

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7550174号
(P7550174)

(45)発行日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(24)登録日 令和6年9月4日(2024.9.4)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	235/08 (2006.01)	C 0 7 D	235/08
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
請求項の数 15 (全329頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-570425(P2021-570425)	(73)特許権者	504064364
(86)(22)出願日	令和2年5月25日(2020.5.25)		ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノート
(65)公表番号	特表2022-534578(P2022-534578		シャップ
	A)		G a l a p a g o s N . V .
(43)公表日	令和4年8月2日(2022.8.2)		ベルギー、ペー - 2 8 0 0メヘレン、ヘ
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/064368		ネラール・デ・ウィッテラール・エル 1
(87)国際公開番号	WO2020/239658		1 番、アー 3
(87)国際公開日	令和2年12月3日(2020.12.3)	(74)代理人	100097456
審査請求日	令和5年5月16日(2023.5.16)		弁理士 石川 徹
(31)優先権主張番号	1907616.5	(72)発明者	ルーク ジョナサン アルベイ
(32)優先日	令和1年5月29日(2019.5.29)		フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ ア
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		ベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2
		(72)発明者	シーノオー ガラパゴス エスエーエスユー
			デニス ブッチャー
			スイス 4 3 1 0 ラインフェルデン ス
			最終頁に続く

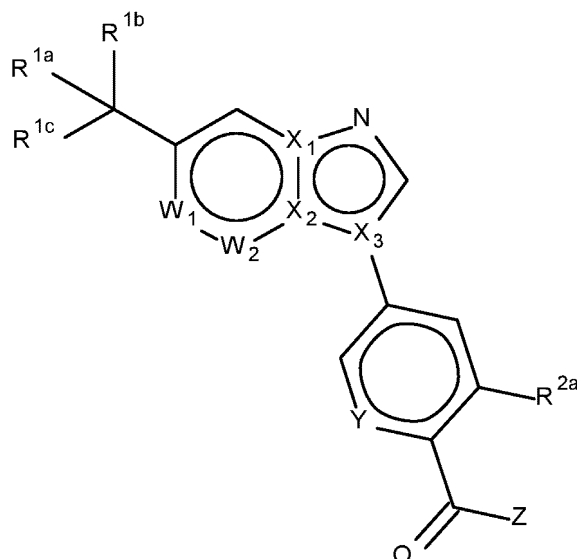
(54)【発明の名称】 新規化合物及び疾患の治療のためのその医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iによる化合物:

【化 1】



I

(式中、

W_1 は、N又は CR^3 であり、かつ W_2 は、N又はCHであり、但し、 W_1 及び W_2 の双方が、Nとなることはない；

X_1 、 X_2 、及び X_3 のうちの1つは、Nであり、かつ残りの2つは、Cであり；

Yは、N又は CR^{2b} であり；

Zは、

- $NR^{4a}R^{4b}$ 、

- NR^{4c} -(式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に1個の二重結合を含む縮合5～6員ヘテロシクロアルケニルを形成する)、又は

- N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択される R^5 基で任意に置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R^{1a} は、

- H、

- ハロ、

- -OH、

- -CN、

- 1個以上の独立に選択される R^6 で任意に置換された C_{1-6} アルキル、

- 1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロシクロアルキル、

- $C(=O)-R^7$ 、

- $NR^{8a}R^{8b}$ 、

- $S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリアル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され；

R^{1b} 及び R^{1c} は、

- 八口、
- -OH、
- -CN、
- 1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで任意に置換された C_{1-4} アルキル、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び
- $-NR^{10a}R^{10b}$

10

から独立に選択され、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、
又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共にN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{11} 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{2a} 及び R^{2b} は、

- 八口、
- C_{1-4} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される八口、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、
- $-NR^{12a}R^{12b}$ 、及び
- -OH

20

から独立に選択され、

R^3 は、H、八口、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R^{4a} は、H又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{4b} は、

- 1個以上の独立に選択される R^{13} で任意に置換された C_{1-6} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される R^{14a} で任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル、
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール

30

から選択され、

R^{4c} は、H、 C_{3-7} シクロアルキル、又は1個以上の独立に選択される八口もしくは-CNで任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、

40

各 R^5 は独立に、

- オキソ、
- 八口、
- -CN、
- -OH、
- $-NR^{15a}R^{15b}$ 、
- フェニル、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- C_{2-4} アルキニル、
- $-C(=O)-C_{1-4}$ アルコキシ、

50

- 1個以上の独立に選択されるハロ又はフェニルで任意に置換されたC₁₋₄アルコキシ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各R⁶は独立に、

- ハロ、
- -O-R¹⁶、
- -NR^{17a}R^{17b}、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるハロで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル

から選択され;

R⁷は、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NR^{18a}R^{18b}、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の-OHで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり;

R^{8a}及びR^{8b}は独立に、H、-C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、又は1個以上の独立に選択されるハロ、-CN、もしくは-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R⁹は独立に、ハロ、-OH、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{10a}及びR^{10b}は独立に、H、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹¹は独立に、

- 1個以上の独立に選択される-CN又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、
- -C(=O)-C₁₋₆アルキル、及び
- -C(=O)-C₁₋₆アルコキシ

から選択され;

各R^{12a}及びR^{12b}は独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹³は独立に、

- ハロ、
- -CN、
- -NR^{19a}R^{19b}、
- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、
- C₃₋₇シクロアルキル、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルであって、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリアル

から選択され;

各R^{14a}及びR^{14b}は独立に、

- ハロ、
- オキソ、

10

20

30

40

50

- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、

- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、及び
- -NR^{20a}R^{20b}

から選択され;

各R^{15a}及びR^{15b}は独立に、H、C₁₋₄アルキル、又は-C(=O)-C₁₋₄アルコキシであり;

各R¹⁶は独立に、

- H、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、
- 1個以上の-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}で任意に置換されたC₁₋₄アルキル、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各R^{17a}及びR^{17b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

R^{18a}及びR^{18b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{19a}、R^{19b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{21a}、及びR^{21b}は独立に、H又はC₁₋₄アルキルである;

)

又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2】

W₁が、CR³であり、かつR³が、Hである、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3】

Yが、CR^{2b}であり、かつR^{2b}が、C₁₋₄アルコキシである、請求項1又は2記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

R^{2a}が、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロで置換された-O-CH₃である、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

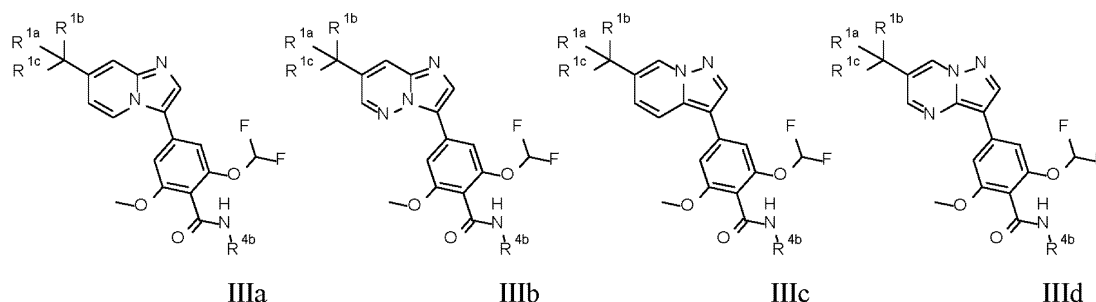
【請求項 5】

Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、かつR^{4a}が、Hである、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6】

前記化合物が、式IIIa、式IIIb、式IIIc、又は式IIId:

【化 2】



によるものである、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 7】

R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、シクロブチルを形成する、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

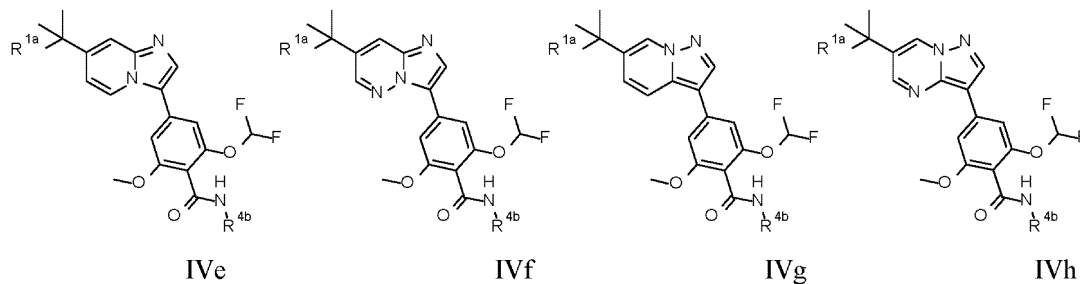
【請求項8】

R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、オキセタニル又はテトラヒドロピラニルを形成する、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項9】

前記化合物が、式IVe、式IVf、式IVg、又は式IVh:

【化3】



によるものである、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項10】

R^{4b}が、シクロプロピル又は2-フルオロシクロプロピルである、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項11】

R^{1a}が、H、-OH、又は-CNである、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項12】

R^{1a}が、1個の-OHで置換されたC₁₋₆アルキルである、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項14】

医薬における使用のための、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項15】

炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用のための、請求項13記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、化合物、本発明の化合物の製造のための方法、本発明の化合物を含む医薬組成物、本発明の化合物を投与することによる炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患

の予防及び/又は治療のための使用及び方法に関する。特に、本発明の化合物は、塩誘導性キナーゼ(「SIK」キナーゼ)を阻害し得る。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

プロテインキナーゼは、多様な細胞のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連した酵素の大ファミリーに属する。特に、これらは、例えば、増殖、代謝、及びアポトーシスを含む細胞機能における鍵となるレギュレーターであることが示されている。その結果、制御されないシグナル伝達に繋がるタンパク質リン酸化の制御の欠陥は、例えば、炎症、アレルギー、がん、自己免疫疾患、CNS障害、及び血管新生を含む多くの疾患に関与している。

10

【0003】

健康な個体においては、炎症は、自己限定的であり、消散は、負のフィードバックループの一部として産生される「抑制性」又は「調節性」細胞によって産生される抗炎症性メディエーター及びサイトカイン、例えば、インターロイキン-10(IL-10)の放出によって制御される。

【0004】

実際に、体内での炎症の正常なプロセスにおいては、初めの炎症促進性反応に続いて、損傷が回復した後に炎症を止める消散促進性反応が生じ、IL-10及びTGF- β などの抗炎症サイトカインのレベルの増加と合わせてTNF α 及びIL-12などの炎症促進性サイトカインの減少をもたらす、その結果、いわゆる免疫寛容誘発環境が生じる。

20

【0005】

アデノシンモノリン酸活性化プロテインキナーゼ(AMPK)は、プロテインキナーゼファミリーに属しており、これは、体内で広く発現されており、特に、細胞のエネルギーホメオスタシスに関与しているセリン/スレオニンキナーゼのファミリーである塩誘導性キナーゼ(SIK)を含む。3種のSIKアイソフォームが確認されており、SIK1(SNFI様キナーゼ(SNF1LK)又は心筋Snf1様キナーゼ(MSK)とも称される)、SIK2(SNF1LK2又はKIAA0781)、及びSIK3(KIAA0999)(Katohらの文献、2004年)と名付けられている。

【0006】

SIKは、異なる細胞型においていくつかの役割を果たしている。SIKは、CREB反応性転写共活性化因子(CRTC)タンパク質、及びヒストンデアセチラーゼ(HDAC)タンパク質を含むいくつかの基質をリン酸化し、それによって、いくつかの異なる遺伝子の転写を調節することが分かっている。CRTCシグナル伝達の役割の一つは、マクロファージの表現型の制御、特に、炎症促進性サイトカインIL-12分泌の低下及び同時の消散促進性サイトカインIL-10分泌の増加によって測定される、CRTC3のリン酸化によるマクロファージの極性化に関する(Clarkらの文献、2012;Ozanneらの文献、2015)。

30

【0007】

近年、肥満マウスにおいて、SIK1が、骨格筋感受性に関与することが示されており、SIK1は、II型糖尿病(Nixonらの文献、2016)、及び糖尿病性腎症(Yuらの文献、2013)を予防するための興味深い標的であり得る。

40

【0008】

SIK1によるALK5の調節(Yuらの文献、2013)及び原発性硬化性胆管炎のリスク遺伝子座としてのSIK2遺伝子の特定(Liuらの文献、2013)は、線維性疾患におけるSIKタンパク質の役割を示唆する。

【0009】

近年、SIK2及びSIK3が、高レベルの抗炎症サイトカイン、特に、インターロイキン-10(IL-10)及び非常に低いレベルの炎症促進性サイトカイン、例えば、TNF α の分泌を通じて炎症において役割を果たすことが確認されている(Darlingの文献、2017)。

【0010】

近年、Tヘルパー(Th)1細胞分化におけるSIK2の役割が、IFN γ 及びIL-12シグナル伝達

50

の調節を通じて説明され、これは、SIK2が、炎症性疾患の興味深い標的となり得ることを示唆している(Yaoらの文献、2013)。

【0011】

近年、PTHのような小分子SIK阻害剤が、HDAC4/5及びCRTC2の低減したリン酸化及び増加した核移行を引き起こすことも示されている。小分子SIK阻害剤YKL-05-099での処理は、マウスにおいて骨形成及び骨質量を増加させ(Weinらの文献、2016)、骨代謝回転疾患の治療におけるSIK阻害の妥当性が確認された。

【0012】

さらに、酸素-グルコース遮断後のSIK2の阻害がニューロンの生存を強化し(Sasakiらの文献、2011)又は黒色腫細胞におけるメラニン形成を促進する(Kumagaiらの文献、2011)ことが示された。これに関連して、治療方針は、ストレス細胞応答、例えば、虚血の間及び組織の再灌流後におけるもの、心リモデリングの慢性期におけるもの、糖尿病及び神経変性状態におけるものなどを調節する必要があるために、複数種のストレス後の、SIKタンパク質の迅速な活性化又は分解が、これらを、炎症性疾患、心疾患、又は代謝性疾患、及び神経変性障害における興味深い標的としている。また、SIK阻害は、美容術又はメラニン形成を誘導する色素沈着関連疾患でも応用され得る。

【0013】

SIK1によるALK5の調節(Yuらの文献、2013)及び原発性硬化性胆管炎のリスク遺伝子座としてのSIK2遺伝子の特定(Liuらの文献、2013)は、線維性疾患におけるSIKタンパク質の役割を示唆する。

【0014】

細胞エネルギーホメオスタシスにおける重要な機能のほかに、SIKタンパク質は、細胞周期の調節にも関与している。SIK2のより高い発現は、高悪性度漿液性卵巣がんの患者での低い生存率との顕著な相関を示した(Ashour Ahmedらの文献、2010)。さらに、SIK3の発現は、卵巣がんにおいて、特に、漿液性のサブタイプ及びその後のステージにおいて上昇していた(Charoenfuprasertらの文献、2011)。従って、SIK阻害は、がんの治療において有用であり得る。

【0015】

この20年間での、抗TNF のような、炎症促進性サイトカインを標的とする抗体に基づく、自己免疫性障害に罹患している患者の治療の大きな進歩にもかかわらず、かなりの割合の患者が、これらの療法に反応しないか、又は日和見感染症などの重篤な有害事象を経験している。従って、大きな満たされていない医学的必要性が、これらの疾患の治療のために依然として存在しており、上で言及された疾患の予防及び/又は治療のための新たな薬剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0016】

(発明の概要)

本発明は、新規化合物の特定、およびそれらの、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF 、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用に基づくものである。特に、本発明の化合物は、SIK阻害剤、より特定的には、SIK1、SIK2、及び/又はSIK3阻害剤であり得る。本発明はまた、これら化合物の製造のための方法、これら化合物を含む医薬組成物、並びに本発明の化合物を投与することによる、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF 、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/

10

20

30

40

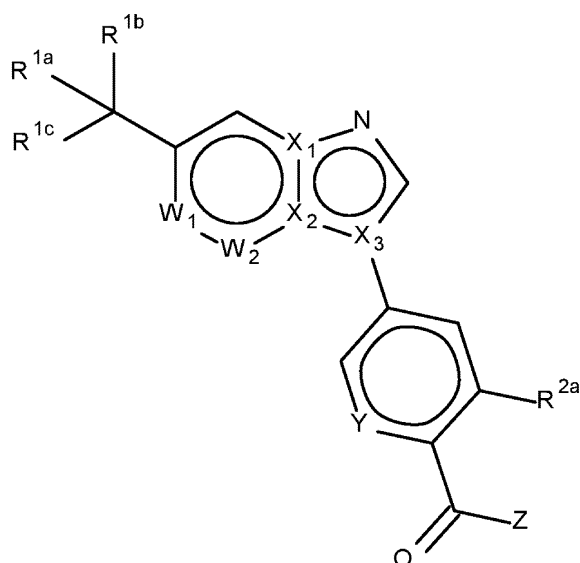
50

又は治療のための方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

従って、本発明の第1の態様において、式Iを有する本発明の化合物が提供される：

【化 1 】



I

(式中、

W_1 は、N又は CR^3 であり、かつ W_2 は、N又はCHであり、但し、 W_1 及び W_2 の双方が、Nとなることはない；

X_1 、 X_2 、及び X_3 のうちの1つは、Nであり、かつ残りの2つは、Cであり；

Yは、N又は CR^{2b} であり；

Zは、

- $NR^{4a}R^{4b}$ 、

- NR^{4c} -(式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に1個の二重結合を含む縮合5～6員ヘテロシクロアルケニルを形成する)、又は

- N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択される R^5 基で任意に置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R^{1a} は、

- H、

- ハロ、

- -OH、

- -CN、

- 1個以上の独立に選択される R^6 で任意に置換された C_{1-6} アルキル、

- 1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロシクロアルキル、

- $C(=O)-R^7$ 、

- $NR^{8a}R^{8b}$ 、

- $S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

R^{1b} 及び R^{1c} は、

- 八口、
- -OH、
- -CN、
- 1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで任意に置換された C_{1-4} アルキル、

- C_{3-7} シクロアルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び

- $-NR^{10a}R^{10b}$

から独立に選択され、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{11} 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し;

R^{2a} 及び R^{2b} は、

- 八口、
- C_{1-4} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される八口、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、
- $-NR^{12a}R^{12b}$ 、及び
- -OH

から独立に選択され;

R^3 は、H、八口、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシであり;

R^{4a} は、H又は C_{1-4} アルキルであり;

R^{4b} は、

- 1個以上の独立に選択される R^{13} で任意に置換された C_{1-6} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される R^{14a} で任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル、
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール

から選択され;

R^{4c} は、H、 C_{3-7} シクロアルキル、又は1個以上の独立に選択される八口もしくは-CNで任意に置換された C_{1-6} アルキルであり;

各 R^5 は独立に:

- オキソ、
- 八口、
- -CN、
- -OH、
- $-NR^{15a}R^{15b}$ 、
- フェニル、

10

20

30

40

50

- C₃₋₇シクロアルキル、
- C₂₋₄アルキニル、
- -C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ又はフェニルで任意に置換されたC₁₋₄アルコキシ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各R⁶は独立に、

- ハロ、
- -O-R¹⁶、
- -NR^{17a}R^{17b}、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるハロで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル

から選択され;

R⁷は、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NR^{18a}R^{18b}、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の-OHで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり;

R^{8a}及びR^{8b}は独立に、H、-C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、又は1個以上の独立に選択されるハロ、-CN、もしくは-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R⁹は独立に、ハロ、-OH、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{10a}及びR^{10b}は独立に、H、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹¹は独立に、

- 1個以上の独立に選択される-CN又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、
- -C(=O)-C₁₋₆アルキル、及び
- -C(=O)-C₁₋₆アルコキシ

から選択され;

各R^{12a}及びR^{12b}は独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹³は独立に、

- ハロ、
- -CN、
- -NR^{19a}R^{19b}、
- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、
- C₃₋₇シクロアルキル、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルであって、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリアル

から選択され;

10

20

30

40

50

各 R^{14a} 及び R^{14b} は独立に、

- ハロ、
- オキソ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルキル、
- -OH、
- C_{1-4} アルコキシ、及び
- $-NR^{20a}R^{20b}$

から選択され;

各 R^{15a} 及び R^{15b} は独立に、H、 C_{1-4} アルキル、又は $-C(=O)-C_{1-4}$ アルコキシであり;

10

各 R^{16} は独立に、

- H、
- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、
- 1個以上の $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ で任意に置換された C_{1-4} アルキル、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4~6員単環式ヘテロシクロアルキル、及び
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4~6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各 R^{17a} 及び R^{17b} は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルキルであり;

20

R^{18a} 及び R^{18b} は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルキルであり;

各 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、及び R^{21b} は独立に、H又は C_{1-4} アルキルである)。

【0018】

特定の態様において、本発明の化合物は、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用のために提供される。

30

【0019】

更に、予想外に、本発明の化合物が、SIK、特に、SIK1、SIK2、及び/又はSIK3、より特定的には、SIK3に対する効力を示すことも示されており、このことは、免疫寛容誘発療法(すなわち、IL-10及びTGF- β などの抗炎症サイトカインのレベルの増加と合わせた、TNF及びIL-12などの炎症促進性サイトカインの減少)をもたらし得る。

【0020】

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物、及び医薬担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。特定の態様において、該医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせての使用に適したさらなる治療活性成分をさらに含み得る。より特定の態様において、該さらなる治療活性成分は、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の治療のための薬剤である。

40

【0021】

さらに、本明細書で開示される医薬組成物及び治療方法において有用な本発明の化合物は、調製時及び使用時に医薬として許容し得るものである。

【0022】

50

【 0 0 2 3 】

10

20

他の目的及び利点は、次の詳細な説明の考察から、当業者には明らかになるであろう。

本発明の化合物が代謝されて、生体活性のある代謝産物を生じ得ることが認識されるであろう。

【 0 0 2 7 】

(定義)

30

40

「a」及び「an」という冠詞は、本明細書において、当該冠詞の文法上の対象の、1つ又は1つを超える(すなわち、少なくとも1つ)を指すように使用され得る。例として、「類似物(an analogue)」は、1つの類似物又は1つを超える類似物を意味する。

50

H₂-CH₃)、tert-ブチル(-C(CH₃)₃)、sec-ブチル(-CH(CH₃)-CH₂CH₃)、イソブチル(-CH₂-CH(CH₃)₂)、n-ペンチル(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)、n-ヘキシル(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)、及び1,2-ジメチルブチル(-CHCH₃)-C(CH₃)H₂-CH₂-CH₃)である。特定のアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する。

【0031】

「アルケニル」は、明示された数の炭素原子を有する一価オレフィン系(不飽和)炭化水素基を指す。特定のアルケニルは、2～8個の炭素原子、及びより特定のには2～6個の炭素原子を有し、それは直鎖でも分岐していてもよく、且つ少なくとも1個、特に1～2個のオレフィン系不飽和部位を有する。特定のアルケニル基は、エテニル(-CH=CH₂)、n-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル(-C(CH₃)=CH₂)等を包含する。

10

【0032】

「アルキレン」は、直鎖又は分岐していてもよい、明示された数の炭素原子を、特定のには1～6個の炭素原子を、より特定のには1～4個の炭素原子を有する、二価アルケンラジカル基を指す。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、又は-CH(CH₃)-等のような基によって実例が示される。

【0033】

「アルキニレン」は、直鎖又は分岐していてもよい、明示された数の炭素原子及び明示された数の三重結合を有し、特に、2～6個の炭素原子を、より特定のには2～4個の炭素原子を有する、二価アルキンラジカル基を指す。この用語は、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、及び-C(CH₃)H-C≡CH-のような基によって実例が示される。

20

【0034】

「アルコキシ」は、アルキル基が明示された数の炭素原子を有する基O-アルキルを指す。特に、当該用語は、基-O-C₁₋₆アルキルを指す。特定のアルコキシ基は、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、tert-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち1～6個の炭素原子を有するものである。さらに特定のアルコキシ基は、1～4個の炭素原子を有する。

【0035】

「アミノ」はラジカル-NH₂を指す。

【0036】

「アリール」は、元の芳香環系の単一の炭素原子からの1個の水素原子の除去により誘導される一価芳香族炭化水素基を指す。具体的には、アリールは、明示された数の環原子を有する、単環式又は縮合多環式の芳香環構造を指す。特に、当該用語は、6～10個の環員を含む基を包含する。特定のアリール基としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

30

【0037】

「シクロアルキル」は、明示された数の環原子を有する、単環式、縮合多環式、架橋多環式、又はスピロ環式の非芳香族ヒドロカルビル環構造を指す。シクロアルキルは、3～12個の炭素原子特に、3～10個、より特定のには3～7個の炭素原子を有し得る。そのようなシクロアルキル基としては、一例として、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、及びシクロヘプチルのような単環構造が挙げられる。

40

【0038】

「シアノ」はラジカル-CNを指す。

【0039】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、及びヨード(I)を指す。特定のハロ基は、フルオロかクロロのいずれかである。

【0040】

本明細書で使用される、「多環式」という用語は、いくつかの閉じた原子の環を特徴とする化学基を指す。特に、これは、2個、3個、又は4個の原子の環、より特定のには、2個又は3個の原子の環、最も特定のには、2個の原子の環を特徴とする基を指す。

【0041】

50

化合物又は化合物上に存在する基を説明するために使用される場合の「ヘテロ」は、当該化合物又は基中の1個以上の炭素原子が窒素、酸素、又は硫黄ヘテロ原子により置き換えられていることを意味する。ヘテロは、1～4個、特に、1～3個のヘテロ原子、より典型的には1又は2個のヘテロ原子、例えば単一のヘテロ原子を有するアルキル、例えばヘテロアルキル、シクロアルキル、例えばヘテロシクロアルキル、アリアル、例えばヘテロアリアルなどのような、上述のヒドロカルビル基のいずれにも適用され得る。

【0042】

「ヘテロアリアル」は、O、N及びSから独立に選択される1個以上のヘテロ原子及び明示された数の環原子を含む、単環式又は縮合多環式の芳香環構造を意味する。特に、該芳香環構造は、5～9個の環員を有し得る。ヘテロアリアル基は、例えば、5員もしくは6員の単環式環であり得るか、又は縮合した5員環及び6員環からもしくは2個の縮合した6員環から、又はさらなる例として2個の縮合した5員環から形成された縮合二環式構造であり得る。各環は、典型的には窒素、硫黄、及び酸素から選択される4個までのヘテロ原子を含有し得る。典型的には、該ヘテロアリアル環は、4個までのヘテロ原子を、より典型的には3個までのヘテロ原子を、より通常には2個まで、例えば単一のヘテロ原子を含有するであろう。特に、ヘテロアリアル環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリアル環中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合におけるように塩基性であり得、又はインドールもしくはピロール窒素の場合におけるように本質的に非塩基性であり得る。一般的に、ヘテロアリアル基中に存在する塩基性窒素原子の数は、環のあらゆるアミノ基置換基を含めて、5個未満であろう。

【0043】

5員の単環式ヘテロアリアル基の例としては、これらに限定されないが、ピロリル、フラニル、チオフエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル基が挙げられる。

【0044】

6員の単環式ヘテロアリアル基の例として、これらに限定されないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びトリアジニルが挙げられる。

【0045】

別の5員環に縮合した5員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、これらに限定されないが、イミダゾチアゾリル及びイミダゾイミダゾリルが挙げられる。

【0046】

5員環に縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、これらに限定されないが、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、プリニル(例えば、アデニン、グアニン)、インダゾリル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、及びピラゾロピリジニル基が挙げられる。

【0047】

2個の縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリアル基の具体例としては、これらに限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、及びプテリジニル基が挙げられる。具体的なヘテロアリアル基は、チオフエニル、ピロリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、インドリル、ピリジニル、キノリニル、イミダゾリル、オキサゾリル及びピラジニルから誘導されるものである。

【0048】

代表的なヘテロアリアル基の例としては、以下のものが挙げられる：

10

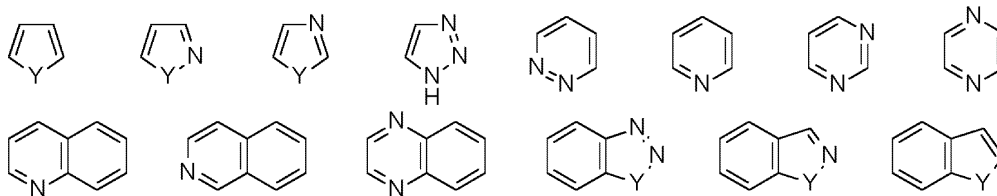
20

30

40

50

【化 2】



(式中、各Yは、 $>C=O$ 、NH、O、及びSから選択される)。

【0049】

10

「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、及びSから独立に選択される1個以上のヘテロ原子及び明示された数の環原子を含む、単環式、縮合多環式、スピロ環式、又は架橋多環式の非芳香族完全飽和環構造を意味する。ヘテロシクロアルキル環構造は、4～12個の環員、特に、4～10個の環員、及びより特定的には4～7個の環員を有し得る。各環は、典型的には窒素、硫黄、及び酸素から選択される、4個までのヘテロ原子を含み得る。典型的には、ヘテロシクロアルキル環は、4個までのヘテロ原子、より典型的には3個までのヘテロ原子、より普通には2個まで、例えば単一のヘテロ原子を含むであろう。ヘテロ環式環の例としては、これらに限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル及び3-ピロリジニル)、テトラヒドロフラニル(例えば、1-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロフラニル及び3-テトラヒドロフラニル)、テトラヒドロチオフェニル(例えば、1-テトラヒドロチオフェニル、2-テトラヒドロチオフェニル及び3-テトラヒドロチオフェニル)、ピペリジニル(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル及び4-ピペリジニル)、テトラヒドロピラニル(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例えば、4-テトラヒドロチオピラニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルが挙げられる。

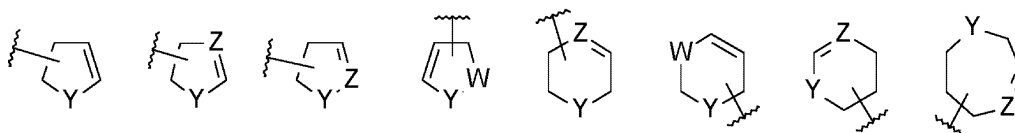
20

【0050】

本明細書において使用される場合、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、少なくとも1個の二重結合を含む「ヘテロシクロアルキル」を意味する。ヘテロシクロアルケニル基の具体例は、以下の実例中に示されている：

30

【化 3】



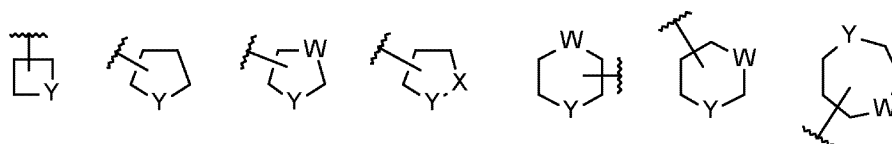
(式中、各Wは、 CH_2 、NH、O及びSから選択され；各Yは、NH、O、 $C(=O)$ 、 SO_2 、及びSから選択され；かつ各Zは、N又はCHから選択される)。

【0051】

単環式環の具体例は、以下の実例中に示されている：

40

【化 4】



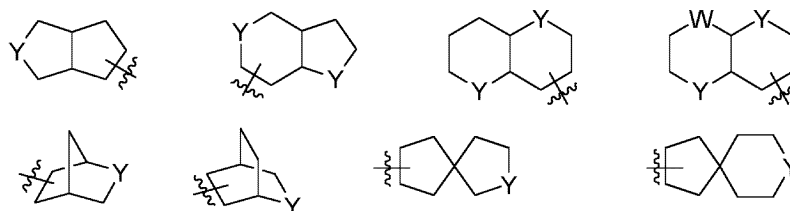
(式中、各W及びYは独立に、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択される)。

【0052】

縮合二環式環の具体例は、以下の実例中に示されている：

50

【化 5】



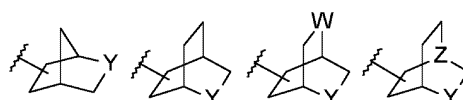
(式中、各W及びYは独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択される)。

【0053】

10

架橋二環式環の具体例は、以下の実例中に示されている：

【化 6】



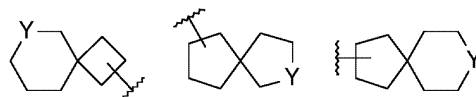
(式中、各W及びYは独立に、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択される)。

【0054】

20

スピロ環式環の具体例は、以下の実例中に示されている：

【化 7】



(式中、各Yは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択される)。

【0055】

「ヒドロキシル」は、ラジカル-OHを指す。

【0056】

「オキシ」は、ラジカル=Oを指す。

30

【0057】

「置換された」は、1個以上の水素原子が、それぞれ独立に、同じ又は異なる置換基(複数可)により置換されている基を指す。

【0058】

「スルホ」又は「スルホン酸」は、 $-\text{SO}_3\text{H}$ のようなラジカルを指す。

【0059】

「チオール」は、基-SHを指す。

【0060】

本明細書において使用されるとき、「1個以上により置換された」という用語は、1~4個の置換基を指す。特に、この用語は、1~3個の置換基を指す。より特定的には、この用語は、1又は2個の置換基を指す。最も特定的には、この用語は、1個の置換基を指す。

40

【0061】

有機合成の分野の当業者は、安定で、化学的に実現可能なヘテロ環式環中のヘテロ原子の最大数が、芳香族であるか非芳香族であるかに関わらず、環のサイズ、不飽和度及びヘテロ原子の原子価によって決定されることを認識しているであろう。一般に、ヘテロ環式環は、該芳香族ヘテロ環が化学的に実現可能で且つ安定である限り、1~4個のヘテロ原子を有し得る。

【0062】

「医薬として許容し得る」とは、動物、より具体的にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局又は米国以外の国の対応する規制当局により承認されている

50

又は承認され得ること、或いは米国薬局方又は他の一般に認められた薬局方に収載されていることを意味する。

【0063】

「医薬として許容し得る塩」は、医薬として許容し得て且つ親化合物の所望の薬理活性を有する本発明の化合物の塩を指す。具体的には、そのような塩は非毒性であり、無機又は有機の酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩は：(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸と形成された；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸と形成された、酸付加塩；或いは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置換されているか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等のような有機塩基と配位するときに形成される塩を包含する。塩は、さらに一例としてのみであるが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等；及び化合物が塩基性官能性を含有する場合には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等のような無毒な有機酸又は無機酸の塩を含む。「医薬として許容し得るカチオン」という用語は、酸性官能基の許容し得るカチオン性対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオン等により例示される。

【0064】

「医薬として許容し得るビヒクル」は、それとともに本発明の化合物が投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す。

【0065】

「プロドラッグ」は、開裂可能な基を有し、且つ加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボで医薬として活性がある本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体を含む化合物を指す。そのような例としては、これらに限定されないが、コリンエステル誘導体等、N-アルキルモルホリンエステル等が挙げられる。

【0066】

「溶媒和物」は、溶媒と、通常は加溶媒分解反応によって会合している化合物の形態を指す。この物理的会合には、水素結合が含まれる。慣用の溶媒としては、水、EtOH、酢酸等が挙げられる。本発明の化合物は、例えば、結晶形態で調製され得且つ溶媒和又は水和され得る。好適な溶媒和物は、水和物のような医薬として許容し得る溶媒和物を含み、且つさらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的溶媒和物の両者を含む。ある例において、溶媒和物は、例えば、1個以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合、単離できるであろう。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能溶媒和物との両者を包含する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート及びメタノラートを包含する。

【0067】

「対象」は、ヒトを含む。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【0068】

「有効量」は、疾患を治療するために対象に投与されたとき、そのような疾患のための治療をもたらすのに十分である、本発明の化合物の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療されるべき対象の年齢、体重等によって多様となり得

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 6 9 】

「予防する」又は「予防」は、疾患又は障害を得てしまう又は発症するリスクの低下(すなわち、疾患を引き起こす原因物質に暴露され得るか、又は疾患に罹る素因を有し得る対象において、疾患の発症前に疾患の臨床症状の少なくとも1つを発症させないこと)を指す。

【 0 0 7 0 】

「予防(prophylaxis)」という用語は、「予防(prevention)」に関連し、且つその目的が、疾患を治療し又は治癒させることというよりは、疾患を予防することである対策又は処置を指す。予防対策の非限定的な例としては、ワクチンの投与；例えば、動けないことが原因で血栓症のリスクがある入院患者への低分子量ヘパリンの投与；及びマラリアが風土病であるか、又はマラリアに罹るリスクが高い地理的領域への訪問に先立つ、クロロキンのような抗マラリア剤の投与が挙げられる。

10

【 0 0 7 1 】

任意の疾患もしくは障害の「治療すること」又は「治療」は、一実施態様において、疾患又は障害を改善させること(すなわち、疾患を止めること、又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの徴候、範囲、もしくは重症度を低下させること)を指す。別の実施態様において、「治療すること」又は「治療」は、対象によって認識され得ない少なくとも1つの身体的パラメーターを改善させることを指す。また別の実施態様において、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害を、身体的に調節する(例えば、認識可能な症状の安定化)かもしくは生理的に調節すること(例えば、身体的パラメーターの安定化)、又はその両者を指す。さらなる実施態様において、「治療すること」又は「治療」は、疾患の進行を遅らせることに関する。

20

【 0 0 7 2 】

本明細書において使用される場合、「炎症性疾患」という用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息、鼻炎)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)、内毒素により推進される病態(例えば、バイパス手術後の合併症又は、例えば、慢性心不全の一因となる慢性内毒素状態)、及び関節の疾患のような軟骨が関与する関連疾患を含む病態の群を指す。特に、当該用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患を指す。より特定のには、当該用語は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患を指す。

30

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される場合、「自己炎症性疾患」という用語は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性地中海熱(FMF)、及び腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、ベーチェット、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)、又はスチル病を含む疾患の群を指す。

【 0 0 7 4 】

本明細書において使用される場合、「自己免疫疾患」という用語は、COPD、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃性喘息、小児喘息)、特定のには慢性又は難治性喘息(例えば、遅発性喘息及び気道過剰反応性)のような病態を含む閉塞性の気道疾患、気管支喘息を含む気管支炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝疾患(例えば、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、及び原発性胆汁性肝硬変)、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれと関連する合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、及び筋萎縮性側索硬化症を含む疾患の群を指す。特に、当該用語は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

40

50

【 0 0 7 5 】

本明細書において使用される場合、「増殖性疾患」という用語は、がん(例えば、子宮平滑筋肉腫もしくは前立腺がん)、骨髄増殖性障害(例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症及び骨髄線維症)、白血病(例えば、急性骨髄性白血病、急性及び慢性リンパ芽球性白血病)、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症のような病態を指す。特に、当該用語は、がん、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【 0 0 7 6 】

本明細書において使用される場合、「がん」という用語は、皮膚における、又は身体器官、例えば、限定されるものではないが、乳房、前立腺、肺、腎臓、膵臓、胃もしくは腸における、細胞の悪性又は良性増殖を指す。がんは、隣接組織に浸潤し、且つ遠隔器官、例えば、骨、肝臓、肺、又は脳に広がる(転移する)傾向にある。本明細書において使用されるとき、がんという用語は、転移性腫瘍細胞型(例えば、限定されるものではないが、黒色腫、リンパ腫、白血病、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び肥満細胞腫)と組織癌腫型(例えば、限定されるものではないが、結腸直腸がん、前立腺がん、小細胞肺癌及び非小細胞性肺癌、乳がん、膵臓がん、膀胱がん、腎臓がん、胃がん、膠芽腫、原発性肝がん、卵巣がん、並びに子宮平滑筋肉腫)の双方を包含する。特に、「がん」という用語は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、非定型奇形腫様/横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん(骨肉腫及び悪性線維性組織球腫)、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳脊髄腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼がん、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃(gastric)(胃(stomach))がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、消化管間質細胞腫瘍、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞(肝臓)がん、下咽頭がん、眼内メラノーマ、膵島細胞腫瘍(膵内分泌部)、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭がん、白血病、有毛細胞白血病、肝臓がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔がん、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、鼻咽頭がん、神経芽腫、口腔がん、中咽頭がん、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞性腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵がん、乳頭腫症、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、中分化型の松果体実質腫瘍、松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞(腎臓)がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、セザリ-症候群、皮膚がん、小細胞肺癌、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、胃(stomach)(胃(gastric))がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、並びにウィルムス腫瘍を指す。

【 0 0 7 7 】

本明細書において使用される場合、「白血病」という用語は、血液及び造血器官の腫瘍性疾患を指す。そのような疾患は、宿主を極めて感染及び出血しやすい状態にする骨髄及び免疫系の機能障害を引き起こし得る。特に、白血病という用語は、急性骨髄性白血病(AML)、並びに急性リンパ芽球性白血病(ALL)及び慢性リンパ芽球性白血病(CLL)を指す。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、「線維性疾患」という用語は、細胞外マトリックスの過剰な産生、沈着、及び収縮による過度の癒痕化を特徴とし、細胞及び/もしくはフィブロネクチン及び/もしくはコラーゲンの異常な蓄積並びに/又は線維芽細胞動員の増加と関連し、限定されないが、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格、及び消化管などの個々の器官又は組織の線維症を含む疾患である疾患を指す。特に、線維性疾患という用語は、特発性肺線維症(IPF);嚢胞性線維症、医原性薬物誘導性

10

20

30

40

50

線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキー・ブドゥラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患);放射線誘導性線維症;慢性閉塞性肺疾患;強皮症;ブレオマイシン誘導性肺線維症;慢性喘息;珪肺症;アスベスト誘導性肺線維症;急性呼吸窮迫症候群(ARDS);腎線維症;尿細管間質線維症;糸球体腎炎;糖尿病性腎症、巣状分節状糸球体硬化症;IgA腎症;高血圧;アルポート症候群;腸線維症;肝線維症;肝硬変;アルコール誘導性肝線維症;毒物/薬物誘導性肝線維症;ヘモクロマトーシス;非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);胆管損傷;原発性胆汁性肝硬変;感染症誘導性肝線維症;ウイルス誘導性肝線維症;及び自己免疫性肝炎;角膜瘢痕化;肥厚性瘢痕化;デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症;皮膚強皮症;全身性硬化症、脊髄損傷/線維症;骨髄線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)関連筋骨格線維症、血管再狭窄;アテローム性動脈硬化症;動脈硬化症;ウェゲナー肉芽腫症;ペロニー病、又は慢性リンパ球性を指す。より特定的には、「線維性疾患」という用語は、特発性肺線維症(IPF)、デュピュイトラン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、全身性硬化症、腎線維症、及び皮膚線維症を指す。

10

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「移植拒絶反応」という用語は、細胞、組織もしくは固形臓器の、例えば、脾臓ランゲルハンス島、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、脾臓、気管もしくは食道の、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶反応、又は移植片対宿主疾患を指す。

20

【 0 0 8 0 】

本明細書において使用される場合、「軟骨代謝回転の障害を伴う疾患」という用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性もしくは感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、ティーツェ症候群もしくは肋軟骨炎、線維筋痛、骨軟骨炎、神経性もしくは神経障害性関節炎、関節症、地方病性変形性骨関節炎のような関節炎の風土性形態、ムセレニ疾患及びハンディゴドゥ疾患;線維筋痛によってもたらされる変性、全身性エリテマトーデス、強皮症、並びに強直性脊椎炎のような病態を含む。

【 0 0 8 1 】

本明細書において使用される場合、「先天性軟骨奇形」という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び疑似軟骨異形成症のような病態、特に、限定されるものではないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全、及び関連する障害を含む。

30

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用される場合、「骨代謝回転の障害を伴う疾患」という用語は、骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、グルココルチコステロイド誘導性骨粗鬆症、及び若年性骨粗鬆症を含む)、腫瘍性骨髄障害によって引き起こされる骨粗鬆症、骨減少症、ホルモン欠乏症(ビタミンD欠乏症、男性及び女性の性腺機能低下症)、ホルモン過剰症(高プロラクチン血症、グルココルチコイド過剰、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症)、パジェット病、変形性関節炎、腎性骨疾患、骨形成不全症、低ホスファターゼ症のような病態を含む。

40

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される場合、「IL-6の過剰分泌に関連する疾患」という用語は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カボジ肉腫、及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎のような病態を含む。

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用される場合、「TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患」という用語は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、及び/又はクローン病のような病態を含む。

50

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される場合、「呼吸器疾患」という用語は、鼻、のど、喉頭、耳管、気管、気管支、肺、関連する筋肉(例えば、横隔膜及び肋間筋)、並びに神経などの、呼吸に関与する器官に影響を及ぼす疾患を指す。特に、呼吸器疾患の例としては、喘息、成人呼吸促迫症候群及びアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間性喘息、アレルギー誘発性喘息、アスピリン喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過換気症、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症及び/又は気道炎症、嚢胞性線維症、並びに低酸素症が挙げられる。

10

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される場合、「内分泌及び/又は代謝性疾患」という用語は、体内のあるホルモンの過大又は過少産生を伴う病態の群を指し、一方で、代謝障害は、体内のある栄養素及びビタミンを処理する能力に影響を及ぼす。特に、内分泌障害としては、甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成、副甲状腺疾患、糖尿病、副腎疾患(クッシング症候群及びアジソン病を含む)、並びに卵巣機能障害(多嚢胞性卵巣症候群を含む)が挙げられる。代謝障害の例の一部としては、嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症(PKU)、糖尿病、高脂血症、痛風、及びくる病が挙げられる。代謝障害の特定の例は、肥満症及び/又はII型糖尿病である。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用される場合、「心血管系疾患」という用語は、心臓もしくは血管又は双方に影響を及ぼす疾患を指す。特に、心血管系疾患は、不整脈(心房性もしくは心室性又は双方);アテローム性動脈硬化症及びその続発症;狭心症;心律動障害;心筋虚血;心筋梗塞;心臓もしくは血管瘤;血管炎(例えば、巨細胞動脈炎(GCA)、網膜血管炎、リウマチ性血管炎)、卒中;手足、器官、又は組織の末梢閉塞性動脈症;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素、外科的、もしくは外傷性ショック;高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧;血管収縮(片頭痛に関連するものを含む);血管異常、炎症、又は単一の器官又は組織に限定される機能不全を含む。より特定のには、心血管系疾患は、アテローム性動脈硬化症又は巨細胞動脈炎を指す。

20

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用される場合、「皮膚疾患」という用語は、皮膚障害を指す。特に、皮膚障害には、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、白斑、そう痒、強皮症、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、又は蕁麻疹などの皮膚の増殖性又は炎症性の障害が含まれる。より特定のには、皮膚障害という用語は、白斑を指す。

30

【 0 0 8 9 】

本明細書で使用される場合、「異常血管新生関連疾患」という用語は、血管新生を媒介するプロセスの調節不全によって引き起こされる疾患を指す。特に、異常血管新生関連疾患は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。

40

【 0 0 9 0 】

「本発明の化合物(複数可)」及び等価な表現は、本明細書に記載される式(複数可)の化合物を包含することを意味し、文脈上許容される場合、この表現は、医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物、例えば、水和物、並びに医薬として許容し得る塩の溶媒和物を包含する。同様に、中間体への言及は、それら自体が特許請求されているかどうかに関わらず、文脈上許容される場合、それらの塩及び溶媒和物を包含することを意味する。

【 0 0 9 1 】

本明細書において、例えば、限定されるものではないが、C₁₋₈アルキルなどの範囲が言及される場合、範囲の引用は、当該範囲の各々の成員の表示とみなされるべきである。

【 0 0 9 2 】

50

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸と酸誘導体形態の両方で活性を有するが、しかし酸感受性形態は、多くの場合、哺乳動物での溶解性、組織適合性、又は遅延放出という利点を提供する(Bundgaardの文献(1985))。プロドラッグは、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応により調製されるエステル、又は親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製されるアミド、又は酸無水物、又は混合無水物のような、その分野の熟練者に周知の酸誘導体を包含する。本発明の化合物についている酸性基から誘導される単純脂肪族又は芳香族エステル、アミド及び無水物は、特に有用なプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。特定のそのようなプロドラッグは、本発明の化合物のC₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール、及び(C₆₋₁₀アリール)-(C₁₋₄アルキル)エステルである。

10

【0093】

本開示は、(i)所与の原子番号の全ての原子が、自然界で優勢である質量数(又は複数の質量数の混合)を有する形態(本明細書において「天然同位体形態」と称される)であれ、(ii)1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが自然界で優勢である原子の質量数とは異なる質量数を有する原子で置き換えられている形態(本明細書において「非天然バリエーション同位体形態」と称される)であれ、本明細書において提供される本発明の化合物の全ての同位体形態を含む。ある原子が、複数の質量数の混合物として天然に存在し得ることは理解される。また、「非天然バリエーション同位体形態」という用語は、自然界でより一般的ではない質量数を有する所与の原子番号の原子(本明細書では、「一般的でない同位体」と称される)の比率が、天然に存在するものと比較して、例えば、該原子番号の原子の数で>20%、>50%、>75%、>90%、>95%、又は>99%のレベルまで増加している実施態様を含む(後者の実施態様は、「同位体濃縮されたバリエーション形態」と称される)。また、「非天然バリエーション同位体形態」という用語は、一般的でない同位体の比率が、天然に存在するものと比較して減少している実施態様も含む。同位体形態は、放射活性形態(すなわち、これは放射性同位元素を組み入れている)及び非放射活性形態を含み得る。放射活性形態は、通常、同位体濃縮されたバリエーション形態である。

20

【0094】

従って、化合物の非天然バリエーション同位体形態は、1つ以上の原子において、1個以上の重水素(²H又はD)、炭素-11(¹¹C)、炭素-13(¹³C)、炭素-14(¹⁴C)、窒素-13(¹³N)、窒素-15(¹⁵N)、酸素-15(¹⁵O)、酸素-17(¹⁷O)、酸素-18(¹⁸O)、リン-32(³²P)、硫黄-35(³⁵S)、塩素-36(³⁶Cl)、塩素-37(³⁷Cl)、フッ素-18(¹⁸F)、ヨウ素-123(¹²³I)、ヨウ素-125(¹²⁵I)などの人工同位体又は一般的でない同位体を含有してもよく、又は1つ以上の原子において、自然界で優勢である比率と比較して増加した比率の該同位体を含有してもよい。

30

【0095】

放射性同位元素を含む非天然のバリエーション同位体形態は、例えば、薬物及び/又は基質の組織分布研究に使用され得る。放射性同位元素トリチウム、すなわち、³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴C、は、それらの取込みが容易であり且つ検出手段が整っていることを考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素、すなわち、²H又はDを組み入れた非天然のバリエーション同位体形態は、より高い代謝的安定性、例えば、増加したインビボ半減期又は減少した必要用量から生ずるある治療的利点をもたらし得、従って、ある状況では好ましいこともある。さらに、¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、及び¹³Nなどの陽電子放出同位体を組み入れた非天然バリエーション同位体形態を調製してもよく、これは、基質受容体占有率を調査するための陽電子放出断層撮影(PET)試験において有用であろう。

40

【0096】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、又はそれらの原子の空間内での配置が異なる化合物が「異性体」と称されることも理解されるべきである。それらの原子の空間内での配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

【0097】

50

互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、且つ互いの重ね合わせることのできない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それが4個の異なる基に結合されている場合、1組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、且つカーン及びプレログのR-及びS-順位則によって記述されるか、又は分子が偏光面を回転する様式によって且つ右旋性もしくは左旋性(すなわち、それぞれ(+)又は(-)-異性体)として名付けられて特徴付けられ得る。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとしても、又はそれらの混合物としても存在し得る。同じ比率のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0098】

10

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換的形態であり、且つ水素原子及び電子の転位の点で異なる化合物を指す。したがって、2つの構造は、電子及び原子(通常はH)の移動を介して平衡となり得る。例えば、エノールとケトン、それらが酸か塩基のいずれかによる処理により速やかに相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の他の例は、フェニルニトロメタンのアシ形態及びニトロ形態であり、これらは酸又は塩基による処理により同様に形成される。

【0099】

互変異性形態は、対象となる化合物の最適な化学反応性及び生体活性の実現に関連し得る。

【0100】

20

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有し得；したがって、そのような化合物は、個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体として、又はそれらの混合物として製造され得る。

【0101】

別途示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、個々のエナンチオマーと、ラセミ体かそうでないかにかかわらず、それらの混合物の両者を含むことが意図されている。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知である。

【0102】

本発明の化合物が代謝されて、生物活性のある代謝産物を生じ得ることが認識されるであろう。

30

【0103】

(本発明)

本発明は、新規化合物の特定、及びその炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用に基づくものである。特に、本発明の化合物は、SIK阻害剤、より特定的には、SIK1、SIK2及び/又はSIK3阻害剤であり得る。

【0104】

40

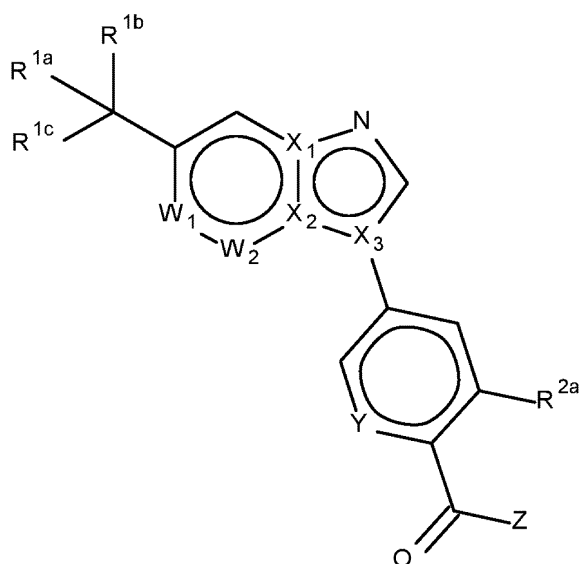
本発明はまた、これら化合物の製造のための方法、これら化合物を含む医薬組成物、並びに本発明の化合物を投与することによる炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療のための方法を提供する。

【0105】

従って、本発明の第1の態様において、式Iを有する本発明の化合物が提供される：

50

【化 8】



I

(式中、

W_1 は、N又は CR^3 であり、かつ W_2 は、N又はCHであり、但し、 W_1 及び W_2 の双方が、Nとなることはない；

X_1 、 X_2 、及び X_3 のうちの1つは、Nであり、かつ残りの2つは、Cであり；

Yは、N又は CR^{2b} であり；

Zは、

- $NR^{4a}R^{4b}$ 、

- NR^{4c} -(式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に1個の二重結合を含む縮合5～6員ヘテロシクロアルケニルを形成する)、又は

- N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択される R^5 基で任意に置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R^{1a} は、

- H、

- ハロ、

- -OH、

- CN、

- 1個以上の独立に選択される R^6 で任意に置換された C_{1-6} アルキル、

- 1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロシクロアルキル、

- $C(=O)-R^7$ 、

- $NR^{8a}R^{8b}$ 、

- $S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリアル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され；

R^{1b} 及び R^{1c} は、

- 八口、
- -OH、
- -CN、
- 1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで任意に置換された C_{1-4} アルキル、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び
- $-NR^{10a}R^{10b}$

10

から独立に選択され、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{11} 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{2a} 及び R^{2b} は、

- 八口、
- C_{1-4} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される八口、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、
- $-NR^{12a}R^{12b}$ 、及び
- -OH

20

から独立に選択され、

R^3 は、H、八口、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシであり、

R^{4a} は、H又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{4b} は、

- 1個以上の独立に選択される R^{13} で任意に置換された C_{1-6} アルキル、
- 1個以上の独立に選択される R^{14a} で任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル、
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール

30

から選択され、

R^{4c} は、H、 C_{3-7} シクロアルキル、又は1個以上の独立に選択される八口もしくは-CNで任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、

40

各 R^5 は独立に、

- オキソ、
- 八口、
- -CN、
- -OH、
- $-NR^{15a}R^{15b}$ 、
- フェニル、
- C_{3-7} シクロアルキル、
- C_{2-4} アルキニル、
- $-C(=O)-C_{1-4}$ アルコキシ、

50

- 1個以上の独立に選択されるハロ又はフェニルで任意に置換されたC₁₋₄アルコキシ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各R⁶は独立に、

- ハロ、
- -O-R¹⁶、
- -NR^{17a}R^{17b}、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるハロで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル

から選択され;

R⁷は、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NR^{18a}R^{18b}、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の-OHで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり;

R^{8a}及びR^{8b}は独立に、H、-C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、又は1個以上の独立に選択されるハロ、-CN、もしくは-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R⁹は独立に、ハロ、-OH、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{10a}及びR^{10b}は独立に、H、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹¹は独立に、

- 1個以上の独立に選択される-CN又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、
- -C(=O)-C₁₋₆アルキル、及び
- -C(=O)-C₁₋₆アルコキシ

から選択され;

各R^{12a}及びR^{12b}は独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R¹³は独立に、

- ハロ、
- -CN、
- -NR^{19a}R^{19b}、
- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、
- C₃₋₇シクロアルキル、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルであって、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリアル

から選択され;

各R^{14a}及びR^{14b}は独立に、

- ハロ、
- オキソ、

10

20

30

40

50

- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、
- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、及び
- -NR^{20a}R^{20b}

から選択され;

各R^{15a}及びR^{15b}は独立に、H、C₁₋₄アルキル、又は-C(=O)-C₁₋₄アルコキシであり;

各R¹⁶は独立に、

- H、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、
- 1個以上の-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}で任意に置換されたC₁₋₄アルキル、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル、及び
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され;

各R^{17a}及びR^{17b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

R^{18a}及びR^{18b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{19a}、R^{19b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{21a}、及びR^{21b}は独立に、H又はC₁₋₄アルキルである)。

【0106】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₂が、Nである、式Iによるものである。

【0107】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₂が、CHである、式Iによるものである。

【0108】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₁が、Nである、式Iによるものである。

【0109】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₁が、CR³であり、かつR³が、Hである、式Iによるものである。

【0110】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₁が、CR³であり、かつR³が、ハロである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R³は、F、Cl、又はBrである。より特定の実施態様において、R³は、Fである。

【0111】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₁が、CR³であり、かつR³が、C₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R³は、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R³は、-O-CH₃又は-O-CH₂CH₃である。最も特定的な実施態様において、R³は、-O-CH₃である。

【0112】

一実施態様において、本発明の化合物は、W₁が、CR³であり、かつR³が、1個以上の独立に選択される-OH又はC₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R³は、1個以上の独立に選択される-OH又はC₁₋₄アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₂CH₃又は-O-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において、R³は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH又はC₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらに別の特定の実施態様において、R³は、1個以上の独立に選択される-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換されたC₁₋₄アルコキシである。より特定の実施態様において、R³は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH又はC₁₋₄アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。

10

20

30

40

50

3)₂である。別のより特定の実施態様において、R³は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらなるより特定の実施態様において、R³は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH又はC₁₋₄アルコキシで置換された-O-CH₂CH₃である。最も特定のな実施態様において、R³は、-O-CH₂CH₂-OHである。

【0113】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{2a}が、ハロ又は-OHである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{2a}は、F、Cl、又は-OHである。より特定の実施態様において、R^{2a}は、Fである。

【0114】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{2a}が、C₁₋₄アルキルである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{2a}は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R^{2a}は、-CH₃である。

【0115】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{2a}が、C₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{2a}は、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R^{2a}は、-O-CH₃又は-O-CH₂CH₃である。最も特定のな実施態様において、R^{2a}は、-O-CH₃である。

【0116】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{2a}が、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{2a}は、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において、R^{2a}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらに別の特定の実施態様において、R^{2a}は、1個以上の独立に選択されるF、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換されたC₁₋₄アルコキシである。より特定の実施態様において、R^{2a}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、R^{2a}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらなるより特定の実施態様において、R^{2a}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロで置換された-O-CH₃である。別のさらなるより特定の実施態様において、R^{2a}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換された-O-CH₂CH₃である。最も特定のな実施態様において、R^{2a}は、-O-CHF₂、-O-CH₂CH₂-OH、又は-O-CH₂CH₂-O-CH₃である。

【0117】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{2a}が、-NR^{12a}R^{6b}であり、かつR^{12a}及びR^{12b}が独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}は、双方とも1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、R^{2a}は、-NH-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、又は-NH-CH₂CH₂-OHである。

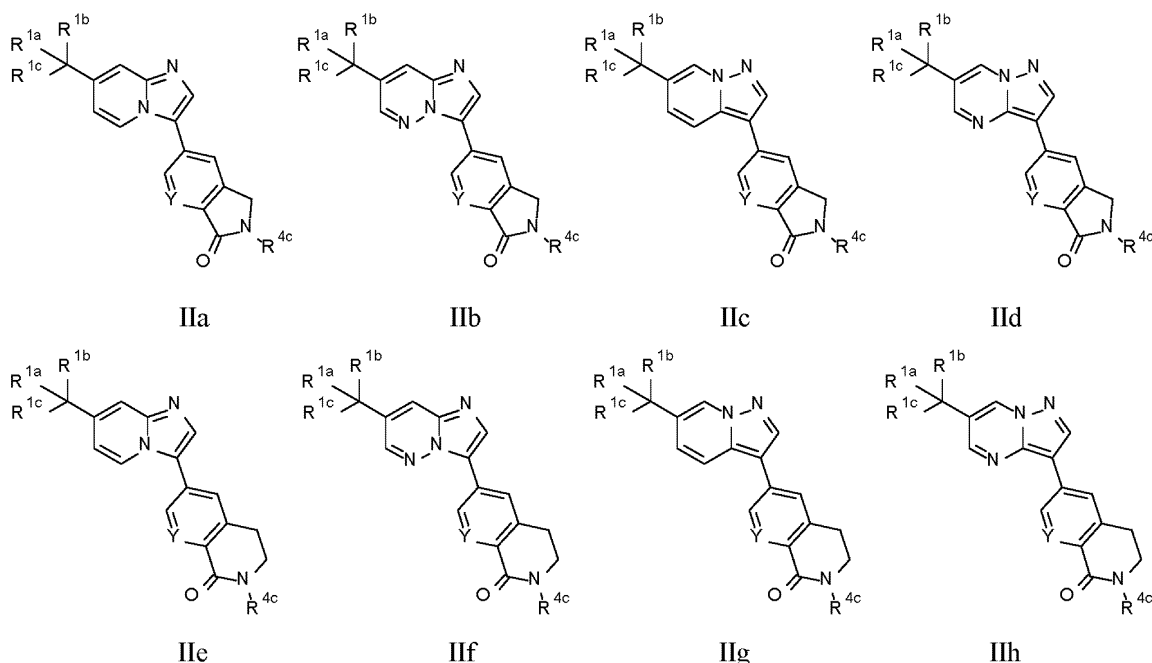
【0118】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4c}-$ (式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に1個の二重結合を含む縮合5～6員ヘテロシクロアルケニルを形成する)であり、かつ R^{4c} が、前述の通りである、式Iによるものである。特定の実施態様において、Zは、 $-NR^{4c}-$ (式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に、縮合した3-ピロリン又は1,2,3,6-テトラヒドロピリジン形成する)である。より特定の実施態様において、Zは、 $-NR^{4c}-$ (式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に、縮合した1,2,3,6-テトラヒドロピリジン形成する)である。

【0119】

一実施態様において、本発明の化合物は、式IIa、式IIb、式IIc、式IIe、式IIg、式IIh、又は式IIfによるものである。

【化9】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{4c} 、及びYは、上述の通りである)。

【0120】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{4c} が、Hである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。

【0121】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{4c} が、 C_{3-7} シクロアルキルである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4c} は、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルである。より特定の実施態様において、 R^{4c} は、シクロプロピルである。

【0122】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{4c} が、 C_{1-6} アルキルである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4c} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-C(CH_3)_3$ である。より特定の実施態様において、 R^{4c} は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0123】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{4c} が、1個以上の独立に選択されるハロ又は $-CN$ で置換された C_{1-6} アルキルである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4c} は、1個以上の独立に選択されるハロ又は $-CN$ でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-C(CH_3)_3$ である。別の特定の実施態様において、 R^{4c} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ又は $-CN$ で置換

されたC₁₋₆アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、R^{4c}は、1個以上の独立に選択されるF、Cl、又は-CNで置換されたC₁₋₆アルキルである。より特定の実施態様において、R^{4c}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ又は-CNでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-C(CH₃)₃である。別のより特定の実施態様において、R^{4c}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、又は-CNで置換されたC₁₋₆アルキルである。さらに別のより特定の実施態様において、R^{4c}は、1個以上の独立に選択されるF、Cl、又は-CNでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-C(CH₃)₃である。さらなるより特定の実施態様において、R^{4c}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、又は-CNでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-C(CH₃)₃である。別のさらなるより特定の実施態様において、R^{4c}は、1個以上のF又は-CNでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-C(CH₃)₃である。さらに別のさらなるより特定の実施態様において、R^{4c}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF又は-CNで置換されたC₁₋₆アルキルである。最も特定の態様において、R^{4c}は、1個、2個、又は3個のFで置換された-CH₂CH₃である。別の最も特定の態様において、R^{4c}は、-CH₂-CNである。さらなる最も特定の態様において、R^{4c}は、-CH₂CF₃である。

【0124】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含む単環式又はスピロ環式N結合型4~7員ヘテロシクロアルキルである、式Iによるものである。特定の態様において、Zは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の態様において、Zは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。

【0125】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換された単環式又はスピロ環式N結合型4~7員ヘテロシクロアルキルである、式Iによるものである。特定の態様において、Zは、1個、2個、又は3個の独立に選択されるR⁵基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の態様において、Zは、1個、2個、又は3個の独立に選択されるR⁵基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。

【0126】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型4~7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、かつR⁵が、オキソ、ハロ、-CN、-OH、フェニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₄アルキニル、又は-C(=O)-C₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の態様において、R⁵は、オキソ、F、Cl、-CN、-OH、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、-CH₃、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-CH₂CH₃、又は-C(=O)-O-CH(CH₃)₂である。より特定の態様において、R⁵は、オキソ、F、-CN、-OH、フェニル、シクロプロピル、又は-C(CH₃)₃である。

【0127】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型単環式又はスピロ環式4～7員ヘテロシクロアルキルであり、かつR⁵が、-NR^{15a}R^{15b}であり、かつ各R^{15a}及びR^{15b}が、前述の通りである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、C₁₋₄アルキル又は-C(=O)-C₁₋₄アルコキシである。さらに別の特定の実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}は、双方ともC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-CH₂CH₃、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、又は-C(=O)-O-C(CH₃)₃である。別のより特定の実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、R^{15a}及びR^{15b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-C(=O)-O-C(CH₃)₃である。

10

【0128】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、かつR⁵が、C₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R⁵は、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R⁵は、-O-CH₃である。

20

【0129】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである、かつR⁵が、1個以上のハロ又はフェニルで置換されたC₁₋₄アルコキシである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R⁵は、1個以上のハロ又はフェニルでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において、R⁵は、1個、2個、又は3個のハロ又はフェニルで置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらに別の特定の実施態様において、R⁵は、1個以上のF、Cl又はフェニルで置換されたC₁₋₄アルコキシである。より特定の実施態様において、R⁵は、1個以上のF、Cl、又はフェニルでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、R⁵は、1個、2個、又は3個のF、Cl、又はフェニルで置換されたC₁₋₄アルコキシである。さらに別のより特定の実施態様において、R⁵は、1個、2個、又は3個のハロ又はフェニルで置換された-O-CH₃である。最も特定のな実施態様において、R⁵は、1個、2個、又は3個のFで置換された-O-CH₃である。別の最も特定の実施態様において、R⁵は、1個のフェニルで置換された-O-CH₃である。

30

【0130】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、かつR⁵が、C₁₋₄アルキルである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R⁵は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R⁵は、-CH₃である。

40

【0131】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択されるR⁵基で置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、かつR⁵が、1個以上のハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換されたC₁₋₄アルキルである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R⁵は、1個以上のハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において

50

、 R^5 は、1個、2個、又は3個のハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^5 は、1個以上のF、Cl、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^5 は、1個、2個、又は3個のハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された-CH₃である。別のより特定の実施態様において、 R^5 は、1個、2個、又は3個のF、Cl、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換された C_{1-4} アルキルである。さらなるより特定の実施態様において、 R^5 は、1個、2個、又は3個のF、Cl、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、 R^5 は、1個、2個、又は3個のF又は-OHで置換された-CH₃である。

10

【0132】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択される R^5 基で置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^5 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルである、式Iによるものである。特定の実施態様において、 R^5 は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。

【0133】

20

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、Nである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。

【0134】

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、 CR^{2b} であり、かつ R^{2b} が、ハロ又は-OHである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{2b} は、F、Cl、又は-OHである。より特定の実施態様において、 R^{2b} は、Fである。

【0135】

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、 CR^{2b} であり、かつ R^{2b} が、 C_{1-4} アルキルである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{2b} は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{2b} は、-CH₃である。

30

【0136】

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、 CR^{2b} であり、かつ R^{2b} が、 C_{1-4} アルコキシである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{2b} は、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{2b} は、-O-CH₃又は-O-CH₂CH₃である。最も特定のな実施態様において、 R^{2b} は、-O-CH₃である。

【0137】

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、 CR^{2b} であり、かつ R^{2b} が、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルコキシである、式I～式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{2b} は、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において、 R^{2b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルコキシである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{2b} は、1個以上の独立に選択されるF、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換された C_{1-4} アルコキシである。より特定の実施態様において、 R^{2b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、 R^{2b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換

40

50

されたC₁₋₄アルコキシである。さらなるより特定の実施態様において、R^{2b}は、1個、2個、又は3個の独立に選択される八口で置換された-O-CH₃である。別のさらなるより特定の実施態様において、R^{2b}は、1個、2個、又は3個の独立に選択される八口、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで置換された-O-CH₂CH₃である。最も特定のな実施態様において、R^{2b}は、-O-CHF₂、-O-CH₂CH₂-OH、又は-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃である。

【0138】

一実施態様において、本発明の化合物は、Yが、CR^{2b}であり、R^{2b}が、-NR^{12a}R^{12b}であり、かつR^{12a}及びR^{12b}が独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである、式I~式IIhのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}は、双方とも1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、R^{12a}及びR^{12b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、R^{2b}は、-NH-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、又は-NH-CH₂CH₂-OHである。

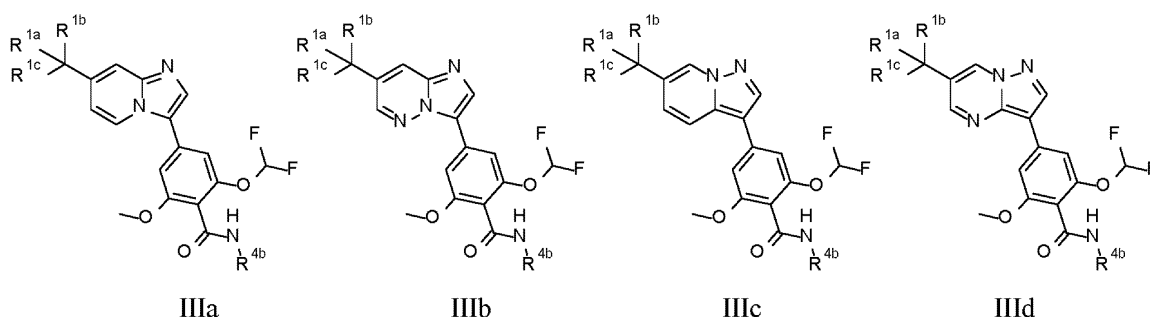
【0139】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、かつR^{4a}及びR^{4b}が、前述の通りである、式Iによるものである。特定の実施態様において、R^{4a}は、Hである。別の特定の実施態様において、R^{4a}は、C₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R^{4a}は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、R^{4a}は、-CH₃である。

【0140】

一実施態様において、本発明の化合物は、式IIIa、式IIIb、式IIIc、又は式IIIdによるものである。

【化10】



(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{4b}は、上述の通りである)。

【0141】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}が、八口、-OH、-CN、又はC₃₋₇シクロアルキルである、式I~式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1b}は、F、Cl、-OH、-CN、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。より特定の実施態様において、R^{1b}は、F、-OH、-CN、シクロプロピル、又はシクロブチルである。

【0142】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}が、C₁₋₄アルキルである、式I~式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1b}は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。

【0143】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで置換された C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH、-CN、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、又は-CH₂C(CH₃)=CH₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、-CH₂-OH、-CH₂-CN、又は-CH₂-CH=CH₂である。

【0144】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。

【0145】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^9 基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の実施態様において、 R^{1b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^9 基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、又はモルホリニルである。

【0146】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、ハロ又は-OHである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、F、Cl、又は-OHである。より特定の実施態様において、 R^9 は、F又は-OHである。

【0147】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、 C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^9 は、-CH₃である。

【0148】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキ

ルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、1個以上の-OHで置換された C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、1個、2個、又は3個の-OHでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^9 は、-CH₂-OHである。

【0149】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} が、-NR^{10a}R^{10b}であり、かつ各 R^{10a} 及び R^{10b} が、前述の通りである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方とも1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個以上の-OHでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方とも1個以上の-OHでそれぞれが任意に置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、 R^{1b} は、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-CH₂CH₂-OH、-N(CH₂CH₃)₂、又は-N(CH₃)-CH₂CH₂-OHである。

【0150】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、ハロ、-OH、-CN、又は C_{3-7} シクロアルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1c} は、F、Cl、-OH、-CN、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。より特定の実施態様において、 R^{1c} は、F、-OH、-CN、シクロプロピル、又はシクロブチルである。

【0151】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、 C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1c} は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。

【0152】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで置換された C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1c} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-OH、-CN、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、又は-CH₂C(CH₃)=CH₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{1c} は、-CH₂-OH、-CH₂-CN、又は-CH₂-CH=CH₂である。

【0153】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1c} は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の実施態様において、 R^{1c} は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。

【0154】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、N、O、及びSから独立に選択される1

個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1c} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^9 基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又は2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルである。より特定の実施態様において、 R^{1c} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^9 基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、又はモルホリニルである。

10

【0155】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、ハロ又は-OHである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、F、Cl、又は-OHである。より特定の実施態様において、 R^9 は、F又は-OHである。

【0156】

20

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、 C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^9 は、 $-CH_3$ である。

【0157】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^9 が、1個以上の-OHで置換された C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^9 は、1個、2個、又は3個の-OHでそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^9 は、 $-CH_2-OH$ である。

30

【0158】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1c} が、 $-NR^{10a}R^{10b}$ であり、かつ各 R^{10a} 及び R^{10b} が独立に、H、又は1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方とも1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個以上の-OHでそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{10a} 及び R^{10b} は、双方とも1個以上の-OHでそれぞれが任意に置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定の態様において、 R^{1c} は、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2CH_2-OH$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、又は $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$ である。

40

【0159】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} 及び R^{1c} が、それらが結合している原子と

50

共に、C₃₋₆シクロアルキルを形成する、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルを形成する。より特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、シクロブチルを形成する。

