スプレー、坐剤、ゲル、エマルジョン、貼付剤などで、投与され得る。このような組成物は、薬学的調製物において従来の成分、例えば、希釈剤、担体、pH修飾剤、甘味料、充填剤、及びさらなる活性剤を含有することができる。

20

【0067】

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り調製される。適切な担体及び添加物は、当業者によく知られており、例えば、Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *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に詳述されている。製剤はまた、薬物（即ち、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を見栄え良く提供するため又は薬学的製品（即ち、医薬）の製造を補助するための、1つ又は複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤及びその他既知の添加剤を含み得る。

30

【0068】

式I bの化合物及びその薬学的に許容される塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル剤、注射液、又は局所製剤の生産のための薬学的に不活性な、無機又は有機アジュバントと共に加工され得る。ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬質ゼラチンカプセル剤のためのそのようなアジュバントとして、使用され得る。

40

【0069】

軟質ゼラチンカプセル剤に適したアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体物質、及び液状ポリオールなどである。

【0070】

溶液及びシロップの製造に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

【0071】

50

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0072】

坐剤に適したアジュバントは、例えば、天然又は硬化油、ワックス、脂肪、半固体又は液体ポリオールなどである。

【0073】

局所眼用製剤に適したアジュバントは、例えば、シクロデキストリン、マンニトール又は当技術分野で公知の多くの他の担体及び添加物である。

【0074】

さらに、薬学的調製物は、保存料、可溶化剤、粘度増加物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、バッファー、マスキング剤、又は酸化防止剤を含有し得る。薬学的調製物は、さらに、他の治療上価値のある物質も含有し得る。

【0075】

投与量は広範囲で変化してもよく、当然、それぞれの特定の場個々の要件に適合される。一般に、経口投与の場合、体重1kgあたり約0.1mg~20mg、好ましくは体重1kgあたり約0.5mg~4mg（例えば、1人あたり約300mg）の1日投与量は、好ましくは1~3回の個別投与に分けられ、これは、適切であれば、例えば、同量からなり得る。局所投与の場合、製剤は、0.001重量%~15重量%の医薬を含み得、0.1mg及び25mgの間であり得る必要な用量は、1日あたり又は1週間あたりの単回投与によって、又は1日あたりの複数回投与（2~4回）によって、又は1週間あたりの複数回投与によってのいずれかで投与され得る。しかしながら、示されている場合には、本明細書に与えられている上限又は下限を超え得ることは明らかであろう。

【0076】

本発明の一実施態様は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式Ibによる化合物である。

【0077】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における使用のための本明細書に記載の式Ibによる化合物であって、疾患、障害又は症状がNLRP3阻害に応答性である、化合物である。

【0078】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式Ibによる化合物であって、障害又は症状がNLRP3阻害に応答性である、化合物である。

【0079】

本発明の一実施態様は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式Iによる化合物である。

【0080】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における使用のための本明細書に記載の式Iによる化合物であって、疾患、障害又は症状がNLRP3阻害に応答性である、化合物である。

【0081】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式Iによる化合物であって、障害又は症状がNLRP3阻害に応答性である、化合物である。

【0082】

本明細書で使用される場合、「NLRP3阻害」という用語は、NLRP3の活性レベルの完全又は部分的な減少を指し、例えば、活性NLRP3の阻害及び/又はNLRP3の活性化の阻害を含む。

【0083】

10

20

30

40

50

多数の異なる障害に関連して、又はその結果として生じる炎症応答におけるNLRP3誘導性IL-1及びIL-18の役割についての証拠がある(Menu et al., *Clinical and Experimental Immunology*, 166:1-15, 2011; Strowig et al., *Nature*, 481:278-286, 2012)。

【0084】

一実施態様では、疾患、障害又は症状は、以下から選択される：

- (i) 炎症；
- (ii) 自己免疫疾患；
- (iii) がん；
- (iv) 感染症；
- (v) 中枢神経系疾患；
- (vi) 代謝性疾患；
- (vii) 心血管疾患；
- (viii) 呼吸器疾患；
- (ix) 肝疾患；
- (x) 腎疾患；
- (xi) 眼疾患；
- (xii) 皮膚疾患；
- (xiii) リンパ症状；
- (xiv) 心理学的障害；
- (xv) 移植片対宿主病；
- (xvi) アロディニア；
- (xvii) 糖尿病に関連する症状；及び
- (xviii) 個体がNLRP3において生殖細胞系列又は体細胞非サイレント変異を有すると判定された任意の疾患。

【0085】

別の実施態様では、疾患、障害又は症状は、以下から選択される：

- (i) がん；
- (ii) 感染症；
- (iii) 中枢神経系疾患；
- (iv) 心血管疾患；
- (v) 肝疾患；
- (vi) 眼疾患；又は
- (vii) 皮膚疾患。

【0086】

本発明のさらなる典型的な実施態様では、疾患、障害又は症状は、炎症である。治療又は予防され得る炎症の例としては、以下に関連して、又は以下の結果として生じる炎症反応が挙げられる：

- (i) 接触過敏症、水疱性類天疱瘡、日焼け、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、強皮症、天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、紅斑、又は脱毛症などの皮膚症状；
- (ii) 変形性関節症、全身性若年性特発性関節炎、成人発症ステイル病、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、痛風、又は血清反応陰性脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎又はライター病）などの関節症状；
- (iii) 多発性筋炎又は重症筋無力症などの筋肉症状；
- (iv) 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、大腸炎、胃潰瘍、セリアック病、直腸炎、膵炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、抗リン脂質症候群などの胃腸管症状、又は腸から離れた影響を及ぼし得る食品関連アレルギー（例えば、片頭痛、鼻炎又は湿疹）；

(v) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息 (好酸球性喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息又は粉塵性喘息、特に慢性又は難治性喘息、例えば遅発型喘息及び気道過敏性を含む)、気管支炎、鼻炎 (急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎 (rhinitis purulenta)、乾性鼻炎、薬物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、例えば、花粉症及び血管運動性鼻炎を含む)、副鼻腔炎、特発性肺線維症 (IPF)、サルコイドーシス、農夫肺、珪肺、石綿肺、火山灰誘発性炎症、成人呼吸窮迫症候群、過敏性肺臓炎、又は特発性間質性肺炎などの呼吸器系症状；

(v i) アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、血管炎、又はウェゲナー肉芽腫症などの血管疾患；

(v i i) 全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性硬化症、橋本甲状腺炎、I型糖尿病、特発性血小板減少症紫斑病、又はパセドウ病などの自己免疫疾患；

(v i i i) ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、又は春季結膜炎などの眼の症状；

(i x) 多発性硬化症又は脳脊髄炎などの神経症状；

(x) 後天性免疫不全症候群 (AIDS)、急性若しくは慢性細菌感染症、急性若しくは慢性寄生虫感染症、急性若しくは慢性ウイルス感染症、急性若しくは慢性真菌感染症、髄膜炎、肝炎 (A、B若しくはC、又は他のウイルス性肝炎)、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、マラリア、出血性デング熱、リーシュマニア症、連鎖球菌性筋炎、結核菌 (結核菌及びHIVの同時感染を含む)、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルレア、ニューモシスティス・カリニ肺炎、精巣炎/エピディミティス、レジオネラ、ライム病、インフルエンザA、エプスタイン・バーウイルス感染症、ウイルス性脳炎/無菌性髄膜炎、又は骨盤内炎症性疾患などの感染症又は感染症関連症状；

(x i) メサンギウム増殖性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、肥満関連糸球体症、急性腎不全、急性腎障害、尿毒症、腎炎症候群、慢性結晶性腎症を含む腎線維症、又は腎性高血圧などの腎症状；

(x i i) キャッスルマン病などのリンパ症状；

(x i i i) 高IgE症候群、肝芽腫性ハンセン病、家族性血球貪食性リンパ組織球増加症、又は移植片対宿主病などの免疫系の症状、又はそれに関与する症状；

(x i v) 慢性活動性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール誘発性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、アルコール性脂肪性肝疾患 (ALD)、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH)、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎、肝線維症、又は肝不全などの肝症状；

(x v) 上に列挙されたがんを含むがん；

(x v i) 熱傷、創傷、外傷、出血又は脳卒中；

(x v i i) 放射線曝露；

(x v i i i) 2型糖尿病 (T2D)、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風又は偽痛風などの代謝性疾患；及び/又は

(x i x) 炎症性痛覚過敏、骨盤痛、異痛症、神経障害性疼痛、又はがん誘発性骨痛などの疼痛。

【0087】

本発明の一実施態様は、以下から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式I bによる化合物である：

(i) 炎症；

(i i) 自己免疫疾患；

(i i i) がん；

(i v) 感染症；

(v) 中枢神経系疾患；

(v i) 代謝性疾患；

(v i i) 心血管疾患；

(v i i i) 呼吸器疾患；

10

20

30

40

50

(i x) 肝疾患 ;
 (x) 腎疾患 ;
 (x i) 眼疾患 ;
 (x i i) 皮膚疾患 ;
 (x i i i) リンパ症状 ;
 (x i v) 心理学的障害 ;
 (x v) 移植片対宿主病 ;
 (x v i) アロディニア ;
 (x v i i) 糖尿病に関連する症状 ; 及び
 (x v i i i) 個体が N L R P 3 において生殖細胞系列又は体細胞非サイレント変異を有すると判定された任意の疾患。 10

