

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6088063号
(P6088063)

(45) 発行日 平成29年3月1日 (2017.3.1)

(24) 登録日 平成29年2月10日 (2017.2.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/10 (2006.01)

C O 7 D 401/10 C S P

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/502

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 I O I

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 9 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-542251 (P2015-542251)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月13日 (2013.11.13)
 (65) 公表番号 特表2015-537016 (P2015-537016A)
 (43) 公表日 平成27年12月24日 (2015.12.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/073667
 (87) 国際公開番号 W02014/076104
 (87) 国際公開日 平成26年5月22日 (2014.5.22)
 審査請求日 平成27年7月14日 (2015.7.14)
 (31) 優先権主張番号 61/727, 130
 (32) 優先日 平成24年11月16日 (2012.11.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ドミニク, ロミヤー
 アメリカ合衆国、ペンシルベニア 180
 15、ベスレヘム、ベスレヘム・フィール
 ズ・ウェイ 2568

最終頁に続く

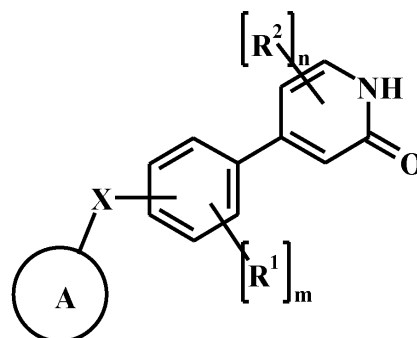
(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 7 8】



I

(式中：

A は、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 1 - オキシ - 2 H - フタラジン - 2 - イルで
あり；

それぞれの R^1 は、独立して、F、又はヒドロキシメチルであり；

m は、1 であり；

R^2 は、メチルピラゾリルであり；

n は、0 であり；

X は、 CH_2 である）

の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - 2 H - フタラジン - 1 - オン；

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン；
及び

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

少なくとも 1 個の薬学的に許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤と混合された、請求項 1 又は 2 記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

炎症状態、及び / 又は自己免疫状態を処置するための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

炎症状態を処置するための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

関節リウマチを処置するための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

喘息を処置するための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置用医薬の製造のための、請求項 1 又は 2 記載の化合物の使用。

【請求項 9】

炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置において使用するための、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、Btk を阻害し、異常な B 細胞活性化により引き起こされる自己免疫疾患及び炎症性疾患の処置に有用である、新規化合物の使用に関する。

【 0 0 0 2 】

発明の背景

タンパク質キナーゼは、ヒト酵素の最大ファミリーの1つを構成し、リン酸塩基をタンパク質に加えることにより、多くの異なるシグナル伝達過程を制御する (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829)。具体的には、チロシンキナーゼは、チロシン残基のフェノール類部分のタンパク質をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーは、細胞成長、遊走、及び分化を制御するメンバーを含む。異常なキナーゼ活性は、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を含む、様々なヒト疾患において結び付けられてきた。タンパク質キナーゼは、細胞のシグナル伝達の鍵となる制御因子であるので、細胞機能を、低分子キナーゼ阻害剤で調節するための標的を提供し、これにより、良好な薬物設計標的を作成する。キナーゼにより仲介される疾患過程の処置に加えて、キナーゼ活性の選択的阻害剤、及び有効な阻害剤はまた、細胞シグナル伝達過程の調査、及び治療対象の他の細胞標的の同定に有用である。

10

【 0 0 0 3 】

B細胞が、自己免疫疾患、及び/又は炎症性疾患の病態形成において鍵となる役割を果たすという、良好な証拠が存在する。B細胞を枯渇させる、タンパク質ベースの治療剤、例えば、リツキシマンは、自己抗体によりもたらされる炎症性疾患、例えば、関節リウマチに対して有効である (Rastetter et al. Annu Rev Med 2004 55:477)。それ故、B細胞活性化において役割を果たすタンパク質キナーゼの阻害剤は、B細胞により仲介される疾患症状、例えば、自己抗体産生に有用な治療剤であろう。

20

【 0 0 0 4 】

B細胞受容体 (BCR) を介したシグナル伝達は、増殖、及び成熟抗体産生細胞への分化を含む、広範なB細胞応答を制御する。BCRは、B細胞活性の鍵となる制御ポイントであり、異常なシグナル伝達は、複数の自己免疫疾患、及び/又は炎症性疾患を導く、調節解除されたB細胞増殖、及び病原性自己抗体の形成を引き起こし得る。ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) は、膜近位かつBCRから直ぐ下流にある、BCR非会合型キナーゼである。Btkの欠如は、BCRシグナル伝達を阻害することを示し、それ故、Btkの阻害は、B細胞により仲介される疾患過程を阻害するための有用な治療アプローチであり得る。

【 0 0 0 5 】

Btkは、チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバーであり、初期B細胞発生、並びに成熟B細胞活性化及び生存の重大な制御因子であることが示された (Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611)。ヒトにおけるBtkの変異は、状態、X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) を導く (Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431、及びLindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200で概説される)。これらの患者は、易感染性であり、BCR刺激後に、B細胞の障害された成熟、低減した免疫グロブリン、及び抹消B細胞レベル、減少したT細胞非依存性免疫応答、並びに弱められたカルシウム動員を示す。

30

【 0 0 0 6 】

自己免疫疾患、及び炎症性疾患におけるBtkの役割の証拠はまた、Btk欠損マウスモデルにより提供された。全身性エリテマトーデス (SLE) の前臨床マウスモデルにおいて、Btk欠損マウスは、疾患の進行の顕著な改善を示す。加えて、Btk欠損マウスは、コラーゲンにより誘発される関節炎に抵抗性である (Jansson and Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459)。選択的Btk阻害剤は、マウス関節炎モデルにおいて、用量に依存した有効性を示した (Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61)。

40

【 0 0 0 7 】

Btkはまた、疾患過程に関与し得る、B細胞以外の細胞により発現される。例えば、Btkは、肥満細胞により発現され、Btk欠損骨髓由来の肥満細胞は、障害された抗原により誘導される脱顆粒を示す (Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261)。これは、Btkが、病理的肥満細胞応答、例えば、アレルギー、及び喘息を処置するのに有用

50

であり得ることを示す。また、XLA患者（ここで、Btk活性は存在しない）由来の単球は、刺激後に、低減したTNF産生を示す（Horwood et al. J Exp Med 197:1603, 2003）。それ故、TNFにより仲介される炎症は、低分子Btk阻害剤により調節され得る。また、Btkは、アポトーシスにおいて役割を果たすことが報告され（Islam and Smith Immunol. Rev. 2000 178:49）、したがって、Btk阻害剤は、特定のB細胞リンパ腫及び白血病の処置に有用である（Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837）。

【0008】

発明の概要

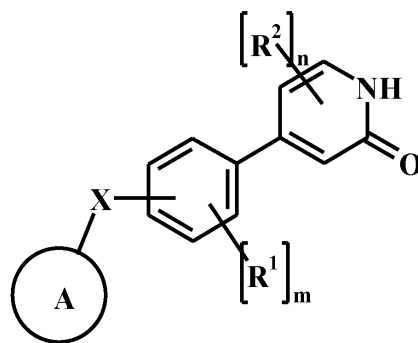
本出願は、本明細書において後述される、式IのBtk阻害剤化合物、その使用方法を提供する。

10

【0009】

本出願は、式I

【化1】



20

I

（式中：

Aは、場合により1個以上のA'で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の単環式又は二環式ヘテロアリール又はフェニルであり；

A'は、ハロ、低級アルキル、又はオキソであり；

30

それぞれのR¹は、独立して、ハロ、ヒドロキシル低級アルキル、又は低級アルキルであり；

mは、0、1、又は2であり；

R²は、メチルピラゾリルであり；

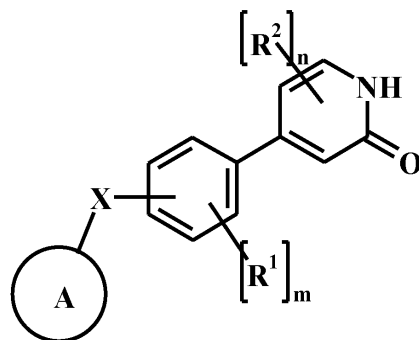
nは、0、又は1であり；

Xは、結合、CH₂、又はNH C(=O)である）
の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0010】

本出願は、式I

【化 2】



I

(式中：

Aは、場合により1個以上のA'で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の単環式又は二環式ヘテロアリール又はフェニルであり；

A'は、ハロ、低級アルキル、又はオキソであり；

それぞれのR¹は、独立して、ハロ、ヒドロキシル低級アルキル、又は低級アルキルであり；

mは、0、1、又は2であり；

R²は、メチルピラゾリルであり；

nは、0、又は1であり；

Xは、CH₂、又はNH C(=O)である）

の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0011】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む、炎症状態、及び/又は自己免疫状態の処置方法を提供する。

【0012】

本出願は、少なくとも1個の薬学的に許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤と混合された、式Iの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0013】

発明の詳細な説明

定義

本明細書で用いられる語句「a」、又は「an」実体は、1個以上の該実体に言及する；例えば、1個の化合物は、1個以上の化合物、又は少なくとも1個の化合物に言及する。しかるが故に、用語「a」（又は「an」）、「1個以上」、及び「少なくとも1個」は、本明細書において互換的に用いることができる。

【0014】

語句「本明細書において上で定義される通り」は、発明の概要において提供される、それぞれの群についての最も広い定義、又は最も広い請求に言及する。以下で提供される全ての他の実施態様において、それぞれの実施態様において存在することができ、かつ明確に定義されない置換基は、発明の概要において提供される最も広い定義を維持する。

【0015】

本明細書で用いられる通り、請求項の移行句、又は本体中に関わらず、用語「含む」、及び「含んでいる」は、開放型の意味を有するものとして解釈されるべきである。すなわち、該用語は、語句「少なくとも有している」、又は「少なくとも含んでいる」と同義的に解釈されるべきである。方法の文脈で用いられるとき、用語「含んでいる」は、方法が、少なくとも列挙される工程を含むが、更なる工程を含んでもよいことを意味する。化合物又は組成物の文脈で用いられるとき、用語「含んでいる」は、化合物、又は組成物が、

10

20

30

40

50

少なくとも列挙された特徴、又は成分を含むが、更なる特徴、又は成分も含み得ることを意味する。

【 0 0 1 6 】

本明細書で用いられる通り、特に具体的に示されない限り、単語「又は」は、「及び／又は」の包括的意味で用いられ、「いずれか／又は」の排他的意味で用いられない。

【 0 0 1 7 】

用語「独立して」は、同一の化合物内の同一又は異なる定義を有する変数の存在又は不存と関連することなく、変数が、任意の一例において適用されることを示すために、本明細書で用いられる。故に、化合物（ここで、R' が 2 回出現し、「独立して、炭素、又は窒素」として定義される）において、両方の R' が炭素であり得るか、両方の R' が窒素であり得るか、又は一方の R' が炭素であり、他方が窒素であり得る。

10

【 0 0 1 8 】

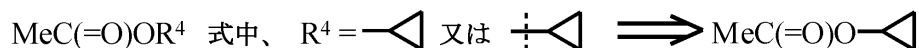
任意の変数が、本発明で用いられるか、又は請求される化合物を表し、記載する任意の部分又は式において、1 回より多く存在するとき、それぞれの存在でのその定義は、他の存在毎で、その定義から独立する。または、置換基、及び／又は変数の組み合わせは、かかる化合物が安定な化合物となる場合にのみ、許容可能である。

【 0 0 1 9 】

結合の端の記号「*」、又は結合により描かれる「- - - - -」は、官能基、又は他の化学的部分の分子の残りの部分（分子の一部である）への結合点に言及する。故に、例えば、

20

【 化 3 】



である。

【 0 0 2 0 】

環系（別の頂点で結合することが反対される）に描かれる結合は、結合が、適当な環原子のいずれかに結合され得ることを示す。

【 0 0 2 1 】

本明細書に用いられる用語「場合の」、又は「場合により」は、続いて記載される現象、又は状況が、生じ得るが、生じる必要がないこと、及び記載が、現象又は状況が生じる場合、及びそれが生じない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されている」は、場合により置換されている部分が、水素原子、又は置換基を取り込み得ることを意味する。

30

【 0 0 2 2 】

語句「場合により、結合」は、結合が存在し得るか、又は存在し得ないこと、及び記載が、単結合、2 重結合、又は 3 重結合を含むことを意味する。置換基が、「結合」又は「存在しない」と示されるなら、置換基に結合した原子は、直接結合される。

【 0 0 2 3 】

用語「約」は、およそ、範囲内、概略的、又は周辺を意味するために、本明細書で用いられる。用語「約」が、数字で表される範囲と一緒に用いられるとき、それは、境界を、記載される数字で表される値より上、及び下に拡大することにより、範囲を改変する。一般的に、用語「約」は、数字で表される値を、20% の分散により、規定値より上、及び下に改変するために、本明細書で用いられる。

40

【 0 0 2 4 】

式 I の特定の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性化合物は、2 つ以上の相互変換可能な種として存在し得る。プロトン移転互変異性体は、2 個の原子間で共有結合した水素原子の遊走を生じる。互変異性体は、一般的に、平衡して存在し、個々の互変異性体を単離する試みにより、通常、化学的特性及び物理的特性が、化合物の混合物と一致する、混合物が生成される。平衡の位置は、分子内の化学的特徴に依存する。例えば、多くの脂

50

肪族アルデヒド、及びケトン、例えば、アセトアルデヒドにおいて、ケトが、優勢である一方、フェノールにおいて、エノールが優勢である。共通するプロトン移転互変異性体は、ケト/エノール ($-C(=O)-CH_2-C(OH)=CH-$)、アミド/イミド酸 ($-C(=O)-NH-C(OH)=N-$)、及びアミジン ($-C(=NR)-NH-C(NHR)=N-$) 互変異性体を含む。後者の2つは、ヘテロアリール、及び複素環式環において特に共通し、本発明は、全ての互変異性型の化合物を包含する。

【0025】

本明細書で用いられる技術用語、及び科学用語は、特に定義されない限り、本発明が属する当業者に共通して理解される意味を有する。本明細書において、当業者に公知の種々の方法論及び材料が参照される。薬理学の一般的原理を説明する標準的な仕事は、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10thEd., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)を含む。当業者に公知の任意の適当な材料、及び/又は方法は、本発明を実施する際に利用され得る。しかしながら、好ましい材料、及び方法が記載される。以下の記載及び実施例において参照される材料、試薬などは、特に示されない限り、市販の供給源から得ることができる。

【0026】

本明細書に記載される定義は、化学的に関連する組合せ、例えば、「ヘテロアルキルアリール」、「ハロアルキルヘテロアリール」、「アリールアルキルヘテロシクリル」、「アルキルカルボニル」、「アルコキシアルキル」などを形成することが付け加えられ得る。用語「アルキル」が、例えば、「フェニルアルキル」、又は「ヒドロキシアルキル」において、別の用語の末尾として用いられるとき、これは、上で定義され、他の具体的に命名された基から選択される1~2個の置換基で置換されている、アルキル基に言及することが意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、1~2個のフェニル置換基を有するアルキル基に言及し、これにより、ベンジル、フェニルエチル、及びビフェニルを含む。「アルキルアミノアルキル」は、1~2個のアルキルアミノ置換基を有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-(ヒドロキシメチル)、3-ヒドロキシプロピルなどを含む。したがって、本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、以下で定義される、ヘテロアルキル基のサブセットを定義するために用いられる。用語-(アル)アルキルは、置換されていないアルキル、又はアルアルキル基のいずれかに言及する。用語(ヘテロ)アリール、又は(ヘタ)アリールは、アリール、又はヘテロアリール基のいずれかに言及する。

【0027】

本明細書で用いられる用語「スピロシクロアルキル」は、スピロ環シクロアルキル基、例えば、スピロ[3.3]ヘプタンを意味する。本明細書で用いられる用語スピロヘテロシクロアルキルは、スピロ環ヘテロシクロアルキル、例えば、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンを意味する。

【0028】

本明細書で用いられる用語「アシル」は、式 $-C(=O)R$ (式中、Rは、本明細書で定義される水素、又は低級アルキルである)の基を示す。本明細書で用いられる用語「アルキルカルボニル」は、式 $C(=O)R$ (式中、Rは、本明細書で定義されるアルキルである)の基を示す。用語 C_{1-6} アシルは、6個の炭素原子を含有する、基 $-C(=O)R$ に言及する。本明細書で用いられる用語「アリールカルボニル」は、式 $C(=O)R$ (式中、Rは、アリール基である)を意味し、本明細書で用いられる用語「ベンゾイル」は、「アリールカルボニル」基(式中、Rはフェニルである)を意味する。

【0029】

本明細書で用いられる用語「エステル」は、式 $-C(=O)OR$ (式中、Rは、本明細書で定義される低級アルキルである)の基を示す。

【0030】

10

20

30

40

50

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を含有する、非分岐鎖、又は分岐鎖の飽和1価炭化水素残基を示す。用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基を示す。本明細書で用いられる「 C_{1-10} アルキル」は、1～10個の炭素を含む、アルキルに言及する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、又はペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルを含む低級アルキル基を含むが、これらに限定されない。

【0031】

用語「アルキル」が、別の用語の末尾で、例えば、「フェニルアルキル」、又は「ヒドロキシアルキル」において用いられるとき、これは、上で定義され、他の具体的に命名された基から選択される1～2個の置換基で置換されている、アルキル基に言及することが意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、基 $R'R''$ (式中、 R' は、本明細書で定義される、フェニル基であり、 R'' は、本明細書で定義される、アルキレン基である) を示し、フェニルアルキル部分の結合点がアルキレン基上にあることを、理解する。アリールアルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル、3-フェニルプロピルを含むが、これらに限定されない。用語「アリールアルキル」、又は「アラルキル」は、 R' が、アリール基であることを除き、同様に解釈される。用語「(ヘタ)アリールアルキル」、又は「(ヘタ)アラルキル」は、 R' が、場合により、アリール、又はヘテロアリール基であることを除き、同様に解釈される。

【0032】

用語「ハロアルキル」、又は「ハロ-低級アルキル」、又は「低級ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素残基に言及し、ここで、1個以上の炭素原子が、1個以上のハロゲン原子で置換されている。