【0160】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロ
10
ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルを形成する。より特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、又は1,4-ジオキサニルを形成する。

【0161】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるR¹¹基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成する、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、1個、2個、
20
又は3個の独立に選択されるR¹¹基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルを形成する。より特定の実施態様において、R^{1b}及びR^{1c}は、それらが結合している原子と共に、1個、2個、又は3個の独立に選択されるR¹¹基でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、又は1,4-ジオキサニルを形成する。

【0162】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるR¹¹基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、かつR¹¹が、C₁₋₄アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹¹は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は
30
-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R¹¹は、-CH₃又は-CH(CH₃)₂である。

【0163】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるR¹¹基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、かつR¹¹が、1個以上の独立に選択される-CN又はC₁₋₄
40
アルコキシで置換されたC₁₋₄アルキルである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹¹は、1個、2個、又は3個の独立に選択される-CN、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R¹¹は、-CH₂-CN又は-CH₂CH₂-O-CH₃である。

【0164】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1b}及びR^{1c}が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるR¹¹基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、かつR¹¹が、-C(=O)-C₁₋₆アルキルである、式I～式I
50

IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{11} は、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、又は $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$ である。より特定の実施態様において、 R^{11} は、 $-C(=O)-CH_3$ である。

【0165】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1b} 及び R^{1c} が、それらが結合している原子と共に、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{11} 基で置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ R^{11} が、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルコキシである、式I～式IIIdのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{11} は、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、又は $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$ である。より特定の実施態様において、 R^{11} は、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ である。

【0166】

一実施態様において、本発明の化合物は、式IVa、式IVb、式IVc、式IVd、式IVe、式IVf、式IVg、式IVh、式IVi、式IVj、式IVk、式IVl、式IVm、式IVn、式IVo、又は式IVpによるものである：

10

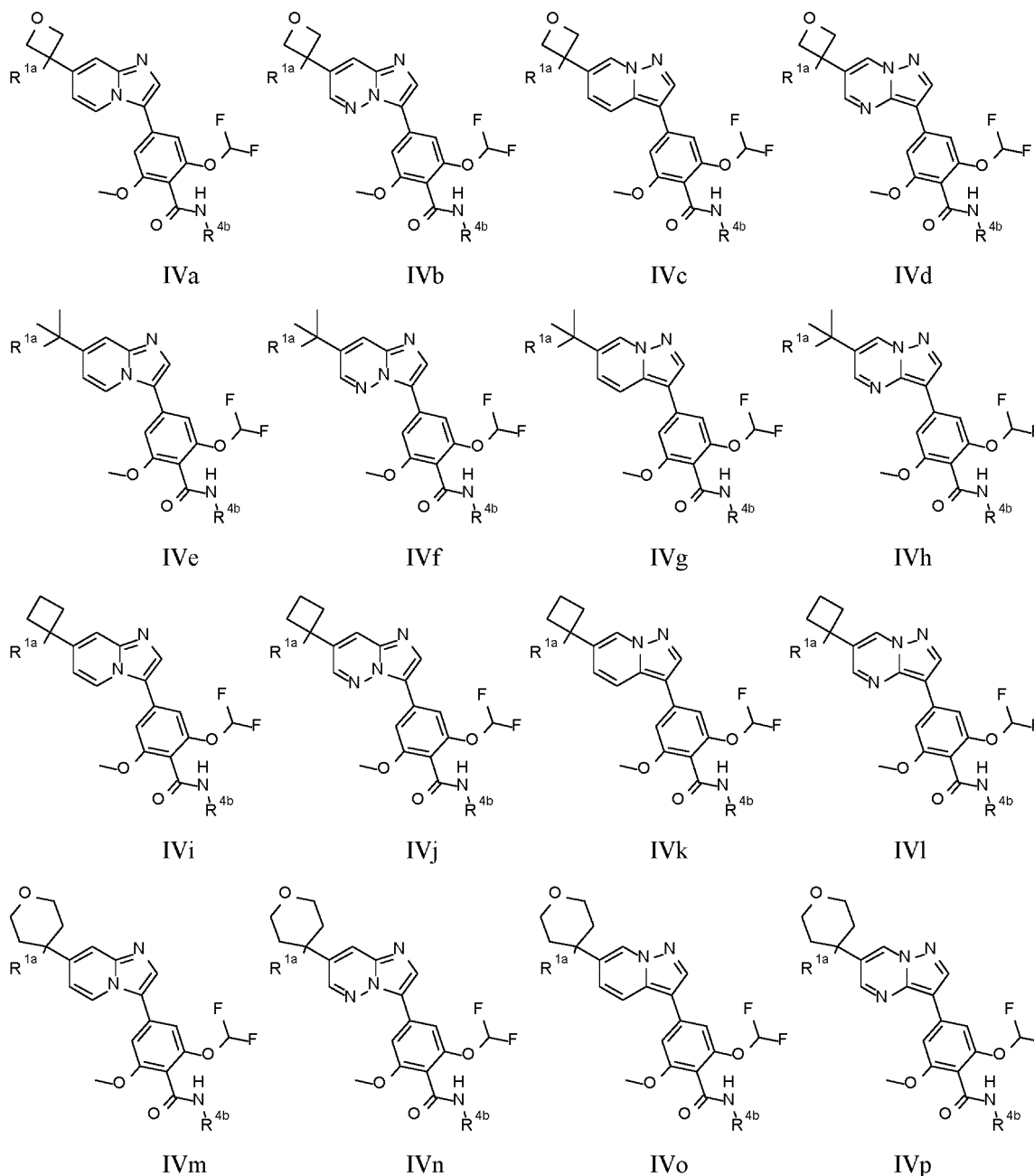
20

30

40

50

【化 1 1】



10

20

30

(式中、 R^{1a} 及び R^{4b} は、上述の通りである)。

【0167】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、 C_{1-6} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2CH(CH_3)_2$ である。最も特定の態様において、 R^{4b} は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-CH_2CH(CH_3)_2$ である。

40

【0168】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の

50

施態様において、 R^{4b} は、1個以上の独立に選択される R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。別の特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個以上の独立に選択される R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個の R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルである。さらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。別のさらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個の R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、1個の R^{13} でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、又は $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ である。

【0169】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{13} が、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、各 R^{13} は独立に、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、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、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 、又は $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、各 R^{13} は独立に、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、又は $-S(=O)_2-CH_3$ である。

【0170】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{13} が、 $-NR^{19a}R^{19b}$ であり、かつ各 R^{19a} 及び R^{19b} が、前述の通りである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{19a} 及び R^{19b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{19a} 及び R^{19b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{19a} 及び R^{19b} は、双方とも C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{19a} 及び R^{19b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{19a} 及び R^{19b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0171】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{13} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{13} は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^{13} は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、又はモルホリニルである。

【0172】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の

通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{13} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{13} は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。より特定の実施態様において、 R^{13} は、イミダゾリル、ピラゾリル、又はピリジニルである。

【0173】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^{13} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで置換された、前記ヘテロアリールである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{13} は、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルでそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。別の特定の実施態様において、 R^{13} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ で置換された前記ヘテロアリールである。より特定の実施態様において、 R^{13} は、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルでそれぞれが置換されたイミダゾリル又はピラゾリルである。別のより特定の実施態様において、 R^{13} は、1個の C_{1-4} アルキルでそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{13} は、1個以上の独立に選択される $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。さらなるより特定の実施態様において、 R^{13} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の $-CH_3$ で置換された、前記ヘテロアリールである。さらにより特定の実施態様において、 R^{13} は、1個の C_{1-4} アルキルでそれぞれが置換されたイミダゾリル又はピラゾリルである。別のさらにより特定の実施態様において、 R^{13} は、1個の $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。さらに別のさらにより特定の実施態様において、 R^{13} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個の $-CH_3$ で置換された、前記ヘテロアリールである。最も特定のな実施態様において、 R^{13} は、

10

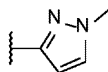
20

30

40

50

【化 1 2】



である。

【0 1 7 4】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、 C_{3-7} シクロアルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4b} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルである。最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、シクロプロピルである。

10

【0 1 7 5】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個以上の独立に選択される R^{14a} でそれぞれが置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。別の特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルである。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{14a} でそれぞれが置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。別のより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個の R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルである。最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、1個の R^{14a} でそれぞれが置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

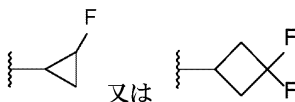
20

【0 1 7 6】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルであり、かつ R^{14a} が、ハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14a} は、F、Cl、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、又は $-O-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{14a} は、F、 $-OH$ 、又は $-O-CH_3$ である。さらなるより特定の実施態様において、 R^{4b} は、

30

【化 1 3】



40

である。

最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、

【化 1 4】



である。

【0 1 7 7】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の

50

通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルであり、かつ R^{14a} が、 C_{1-4} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14a} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{14a} は、 $-CH_2CH_3$ 又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0178】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルであり、かつ R^{14a} が、1個以上の独立に選択されるハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個以上の独立に選択されるハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシでそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別の特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個以上のF、Cl、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、又は $-O-CH(CH_3)_2$ で置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個以上の独立に選択されるハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシで置換された $-CH_3$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個のハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個以上の独立に選択されるF又は $-OH$ で置換された C_{1-4} アルキルである。さらなるより特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、 $-OH$ 、又は C_{1-4} アルコキシでそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。なおさらなるより特定の実施態様において、 R^{14a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、又は $-O-CH(CH_3)_2$ で置換された C_{1-4} アルキルである。最も特定の態様において、 R^{14a} は、 $-CH_2-O-CH_3$ である。

【0179】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、1個以上の独立に選択される R^{14a} で置換された C_{3-7} シクロアルキルであり、かつ R^{14a} が、 $-NR^{20a}R^{20b}$ であり、かつ各 R^{20a} 及び R^{20b} が、前述の通りである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{20a} 及び R^{20b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{20a} 及び R^{20b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{20a} 及び R^{20b} は、双方とも C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{20a} 及び R^{20b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{20a} 及び R^{20b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。

【0180】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4b} は、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、オキセタニル、チエタニル、又はテトラヒドロフラニルである。最も特定の態様において、 R^{4b} は、オキセタニル又はテトラヒドロフラニルである。

【0181】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個

以上の独立に選択される R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個以上の独立に選択される R^{14b} でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。別の特定の実施態様において、 R^{4b} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルである。より特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^{14b} でそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。別のより特定の実施態様において、 R^{4b} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個の R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルである。最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、2個の R^{14b} で置換されたチエタニルである。

【0182】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^{14b} が、ハロ、オキソ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14b} は、F、Cl、オキソ、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{14b} は、F、オキソ、-OH、又は-O-CH₃である。最も特定のな実施態様において、 R^{14b} は、オキソである。

【0183】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^{14b} が、 C_{1-4} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14b} は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、 R^{14b} は、-CH₃である。

【0184】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、かつ R^{14b} が、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別の特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個以上のF、Cl、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された-CH₃である。別のより特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個のハロ、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別のより特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個以上の独立に選択されるF又は-OHで置換された C_{1-4} アルキルである。さらなるより特定の実施態様において、 R^{14b} は、1個、2個、又は3個の

独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシでそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。なおさらなるより特定の実施態様において、R^{14b}は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるF、Cl、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂で置換されたC₁₋₄アルキルである。最も特定のな実施態様において、R^{14b}は、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、又は-CH₂-OHである。

【0185】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、かつR^{4a}が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又はR^{4b}が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるR^{14b}で置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり、R^{14b}が、
10
、-NR^{20a}R^{20b}であり、かつ各R^{20a}及びR^{20b}が、前述の通りである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、C₁₋₄アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}は、双方ともC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定のな実施態様において、R^{20a}及びR^{20b}は、-CH₃である。

【0186】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}が、前述の通りであり、かつR^{4b}が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールである、式I及び式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{4b}は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。より特定の実施態様において、R^{4b}は、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、又はピリミジニルである。最も特定のな実施態様において、R^{4b}は、イソオキサゾリルである。

【0187】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、かつR^{4a}が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又はR^{4b}が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルで置換された、前記ヘテロアリールである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{4b}は、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルでそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。別の特定の実施態様において、R^{4b}は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個のC₁₋₄アルキルで置換された、前記ヘテロアリールである。さらに別の特定の実施態様において、R^{4b}は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂で置換された、前記ヘテロアリールである。より特定の実施態様において、R^{4b}は、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルでそれぞれが置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、又はピリミジニルである。別のより特定の実施態様において、R^{4b}は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個の-CH₃で置換された、前記ヘテロアリールである。さらに別のより特定の実施態様において、R^{4b}は、1個のC₁₋₄アルキルでそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル
50

、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。さらなるより特定の実施態様において、 R^{4b} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個の $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ で置換された、前記ヘテロアリールである。さらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個の C_{1-4} アルキルでそれぞれが置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、又はピリミジニルである。別のさらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個以上の $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ でそれぞれが置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、又はピリミジニルである。さらに別のさらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個以上の $-\text{CH}_3$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。さらなるさらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、1個の $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。なおさらなるさらにより特定の実施態様において、 R^{4b} は、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個の $-\text{CH}_3$ で置換された、前記ヘテロアリールである。最も特定のな実施態様において、 R^{4b} は、1個の $-\text{CH}_3$ でそれぞれが置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、又はピリミジニルである。

【0188】

一実施態様において、本発明の化合物は、Zが、 $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ であり、かつ R^{4a} が、前述の通りである、式Iによるものであるか、又は R^{4b} が、シクロプロピル又は2-フルオロシクロプロピルである、式IIIa～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、Zは、 $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ であり、 R^{4a} は、Hであり、かつ R^{4b} は、シクロプロピル又は(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピルである。

【0189】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、Hである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。

【0190】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、又は $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、F、Cl、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、又は $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ である。最も特定のな実施態様において、 R^{1a} は、 $-\text{CN}$ である。

【0191】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、 C_{1-6} アルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0192】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、1個以上の独立に選択される R^6 で置換された C_{1-6} アルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される R^6 でそれぞれが置換された $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択されるR

⁶でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、又は-CH₂CH(CH₃)₂である。

【0193】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、かつR⁶が、ハロである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R⁶は、F又はClである。より特定の実施態様において、R^{1a}は、-CHF₂又は-CF₃である。最も特定のな実施態様において、R^{1a}は、-CF₃である。

【0194】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、R⁶が、-O-R¹⁶であり、かつR¹⁶が、前述の通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹⁶は、H又は-S(=O)₂-C₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、R¹⁶は、H、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-CH₂CH₃、又は-S(=O)₂-CH(CH₃)₂である。さらなるより特定の実施態様において、R¹⁶は、H又は-S(=O)₂-CH₃である。最も特定のな実施態様において、R^{1a}は、-CH₂-OH又は-CH₂-O-S(=O)₂-CH₃である。

【0195】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、R⁶が、-O-R¹⁶であり、かつR¹⁶が、C₁₋₄アルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹⁶は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。より特定の実施態様において、R¹⁶は、-CH₃である。

【0196】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、R⁶が、-O-R¹⁶であり、かつR¹⁶が、1個以上の-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}で置換されたC₁₋₄アルキル、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり、かつR^{21a}及びR^{21b}が、前述の通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹⁶は、1個の-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-CH₂CH₃、-C(=O)-NH-CH(CH₃)₂、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂、-C(=O)-N(CH(CH₃)₂)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、R¹⁶は、1個の-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-N(CH₃)₂で置換された-CH₃、又はオキセタニルである。

【0197】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、R⁶が、-O-R¹⁶であり、かつR¹⁶が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R¹⁶は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、R¹⁶は、オキセタニルである。

【0198】

一実施態様において、本発明の化合物は、R^{1a}が、1個以上の独立に選択されるR⁶で置換されたC₁₋₆アルキルであり、R⁶が、-NR^{17a}R^{17b}であり、かつR^{17a}及びR^{17b}が、前述の通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{17a}及びR^{17b}は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、R^{17a}及びR^{17b}のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC

10

20

30

40

50

C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{17a} 及び R^{17b} は、双方とも1個の-OH又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{17a} 及び R^{17b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{17a} 及び R^{17b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OHで、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、又は $-O-CH(CH_3)_2$ それぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定のな実施態様において、 R^6 は、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、又は $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$ である。

【0199】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、1個以上の独立に選択される R^6 で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^6 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリアルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^6 は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。より特定の実施態様において、 R^6 は、イミダゾリル、ピラゾリル、又は1,2,4-トリアゾリルである。

10

【0200】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、1個以上の独立に選択される R^6 で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^6 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^6 は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^6 は、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

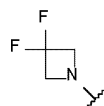
20

【0201】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、1個以上の独立に選択される R^6 で置換された C_{1-6} アルキルであり、かつ R^6 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるハロで置換された、前記ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^6 は、1個、2個、又は3個のF又はClでそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^6 は、1個、2個、又は3個のFで置換されたアゼチジニルである。最も特定のな実施態様において、 R^6 は、

30

【化15】



40

である。

【0202】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、 C_{1-4} アルコキシである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、又は $-O-CH(CH_3)_2$ である。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、 $-O-CH_3$ 又は $-O-CH_2CH_3$ である。

【0203】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、1個以上の-OHで置換された C_{1-4} アル

50

コキシであるか、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個の-OHでそれぞれが置換された-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個の-OHで置換された-O-CH₂CH₃又はモルホリニルである。

【0204】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、-C(=O)- R^7 であり、かつ R^7 が、上で定義された通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^7 は、-OH、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルコキシである。より特定の実施態様において、 R^7 は、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂である。さらなるより特定の実施態様において、 R^7 は、-OH、-CH₃、又は-O-CH₃である。

【0205】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、-C(=O)- R^7 であり、 R^7 が、-NR^{18a}R^{18b}であり、かつ R^{18a} 及び R^{18b} が、前述の通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{18a} 及び R^{18b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{18a} 及び R^{18b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{18a} 及び R^{18b} は、双方とも1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{18a} 及び R^{18b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。別のより特定の実施態様において、 R^{17a} 及び R^{17b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個の-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、又は-O-CH(CH₃)₂でそれぞれが置換された-CH₃、-CH₂CH₃、又は-CH(CH₃)₂である。最も特定の態様において、 R^7 は、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CH₂CH₂-OH、又は-NH-CH₂CH₂-O-CH₃である。

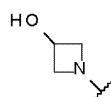
【0206】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、-C(=O)- R^7 であり、かつ R^7 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^7 は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^7 は、モルホリニルである。

【0207】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、-C(=O)- R^7 であり、かつ R^7 が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の-OHで置換された、前記ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^7 は、1個、2個、又は3個の-OHでそれぞれが置換されたアゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、 R^7 は、1個の-OHで置換されたアゼチジニルである。最も特定の態様において、 R^7 は、

【化16】



10

20

30

40

である。

【0208】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、 $-NR^{8a}R^{8b}$ であり、かつ各 R^{8a} 及び R^{8b} が、前述の通りである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{8a} 及び R^{8b} は、双方ともHである。別の特定の実施態様において、 R^{8a} 及び R^{8b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルコキシ、又は1個以上のハロ、 $-CN$ 又は $-OH$ で任意に置換された C_{1-4} アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^{8a} 及び R^{8b} は、双方とも $-C(=O)-C_{1-4}$ アルコキシ、又は1個以上のハロ、 $-CN$ 又は $-OH$ で任意に置換された C_{1-4} アルキルである。より特定の実施態様において、 R^{8a} 及び R^{8b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。別のより特定の実施態様において、 R^{8a} 及び R^{8b} のうちの一方は、Hであり、かつ他方は、1個、2個、又は3個のF、Cl、 $-CN$ 、又は $-OH$ でそれぞれが置換された $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ である。最も特定のな実施態様において、 R^7 は、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NH-CH_2CHF_2$ 、 $-NH-CH_2CN$ 、又は $-NH-CH_2CH_2-OH$ である。

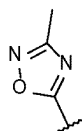
【0209】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、又はテトラゾリルである。

【0210】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで置換された、前記ヘテロアリールである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個、2個、又は3個の独立に選択される $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-CH(CH_3)_2$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はピリミジニルである。より特定の実施態様において、 R^{1a} は、1個の $-CH_3$ でそれぞれが置換されたピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、又はテトラゾリルである。最も特定のな実施態様において、 R^{1a} は、

【化17】



である。

【0211】

一実施態様において、本発明の化合物は、 R^{1a} が、N、O、及びSから独立に選択される1

個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、式I～式IVpのいずれか1つによるものである。特定の実施態様において、R^{1a}は、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、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、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、又はピペラジニルである。より特定の実施態様において、R^{1a}は、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、又はモルホリニルである。

【0212】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、以下：

- 2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 tert-ブチル 4-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、
 2,6-ジメトキシ-4-[5-(4-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[5-[1-(シアノメチル)-4-ピペリジル]ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2,6-ジメトキシ-4-(5-テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-3-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 tert-ブチル 3-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、
 2,6-ジメトキシ-4-[5-(3-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[5-[1-(シアノメチル)-3-ピペリジル]ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノシクロブチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノシクロブチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[5-(1-シアノエチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 tert-ブチル 4-[3-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2-[3-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-3,5-ジメトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 2-[3-(8-メトキシ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 tert-ブチル 3-[3-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、

10

20

30

40

50

2,6-ジメトキシ-4-[7-(1-メチル-4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2,6-ジメトキシ-4-[7-(3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2,6-ジメトキシ-4-[7-(1-メチル-3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2-[3-[8-メトキシ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-エチル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-エチル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 N-(シアノメチル)-4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノシクロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-アリル-1-シアノ-ブタ-3-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 2,6-ジメトキシ-4-(7-テトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(シクロプロピルメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-エチル-6-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(2-モルホリノエチル)ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

10

20

30

40

50

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノシクロペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[7-(1-アミノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[7-(1,1-ジメチル-2-オキソ-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 tert-ブチル 3-[3-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート、
 tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート、
 tert-ブチル 4-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-メチル-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、
 4-[7-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチル-3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチル-4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 2-[3-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル)-6-メトキシ-ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-イソブチル-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1,1-ジオキソチエタン-3-イル)-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-[3-[4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

1-[4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾイル]アゼチジン-3-カルボニトリル、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-イソプロピル-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1-イソプロピルシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(シクロプロピルメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1-エチルシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-テトラヒドロフラン-3-イル-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-エチニル-3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(シクロブチルメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチルアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、

N-[(1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル]-4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

tert-ブチル N-[1-[4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾイル]アゼチジン-3-イル]カルバメート、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(6-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(1-シクロプロピルエチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(オキセタン-3-イルメチル)ベンズアミド、

2-[3-[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(2-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

4-[7-(1-アミノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-テトラヒドロピラン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-テトラヒドロピラン-4-イルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル)ベンズアミド、

4-[7-(3-シアノアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-[3-(7-メトキシ-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(6-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

メチル 1-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]シクロプロパンカルボキシレート、

1-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]シクロプロパンカルボン酸、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[7-(3-シアノオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル]ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4-[7-(3-シアノ-1-メチル-アゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-アセチル-3-シアノ-アゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(3-シアノテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 5-[7-(3-シアノオキサタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-3-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-エチル-1-メトキシ-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 5-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-3-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-エトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 4-[7-(3-シアノオキサタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 メチル 2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2,2-ジフルオロ-アセテート、
 2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2,2-ジフルオロ-酢酸、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-[7-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-[7-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-モルホリノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(モルホリン-4-カルボニル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(2-メトキシエチルカルバモイル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-[7-[1-(ジエチルカルバモイル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(モルホリノメチル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(1-ピペリジル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-[7-[1-(ジエチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(イソプロピルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-[(イソプロピルアミノ)メチル]シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-[7-[1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート、
 4-(7-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-モルホリノ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-フルオロ-7-テトラヒドロピラン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(6-メトキシ-7-テトラヒドロピラン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド、
 4-(7-シクロブチル-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチルピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシシクロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(オキサタン-3-イル)イミダ

10

20

30

40

50

- ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
- 4-[7-(2-シアノ-1-ヒドロキシ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-(1-シアノ-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3-ヒドロキシアセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-2-モルホリノ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-(2-シアノ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- tert-ブチル 2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イル-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(2-ヒドロキシアセタン)-7-テトラヒドロピラン-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- メチル 2-シアノ-2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]プロパノエート、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1-ピペリジル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]モルホリン-4-カルボキシレート、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-モルホリン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-ピロリジン-2-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-4-[7-[2-(3,3-ジフルオロアセチジン-1-イル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピラゾール-1-イル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(4-メチルモルホリン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-(1-シアノ-2-メトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-(2-メトキシアセタン)ピロリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
- N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-(1-アセチルピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-[シクロブチル(ヒドロキシ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
- 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-6-メトキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-ブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1,3-トリメチル-ブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
4-[7-(アゼチジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチルアゼチジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(1-ヒドロキシシクロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	10
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[7-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]-1-メチル-エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2,4-ジメチルモルホリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	20
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(3-メトキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2,4-ジメチルモルホリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-メトキシ-7-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	30
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
4-[7-(3-クロロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、	
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(2-メチル-1,4-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	40
4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、	
N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(3-モルホリノオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、	
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、	
4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメト	50

キシ)-N-(2-フルオロシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチル-1-モルホリノ-エ
 チル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-(1-ヒドロキシ-1-
 メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-(ジフルオロメ
 トキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-メチル-1-(オキセタン-2
 -イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 4-[7-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]イミダゾ[1
 ,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズア
 ミド、
 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-2-(ジフルオロメ
 トキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,4-ジオキサン-2-イル)ピラゾロ[1,5-
 a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメト
 キシ)-N-(2-フルオロシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメト
 キシ)-N-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ
)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピ
 ラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロ
 プロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-
 エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[1-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-
 エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,4-ジオキサン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル
]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-(2-ヒドロキシ-1,
 1-ジメチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフル
 オロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シ
 クロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、
 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フル
 オロシクロプロピル]-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、
 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-(1-メ
 チル-1-メチルスルホニル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-[1-メチル-1-(5-メチル-1,2
 ,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-[1-メチル-1-(3-メチル-1,2
 ,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オ
 キソ-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、及び
 4-[6-(1-シアノシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-
 N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]-1,1-ジメチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[1,1-ジメチル-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-エトキシ]エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-(1-カルバモイルシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-[1-メチル-1-(2-モルホリノエトキシ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、

4-[6-(1-アミノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド、

4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド、

4-[6-(1-アミノシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[1,1-ジメチル-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド、

ブチル N-[1-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシ-フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-1-メチル-エチル]カルバメート、

2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[1,1-ジメチル-2-(オキセタン-3-イルオキシ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

[2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシ-フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-2-メチル-プロピル]メタンスルホネート、

2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-[1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-メチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,1-ジメチル-2-モルホリノ-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-[1-(シアノメチルアミノ)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

4-[6-[1-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、

メチル N-[1-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシ-フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]シクロブチル]カルバメート、

2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-[1-(

10

20

30

40

50

メチルカルバモイル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド、及び2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-[1-(モルホリン-4-カルボニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミドから選択される、式Iによるものである。

【0213】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、以下：

4-[6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド、及び

4-[6-[2-(ジエチルアミノ)-1,1-ジメチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミドから選択される、式Iによるものである。

【0214】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミドである、式Iによるものである。

【0215】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミドではない、式Iによるものである。

【0216】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミドである、式Iによるものである。

【0217】

一実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が、4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミドではない、式Iによるものである。

【0218】

一実施態様において、本発明の化合物は、同位体変種ではない。

【0219】

一態様において、本明細書に記載される実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、遊離塩基として存在する。

【0220】

一態様において、本明細書に記載される実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、医薬として許容し得る塩である。

【0221】

一態様において、本明細書に記載される実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、該化合物の溶媒和物である。

【0222】

一態様において、本明細書に記載される実施態様のいずれか1つによる本発明の化合物は、化合物の医薬として許容し得る塩の溶媒和物である。

【0223】

各々の実施態様についての明示された基が、一般に先に個別に列記されてきたが、本発明の化合物は、上記の式及び本明細書に提示される他の式におけるいくつかの又は各々の実施態様が、各々の変数についてそれぞれ指定された特定のメンバー又は基の1個以上から選択される化合物を含む。したがって、本発明は、そのような実施態様の全ての組合せをその範囲内に含むことが意図される。

【0224】

各々の実施態様についての明示された基が、一般に先に個別に列記されてきたが、本発

10

20

30

40

50

明の化合物は、1個以上の変数(例えば、R基)が、先に列記された式(複数可)のいずれかによる1つ以上の実施態様から選択されるものであり得る。したがって、本発明は、開示された実施態様のいずれかに由来する変数の全ての組合せをその範囲内に含むことが意図されている。

【0225】

或いは、ある基もしくはある実施態様、又はそれらの組合せに由来する明示された変数の一つ以上の排除も、本発明によって企図されている。

【0226】

ある態様において、本発明は、上記の式による化合物のプロドラッグ及び誘導体を提供する。プロドラッグは、代謝的に開裂可能な基を有し、且つ加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボで医薬として活性がある本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体である。そのような例としては、これらに限定されないが、コリンエステル誘導体等、N-アルキルモルホリンエステル等が挙げられる。

【0227】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸形態と酸誘導体形態の双方で活性を有するが、酸感受性形態は、多くの場合、哺乳動物生体における溶解性、組織適合性、又は遅延放出という利点を提供する(Bundgaardの文献(1985))。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応により調製されるエステル、又は親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製されるアミド、又は酸無水物、又は混合無水物のようなものが包含される。本発明の化合物についている酸性基から誘導される単純脂肪族又は芳香族エステル、アミド、及び無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。特に有用であるのは、本発明の化合物のC1~C8アルキル、C2~C8アルケニル、アリール、C7~C12置換アリール、及びC7~C12アリールアルキルエステルである。

【0228】

(医薬組成物)

医薬として利用される場合、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野で周知の様式で調製することができ、式Iによる少なくとも1つの本発明の活性化合物を含むことができる。通常、本発明の化合物は、医薬として有効な量で投与される。実際に投与される本発明の化合物の量は、通常、治療されることになる状態、選択された投与経路、投与される実際の本発明の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を考慮して、医師により決定される。

【0229】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、関節内、静脈内、筋肉内、及び鼻腔内を含む、種々の経路により投与することができる。意図される送達経路に応じて、本発明の化合物は、好ましくは、注射用もしくは経口組成物として、又は全て経皮投与用の、軟膏として、ローションとして、もしくはパッチとしてのいずれかで製剤化される。

【0230】

経口投与用の組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、又はバルク粉末の形態をとることができる。しかしながら、より一般的には、該組成物は、正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物用の単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各々の単位は、好適な医薬賦形剤、ビヒクル、又は担体に関連した、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性材料を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め充填され、予め測定されたアンプルもしくは注射器、又は固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物において、式Iによる本発明の化合物は、通常、より少ない成分(約0.1~約50重量%又は好ましくは約1~約40重量%)であり、残りは、様々なビヒクル又は担体及び所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0231】

経口投与に好適な液体形態は、緩衝剤、懸濁剤及び分散剤、着色料、香料などを含む好適な水性又は非水性のビヒクルを含むことができる。固体形態は、例えば、以下の成分:結合剤、例えば、微結晶性セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチン;賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトース、崩壊剤、例えば、アルギン酸、プリモジェル、もしくはトウモロコシデンプン;滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム;流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素;甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリン;又は着香剤、例えば、ペパーミントもしくはオレンジ香料のうちのいずれか、或いは類似の性質の本発明の化合物を含むことができる。

【0232】

注射用組成物は、通常、当技術分野で公知の注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水又は他の注射用担体に基づく。上述の通り、そのような組成物中の式Iによる本発明の活性化化合物は、通常、より少ない成分であって、多くの場合、約0.05~10重量%であり、残りは、注射用担体などである。

【0233】

経皮組成物は、通常、活性成分を、一般に、約0.01~約20重量%、好ましくは、約0.1~約20重量%、好ましくは、約0.1~約10重量%、より好ましくは、約0.5~約15重量%の範囲の量で含有する局所軟膏剤又はクリーム剤として製剤化される。軟膏剤として製剤化される場合、活性成分は、通常、パラフィン性軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤のいずれかと組み合わせられる。或いは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤とともにクリーム中に製剤化することができる。そのような経皮製剤は当技術分野で周知であり、通常、活性成分又は製剤の皮膚透過性又は安定性を強化する追加成分を含む。全てのそのような公知の経皮製剤及び成分は、本発明の範囲内に含まれる。

【0234】

本発明の化合物は、経皮装置により投与することもできる。したがって、経皮投与は、貯留槽型もしくは多孔性膜型又は固体マトリクス型のいずれかのパッチ剤を用いて達成することができる。

【0235】

経口投与可能な、注射可能な、又は局所投与可能な組成物のための上記の成分は、代表的なものであるに過ぎない。他の材料及び加工技法などは、引用により本明細書中に組み込まれる、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第17版、1985、Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaのパート8に記載されている。

【0236】

本発明の化合物は、持続放出形態で、又は持続放出薬物送達系から投与することもできる。代表的な持続放出材料の説明は、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Remingtonの文献、1985年)に見出すことができる。

【0237】

以下の製剤例は、本発明に従って調製され得る代表的な医薬組成物を例示したものである。しかしながら、本発明は、以下の医薬組成物に限定されない。

【0238】

(製剤1-錠剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合することができる。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加することができる。混合物を、打錠機で240~270mg錠(1錠当たり80~90mgの式Iによる本発明の活性化化合物)に成形することができる。

【0239】

(製剤2-カプセル剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、デンプン希釈剤と約1:1の重量比で混合することができる。混合物を、250mgカプセル(1カプセル当たり125mgの式Iによる本発

10

20

30

40

50

明の活性化化合物)中に充填することができる。

【0240】

(製剤3-液剤)

式Iによる本発明の化合物(125mg)をスクロース(1.75g)及びキシランタンガム(4mg)と混合することができ、結果として得られた混合物をブレンドし、No.10メッシュU.S.シープに通し、その後、予め作製しておいた微結晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム(11:89、50mg)の水溶液と混合することができる。安息香酸ナトリウム(10mg)、香料、及び着色料を水で希釈し、攪拌しながら添加することができる。その後、十分な水を攪拌しながら添加することができる。その後、さらなる十分な水を添加して、5mLの総容量を生じさせることができる。

10

【0241】

(製剤4-錠剤)

式Iによる本発明の化合物を、乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と約1:2の重量比で混合することができる。微量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加することができる。混合物を、打錠機で450~900mg錠(150~300mgの式Iによる本発明の活性化化合物)に成形することができる。

【0242】

(製剤5-注射剤)

式Iによる本発明の化合物を、緩衝滅菌生理食塩水の注射用水性媒体に、約5mg/mLの濃度まで溶解又は懸濁させることができる。

20

【0243】

(製剤6-局所剤)

ステアリルアルコール(250g)及び白色ワセリン(250g)を約75 で融解させることができ、その後、水(約370g)に溶解させた式Iによる本発明の化合物(50g)、メチルパラベン(0.25g)、プロピルパラベン(0.15g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10g)、及びプロピレングリコール(120g)の混合物を添加することができ、得られた混合物を凝固するまで攪拌することができる。

【0244】

(治療の方法)

一実施態様において、本発明は、医薬における使用のための、本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

30

【0245】

一実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、炎症性疾患という用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。より特定的には、該用語は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。

【0246】

別の実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、炎症性疾患という用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。より特定的には、該用語は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。

40

【0247】

治療態様の追加の方法において、本発明は、炎症性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、炎症性疾患という用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、アレルギー性気道疾

50

患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。より特定的には、該用語は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。

【0248】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、炎症性疾患治療剤である。特に、炎症性疾患という用語は、関節リウマチ、変形性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。より特定的には、該用語は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)を指す。

10

【0249】

一実施態様において、本発明は、自己炎症性疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、自己炎症性疾患という用語は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性地中海熱(FMF)及び腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、ベーチェット、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)、又はスチル病を指す。より特定的には、該用語は、CAPS、FMF、TRAPS、及びスチル病を指す。

【0250】

別の実施態様において、本発明は、自己炎症性疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、自己炎症性疾患という用語は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性地中海熱(FMF)及び腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、ベーチェット、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)、又はスチル病を指す。より特定的には、該用語は、CAPS、FMF、TRAPS、及びスチル病を指す。

20

【0251】

治療態様の追加の方法において、本発明は、自己炎症性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、自己炎症性疾患という用語は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性地中海熱(FMF)及び腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、ベーチェット、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)、又はスチル病を指す。より特定的には、該用語は、CAPS、FMF、TRAPS、及びスチル病を指す。

30

【0252】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、自己炎症性疾患治療剤である。特に、自己炎症性疾患という用語は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性地中海熱(FMF)及び腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、ベーチェット、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)、又はスチル病を指す。より特定的には、該用語は、CAPS、FMF、TRAPS、及びスチル病を指す。

【0253】

一実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、自己免疫疾患という用語は、COPD、喘息、気管支炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(CLE)、ループス腎炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病、アトピー性皮膚炎、甲状腺炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、及び筋萎縮性側索硬化症を指す。より特定的には、該用語は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

40

【0254】

50

別の実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、自己免疫疾患という用語は、COPD、喘息、気管支炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(CLE)、ループス腎炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病、アトピー性皮膚炎、甲状腺炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、及び筋萎縮性側索硬化症を指す。より特定のには、該用語は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

【0255】

治療態様の追加の方法において、本発明は、自己免疫疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、自己免疫疾患という用語は、COPD、喘息、気管支炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(CLE)、ループス腎炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病、アトピー性皮膚炎、甲状腺炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、及び筋萎縮性側索硬化症を指す。より特定のには、該用語は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

【0256】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、自己免疫疾患治療剤である。特に、自己免疫疾患という用語は、COPD、喘息、気管支炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(CLE)、ループス腎炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病、アトピー性皮膚炎、甲状腺炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、及び筋萎縮性側索硬化症を指す。より特定のには、該用語は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

【0257】

一実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、増殖性疾患という用語は、がん、骨髄増殖性障害、白血病、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症を指す。より特定のには、該用語は、がん、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【0258】

別の実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、増殖性疾患という用語は、がん、骨髄増殖性障害、白血病、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症を指す。より特定のには、該用語は、がん、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【0259】

治療態様の追加の方法において、本発明は、増殖性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、増殖性疾患という用語は、がん、骨髄増殖性障害、白血病、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症を指す。より特定のには、該用語は、がん、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【0260】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、増殖性疾患治療剤である。特に、増殖性疾患という用語は、がん、骨髄増殖性障害、白血病、多発性骨髄腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症を指す。より特定的には、該用語は、がん、白血病、多発性骨髄腫、及び乾癬を指す。

【0261】

一実施態様において、本発明は、線維性疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、線維性疾患という用語は、特発性肺線維症(IPF)、デュピュイトラン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NA SH)、全身性硬化症、腎線維症、及び皮膚線維症を指す。

10

【0262】

別の実施態様において、本発明は、線維性疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、線維性疾患という用語は、特発性肺線維症(IPF)、デュピュイトラン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、全身性硬化症、腎線維症、及び皮膚線維症を指す。

【0263】

治療態様の追加の方法において、本発明は、線維性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、線維性疾患という用語は、特発性肺線維症(IPF)、デュピュイトラン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、全身性硬化症、腎線維症、及び皮膚線維症を指す。

20

【0264】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、線維性疾患治療剤である。特に、線維性疾患という用語は、特発性肺線維症(IPF)、デュピュイトラン病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、全身性硬化症、腎線維症、及び皮膚線維症を指す。

【0265】

一実施態様において、本発明は、移植拒絶反応の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、移植拒絶反応という用語は、細胞、組織もしくは固形臓器の、例えば、膵臓ランゲルハンス島、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、膵臓、気管もしくは食道の、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶反応、又は移植片対宿主病を指す。より特定的には、該用語は、移植片対宿主病を指す。

30

【0266】

別の実施態様において、本発明は、移植拒絶反応の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、移植拒絶反応という用語は、細胞、組織もしくは固形臓器の、例えば、膵臓ランゲルハンス島、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、膵臓、気管もしくは食道の、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶反応、又は移植片対宿主病を指す。より特定的には、該用語は、移植片対宿主病を指す。

40

【0267】

治療態様の追加の方法において、本発明は、移植拒絶反応に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、移植拒絶反応という用語は、細胞、組織もしくは固形臓器の、例えば、膵臓ランゲルハンス島、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、膵臓、気管もしくは食道の、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶反応、又は移植片対宿主病を指す。より特定的には、該用語は、移植片対宿主病を指す。

50

【0268】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、移植拒絶反応治療剤である。特に、移植拒絶反応という用語は、細胞、組織もしくは固形臓器の、例えば、脾臓ランゲルハンス島、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、脾臓、気管もしくは食道の、同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶反応、又は移植片対宿主病を指す。より特定的には、該用語は、移植片対宿主病を指す。

【0269】

一実施態様において、本発明は、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性もしくは感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、ティーツェ症候群もしくは肋軟骨炎、線維筋痛、骨軟骨炎、神経性もしくは神経障害性関節炎、関節症、地方病性変形性骨関節炎のような関節炎の風土性形態、ムセレニ疾患及びハンディゴドウ疾患;線維筋痛によってもたらされる変性、全身性エリテマトーデス、強皮症、並びに強直性脊椎炎を指す。より特定的には、該用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、及び強直性脊椎炎を指す。

10

【0270】

別の実施態様において、本発明は、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性もしくは感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、ティーツェ症候群もしくは肋軟骨炎、線維筋痛、骨軟骨炎、神経性もしくは神経障害性関節炎、関節症、地方病性変形性骨関節炎のような関節炎の風土性形態、ムセレニ疾患及びハンディゴドウ疾患;線維筋痛によってもたらされる変性、全身性エリテマトーデス、強皮症、並びに強直性脊椎炎を指す。より特定的には、該用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、及び強直性脊椎炎を指す。

20

【0271】

治療態様の追加の方法において、本発明は、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性もしくは感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、ティーツェ症候群もしくは肋軟骨炎、線維筋痛、骨軟骨炎、神経性もしくは神経障害性関節炎、関節症、地方病性変形性骨関節炎のような関節炎の風土性形態、ムセレニ疾患及びハンディゴドウ疾患;線維筋痛によってもたらされる変性、全身性エリテマトーデス、強皮症、並びに強直性脊椎炎を指す。より特定的には、該用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、及び強直性脊椎炎を指す。

30

40

【0272】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患の治療剤である。特に、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性もしくは感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、ティーツェ症候群もしくは肋軟骨炎、線維筋痛、骨軟骨炎、神経性もしくは神経障害性関節炎、関節症、地方病性変形性骨関節炎のような関節炎の風土性形態、ムセレニ疾患及びハンディゴドウ疾患;線維筋痛によってもたらされる変性、全身性エリテマトーデス、強皮症、並びに強直性脊椎炎を

50

指す。より特定的には、該用語は、変形性関節炎、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、及び強直性脊椎炎を指す。

【0273】

一実施態様において、本発明は、先天性軟骨奇形の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、先天性軟骨奇形という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症、及び疑似軟骨異形成症、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。より特定的には、該用語は、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。

【0274】

別の実施態様において、本発明は、先天性軟骨奇形の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、先天性軟骨奇形という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症、及び疑似軟骨異形成症、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。より特定的には、該用語は、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。

10

【0275】

治療態様の追加の方法において、本発明は、先天性軟骨奇形に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、先天性軟骨奇形という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症、及び疑似軟骨異形成症、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。より特定的には、該用語は、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。

20

【0276】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、先天性軟骨奇形治療剤である。特に、先天性軟骨奇形という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症、及び疑似軟骨異形成症、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。より特定的には、該用語は、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨形成不全を指す。

【0277】

一実施態様において、本発明は、骨代謝回転の障害を伴う疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、骨粗鬆症、骨減少症、ホルモン欠乏症、ホルモン過剰症、パジェット病、変形性関節炎、腎性骨疾患、骨形成不全症、及び低ホスファターゼ症を指す。より特定的には、該用語は、骨粗鬆症を指す。

30

【0278】

別の実施態様において、本発明は、骨代謝回転の障害を伴う疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、骨粗鬆症、骨減少症、ホルモン欠乏症、ホルモン過剰症、パジェット病、変形性関節炎、腎性骨疾患、骨形成不全症、及び低ホスファターゼ症を指す。より特定的には、該用語は、骨粗鬆症を指す。

【0279】

40

治療態様の追加の方法において、本発明は、骨代謝回転の障害を伴う疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、骨粗鬆症、骨減少症、ホルモン欠乏症、ホルモン過剰症、パジェット病、変形性関節炎、腎性骨疾患、骨形成不全症、及び低ホスファターゼ症を指す。より特定的には、該用語は、骨粗鬆症を指す。

【0280】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、骨代謝回転の障害を伴う疾患の治

50

療剤である。特に、骨代謝回転の障害を伴う疾患という用語は、骨粗鬆症、骨減少症、ホルモン欠乏症、ホルモン過剰症、パジェット病、変形性関節炎、腎性骨疾患、骨形成不全症、及び低ホスファターゼ症を指す。より特定のには、該用語は、骨粗鬆症を指す。

【0281】

一実施態様において、本発明は、IL-6の過剰分泌に関連する疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、IL-6の過剰分泌に関連する疾患という用語は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫、及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎を指す。

【0282】

別の実施態様において、本発明は、IL-6の過剰分泌に関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、IL-6の過剰分泌に関連する疾患という用語は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫、及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎を指す。

10

【0283】

治療態様の追加の方法において、本発明は、IL-6の過剰分泌に関連する疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、IL-6の過剰分泌に関連する疾患という用語は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫、及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎を指す。

20

【0284】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、IL-6の過剰分泌に関連する疾患の治療剤である。特に、IL-6の過剰分泌に関連する疾患という用語は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫、及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎を指す。

【0285】

一実施態様において、本発明は、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患という用語は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、並びに/又はクローン病を指す。より特定のには、該用語は、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、及び/又はクローン病を指す。

30

【0286】

別の実施態様において、本発明は、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患という用語は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、並びに/又はクローン病を指す。より特定のには、該用語は、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、及び/又はクローン病を指す。

40

【0287】

治療態様の追加の方法において、本発明は、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患という用語は、全

50

身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、並びに/又はクローン病を指す。より特定のには、該用語は、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、及び/又はクローン病を指す。

【0288】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患の治療剤である。特に、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/又はIL-23の過剰分泌に関連する疾患という用語は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、並びに/又はクローン病を指す。より特定のには、該用語は、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、トリソミー21、潰瘍性大腸炎、及び/又はクローン病を指す。

10

【0289】

一実施態様において、本発明は、呼吸器疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、呼吸器疾患という用語は、喘息、成人呼吸促迫症候群、等炭酸ガス性過換気症、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、又は低酸素症を指す。より特定のには、該用語は、肺高血圧症又は間質性肺線維症を指す。

20

【0290】

別の実施態様において、本発明は、呼吸器疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、呼吸器疾患という用語は、喘息、成人呼吸促迫症候群、等炭酸ガス性過換気症、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、又は低酸素症を指す。より特定のには、該用語は、肺高血圧症又は間質性肺線維症を指す。

【0291】

治療態様の追加の方法において、本発明は、呼吸器疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、呼吸器疾患という用語は、喘息、成人呼吸促迫症候群、等炭酸ガス性過換気症、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、又は低酸素症を指す。より特定のには、該用語は、肺高血圧症又は間質性肺線維症を指す。

30

【0292】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、呼吸器疾患治療剤である。特に、呼吸器疾患という用語は、喘息、成人呼吸促迫症候群、等炭酸ガス性過換気症、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、又は低酸素症を指す。より特定のには、該用語は、肺高血圧症又は間質性肺線維症を指す。

40

【0293】

一実施態様において、本発明は、内分泌及び/又は代謝性疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、内分泌及び/又は代謝性疾患という用語は、甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成、副甲状腺の疾患、糖尿病、副腎の疾患、クッシング症候群及びアジソン病、卵巣機能障害、及び多嚢胞性卵巣症候群、並びに嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症(PKU)、糖尿病、高脂血症、痛風、及びくる病を指す。より特定のには、該用語は、肥満症及び/又はII型糖尿

50

病を指す。

【0294】

別の実施態様において、本発明は、内分泌及び/又は代謝性疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、内分泌及び/又は代謝性疾患という用語は、甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成、副甲状腺の疾患、糖尿病、副腎の疾患、クッシング症候群及びアジソン病、卵巢機能障害、及び多嚢胞性卵巢症候群、並びに嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症(PKU)、糖尿病、高脂血症、痛風、及びくる病を指す。より特定的には、該用語は、肥満症及び/又はII型糖尿病を指す。

【0295】

治療態様の追加の方法において、本発明は、内分泌及び/又は代謝性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、内分泌及び/又は代謝性疾患という用語は、甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成、副甲状腺の疾患、糖尿病、副腎の疾患、クッシング症候群及びアジソン病、卵巢機能障害、及び多嚢胞性卵巢症候群、並びに嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症(PKU)、糖尿病、高脂血症、痛風、及びくる病を指す。より特定的には、該用語は、肥満症及び/又はII型糖尿病を指す。

【0296】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、内分泌及び/又は代謝性疾患の治療剤である。特に、内分泌及び/又は代謝性疾患という用語は、甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成、副甲状腺の疾患、糖尿病、副腎の疾患、クッシング症候群及びアジソン病、卵巢機能障害、及び多嚢胞性卵巢症候群、並びに嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症(PKU)、糖尿病、高脂血症、痛風、及びくる病を指す。より特定的には、該用語は、肥満症及び/又はII型糖尿病を指す。

【0297】

一実施態様において、本発明は、心血管系疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、心血管系疾患という用語は、不整脈(心房性もしくは心室性又は双方);アテローム性動脈硬化症及びその続発症;狭心症;心臓動脈硬化;心筋虚血;心筋梗塞;心臓もしくは血管瘤;血管炎、卒中;手足、器官、又は組織の末梢閉塞性動脈症;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素、外科的、もしくは外傷性ショック;高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧;血管収縮(片頭痛に関連するものを含む);血管異常、炎症、又は単一の器官又は組織に限定される機能不全を指す。より特定的には、該用語は、アテローム性動脈硬化症又は巨細胞動脈炎を指す。

【0298】

別の実施態様において、本発明は、心血管系疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、心血管系疾患という用語は、不整脈(心房性もしくは心室性又は双方);アテローム性動脈硬化症及びその続発症;狭心症;心臓動脈硬化;心筋虚血;心筋梗塞;心臓もしくは血管瘤;血管炎、卒中;手足、器官、組織の末梢閉塞性動脈症;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素、外科的、もしくは外傷性ショック;高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧;血管収縮(片頭痛に関連するものを含む);血管異常、炎症、又は単一の器官又は組織に限定される機能不全を指す。より特定的には、該用語は、アテローム性動脈硬化症又は巨細胞動脈炎を指す。

【0299】

治療態様の追加の方法において、本発明は、心血管系疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供

10

20

30

40

50

する。特に、心血管系疾患という用語は、不整脈(心房性もしくは心室性又は双方);アテローム性動脈硬化症及びその続発症;狭心症;心律動障害;心筋虚血;心筋梗塞;心臓もしくは血管瘤;血管炎、卒中;手足、器官、組織の末梢閉塞性動脈症;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素、外科的、もしくは外傷性ショック;高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧;血管収縮(片頭痛に関連するものを含む);血管異常、炎症、又は単一の器官又は組織に限定される機能不全を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症又は巨細胞動脈炎を指す。

【0300】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、心血管系疾患治療剤である。特に、心血管系疾患という用語は、不整脈(心房性もしくは心室性又は双方);アテローム性動脈硬化症及びその続発症;狭心症;心律動障害;心筋虚血;心筋梗塞;心臓もしくは血管瘤;血管炎、卒中;手足、器官、組織の末梢閉塞性動脈症;脳、心臓、腎臓、又は他の器官もしくは組織の虚血後の再灌流傷害;内毒素、外科的、もしくは外傷性ショック;高血圧症、心臓弁膜症、心不全、異常血圧;血管収縮(片頭痛に関連するものを含む);血管異常、炎症、又は単一の器官又は組織に限定される機能不全を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症又は巨細胞動脈炎を指す。

10

【0301】

一実施態様において、本発明は、皮膚疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、皮膚疾患という用語は、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、白斑、そう痒、強皮症、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、又は蕁麻疹を指す。より特定のには、該用語は、アトピー性皮膚炎、強皮症、シェーグレン・ラルソン症候群、白斑、又は蕁麻疹を指す。

20

【0302】

別の実施態様において、本発明は、皮膚疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、皮膚疾患という用語は、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、白斑、そう痒、強皮症、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、又は蕁麻疹を指す。より特定のには、該用語は、アトピー性皮膚炎、強皮症、シェーグレン・ラルソン症候群、白斑、又は蕁麻疹を指す。

30

【0303】

治療態様の追加の方法において、本発明は、皮膚疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、皮膚疾患という用語は、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、白斑、そう痒、強皮症、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、又は蕁麻疹を指す。より特定のには、該用語は、アトピー性皮膚炎、強皮症、シェーグレン・ラルソン症候群、白斑、又は蕁麻疹を指す。

40

【0304】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、皮膚疾患治療剤である。特に、皮膚疾患という用語は、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、乾癬、乾癬性病変、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、白斑、そう痒、蕁麻疹、酒さ、強皮症、創傷治癒、瘢痕、肥厚性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、又は蕁麻疹を指す。より特定のには、該用語は、アトピー性皮膚炎、強皮症、シェーグレン・ラルソン症候群、白斑、又は蕁麻疹を指す。

【0305】

50

一実施態様において、本発明は、異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用のための、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、異常血管新生関連疾患という用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、又は糖尿病性網膜症を指す。

【0306】

別の実施態様において、本発明は、異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療のための医薬品の生産における、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。特に、異常血管新生関連疾患という用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、又は糖尿病性網膜症を指す。

10

【0307】

治療態様の追加の方法において、本発明は、異常血管新生関連疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療の方法であって、該疾病の治療又は予防のための、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物のうちの1つ以上の投与を含む、前記方法を提供する。特に、異常血管新生関連疾患という用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、又は糖尿病性網膜症を指す。

20

【0308】

一実施態様において、本発明は、本発明の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前記別の治療剤は、異常血管新生関連疾患治療剤である。特に、異常血管新生関連疾患という用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、腫瘍増殖、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生、及び糖尿病性網膜症を指す。より特定のには、該用語は、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、又は糖尿病性網膜症を指す。

【0309】

注射用量レベルは、全てが約1～約120時間、及び特に24～96時間の間に、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲である。適正な定常状態レベルを達成するために、約0.1mg/kg～約10mg/kg又はそれを超える前負荷ボラス(preloading bolus)が投与され得る。最大総用量は、40～80kgのヒト患者の場合、約1g/日を超えないと考えられる。

30

【0310】

退行性状態のような長期間の病態の予防及び/又は治療のための治療用レジメンは、通常、数カ月又は数年にわたり、したがって患者の便宜及び忍容性のために経口投与が好ましい。経口投与の場合、1日に1～4回(1～4)の常用量、特に、1日に1～3回(1～3)の常用量、典型的には、1日に1～2回(1～2)の常用量、及び最も典型的には、1日に1回(1)の常用量が代表的なレジメンである。或いは、長期持続作用型薬物について、経口投薬の場合、2週間に1回、1週間に1回、及び1日に1回が代表的なレジメンである。具体的には、投薬レジメンは、1～14日ごと、より具体的には1～10日ごと、さらにより具体的には1～7日ごと、及び最も具体的には1～3日ごとであり得る。

40

【0311】

これらの投薬パターンを用いて、各々の用量は、約1～約1000mgの本発明の化合物を提供するが、具体的な用量は、各々約10～約500mgを提供し、特に約30～約250mgを提供する。

【0312】

経皮用量は、通常、注射用量を用いて達成されるのと同様又はそれよりも低い血液レベルを提供するように選択される。

50

【0313】

病態の発症を妨げるために使用する場合、本発明の化合物は、当該病態を発症するリスクのある患者に、典型的には医師の助言に従い、且つその監督下で、上記の投薬量レベルで投与されるであろう。特定の病態を発症するリスクのある患者には、通常、当該病態の家族歴を有する者、又は遺伝子検査若しくはスクリーニングによって当該病態を特に発症しやすいことが確認されている者が含まれる。

【0314】

本発明の化合物は、唯一の活性薬剤として投与され得、或いはそれは、同一若しくは同様の治療活性を示し且つそのような併用投与に安全且つ有効であることが明らかにされている、本発明の他の化合物を含む、別の治療剤との組合せで投与され得る。具体的な実施態様において、二種(又はそれより多く)の薬剤の共投与が、それぞれの著しく少ない用量の使用を可能とし、それにより、認められる副作用を低減させる。

10

【0315】

一実施態様において、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物は、医薬品として投与される。具体的な実施態様において、当該医薬組成物は、さらなる有効成分をさらに含む。

【0316】

一実施態様において、本発明の化合物は、炎症を伴う疾患の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、免疫調節剤、例えば、アザチオプリン、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾロン又はデキサメタゾン)、シクロホスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ-CD3(OKT3、例えば、オルソクロン(登録商標))、ATG、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、及びピロキシカムが挙げられる。

20

【0317】

一実施態様において、本発明の化合物は、関節炎(例えば、関節リウマチ)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具合的な薬剤としては、これらに限定されないが、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、ステロイド、合成DMARD(例えば、限定されるものではないが、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、トファシチニブ、バリシチニブ、ホスタマチニブ、及びシクロスポリン)、並びに生物学的DMARD(例えば、限定されるものではないが、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられる。

30

【0318】

一実施態様において、本発明の化合物は、増殖性障害の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具合的な薬剤としては、これらに限定されないが、メトトレキセート、ロイコボリン、アドリマイシン、プレドニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ピノレルピン、ドキソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、ハーセプチン(登録商標))、カペシタピン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤(例えば、イレッサ(登録商標)、タルセバ(登録商標)、エルピタックス(登録商標))、VEGF阻害剤(例えば、アバスチン(登録商標))、プロテアソーム阻害剤(例えば、ベルケイド(登録商標))、グリベック(登録商標)及びhsp90阻害剤(例えば、17-AAG)が挙げられる。さらに、式Iによる本発明の化合物は、放射線療法又は外科手術を含むがこれらに限定されない他の療法との組合せで投与され得る。具体的な実施態様において、当該増殖性障害は、がん、骨髄増殖性疾患、又は白血病から選択される。

40

【0319】

一実施態様において、本発明の化合物は、自己免疫疾患の治療及び/又は予防のための他の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、グルココルチコイド、細胞増殖抑制剤(例えば、プリン類似物)、アルキル化剤(例えば、ナイトロジェン

50

・マスタード(シクロホスファミド)、ニトロソウレア、白金化合物、及びその他)、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート、アザチオプリン及びメルカプトプリン)、細胞傷害性抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、及びミトラマイシン)、抗体(例えば、抗CD20、抗CD25、又は抗CD3(OTK3)モノクローナル抗体、アトガム(登録商標)及びサイモグロブリン(登録商標))、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン(シロリムス)、インターフェロン(例えば、IFN- γ)、TNF結合タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ)、ミコフェノレート、フィンゴリモド及びミリオシンが挙げられる。

【0320】

一実施態様において、本発明の化合物は、移植拒絶反応の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、カルシニューリン阻害剤(例えば、シクロスポリン又はタクロリムス(FK506))、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス、エベロリムス)、抗増殖剤(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸)、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン)、抗体(例えば、モノクローナル抗IL-2R受容体抗体、バジリキシマブ、ダクリズマブ)、ポリクローナル抗T細胞抗体(例えば、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))が挙げられる。

【0321】

一実施態様において、本発明の化合物は、喘息及び/又は鼻炎及び/又はCOPDの治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、2-アドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール、レバルブテロール、テルブタリン及びビトルテロール)、エピネフリン(吸入型又は錠剤)、抗コリン作動薬(例えば、臭化イプラトロピウム)、グルココルチコイド(経口用又は吸入型)、長時間作用型2-作動薬(例えば、サルメテロール、ホルモテロール、バンブテロール、及び持続放出性経口アルブテロール)、吸入ステロイドと長時間作用型気管支拡張薬の組合せ(例えば、フルチカゾン/サルメテロール、ブデソニド/ホルモテロール)、ロイコトリエン拮抗薬及び合成阻害剤(例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト及びジロイトン)、メディエーター放出阻害剤(例えば、クロモグリケート及びケトチフェン)、IgE応答の生体調節因子(例えば、オマリズマブ)、抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、シンナリジン、フェキソフェナジン)並びに血管収縮薬(例えば、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、ナファゾリン及びトラマゾリン)が挙げられる。

【0322】

さらに、本発明の化合物は、喘息及び/又はCOPDの緊急治療との組合せで投与され得、そのような治療としては、酸素又はヘリオックス投与、噴霧型サルブタモール又はテルブタリン(抗コリン作動薬(例えば、イプラトロピウム)と任意に組み合わせられる)、全身性ステロイド(経口又は静脈内、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、又はヒドロコルチゾン)、静脈内サルブタモール、非特異的 β_2 -作動薬、注射又は吸入(例えば、エピネフリン、イソエタリン、イソプロテレノール、メタプロテレノール)、抗コリン作動薬(静脈注射又は噴霧、例えば、グリコピロレート、アトロピン、イプラトロピウム)、メチルキサンチン(テオフィリン、アミノフィリン、バミフィリン)、気管支拡張作用を有する吸入麻酔薬(例えば、イソフルラン、ハロタン、エンフルラン)、ケタミン及び静脈内硫酸マグネシウムが挙げられる。

【0323】

一実施態様において、本発明の化合物は、炎症性腸疾患(IBD)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ブデソニド)合成疾患修飾性免疫調整剤(例えば、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、メサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン及びシクロスポリン)並びに生体疾患修飾性免疫調整剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられる。

【0324】

一実施態様において、本発明の化合物は、SLEの治療及び/又は予防のための別の治療剤

10

20

30

40

50

と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、ヒトモノクローナル抗体(ベリムマブ(ベンリスタ))、抗マラリア薬(例えば、プラケニル、ヒドロキシクロロキン)のような疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、免疫抑制剤(例えば、メトトレキセート及びアザチオプリン)、シクロホスファミド及びミコフェノール酸、非ステロイド性抗炎症薬のような免疫抑制薬及び鎮痛薬、オピエート(例えば、デキストロプロボキシフェン及びココダモール)、オピオイド(例えば、ヒドロコドン、オキシコドン、MSコンチン、又はメタドン)並びにフェンタニル・デュラジェシック経皮パッチが挙げられる。

【0325】

一実施態様において、本発明の化合物は、乾癬の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、コールタール、ジトラノール(アントラリン)、コルチコステロイド様デスオキシメタゾン(トピコート(登録商標))、フルオシノニド、ビタミンD3類似体(例えば、カルシポトリオール)、アルガン油、及びレチノイド(エトレチナート、アシトレチン、タザロテン)を含有する浴用液、保湿剤、薬用クリーム及び軟膏剤のような局所治療薬、メトトレキセート、シクロスポリン、レチノイド、チオグアニン、ヒドロキシウレア、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス、フマル酸エステルのような全身治療薬、又はアメビブ(登録商標)、エンブレル(登録商標)、ヒュミラ(登録商標)、レミケード(登録商標)、ラプティバ(登録商標)及びウステキヌマブ(IL-12及びIL-23遮断薬)のような生物製剤を包含する。さらに、本発明の化合物は、光線療法又は光化学療法(例えば、ソラレン及び紫外線A療法(PUVA))を含むがこれらに限定されない他の療法との組合せで投与され得る。

【0326】

一実施態様において、本発明の化合物は、アレルギー反応の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、具体的な薬剤としては、これらに限定されないが、抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、レボセチリジン)、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、デキサメタゾン)、エピネフリン、テオフィリン又は抗ロイコトリエン剤(例えば、モンテルカスト又はザフィルルカスト)、抗コリン剤及び充血除去剤が挙げられる。

【0327】

当業者には明らかであるように、共投与により、2種以上の治療剤を同じ治療レジメンの一部として患者に送達するあらゆる手段が包含される。当該2種以上の薬剤は、単一の製剤中で、すなわち単一の医薬組成物として同時に投与され得るが、これは必須ではない。当該薬剤は、異なる製剤中で且つ異なる時間に投与され得る。

【実施例】

【0328】

(化学的合成法)

(全般)

本発明の化合物は、以下の一般的方法及び手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から、調製することができる。典型的な又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力その他)が与えられる場合、別途明記されない限り、他のプロセス条件も使用され得ることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者によりルーチンの最適化手順により決定され得る。

【0329】

さらに、当業者には明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、慣用の保護基が必要となる場合がある。特定の官能基のための好適な保護基、並びに保護及び脱保護のための好適な条件の選択は、当技術分野において周知である(Wuts及びGreeneの文献(2006))。

【0330】

以下の方法は、本明細書において上で定義されている本発明の化合物の調製及び比較例に関して、詳細に提示されている。本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者により公

10

20

30

40

50

知の又は市販の出発物質及び試薬から調製され得る。

【0331】

全ての試薬は、商用等級のものであり、特に断りのない限り、さらに精製することなく、入手したものをそのまま使用する。市販の無水溶媒を、不活性雰囲気下で実施される反応に使用する。別途規定されない限り、試薬等級溶媒を、他の全ての場合に使用する。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60(35~70 µm)で又はBiotage(登録商標) SNAP KP-NH、Biotage(登録商標) SNAP Ultra、もしくはInterchim(登録商標) PuriFlash(登録商標) Si HC フラッシュクロマトグラフィーカートリッジを用いて行われる。薄層クロマトグラフィーは、プレコートされたシリカゲルF-254プレート(厚さ0.25mm)を用いて実施される。Biotage(登録商標) ISOLUTE(登録商標)フェーズセパレーター(例えば、カタログ番号120-1907-E)が、水相分離に使用される。¹H NMRスペクトルは、Bruker DPX 400 NMR分光計(400MHz)又はBruker Avance 300 NMR分光計(300MHz)で記録される。¹H NMRスペクトルの化学シフト()は、内部参照としてのテトラメチルシラン(0.00)又は適当な残留溶媒ピーク、すなわち、CHCl₃(7.27)と比較して百万分率(ppm)で報告される。多重度は、一重線(s)、二重線(d)、三重線(t)、四重線(q)、五重線(quin)、多重線(m)、及びブロード(br)として与えられる。エレクトロスプレーMSスペクトルは、UV PDA検出器及びWaters SQD又はSQD2質量分析計に連結されたWaters Acquity H-クラスUPLCシステムで得る。用いられるカラムは: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm、2.1mm ID×30/50mm L; Waters Acquity UPLC CSH C18 1.7 µm、2.1mm ID×50/100mm L; Waters Acquity UPLC CSH PhenylHexyl 1.7 µm、2.1mm ID×100mm L; Waters Acquity UPLC HSS PFP 1.8 µm、2.1mm ID×100mm Lである。この方法は、双方の移動相中に0.1%のギ酸を含むか、双方の移動相中に0.05%のNH₃を含むか、又はH₂O中に10mMのNH₄HCO₃を含む(アンモニアでpH 10に調整)、ACN/H₂Oグラジエントを用いる。分取HPLCは、Waters XBRIDGE BEH C18 OBD 30mm ID×100/150mm Lカラム及び双方の移動相中に0.1%のギ酸を含むか、双方の移動相中に0.1%のジエチルアミンを含むか、H₂O中に0.1%のギ酸を含むか、又はH₂O中に10mMのNH₄HCO₃を含む(アンモニアでpH 10に調整)ACN/H₂Oグラジエントを用いて、UV及びMS検出を用いるWaters AutoPurificationシステムで行われる。マイクロ波加熱は、Biotage(登録商標) Initiatorを用いて行われる。

(表I. 実験セクションで用いられる略語のリスト:)

10

20

30

40

50

【表 1】

略語	定義	略語	定義
ACN	アセトニトリル	DCM	ジクロロメタン
AcOH	酢酸	dd	二重線の二重線
ANOVA	分散分析	DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
aq.	水性	DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
ATP	アデノシン 5'-三リン酸	DMAC	ジメチルアセトアミド
b.i.d.	bis in die (1日2回)	DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
Boc	tert-ブチルオキシ-カルボニル	DMSO	ジメチルスルホキシド
B ₂ pin ₂	4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン- 2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン	dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン
br s	ブロードな一重線	dppp	1,3-ビス(ジフェニル ホスフィノ)プロパン
calcd	計算された	dtbpy	4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル
d	二重線	Et ₃ N	トリエチルアミン
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	Et ₂ O	ジエチルエーテル

10

20

30

40

50

略語	定義
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq.	当量
h	時間
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート (CAS# 148893-10-1)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i.n.	鼻腔内
i.p.	腹腔内
<i>i</i> -PrOH	イソプロパノール
[Ir(OCH ₃)(C OD)] ₂	(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(Ⅰ)二量体 (CAS# 12148-71-9)
(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy))PF ₆	4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1']ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(Ⅲ)ヘキサフルオロホスフェート (CAS# 870987-63-6)
i.v.	静脈内
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン
KOAc	酢酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン
m	多重線
MeOH	メタノール

略語	定義
MeONa	ナトリウムメトキシド
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
MorDalpos	ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン (CAS# 1237588-12-3)
MS	質量分析
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
MW	分子量
MW (calcd)	計算された分子量
MW (obsd)	観察された分子量
NA	入手不可
NaBH ₃ CN	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
<i>n</i> -BuOH	ブタン-1-オール
NiCl ₂ .glyme	ニッケル(Ⅱ)クロリドエチレングリコールジメチルエーテル錯体 (CAS# 29046-78-4)
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
obsd	観察された
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(Ⅱ)のジクロロメタンとの複合体 (CAS# 95464-05-4)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
PIFA	[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (CAS# 2712-78-9)
p.o.	経口
ppm	百万分率

10

20

30

40

略語	定義
q	四重線
q.d.	<i>quaque die</i> (1日1回)
RT	室温
s	一重線
sat.	飽和した
sc	皮下
SEM	平均値の標準誤差

略語	定義
SM	出発物質
t	三重線
<i>t</i> -BuOK	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド
td	二重線の三重線
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
tt	三重線の三重線

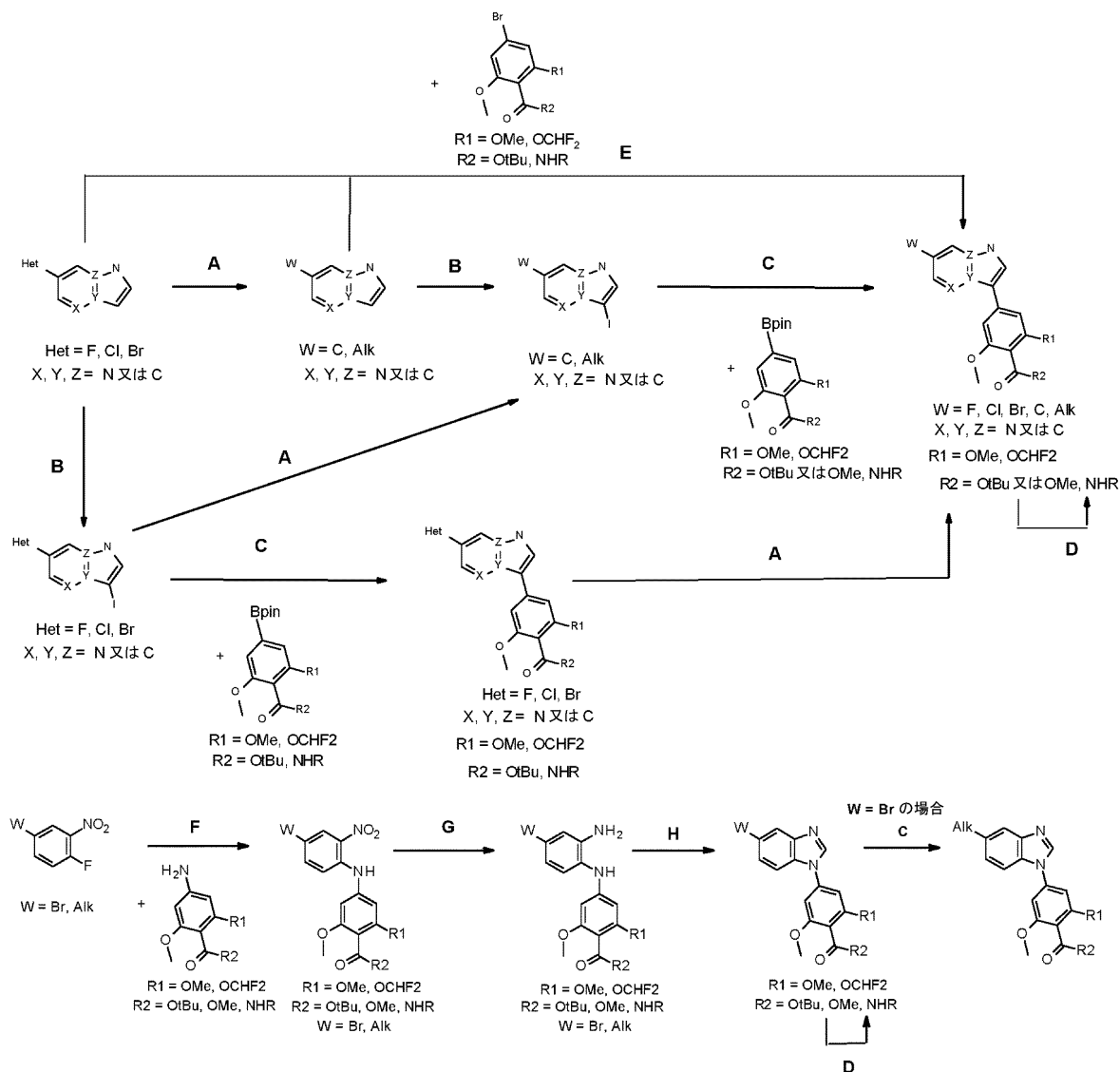
10

(本発明の化合物の合成による調製)

(実施例1. 一般合成法)

(1.1. 合成方法の概要)