【 0 0 8 8 】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における本明細書に記載の式 I b による化合物の使用であって、疾患、障害又は症状が N L R P 3 阻害に応答性である、使用である。

【 0 0 8 9 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における本明細書に記載の式 I b による化合物の使用である。

【 0 0 9 0 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における使用のための、本明細書に記載の式 I b による化合物の使用である。 20

【 0 0 9 1 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式 I b による化合物である。

【 0 0 9 2 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式 I b による化合物である。

【 0 0 9 3 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための医薬の調製のための本明細書に記載の式 I b による化合物の使用である。 30

【 0 0 9 4 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための医薬の調製のための本明細書に記載の式 I b による化合物の使用である。

【 0 0 9 5 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式 I b による化合物を投与することを含む方法である。 40

【 0 0 9 6 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式 I b による化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 9 7 】

本発明の一実施態様は、有効量の本明細書に記載の式 I b による化合物を投与することを含む、N L R P 3 を阻害する方法に関する。

【 0 0 9 8 】

記載される方法のいずれか 1 つに従って製造される場合の、本明細書に記載の式 I b の化合物もまた、本発明の一実施態様である。 50

【 0 0 9 9 】

本発明の一実施態様は、本明細書に記載の式 I b による化合物及び治療的に不活性な担体を含む薬学的組成物である。

【 0 1 0 0 】

本発明の一実施態様は、疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における本明細書に記載の式 I による化合物の使用であって、疾患、障害又は症状が N L R P 3 阻害に応答性である、使用である。

【 0 1 0 1 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における本明細書に記載の式 I による化合物の使用である。

10

【 0 1 0 2 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防における使用のための、本明細書に記載の式 I による化合物の使用である。

【 0 1 0 3 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式 I による化合物である。

【 0 1 0 4 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための本明細書に記載の式 I による化合物である。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは治療又は処置又は予防のための医薬の調製のための本明細書に記載の式 I による化合物の使用である。

【 0 1 0 6 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のための医薬の調製のための本明細書に記載の式 I による化合物の使用である。

【 0 1 0 7 】

本発明の一実施態様は、アルツハイマー病及びパーキンソン病から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防のため方法であって、有効量の本明細書に記載の式 I による化合物を投与することを含む方法である。

30

【 0 1 0 8 】

本発明の一実施態様は、喘息又は C O P D から選択される疾患、障害若しくは症状の治療又は予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式 I による化合物を投与することを含む方法である。

【 0 1 0 9 】

本発明の一実施態様は、有効量の本明細書に記載の式 I による化合物を投与することを含む、N L R P 3 を阻害する方法に関する。

【 0 1 1 0 】

記載されるプロセスのいずれか 1 つに従って製造された場合の、本明細書に記載の式 I の化合物もまた、本発明の一実施態様である。

40

【 0 1 1 1 】

本発明の一実施態様は、本明細書に記載の式 I による化合物及び治療的に不活性な担体を含む薬学的組成物である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 1 2 】

【 図 1 】 電圧パターン

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 1 3 】

50

アッセイ手順NLRP3及びパイロトーシス

NLRP3の活性化が細胞パイロトーシスをもたらし、この特徴が臨床疾患の発現において重要な役割を果たすことは十分に確立されている(Yan-gang Liu et al., Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree et al., Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki et al., Journal of Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh et al., Cell Death & Disease, 2013, 4, e644)。したがって、NLRP3の阻害剤は、パイロトーシス、及び細胞からの炎症促進性サイトカイン(例えばIL-1)の放出を遮断することが予想される。

【0114】

THP-1細胞：培養及び調製

THP-1細胞(ATCC番号TIB-202)を、10%ウシ胎児血清(FBS)(Sigma番号F0804)中、1mMピルビン酸ナトリウム(Sigma番号S8636)及びペニシリン(100単位/ml)/ストレプトマイシン(0.1mg/ml)(Sigma番号P4333)を補充したL-グルタミン(Gibco番号11835)を含有するRPMI中で増殖させた。細胞を定期的に継代し、コンフルエント(約 10^6 細胞/ml)まで増殖させた。実験の当日に、THP-1細胞を回収し、RPMI培地(FBSなし)に再懸濁した。次いで、細胞を計数し、生存率(>90%)をトリパンブルー(Sigma番号T8154)によって確認した。適切な希釈を行い、625,000細胞/mlの濃度を得た。この希釈細胞溶液にLPS(Sigma番号L4524)を添加して、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の最終アッセイ濃度(FAC)を得た。最終調製物 $40\mu\text{l}$ を96ウェルプレートの各ウェルに分注した。このようにして調製したプレートを化合物スクリーニングに用いた。

【0115】

THP-1細胞パイロトーシスアッセイ

化合物スクリーニングについては、以下の方法の段階的アッセイに従った。

1. ポリ-D-リジン(VWR番号734-0317)でコーティングされた、96ウェルの黒色壁透明底細胞培養プレート中の $40\mu\text{l}$ のRPMI培地(FBSなし)中に $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ のLPSを含有するTHP-1細胞(25,000細胞/ウェル)を播種する
2. $5\mu\text{l}$ の化合物($10\mu\text{M}$ の最高用量を用いた8ポイントの半対数希釈)又はビヒクル(DMSO 0.1% FAC)を適切なウェルに添加する
3. 37、5%CO₂で3時間インキュベートする
4. $5\mu\text{l}$ のニゲリシン(Sigma番号N7143)(FAC $5\mu\text{M}$)をすべてのウェルに加える
5. 37、5%CO₂で1時間インキュベートする
6. インキュベーション期間の終わりに、プレートを300xgで3分間回転させ、上清を除去する
7. 次いで、 $50\mu\text{l}$ のレサズリン(Sigma番号R7017)(FBSを含まないRPMI培地中のFAC $100\mu\text{M}$ レサズリン)を添加し、プレートを37及び5%CO₂で、さらに1~2時間インキュベートする
8. プレートをEnvisionリーダーでEx 560nm及びEm 590nmで

読み取った

9. IC₅₀ データを非線形回帰方程式に当てはめる (対数阻害剤対応答変数勾配 4 パラメータ)

パイロトーシスアッセイの結果を、THP IC₅₀ として以下の表 1 に要約する。

【0116】

ヒト全血 IL-1 放出アッセイ

全身送達には、化合物が血流内に存在する場合に NLRP3 を阻害する能力が非常に重要である。このため、以下のプロトコルに従って、ヒト全血中の多数の化合物の NLRP3 阻害活性を調べた。

【0117】

Li-ヘパリン管中のヒト全血を、ボランティアドナー集団の健康なドナーから得た。

1. 96 ウェルの透明底細胞培養プレート (Corning 番号 3585) 中に 1 μg/ml の LPS を含有する 80 μl の全血をプレートアウトする

2. 10 μl の化合物 (10 μM の最高用量での 8 点半対数希釈) 又は ビヒクル (DM SO 0.1% FAC) を適切なウェルに添加する

3. 37 °C、5% CO₂ で 3 時間インキュベートする

4. 10 μl の ニゲリシン (Sigma 番号 N7143) (10 μM FAC) をすべてのウェルに添加する

5. 37 °C、5% CO₂ で 1 時間インキュベートする

6. インキュベーション期間の終わりに、プレートを 300 × g で 5 分間回転させて細胞をペレット化し、20 μl の上清を除去し、IL-1 分析のために 96 ウェル v 底プレートに添加する (注記: 上清を含むこれらのプレートは、後日分析するために -80 °C で保存することができる)

7. 製造業者のプロトコル (Perkin Elmer - AlphaLISA IL-1 Kit AL220F-5000) に従って、IL-1 を測定した

8. IC₅₀ データを非線形回帰方程式に当てはめる (対数阻害剤対応答変数勾配 4 パラメータ)

ヒト全血アッセイの結果を HWB IC₅₀ として以下の表 1 に要約する。

【0118】

hERG スクリーニングアッセイ

細胞

CHO クレックス hERG 細胞株 (ATCC 参照番号 PTA-6812、雌チャイニーズハムスター細胞) を作製し、Roche で検証した。すぐに使用可能な凍結即時 CHO-hERG 細胞を Evotec (ドイツ) で凍結保存し、実験に直接使用した。

【0119】

実験溶液

細胞外溶液は、NaCl 150; KCl 4; CaCl₂ 1; MgCl₂ 1; HEPES 10 を含有し (mM 単位)、pH は NaOH で 7.2 ~ 7.4、浸透圧モル濃度は 290 ~ 330 mOsm。内部溶液は、KCl, 10; KF, 100; NaCl, 10; HEPES, 10; EGTA, 20 を含有し (mM 単位)、pH は KOH で 7.0 ~ 7.4、浸透圧モル濃度は 260 ~ 300 mOsm。