【0033】

本明細書で用いられる用語「アルキレン」、又は「アルキルエニル」は、特に指定されない限り、1～10個の炭素原子の2価の飽和直鎖炭化水素基(例えば、 $(CH_2)_n$)、又は2～10個の炭素原子の分岐鎖の飽和2価炭化水素基(例えば、 $-CHMe-$ 、又は $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$)を示す。メチレンの場合を除き、アルキレン基の超原子価は、同一の原子に結合しない。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチル-プロピレン、1,1-ジメチル-エチレン、ブチレン、2-エチルブチレンを含むが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基(式中、アルキルは、上で定義される通りである)、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*i*-ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ(それらの異性体を含む)を意味する。本明細書で用いられる「低級アルコキシ」は、既に定義された「低級アルキル」基を有する、アルコキシ基を示す。本明細書で用いられる「 C_{1-10} アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル(式中、アルキルは、 C_{1-10} である)に言及する。

【0035】

用語「 PCy_3 」は、3つの環状部分で3置換されている、ホスフィンに言及する。

【0036】

用語「ハロアルコキシ」、又は「ハロ-低級アルコキシ」、又は「低級ハロアルコキシ」は、低級アルコキシ基(ここで、1個以上の炭素原子が、1個以上のハロゲン原子で置換されている)に言及する。

【0037】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で定義される、アルキル基を示し、ここで、異なる炭素原子上の1～3個の水素原子は、ヒドロキシル基により置換されている。

【0038】

本明細書で用いられる用語「アルキルスルホニル」、及び「アリールスルホニル」は、式 - $S(=O)_2R$ (式中、R は、それぞれ、アルキル、又はアリールであり、アルキル、及びアリールは、本明細書で定義される通りである) の基に言及する。本明細書で用いられる用語「ヘテロアルキルスルホニル」は、本明細書において、式 - $S(=O)_2R$ (式中、R は、本明細書で定義される、「ヘテロアルキル」である) の基を示す。

【0039】

本明細書で用いられる用語「アルキルスルホニルアミノ」、及び「アリールスルホニルアミノ」は、式 - $NR'S(=O)_2R$ (式中、R は、それぞれ、アルキル、又はアリールであり、R' は、水素、又は C_{1-3} アルキルであり、アルキル、及びアリールは、本明細書で定義される通りである) の基に言及する。

10

【0040】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、3 ~ 8 個の炭素原子を含有する、飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチルに言及する。本明細書で用いられる「 C_{3-7} シクロアルキル」は、炭素環中に 3 ~ 7 個の炭素を含む、シクロアルキルに言及する。

【0041】

本明細書で用いられる用語「カルボキシ - アルキル」は、アルキル部分に言及し、ここで、1 個の水素原子が、カルボキシルで置換されており、ヘテロアルキル基の結合点が、炭素原子を介することを理解する。用語「カルボキシ」、又は「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ 部分に言及する。

20

【0042】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」、又は「ヘテロ芳香族」は、少なくとも 1 個の芳香族を有する 5 ~ 12 個の環原子の単環又は二環基、又は環自体が 4 ~ 8 個の原子を含有し、1 個以上の N、O、又は S ヘテロ原子を取り込み、残りの環原子が炭素である、部分的に不飽和の環を意味し、ヘテロアリール基の結合点は、芳香族上、又は部分的に不飽和の環上であることを理解する。当業者に周知のように、ヘテロアリール環は、その全ての炭素対応物より少ない芳香族特徴を有する。したがって、本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、同定の芳香族特徴を有することのみが必要である。ヘテロアリール部分の例は、5 ~ 6 個の環原子、及び 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、単環式芳香族複素環を含み、これは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、4, 5 - ジヒドロ - オキサゾリル、5, 6 - ジヒドロ - 4H - [1, 3] オキサゾリル、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾール、及びオキサジアキソリン (場合により、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルコキシ、チオ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、低級ハロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、及びジアルキルアミノアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、及びカルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ、及びアリールカルボニルアミノから選択される、1 つ以上、好ましくは、1 又は 2 つの置換基で置換され得る) を含むが、これらに限定されない。二環式部分の例は、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフチリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 6] ナフチリジニル、及びベンゾイソチアゾールを含むが、これらに限定されない。二環式部分は、場合により、いずれかの環上で置換され得るが、結合点は、ヘテロ原子を含有する環上にある。

30

40

【0043】

本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロサイクル」は、特に指定されない限り、環毎に 3 ~ 8 個の原子のスピロ環を含む、1 個以上の環、好ましくは、1 ~ 2 個の環を含み、1 個以上の環ヘテロ原子 (N、O、又は S) から選択される) を取り込み、場合により、ヒドロキシ、オキソ、シアノ

50

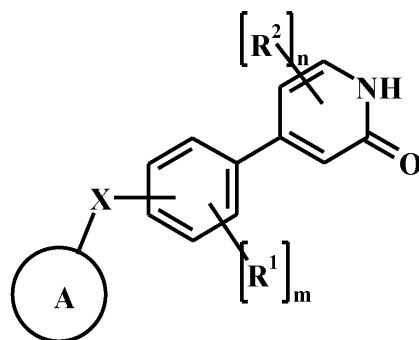
、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、低級ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、及びそのイオン形から選択される、1個以上、好ましくは、1個又は2個の置換基で置換され得る、1価の飽和環基を示す。ヘテロ環基の例は、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、オキサセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、及びイミダゾリニル、並びにそのイオン形を含むが、これらに限定されない。例はまた、二環式、例えば、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、又はオクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジンであってもよい。

【 0 0 4 4 】

B t k の阻害剤

本出願は、式 I

【 化 4 】



I

(式中 :

A は、場合により 1 個以上の A ' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の単環式又は二環式ヘテロアリアル又はフェニルであり ;

A ' は、ハロ、低級アルキル、又はオキソであり ;

それぞれの R ¹ は、独立して、ハロ、ヒドロキシル低級アルキル、又は低級アルキルであり ;

m は、0、1、又は 2 であり ;

R ² は、メチルピラゾリルであり ;

n は、0、又は 1 であり ;

X は、結合、C H ₂、又は N H C (= O) である)

の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【 0 0 4 5 】

本出願は、式 I

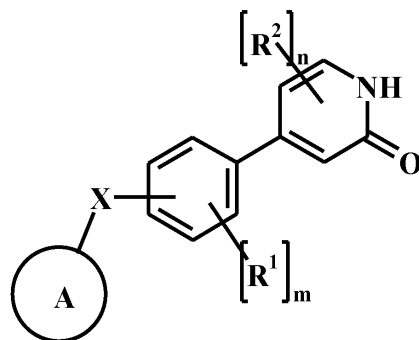
10

20

30

40

【化5】



10

I

(式中：

Aは、場合により1個以上のA'で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の単環式又は二環式ヘテロアリール又はフェニルであり；

A'は、ハロ、低級アルキル、又はオキソであり；

それぞれのR¹は、独立して、ハロ、ヒドロキシル低級アルキル、又は低級アルキルであり；

20

mは、0、1、又は2であり；

R²は、メチルピラゾリルであり；

nは、0、又は1であり；

Xは、CH₂、又はNH C(=O)である）

の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0046】

更に、本明細書で開示される具体的な残基X、A、A'、R¹、及びR²に関する全実施態様が、本明細書で開示される別の残基X、A、A'、R¹、及びR²に関する任意の他の実施態様と組み合わせられ得ることは、理解されるべきである。

【0047】

30

本出願は、式I（式中、XはCH₂である）の化合物を提供する。

【0048】

本出願は、式I（式中、nは1である）の化合物を提供する。

【0049】

本出願は、式I（式中、nは0である）の化合物を提供する。

【0050】

本出願は、式I（式中、XはCH₂であり、nは1である）の化合物を提供する。

【0051】

本出願は、式I（式中、XはCH₂であり、nは0である）の化合物を提供する。

【0052】

40

本出願は、式I（式中、XはNH C(=O)であり、nは0である）の化合物を提供する。

【0053】

本出願は、上記、式I（式中、mは1である）の化合物のいずれかを提供する。

【0054】

本出願は、上記、式I（式中、R¹はFである）の化合物のいずれかを提供する。

【0055】

本出願は、上記、式I（式中、R¹はヒドロキシル低級アルキルである）の化合物のいずれかを提供する。

【0056】

50

本出願は、式 I (式中、 m は 2 である) の化合物を提供する。

【0057】

本出願は、上記、式 I (式中、両方の R^1 は F であるか、一方の R^1 は F であり、他方はヒドロキシル低級アルキルである) の化合物を提供する。

【0058】

本出願は、式 I (式中、 m は 0 である) の化合物を提供する。

【0059】

本出願は、上記、式 I (式中、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロアリールである) の化合物のいずれかを提供する。

【0060】

本出願は、上記、式 I (式中、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールである) の化合物のいずれかを提供する。

【0061】

本出願は、上記、式 I (式中、 A は、F、オキソ、及び *tert*-ブチルで置換されている) の化合物を提供する。

【0062】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 である) の化合物のいずれかを提供する。

【0063】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールである) の化合物のいずれかを提供する。

【0064】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、低級アルキル、ハロ、又はオキソである) の化合物のいずれかを提供する。

【0065】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、*tert*-ブチル、F、又はオキソである) の化合物のいずれかを提供する。

【0066】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、*tert*-ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、ハロ、又はヒドロキシル低級アルキルである) の化合物のいずれかを提供する。

【0067】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、*tert*-ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルである) の化合物のいずれかを提供する。

【0068】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、*tert*-ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

【0069】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、*tert*-ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルであり、 $m = 0$ 、又は 2) の化合物のいずれかを提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = CH_2$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、フタラジンであり、 A' は、tert - ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

【 0 0 7 1 】

本出願は、上記、式 I (式中、 X は、結合であり、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、低級アルキル、ハロ、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシル低級アルキルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

10

【 0 0 7 2 】

本出願は、上記、式 I (式中、 X は結合であり、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、不飽和又は部分的に飽和の二環式ヘテロアリールであり、 A' は、tert - ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

【 0 0 7 3 】

本出願は、上記、式 I (式中、 X は結合であり、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、フタラジンであり、 A' は、tert - ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 は、F、又はヒドロキシメチルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

20

【 0 0 7 4 】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = NHC(=O)$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、フェニルであり、 A' は、低級アルキル、ハロ、又はオキソであり、 R^1 は、低級アルキルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

【 0 0 7 5 】

本出願は、上記、式 I (式中、 $X = NHC(=O)$ 、 n は 0 であり、 A は、場合により 1 個以上の A' で置換されている、フェニルであり、 A' は、tert - ブチル、F、又はオキソであり、 R^1 はメチルであり、 $m = 1$) の化合物のいずれかを提供する。

【 0 0 7 6 】

本出願は、

30

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

40

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

4 - tert - ブチル - N - [2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ;

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン ; 及び

50

2 - tert - ブチル - 5 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 6 - オン
 からなる群より選択される、式 I の化合物を提供する。

【 0 0 7 7 】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む、炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置方法を提供する。

【 0 0 7 8 】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む、関節リウマチの処置方法を提供する。

10

【 0 0 7 9 】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む、喘息の処置方法を提供する。

【 0 0 8 0 】

本出願は、式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 1 】

本出願は、少なくとも 1 個の薬学的に許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤と混合された、式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 2 】

本出願は、炎症性疾患の処置用医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

20

【 0 0 8 3 】

本出願は、自己免疫障害の処置用医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 8 4 】

本出願は、関節リウマチの処置用医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 8 5 】

本出願は、喘息の処置用医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 8 6 】

本出願は、炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置のための、上述の化合物の使用を提供する。

30

【 0 0 8 7 】

本出願は、関節リウマチの処置のための、上述の化合物の使用を提供する。

【 0 0 8 8 】

本出願は、喘息の処置のための、上述の化合物の使用を提供する。

【 0 0 8 9 】

本出願は、本明細書に記載される化合物、方法、又は組成物を提供する。

【 0 0 9 0 】

化合物、及び調製

本発明により包含され、本発明の範囲内にある、代表的な化合物の例は、以下の表に提供される。以下のこれらの実施例及び調製は、当業者が、本発明をより明確に理解し、実施することを可能にするために提供される。これらは、本発明の範囲を制限すると見なされるべきではなく、単にその説明及び代表であると見なされるべきである。

40

【 0 0 9 1 】

一般的に、本出願に用いられる命名法は、IUPAC 系統的命名法を行うための Beilstein Institute コンピュータシステムである AUTONOMTM v. 4.0 に基づく。表される構造と該構造に付与される名称との間に矛盾があれば、表される構造が、より重みを与えられるべきである。加えて、構造の立体化学、又は構造の一部が、例えば、太字、又は破線で示されないなら、構造、又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。

50

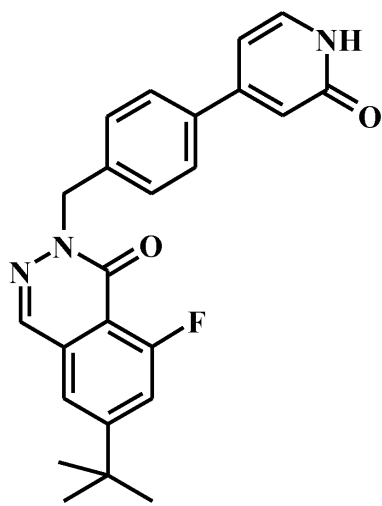
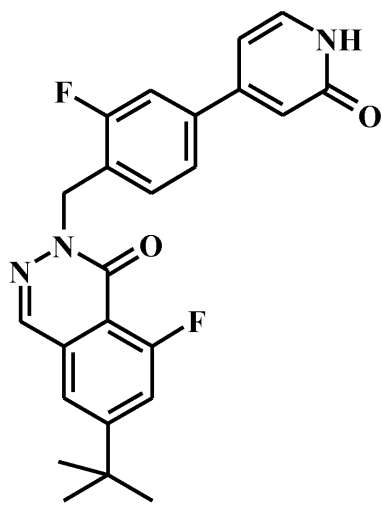
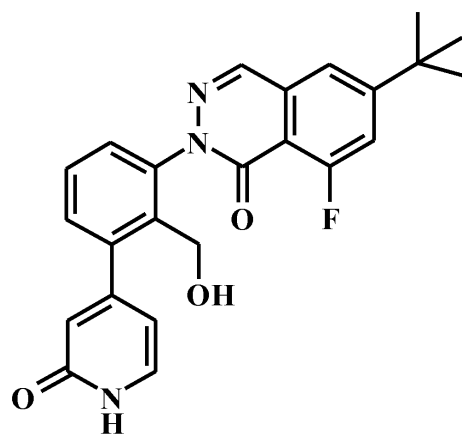
【 0 0 9 2 】

表 I は、一般式 I に記載の化合物の例を表す。

【 0 0 9 3 】

【 表 1 】

表 I.

化合物	命名法	構造
I-1	6- <i>tert</i> -ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2 <i>H</i> -フタラジン-1-オン	
I-2	6- <i>tert</i> -ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2 <i>H</i> -フタラジン-1-オン	
I-3	6- <i>tert</i> -ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2 <i>H</i> -フタラジン-1-オン	

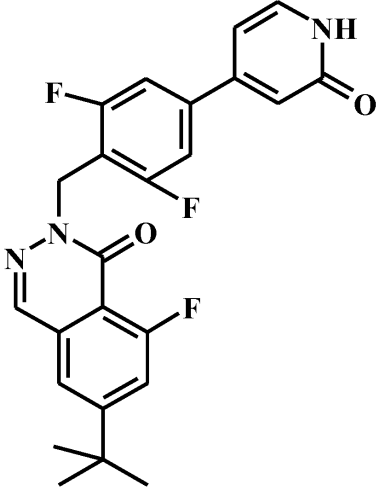
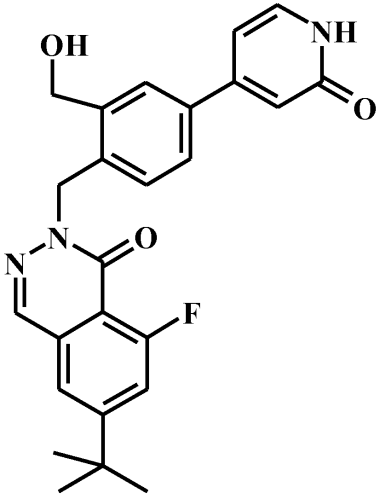
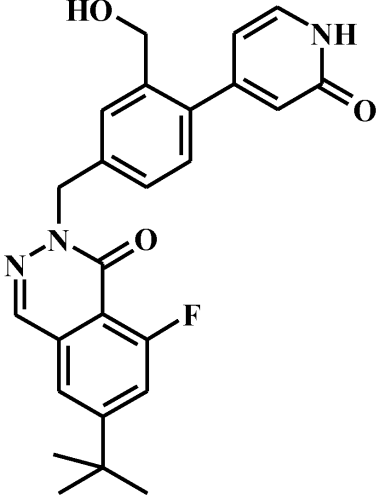
10

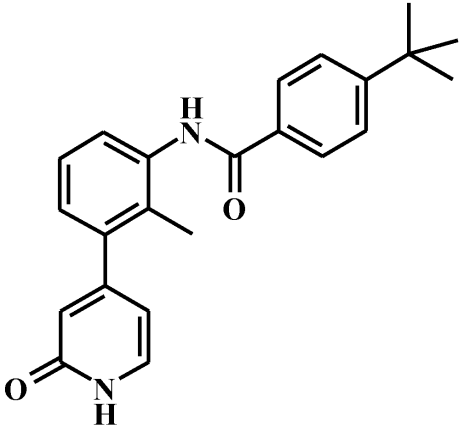
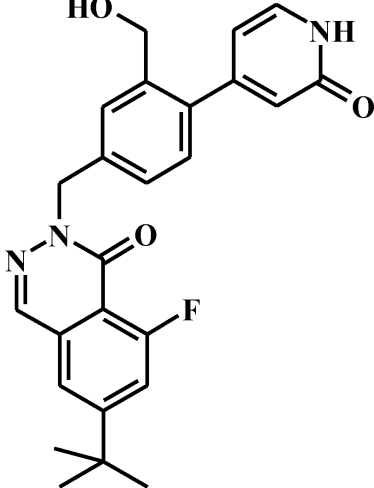
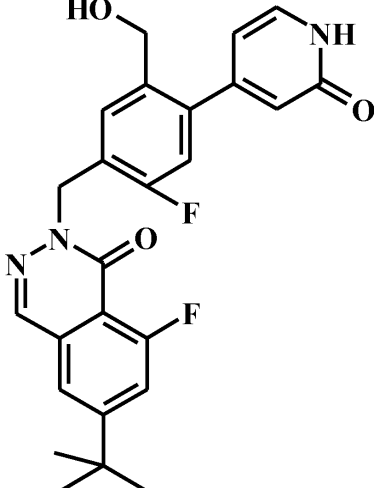
20