【化18】



20

30

40

一般的方法A: ハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入

50

方法A1: アルキル化	
方法A2: パラジウムを触媒とする脱炭酸型カップリング	
方法A3: 根岸カップリング	
方法A4: ニッケルカップリング	
方法A5: ケト誘導体への付加	
方法A6: 光化学反応	
方法A7: メタル化によるハロゲン化ピリジンの官能基導入	
方法A8: 鈴木カップリング/分解によるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入	
一般的方法B: ヘテロアリール化合物のヨウ素化	
一般的方法C: ヘテロアリール化合物の鈴木カップリング	10
一般的方法D: エステルからのアミドの合成	
方法D1: Tert-ブチルエステルの加水分解、次いで、ペプチドカップリング	
方法D2: メチルエステルけん化、次いで、ペプチドカップリング	
一般的方法E: ヘテロアリール化合物のC-H活性化	
一般的方法F: ハロゲノニトロフェニル又はピリジン誘導体に対する二置換又は三置換アニリンのS _N Ar	
方法F1: LiHMDSを用いるハロゲノニトロフェニル誘導体に対する二置換アミノベンゾエートのS _N Ar	
方法F2: NaHを用いるハロゲノニトロフェニル誘導体に対する二置換アミノベンズアミド又はベンゾエートのS _N Ar	20
一般的方法G: ニトロ還元	
方法G1: SnCl ₂ 、2H ₂ O/SnCl ₂ を用いるニトロ還元	
方法G2: Zn/AcOHを用いるニトロ還元	
一般的方法H: ベンゾイミダゾールへの環化	
一般的方法I: O-アルキル化/N-アルキル化	
方法I1: O-アルキル化	
方法I2: N-アルキル化	
一般的方法J: N-アシル化	
一般的方法K: 還元的アミノ化	
方法K1: 還元的アミノ化によるアミン官能基導入	30
方法K2: 還元的アミノ化によるケトン官能基導入	
方法K3: 還元的アミノ化によるアルデヒド官能基導入	
一般的方法L: オレフィンの還元	
一般的方法M: アミン脱保護	
方法M1: TFAを用いるアミン脱保護	
方法M2: HClを用いるアミン脱保護	
一般的方法N: アルコール合成	
方法N1: ケトン又はエステル還元	
方法N2: ケトンに対するマグネシウム試薬の付加	
方法N3: エポキシ化/エポキシド開環シーケンス	40
一般的方法O: イミダゾピリジンへのアミノピリジン環化	
一般的方法P: ボロン酸エステルの合成	
方法P1: 臭化物のホウ素化	
方法P2: C-H活性化によるホウ素化	
一般的方法Q: 三置換ベンズアミド又はベンゾエートに対するアルコキシドでのフッ素置換	
一般的方法R: フェノール中間体のジフルオロメチル化	
一般的方法S: ハロゲン化ベンジルシアニドのニトロ化	
一般的方法T: アルコールのフッ素化	
一般的方法U: アルデヒドへのアルコール酸化	
一般的方法V: ホフマン転位によるアミン合成	50

一般的方法W: カリウムカルボン酸塩合成

【0332】

(1.2. 一般的方法)

(1.2.1. 方法A1: アルキル化によるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入)

不活性雰囲気下、 -78°C 又は 0°C の乾燥THF又はトルエン中の7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 1260903-17-0; 1当量)及びアルキルニトリル(1 ~ 1.5当量)の脱気溶液に、LiHMDS(THF中1M、CAS # 4039-32-1; 1.3 ~ 1.45当量)又はKHMDs(THF中0.5M、CAS # 40949-94-8; 1.3 ~ 1.45当量)を滴加する。反応混合物を、 60°C で3 ~ 18時間攪拌し、水でクエンチし、乾燥するまで濃縮する。残渣を、ペンタン中でトリチュレートし、固体を濾過し、真空下乾燥させる。

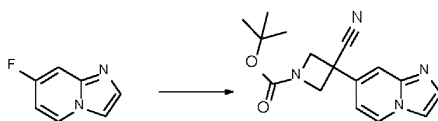
10

別のワークアップ: 反応混合物を、水でクエンチし、EtOAcで抽出し、それに続き、n-BuOHでの抽出を行う又は行わない。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 又は MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0333】

(中間体96の例示的な合成)

【化19】



20

不活性雰囲気下、 0°C の乾燥トルエン(3mL)中の7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(150mg、1.10mmol、1当量)及び1-boc-3-シアノアゼチジン(CAS # 142253-54-1; 301mg、1.65mmol、1.5当量)の脱気溶液に、KHMDs(THF中0.5M、2.9mL、1.43mmol、1.3当量)を滴加する。反応混合物を、室温で1.5時間、次いで、 60°C で3時間攪拌し、水及びブラインでクエンチし、EtOAc、次いで、n-BuOHで抽出する。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0334】

30

(1.2.2. 方法A2: パラジウムを触媒とする脱炭酸型カップリングによるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入)

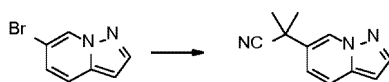
不活性雰囲気下の1,3,5-トリメチルベンゼン中のハロゲン化ヘテロアリール(1当量)の溶液に、対応するカルボン酸カリウム塩(2当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(CAS # 161265-03-8; 0.06当量)、及びアリルパラジウムクロリド二量体(CAS # 12012-95-2; 0.02当量)、あるいは、Xantphos Pd G4(CAS # 1621274-19-8; 0.05当量)を添加する。反応混合物を、 140°C で30分 ~ 6時間攪拌し、その後、室温まで冷却しデカライト(商標)で濾過し、EtOAcですすぎ、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。あるいは、反応混合物を、真空下で直接濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

40

【0335】

(中間体171の例示的な合成)

【化20】



N_2 雰囲気下の丸底フラスコ内で、1,3,5-トリメチルベンゼン(74mL)中の6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(CAS # 1264193-11-4; 10g、50mmol、1当量)の溶液に、カリウム2-シアノ-2-メチル-プロパン酸中間体170(15g、99mmol、2当量)、4,5-ビス(ジフェ

50

ニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(1.8g、3.0mmol、0.06当量)、及びアリルパラジウムクロリド二量体(370mg、0.99mmol、0.02当量)を加える。反応混合物を、140℃で30分撹拌し、その後、室温まで冷却し、デカライト(商標)で濾過し、EtOAcですすぎ、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0~50/50で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0336】

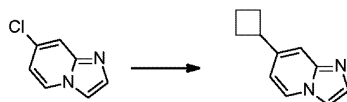
(1.2.3. 方法A3: 根岸カップリングによるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入)

N₂雰囲気下の密閉バイアル内に、ハロゲン化ヘテロアリール化合物(1当量)及びDMAC又はTHFを導入する。得られた溶液を脱気し、次いで、Pd-PEPPSI(商標)-IPent触媒(CAS # 1158652-41-5; 0.1当量)、あるいは、ヨウ化銅(CAS # 7681-65-4; 0.1当量)及びPd(dppf)Cl₂・DCM(CAS # 95464-05-4; 0.05当量)を加える。得られた溶液を脱気してから、ハロゲン化アルキル亜鉛(0.94~3当量)の溶液を導入する。反応混合物を、80℃に2~18時間加熱し、その後、Clarcel(登録商標)で濾過し、真空下濃縮する。残渣を、水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製する。別のワークアップ: 反応混合物を、EtOAcで希釈し、1時間撹拌し、Clarcel(登録商標)で濾過し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチする。溶液を、30分撹拌してから、2N NaOH溶液を添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、10% Na₂S₂O₃水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0337】

(中間体127の例示的な合成)

【化21】



密閉バイアル中に、7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(100mg、0.65mmol、1当量)及びTHF(0.5mL)を入れる。得られた溶液を脱気し、次いで、Pd-PEPPSI(商標)-IPent触媒(CAS # 1158652-41-5; 52mg、0.065mmol、0.1当量)を添加する。得られた溶液を脱気してから、ブromoシクロブチル亜鉛(THF中0.5M、CAS # 1019205-65-2; 4mL、1.96mmol、3当量)の溶液を導入する。反応混合物を、80℃に18時間加熱し、その後、Clarcel(登録商標)で濾過し、真空下濃縮する。残渣を、水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~95/5で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0338】

(1.2.4. 方法A4: ニッケルカップリングによるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入)

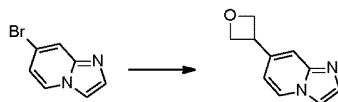
N₂雰囲気下の密閉バイアル中に、脱気DMAC、ハロゲン化ヘテロアリール化合物(1当量)、臭化アルキル(1.5~2当量)、NiCl₂・グライム(CAS # 29046-78-4; 0.05~0.1当量)、中間体230(0.05~0.1当量)、ヨウ化ナトリウム(CAS # 7681-82-5; 0.25当量)、亜鉛粉末(CAS # 7440-66-6; 2当量)、及びTFA(CAS # 76-05-1; 0.1当量)を導入する。得られた溶液を、60℃に1~18時間加熱し、その後、Clarcel(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

別のワークアップ: 反応混合物を、Clarcel(登録商標)で濾過する。濾液を、水又は5%アンモニア水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し又はフェーズセパレーターに通し、濃縮して、所望の化合物を得る。

【0339】

(中間体142の例示的な合成)

【化22】



N₂雰囲気下の密閉バイアル中に、脱気DMAC、7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 808744-34-5; 300mg、1.52mmol、1当量)、3-ブロモオキセタン(CAS # 39264-79-3; 253μL、3.05mmol、2当量)、NiCl₂・グライム(34mg、0.15mmol、0.1当量)、リガンド中間体230(36mg、0.15mmol、0.1当量)、ヨウ化ナトリウム(57mg、0.38mmol、0.25当量)、亜鉛粉末(199mg、3.05mmol、2当量)、及びTFA(12μL、0.15mmol、0.1当量)を導入する。得られた溶液を、60℃に1時間加熱し、その後、Clarcel(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を、5%アンモニア水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、フェーズセパレーターに通し、真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

【0340】

(1.2.5. 方法A5: ケト誘導体への付加によるハロゲン化ヘテロアリアル化合物の官能基導入)

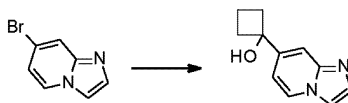
不活性雰囲気下の0℃の乾燥THF中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 808744-34-5; 1当量)の溶液に、iPrMgCl・LiCl溶液(THF中1.3M、CAS # 745038-86-2; 3当量)を添加する。得られた溶液を、室温まで昇温させ、室温で1.5~2時間攪拌し、その後、0℃まで冷却してから、THFの溶液中の対応するケトン又はワインレブアミド(4~6当量)を滴加する。得られた溶液を、室温で4~48時間攪拌し、その後、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、濃縮する。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

別のワークアップ: 溶液を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、フェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0341】

(中間体141の例示的な合成)

【化23】



N₂雰囲気下0℃の乾燥THF(3mL)中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1g、5.07mmol、1当量)の溶液に、iPrMgCl・LiCl溶液(THF中1.3M、11.7mL、15.2mmol、3当量)を添加する。得られた溶液を、室温で1.5時間攪拌し、その後、0℃まで冷却してから、THF(10mL)の溶液中のシクロブタノン(CAS # 1191-95-3; 1.9mL、25.4mmol、5当量)を滴加する。得られた溶液を、室温で4時間攪拌し、その後、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~95/5で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0342】

(1.2.6. 方法A6: 光化学反応によるハロゲン化ヘテロアリアル化合物の官能基導入)

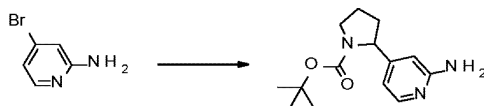
乾燥DMF中の2-アミノ-4-ブロモピリジン(CAS # 84249-14-9; 1当量)、対応するカルボン酸(2当量)、及びCs₂CO₃(CAS # 534-17-8; 2当量)の溶液が入った密閉バイアル中に、NiCl₂・グライム(CAS # 29046-78-4; 0.2当量)、dtbpy(CAS # 72914-19-3; 0.15当量)、及び(Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆(CAS # 870987-63-6; 0.01当量)を添加する。得られた混合物を15分脱気しその後、バイアルを密閉し、34Wで48~72時間の照射を行う。その後、反応混合物を、乾燥するまで濃縮し、残渣を、2N NaOH溶液又は飽和NaHCO₃溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃

縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0343】

(中間体150の例示的な合成)

【化24】



乾燥DMF(1mL)中の2-アミノ-4-ブロモピリジン(138mg、0.80mmol、1当量)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン(CAS # 15761-39-4; 345mg、1.6mmol、2当量)、及びCs₂CO₃(521mg、1.6mmol、2当量)の溶液が入った密閉バイアル中に、NiCl₂・グライム(35mg、0.16mmol、0.2当量)、dtbpy(32mg、0.12mmol、0.15当量)、及び(Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆(9mg、0.008mmol、0.01当量)を添加する。得られた混合物を15分脱気し、その後、バイアルを密閉し、34Wで48時間照射を行う。その後、反応混合物を、乾燥するまで濃縮し、残渣を、2N NaOH溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 90/10 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0344】

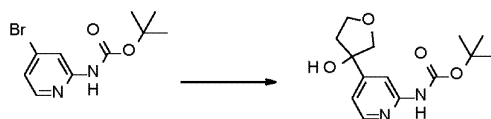
(1.2.7. 方法A7: メタル化によるハロゲン化ピリジンの官能基導入)

不活性雰囲気下で-78 °Cの乾燥THF中のプロモピリジン誘導体(1当量)の溶液に、メチルリチウム溶液(Et₂O中1.6M、CAS # 917-54-4; 1.2当量)を添加する。得られた溶液を、-78 °Cで15分攪拌し、その後、nBuLi溶液(ヘキサン中2.5M、CAS # 109-72-8; 1.2当量)を添加する。あるいは、nBuLiのみを添加する。-78 °Cで15分攪拌後、対応するケトン(1.2 ~ 3当量)の溶液を導入する。得られた溶液を、室温まで10分間昇温させ、その後、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0345】

(中間体178の例示的な合成)

【化25】



不活性雰囲気下で-78 °Cの乾燥THF(4.5mL)中の2-(Boc-アミノ)-4-ブロモピリジン(CAS # 207799-10-8; 400mg、1.46mmol、1当量)の溶液に、メチルリチウム(Et₂O中1.6M、1.1mL、1.76mmol、1.2当量)を添加する。得られた溶液を、-78 °Cで15分攪拌し、その後、nBuLi溶液(ヘキサン中2.5M、0.7mL、1.76mmol、1.2当量)を添加する。-78 °Cで15分攪拌後、4,5-ジヒドロ-3(2H)-フラノン(CAS # 22929-52-8; 378mg、4.39mmol、3当量)の溶液を導入する。得られた溶液を、室温まで10分間昇温させ、その後、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0346】

(1.2.8. 方法A8: 鈴木カップリング/分解によるハロゲン化ヘテロアリアル化合物の官能基導入)

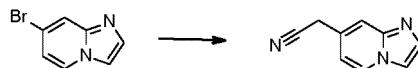
N₂雰囲気下、DMSO中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 808744-34-5; 1当量)の溶液、及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(CAS # 928664-98-6; 1.1当量)に、水及びフッ化カリウム(CAS # 7789-23-3; 3当量

)を添加する。得られた溶液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物(CAS # 95464-05-4;0.10当量)を添加する。混合物を、90～135 で3～18時間撹拌する。反応混合物を室温で冷却し、デカライト(商標)で濾過する。濾液を、ブライン及び水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄又はNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0347】

(中間体62の例示的な合成)

【化26】



10

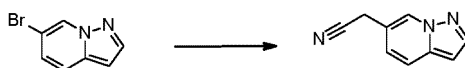
N₂雰囲気下、DMSO(47mL)中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.3g、6.6mmol、1当量)及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(1.4g、7.3mmol、1.1当量)の溶液に、水(20mL)及びフッ化カリウム(1.15g、19.8mmol、3当量)を添加する。得られた溶液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物(483mg、0.66mmol、0.10当量)を添加する。混合物を、130 で3.5時間撹拌し、その後、90 で18時間撹拌する。反応混合物を室温で冷却し、デカライト(商標)で濾過する。濾液を、ブライン及び水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0～98/2で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

20

【0348】

(中間体207の例示的な合成)

【化27】



N₂雰囲気下DMSO(21mL)中の6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(600mg、3.0mmol、1当量)の溶液に、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)イソオキサゾール(650mg、3.3mmol、1.1当量)、水(9mL)、及びフッ化カリウム(530mg、9.1mmol、3当量)を添加する。得られた溶液を脱気し、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物(230mg、0.30mmol、0.10当量)を添加する。混合物を、135 で18時間撹拌し、その後、室温で冷却し、デカライト(商標)で濾過する。濾液を、ブラインで希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0～50/50で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

30

【0349】

(1.2.9. 方法A9: 有機リチウム誘導体を用いるカップリングによるハロゲン化ヘテロアリール化合物の官能基導入)

40

N₂で前もって脱気したBINAP(CAS # 98327-87-8;0.15当量)及びPd₂dba₃(CAS # 51364-51-3;0.075当量)が入った丸底フラスコ中に、脱気したTHF(0.24mL)を添加する。得られた懸濁液を、N₂下20分撹拌する。別のフラスコ中で、臭化物(1.0当量)及びカルボニトリル(2～3当量)を、シクロペンチルメチルエーテルで希釈する。10分間溶液にN₂をバブリングすることによって得られた溶液を脱気する。その後、前の触媒の懸濁液を、シリンジを通して試薬の溶液に添加し、LiHMDS(THF中1Mの溶液、2～3当量)を、室温で滴加する。反応混合物を、80 に3時間加熱し、その後、室温で18時間撹拌する。反応溶液を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー又は分取HPLCのいずれかによって精製し、その後、

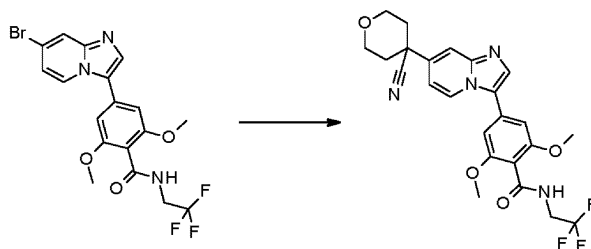
50

高温のACN中で再結晶し、濾過し、ACN及びEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、所望の化合物を得る。

【0350】

(化合物107の例示的な合成)

【化28】



10

N₂で前もって脱気したBINAP(CAS # 98327-87-8; 10mg、0.016mmol、0.15当量)及びPd₂dba₃(CAS # 51364-51-3; 7.4mg、0.008mmol、0.075当量)が入った丸底フラスコ内に、脱気したTHF(0.24mL)を添加する。得られた懸濁液を、N₂下20分撹拌する。別のフラスコ中で、臭化物中間体36(50mg、0.11mmol、1.0当量)及びテトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(CAS # 4295-99-2; 36mg、0.33mmol、3当量)を、シクロペンチルメチルエーテル(0.63mL)で希釈する。N₂を溶液に10分間バブリングすることによって溶液を脱気する。その後、前の触媒の懸濁液を、シリンジを通して試薬の溶液に添加する。得られた混合物に、LiHMDS(THF中1Mの溶液、0.33mL、0.33mmol、3当量)を室温で滴加する。反応混合物を、80℃に3時間加熱し、その後、室温で18時間撹拌する。反応溶液を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製し、その後、高温のACN中で再結晶し、濾過し、ACN及びEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、所望の化合物を得る。

20

【0351】

(1.2.10. 方法B: ヘテロアリール化合物のヨウ素化)

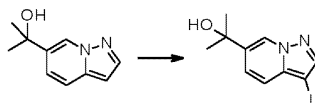
N₂雰囲気下のACN又はDMF中のヘテロアリール化合物(1当量)の溶液に、N-ヨードコハク酸イミド(CAS # 516-12-1; 1.1~1.2当量)を導入する。得られた溶液を、室温で18時間又は60℃で1~18時間のいずれかで、全て完結するまで撹拌する。反応混合物を、10% Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、EtOAc又はDCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、さらに精製することなく次の工程で直接用いるか、又はシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。別のワークアップ: 反応を、DMF中で行う場合、反応混合物を、水でクエンチし、生じた沈殿物を濾過し、真空下乾燥させて、所望のヨードヘテロアリール化合物を得る。

30

【0352】

(中間体190の例示的な合成)

【化29】



40

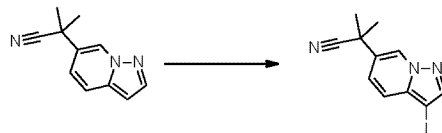
N₂雰囲気下のACN(2.3mL)中の中間体191(80mg、0.45mmol、1当量)の溶液に、N-ヨードコハク酸イミド(118mg、0.50mmol、1.1当量)を導入する。得られた溶液を、室温で18時間撹拌する。反応混合物を、10% Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、さらに精製することなく次の工程で直接用いる。

50

【 0 3 5 3 】

(中間体169の例示的な合成)

【 化 3 0 】



N₂雰囲気下のDMF(50mL)中の中間体171(5.0g、27.0mmol、1当量)の溶液に、N-ヨードコハク酸イミド(7.3g、32.4mmol、1.2当量)を導入する。得られた溶液を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、水(150mL)でクエンチし、生じた沈殿物を濾過し、真空下乾燥させて、所望のヨードヘテロアリール化合物を得る。

【 0 3 5 4 】

(1.2.11. 方法C: ヘテロアリール化合物の鈴木カップリング)

圧力反応器又は冷却器を取り付けた開放系の丸底フラスコに、臭化又はヨウ化ヘテロアリール誘導体(1当量)、ボロン酸又はボロン酸ピナコールエステル(1.2~1.5当量)、塩基(Cs₂CO₃、K₂CO₃、又はKF、1.3~3当量)、及びジオキサン/水溶媒混合物:4/1もしくは3/1又はDMF/水溶媒混合物:4/1を仕込む。混合物に対し、100℃に加熱し、N₂で脱気し、その後、Pd触媒(Pd(PPh₃)₄ CAS # 14221-01-3; Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物CAS # 95464-05-4;又はXphos Pd G3 CAS # 1445085-55-1;0.07~0.2当量)を添加するか、又は室温でN₂もしくはArで脱気してから、該Pd触媒を添加するかのいずれかを行う。混合物を、90~100℃で5分~18時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮して又は濃縮せずに、EtOAc又はDCM及び水又は飽和NaHCO₃溶液中に希釈する。得られた混合物を、砂又はデカライト(商標)で濾過するか、又は濾過は行わない。その後、混合物を、EtOAc又はDCMで抽出する。合わせた有機層を、任意に、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、期待される化合物を得る。

別のワークアップ1:反応混合物を、セライト又はデカライト(商標)で濾過し、EtOAcで洗浄し、真空下濃縮する。残渣に対して、フラッシュクロマトグラフィーによって直接精製するか、又は水及びEtOAc又はDCMで希釈するかのいずれかを行う。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥し、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

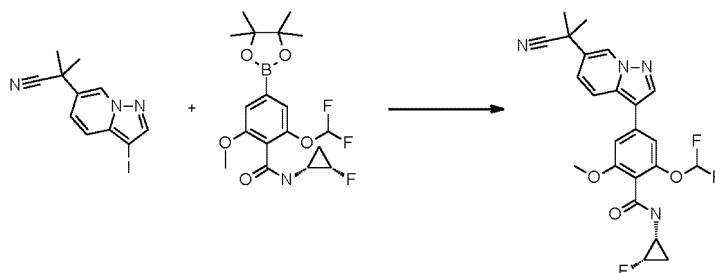
別のワークアップ2:反応混合物を、真空下濃縮し、その後、DCMで抽出する。合わせた有機層を、水で洗浄し、フェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、高温のACN又はDCMに入れ、不溶分を濾過し、所望の化合物を得る。

別のワークアップ3:反応混合物を、真空下濃縮し、その後、DMSO中に希釈し、分取HPLCによって精製する。

【 0 3 5 5 】

(化合物219の例示的な合成)

【 化 3 1 】



10

20

30

40

50

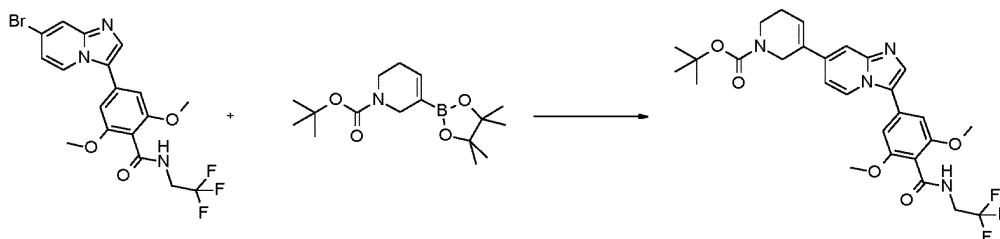
N₂雰囲気下の4/1の1,4-ジオキサン(178mL)と水(52mL)との脱気混合物中の2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパニトリル中間体169(10g、32.1mmol、1当量)の溶液が入った丸底フラスコ中に、中間体8(14.2g、35.4mmol、1.1当量)、Cs₂CO₃(32g、96mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂・DCM(2.8g、3.2mmol、0.1当量)を添加する。反応混合物を、90℃で30分撹拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する(×3)。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0～30/70で溶出)によって精製して、化合物219を得る。

【0356】

(中間体59の例示的な合成)

10

【化32】



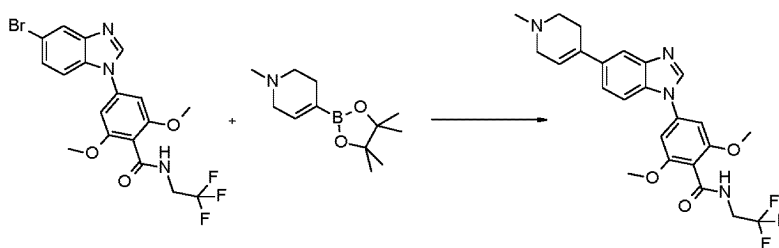
混合物ジオキサン/水 4/1(2mL)中の臭化物中間体36(75mg、0.16mmol、1当量)、ボロン酸エステル(CAS # 885693-20-9; 43mg、0.19mmol、1.2当量)、Cs₂CO₃(156mg、0.48mmol、3当量)の溶液に、Pd(dppf)Cl₂・DCM(104mg、0.32mmol、2当量)を添加する。反応混合物を、90℃で1時間撹拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、DCM及び水中に希釈する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 90/10～20/80で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

20

【0357】

(中間体60の例示的な合成)

【化33】



30

脱気したジオキサン(2mL)中の臭化物中間体33(75mg、0.16mmol、1当量)及び対応するボロン酸エステル(CAS # 454482-11-2; 43mg、0.19mmol、1.2当量)の撹拌溶液に、H₂O(0.5mL)中のCs₂CO₃(104mg、0.32mmol、2当量)を添加する。混合物をアルゴンで10分間脱気し、Pd(PPh₃)₄(19mg、0.016mmol、0.1当量)を添加する。反応混合物を、90℃で1時間撹拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、DCM及び水中に希釈する。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0～90/10で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

40

【0358】

(1.2.12. 方法D1: tert-ブチルエステル中間体からのアミド化合物の合成(順番: D1i、次いで、D1ii又はD1iii))

(1.2.12.1. D1i: tert-ブチルエステル加水分解)

混合物DCM/TFA(4/1～9/1)中のtert-ブチルエステル(1当量)の溶液を、室温で4～18

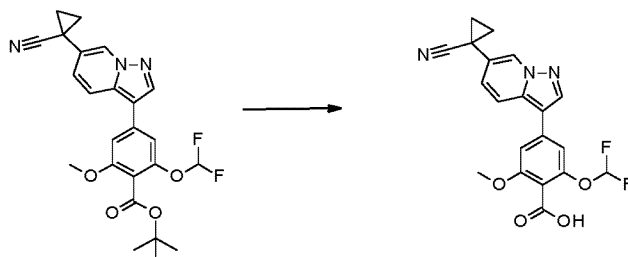
50

時間攪拌する。その後、反応混合物を、トルエンで希釈し、真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

【0359】

(中間体204の例示的な合成)

【化34】



10

混合物8/2 DCM/TFA(1.6mL/0.4mL)中のtert-ブチル 4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート中間体203(115mg、0.25mmol、1当量)の溶液を、室温で3.5時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、トルエンでトリチュレートし、減圧下濃縮して、所望の酸中間体を得る。

【0360】

(1.2.12.2. D1ii: ペプチドカップリング)

20

フラスコに、カルボン酸誘導体(1当量)、無水のDMF又はDMSO又はDCM、HATU(1.2~2当量)、DIPEA(3~10当量)を仕込む。混合物を、5~15分室温で攪拌し、その後、アミン又はアミン塩酸塩又はスルホン酸塩(1.1~4.8当量)を添加する。混合物を、室温で1~72時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、その後、水又は飽和NaHCO₃又はNH₄Cl溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄するか又は洗浄を行わずに、無水Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥し、濾過するか又はフェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー又は分取HPLCによって精製する。

別のワークアップ1:混合物を真空下濃縮し、シリカゲル又はC18 Biotage(登録商標)逆相カートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のアミド誘導体を得る。

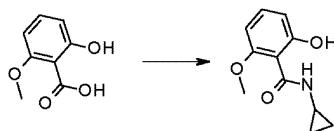
30

別のワークアップ2:反応をDMSO中で行う場合、反応混合物を分取HPLCによって直接精製する。

【0361】

(中間体5の例示的な合成)

【化35】



40

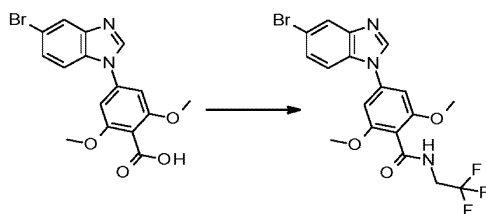
6-メトキシサリチル酸(CAS # 3147-64-6; 10g、0.06mmol、1当量)を、DMF(50mL)に溶解させ、HATU(33.93g、0.09mmol、1.5当量)を添加し、それに続き、15分後に、シクロプロピルアミン(CAS # 765-30-0; 10.18g、0.18mmol、3当量)及びDIPEA(34.55g、0.26mmol、4.5当量)を添加する。反応混合物を、室温で18h時間攪拌したままとし;その後、1当量のHATU、2当量のシクロプロピルアミン、及び2当量のDIPEAを添加する。反応混合物を、室温で68時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~50/50で溶出)によって精製する。集めた画分を、真空下濃縮し、MeOH/Et₂Oで2回トリチュレートする。濾液を真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

50

【0362】

(中間体33の例示的な合成)

【化36】



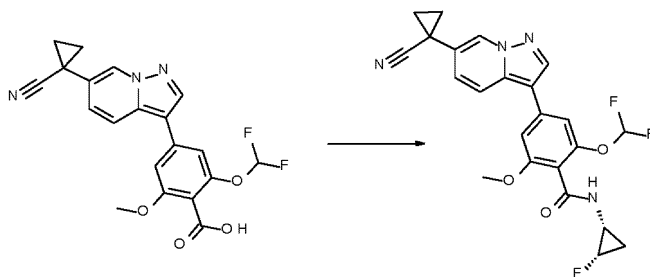
10

フラスコに、中間体32(0.3g、0.795mmol、1当量)、HATU(332mg、0.874mmol、1.1当量)、無水DMF(9mL)、及びDIPEA(0.4mL、2.39mmol、3当量)を仕込む。混合物を、室温で10分攪拌し、その後、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(CAS # 373-88-6; 216mg、1.6mmol、2当量)を添加する。混合物を、室温で1晩攪拌する。DMFを蒸発させた後に、残渣を、EtOAcと水との間に分配させる。水層を、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0363】

(化合物235の例示的な合成)

【化37】



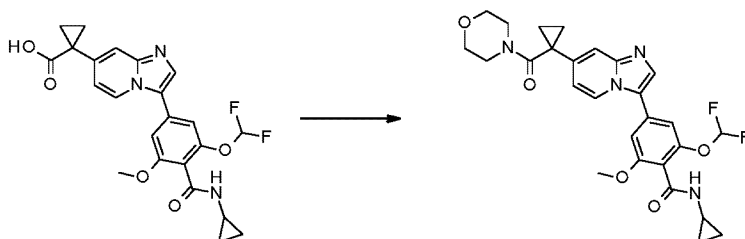
30

無水DCM(2mL)中の4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-安息香酸中間体204(95mg、0.23mmol、1当量)及びHATU(105mg、0.28mmol、1.2当量)の溶液に、DIPEA(121 μ L、0.69mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、室温で5分攪拌し、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロパンアミン4-メチルベンゼンスルホネート(CAS # 143062-84-4; 64mg、0.25mmol、1.1当量)を添加する。反応混合物を、室温で45分攪拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、水相をEtOAcで抽出する(3回)。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、Biotage SNAP KP-NHカラムでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 90/10 ~ 20/80で溶出)によって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0364】

(化合物141の例示的な合成)

【化38】



50

化合物114(30mg、0.066mmol、1当量)が入ったバイアル中に、HATU(50mg、0.13mmol、2当量)、無水DMSO(1mL)、及びDIPEA(46 μ L、0.26mmol、4当量)を添加する。混合物を、室温で10分撹拌し、その後、モルホリン(CAS#110-91-8;15 μ L、0.13mmol、2当量)を添加する。混合物を、室温で1時間撹拌し、その後、分取HPLCによって直接精製し、所望の化合物を得る。

【0365】

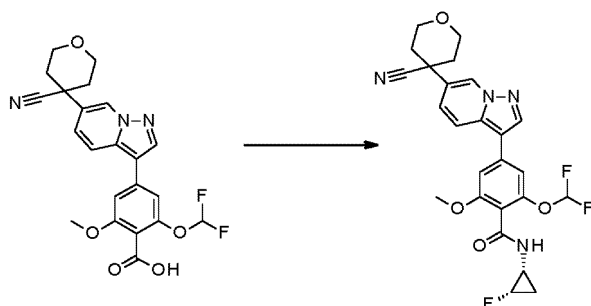
(1.2.12.3. D1iii: 塩化アシルを経るアミド合成)

0 のDCM中のカルボン酸誘導体(1当量)の溶液に、塩化オキサリル(1.2当量)及び1滴のDMFを添加する。得られた溶液を、0 で1時間撹拌し、その後、トルエンで希釈し、濃縮する。得られた残渣を、0 でDCMに溶解させ、DIPEA(6当量)及び対応するアミン(1.3当量)を加える。混合物を、0 で1時間撹拌し、飽和NaHCO₃溶液で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー又は分取HPLCによって精製する。

【0366】

(化合物243の例示的な合成)

【化39】



DCM(2mL)中の4-[6-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-安息香酸中間体231(180mg、0.40mmol、1.0当量)の溶液に、1滴のDMFを添加し、塩化オキサリル(0.24mL、0.48mmol、1.2当量)を0 で滴加する。得られた混合物を、0 で1時間撹拌し、その後、濃縮し、トルエンと2回共蒸発させる。得られたベージュ色の固体を、DCM(2mL)に溶解させ、DIPEA(0.420mL、2.41mmol、6当量)及び(1R,2S)-2-フルオロシクロプロパンアミン 4-メチルベンゼンスルホネート(0.523mmol、0.132g、1.3当量)を滴加する。反応混合物を、0 で1時間撹拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液によってクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~96/4で溶出)によって精製する。得られた白色固体を、ACN/H₂Oに溶解させ、濃縮し、最後に、18時間真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

【0367】

(1.2.13. 方法D2: メチルエステル中間体からのアミド化合物の合成(順番: D2i、その後、上述のD1ii))

(1.2.13.1. D2i: メチルエステルけん化)

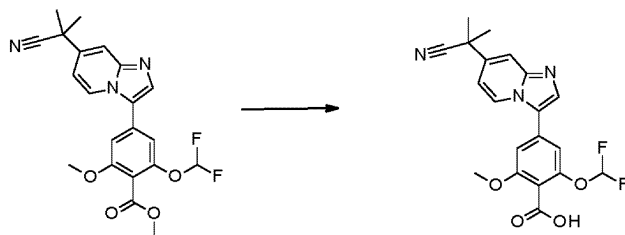
MeOH又は混合物MeOH/THF(1:1)中のメチルエステル誘導体(1当量)の溶液に、2N NaOH溶液(5~20当量)又はペレットのNaOH(15当量)及び水を添加する。得られた溶液を、室温又は75 で1~72時間撹拌する。室温まで冷却後、有機溶媒を減圧下除去する。残渣を、水で希釈し、pHを、HCl(2N又は6N)で酸性のpHとなるまで調整する。得られた懸濁液を濾過する。沈殿物を、水並びに/又はDCM及びACNで洗浄し、真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

別のワークアップ:反応混合物を、pHが2に調整されるまで1N HCl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させるか又はフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。

【 0 3 6 8 】

(中間体232の例示的な合成)

【 化 4 0 】



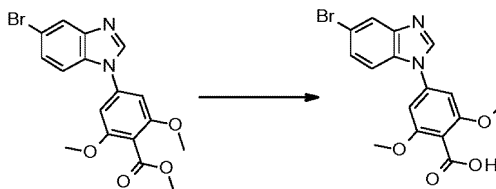
10

混合物MeOH/THF(1:1、24mL)中のメチルエステル誘導体中間体78(855mg、2.06mmol、1当量)の溶液に、ペレットのNaOH(1.23g、30.9mmol、15当量)及び水(5mL)を添加する。得られた溶液を、75℃で1時間加熱する。周囲温度まで冷却後、有機溶媒を減圧下除去する。残渣を、水で希釈し、pHを、2N HClで酸性のpHとなるまで調整し、得られた懸濁液を、室温で10分攪拌する。懸濁液を濾過し、沈殿物を、水及びDCM及びACNで洗浄し、真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

【 0 3 6 9 】

(中間体32の例示的な合成)

【 化 4 1 】



20

メチル 4-(5-ブロモベンズイミダゾール-1-イル)-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート中間体31(82g、210mmol、1当量)、MeOH(450mL)、THF(550mL)、及び2N NaOH(550mL、1100mmol、5.2当量)の混合物を、75℃で18時間攪拌する。室温まで冷却後、有機溶媒を減圧下除去する。残渣を、水(800mL)で希釈する。pHを、6N HCl溶液で12.4から1.6に調整する。得られた懸濁液を、2℃で30分攪拌し、その後、濾過する。ケーキを、水(800mL)で洗浄し、吸引下漏斗上に20分置いて、暗赤色の固体を得る。固体を、45℃で2時間真空オーブン内で乾燥させ、所望の中間体を得る。

30

【 0 3 7 0 】

(1.2.14. 方法E: イミダゾピリジンの3位に対するC-H活性化)

イミダゾピリジン誘導体(1当量)、ブロモ誘導体(0.6~1.5当量)、及びKOAc(2~3当量)を、乾燥DMAC又はDMSO中に懸濁させ、混合物をN₂で脱気してから、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物(CAS # 95464-05-4、0.03~0.1当量)を添加する。あるいは、全ての試薬を、乾燥脱気溶媒中に懸濁させるか、又は全ての試薬を、乾燥溶媒中に懸濁させる。混合物を、90~120℃で1~18時間攪拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、分取HPLCによって直接精製し、所望の化合物を得る。

40

別のワークアップ1:反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

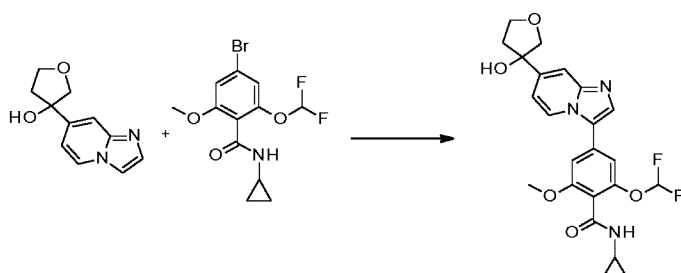
【 0 3 7 1 】

別のワークアップ2:反応混合物を、EtOAc又はDCMで希釈するか、又は希釈を行わずに、水を添加することもできる。得られた懸濁液を、セライト(登録商標)もしくは砂で濾過するか、又はフェーズセパレーターに通し、濾液を真空下濃縮する。その後、粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー又は分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

50

【 0 3 7 2 】

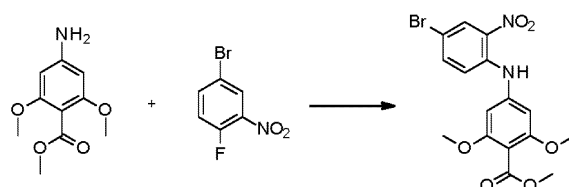
【化 4 2】



【 0 3 7 3 】

【 0 3 7 4 】

【化 4 3】

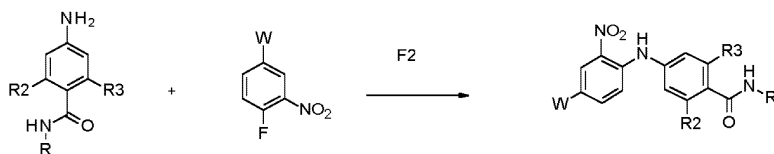


50

【0375】

(1.2.16. 方法F2: NaHを用いるハロゲンニトロフェニル誘導体に対する二置換アミノベンズアミド又はベンゾエートの S_NAr)

【化44】



10

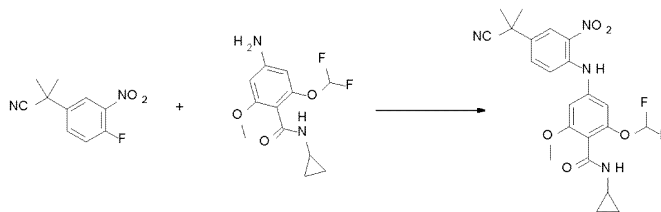
アルゴン雰囲気下に置かれた無水THF中の二置換アミノベンズアミド又はメチル 4-アミノ-2,6-二置換-ベンゾエート(1~1.1当量)の溶液に、フルオロニトロ誘導体(1~1.7当量)を添加する。混合物を、0℃で冷却し、NaH(CAS# 7646-69-7; 3当量)を分割添加する。混合物を、0℃で10分撹拌し、その後、室温で18時間撹拌する。混合物を、0℃まで冷却し、水又は飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc又はDCM及び水、飽和 NH_4Cl 溶液、又はブラインで希釈し、EtOAc又はDCMで抽出する。合わせた有機層を乾燥させるか、又はブラインで洗浄し、その後、乾燥させ(Na_2SO_4 又は $MgSO_4$)、濾過し、真空下濃縮する。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0376】

20

(中間体41の例示的な合成)

【化45】



N_2 で脱気され、その後、アルゴン雰囲気下に置かれた無水THF(2mL)中の中間体28(82mg、0.30mmol、1当量)の溶液に、中間体38(69mg、0.33mmol、1.1当量)を添加する。混合物を、0℃で冷却し、NaH(36mg、0.90mmol、3当量)を添加する。混合物を、室温まで温め、室温で18時間撹拌する。混合物を、0℃まで冷却し、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(グラジエントDCM/MeOH 10/0~99/1で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

30

【0377】

(1.2.17. 方法G1: $SnCl_2$ 、 $2H_2O/SnCl_2$ を用いるニトロ還元)

EtOH中のニトロアニリン誘導体(1当量)、塩化スズ(II)二水和物(CAS# 10025-69-1; 2.3当量)、及び塩化スズ(II)(CAS# 7772-99-8; 1.7当量)の混合物を、還流させながら2時間撹拌する。アミンへの完全な還元がUPLCモニタリングによって示された後に、オルトギ酸トリメチル(CAS# 149-73-5; 4当量)を、混合物にゆっくり添加し、撹拌を還流させながら2時間継続する。混合物を室温まで冷却し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、EtOAcに溶解させ、2N NaOH溶液で洗浄する。生じた懸濁液(ティンバター)を濾過する。層を分離する。有機層に、飽和 $NaHCO_3$ 溶液を添加する。懸濁液が、再度生成する。この懸濁液に、20% NaOHを添加する(発熱)。層を18時間そのままとして分離させる。有機層を、 K_2CO_3 で乾燥させ、濾過する。全ての濾過残渣を、EtOAcで洗浄し、水層と合わせ、層を分離する。有機層を合わせ、減圧下乾燥するまで濃縮する。残渣を、 Et_2O 中に懸濁させ、30分撹拌し、濾過する。ケーキを、20分間吸引下漏斗上に置くと、所望の化合物が得られる。

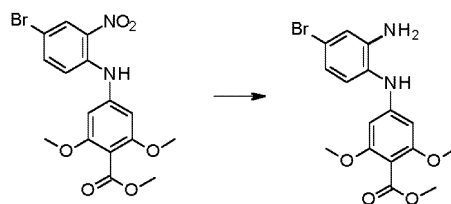
40

50

【 0 3 7 8 】

(中間体30の例示的な合成)

【化 4 6】



10

EtOH(1800mL)中の中間体29(148.2g、360.4mmol、1当量)、塩化スズ(II)二水和物(188g、833.1mmol、2.3当量)、及び塩化スズ(II)(116.2g、612.8mmol、1.7当量)の混合物を、還流させながら2時間撹拌する。アミンへの完全な還元がUPLCモニタリングによって示された後に、オルトギ酸トリメチル(157.7mL、1441.5mmol、4当量)を混合物にゆっくり添加し、撹拌を還流させながら2時間継続する。混合物を室温まで冷却し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、EtOAc(1400mL)に溶解させ、2N NaOH溶液(600mL)で洗浄する。生じた懸濁液(ティンバター)を、濾過する(18時間濾過し続ける)。層を分離する。有機層に、飽和NaHCO₃水(1000mL)を添加する。懸濁液が、再度生成する。この懸濁液に、20% NaOH(2000mL)を添加する。層を18時間そのままとして分離させる。有機層を、K₂CO₃で乾燥させ、濾過する。全ての濾過残渣を、EtOAcで洗浄し、水層と合わせ、層を分離する。有機層を合わせ、減圧下乾燥するまで濃縮する。残渣を、Et₂O(500mL)中に懸濁させ、30分撹拌し、濾過する。ケーキを吸引下漏斗上に20分間置き、中間体30を得る。

20

【 0 3 7 9 】

(1.2.18. 方法G2: Zn/AcOHを用いるニトロ還元)

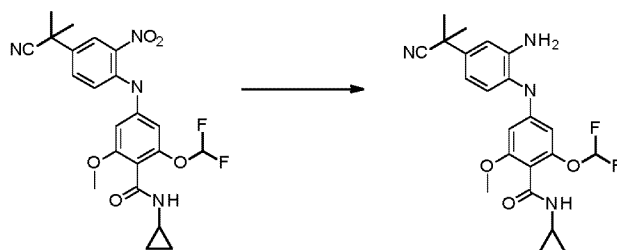
室温又は還流させながら撹拌した氷AcOH中のニトロアミノ誘導体(1当量)の溶液に、亜鉛末(CAS # 7440-66-6; 5 ~ 11.1当量)を分割して導入する。得られた混合物を、10分 ~ 1時間撹拌する(75 又は還流)。(反応の完結は、TLC及び/又はUPLC-MSによってモニタリングする)。反応混合物を、室温まで冷却し、EtOAcもしくはトルエン中への希釈後に又は希釈せずにClarcel(登録商標)で濾過し、EtOAc又はトルエン又はAcOH又はEtOAc及びトルエンですすぐ。濾液を、乾燥するまで蒸発させ、ジアミノ誘導体を次の工程でそのまま使用するか、又は残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して次の工程で使用するかのいずれかを行う。

30

【 0 3 8 0 】

(中間体42の例示的な合成)

【化 4 7】



40

75 で撹拌した氷AcOH(1mL)中の中間体41(75mg、0.16mmol、1当量)の溶液に、亜鉛末(105mg、1.6mmol、10当量)を導入する。得られた混合物を、75 で1時間撹拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、デカライト(商標)のパッドで濾過し、EtOAcですすぐ。濾液を真空下濃縮すると、所望の化合物が得られる。

【 0 3 8 1 】

(1.2.19. 方法H: ペンゾイミダゾールへの環化)

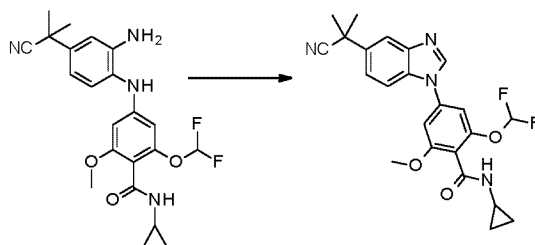
50

MeOH中のジアミノ誘導体(1当量)の溶液に、p-トルエンスルホン酸もしくはp-トルエンスルホン酸一水和物(CAS # 6192-52-5; 0.2 ~ 0.6当量)又はAcOH(0.2 ~ 1当量)及びオルトギ酸トリメチル(CAS # 149-73-5; 3 ~ 5当量)を導入する。得られた混合物を、75 ~ 還流まで攪拌し(30分 ~ 18時間)、室温まで冷却する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製するか、又は水/EtOAcで抽出し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0382】

(化合物12の例示的な合成)

【化48】



10

MeOH(2mL)中の中間体(中間体42)(69mg、0.16mmol、1当量)の溶液に、AcOH(10 μ L、0.133mmol、0.2当量)及びオルトギ酸トリメチル(88 μ L、0.80mmol、5当量)を導入する。得られた混合物を、75 に18時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

20

【0383】

(1.2.20. 方法11: O-アルキル化)

不活性雰囲気下の又はそうではない0 のTHF又はDMF又はDMAc中のアルコール(1当量)の溶液に、NaH(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7; 1.2 ~ 1.3当量)を添加し、混合物を、15分攪拌する。その後、ヨウ化メチル(CAS # 74-88-4; 1.2 ~ 2当量)又はヨウ化エチル(CAS # 75-03-6; 2当量)を添加し、反応混合物を室温まで温め、1 ~ 72時間攪拌する。その後、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、水及びDCMで希釈する。水相を、DCMで抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

30

別のワークアップ1: 反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

別のワークアップ2: 反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、クロロホルムで抽出し、それに続き、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物を得る。その後、水層を2N NaOH溶液で塩基性化し、クロロホルムで再抽出する。合わせた有機層を、乾燥剤で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物を得る。

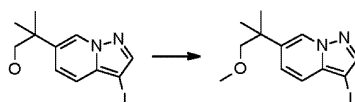
別のワークアップ3: 反応混合物を水でクエンチし、その後、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

40

【0384】

(中間体214の例示的な合成)

【化49】



0 のDMF(1.6mL)中のアルコール中間体208(100mg、0.32mmol、1当量)の溶液に、NaH(鉱油中60%分散物、16mg、0.40mmol、1.3当量)を添加し、混合物を、15分攪

50

拌する。その後、ヨウ化メチル(29 μ L、0.48mmol、1.5当量)を添加し、反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌する。その後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を乾燥剤で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 60/40で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0385】

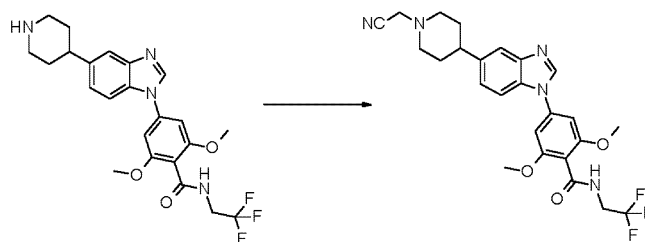
(1.2.21. 方法I2: アミンのアルキル化)

ACN又はEtOH又はDCM中のアミン誘導体(1当量)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(CAS # 584-08-7; 2 ~ 3当量)及び対応するハロゲノ誘導体(1.1 ~ 3当量)を添加する。反応混合物を、室温又は90 °Cで18 ~ 72時間攪拌する。反応混合物を真空下濃縮し、DCM及び水で希釈し、有機層を分離し、真空下濃縮するか、又は飽和NaHCO₃溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮するかのいずれかを行う。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

【0386】

(化合物4の例示的な合成)

【化50】



ACN(2mL)中の化合物3(40mg、0.09mmol、1当量)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(25mg、0.16mmol、2当量)及び2-ブロモアセトニトリル(CAS # 590-17-0; 8 μ L、0.09mmol、1.1当量)を添加する。反応混合物を、室温で72時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、DCM及び水で希釈する。有機層を分離し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 96/4で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0387】

(1.2.22. 方法J: N-アシル化)

0 又は室温のDCM中のアミン誘導体(1当量)の溶液に、Et₃N(1.5 ~ 3当量)及び塩化アセチル(CAS # 75-36-5; 1当量 ~ 3当量)又は無水酢酸(CAS # 108-24-7; 1.2当量)を連続して添加する。得られた混合物を室温まで温め、18 ~ 72時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

別のワークアップ1: 沈殿物が生成した場合、溶液を濾過し、得られた固体を真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

別のワークアップ2: 反応混合物を、真空下濃縮し、DCM及び2N NaOH溶液で希釈する。有機層をフェーズセパレーターで分離し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

【0388】

(化合物169の例示的な合成)

10

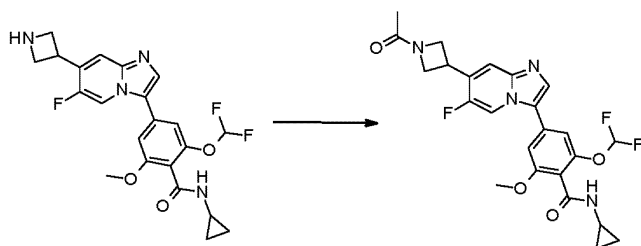
20

30

40

50

【化 5 1】

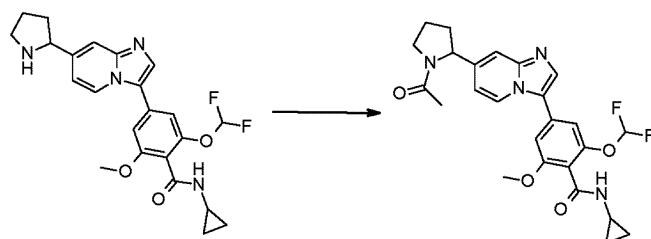


DCM(1mL)中の中間体265(44mg、0.08mmol、1当量)の溶液に、 Et_3N (40 μL 、0.24mmol、3当量)を添加し、それに続き、塩化アセチル(6 μL 、0.08mmol、1当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌する。沈殿物が生じたら、それを濾過し、真空下乾燥させて、化合物169を得る。

【0389】

(化合物198の例示的な合成)

【化 5 2】



DCM(1mL)中の化合物188(50mg、0.11mmol、1当量)の溶液に、 Et_3N (24 μL 、0.17mmol、1.5当量)を添加し、それに続き、無水酢酸(13 μL 、0.13mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、DCM及び2N NaOH溶液で希釈する。有機層をフェーズセパレーターで分離し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99/1 ~ 94/6で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0390】

(1.2.23. 方法K1: 還元的アミノ化によるアミン官能基導入)

MeOH又はDCM中のアミン誘導体(1当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(水中37%、CAS # 50-00-0; 5当量 ~ 5.5当量)及び NaBH_4 (CAS # 16940-66-2; 10当量)又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (CAS # 56553-60-7; 1.5当量)を添加する。混合物を、室温で1 ~ 18時間攪拌する。反応混合物を、水でクエンチし、溶媒を乾燥するまで濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

別のワークアップ1: 反応混合物を、2N NaOH溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

別のワークアップ2: 反応混合物を、水で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、濃縮し、残渣を高温のACN中で再結晶する。

別のワークアップ3: 反応混合物を、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

【0391】

(化合物91の例示的な合成)

10

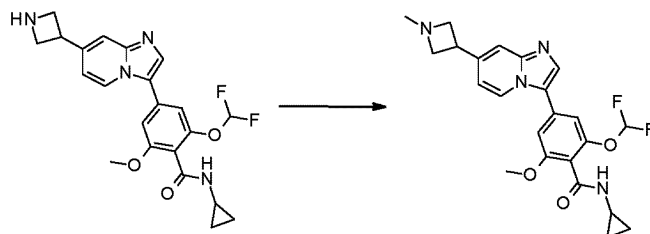
20

30

40

50

【化 5 3】



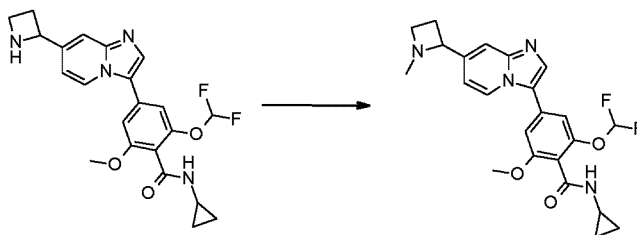
MeOH(2mL)中の塩酸塩としての中問体89(120mg、0.24mmol、1当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(水中37%、100 μ L、1.31mmol、5.5当量)及びNaBH₄(90mg、2.39mmol、10当量)を添加する。混合物を、室温で1時間攪拌する。反応混合物を、水でクエンチし、濃縮し、残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

10

【0392】

(化合物204の例示的な合成)

【化 5 4】



20

DCM(2mL)中の化合物203(36mg、0.08mmol、1当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(水中37%、32 μ L、0.42mmol、5当量)及びNaBH(OAc)₃(27mg、0.13mmol、1.5当量)を添加する。混合物を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 98/2~90/10次いでEtOAc/MeOH 90/10で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

30

【0393】

(1.2.24. 方法K2: 還元的アミノ化によるケトン官能基導入)

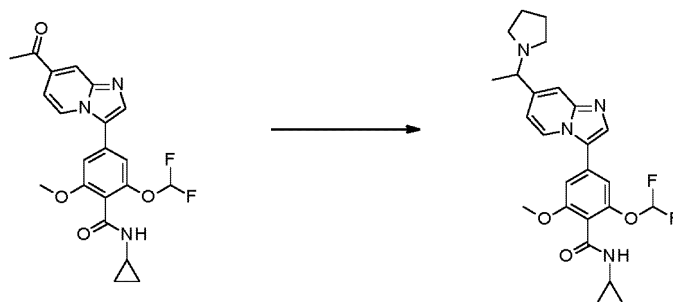
THF中のアミン誘導体(1.5当量)の溶液に、ケトン誘導体(1当量)及びTi(OEt)₄(CAS # 3087-36-3; 1.5当量)を添加する。アミン誘導体が、塩酸塩である場合には、DIPEA(1.5当量)を、該アミンに添加し、混合物を、15分攪拌し、その後、ケトン及びTi(OEt)₄を添加する。得られた混合物を、65 $^{\circ}$ Cで18時間攪拌し、その後、室温まで冷却し、NaBH₃CN(CAS # 25895-60-7; 2.2当量)を添加する。反応混合物を、65 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、水に注ぎ、室温で1時間攪拌し、デカライト(商標)のパッドを通して濾過し、濾液をDCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターを通して濾過し、濃縮する。残渣を、分取HPLC又はシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

40

【0394】

(化合物153の例示的な合成)

【化 5 5】



10

THF(2mL)中のピロリジン(CAS # 123-75-1; 1.5当量)の溶液に、ケトン中間体76(60 mg、0.14mmol、1当量)及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (CAS # 3087-36-3; 45 μL 、0.22mmol、1.5当量)を添加する。得られた混合物を、65 °Cで18時間撹拌し、その後、室温まで冷却し、 NaBH_3CN (CAS # 25895-60-7; 20mg、0.32mmol、2.2当量)を添加する。反応混合物を、65 °Cで4時間撹拌し、その後、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、水に注ぎ、室温で1時間撹拌し、デカライト(商標)のパッドを通して濾過し、濾液をDCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターを通して濾過し、濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 3 9 5】

20

(1.2.25. 方法K3: 還元的アミノ化によるアルデヒド官能基導入)

1滴のAcOHを含むMeOH中のアルデヒド誘導体(1当量)及び数mgの MgSO_4 の懸濁液に、アミン(4~6当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間又は65 °Cで5時間~18時間撹拌する。その後、 NaBH_3CN (CAS # 25895-60-7; 3当量~6当量)を添加し、得られた懸濁液を、65 °Cで1~48時間撹拌する。反応混合物を、乾燥するまで濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製する。

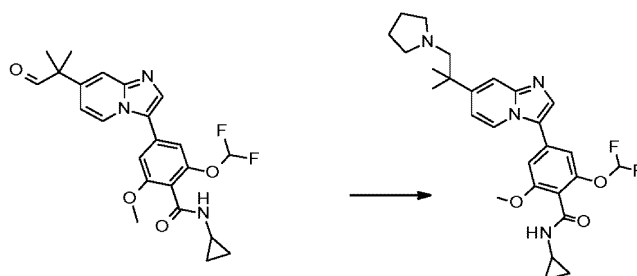
別のワークアップ: 反応混合物を、水、飽和 Na_2CO_3 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【 0 3 9 6】

30

(化合物161の例示的な合成)

【化 5 6】



40

1滴のAcOHが入ったMeOH(2mL)中のアルデヒド中間体130(30mg、0.068mmol、1当量)及び数mgの MgSO_4 の懸濁液に、ピロリジン(CAS # 123-75-1; 34 μL 、0.41mmol、6当量)を添加する。反応混合物を、65 °Cで18時間撹拌する。その後、 NaBH_3CN (26mg、0.41mmol、6当量)を添加し、得られた懸濁液を、65 °Cで48時間撹拌する。反応混合物を、水及び飽和 Na_2CO_3 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~90/10次いでDCM/MeOH/Et₃N 90/10/1で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 3 9 7】

50

(1.2.26. 方法L: オレフィンの還元)

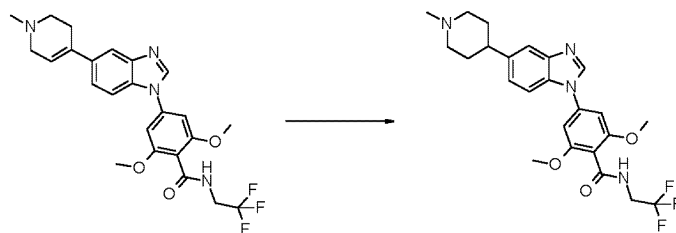
アルゴン又は N_2 下のMeOH又は混合物MeOH:THF 1/1中の不飽和化合物(1当量)の溶液に、Pd/C 5%(0.1当量)、Pd/C 10%(20%重量)、又は $Pd(OH)_2$ (0.2当量)のいずれかを添加する。得られた懸濁液を脱気し、水素で満たす。反応を、水素雰囲気下1~72時間撹拌する。その後、反応混合物を、合成フィルター又はデカライト(商標)もしくはClarcel(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

別のワークアップ:反応混合物を、デカライト(商標)のパッドで濾過し、濾液を真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。合わせた画分を、真空下濃縮し、その後、DCMに再溶解させる。樹脂SPM 32を添加し、得られた懸濁液を、1時間撹拌する。樹脂を濾過し、濾液を真空下濃縮すると、所望の化合物が得られる。

【0398】

(化合物1の例示的な合成)

【化57】



N_2 下のMeOH(3mL)中の中間体53(56mg、0.12mmol、1当量)の溶液に、Pd/C 5%(26mg、0.012mmol、0.1当量)を添加する。得られた懸濁液を脱気し、水素で満たす。反応を、水素雰囲気下18時間撹拌する。その後、反応混合物を、合成フィルターで濾過し、濾液を真空下濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~97/3で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0399】

(1.2.27. 方法M1: TFAを用いるアミン脱保護)

DCM中のN-Boc保護アミン誘導体(1当量)の撹拌溶液に、TFA(DCM/TFA混合物:10/1~1/1)を添加する。全て完結するまで、反応混合物を、室温で1~18時間撹拌する。反応混合物を、トルエン中に希釈し、真空下濃縮し、DCM又はEtOAc及び飽和 Na_2CO_3 溶液又はブラインで希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 又は $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

別のワークアップ1:反応混合物を、トルエン中に希釈し、真空下濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接用いる。

別のワークアップ2:反応混合物を、真空下濃縮し、EtOAc又はDCM及び水で希釈し、有機層を分離し、2N NaOH溶液(pH 10~11)で塩基性化し、EtOAc又はDCMで抽出する。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 又は $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、さらに精製することなくそのまま使用する。

【0400】

(化合物3の例示的な合成)

10

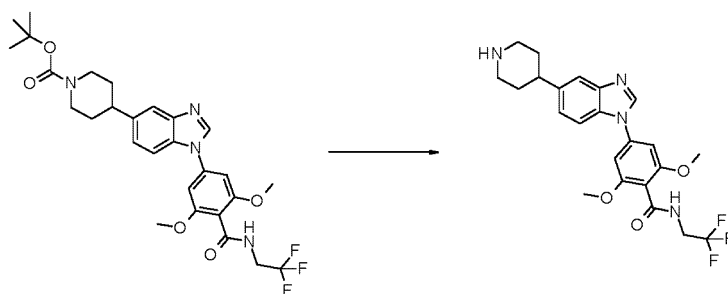
20

30

40

50

【化 5 8】



10

DCM(2mL)中の化合物2(80mg、0.14mmol、1当量)の攪拌溶液に、TFA(0.2mL)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、乾燥するまで蒸発させ、その後、DCM及び飽和 Na_2CO_3 溶液で希釈する。有機層を分離し、真空下濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、真空下での濃縮後に、所望の化合物を得る。

【 0 4 0 1】

(1.2.28. 方法M2: HClを用いるアミン脱保護)

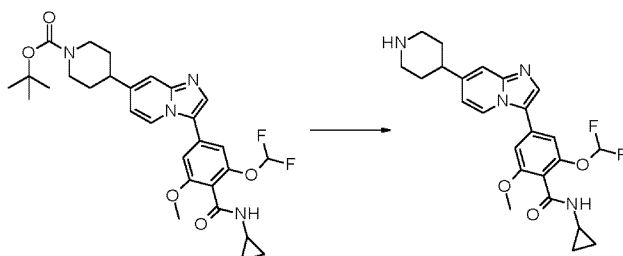
DCM/MeOH(混合物2/1 ~ 1/1)中のN-Boc保護アミン誘導体(1当量)の攪拌溶液に、ジオキサン中の4N HCl(DCM/HCl混合物 50/50)を添加する。反応混合物を、室温で3時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、さらに精製することなくそのまま使用するか、又はフラッシュクロマトグラフィーによって精製するかのいずれかを行い、期待される化合物を得る。

20

【 0 4 0 2】

(化合物66の例示的な合成)

【化 5 9】



30

DCM(2mL)/MeOH(1mL)中の化合物60(180mg、0.32mmol、1当量)の攪拌溶液に、ジオキサン中の4N HCl(1.5mL)を添加する。反応混合物を、室温で3時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 4 0 3】

(1.2.29. 方法N1: ケトン又はエステル還元によるアルコール合成)

不活性雰囲気下の又はそうではない0 又は室温のMeOH又は混合物MeOH/EtOH 1/1もしくはMeOH/THF 1/1中のケトン又はエステル誘導体(1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(CAS # 16940-66-2; 0.9当量 ~ 10当量)を添加する。反応混合物を、室温で30分 ~ 18時間攪拌する。その後、混合物を、水又は飽和 NH_4Cl 溶液及び任意に1N HCl溶液の添加によって0 でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通して、真空下濃縮する。その後、残渣を、そのまま提供するか、又はシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーもしくは分取HPLCによって精製する。

40

別のワークアップ1: 反応混合物を、直接真空下濃縮し、分取HPLCによって精製する。

別のワークアップ2: 混合物を、水及び1N HCl溶液の添加によって0 でクエンチし、濃縮する。その後、残渣を、混合物ペンタン/ Et_2O でトリチュレートし、沈殿物を濾過し、乾

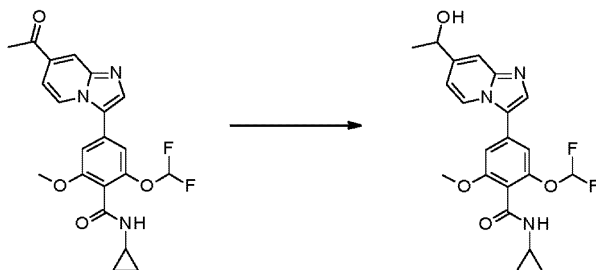
50

乾燥させる。

【0404】

(化合物140の例示的な合成)

【化60】



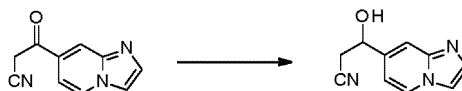
10

室温の混合物MeOH/EtOH 1/1(6mL)中のケトン中間体76(50mg、0.12mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(9mg、0.24mmol、2当量)を添加する。反応混合物を、室温で30分撹拌する。その後、混合物を、水及び1N HCl溶液の添加によって0でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

【0405】

(中間体143の例示的な合成)

【化61】



20

不活性雰囲気下の0のMeOH(6mL)中のケトン中間体144(100mg、0.54mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(17mg、0.45mmol、0.9当量)を添加する。反応混合物を、室温で3時間撹拌する。その後、混合物を、水及び1N HCl溶液の添加によって0でクエンチし、濃縮する。残渣を、混合物ペンタン/Et₂Oでトリチュレートし、沈殿物を濾過し、乾燥させ、中間体143を得る。

【0406】

(中間体209の例示的な合成)

【化62】



30

不活性雰囲気下の混合物MeOH/THF(3.2mL/3.2mL)中のエステル中間体210の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(97mg、2.6mmol、2当量)を慎重に添加する。得られた白色の混合物を、室温で18時間撹拌し、0で飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。その後、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~0/100で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0407】

(1.2.30. 方法N2: ケトンに対するマグネシウム試薬の付加によるアルコール合成)

不活性雰囲気下の0又は-78の乾燥脱気(又は非乾燥脱気)THF中のケトン又はエステル誘導体(1当量)の溶液に、アルキルマグネシウムブロミド又はクロリド(1当量~10当量)を添加する。反応混合物を、室温で2.5~20時間撹拌する。その後、混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によって0でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー

40

50

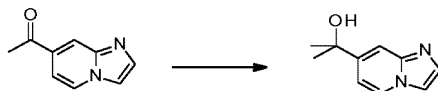
によって精製する。

別のワークアップ: 反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液及び水の添加によって0 でクエンチし、真空下濃縮する。残渣を、水及びpH 6.2のリン酸バッファー中に希釈し、混合物EtOAc/n-BuOH 8/2で抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0408】

(中間体106の例示的な合成)

【化63】



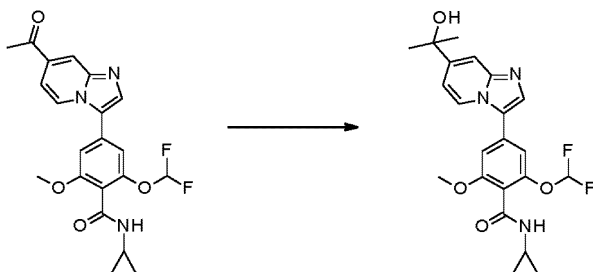
10

N₂雰囲気下の0 の乾燥THF(30mL)中の1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルエタノン(CAS # 1036991-50-0; 500mg, 3.12mmol, 1当量)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド(THF中1M, CAS # 75-16-1; 9.4mL, 9.37mmol, 3当量)を滴加する。反応混合物を、室温で2.5時間撹拌する。その後、混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によって0 でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 90/10で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0409】

(化合物57の例示的な合成)

【化64】



30

N₂雰囲気下の-78 の乾燥THF(2mL)中のケトン中間体76(30mg, 0.071mmol, 1当量)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド(Et₂O中3M, CAS # 75-16-1; 119 µL, 0.36mmol, 5当量)を滴加する。反応混合物を、-78 で1時間撹拌し、その後、同量のメチルマグネシウムブロミドを添加する。-78 で1時間撹拌後、反応混合物を、室温まで昇温させ、18時間撹拌する。その後、混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によって0 でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 96/4で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0410】

(1.2.31. 方法N3: エポキシ化/エポキシド開環シーケンス(N3i+N3ii)によるアルコール合成)

(1.2.31.1. N3i: エポキシ化)

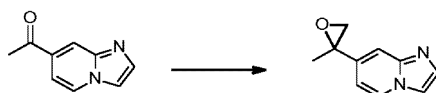
不活性雰囲気下の又はそうではない0 の乾燥THF中のトリメチルスルホニウムヨージド(CAS # 2181-42-2; 2.5当量)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物, CAS # 7646-69-7; 2.5当量)を添加する。得られた混合物を、0 で5分撹拌し、その後、DMSO/THF混合物(6/1)中のケトン誘導体(1当量)の溶液を滴加する。反応溶液を、室温で15分 ~ 4時間撹拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通して、真空下濃縮する。

50

【0411】

(中間体233の例示的な合成)

【化65】



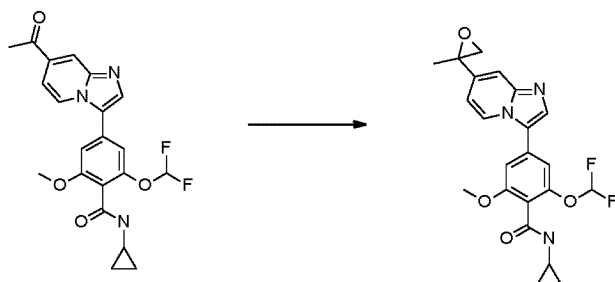
0 の乾燥THF(2mL)中のトリメチルスルホニウムヨージド(637mg、3.12mmol、2.5当量)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、75mg、3.12mmol、2.5当量)を添加する。得られた混合物を、0 で5分撹拌し、その後、DMSO/THF混合物(12mL/4mL)中の1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルエタノン(CAS# 1036991-50-0;200mg、1.25mmol、1当量)の溶液を滴加する。反応溶液を、室温で4時間撹拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄又はMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮して、次の工程で直接用いられるエポキシド中間体を得る。

10

【0412】

(中間体234の例示的な合成)

【化66】



20

0 の乾燥THF(0.4mL)中のトリメチルスルホニウムヨージド(123mg、0.60mmol、2.5当量)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、24mg、0.60mmol、2.5当量)を添加する。得られた混合物を、0 で5分撹拌し、その後、DMSO/THF混合物(2.3mL/0.37mL)中のケトン中間体76(100mg、0.25mmol、1当量)の溶液を滴加する。反応溶液を、室温で20分撹拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、フェーズセパレーターに通し、真空下濃縮して、次の工程で直接用いられるエポキシド中間体を得る。

30

【0413】

(1.2.31.2. N3ii: エポキシド開環)

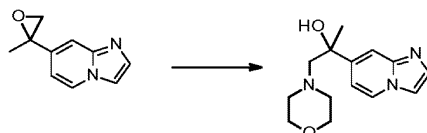
不活性雰囲気下の又はそうではないEtOH、MeOH、又はDMF中のエポキシド中間体(1当量)の溶液に、求核試薬(MeOHの溶液中のアミン又はMeONa)(0.8当量~2当量)を添加する。アミン求核試薬の場合は、塩基を添加することができる(Et₃N、AcONa、又は水素化ナトリウムの鉱油中60%分散物、0.85当量~2当量)。反応混合物を、65~100 に1.5~18時間加熱する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

40

【0414】

(中間体147の例示的な合成)

【化67】



50

EtOH(0.82mL)中の上記調製したエポキシド中間体(中間体233)(50mg、0.29mmol、1当量)の溶液に、モルホリン(CAS # 110-91-8;50 μ L、0.57mmol、2当量)を添加する。反応混合物を、65 に18時間加熱する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 80/20で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0415】

(中間体152の例示的な合成)