【0120】

電気生理学

hERG K⁺-電流パラメータに対する化合物の効果を、少なくとも 4 つの細胞において 2 つの濃度で評価することになる。

【0121】

hERG 試験は、自動パッチクランプシステム Synchronopatch (登録商標) 384 (Nanion Technologies GmbH、ドイツ) を用いて行う。K⁺電流は、35 ~ 37 pA で全細胞構成でパッチボルテージクランプ法を用いて測定される。

10

20

30

40

50

【0122】

細胞を - 80 mV の静止電圧に保持し、図 1 に示す電圧パターンで刺激して (35 ~ 37 で外向きの K⁺ 電流を引き出すために使用されるパルスパターン)、0.1 Hz (6 bpm) の刺激周波数で h E R G チャネルを活性化し、外向きの I K h E R G 電流を伝導させた。

【0123】

データ分析

I K h E R G の振幅を各薬物濃度で記録し、ビヒクル対照値 (100 % とする) と比較して端数ブロックを定義した。濃度 - 反応データを以下の関係で適合させた：

【表 1】

	$I(C) = \frac{100}{1 + (C/IC50)^h}$
式中、	C は、濃度であり、
	IC ₅₀ は、50% ブロックを生成する濃度であり
	h は、ヒル係数である。

10

【0124】

濃度 - 反応曲線を、EworkBook suite (I D B u s i n e s s S o l u t i o n s L t d、英国) を使用した非線形回帰分析によって当てはめた。データ適合は、4 パラメータ・ロジスティック・モデル (f i t = (A + (B / (1 + ((x / C) ^ D)))))、式中、A = 0、B = 100 である) を用いて行った。

20

【0125】

脳浸透：

ラットの脳浸透を、経口薬物投与後の血漿、脳、及び脳脊髄液 (C S F) サンプル中の薬物濃度を測定することによって研究した。未結合の脳濃度を、動態脂質膜結合アッセイ及び e x v i v o 分配実験を通じて推定した。脳又は C S F から血漿への非結合分配係数 (k p、u、u) は、非結合脳又は C S F 濃度を、血漿タンパク質結合について補正した血漿曝露と相関させることによって決定された。

【0126】

細胞間 P - g p アッセイ：

一般的なアッセイでは、ヒト又はマウスの P - g p を過剰発現させたトランスフェクト L L C - P K 1 細胞 (ブタ腎臓上皮細胞) を使用し、96 ウェルの半透過性フィルタ膜プレート上で培養する。これらの細胞は、密着結合した分極単分子層を形成し、アピカルコンパートメントとベースラテラルコンパートメントの間のバリアとして作用する。

30

【0127】

P - g p は単分子層の頂面の膜に発現している。

【0128】

細胞単分子層の密着性及び P - g p の機能的活性は、それぞれ細胞不透過性マーカーであるルシファーイエローと参照 P - g p 基質であるエドキサバンの添加によって確認される。

40

【0129】

P A M P A：

P A M P A (並行人工膜透過性アッセイ) は、薬物候補の第一選択透過性スクリーニングである。P A M P A アッセイは、人工リン脂質膜を用いて、細胞間吸収条件を模倣する。このアッセイにより、化合物の最適化及びランク付けの目的並びに腸管吸収を予測する i n s i l i c o モデルの入力パラメータに使用され得る透過性の値が決定される。

【0130】

ドナー濃度は t - s t a r t (基準) で測定され、一定時間後 (t - e n d) のドナー及びアクセプター濃度と比較され、膜を通過する化合物の程度が計算される。

50

【0131】

ミクロソーム安定性：

ミクロソーム (0.5 mg/mL) 及び補因子 NADPH 中 1 μM の試験化合物でのインキュベーションを、96 ウェルプレート、37 °C、TECAN (Tecan Group Ltd, Switzerland) 自動液体ハンドリングシステムで行う。ミクロソームと試験化合物の10分間のプレインキュベーション工程後、補因子の添加によって酵素反応が開始する。1、3、6、9、15、25、35 及び 45 分で、インキュベーション物のアリコートを取り出し、内部標準を含有する 1:3 (v/v) アセトニトリルでクエンチする。その後、サンプルを冷却し、遠心分離した後、LC-MS/MS によって上清を分析する。

10

【0132】

肝細胞における代謝安定性：

アッセイの説明：

生物学的材料。凍結保存した肝細胞 [マウス、ラット、ウサギ、サル、ヒト (雌雄混合)] を入手する。再構成後の肝細胞の生存率は、試験全体を通して少なくとも 80% である。すぐに使用できるラット/ヒト HepatoPac (登録商標) 培養液 [長期肝細胞共培養液; プール (ヒトの場合雄 n = 5、雌 n = 5)]、間質マウス線維芽細胞 (ネガティブコントロール; プール)、培養用プレート、適用培地、及び維持培地を入手する。

【0133】

懸濁肝細胞による代謝。最初にプールした凍結保存肝細胞を、10% FCS、0.05 mg/mL ストレプトマイシン、50 U/mL ペニシリン、及び 0.4 mM L-グルタミンを含有する、予め加温した William's E 培地、並びに 0.01 mg/mL ゲンタマイシン、0.048 mg/mL ヒドロコルチゾン、及び 0.004 mg/mL インスリンで、最終懸濁密度が 1 × 10⁶ 細胞/mL になるように再構成する。オーピタルシェーカー付き CO₂ インキュベーターを備えた Liquid Handling System (TECAN) を用いて、インキュベーションを全自動で行った。ウェル (1 × 10⁵ 細胞/ウェル) に試験化合物を例えば 1 μM 添加した後、96 ウェル肝細胞懸濁培養プレートを 5% CO₂、37 °C でインキュベートする。サンプルを、2 時間までの指定された時点で、インキュベーションウェルにアセトニトリル (内部標準を含む) を添加することによりクエンチする。

20

30

【0134】

HepatoPac (登録商標) による代謝懸濁アッセイで実施される試験物質 (例えば、1 μM、0.1% v/v DMSO) のインキュベーションを、付着肝細胞とマウス線維芽細胞コントロール細胞との共培養、又はコントロール細胞単独 (5% CO₂ 雰囲気、37 °C) のいずれかを含む 96 ウェルプレートで実施する。ヒト HepatoPac (登録商標) のインキュベーション培地は、懸濁幹細胞中にあるものと同一である。決められた時点 (2、18、26、48、72、及び 96 時間) で、内部標準を含む氷冷アセトニトリルでウェル全体をクエンチする。

【0135】

その後、サンプルを適切に遠心分離し、上清を LC-MS/MS により分析する。n = 1 又は 2 でインキュベーションを行う。

40

【表 2】

表 1 : NLRP3 阻害活性

実施例番号	THP-1パイロトースス アッセイ IC ₅₀ (nM)	ヒト全血IL-1β アッセイ ₅₀ (nM)
1	3.1	3.2
2	1.1	5.0
3	73.1	51.8
4	822.6	
5A	1.2	4.6
5B	47.0	326.2
6A	3.9	14.9
6B	763.2	
7	1.8	6.6
7B	1.8	5.6
7A	276.7	
8	5.6	9.9

10

20

【0136】

低分子の薬物開発プロセスにおいて、薬物の失敗につながる最も頻度の高い副作用のひとつが不整脈である。このような失敗は、多くの場合、薬剤がヒトエーテル-ア-ゴ-ゴ-関連遺伝子(hERG)心筋カリウムチャネルを阻害する性質に関係している。したがって、hERG心筋カリウムチャネルの阻害がない、あるいは阻害が低いことは有益であると考えられる。

30

40

50

【実施例】

【0140】

別様に指定のない場合、すべての実施例及び中間体は、窒素雰囲気下で調製された。

【0141】

分取HPLC条件：

サンプルをDMSOで10mLに溶解し、フィルタにかけ、Phenomenex Gemini NC-C18分取カラム(110、5 μ m、30mm \times 150mm、水-MeCN中0.1%ギ酸の勾配で6分間溶出して流量40mL分⁻¹)を使用する逆相分取HPLC(Gilson)で精製した。アットカラム希釈ポンプで、5mL分⁻¹ MeCNを1.2分間供給。勾配情報：0.0~1分、5% MeCN；1~7.5分、5% MeCNから15.8% MeCNに傾斜；7.5~7.6分、15.8% MeCNから100% MeCNに傾斜；7.6~10.9分、100% MeCNで保持。清浄な画分を凍結乾燥で蒸発させた。

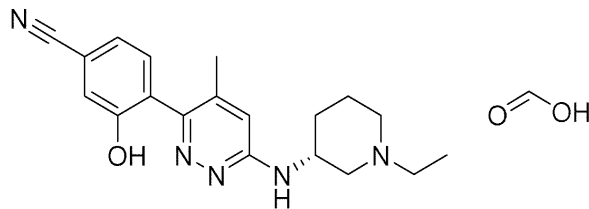
10

【0142】

実施例1：

4-[6-[[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミノ]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル；ギ酸

【化14】

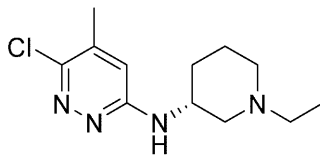


20

【0143】

中間体A1：6-クロロ-N-[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]-5-メチル-ピリダジン-3-アミン