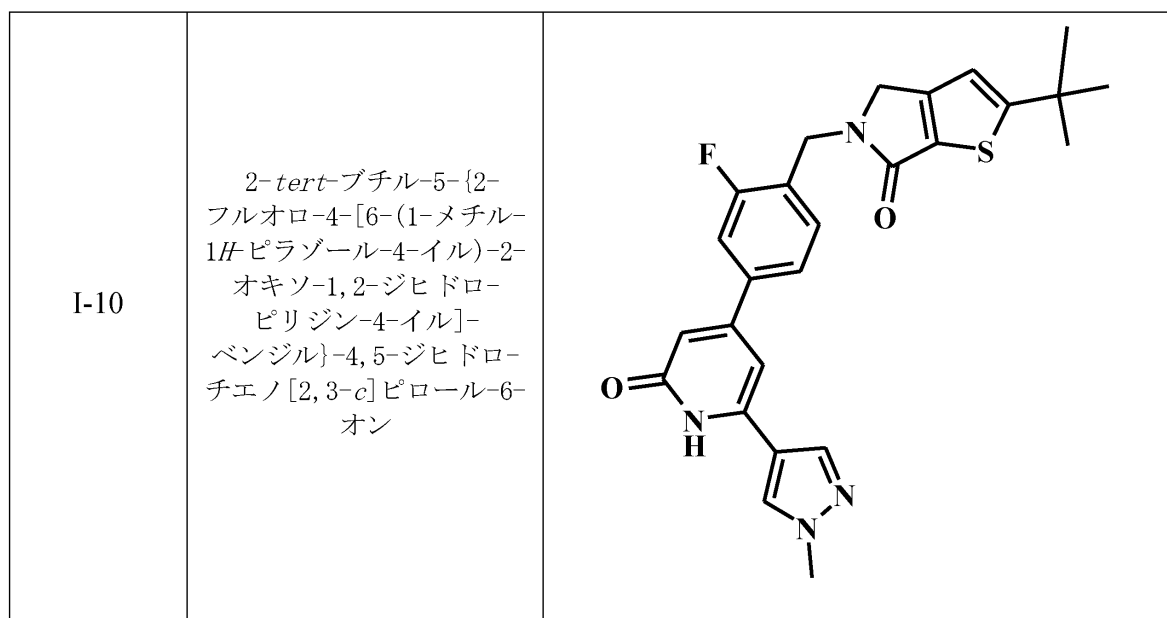
30

40

50

I-4	<p>6-<i>tert</i>-ブチル-2-[2,6-ジフルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-8-フルオロ-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>		10
I-5	<p>6-<i>tert</i>-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>		20
I-6	<p>6-<i>tert</i>-ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ベンジル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>		30

I-7	<p>4-<i>tert</i>-ブチル-N-[2- メチル-3-(2-オキソ-1,2- ジヒドロ-ピリジン-4- イル)-フェニル]- ベンゾアミン</p>		10
I-8	<p>6-<i>tert</i>-ブチル-8- フルオロ-2-[3-ヒドロキシ メチル-4-(2-オキソ-1,2- ジヒドロ-ピリジン-4- イル)-ベンジル]-2<i>H</i>- フタラジン-1-オン</p>		20
I-9	<p>6-<i>tert</i>-ブチル-8- フルオロ-2-[2-フルオロ- 5-ヒドロキシメチル-4-(2- オキソ-1,2-ジヒドロ- ピリジン-4-イル)- ベンジル]-2<i>H</i>-フタラジン- 1-オン</p>		30 40



【 0 0 9 4 】

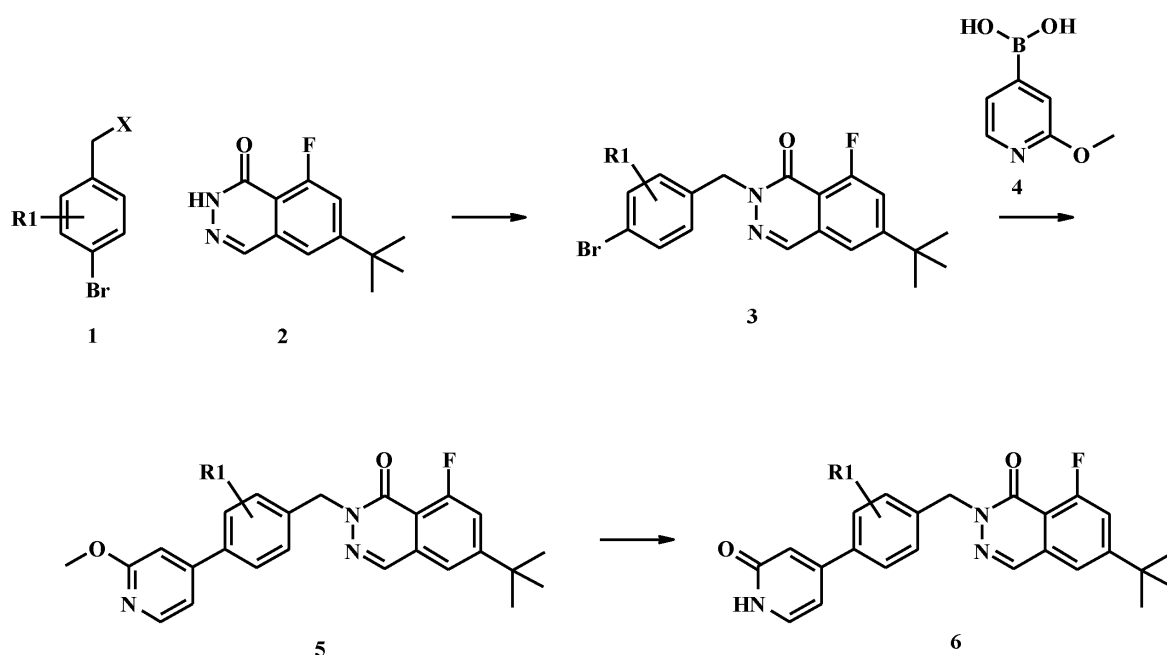
一般的合成スキーム

本発明の化合物は、任意の従来手段により調製され得る。これらの化合物の合成に適した方法は、実施例において提供される。一般的に、本発明の化合物は、以下のスキームに従い調製され得る。

【 0 0 9 5 】

【化 6 】

スキーム 1



【 0 0 9 6 】

式 6 (式中、R 1 は、式 I の類で上述された通りである) の化合物は、スキーム 1 に従い、調製され得る。式 1 (式中、X は、脱離基、例えば、臭化物、又は塩化物である) の化合物、及び式 2 のフトラジノン誘導体 (Berthel, S 等、米国特許第 2 0 1 0 0 2 2 2 3 2 5 号、段落 1 3 9 に記載される通り、調製され得る) で出発する、アルキル化反応は、式 3 のプロモベンゼン誘導体を与える。式 4 のボロン酸とのパラジウム触媒カップリング

は、式 5 のピアリールを与える。次に、メトキシ基の切断は、式 6 の本発明の化合物を与える。

【 0 0 9 7 】

フタラジノン 2 のアルキル化は、フタラジノンを強塩基、例えば、水素化ナトリウムで処理し、次に、得られた陰イオンを式 1 のハロゲン化ベンジル誘導体で処理することにより、行われ得る。反応は、陰イオンの生成のため、不活性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中、温度約 70 で、及びアルキル化反応のため、およそ室温で便宜的に行われる。

【 0 0 9 8 】

ピアリール中間体 5 を与えるためのプロモベンゼン誘導体 3 と 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (4) との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 、又はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 、及びホスフィン配位子、例えば、トリシクロヘキシルホスフィンの存在下で行われ得る。あるいは、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) が、パラジウム触媒とホスフィン配位子の両方として用いられ得る。反応は、塩基、例えば、酢酸カリウム、若しくは炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムの存在下で行われる (Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483) 。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF、若しくはジオキサン水溶液、又はジメトキシエタンとエタノールの混合物中で、温度 90 ~ 150 、反応時間 1 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、行われ得る。

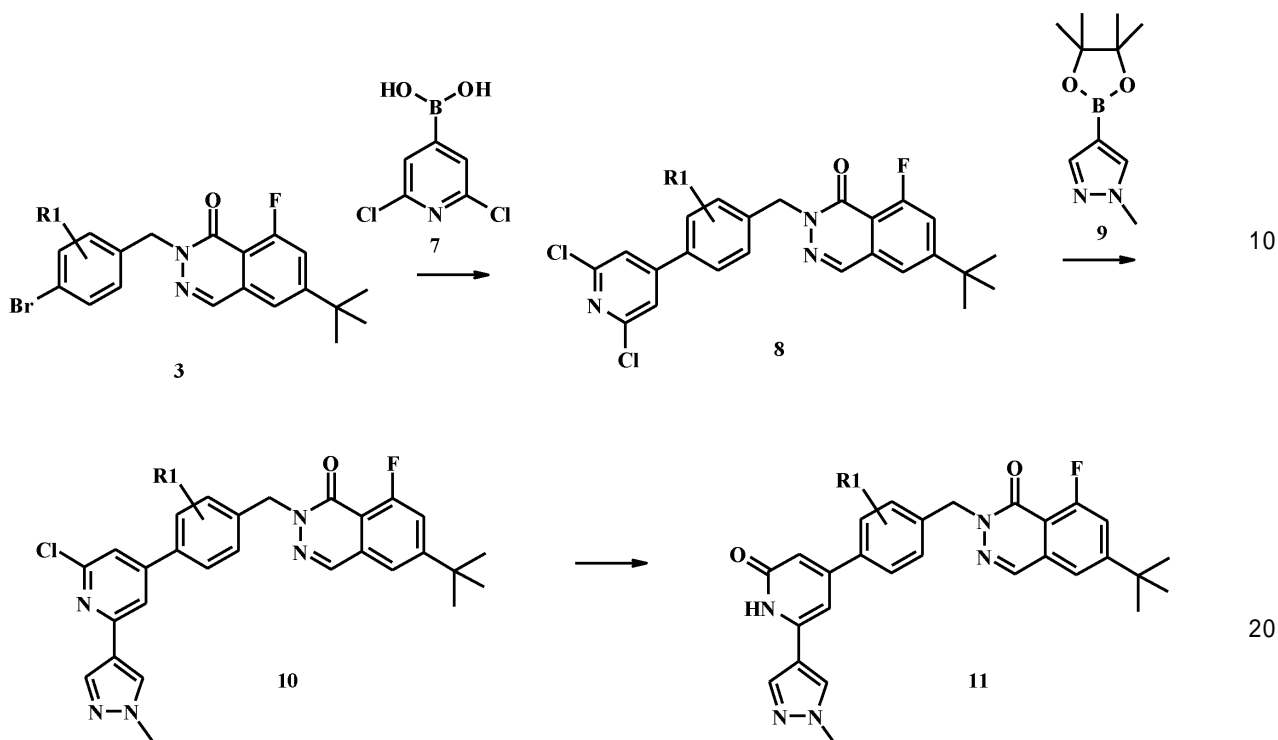
【 0 0 9 9 】

いくつかの異なる反応条件が、式 5 の化合物中のメトキシ基の切断のため用いられ得る。例えば、反応は、式 5 のメトキシピリジンを塩化トリメチルシリル、及びヨウ化ナトリウムと、溶媒、例えば、アセトニトリル中で数時間加熱することにより、便宜的にもたらされ得る。この反応のため用いられ得る具体的条件の例は、文献、例えば、Litchfield, J. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6262-6267 ; Ando, M. et al. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 6106-6122 ; 又は Bigg, D 等、米国特許第 2 0 0 1 0 0 0 0 5 2 1 号において見出され得る。反応はまた、Van Eis, M. 等、国際公開公報第 2 0 0 8 1 2 2 6 1 4 号、第 3 5 頁 ; Leznoff, C. C. et. al. J. Heterocycl. Chem. 1985, 22, 145-147 ; 及び Hadida Ruah, S.、国際公開公報第 2 0 0 8 1 4 1 1 1 9 号、第 1 4 3 頁に記載される通り、式 5 のメトキシピリジンを、ヨウ化トリメチルシリルと、クロロホルム、又はジクロロメタン、又はアセトニトリル中、温度 およそ室温 ~ 約 50 で処理することにより、もたらされ得る。反応はまた、Williams, T. M. 等、米国特許第 5 , 5 2 7 , 8 1 9 号、実施例 7 6 に記載される通り、式 5 の化合物を、三臭化ホウ素と、ジクロロメタン中、約 0 で処理することにより、行われ得る。反応はまた、Berdini, V. 等、2 0 1 0 0 1 2 0 7 6 1、第 7 5 頁 ; 及び McElroy W. T. and DeShong, P. Tetrahedron 2006, 62, 6945-6954 に記載される通り、式 5 の化合物を、三臭化リンと、1, 2 - ジクロロエタン中、還流温度で処理することにより、行われ得る。あるいは、反応は、Guzzo, P. 等、米国特許第 2 0 0 9 0 0 8 2 3 5 9 号、第 6 1 頁 ; 及び Cheng, D. 等、国際公開公報第 2 0 1 2 0 0 3 1 8 9 号、第 9 8 頁に記載される通り、式 5 の化合物を、3M HCl、又は 10M HCl 中、高温、例えば、約 100 ~ 120 で処理することにより、行われ得る。更なる代替として、反応は、Andrews, M. J. I 等、国際公開公報第 2 0 0 7 1 3 8 0 7 2 号、第 1 0 8 頁 ; 又は Wallberg, A. 等、米国特許第 2 0 0 7 0 2 5 9 8 6 0 号、実施例 3 6 . 1 に記載される通り、式 5 の化合物を、ピリジン塩酸塩と、何も加えずに、又は溶媒、例えば、DMF、又は水中、温度 約 100 ~ 約 150 で処理することにより、行われ得る。

【 0 1 0 0 】

【化 7】

スキーム 2



【 0 1 0 1 】

式 11 の本発明の化合物は、スキーム 2 に示される通り、作成され得る。この過程により、式 3 のプロモベンゼン誘導体は、2, 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (7) とパラジウム触媒カップリング反応して、式 8 のジクロロピリジン誘導体を与える。次に、化合物 8 は、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (9) とパラジウム触媒カップリング反応して、式 10 の化合物を与える。次に、メトキシ基の切断が、式 11 の本発明の化合物を与える。

30

【 0 1 0 2 】

ピアリール中間体 8 を与えるためのプロモベンゼン誘導体 3 と 2, 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (7) との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、及びホスフィン配位子、例えば、トリシクロヘキシルホスフィンの存在下で行われ得る。あるいは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)は、パラジウム触媒、及びホスフィン配位子の両方として用いられ得る。反応は、塩基、例えば、酢酸カリウム、又は炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムの存在下で行われる(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF、若しくはジオキサン水溶液、又はジメトキシエタンとエタノールの混合物中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1 ~ 数時間での従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、生じ得る。

40

【 0 1 0 3 】

中間体 10 を与えるためのジクロロピリジン誘導体 8 と 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (9) との間のクロスカップリング反応は、中間体 8 の調製について記載されるものと同様の条件を用いて、行われ得る。すなわち、式 8 の化合物は、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (9) と、パラジウム触媒供給源、例えば、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジ

50

ウム(0)、又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、及びホスフィン配位子、例えば、トリクロヘキシルホスフィンの存在下で処理され得る。あるいは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)は、パラジウム触媒、及びホスフィン配位子の両方として用いられ得る。反応は、塩基、例えば、酢酸カリウム、又は炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムの存在下で行われる(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF、若しくはジオキサン水溶液、又はジメトキシエタンとエタノールの混合物中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1時間 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、生じ得る。

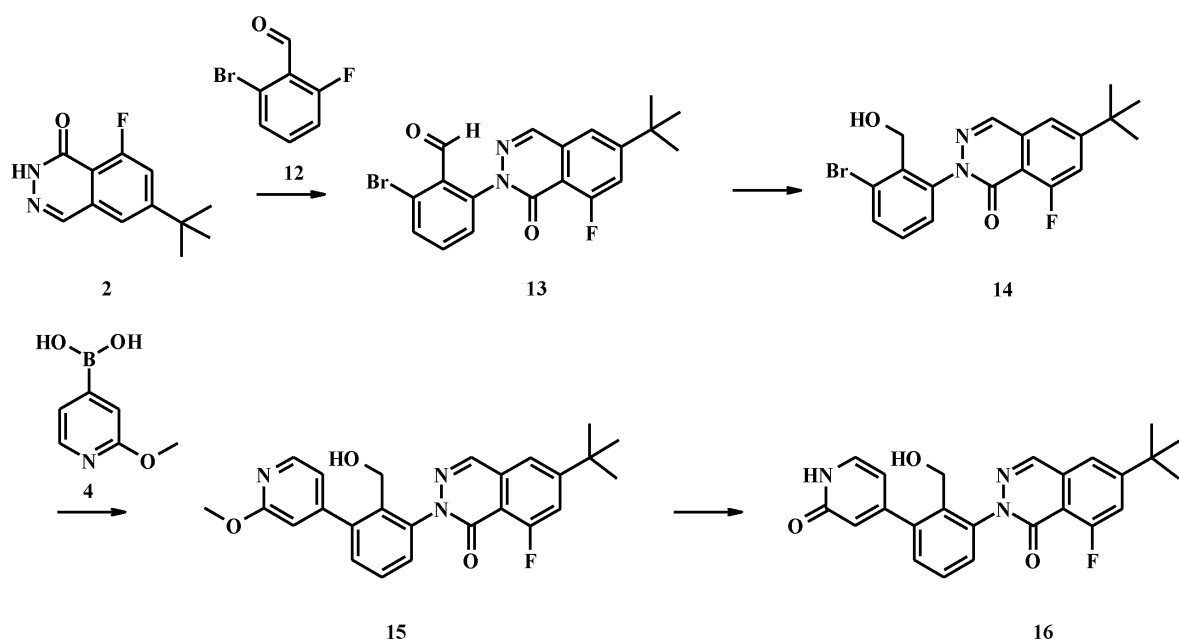
【0104】

式10のメトキシピリジン誘導体中のメトキシ基の切断は、任意の従来方法、例えば、式5の化合物中のメトキシ基の切断について列挙されたものを用いて、行われ得る。例えば、反応は、式10の化合物を、10M HClで、高温、例えば、約100 ~ 120で処理することにより、便宜的に行われ得る。