【化68】



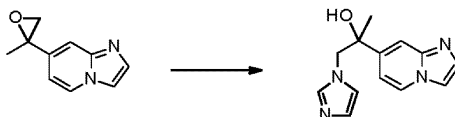
10

MeOH(1.5mL)中の上記調製したエポキシド中間体(中間体233)(108mg、0.62mmol、1当量)の溶液に、MeONa(0.5MのMeOH溶液、CAS # 151-50-8;1.36mL、0.68mmol、1.1当量)を添加する。反応混合物を、70 に18時間加熱する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 80/20で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0416】

(中間体151の例示的な合成)

【化69】



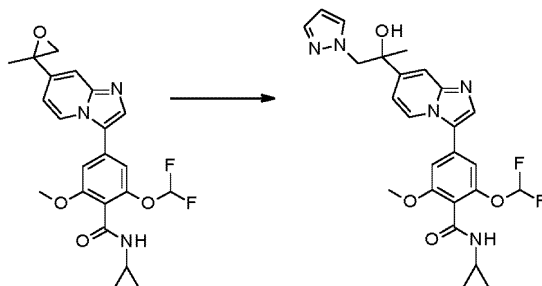
20

N₂雰囲気下のEtOH(1.5mL)中の上記調製したエポキシド中間体(中間体233)(108mg、0.62mmol、1当量)の溶液に、イミダゾール(CAS # 288-32-8;32.5mg、0.48mmol、0.8当量)及び酢酸ナトリウム(CAS # 127-09-3;43mg、0.52mmol、0.85当量)を添加する。反応混合物を、70 に18時間加熱する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 80/20で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0417】

(化合物192の例示的な合成)

【化70】



30

40

0 の乾燥DMF(0.25mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、9mg、0.23mmol、2当量)の懸濁液に、ピラゾール(CAS # 288-13-1;16mg、0.23mmol、2当量)を添加する。得られた混合物を、0 で10分攪拌し、その後、DMF(0.5mL)中の上記エポキシド中間体234(50mg、0.12mmol、1当量)の溶液を添加する。反応溶液を、100 で1.5時間攪拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲ

50

ルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~90/10で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0418】

(1.2.32. 方法O: アミノピリジンのイミダゾピリジンへの環化)

EtOH中のアミン(1当量)の溶液に、NaHCO₃(CAS # 144-55-8; 3当量)及びクロロアセトアルデヒド(水中50%、CAS # 107-20-0; 1.5当量)を添加する。反応混合物を、80~90 で1.5時間又は2時間攪拌する。その後、反応混合物を濃縮し、粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー又はC18逆相Biotage(登録商標)カートリッジによって精製する。

別のワークアップ1:粗体残渣を、DCM中に希釈し、濾過し、濾液を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

10

別のワークアップ2:粗体残渣を、EtOAc中に希釈し、濾過し、濾液を、水で洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

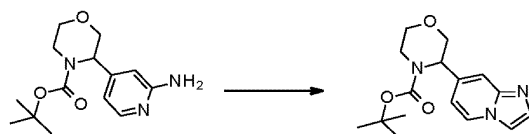
別のワークアップ3:反応混合物を、Biotage(登録商標) Isolute(登録商標) SCXカートリッジ(DCM、MeOH、次いで、MeOH中1NのNH₃溶液で溶出)で精製する。濾液を真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

【0419】

(中間体158の例示的な合成)

【化71】

20



EtOH(1mL)中のアミン中間体159(68mg、0.24mmol、1当量)の溶液に、NaHCO₃(62mg、0.73mmol、3当量)及びクロロアセトアルデヒド(水中50%、57 µL、0.36mmol、1.5当量)を添加する。反応混合物を、80 で1.5時間攪拌する。その後、反応混合物を濃縮し、粗体残渣を、C18逆相Biotage(登録商標)カートリッジ(水/ACN/MeOH中1%のNH₃ 98/2/1~50/50/1で溶出)で精製して、所望の中間体を得る。

30

【0420】

(1.2.33. 方法P1: 臭化物からのホウ素化)

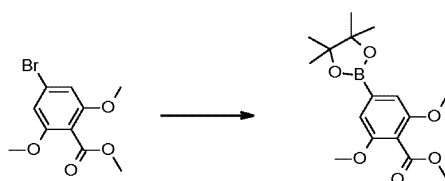
不活性雰囲気下のジオキサン中の臭化物(1当量)の溶液に、酢酸カリウム(CAS # 127-08-2; 3当量)及びB₂pin₂(CAS # 73183-34-3; 1.5当量)を添加する。得られた溶液を脱気し、110 に加熱してから、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加物(CAS # 95464-05-4; 0.1当量)を添加する。反応混合物を、110 で1時間攪拌し、濃縮し、DCM中に希釈し、デカライト(登録商標)で濾過する。濾液を真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0421】

(中間体20の例示的な合成)

40

【化72】



不活性雰囲気下のジオキサン(80mL)中の臭化物中間体21(8.55g、30mmol、1当量)の溶液に、酢酸カリウム(8.9g、90mmol、3当量)及びB₂pin₂(11.4g、45mmol、1.5当量)を添加する。得られた溶液を脱気し、110 に加熱してから、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加

50

物(2.45g、3.0mmol、0.1当量)を添加する。反応混合物を、110 で1時間攪拌し、濃縮し、DCM中に希釈し、デカライト(登録商標)で濾過する。濾液を真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 70/30で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0422】

(1.2.34. 方法P2: C-H活性化によるホウ素化)

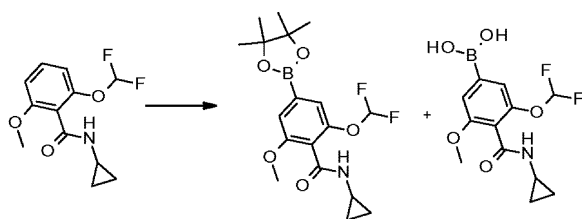
不活性雰囲気下のTHF中のヘテロアリール化合物(1当量)及びB₂pin₂(CAS # 73183-34-3;3当量)の脱気溶液に、[Ir(OCH₃)(COD)]₂(CAS # 12148-71-9;0.05当量)及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(CAS # 72914-19-3;0.04当量)を添加する。反応混合物を、70 で3時間攪拌し、その後、室温で18時間攪拌する。反応溶液を真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のボロン酸エステルを得る。

10

【0423】

(中間体7の例示的な合成)

【化73】



20

不活性雰囲気下、N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド中間体6(2.80g、10.89mmol、1当量)、B₂pin₂(8.30g、32.68mmol、3当量)、[Ir(OCH₃)(COD)]₂(360mg、0.54mmol、0.05当量)及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(120mg、0.45mmol、0.04当量)を、脱気したTHF(70mL)に溶解させる。反応混合物を、N₂下70 で3時間、その後、室温で18時間攪拌する。溶液を濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 30/70で溶出)によって精製して、所望の生成物に対応するボロン酸との混合物中に得る。

【0424】

30

(1.2.35. 方法Q: 三置換ベンズアミド又はベンゾエートに対するアルコキシドでのフッ素置換)

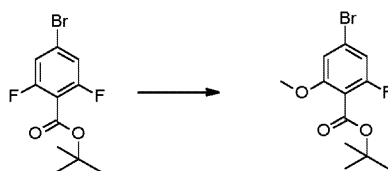
THF又はDMF又はNMP中のフルオロ誘導体(1当量)の溶液に、MeONa(MeOH中25%又は固体のMeONa、CAS # 124-41-4;1.2当量 ~ 4当量)又はEtONa(EtOH中25%、CAS # 141-52-6;1.2当量)を滴加し、懸濁液を、1.5 ~ 20時間攪拌する。さらなるアルコキシド溶液(0 ~ 4.8当量)を添加して、転化をさらに進めることができる。反応を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、有機溶媒を、真空下で蒸発させる。水層に沈殿が生じる場合、それを濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、期待される生成物を得る。析出が生じない場合には、水相を、DCM又はEtOAcで抽出し、有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、期待される化合物を得る。

40

【0425】

(中間体13の例示的な合成)

【化74】



THF(320mL)中のtert-ブチル 4-ブromo-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート中間体12(19g

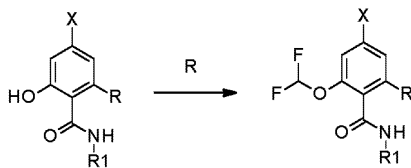
50

、65mmol、1当量)の溶液に、MeONa(15g、260mmol、4当量)を分割添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(×3)で抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、所望の中間体を得る。

【0426】

(1.2.36. 方法R: フェノール中間体のジフルオロメチル化)

【化75】



10

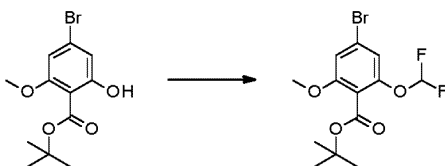
-35、-20、又は0のACN中のフェノール中間体(1当量)の溶液に、水中のKOH(10当量)の冷却溶液(水/ACN 1/1終濃度)を添加する。ジエチル(ブromジフルオロメチル)ホスホネート(CAS# 65094-22-6; 1.4~3.1当量)を、温度を20未満に保ちながら滴加する。反応を、添加の終了時にワークアップするか、又は30分間-20又は0で攪拌する。水を加え、水層を、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過するか、又はフェーズセパレーターに通す。濾液を、乾燥するまで濃縮し、残渣を、そのまま使用するか、又はシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、期待される生成物を得る。

20

【0427】

(中間体15の例示的な合成)

【化76】



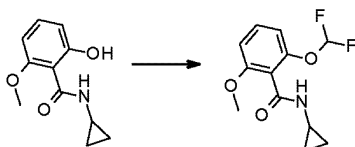
30

N₂下の-35のACN(100mL)中のtert-ブチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート中間体14(19g、53.8mmol、0.65当量)の溶液に、水(100mL)中のKOH(46g、820mmol、10当量)の冷却溶液を、5分かけて滴加する。混合物を、-35で15分攪拌し、その後、ジエチル(ブromジフルオロメチル)ホスホネート(30mL、160mmol、2当量)を、温度を-35に保って5分かけて滴加する。混合物を、1.5時間かけて室温まで昇温させる。その後、水でクエンチする。水層を、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~90/10で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0428】

(中間体6の例示的な合成)

【化77】



40

不活性雰囲気下、N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド中間体5(2.80g、0.013mmol、1当量)を、ACN(20mL)に溶解させ、-20に冷却する。水(20mL)

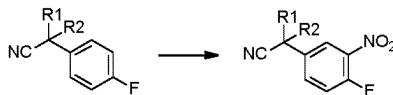
50

中のKOH(7.57g、0.13mmol、10当量)の溶液を添加し、混合物を、10分撹拌し、その後、ジエチル (プロモジフルオロメチル)ホスホネート(10.9g、0.04mmol、3.1当量)をゆっくり添加する。反応混合物を、-20 で30分撹拌し、その後、室温でもう30分撹拌する。水を添加し、EtOAcで3回の抽出を行う。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0429】

(1.2.37. 方法S: ハロゲン化ベンジルシアニドのニトロ化)

【化78】



10

0 のニートの4-フルオロベンゼンアセトニトリル誘導体(1当量)に、発煙硝酸(過剰量)を滴加する。全て完結するまで、混合物を、30分0 で撹拌する。反応混合物を、氷に注ぎ、その後、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を乾燥させるか、又はブラインで洗浄してからMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0430】

(中間体38の例示的な合成)

【化79】



20

0 の中間体37(1.18g、7.23mmol、1当量)が入った丸底フラスコ中に、発煙硝酸(5mL)を滴加する。混合物を、30分0 で撹拌する。反応混合物を、氷に注ぎ、その後、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を乾燥させるか、又はブラインで洗浄して、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 96/4で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0431】

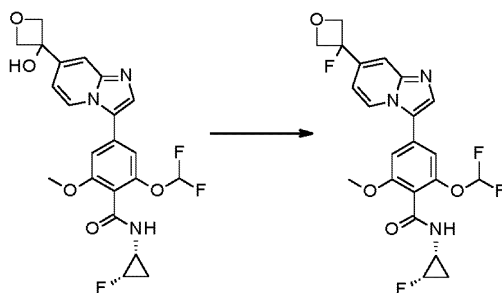
(1.2.38. 方法T: フッ素化)

-78 又はRTのDCM中のアルコール(1当量)の溶液に、DAST(CAS # 38078-09-0; 1.4 ~ 1.5当量)を添加する。得られた混合物を、室温で0.5 ~ 18時間撹拌し、その後、飽和NH₄Cl又はNa₂CO₃溶液でクエンチし、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー又は分取HPLCによって精製する。

【0432】

(化合物224の例示的な合成)

【化80】



40

DCM(1.9mL)中の化合物223(74mg、0.16mmol、1当量)の溶液に、DAST(32 μL、0.24mmol、1.5当量)を添加する。得られた混合物を、室温で30分撹拌し、その後、飽和N

50

H₄Cl溶液でクエンチし、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0433】

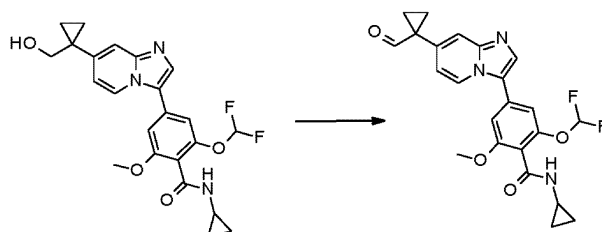
(1.2.39. 方法U: アルデヒドへのアルコール酸化)

不活性雰囲気下の0 のDCM中のアルコール(1当量)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(CAS # 87413-09-0; 1 ~ 1.2当量)を添加する。反応混合物を、0 で20分撹拌し、その後、室温で18時間撹拌する。水及び飽和NaHCO₃溶液でクエンチする。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、次の工程で直接用いるか、又はシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0434】

(中間体123の例示的な合成)

【化81】



不活性雰囲気下の0 のDCM(3mL)中の化合物115(25mg、0.06mmol、1当量)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(24mg、0.06mmol、1当量)を添加する。反応混合物を、0 で20分撹拌し、その後、室温で18時間撹拌し、水及び飽和NaHCO₃溶液でクエンチする。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮して、所望のアルデヒドを得る。

【0435】

(1.2.40. 方法V: ホフマン転位によるアミン合成(順番Vi、次いで、Vii))

(1.2.40.1 Vi: ニトリル加水分解)

0 のEtOH及び飽和K₂CO₃溶液(1/1)の混合物中のニトリル(1当量)の溶液に、H₂O₂水溶液(30%wt水溶液、CAS # 7722-84-1; 過剰量)を添加する。得られた溶液を、室温で5 ~ 13時間撹拌する。反応混合物を、ブラインでクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過するか又はフェーズセパレーターに通して、真空下濃縮する。

【0436】

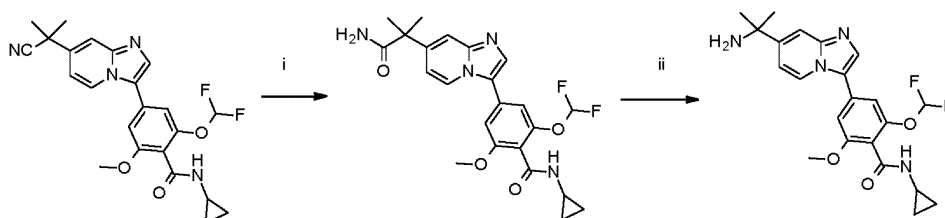
(1.2.40.2. Vii: 転位)

0 の混合物ACN/水(1/2)中の前記アミド(1当量)の溶液に、PIFA(CAS # 2712-78-9; 1.1当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2 ~ 18時間撹拌し、その後、飽和Na₂CO₃溶液又は水又は1N NaOH溶液でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮し、さらに精製することなく用いるか、又は分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0437】

(化合物106の例示的な合成)

【化82】



10

20

30

40

50

(工程i: 4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド)

0 のEtOH(2mL)及び飽和K₂CO₃溶液(2mL)の混合物中の化合物19(60mg、0.14mmol、1当量)の溶液に、H₂O₂水溶液(30%wt水溶液;1mL)を添加する。得られた溶液を、室温で5時間攪拌してから、さらなるH₂O₂(1mL)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、ブラインでクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層を、フェーズセパレーターに通し、真空下濃縮して、4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミドを得る。

【0438】

10

(工程ii: 化合物106)

0 の混合物ACN/水(1/2mL)中の前述のアミド(1当量)の溶液に、PIFA(64mg、0.15mmol、1.1当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その後、飽和Na₂CO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0439】

(1.2.41. 方法W: カリウムカルボン酸塩合成)

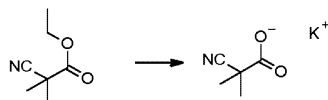
EtOH及び水の混合物中のエステル誘導体(1当量)の溶液に、t-BuOK(1当量)を添加する。反応混合物を、60 で1~3時間攪拌し、その後、減圧下濃縮し、得られた固体を濾過し、真空下乾燥させて、所望の中間体を得る。

20

【0440】

(中間体170の例示的な合成)

【化83】



EtOH(354mL)中のエチル 2-シアノ-2-メチル-プロパノエート(CAS # 1572-98-1;25g、177mmol、1当量)の溶液に、水(3.5mL)及びt-BuOK(CAS # 865-47-4;20g、177mmol、1当量)を添加する。反応混合物を、60 で3時間攪拌し、その後、減圧下濃縮し、得られた固体を濾過し、真空下で18時間乾燥させて、所望の中間体を得る。

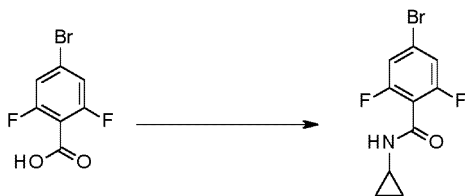
30

【0441】

(実施例2. 本発明の化合物の調製)

(2.1. 中間体1)

【化84】



40

15Lのジャケット付き反応器中で、4-ブromo-2,6-ジフルオロ安息香酸(CAS # 183065-68-1;900g、3.80mol、1当量)を、N₂流下20 (ジャケット温度)でトルエン(2V、1.8mL)中のSOCl₂(CAS # 7719-09-7;1.4L、19.1mol、5当量)に添加する。その後、懸濁液を、80 に17時間加熱する(ジャケット温度を80 に設定)。反応混合物を、40 まで冷却し、濃縮する(200mLのトルエンを用いて反応器を洗浄する)。トルエン(1V、900mL)を、残渣に添加し、溶液を濃縮する。液体残渣(940g)を、N₂下でDCM(5V、4.5L)に溶解させ、15Lの反応器に入れる。反応混合物を、13 まで冷却し(ジャケット温度:5)、Et₃N(582ml、4.18mol、1.1当量)及びシクロプロピルアミン(276mL、4.0mol、1.1当

50

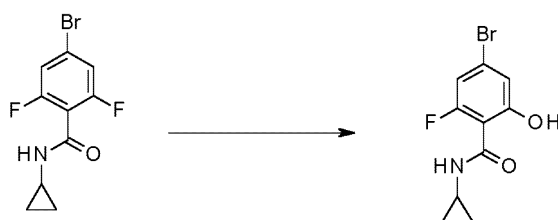
量)の混合物を、温度を25℃未満に保ちながら(添加の間ジャケット温度を5℃に設定)、1.3時間かけて添加する。反応混合物を、N₂下20℃で14時間攪拌する。水(2.2V、2L)を、懸濁液に添加する。二相性の溶液を、15分攪拌する(200rpm)。その後、有機相を、5% NaHCO₃(1.1V、1L)及び20% NaCl溶液(1.1V、1L)で順次洗浄する。DCM層を集め、15Lの反応器に入れる。溶媒交換を、15Lの反応器中で行う:DCM層に、1Lのヘプタンを添加する。混合物を、ジャケット温度を65℃に設定して徐々に加熱し、DCMを、43℃～50℃で除去する。2LのDCMを除去した後、1Lのヘプタンを添加する。合計で4Lの溶媒を除去した後、1Lのヘプタンを添加し、混合物を、20分で20℃まで冷却する。最後に、1Lのヘプタンを添加し(合計で4Lのヘプタンを添加する)、混合物を、20℃で45分攪拌する。懸濁液を濾過し、ケーキを、1.5Lのヘプタンで洗浄する。固体を、50℃真空下で1晩乾燥させ、所望の中間体を得る。

10

【0442】

(2.2. 中間体2)

【化85】



20

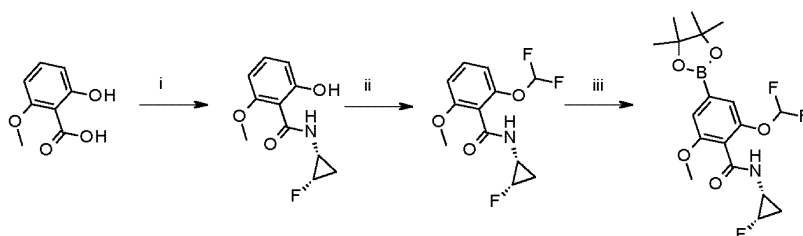
15Lのジャケット付き反応器内で、4N NaOH溶液(2.1L、8.6mol、2.5当量)を、DMSO(2V、1.9L)中の中間体1(952g、3.45mol、1当量)の溶液に一度に添加する。懸濁液を、90℃に加熱する(ジャケット温度:20分間で50℃から90℃、その後、90℃で2時間保持)。その後、反応混合物を、25℃まで冷却し(ジャケット温度:45分間で90℃から5℃)、pH3に到達するまで、2N HCl(2.7L、5.4mol、0.63当量/NaOH)を添加する。温度を、HClの添加の間30℃未満に保つ(20分間で添加、ジャケット温度を5℃に設定)。懸濁液を、温度を20℃まで低下させながら、200rpmで2時間攪拌する(ジャケット温度を5℃に設定)。その後、懸濁液を濾過する。湿ったケーキを、水で洗浄し(2Lで2回、2×2V)、固体を、フリットの漏斗上で1晩乾燥させる。固体を、真空オーブン内で50℃で3日間乾燥させ、所望の中間体を得る。

30

【0443】

(2.3. 中間体8)

【化86】



40

(2.3.1. 工程i: N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド)

DCM(300mL)中の2-ヒドロキシ-6-メトキシ-安息香酸(CAS # 3147-64-6; 50g、297mmol、1当量)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CAS # 530-62-1; 49g、297mmol、1当量)を分割添加すると、CO₂の放出が起こる。その後、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロパンアミン 4-メチルベンゼンスルホネート(CAS # 143062-84-4; 80g、312mmol、1.05当量)及びEt₃N(50mL、359mmol、1.21当量)を混合物に添加する。得られた溶液を、室温で2.5時間攪拌する。水を添加し、pHを、12N HCl溶液(60mL)を用いて2に

50

調整する。有機層を分離し、水層を、DCMで2回抽出する。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液で3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 100/0~90/10で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0444】

(2.3.2. 工程ii: 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド)

温度プローブ及び漏斗を取り付けた、5 のACN/水混合物(146mL/146mL)中の上記調製したN-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド(29g、130mmol、1当量)の溶液が入った3つ口丸底フラスコ中に、水酸化カリウム(73g、1298mmol、10当量)を1時間かけて添加する。その後、反応温度を12 未満に保ちながら、プロモジフルオロメチル ジエチルホスホネート(CAS # 65094-22-6; 46mL、260mmol、2当量)を、ニートで40分かけて滴加する。反応混合物を、室温まで昇温させ、室温で40分攪拌する。その後、反応溶液を、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、MTBE(80mL)中に再スラリー化する。懸濁液を濾過し、固体を、MTBE(20mL)で洗浄し、乾燥させて、所望の中間体を得る。

【0445】

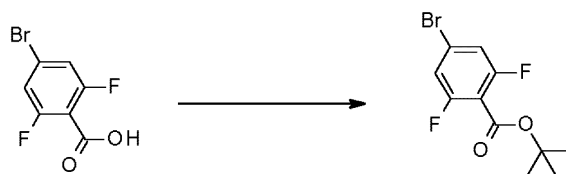
(2.3.3. 工程iii: 中間体8)

不活性雰囲気下の室温のTHF(217mL)中の上記調製した2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド(22g、76mmol、1当量)の溶液に、B₂pin₂(CAS # 73183-34-3; 25g、98mmol、1.3当量)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン(CAS # 72914-19-3; 829mg、3.0mmol、0.04当量)、及び[Ir(OCH₃)(COD)]₂(CAS # 12148-71-9; 1g、1.5mmol、0.02当量)を添加する。得られた混合物を、70 に2時間加熱し、その後、真空下濃縮する。この残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 90/10で溶出)によって精製する。集めた画分を濃縮し、その後、得られた固体を、混合物DCM/ヘプタン(100mL/330mL)に溶解させ、15分攪拌する。懸濁液を、濾過し; 固体を、ヘプタンで2回洗浄し、真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

【0446】

(2.4. 中間体12)

【化87】



THF(210mL)中の4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-安息香酸(CAS # 183065-68-1; 15g、63mmol、1当量)の溶液に、tert-ブタノール(31mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル(CAS # 183065-68-1; 28g、130mmol、2当量)、及び4-ジメチルアミノピリジン(CAS # 1122-58-3; 1.6g、13mmol、0.2当量)を添加する。得られた混合物を、室温で18時間攪拌する。イミダゾール(CAS # 288-32-4; 5.7g、82mmol、1.3当量)を添加し、反応混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、濃縮し、EtOAcで希釈し、1N HCl溶液、0.2M NaH₂PO₄溶液、水、及びブラインで逐次洗浄する。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の中間体を得る。

【0447】

(2.5. 中間体14)

10

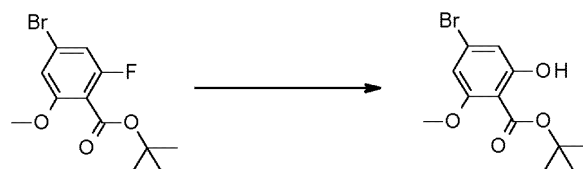
20

30

40

50

【化 8 8】

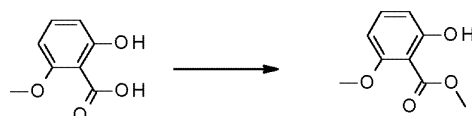


N₂雰囲気下の0℃のDMF(100mL)中の2-(メチルスルホニル)エタノール(CAS # 15205-66-0; 16g、120mmol、1.5当量)の溶液に、NaH(油中60%懸濁物、CAS # 7646-69-7; 9g、230mmol、2.7当量)を添加する。反応混合物を、0℃で10分攪拌し、DMF(60mL)中のtert-ブチル 4-ブromo-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾエート中間体13(25g、82mmol、1当量)の溶液を添加する。得られた溶液を、室温で18時間攪拌し、その後、2N HCl溶液(170mL、4.0当量)の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、所望の中間体を得る。

【0 4 4 8】

(2.6. 中間体17)

【化 8 9】



MeOH(60mL)中の酸(CAS # 3147-64-6; 5.56g、33mmol、1当量)の溶液に、硫酸(CAS # 7664-93-9; 3.5mL、66mmol、2当量)を滴加する。得られた溶液を、70℃に18時間加熱する。その後、塩化チオニル(CAS # 7719-09-7; 1mL、13.2mmol、0.4当量)を添加し、得られた混合物を、55℃で72時間攪拌する。溶液を、真空下濃縮し、水でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 93/7で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0 4 4 9】

(2.7. 中間体21)

【化 9 0】



0℃のACN(160mL)中のメチル 4-アミノ-2,6-ジメトキシベンゾエート(CAS # 3956-34-1; 8g、38mmol、1当量)の溶液に、水(17mL)中のH₂SO₄(8mL、151mmol、4当量)を慎重に添加する。その後、水(16mL)中の亜硝酸ナトリウム(CAS # 7632-00-0; 2.7g、39mmol、1.02当量)の溶液を滴加する。沈殿物が生成する。得られた混合物を、0℃で30分攪拌する。その後、CuBr(CAS # 7789-45-9; 20.4g、142mmol、3.75当量)を、分割して導入する。得られた懸濁液を、室温で18時間攪拌し、セライトで濾過する。固体を、DCM(300mL)で洗浄する。濾液を、水及びブラインで洗浄する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 98/2 ~ 70/30で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0 4 5 0】

(2.8. 中間体23)

10

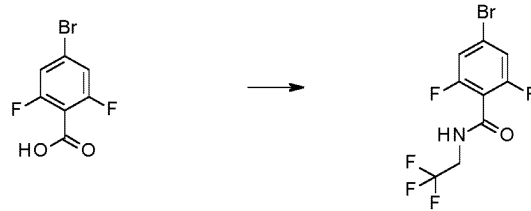
20

30

40

50

【化 9 1】

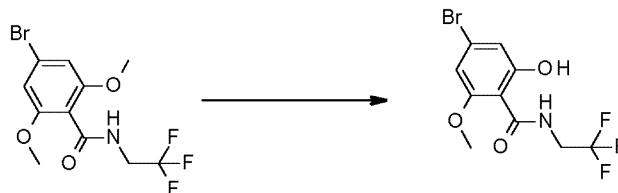


4-ブromo-2,6-ジフルオロ安息香酸(CAS # 183065-68-1; 90.5g、381.9mmol、1当量)を、 SOCl_2 (CAS # 7719-09-7; 181mL、6.5当量)に添加する。反応混合物を、還流させながら攪拌する。6時間の還流後、加熱を停止し、反応混合物を室温まで冷却し、その後、真空下濃縮する。残渣を、トルエン(181mL、2体積)で希釈し、濃縮して残留する塩化チオニルを除去する。液体残渣を、DCM(453mL、5体積)で希釈する。トリフルオロエチルアミン塩酸塩(CAS # 373-88-6; 54.3g、401mmol、1.05当量)を、 N_2 雰囲気下で反応混合物に添加し、後者を、5℃に冷却する。その後、 Et_3N (117mL、840mmol、2.2当量)を、反応混合物の温度を27℃未満に保って滴加する。その後、反応混合物を、 N_2 下室温で14時間攪拌する。懸濁液を、DCM(1000mL、10体積)で希釈する。有機相を、水(500mL、5体積)及び飽和 NaHCO_3 溶液(500mL、5体積)で洗浄する。有機相を、 Na_2SO_4 (100g)で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘプタン(500mL、6体積)でトリチュレートする。懸濁液を濾過し、ヘプタン(500mL、6体積)で洗浄し、固体を、減圧下乾燥して、所望の化合物を得る。

【0451】

(2.9. 中間体25)

【化 9 2】



0.1MのDCM(28mL)中の中間体24(700mg、2.05mmol、1.0当量)の溶液に、 BCl_3 (DCM中1M、CAS # 10294-34-5; 4.5mL、4.50mmol、2.2当量)を滴加する。反応混合物を、0℃で2時間攪拌し、その後、0.1N HCl 溶液、 HCl 及び氷でクエンチする。得られた溶液を、数滴の MeOH を含むDCMで抽出する。合わせた有機層を、フェーズセパレーターに通し、真空下濃縮して、所望の中間体を得る。

【0452】

(2.10. 中間体28)

10

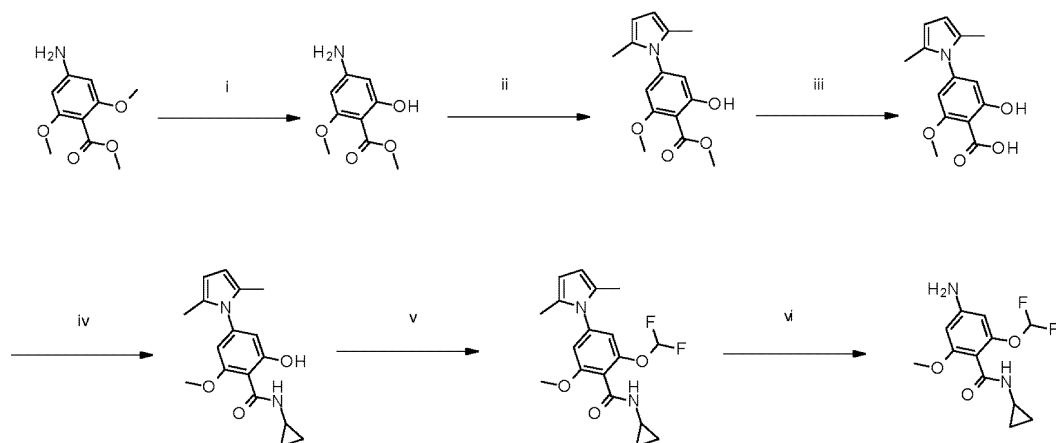
20

30

40

50

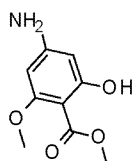
【化 9 3】



10

(2.10.1. 工程i: メチル 4-アミノ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンゾエート)

【化 9 4】



20

N₂雰囲気下の乾燥DCM(230mL)中のメチル 4-アミノ-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート(CAS # 3956-34-1; 8.75g、41mmol、1当量)の溶液に、0 でBCl₃(DCM中1M、CAS # 10294-34-5; 91mL、91mmol、2.2当量)を滴加する。得られた溶液を、45分攪拌し、室温で18時間攪拌する。2N HCl及び氷水を添加し、混合物を、DCMで2回抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下濃縮して、所望の中間体を得る。

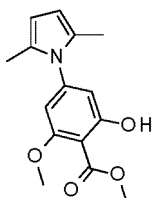
LCMS: MW(計算値): 197.1; m/z MW(測定値): 198.2 (M+H)

【0 4 5 3】

30

(2.10.2. 工程ii: メチル 4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンゾエート)

【化 9 5】



40

AcOH(100mL)中のメチル 4-アミノ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンゾエート(4.72g、24mmol、1当量)の溶液に、2,5-ヘキサンジオン(CAS # 110-13-4; 5.62mL、48mmol、2当量)を添加し、110 で15分攪拌し、その後、室温で1.5時間攪拌する。混合物を真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 50/50で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

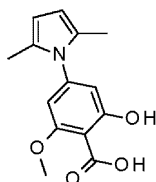
LCMS: MW(計算値): 275.3; m/z MW(測定値): 276.3 (M+H)

【0 4 5 4】

(2.10.3. 工程iii: 4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-安息香酸)

50

【化 9 6】



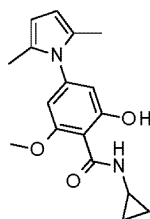
MeOH(100mL)中の上記調製したメチル 4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンゾエート(6.10g、22mmol)の溶液に、2N NaOH(133mL、266mmol、12当量)の溶液を添加する。反応混合物を、100 で18時間攪拌し、真空下濃縮して、その後、水層を、2N HCl(140mL)で酸性化し、DCMで3回抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮して、所望の中間体を得る。

LCMS: MW(計算値): 261.2; m/z MW(測定値): 262.2 (M+H)

【 0 4 5 5】

(2.10.4. 工程iv: N-シクロプロピル-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド)

【化 9 7】



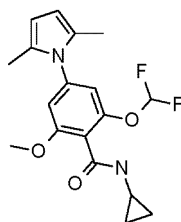
無水DMF(200mL)中の上記調製した4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-安息香酸(10g、38.3mmol、1当量)及びHATU(CAS # 14893-10-1;16.01g、42.1mmol、1.1当量)の攪拌溶液に、DIPEA(13.3mL、76.5mmol、2当量)を添加する。混合物を、室温で10分攪拌し、シクロプロピルアミン(CAS # 765-30-0;3.2mL、45.9mmol、1.2当量)を添加する。得られた混合物を、室温で2時間攪拌し、濃縮し、その後、EtOAc及び水で希釈する。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 70/30で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

LCMS: MW(計算値): 300.3; m/z MW(測定値): 301.3 (M+H)

【 0 4 5 6】

(2.10.5. 工程v: N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-6-メトキシ-ベンズアミド)

【化 9 8】



-10 のACN(100mL)中のN-シクロプロピル-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド(6.3g、21.1mmol、1当量)の攪拌溶液に、H₂O(100mL)中のKOH(23.6g、421mmol、20当量)を滴加する。得られた混合物を、-10 で25分攪拌し、ACN(15ml)中のジエチル (ブROMジフルオロメチル)ホスホネート(7.49mL、44.14mmol、2当量)を滴加する。混合物を、氷/H₂Oでクエンチし、DCMで2回抽出する。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフ

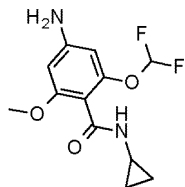
ラッシュクロマグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

LCMS: MW(計算値): 350.3; m/z MW(測定値): 351.5 (M+H)

【0457】

(2.10.6. 工程vi: 中間体28)

【化99】



10

室温のEtOH(100mL)中のN-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-6-メトキシ-ベンズアミド(6.8g、19.3mmol、1当量)の攪拌溶液に、H₂O(50mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(CAS # 5470-11-1; 13.4g、193mmol、10当量)を添加する。得られた混合物を、110 °Cで18時間攪拌する。ヒドロキシルアミン塩酸塩(5当量)及びEt₃N(2当量)を加える。得られた混合物を、110 °Cで3.5時間攪拌する。EtOHを真空下濃縮する。水層のpHを、2N NaOH溶液でpH 9に調整し、得られた溶液を、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、DCM中0 ~ 5 %のMeOHで溶出させるシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製する。生成物画分を合わせ、真空下濃縮する。固体を、Et₂Oでトリチュレートし、濾過して、所望の中間体を得る。

20

【0458】

(2.11. 中間体37)

【化100】



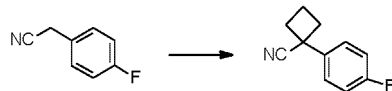
30

0 °CのTHF中の4-フルオロベンゼンアセトニトリル(CAS # 459-22-3、1g、7.4mmol、1当量)の溶液に、ヨウ化メチル(CAS # 74-88-4、1.38mL、22.2mmol、3.0当量)を添加し、それに続き、10分かけてt-BuOKを分割添加する(CAS # 865-47-4、2.49g、22.2mmol、3当量)。全て完結するまで、反応混合物を、室温で2時間攪拌する。反応を、ブラインでクエンチし、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の化合物が得られる。

【0459】

(2.12. 中間体39)

【化101】



40

DMSO(4mL)中のKOH(CAS # 1310-58-3、314mg、5.6mmol、2.8当量)の溶液に、Et₂O(0.4mL)中の4-フルオロベンゼンアセトニトリル(CAS # 459-22-3、270mg、2.0mmol、1当量)及び1,3-ジブロモプロパン(CAS # 109-64-8、213μL、2.10mmol、1.05当量)の溶液を滴加する。反応混合物を、全て完結するまで、室温で2時間激しく攪拌する。反応を水(0.5mL)でクエンチし、セライトのパッドを通して濾過し、Et₂Oで洗浄する。水層を、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、

50

濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0~90/10で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0460】

(2.13. 中間体58)

【化102】



不活性雰囲気下の-35℃の乾燥THF(50mL)中のニトリル中間体62(2.8g、17.8mmol、1当量)の溶液に、t-BuOK(CAS#865-47-4;5g、44.5mmol、2.5当量)を添加し、それに続き、ヨウ化メチル(CAS#74-88-4;3.1mL、44.5mmol、2.5当量)を添加する。その後、得られた溶液を、室温まで昇温させ、1時間攪拌する。反応混合物を、飽和Na₂S₂O₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0461】

(2.14. 中間体64)

【化103】

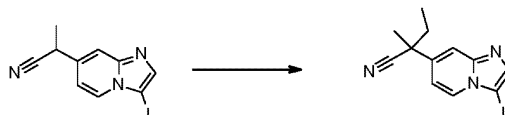


不活性雰囲気下の乾燥THF(3mL)中のニトリル中間体62(100mg、0.64mmol、1当量)の溶液に、t-BuOK(CAS#865-47-4;71mg、0.64mmol、1当量)を添加し、それに続き、ヨウ化メチル(CAS#74-88-4;40μL、0.64mmol、1当量)を添加する。得られた溶液を、室温で1.5時間攪拌する。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0462】

(2.15. 中間体65)

【化104】



0℃の乾燥THF(2mL)中の中間体63(20mg、0.13mmol、1当量)の溶液に、t-BuOK(CAS#865-47-4、17mg、0.15mmol、1.2当量)及びヨードエタン(CAS#75-03-6、12μL、0.15mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で20分攪拌し、その後、Na₂S₂O₃の飽和水溶液でクエンチし、DCM(2回)で抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、乾燥するまで濃縮して、所望の中間体を得る。

【0463】

(2.16. 中間体66)

10

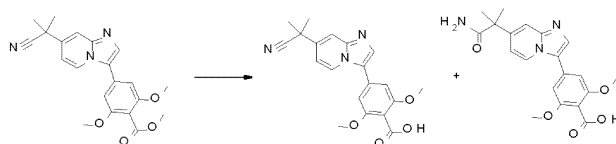
20

30

40

50

【化 1 0 5】



混合物 MeOH/THF(1:1、14mL)中のメチルエステル誘導体中間体56(609mg、1.60mmol、1当量)の溶液に、2N NaOH溶液(4.8mL、9.63mmol、6当量)を添加する。得られた溶液を、70℃で26時間加熱し、その後、室温で18時間撹拌する。有機溶媒を、減圧下除去する。残渣を、水で希釈し、pHを、2N HClを用いて酸性のpHまで調整し、ACNを添加し、得られた溶液を真空下濃縮する。残渣をACN中でトリチュレートし、固体を濾過し、ACN、MeOH、及びDCMで洗浄し、真空下乾燥させて、2つの化合物シアノ及び一級アミド中間体66の混合物を得る。

【0 4 6 4】

(2.17. 中間体67)

【化 1 0 6】

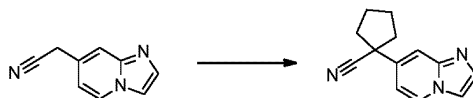


0 の乾燥ACN(10mL)中のニトリル中間体62(200mg、1.27mmol、1当量)の溶液に、Cs₂CO₃(CAS # 7646-69-7;1.03g、3.18mmol、2.5当量)を添加し、それに続き、1,2-ジブロモエタン(CAS # 110-52-1;241μL、2.80mmol、2.2当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間撹拌し、その後、65~70℃で18時間撹拌する。反応混合物を、水、飽和Na₂S₂O₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~97.5/2.5で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0 4 6 5】

(2.18. 中間体69)

【化 1 0 7】

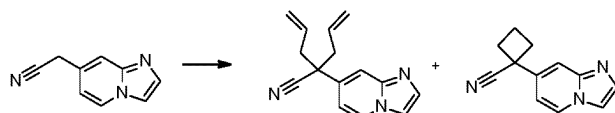


0 の不活性雰囲気下の乾燥DMF(6mL)中のニトリル中間体62(100mg、0.63mmol、1当量)の脱気溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7;76mg、1.91mmol、3当量)を添加し、それに続き、1,4-ジブロモブタン(CAS # 110-52-1;91μL、0.76mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、0℃で15分撹拌し、その後、水、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターに通し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~98.5/1.5で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0 4 6 6】

(2.19. 中間体71及び中間体73)

【化 1 0 8】



0 の乾燥THF(4mL)中の中間体62(150mg、0.95mmol、1当量)の溶液に、t-BuOK(

CAS # 865-47-4; 321mg、2.86mmol、3当量)を添加し、それに続き、1,3-ジブロモブタン(242 μ L、2.39mmol、2.5当量)を添加する。反応混合物を、室温で20時間攪拌し、70 で4時間攪拌し、その後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 97.5/2.5で溶出)によって精製して、2つの中間体(中間体71及び中間体73)を得る。

【0467】

(2.20. 中間体75)

【化109】



10

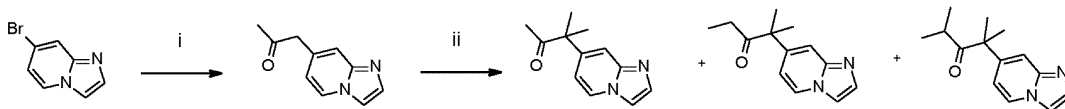
不活性雰囲気下のジオキサン(34mL)中の6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(CAS # 1264193-11-4; 1g、5.07mmol、1当量)の脱気溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(CAS # 97674-02-7; 2.2g、6.09mmol、1.2当量)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (CAS # 14221-01-3; 587mg、0.51mmol、0.1当量)を添加する。混合物を、100 で2時間攪拌し、室温まで冷却し、その後、2N HCl溶液(5.2mL、10.1mmol、2当量)を添加し、得られた溶液を、1時間室温で攪拌する。混合物を、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 75/35で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

20

【0468】

(2.21. 中間体80)

【化110】



30

(2.21.1. 工程i: 1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルプロパン-2-オン)

N_2 雰囲気下の乾燥ジオキサン中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 808744-34-5; 1g、5.07mmol、1当量)の溶液に、 Cs_2CO_3 (CAS # 534-17-8; 3.3g、10.1mmol、2当量)、アセトン(CAS # 67-64-1; 5.6mL、76.1mmol、15当量)、MorDalphos(CAS # 1237588-12-3; 94mg、0.20mmol、0.04当量)、及びビス[シンナミルパラジウム(II)クロリド(CAS # 12131-44-1-; 52mg、0.10mmol、0.02当量)を添加する。得られた混合物を、90 で18時間攪拌する。その後、さらなるMorDalphos(47mg、0.10mmol、0.02当量)、ビス[シンナミルパラジウム(II)クロリド(CAS # 12131-44-1-; 26mg、0.05mmol、0.01当量)、及びアセトン(5.6mL、76.1mmol、15当量)を導入する。反応混合物を脱気し、90 に18時間加熱する。室温まで冷却後、生じた沈殿物を濾過し、濾液を真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99/1 ~ 98/2で溶出)によって精製して、1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルプロパン-2-オンを得る。

40

【0469】

(2.21.2. 工程ii: 中間体80)

0 のTHF(10mL)中の上記調製したケトン中間体(322mg、1.85mmol、1当量)の溶液に、t-BuOK(CAS # 865-47-4、622mg、5.54mmol、3当量)を添加する。得られた混合物を、5分間0 で攪拌し、その後、ヨウ化メチル(CAS # 74-88-4、345 μ L、5.54mmol、3当量)を導入する。反応混合物を、室温まで昇温させ、20分攪拌する。反応を、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液でクエンチし、DCMで抽出し、フェーズセパレーターを通して濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99/1

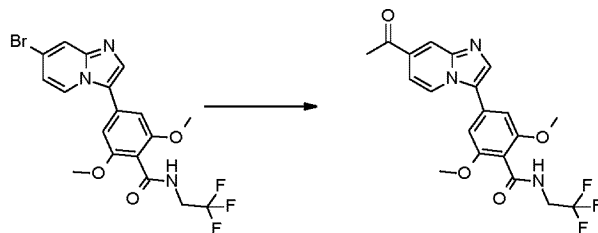
50

～98/2で溶出)によって精製して、3つの中間体の混合物を得る。

【0470】

(2.22. 中間体81)

【化111】



10

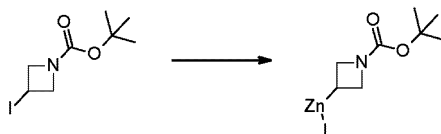
脱気したDMF(1mL)中の臭化物中間体36(40mg、0.087mmol、1当量)、*n*-ブチル ビニル エーテル(CAS # 111-34-2; 56 μ L、0.44mmol、5当量)、及びEt₃N(36 μ L、0.23 mmol、3当量)の溶液に、Pd(OAc)₂(CAS # 3375-31-3; 0.8mg、0.003mmol、0.04当量)及びdppp(CAS # 6737-42-4; 1.5mg、0.004mmol、0.043当量)を添加する。得られた溶液を、100 に18時間加熱し、その後、さらなるPd(OAc)₂(0.6mg、0.003mmol、0.04当量)及びdppp(3.6mg、0.009mmol、0.1当量)を導入し、それに続き、EtOH(0.4 mL)を導入する。得られた混合物を、100 で8時間撹拌し、その後、室温まで冷却し、7 2時間撹拌する。再びPd(OAc)₂(0.6mg、0.003mmol、0.03当量)、dppp(2mg、0.00 6mmol、0.06当量)、及び*n*-ブチル ビニル エーテル(56 μ L、0.44mmol、5当量)を添加 し、溶液を、100 に2時間加熱する。反応混合物を、水でクエンチし、DCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0～0/100で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

20

【0471】

(2.23. 中間体83)

【化112】



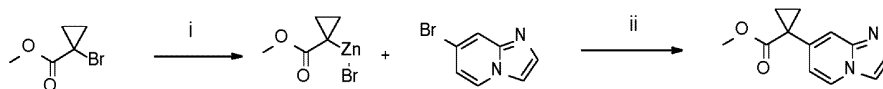
30

DMA(2mL)中の亜鉛末(CAS # 7440-66-6; 248mg、3.81mmol、1.4当量)の懸濁液に、1,2-ジブロモエタン(CAS # 106-93-4; 24 μ L、0.28mmol、0.1当量)及びトリメチル シラン(CAS # 993-07-7; 35 μ L、0.28mmol、0.1当量)を添加する。得られた混合物を、65 で1時間撹拌する。室温まで冷却後、1-Boc-3-(ヨード)アゼチジン(CAS # 25445 4-54-1; 790mg、2.79mmol、1当量)を添加する。得られた溶液を、65 で1時間撹拌し、その後、室温まで冷却し、直接次の工程でそのまま使用する。

【0472】

(2.24. 中間体100)

【化113】



40

(2.24.1. 工程i: ブロモ-(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)亜鉛)

InCl₃(CAS # 10025-82-8; 310mg、1.4mmol、0.05当量)及び亜鉛末(CAS # 7440-6 6-6; 9.1g、140mmol、5当量)を、250mLの丸底フラスコに仕込み、アルゴン流で15分 間パージし、それに続き、無水THF(40mL)を仕込む。臭素(CAS # 7726-95-6; 140 μ L、

50

2.79mmol、0.1当量)を、3分割して室温で添加する。反応を、激しく撹拌しながら55に加熱する。加熱ブロックを取り外し、THF(10mL)中のメチル 1-ブロモシクロプロパンカルボキシレート(CAS # 96999-01-8; 5g、27.9mmol、1当量)の溶液を、55 で2~3分の間に添加し、3.25時間55 で撹拌し、その後、反応混合物を室温まで冷却し、16時間撹拌する。得られた溶液を滴定し、次の工程に直接用いる。

【0473】

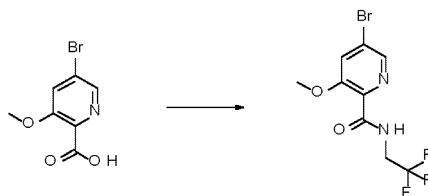
(2.24.2. 工程ii: 中間体100)

無水THF(20mL)中のQ-Phos(CAS # 312959-24-3; 187mg、0.26mmol、0.04当量)及びPd(dba)₂(CAS # 32005-36-0; 151mg、0.26mmol、0.04当量)の溶液に、7-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(CAS # 808744-34-5; 1.3g、6.60mmol、1当量)を添加する。新たに調製したプロモ-(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)亜鉛(THF中0.43M、21.5mL、9.24mmol、1.4当量)の溶液を、15分かけて滴加する。得られた混合物を、室温で24時間撹拌し、その後、DCM(150mL)で希釈し、飽和NH₄Cl溶液(30mL)でクエンチする。層を分離し、有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。粗体を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~90/10で溶出)によって精製する。その後、期待される生成物を、混合物DCM/MeOH中に溶解させ、DCMをゆっくり蒸発させる。固体を濾過し、MeOHで洗浄し、真空下乾燥させて、所望の化合物を得る。

【0474】

(2.25. 中間体109)

【化114】

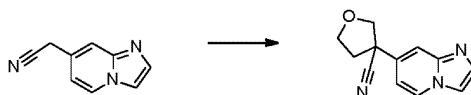


無水DMF(8.3mL)中の5-ブロモ-3-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸(CAS # 1142191-66-9、500mg、2.15mmol、1.0当量)の溶液に、DIPEA(563μL、3.23mmol、1.5当量)及びHATU(901mg、2.37mmol、1.1当量)を添加する。混合物を、室温で30分撹拌し、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(CAS # 373-88-6、350mg、2.59mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で20時間撹拌し、その後、乾燥するまで蒸発させる。残渣をDCMで希釈すると、沈殿が生じる。固体を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 10/0~1/1で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0475】

(2.26. 中間体111)

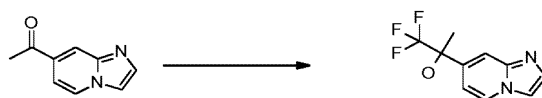
【化115】



-20 の混合物Et₂O/THF(1:1、0.4mL)中の中間体62(50mg、0.32mmol、1.0当量)及び1-クロロ-2-(クロロメトキシ)エタン(CAS # 1462-33-5、31μL、0.32mmol、1.0当量)の溶液に、NMP(0.95mL)中のNaH(油中60%懸濁物CAS # 7646-69-4; 38mg、0.95mmol、3当量)の溶液を添加する。反応混合物を、室温に18時間温める。氷水を添加し、混合物をEtOAc(2回)で抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の化合物が得られる。

【0476】

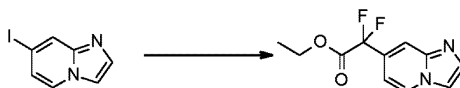
【化 1 1 6】



10

【 0 4 7 7 】

【化 1 1 7】

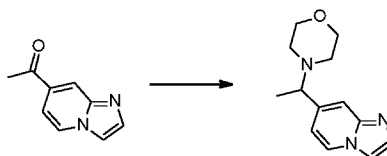


20

30

【 0 4 7 8 】

【化 1 1 8】



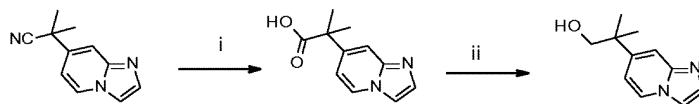
【 0 4 7 9 】

40

【 0 4 8 0 】

50

【化 1 1 9】



(2.30.1. 工程i: 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2-メチル-プロパン酸)

中間体58(500mg、2.70mmol、1当量)が入った小型のバイアル中に、濃HCl溶液(37%水溶液、CAS # 7647-01-0; 1.8mL)を添加する。バイアルを密閉し、得られた溶液を、140 で18時間攪拌し、その後、濾過する。固体を、Et₂O及びペンタンで洗浄し、所望の酸を得る。濾液を濃縮し、残渣を、ペンタンでトリチュレートし、濾過し、真空下乾燥させて、2番目のバッチの所望の酸を得る。

【0 4 8 1】

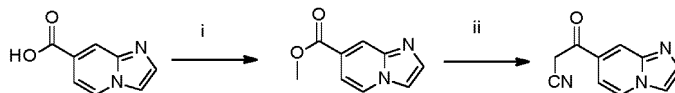
(2.30.2. 工程ii: 中間体124)

N₂雰囲気下の0 の乾燥THF(20mL)中の以前に調製した酸(250mg、1.22mmol、1当量)の溶液に、LiAlH₄(THF中1Mの溶液、CAS # 16853-85-3; 3.1mL、3.06mmol、2.5当量)を添加する。得られた溶液を、0 で1時間攪拌し、その後、4N NaOH溶液及びEtOAcで順次クエンチする。混合物を、室温で5分攪拌し、濾過する。濾液を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮して、所望の化合物を得る。

【0 4 8 2】

(2.31. 中間体144)

【化 1 2 0】



(2.31.1. 工程i: メチル イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート)

MeOH(40mL)中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸(CAS # 648423-85-2; 1g、6.16mmol、1当量)の溶液に、硫酸(CAS # 7664-93-9; 1mL)を添加する。得られた溶液を、75 で18時間攪拌し、その後、乾燥するまで濃縮する。残渣を、EtOAc及び水中に希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄する。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。

【0 4 8 3】

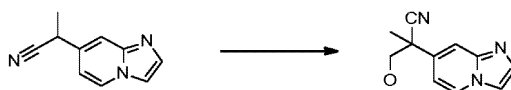
(2.31.2. 工程ii: 中間体144)

不活性雰囲気下の乾燥トルエン(6mL)中の上記調製したエステル(1.15g、6.53mmol、1当量)の脱気溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7; 624mg、13.1mmol、2当量)を分割添加する。反応混合物を、80 に加熱し、その後、乾燥ACN(1.6mL、30.7mmol、4.7当量)を滴加する。得られた溶液を、80 で18時間攪拌し、その後、0 まで冷却する。生成した固体を濾過し、水中に希釈し、2N HCl溶液でpH 6未満に酸性化する。沈殿物を濾過し、真空下乾燥させて所望の中間体を得る。

【0 4 8 4】

(2.32. 中間体145)

【化 1 2 1】



不活性雰囲気下の乾燥DMF(5mL)中の中間体64(85mg、0.50mmol、2当量)の脱気溶液に、パラホルムアルデヒド(CAS # 30525-89-4; 90mg、1.5mmol、6当量)、次いで、NaH(油中60%懸濁物、CAS # 7646-69-7; 10mg、0.25mmol、1当量)を添加する。反

10

20

30

40

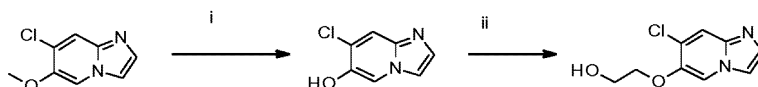
50

応混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、真空下濃縮し、水中に希釈し、1N HCl溶液で酸性化する。水層を乾燥するまで濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 97/3で溶出)によって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0485】

(2.33. 中間体155)

【化122】



10

(2.33.1. 工程i: 7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-オール)

-78 のDCM中の中間体135(200mg、1.09mmol、1当量)の溶液に、三臭化ホウ素(DCM中1M、CAS # 10294-33-4; 5.5mL、5.47mmol、5当量)を添加する。得られた溶液を、-30 で30分、0 で1時間、次いで、室温で1時間攪拌する。反応混合物を、0 まで冷却し、MeOHでクエンチし、1時間攪拌し、真空下濃縮する。残渣をEtOAc中でトリチュレートし、濾過し、真空下乾燥させて、所望の中間体を得る。

【0486】

(2.33.2. 工程ii: 中間体155)

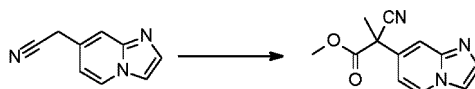
ジオキサン(1mL)中の上記調製した中間体(390mg、2.31mmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃(CAS # 584-08-7; 798mg、5.8mmol、2.5当量)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(CAS # 56-37-1; 52mg、0.23mmol、0.1当量)を添加し、それに続き、エチレンオキシド溶液(THF中2.5M、CAS # 75-21-8; 9.2mL、23.1mmol、10当量)を添加する。得られた懸濁液を、70 に3時間加熱し、その後、2-ヨードエタノール(CAS # 624-76-0; 269 μL、3.45mmol、1.5当量)を添加し、混合物を、室温で18時間攪拌し、真空下濃縮する。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水/ACN 98/2 ~ 70/30で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

20

【0487】

(2.34. 中間体157)

【化123】



30

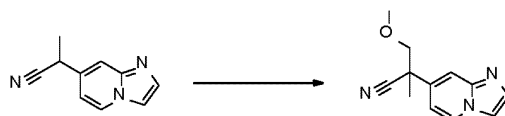
不活性雰囲気下の炭酸ジメチル(4mL)中の中間体62(100mg、0.64mmol、1当量)の脱気溶液に、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムアセテート(CAS # 284049-75-8; 12mg、0.064mmol、0.1当量)を添加する。反応混合物を、130 に18時間加熱し、その後、EtOAc及び飽和NH₄Cl溶液で希釈する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)によって精製すると、所望の化合物が得られる。

40

【0488】

(2.35. 中間体161)

【化124】



-78 の乾燥THF(2mL)中の中間体64(300mg、1.75mmol、1当量)の溶液に、LDA(THF中2M溶液、1.05mL、2.1mmol、1.2当量)を滴加する。反応混合物を、1時間-78

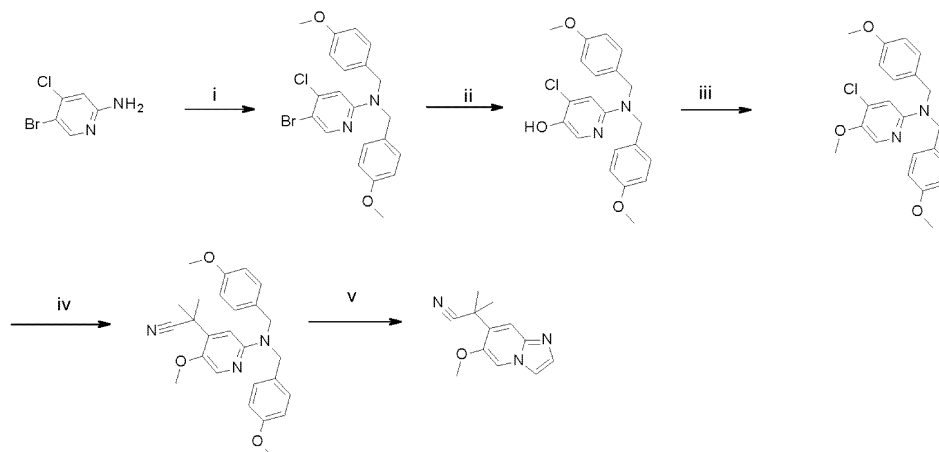
50

で攪拌し、その後、クロロメチルメチルエーテル(CAS # 107-30-2; 160 μ L、2.1 mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温まで昇温させ、5分間室温で攪拌し、その後、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出する(3回)。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 90/10 ~ 70/30で溶出)によって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0489】

(2.36. 中間体164)

【化125】



10

20

(2.36.1. 工程i: 5-ブromo-4-クロロ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン)

0 の乾燥DMF(200mL)中の5-ブromo-4-クロロ-ピリジン-2-アミン(CAS # 942947-94-; 20g、93.5mmol、1当量)の溶液に、NaH(油中60%懸濁物、CAS # 7646-69-7; 9,72g、243mmol、2.6当量)を分割添加する。得られた混合物を、0 で20分攪拌する。1-(クロロメチル)-4-メトキシ-ベンゼン(CAS # 824-98-6; 28.8mL、206mmol、2.2当量)を滴加し、攪拌を0 で90分継続する。反応混合物を、水(2.2L)/Et₂O(500mL)/EtOAc(500mL)の混合物に注ぐ。層を分離する。抽出を、500mLのEtOAcで2回行う。合わせた有機層を、水(1L)、ブライン(600mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を粉碎し、2 x 300mLのシクロヘキサンでトリチュレートし、濾過し、乾燥させて、所望の中間体を得る。

30

【0490】

(2.36.2. 工程ii: 6-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-4-クロロ-ピリジン-3-オール)

-78 の乾燥THF(200mL)中の5-ブromo-4-クロロ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(10g、22.1mmol、1当量)の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M溶液(CAS # 109-72-8; 11.1mL、27.6mmol、1.25当量)を滴加する。混合物を、1時間攪拌し、その後、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS # 61676-62-8; 9.3mL、44.2mmol、2当量)を、温度を-65 未満に保って添加する。45分攪拌後、反応混合物を、塩化ナトリウム/氷混合物中に保ちながら-20 まで昇温させる。過酸化水素(30%水溶液(CAS # 7722-84-1; 9.0mL、88.4mmol、4当量)を滴加する。混合物を、室温まで昇温させ、45分攪拌し、その後、水(800mL)でクエンチし、EtOAc(2 x 400mL)で抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、800mLの1M NaOH溶液で塩基性化し、それに続き、14gのNaOHを添加する。30分攪拌後、得られた溶液を、3 x 300mLのEt₂Oで抽出する。その後、水層のpHを、濃HCl溶液で6に調整する。生じた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、40 の真空オープン中で10時間乾燥させて、所望の中間体を得る。

40

【0491】

(2.36.3. 工程iii: 4-クロロ-5-メトキシ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン

50

-2-アミン)

乾燥DMF(47mL)中の上記調製した中間体(5.85g、13.4mmol、1当量)の溶液に、Cs₂CO₃(CAS # 534-17-8; 6.54g、20.1mmol、1.5当量)を添加する。得られた懸濁液を、10分間室温で攪拌し、その後、ヨードメタン(CAS # 74-88-4; 2.3g、16.1mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、70 で1.5時間加熱し、600mLの水/NaCl溶液でクエンチし、3 × 150mLのEtOAcで抽出する。合わせた有機層を、300mLの水、200mLのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0492】

(2.36.4. 工程iv: 2-[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-5-メトキシ-4-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル)

乾燥THF(26mL)中の4-クロロ-5-メトキシ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(3.43g、8.51mmol、1当量)、2-メチルプロパンニトリル(CAS # 78-82-0; 1.5g、21.3mmol、2.5当量)、及びLiHMDS(1.3MTHF溶液、18.3mL、23.8mmol、2.8当量)の溶液を、マイクロ波条件で115 で12分加熱する(反応は、3本の同等のマイクロ波チューブ内で行われる)。合わせた反応混合物を、EtOAc(200mL)/水(300mL)の混合物に注ぐ。有機層を分離し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 100/0 ~ 90/10で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0493】

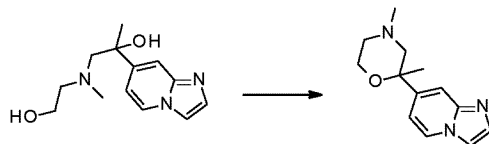
(2.36.5. 工程v: 中間体164)

乾燥DCM(96mL)中の2-[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-5-メトキシ-4-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル(2.40g、5.51mmol、1当量)の攪拌溶液に、TFA(CAS # 76-05-1; 14.6g、127mmol、23当量)を添加し、混合物を、室温で40時間攪拌する。反応混合物を真空下濃縮する。残渣を、DCM(70mL)及び飽和NaHCO₃溶液(70mL)で希釈する。有機層を分離し、DCMで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、粗体を乾燥EtOH(48mL)中に懸濁させる。NaHCO₃(CAS # 144-55-8; 1.2g、13.8mmol、2.5当量)を添加し、混合物を、60 に加熱する。攪拌して、2-クロロアセトアルデヒド(50%水溶液、CAS # 107-20-0; 1.3mL、9.91mmol、1.8当量)を滴加する。混合物を、80 で16時間加熱し、その後、濃縮する。残渣を、EtOAc(150mL)及び飽和NaHCO₃溶液(200mL)で希釈する。有機層を分離し、水層を、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 100/0 ~ 97/3で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0494】

(2.37. 中間体172)

【化126】



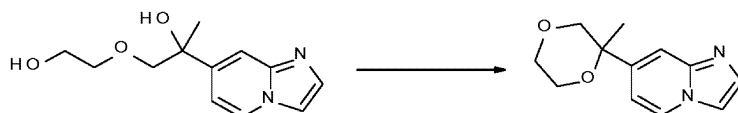
0 のDCM(1mL)中の中間体173(50mg、0.20mmol、1当量)の溶液に、トリフェニルホスフィン(CAS # 603-35-0; 73mg、0.28mmol、1.4当量)を添加する。その後、DCM(1mL)中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(CAS # 2446-83-5; 55 μL、0.28mmol、1.4当量)の溶液を、40分かけて滴加して導入し、得られた溶液を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製する。対応する画分を、真空下濃縮し、1N HCl溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真

空下濃縮して、所望の中間体を得る。

【0495】

(2.38. 中間体183)

【化127】

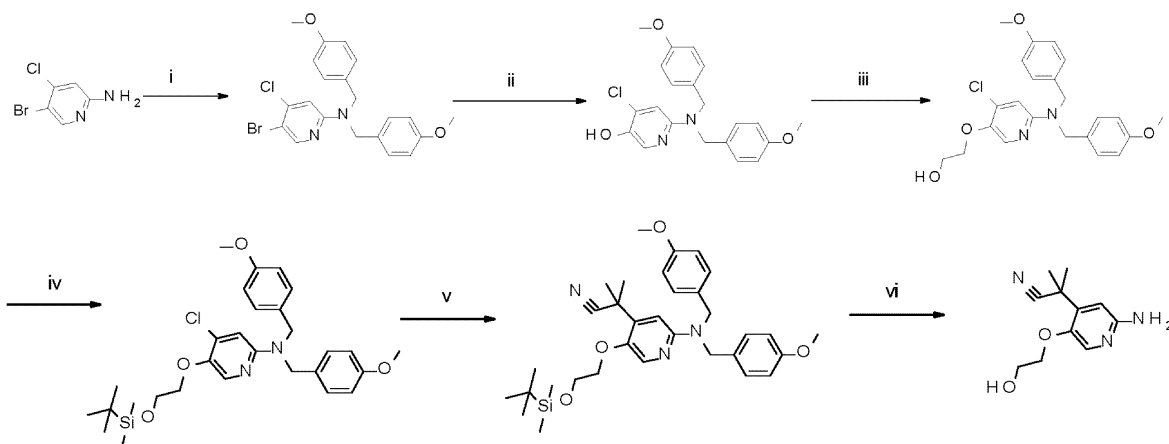


0 のDCM(2mL)中のトリフェニルホスフィン(CAS#603-35-0;168mg、0.64mmol、1.3当量)の溶液に、DIAD(CAS#2446-83-5;127 μ L、0.64mmol、1.3当量)を添加する。反応混合物を、0 で15分攪拌し、その後、DCM(3mL)中の中間体184(117mg、0.50mmol、1当量)の溶液を導入する。反応混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、1N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出する。層を分離する。水層を、2N NaOH溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出する(3回)。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~80/20で溶出)によって精製すると、所望の中間体を得られる。

【0496】

(2.39. 中間体186)

【化128】



(2.39.1. 工程i: 5-ブロモ-4-クロロ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン)

0 のDMF(20mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-2-ピリジンアミン(CAS#942947-94-6;2g、9.64mmol、1当量)の溶液に、NaH(油中60%懸濁物、CAS#7646-69-7;1g、25.1mmol、2.6当量)を添加する。反応混合物を、20分0 で攪拌し、その後、4-メトキシ塩化ベンジル(CAS#824-94-2、2.6mL、19.3mmol、2.2当量)を滴加する。反応混合物を、0 で1.5時間攪拌する。さらなるNaH(1g、25.1mmol、2.6当量)を添加し、反応混合物を、0 で2時間攪拌する。反応混合物を、水でクエンチし、混合物Et₂O/EtOAc 50/50で抽出する(3回)。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗体を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~70/30で溶出)によって精製すると、所望の中間体を得られる。

【0497】

(2.39.2. 工程ii: 6-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-4-クロロ-ピリジン-3-オール)

アルゴン下の-78 のTHF(35mL)中の上記調製した中間体(1.5g、3.35mmol、1当量)の溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M CAS#109-72-8;1.7mL、4.2mmol、1.25当量)を滴加する。反応混合物を、-78 で40分攪拌し、その後、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-メ

チルエトキシ)-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS # 61676-62-8; 2.6 mL、19.3 mmol、2当量)を滴加する。得られた溶液を、-78 °Cで45分撹拌し、その後、-20 °Cまで温める。この温度で、H₂O₂(CAS # 7722-84-1; 1.4 mL、13.4 mmol、4当量)を添加する。反応混合物を、室温まで昇温させ、1時間撹拌する。水(150 mL)を添加し、反応混合物を、EtOAcで抽出する(2 × 150 mL)。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、1N NaOH溶液で塩基性化し、NaOH(2g)を添加する。溶液を、30分室温で撹拌し、Et₂Oで洗浄し(3 × 100 mL)、その後、濃HCl溶液でpH=2まで酸性化する。生じた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下乾燥させると、所望の中間体を得られる。

【0498】

(2.39.3. 工程iii: 2-[[6-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-4-クロロ-3-ピリジル]オキシ]エタノール)

10

DMF(4 mL)中の以前に調製した中間体(450 mg、1.17 mmol、1当量)の溶液に、Cs₂CO₃(CAS # 534-17-8; 571 mg、1.75 mmol、1.5当量)を添加し、その後、ヨード-エタノール(CAS # 624-76-0; 114 µL、1.46 mmol、1.25当量)を添加する。反応混合物を、70 °Cで1.5時間撹拌し、その後、水でクエンチし、EtOAcで抽出する(3回)。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。粗体を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 50/50で溶出)によって精製すると、所望の中間体を得られる。

【0499】

(2.39.4. 工程iv: 5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]-4-クロロ-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン)

20

CH₃CN(1 mL)中の以前に調製した中間体(100 mg、0.23 mmol、1当量)の溶液に、イミダゾール(CAS # 288-32-4; 39 mg、0.56 mmol、2.4当量)、DMAP(CAS # 1122-58-3; 3 mg、0.02 mmol、0.1当量)、及びTBDMSCl(CAS # 18162-48-6; 42 mg、0.28 mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で3時間撹拌する。水を添加し、反応混合物をDCMで抽出する。層を、フェーズセパレーターで分離する。有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 85/15で溶出)によって精製すると、所望の中間体を得られる。

【0500】

(2.39.5. 工程v: 2-[2-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]-5-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]-4-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル)

30

THF(1 mL)中の以前に調製した中間体(198 mg、0.36 mmol、1当量)の溶液に、イソブチロニトリル(CAS # 78-82-0; 327 µL、3.65 mmol、10当量)及びLiHMDS(THF中1M、CAS # 4039-32-1; 1.9 mL、1.82 mmol、5当量)を添加する。反応混合物を、マイクロ波照射下で100 °Cで30分、次いで、120 °Cで20分加熱する。さらなるイソブチロニトリル(5当量)を添加し、反応混合物を、さらに120 °Cで30分照射する。水を添加し、反応混合物を、EtOAcで抽出する(3回)。層を分離し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗体を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 85/15で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0501】

40

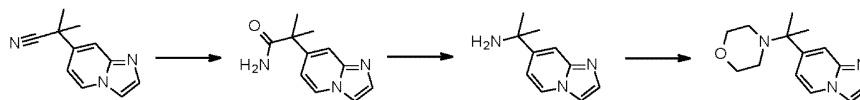
(2.39.6. 工程vi: 中間体186)

DCM(6 mL)中の以前に調製した中間体(213 mg、0.37 mmol、1当量)の溶液に、TFA(CAS # 76-05-1、655 µL、8.5 mmol、23当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間撹拌し、その後、濃縮し、飽和NaHCO₃溶液によってクエンチし、EtOAcで抽出する(3回)。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の中間体を得られる。

【0502】

(2.40. 中間体189)

【化 1 2 9】



(2.40.1. 工程i: 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2-メチル-プロパンアミド)

CH₃CN/H₂O(1:2、12mL)の混合物中の中間体58(500mg、2.70mmol、1当量)の溶液に、飽和K₂CO₃溶液(13mL)を添加する。反応混合物を、0℃まで冷却し、H₂O₂(水中30%、8.3mL、81mmol、30当量)を滴加する。反応混合物を、室温で18時間撹拌する。揮発性物質を、真空下濃縮する。水層を、DCM(2回)、次いで、EtOAc(3回)で抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、アミドが得られる。