【化15】



30

3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン(CAS番号19064-64-3、3.0g、18.4mmol、1.0当量)及びDIPEA(8.02mL、46.01mmol、2.5当量)及び(3R)-1-エチルピペリジン-3-アミン(CAS番号1020396-26-2、2.95g、23.01mmol、1.25当量)をNMP(30mL)に溶解し、反応混合物を120 $^{\circ}$ Cで6日間攪拌した。反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、ブライン(2 \times 150mL)及び10wt%LiCl水溶液(2 \times 150mL)で洗浄し、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(24gカラム、0~10%(MeOH中0.7NH₃)/CH₂Cl₂)により精製して、標題化合物(1.21g、4.75mmol、収率17%)をオレンジ色の固体(所望の生成物とその位置異性体6-クロロ-N-[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]-4-メチル-ピリダジン-3-アミンの約3:1の混合物)として得た。LCMS m/z 255.3(M+H)⁺(ES⁺)。

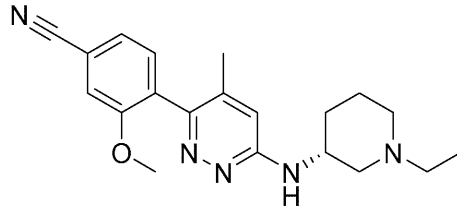
40

【0144】

中間体B1：4-[6-[[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミノ]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-メトキシ-ベンゾニトリル

50

【化 1 6】

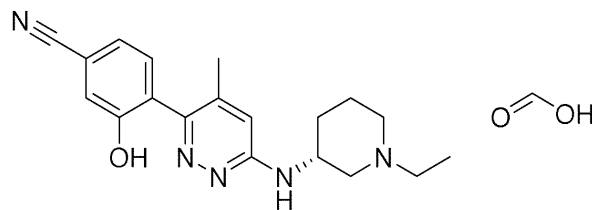


6 - クロロ - N - [(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - アミン (中間体 A 1、200.0 mg、0.390 mmol、1.0 当量)、4 - シアノ - 2 - メトキシフェニルボロン酸 (CAS 番号 1256345 - 67 - 1、196 mg、1.11 mmol、2.2 当量) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (0.5 mL、0.390 mmol、1 当量) を 1, 4 - ジオキサン (3 mL) に懸濁させ、反応混合物を N₂ でスパージし、その後、排気して N₂ を再充填する (3 回)。X Phos Pd G3 (40.0 mg、0.050 mmol、0.09 当量) を添加し、反応混合物を N₂ 下に置き、その後、80 で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲル (5 g) にドライローディングした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、40 g カートリッジ、0 ~ 10% (MeOH 中 0.7 N NH₃) / CH₂Cl₂) により精製して、標題化合物 (184 mg、0.52 mmol、収率 93%) (その位置異性体 4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル との約 3 : 1 の混合物) を黄色の固体として得た。LCMS m/z 352.1 (M + H)⁺ (ES⁺) .

【 0 1 4 5 】

実施例 1 : 4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル ; ギ酸

【化 1 7】

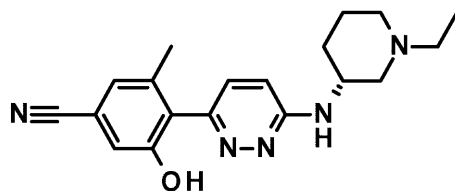


4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル (中間体 B 1) (172.0 mg、0.49 mmol、1.0 当量) (注記 : 出発物質はメチルピリダジン位置異性体の約 3 : 1 の混合物である) が CH₂Cl₂ (8 mL) に入った溶液を三臭化ホウ素 1 M が入った CH₂Cl₂ (1.7 mL、1.70 mmol、3.47 当量) を 0 で滴下して処理した。30 分後、混合物を温め、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、三臭化ホウ素 1 M が入った CH₂Cl₂ (1.35 mL、1.35 mmol、3.94 当量) を添加し、その後、反応混合物を室温に温め、1.5 時間攪拌した。反応混合物を 0.7 M NH₃ MeOH (約 15 mL) でクエンチし、30 分間攪拌したままにし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これを分取 HPLC 分離に供し、標題化合物 (50 mg、0.13 mmol、収率 25%) を淡褐色の固体として得た。LCMS : m/z 338.3 (M + H)⁺ (ES⁺) ; 336.4 (M - H)⁻ (ES⁻) .

【 0 1 4 6 】

実施例 2 :
4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【化18】



【0147】

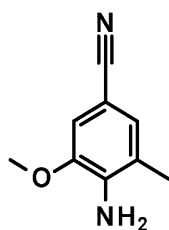
中間体2A：6-クロロ-N-[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]ピリダジン-3-アミン 10

密封管内で、市販の3,6-ジクロロピリダジン(CAS番号141-30-0、500mg、3.36mmol、1.0当量)及び市販の[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミン(CAS番号1020396-26-2、516.7mg、4.03mmol、1.2当量)がN-メチル-2-ピロリジノン(2.83mL)が入った黄色の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5mL、8.59mmol、2.56当量)を室温で攪拌しながら添加した。黄色の反応混合物を120℃で一晩(16時間)攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、約70mLの酢酸エチル及び約10mLの5%LiCl水溶液で抽出した。水層を約70mLの酢酸エチルで逆抽出した。有機層を約10mLの5%LiCl水溶液で2回、約10mLの水で1回、約10mLのブラインで1回 20
洗淨した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をISOLUTE HM-Nに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、勾配ジクロロメタン中0%~100%(ジクロロメタン:メタノール:NH₄OH 9:1:0.05))によって精製して、標題化合物(542mg、収率66%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS:m/z 241.1[M+H]⁺,ESI pos.

【0148】

中間体2B：4-アミノ-3-メトキシ-5-メチル-ベンゾニトリル

【化19】



30

2つのバッチを並行して行った。

【0149】

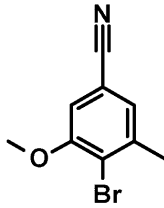
市販の4-ブロモ-2-メトキシ-6-メチルベンゼンアミン(CAS番号348169-39-1、25.0g、115mmol、1.00当量)がDMF(250mL)に入った溶液に、Zn(CN)₂(13.5g、115mmol、7.34mL、1.00当量)及びPd(PPh₃)₄(66.8g、57.8mmol、0.50当量)を添加した。反応混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(1.50L)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した(1L×3)。有機相をブラインで洗淨し(1L×3)、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1から0/1)で精製して、標題化合物(28.0g、収率75%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.05(s, 2H), 5.47(bs, 2H), 3.81(s, 3H), 2.09(s, 3H). 40

【0150】

50

中間体 2 C : 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【化 2 0】

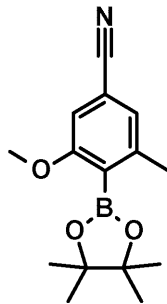


CuBr (46.4 g、323 mmol、9.86 mL、1.50 当量) が MeCN (180 mL) に入った溶液に、t-BuONO (33.3 g、323 mmol、38.5 mL、1.50 当量) を添加し、65 で攪拌した。その後、上記の中間体 2 B 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル (35.0 g、215 mmol、1.00 当量) が MeCN (180 mL) に入った溶液を 65 で添加した。混合物を 65 で 3.5 時間攪拌した。完了後、飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (400 mL) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (200 mL) を混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した (500 mL × 3)。有機相をブラインで洗浄し (50 mL × 2)、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 1 から 0 / 1、Rf = 0.75) により精製して、標題化合物 (20.7 g、収率 42%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.43, 7.40 (2 s, 1 H each), 3.90 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).

【0151】

中間体 2 D : 3 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル

【化 2 1】



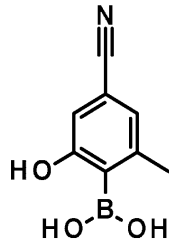
上記の 4 - ブロモ - 3 - メトキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル (18.0 g、79.6 mmol、1.00 当量) が DMF (180 mL) に入った溶液に、B₂Pin₂ (30.3 g、119 mmol、1.50 当量) 及び AcOK (35.1 g、358 mmol、4.50 当量) を添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌し、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (13.0 g、15.9 mmol、0.20 当量) を添加した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を珪藻土でフィルタにかけ、H₂O (500 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (800 mL × 3)。有機相をブラインで洗浄し (800 mL × 3)、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 1 から 1 / 1、Rf = 0.30) により精製して、標題化合物 (18.0 g、収率 83%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.22, 7.21 (2 s, 1 H each), 3.75 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.30 (s, 12 H).

【0152】

中間体 2 E : (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フェニル) ボロン酸

50

【化 2 2】



上記の 3 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (17 . 0 g 、 96 . 0 m m o l 、 1 . 00 当量) がジクロロメタン (170 m L) に入った溶液を 0 で冷却し、BBr₃ (38 . 9 g 、 155 m m o l 、 2 . 50 当量) を 0 で滴下した。混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を H₂O (200 m L) に注ぎ、フィルタにかけ、ケーキを回収し、EtOAc (20 m L) で粉砕し、標題化合物 (4 . 67 g 、 収率 42 %) を灰色の固体として得た。LCMS : m / z 178 . 1 [M + H]⁺ , ESI p o s .