【0105】

【化8】

スキーム3



【0106】

式16の本発明の化合物は、スキーム3に示される通り、生成され得る。この方法により、式2の化合物は、2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド(12)と求核置換反応して、式13の中間体を与える。アルデヒドの還元は、アルコール14を与える。これは、2-メトキシ-ピリジン-4-ボロン酸(4)とパラジウム触媒カップリングして、ビアール中間体15を与える。メトキシ基の切断は、式16の本発明の化合物を与える。

【0107】

式2のフタラジノンの式12のベンズアルデヒド誘導体との反応は、フタラジノンを、フルオロベンズアルデヒドと、塩基、例えば、炭酸セシウムの存在下、更に、メトキシトリメチルシランの存在下、不活性溶媒、例えば、DMF中、温度 約50 ~ 約80で、数時間処理することにより、便宜的に行われ得る。

【0108】

式14のアルコールを与えるための式13のアルデヒドの還元は、有機化学の分野で周知である反応、及び多くの可能性のある条件が存在するものである。この変換のために用いられ得る試薬の例は、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations John W

10

20

30

40

50

iley & Sons Inc. NY 1999, pp. 1075以下において見出され得る。例えば、反応は、式 13 の化合物を、水素化ホウ素ナトリウムと、不活性溶媒、例えば、アルコール（例えば、メタノール、又はエタノール、又はイソプロパノール）、又はかかるアルコールの補助溶媒との混合物、例えば、ジクロロメタン中、温度 約 0 ~ およそ室温で処理することにより、便宜的にもたらされ得る。

【0109】

ビアリール中間体 15 を与えるための、プロモベンゼン誘導体 14 と 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (4) との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、及びホスフィン配位子、例えば、トリシクロヘキシルホスフィンの存在下で行われ得る。あるいは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)は、パラジウム触媒とホスフィン配位子の両方として用いられ得る。反応は、塩基、例えば、酢酸カリウム、又は炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムの存在下で行われる(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF、若しくはジオキサソラン水溶液、又はジメトキシエタンとエタノールの混合物中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いることにより、生じ得る。

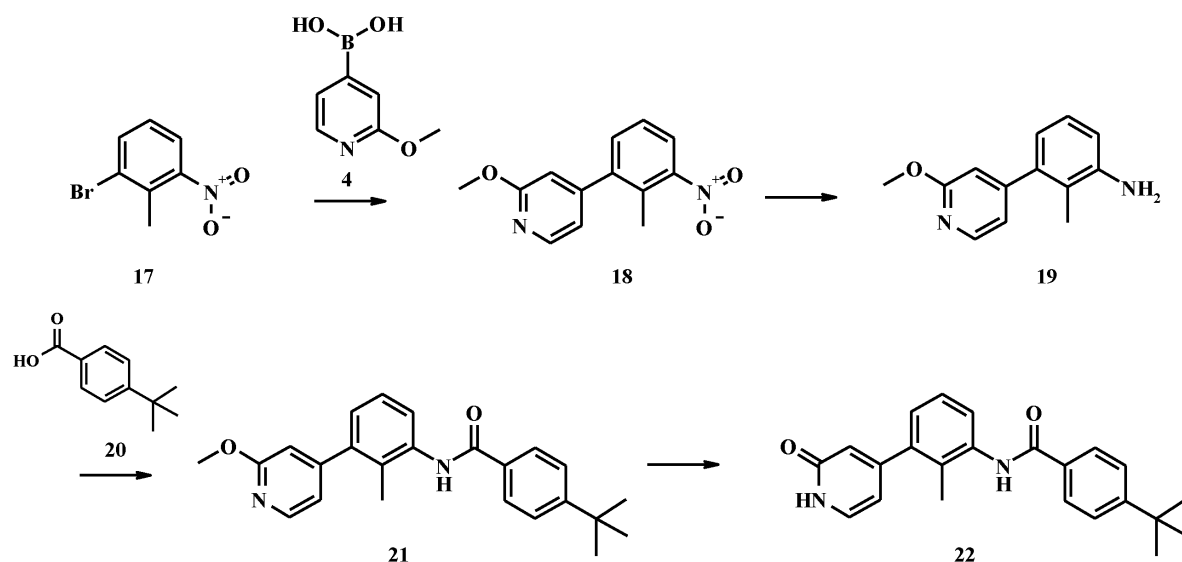
【0110】

いくつかの異なる反応条件が、式 6 の化合物の調製について上で概説された通り、式 15 の化合物中のメトキシ基の切断のために用いられ得る。

【0111】

【化 9】

スキーム 4



【0112】

式 22 の化合物は、スキーム 4 に示される通り、調製され得る。この方法により、4 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (17) は、2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (4) とのパラジウム触媒クロスカップリング反応し、式 18 の得られた化合物中のニトロ基を還元して、アニリン 19 を与える。式 20 のカルボン酸とのアニリンのアシル化、続いて、メトキシ基の切断は、式 22 の本発明の化合物を与える。

【0113】

ビアリール中間体 18 を与えるための、4 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (17) と 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (4) との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、及びホスフィン配位子、例えば

、トリシクロヘキシルホスフィンの存在下で行われ得る。あるいは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)は、パラジウム触媒とホスフィン配位子の両方として用いられ得る。反応は、塩基、例えば、酢酸カリウム、又は炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムの存在下で行われる(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF、若しくはジオキサン水溶液、又はジメトキシエタンとエタノールの混合物中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1 時間 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、生じ得る。

【0114】

式 18 の化合物中のニトロ基の還元は、有機化学の分野の当業者に周知の様々な方法を用いて、もたらされ得る。これらの方法の多くが、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations John Wiley & Sons Inc. NY 1999, pp. 823以下に概説される。1つの便宜的アプローチは、式 18 の化合物を、水素ガスで、貴金属触媒、例えば、パラジウム炭素の存在下、溶媒、例えば、アルコール(例えば、メタノール、又はエタノール)中、圧力 水素約 1 ~ 3 気圧で、およそ室温で処理することである。

【0115】

4 - tert - ブチル - 安息香酸(20)の式 19 のアニリン誘導体とのカップリングは、有機化学の分野で周知の方法を用いて、達成され得る。かかる変換をもたらす方法は、Han, S.-Y. and Kim, Y.-A. Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467、より最近では、El-Faham, A. and Albericio, F. Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602に概説される。例えば、反応は、式 19 の化合物を、式 20 の化合物と、多数のカップリング剤のうちの 1 つ、触媒、例えば、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、又は 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール、及び塩基、例えば、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、又はトリエチルアミンの存在下、不活性溶媒、例えば、有機塩素化合物(例えば、ジクロロメタン)、又は N, N - ジメチルホルムアミド、又は N - メチルピロリジノン中、温度 約 0 ~ およそ室温、好ましくは、およそ室温で処理することにより、便宜的行われ得る。用いられ得るカップリング剤の例は、BOP(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチル - アミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート); BOP-Cl(N, N' - ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスフィン酸クロリド); DCC(N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド); DIC(N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド); EDC(1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド); FDPP(ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィナート); HATU(O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート); HBTU(O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート); PyBOP(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ(ピロリジノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート); PyBroP(プロモトリ(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート); 及び TSTU(2 - スクシンイミド - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)を含む。

【0116】

いくつかの異なる反応条件は、式 6 の化合物の調製のため上で概説される通り、式 21 の化合物中のメトキシ基の切断のため、用いられ得る。

【0117】

10

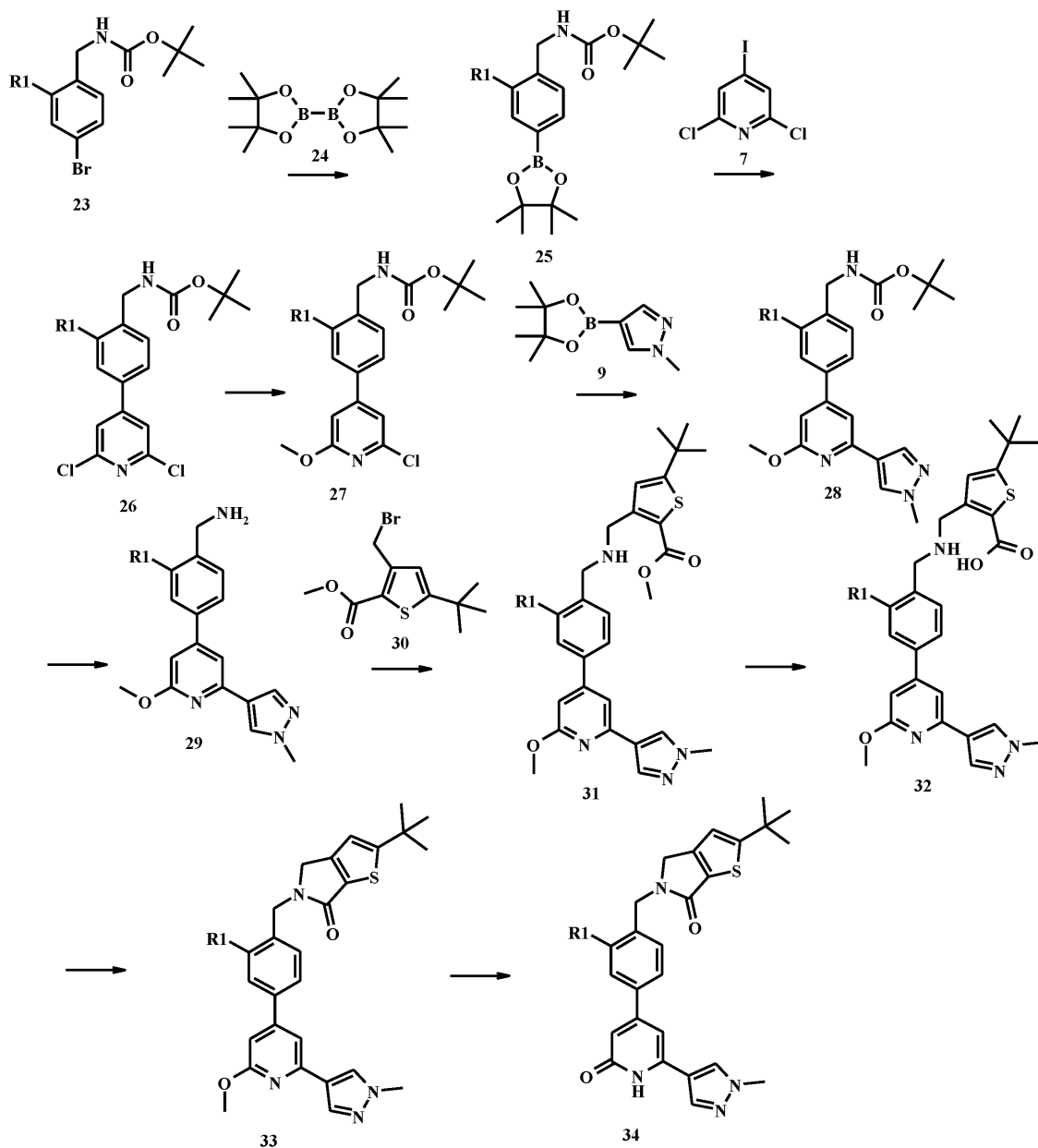
20

30

40

【化 10】

スキーム 5



【0118】

式 34 (式中、R1 は、フッ素、又は水素のいずれかである) の対象の化合物は、スキーム 5 により調製され得る。カルバメート 23 で出発する、ビス(ピナコラト)ジボロン 24 とのパラジウム触媒ホウ素化反応は、ボロン酸エステル中間体 25 を与える。25 と 2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン 7 のクロスカップリング反応は、ビアリール中間体 26 を与える。26 のナトリウムメトキシドでの処理は、メトキシ置換中間体 27 を与える。27 と 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(9)のクロスカップリング反応は、28 のタイプの中間体を生成する。アミン 29 を与えるための 28 中の boc 保護基の除去、続く中間体 30 とのカップリングは、エステル 31 を与える。酸 32 を与えるためのエステルの加水分解、続く環化は、最後の間体、ラクタム 33 を与える。次に、メチルエーテルの切断は、式 34 の本発明の化合物を与える。

【0119】

カルバメート 23 のパラジウム触媒ホウ素化反応は、ビス(ピナコラト)ジボロン 24

10

20

30

40

50

、適当なパラジウム触媒供給源、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド、及び酢酸カリウムを用いて生じ得る(ジャーナル、Organic Chemistry 1995, 60, 7508-7510)。反応は、適当な溶媒、例えば、ジオキサン、DMF、又はNMP中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、進められ得る。

【0120】

ビアリアル中間体26を与えるための、ボロン酸エステル25と2, 6-ジクロロ-4-ヨードピリジン(7)との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び塩基、例えば、酢酸カリウムの存在下で行われ得る(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF中、温度 90 ~ 150、反応時間 1 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、生じ得る。

10

【0121】

中間体26のメチルエーテル27への変換は、ナトリウムメトキシドの存在下、メタノール中で生じ得る。反応は、65で、数時間進み得る。

【0122】

中間体28を与えるための、中間体27と1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(9)との間のクロスカップリング反応は、パラジウム触媒供給源、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で行われ得る(Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483)。反応は、不活性溶媒、例えば、DMF中で、温度 90 ~ 150、反応時間 1 ~ 数時間の従来の加熱、又はマイクロ波加熱のいずれかを用いて、生じ得る。

20

【0123】

1級アミン29を与えるための、28中のboc保護基の除去は、過剰の酸、例えば、トリフルオロ酢酸、及び適当な溶媒、例えば、ジクロロメタンを用いて、生じ得る。反応は、室温で、反応時間 数分 ~ 数時間、進み得る。

【0124】

アミン中間体29とカルボン酸30との間の縮合反応は、適当なアミドカップリング試薬、例えば、HATUの存在下、アミン塩基、例えば、トリエチルアミン、又はヒューニツヒ塩基を用いて、生じ得る(Chemical Reviews 2011, 111, 6557-6602)。反応は、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン、又はDMF中、室温で、反応時間 1 ~ 数時間生じ得る。カルボン酸30は、Wang, X等、国際公開公報第2012030990号、第52 ~ 53頁に記載の方法に従い、作成され得ることに注意されたい。

30

【0125】

式31の化合物中のエステルの加水分解は、エステルを、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、又は水酸化リチウムで、不活性溶媒、例えば、THF水溶液、又はTHF、メタノールと水の混合物中、温度 約0 ~ 約60で処理することにより、便宜的に行われ得る。

【0126】

式33のラクタムを与えるための、式32のアミノ酸の環化は、式32のアミノ酸を、カップリング剤、例えば、PYBOP、又はHBTU、又はEDCで、不活性溶媒、例えば、DMF中、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、又はピリジンの存在下、およそ室温で数時間処理することにより、便宜的にもたらされる。

40

【0127】

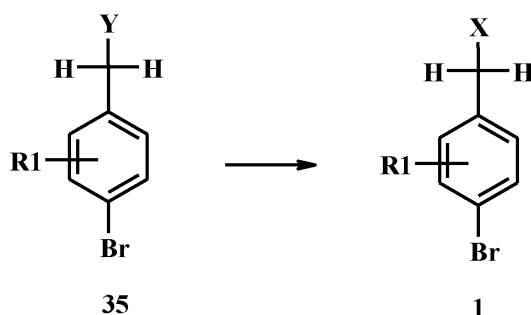
いくつかの異なる反応条件が、式6の化合物の調製について上で概説された通り、式33の化合物中のメトキシ基の切断のために用いられ得る。例えば、式33の化合物は、塩化トリメチルシリル、及びヨウ化ナトリウムで、溶媒、例えば、アセトニトリル中、約80で数時間処理されて、式34の対象の化合物を提供する。

50

【 0 1 2 8 】

【 化 1 1 】

スキーム 6



10

【 0 1 2 9 】

多くの臭化ベンジル、及び式 1 の塩化ベンジルは、市販されている。多くの他のものが公知であり、文献に開示されているか、又は以下の実施例において記載される手順を用いて、調製され得る。更に他のものが、この種の他の化合物の調製についての文献において開示される手順、例えば、スキーム 6 に表される手順を用いて、調製され得る。

【 0 1 3 0 】

例えば、式 1 (式中、X は臭素を表す) の化合物は、式 35 (式中、Y は水素を表す) の化合物を、N - ブロモスクシンイミド、又は 3, 3 - ジメチル - N, N' - ジブロモヒダントインで、不活性溶媒、例えば、ハロゲン化アルカン (例えば、四塩化炭素)、又はアセトニトリル中、場合により、更に、触媒、例えば、アゾビス (イソブチロニトリル)、又は過酸化ベンゾイルの存在下、適温、便宜的には、溶媒の沸点、場合により、更に、光供給源の存在下で処理することにより；又は式 35 (式中、Y は水素を表す) の化合物を、臭素で、不活性溶媒、例えば、水と芳香族炭化水素 (例えば、ベンゼン)、又はハロゲン化アルカン (例えば、クロロホルム) の混合物中、白熱灯での照射下で処理することにより、調製され得る。式 1 (式中、X は塩素を表す) の化合物は、式 35 (式中、Y は水素を表す) の化合物を、N - クロロスクシンイミド、又は塩化スルフルルで、不活性溶媒、例えば、ハロゲン化アルカン (例えば、四塩化炭素)、又はアセトニトリル中、場合により、更に、触媒、例えば、アゾビス (イソブチロニトリル)、又は過酸化ベンゾイルの存在下、適当な温度、便宜的には、溶媒の沸点で、場合により、更に、光供給源の存在下で処理することにより；又は式 35 (式中、Y は水素を表す) の化合物を、塩素と、不活性溶媒、例えば、水と芳香族炭化水素 (例えば、ベンゼン)、又はハロゲン化アルカン (例えば、クロロホルム、又は四塩化炭素) の混合物中、白熱灯での照射下で処理することにより、調製され得る。