10

【0 5 0 3】

(2.40.2. 工程ii: 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルプロパン-2-アミン)

CH₃CN/H₂O(1/2、12mL)の混合物中の上記調製したアミド(499mg、2.45mmol、1当量)の溶液に、PIFA(CAS # 2712-78-9; 1.2g、2.97mmol、1.1当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間撹拌し、その後、2N NaOH溶液でクエンチし、EtOAc、次いで、i-PrOH(2回)で抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 98/2 ~ 90/10で溶出)によって精製すると、所望のアミンが得られる。

20

【0 5 0 4】

(2.40.3. 工程iii: 中間体189)

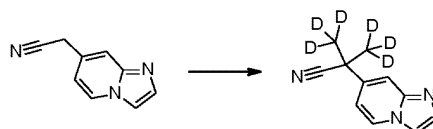
0℃のDMF(2mL)中の上記調製したアミン(140mg、0.08mmol、1当量)の溶液に、NaH(油中60%懸濁物 CAS # 7646-69-7; 96mg、2.40mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、0℃で10分撹拌し、その後、ビス(2-プロモエチル)エーテル(CAS # 5414-19-7; 150μL、1.20mmol、1.5当量)を添加する。反応混合物を、80℃で4時間撹拌する。EtOAcを添加し、沈殿物を濾過し、濾液を濃縮する。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 98/2 ~ 90/10で溶出)によって精製すると、所望の中間体が得られる。

【0 5 0 5】

(2.41. 中間体195)

30

【化 1 3 0】



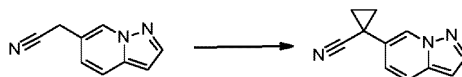
N₂雰囲気下の-40℃のTHF中の中間体62(50mg、0.32mmol、1.0当量)の溶液に、t-BuOK(CAS # 865-47-4; 107mg、0.95mmol、3.0当量)を添加する。反応混合物を、5分撹拌する。その後、CD₃I(CAS # 865-50-9; 59μL、145mmol、3.0当量)を添加し、得られた溶液を、-40℃で30分、次いで、室温で30分撹拌する。反応混合物を、Na₂S₂O₃の水溶液(10%)でクエンチし、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮すると、所望の中間体が得られる。

40

【0 5 0 6】

(2.42. 中間体206)

【化 1 3 1】



DMSO(1.65mL)中の2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルアセトニトリル中間体207(66

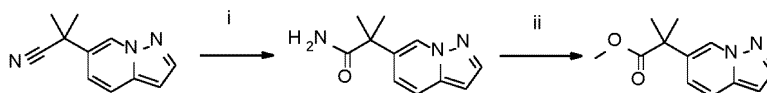
50

mg、0.37mmol、1当量)の溶液に、ジフェニルビニルスルホニウム トリフレート(CAS # 247129-88-0;164mg、0.44mmol、1.2当量)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(CAS # 6674-22-2;167 μ L、1.11mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 40/60で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0507】

(2.43. 中間体210)

【化132】



(2.43.1. 工程i: 2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパンアミド)

DMSO(8mL)中の2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパニトリル中間体171(300mg、1.62mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム(CAS # 584-08-7;45mg、0.32mmol、0.2当量)及び過酸化水素(8.82N水溶液、CAS # 7722-84-1;0.367mL、3.24mmol、2当量)を添加する。得られた混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。

【0508】

(2.43.2. 工程ii: 中間体210)

MeOH(5.4mL)中の上記調製したアミド中間体2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパンアミド(330mg、1.6mmol、1当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(CAS # 4637-24-5;2.6mL、19mmol、12当量)を添加する。得られた混合物を、60℃で18時間攪拌し、その後、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0509】

(2.44. 中間体216)

【化133】

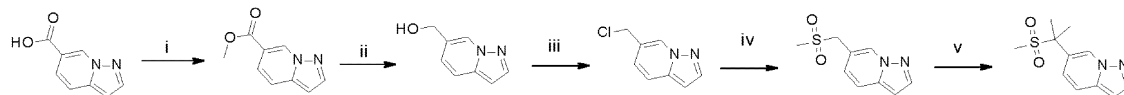


エチレングリコール(0.35M、0.5mL)中の2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルプロパン-2-オール中間体191(30mg、0.17mmol、1当量)の溶液に、メタンスルホン酸(CAS # 75-75-2;56 μ L、0.85mmol、5当量)を添加する。反応混合物を、室温で20時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99/1 ~ 97/3で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0510】

(2.45. 中間体220)

【化134】



(2.45.1. 工程i: メチル ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート)

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(CAS # 474432-61-6;100mg、0.60mmol、

10

20

30

40

50

1当量)が入った3つ口丸底フラスコ中に、MeOH中のHCl(MeOH中1.25M、4.8mL、6mmol、10当量)を添加する。反応混合物を、70℃で18時間攪拌し、その後、濃縮する。残渣を、ペンタンでトリチュレートし、濾過し、真空下乾燥させる。

【0511】

(2.45.2. 工程ii: ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルメタノール)

0のTHF(12.5mL)中の以前に記載したメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(250mg、1.3mmol、1当量)の溶液に、LiAlH₄(THF中1Mの溶液、CAS#16853-85-32.0mL、2.0mmol、1.5当量)を滴加する。反応混合物を、0℃で30分攪拌し、その後、水でクエンチし、セライトで濾過し、濾過ケーキを、EtOAcで洗浄する。濾液を、水で洗浄し、水層を分離し、EtOAcで抽出する(×5)。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。

10

【0512】

(2.45.3. 工程iii: 6-(クロロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン)

DCM(0.8mL)中の以前に調製したピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルメタノール(173mg、1.13mmol、1当量)の溶液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペニルアミン(CAS#26189-59-3;173mg、0.171mL、1.24mmol、1.1当量)を滴加する。得られた混合物を、0℃で1時間、次いで、室温で1時間攪拌する。反応溶液を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~60/40で溶出)によって精製して、クロリド中間体を得る。

【0513】

20

(2.45.4. 工程iv: 6-(メチルスルホニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン)

DMF(2.3mL)中の上述の6-(クロロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(117mg、0.69mmol、1当量)の溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム(99mg、0.82mmol、1.2当量)を添加する。得られた混合物を、125℃で2時間攪拌し、室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 100/0~90/10で溶出)によって精製して、スルホン中間体を得る。

【0514】

(2.45.5. 工程v: 中間体220)

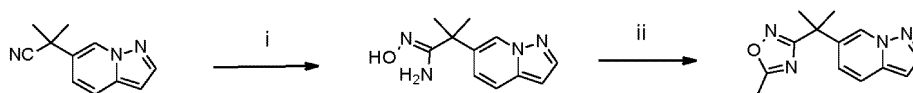
0のDMF(2.8mL)中の以前に調製した6-(メチルスルホニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(105mg、0.48mmol、1当量)の溶液に、ヨウ化メチル(CAS#74-88-4;60μL、0.97mmol、2.02当量)及びナトリウムtert-ブトキシド(CAS#865-48-5;96mg、0.97mmol、2.02当量)を添加する。得られた溶液を、室温まで昇温させ、8時間攪拌する。さらなるヨウ化メチル(15μL、0.24mmol、0.5当量)及びナトリウムtert-ブトキシド(24mg、0.24mmol、0.5当量)を0℃で添加し、反応混合物を、室温で18時間攪拌する。再度ヨウ化メチル(15μL、0.24mmol、0.5当量)及びナトリウムtert-ブトキシド(24mg、0.24mmol、0.5当量)を0℃で添加し、反応混合物を、室温で2日間攪拌する。その後、DCM(10mL)を添加し、得られた溶液を、2N HCl溶液(20mL)及び水(2×25mL)で洗浄する。有機層を、フェーズセパレーターで濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0~30/70で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

30

【0515】

(2.46. 中間体222)

【化135】



(2.46.1. 工程i: N'-ヒドロキシ-2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパンアミジン)

N₂雰囲気下のEtOH(0.7mL)中の中間体171(200mg、1.08mmol、1当量)の溶液に、

50

ヒドロキシルアミン塩酸塩(CAS # 5470-11-1; 82mg、1.19mmol、1.1当量)を添加し、それに続き、Et₃N(452 μL、3.24mmol、3.0当量)を添加する。得られた溶液を、80 に18時間加熱する。さらなるヒドロキシルアミン塩酸塩及びEt₃Nを添加し、混合物を、95 で5時間攪拌し、その後、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 90/10 ~ 0/100で溶出)によって精製する。

【0516】

(2.46.2. 工程ii: 中間体222)

上記調製した中間体を、無水酢酸(CAS # 108-24-7; 1mL)中に希釈し、得られた溶液を、100 に18時間加熱する。その後、反応混合物を真空下濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 90/10で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

10

【0517】

(2.47. 中間体224)

【化136】



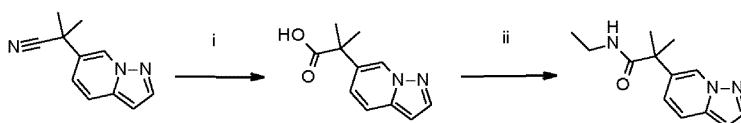
THF(2mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7; 55mg、1.37mmol、1.2当量)の懸濁液に、N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(CAS # 22059-22-9; 107mg、1.37mmol、1.2当量)を添加する。得られた懸濁液を、60 に1時間加熱する。その後、THF(1mL)中のエステル メチル 2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパノエート中間体210(250mg、1.14mmol、1当量)の溶液を添加する。得られた混合物を、60 で18時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮して、所望の化合物を得て、それをさらに精製することなく用いる。

20

【0518】

(2.48. 中間体226)

【化137】



30

(2.48.1. 工程i: 2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパン酸)

EtOH(5mL)中の2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパニトリル中間体171(500mg、2.7mmol、1当量)の溶液に、NaOH(6N水溶液、4.5mL、27mmol、10当量)を添加する。得られた混合物を、100 に18時間加熱し、真空下濃縮する。残渣を、HCl 37%で酸性化し、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。

40

【0519】

(2.48.2. 工程ii: 中間体226)

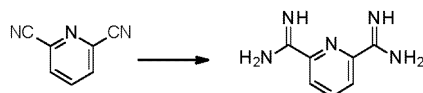
DCM中の上記調製した酸(260mg、1.27mmol、1当量)及びエチルアミン塩酸塩(CAS # 557-66-4; 56mg、1.91mmol、1.5当量)の溶液に、DIPEA(CAS # 7087-68-5; 0.888 mL、5.1mmol、4当量)及びHATU(CAS # 148893-10-1; 593mg、1.53mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で18時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 90/10 ~ 0/100で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

【0520】

50

(2.49. 中間体230)

【化 1 3 8】



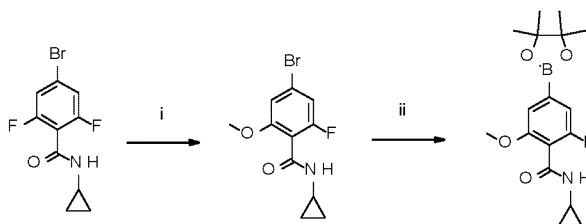
MeOH(1mL)中の2,6-ジシアノピリジン(CAS # 2893-33-6;1g、0.77mmol、1当量)の溶液に、MeONa(83mg、1.54mmol、1.9当量)を添加する。得られた混合物を、75℃に18時間加熱し、その後、NH₄Cl(CAS # 12125-02-9;90mg、1.70mmol、2.2当量)を添加する。混合物を、75℃で20分撹拌する。生じた沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄して、

10

【 0 5 2 1】

(2.50. 中間体235)

【化 1 3 9】



20

(2.50.1. 工程i: 4-ブromo-N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンズアミド)

THF(20mL)中の中間体1(4.0g、14mmol、1当量)の溶液に、MeONa(0.97g、17mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、60℃で3時間撹拌し、その後、水でクエンチし、DCMで抽出する(×3)。合わせた有機層を、フェーズセパレーターで濾過し、真空下濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(グラジエントヘプタン/EtOAc 100/0から0/100で溶出)によって精製して、4-ブromo-N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンズアミドを得る。

LCMS: MW(計算値): 288.1; m/z MW(測定値): 288.1-290.1 (M+H)

30

【 0 5 2 2】

(2.50.2. 工程ii: 中間体235)

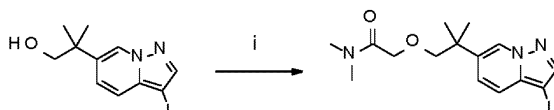
N₂雰囲気下のジオキサン(9mL)中の4-ブromo-N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-ベンズアミド(500mg、1.74mmol、1当量)の脱気溶液に、B₂pin₂(0.534g、2.08mmol、1.20当量)、酢酸カリウム(0.510g、5.21mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂・DCM(CAS # 95464-05-4、85mg、0.10mmol、0.06当量)を添加する。反応混合物を、80℃で2時間撹拌する。さらなるPd(dppf)Cl₂・DCM(CAS # 95464-05-4、1mg、0.0012mmol、0.006当量)を添加し、反応混合物を、さらに80℃で30分撹拌する。反応混合物を、デカライト(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮する。粗体を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄する。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の中間体(中間体235)を得る。

40

【 0 5 2 3】

(2.51. 中間体236)

【化 1 4 0】



0 のTHF中のN₂雰囲気下の中間体208(0.12g、0.38mmol、1当量)の溶液に、水素化

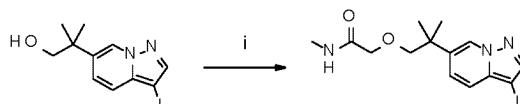
50

ナトリウム(油中60%懸濁物、18mg、0.46mmol、1.2当量)を添加する。得られた混合物を、0 で1時間攪拌し、その後、2-ブロモ-N,N-ジメチルアセトアミド(CAS# 5468-77-9; 52 μ L、0.46mmol、1.2当量)を導入する。0 で5分間攪拌後、得られた混合物を室温まで温め、50 で18時間加熱する。反応混合物を、水の添加によってクエンチし、その後、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。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/EtOAc 90/10 ~ 0/100で溶出)によって精製して、中間体236を得る。

【0524】

(2.52. 中間体237)

【化141】

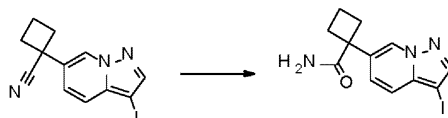


N₂下の0 のTHF中の中間体208(0.12g、0.38mmol、1当量)の溶液に、NaH(油中60m%懸濁物、18.2mg、0.46mmol、1.2当量)を添加する。得られた混合物を、0 で1時間攪拌し、その後、2-ブロモ-N-メチルアセトアミド(CAS# 34680-81-4; 99mg、0.63mmol、1.7当量)を導入する。得られた混合物を、50 に36時間加熱し、75 で1時間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を、水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 90/10 ~ 0/100で溶出)によって精製して、中間体237を得る。

【0525】

(2.53. 中間体238)

【化142】

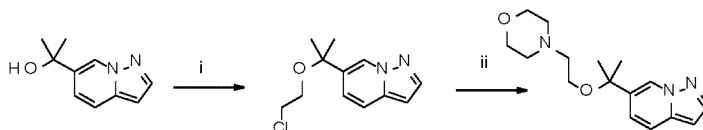


DMSO(8mL)中の中間体227(710mg、2.2mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム(60mg、0.43mmol、0.20当量)及びH₂O₂(水中10.6M、0.495mL、4.37mmol、2当量)を添加する。得られた白色の混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、0 まで冷却し、水及びEtOAcで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 50/50 ~ 0/100で溶出)によって精製して、中間体238を得る。

【0526】

(2.54. 中間体240)

【化143】



(2.54.1. 工程i: 6-[1-(2-クロロエトキシ)-1-メチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン)

2-クロロエタノール(CAS# 107-07-3; 0.5mL)に、中間体191(30mg、0.17mmol、1当量)及びメタンスルホン酸(CAS# 75-75-2; 90 μ L、1.36mmol、8当量)を添加する。混合物を、室温で18時間攪拌する。その後、反応混合物を、水でクエンチし、EtOAc(\times 3)で抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、6-[1-(2

10

20

30

40

50

-クロロエトキシ)-1-メチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジンを得る。

【0527】

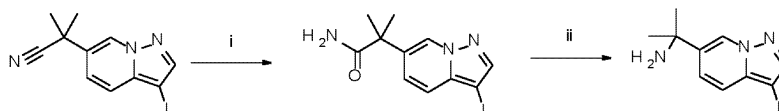
(2.54.2. 工程ii: 中間体240)

工程iからの6-[1-(2-クロロエトキシ)-1-メチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジンに、モルホリン(CAS # 110-91-8、1mL)を添加し、反応混合物を、2時間100 で攪拌する。溶液を真空下濃縮し、得られた粗体を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(グラジエント DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)によって精製して、中間体240を得る。

【0528】

(2.55. 中間体241)

(2.55.1. 工程i: 2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンアミド) 10
【化144】



N₂雰囲気下のEtOH(3.2mL)中の中間体169(200mg、0.64mmol、1当量)の溶液に、水(3.1mL)中の炭酸カリウム(3.4g、28mmol、43当量)を添加する。混合物を、0 まで冷却し、過酸化水素(水中35質量%;2.2mL、19mmol、30当量)を素早く滴加する。得られた溶液を、室温で18時間攪拌し、その後、水でクエンチし、EtOAc(×3)で抽出する。 20
合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗体2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンアミドを得る。

LCMS: MW(計算値): 301.1; m/z MW(測定値): 302.1及び303.1(M+H+2)

【0529】

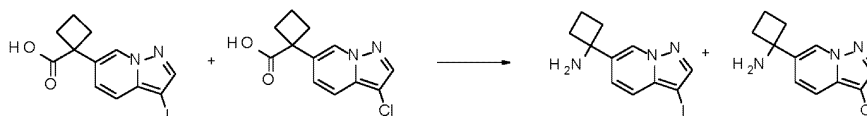
(2.55.2. 工程ii: 中間体241)

ACN(1mL)及び水(1.8mL)中の粗体2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンアミド(工程i)の溶液に、PIFA(CAS # 2712-78-9;0.31g、0.71mmol、1.1当量)を添加し、混合物を、室温で18時間攪拌する。さらなるPIFA(0.31g、0.71mmol、1.1当量)を添加し、混合物を、25時間室温で攪拌する。溶液を真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 98/2 ~ 90/10で溶出)によっ 30
て精製して、中間体241を得る。

【0530】

(2.56. 中間体242)

【化145】



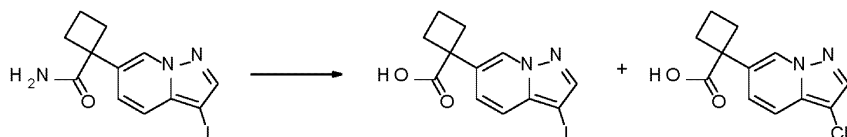
アルゴン雰囲気下のジオキサン(5mL)中の中間体243(325mg、0.95mmol、1当量)の溶液に、Et₃N(0.2mL、1.43mmol、1.5当量)及びジフェニル ホスホロアジデート(diphenyl phosphorazidate)(CAS # 26386-88-9;0.308mL、1.43mmol、1.5当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その後、DCM及び水で希釈する。有機層を分離し、疎水性のフィルターで濾過して、濃縮する。得られた残渣を、2N HCl(5mL)中に懸濁させ、60 で2時間加熱する。その後、クリアな溶液を得るためにTHF(5mL)を添加する。得られた溶液を、60 で18時間加熱する。その後、溶液を、2N NaOHでpH 7 ~ 8まで塩基性化し、その後、DCMで2回抽出する。合わせた有機層を、疎水性のフィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 92/8で溶出)によって精製して、中間体242を、1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンアミン及び1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イ 50

ル)シクロブタンアミンの混合物として得る。

【0531】

(2.57. 中間体243)

【化146】

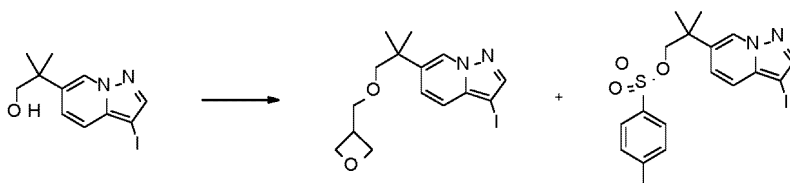


ジオキサン(4mL)中の中間体238(510mg、1.5mmol、1当量)の溶液に、2N HCl溶液(4mL、8mmol、5.4当量)を添加する。得られた溶液を、100℃に8時間加熱し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、疎水性のフィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0～94/6で溶出)によって精製して、中間体243を、1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボン酸及び1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボン酸の混合物として得る。

【0532】

(2.58. 中間体244及び中間体263)

【化147】



アルゴン雰囲気下の0℃のDMF(2mL)中の中間体208(100mg、0.32mmol、1当量)の溶液に、NaH(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7; 17mg、0.42mmol、1.3当量)を一度に添加する。得られた混合物を、0℃で15分撹拌する。3-(プロモメチル)オキセタン(CAS # 1374014-30-8; 75mg、0.47mmol、1.5当量)を添加し、反応混合物を、室温で3時間撹拌する。さらなるNaH(17mg、0.42mmol、1.3当量)を一度に添加し、得られた混合物を、室温で15分撹拌する。その後、同量の3-(プロモメチル)オキセタン(75mg、0.47mmol、1.5当量)を添加する。反応混合物を、90℃で18時間加熱し、その後、0℃まで冷却し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、疎水性フィルターで濾過し、濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0～40/60で溶出)によって精製し、出発物質(中間体208)及び所望の中間体(中間体244)の混合物を得る。

【0533】

中間体208及び中間体244の混合物を、ピリジン(1.5mL)に溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン(3mg、0.02mmol)及び4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(88mg、0.46mmol)を加える。得られた溶液を、室温で18時間撹拌し、その後、1N HCl溶液で0℃でクエンチし、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、疎水性のフィルターで濾過し、濃縮すると、中間体(中間体244、中間体263)及び対応する脱ヨウ素化中間体の混合物が得られる。

【0534】

この化合物の混合物を、DMF(1mL)に溶解させ、N-ヨードコハク酸イミド(112mg、0.5mmol)を添加する。得られた溶液を、室温で4時間撹拌し、その後、10% Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下濃縮する。

【0535】

粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0～3

10

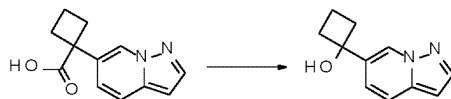
20

30

40

50

【化 1 5 0】



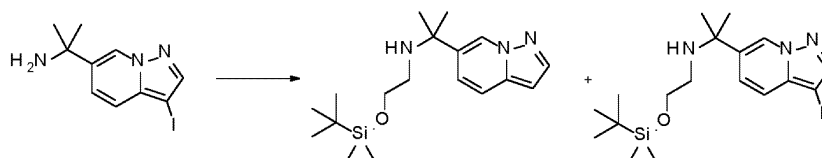
アルゴン雰囲気下のTHF(2.3mL)及びAcOH(0.6mL)中の中間体255(100mg、0.46mmol、1当量)の溶液に、四酢酸鉛(CAS # 546-67-8; 260mg、0.55mmol、1.2当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その後、NaOH(水中2M)(10mL、20mmol、43当量)で希釈し、得られた混合物を、60℃で4時間加熱する。反応溶液を、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、疎水性フィルターで濾過し、真空下濃縮する。得られた残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~80/20で溶出)によって精製し、中間体248を得る。

10

【 0 5 4 0】

(2.62. 中間体250)

【化 1 5 1】



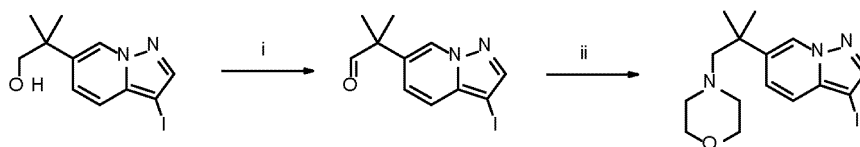
20

DCM(1mL)中の中間体169(30mg、0.098mmol、1当量)の溶液に、NaBH(OAc)₃(CAS # 56553-60-7; 32mg、0.15mmol、1.5当量)及びAcOH(0.5μL、0.01mmol、0.1当量)を添加する。混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、N₂下で濃縮し、粗体を、シリカでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~70/30で溶出)によって精製すると、2番目に溶出する化合物として所望の中間体(中間体250)及び1番目に溶出する化合物としてN-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパン-2-アミンが得られる。

【 0 5 4 1】

(2.63. 中間体251)

【化 1 5 2】



30

(2.63.1. 工程i: 2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパナール)

N₂雰囲気下の0℃の乾燥DCM(16mL)中の中間体208(0.100g、0.32mmol、1当量)の脱気溶液に、デス・マーチン ペルヨージナン(CAS # 87413-09-0; 0.163g、0.38mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で45分攪拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出する(2回)。合わせた有機層を、フェーズセパレーターを通して濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0~50/50で溶出)によって精製して、2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパナールを得る。

40

LCMS: MW(計算値): 314.1; m/z MW(測定値): 315.1 (M+H)

【 0 5 4 2】

(2.63.2. 工程ii: 中間体251)

1,2-ジクロロエタン(0.47mL)中の以前に調製した2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパナール(30mg、0.095mmol、1当量)の溶液に、モルホリン(

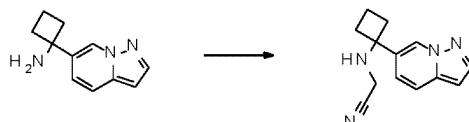
50

CAS # 110-91-8; 25 μ L、0.28mmol、3当量)及びチタン イソプロポキシド(CAS # 546-68-9; 43 μ L、0.14mmol、1.5当量)を添加する。得られた混合物を、65 で18時間攪拌する。NaBH(OAc)₃(CAS # 56553-60-7; 62mg、0.28mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、65 で24時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、その後、10mLの水に注ぐ、室温で1時間攪拌し、デカライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をDCMで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、真空下濃縮する。粗体を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~95/5で溶出)によって精製して、中間体251を得る。

【0543】

(2.64. 中間体253)

【化153】

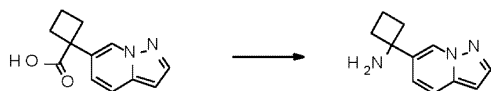


THF(2mL)中の中間体254(75mg、0.40mmol、1当量)の溶液に、0 で炭酸カリウム(140mg、1.0mmol、2.5当量)及びプロモアセトニトリル(CAS # 590-17-0; 0.084mL、1.21mmol、3当量)を添加する。得られた混合物を、0 で5分攪拌し、その後、室温で18時間攪拌する。さらなるプロモアセトニトリル(28 μ L、0.40mmol、2当量)を添加する。反応混合物を、室温で24時間攪拌し、その後、水及びDCMで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過する。ピペリジン(CAS # 110-89-4; 0.237mL、2.4mmol、6.0当量)を添加し、得られた溶液を真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0~20/80で溶出)によって精製して、中間体253を得る。

【0544】

(2.65. 中間体254)

【化154】



ジオキサン(2.5mL)中の中間体255(100mg、0.46mmol、1当量)の溶液に、Et₃N(0.10mL、0.72mmol、1.6当量)及びジフェニル ホスホロアジデート(CAS # 26386-88-9; 0.15mL、0.70mmol、1.5当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その後、DCM及び水で希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、THF(2.5mL)に溶解させ、2N HCl溶液(2.5mL)を添加する。得られた溶液を、60 で18時間加熱し、その後、2N NaOH溶液でpH 7~8に塩基性化し、DCMで2回抽出する。合わせた有機層を、疎水性のフィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0~92/8で溶出)によって精製して、中間体254を得る。

【0545】

(2.66. 中間体255)

【化155】



ジオキサン(12mL)中の中間体229(700mg、3.5mmol、1当量)の溶液に、1N NaOH溶液(35mL、70mmol、20当量)を添加する。得られた溶液を、100 に18時間加熱する

10

20

30

40

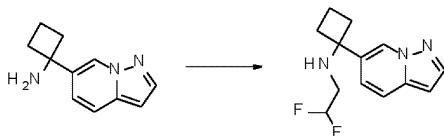
50

。室温まで冷却後、水層を分離し、EtOAcで洗浄し、2N HCl溶液で酸性化し、最後に、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、疎水性のフィルターで濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、中間体255を得る。

【0546】

(2.67. 中間体257)

【化156】



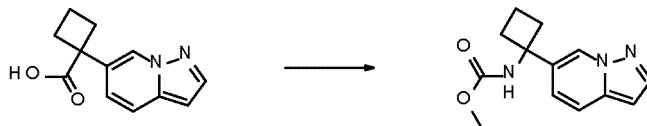
10

ACN(1.5mL)中の中間体254(50mg、0.27mmol、1当量)の溶液に、DIPEA(CAS # 7087-68-5;93 μ L、0.53mmol、2当量)及び2,2-ジフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(CAS # 74427-22-8;37 μ L、0.28mmol、1当量)を室温で添加する。得られた溶液を、80 $^{\circ}$ Cで3時間加熱し、その後、水及びDCMで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 50/50で溶出)によって精製して、中間体257を得る。

【0547】

(2.68. 中間体259)

【化157】



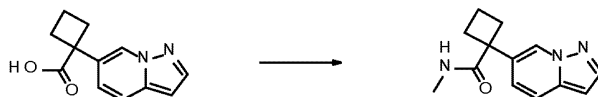
20

アルゴン雰囲気下のジオキサン(2.0mL)中の中間体255(75mg、0.35mmol、1当量)の溶液に、Et₃N(0.073mL、0.52mmol、1.5当量)及びジフェニル ホスホロアジデート(CAS # 26386-88-9;112 μ L、0.52mmol、1.5当量)を添加する。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その後、水及びDCMで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、真空下濃縮する。残渣を、MeOH中1.25MのHCl溶液(CAS # 7647-01-0;3.0mL、3.8mmol、11当量)に溶解させ、溶液を、60 $^{\circ}$ Cで18時間加熱する。真空下での濃縮後、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、中間体259を得る。

【0548】

(2.69. 中間体261)

【化158】



30

40

アルゴン雰囲気下のDCM(2mL)中の中間体255(75mg、0.35mmol、1当量)の溶液に、0 $^{\circ}$ Cで1滴のDMFを添加し、塩化オキサリル(DCM中2M溶液、CAS # 79-37-8;0.263mL、0.5mmol、2当量)を滴加する。得られた溶液を、0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌する。メチルアミン(THF中2M溶液、CAS # 74-89-5;1.8mL、3.6mmol、10当量)を、0 $^{\circ}$ Cで滴加によって導入する。反応混合物を、0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し、その後、水及びDCMで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、真空下濃縮する。残渣を、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/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製して、中間体261を得る。

【0549】

50

(2.70. 中間体262)

【化159】

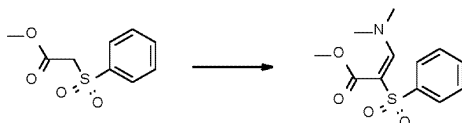


DCM(2mL)中の中間体255(75mg、0.35mmol、1当量)の溶液に、0 で1滴のDMFを添加し塩化オキサリル(DCM中2N、CAS # 79-37-8;0.26mL、0.5mmol、1当量)を滴加する。得られた溶液を、0 で1時間攪拌する。その後、モルホリン(CAS # 110-91-8;0.183mL、2.09mmol、6当量)を、0 で滴加し、得られた混合物を、0 で1時間攪拌する。反応混合物を、水及びDCMで希釈する。有機層を分離し、疎水性フィルターで濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~0/100で溶出)によって精製して、中間体262を得る。

【0550】

(2.71. 中間体266)

【化160】

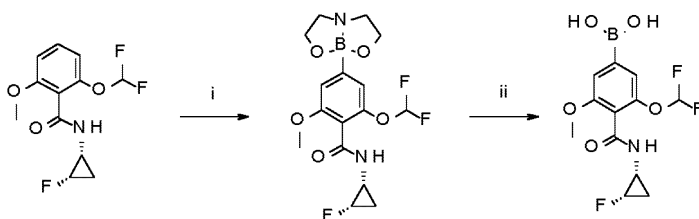


EtOAc(60mL、600mmol、10当量)中のメチル フェニルスルホニルアセテート(CAS # 34097-60-4;13.17g、59.63mmol、1.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセテート(CAS # 4637-24-5;12.0mL、89.9mmol、1.51当量)を添加する。反応混合物を、室温で30分攪拌する。ヘプタン(13mL)を、懸濁液にゆっくり添加し、その後、それを濾過する。固体を乾燥させ、中間体266を得る。

【0551】

(2.72. 中間体267)

【化161】



(2.72.1. 工程i: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,8-ジオキサ-5-アザ-1,4-ボラビシクロ[3.3.0]オクタン-1-イル)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド)

N₂雰囲気下のTHF(85mL)中の2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド(実施例2.3.2を参照;424g、1494.4mmol、1.00当量)の溶液に、B₂pin₂(CAS # 73183-34-3;380g、1497mmol、1.0当量)、dtbpy(CAS # 72914-19-3;8.20g、29.9mmol、0.02当量)、及び[Ir(OCH₃)(COD)]₂(CAS # 12148-71-9;10.11g、14.95mmol、0.01当量)を添加する。反応混合物を、還流させて1時間40分加熱し、その後、25 ℃まで冷却する。ジエタノールアミン(CAS # 111-42-2;288mL、2991mmol、2.0当量)を添加する。反応混合物を、30 ℃で1時間20分攪拌する。懸濁液を濾過する。ケーキを、THF(1200mL)で洗浄し、粉末を、乾燥させて、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,8-ジオキサ-5-アザ-1,4-ボラビシクロ[3.3.0]オクタン-1-イル)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミドを得る。

10

20

30

40

50

【化 1 6 2】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.30 – 6.41 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.05 – 3.30 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 3.28 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.64 (m, 2H), 1.37 – 0.59 (m, 4H)

【 0 5 5 2】

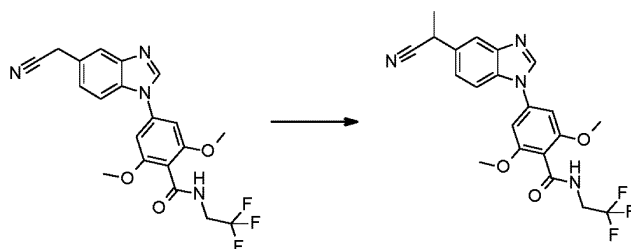
(2.72.2. 工程ii: 中間体267)

脱イオン水中の塩酸(1mol/L)(2242mL、2242mmol、1.5当量)中の2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,8-ジオキサ-5-アザ-1,4-ボラビシクロ[3.3.0]オクタン-1-イル)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド(563.9g、1457mmol、1.0当量)の懸濁液を、25℃で1時間攪拌する。懸濁液を濾過する。ケーキを、水(500mL)で3回洗浄し、粉末を乾燥させて、中間体267を得る。

【 0 5 5 3】

(2.73. 化合物15)

【化 1 6 3】

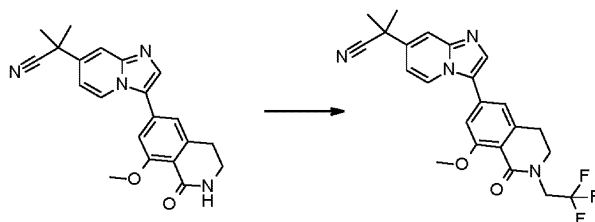


DCM(1.5mL)中の中間体54(47mg、0.11mmol、1当量)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、CAS # 7646-69-7; 3.9mg、0.10mmol、0.9当量)及びヨウ化メチル(CAS # 74-88-4; 6.1 μL 、0.10mmol、0.9当量)を添加する。得られた溶液を、室温で72時間攪拌し、その後、水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 5 5 4】

(2.74. 化合物25)

【化 1 6 4】



N_2 雰囲気下の0℃のTHF(1.5mL)/NMP(1mL)中の化合物20(22mg、0.061mmol、1当量)の溶液に、LiHMDS(THF中1M、CAS # 4039-32-1; 104 μL 、0.10mmol、1.7当量)を添加する。0℃で5分間攪拌後、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(CAS # 6226-25-1; 15 μL 、0.10mmol、1.7当量)を添加する。得られた溶液を、室温まで昇温させ、その後、100℃に1時間加熱する。1時間の攪拌後、反応混合物を、0℃まで冷却し、同量のLiHMDS及びトリフルオロメタンスルホネートを添加する。得られた溶液を、120℃に2時間加熱し、その後、飽和 NH_4Cl 溶液及びブラインでクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 5 5 5】

(2.75. 化合物61)

10

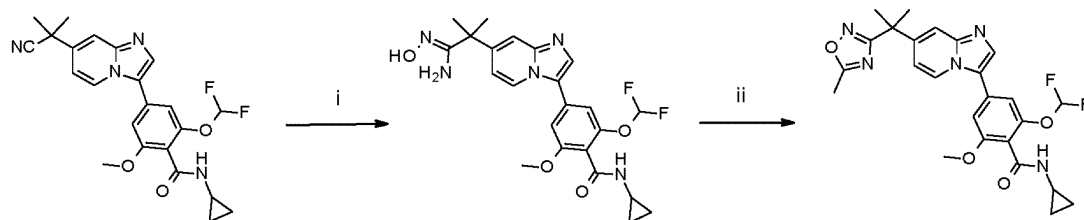
20

30

40

50

【化 1 6 5】



(2.75.1. 工程i: 4-[7-[(2Z)-2-アミノ-2-ヒドロキシイミノ-1,1-ジメチル-エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド)

10

3.5/1のEtOH/水混合物(2mL)中の化合物19(20mg、0.045mmol、1当量)の溶液に、NaHCO₃(19mg、0.23mmol、5当量)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(CAS#5470-11-1;16mg、0.23mmol、5当量)を添加する。得られた溶液を、90℃に加熱し、3時間攪拌する。さらなるヒドロキシルアミン塩酸塩を添加し、混合物を、90℃で18時間攪拌し、その後、真空下濃縮する。残渣を、DCM及び水中に希釈し、DCMで抽出し、フェーズセパレーターに通し、濃縮する。

【0 5 5 6】

(2.75.2. 工程ii: 化合物61)

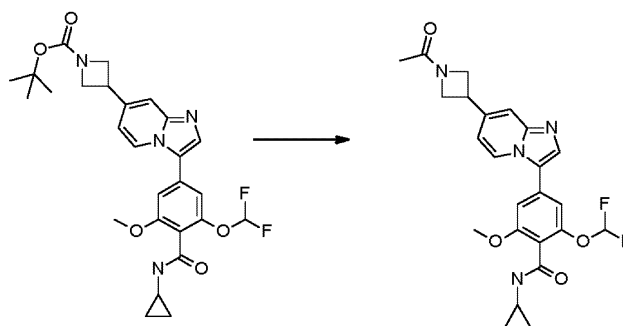
20

上記調製した中間体を、マイクロ波反応器に移し、ピリジン(1mL)中に希釈し、無水酢酸(CAS#108-24-7;13μL、0.14mmol、3当量)を添加する。バイアルを密閉し、マイクロ波照射下で140℃30分加熱する。その後、反応混合物を真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0 5 5 7】

(2.76. 化合物63)

【化 1 6 6】



30

DCM(1.5mL)中の中間体87(110mg、0.21mmol、1当量)の溶液に、TFA(1.5mL)を添加する。得られた溶液を、室温で1時間攪拌し、その後、濃縮する。残渣を、水及びEtOAc中に希釈する。有機層を分離する。その後、水層を2N NaOH溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

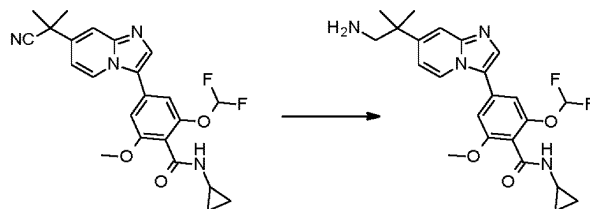
40

【0 5 5 8】

(2.77. 化合物93)

50

【化 1 6 7】

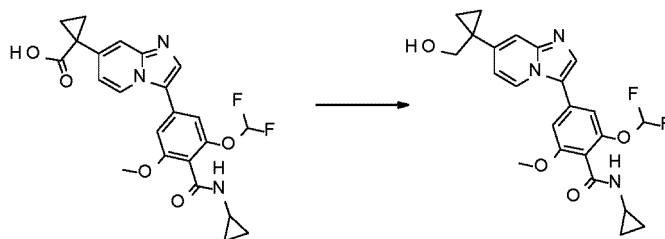


不活性雰囲気下の0 の乾燥THF(1mL)中の化合物19(25mg、0.057mmol、1当量)の溶液に、 LiAlH_4 (THF中1M溶液、CAS # 16853-85-3;85 μL 、0.085mmol、1.5当量)を滴加する。得られた溶液を、室温で18時間攪拌する。反応混合物を、水、0.1N NaOH溶液、及び水で順次クエンチし、10分攪拌し、その後、濾過する。濾液を、水で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 5 5 9】

(2.78. 化合物115)

【化 1 6 8】

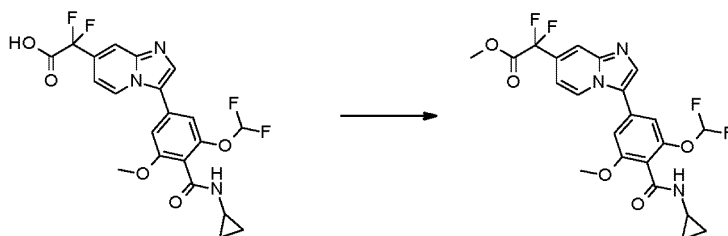


0 の N_2 雰囲気下の乾燥THF(1mL)中の化合物114(50mg、0.11mmol、1当量)の溶液に、 LiAlH_4 (THF中1Mの溶液、CAS # 16853-85-3;0.1mL、0.11mmol、1当量)を添加する。得られた溶液を、0 で2時間攪拌し、その後、室温で3時間攪拌する。反応混合物を、水(4 μL)、15% NaOH溶液(4 μL)、及び水(10 μL)で順次クエンチし、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 100/1~98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 5 6 0】

(2.79. 化合物131)

【化 1 6 9】



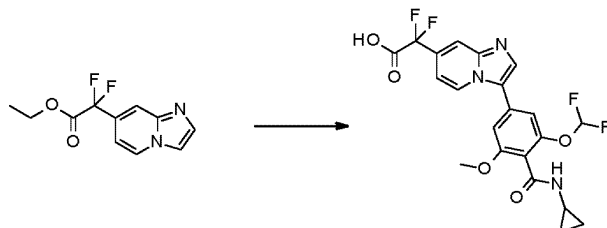
0 nのMeOH(1.1mL)中の化合物132(207mg、0.44mmol、1当量)の溶液に、塩化チオニル(CAS # 7719-09-7;110 μL 、1.52mmol、3.4当量)を添加する。得られた溶液を室温まで温め、18時間攪拌する。さらなる塩化チオニル(110 μL 、1.52mmol、3.4当量)を0 で添加し、反応混合物を、室温で23時間攪拌し、その後、真空下濃縮し、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~0/100、次いで、DCM/MeOH 90/10で溶出)によって精製する。対応する画分の濃縮後、残渣を、ACNに溶解させ、真空下濃縮し、得られた固体を

、Et₂O中でトリチュレートし、濾過し、乾燥させて、所望の化合物を得る。

【0561】

(2.80. 化合物132)

【化170】



10

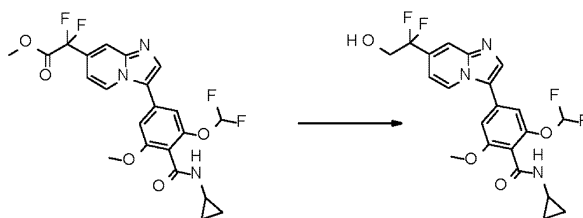
イミダゾピリジン誘導体中間体116(125mg、0.52mmol、1当量)、プロモ誘導体中間体4(175mg、0.52mmol、1当量)、KOAc(153mg、1.56mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂・DCM付加物(CAS # 95464-05-4、13mg、0.016mmol、0.03当量)を、乾燥DMA C中に懸濁させ、混合物をN₂で脱気する。混合物を、100℃で4時間撹拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、真空下濃縮し、水、EtOAc、及びAcOH中に希釈する。得られた混合物を、室温で1時間撹拌し、沈殿物を濾過し、水及びEtOAcで洗浄して、所望の化合物の一部を得る。濾液を、EtOAcで抽出する。水層を乾燥するまで濃縮し、分取HPLCによって精製する。その後、残渣をDCM及びMeOHに溶解させ、濃縮し、ACN及びEt₂O中でトリチュレートし、濾過し、EtOAc及びEt₂Oで洗浄して、所望の化合物を得る。

20

【0562】

(2.81. 化合物136)

【化171】



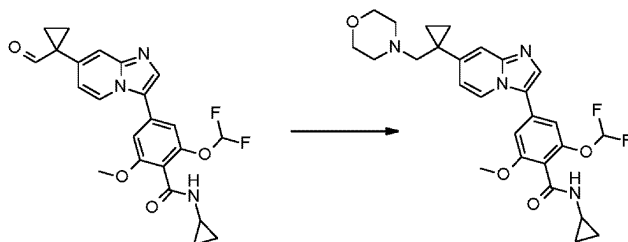
30

0℃のN₂雰囲気下の乾燥THF(0.5mL)中の化合物131(10mg、0.021mmol、1当量)の溶液に、LiBH₄(THF中2M溶液、CAS # 16949-16-8;11μL、0.023mmol、1.1当量)を添加する。得られた溶液を、0℃で30分撹拌する。反応混合物を、10滴の1N HCl溶液及び水でクエンチし、EtOAcで抽出する。水層を、1N NaOH溶液の添加によって塩基性化し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0563】

(2.82. 化合物145)

【化172】



40

AcOH/AcONa/MeOH(96mg/61mg/2mL)バッファー中の中間体123(20mg、0.04mmol、1当量)の溶液に、モルホリン(CAS # 110-91-8;16μL、0.18mmol、4当量)を添

50

加する。得られた溶液を、室温で2時間撹拌してから、 NaBH_3CN (CAS # 25895-60-7; 9 mg、0.13 mmol、3当量) を添加する。反応混合物を、18時間撹拌し、その後、乾燥するまで濃縮する。残渣をDMSO中に希釈し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0564】

(2.83. 化合物162及び化合物163)

化合物138(49mg)を、MeOH(1.5mL)中に希釈し、液体 CO_2 中25%のMeOHで溶出させるキラル分取SFC(Chiralpak(登録商標)IGカラム、4.6mm ID×250mm L、5 μm 粒子サイズ)によって分離して、1番目に溶出する化合物として化合物162及び2番目に溶出する化合物として化合物163を得る。

【0565】

(2.84. 化合物164及び化合物165)

化合物137(59mg)を、EtOH(1.5mL)中に希釈し、液体 CO_2 中の20%のEtOHで溶出させるキラル分取SFC(Chiralpak(登録商標)IGカラム、4.6mm ID×250mm L、5 μm 粒子サイズ)によって分離して、1番目に溶出する化合物として化合物164及び2番目に溶出する化合物として化合物165を得る。

【0566】

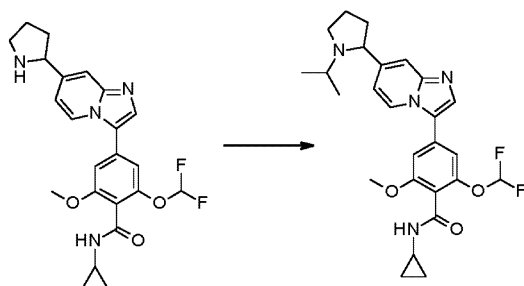
(2.85. 化合物189及び化合物190)

化合物176(20mg)を、MeOH(1.5mL)中に希釈し、液体 CO_2 中25%のMeOHで溶出させるキラル分取SFC(LUX(登録商標) Cellulose C1カラム、10mm ID×250mm L、5 μm 粒子サイズ)によって分離して、1番目に溶出する化合物として化合物189及び2番目に溶出する化合物として化合物190を得る。

【0567】

(2.86. 化合物197)

【化173】



DCM(1mL)中の化合物188(50mg、0.11mmol、1当量)の溶液に、アセトン(CAS # 67-64-1; 500 μL 、6.8mmol、60当量)及び1滴のAcOHを添加する。得られた溶液を、室温で1時間撹拌してから、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (CAS # 56553-60-7; 36mg、0.17mmol、1.5当量) を添加する。反応混合物を、18時間撹拌し、その後、2N NaOH溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99/1～98/2で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0568】

(2.87. 化合物201及び化合物202)

10

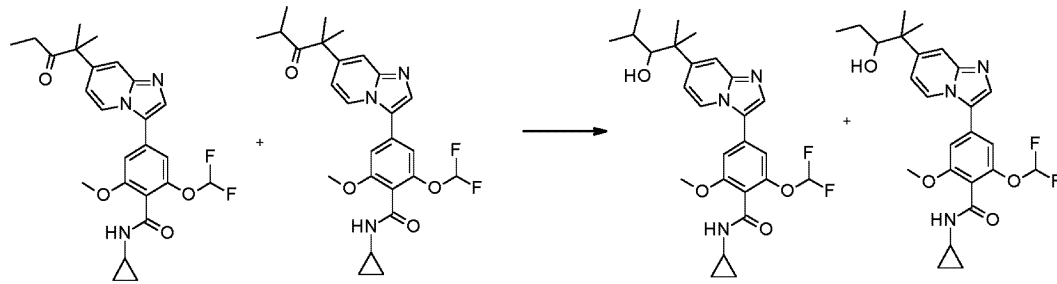
20

30

40

50

【化 1 7 4】



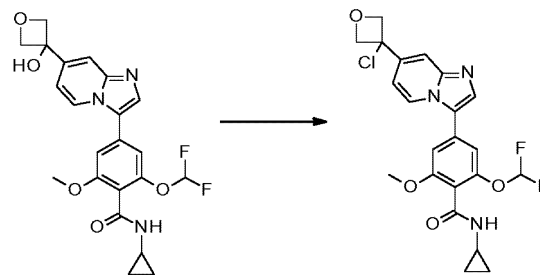
10

室温のMeOH(3mL)中のケトン中間体140(150mg、0.312mmol、1当量)の混合物の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(24mg、0.62mmol、2当量)を添加する。反応混合物を、室温で1.5時間攪拌し、その後、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0 5 6 9】

(2.88. 化合物217)

【化 1 7 5】



20

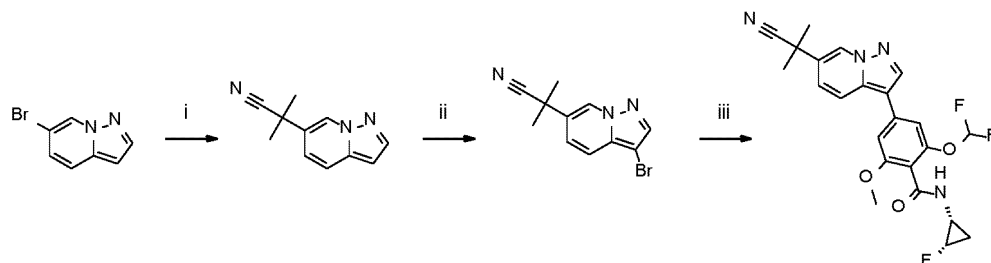
DCM(1.5mL)中のアルコール化合物177(36mg、0.081mmol、1当量)の懸濁液に、Et₃N(23 μL、0.16mmol、2当量)を添加し、それに続き、メタンスルホニルクロリド(CAS # 124-63-0; 13 μL、0.16mmol、2当量)を添加する。得られた混合物を、45 °Cで2時間攪拌し、その後、水でクエンチし、乾燥するまで濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得る。

30

【0 5 7 0】

(2.89. 化合物219(別の合成))

【化 1 7 6】



40

(2.89.1. 工程i: 中間体58(別の合成))

バッフルを備えた5Lのシングルジャケットプロセス反応器内に、キシレン(1760ml)中の6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(CAS # 1264193-11-4; 352g、1733mmol、1.0当量)及び中間体170(524g、3466mmol、2.0当量)を添加する。反応混合物を、130 °Cで1時間加熱する。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(60g、103.7 mmol、0.06当量)及びビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(40g、69.6mmol、0.04当量)をこの温度で添加する。30分後に、反応混合物を、20 °Cまで1時間で冷却する。粗

50

体溶液を、シリカ(1200g、4部)のケーキで精製する。ケーキを、初め、ヘプタン(3000 ml)で洗浄し、キシレンを溶出させる。その後、ケーキを、アセトン(6000ml)で洗浄して、生成物を溶出させる。濾液を濃縮し、残渣を、真空下蒸留して(0.11ミリバールで135 ~ 140 のヘッド温度)、中間体58を得る。

LCMS: MW(計算値): 185.2; m/z MW(測定値): 186.0 (M+H)

【0571】

(2.89.2. 工程ii: 2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンニトリル)

5Lのシングルジャケットプロセス反応器内に、ACN(1790ml)中の中間体58(358g、1933mmol、1.0当量)を添加する。N-プロモコハク酸イミド(CAS # 128-08-5; 382g、2125mmol、1.1当量)を、内温を30 未満に維持して30分で分割添加する。反応混合物を、5分で20 まで温め、20分攪拌する。水(1800ml)を添加する。反応混合物を、20分攪拌し、その後、濾過して(1800mlの水ですすぐ)、2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンニトリルを固体として得る。

LCMS: MW(計算値): 264.1; m/z MW(測定値): 263.9、265.9 (M+H)

【0572】

(2.89.3. 工程iii: 化合物219)

バッフルを備える5Lのシングルジャケットプロセス反応器内に、1,4-ジオキサン(1760 ml)及び水(440ml)中の2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンニトリル(220g、816mmol、1.0当量)及び中間体267(307g、898mmol、1.1当量)を添加し、それに続き、炭酸ナトリウム(260g、2453mmol、3当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(CAS # 787618-22-8; 8.1g、16mmol、0.02当量)、及びPd₂dba₃(CAS # 51364-51-3; 3.8g、4.1mmol、0.0051当量)を添加する。反応混合物を、40分で還流させ、2時間攪拌する。反応混合物を、1時間で20 まで冷却し、セルロースケーキで濾過し、EtOAc(1000ml)ですすぐ。水(1000ml)を添加し、有機相を抽出する。有機相を濃縮する。EtOAc(1000ml)を添加し、混合物を再度濃縮する。得られた溶液を、バッフルを備える5Lのシングルジャケットプロセス反応器中で攪拌し、MTBE(1100ml)を、50分かけて攪拌下で添加する。30分攪拌後、沈殿物を濾過し、MTBE(600ml)ですすいで、所望の生成物を固体として得る。

【0573】

(Pdスカベンジャーでの処理:)

固体(1365g、2978mmol)を、アセトン(10000ml)中に可溶化させ、その後、15Lのシングルジャケットプロセス反応器中に添加する。SiliaMetSチオール金属スカベンジャー(SiliCycle社、カタログ番号R51030B)を添加する(500g、18当量のパラジウムを使用)。得られた混合物を、60 度で1時間加熱する。混合物を、20 まで30分で冷却し、濾過し、アセトン(2000ml)ですすぐ。濾液を、2000mlまで濃縮する(蒸発の間に結晶化が起こる)。混合物を、反応器内にプールし、MTBE(4000ml)を1時間かけて添加する。沈殿物を濾過し、MTBE(1000ml)ですすいで、所望の生成物を粉末として得る。濾液の再処理:一部を蒸発させた後に、濾液が結晶化する。固体を濾過して(MTBE、1000mlですすいで)、2回目の所望の生成物を粉末として得る。

【0574】

(最終の再スラリー:)

15Lの反応器内で、以前の粉末2バッチを合わせ(計1226g)、MTBE(7000ml)中に懸濁させ、50 度で2時間攪拌する。混合物を、30分で20 まで冷却し、濾過して(MTBE、1000mlですすぐ)、化合物219を得る。

【0575】

(2.90. 化合物222)

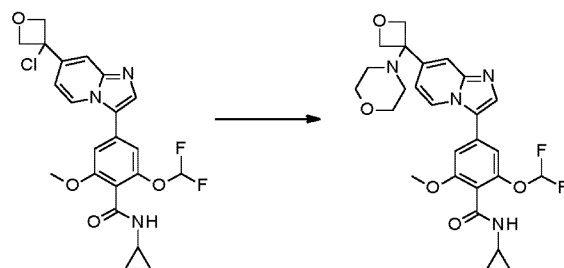
10

20

30

40

【化 1 7 7】



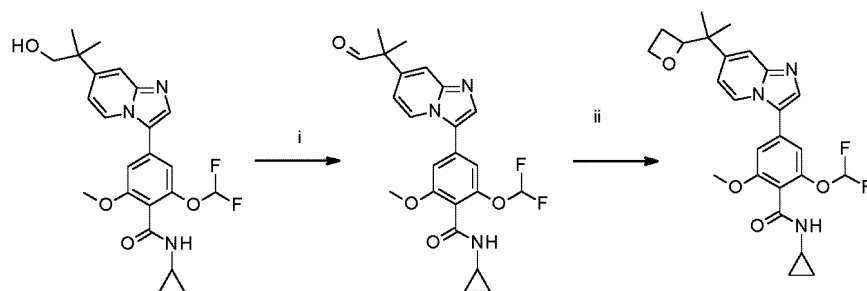
10

モルホリン(CAS # 110-91-8; 1 mL)中の化合物217(46 mg、0.10 mmol、1当量)の溶液を、90 °Cで36時間攪拌し、その後、濃縮する。残渣を、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【 0 5 7 6】

(2.91. 化合物229)

【化 1 7 8】



20

(2.91.1. 工程i: N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド)

DCM(9.5 mL)中の化合物150(85 mg、0.19 mmol、1当量)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(CAS # 87413-09-0; 97 mg、0.23 mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、室温で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、フェーズセパレーターで濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100/0 ~ 95/5で溶出)によって精製して、所望のアルデヒドを得る。

30

【 0 5 7 7】

(2.91.2. 工程ii: 化合物229)

t-BuOH(2.6 mL)中のトリメチルスルホキソニウムヨード(CAS # 1774-47-6; 111 mg、0.50 mmol、4当量)及びt-BuOK(CAS # 865-47-4; 57 mg、0.50 mmol、4当量)の懸濁液を、50 °Cで1時間攪拌する。その後、攪拌しながら、t-BuOH(1 mL)中の上述のアルデヒドの溶液を、滴加によって導入する。得られた混合物を、50 °Cで36時間攪拌し、その後、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターに通し、真空下濃縮する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、次いで、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

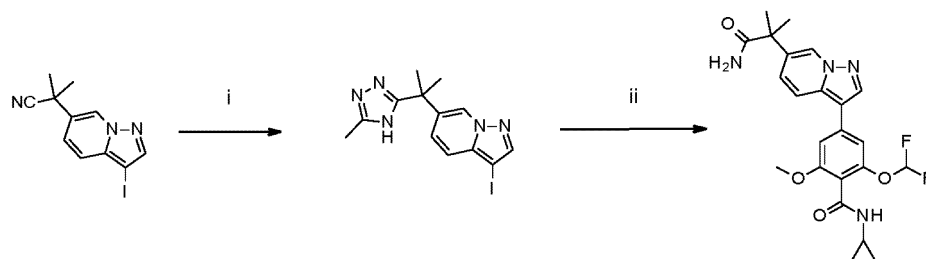
40

【 0 5 7 8】

(2.92. 化合物244)

50

【化 1 7 9】



10

(2.92.1. 工程i: 3-ヨード-6-[1-メチル-1-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン)

N₂雰囲気下のDMSO(1mL)中の2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンニトリル中間体169(50mg、0.16mmol、1当量)の溶液に、アセトアミジン塩酸塩(CAS # 124-42-5; 23mg、0.24mmol、1.5当量)を添加し、それに続き、Cs₂CO₃(CAS # 534-17-8; 160mg、0.48mmol、3.0当量)及び臭化銅(CAS # 7787-70-4; 1.2mg、0.008mmol、0.05当量)を添加する。反応混合物を、140℃に1時間加熱し、その後、125℃に18時間加熱する。反応混合物を、水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ濾過し、真空下濃縮する。

【0 5 7 9】

20

(2.92.2. 工程ii: 化合物244)

N₂下の混合物ジオキサン/水中の上記調製した中間体(59mg、0.16mmol、1当量)の脱気溶液に、N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-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)ベンズアミド中間体7(74mg、0.19mmol、1.2当量)を添加し、それに続き、Cs₂CO₃(CAS # 534-17-8; 160mg、0.49mmol、3.1当量)及びPd(dppf)Cl₂・DCM(CAS # 95464-05-4; 13mg、0.016mmol、0.1当量)を添加する。反応混合物を、90℃に45分加熱し、その後、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0 5 8 0】

(2.93. 化合物257及び化合物258)

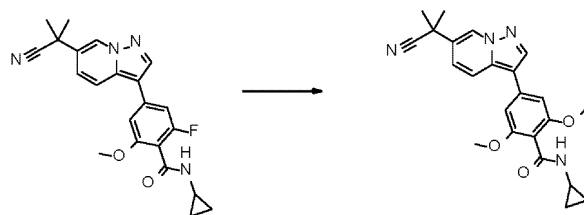
30

化合物241(30mg)を、MeOH(2mL)中に希釈し、液体CO₂中20%のi-PrOHで溶出させるキラル分取SFC(Chiralcel(登録商標)OJ-Hカラム、10mm ID×250mm L、5µmの粒子サイズ)によって分離して、化合物257を1番目に溶出する化合物として及び化合物258を2番目に溶出する化合物として得る。

【0 5 8 1】

(2.94. 化合物259)

【化 1 8 0】



40

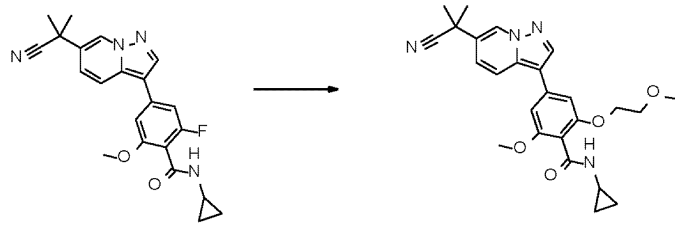
DMSO(1mL)中の化合物252(25mg、0.064mmol、1当量)の溶液に、MeONa(CAS # 124-41-4、11mg、0.19mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、80℃で18時間撹拌する。MeONa(11mg、0.19mmol、3当量)を添加し、得られた混合物を、80℃で4時間撹拌し、その後、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の化合物が得られる。

【0 5 8 2】

50

(2.95. 化合物260)

【化 1 8 1】

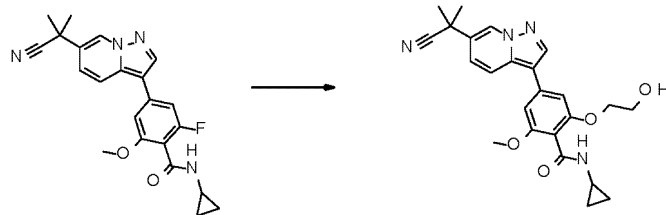


2-メトキシエタノール(CAS # 109-86-4、0.3mL、4mmol、60当量)に、t-BuOK(23 mg、0.19mmol、3当量)を添加する。得られた混合物を、5分攪拌し、その後、化合物252(0.025g、0.064mmol、1.0当量)を導入する。反応混合物を、80℃で18時間攪拌し、その後、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の化合物260が得られる。

【0 5 8 3】

(2.96. 化合物263)

【化 1 8 2】

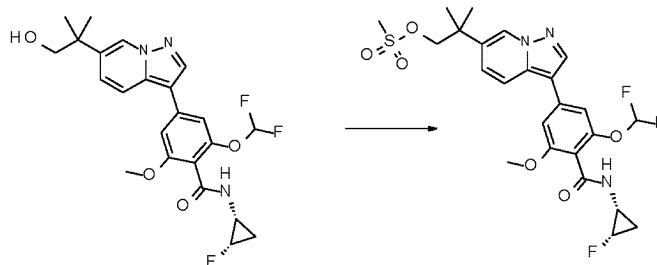


エチレングリコール(CAS # 107-21-1、0.3mL、5mmol、80当量)に、t-BuOK(23mg、0.19mmol、3当量)を添加する。得られた溶液を、5分攪拌し、その後、化合物252(25 mg、0.064mmol、1当量)を添加する。反応混合物を、80℃で18時間攪拌する。さらなるエチレングリコール(0.3mL)及びt-BuOK(23mg、0.19mmol、3当量)を添加し、反応混合物を、80℃で4時間攪拌する。DMSO(1mL)を添加し、反応混合物を、80℃で6日間攪拌する。反応混合物を、真空下濃縮し、分取HPLCによって精製して、所望の化合物を得る。

【0 5 8 4】

(2.97. 化合物267)

【化 1 8 3】



N₂雰囲気下の0℃のDCM(8mL)中の化合物242(0.253g、0.55mmol、1当量)の溶液に、Et₃N(0.152mL、1.09mmol、2当量)及びメタンスルホニルクロリド(65μL、0.82mmol、1.5当量)を添加する。反応混合物を、0℃で1時間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出する(2回)。合わせた有機層を、フェーズセパレーターで濾過し、真空下濃縮する。得られた粗体残渣の一定分量を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 0/100で溶出)によって精製し、その後、分取HPLCによって精製して、化合物267を得る。

【0 5 8 5】

10

20

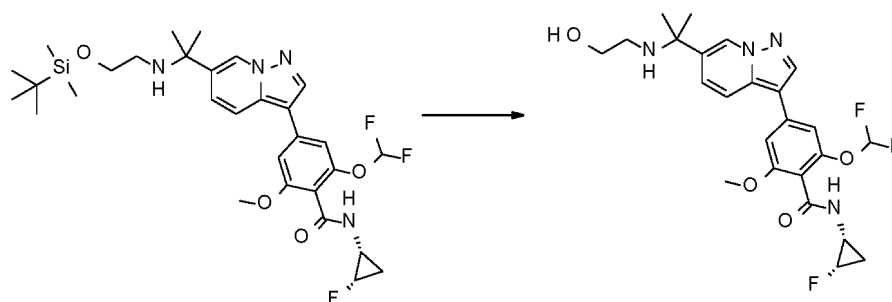
30

40

50

(2.98. 化合物268)

【化184】



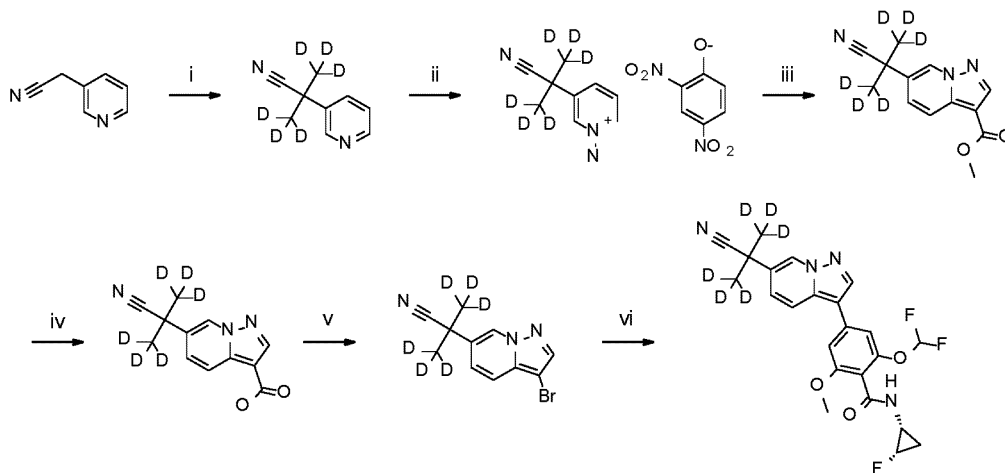
10

THF(0.5mL)中の中間体249(24mg、0.026mmol、1当量)の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M、CAS # 429-41-4;51 μ L、0.05mmol、2当量)を0で添加する。混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、濃縮する。粗体残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0 ~ 0/100、次いで、DCM/MeOH 100/0 ~ 98/2で溶出)によって精製して、化合物268を得る。

【0586】

(2.99. 化合物275)

【化185】



20

30

(2.99.1. 工程i: 3,3,3-トリジユウテリオ-2-(3-ピリジル)-2-(トリジユウテリオメチル)プロパンニトリル)

-30 のTHF(10mL)中の2-(3-ピリジル)アセトニトリル(CAS # 6443-85-2;1.8g、15 mmol、1.0当量)及び CD_3I (CAS # 865-50-9;5.1g、35mmol、2.3当量)の溶液に、t-BuOK(3.8g、34mmol、2.2当量)を分割添加する。反応混合物を、室温で1時間攪拌する。懸濁液を濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄する。濾液を真空下濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/EtOAc 100/0 ~ 70/30で溶出)によって精製して、3,3,3-トリジユウテリオ-2-(3-ピリジル)-2-(トリジユウテリオメチル)プロパンニトリルを得る。

40

LCMS: MW(計算値): 152.2; m/z MW(測定値): 153.1 (M+H)

【0587】

(2.99.2. 工程ii: 2-(1-アミノピリジン-1-イウム-3-イル)-3,3,3-トリジユウテリオ-2-(トリジユウテリオメチル)プロパンニトリル;2,4-ジニトロフェノレート)

ACN(10mL)中の3,3,3-トリジユウテリオ-2-(3-ピリジル)-2-(トリジユウテリオメチル)プロパンニトリル(1.89g、12.4mmol、1.00当量)の溶液に、N-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(CAS # 17508-17-7;2.8g、14mmol、1.1当量)を一度に添加する。

50

反応混合物を、40℃で2時間撹拌する。反応混合物を濃縮して、ACNの半分を除去する。MTBE(10mL)を添加する。懸濁液を室温で15分撹拌し、濾過する。ケーキを、MTBEで洗浄し、固体を乾燥させて、2-(1-アミノピリジン-1-イル)-3,3,3-トリジュウテリオ-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリル;2,4-ジニトロフェノレートを得る。

【0588】

(2.99.3. 工程iii: メチル 6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート)

ブチロニトリル(18mL)中の2-(1-アミノピリジン-1-イル)-3,3,3-トリジュウテリオ-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリル;2,4-ジニトロフェノレート(3.67g、10.4mmol、1.00当量)の懸濁液に、K₂CO₃(2.17g、15.7mmol、1.50当量)及び中間体266(2.80g、10.4mmol、0.996当量)を連続して添加する。反応混合物を、還流させながら1時間加熱する。反応混合物を、室温まで冷却し、DCM(18mL)を添加する。懸濁液を、室温で数分撹拌し、濾過し、ケーキを、DCMで洗浄する。濾液を、5% NaHCO₃溶液、20% NaCl溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、結晶化が起こるまで濃縮する。MTBE(10mL)を、懸濁液に添加し、後者を、室温で20分静置してから、濾過する。固体を、MTBE、次いで、ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、メチル 6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレートを得る。

LCMS: MW(計算値): 249.3; m/z MW(測定値): 250.4 (M+H)

【0589】

(2.99.4. 工程iv: 6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸)

THF(3mL)、MeOH(3mL)、及び水(3mL)中のメチル 6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート(1.62g、6.50mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(CAS # 1310-66-3; 0.85g、19mmol、3.0当量)を添加する。反応混合物を、40℃で1晩撹拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、pH < 4となるまで2M HCl溶液で酸性化する。懸濁液を濾過し、ケーキを水で洗浄する。固体を乾燥させて、6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸を得る。

LCMS: MW(計算値): 235.3; m/z MW(測定値): 236.1 (M+H)

【0590】

(2.99.5. 工程v: 2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-3,3,3-トリジュウテリオ-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリル)

DMF(5mL)中の6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(1.53g、6.50mmol、1.00当量)の懸濁液に、重炭酸ナトリウム(1.6g、19mmol、2.9当量)及びN-プロモコハク酸イミド(CAS # 128-08-5; 1.16g、6.52mmol、1.00当量)を添加する。反応混合物を、室温で撹拌する。気体の放出が止んだら反応を停止させる。水(5mL)を、反応混合物にゆっくり添加する。懸濁液を濾過し、ケーキを、水で洗浄する。固体を乾燥させ、室温で20分水/ACN 9/1中に再スラリー化する。懸濁液を濾過し、ケーキを水で洗浄する。固体を乾燥させ、2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-3,3,3-トリジュウテリオ-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリルを得る。

LCMS: MW(計算値): 270.2; m/z MW(測定値): 271.9 (M+H)

【0591】

(2.99.6. 工程vi: 化合物275)

1,4-ジオキサン(5.2mL)及び水(1.3mL)の混合物中の2-(3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-3,3,3-トリジュウテリオ-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリル(1.3g、4.8mmol、1.0当量)の懸濁液に、炭酸ナトリウム(1.6g、15mmol、3.1当量)、Pd₂dba₃(CAS # 51364-51-3; 25mg、0.027mmol、0.0057当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(CAS # 787618-22-8; 60mg、0.12mmol、

10

20

30

40

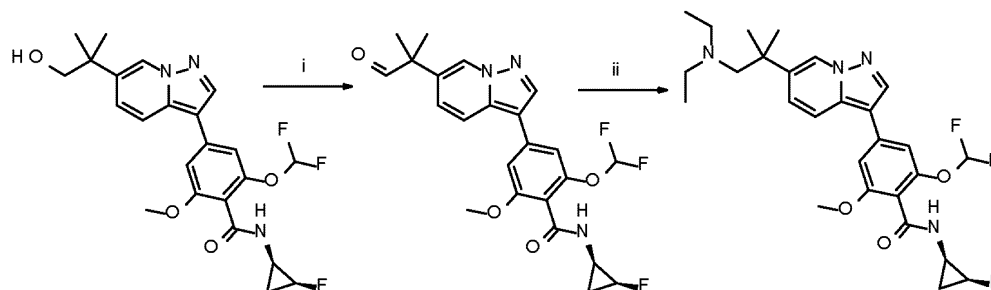
50

0.025当量)、及び中間体267(1.67g、4.92mmol、1.0当量)を添加する。反応混合物を、1.5時間還流させる。反応混合物を、EtOAcと水との間に分割する。二相性の溶液をセルロースで濾過する。有機相を、20% NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、Biotage(登録商標)SNAP KP-NHカラムでのフラッシュクロマグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~30/70で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

【0592】

(2.100. 化合物276)

【化186】



(2.100.1. 工程i: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド)

0 の乾燥DCM(10mL)中の化合物242(0.900g、1.9mmol、1当量)の溶液に、デスマーチン ペルヨージナン(CAS # 87413-09-0; 0.990g、2.3mmol、1.2当量)を添加する。反応混合物を、0 で1時間撹拌し、その後、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで2回抽出する。合わせた有機層をフェーズセパレーターを通して濾過し、真空下濃縮する。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマグラフィー(DCM/MeOH 100/0~96/04で溶出)によって精製して、所望の中間体を得る。