【 0 1 5 3 】

実施例 2 : 4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

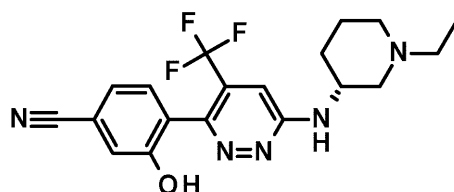
密封管内で、上記の中間体 A 2 6 - クロロ - N - [(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] ピリダジン - 3 - アミン (80 m g 、 0 . 332 m m o l 、 1 . 00 当量) 及び中間体 2 E (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フェニル) ボロン酸 (128 m g 、 0 . 665 m m o l 、 2 . 00 当量) が過剰に乾燥した 1 , 4 - ジオキサソ (2 m L) 及び水 (1 m L) に入った混合物に、炭酸カリウム (206 . 7 m g 、 1 . 50 m m o l 、 当量 4 . 50) を室温 (23) で攪拌しながら添加した。オレンジ色の反応混合物にアルゴンを 3 分間吹き込み、その後、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (i i) ジクロリドジクロロメタン複合体 (40 . 7 m g 、 0 . 05 m m o l 、 0 . 150 当量) を室温 (23) で攪拌しながら添加した。オレンジ色の反応混合物を密封し、95 で (油浴) 16 時間 (一晚) 攪拌した。反応完了後、混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで 2 回 (2 x 約 20 m L) 及び飽和 NH₄Cl 溶液 (約 20 m L) で抽出した。有機層を水 (約 10 m L) 及びブライン (約 10 m L) で洗浄した。水相をジクロロメタン (約 20 m L) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を ISOLUTE HN - M に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ; 勾配ジクロロメタン中 0 % ~ 20 % ジクロロメタン : メタノール : NH₄OH (v / v) 110 : 10 : 1) によって精製し、続いて分取 HPLC によってさらに精製して、標題化合物 (51 . 7 m g 、 46 %) を白色の粉末として得た。LCMS : m / z 338 . 2 [M + H]⁺ , ESI p o s .

【 0 1 5 4 】

実施例 3 :

4 - [6 - [[(3 R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル

【化 2 3】



中間体 3 A : tert - ブチル (3 R) - 3 - [[6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)

ル)ピリダジン - 3 - イル]アミノ]ピペリジン - 1 - カルボキシレート及びtert -
ブチル(3R) - 3 - [[6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イ
ル]アミノ]ピペリジン - 1 - カルボキシレート

市販の3,6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリダジン(CAS番号105
7672 - 68 - 0、1.72g、7.93mmol、1.0当量)及び市販の(3R)
- 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(CAS番号188
111 - 79 - 7、3.18g、15.9mmol、2.0当量)がN,N - ジイソプロ
ピルエチルアミン(3.46mL、19.8mmol、2.5当量)に入った純混合物を
、密封管内で130 で24時間撹拌した。温かい混合物(約50)を酢酸エチル(1
00mL)が入ったエルレンマイヤーに注ぎ、油状の混合物を移すのに使用し、水(10
0mL)を添加した。これを室温で20分間撹拌して、すべての成分を溶解させた。酢酸
エチル/水、そして最後にブラインで抽出を行った。残渣をフラッシュクロマトグラフィー
(SiO₂;ヘプタン中0~50%酢酸エチル)により精製して、標題化合物(第1の
位置異性体)(1.67g、55%)を淡黄色の泡として、第2の位置異性体(1.07
g、収率35%)を淡黄色の油として得た。LCMS:m/z 381.1([{35C
1}M+H]⁺), 383.1([{37C1}M+H]⁺),ESI pos.

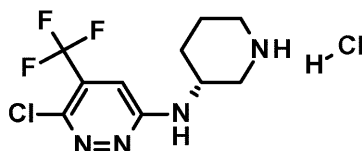
10

【0155】

中間体3B:6 - クロロ - N - [(3R) - 3 - ピペリジル] - 5 - (トリフルオロメチ
ル)ピリダジン - 3 - アミン;ヒドロクロリド

【化24】

20



上記のtert - ブチル(3R) - 3 - [[6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリダジン - 3 - イル]アミノ]ピペリジン - 1 - カルボキシレート中間体3A(第1の
位置異性体)(1.67g、4.39mmol、1.00当量)がジクロロメタン(20
mL)及びメタノール(10mL)に入った溶液に、シリンジを介して4MのHCl(ジ
オキサン中)(13.2g、10.9mL、43.9mmol、10.0当量)を添加し
た。澄んだ黄色の反応溶液を室温で16時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を真
空中で濃縮して、標題化合物(1.51g、収率98%)を淡黄色の泡として得た。この
化合物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS:m/z 281.1
([35C1]M+H)⁺, 283.1([37C1]M+H)⁺,ESI p
os.

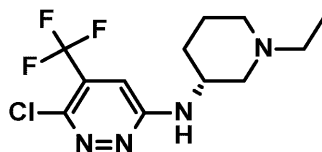
30

【0156】

中間体3C:6 - クロロ - N - [(3R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] - 5 - (トリ
フルオロメチル)ピリダジン - 3 - アミン

【化25】

40



上記の6 - クロロ - N - [(3R) - 3 - ピペリジル] - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリダジン - 3 - アミン;ヒドロクロリド中間体3B(1.51g、4.29mmol、
1.00当量)が乾燥ジクロロメタン(30mL)に入った懸濁液に、アセトアルデヒド
(472mg、597μL、10.7mmol、2.5当量)を添加し、続いて、氷浴冷
却しながら酢酸ナトリウム(879mg、10.7mmol、2.5当量)を添加した。

50

その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.63 g、7.71 mmol、1.8 当量) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 15 分間、及び室温で 2 時間攪拌した (淡黄色の懸濁液)。完全な変換の後、反応混合物を NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で注意深く塩基性化し、その後、ジクロロメタン (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物 (1.4 g) を ISOLUTE HM-N に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー [シリカゲル、勾配ジクロロメタン中 0% ~ 100% (ジクロロメタン:メタノール:NH₄OH 110:10:1)] により精製して、標題化合物 (1.03 g、収率 76%) を淡褐色の油として得た。LCMS: m/z 309.1 ([{35Cl}M+H]⁺), 311.0 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

10

【0157】

実施例 3: 4 - [6 - [(3R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル]アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル

密封管内で、上記の 6 - クロロ - N - [(3R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] - 5 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - アミン中間体 3C (143 mg、454 μmol、1.0 当量) 及び市販の (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) ボロン酸 (CAS 番号なし、130.9 mg、771.7 μmol、1.70 当量) を 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 及び水 (2.5 mL) に溶解させた。炭酸カリウム (282.3 mg、2.04 mmol、4.5 当量) を攪拌しながら室温で添加し、続いて、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (ii) ジクロリドジクロロメタン複合体 (55.6 mg、68.09 μmol、0.15 当量) をアルゴン雰囲気下で添加した。その後、混合物を 95 で一晩攪拌した。暗褐色の混合物を室温に冷却し、水、酢酸エチル、ブライン、及び塩化アンモニウムで抽出した。水層を酢酸エチルで 2 回逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を RP - HPLC (C₁₈、カラム: YMC - triart, 12 nm、5 μm、100 × 30 mm、ELSD、アセトニトリル/水 + 0.1% トリエチルアミン) により精製して、標題化合物 (24 mg、収率 13%) を白色の粉末として得た。LCMS: m/z 392.2 [M+H]⁺, ESI pos.

20

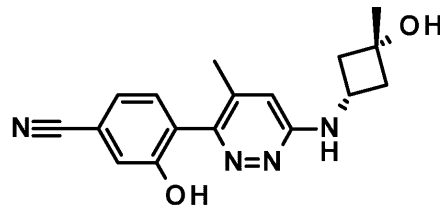
【0158】

実施例 4:

30

3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - [(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シクロブチル)アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル]ベンゾニトリル

【化 26】



40

3 - [(6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル)アミノ] - 1 - メチル - シクロブタノール (CAS 番号 2557359 - 89 - 2、70.0 mg、0.28 mmol、1.00 当量、純度 90%)、市販の (CAS 番号なし、4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) ボロン酸 (95 mg、0.58 mmol、2.11 当量)、炭酸カリウム (195 mg、1.41 mmol、5.10 当量) 及び 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン複合体 (45 mg、0.06 mmol、0.20 当量) が 1, 4 - ジオキサン (2.2 mL) 及び水 (1.1 mL) に入った混合物をアルゴンでフラッシュし、95 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタ

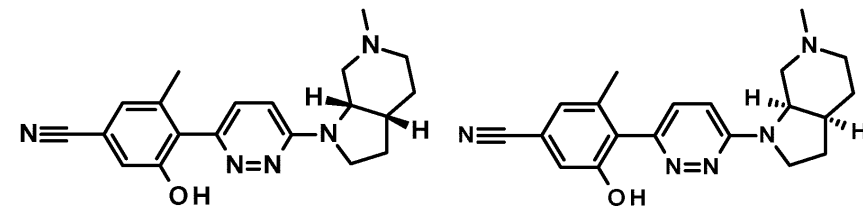
50

にかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を I S O L U T E H M - N に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、勾配ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % メタノール）によって精製した。生成物を含有する全ての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を I S O L U T E H M - N に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（S I - アミン、勾配酢酸エチル中 0 % ~ 1 0 % メタノール）によって 2 回目の精製をした。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して、標題化合物（2 5 m g、収率 2 8 %）を、オフホワイト色の固体として得た。L C M S : m / z 3 1 1 . 2 [M + H] ⁺, E S I p o s .