20

30

【 0 1 3 1 】

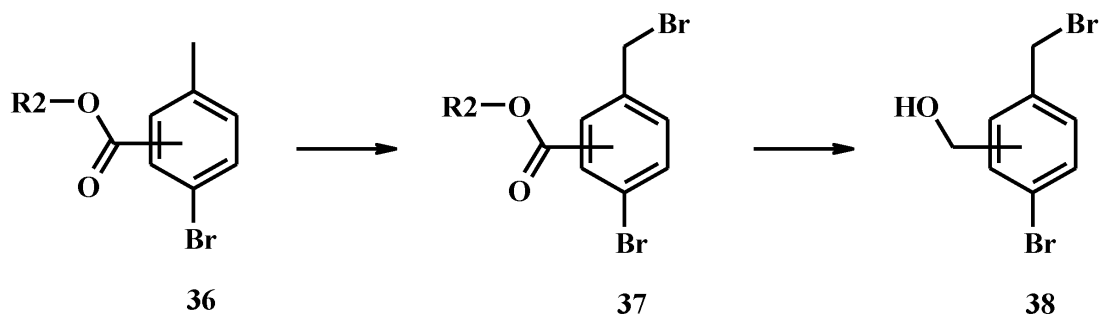
式 1 (式中、X は臭素を表す) の化合物は、式 35 (式中、Y は OH を表す) の化合物を、三臭化リン、又は N - ブロモスクシンイミドとトリフェニルホスフィンの混合物で、不活性溶媒、例えば、ハロゲン化アルカン (例えば、塩化メチレン、又は四塩化炭素) 中、温度 約 0 ~ 溶媒の沸点、便宜的には、約 0 で処理することにより、調製され得る。式 1 (式中、X は塩素を表す) の化合物は、式 35 (式中、Y は OH を表す) の化合物を、塩化チオニル、又は N - クロロスクシンイミドとトリフェニルホスフィンの混合物で、不活性溶媒、例えば、ハロゲン化アルカン (例えば、塩化メチレン、又は四塩化炭素) 中、温度 約 0 ~ 溶媒の沸点、便宜的には、約 0 で処理することにより、調製され得る。

40

【 0 1 3 2 】

【化 1 2】

スキーム 6



10

【0 1 3 3】

式 1 (式中、R 1 は、ヒドロキシメチル基を表す) の化合物 (例えば、式 3 8 の化合物) はまた、対応するカルボン酸、又はカルボン酸エステルから便宜的に調製され得、いくつかの場合で、アルコールより容易に市販で入手できる。スキーム 6 は、式 3 8 の中間体を、式 3 6 (式中、R 2 は水素を表す) のカルボン酸、又は式 3 6 (式中、R 2 は、低級アルキル、例えば、メチルを表す) のカルボン酸エステルから調製するために用いられ得る方法を示す。スキーム 6 に概説される方法により、式 3 6 の出発材料が、臭素化されて、式 3 7 の中間体を与え、次に、後者が還元されて、式 3 8 の中間体を与える。

20

【0 1 3 4】

式 3 6 の化合物は、式 3 7 のブロモメチル誘導体に、式 3 5 の化合物の式 1 (式中、X は臭化物を表す) の化合物への変換について上で概説された条件の 1 つを用いて、便宜的に変換される。例えば、式 3 6 の化合物は、N - ブロモスクシンイミドで、アゾピス (イソブチロ) ニトリル、又は過酸化ベンゾイルの存在下、溶媒、例えば、アセトニトリル、又は四塩化炭素中、溶媒の還流温度で、数時間処理され得る。

【0 1 3 5】

式 3 7 (式中、R 2 は水素を表す) の中間体は、これを、還元剤、例えば、ボラン - メチルスルフィド複合体で、テトラヒドロフラン中、約 0 で数時間処理することにより、式 3 8 のヒドロキシメチル誘導体に、変換され得る。式 3 7 (式中、R 2 は、低級アルキル、例えば、メチルを表す) の中間体は、これを、還元剤、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウムで、溶媒、例えば、トルエン中、約 0 で数時間処理することにより、式 3 8 のヒドロキシメチル誘導体に変換され得る。

30

【0 1 3 6】

医薬組成物及び投与

本発明の化合物は、多種多様な経口投与投薬形態、及び担体に製剤化され得る。経口投与は、錠剤、被覆錠剤、ドラジェ、硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、シロップ剤、又は懸濁剤の形態であり得る。本発明の化合物は、他の投与経路のうち、継続 (静脈内点滴) 局所非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮 (透過増強剤を含み得る)、口腔、経鼻、吸入、及び坐剤投与を含む、他の投与経路により投与されるとき、有効である。好ましい投与方法は、一般的に、苦痛の程度、及び有効成分に対する患者の応答により調節され得る、便宜的な 1 日投薬処方計画を用いた経口である。

40

【0 1 3 7】

本発明の 1 つの化合物又は複数の化合物、並びにその薬学的に使用し得る塩は、1 個以上の従来の賦形剤、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物、及び単位投薬形態に入れられてもよい。医薬組成物、及び単位投薬形態は、従来の成分を、従来の割合で、更なる活性化合物、又は有効成分と共に、又はこれなしで含み得るか、又は単位投薬形態は、用いられるべき、意図された 1 日投薬量範囲に見合った、任意の適当な有効量の有効成分を含有してもよい。医薬組成物は、固形剤、例えば、錠剤、又は充填カプセル剤、半固形剤、粉剤、持続放出製剤、又は液体剤、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、経口使

50

用用の充填カプセル剤として；又は直腸投与、又は腔内投与用の坐剤の形態で；又は非経口使用用の無菌の注射可能な液剤の形態で用いられ得る。典型的な製剤は、約 5 ~ 約 95 % (w/w) 1 つの活性化合物、又は複数の活性化合物を含有するだろう。用語「製剤」、又は「投薬形態」は、活性化合物の固形製剤と液体製剤の両方を含むことが意図され、当業者は、有効成分が、標的器官又は標的組織、並びに所望の用量及び薬物動態パラメーターに依存して、異なる製剤中に存在し得ることを、理解するだろう。

【0138】

本明細書で用いられる用語「賦形剤」は、医薬組成物を調製する際に有用で、一般的に安全で、非毒性で、かつ生物学的に不所望でも、別段不所望でない化合物に言及し、獣医学での使用、並びにヒト医薬での使用に許容可能である賦形剤を含む。本発明の化合物は、単独で投与され得るが、一般的に、意図される投与経路、及び標準的な医薬での実施に関して選択される 1 個以上の適当な医薬賦形剤、希釈剤、又は担体との混合剤で投与されるだろう。

10

【0139】

「薬学的に許容し得る」は、一般的に安全で、非毒性で、かつ生物学的に不所望でも、別段不所望でない医薬組成物の調製の際に有用であること、及び獣医並びにヒト医薬での使用に許容可能であることを意味する。

【0140】

有効成分の「薬学的に許容し得る塩」形態はまた、当初、所望の薬物動態特性を、非塩形態で存在しない有効成分に付与し得、身体中でのその治療活性に関して有効成分の薬理学になお明確に影響し得る。化合物の語句「薬学的に許容し得る塩」は、薬学的に許容し、親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。かかる塩は、(1) 無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など；又は有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、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]-オクト-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、3級ブチル酢酸、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、ムコン酸などと形成される、酸付加塩；又は(2) 酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、又はアルミニウムイオンにより置換されているか；又は有酸塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどと同様である、親化合物中に存在するとき、形成される塩を含む。

20

30

【0141】

固形形態の製剤は、粉剤、錠剤、ピル、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散可能な粒剤を含む。固形担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、又は被覆材料としても作用し得る、1 個以上の物質であり得る。粉剤において、担体は、一般的に、精密に分割された活性成分との混合物である、精密に分割された固体である。錠剤において、活性成分は、一般的に、必須の結合能を有する担体と、適当な割合で混合され、所望の形及びサイズに圧縮される。適当な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、でんぷん、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどを含むが、これらに限定されない。固形形態の製剤は、活性成分に加えて、着色剤、着香剤、安定剤、パフアー、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してもよい。

40

【0142】

液体製剤はまた、経口投与に適し、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水液剤、水性懸

50

濁剤を含む、液体製剤を含む。これらは、使用の直ぐ前に、液体形態製剤に変換されることを意図されている、固形形態製剤を含む。乳剤は、溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液中に調製され得るか、又は乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレート、又はアカシアを含有し得る。水溶液は、活性成分を水中に溶解すること、及び適当着色剤、着香剤、安定剤、及び増粘剤を加えることにより、調製され得る。水性懸濁剤は、精密に分割された活性成分を、水中に、粘性材料、例えば、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び他の周知の懸濁化剤と分散させることにより、調製され得る。

【0143】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射、又は持続点滴による）用に製剤化され得、アンプル剤、予め充填されたシリンジ、小量点滴中の単位用量形態、又は添加保存剤と共に多用量容器中に提示され得る。組成物は、懸濁剤、液剤、又は油又は水性ビークル中の乳剤、例えば、水性ポリエチレングリコール中の液剤などの形態を取り得る。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒、又はビークルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）、及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含み、調合剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定化剤、及び／又は分散剤を含有し得る。あるいは、有効成分は、無菌固体の無菌的単離、又は適当なビークル、例えば、無菌のパイロジェンフリー水で使用前に構築するための、溶液からの凍結乾燥により得られる、粉末形態であってもよい。

【0144】

本発明の化合物は、軟膏、クリーム剤若しくはローション剤、又は経皮パッチとして表皮への局所投与用に製剤化されてもよい。軟膏、又はクリーム剤は、例えば、適当な増粘剤、及び／又はゲル化剤を添加することで、水性又は油性基剤と製剤化されてもよい。ローション剤は、水性又は油性基剤と製剤化され得、一般的に、1個以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、又は着色剤を含有する。口内での局所投与に適した製剤は、有効な剤を、風味付けされた基剤、通常、スクロース、及びアカシア、又はトラガカント中に含む、口内錠；有効成分を、不活性な基剤、例えば、ゼラチン、及びグリセリン、又はスクロース、及びアカシア中に含む、トローチ；及び有効成分を、適当な液体担体中に含む、口内洗浄液を含む。

【0145】

本発明の化合物は、坐剤としての投与用に製剤化されてもよい。低融点ワックス、例えば、脂肪酸グリセリドの混合物、又はココアバターが、まず融解され、活性成分が、例えば、攪拌により、均一に分散される。次に、融解された均一の混合物が、従来サイズの鋳型に注がれ、そのまま凝固するまで冷却される。

【0146】

本発明の化合物は、腔内投与用に製剤化されてもよい。有効成分に加えて、担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー剤が、妥当であると、当技術分野で知られている。

【0147】

本発明の化合物は、鼻腔内投与用に製剤化されてもよい。液剤、又は懸濁剤は、通常の手段、例えば、ドロPPER、ピペット、又はスプレーを用いて、鼻腔に直接適用される。製剤は、単一又は多用量形態で提供され得る。ドロPPER又はピペットの後者の場合、これは、適当な、予め決められた容量の液剤又は懸濁剤を患者が投与することにより、達成され得る。スプレーの場合、これは、例えば、調量噴霧スプレーポンプにより、達成され得る。

【0148】

本発明の化合物は、鼻腔内投与を含む、特に、気道へのエアロゾル投与用に製剤化されてもよい。化合物は、一般的に、小さな粒子サイズ、例えば、5ミクロン未満のオーダーを有する。かかる粒子サイズは、当技術分野において公知の手段、例えば、微粒子化により、得られ得る。有効成分は、適当な噴霧剤、例えば、クロロフルオロカーボン（CFC

10

20

30

40

50

）、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、又はジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、又は他の適当なガスとの圧縮バック中で提供される。エアロゾルは、便宜的に、界面活性剤、例えば、レシチンを含有してもよい。薬物の容量は、調量バルブにより制御されてもよい。あるいは、有効成分は、乾燥粉末、例えば、適当な粉末基材、例えば、ラクトース、でんぷん、でんぷん誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリジン（PVP）中の化合物の粉末混合物の形態で提供されてもよい。粉剤担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、ゼラチンのカプセル剤、又はカートリッジ、又は粉末が、吸入器により投与され得る、プリスター包装中の単位用量で提示されてもよい。

【0149】

10

所望なら、製剤は、有効成分の徐放又は制御放出投与に適合した腸溶コーティングで調製され得る。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物デリバリー装置中に製剤化され得る。これらのデリバリーシステムは、化合物の徐放が必要であるとき、及び処置処方計画との患者コンプライアンスが重要であるとき、有利である。経皮デリバリーシステムにおける化合物は、しばしば、皮膚接着固体支持体に結合される。対象の化合物はまた、透過エンハンサー、例えば、アゾン（1-ドデシルアザ-シクロヘプタン-2-オン）と組み合わせられ得る。徐放デリバリーシステムは、皮下層に、外科手術、又は注射により皮下挿入される。皮下インプラントは、化合物を、脂質溶解メンブレン、例えば、シリコンゴム、又は生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸中にカプセル化する。

【0150】

20

医薬担体、希釈剤、及び賦形剤との適当な製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載される。当業者は、本発明の組成物を不安定にすることなく、又はその治療活性を損なうことなく、特定の投与経路用の多数の製剤を提供するために、本明細書の教示内で製剤を改変し得る。

【0151】

水、又は他のビークル中でより溶解可能なものにするための、本化合物の改変は、例えば、当業者の範囲内に十分にある、小さな改変（塩製剤、エステル化など）により容易に成され得る。患者における最大の有益な効果のため、本化合物の薬物動態を維持するために、特定の化合物の投与経路、及び投薬処方計画を改変することも、当業者の範囲内に十分にある。

30

【0152】

本明細書で用いられる用語「治療上有効量」は、個体における疾患の症状を低減するために必要な量を意味する。用量は、それぞれ特定の場において個々の要求に調整されるだろう。該投薬量は、多数の因子、例えば、処置されるべき疾患の重症度、患者の年齢及び一般的な健康状態、患者を処置する他の医薬、投与経路及び形態、及び関与する医師の選択及び経験に依存して、広範な制限内で変動し得る。経口投与のため、1日当たり約0.01～約1000mg/体重kgの1日投薬量が、単独療法、及び/又は併用療法で適当である。好ましい1日用量は、1日当たり、約0.1～約500mg/体重kg、より好ましくは、0.1～約100mg/体重kg、最も好ましくは、1.0～約10mg/体重kgである。したがって、70kgの個人に投与するため、投薬量範囲は、1日当たり約7mg～0.7gである。1日投薬量は、単一投薬量として、又は分割投薬量、典型的には、1日当たり1～5投薬量で投与され得る。一般的に、処置は、化合物の最適な用量より少ない投薬量で開始される。その後、投薬量は、個々の患者にとって最適な効果が達成されるまで、少しずつ増やされる。本明細書に記載される疾患の処置における当業者は、過度の実験なしで、個人の知識、経験、及び本出願の開示に依って、所定の疾患及び患者について、本発明の化合物の治療上有効量を確かめることが可能であろう。

40

【0153】

医薬製剤は、単位投薬形態のものが好ましい。かかる形態において、製剤は、適量の活性成分を含有する単位用量に分割される。単位投薬形態は、包装された製剤、個々の量の

50

製剤を含有するパッケージ、例えば、包装された錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプル剤中の粉剤であり得る。または、単位投薬形態は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤、又は口内錠自体であり得るか、又はこれは、パッケージ形態の適当数のこれらのいずれかであり得る。

【0154】

処置の適応症及び方法

一般式 I の化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) を阻害する。上流キナーゼによる Btk の活性化は、順に、前炎症性メディエーターの放出を刺激する、ホスホリパーゼ - C の活性化を生じる。式 I の化合物は、関節炎、並びに他の抗炎症性疾患、及び自己免疫疾患の処置において有用である。したがって、式 I 記載の化合物は、関節炎の処置に有用である。式 I の化合物は、細胞において Btk を阻害するのに有用であり、B 細胞発生を調節するのに有用である。本発明は、更に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤と混合された、式 I の化合物を含有する医薬組成物を含む。

10

【0155】

本明細書に記載される化合物は、キナーゼ阻害剤、特に、Btk 阻害剤である。これらの阻害剤は、哺乳類における、Btk 阻害に敏感な疾患、及び / 又は B 細胞増殖の阻害に敏感な疾患を含む、キナーゼ阻害に敏感な 1 個以上の疾患であり得る。任意の特定の理論と結び付けられることを望むことなく、本発明の化合物の Btk との相互作用は、Btk 活性の阻害を生じ、それ故、これらの化合物の医薬的有用性を生じると考えられている。したがって、本発明は、かかる疾患を有する哺乳類に、有効量の、本明細書で提供される少なくとも 1 個の化学実体を投与することを含む、Btk 活性の阻害に敏感な疾患、及び / 又は B 細胞増殖の阻害に敏感な疾患を有する、哺乳類、例えば、ヒトの処置方法を含む。有効濃度は、例えば、化合物の血液濃度をアッセイすることにより、又は理論上、バイオアベイラビリティを計算することにより、実験的に確認され得る。Btk に加えて、影響され得る他のキナーゼは、他のチロシンキナーゼ、及びセリン / スレオニンキナーゼを含むが、これらに限定されない。

20

【0156】

キナーゼは、基礎的な細胞過程、例えば、増殖、分化、及び死 (アポトーシス) を制御するシグナル伝達経路において、顕著な役割を果たす。異常なキナーゼ活性は、多発癌、自己免疫疾患、及び / 又は炎症性疾患、及び急性炎症反応を含む、広範な疾患において、関与している。鍵となる細胞シグナル伝達経路におけるキナーゼの多面的役割は、キナーゼ、及びシグナル伝達経路を標的にする新規薬物を同定するための有意な機会を提供する。

30

【0157】

実施態様は、自己免疫疾患、及び / 又は炎症性疾患、又は Btk 活性、及び / 又は B 細胞増殖の阻害に敏感な急性炎症反応を有する患者の処置方法を含む。

【0158】

本発明による化合物、及び組成物を用いて影響され得る、自己免疫疾患、及び / 又は炎症性疾患は、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、シェーグレン疾患、組織移植片拒絶、及び移植された器官の超急性拒絶反応、喘息、全身性エリテマトーデス (及び関連する糸球体腎炎)、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、脈管炎 (ANCA 関連血管炎、及び他の血管炎)、自己免疫性溶血性貧血及び血小板減少状態、グッドパスチャー症候群 (及び関連する糸球体腎炎、及び肺出血)、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血性ショック、及び重症筋無力症を含むが、これらに限定されない。