LCMS: MW(計算値): 461.4; m/z MW(測定値): 462.4 (M+H)

【0593】

(2.100.2. 工程ii: 化合物276)

1,2-ジクロロエタン(1.0mL)中の2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド(75mg、0.16mmol、1当量)の溶液に、ジエチルアミン(50 μL、0.50mmol、3当量)及びチタンイソプロポキシド(CAS # 546-68-9; 96 μL、0.32mmol、2.0当量)を添加する。得られた混合物を、65 で18時間撹拌する。NaBH(OAc)₃(CAS # 56553-60-7; 100mg、0.49mmol、3当量)を添加する。反応混合物を、室温で5時間撹拌し、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、真空下濃縮する。粗体を、Biotage(登録商標)SNAP KP-NHカラムでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0~0/100で溶出)によって精製して、所望の化合物を得る。

(表II. 本発明の化合物に向けて用いられる中間体)

SM = 出発物質、Mtd = 方法、MS Mes ' d = 測定質量、NA = 測定せず

10

20

30

40

50

【表 2】

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		4-ブロモ-N-シクロプロピル-2,6-ジフルオロ-ベンズアミド	CAS# 183065-68-1	実施例2.1	276.1	276.1 + 278.1
2		4-ブロモ-N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-ヒドロキシ-ベンズアミド	中間体 1	実施例2.2	274.1	273.8 + 275.8
3		4-ブロモ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 2	Q	286.1	286.3 + 288.2
4		4-ブロモ-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 3	R	336.1	336.3 + 338.3
5		N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-ベンズアミド	CAS# 3147-64-6 + CAS# 765-30-0	D1ii	207.2	208.4
6		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 5	R	257.2	258.4

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
7		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-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)ベンズアミド/4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシフェニルボロン酸混合物	中間体 6	P2	383.2 + 301.1	384.4 + 302.2
8		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-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)ベンズアミド	CAS# 3147-64-6	実施例2.3	401.2	402.2
9		4-ブromo-2,6-ジメトキシ-安息香酸	CAS# 81574-70-1	D2i	261.1	261. + 263.1
10		4-ブromo-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド	中間体 9 + CAS# 143062-84-4	D1iii	318.1	318.1 + 320.1
11		N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,6-ジメトキシ-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)ベンズアミド	中間体 10	P1	365.2	366.4

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
12		tert-ブチル 4-ブromo-2,6-ジフルオロベンゾエート	CAS# 183065-68-1	実施例2.4	293.1	NA
13		tert-ブチル 4-ブromo-2-フルオロ-6-メトキシベンゾエート	中間体 12	Q	305.1	305.1 + 307.2
14		tert-ブチル 4-ブromo-2-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾエート	中間体 13	実施例2.5	303.1	247.1 + 249.1
15		tert-ブチル 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンゾエート	中間体 14	R	353.2	354.2
16		tert-ブチル 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-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)ベンゾエート	中間体 15	P1	400.2	401.4
17		メチル 2-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾエート	CAS# 3147-64-6	実施例2.6	182.2	183.2
18		メチル 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンゾエート	中間体 17	R	232.2	233.5
19		メチル 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-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)ベンゾエート	中間体 18	P2	358.1	359.2

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
20		メチル 2,6-ジメトキシ-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)ベンゾエート	中間体 21	P1	322.1	323.3
21		メチル 4-ブロモ-2,6-ジメトキシベンゾエート	CAS# 3956-34-1	実施例 2.7	275.1	275.1 + 277.1
22		4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 25	R	378.1	378.1 + 380.1
23		4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	CAS# 183065-68-1 + CAS# 373-88-6	実施例 2.8	318.0	317.8 + 319.8
24		4-ブロモ-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 23	Q	342.1	343.8
25		4-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 24	実施例 2.9	328.1	328.1 + 330.1
26		8-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン	中間体 27	P1	303.2	304.3

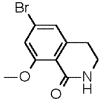
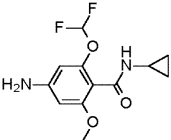
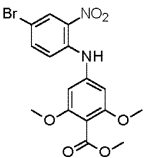
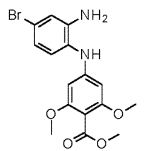
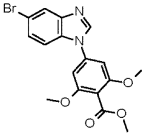
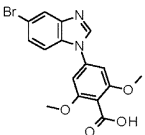
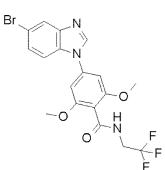
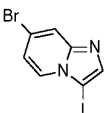
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
27		6-ブromo-8-メトキシ- 3,4-ジヒドロ-2H- イソキノリン-1-オン	CAS# 1242157-15-8	Q	256.1	256. + 258.1
28		4-アミノ-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-ベンズアミド	CAS# 3956-34-1	実施例2.10	272.2	273.2
29		メチル 4-(4-ブromo-2- ニトロ-アニリノ)-2,6- ジメトキシ-ベンゾエート	CAS# 3956-34-1 + CAS# 364-73-8	F1	411.2	411.1 + 413.0
30		メチル 4-(4-ブromo-2- アミノ-アニリノ)-2,6- ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 29	G1	380.0	NA
31		メチル 4-(5- ブromoベンズイミダゾール-1- イル)-2,6-ジメトキシ- ベンゾエート	中間体 30	H	391.2	391.1 + 393.1
32		4-(5- ブromoベンズイミダゾール- 1-イル)-2,6-ジメトキシ- 安息香酸	中間体 31	D2i	377.2	378.3
33		4-(5- ブromoベンズイミダゾール- 1-イル)-2,6-ジメトキシ- N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズアミ ド	中間体 32 + CAS# 373-88-6	D1ii	458.2	458.3 + 460.2
34		7-ブromo-3-ヨード- イミダゾ[1,2- a]ピリジン	CAS# 808744-34-5	B	322.9	NA

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
35		メチル 4-(7- ブロモイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-2,6- ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 34 + 中間体 20	C	391.2	391.2 + 393.3
36		4-(7- ブロモイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-2,6- ジメトキシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズアミ ド	中間体 35 + CAS# 753-90-2	D2	458.2	458.4 + 460.3
37		2-(4-フルオロフェニル)-2- メチル-プロパンニトリル	CAS# 459-22-3	実施例2.11	163.2	NA
38		2-(4-フルオロ-3-ニトロ- フェニル)-2-メチル- プロパンニトリル	中間体 37	S	208.2	NA
39		1-(4- フルオロフェニル)シクロブ タンカルボニトリル	CAS# 459-22-3	実施例2.12	175.2	NA
40		1-(4-フルオロ-3-ニトロ- フェニル)シクロブタンカ ルボニトリル	中間体 39	S	220.2	NA
41		4-[4-(1-シアノ-1- メチル-エチル)-2-ニトロ- アニリノ]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-ベンズアミド	中間体 38 + 中間体 28	F2	460.4	461.3
42		4-[2-アミノ-4-(1- シアノ-1-メチル- エチル)アニリノ]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-ベンズアミド	中間体 41	G2	430.5	431.4

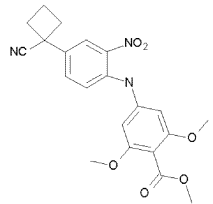
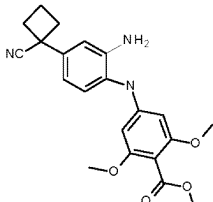
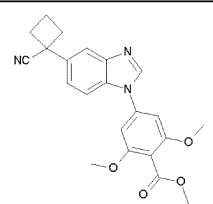
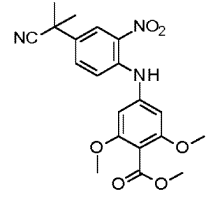
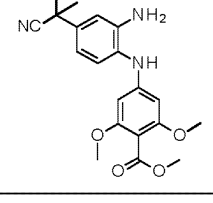
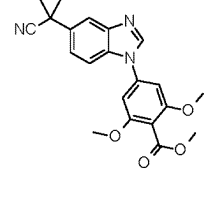
10

20

30

40

50

中間体#	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
43		メチル 4-[4-(1-シアノシクロブチル)-2-ニトロ-アニリノ]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 40 + CAS# 3956-34-1	F2	411.4	412.3
44		メチル 4-[2-アミノ-4-(1-シアノシクロブチル)アニリノ]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 43	G2	381.4	382.4
45		メチル 4-[5-(1-シアノシクロブチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 44	H	391.4	NA
46		メチル 4-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-2-ニトロ-アニリノ]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 38 + CAS# 3956-34-1	F2	399.4	400.3
47		メチル 4-[2-アミノ-4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)アニリノ]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 46	G2	369.4	370.4
48		メチル 4-[5-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体 47	H	379.4	380.4

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
49		tert-ブチル 5-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体 33 + CAS# 885693-20-9	C	560.7	561.7
50		2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 33 + CAS# 1254982-25-6	C	474.5	475.6
51		4-[5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 33 + CAS# 287944-16-5	C	461.4	462.5
52		tert-ブチル 4-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体 33 + CAS# 286961-14-6	C	560.7	561.7

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
53		2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体33 + CAS# 454482-11-2	C	474.4	475.4
54		4-[5-(シアノメチル)ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体33	A8	418.4	419.3
55		tert-ブチル 4-[3-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体36 + CAS# 286961-14-6	C	560.5	561.9
56		メチル 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-ベンゾエート	中間体57 + 中間体20	C	379.4	380.3
57		2-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2-メチル-プロパンニトリル	中間体58	B	311.3	312.1
58		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2-メチル-プロパンニトリル	中間体62	実施例2.13	185.2	186.6

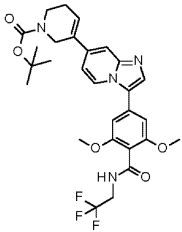
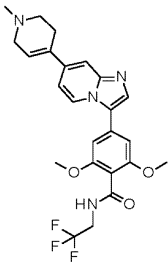
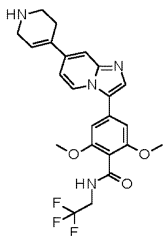
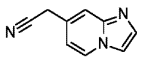
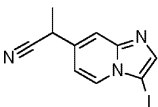
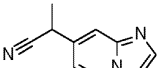
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
59		tert-ブチル 5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体 36 + CAS# 885693-20-9	C	560.6	562.0
60		2,6-ジメトキシ-4-[7-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 61	K1	474.5	475.6
61		2,6-ジメトキシ-4-[7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 55	M1	460.4	461.6
62		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアセトニトリル	CAS# 808744-34-5	A8	157.1	158.1
63		2-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)プロパンニトリル	中間体 64	B	297.1	298.3
64		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルプロパンニトリル	中間体 62	実施例2.14	171.2	172.3

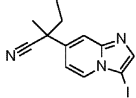
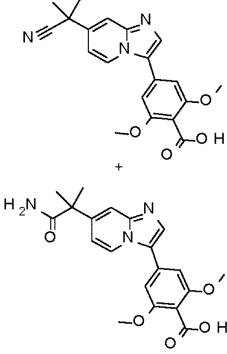
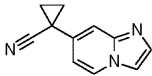
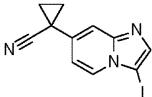
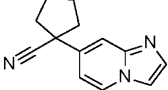
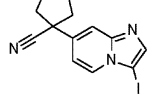
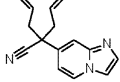
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
65		2-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2-メチル-ブタンニトリル	中間体 63	実施例2.15	325.1	326.3
66		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-安息香酸/4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-安息香酸混合物	中間体 56	実施例2.16	365.4 + 383.4	366.5 + 384.5
67		1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルシクロプロパンカルボニトリル	中間体 62	実施例2.17	183.2	184.3
68		1-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)シクロプロパンカルボニトリル	中間体 67	B	309.1	310.3
69		1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルシクロペンタンカルボニトリル	中間体 62	実施例2.18	211.3	212.6
70		1-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)シクロペンタンカルボニトリル	中間体 69	B	337.2	338.5
71		2-アリル-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルペンタ-4-エンニトリル	中間体 62	実施例2.19	237.3	238.2

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
72		2-アリル-2-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ペンタ-4-エンニトリル	中間体 71	B	363.2	364.2
73		1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルシクロブタンカルボニトリル	中間体 62	実施例2.19	197.2	198.1
74		1-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)シクロブタンカルボニトリル	中間体 73	B	323.1	324.0
75		1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルエタノン	CAS# 1264193-11-4	実施例2.20	160.2	160.9
76		4-(7-アセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 4 + CAS# 1036991-50-0	E	415.4	416.3
77		4-[7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 36 + CAS# 287944-16-5	C	461.4	462.8
78		メチル 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-2-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体 57 + 中間体 19	C	415.4	416.7

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
79		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルプロパン-2-アミン	中間体 58	V	175.2	176.1
80		3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-3-メチル-ブタン-2-オン/ 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2-メチル-ペンタ-3-オン/ 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2,4-ジメチル-ペンタ-3-オン混合物	CAS# 808744-34-5	実施例2.21	202.3	203.2
81		4-(7-アセチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 36 + CAS# 111-34-2	実施例2.22	421.4	422.6
82		tert-ブチル 3-(2-(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	CAS# 808744-34-5 + 中間体 83	A4	273.3	274.2
83		(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-ヨード-亜鉛	CAS# 254454-54-1	実施例2.23	NA	NA
84		tert-ブチル 3-(3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	中間体 82	B	399.2	400.1

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
85		tert-ブチル 4-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体 86 + CAS# 286961-14-6	C	554.6	555.3
86		4-(7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 7 + 中間体 34	C	452.2	452.1 + 454.1
87		tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート	中間体 84 + 中間体 7	C	528.5	530.4
88		tert-ブチル 5-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	中間体 86 + CAS# 885693-20-9	C	554.6	555.3

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
89		4-[7-(アゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 87	M2	428.4	429.1
90		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 91 + CAS# 287944-16-5	C	456.4	457.2
91		4-(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	CAS# 1314893-92-9 + 中間体 7	C	408.8	409.2
92		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 86 + CAS# 287944-16-5	C	455.5	456.3
93		7-テトラヒドロピラン-4-イルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン	中間体 94	L	203.2	NA
94		7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン	CAS# 1414959-21-9 + CAS# 287944-16-5	C	201.2	202.2

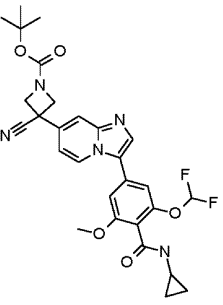
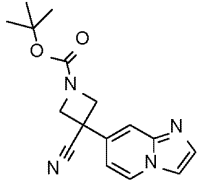
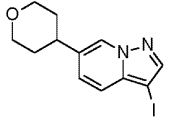
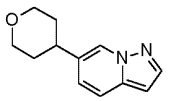
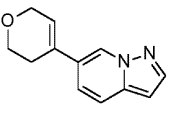
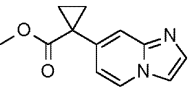
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
95		tert-ブチル 3-シアノ-3- [3-[4- (シクロプロピルカルバモイ ル)-3- (ジフルオロメトキシ)-5- メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル]アゼチジン-1- カルボキシレート	中間体 96 + 中間体 4	E	553.6	554.3
96		tert-ブチル 3-シアノ-3- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル- アゼチジン-1- カルボキシレート	CAS# 808744-34-5 + CAS# 142253-54-1	A1	298.3	299.3
97		3-ヨード-6- テトラヒドロピラン-4-イル- ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	中間体 98	B	328.1	329.1
98		6-テトラヒドロピラン-4- イルピラゾロ[1,5- a]ピリジン	中間体 99	L	202.2	203.2
99		6-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	CAS# 1264193-11-4 + CAS# 287944-16-5	C	200.2	201.2
100		メチル 1-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イルシクロプロパンカルボキ シレート	CAS# 808744-34-5	実施例2,24	216.2	217.0

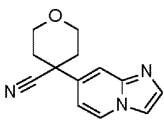
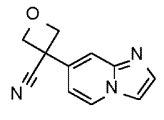
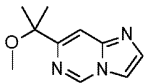
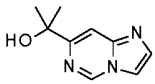
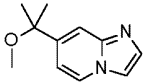
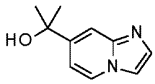
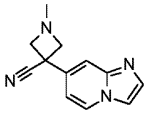
10

20

30

40

50

中間 体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
101		4-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イルテトラヒドロピラン-4- カルボニトリル	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 4295-99-2	A1	227.3	228.2
102		3-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イルオキセタン- 3-カルボニトリル	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 1420800-16-3	A1	199.2	200.1
103		7-(1-メトキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン	中間体104	I1	191.1	192.3
104		2-イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-7- イルプロパン-2-オール	CAS# 588720-90-5 + CAS# 75-16-1	N2	177.1	178.2
105		7-(1-メトキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体106	I1	190.1	191.3
106		2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イルプロパン- 2-オール	CAS# 1036991-50-0	N2	176.1	177.2
107		3-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-1- メチル-アゼチジン-3- カルボニトリル	CAS# 1314900-97-4	A1	212.2	213.3

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
108		4-[7-(3-シアノアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 95	M1	453.4	454.4
109		5-ブromo-3-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2-カルボキサミド	CAS# 1142191-66-9 + CAS# 373-88-6	実施例2.25	313.1	313.2 + 315.2
110		7-(1-エチル-1-メトキシ-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	中間体 112	I1	218.3	219.4
111		3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル	中間体 62	実施例2.26	213.2	214.2
112		3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルペンタ-3-オール	CAS# 86718-01-6	N2	204.3	205.2
113		7-(1-エトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	中間体 106	I1	204.3	205.3
114		1,1,1-トリフルオロ-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-プロパン-2-オール	CAS# 1036991-50-0	実施例2.27	230.2	231.3
115		tert-ブチル 4-[7-(3-シアノオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンゾエート	中間体 102 + 中間体 15	E	471.5	472.4

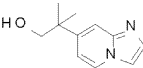
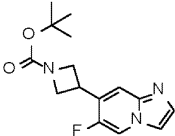
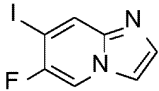
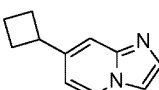
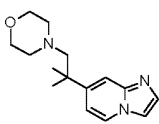
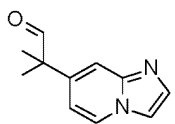
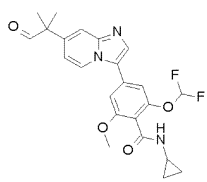
10

20

30

40

50

中間 体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
124		2-メチル-2- ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル-プロパン- 1-オール	中間体 58	実施例2,30	190.2	192.2
125		tert-ブチル 3-(6- フルオロイミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル)アゼチジン-1- カルボキシレート	中間体126	A3	291.3	292.3
126		6-フルオロ-7-ヨード- イミダゾ[1,2- a]ピリジン	CAS# 1649470-53-0	O	262.0	263.2
127		7- シクロブチルイミダゾ[1,2 -a]ピリジン	CAS# 4532-25-6	A3	172.2	173.2
128		4-(2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-2- メチル- プロピル)モルホリン	中間体 129 + CAS# 110-91-8	K3	259.4	260.4
129		2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-2- メチル-プロパナール	中間体 124	U	188.2	189.3
130		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(1,1-ジメチル-2- オキソ- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンズアミド	化合物 150	U	443.4	444.4

10

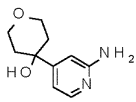
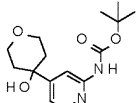
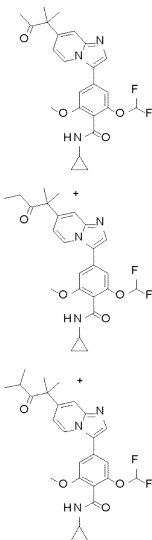
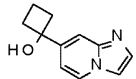
20

30

40

50

中間 体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
131		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-6-フルオロ- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンズアミド	中間体132 + 中間体 4	E	473.5	474.5
132		7-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-6-フルオロ- イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体126 + CAS# 287944-16-5	C	218.2	219.5
133		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-6- メトキシ-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンズアミド	中間体134 + 中間体 4	E	485.5	486.3
134		7-(3,6-ジヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-6- メトキシ-イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体135 + CAS# 287944-16-5	C	230.3	231.3
135		7-クロロ-6-メトキシ- イミダゾ[1,2- a]ピリジン	CAS# 867131-26-8	O	182.6	182.7
136		7-シクロブチル-6-フルオロ- イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体126	A3	190.2	190.8
137		4-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イルテトラヒドロピラン-4- オール	中間体138	O	218.3	219.3

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
138		4-(2-アミノ-4-ピリジル)テトラヒドロピラン-4-オール	中間体139	M1	194.2	195.3
139		tert-ブチル N-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-2-ピリジル]カルバメート	CAS# 207799-10-8 + CAS# 29943-42-8	A7	294.3	295.4
140		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-オキソ-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド/ N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-オキソ-ブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド/ N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1,1,3-トリメチル-2-オキソ-ブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド混合物	中間体80 + 中間体4	E	457.5	458.4
141		1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルシクロブタノール	CAS# 808744-34-5 + CAS# 1191-95-3	A5	188.2	189.2

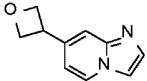
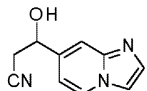
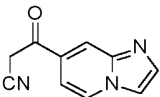
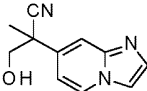
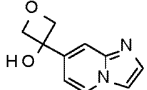
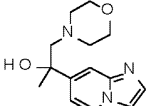
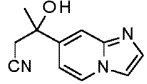
10

20

30

40

50

中間 体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
142		7-(オキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン	CAS# 808744-34-5 + CAS# 39267-79-3	A4	174.2	175.2
143		3-ヒドロキシ-3- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル- プロパンニトリル	中間体 144	N1	187.2	188.2
144		3-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-3-オキソ- プロパンニトリル	CAS# 648423-85-2	実施例231	185.2	186.3
145		3-ヒドロキシ-2- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-2- メチル-プロパンニトリル	中間体 64	実施例232	201.2	201.9
146		3-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イルオキセタン- 3-オール	CAS# 808744-34-5 + CAS# 6704-31-0	A5	190.2	191.3
147		2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-1- モルホリノ-プロパン-2- オール	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 110-91-8	N3	261.3	262.4
148		3-ヒドロキシ-3- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル- ブタンニトリル	中間体 144	N2	201.2	202.4

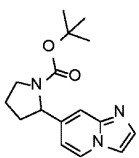
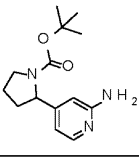
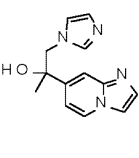
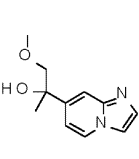
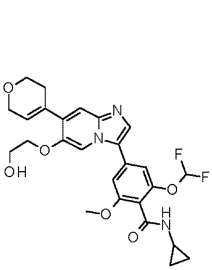
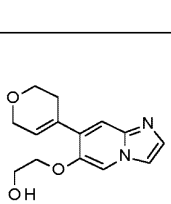
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
149		tert-ブチル 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルピロリジン-1-カルボキシレート	中間体 150	O	287.4	288.4
150		tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ピリジル)ピロリジン-1-カルボキシレート	CAS# 84249-14-9	A6	263.3	264.4
151		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-1-イミダゾール-1-イル-プロパン-2-オール	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 288-32-4	N3	242.3	243.4
152		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-1-メトキシ-プロパン-2-オール	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 151-50-8	N3	206.2	207.4
153		N-シクロプロピル-2-((ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 154 + 中間体 4	E	515.5	516.4
154		2-[7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエタノール	中間体 155 + CAS# 287944-16-5	C	260.3	261.3

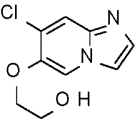
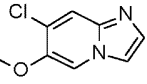
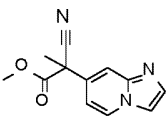
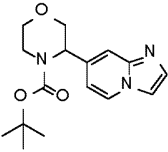
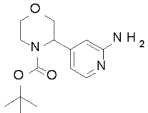
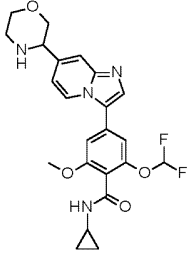
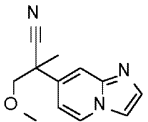
10

20

30

40

50

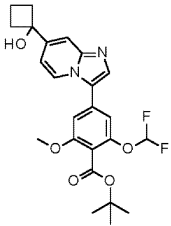
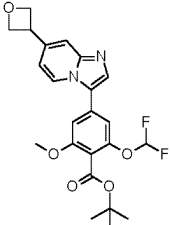
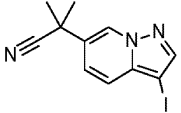
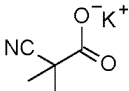
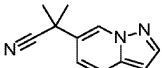
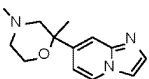
中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
155		2-(7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)オキシエタノール	中間体 156	実施例233	212.6	213.2
156		7-クロロ-6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン	CAS# 867131-26-8	O	182.6	182.8 + 185.1
157		メチル 2-シアノ-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-プロパノエート	中間体 62	実施例234	229.2	230.2
158		tert-ブチル 3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルモルホリン-4-カルボキシレート	中間体 159	O	303.4	304.3
159		tert-ブチル 3-(2-(アミノ-4-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシレート	CAS# 84249-14-9	A6	279.3	280.3
160		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-モルホリン-3-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド	化合物 186	M1	458.5	459.4
161		2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-3-メトキシ-2-メチル-プロパンニトリル	中間体 64	実施例235	215.3	216.5

10

20

30

40

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
167		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(1- ヒドロキシシクロブチル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-6-メトキシ- ベンゾエート	中間体 141 + 中間体 15	E	460.5	461.4
168		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-4-[7- (オキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンゾエート	中間体 142 + 中間体 15	E	446.4	447.4
169		2-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)-2- メチル-プロパンニトリル	中間体 171	B	311.1	312.1
170		カリウム;2-シアノ-2- メチル-プロパノエート	CAS# 1572-98-1	W	151.2	NA
171		2-メチル-2- ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル- プロパンニトリル	CAS# 1264193-11-4 + 中間体 170	A2	185.2	186.1
172		2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-2,4- ジメチル-モルホリン	中間体 173	実施例2,37	231.3	232.4

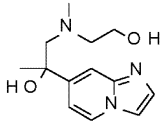
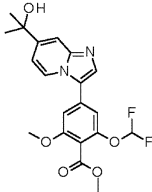
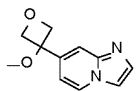
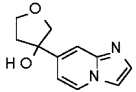
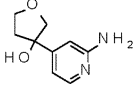
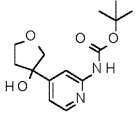
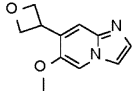
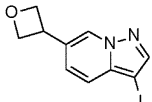
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
173		1-[2- ヒドロキシアチル(メチル) アミノ]-2- イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-プロパン- 2-オール	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 109-83-1	N3	249.3	250.3
174		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(1-ヒドロキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンゾエート	中間体 106 + 中間体 15	E	448.5	449.4
175		7-(3-メトキシオキセタン- 3-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体 146	I1	204.2	205.2
176		3-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イルテトラヒドロフラン-3-オール	中間体 177	O	204.2	205.4
177		3-(2-アミノ-4- ピリジル)テトラヒドロフラ ン-3-オール	中間体 178	M1	180.2	181.2
178		tert-ブチル N-[4-(3- ヒドロキシテトラヒドロフラ ン-3-イル)-2- ピリジル]カルバメート	CAS# 207799-10-8 + CAS# 22929-52-8	A7	280.3	281.4
179		6-メトキシ-7-(オキセタン- 3-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体 156	A4	204.2	205.2
180		3-ヨード-6-(オキセタン- 3-イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	中間体 181	B	300.1	301.2

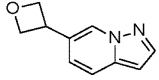
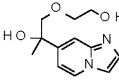
10

20

30

40

50

中間 体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
181		6-(オキセタン-3- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	CAS# 1264193-11-4	A4	174.2	176.2
182		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-4-[6- (オキセタン-3- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3- イル]ベンゾエート	中間体 181 + 中間体 16	C	446.4	447.4
183		7-(2-メチル-1,4- ジオキサン-2- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン	中間体 184	実施例2,38	218.2	218.9
184		1-(2-ヒドロキシエトキシ)- 2-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル-プロパン- 2-オール	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 107-21-1	N3	236.3	237.4
185		2-[6-(2- ヒドロキシエトキシ)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-7- イル]-2-メチル- プロパンニトリル	中間体 186	O	245.1	246.3
186		2-[2-アミノ-5-(2- ヒドロキシエトキシ)-4- ピリジル]-2-メチル- プロパンニトリル	CAS# 942947-94-6	実施例2,39	221.1	222.3
187		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-4- [7-(3-ヒドロキソキセタン- 3-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンゾエート	中間体 146 + 中間体 15	E	462.4	463.4

10

20

30

40

50

中間体#	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
188		tert-ブチル 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体 58 + 中間体 15	E	457.4	458.7
189		4-(1-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-1-メチル-エチル)モルホリン	中間体 58	実施例2,40	245.3	246.3
190		2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン-2-オール	中間体191	B	302.1	303.1
191		2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルプロパン-2-オール	中間体 75	N2	176.1	177.2
192		tert-ブチル 4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体 193 + 中間体 15	E	458.5	459.4
193		2-(3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-2-メチル-プロパンニトリル	中間体194	B	312.1	313.1
194		2-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル-2-メチル-プロパンニトリル	CAS# 1383481-11-5	A2	186.2	187.3
195		3,3,3-トリジュウテリオ-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-2-(トリジュウテリオメチル)プロパンニトリル	中間体 62	実施例2,41	191.1	191.9

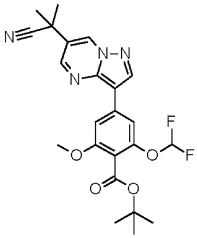
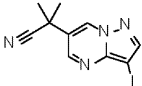
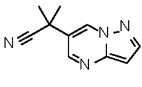
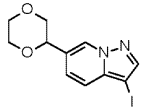
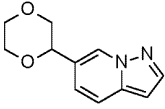
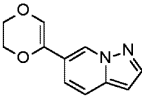
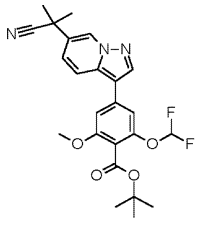
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
196		tert-ブチル 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体 197 + 中間体 16	C	458.5	459.3
197		2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-プロパンニトリル	中間体 198	B	312.1	312.8
198		2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル-プロパンニトリル	CAS# 705263-10-1	A2	186.2	187.2
199		6-(1,4-ジオキサン-2-イル)-3-ヨード-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	中間体 200	B	330.1	331.1
200		6-(1,4-ジオキサン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	中間体 201	L	204.2	205.2
201		6-(2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	CAS# 1264193-11-4 + CAS# 1046811-97-5	C	202.2	203.2
202		tert-ブチル 4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体 169 + 中間体 16	C	457.5	458.3

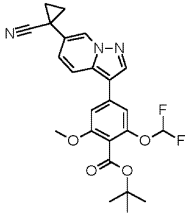
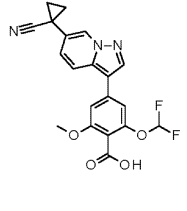
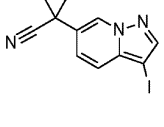
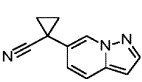
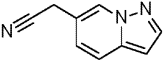
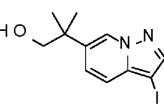
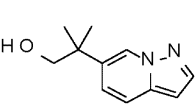
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
203		tert-ブチル 4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンゾエート	中間体205 + 中間体16	C	455.4	456.3
204		4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-安息香酸	中間体 203	Dli	399.1	400.2
205		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロプロパンカルボニトリル	中間体 206	B	309.1	310.1
206		1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロプロパンカルボニトリル	中間体 207	実施例2.42	183.2	184.2
207		2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルアセトニトリル	CAS# 1264193-11-4	A8	157.2	158.2
208		2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール	中間体 209	B	316.1	316.8
209		2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパン-1-オール	中間体 210	N1	190.2	190.9

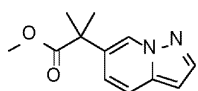
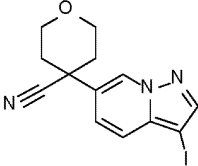
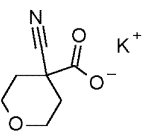
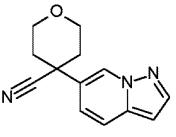
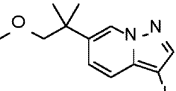
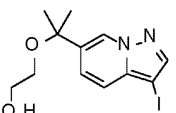
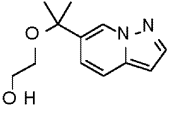
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
210		メチル 2-メチル-2- ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル- プロパノエート	中間体171	実施例2.43	218.2	219.3
211		4-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6- イル)テトラヒドロピラン-4- カルボニトリル	中間体213	B	353.2	354.1
212		カリウム;4- シアノテトラヒドロピラン -4-カルボキシレート	CAS# 30431-99-3	W	193.2	NA
213		4-ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6- イルテトラヒドロピラン-4- カルボニトリル	CAS# 1264193-11-4 + 中間体212	A2	227.3	228.3
214		3-ヨード-6-(2-メトキシ- 1,1-ジメチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	中間体 208	I1	330.2	331.3
215		2-[1-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)-1- メチル- エトキシ]エタノール	中間体216	B	346.2	347.8
216		2-(1-メチル-1- ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル- エトキシ)エタノール	中間体191	実施例2.44	220.3	222.3

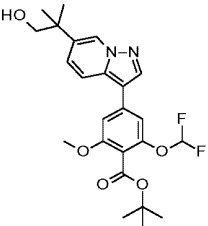
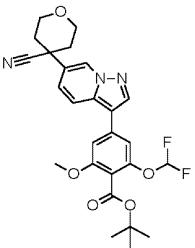
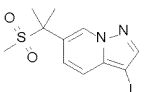
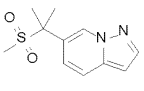
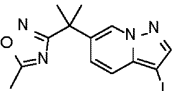
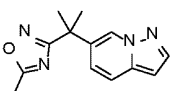
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
217		tert-ブチル 2- (ジフルオロメトキシ)-4- [6-(2-ヒドロキシ-1,1- ジメチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンゾエート	中間体 208 + 中間体 16	C	462.5	NA
218		tert-ブチル 4-[6-(4- シアノテトラヒドロピラン -4-イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)-6- メトキシ-ベンゾエート	中間体 211 + 中間体 16	C	499.5	500.4
219		3-ヨード-6-(1-メチル-1- メチルスルホニル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	中間体 220	B	364.2	365.1
220		6-(1-メチル-1- メチルスルホニル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン	CAS# 474432-61-6	実施例2.45	238.3	239.2
221		3-[1-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)-1- メチル-エチル]-5- メチル-1,2,4- オキサジアゾール	中間体 222	B	368.2	369.2
222		5-メチル-3-(1-メチル- 1-ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル-エチル)- 1,2,4-オキサジアゾール	中間体 171	実施例2.46	242.3	243.6

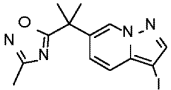
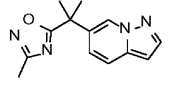
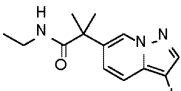
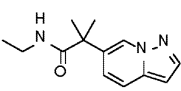
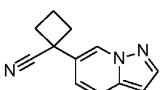
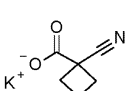
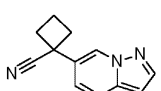
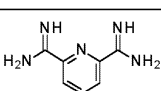
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
223		5-[1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-エチル]-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール	中間体 224	B	368.2	369.2
224		3-メチル-5-(1-メチル-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール	中間体 210	実施例2.47	242.3	243.3
225		N-エチル-2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロパンアミド	中間体 226	B	357.2	358.2
226		N-エチル-2-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-プロパンアミド	中間体 171	実施例2.48	231.3	232.3
227		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボニトリル	中間体 229	B	323.1	NA
228		カリウム;1-シアノシクロブタンカルボキシレート	CAS# 28246-87-9	W	163.2	NA
229		1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロブタンカルボニトリル	CAS# 1264193-11-4 + 中間体 228	A2	197.2	NA
230		ピリジン-2,6-ジカルボキシアミジン	CAS# 2893-33-6	実施例2.49	163.2	165.2

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
231		4-[6-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-安息香酸	中間体 218	D1i	443.4	444.2
232		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-安息香酸	中間体 78	D2i	401.4	402.6
233		7-(2-メチルオキシラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	CAS# 1036991-50-0	N3i	174.2	175.0
234		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(2-メチルオキシラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体 76	N3i	429.4	430.4
235		N-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド	中間体 1	実施例2.50	335.2	336.5
236		2-[2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロポキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド	中間体 215 + CAS# 5468-77-9	実施例2.51	402.1	402.2

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
237		2-[2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロボキシ]-N-メチル-アセトアミド	中間体 215 + CAS# 34680-81-4	実施例2.52	387.2	388.2
238		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボキサミド	中間体 227	実施例2.53	341.1	342.5
239		4-[2-[1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-エトキシ]エチル]モルホリン	中間体 240	B	415.3	416.2
240		4-[2-(1-メチル-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-エトキシ)エチル]モルホリン	中間体 191	実施例2.54	289.4	290.3
241		2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン-2-アミン	中間体 169	実施例2.55	301.1	302.1
242		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンアミン/ 1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンアミン 混合物	中間体 243	実施例2.56	221.7 + 313.1	205.2 + 207.2 + 314.2

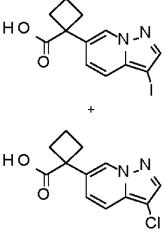
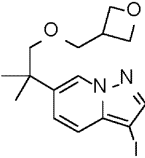
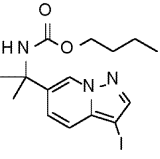
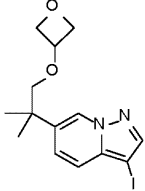
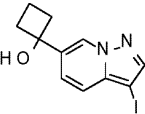
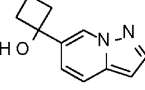
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
243		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボン酸/1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンカルボン酸混合物	中間体 238	実施例2.57	250.6 + 342.1	251.2 + 253.2 + 341.1
244		6-[1,1-ジメチル-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)エチル]-3-ヨード-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	中間体 208 + CAS# 1374014-30-8	実施例2.58	386.2	387.2
245		ブチル N-[1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-エチル]カルバメート	中間体 169	実施例2.59	401.2	402.3
246		6-[1,1-ジメチル-2-(オキセタン-3-イルオキシ)エチル]-3-ヨード-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	中間体 263 + CAS# 7748-36-9	実施例2.60	372.2	373.2
247		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタノール	中間体 248	B	314.1	315.1
248		1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロブタノール	中間体 255	実施例2.61	188.2	189.2

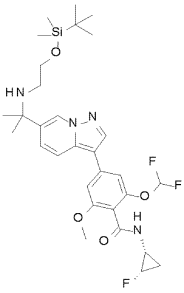
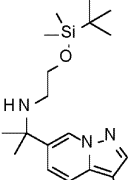
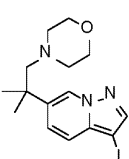
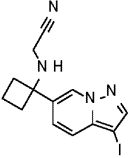
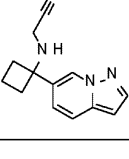
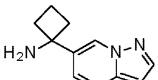
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
249		2-(ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル]-4- [6-[1-(2- ヒドロキシエチルアミノ)- 1-メチル- エチル]ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ-ベンズアミド	中間体 250 + 中間体 8	C	492.5	493.4
250		N-[2-[tert- ブチル(ジメチル)シリル]オ キシエチル]-2-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)プロパン- 2-アミン	中間体 169	実施例2.62	459.4	460.3
251		4-[2-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)-2- メチル- プロピル]モルホリン	中間体 208	実施例2.63	385.2	386.2
252		2-[[1-(3- ヨードピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6- イル)シクロブチル]ア ミノ]アセトニトリル	中間体 253	B	352.2	353.3
253		2-[(1-ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6- イルシクロブチル)アミノ]ア セトニトリル	中間体 254	実施例2.64	226.3	227.3
254		1-ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-6- イルシクロブタンアミン	中間体 255	実施例2.65	187.2	188.2

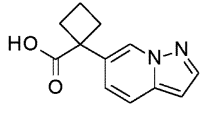
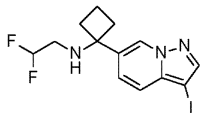
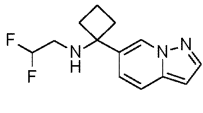
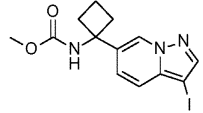
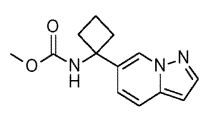
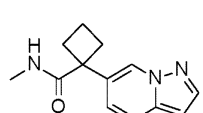

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
255		1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロブタンカルボン酸	中間体 229	実施例2.66	216.2	217.9
256		N-(2,2-ジフルオロエチル)-1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブタンアミン	中間体 257	B	377.2	378.3
257		N-(2,2-ジフルオロエチル)-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-シクロブタンアミン	中間体 254	実施例2.67	251.3	252.4
258		メチル N-[1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロブチル]カルバメート	中間体 259	B	371.2	372.1
259		メチル N-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロブチル)カルバメート	中間体 255	実施例2.68	245.3	246.3
260		1-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-N-メチル-シクロブタンカルボキサミド	中間体 261	B	355.2	356.1
261		N-メチル-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-シクロブタンカルボキサミド	中間体 255	実施例2.69	229.3	230.3

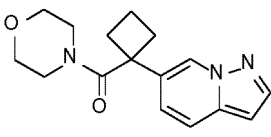
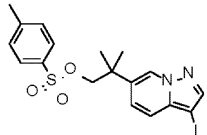
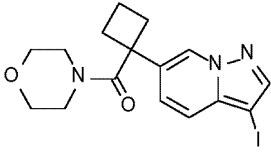
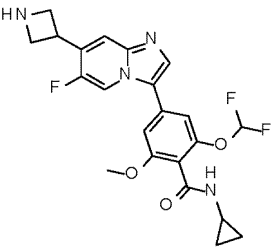
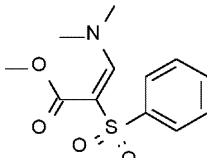
10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
262		モルホリノ-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルシクロブチル)メタノン	中間体 255	実施例2.70	285.3	286.3
263		[2-(3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-メチル-プロピル] 4-メチルベンゼンスルホネート	中間体 208	実施例2.58	470.3	471.2
264		6-[1,1-ジメチル-2-(オキシタン-3-イルオキシ)エチル]-3-ヨード-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン	中間体 262	B	411.2	412.3
265		4-[7-(アゼチジン-3-イル)-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	化合物158	M1	446.4	447.2
266		メチル (E)-2-(ベンゼンスルホニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-エノエート	CAS# 34097-60-4	実施例2.71	269.3	270.0

10

20

30

40

50

中間体 #	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
267		[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシフェニル]ボロン酸	2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド (実施例232を参照)	実施例2.72	319.0	320.0

(表III. 例示的な本発明の化合物)

SM = 出発物質、Mtd = 方法、MS Mes'd = 測定された質量

【表 3】

化合物番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 53	L	476.5	477.3
2		tert-ブチル 4-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体 52	L	562.6	563.4
3		2,6-ジメトキシ-4-[5-(4-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	化合物 2	M1	462.5	463.5

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
4		4-[5-[1-(シアノメチル)-4-ピペリジル]ベンズイミダゾール-1-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	化合物 3	I2	501.5	502.3
5		2,6-ジメトキシ-4-(5-テトラヒドロピラン-4-イル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 51	L	463.4	464.2
6		2,6-ジメトキシ-4-[5-(1-メチル-3-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 50	L	476.5	477.5
7		tert-ブチル 3-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体 49	L	562.6	563.6
8		2,6-ジメトキシ-4-[5-(3-ピペリジル)ベンズイミダゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	化合物 7	M2	462.5	463.2

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
9		4-[5-[(1-シアノ メチル)-3-ピペリ ジル]ベンズイミダゾール- 1-イル]-2,6-ジメト キシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	化合物8	I2	501.5	502.4
10		4-[5-(1-シアノ-1- メチル-エチル)ベン ズイミダゾール-1-イル]- 2,6-ジメトキシ-N- (2,2,2-トリフルオロ エチル)ベンズアミド	中間体48 + CAS# 753-90-2	D2	446.4	447.4
11		4-[5-(1-シアノ-1- メチル-エチル) ベンズイミダゾール-1- イル]-N-シクロプロピル -2,6-ジメトキシ- ベンズアミド	中間体48 + CAS# 765-30-0	D2	404.5	405.4
12		4-[5-(1-シアノ-1- メチル-エチル)ベンズイ ミダゾール-1-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体42	H	440.4	441.4
13		4-[5-(1-シアノ シクロブチル)ベンズイミ ダゾール-1-イル]-2,6- ジメトキシ-N- (2,2,2-トリフルオロ エチル)ベンズアミド	中間体45 + CAS# 753-90-2	D2	458.4	459.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
14		4-[5-(1-シアノ シクロブチル)ベンズイミ ダゾール-1-イル]-N- シクロプロピル-2,6- ジメキシ- ベンズアミド	中間体45 + CAS# 765-30-0	D2	416.5	417.4
15		4-[5-(1-シアノ エチル)ベンズイミダゾール -1-イル]-2,6- ジメキシ-N- (2,2,2-トリフルオロ エチル)ベンズアミド	中間体54	実施例 2.73	432.4	433.2
16		tert-ブチル 4-[3- [3,5-ジメキシ-4- (2,2,2-トリフルオロ エチルカルバモイル)フェ ニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル]ピペリジン-1- カルボキシレート	中間体55	L	562.6	564.0
17		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-2,6-ジメ キシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	中間体56 + CAS# 753-90-2	D2	446.4	447.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
18		2-[3-[4-(3,3- ジフルオロアゼチジン- 1-カルボニル)-3,5- ジメキシフェニル] イミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-7-イル]-2-メチル プロパンニトリル	中間体56 + CAS# 679431-52-8	D2	440.4	441.3
19		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-N-シクロ プロピル-2-(ジフルオロ メキシ)-6-メ キシベンズアミド	中間体57 + 中間体7	C	440.4	441.8
20		2-[3-(8-メキシ-1- オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-イソキノリン-6- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル プロパンニトリル	中間体57 + 中間体26	C	360.4	361.3
21		tert-ブチル 3-[3- [3,5-ジメキシ-4- (2,2,2- トリフルオロエチルカルバ モイル)フェニル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-7- イル]ピペリジン-1- カルボキシレート	中間体59	L	562.6	564.0

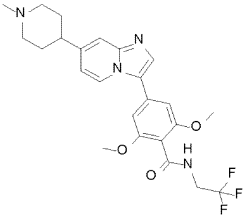
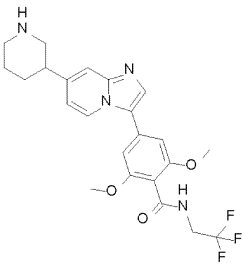
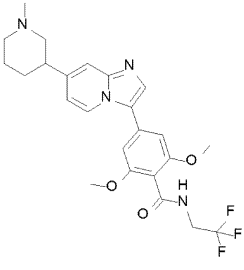
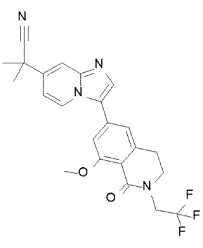
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
22		2,6-ジメトキシ-4- [7-(1-メチル-4- ピペリジル)イミダゾ 1,2-a]ピリジン-3-イル]- N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	中間体60	L	476.5	477.6
23		2,6-ジメトキシ-4- [7-(3- ピペリジル)イミダゾ 1,2-a]ピリジン-3-イル]- N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	化合物21	M1	462.5	463.3
24		2,6-ジメトキシ-4- [7-(1-メチル-3- ピペリジル)イミダゾ 1,2-a]ピリジン-3-イル]- N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	化合物23	K1	476.5	477.4
25		2-[3-[8-メトキシ-1- オキソ-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)-3,4- ジヒドロイソキノリン -6-イル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	化合物20	実施例 2.74	442.4	443.9

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
26		4-[7-(1-シアノエチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3- イル]-N-シクロプロピル- 2-(ジフルオロメ キシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 63 + 中間体 7	C	426.4	427.7
27		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-プロピル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-N-シクロプロ ピル-2-(ジフルオロメ トキシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 65 + 中間体 7	C	454.5	455.9
28		4-[7-(1-シアノ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2,6- ジメトキシ- ベンズアミド	中間体 56 + CAS# 765-30-0	D2	404.5	405.3
29		4-[7-(2-アミノ-1,1- ジメチル-2-オキソ- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2,6- ジメトキシ- ベンズアミド	中間体 66 + CAS# 765-30-0	D1ii	422.5	423.6

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
30		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-エチル-2,6-ジメトキシベンズアミド	中間体56 + CAS# 75-04-7	D2	392.5	393.4
31		4-[7-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-エチル-2,6-ジメトキシベンズアミド	中間体66 + CAS# 75-04-7	D1ii	410.5	411.5
32		N-(シアノメチル)-4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシベンズアミド	中間体56 + CAS# 6011-14-9	D2	403.4	404.3
33		4-[7-(1-シアノシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)-6-メトキシベンズアミド	中間体68 + 中間体7	C	438.4	439.2

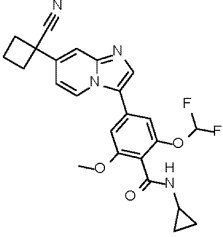
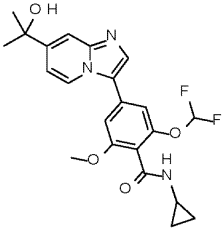
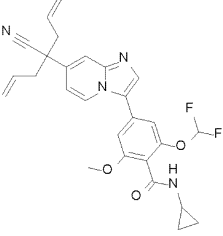
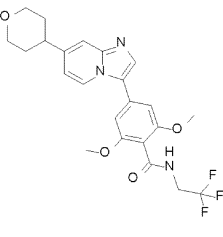
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
34		4-[7-(1-シアノシクロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-ベンズアミド	中間体74 + 中間体7	C	452.5	453.5
35		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メキシ-ベンズアミド	中間体76	N2	431.4	432.7
36		4-[7-(1-アリル-1-シアノ-ブタ-3-エニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-ベンズアミド	中間体72 + 中間体7	C	492.5	493.8
37		2,6-ジメキシ-4-(7-テトラヒドロピラン-4-イルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体77	L	463.4	464.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
38		2-[3-[3-(ジフルオロ メトキシ)-4-(1,1- ジオキソ-1,4-チアジ ナン-4-カルボニル)- 5-メトキシ-フェニル] イミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-7-イル]-2-メチル プロパンニトリル	中間体78 + CAS# 39093-93-1	D2	518.5	519.9
39		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-N-(シクロプロピル メチル)-2-(ジフルオロ メチル)-6-メ キシ-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 2516-47-4	D2	454.5	455.3
40		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-2-(ジフルオロ メトキシ)-N-エチル- 6-メキシ-N- メチル-ベンズアミド	中間体78 + CAS# 624-78-2	D2	442.5	443.3
41		2-[3-[3-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4- ヒドロキシピペリジン- 1-カルボニル)-5- メトキシ-フェニル] イミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-7-イル]-2-メチル プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 5382-16-1	D2	484.5	485.3

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
42		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(2-モルホリノエチル)ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 2038-03-1	D2	513.5	514.3
43		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 21635-88-1	D2	456.4	457.2
44		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンズアミド	中間体 78 + CAS# 156-87-6	D2	458.5	459.3
45		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 5332-73-0	D2	472.5	473.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
46		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4-(4- メトキシピペリジン -1- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 4045-24-3	D2	498.5	499.3
47		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 4-(3,3- ジフルオロピロリジン -1-カルボニル)-5- メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2 -a]ピリジン-7-イル]- 2-メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 163457-23-6	D2	490.5	491.2
48		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4- (モルホリン-4- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 110-91-8	D2	470.5	471.2

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
49		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4-(4- メチルピペラジン- 1- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 109-01-3	D2	483.5	484.3
50		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 4-(3- ヒドロキシアゼチジン -1-カルボニル)-5- メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2 -a]ピリジン-7-イル]- 2-メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 18621-18-6	D2	456.4	457.2
51		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4-(2- オキサ-6- アザスピロ[3.3]ヘプタ ン-6- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 174-78-7	D2	482.5	483.2

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
52		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 612511-81-6	D2	494.5	495.2
53		4-[7-(1-シアノシクロペンチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 70 + 中間体 7	C	466.5	467.3
54		4-[7-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 81	N1	423.4	424.2
55		4-[7-(1-アミノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	中間体 79 + 中間体 24	E	436.4	437.8

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
56		4-[7-(1,1-ジメチル- 2-オキソ- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]- 2,6-ジメトキシ-N- (2,2,2- トリフルオロエチル)ベ ンズアミド	中間体 80 + 中間体 24	E	463.4	464.7
57		4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-2,6- ジメトキシ-N- (2,2,2- トリフルオロエチル)ベ ンズアミド	中間体 81	N2	437.4	438.6
58		tert-ブチル 3-[3- [3,5-ジメトキシ-4- (2,2,2- トリフルオロエチルカ ルバモイル)フェニル] イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 7-イル]アゼチジン-1- カルボキシレート	中間体 82 + 中間体 24	E	534.5	534.9
59		tert-ブチル 3-[3-[4- (シクロプロピルカル バモイル)-3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル]アゼチジン-1- カルボキシレート	中間体 84 + 中間体 7	C	528.5	529.0

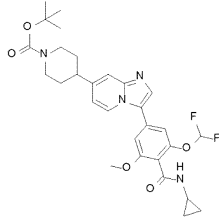
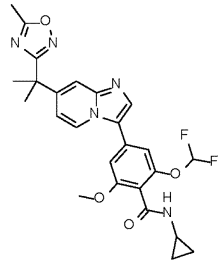
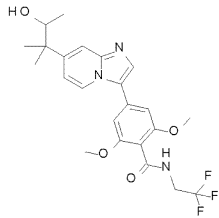
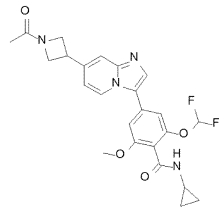
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
60		tert-ブチル 4-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体 85	L	556.6	557.4
61		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-[1-メチル-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物 19	実施例 2.75	497.5	498.7
62		4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	化合物 56	N1	465.5	466.3
63		4-[7-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 87	実施例 2.76	470.5	471.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
64		tert-ブチル 3-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシフェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	中間体 88	L	556.6	557.9
65		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物 64	M2	456.5	457.3
66		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物 60	M2	456.5	457.3
67		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチル-3-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物 65	K1	470.5	471.5

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
72		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-イソブチル-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 78-81-9	D2	456.5	457.8
73		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1,1-ジオキソチエタン-3-イル)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 1422344-24-8	D2	504.5	505.7
74		2-[3-[4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 848192-93-8	D2	496.5	497.8

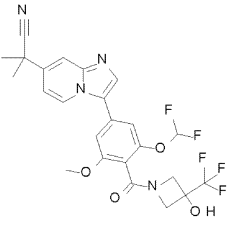
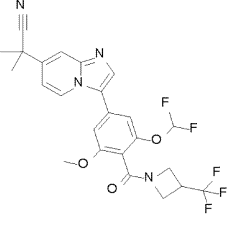
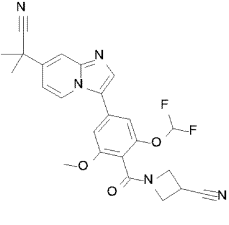
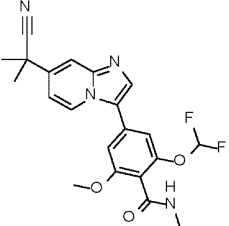
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
75		2-[3-[3-(ジフルオロ メトキシ)-4-[3- ヒドロキシ-3-(トリフル オロメチル)アゼチジン -1-カルボニル]-5- メトキシ-フェニル] イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-7-イル]-2-メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 848192-96-1	D2	524.4	526.0
76		2-[3-[3-(ジフルオロ メトキシ)-5-メトキシ- 4-[3-(トリフルオロ メチル)アゼチジン- 1-カルボニル]フェニ ル]イミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-7-イル]-2-メチル -プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 1221272-90-7	D2	508.4	509.8
77		1-[4-[7-(1-シアノ- 1-メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-2-(ジフルオロ メトキシ)-6-メトキシ- ベンゾイル]アゼチジ ン-3-カルボニトリル	中間体 78 + CAS# 345954-83-8	D2	465.5	466.8
78		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-2-(ジフルオロ メトキシ)-N-イソプロ ピル-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 75-31-0	D2	442.5	443.8

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
79		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 188 + CAS# 143062-84-4	Dli + Dlii	458.4	459.7
80		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1-イソプロピルシクロプロピル)-6-メトキシベンズアミド	中間体 78 + CAS# 1215107-56-4	D2	482.5	483.9
81		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 1220040-06-1	D2	484.5	485.8
82		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(シクロプロピルメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-メチルベンズアミド	中間体 78 + CAS# 18977-45-2	D2	468.5	469.7

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
83		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(1-エチルシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 174886-06-7	D2	468.5	469.8
84		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 5163-20-2	D2	454.5	455.7
85		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 165253-31-6	D2	484.5	485.8
86		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-テトラヒドロフラン-3-イル-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 204512-94-7	D2	470.5	471.7

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
87		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-エチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 78 + CAS# 1306603-98-4	D2	484.5	485.7
88		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 78 + CAS# 791061-00-2	D2	490.5	491.8
89		2-[3-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-エチニル-3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-5-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 1408076-23-2	D2	480.5	481.8
90		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(シクロブチルメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 78 + CAS# 4415-83-2	D2	468.5	469.8

10

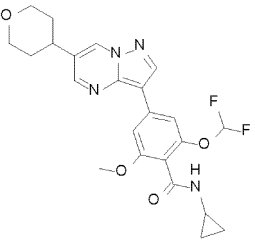
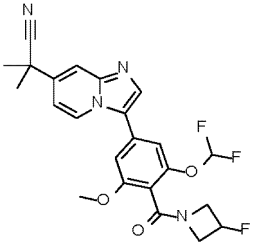
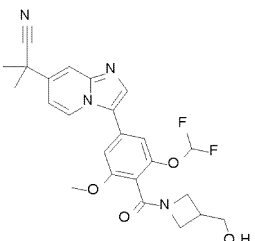
20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
91		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-(1- メチルアゼチジン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 89	K1	442.5	443.3
92		N-[(1S,2S)-2- アミノシクロヘキシル] -4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-2-(ジフルオロ メトキシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 21436-03-3	D2	497.5	498.8
93		4-[7-(2-アミノ-1,1- ジメチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-N-シクロプロ ピル-2-(ジフルオロ メトキシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	化合物 19	実施例 2.77	444.5	445.3
94		tert-ブチル N-[1-[4- [7-(1-シアノ-1-メチ ル-エチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキ シ)-6-メトキシ-ベンゾ イル]アゼチジン-3- イル]カルバメート	中間体 78 + CAS# 91188-13-5	D2	555.6	556.8

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
95		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-(6- テトラヒドロピラン-4- イルピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3- イル)ベンズアミド	中間体 90	L	458.5	459.3
96		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 4-(3- フルオロアゼチジン- 1-カルボニル)-5- メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- -a]ピリジン-7-イル]- 2-メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 617718-46-4	D2	458.4	459.3
97		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 4-(3- (ヒドロキシメチル)ア ゼチジン-1- カルボニル]-5- メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 928038-44-2	D2	470.5	471.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
98		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4-(3- メトキシアゼチジン- 1- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 148644-09-1	D2	470.5	471.8
99		2-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ-4-(6- メチル-2,6- ジアザスピロ[3.3]ヘプ タン-2- カルボニル)フェニル] イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]-2- メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 1203567-11-6	D2	495.5	496.8
100		4-[7-(1-シアノ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- (1-シクロプロピル- 2,2,2-トリフルオロ- エチル)-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 75702-99-7	D2	522.5	523.7

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
101		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-(1-シクロプロピルエチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 42390-64-7	D2	468.5	469.8
102		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-(オキセタン-3-イルメチル)ベンズアミド	中間体 78 + CAS# 6246-05-5	D2	470.5	471.7
103		2-[3-[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシフェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチルプロパンニトリル	化合物 94	M1	455.5	456.3
104		2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-4-(2-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチルプロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 1152113-37-5	D2	454.5	455.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
105		2-[3-[3-(ジフルオロ メトキシ)-4-[2-(ヒドロ キシメチル)アゼチジ ン-1-カルボニル]-5- メトキシ-フェニル イミダゾ[1,2-a]ピリジ ン-7-イル]-2-メチル- プロパンニトリル	中間体 78 + CAS# 250274-91-0	D2	470.5	471.3
106		4-[7-(1-アミノ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	化合物 19	V	430.4	431.3
107		4-[7-(4- シアノテトラヒドロピ ラン-4- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-2,6 -ジメトキシ-N- (2,2,2- トリフルオロエチル) ベンズアミド	中間体 36 + CAS# 4295-99-2	A9	488.5	489.3
108		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-(7- テトラヒドロピラン-4- イルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)ベンズアミド	中間体 92	L	457.5	458.3

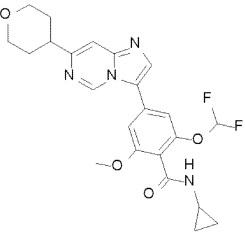
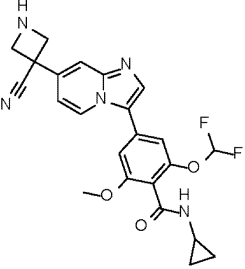
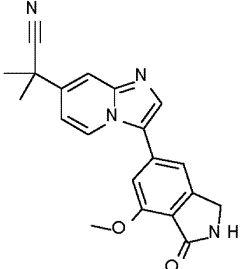
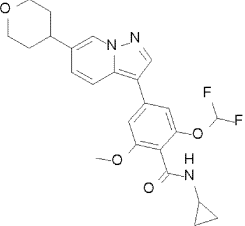
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
109		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(7-テトラヒドロピラン-4-イルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル)ベンズアミド	中間体 93 + 中間体 4	E	458.5	459.7
110		4-[7-(3-シアノアゼチジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 95	M1	453.4	454.3
111		2-[3-(7-メトキシ-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2-メチル-プロパンニトリル	中間体 58 + CAS# 20870-90-0	E	346.4	347.3
112		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(6-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド	中間体 97 + 中間体 7	C	457.5	458.3

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
113		メチル 1-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]シクロプロパンカルボキシレート	中間体 100 + 中間体 4	E	471.5	472.6
114		1-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]シクロプロパンカルボン酸	化合物 113	D2i	457.4	458.5
115		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(ヒドロキシルメチル)シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	化合物 114	実施例 2.78	443.4	444.4
116		4-[7-(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	中間体 101 + 中間体 4	E	482.5	483.4

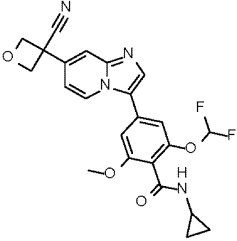
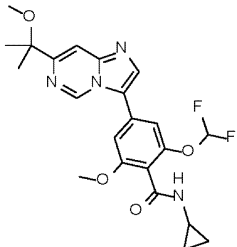
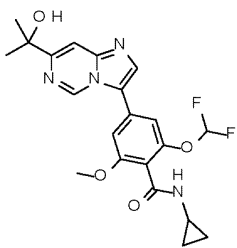
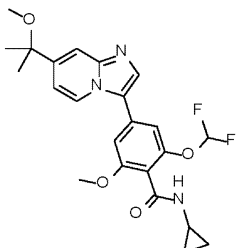
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
117		4-[7-(3- シアノオキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 102 + 中間体 4	E	454.4	455.3
118		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-(1- メトキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 103 + 中間体 4	E	446.4	447.6
119		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-3-イル]- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 104 + 中間体 4	E	432.4	433.6
120		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-(1- メトキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 105 + 中間体 4	E	445.5	446.5

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
121		4-[7-(3-シアノ-1- メチル-アゼチジン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 107 + 中間体 4	E	467.5	468.5
122		4-[7-(1-アセチル-3- シアノ-アゼチジン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 108	J	495.5	496.5
123		4-[7-(3- シアノテトラヒドロフ ラン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 111 + 中間体 4	E	468.5	469.3
124		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-エチル-1- ヒドロキシ- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 112 + 中間体 4	E	459.5	460.5

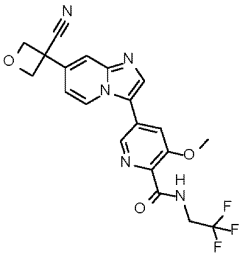
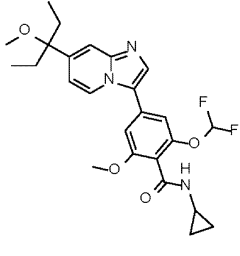
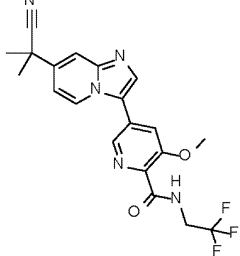
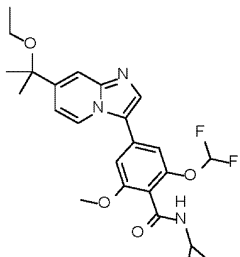
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
125		5-[7-(3- シアノオキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-3- メトキシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ピリ ジン-2-カルボキサミド	中間体 109 + 中間体 102	E	431.4	432.5
126		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-エチル-1- メトキシ- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 110 + 中間体 4	E	473.5	474.5
127		5-[7-(1-シアノ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-3- メトキシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ピリ ジン-2-カルボキサミド	中間体 58 + 中間体 109	E	417.4	418.5
128		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-エトキシ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 113 + 中間体 4	E	459.5	460.5

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
129		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7- (2,2,2-トリフルオロ-1- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 114 + 中間体 4	E	485.4	486.4
130		4-[7-(3- シアノオキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロ ピル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 115 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	472.4	473.4
131		メチル 2-[3-[4- (シクロプロピルカル バモイル)-3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7-イル]- 2,2-ジフルオロ- アセテート	化合物 132	実施例 2.79	481.4	482.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
132		2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-2,2-ジフルオロ酢酸	中間体 116 + 中間体 4	実施例 2.80	467.4	468.4
133		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 117 + 中間体 4	E	433.4	434.2
134		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 118 + 中間体 4	E	501.5	502.5
135		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 119 + 中間体 4	E	459.5	460.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
136		N-シクロプロピル-4-[7-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	化合物131	実施例 2.81	453.4	454.4
137		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体120 + 中間体4	E	445.5	446.5
138		N-シクロプロピル-4-[7-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体121 + 中間体4	E	457.5	458.4
139		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-モルホリノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体122 + 中間体4	E	486.5	487.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
140		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-(1- ヒドロキシエチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メキシ- ベンズアミド	中間体76	N1	417.4	418.3
141		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-[7-[1- (モルホリン-4- カルボニル)シクロプロ ピル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	化合物114 + CAS# 110-91-8	D1ii	526.5	527.5
142		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-[7-[1- (2- メキシエチルカルバ モイル)シクロプロピル]イ ミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	化合物 114 + CAS# 109-85-3	D1ii	514.5	516.4
143		N-シクロプロピル-4- [7-[1- (ジエチルカルバモイル) シクロプロピル]イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3- イル]-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ- ベンズアミド	化合物 114 + CAS# 109-89-7	D1ii	512.5	513.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
144		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-[1-(3- ヒドロキシアゼチジン- 1- カルボニル)シクロプロ ピル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	化合物114 + CAS# 45347-82-8	D1ii	512.5	513.6
145		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-[1- (モルホリノメチル)シクロプロピル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体123	実施例 2.82	512.5	513.6
146		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-[1- (1- ピペリジル)エチル]イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]ベンズアミド	中間体76 + CAS# 110-89-4	K2	484.5	485.4
147		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-[1-(2- ヒドロキシエチルカルバ モイル)シクロプロピル]イ ミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	化合物114 + CAS# 141-43-5	D1ii	500.5	501.5

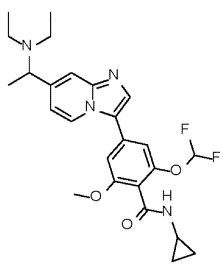
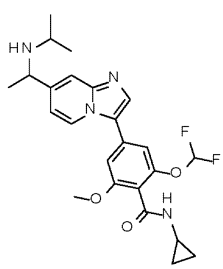
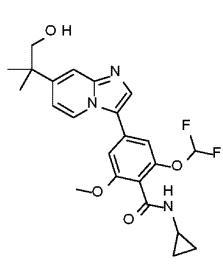
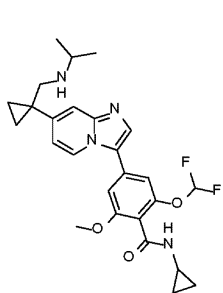
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
148		N-シクロプロピル-4-[7-[1-(ジエチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 109-89-7	K2	472.5	473.3
149		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-(イソプロピルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 75-31-0	K2	458.5	459.3
150		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 124 + 中間体 4	E	445.5	446.5
151		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-[1-[(イソプロピルアミノ)メチル]シクロプロピル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 123 + CAS# 75-31-0	K3	484.5	485.5

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
152		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-[7-[1- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6- イル)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体76 + CAS# 174-78-7	K2	498.5	499.3
153		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-[7-(1- ピロリジン-1- イルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体76 + CAS# 123-75-1	K2	470.5	471.3
154		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-[1-[2- ヒドロキシエチル(メチ ル)アミノ]エチル]イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メキシ- ベンズアミド	中間体76 + CAS# 109-83-1	K2	474.5	475.5
155		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-[1-(3- ヒドロキシアゼチジン-1- イル)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]- 6-メキシ- ベンズアミド	中間体76 + CAS# 18621-18-6	K2	472.5	471.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
156		N-シクロプロピル-4- [7-[1-(3,3-ジフルオロ アゼチジン-1-イル)エチル] イミダゾ[1,2-a]ピリ ジン-3-イル]-2-(ジフルオ ロメキシ)-6-メ トキシ-ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 288315-03-7	K2	492.5	499.3
157		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-[1-[(2S)-2- (ヒドロキシメチル)モ ルホリン-4-イル] エチル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 1313584-92-7	K2	516.5	517.5
158		tert-ブチル 3-[3-[4- (シクロプロピルカルバ モイル)-3-(ジフルオロ メキシ)-5-メ トキシ-フェニル]-6-フルオ ロ-イミダゾ[1,2-a] ピリジン-7-イル]アゼチ ジン-1-カルボキシレート	中間体 125 + 中間体 4	E	546.5	547.5
159		4-(7-シクロブチルイミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル)-N-シクロプロ ピル-2-(ジフルオロメ トキシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 127 + 中間体 4	E	427.4	428.3

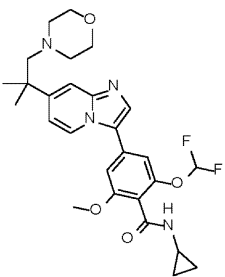
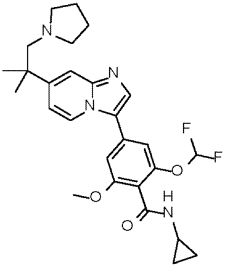
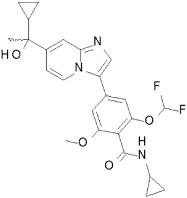
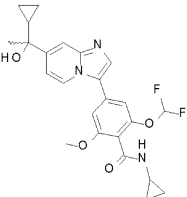
10

20

30

40

50

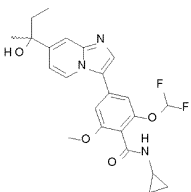
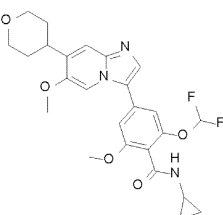
化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
160		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-モルホリノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体128 + 中間体 4	E	514.6	515.5
161		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1,1-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体130 + CAS# 123-75-1	K3	498.6	499.4
162	 1番目に溶出	N-シクロプロピル-4-[7-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	化合物138	実施例 2.83	457.5	458.2
163	 2番目に溶出	N-シクロプロピル-4-[7-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド	化合物138	実施例 2.83	457.5	458.3

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
164	 <p>1番目に溶出</p>	N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	化合物 137	実施例 2.84	445.5	446.3
165	 <p>2番目に溶出</p>	N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	化合物 137	実施例 2.84	445.5	446.3
166	 <p></p>	N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-(6-フルオロ-7- テトラヒドロピラン-4- イル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル)-6- メキシ- ベンズアミド	中間体131	L	475.5	476.3
167	 <p></p>	N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-(6- メキシ-7- テトラヒドロピラン-4- イル-イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)ベンズアミド	中間体 133	L	487.5	488.4

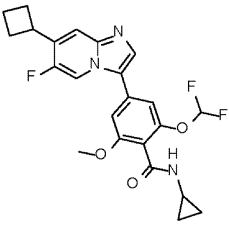
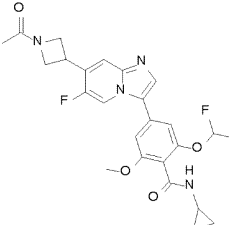
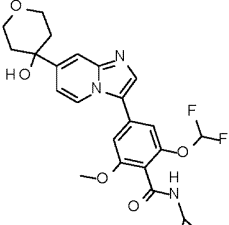
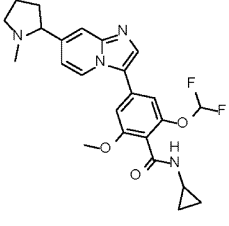
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
168		4-(7-シクロブチル-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-ベンズアミド	中間体136 + 中間体 4	E	445.4	446.3
169		4-[7-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-ベンズアミド	中間体265	J	488.5	489.3
170		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-4-[7-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メキシ-ベンズアミド	中間体137 + 中間体4	E	473.5	474.4
171		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-4-[7-(1-メチルピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物188	K1	456.5	457.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
172		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(2-ヒドロキシ- 1,1-ジメチル- プロピル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体140	N1	459.5	460.4
173		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ シクロブチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3- イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体141 + 中間体 4	E	443.4	444.3
174		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7- (オキセタン-3-イル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]ベンズアミド	中間体142 + 中間体 4	E	429.4	430.4
175		4-[7-(2-シアノ-1- ヒドロキシ- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体143 + 中間体 4	E	442.4	443.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
176		4-[7-(1-シアノ-2- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 145 + 中間体 4	E	456.4	457.3
177		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(3-ヒドロキシ オキセタン-3-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 146 + 中間体 4	E	445.4	446.4
178		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル-2-モル ホリノ-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 147 + 中間体 4	E	516.5	517.4
179		4-[7-(2-シアノ-1- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 148 + 中間体 4	E	456.4	457.3