【 0 1 5 9 】

実施例 5 A 及び 5 B :

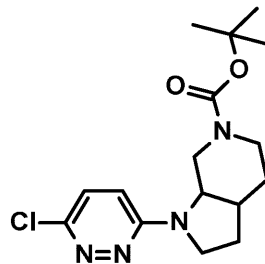
4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル及び 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル
【化 2 7】



【 0 1 6 0 】

中間体 5 A : t e r t - ブチル 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレート

【化 2 8】



市販の 3 , 6 - ジクロロピリダジン（C A S 番号 1 4 1 - 3 0 - 0、4 1 3 m g、2 . 6 9 m m o l、1 . 0 0 当量）及び市販の 6 - b o c - オクタヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピリジン（C A S 番号 1 2 8 6 7 5 5 - 2 0 - 1、7 5 2 . 9 m g、3 . 2 3 m m o l、1 . 2 0 当量）が N - メチル - 2 - ピロリジノン（3 m L）に入った混合物に、N - エチルジイソプロピルアミン（1 . 1 4 m L、6 . 7 2 m m o l、2 . 5 0 当量）を添加した。反応混合物を 1 2 0 °C で一晩撹拌した。完全な変換の後、褐色の反応混合物を室温に冷却し、氷水及びブラインに注ぎ、酢酸エチル : t B M E (v / v) 1 : 1 で抽出した（3 x 8 0 m L）。有機層を水（8 0 m L）及びブライン（8 0 m l）で洗浄した。水層を酢酸エチル : t B M E (v / v) 1 : 1（8 0 m L）で再抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（S i O ₂ ; ヘプタン中 0 ~ 9 0 % 酢酸エチル）により精製して、標題化合物（8 6 5 m g、9 5 %）を淡黄色の油として得た。L C M S : m / z 3 3 9 . 2 ([{ 3 5 C l } M + H] ⁺), 3 4 1 . 1 ([{ 3 7 C l } M + H] ⁺), E S I p o s .

10

20

30

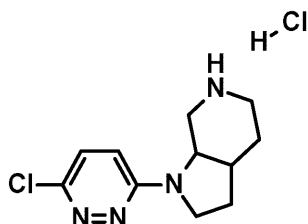
40

50

【0161】

中間体 5 B : 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピリジン ; 塩酸塩

【化 2 9】



10

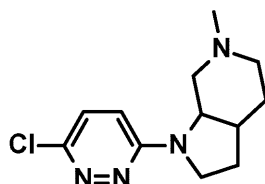
上記の中間体 5 A (8 6 5 m g 、 2 . 5 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) が過剰に乾燥したジクロロメタン (2 0 m L) に入った溶液に、室温で 4 M の H C l (6 . 3 8 m L 、 2 5 . 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) を滴下した。反応混合物を 2 3 で 5 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を真空中で濃縮して、粗標題化合物を淡黄色の泡の塩化水素 (7 3 3 m g) として得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。L C M S : m / z 2 3 9 . 2 ([{ 3 5 C l } M + H] +) , 2 4 1 . 1 ([{ 3 7 C l } M + H] +) , E S I p o s .

【0162】

中間体 5 C : 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン

20

【化 3 0】



上記の中間体 5 B (7 3 3 m g 、 2 . 6 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) が 1 , 2 - ジクロロエタン (2 0 m L) に入った懸濁液に、トリエチルアミン (5 7 7 μ L 、 4 . 1 3 m m o l 、 1 . 5 5 2 当量) を添加した。室温で 5 分間攪拌させた。ホルムアルデヒド、3 7 % 水溶液 (4 4 8 . 5 m g 、 4 1 1 μ L 、 5 . 5 3 m m o l 、 2 . 0 8 当量) を添加し、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 2 6 g 、 1 0 . 7 m m o l 、 4 . 0 0 当量) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O 3 水溶液で注意深くクエンチし、ジクロロメタンで 4 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、粗標題化合物 (6 8 0 m g) をオフホワイト色の固体として得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。L C M S : m / z 2 5 3 . 2 ([{ 3 5 C l } M + H] +) , 2 5 5 . 2 ([{ 3 7 C l } M + H] +) , E S I p o s .

30

【0163】

実施例 5 A 及び 5 B : 4 - [6 - [(3 a R , 7 a S) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル及び 4 - [6 - [(3 a S , 7 a R) - 6 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

40

密封管内で、上記の中間体 5 C (3 0 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及び上記の (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フェニル) ボロン酸中間体 2 E (4 2 0 . 1 m g 、 2 . 3 7 m m o l 、 2 . 0 0 当量) が 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 及び水 (2 . 5 m L) に入った黄色の溶液に、攪拌しながら炭酸セシウム (1 . 1 6 g 、 3

50

. 56 mmol、3.00 当量) を室温 (23) で攪拌した。黄色の反応溶液をアルゴン (バルーン) で3分間フラッシュし、続いて、XPhos Pd G3 (201 mg、237 μmol、0.20 当量) を室温で添加した。黄色の反応混合物をアルゴン (バルーン) で2分間フラッシュし、100 (予熱した油浴) で3時間攪拌した。完全な変換の後、オレンジイエロー色の反応混合物を室温に冷却し、分液漏斗に移し、ジクロロメタン (50 mL) 及び飽和 NH₄Cl 溶液 (40 mL) で抽出した。有機相を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。水相をジクロロメタンで2回 (2 × 50 mL) 逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物を ISOLUTE - HN - M に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; CH₂Cl₂ 中 0% ~ 70% ジクロロメタン : メタノール : NH₄OH (v/v) 110 : 10 : 1) により精製して、標題化合物 (383 mg、91%) をオレンジ色の泡として得て、これをキラル HPLC (カラム : キラル IK 5 μm、250 × 20 mm; SFC、流量 : 80 mL / 分、80 パール、220 nm、38% MeOH、0.2% DEA) により直接精製した。第1のエナンチオマー (実施例 5 A) (rt = 4.599 分、103 mg、27%) 及び第2のエナンチオマー (実施例 5 B) (rt = 4.990 分、157 mg、41%) をどちらも淡褐色の泡として得た。LCMS : m/z 350.2 [M + H]⁺, ESI pos.

10

【0164】

参考例 RE - A : 2 - [6 - [(1 - エチル - 3 - ピペリジル) アミノ] - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

20

RE - A を国際公開第 20200234715 号と同様に合成した。

【0165】

参考例 RE - B : 3 - メチル - 2 - [6 - [[(3R) - 1 - エチル - 3 - ピペリジル] アミノ] ピリダジン - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール

RE - B を国際公開第 20200234715 号に記載されているように合成した。

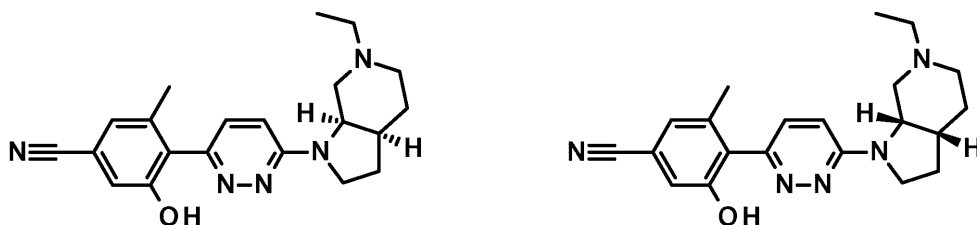
【0166】

実施例 6 A 及び 6 B :

4 - [6 - [(3aS, 7aR) - 6 - エチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル及び 4 - [6 - [(3aR, 7aS) - 6 - エチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

30

【化31】



40

【0167】

工程 A : tert - ブチル 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレート

3, 6 - ジクロロピリダジン (CAS 番号 141 - 30 - 0、300 mg、2.01 mmol、1.00 当量) 及び 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - オクタヒドロピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (CAS 番号 1196147 - 27 - 9、548 mg、2.42 mmol、1.20 当量) が N - メチル - 2 - ピロリジノン (2.0 mL) に入った混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (666 mg、0.90 mL、5.15 mmol、2.56 当量) を添加した。反応混合

50

物を120 で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び5% LiCl水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を5% LiCl水溶液で3回、水で1回、ブラインで1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をISOLUTE HM-Nに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、25g、勾配ヘプタン中0%~50%酢酸エチル)によって精製して、標題化合物(603mg、収率84%)を淡黄色の油として得た。LCMS: m/z 339.2 [M+H]⁺, ESI pos.