40

【0159】

本明細書で提供される少なくとも 1 個の化学実体が、抗炎症剤と併用して投与される処置方法が、本明細書に含まれる。抗炎症剤は、NSAID、非特異的及び COX - 2 特異的シクロオキシゲナーゼ阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子 (TNF) 受容体アンタゴニスト、免疫抑制剤、及びメトトレキサートを含む

50

が、これらに限定されない。

【0160】

NSAIDの例は、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン及びナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの組合せ、スリダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、並びにヒドロキシクロロキンを含むが、これらに限定されない。NSAIDの例はまた、COX-2特異的阻害剤、例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、及び/又はエトリコキシブを含む。

【0161】

ある実施態様において、抗炎症剤は、サリチル酸塩である。サリチル酸塩は、アセチルサリチル酸又はアスピリン、サリチル酸ナトリウム、並びにサリチル酸コリン及びサリチル酸マグネシウムを含むが、これらに限定されない。

【0162】

抗炎症剤はまた、コルチコステロイドであってもよい。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾンリン酸エステル、又はプレドニゾンであり得る。

【0163】

更なる実施態様において、抗炎症剤は、金化合物、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム、又はオーラノフィンである。

【0164】

本発明はまた、抗炎症剤が、代謝阻害剤、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、例えば、メトトレキサート、又はジヒドロオロト酸脱水酵素阻害剤、例えば、レフルノミドである、実施態様を含む。

【0165】

本発明の他の実施態様は、少なくとも1個の抗炎症性化合物が、抗C5モノクローナル抗体（例えば、エクリズマブ、又はパキセリズマブ）、TNFアンタゴニスト、例えば、エタネルセプト、又は抗TNFモノクローナル抗体であるインフリキシマブである、組合せに関する

【0166】

本発明のなお他の実施態様は、少なくとも1個の活性剤が、免疫抑制剤化合物、例えば、メトトレキサート、レフルノミド、サイクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチルから選択される、免疫抑制剤化合物である、組合せに関する。

【0167】

BTKを発現するB細胞及びB細胞前駆体は、B細胞リンパ腫、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫を含む）、ヘアリー細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性及び急性骨髄性白血病、及び慢性及び急性リンパ性白血病を含むが、これらに限定されない、B細胞悪性腫瘍の病理において関連する。

【0168】

BTKは、Bリンパ球系細胞におけるFas/APO-1（CD-95）死誘発シグナル複合体（DISC）の阻害剤であることが示された。白血病細胞/リンパ腫細胞の運命は、DISCにより活性化されるカスパーゼの対立するアポトーシス促進作用と、BTK及び/又はその基質を含む上流抗アポトーシス制御機序との間のバランスに帰する（Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656）。

【0169】

BTK阻害剤が、化学療法増感剤として有用であり、故に、他の化学療法薬物、特に、アポトーシスを誘発する薬物との併用において有用であることも見出された。化学療法増感BTK阻害剤との併用で用いられ得る他の化学療法薬物の例は、トポイソメラーゼI阻害剤（カンプトテシン、又はトポテカン）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、ダウ

10

20

30

40

50

ノマイシン、及びエトポシド)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メルファラン、及びBCNU)、チューブリン指向剤(例えば、タキソール、及びビンブラスチン)、及び生物学的剤(例えば、抗体、例えば、抗CD20抗体、IDEC8、免疫毒素、及びサイトカイン)を含む。

【0170】

Btk活性はまた、染色体9の一部と染色体22の一部との転座から生じるbcr-abl融合遺伝子を発現する、いくつかの白血病と関連する。この異常は、通常、慢性骨髄性白血病において観察される。Btkは、bcr-abl細胞においてアポトーシスを回避させる下流の生存シグナルを開始するbcr-ablキナーゼにより恒常的にリン酸化される(N. Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201(11):1837-1852)。

10

【0171】

処置方法

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む、炎症状態、及び/又は自己免疫状態の処置方法を提供する。

【0172】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む、炎症状態の処置方法を提供する。

【0173】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式Iの化合物を投与することを含む、関節リウマチの処置方法を提供する。

20

【0174】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式Iを投与することを含む、喘息の処置方法を提供する。

【0175】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式IのBtk阻害剤化合物を投与することを含む、炎症状態、及び/又は自己免疫状態の処置方法を提供する。

【0176】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式IのBtk阻害剤化合物を投与することを含む、関節炎の処置方法を提供する。

【0177】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式IのBtk阻害剤化合物を投与することを含む、喘息の処置方法を提供する。

30

【0178】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式IのBtk阻害剤化合物を投与することを含む、B細胞増殖の阻害方法を提供する。

【0179】

本出願は、式Iのいずれか1つのBtk阻害剤化合物を投与することを含む、Btk活性の阻害方法であって、Btk阻害剤化合物が、Btk活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて、IC₅₀ 50 µM未満を示す、方法を提供する。

【0180】

上記方法の1つのバリエーションにおいて、Btk阻害剤化合物は、Btk活性のインビトロ生化学アッセイにおいて、IC₅₀ 100 nM未満を示す。

40

【0181】

上記方法の別のバリエーションにおいて、化合物は、Btk活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて、IC₅₀ 10 nM未満を示す。

【0182】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の抗炎症性化合物を、式IのBtk阻害剤化合物と併用して同時投与することを含む、炎症状態の処置方法を提供する。

【0183】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の抗炎症性化合物を、式IのBtk阻害剤化合物

50

物と併用して同時投与することを含む、関節炎の処置方法を提供する。

【 0 1 8 4 】

本出願は、必要な患者に、治療上有効量の式 I の B t k 阻害剤化合物を投与することによる、リンパ腫、又は B C R - A B L 1 + 白血病細胞の処置方法を提供する。

【 0 1 8 5 】

本出願は、治療活性物質として使用するための、上述の化合物の使用を提供する。

【 0 1 8 6 】

本出願は、炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置用医薬の製造のための、上述の化合物の使用を提供する。

【 0 1 8 7 】

本出願は、炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置のための、上述の化合物の使用を提供する。

【 0 1 8 8 】

本出願は、炎症状態、及び / 又は自己免疫状態の処置において使用するための、上述の化合物を提供する。

【 0 1 8 9 】

本出願は、本明細書において上述される発明を提供する。

【 0 1 9 0 】

実施例

一般的略語

一般的に用いられる略語は、アセチル (A c)、a z o - ビス - イソブチリルニトリル (A I B N)、雰囲気 (A t m)、9 - ボラビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (9 - B B N 、又は B B N)、2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (B I N A P)、tert - ブトキシカルボニル (B o c)、ジ - tert - ブチルピロカルボナート、又は b o c 無水物 (B O C ₂ O)、ベンジル (B n)、ブチル (B u)、Chemical Abstracts Registration Number (C A S R N)、ベンジロキシカルボニル (C B Z、又は Z)、カルボニルジイミダゾール (C D I)、1 , 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (D A S T)、ジベンジリデンアセトン (d b a)、1 , 5 - ジアザピシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (D B N)、1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (D B U)、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1 , 2 - ジクロロエタン (D C E)、ジクロロメタン (D C M)、2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ (D D Q)、アゾジカルボン酸ジエチル (D E A D)、ジ - イソ - プロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、ジ - イソ - ブチルアルミニウムヒドリド (D I B A L、又は D I B A L - H)、ジ - イソ - プロピルエチルアミン (D I P E A)、N , N - ジメチルアセトアミド (D M A)、4 - N , N - ジメチルアミノピリジン (D M A P)、N , N - ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、1 , 1 ' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) エタン (d p p e)、1 , 1 ' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (d p p f)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (E D C I)、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q)、エチル (E t)、酢酸エチル (E t O A c)、エタノール (E t O H)、2 - エトキシ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (E E D Q)、ジエチルエーテル (E t ₂ O)、エチルイソプロピルエーテル (E t O i P r)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート酢酸 (H A T U)、酢酸 (H O A c)、1 - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、高圧液体クロマトグラフィー (H P L C)、イソ - プロパノール (I P A)、イソプロピルマグネシウムクロライド (i P r m g C l)、ヘキサメチルジシラザン (H M D S)、液体クロマトグラフィー質量分析 (L C M S)、リチウムヘキサメチルジシラザン (L i H M D S)、メタ - クロロペルオキシ安息香酸 (m - C P B A)、メタノール (M e O H)、融点 (m p)、M e S O ₂ - (メシル、

10

20

30

40

50

又はMs)、メチル(Me)、アセトニトリル(MeCN)、m-クロロ過安息香酸(MCPBA)、質量スペクトル(ms)、メチルト-ブチルエーテル(MTBE)、メチルテトラヒドロフラン(MeTHF)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、n-ブチリチウム(nBuLi)、N-カルボキシ無水物(NCA)、N-クロロスクシンイミド(NCS)、N-メチルモルホリン(NMM)、N-メチルピロリドン(NMP)、ビリジニウムクロロクロマト(PCC)、ジクロロ-((ビス-ジフェニルホスフィノ)フェロセニル)パラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂)、パラジウム(II)アセタート(Pd(OAc)₂)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)、ビリジニウムジクロマト(PDC)、フェニル(Ph)、プロピル(Pr)、イソ-プロピル(i-Pr)、重量ポンド毎平方インチ(psi)、ビリジン(pyr)、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-((ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)(Q-Phos)、室温(周囲温度、rt、又はRT)、sec-ブチリチウム(sBuLi)、tert-ブチルジメチルシリル、又はt-BuMe₂Si(TBDMS)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)、トリエチルアミン(TEA、又はEt₃N)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジネル-オキシル(TEMPO)、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、トリフレート、又はCF₃SO₂-(Tf)、トリフルオロ酢酸(TFA)、1, 1'-ビス-2, 2, 6, 6-テトラメチルヘプタン-2, 6-ジオン(TMHD)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、テトラヒドロフラン(THF)、トリメチルシリル、又はMe₃Si(TMS)、p-トルエンスルホン酸一水和物(TsOH、又はpTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-, 又はトシル(Ts)、及びN-ウレタン-N-カルボキシ無水物(UNCA)を含む。接頭辞、標準(n)、イソ(i-)、2級(sec-)、3級(tert-)、及びneoを含む通常の命名法は、アルキル部分と一緒に用いられるとき、その慣習の意味を有する(J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

【0191】

一般的条件

本発明の化合物は、市販の出発材料で出発して、当業者に既知の一般的な合成技術及び合成方法を用いることにより、調製され得る。以下の概略は、かかる化合物の調製に適した反応スキームである。更なる例証を、具体的な実施例において見ることができる。

【0192】

調製用実施例

具体的な略語

AI BN アゾビスイソブチロニトリル

AlCl₃ 三塩化アルミニウム

BBr₃ 三臭化ホウ素

BH₃-DMS ボラン-ジメチルスルフィド複合体

CCl₄ 四塩化炭素

CH₂Cl₂ ジクロロメタン

CH₃CN アセトニトリル

Cs₂CO₃ 炭酸セシウム

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DME ジメトキシエタン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

HATU O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

K₂CO₃ 炭酸カリウム

KH_2PO_4 カリウムジホスファート
 KOAc 酢酸カリウム
 MeOH メタノール
 Na_2CO_3 炭酸ナトリウム
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ チオ硫酸ナトリウム
 Na_2SO_4 硫酸ナトリウム
 NaBH_4 水素化ホウ素ナトリウム
 NaH 水素化ナトリウム
 NaHCO_3 炭酸水素ナトリウム
 NaI ヨウ化ナトリウム
 NaOMe ナトリウムメトキシド
 NH_4OAc 酢酸アンモニウム
 PBr_3 三臭化リン
 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 酢酸パラジウム(II)
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
 $i\text{PrOH}$ イソプロパノール
 PYBOP (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート)
 THF テトラヒドロフラン
 $X\text{-Phos}$ 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル
 ビフェニル

10

20

【0193】

一般的な実験の詳細

試薬を、Aldrich、Oakwood、Matrix、又は他の供給源から購入し、更に精製することなく用いた。加熱のためのマイクロ波照射を用いた反応は、Personal Chemistry Emrys Optimizer System、又はCEM Discovery Systemのいずれかを用いて、行った。数mg～数gのスケールの精製を、当業者に公知の方法、例えば、シリカゲルフラッシュカラムの溶出により、行った；いくつかの場合で、CombiFlashシステムで溶出する、使い捨ての予め包装された数gのシリカゲルカラム(RediSep)の使用により、分取フラッシュカラム精製も行った。Biotage(商標)、及びISCO(商標)もまた、中間体の精製のため、本発明で用い得るフラッシュカラム器具である。

30

【0194】

化合物同一性、及び純度を判断する目的のため、LC/MS(液体クロマトグラフィー/質量分析)スペクトルを、次のシステムを用いて記録した。質量スペクトルの測定のため、システムは、Micromass Platform II分光計：ポジティブモードのESIオン化(質量範囲：150～1200)からなっている。同時クロマトグラフィー分離は、以下のHPLCシステムで達成した：ES Industries Chromegabond WR C-18 3u 120A(3.2×30mm)カラムカートリッジ；移動層A：水(0.02% TFA)、及び層B：アセトニトリル(0.02% TFA)；勾配3分で10% B～90% B；平衡化時間 1分；流速 2mL/分。

40

【0195】

式1の多数の化合物をまた、当業者に周知の方法を用いて、逆層HPLCにより精製した。いくつかの場合で、分取HPLC精製は、Shimadzu分取HPLCシステム、及びLeap autoinjectorに繋がったPE Sciex 150 EX Mass Spec controlling a Gilson 215 collectorを用いて、行った。化合物は、陽イオン検出においてLC/MS検出を用いて、溶出流から集めた：C-18カラムからの化合物の溶出(2.0mL/分での2.0×10cm溶出)は、10分かけた適当な直線勾配モード、溶媒(A)0.05% TFA/H₂O、及び溶媒(B)0.035% TFA/アセトニトリルを用いて、行った。HPLCシステム

50

への注入のため、粗試料を、メタノール、アセトニトリルとDMSOの混合物に溶解した。

【0196】

¹H-NMR特徴決定を、Bruker、又はVarian 300、又は400MHz NMR分光計を用いて行った。

【0197】

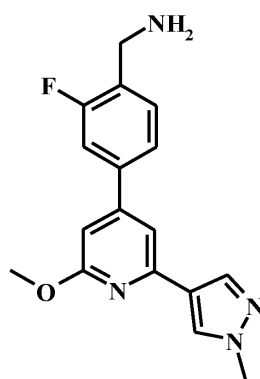
本発明の化合物を、公知の技術により合成し得る。以下の実施例、及び参考文献は、本発明を理解する目的のために提供する。しかしながら、実施例は、本発明、添付の請求の範囲に説明する発明の範囲を制限することを意図しない。実施例における最終生成物の名称を、Isis AutoNom 2000を用いて作成した。

【0198】

中間体の調製

2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジルアミン

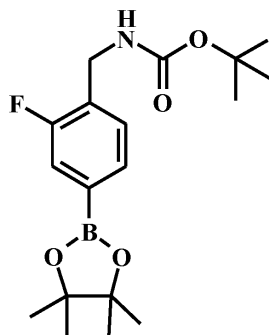
【化13】



【0199】

工程1：[2-フルオロ-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)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化14】



圧力管中で、4-ブromo-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル(5g、16.4mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(6.26g、24.7mmol)及び酢酸カリウム(4.84g、49.3mmol)をNMP(75.0mL)と合わせて明黄色の溶液を与えた。反応混合物を窒素下に10分間脱気した。[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)(722mg、0.986mmol)を加えた。反応混合物を100℃で20時間加熱した。反応混合物を、水を用いてクエンチし、CH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。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、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中の0%~30%の酢酸エチル)によって精製した。[2-

10

20

30

40

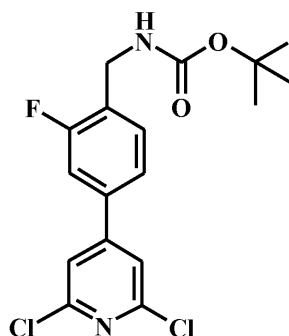
50

フルオロ - 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) - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5 . 8 g 、 1 0 0 %) を黄色の油状物として得た。

【 0 2 0 0 】

工程 2 : [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 化 1 5 】



10

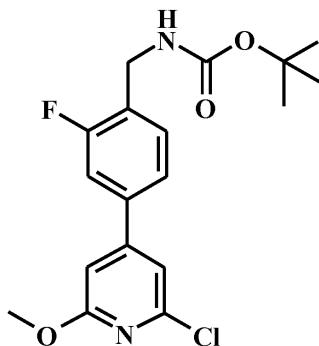
マイクロ波管中で、2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン (4 . 4 9 g 、 1 6 . 4 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9 4 8 mg 、 8 2 0 μmol) を DMF (6 0 mL) と合わせて黄色の溶液を与えた。炭酸カリウム (6 . 8 g 、 4 9 . 2 mmol) 及び [2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5 . 7 6 g 、 1 6 . 4 mmol) を加えた。反応物をマイクロ波反応器中で 1 5 0 にて 9 0 分間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、次に CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中の 0 ~ 2 5 % の酢酸エチル) によって精製した。生成物 [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4 . 0 g 、 5 9 %) を黄色の固体として得た。

20

【 0 2 0 1 】

工程 3 : [4 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 化 1 6 】



40

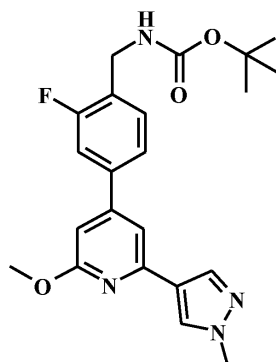
圧力管中で、[4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (3 . 9 9 g 、 1 0 . 7 mmol) を MeOH (4 6 mL) と合わせて無色の溶液を与えた。ナトリウムメトキシド (メタノール溶液中 2 5 重量 % NaOMe) (6 . 9 7 g 、 7 . 3 7 mL 、 3 2 . 2 mmol) を加えた。反応混合物を還流温度で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 0 % ~ 2 5 % の酢酸エチル) によって精製した。[4 - (2

50

- クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル (2 . 7 2 g、6 9 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 2 0 2 】