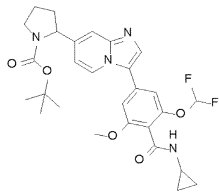
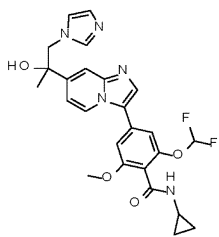
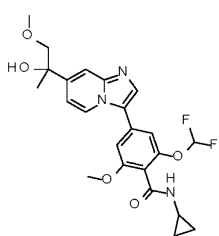
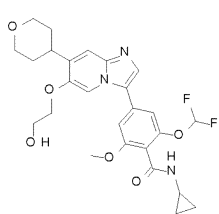
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
180		tert-ブチル 2-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシ-フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート	中間体149 + 中間体 4	E	542.6	543.5
181		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イル-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体151 + 中間体 4	E	497.5	498.4
182		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(1-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体152 + 中間体 4	E	461.5	462.4
183		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-7-テトラヒドロピラン-4-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体153	L	517.5	518.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
184		メチル 2-シアノ-2- [3-[4-(シクロプロピル カルバモイル)-3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル]プロパノエート	中間体 157 + 中間体 4	E	484.5	485.3
185		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-[1-ヒドロキシ-1- メチル-2-(1- ピペリジル)エチル]イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 110-89-4	N3	514.6	515.5
186		tert-ブチル 3-[3-[4- (シクロプロピルカルバ モイル)-3- (ジフルオロメトキシ)- 5-メトキシ- フェニル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-7- イル]モルホリン-4- カルボキシレート	中間体 158 + 中間体 4	E	558.6	559.4
187		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-(7- モルホリン-3- イルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)ベンズアミド	化合物 186	M1	458.5	459.4

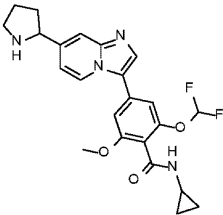
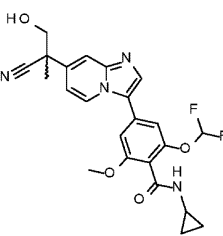
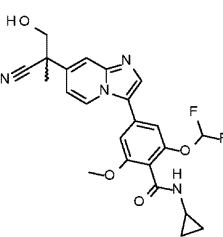
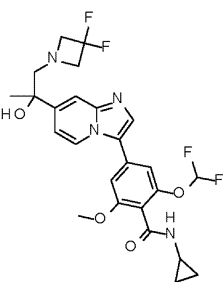
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
188		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-(7- ピリジン-2- イルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル)ベンズアミド	化合物180	M1	442.5	443.4
189	 1番目に溶出	4-[7-(1-シアノ-2- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	化合物176	実施例 2.85	456.4	457.3
190	 2番目に溶出	4-[7-(1-シアノ-2- ヒドロキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	化合物176	実施例 2.85	456.4	457.3
191		N-シクロプロピル-4- [7-[2-(3,3- ジフルオロアゼチジン-1- イル)-1-ヒドロキシ-1- メチル-エチル]イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-2-(ジフルオロメ トキシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体76 + CAS# 288315-03-7	N3	522.5	523.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
192		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-ヒドロキシ-1- メチル-2-ピラゾール- 1-イル-エチル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体76 + CAS# 288-13-1	N3	497.5	498.4
193		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-(4- メチルモルホリン- 3-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体160	I2	472.5	473.4
194		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-[1-ヒドロキシ-1- メチル-2-(1,2,4- トリアゾール-1- イル)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体76 + CAS# 288-88-0	N3	498.5	499.4
195		4-[7-(1-シアノ-2- メトキシ-1-メチル- エチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体161 + 中間体 4	E	470.5	471.4

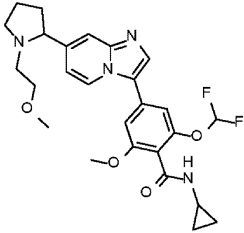
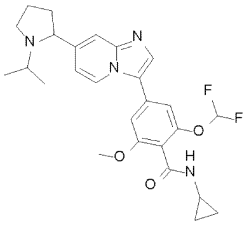
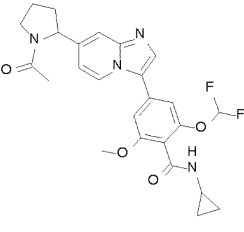
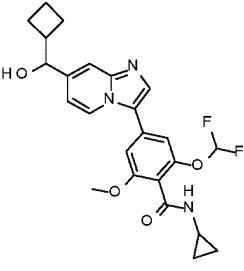
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
196		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[7-[1- (2-メトキシエチル) ピロリジン-2-イル]イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]ベンズアミド	化合物188	I2	500.5	501.4
197		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(1-イソプロピル ピロリジン-2-イル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メトキシ- ベンズアミド	化合物 188	実施例 2.86	484.5	485.5
198		4-[7-(1-アセチルピ ロリジン-2-イル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3- イル]-N-シクロプロピル- 2-(ジフルオロメト キシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	化合物 188	J	484.5	485.4
199		4-[7- [シクロブチル(ヒドロキ シ)メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]- N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体162	N1	457.5	458.4

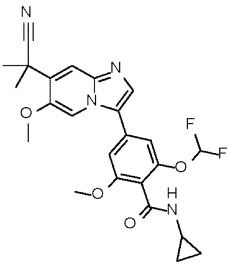
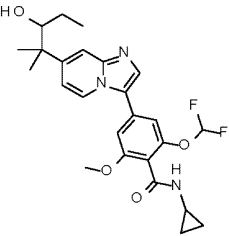
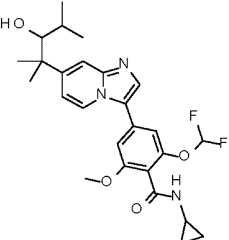
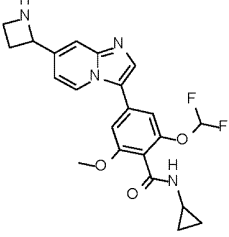
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
200		4-[7-(1-シアノ-1- メチル-エチル)-6- メトキシ-イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3- イル]-N-シクロプロピル- 2-(ジフルオロメ キシ)-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体164 + 中間体 4	E	470.5	471.4
201		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(2-ヒドロキシ- 1,1-ジメチル-ブ チル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 140	実施例 2.87	473.5	474.4
202		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(2-ヒドロキシ- 1,1,3-トリメチル- ブチル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 140	実施例 2.87	487.5	488.5
203		4-[7-(アゼチジン-2- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 165	M1	428.4	429.4

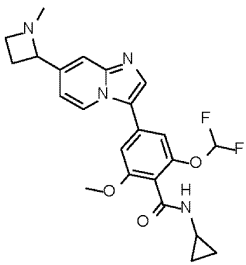
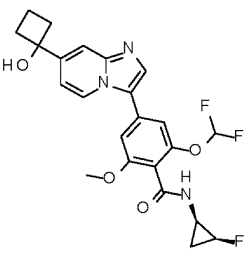
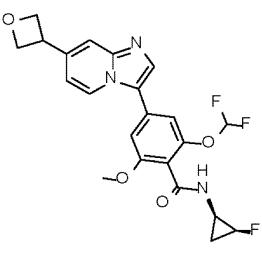
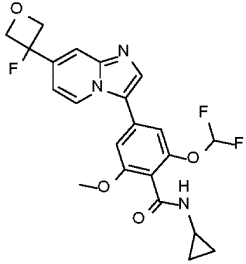
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
204		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチルアゼチジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物203	K1	442.5	443.4
205		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(1-ヒドロキシシクロプロチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体167 + CAS# 143062-84-4	Dli + Dlii	461.4	462.4
206		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[7-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体168 + CAS# 143062-84-4	Dli + Dlii	447.4	448.4
207		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[7-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	化合物177	T	447.4	448.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
208		4-[6-(1-シアノ-1- メチル-エチル)ピラ ゾ[1,5-a]ピリジン- 3-イル]-N-シクロプロ ビル-2-(ジフルオロ メキシ)-6-メト キシ-ベンズアミド	中間体169 + 中間体 7	C	440.4	441.3
209		N-シクロプロビル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-[1-ヒドロキシ-2- [2-ヒドロキシエチル (メチル)アミノ]-1- メチル-エチル]イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メキシ- ベンズアミド	中間体 76 + CAS# 109-83-1	N3	504.5	505.5
210		N-シクロプロビル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[7-(2,4-ジメチル モルホリン-2-イル) イミダゾ[1,2-a] ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	中間体 172 + 中間体 4	E	486.5	487.5
211		2-(ジフルオロメト キシ)-N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -4-[7-(1-ヒドロキシ 1-メチル-エチル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-イル]-6-メキシ- ベンズアミド	中間体174 + CAS# 143062-84-4	Dli + DlII	449.4	450.4

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
212		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メキシ-4-[7-(3- メキシオキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 175 + 中間体 4	E	459.4	460.4
213		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[7-(3-ヒドロキシテ トラヒドロフラン-3- イル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	中間体176 + 中間体 4	E	459.4	460.4
214		2-(ジフルオロメト キシ)-4-[7-(2,4- ジメチルモルホリン -2-イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-6- メキシ-N-(2,2,2- トリフルオロエチル)ベンズ アミド	中間体 172 + 中間体 22	E	528.5	529.4
215		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メキシ-4-[6- メキシ-7- (オキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 179 + 中間体 4	E	459.4	460.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
216		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[6- (オキセタン-3- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体180 + 中間体7	C	429.4	430.4
217		4-[7-(3- クロロオキセタン-3- イル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	化合物177	実施例 2.88	463.9	464.3
218		2-(ジフルオロメト キシ)-N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ-4-[6- (オキセタン-3-イル)ピラ ゾロ[1,5-a]ピリジン- 3-イル]ベンズアミド	中間体182 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	447.4	448.3
219		4-[6-(1-シアノ-1- メチル-エチル)ピラ ゾロ[1,5-a]ピリジン- 3-イル]-2-(ジフルオロ メトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロ プロピル]-6-メト キシ-ベンズアミド	中間体169 + 中間体8 又は CAS# 1264193-11-4	C 又は 実施例 2.89	458.4	459.4 又は 459.1

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
220		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-4-[7-(2-メチル-1,4-ジオキサソ-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体183 + 中間体 4	E	473.5	474.4
221		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-ベンズアミド	中間体185 + 中間体 4	E	500.5	501.4
222		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメキシ)-6-メキシ-4-[7-(3-モルホリノオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	化合物 217	実施例 2.90	514.5	515.4
223		2-(ジフルオロメキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メキシ-ベンズアミド	中間体187 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	463.4	464.3

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
224		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[7-(3-フルオロオキシetan-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	化合物223	T	465.4	466.3
225		4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド/4-[7-(1-シアノ-1-メチル-エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド混合物	中間体188 + CAS# 1799439-05-6	Dli + Dlii	458.4	459.4
226		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[7-(1-メチル-1-モルホリノエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体189 + 中間体 4	E	500.5	501.4

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
227		2- (ジフルオロメキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -4-[6-(1-ヒドロキシ- 1-メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	中間体190 + 中間体 8	C	449.4	450.3
228		4-[7-(1-シアノ-1- メチル- エチル)イミダゾ[1,2- b]ピリダジン-3-イル]- 2- (ジフルオロメキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メキシ- ベンズアミド	中間体 192 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	459.4	460.7
229		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ-4-[7-[1- メチル-1-(オキセタン- 2- イル)エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	化合物150	実施例 2.91	471.5	472.4

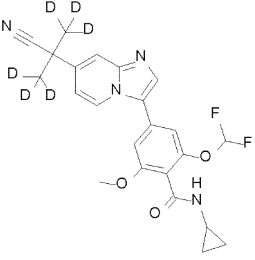
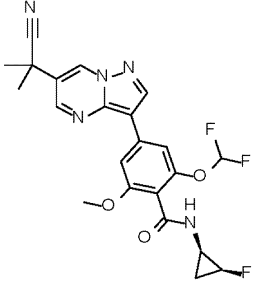
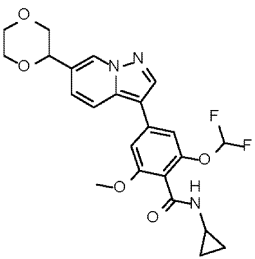
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
230		4-[7-[1-シアノ- 2,2,2-トリジュウテリオ-1- (トリジュウテリオメチル) エチル]イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 6-メキシ- ベンズアミド	中間体195 + 中間体 4	E	446.5	447.4
231		4-[6-(1-シアノ-1- メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリミジン-3-イル]- 2- (ジフルオロメキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メキシ- ベンズアミド	中間体196 + CAS# 143062-84-4	Dli + Dliii	459.4	460.4
232		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメキシ)- 4-[6-(1,4-ジオキサン-2- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メキシ- ベンズアミド	中間体 199 + 中間体 4	C	459.4	460.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
233		4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド/4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド混合物	中間体202 + CAS# 143062-73-1	Dli + Dlii	458.4	459.4
234		4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体202 + CAS# 185225-84-7	Dli + Dlii	458.4	459.4
235		4-[6-(1-シアノシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体204 + CAS# 143062-84-4	Dlii	456.4	457.3

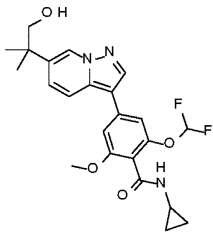
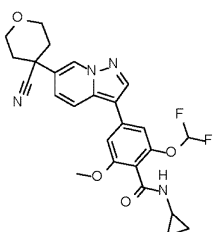
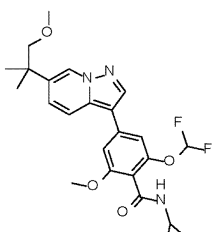
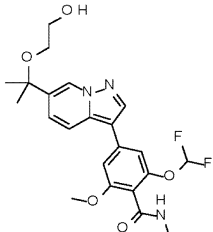
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
236		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-(2-ヒドロキシ- 1,1-ジメチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体208 + 中間体 7	C	445.5	447.3
237		4-[6-(4- シアノテトラヒドロピ ラン-4- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体211 + 中間体 7	C	482.5	483.4
238		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ-4-[6-(2- メトキシ-1,1- ジメチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 214 + 中間体 7	C	459.5	460.7
239		N-シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-[1-(2- ヒドロキシエトキシ)-1- メチル- エチル]ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体215 + 中間体 7	C	475.5	476.3

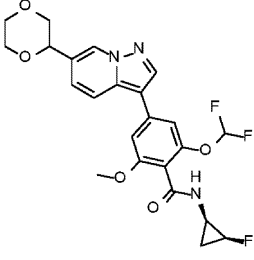
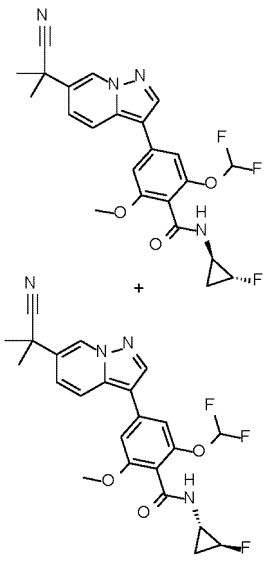
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
240		2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-(1,4-ジオキサン-2- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- [(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体199 + 中間体 8	C	477.4	478.4
241		4-[6-(1-シアノ-1- メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2R)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド/4-[6- (1-シアノ-1-メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1S,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド混合物	中間体 202 + CAS# 1799439-05-6	Dli + Dlii	458.4	459.4

10

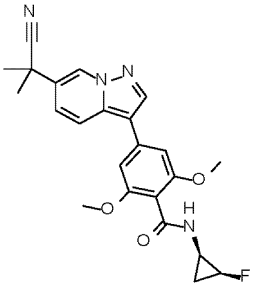
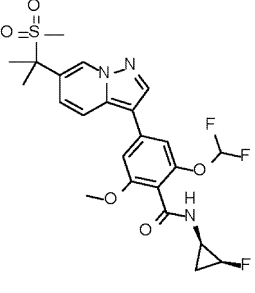
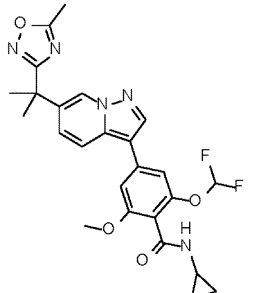
20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
242		2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -4-[6-(2-ヒドロキシ- 1,1-ジメチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-6- メトキシ- ベンズアミド	中間体 217 + CAS# 143062-84-4	Dli + DIiii	463.4	464.8
243		4-[6-(4- シアノテトラヒドロピ ラン-4- イル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 218 + CAS# 143062-84-4	Dli + DIiii	500.5	501.2
244		4-[6-(2-アミノ-1,1- ジメチル-2-オキソ- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- (ジフルオロメトキシ)- 6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 169 + 中間体 7	実施例 2.92	458.5	459.3

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
245		4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,6-ジメトキシベンズアミド	中間体169 + 中間体11	C	422.5	423.3
246		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[6-(1-メチル-1-メチルスルホニル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体219 + 中間体8	C	511.5	512.2
247		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-[1-メチル-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体221 + 中間体7	C	497.5	498.4

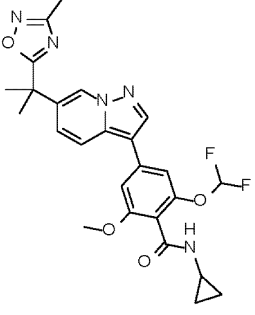
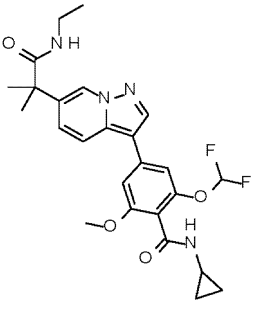
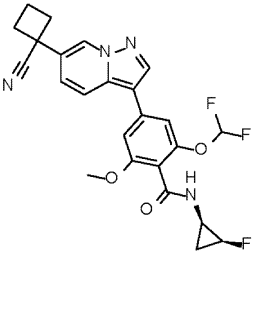
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
248		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[6-[1-メチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体 223 + 中間体 7	C	497.5	498.4
249		N-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 225 + 中間体 7	C	486.5	487.3
250		4-[6-(1-シアノシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 227 + 中間体 8	C	470.4	471.3

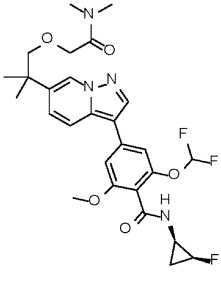
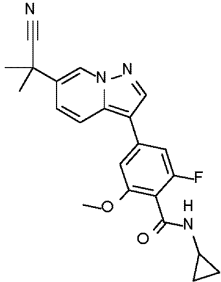
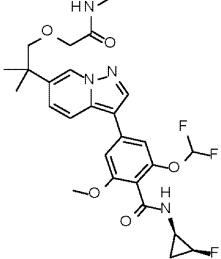
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
251		2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-[2-[2- (ジメチルアミノ)- 2-オキソ-エトキシ]-1,1- ジメチル- エチル]ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- [(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 236 + 中間体 8	C	548.6	549.3
252		4-[6-(1-シアノ-1- メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2- フルオロ-6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 235 + 中間体 169	C	392.4	393.3
253		2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-[1,1-ジメチル- 2-[2- (メチルアミノ)-2- オキソ- エトキシ]エチル]ピラゾ ロ[1,5-a]ピリジン- 3-イル]-N-[(1R,2S)- 2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 237 + 中間体 8	C	534.5	535.3

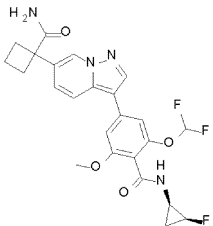
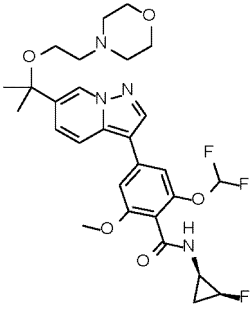
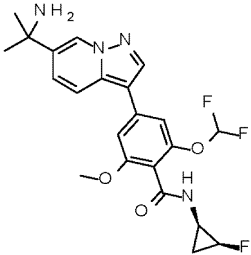
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
254		4-[6-(1- カルバモイルシクロブチ ル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 238 + 中間体 8	C	488.5	489.3
255		2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ-4-[6- [1-メチル-1-(2- モルホリノエトキシ) エチル]ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3- イル]ベンズアミド	中間体 239 + 中間体 8	C	562.6	563.3
256		4-[6-(1-アミノ-1- メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 241 + 中間体 8	C	448.4	449.3

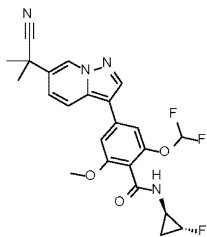
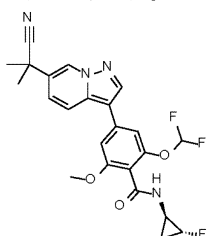
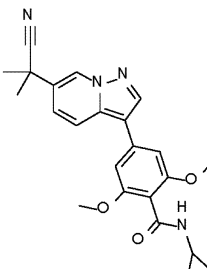
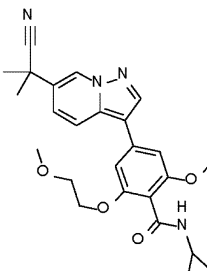
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
257	<p>又はエナンチオマー</p>  <p>1番目に溶出</p>	4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-フルオロシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド	化合物 241	実施例 2.93	458.4	459.3
258	<p>又はエナンチオマー</p>  <p>2番目に溶出</p>	4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-フルオロシクロプロピル)-6-メトキシ-ベンズアミド	化合物 241	実施例 2.93	458.4	459.3
259		4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2,6-ジメトキシ-ベンズアミド	化合物 252 + CAS# 124-41-4	実施例 2.94	404.5	405.4
260		4-[6-(1-シアノ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド	化合物 252 + CAS# 109-86-4	実施例 2.95	448.5	449.4

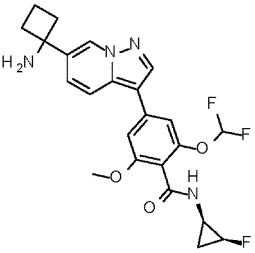
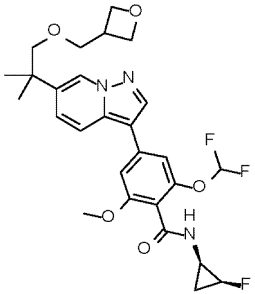
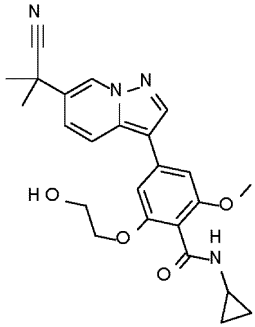
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
261		4-[6-(1- アミノシクロブチル)ピ ラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 242 + 中間体 8	C	460.4	461.3
262		2- (ジフルオロメトキシ)- 4-[6-[1,1-ジメチル- 2-(オキセタン-3- イルメトキシ)エチル]ピ ラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- [(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 244 + 中間体 8	C	533.5	534.5
263		4-[6-(1-シアノ-1- メチル- エチル)ピラゾロ[1,5- a]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2-(2- ヒドロキシエトキシ)-6- メトキシ- ベンズアミド	化合物 252 + CAS# 107-21-1	実施例 2.96	434.5	435.4

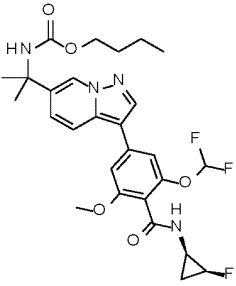
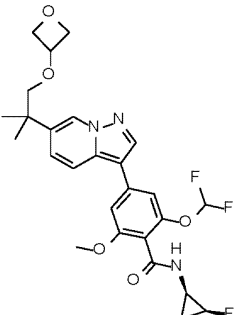
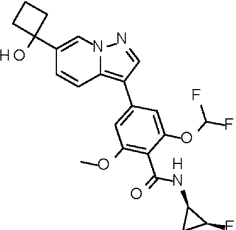
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
264		ブチル N-[1-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-1-メチルエチル]カルバメート	中間体 245 + 中間体 8	C	548.6	549.5
265		2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-[1,1-ジメチル-2-(オキセタン-3-イルオキシ)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 246 + 中間体 8	C	519.5	520.3
266		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシベンズアミド	中間体 247 + 中間体 8	C	461.4	462.3

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
267		[2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシ-フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-2-メチル-プロピル]メタンスルホネート	化合物 242	実施例 2.97	541.5	542.2
268		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[6-[1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-メチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 249	実施例 2.98	492.5	493.4
269		2-(ジフルオロメトキシ)-4-[6-(1,1-ジメチル-2-モルホリノ-エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド	中間体 251 + 中間体 8	C	532.6	533.3

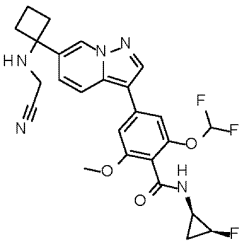
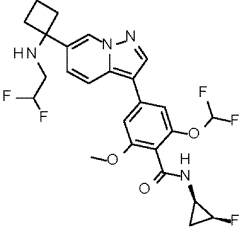
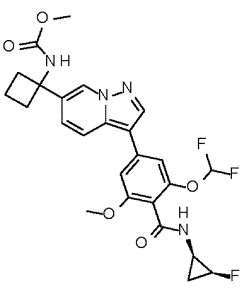
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
270		4-[6-[1-((シアノメチルアミ ノ)シクロブチル]ピラ ゾロ[1,5-a]ピリジン- 3-イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 252 + 中間体 8	C	499.5	500.3
271		4-[6-[1-(2,2- ジフルオロエチルアミノ)シクロブチル]ピラゾ ロ[1,5-a]ピリジン-3- イル]-2- (ジフルオロメトキシ)- N-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] -6-メトキシ- ベンズアミド	中間体 256 + 中間体 8	C	524.5	525.3
272		メチル N-[1-[3-[3- (ジフルオロメトキシ)- 4-[(1R,2S)-2- フルオロシクロプロピル] カルバモイル]-5- メトキシ- フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6- イル]シクロブチル]カルバ メート	中間体 258 + 中間体 8	C	518.5	519.3

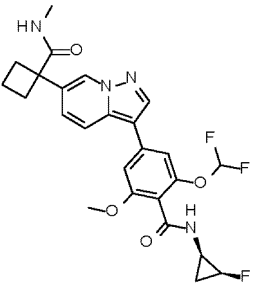
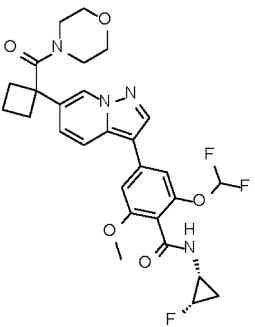
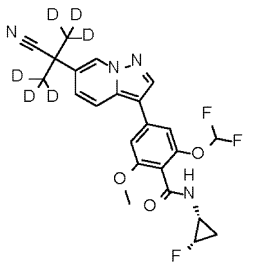
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
273		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[1-(メチルカルバモイル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体260 + 中間体8	C	502.5	503.3
274		2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[1-(モルホリン-4-カルボニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	中間体264 + 中間体8	C	558.5	559.3
275		4-[6-[1-シアノ-2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド	CAS# 6443-85-2	実施例 2.99	464.5	465.2

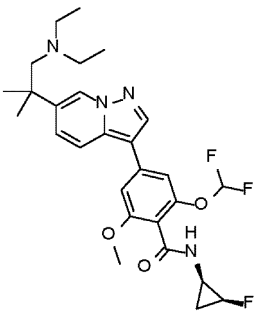
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
276		4-[6-[2-(ジエチルアミノ)-1,1-ジメチル-エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-ベンズアミド	化合物 242	実施例 2.100	518.6	519.8

(表IV. 例示的な本発明の化合物のNMRデータ)

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	NMR データ
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 – 7.73 (m, 1H), 7.42 – 7.06 (m, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.70 – 0.66 (m, 2H), 0.48 – 0.44 (m, 2H)
116	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 – 7.77 (m, 1H), 7.42 – 7.05 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.45 (m, 2H)
117	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 – 7.88 (m, 1H), 7.42 – 7.05 (m, 1H), 7.24 – 7.23 (m, 2H), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 5.22 (d, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.39 (m, 2H)
150	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 0.88 – 0.76 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 2H)
173	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 7.42 – 7.04 (m, 1H), 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H)
174	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.04 (m, 1H), 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 4.99 (dd, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.38 (m, 2H)
219	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.01 (m, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.18-1.03 (m, 1H), 1.02 – 0.86 (m, 1H)
227	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.67 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 1H)
228	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.28 – 1.14 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 1H)
231	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.27 – 1.12 (m, 2H), 1.10 – 0.97 (m, 2H)

10

20

30

40

【 0 5 9 4 】

(生物学的実施例)

(実施例3. インビトロアッセイ)

(3.1. 生化学アッセイ)

(3.1.1. ³³P放射活性キナーゼアッセイ)

(3.1.1.1. 概要)

³³P放射活性キナーゼアッセイの原理は、[³³P]-g-ATPを用いてSIK1、SIK2、又はSIK3によってリン酸化されるときに基質AMARAペプチドに組み込まれる³³Pを測定することにより、これは、キナーゼ活性と相関がある。

50

【 0 5 9 5 】

(3.1.1.2. プロトコール)

試験化合物を、2mMの最高濃度から開始される100% DMSO中への1/5希釈段階で10点の用量反応の段階希釈物として調製し、水に1/20希釈し、5 μ Lを、アッセイプレート(Greiner、カタログ番号651201)に移す。

【 0 5 9 6 】

1% DMSO及び10 μ Mスタウロスポリン終濃度を、陰性及び陽性対照として使用する。

【 0 5 9 7 】

11 μ Lの酵素基質混合物を、アッセイプレート上に添加する。非標識ATP及び ^{33}P 標識ATPからなる9 μ LのATP混合物をアッセイプレート上に加えることにより、反応を開始させる。プレートを、表Vに示される時間間隔の間30 でインキュベートする。

(表V. ヒトSIKキナーゼ ^{33}P 放射活性アッセイの条件)

【表 5】

キナーゼ、 [キナーゼ]	基質、 [基質]	ATP	アッセイバッファー	インキュベーション 時間
SIK1 (Carna Biosciences, カタログ番号 02-131), 0.4 ng/mL	AMARA (SignalChem, カタログ番号A11-58), 7 μ M	10 μ M ATP + 0.25 μ Ci/25 μ L [γ - ^{33}P]ATP	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 10 mM MgCl ₂	120 分
SIK2 (ThermoFisher Scientific, カタログ番号 PV4792), 0.0532 ng/mL	AMARA (SignalChem, カタログ番号 A11-58), 5 μ M	10 μ M ATP + 0.25 μ Ci/25 μ L [γ - ^{33}P]ATP	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂ 2.5 mM DTT	120 分
SIK3 (SignalChem, カタログ番号 S12-11G-100), 0.4 ng/mL	AMARA (SignalChem, カタログ番号 A11-58), 7 μ M	15 μ M ATP + 0.50 μ Ci/25 μ L [γ - ^{33}P]ATP	25 mM MOPS pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂	80 分

【 0 5 9 8 】

反応液に25 μ Lリン酸(150mM)を加えることにより、反応を停止させる。

【 0 5 9 9 】

完全に終結させたキナーゼ反応液を、予め湿らせたUniFilter-96プレート(UniFilter-96 GF/B、PerkinElmer社、カタログ番号6005177)上にハーベスターを用いて移送する。

【 0 6 0 0 】

キナーゼ反応液を回収した後に、フィルタープレートを、リン酸(75mM)で6回洗浄する。UniFilter-96プレートの裏面をシールして、40 μ LのMicroScint-20(PerkinElmer社、カタログ番号6013621)を、各ウェルに添加する。プレートの上面を、TopSeal-Aでシールする。読み出しは、TopCount装置(PerkinElmer社)で行う。

【 0 6 0 1 】

(3.1.1.3. データ解析及び結果)

10

20

30

40

50

TopCountで行われた読み出しの後に生データを生成させ、プロットして、用量反応曲線を作成し、各SIKホモログについての阻害百分率(PIN)及び平均IC₅₀を算出する。これを、以下の表で報告する。

(表VI. 本発明の例示的な化合物の³³P放射活性SIKキナーゼアッセイIC₅₀)

【表 6】

* > 500 nM
 ** > 100 - 500 nM
 *** > 10 - 100 nM
 **** 0.01 - 10 nM
 NA 測定せず

10

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
1	*	*	*
2	*	**	**
3	*	**	**
4	*	*	**
5	*	*	**
6	*	*	**
7	*	*	*
8	*	*	**
9	*	*	**
10	*	*	**
11	*	*	*
12	*	*	**
13	*	*	*
14	*	*	*
15	*	*	*
16	*	**	***
17	*	*	***

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
21	*	**	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	***
27	*	*	***
28	*	*	***
29	*	*	***
30	*	*	**
31	*	*	**
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	*	***

20

30

【 0 6 0 2 】

(3.1.2. ADP-Glo(商標)キナーゼアッセイ)

(3.1.2.1. 概要)

40

ADP-Glo(商標)キナーゼアッセイは、キナーゼ反応から形成されるADPを測定する発光技術アッセイである。この特定の試験において、キナーゼ反応は、SIK1(Carna Biosciences、カタログ番号02-131)、SIK2(ThermoFisher Scientific、カタログ番号PV4792)、又はSIK3(SignalChem、カタログ番号S12-11G-100)によるAMARAペプチド基質(SignalChem、カタログ番号A11-58)のリン酸化からなっていた。第2工程において、キナーゼ反応を終結させ、全ての残存ATPを枯渇させる。最終工程において、ADPが、ATPに変換され、この新たに合成されたATPが、ルシフェラーゼ/ルシフェリン反応を用いることによって測定される。発生した光が、Envisionプレートリーダーを用いて測定され、ここで、得られた発光信号は、キナーゼ活性との正の相関を示す。

【 0 6 0 3 】

50

(3.1.2.2. プロトコール)

試験化合物を、2mMの最高濃度から開始される100% DMSO中への1/5希釈段階で10点の用量反応の段階希釈物として調製し、水に1/20希釈し、1 μ Lを、アッセイプレート(PerkinElmer社、カタログ番号6007290)に移す。

【0604】

1% DMSO及び10 μ Mスタウロスポリン終濃度を、陰性及び陽性対照として使用する。

【0605】

2 μ Lの酵素基質混合物を、アッセイプレートに添加する。

【0606】

アッセイプレート上に2 μ Lの希釈ATPを加えることにより、反応を開始させる。プレートを、1000rpmで数秒遠心分離し、2分間穏やかに振盪し、それに続き、室温で120分間インキュベートする。

10

【0607】

反応を停止させ、5 μ LのADP-Glo試薬(Promega、カタログ番号V912B)を反応液に加えることにより、未消費のATPを枯渇させる。プレートを、1000rpmで数秒遠心分離し、室温で40分間インキュベートする(ATP枯渇)。

【0608】

ADPをATPに変換し、反応液に10 μ Lのキナーゼ検出試薬(Promega、カタログ番号V913B + V914B)を加えることによって、ルシフェラーゼ及びルシフェリンを導入してATPを検出する。プレートを、1000rpmで数秒遠心分離し、室温で30分間インキュベートする(ADP検出)。

20

【0609】

発光を、Envisionプレートリーダー(PerkinElmer社)で測定する。
(表VII. ヒトSIKキナーゼADP-Glo(商標)アッセイの条件)

30

40

50

【表 7】

キナーゼ、 [キナーゼ]	基質、 [基質]	ATP	アッセイバッファー	インキュ ベーション 時間
SIK1 (Carna Biosciences, カタログ番号 02-131), 0.25 ng/μL	AMARA (SignalChem, カタログ番号 A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, カタログ番号 V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM MgCl ₂	120 分
SIK2 (ThermoFisher Scientific, カタログ番号 PV4792), 0.0625 ng/μL	AMARA (SignalChem, カタログ番号 A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, カタログ番号 V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂ 2.5 mM DTT	120 分
SIK3 (SignalChem, カタログ番号 S12-11G-100), 0.5 ng/μL	AMARA (SignalChem, カタログ番号 A11-58), 45 μM	5 μM ATP (Promega, カタログ番号 V915B)	25 mM Tris pH 7.5 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 5 mM MgCl ₂ 2.5 mM DTT	120 分

10

20

【 0 6 1 0 】

(3.1.2.3. データ解析及び結果)

TopCountで行われた読み出しの後に生データを生成させ、プロットして、用量反応曲線を作成し、各SIKホモログについての阻害百分率(PIN)及び平均IC₅₀を算出する。これを、以下の表で報告する。

(表VIII. 本発明の例示的な化合物のADP-Glo(商標)SIKキナーゼアッセイIC₅₀)

30

40

50

【表 8】

* > 500 nM
 ** > 100 - 500 nM
 *** > 10 - 100 nM
 **** 0.01 - 10 nM
 NA 測定せず

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
10	*	*	**
11	*	*	**
17	*	*	***
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	****
27	*	*	***
28	*	*	***
30	*	*	***
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	**	****
35	*	*	***
36	*	*	***
37	*	**	***
38	*	*	*
39	*	*	****
40	*	*	*
41	*	*	*
42	*	*	**
43	*	*	***
44	*	*	***
45	*	*	**
46	*	*	*

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
47	*	*	***
48	*	*	*
49	*	*	*
50	*	*	**
51	*	*	***
52	*	*	*
53	*	*	****
54	*	*	***
55	*	*	***
56	*	*	***
57	*	*	***
58	**	**	***
59	***	***	****
60	**	***	****
61	*	*	***
62	*	*	***
63	**	***	****
64	*	**	****
65	*	***	****
66	*	***	***
67	*	***	****
68	*	***	****
69	*	*	****
70	*	*	****
71	*	*	***
72	*	*	***
73	*	*	***
74	*	*	***
75	*	**	****

10

20

30

40

50

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
76	*	**	****
77	*	*	****
78	*	*	***
79	*	**	****
80	*	*	*
81	*	*	*
82	*	*	*
83	*	*	*
84	*	*	**
85	*	*	**
86	*	*	***
87	*	*	*
88	*	*	***
89	*	*	***
90	*	*	***
91	*	**	***
92	*	*	***
93	*	*	***
94	*	*	*
95	*	**	****
96	*	*	****
97	*	*	***
98	*	*	***
99	*	*	**
100	*	*	*
101	*	*	**
102	*	*	***
103	*	*	***
104	*	*	*
105	*	*	**
106	*	*	****
107	*	*	****
108	**	***	****
109	*	*	*
110	*	*	***

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
111	*	*	***
112	*	***	****
113	*	*	****
114	*	*	***
115	**	***	****
116	*	*	****
117	*	*	****
118	*	*	***
119	*	*	**
120	*	*	****
121	*	*	***
122	*	*	***
123	*	*	***
124	*	*	**
125	*	*	*
126	*	*	***
127	*	*	**
128	*	*	***
129	*	*	***
130	*	*	****
131	*	*	****
132	**	**	****
133	**	**	***
134	*	*	***
135	*	*	***
136	*	**	****
137	*	*	***
138	*	*	***
139	*	*	***
140	**	**	***
141	*	*	**
142	*	*	***
143	*	*	**
144	*	*	***
145	*	*	**

10

20

30

40

50

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
146	*	*	***
147	*	*	***
148	*	*	***
149	*	*	***
150	*	*	****
151	*	*	**
152	*	*	***
153	*	*	***
154	*	*	***
155	*	*	***
156	*	*	***
157	*	*	***
158	**	**	***
159	***	***	****
160	*	*	***
161	*	*	***
162	*	*	***
163	*	*	***
164	*	*	***
165	*	*	***
166	*	**	****
167	*	**	***
168	**	***	****
169	*	**	***
170	*	*	***
171	*	*	***
172	*	*	***
173	*	**	***
174	**	***	****
175	*	**	***
176	*	*	***
177	*	*	***
178	*	*	***
179	****	****	****
180	**	**	***

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
181	*	*	***
182	*	*	***
183	*	**	***
184	*	*	*
185	*	*	***
186	*	*	*
187	*	*	***
188	*	**	***
189	*	*	***
190	*	*	***
191	*	*	***
192	*	*	***
193	*	*	***
194	*	*	**
195	*	*	***
196	**	***	***
197	**	***	***
198	*	*	***
199	*	*	***
200	*	**	***
201	*	*	***
202	*	*	***
203	*	**	***
204	*	*	***
205	*	**	****
206	**	***	****
207	*	**	****
208	*	*	***
209	*	*	***
210	*	*	***
211	*	**	****
212	*	*	***
213	*	*	***
214	*	*	**
215	**	**	***

10

20

30

40

50

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
216	**	**	***
217	*	**	***
218	**	***	****
219	*	*	****
220	*	*	***
221	*	*	***
222	*	*	**
223	*	**	***
224	**	***	****
225	*	*	****
226	*	*	***
227	*	**	****
228	*	**	****
229	*	*	***
230	*	**	****
231	*	*	****
232	*	**	****
233	*	*	****
234	*	*	***
235	**	***	****
236	*	*	***
237	*	*	****
238	*	*	***
239	*	*	***
240	**	***	****
241	*	*	****
242	*	*	****
243	*	*	****
244	*	*	***
245	*	*	***
246	*	*	***

化合物 番号	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
247	*	*	***
248	*	*	***
249	*	*	***
250	*	**	****
251	*	*	****
252	*	*	**
253	*	*	****
254	*	*	****
255	*	*	***
256	*	*	****
257	*	*	***
258	*	*	****
259	*	*	***
260	*	*	**
261	*	*	****
262	*	*	****
263	*	*	**
264	*	*	***
265	*	*	***
266	*	**	****
267	*	*	****
268	*	*	***
269	*	*	****
270	*	*	***
271	*	*	***
272	*	*	***
273	*	*	***
274	*	*	**
275	*	*	****
276	*	*	***

10

20

30

40

【 0 6 1 1 】

(3.2. 細胞アッセイ)

(3.2.1. MdMアッセイ: LPSでトリガーされるTNF /IL-10(ELISA))

(3.2.1.1. 概要)

SIK阻害は、LPSでトリガーされる単球由来マクロファージ(MdM)及び樹状細胞(MdDC)において、TNF を阻害し、IL-10放出を増加させる(Clarkらの文献、2012;Sundbergらの文献、2014;Ozanneらの文献、2015)。本アッセイでは、本発明の例示的な化合物が、単球由来マクロファージにおけるLPS誘発性TNF 分泌及びLPSでトリガーされるIL-10分泌の阻害に関して評価される。

50

【0612】

(3.2.1.2. プロトコール)

PBMCを、ヒト血液試料(パフィーコート)から単離する。パフィーコートを、50mLのFalconチューブ内に無菌的に移送し、PBS中に1/2希釈する。Falconチューブを、20mLのLymphoprep(商標)で満たし、その上に25mLのパフィーコートを、慎重に添加し、チューブを、温度が制御された遠心機内で、ブレーキをかけることなく、25 で、400gで35分間遠心分離する。PBMCを、試料とLymphoprep(商標)との間の白色界面層から吸引する。PBMCを、PBS中で5回洗浄する。細胞を、10% FBS、1% P/Sを添加したRPMI 1640完全培地中に再懸濁させ、細胞密度を、血液学的分析装置(Sysmex XS-500i)を用いて決定する。

10

【0613】

PBMCを、300×gで10分間遠心分離し、80μLのMiltenyiバッファ(PBS、pH 7.4、1% FBS、2mM EDTA)あたり細胞が 1.0×10^7 個の密度で再懸濁させる。

【0614】

(3.2.1.2.1 CD14+単球の陽性標識)

本プロトコールのこの時点以降、全ての工程は氷上で行われる。 1.0×10^7 個の細胞あたり、20μLのCD14+マイクロビーズを添加し、チューブを混合し、4 の冷蔵庫内で15分間インキュベートする。細胞懸濁液の体積を、Miltenyiバッファを用いて100mLの総体積に調整し、穏やかに混合し、それに続き、300×gで10分間遠心分離する。上清を廃棄し、細胞ペレットを、12mLのMiltenyiバッファ中に再懸濁させる。

20

【0615】

(3.2.1.2.2 磁氣的細胞選別)

4本のLSカラムを、Miltenyi BiotecのMACSセパレーター(マグネット)内に配置し、カラム1本あたり3mLのMACSバッファですすぐことによってあらかじめ湿らせる。3mLの細胞懸濁液を、カラムの上に添加し(カラム1本あたり最大 1×10^8 個の標識細胞)、それに続き、カラムを、3mLのMiltenyiバッファで3回洗浄する。

【0616】

カラムをマグネットから取り外し、プランジャーをカラムに押し込むことによって、5mLのMiltenyiバッファをカラムに添加して、CD14+画分を流し出す。流し出した画分を、新しい50mLのFalcon中に集め、Miltenyiバッファを用いて体積を30mLに調整し、細胞を、300×gで10分間遠心分離する。得られた細胞ペレットを、10mLのRPMI(FBS不含)中に再懸濁させ、細胞密度を、血液学的分析装置(Sysmex XS-500i)を用いて決定する。96ウェルプレートの1ウェルあたり100000個の細胞を、Mdmへの分化のために、10% FBS、1% P/S、及び100ng/mL rhM-CSFを添加したRPMI 1640培地中に播種する。第5日に、10% FBS、1% P/S、及び100ng/mL rhM-CSFを添加した100μLのRPMI 1640培地で、培地を更新する。

30

【0617】

第10日に、Mdmをトリガーし、化合物を添加する。

【0618】

化合物希釈プレートを、100% DMSO中に、10mMストック溶液の3倍希釈によって作製する。中間希釈プレート(10×終濃度)を、化合物希釈プレートをRPMI培地中に50倍希釈することによって作製する。

40

【0619】

培地を、多チャンネルピペットを用いて細胞プレートから慎重に除去し、80μLの新鮮な培地で置き換える。10μLの10×終濃度化合物を細胞に添加し、37 で1時間インキュベートしてから、トリガーを添加する。無トリガー条件/トリガー条件を、0.2% DMSOの等最終DMSO濃度でスパイクする。10μLの培地が添加される「無トリガーウェル」を除く全てのウェルに、10μLの10×LPS(最終濃度200ng/mL)溶液を添加する。2時間(IL-10決定)及び20時間(TNF 決定)のLPSトリガリングの後に、上清を集める。

【0620】

50

(3.2.1.2.3 TNF ELISA)

Lumitrac 600 Greiner 384ウェルプレート、1×PBS中1 µg/mLの終濃度となる40 µLの捕捉用抗体(BD Pharmingen、カタログ番号551220)でコーティングし、4℃で1晩保管する。

【0621】

その後、プレートを、PBST(PBS + 0.05% Tween20)で1回及びPBSで1回洗浄し、それに続き、100 µLのブロッキングバッファー(1%ウシ血清アルブミン(BSA)-5%ショ糖)を添加し、プレートをシールし、室温で少なくとも4時間インキュベートする。プレートをPBSTで1回及びPBSで1回洗浄した後に、40 µLの標準物質又は試料を添加する(TNF標準曲線を、16000pg/mLから開始される1/2段階希釈物を用いて作成する;希釈物は、希釈バッファー(PBS + 1% BSA)中に調製される)。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄し、その後、35 µLの検出用抗体を添加し(終濃度0.25 µg/mL、希釈バッファー中に希釈)、プレートを、室温で少なくとも2時間インキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄し、その後、35 µLのStrep-HRPコンジュゲート(0.5 µg/mLの終濃度、希釈バッファー中に希釈)を添加する。プレートを、暗所、室温で、少なくとも45分間、1時間を超えずにインキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄する。その後、50 µLのルミノール基質を、各ウェルに添加し(製造業者の説明書に従い調製される)、遮光して5分間室温でインキュベートする。化学発光を、Envision 2104で測定する。

【0622】

(3.2.1.2.1 IL-10 ELISA)

Immulon 2HB 96ウェルプレート(Thermo Electron社、カタログ番号3455)を、40 µLの捕捉用抗体(2 µg/mLの終濃度、トリスバッファー(50mMトリス;150mM NaCl;pH 9(HClで調整)中に希釈)でコーティングし、4℃で1晩保管する。翌日、プレートをPBSTで3回洗浄し、それに続き、200 µLのブロッキングバッファー(PBS-T中1%のBSA + 5%のショ糖)を添加する。37℃で30分間のインキュベーション後、プレートを、PBSTで3回洗浄し、100 µLの標準物質又は試料を添加する(IL-10標準曲線試料は、1000pg/mLから開始される1/2段階希釈物を用いて調製される;希釈物は、希釈バッファー:PBS + 1% BSA中に調製される)。37℃で1時間のインキュベーション後、プレートをPBSTで3回洗浄し、その後、100 µLの検出用抗体(BD Pharmingen、カタログ番号554499)を添加し(終濃度0.25 µg/mL、トリスバッファー中に希釈)、プレートを室温で少なくとも2時間インキュベートする。プレートを、PBSTで3回洗浄し、その後、100 µLのStrep-HRPコンジュゲート(0.5 µg/mLの終濃度、希釈バッファー中に希釈)を添加する。プレートを、37℃で30分間暗所でインキュベートする。プレートを、PBSTで3回洗浄する。基質溶液を調製する、20mLの総体積について、18mLのH₂O;2mLのクエン酸酢酸バッファー;200 µLのTMBミックス(テトラメシルベンジジン(tetramethyl benzidine)(TMB) 101mg、DM SO 10mL、4℃で保管);2.5 µLの30% H₂O₂を混合する。100 µLの基質溶液を、各ウェルに添加し、鮮やかな青色が生じるまでインキュベートする。50 µLの1M H₂SO₄を加えることによって反応を停止し、その後、吸光度をSpectraMax i3、Molecular Devicesで、450nmで測定する。

【0623】

(3.2.1.3. データ解析及び結果)

(3.2.1.3.1 TNF 阻害計算)

LPS誘導TNFの阻害を測定するために、試験した全ての濃度について、対照と比較した阻害百分率(PIN)値を計算する。無刺激の試料(トリガーなし/ビヒクル(0.2% DMSO))を、陰性対照(100%阻害)として使用する。陽性対照(0%阻害)としては、刺激された試料(トリガー/ビヒクル))を使用する。

【数1】

10

20

30

40

50

$$PIN = \frac{(RLUp - RLU_{\text{試験化合物}})}{RLUp - RLUn} \times 100$$

【 0 6 2 4 】

ここで、RLU = 相対的化学発光ユニット(バックグラウンドを減算)であり、かつp及びnの下付き文字は、それぞれ、陽性及び陰性対照の平均を指す。

【 0 6 2 5 】

PIN値を、濃度-反応でプロットし、EC₅₀値を、4-パラメーター非線形回帰(シグモイド)カーブフィッティングを適用して、GraphPad Prism Softwareを用いて導く。明確な下側のプラトー(bottom plateau)が得られないため、曲線の下側が0に等しいという制約を加える。

10

【 0 6 2 6 】

(3.2.1.3.2 IL-10誘導計算)

SIK阻害のすぐ後にIL-10を誘導する。この誘導を定量化するために、「LPSのみ」と比較した倍数変化(FC)を、試験された各濃度に対して計算し、最大のFCを計算する(IL-10 FCmax):

【 数 2 】

$$IL - 10 FCmax = \frac{\text{最大ABS試験化合物}}{\text{ABSトリガー}}$$

20

(式中、ABS = 450nmで測定された吸光度である)。

【 0 6 2 7 】

2回以上のアッセイにわたる試験化合物の中央値最大FCを報告する(IL-10FCmax中央値)。

【 0 6 2 8 】

(3.2.1.3.3 結果及びアウトカム)

本発明の例示的な化合物を用いて実施した際に得られたデータを、以下の表に記載する。(表IX. 本発明の例示的な化合物のMdM TNF 阻害及びIL-10誘導)

30

40

50

【表 9】

*	> 5000 nM	+	≤ 1.5
**	> 1000 - 5000 nM	++	> 1.5 - 4.5
***	> 100 - 1000 nM	+++	> 4.5
****	0.1 - 100 nM	NA	測定せず

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
16	*	NA
17	***	NA
19	***	+
20	**	NA
24	**	NA
25	**	NA
26	***	NA
27	***	NA
28	***	NA
33	***	NA
34	***	NA
35	***	NA
39	***	NA
53	***	NA
63	**	NA
64	***	NA
67	***	NA
68	**	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	NA
79	***	NA
93	**	NA
95	**	NA
96	***	NA
106	***	NA
107	**	NA

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
113	***	NA
116	**	NA
117	***	NA
120	***	NA
123	**	NA
128	***	NA
129	***	NA
130	***	NA
135	***	NA
136	***	NA
137	***	NA
138	***	NA
140	**	NA
146	**	NA
150	***	NA
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
168	***	NA
170	**	NA
171	**	NA
172	***	NA
173	***	NA
174	***	NA

10

20

30

40

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
175	**	NA
176	**	NA
189	**	NA
190	**	NA
193	**	NA
195	***	NA
205	***	NA
206	***	NA
207	***	NA
208	***	+
211	***	NA
216	***	NA
218	***	NA
219	***	+
224	***	NA
227	***	++
228	***	+

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
231	***	++
232	***	NA
235	***	NA
236	***	NA
237	**	NA
242	***	+
243	***	+
245	***	+
254	**	+
256	**	++
257	***	NA
258	***	NA
261	**	+
266	***	NA
267	***	NA
269	***	NA
275	***	+

10

20

【 0 6 2 9 】

(3.2.2. 単球アッセイ: LPSでトリガーされるTNF /IL-10(ELISA))

30

(3.2.2.1. 概要)

SIK阻害は、LPSでトリガーされる単球由来マクロファージ(MdM)及び樹状細胞(MdDC)において、TNF を阻害し、IL-10放出を増加させる(Clarkらの文献、2012;Sundbergらの文献、2014;Ozanneらの文献、2015)。本アッセイでは、本発明の例示的な化合物が、単球におけるLPS誘発性TNF 及びLPSでトリガーされるIL-10分泌の阻害に関して評価される。

【 0 6 3 0 】

(3.2.2.2. プロトコル)

PBMCを、ヒト血液試料(パフィーコート)から単離する。パフィーコートを、50mLのFalconチューブ内に無菌的に移送し、PBS中に1/2希釈する。Falconチューブを、20mLのLymphoprep(商標)で満たし、その上に、25mLのパフィーコートを、慎重に添加し、チューブを、温度が制御された遠心機内で、ブレーキをかけることなく、25 で400gで35分間遠心分離する。PBMCを、試料とLymphoprep(商標)との間の白色の界面層から吸引する。PBMCを、PBS中で5回洗浄する。細胞を、10% FBS、1% P/Sを添加したRPMI 1640完全培地中に再懸濁させ、細胞密度を、血液学的分析装置(Sysmex XS-500i)を用いて決定する。

40

【 0 6 3 1 】

PBMCを、300 × gで10分間遠心分離し、80 μ LのMiltenyiバッファー(PBS、pH 7.4、1% FBS、2 mM EDTA)あたり細胞が 1.0×10^7 個の密度で再懸濁させる。

【 0 6 3 2 】

50

(3.2.2.2.1 CD14+単球の陽性標識).

本プロトコルのこの時点以降、全ての工程は氷上で行われる。1.0 × 10⁷個の細胞あたり、20 μLのCD14+ マイクロビーズを添加し、チューブを混合し、4 の冷蔵庫内で15分間インキュベートする。細胞懸濁液の体積を、Miltenyiバッファーを用いて100mLの総体積に調整し、穏やかに混合し、それに続き、300 × gで10分間遠心分離する。上清を廃棄し、細胞ペレットを、12mLのMiltenyiバッファー中に再懸濁させる。

【0633】

(3.2.2.2.2 磁氣的細胞選別)

4本のLSカラムを、Miltenyi BiotecのMACSセパレーター(マグネット)内に配置し、カラム1本あたり3mLのMACSバッファーですすぐことによってあらかじめ湿らせる。3mLの細胞懸濁液を、カラムの上に添加し(カラム1本あたり最大1 × 10⁸個の標識細胞)、それに続き、カラムを、3mLのMiltenyiバッファーで3回洗浄する。

【0634】

カラムをマグネットから取り外し、プランジャーをカラムに押し込むことによって、5mLのMiltenyiバッファーをカラムに添加して、CD14+ 画分を流し出す。流し出した画分を、新しい50mLのFalcon中に集め、Miltenyiバッファーを用いて体積を30mLに調整し、細胞を、300 × gで10分間遠心分離する。得られた細胞ペレットを、10mLのRPMI(FBS不含)中に再懸濁させ、細胞密度を、血液学的分析装置(Sysmex XS-500i)を用いて決定する。100000個の細胞を、96ウェルプレートの1ウェルあたり80 μLの10% FBS、1% P/Sを添加したRPMI 1640培地中に播種する。

【0635】

化合物希釈プレートを、100% DMSO中に、10mMストック溶液の3倍希釈によって作製する。中間希釈プレート(10 × 終濃度)を、化合物希釈プレートをRPMI培地中に50倍希釈することによって作製する。

【0636】

10 μLの10 × 終濃度化合物を細胞に添加し、37 で1時間インキュベートしてから、トリガーを添加する。無トリガー条件/トリガー条件を、0.2% DMSOの等最終DMSO濃度でスパイクする。10 μLの培地が添加される「無トリガーウェル」を除く全てのウェルに、10 μLの10 × LPS(最終濃度200ng/mL)溶液を添加する。4時間のLPSトリガリングの後、上清を集める。

【0637】

(3.2.2.2.3 TNF ELISA)

Lumitrac 600 Greiner 384ウェルプレートを、1 × PBS中1 μg/mLの終濃度となる40 μLの捕捉用抗体(BD Pharmingen、カタログ番号551220)でコーティングし、4 で1晩保管する。

【0638】

その後、プレートを、PBST(PBS + 0.05% Tween20)で1回及びPBSで1回洗浄し、それに続き、100 μLのブロッキングバッファー(1% ウシ血清アルブミン(BSA)-5% ショ糖)を添加し、プレートをシールし、室温で少なくとも4時間インキュベートする。プレートをPBSTで1回及びPBSで1回洗浄した後に、100 μLのブロッキングバッファー(1% BSA-5% ショ糖)を加え、プレートをシールし、室温で少なくとも4時間インキュベートする。プレートを、PBSTで2回PBSで1回洗浄し、その後、35 μLの検出用抗体を添加し(終濃度0.25 μg/mL、希釈バッファー中に希釈)、プレートを、室温で少なくとも2時間インキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄し、その後、35 μLのStrep-HRPコンジュゲート(0.5 μg/mLの終濃度、希釈バッファー中に希釈)を添加する。プレートを、暗所、室温で、少なくとも45分間、1時間を超えずにインキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄する。その後、50 μLのルミノール基質を、各ウェルに添加し(製造業者の説明書に従い調製される)、遮光して5分間室温でインキュベートする。化学発光を、Envision 2104で測定する。

【0639】

10

20

30

40

50

(3.2.2.2.4 IL-10 ELISA)

Lumitrac 600 Greiner 384ウェルプレート、40 μ Lの捕捉用抗体(1 \times PBS中1 μ g/mLの終濃度)でコーティングし、4 \times 1晩保管する。翌日、プレートをPBST(PBS + 0.05 % Tween20)で3回、PBSで1回洗浄し、それに続き、100 μ Lのブロッキングバッファー(1 % BSA-5 % ショ糖)を添加し、プレートをシールし、室温で少なくとも4時間インキュベートする。プレートをPBSTで1回及びPBSで1回洗浄した後に、40 μ Lの標準物質又は試料を添加する(IL-10標準曲線は、2000pg/mLから開始される1/2段階希釈物を用いて調製される;希釈物は、希釈バッファー(PBS + 1 % BSA)中に調製される)。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄し、その後、35 μ Lの検出用抗体を添加し(終濃度0.143 μ g/mL、希釈バッファー中に希釈)、プレートを室温で少なくとも2時間インキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄し、その後、35 μ LのStrep-HRPコンジュゲート(0.5 μ g/mLの終濃度、希釈バッファー中に希釈)を添加する。プレートを、暗所、室温で、少なくとも45分間、1時間を超えずにインキュベートする。プレートを、PBSTで2回及びPBSで1回洗浄する。その後、50 μ Lのルミノール基質を各ウェルに添加し(製造業者の説明書に従い調製される)、遮光して5分間室温でインキュベートする。化学発光を、Envision 2104で測定する。

10

【 0 6 4 0 】

(3.2.2.3. データ解析及び結果)

(3.2.2.3.1 TNF 阻害計算)

LPS誘導TNF の阻害を測定するために、試験した全ての濃度について、対照と比較した阻害百分率(PIN)値を計算する。無刺激の試料(トリガーなし/ビヒクル(0.2 % DMSO))を、陰性対照(100 % 阻害)として使用する。陽性対照(0 % 阻害)として、刺激された試料(トリガー/ビヒクル))を使用する。

20

【 数 3 】

$$PIN = \frac{(RLUp - RLU_{\text{試験化合物}})}{RLUp - RLUn} \times 100$$

【 0 6 4 1 】

ここで、RLU = 相対化学発光ユニット(バックグラウンドを減算)であり、かつp及びnの下付き文字は、それぞれ、陽性及び陰性対照の平均を指す。

30

【 0 6 4 2 】

PIN値を、濃度-反応でプロットし、EC₅₀値を、4パラメーター非線形回帰(シグモイド)カーブフィッティングを適用して、GraphPad Prism Softwareを用いて導く。明確な下側のプラトー(bottom plateau)が得られない場合、曲線の下側が0に等しいという制約を加える。

【 0 6 4 3 】

(3.2.2.3.2 IL-10誘導計算)

SIK阻害のすぐ後に、LPS誘発性IL-10が増加する。これらの増加を定量化するために、「LPSのみ」と比較した倍率変化(FC)を、試験された各濃度に対して計算し、最大のFCを計算する(IL-10 FCmax):

40

【 数 4 】

$$IL-10 \text{ FCmax} = \max \frac{(RLU_{\text{試験化合物}})}{RLU_{\text{トリガー}}}$$

【 0 6 4 4 】

2回以上の試行にわたる試験化合物の中央値最大FCを報告する(IL-10FCmax中央値)。

【 0 6 4 5 】

(3.2.2.3.3 結果及びアウトカム)

50

本発明の例示的な化合物を用いて実施した際に得られたデータを、以下の表に記載する。
(表X. 本発明の例示的な化合物の単球TNF 阻害及びIL-10誘導)

【表 1 0】

*	> 5000 nM	+	≤ 1.5
**	> 1000 - 5000 nM	++	> 1.5 - 4.5
***	> 100 - 1000 nM	+++	> 4.5
****	0.1 - 100 nM	NA	測定せず

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
19	***	+
27	***	+
28	***	NA
33	****	NA
35	***	++
39	***	++
62	**	NA
63	***	NA
64	***	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	++
79	****	++
93	***	NA
95	***	NA

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
96	***	NA
106	***	NA
107	***	++
113	***	NA
116	***	++
117	***	++
121	**	NA
123	***	++
128	***	NA
129	***	++
130	***	++
133	***	++
136	***	++
137	***	+
138	***	NA

10

20

30

40

50

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
139	**	NA
140	***	NA
146	**	NA
150	***	+
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
167	**	NA
168	***	++
169	**	NA
170	**	++
171	**	++
172	***	+
173	***	++
174	***	++
175	**	++
176	***	++
177	***	+
178	***	NA
179	****	NA
181	**	+
182	***	+
183	**	+
185	***	NA
188	***	NA
189	***	+
190	**	+
191	**	+
192	***	NA
193	***	NA
195	***	+

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
200	***	+
205	***	++
206	***	++
207	***	+
208	****	+
211	***	++
212	***	NA
213	***	NA
216	***	+
218	****	++
219	****	+
221	***	NA
223	***	NA
224	***	++
225	***	+
227	***	+
228	***	+
229	***	NA
230	***	+
231	***	+
232	***	+
233	***	+
234	***	+
235	****	NA
236	***	+
237	***	+
238	***	+
240	***	++
241	***	+
242	****	+
243	***	+
245	***	+
248	***	NA
250	***	NA

10

20

30

40

50

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
251	***	NA
253	***	NA
254	***	+
255	***	NA
256	***	+
257	***	++
258	***	+
261	***	+
262	***	NA

化合物 番号	TNF α EC ₅₀ (nM)	IL-10 FCmax 中央値
265	***	NA
266	***	+
267	****	NA
268	***	NA
269	***	++
272	***	NA
273	***	NA
275	***	++

10

【 0 6 4 6 】

(実施例4. インビボアッセイ)

(4.1. 炎症性腸疾患: DSSモデル(マウス))

20

マウス慢性DSS誘発性炎症性腸疾患モデル(IBD)は、よく検証された炎症性腸疾患の疾患モデルである(Wirtzらの文献、2007;Sinaらの文献、2009)。

【 0 6 4 7 】

慢性大腸炎を誘導するために、雌のBALB/cマウスに、4%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を含有する飲料水を4日間与え、それに続き、通常の飲料水を3日間与える。このサイクルを第12日又は第18日の 殺まで繰り返す。動物を数群に分ける:

- インタクト水;ピヒクル単独、n = 10)、
- 疾患(DSS;ピヒクル単独、n = 10)、
- 参照として使用されるスルファサラジン(DSS;20mg/kg/日、経口、n = 10)、及び
- 試験化合物(DSS;例えば、1、3、10、30mg/kg/日、経口、n = 10)。

30

【 0 6 4 8 】

臨床パラメーターを、1日おきに測定する。疾患活動度インデックス(DAI)は、体重減少、大便の硬さ、及び大便中の血液の存在の個々のスコアを組み合わせた複合的な尺度である。マウスを、Sinaら(2009)(Sinaらの文献、2009)によって紹介されたプロトコールに従って 殺する。 殺時に、全結腸を取り出し、滅菌PBSですすぐ。遠位結腸のセグメントを、組織学的分析、遺伝子発現、タンパク質レベル測定のために切り取る。

【 0 6 4 9 】

(4.2. CIAモデル)

(4.2.1. 材料)

完全フロイントアジュバント(CFA)及び不完全フロイントアジュバント(IFA)は、Difcoから購入した。ウシのII型コラーゲン(CII)、リポ多糖(LPS)、及びエンブレル(登録商標)(エタネルセプト)は、それぞれ、Chondrex(L' Isle d' Abeau、フランス);Sigma(P4252、L' Isle d' Abeau、フランス)、Whyet(25mg注射用シリンジ、フランス)から入手した。使用した他の試薬は全て、試薬グレードのものであり、全ての溶媒は、分析用グレードのものであった。

40

【 0 6 5 0 】

(4.2.2. 動物)

DBA1/Jマウス(雄、7~8週齢)を、Charles River Laboratories(Ecully、フランス)から入手した。マウスを、12時間の明暗周期で飼育した。温度は、22 に維持され、食品及び水は、自由に与えられた。

50

【 0 6 5 1 】

(4.2.3. コラーゲン誘導性関節炎(CIA))

実験の1日前に、0.05 M AcOHを用いてCII溶液(2mg/mL)を調製し、4℃で保管した。免疫化の直前に、等体積のアジュバント(IFA)及びCIIを、氷水浴中で予め冷却したガラス瓶中でホモジナイザーによって混合した。乳濁液が形成されない場合には、余分のアジュバント及びより長い均質化が必要とされることもある。0.2 mLの乳濁液を、第1日に各マウスの尾の基部に皮内注射し、2回目のブースター皮内注射(CFA中2mg/mLのCII溶液、0.1 mLの生理食塩水)を、第9日に行う。この免疫化法は、公表された方法(Jouらの文献、2005;Simsらの文献、2004)を改変したものである。

【 0 6 5 2 】

(4.2.4. 試験設計)

化合物の治療効果を、マウスCIAモデルにおいて試験した。マウスを、等しい群に無作為に分け、各群に、10頭のマウスを含めた。全てのマウスを、第1日に免疫化し、第21日にブーストした。陰性対照群は、ピヒクル(MC 0.5%)で処理し、陽性対照群は、エンブレル(登録商標)(10mg/kg、3×週、皮下)で処理した。対象となる化合物は、通常、3種の用量で、経口で(p.o.)試験された。第32日に、群間の無作為化を、臨床スコアに関して行い、動物を、第47日まで、それらの群に関して治療処置した。体重及び臨床スコアを、少なくとも週2回記録した。

【 0 6 5 3 】

(4.2.5. 関節炎の臨床的評価)

関節炎を、Khachigian、2006、Linら、2007、及びNishidaら、2004(Khachigianの文献、2006;Linらの文献、2007;Nishidaらの文献、2004)の方法に従いスコア付けする。4本の足のそれぞれの腫脹を、以下の関節炎スコア:0-無症状;1-軽度であるが、足首又は手首などの1種類の関節の限局的な発赤及び腫脹、又は影響を受けた指の数を問わず、個々の指に限定された明白な発赤及び腫脹;2-2種以上の関節の中程度の発赤及び腫脹;3-指を含む足全体の重篤な発赤及び腫脹;4-複数の関節の病変を伴う最大に炎症を起こした手足(動物1頭あたり最高累積臨床関節炎スコア16)(Nishidaらの文献、2004)を用いてランク付けした。

【 0 6 5 4 】

(4.2.5.1. 関節炎の発症後の体重の変化(%))

臨床的に、体重減少は、関節炎と関連する(Argiles及びLopez-Sorianoの文献、1998;Rall及びRoubenoffの文献、2004;Sheltonらの文献、2005;Walsmithらの文献、2004)。従って、関節炎の発症後の体重の変化を、非特異的エンドポイントとして用いて、マウスモデルにおける治療の効果を評価することができる。関節炎の発症後の体重の変化(%)を、以下のように計算した:

【 化 1 8 7 】

$$\text{マウス: } \frac{\text{体重 (第6週)} - \text{体重 (第5週)}}{\text{体重 (第5週)}} \times 100\%$$

【 0 6 5 5 】

(4.2.5.2. 放射線医学)

各個の動物の後足のX線写真を撮影する。無作為盲検識別番号を、写真のそれぞれに割り当て、骨びらんの重症度を、2名の独立な採点者によって、以下の放射線学的なLarsenのスコア系:0-インタクトな骨の輪郭及び正常な関節腔を有し正常;1-外側中足骨のうちの任意の1つ又は2つがわずかな骨びらんを示すわずかな異常;2-外側中足骨のうちの任意の3~5つが骨びらんを示す限局的な初期の異常;3-外側中足骨の全て及び内側中足骨のうちの任意の1つ又は2つが限局的な骨びらんを示す中等度の破壊性異常;4-中足骨の全てが限局的な骨びらんを示し、かつ内側中足骨関節のうちの少なくとも1つが、完全に浸食されて、一部の骨関節の輪郭が部分的に保存されて残されている重度の破壊性の異常;5-骨の輪郭

10

20

30

40

50

を失うムチランス型異常を用いてランク付けする。本スコアリング系は、Salveminiら、2001;Bushら、2002;Simsら、2004;Jouら、2005(Bushらの文献、2002;Jouらの文献、2005;Salveminiらの文献、2001;Simsらの文献、2004)を改変したものである。

【0656】

(4.2.5.3. 定常状態PK)

第7日に、以下の時点:投与前、1、3、及び6時間で、リチウムヘパリンを抗凝固剤として用いて、血液試料を後眼窩洞において採取した。全血試料を遠心分離し、得られた血漿試料を、分析まで-20℃で保管した。各試験化合物の血漿濃度を、質量分析計を正のエレクトロスプレー方式で動作させるLC-MS/MS法で決定した。

(4.2.6. 結果)

本プロトコールで試験した場合、60mg/kgで経口で1日2回投与された化合物174、30mg/kgで経口で1日2回投与された化合物261、及び3mg/kgで経口で1日2回投与された化合物219は、ビヒクル群と比べて統計学的に有意な臨床的スコアの低減を示した。

【0657】

(4.3. TLR7/8アゴニストであるイミキモドの局所的塗布によって誘導される乾癬様表皮過形成のマウスモデル)

(4.3.1. 材料)

Aldara(登録商標) 5%イミキモドクリーム剤は、MEDAから入手する。

【0658】

抗マウスIL-12/IL-23 p40精製抗体(C17.8)(カタログ番号16 7123 85)は、eBioscience(Frankfurt、ドイツ)から入手する。

【0659】

(4.3.2. 動物)

Balb/cJマウス(雌、体重18~20g)を、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は22±2℃に維持され、飼料及び水は自由に提供される。

【0660】

(4.3.3. 試験設計)

本試験の設計は、van der Fits L.ら(van der Fitsらの文献、2009)を出典とする。

【0661】

第1日に、軽い麻酔下で、マウスの両耳の周囲を剃毛する。

【0662】

30mgの市販のイミキモドクリーム(Aldara(登録商標) 5%クリーム)を、連続した4日間、各耳の内表面及び外表面双方の上に塗布する。これは、1.5mgの活性化合物の1日量に対応する。対照動物は、同量のワセリンを塗布される。

【0663】

第1日から第5日まで、マウスは、10又は30mg/kg、経口、1日2回、メチルセルローズ中0.5%で試験化合物の投与を受けてから、イミキモドの塗布を受ける(第5日には、マウスは、安楽死の2時間前に1回のみ投与を受ける)。

【0664】

陽性参照群では、動物は、第1日及び第1日の3日前に、抗マウスIL-12/IL-23 p40抗体、10mg/kgの2回の腹腔内注射を受ける。

【0665】

(4.3.4. 疾患の評価)

両耳の厚さを、厚さ計(Mitutoyo、Absolute Digimatic、547 321)で毎日測定する。体重を、実験の開始時及び 殺時に評価する。第5日の、最後の投薬の2時間後に、マウスを 殺する。耳介(軟骨を除く)を切り取る。その耳介を秤量し、その後、1mLのRNAlater(登録商標)溶液が入ったバイアルに浸し、遺伝子発現を評価する。

【0666】

結果を、平均±SEMとして表わし、統計学的解析を、対イミキモドビヒクル群で、一元

10

20

30

40

50

配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【0667】

(4.3.5. 遺伝子発現分析)