【0168】

工程B: 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロピロロ[2, 3 - c]ピリジン塩酸塩

10

tert - ブチル 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 6 - カルボキシレート(実施例6、工程A)(596mg、1.67mmol、1.00当量)がジクロロメタン(8.0mL)に入った溶液に、4MのHClが入ったジオキサン(5.04g、4.2mL、16.8mmol、10.05当量)を滴下した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物(665mg、収率94%、純度65%)を淡黄色の泡として得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS: m/z 239.1 [M+H]⁺, ESI pos.

【0169】

工程C: 1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 6 - エチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン

20

1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロピロロ[2, 3 - c]ピリジン塩酸塩(実施例6、工程B)(665mg、1.57mmol、1.00当量、純度65%)がジクロロメタン(10mL)に入った懸濁液に、アセトアルデヒド(172mg、0.22mL、3.90mmol、2.48当量)を添加し、続いて、氷浴冷却下で酢酸ナトリウム(26mg、3.17mmol、2.02当量)を添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(502mg、2.37mmol、1.51当量)を0 で3回に分けて添加した。反応混合物を0 で30分間撹拌し、室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で注意深くクエンチし、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をISOLUTE HM-Nに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、25g、勾配ジクロロメタン中0%~10%メタノール)によって精製して、標題化合物(262mg、収率59%)を褐色の固体として得た。LCMS: m/z 267.2 [M+H]⁺, ESI pos.

30

【0170】

工程D: 4 - [6 - (6 - エチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ベンゾニトリル

1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 6 - エチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン(実施例6、工程C)(160mg、0.57mmol、1.00当量)、(4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル - フェニル)ボロン酸(172mg、0.97mmol、1.71当量、中間体2E)、炭酸セシウム(557mg、1.71mmol、3.00当量)、及びXPhos Pd G3(72mg、0.09mmol、0.15当量)が1,4 - ジオキサン(3.6mL)及び水(0.90mL)に入った混合物をアルゴンでフラッシュし、100 で4時間、室温で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル及び半飽和NH₄Cl水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をISOLUTE HM-Nに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(Si - アミン、12g、勾配酢酸エチル中0%~10%メタノール)によって精製した。生成物を含有する

40

50

全ての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、勾配ジクロロメタン中0%~50%（ジクロロメタン：メタノール：NH₄OH 9：1：0.05））によって再精製して、標題化合物（167 mg、収率77%）を淡黄色の泡として得た。LCMS：m/z 364.3 [M+H]⁺，ESI pos.

【0171】

工程E：4-[6-[(3aS,7aR)-6-エチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリル及び4-[6-[(3aR,7aS)-6-エチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリル

10

4-[6-(6-エチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリル（実施例6、工程D）（164 mg、0.43 mmol、1.00 当量）のSFCによるキラル分離（カラムキラルIK、溶出剤B：40%メタノール+0.2%ジエチルアミン）により、2つのエナンチオマー実施例6A（第1の溶出、R_t=1.98分）（76 mg、収率46%）を淡褐色の泡として（LCMS：m/z 364.2 [M+H]⁺，ESI pos）、及び実施例6B（第2の溶出、R_t=2.55分）（78 mg、収率48%）を淡褐色の泡として（LCMS：、m/z 364.3 [M+H]⁺，ESI pos）得た。

20

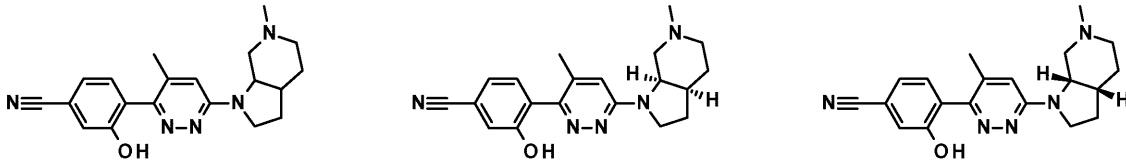
【0172】

実施例7、7A、及び7B

3-ヒドロキシ-4-[4-メチル-6-(6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]ベンゾニトリル、4-[6-[(3aS,7aR)-6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル及び4-[6-[(3aR,7aS)-6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

30

【化32】



【0173】

工程A：tert-ブチル 1-(6-クロロ-5-メチル-ピリダジン-3-イル)-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-カルボキシレート

40

3,6-ジクロロ-4-メチル-ピリダジン（200 mg、1.23 mmol、1.0 当量）をNMP（2.0 mL）に溶解させ、1,2,3,3a,4,5,7,7a-オクタヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル（277.69 mg、1.23 mmol、1.0 当量、CAS番号1196147-27-9）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（641.3 mg、867 μL、4.96 mmol、4.0 当量）を反応混合物に添加し、それを130 で5時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（10 mL）及びLiCl水溶液（10%、2.0 mL）で抽出した。有機層をLiCl水溶液（10%、2.0 mL）で2回、水（5.0

50

m L) で1回、ブライン(5.0 mL) で1回洗浄した。水層を酢酸エチル(10 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配ヘプタン中0% ~ 50% EtOAc) により精製し、SFC(カラム: アキラル Torus 2 Pic、12 nm、5 μm、250 × 20 mm、10% MeOH) により再精製して、標題化合物(197.4 mg、収率41%) を淡黄色の固体として、また tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 4 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 6 - カルボキシレート(58 mg、13%) を淡黄色の固体として得た。LCMS m/z: 353.2 [M + H]⁺, ESI pos.

10

【0174】

工程B: 1 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロピロロ[2, 3 - c]ピリジン; 塩化水素

上記の tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 6 - カルボキシレート(197 mg、0.5 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン(1.6 mL) 及びメタノール(0.8 mL) に溶解させた。その後、4 MのHClが入ったジオキサン(1.2 mL、4.78 mmol、9.0 当量) を反応混合物に滴下し、それを室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物(180 mg、収率88%) を淡黄色の固体として得た。LCMS m/z: 253.2 [M + H]⁺, ESI pos.

20

【0175】

工程C: 1 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 6 - メチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン

上記の 1 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロピロロ[2, 3 - c]ピリジン; 塩化水素(200 mg、691.6 μmol、1.0 当量) を 1, 2 - ジクロロエタン(6.6 mL) 及びトリエチルアミン(107.8 mg、148 μL、1.06 mmol、1.54 当量) に溶解させた。5分間の撹拌の後、ホルムアルデヒド(37%水溶液、125.8 mg、115.4 μL、1.6 mmol、2.2 当量) を添加し、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(586.3 mg、2.77 mmol、4.0 当量) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で注意深くクエンチし、DCM(+2% MeOH) で5回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配ジクロロメタン中0% ~ 5%メタノール) により精製して、標題化合物(123 mg、収率63%) を淡褐色の固体として得た。LCMS m/z: 267.2 [M + H]⁺, ESI pos.

30

【0176】

工程D: 3 - ヒドロキシ - 4 - [4 - メチル - 6 - (6 - メチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル]ベンゾニトリル

40

上記の 1 - (6 - クロロ - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 6 - メチル - 3, 3a, 4, 5, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 2H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン(50 mg、187 μmol、1.0 当量)、市販の(4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) ボロン酸(49.5 mg、304 μmol、1.6 当量; CAS番号なし)、炭酸カリウム(119 mg、860 μmol、4.6 当量) 及び 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(ii)ジクロリドジクロロメタン複合体(23.1 mg、28.3 μmol、0.15 当量) が 1, 4 - ジオキサン(1.19 mL) 及び水(0.59 mL) に入った混合物をアルゴンでフラッシュし、95 °Cで一晩撹拌した。その後、(4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) ボロン酸(49.53 mg、304 μmol

50

、1.6当量)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(i i)ジクロリドジクロロメタン複合体(23.1mg、28.3 μ mol、0.15当量)を反応混合物に添加し、95 で5時間撹拌を続けた。反応混合物を室温に冷却し、その後、酢酸エチル及び半飽和NH₄Cl溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配ジクロロメタン中0%~10%メタノール)により精製し、分取HPLC(カラム: Gemini NX、12nm、5 μ m、100 \times 300mm; 勾配MeCN/水+0.1%TEA)により再精製して、標題化合物(8mg、収率12%)を白色の固体として得た。LCMS m/z: 348.2 [M-H]⁻, ESI neg.

10

【0177】

工程E: 4-[6-[(3aS,7aR)-6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル及び4-[6-[(3aR,7aS)-6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-4-メチル-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

上記の3-ヒドロキシ-4-[4-メチル-6-(6-メチル-3,3a,4,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]ベンゾニトリル(60mg)を上記載の通りに調製した。SFCを介したキラル分離(カラム: キラルAD-H、5 μ m、250 \times 20mm、20%MeOH+0.2%DEA)の後、化合物7A(第1の溶出、R_t=2.16分; 20.6mg、収率8%)を淡黄色の固体として、また、化合物7B(第2の溶出、R_t=2.16分; 11.4mg、収率4%)を淡黄色の固体として単離した。LCMS m/z: 348.2 [M-H]⁻, ESI neg.