工程 4 : { 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル
【 化 1 7 】



10

圧力管中で、[4 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル (1 2 0 mg、0 . 3 3 0 mmol)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 8 mg、0 . 0 3 3 mmol) を D M F (4 mL) と合わせて明黄色の溶液を与えた。炭酸カリウム及び 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 , - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (6 8 mg、0 . 3 3 0 mmol) を加えた。反応混合物を撹拌し、1 0 0 ° で一晩加熱した。翌朝、更なるテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 8 mg、0 . 0 3 3 mmol) 及び 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 , - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (6 8 mg、0 . 3 3 0 mmol) を加えた。反応混合物を、マイクロ波照射を 2 時間使用して 1 5 0 ° で加熱した。反応混合物を室温に冷やし、次に水で希釈した。混合物を C H ₂ C l ₂ (3 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、続いてブラインで洗浄した。次に有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g、ヘキサン中の 0 ~ 2 0 % の E t O A c) を使用して精製して、{ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル (8 5 mg、5 2 %) を白色の固体として生成した。

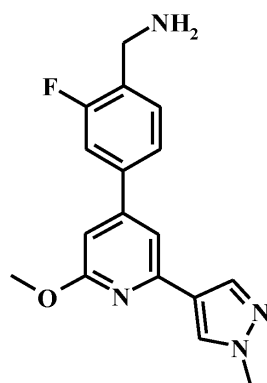
20

30

【 0 2 0 3 】

工程 5 : 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミン

【 化 1 8 】



40

50

10 mLの丸底フラスコ中で、{ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (45 mg、109 μ mol) を CH_2Cl_2 (560 μ L) 及び TFA と合わせて明黄色の溶液を与えた。混合物を室温で2時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、生成物を高真空で2時間更に乾燥させた。得られた生成物 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミン (32 mg、73 %) を、更に精製することなくその後の反応に使用した。

【 0 2 0 4 】

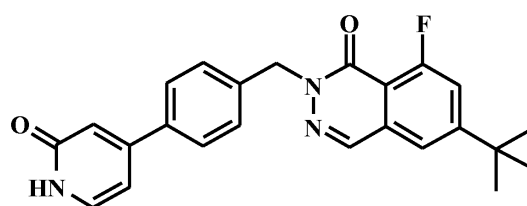
調製例

10

実施例 I - 1

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【 化 1 9 】

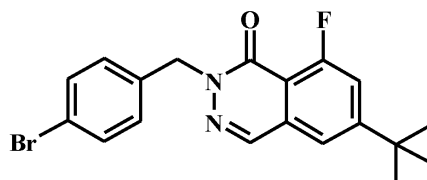


20

【 0 2 0 5 】

工程 1 : 2 - (4 - ブロモ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【 化 2 0 】



30

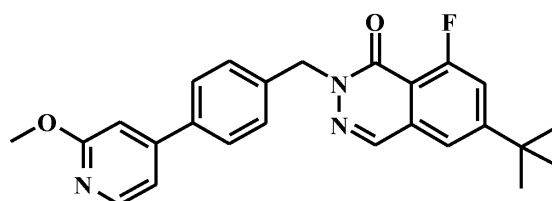
実施例 I - 2 工程 1 に記載したものと類似の条件を使用して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい ; 50 mg、0.23 mmol) と 1 - ブロモ - 4 - クロロメチル - ベンゼン (Aldrich から入手可能 ; 51.4 mg、0.25 mmol) とを反応させて、2 - (4 - ブロモ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (80 mg、90 %) を黄色の油状物として与えた。

【 0 2 0 6 】

工程 2 : 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

40

【 化 2 1 】



DME 中の 2 - (4 - ブロモ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (80 mg、0.21 mmol) と $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 mol %) と

50

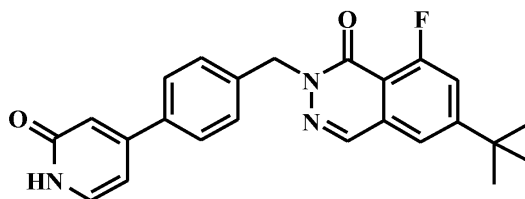
の混合物をアルゴンで10分間でパージした。 Na_2CO_3 水溶液(2M; 2当量)を加え、管をアルゴンでもう一度パージした。溶液を室温で5分間攪拌し、EtOH中の2-メトキシ-ピリジン-4-ボロン酸(Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USAから入手可能; 39.3mg, 0.26mmol)の溶液を加えた。混合物をアルゴンでパージし、蓋をし、90℃で1時間加熱した。混合物をセライトwを通して濾過し、セライトを CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製して6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン(50mg, 58%)をガム状物として与えた。MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_2$ [(M+H)⁺]の理論値418、実測値418。

10

【0207】

工程3: 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化22】



20

6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン(100.0mg, 0.24mmol)を PBr_3 と、実施例I-7工程4に記載した条件を使用して反応させて、6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン(50mg, 52%)を白色の固体として与えた。MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}$ [(M+H)⁺]の理論値404、実測値404。¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.59(br. s., 1H), 8.45(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.80(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.72(dd, J=13.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34-7.46(m, 3H), 6.55(d, J=1.5 Hz, 1H), 6.46(dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 1.35(s, 9H)

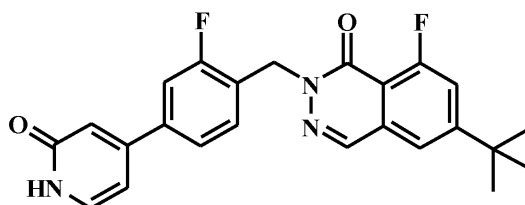
30

【0208】

実施例I-2

6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化23】

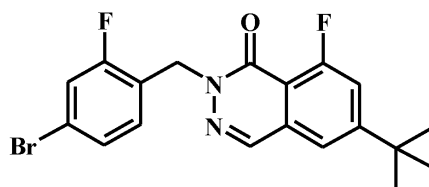


40

【0209】

工程1: 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン

【化 2 4】

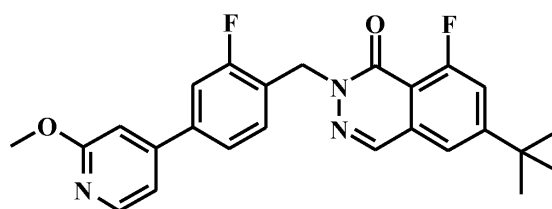


DMF (5 mL) 中の NaH (60%, 55 mg, 1.36 mmol) の撹拌した懸濁液に、DMF (10 mL) 中の 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい; 150.0 mg, 0.68 mmol) の溶液を 0 で滴下した。混合物を 70 に加熱し、30 分間撹拌した。混合物を室温に冷やし、DMF (5 mL) 中の 4-ブロモ-1-クロロメチル-2-フルオロ-ベンゼン (Aldrich から入手可能; 167.3 mg, 0.75 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。NH₄Cl 水溶液を加えた。混合物を EtOAc で抽出し、EtOAc 抽出物を乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン (160 mg, 58%) を白色の固体として与えた。MS: C₁₉H₁₈BrF₂N₂O [(M+H)⁺] の理論値 408、実測値 408。

【0210】

工程 2: 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化 2 5】

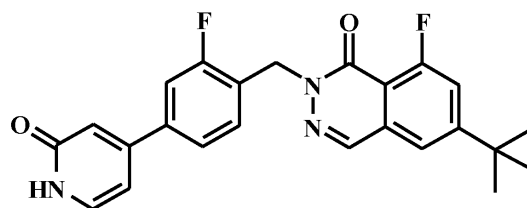


2-(4-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン (160 mg, 0.39 mmol) を 2-メトキシ-ピリジン-4-ボロン酸 (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA から入手可能; 60.4 mg, 0.49 mmol) と、実施例 I-1 工程 2 に記載されているものと類似した条件を使用して反応させて 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン (80 mg, 47%) を白色の固体として与えた。

【0211】

工程 3: 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化 2 6】



6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-

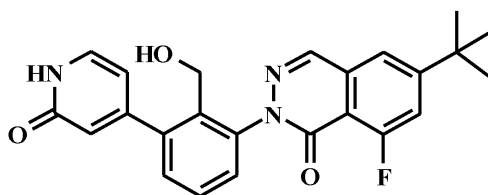
- ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (1 0 0 . 0 mg、 0 . 2 4 mmol) を PBr_3 と、実施例 I - 7 工程 4 に記載した条件を使用して反応させて、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (5 0 mg、 5 2 %) を白色の固体として与えた。MS : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [(M + H) $^+$] の理論値 4 2 2、実測値 4 2 2。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.64 (br. s. , 1 H), 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=13.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.32 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=6.8, 1.5 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 1.35 (s, 9 H)

【 0 2 1 2 】

10

実施例 I - 3

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン
【 化 2 7 】

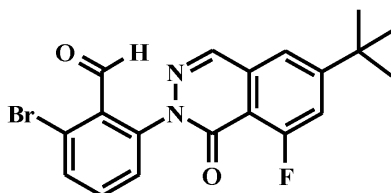


20

【 0 2 1 3 】

工程 1 : 2 - ブロモ - 6 - (6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 1 - オキソ - 1 H - フタラジン - 2 - イル) - ベンズアルデヒド

【 化 2 8 】



30

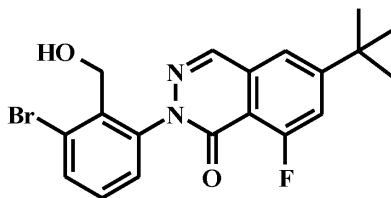
DMF (5 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい ; 1 0 0 mg、 0 . 4 5 mmol) の攪拌した溶液に、2 - ブロモ - 6 - フルオロ - ベンズアルデヒド (Aldrich から入手可能 ; 1 0 1 . 5 mg、 0 . 5 mmol)、炭酸セシウム (3 2 5 mg、 0 . 2 7 mmol) 及びメトキシトリメチルシラン (0 . 1 mL、 0 . 9 1 mmol) を加えた。混合物を 6 0 で 4 時間加熱し、次に室温に冷やし、水 (2 5 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 0 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2 - ブロモ - 6 - (6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 1 - オキソ - 1 H - フタラジン - 2 - イル) - ベンズアルデヒド (1 0 5 mg、 5 7 %) を黄色のガム状物として与えた。MS : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ [(M + H) $^+$] の理論値 4 0 4、実測値 4 0 4。

【 0 2 1 4 】

工程 2 : 2 - (3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

40

【化 29】

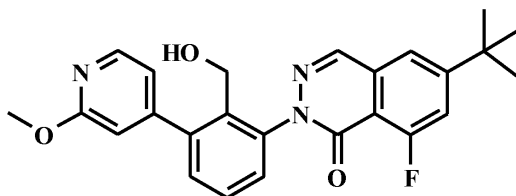


CH₂Cl₂とiPrOH(2:1;7.5mL)との混合物中の撹拌しかつ冷却した(約0℃)2-ブロモ-6-(6-tert-ブチル-8-フルオロ-1-オキソ-1H-フタラジン-2-イル)-ベンズアルデヒド(100mg、0.25mmol)の溶液に、NaBH₄(4.5mg、0.12mmol)を加えた。混合物を約0℃で30分間撹拌し、次に水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、2-(3-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン(90mg、84%)を白色の固体として与えた。MS:C₁₉H₁₉BrFN₂O₂[(M+H)⁺]の理論値406、実測値406。

【0215】

工程3:6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-3-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2H-フタラジン-1-オン

【化30】

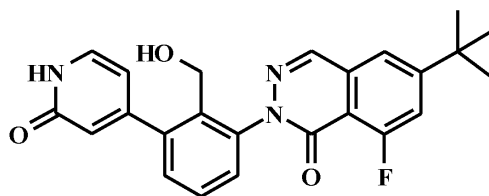


20%の水性ジオキサン(20mL)中の2-(3-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン(90mg、0.22mmol)の撹拌した溶液に、2-メトキシ-ピリジン-4-ボロン酸(Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USAから入手可能;40.8mg、0.27mmol)、K₂CO₃(61.3mg、0.44mmol)、及びトリシクロヘキシルホスフィン(3.7mg、0.01mmol)を加えた。フラスコを排気し、窒素で3回充填戻した。Pd(dba)₂(6.1mg、0.01mmol)を加え、混合物を96℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷やし、溶媒を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-3-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2H-フタラジン-1-オン(60mg、62%)を白色の固体として与えた。MS:C₂₅H₂₅FN₃O₃[(M+H)⁺]の理論値434、実測値434。

【0216】

工程4:6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2H-フタラジン-1-オン

【化 3 1】



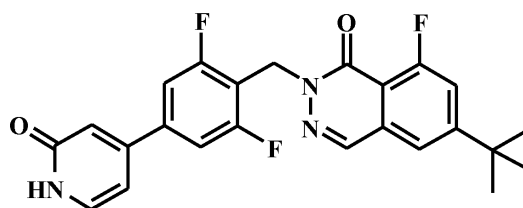
CH₃CN中の6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[[2-ヒドロキシメチル-3-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2H-フタラジン-1-オン(50mg、0.12mmol)、トリメチルシリルクロリド(2当量)及びNaI(1当量)の混合物を還流温度で2時間加熱し、次に室温に冷やした。10%Na₂S₂O₃水溶液を加え、混合物を飽和NaHCO₃水溶液の添加によって塩基性にした。混合物を10%のMeOH/CH₂Cl₂で抽出し、有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂)によって精製して、6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[[2-ヒドロキシメチル-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-2H-フタラジン-1-オン(23mg、48%)を白色の固体として与えた。MS:C₂₄H₂₃FN₃O₃[(M+H)⁺]の理論値420、実測値420.4。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.66(br. s., 1 H), 8.51(s, 1 H), 7.87(s, 1 H), 7.74(d, J=13.7 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56(m, 1 H), 7.36 - 7.48(m, 3 H), 6.38(s, 1 H), 6.30(d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.71(t, J=5.1 Hz, 1 H), 4.29(br. s., 2 H), 1.38(s, 9 H).

【0217】

実施例 I - 4

6-tert-ブチル-2-[[2,6-ジフルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン

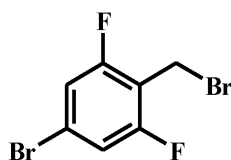
【化 3 2】



【0218】

工程 1: 5-ブロモ-2-ブロモメチル-1,3-ジフルオロ-ベンゼン

【化 3 3】

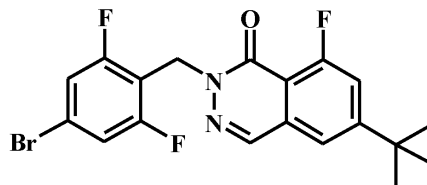


CCl₄(15mL)中の5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-メチルベンゼン(Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA米国から入手可能; 1.0g、4.83mmol)、N-ブロモスクシンイミド(0.86g、4.83mmol)及びAIBN(40mg、0.24mmol)の混合物を還流温度で一晩加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、2%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、5-ブロモ-2-ブロモメチル-1,3-ジフルオロ-ベンゼン(1.1g、79%)を無色の液体として与えた。

【0219】

工程 2 : 2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 3 4】



10

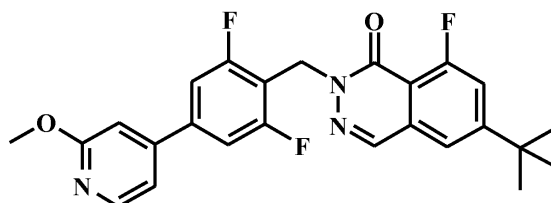
D M F (1 mL) 中の N a H (6 0 % , 1 8 2 mg , 4 . 5 4 mmol) の撹拌した懸濁液に、D M F (1 . 5 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139に記載されているように調製してもよい ; 5 0 0 mg , 2 . 2 7 mmol) の溶液を 0 で滴下した。混合物を 7 0 に加熱し、3 0 分間撹拌した。混合物を室温に冷やし、D M F (1 . 5 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 1 , 3 - ジフルオロ - ベンゼン (7 1 5 mg , 2 . 5 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。混合物を冷やし、冷水 (5 mL) を加えた。混合物を E t O A c で抽出し、有機抽出物を乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5 ~ 1 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (5 5 5 mg , 5 7 %) を黄色の固体として与えた。M S : C ₁₉ H ₁₇ B r F ₃ N ₂ O [(M + H) ⁺] の理論値 4 2 5 、実測値 4 2 5 。

20

【 0 2 2 0 】

工程 3 : 6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 3 5】



30

D M E (1 . 6 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (5 5 0 mg , 1 . 2 9 mmol) の溶液を、アルゴンで 1 0 分間パージした。P d (P P h ₃) ₄ (1 4 mg , 0 . 0 1 mmol) を加え、混合物をアルゴンで 1 0 分間パージした。N a ₂ C O ₃ 水溶液 (2 M ; 1 . 3 mL , 2 . 6 mmol) を加え、管をアルゴンで 5 分間パージした。溶液を室温で 5 分間撹拌し、E t O H (1 . 6 mL) 中の 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA から入手可能 ; 2 4 5 mg , 1 . 6 1 mmol) の溶液を加えた。混合物をアルゴンで 1 0 分間パージし、蓋をし、9 0 で 1 時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトを C H ₂ C l ₂ で洗浄した。濾液を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 5 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (4 2 0 mg , 7 1 %) を黄色の固体として与えた。M S : C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₂ [(M + H) ⁺] の理論値 4 5 4 、実測値 4 5 4 。

40

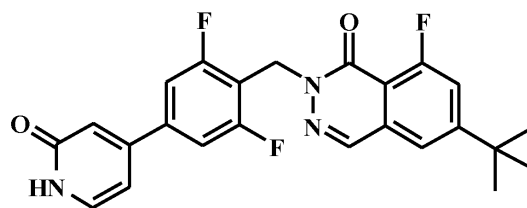
【 0 2 2 1 】

工程 4 : 6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジ

50

ヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 3 6】



10

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (200 mg、0.44 mmol) の溶液を 0 に冷却した。BBr₃ (CH₂Cl₂ 中 1 M ; 4.4 mL、4.4 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。混合物をもう一度 0 に冷却し、BBr₃ の更なる部分 (CH₂Cl₂ 中 1 M ; 4.4 mL、4.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 48 時間撹拌し、CH₂Cl₂ (25 mL) を加えた。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2 ~ 5 % の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、6 - tert - ブチル - 2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (62 mg、32 %) をオフホワイトの固体として与えた。MS : C₂₄H₂₁F₃N₃O₂ [(M + H)⁺] の理論値 440、実測値 440。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.67 (br. s., 1 H), 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 3 H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.37 - 6.47 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 1.56 (s, 18 H), 1.36 (s, 9 H).