耳を、RNAlater(登録商標)溶液から取り出し、Precellys(登録商標)デバイス内での1.4mmセラミックビーズでの破壊の後に、Trizol(登録商標)に入れる。その後、全RNAを、NucleoSpin(登録商標)RNAキットを用いて精製する。cDNAを調製し、定量PCRを、ViiA7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)において、SYBR Green技術を使用して、Qiagenの遺伝子特異的プライマーを用いて行う。各遺伝子の発現レベルを、シクロフィリンAハウスキーピング遺伝子の発現レベルと比較して計算する。データを、相対量の平均±SEMとして表す。用いられる統計学的検定は、対イミキモドビヒクル群での、ダネット事後検定を伴うANOVA分散分析である。

10

【0668】

(4.4. IL-23の皮内注射によって誘導される乾癬様表皮過形成のマウスモデル)

(4.4.1. 材料)

マウス組換えIL-23、キャリア不含(カタログ番号14-8231)は、e-Bioscience(Frankfurt, ドイツ)によって提供される。

【0669】

(4.4.2. 動物)

Balb/cマウス(雌、体重18~20g)を、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手した。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、22℃に維持した。飼料及び水は、自由に提供された。

20

【0670】

(4.4.3. 試験設計)

本試験の設計は、Rizzo HLら(Rizzoらの文献、2011)を出典とするものであった。第1日(D1)に、マウスの両耳の周囲を剃毛した。連続する4日間(D1~D4)、マウスは、麻酔下で、右の耳介にマウス組換えIL-23の1日皮内用量(1 µg/20 µL、PBS/0.1% BSA中)を受け、左の耳介に20 µLのPBS/0.1% BSAを受けた。

【0671】

D1からD5まで、マウスは、IL-23注射の1時間前に、試験化合物又はビヒクルの投与を受けた。

30

【0672】

(4.4.4. 疾患の評価)

両耳の厚さを、自動ノギスを用いて毎日測定した。体重を、開始時及び 殺時に評価した。第5日の、最終投薬2時間後に、マウスを 殺した。耳介(軟骨を除く)を切り取った。その耳介を、1mLのRNAlater(登録商標)溶液が入ったバイアルに入れた。

【0673】

また、D4の、投薬直前(T0)及び投薬の1時間後、3時間後、6時間後に、PKプロファイリング用に血液試料を後眼窩洞から採取した。

【0674】

1群あたりマウスは8頭とした。結果を、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対IL-23ビヒクル群で、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行った。

40

【0675】

(4.4.5. 遺伝子発現分析)

半分の耳を、RNAlater(登録商標)溶液から取り出し、Precellys(登録商標)デバイス内での1.4mmセラミックビーズでの破壊の後に、Trizol(登録商標)に入れる。その後、全RNAを、NucleoSpin(登録商標)RNAキットを用いて精製する。cDNAを調製し、定量PCRを、ViiA7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)において、SYBR Green技術を使用して、Qiagenの遺伝子特異的プライマーを用いて行った。各遺伝子の発現レベルを、シクロフィリンAハウスキーピング遺伝子の発現レベルと比較して計算した。データを、相対量の平均±SEMとして表した。用いた統計学的検定は、対IL-23ビヒクル群での

50

、ダネット事後検定を伴うANOVA分散分析であった。

【0676】

(4.4.6. 結果)

本プロトコルで試験した場合、3mg/kgで経口で1日2回投与された化合物174、10mg/kgで経口で1日2回投与された化合物19、及び30mg/kgで経口で1日2回投与された化合物117は、IL-23ピヒクル群と比較して、統計学的に有意な耳の厚さの低減を示した。

【0677】

(4.5. イミキモドの皮膚上への塗布によって誘導される全身性エリテマトーデスのマウスモデル)

(4.5.1. 材料)

Aldara(登録商標) 5%イミキモドクリームは、MEDAから入手する。

【0678】

マウス抗二本鎖DNA抗体ELISAキットは、Alpha Diagnostic International(カタログ番号5120)から入手する。マウス尿中アルブミンELISAキットは、Abcam(カタログ番号ab108792)から入手する。尿クレアチニンアッセイキットは、Abnova(カタログ番号KA4344)から入手する。

【0679】

(4.5.2. 動物)

BALB/cJマウス(雌、体重18~20g)を、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、 22 ± 2 に維持され、飼料及び水は、自由に提供される。

【0680】

(4.5.3. 試験設計)

本試験の設計は、Yokogawa Mら(Yokogawaらの文献、2014)を出典とする。

【0681】

第1日(D1)に、マウスの右耳の周囲を剃毛する。

【0682】

マウスは、1.25mgのイミキモドの皮膚上への塗布を、1週間あたり3回、右耳介上に、連続する12週(D1~D86)の間受ける。対照群は、同量のワセリンを塗布される。

【0683】

D1からD86まで、マウスに、試験化合物(30mg/kg、経口、1日1回、メチルセルローズ0.5%中)又はピヒクル(10mL/kg)を投与する。

【0684】

(4.5.4. 疾患の評価)

耳の厚さを、自動測定器(Mitutoyo、Absolute Digimatic、547-321)で週1回測定する。

【0685】

体重を、開始時に評価し、かつ 殺まで週1回評価する。剖検時、脾臓重量も測定する。マウスを最終投薬の2時間後に 殺する。

【0686】

さまざまな時点で(例えば、D28、D56、及びD84の日に)、マウスを、個別に代謝ケージに入れて、尿検査を行い、蛋白尿(アルブミン/クレアチニン比)を評価する。

【0687】

血清を、さまざまな時点で(例えば、D28、D56、及びD86に)採取して、抗二本鎖DNA IgGレベルを評価する。

【0688】

また、D13の、投薬直前(T0)並びに投薬の1時間後、3時間後、及び6時間後に、PKプロファイリング用に血液試料を後眼窩洞から採取する。

【0689】

1群あたりマウスは、8~19頭とする。結果を、平均 \pm SEMとして表し、統計学的解析

10

20

30

40

50

を、対イミキモドビヒクル群で、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【0690】

(4.5.5. 血漿中の化合物レベルの定量)

各試験化合物の血漿濃度を、質量分析計を正又は負のエレクトロスプレー方式で動作させるLC-MS/MS法によって決定する。

【0691】

(4.5.5.1. 病理組織診断)

各系球体において、メサングウム増殖、管内増殖、メサングウム基質拡大、及び分節性硬化を含む4つの異なる読み取り情報を、0~2のスケールで採点し、その後、合計する。各腎臓について、約50個の系球体をスコア付けし、その後、平均して、単一の系球体病変スコアを得る(Yokogawaらの文献、2014)。データを、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対イミキモドビヒクル群で、クラスカル・ウォリス検定及びそれに続くDunnの事後検定を用いて行う。

10

【0692】

(4.5.5.2. 細胞の定量)

各細胞型について、画像解析(CalPixソフトウェア、TRIBVN Healthcare)を用いて、全割組織切片(whole tissue section)に対して、20倍の倍率で、免疫組織化学的分析を行う。データを、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対イミキモドビヒクル群で、一元配置ANOVA、及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

20

【0693】

(4.5.5.3. 遺伝子発現分析)

殺時に、左の腎臓の第2の部分を、1.4mmのセラミックビーズが入ったチューブに入れ、1% DTT RLT溶解バッファー(Qiagen、カタログ番号79216)中で、Bertin InstrumentsのPrecellys(登録商標)ホモジナイザーを用いて破壊する。その後、全RNAを、RNeasy(登録商標) 96 QIAcube(登録商標) HT Kit(Qiagen、カタログ番号74171)を用いてQIAcubeで精製する。cDNAを調製し、定量PCRを、ViiA 7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)において、SYBR Green技術を使用して、Qiagenの遺伝子特異的プライマーを用いて行う。各目的遺伝子(GOI=CD3、CD68、CD20、OAS1、Mx1、IFI T1、CXCL11、及びUsp18)の発現レベルを、シクロフィリン、GAPDH、及び β -アクチンハウスキーピング遺伝子発現レベルと比較して計算する。

30

【0694】

殺時に、脾臓の1/3を、1.4mmのセラミックビーズが入ったチューブに入れ、トリゾール(登録商標)中で、Bertin InstrumentsのPrecellys(登録商標)ホモジナイザーを用いて破壊する。全RNAを、フェノール/クロロホルムプロセスを用いて抽出し、その後、RNeasy(登録商標) 96 QIAcube(登録商標) HT Kit(Qiagen、カタログ番号74171)を用いてQIAcubeで精製する。cDNAを調製し、定量PCRを、ViiA 7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)において、SYBR Green技術を使用して、Qiagenの遺伝子特異的プライマーを用いて行う。各目的遺伝子の発現レベルを、シクロフィリン、GAPDH、及び β -アクチンハウスキーピング遺伝子の発現レベルと比較して計算する。

40

【0695】

(4.6. NZB/WF1/Jマウスにおける全身性エリテマトーデスモデル)

本試験の目的は、全身性エリテマトーデス(SLE)の治療における本発明の試験化合物の活性を評価することである。NZB/W F1モデルは、ループス腎炎のために記述された初めてのマウスモデルであり、これは、ニュージーランドブラックマウス及びニュージーランドホワイト(NZB/W)マウスの間のF1ハイブリッドからなる。これは、リンパ節腫大、脾腫、及び上昇した血清抗核自己抗体(ANA)を発症することができる。特に、これは、注目すべきことに、ヒトのループスにおいて記述される病態に類似する腎臓の病変を発症する(Tejonらの文献、2019; Zampeliらの文献、2017)。

【0696】

50

(4.6.1. 材料)

試験化合物を、暗所で乾燥した物質として保管し、磁気攪拌を用いてビヒクル溶液(水性メチルセルロース5%)中に懸濁剤として毎週製剤化する。得られた懸濁液を、遮光して磁気攪拌しながら保つ。

【0697】

デキサメタゾン(DEX; VetOne、カタログ番号501012)を、10mL/kgでのPO投薬用に1%カルボキシメチルセルロース中に調製する。

【0698】

(4.6.2. 動物)

NZBW/F1/Jマウス(雌、20週齢)及びNZWマウス(雌、8週齢)は、the Jackson laboratory(USA)から入手する。マウスは、最初の処置の時点で28週齢である。

【0699】

(4.6.3. 試験設計)

27週齢(試験の第0日)で、疾患を発症しているマウスを、動物の体重によって各群に無作為化する。

【0700】

動物が28週齢であるときに、無作為化後に処置を開始し、動物が39週齢で殺されるまで継続する。

【0701】

動物を、重要な臨床症状、罹患率、及び死亡率について毎日観察する。

【0702】

本発明の試験化合物の活性を、体重、蛋白尿レベル、剖検時の組織重量(腎臓、脾臓、及びリンパ節);抗dsDNA Ab、Ig、サイトカイン/ケモカイン、及び遺伝子発現レベル;並びに病理組織学及び免疫組織化学に基づいて評価する。

【0703】

試験は、以下の群(マウス15頭/群)に対して実施される:

【表11】

群 (n=15)	処置	用量レベル (mg/kg)	投与 経路	レジメン	用量体積 (mL/kg) ³	用量濃度 (mg/mL)
1	非疾患 ビヒクル対照	N/A	PO	BID*	5	N/A
2	疾患ビヒクル 対照	N/A	PO	BID*	5	N/A
3	DEX陽性 対照	1	PO	QD*	10	0.1
4	試験化合物	10	PO	BID*	5	2.0

*BID 投薬を、約10~12時間間隔で行う - QD 投薬を、約24時間間隔で行う。投与される試験化合物の用量は、動物の最新の体重に基づいてmg/kgで毎日計算される。

【0704】

(4.6.4. エンドポイント)

蛋白尿スコアを、全ての動物について、比色分析用Albustix(登録商標)試験紙(Siemensカタログ番号2872A)を用いて新鮮な尿試料から、第28週から開始して第39週まで週1回記録する。

【0705】

サンプリングから1~2分以内に色をコードスケールにマッチングさせて得られるスコアを得て、以下のエンドポイントを得る:

0 = なし

1 = 1 ~ 30mg/dL

2 = 31 ~ 99mg/dL

3 = 100 ~ 299mg/dL

4 = 300 ~ 1999mg/dL

5 = > 2000mg/dL

【0706】

体重を、全ての動物について第28週から第39週まで週1回記録する。

【0707】

血液を、全ての動物について、血中dsDNA Ab及びIgのために、第27週、第33週、及び第38週に麻酔下で採取する。

10

【0708】

血液を、PK分析用に試験化合物での処置を受けた動物群において、第29週に、以下の時点;投与前、並びに投薬後0.25時間、1時間、3時間、及び6時間で採取する。

【0709】

殺時に、脾臓、腎臓、及びリンパ節を秤量し、抗dsDNA Ab、Ig、サイトカイン/ケモカイン、及び遺伝子発現レベル;並びに病理組織学及び免疫組織化学分析用に保管する。

【0710】

(4.6.5. 統計学的解析)

個々の動物の生データに基づいて、各群の平均を決定し、疾患対照からの百分率変化を計算する。処置群を、測定した(パラメトリックな)データについてはダネットの事後分析を伴う一元配置分散分析(1-way ANOVA)又はスコア付けした(ノンパラメトリックな)データについてはダンの事後分析を伴うクラスカル・ウォリス検定を用いて疾患対照と比較する。

20

【0711】

データは、1)途中で死亡した動物を含む全ての動物、及び2)試験の終了まで生存した動物のみ(生存動物)として報告される。統計学的解析を、Prism 6.0dソフトウェア(GraphPad)を用いて行う。

【0712】

全ての試験の有意性を、 $p < 0.05$ に設定し、p値を、小数点第三位に丸める。パーセント阻害を、以下の式を用いて計算する:

30

【数5】

$$\text{百分率変化} = \frac{\text{平均[処置]} - \text{平均[疾患対照]}}{0 - \text{平均[疾患対照]}} * 100$$

【0713】

(4.7. IL-23の過剰発現によって誘導される乾癬性関節炎のマウスモデル)

(4.7.1. 材料)

40

マウスIL-23エンハンストエピソーマル発現ベクター(EEV)は、System Biosciences(カタログ番号EEV651A-1)から入手する。マウスIL-23 Quantikine ELISAキットは、R & D Systems(カタログ番号M2300)から入手する。ProSense(登録商標)680及びOsteoSense(登録商標)750EXは、PerkinElmer(カタログ番号NEV10003及びNEV10053EX)から入手する。RNAlater(登録商標)は、Ambion(カタログ番号AM7021)から入手する。Imalgene(登録商標)1000(Merial)及びRompun(登録商標)2%(Bayer)は、Centravet(カタログ番号IMA004-6827812及びROM001-6835444)から入手する。

【0714】

(4.7.2. 動物)

B10.RIIIマウス(雄、8週齢)を、Charles River(Ecully、フランス)から入手した。マ

50

ウスを、12時間の明暗周期で飼育した。温度は、 22 ± 2 に維持され、飼料及び水は、自由に提供された。

【0715】

(4.7.3. 試験設計)

本試験の設計は、Sherlock JPら(Sherlockらの文献、2012)を出典とする。

【0716】

第1日(D1)に、マウスは、尾静脈内に、リンゲル液又はリンゲル液中のIL-23 EEVのハイドロダイナミック注射(hydrodynamic injection)を受けた。

【0717】

D5以降、実験の最後まで、週2回、マウスは、臨床症状についてスコア付けされた。

10

【0718】

D5に、血液を、顎下静脈への穿刺によって採取して、血清IL-23濃度を評価した。

【0719】

D9に、全ての群のマウスは、ProSense(登録商標) 680プローブ(0.8nmol/10g、i.p.)を投与された。D10に、マウスを、麻酔する。その後、顆粒球浸潤を、インビボ分子イメージング(Bruker In-Vivo Xtremeイメージングシステム)を用いて測定した。

【0720】

D11に、ProSense(登録商標)680分子イメージング及びスコアリングに応じて無作為化を行った。

【0721】

20

D12以降は、マウスに、試験化合物又はビヒクルを投与した。

【0722】

D19の、最終投薬後の時点T0、T1h、T3h、及びT6hで、血液を採取した。血漿を分離し、生物分析まで20 で保った。

【0723】

D36に、全ての群のマウスを、化合物の最終投与の2時間後に 殺した。

【0724】

全血(total blood)を、血清血液チューブに集め、8~10回穏やかに上下反転させることによって混合した。凝血後、血液試料を $1800 \times g$ で10分間遠心分離した。遠心分離後、血清を、 -80 で保管した。

30

【0725】

(4.7.4. 疾患の評価)

体重を、試験の開始時、次いで、週2回、及び 殺時に評価する。

【0726】

毎週2回、炎症の臨床的兆候をスコア付けした:0 正常な足;1 1本の指の腫脹の場合;2 2本以上の指の腫脹の場合;3 足全体の腫脹の場合。全ての肢のスコアを合計して、全体的なスコアを得た。

【0727】

D32に、全ての群のマウスは、ProSense(登録商標) 680プローブ(0.8nmol/10g、i.p.)及びOsteoSense(登録商標) 750EXプローブ(0.8nmol/10g、i.p.)を投与された。D33に、マウスを、麻酔し、顆粒球浸潤及び骨リモデリングを、インビボで分子イメージング(Bruker In-Vivo Xtremeイメージングシステム)を用いて測定した。

40

【0728】

1群あたりマウスは10頭とした。結果を、平均 \pm SEMとして表し、統計学的解析を、スコアリング及びイメージング分析については対疾患ビヒクル群で、体重については対シャムビヒクル群で、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【0729】

(4.7.5. 結果)

本プロトコールで試験した場合、10mg/kgで経口で1日2回投与された化合物19、3mg/kgで経口で1日2回投与された化合物219、50mg/kgで経口で1日2回投与された化合物

50

261、及び30mg/kgで経口で1日2回投与された化合物174は、疾患ビヒクル群と比較して統計学的に有意な臨床スコアの低減を示した。

【0730】

(4.8. マウスのコラーゲン抗体誘導性関節炎モデル(CAIA))

(4.8.1. 材料)

関節炎を誘導するためのArthritoMab(商標)抗体カクテル及び大腸菌(*Escherichia coli*)血清型O55:B5由来のリポ多糖(LPS)は、MD Biosciences(Oakdale, MN、米国、カタログ番号CIA-MAB-50)から購入する;PBS 1X(GIBCO、カタログ番号140190-086)は、ThermoFisher Scientificから入手し、Enbrel(登録商標)(エタネルセプト)は、Chondrex(L'Isle d'Abeau、フランス、カタログ番号3771910)から購入する。

10

【0731】

(4.8.2. 動物)

5～7週齢のBALBc雌マウスを、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、22℃に維持され、飼料及び水は、自由に提供される。

【0732】

(4.8.3. 試験設計)

本発明の化合物の治療効果を、マウスCAIAモデル(MD Biosciences 2008;Nandakumarらの文献2003)において試験する。第1日(D1)に、マウスを、10頭のマウスを含む等しい群に無作為に分割する。ビヒクル群を含む全てのマウス(無処置群を除く)を、ArthritoMab(商標)カクテル(100mg/kg、i.v.、200µL/マウス)で免疫化し、化合物又はビヒクルでの処置を開始させる。各マウスの体重及び臨床スコアを、試験の終了まで週末を除き毎日評価する。D4に、無処置群を除く全てのマウスは、LPS(2.5mg/kg、i.p.)の負荷を受ける。D11に、全てのマウスを殺し、血液を血清チューブに採取する。遠心分離後、血清を集め、分析(例えば、サイトカインレベル、遺伝子発現、化合物レベル)まで-80℃で凍結させる。組織学的読み出しのために、右後足及び左後足を、最短で24時間から最長で4日間室温で、4%緩衝ホルムアルデヒドで満たされたバイアル(最小25mL)内に個別に集めておく。

20

【0733】

(4.8.4. 関節炎の臨床的評価)

関節炎を、Khachigian、2006;Linら、2007、及びNishidaら、2004(Khachigianの文献、2006;Linらの文献、2007;Nishidaらの文献、2004)の方法に従いスコア付けする。4本の足のそれぞれの腫脹を、以下の関節炎スコアを用いてランク付けした:

30

【表12】

スコア	定義
0	無症状
1	軽度ではあるが、足首又は手首などの1種の関節の限局的な発赤及び腫脹、又は影響を受けた指の数を問わず、個々の指に限定された明白な発赤及び腫脹
2	2種以上の関節の中程度の発赤及び腫脹
3	指を含む足全体の重篤な発赤及び腫脹
4	複数の関節の病変を伴う最大に炎症を起こした手足

40

【0734】

最終の臨床スコアを、4本の足の累積スコアとする(動物1頭当たり最高累積臨床関節炎スコア16)(Nishidaらの文献、2004)。累積臨床スコアの曲線を、各群について描き、曲線下面積を計算する。結果を、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対ビヒクル群で

50

、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【 0 7 3 5 】

(4.9. MC903の局所的投与によって誘導されるアトピー性皮膚炎のマウス治療モデル)

(4.9.1. 材料)

メチルセルロース0.5%(カタログ番号AX021233)は、VWRから入手する。MC903(カルシポトリオール、カタログ番号2700/50)は、Tocris Bioscience(Bristol、英国)から入手する。ProSense(登録商標) 680(カタログ番号NEV10003)は、PerkinElmer(Massachusetts、米国)から入手する。RNAlater(登録商標)(カタログ番号AM7021)は、Ambion(California、米国)から入手する。

【 0 7 3 6 】

(4.9.2. 動物)

BALB/cNマウス(雌、体重18~20g)又はCD1/Swissマウス(雌、体重24~26g)を、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、 22 ± 2 に維持され、飼料及び水は、自由に提供される。

【 0 7 3 7 】

(4.9.3. 試験設計)

本試験の設計は、Li M.ら(Liらの文献、2006)を出典とする。第1日(D1)に、マウスを麻酔し、両耳の周囲を剃毛する。D1から、20 μ LのEtOH又は2nmolのMC903(20 μ LのEtOH中)のいずれかを、D9、D11、又はD15までマウスのそれぞれの耳に局所投与する(週末は除く)。

【 0 7 3 8 】

D5から、D10、D12、又はD16まで、マウスに、試験化合物(15又は30mg/kg、経口、1日2回、メチルセルロース0.5%中)又はデキサメタゾン(5mg/kg、経口、1日1回、メチルセルロース0.5%中)、又はビヒクルを投与する。

【 0 7 3 9 】

(4.9.4. 血漿中の化合物レベルの定量)

各試験化合物の血漿濃度を、質量分析計を正又は負のエレクトロスプレー方式で動作させるLC-MS/MS法によって決定する。

【 0 7 4 0 】

(4.9.5. 薬物動態学的パラメーターの決定)

薬物動態学的パラメーターを、Phoenix(登録商標) WinNonlin(登録商標) (Pharsight(登録商標)、米国)を用いて計算する。

【 0 7 4 1 】

(4.9.6. 疾患の評価)

各耳の厚さを、最初のMC903の投与の直前(ベースライン)と、週3回と、殺時に、厚さ計(Mitutoyo、Absolute Digimatic、カタログ番号547-321)を用いて測定する。

【 0 7 4 2 】

体重を、最初のEtOHの投与の直前(ベースライン)と、週3回と、殺時に評価する。

【 0 7 4 3 】

D8、D10、又はD11に、全ての群のマウスは、ProSense(登録商標) 680プローブ(0.8 nmol/10g、i.p.)を投与される。翌日(D9、D11、又はD12)に、マウスを麻酔する。その後、顆粒球の浸潤を、インビボ分子イメージング(Bruker In-Vivo Xtremeイメージングシステム、励起波長:630nm、発光波長:700nm、取得時間:5秒)を用いて測定する。

【 0 7 4 4 】

D10、D12、又はD16の、最終投薬の2時間後、マウスを殺し、全血液を、EDTAでコーティングされたチューブに集め、血漿を、更なる測定のために凍結させる(循環する化合物を含む)。

【 0 7 4 5 】

耳介を集める。片耳を、縦に半分に切断する。半分のうちの一方を、組織学的検査用に3.7%ホルムアルデヒドバッファー中に固定し;他方を、RNAlater(登録商標)に浸し、遺伝

10

20

30

40

50

子発現を評価する。

【0746】

1群あたりマウスは8頭とする。結果を、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、耳の厚さ及び体重については対MC903ビヒクル群(ビヒクル単独を投与されMC903での処置を受けたマウス)で、かつ/又は体重については対EtOHビヒクル群(ビヒクル単独を投与されEtOHでの処置を受けたマウス)で、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【0747】

(4.9.7. 組織学的検査)

殺後、半分の耳を集め、3.7%のホルムアルデヒド中で固定してから、パラフィンに包埋する。4µmの厚さの切片を、抗CD3抗体を用いて免疫組織化学によって免疫染色する。マウス1頭あたりの全切片のうちの免疫染色された細胞面積を、画像解析(CalPixソフトウェア、TRIBVN Healthcare、フランス)によって測定する。データを、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対MC903ビヒクル群で、一元配置ANOVA及びそれに続くダネットの事後検定を用いて行う。

【0748】

(4.9.8. 遺伝子発現分析)

耳を、RNAlater(登録商標)溶液から取り出し、Bertin Instruments Precellys(登録商標)ホモジナイザー内での1.4mmセラミックビーズでの破壊の後にトリゾール(登録商標)に入れる。その後、全RNAを、フェノール/クロロホルムプロトコルを用いて抽出し、RNeasy(登録商標) 96 QIAcube(登録商標) HTキット(Qiagen、カタログ番号74171)を用いてQIAcubeで精製する。cDNAを調製し、定量PCRを、ViiA 7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)において、SYBR Green技術を使用して、Qiagenの遺伝子特異的プライマーを用いて行う。各目的遺伝子(GOI=IL4、IL5、IL13、TSLP、IL33、ST2、IL25、IL31、IFN、IL6、IL10、LCN2、S100A8、及びS100A9)の発現レベルを、ハウスキーピング遺伝子の発現レベル(HPRT、GAPDH、及びβ-アクチン)と比較して計算する。全てのqPCRデータを、以下の工程により計算された規格化相対量(NRQ)の平均±SEMとして表す:

1-動物の各群についてのNRQの幾何平均を算出する

【数6】

$$NRQ_{\text{試料}} = \frac{2^{-Cq_{GOI}}}{\text{幾何平均} (2^{-Cq_{hPRT}}, 2^{-Cq_{GADPH}}, 2^{-Cq_{\beta\text{-アクチン}}})}$$

2-MC903ビヒクル群と比較した調整NRQを算出する

【数7】

$$\text{調整 NRQ} = \frac{NRQ_{\text{試料}}}{\text{幾何平均} (NRQ_{\text{試料 MC903 ビヒクル群}})}$$

【0749】

用いられる統計検定は、対EtOHビヒクル群及び/又はMC903ビヒクル群でのダネットの事後検定を伴うANOVA分散分析である。

【0750】

(4.10. マウスLPS誘発性内毒素ショック)

リポ多糖(LPS)の注射は、可溶性の腫瘍壊死因子(TNF)の末梢への迅速な放出を誘導する。このモデルを用いて、インビボでそれぞれのTNF 放出のプロッッカーを評価する。

【0751】

(4.10.1. 材料)

大腸菌(*Escherichia coli*)血清型O111:B4由来のリポ多糖(LPS)を、Sigma Aldrich(カタログ番号L2630)から入手する。

【 0 7 5 2 】

(4.10.2. 動物)

BALB/cAnNCrIマウス(雌、体重18~20g)を、Charles River(Calco、イタリア)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、 22 ± 2 に維持され、飼料及び水は、自由に与えられる。

【 0 7 5 3 】

(4.10.3. 試験設計)

マウスに、適切なビヒクル中の試験化合物を経口(p.o.)又は皮下(sc)経路で一回投与する。

【 0 7 5 4 】

化合物のTmaxで、100 µgのLPS(H₂O中)を、マウスに腹腔内注射する。LPS負荷を行うことなくビヒクルを投与することを含む対照群を含める。

【 0 7 5 5 】

マウスを、LPS負荷の90分後に 殺し、血液をヘパリン処置されたチューブ内に集める。血漿を、15分間、2000 × gで、+ 4 で遠心分離することによって得て、サイトカイン分析の前に-80 で凍結させる。

【 0 7 5 6 】

(4.10.4. 疾患の評価)

血漿中のTNF 及びIL-10を、PerkinElmer(Massachusetts、米国、それぞれ、カタログ番号AL505C及びAL502C)から入手されるアルファLISA検出キットによって定量する。

【 0 7 5 7 】

統計は、Prism 5.03 ソフトウェア(GraphPad)で行われる。

【 0 7 5 8 】

活性化化合物は、統計学的に有意なIL-10の誘導を伴い又は伴わずに、統計学的に有意なTNF の低減を示すものとして定義される。

【 0 7 5 9 】

(4.11 多剤耐性1a除去(MDRa1)モデル(マウス))

(4.11.1. アッセイの原理)

Abcb1a(MDRa1)欠損マウスは、大腸炎を自然発症し、この大腸炎は、ヘリコバクター・ピリス(*Helicobacter bilis*)の感染によって加速することができる。このモデルを用いて、化合物の大腸炎を治療又は予防する能力が評価される(Maxwellらの文献、2015)。

【 0 7 6 0 】

(4.11.2. 材料)

滅菌PBS(Gibco、カタログ番号20012027)は、ThermoFisher Scientific(Massachusetts、米国)から入手し;ブルセラ寒天(カタログ番号211086)は、Becton Dickinson(New Jersey、米国)から入手し;ブルセラブロスベース(カタログ番号B3051-500g)は、Sigma Aldrich(Missouri、米国)から入手する。脱繊維ヒツジ血液(カタログ番号SR0051)及びCampygen(カタログ番号CN0025)は、ThermoFisher Scientific(Massachusetts、米国)から入手する。H. bilis ATCC 51360は、LGC Standards(Molsheim、フランス)から入手し、Combur testE(カタログ番号11896857)は、Roche Diagnostics(Basel、スイス)から入手する。

【 0 7 6 1 】

(4.11.3. 動物)

7~9週齢のMDR1a(FVB.129P2- Abcb1atm1Bor N7)雌マウスは、Taconic(Rensselaer、NY、米国)から入手し、7~9週齢のFVB雌マウスは、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、

10

20

30

40

50

22 に維持され、飼料及び水は、自由に提供される。

【0762】

(4.11.4. H. bilis接種材料調製)

H. bilisの凍結バイアルを解凍させ、ブルセラブロスに入れ、5%の脱繊維ヒツジ血液を含有するブルセラ寒天斜面培地中で、微好気性条件下(*under microaerophily*)³⁷ で4～5日間インキュベートする。D1の、投与直前に、H. bilis培養液の一部を、PBS中に希釈し、 10^7 cfu/マウスを得て、第2の部分を、新鮮なブルセラブロスに入れ、前述したものと同様に7日間インキュベートする。D8の投与直前に、H. bilis培養液を、PBS中に希釈して、 10^7 cfu/マウスを得る。

【0763】

(4.11.5. 試験設計)

10日間の順化期間の後に、各MDR1aマウスの疾患活動度インデックスを、群間のDAIスコアに関して均質な群を構成(*to constitute homogeneous groups*)するために決定する。その後、シャム群($n=10$)を除く全てのマウス(1群あたりマウス10頭)に、H. bilis(10^7 cfu/マウス)の接種材料を経口で投与し、プロトコールに合わせて6週間の処置を開始させる。処置の開始から7日後、2回目のH. bilisの投与を行う。全処置期間の間、疾患活動度インデックスを、週2回決定する。処置の開始から6週間後、マウスを殺し、血液を採取し、全結腸を集め、滅菌PBSですすぐ。結腸重量/長さ比を決定するために、集めた結腸を測定し秤量し、組織学的分析、遺伝子発現、タンパク質レベル測定、及び/又はFACs免疫表現型分析を、試料に対して行う。結果を、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対

【0764】

(4.11.6. 疾患活動度インデックス(DAI)の決定)

各マウスのDAIスコア(体重減少、大便の硬さ、及び直腸出血についてのスコアの合計)を、全処置期間の間モニタリングし、DAIスコア推移曲線を得る。

【表13】

DAI	体重変化	大便の硬さ	直腸出血*
0 点	体重減少なし (対D1)	しっかりした形の大便	
1 点	1～5%	半軟便	
2 点	5～10%	肛門に付着しない軟便	
3 点	10～20%	肛門に付着しない半液便	
4 点	>20%	肛門に付着したままとなる液便	

*大便の小片を、1mlのD-PBSが入ったバイアルに置き、均質化させ、試験紙(Combur TestE)に載せる。大便中の血液強度に応じて、色が現れる。この強度に従い、スコアを0から4点でつける。

【0765】

(4.12放射線誘導線維症マウスモデル)

(4.12.1. 試験概要)

間質性肺炎及び肺線維症は、肺がん及び乳がん、リンパ腫、並びに造血器移植(*hematopoietic transplant*)の前処置の主要な処理の1つである胸部放射線治療後の主要な放射線誘発性合併症である。本モデルの目的は、マウスにおいて(Favaudonらの文献、2014)放射線によって誘導される肺線維症における、特に、肺機能(*flexiVent*(登録商標))及び線維症マーカー(コラーゲンI)に対する本発明の化合物の作用を評価することである。

【0766】

(4.12.2. 動物)

7週齢(18～22グラム)の雌C57BL/6Jマウス(Charles River(Ecully、フランス)、バッチ番号S1672)を、水道水及び飼料を自由に摂取させて、12時間の明暗周期で22で飼育する。

【0767】

(4.12.3. 材料)

使用前に、試験化合物を、適当なビヒクル中に溶解/懸濁させ、光を当てずに攪拌しながら室温で保管する。

【0768】

一定分量の製剤(約200 µL)を、T0(調製当日)に凍結させ、全ての製剤を、外観に変化がないかチェックする(毎日)。

10

【0769】

投与された用量は、10 mL/kgであり、この用量は、群の平均体重(BW)に従い以下:平均BW < 22.5gの場合200 µL、平均BW 22.5gの場合250 µL;平均BW > 27.5gの場合300 µLのように変更される。

【0770】

(4.12.4. インビボ実験手順)

第1週の第1日に、動物の胸部を、イソフルラン麻酔下17グレイの照射線量に曝露させる。

【0771】

20

放射後第18週の初め(D1)に、動物を、6つの試験群(1群あたり15頭の対象):1)シャム(ビヒクル:メチルセルロース(MC)0.5%)、2)疾患(ビヒクル:メチルセルロース(MC)0.5%)、3)陽性対照(0.1% Natrosol(商標)中60mg/kgで投与されるニンテダニブ)、及び4)3群の試験化合物(0.5%メチルセルロース(MC)中60mg/kg)に無作為化し、D23(第21週)まで経口で1日2回投与を行う。

【0772】

体重を週1回及びD23に記録し、麻酔下での肺機能測定を、flexiVent(登録商標)(Devo sらの文献、2017)によって、殺前に全ての群に対して実施する(1群あたり6回測定に成功)。

【0773】

30

肺を、採取し、4%ホルムアルデヒド中で24時間固定してから、パラフィン中に包埋する。4 µmの厚さの切片を、抗コラーゲンI抗体(LSBio、2401 Fourth Avenue Suite 900、Seattle WA 98121、米国、カタログ番号LS-343921)で免疫染色する。この切片を、脱パラフィン化し、熱による抗原賦活化によって処理してから、一次抗体と共に1時間インキュベートする。ImmPressキット(Vector Laboratories、3、Accent Park、Bakewell Road、Orton Southgate、Peterborough、PE2 6XS、英国、カタログ番号MP-7401)で、抗コラーゲンI抗体を検出し増幅させる。その後、免疫染色した切片を、スキャンしてから(Nanozoomer、Hamamatsu)、画像解析によって定量する(CaloPixソフトウェア、TRIBVN Healthcare)。データを、肺組織の面積あたりのコラーゲンIの面積の百分率として表す。

40

【0774】

同じ群の全てのマウスの値を平均する。データを、平均 ± semとして表し、Log変換データに対する一元配置ANOVA及びダネットの事後検定を用いて比較する。有意水準は、以下:*(p < 0.05)、**(p < 0.01)、又は*** (p < 0.001)(対非放射対照群)として定義される。

【0775】

(4.13. マウスにおけるブレオマイシン誘導性肺線維症)

(4.13.1. 試験概要)

本試験の目的は、マウスにおけるブレオマイシン誘導性肺線維症の14日間のモデルにおける3種の異なる用量での試験化合物の有効性を試験することである。

【0776】

50

(4.13.2. 動物)

本試験は、Charles River(Calco、イタリア)によって供給されるC527BL/6N雄マウスに対して実施される。該マウスを、12時間の明周期下、1時間あたり15～20回の換気回数で、22℃、55%相対湿度に維持された環境で少なくとも5日間順化させる。マウスのペレット化飼料及び水は、自由に提供される。

【0777】

実験の開始の少なくとも1日前に、全ての動物を、以下の表に示されるような群に無作為に割り当てる。

(表XI. 試験群)

【表14】

群	目的	n	用量	処置スケジュール 日付(頻度)	経路	ビヒクル
1 PBS+ビヒクル	対照	15	-	D0～D14(1日2回)	NA	NA
2 BLM+ビヒクル	対照	15	-	D0～D14 (1日2回)	経口	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
3 BLM+ピルフェニドン	対照	15	50 mg/kg	D0～D14(1日2回)	経口	0.1% Natrosol(商標)
4 BLM+試験化合物	活性	15	1 mg/kg	D0～D14(1日2回)	経口	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
5 BLM+試験化合物	活性	15	3 mg/kg	D0～D14(1日2回)	経口	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+試験化合物	活性	15	10 mg/kg	D0～D14(1日2回)	経口	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)
7 BLM+試験化合物 PK用サテライト	活性	10	10 mg/kg	D0～D7(1日2回)	経口	PEG400/MC 0.5% 20/80 (v/v)

【0778】

(4.13.3. 材料)

試験溶液用の溶媒を、加熱することなく5時間マグネチックスターラーで攪拌し続けながら、0.5gのヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(商標))を500mLの蒸留水(aqua distillate)中に加えることにより調製する(0.1%)。

【0779】

鼻腔内(i.n.)曝露用の溶液を調製するために、ブレオマイシンの0.8mg/mLストック溶液(カタログ番号BML-AP302-0010、Enzo Life Sciences社、米国)を解凍し、330μLの生理食塩水中に希釈する。

【0780】

鼻腔内投与前に、マウスを、腹腔内(i.p.)麻酔する。

【0781】

新鮮なピルフェニドン製剤を、毎日、0.1% Natrosol(商標)製剤中に、5mg/mLの終濃度に調製する。投薬前に、動物の体重を測定し、10mL/kg体重、1日2回、経口に相当する投与されるピルフェニドン量を、個々の体重に合わせて調整する。2回の投与の間には7.5時間の間隔をあける。

【0782】

最後に、試験化合物溶液を、適当な量の該試験化合物を、PEG 400(最終体積の20%)中、次いで、MC 0.5%(最終体積の80%)中に溶解させることによって調製し、1mg/mL、0.3mg/mL、及び0.1mg/mLの終濃度を得て、従って、10mg/kg、3mg/kg、及び1mg/kgの用量のための化合物を得る。投薬前に、動物の体重を測定し、投与される量を、個々の体重に合わせて調整する。

【0783】

試験用量の適用量は、10mL/kg体重に相当し、試験化合物は、経口で、1日2回、2回の投与の間に7.5時間の間隔をあけて投与される。

【0784】

(4.13.4. 試験)

10

【0785】

動物を、臨床的に1日2回調査し、臨床症状及びパラメーターを記録する。動物の体重を、D0から始めて毎日測定する。

【0786】

第14日の、ビヒクル、ビルフェニドン、又は試験化合物の投薬の2時間後に、マウスを殺す。

【0787】

肺を切り出し、個々に秤量する。全ての群について:右肺上葉全体を、シリカビーズが入ったPrecellys(登録商標)チューブ中に入れ、液体窒素中で直ちに急速凍結し、遺伝子発現分析を行う。

20

【0788】

残りの全ての肺を、さらなる病理組織学的評価のために10%緩衝ホルマリンが入った印をつけた瓶の中に入れる。

(4.14. 治療的ブレオマイシン誘導性肺線維症21日間マウスモデル)

本試験の目的は、マウスにおけるブレオマイシン誘導性肺線維症の21日間のモデルで、3種の異なる用量で試験化合物の有効性を調べることである。

【0789】

(4.14.1. 動物)

本試験は、Charles River(Calco、イタリア)によって供給されるC57BL/6N雄マウスに対して実施される。該マウスを、12時間の明周期下、1時間あたり15~20回の換気回数で、22%、55%相対湿度に維持された環境で少なくとも5日間順化させる。マウスのペレット化飼料及び水は、自由に提供される。

30

【0790】

実験の開始の少なくとも1日前に、全ての動物を、以下の表に示されるような群に無作為に割り当てる。

(表XII. 試験群)

40

【表 1 5】

群	目的	n	用量	処置スケジュール 日付(頻度)	経路	ビヒクル
1 PBS+ビヒクル	対照	15 or 6	-	D7～D21(1日2回)	NA	NA
2 BLM+ビヒクル	対照	15	-	D7～D21(1日2回)	経口	PEG400 又は PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
3 BLM+ ニンテダニブ	対照	15	60 mg/kg	D7～D21(1日1回又は1日2回)	経口	0.1% Natrosol(商標)
4 BLM+ 試験化合物	活性	15	1 mg/kg	D7～D21(1日2回)	経口	PEG400 又は PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
5 BLM+ 試験化合物	活性	15	3 mg/kg	D7～D21(1日2回)	経口	PEG400 又は PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
6 BLM+ 試験化合物	活性	15	10 mg/kg	D7～D21(1日2回)	経口	PEG400 又は PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)
7 BLM+ 試験化合物 PK用サテライト	活性	10	10 mg/kg	D7～D14(1日2回)	経口	PEG400 又は PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)

【 0 7 9 1】

(4.14.2. 材料)

試験溶液用の溶媒を、加熱することなく5時間マグネチックスターラーで攪拌し続けながら、0.5gのヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(商標))を500mLの蒸留水(aqua distillate)中に加えることにより調製する(0.1%)。

【 0 7 9 2】

鼻腔内(i.n.)曝露用の溶液を調製するために、プレオマイシンの0.8mg/mLストック溶液(カタログ番号BML-AP302-0010、Enzo Life Sciences社、米国)を解凍し、330μLの生理食塩水中に希釈する。鼻腔内投与前に、マウスを、腹腔内(i.p.)麻酔する。

【 0 7 9 3】

新鮮なニンテダニブ製剤を、毎日、0.1% Natrosol(商標)製剤中に5mg/mLの終濃度に調製する。投薬前に、動物の体重を測定し、10mL/kg体重、1日1回、経口に相当する投与されるニンテダニブ量を、個々の体重に合わせて調整する。

【 0 7 9 4】

最後に、適当な量の該試験化合物をPEG 400又はPEG 200(最終体積の20%)中、次いでMC 0.5%(最終体積の80%)中に溶解させることによって、試験化合物溶液を調製し、1mg/mL、0.3mg/mL、及び0.1mg/mLの終濃度を得て、従って、10mg/kg、3mg/kg、及び1mg/kgの用量のための化合物を得る。投薬前に、動物の体重を測定し、投与される量を、個々の体重に合わせて調整する。

【 0 7 9 5】

試験用量の適用量は、10 mL/kg体重に相当し、試験化合物は、経口で、1日2回、2回の投与の間に7.5時間の間隔をあけて投与される。

【0796】

(4.14.3. 試験)

動物を、臨床的に1日2回調査する。臨床症状及びパラメーターのリストを、ヒトエンドポイント表に示す。動物の体重を、D0から始めて毎日測定する。

【0797】

第21日の、ビヒクル、ニンテダニブ、又は試験化合物の投薬の2時間後に、マウスを殺する。

【0798】

肺を切り出し、個々に秤量する。全ての群について:右肺上葉全体を、シリカビーズが入ったPrecellys(登録商標)チューブ中に入れ、液体窒素中で直ちに急速凍結し、遺伝子発現分析を行う。

【0799】

残りの全ての肺を、さらなる病理組織学的評価のために10%緩衝ホルマリンが入った印をつけた瓶の中に入れる。

【0800】

(4.14.4. 試料分析、データ処理、及び統計学的評価)

体重データ及び肺重量データを、MS Excelを用いて処理する。統計学的解析及び図示を、GraphPad Prismソフトウェアを用いて行う。一元配置ANOVA又はマン・ホイットニー検定を、肺重量に採用する。二元配置ANOVAを、体重変化に採用する。

【0801】

群間の差は、 $p < 0.05$ である場合に統計学的に有意であるとみなす。

【0802】

病理組織学的評価のために、肺全体(採取した右肺上葉を除く)を、パラフィン中に包埋し、Malloryのトリクロームで染色する。

【0803】

肺の組織学的変化を、AshcroftスコアのMatsuseによる改良を用いて評価する(Ashcroftらの文献、1988;Matsuseらの文献、1999)。統計学的解析及び図示を、GraphPad Prismソフトウェアを用いて行う。マン・ホイットニー検定を採用する。

【0804】

群間の差は、 $p < 0.05$ である場合に統計学的に有意であるとみなす。

【表16】

Ashcroft スコア	定義
1	正常肺(線維症なし)
2	肺胞又は気管支の壁の最小の線維性肥厚(微細なコラーゲン細線維のネットワーク)
3	肺構造への明白な損傷を伴わない壁の中程度の線維性肥厚
4	肺構造の損傷を伴う線維症(粗い線維性のバンド又は小さい線維性の腫瘤、肺胞内コラーゲン細線維)
5	肺構造の重度の歪みを伴う大きな線維性の領域

【0805】

(4.14.5. PK分析 - 第7群)

(4.14.5.1. プロトコール)

第7群の動物($n = 10$)は、PK試験のみのために含まれており、臨床症状スコアリングの対象とはしない。

【0806】

これらの動物には、第0日(D0)の処置の開始時に疾患が誘導され、D7の試験化合物の1回目の投与の1時間後、3時間後、6時間後、8時間後、24時間後に順次 殺される。

【0807】

各時点について、尾静脈からLiヘパリン抗凝固剤チューブ中に血液試料(50 μ L)を採取し、分離するまで氷上で保つ。採取後最長で30分以内に、血液試料を、2000 \times gで10分間4 で遠心分離し、生じた血漿試料を、ポリプロピレンチューブ(1 \times 25 μ L)中に分割する。試料を、分析まで-20 で凍結して保管する。

10

【0808】

肺組織を、各動物について採血後の 殺時に採取し、その後、重量を測定し、ポリプロピレンチューブ内に入れてから、凍結させる。試料を、分析まで-80 で凍結して保管する。

(4.14.5.2. 血漿濃度及び薬物動態学的分析)

血漿濃度及び肺濃度を、LC-MS/MSで測定する。試料を、タンパク質析出によってLC-MS/MS分析用に調製する。定量下界(LLOQ)未満に測定された血漿濃度は、定量限界未満(BLQ)として報告される。血漿中の試験化合物濃度は、ng/mLで表される。平均血漿濃度を、計算する。平均計算には、LLOQ未満の濃度は、ゼロに設定される。従って、平均値が、BLQとなることもある。少なくとも3つの血漿濃度値がLLOQを上回る場合に、標準偏差(SD)、平均値の標準誤差(SE)、及び変動係数(CV、%)を表に示す。

20

【0809】

個々の血漿濃度に対するノンコンパートメント解析を、Phoenix(商標) WinNonlin(登録商標) 6.3 (Pharsight社)を用いて行って、少なくとも以下の薬物動態学的パラメーターを決定する：

- 最高血漿濃度、 C_{max} (μ g/mL)(対応する時間、 t_{max} (h)と共に)、
- 最終の定量可能濃度 AUC_{0-t} までもしくは24時間 AUC_{0-24h} まで(μ g.h/mL)(化合物が、投与24時間後まで定量可能な場合)、及び/又は無限大 AUC_{0-} (μ g.h/mL)までの血漿濃度対時間曲線下面積を、リニアアップ/ログダウン台形公式(the linear up/log down trapezoidal rule)に従い計算する。必要とみなされる場合には、部分AUCを、計算してもよい。定量限界(BLQ)未満の濃度は、ゼロに設定される。定量可能な時点が3点未満の場合には、AUCは計算されない。 $\%AUC_{extra} < 20\%$ の場合に、 AUC_{0-} が検討される。
- 見かけの消失半減期(terminal elimination half-life)、 $t_{1/2}$ (h)は、 t_{max} を除く3点以上の時点が、線形回帰に使用される場合であって、かつ調整 $R^2 > 0.80$ である場合にのみ報告される。
- 規格化AUC及び C_{max} 用量。
- 平均薬物動態学的パラメーターを計算する。少なくとも3つの値が利用可能な場合に、標準偏差(SD)及び変動係数(CV、%)を表に示す。

30

【0810】

(4.14.6. 結果)

本プロトコールで試験した場合、PEG200/MC 0.5% 20/80 (v/v)ビヒクル中10mg/kgで経口で1日2回投与された化合物219は、ビヒクル群と比較して統計学的に有意なAshcroftスコアの低下を示した(2回のブルされた同一の試験実施のメタ分析)。

【0811】

(4.15. T細胞移植モデル(マウス))

(4.15.1. 材料)

DynaMag(カタログ番号12321D及び123203D)は、Life Technologies Invitrogen(California、米国)から入手し;DynabeadsFlowCompマウスCD4 + CD25-制御性T細胞(カタログ番号11463D)は、Life Technologies Invitrogen(California、米国)から入手

50

し、ウシ胎仔血清(GIBCO)、カタログ番号10270-106;RPMI (Gibco)カタログ番号32404-014及びD-PBS 1X、CaCl₂不含、MgCl₂不含(GIBCO)、カタログ番号14190-086は、ThermoFisher Scientific(Massachusetts、米国)から入手する。赤血球(RBC)溶解バッファ-10X、カタログ番号BLE420301は、Ozyme(Montigny-le-Bretonneux、フランス)から入手する。セルストレーナー(70 µm格子)、カタログ番号352350、は、Corning(New York、米国)から入手する。ウシ血清アルブミン(BSA)、カタログ番号A9647-50g及びEDTA、カタログ番号EDS-100gは、Sigma Aldrich(Missouri、米国)から入手し、Combur testE、カタログ番号11896857は、Roche Diagnostics(Basel、スイス)から入手する。

【0812】

10

(4.15.2. 動物)

5～7週齢のBALBc/N雌マウス及び5～7週齢のSCID雌マウスを、Janvier Labs(Le Genest-Saint-Isle、フランス)から入手する。マウスを、12時間の明暗周期で飼育する。温度は、22℃に維持され、飼料及び水は、自由に提供される。

【0813】

(4.15.3. 試験設計)

化合物の治療効果を、マウスT細胞移植モデルモデル(Lindebo Holmらの文献、2012)で試験する。7日間の順化期間の後に、BALBc/Nマウスを殺し、脾臓を取り出し、均質化し、D-PBSですすぎ、遠心分離する。細胞ペレットを、RBC溶解単離バッファ-10X、EDTA、BSA、1/1/1)中に再懸濁させ、遠心分離し、その後、単離バッファ-10X中に再懸濁させ、DynabeadsFlowCompマウスCD4 + CD25-制御性T細胞Dynabeadsキットプロトコールに従い処理する。得られた細胞を、RPMI中に再懸濁させ、0.2mLを、腹腔内注射によってSCIDマウスに注入する。シャム群のマウスは、RPMIのみを与えられる。

20

【0814】

細胞注入から14日間後、CD4レベルを決定するために、100 µLの血液を、麻酔(anesthetic)条件下、各マウスについて採取する。疾患活動度インデックス(DAI)のレベルによって群を均質化して、翌日に処置を開始する。疾患活動度インデックスは、週2回決定する。処置の開始から4～6週間後、マウスを殺し、血液を採取し、全結腸を、取り出し、滅菌PBSですすぎ、結腸重量/長さ比を決定するために、それを測定し秤量する。結腸のセグメントを、組織学的分析、遺伝子発現、タンパク質レベル測定のために切断し、かつ/又はFACSによる免疫表現型解析用に全体として採取する。

30

【0815】

1群あたりマウスは12頭とする。結果を、平均±SEMとして表し、統計学的解析を、対ビヒクル群で、Dunnの多重比較検定を伴うノンパラメトリック検定クラスカル・ウォリスを用いて行う。

【0816】

(4.15.4. 疾患活動度インデックス(DAI)の決定)

各マウスのDAIスコア(体重減少、大便の硬さ、及び直腸出血のスコアの合計)を、全処置期間の間モニタリングし、DAIスコア推移曲線を得る。

40

【表 17】

DAI	体重変化	大便の硬さ	直腸出血*
0 点	体重減少なし(対D1)	しっかりした形の大便	
1 点	1 ~ 5%	半軟便	
2 点	5 ~ 10%	肛門に付着しない軟便	
3 点	10 ~ 20%	肛門に付着しない半液便	
4 点	> 20%	肛門に付着したままとなる液便	

10

*大便の小片を、1mlのD-PBSが入ったバイアルに置き、均質化させ、試験紙(Combur TestE)に載せる。大便中の血液強度に応じて、色が現れる。この強度に従い、スコアを0から4点でつける。

【0817】

(4.16. 変形性関節炎の内側半月(DMM)マウスモデルの外科的な不安定化)

本実験では、OAの構造的な疾患進行を阻害しかつ、理想的には、症状及び/又は機能の向上も達成する化合物の予防的処置による疾患修飾性変形性関節炎薬(DMOAD)の作用を評価する。

20

【0818】

DMM外科手術を、10週齢の雄C57BL/6マウスの右膝に行う。予防試験のために、全身(経口)処置を、外科手術の時点で開始する。マウスを、外科手術の8週間後に殺し、別の群は、外科手術の12週間後に殺す。詳細な病理組織学的評価(Glassonらの文献、2007)のために膝を採取する。このように、DMMモデルは、OAの慢性の進行性の性質並びに関連する鋭敏化及び疼痛関連行動をユニークに捕捉する。組織学的検査のために、膝は標準的な方法に従い採取される(Millerらの文献、2016)。

【0819】

(4.17. 卵巣切除(OVX)マウスモデル)

30

OVXモデルは、骨粗鬆症の主要なリスク因子である閉経後の骨質量減少に関連する問題を調査するのに広く用いられる。

【0820】

12週齢のC57BL/6雌マウスのコホートに、シャム外科手術又はOVXを受けさせる。動物を8週間飼育し、その間に性機能低下性骨質量減少を確立させる。その後、20週齢で(シャム又はOVX外科手術の8週間後)、OVXマウスに、1日1回、4週間処置を行う(Dempsterらの文献、2013)。

【0821】

以下の骨格を対象とするエンドポイント(skeletal-directed endpoint):大腿骨及びL5椎骨の μ -CTを、4週間の処置期間の終了時に用いて、骨質量及び微小構造を評価する。

40

【0822】

(4.18. マウス強皮症性慢性移植片対宿主病(cGvHD))

(4.18.1. 概略)

本cGvHDモデルにおいては、線維症が、B10.D2(H2^d)ドナーマウス(マイナーHLAミスマッチ)由来の骨髄細胞及び脾細胞の同種移植によってBALB/c(H2^d)マウスに誘導される。レシピエントマウスは、急速進行性びまん性全身性皮膚硬化症の患者に類似の炎症駆動性皮膚及び肺線維症を発症する(Zerrらの文献、2012)。

【0823】

処置は、強皮症性cGvHDの初めの臨床症状の発症後にのみ行われる。

【0824】

50

(4.18.2. 試験群)

それぞれ8頭のマウスを含む以下の群を、本試験で用いる

- 同系移植プラセボ処置対照群:

同系骨髄及び脾細胞移植(BALB/c(H2^d) BALB/c(H2^d)). 移植後第21日から第56日までメチルセルロース0.5%の塗布。

- ビヒクル処置線維症群:

同種異系の骨髄及び脾細胞移植(B10.D2(H2^d) BALB/c(H2^d)). 移植後第21日から第56日までメチルセルロース0.5%の塗布。

- 同種移植によって誘導される線維症の処置前レベルを評価する対照群:

同種異系骨髄及び脾細胞移植(B10.D2(H2^d) BALB/c(H2^d)). 第21日に 殺してから、他の群で処置を開始する。

10

- 処置群:

同種異系骨髄及び脾細胞移植(B10.D2(H2^d) BALB/c(H2^d)). 移植後第21日から第56日まで、10mg/kg、経口、1日2回、0.5%メチルセルロース中での本発明の試験化合物の塗布。

- 陽性対照群:

同種異系骨髄及び脾細胞移植(B10.D2(H2^d) BALB/c(H2^d)). 移植後第21日から第56日まで、50mg/kg、1日1回のニンテダニブの塗布。

【0825】

(4.18.3. 定常状態PK:)

20

D20に、試験化合物を与えられた群については、抗凝血剤Liヘパリンを用いて、以下の時点、投与前、1、3、及び6時間で1時点あたり2頭の動物の尾静脈から血液を採取する。

【0826】

血液試料を氷上で保管し、採血後1時間以内に約3500×gで、10分間、+4 で遠心分離する;血漿を、ラベルを付けたポリプロピレンチューブ内に移し、-20 で保管する。

【0827】

(4.18.4. サンプルング及び分析)

動物を、最終投与の2時間後に 殺し、皮膚(3mmパンチ生検)、肺、脾臓、及び血液の試料を、組織学的検査及び遺伝子発現分析のために採取する。

【0828】

30

(4.18.5. 主要な読み出し)

皮膚に対する抗線維性作用を、皮膚の厚さの決定、損傷性コラーゲン(lesional collagen)の定量、及び筋線維芽細胞の染色によって分析する。

【0829】

皮膚線維症に対してプラスの作用の場合には、肺線維症に対する作用を、Ashcroftスコアリング、ヒドロキシプロリン含量、及びSirCol染色を用いたコラーゲン被覆面積の定量によって分析する。

(4.18.6. 分析)

個々の動物の生データに基づいて、各群についての平均を決定し、疾患対照からの百分率変化を計算する。処置群を、測定した(パラメトリックな)データについてはダネットの事後分析を伴う一元配置分散分析(1-way ANOVA)、又はスコア付けした(ノンパラメトリックな)データについてはダンの事後分析を伴うクラスカル・ウォリス検定を用いて疾患対照と比較する。

40

【0830】

(結語)

前述の説明は例示的且つ説明的な性質のものであって、且つ本発明及びその好ましい実施態様を説明するように意図されていることが、当業者に理解されるであろう。ルーチンの実験を通じて、当業者は、本発明の趣旨を逸脱することなくされ得る明白な修飾及び変更を認識するであろう。添付の特許請求の範囲の範囲内に入る全てのそのような修飾は、その中に含まれることが意図されている。したがって、本発明は、上記の説明によるだ

50

けでなく、以下の特許請求の範囲及びその等価物によっても定義されることが意図されている。

【 0 8 3 1 】

本明細書中に引用される特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、各々の個々の刊行物が、あたかも完全に述べられているように、引用により本明細書中に組み込まれていることが具体的に且つ個別的に示されているかのように、引用により本明細書中に組み込まれている。

【 0 8 3 2 】

様々な化合物の示差的な細胞透過能力のような因子が、化合物の活性の、インビトロの生化学アッセイと細胞アッセイとの間における違いの一因となり得ることが理解されるべきである。

10

【 0 8 3 3 】

本出願で与えられ且つ記載されている本発明の化合物の化学名の少なくとも一部は、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動的に作り出された可能性があり、且つ独立に確認されたものではない可能性がある。この機能を実施する代表的なプログラムとして、OpenEye Scientific Software社によって販売されているLexichem命名ツール、及びMDL社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。表示された化学名と図示された構造が異なる場合には、図示された構造が優先される。
(参考文献)

20

30

40

50

【化 1 8 8】

- Argilés JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 245–251.
- Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J. Clin. Pathol.* **41**, 467–470.
- Ashour Ahmed A et al. 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* **18**, 109–121.
- Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.
- Bush KA et al. 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* **46**, 802–805.
- Charoenfuprasert S et al. 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* **30**, 3570–3584.
- Clark K et al. 2012. Phosphorylation of CRT3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 16986–16991.
- Darling NJ et al. 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* **474**, 521–537.
- Dempster DW et al. 2013. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **28**, 2–17.
- Devos FC et al. 2017. Forced expiration measurements in mouse models of obstructive and restrictive lung diseases. *Respir. Res.* **18**, 123.
- Favaudon V et al. 2014. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* **6**, 245ra93.
- van der Fits L et al. 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* **182**, 5836–5845.

10

20

30

40

50

- Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. 2007. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* **15**, 1061–1069.
- Jou I-M et al. 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **52**, 339–344.
- Katoh Y et al. 2004. Salt-inducible kinase (SIK) isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **217**, 109–112.
- Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* **1**, 2512–2516. 10
- Kumagai A et al. 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-Trihydroxy-4'-Methoxyflavon (4'-O-Methylfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* **6**.
- Li M et al. 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 11736–11741.
- Lin H-S et al. 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* **150**, 862–872.
- Lindebo Holm T et al. 2012. Pharmacological Evaluation of the SCID T Cell Transfer Model of Colitis: As a Model of Crohn's Disease. *Int. J. Inflamm.* **2012**, 412178.
- Liu JZ et al. 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* **45**, 670–675. 20
- Matsuse T et al. 1999. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine model of bleomycin-induced lung injury. *Eur. Respir. J.* **13**, 71–77.
- Maxwell JR et al. 2015. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* **43**, 739–750.
- MD Biosciences Inc. 2008. Monoclonal Antibody Induced Arthritis: a shorter, more synchronized alternative to the classic CIA model. *BioTechniques* **44**, 279–280.
- Miller RE et al. 2016. Therapeutic effects of an anti-ADAMTS-5 antibody on joint damage and mechanical allodynia in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **24**, 299–306. 30
- Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. 2003. Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice. *Am. J. Pathol.* **163**, 1827–1837.
- Nishida K et al. 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis Rheum.* **50**, 3365–3376.
- Nixon M et al. 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* **5**, 34–46.
- Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti-inflammatory macrophages by inhibiting the salt-inducible kinases. *Biochem. J.* **465**, 271–279. 40

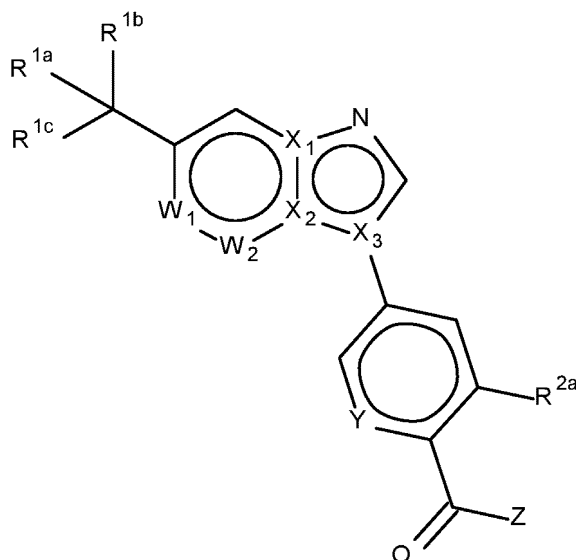
- Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* **43**, 1219–1223.
- Remington JP. 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture. in Gennaro AR, (Ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.
- Rizzo HL et al. 2011. IL-23–Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* **186**, 1495–1502.
- Salvemini D et al. 2001. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* **44**, 2909–2921. 10
- Sasaki T et al. 2011. SIK2 Is a Key Regulator for Neuronal Survival after Ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* **69**, 106–119.
- Shelton DL et al. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* **116**, 8–16.
- Sherlock JP et al. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* **18**, 1069–1076.
- Sims NA et al. 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* **50**, 2338–2346.
- Sina C et al. 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* **183**, 7514–7522. 20
- Sundberg TB et al. 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 12468–12473.
- Tejon G et al. 2019. A Spontaneous Mouse Model of Lupus: Physiology and Therapy. *Lupus - New Adv. Chall.*
- Walsmith J et al. 2004. Tumor necrosis factor- α production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **31**, 23–29.
- Wein MN et al. 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* **7**, 13176. 30
- Wirtz S et al. 2007. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* **2**, 541–546.
- Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.
- Yao C et al. 2013. Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* **4**, 1685.
- Yokogawa M et al. 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 694–706. 40
- Yu J et al. 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* **32**, 151–157.
- Zampeli E et al. 2017. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J. Autoimmun.* **78**, 1–10.
- Zerr P et al. 2012. Combined Inhibition of c-Abl and PDGF Receptors for Prevention and Treatment of Murine Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease. *Am. J. Pathol.* **181**, 1672–1680. 50

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態 様 1)

式Iによる化合物:

(化 1)



I

(式 中 、

W_1 は、N又は CR^3 であり、かつ W_2 は、N又はCHであり、但し、 W_1 及び W_2 の双方が、Nとなることはない;

X_1 、 X_2 、及び X_3 のうちの1つは、Nであり、かつ残りの2つは、Cであり;

Yは、N又は CR^{2b} であり;

Zは、

- $NR^{4a}R^{4b}$ 、

- NR^{4c} -(式中、該N原子及び R^{2a} は、それらが結合している原子と共に1個の二重結合を含む縮合5～6員ヘテロシクロアルケニルを形成する)、又は

- N、O、及びSから独立に選択される0個、1個、又は2個の追加のヘテロ原子をさらに含み、1個以上の独立に選択される R^5 基で任意に置換されたN結合型4～7員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキル

であり;

R^{1a} は、

- H、

- 八口、

- -OH、

- -CN、

- 1個以上の独立に選択される R^6 で任意に置換された C_{1-6} アルキル、

- 1個以上の-OHで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロシクロアルキル、

- $C(=O)-R^7$ 、

- $NR^{8a}R^{8b}$ 、

- $S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され:

- R^{1b} 及び R^{1c} は、

- 八口、

- -OH、

- -CN、

- 1個以上の独立に選択される-OH、-CN、又は C_{2-4} アルケニルで任意に置換された C_{1-4} アルキル、

- C_{3-7} シクロアルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～8員単環式又はスピロ環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^9 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び

- $-NR^{10a}R^{10b}$

から独立に選択され、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

又は R^{1b} 及び R^{1c} は、それらが結合している原子と共にN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{11} 基で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルを形成し:

- R^{2a} 及び R^{2b} は、

- 八口、

- C_{1-4} アルキル、

- 1個以上の独立に選択される八口、-OH、又は C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシ、

- $-NR^{12a}R^{12b}$ 、及び

- -OH

から独立に選択され:

- R^3 は、H、八口、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換された C_{1-4} アルコキシであり:

- R^{4a} は、H又は C_{1-4} アルキルであり:

- R^{4b} は、

- 1個以上の独立に選択される R^{13} で任意に置換された C_{1-6} アルキル、

- 1個以上の独立に選択される R^{14a} で任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル、

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択される R^{14b} で任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル、及び

- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択される C_{1-4} アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール

から選択され:

- R^{4c} は、H、 C_{3-7} シクロアルキル、又は1個以上の独立に選択される八口もしくは-CNで任意に置換された C_{1-6} アルキルであり:

- 各 R^5 は独立に、

- オキソ、

- 八口、

- -CN、

- -OH、

- $-NR^{15a}R^{15b}$ 、

- フェニル、

10

20

30

40

50

- C₃₋₇シクロアルキル、
 - C₂₋₄アルキニル、
 - -C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、
 - 1個以上の独立に選択されるハロ又はフェニルで任意に置換されたC₁₋₄アルコキシ、
 - 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、及び
 - N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル
- から選択され:
- 各R⁶は独立に、
 - ハロ、
 - -O-R¹⁶、
 - -NR^{17a}R^{17b}、
 - N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリール、及び
 - N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の独立に選択されるハロで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキル
- から選択され:
- R⁷は、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-NR^{18a}R^{18b}、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキルであって、1個以上の-OHで任意に置換された、前記ヘテロシクロアルキルであり;
 - R^{8a}及びR^{8b}は独立に、H、-C(=O)-C₁₋₄アルコキシ、又は1個以上の独立に選択されるハロ、-CN、もしくは-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;
 - 各R⁹は独立に、ハロ、-OH、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;
 - 各R^{10a}及びR^{10b}は独立に、H、又は1個以上の-OHで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;
 - 各R¹¹は独立に、
 - 1個以上の独立に選択される-CN又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル
-
- -C(=O)-C₁₋₆アルキル、及び
 - -C(=O)-C₁₋₆アルコキシ
- から選択され:
- 各R^{12a}及びR^{12b}は独立に、H、又は1個の-OH又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;
 - 各R¹³は独立に、
 - ハロ、
 - -CN、
 - -NR^{19a}R^{19b}、
 - -OH、
 - C₁₋₄アルコキシ、
 - C₃₋₇シクロアルキル、
 - -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、
 - N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～7員単環式ヘテロシクロアルキル、及び
 - N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロアリールであって、1個以上の独立に選択されるC₁₋₄アルキルで任意に置換された、前記ヘテロアリール
- から選択され:
- 各R^{14a}及びR^{14b}は独立に、

10

20

30

40

50

- ハロ、
- オキソ、
- 1個以上の独立に選択されるハロ、-OH、又はC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキル、
- -OH、
- C₁₋₄アルコキシ、及び
- -NR^{20a}R^{20b}

から選択され:

各R^{15a}及びR^{15b}は独立に、H、C₁₋₄アルキル、又は-C(=O)-C₁₋₄アルコキシであり;

各R¹⁶は独立に、

- H、
- -S(=O)₂-C₁₋₄アルキル、
- 1個以上の-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}で任意に置換されたC₁₋₄アルキル、又はN、O、及びSから独立に選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル、及び
- N、O、及びSから独立に選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む4～6員単環式ヘテロシクロアルキル

から選択され:

各R^{17a}及びR^{17b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

R^{18a}及びR^{18b}は独立に、H、又は1個以上の独立に選択される-OHもしくはC₁₋₄アルコキシで任意に置換されたC₁₋₄アルキルであり;

各R^{19a}、R^{19b}、R^{20a}、R^{20b}、R^{21a}、及びR^{21b}は独立に、H又はC₁₋₄アルキルである;)又はその医薬として許容し得る塩。

(態様2)

W₁が、CR³であり、かつR³が、Hである、態様1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様3)

Yが、CR^{2b}であり、かつR^{2b}が、C₁₋₄アルコキシである、態様1又は2記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様4)

R^{2a}が、1個、2個、又は3個の独立に選択されるハロで置換された-O-CH₃である、態様1～3のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

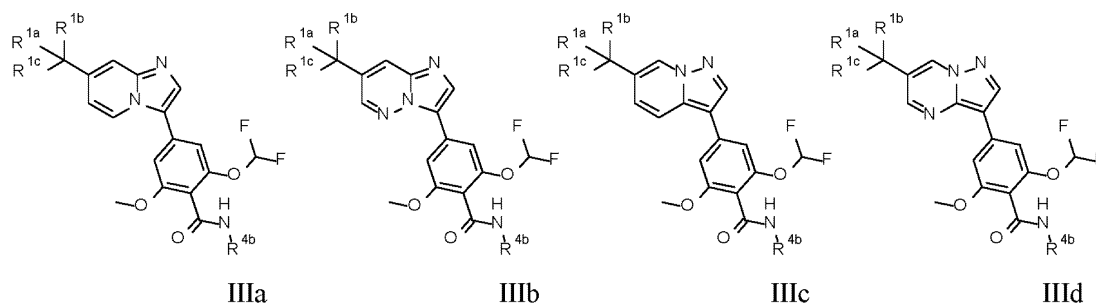
(態様5)

Zが、-NR^{4a}R^{4b}であり、かつR^{4a}が、Hである、態様1～4のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様6)

前記化合物が、式IIIa、式IIIb、式IIIc、又は式IIId:

(化2)



によるものである、態様1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 7)

R^{1b} 及び R^{1c} が、それらが結合している原子と共に、シクロブチルを形成する、態様1～6のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

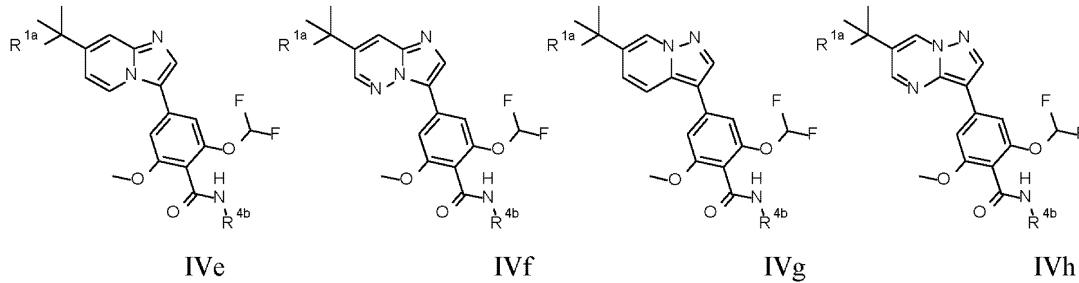
(態様 8)

R^{1b} 及び R^{1c} が、それらが結合している原子と共に、オキセタニル又はテトラヒドロピラニルを形成する、態様1～6のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 9)

前記化合物が、式IVe、式IVf、式IVg、又は式IVh:

(化 3)



によるものである、態様1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 1 0)

R^{4b} が、シクロプロピル又は2-フルオロシクロプロピルである、態様1～9のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 1 1)

R^{1a} が、H、-OH、又は-CNである、態様1～10のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 1 2)

R^{1a} が、1個の-OHで置換された C_{1-6} アルキルである、態様1～10のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 1 3)

医薬として許容し得る担体、及び医薬として有効な量の態様1～12のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物。

(態様 1 4)

医薬における使用のための、態様1～12のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様13記載の医薬組成物。

(態様 1 5)

炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、IL-6の過剰分泌に関連する疾患、TNF、インターフェロン、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに/又は異常血管新生関連疾患の予防及び/又は治療における使用のための、態様1～12のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様13記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
		C 0 7 D	471/04	1 0 8 Q
		C 0 7 D	487/04	1 4 2
		C 0 7 D	487/04	1 4 4
		C 0 7 D	519/00	3 0 1
		C 0 7 D	519/00	3 1 1

ピタルハルデ 4 0

(72)発明者

ニコラス デスロイ

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

エレヌ マリー ジャリー

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

クリストフ ペイショット

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

タオウエス テマル ライブ

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

エミナタ ティレラ

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

フローレンス マリー エミリー ボナテール

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

(72)発明者

ベランジャー ダティオン

フランス 9 3 2 3 0 ロマインピレ アベニュー ガストン ロウッセル 1 0 2 シー / オー ガラ
バゴス エスエーエスユー

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

特許第 7 3 2 6 2 7 6 (J P , B 2)

特表 2 0 1 6 - 5 0 4 3 1 6 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 0 6 4 9 6 2 2 2 (C N , A)

特表 2 0 1 5 - 5 1 3 5 5 9 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 0 2 2 2 6 (J P , A)

特表 2 0 1 8 - 5 2 6 4 5 2 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 4 2 0 6 (J P , A)

特許第 7 3 9 9 1 1 6 (J P , B 2)

European Journal of Medicinal Chemistry , 2017年 , 126 , 1083-1106

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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