20

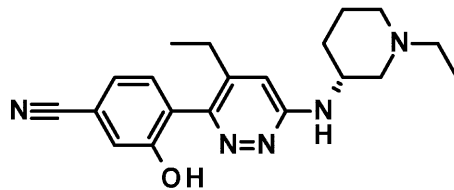
【0178】

実施例8:

4-[4-エチル-6-[[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミノ]ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル

【化33】

30



【0179】

工程A: tert-ブチル(3R)-3-[(6-クロロ-5-エチル-ピリダジン-3-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

密封管内で、(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.53g、22.6mmol、2.0当量、CAS番号188111-79-7)及び3,6-ジクロロ-4-エチル-ピリダジン(2g、11.3mmol、1.0当量、CAS番号10728-54-6)がN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(3.65g、4.93mL、28.2mmol、2.5当量)に入った純混合物を密封し、130 (予熱した油浴)で一晩撹拌した。粘性のある褐色の反応混合物を温水(約50、約100mL)に注ぎ、酢酸エチル(約50mL)を使用して油状混合物を移した。褐色の反応溶液を10分間撹拌し、分液漏斗に移し、酢酸エチルで2回(2 \times 約100mL)抽出した。有機層を水(約50mL)及びブライン(約50mL)で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。褐色の粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0%~40%酢

40

50

酸エチル)により精製して、標題化合物(1.32g、収率34%)を黄色の泡として得た。LCMS m/z : 341.1 ([{35Cl}M+H]⁺), 341.1 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

【0180】

第2のピークとして、(3R)-3-[(6-クロロ-4-エチル-ピリダジン-3-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(545mg、収率13%)を淡黄色の泡として単離した。LCMS: m/z 341.1 ([{35Cl}M+H]⁺), 341.1 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

【0181】

工程B: 6-クロロ-5-エチル-N-[(3R)-3-ピペリジル]ピリダジン-3-アミン; 塩化水素 10

上記のtert-ブチル(3R)-3-[(6-クロロ-5-エチル-ピリダジン-3-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(943mg、2.77mmol、1.0当量)がジクロロメタン(10mL)及びメタノール(5mL)に入った溶液に、4MのHClが入った1,4-ジオキサン(8.3g, 6.92mL, 27.67mmol、10当量)を周囲温度で滴下した。反応混合物を23で16時間攪拌した。減圧下での溶媒の除去後、標題化合物を淡黄色の固体として得た(786mg、収率97%)。LCMS: m/z 241.1 ([{35Cl}M+H]⁺), 243.1 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

【0182】

工程C: 6-クロロ-5-エチル-N-[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]ピリダジン-3-アミン 20

上記の6-クロロ-5-エチル-N-[(3R)-3-ピペリジル]ピリダジン-3-アミン; 塩化水素(400mg、1.44mmol、1.0当量)が過剰に乾燥したジクロロメタン(15mL)に入った懸濁液に、アセトアルデヒド(158.9mg、204 μ L、3.6mmol、2.5当量)を添加し、続いて、氷浴冷却しながら酢酸ナトリウム(296mg、3.61mmol、2.5当量)を添加した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(562.6mg、2.65mmol、1.8当量)を0で添加し、5分間攪拌を続け、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃溶液(25mL)で注意深く塩基性化し、その後、ジクロロメタンジクロロメタン(3 \times 60mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配ジクロロメタン中0%~100%; ジクロロメタン:メタノール:NH₄OH 110:10:1)により精製して、標題化合物(204mg、収率53%)を淡褐色の油として得た。MS: m/z 269.1 ([{35Cl}M+H]⁺), 271.1 ([{37Cl}M+H]⁺), ESI pos.

【0183】

工程D: 4-[4-エチル-6-[[[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミノ]ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル 40

上記の(6-クロロ-5-エチル-ピリダジン-3-イル)-[(3R)-1-エチル-3-ピペリジル]アミン(134mg、499 μ mol、1.0当量)、市販の(4-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)ボロン酸(118.5mg、698 μ mol、1.4当量、CAS番号なし)及び炭酸セシウム(487.3mg、1.5mmol、3.0当量)が1,4-ジオキサン(4mL)及び水(1mL)に入った混合物に、アルゴン下でXPhos Pd G3(63.3mg、74.78 μ mol、0.15当量、CAS番号1445085-55-1)を添加した。反応混合物を密封管内で100で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(2 \times 40mL)及び半飽和NH₄Cl溶液(40mL)で抽出した。有機層を水(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配ジクロロメタン中0%~100% (50

ジクロロメタン：メタノール：NH₄OH（110：10：1）により精製し、続いて分取HPLCにより精製して、標題化合物（44mg、収率25%）を白色の非晶質の（amorph）凍結乾燥固体として得た。LCMS m/z：352.3 [M+H]⁺，ESI pos.

【0184】

実施例 A

式Ibの化合物は、以下の組成の錠剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

【表5】

	<u>錠剤あたり</u>
有効成分	200mg
微結晶性セルロース	155mg
コーンスターチ	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	<u>20mg</u>
	425mg

10

【0185】

実施例 B

式Ibの化合物は、以下の組成のカプセル剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

【表6】

	<u>カプセル剤あたり</u>
有効成分	100.0mg
コーンスターチ	20.0mg
ラクトース	95.0mg
タルク	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5mg</u>
	220.0mg

20

30

【0186】

実施例 A

式Iの化合物は、以下の組成の錠剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

【表7】

	<u>錠剤あたり</u>
有効成分	200mg
微結晶性セルロース	155mg
コーンスターチ	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	<u>20mg</u>
	425mg

40

【0187】

実施例 B

式Iの化合物は、以下の組成のカプセル剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

50

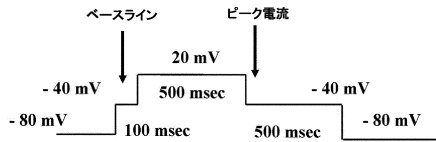
【表 8】

	カプセル剤あたり
有効成分	100.0mg
コーンスターチ	20.0mg
ラクトース	95.0mg
タルク	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5mg</u>
	220.0mg

【図面】

10

【図 1】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/082174
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D237/24	C07D401/12	C07D471/04
A61P11/00	A61P11/06	A61P25/16
A61K9/20	A61K9/48	A61K31/501
A61P25/28		
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 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG) 26 November 2020 (2020-11-26) cited in the application abstract; claims; examples -----	1-26
A	WO 2021/193897 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 30 September 2021 (2021-09-30) abstract; claims; examples -----	1-26
X,P	WO 2022/166890 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 11 August 2022 (2022-08-11) abstract; claims; examples -----	1-5, 7-9, 11-13, 16-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 23 December 2022	Date of mailing of the international search report 13/01/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kiernan, Andrea	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/082174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020234715 A1	26-11-2020	AR 119731 A1	05-01-2022
		AU 2020277738 A1	18-11-2021
		BR 112021022796 A2	12-04-2022
		CA 3138226 A1	26-11-2020
		CL 2021003012 A1	09-09-2022
		CN 113784957 A	10-12-2021
		CO 2021015030 A2	30-11-2021
		CR 20210552 A	26-11-2021
		CU 20210094 A7	06-06-2022
		DO P2021000228 A	15-12-2021
		EC SP21080740 A	30-12-2021
		EP 3969441 A1	23-03-2022
		IL 287042 A	01-12-2021
		JP 2022532354 A	14-07-2022
		KR 20220008887 A	21-01-2022
		PE 20220133 A1	27-01-2022
		SG 11202111029P A	30-12-2021
		TW 202110809 A	16-03-2021
		US 2020361898 A1	19-11-2020
		US 2020361899 A1	19-11-2020
		US 2022251067 A1	11-08-2022
		WO 2020234715 A1	26-11-2020
		WO 2021193897 A1	30-09-2021
CN 115279739 A	01-11-2022		
JP WO2021193897 A1	30-09-2021		
TW 202204323 A	01-02-2022		
WO 2021193897 A1	30-09-2021		
WO 2022166890 A1	11-08-2022	NONE	

10

20

30

40

50

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	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 K	31/50	(2006.01)	A 6 1 K	31/50	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	

,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI
,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アラニン, トーマス・アレクサンダー

イギリス国、ノッティンガム エヌジー 1 1 ジーアール、ペニーフット・ストリート、ピオシティ
、ザ・ディスカバリー・ビルディング、シーノオー・シグネチャー・ディスカバリー・リミテッド

(72)発明者 ブッシュ, レア・オレリー

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ゲーバ, ヴォルフガング

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ヘル, サブリナ

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ヤーシュケ, ゲオルク

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 メッシュ, ステファニー・カタリナ

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シュナイダー, クリスティアン

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シュタイナー, サンドラ

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 トム, スティーヴン・マルコム

イギリス国、ノッティンガム エヌジー 1 1 ジーアール、ペニーフット・ストリート、ピオシティ
、ザ・ディスカバリー・ビルディング、シーノオー・シグネチャー・ディスカバリー・リミテッド

(72)発明者 トストルフ, アンドレアス・ミヒャル

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・ホ
フマン - ラ・ロシュ・アーゲー