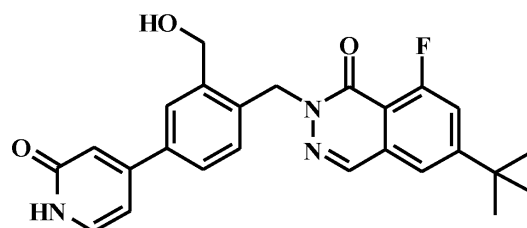
20

【 0 2 2 2 】

実施例 I - 5

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 3 7】

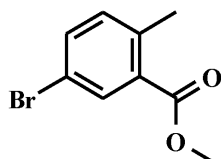


30

【 0 2 2 3 】

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル

【化 3 8】



40

塩化チオニル (10 mL) を 5 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸 (2.0 g、9.3 mmol) に 0 で加え、次に DMF (1 滴) を加えた。混合物を窒素下に還流温度で 3 時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、乾燥 MeOH (5 mL) を残留物に加えた。混合物を濃縮し、EtOAc を加えた。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄した。有機

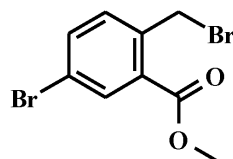
50

相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、5 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (2.1 g、98%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0224】

工程2: 5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 安息香酸メチルエステル

【化39】



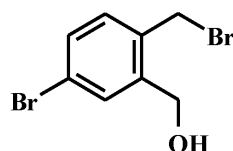
10

CCl_4 (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (500 mg、2.19 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (389 mg、2.18 mmol) 及び AIBN (18 mg、0.11 mmol) の混合物を還流温度で一晩加熱した。反応混合物を冷やし、5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5 mL) を加え、混合物を濃縮した。残留物を EtOAc (30 mL) で希釈し、得られた混合物を水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~1% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 安息香酸メチルエステル (600 mg、89%) を与えた。

【0225】

工程3: (5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - フェニル) - メタノール

【化40】



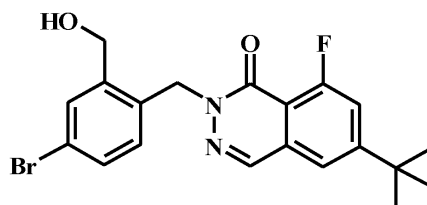
20

トルエン (1.4 mmol) 中の 5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 安息香酸メチルエステル (200 mg、0.65 mmol) の溶液を、トルエン (1.4 mL) 中の DIBAL-H (トルエン中 25% w/w; 0.87 mL、1.3 mmol) の溶液に窒素下、0 で滴下した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に 1M HCl の添加によって pH 1 に酸性化した。混合物を EtOAc (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、(5 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - フェニル) - メタノール (143 mg、78%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0226】

工程4: 2 - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化41】



40

NaH (60%, 80 mg、2 mmol) を、DMF (2 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい; 220 mg、1 mmol) の溶液に 0 で加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 70 で 30 分間加熱した。混合物を室温に冷

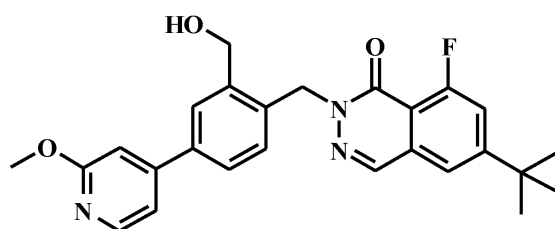
50

やし、(5-ブロモ-2-ブロモメチル-フェニル)-メタノール(140mg、0.5mmol)の溶液を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。氷水(2mL)を加えた。混合物をEtOAc(3×25mL)で抽出した。EtOAc抽出物を水(3×5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物を分取HPLCによって精製して、2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン(62mg、15%)を黄色のガム状物として与えた。MS: C₂₀H₂₁BrFN₂O₂ [(M+H)⁺]の理論値419、実測値418.8。

【0227】

工程5: 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化42】

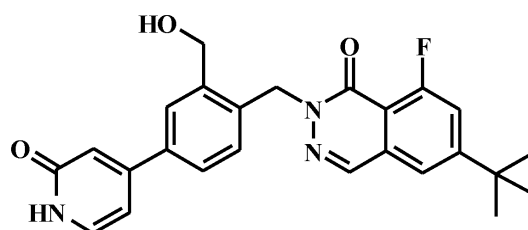


20%水性ジオキサン(11mL)中の2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン(60mg、0.143mmol)の撹拌した溶液に、2-メトキシ-ピリジン-4-ボロン酸(Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USAから入手可能; 26mg、0.17mmol)、K₂CO₃(39mg、0.29mmol)、及びトリシクロヘキシルホスフィン(2mg、0.006mmol)を加えた。混合物をアルゴンで20分間パージし、Pd₂(dba)₃(5mg、0.006mmol)を加えた。混合物を100℃で4時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc(30mL)を加えた。得られた混合物を水(3×5mL)及びブライン(5mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、10%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン(54mg、84%)を黄色のガム状物として与えた。MS: C₂₆H₂₆FN₃O₃ [(M+H)⁺]の理論値448、実測値447.8。

【0228】

工程6: 6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン

【化43】



CH₃CN(15mL)中の6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン(260mg、0.58mmol)、トリメチルシリルクロリド(0.12g、1.1mmol)

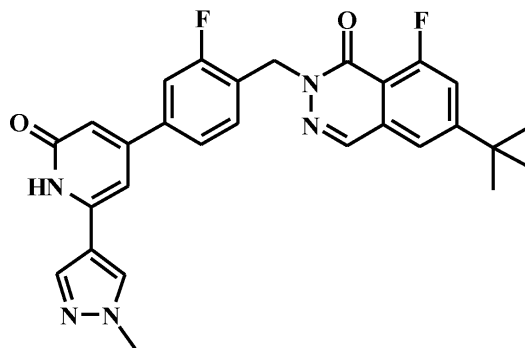
ol) 及び NaI (122 mg、0.81 mmol) の混合物を窒素下に還流温度で3時間加熱し、次に室温に冷やした。5% Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 mL) を加え、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) の添加によって塩基性にした。混合物を濃縮し、EtOAc (50 mL) を加えた。得られた混合物を水 (5 mL) 及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2~5%の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-[2-ヒドロキシメチル-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン (60 mg、24%) をオフホワイトの固体として与えた。MS: C₂₄H₂₃FN₃O₃ [(M+H)⁺] の理論値 434、実測値 434.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.59 (br. s., 1 H), 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 2 H), 7.50 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.46 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.29 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 1.36 (s, 9 H).

【0229】

実施例 I - 6

6-tert-ブチル-8-フルオロ-2-{2-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-2H-フタラジン-1-オン

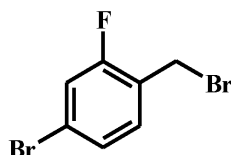
【化44】



【0230】

工程1: 4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゼン

【化45】

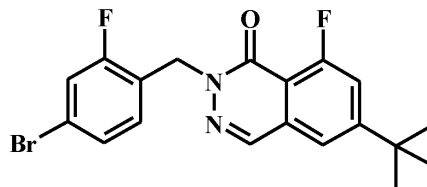


CCl₄ (30 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼン (Aldrich から入手可能; 2.0 g、10.58 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.88 g、10.58 mmol) 及び AIBN (87 mg、0.53 mmol) の混合物を窒素下に還流温度で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、5% Na₂S₂O₃ 水溶液を加え、混合物を濃縮した。水 (10 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) によって精製して、4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゼン (1.5 g、53%) を無色の液体として与えた。

【0231】

工程2: 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-6-tert-ブチル-8-フルオロ-2H-フタラジン-1-オン

【化 4 6】

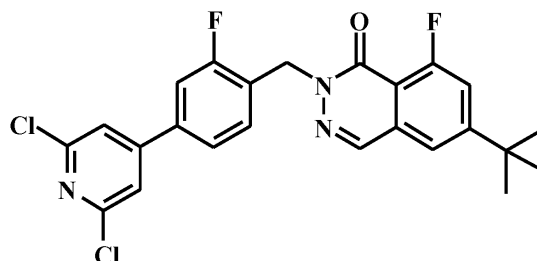


D M F (5 mL) 中の N a H (6 0 % 、 4 7 3 mg 、 1 1 . 8 mmol) の懸濁液に、 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、 Berthel, S. et al. U S 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい ; 1 . 3 g 、 5 . 9 1 mmol) の溶液を 0 で加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し、窒素下、 7 0 で 3 0 分間加熱した。混合物を室温に冷やし、 D M F (3 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - ベンゼン (1 . 7 4 g 、 6 . 5 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。冷水 (5 mL) を加えた。混合物を E t O A c で抽出し、有機抽出物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 2 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (1 . 0 g 、 4 1 %) を黄色の固体として与えた。 M S : C ₁₉ H ₁₈ B r F ₂ N ₂ O [(M + H) ⁺] の理論値 4 0 7 、実測値 4 0 7 . 2 。

【 0 2 3 2 】

工程 3 : 6 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 4 7】



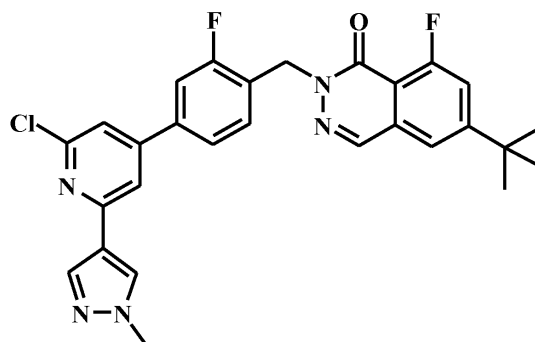
ジオキサン (1 6 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (5 0 0 mg 、 1 . 2 2 mmol) 、 4 , 4 , 5 , 5 , 4 ' , 4 ' , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - [2 , 2 '] ビ [[1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル] (Aldrich から入手可能 ; 4 0 5 mg 、 1 . 5 8 mmol) 、 及び乾燥 K O A c (3 6 1 mg 、 3 . 6 7 mmol) の溶液をアルゴン下に脱気した。 X - P h o s (Aldrich から入手可能 ; 8 7 mg 、 0 . 1 8 mmol) 及び P d (O A c) ₂ (1 3 mg 、 0 . 0 6 1 mmol) を加え、混合物を 9 5 で 4 0 分間加熱し、浴温度を 8 0 に下げ、反応フラスコを、攪拌を維持しながら加熱浴から引き上げた。 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ヨード - ピリジン (Aldrich から入手可能 ; 3 0 0 mg 、 1 . 0 9 mmol) 及び K ₂ C O ₃ (5 0 7 mg 、 3 . 6 7 mmol) を加えた。アルゴンで脱気しておいた水 (3 . 4 mL) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気した。トリシクロヘキシルホスフィン (5 1 mg 、 0 . 1 8 mmol) 及び P d ₂ (d b a) ₃ (5 6 mg 、 0 . 0 6 1 mmol) を加え、混合物を 8 0 で 1 4 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトを E t O A c (3 × 2 5 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させ C H ₂ C l ₂ (5 0 mL) を加えた。得られた混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 3 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 6 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (1 . 0 g 、 4 1 %) を黄色の固体として与えた。

ル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (2 6 0 mg、4 4 %) を黄色の固体として与えた。MS : $C_{24}H_{20}Cl_2F_2N_3O$ [(M + H) ⁺] の理論値 4 7 4、実測値 4 7 4。

【 0 2 3 3 】

工程 4 : 6 - tert - ブチル - 2 - { 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 - フルオロ - ベンジル } - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【 化 4 8 】



10

密閉可能な管中の、6 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (1 6 0 mg、0 . 3 4 mmol)、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (Aldrich から入手可能 ; 5 6 mg、0 . 2 7 mmol)、 K_2CO_3 (1 4 0 mg、1 . 0 1 mmol) 及び DMF (3 mL) の混合物をアルゴンで 3 0 分間パージした。Pd (PPh₃)₄ (3 9 mg、0 . 0 3 mmol) を加え、混合物を 1 0 分間パージした。管を密閉し、1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合物を冷やし、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 2 0 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2 0 ~ 5 0 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、6 - tert - ブチル - 2 - { 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 - フルオロ - ベンジル } - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (6 5 mg、3 7 %) を黄色のガム状物として与えた。MS : $C_{28}H_{25}ClF_2N_5O$ [(M + H) ⁺] の理論値 5 2 0、実測値 5 2 0。

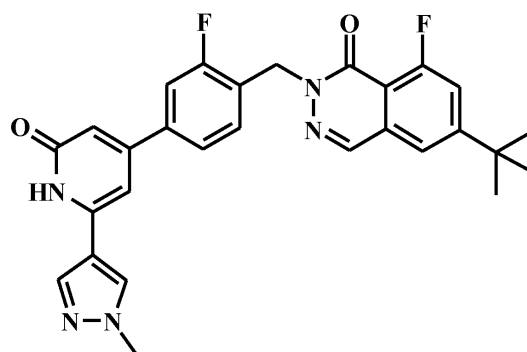
20

30

【 0 2 3 4 】

工程 5 : 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【 化 4 9 】



40

6 - tert - ブチル - 2 - { 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール -

50

4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 - フルオロ - ベンジル} - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (65 mg、0.125 mmol) と 10 M HCl (7 mL) との混合物を 130 で 96 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、氷水 (5 mL) を残留物に加えた。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によって中和した。混合物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物を、分取 HPLC (カラム = XTerra C18 (250x19mm) 10 μ、流速 = 14.0 mL/分、水、CH₃CN 中の 5 mM NH₄OAc) によって精製して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - {2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル} - 2 H - フタラジン - 1 - オン (17 mg、27%) をオフホワイトの固体として与えた。MS: C₂₈H₂₆F₂N₅O₂ [(M + H)⁺] の理論値 502、実測値 502.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.72(s, 1 H), 8.45(d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.15(s, 1 H), 7.80(s, 1 H), 7.63 - 7.76(m, 2 H), 7.55(d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.35(t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.86(br. s., 1 H), 6.46(s, 1 H), 5.38(s, 2 H), 3.87(s, 3 H), 1.36(s, 9 H).

10

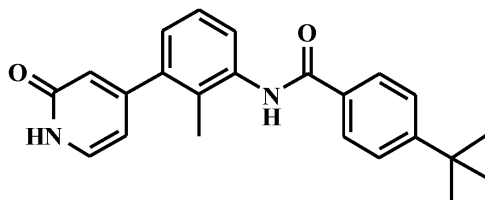
【0235】

実施例 I - 7

4 - tert - ブチル - N - [2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド

【化50】

20

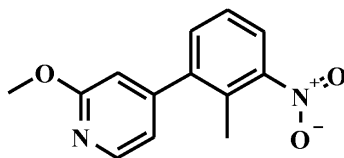


【0236】

工程 1: 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 3 - ニトロ - フェニル) - ピリジン

【化51】

30



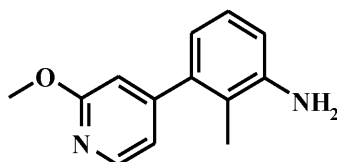
実施例 I - 1 工程 2 に記載したものと類似の条件を使用して、4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA から入手可能; 500 mg、2.26 mmol) を 2 - メチル - 3 - ニトロフェニルボロン酸 (Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, USA から入手可能; 60.4 mg、0.49 mmol) と反応させて、2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 3 - ニトロ - フェニル) - ピリジン (420 mg、65%) を白色の固体として与えた。

40

【0237】

工程 2: 3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニルアミン

【化52】



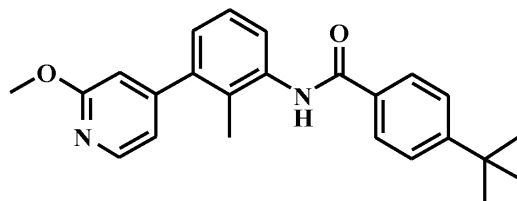
50

MeOH (10 mL) 中の 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 3 - ニトロ - フェニル) - ピリジン (100 mg、0.41 mmol) と 10 % パラジウム - 炭素 (10 mg) との混合物を、水素風船を室温で 2 時間使用して水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトを MeOH で洗浄した。合わせた濾液を蒸発させて、3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニルアミン (80 mg、91 %) を白色の固体として与えた。MS : $C_{13}H_{15}N_2O$ [(M + H) ⁺] の理論値 215、実測値 215。

【 0238 】

工程 3 : 4 - tert - ブチル - N - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - ベンズアミド

【 化 53 】

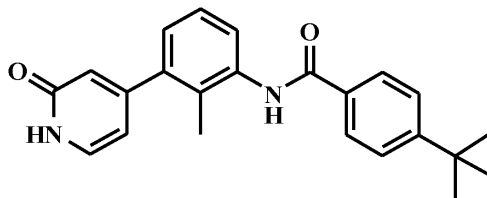


CH₂Cl₂ (15 mL) 中の 4 - tert - ブチル - 安息香酸 (Aldrich から入手可能 ; 197 mg、1.12 mmol) の溶液、トリエチルアミン (0.14 mL、2.8 mmol) 及び HATU (Aldrich から入手可能 ; 532 mg、1.4 mmol) を室温で 30 分間撹拌した。3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニルアミン (200 mg、0.93 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、4 - tert - ブチル - N - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - ベンズアミド (110 mg、31 %) を黄色のガム状物として与えた。MS : $C_{24}H_{27}N_2O_2$ [(M + H) ⁺] の理論値 375、実測値 375。

【 0239 】

工程 4 : 4 - tert - ブチル - N - [2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド

【 化 54 】



0 の 1 , 2 - ジクロロエタン (15 mL) 中の 4 - tert - ブチル - N - [3 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - ベンズアミド (115 mg、0.3 mmol) の撹拌した溶液に、PBr₃ (97.7 mg、0.89 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を還流温度で 4 時間加熱した。氷水を、続いて 10 % NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を加えた。混合物を 5 % MeOH / CH₂Cl₂ で抽出し、有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、4 - tert - ブチル - N - [2 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド (15 mg、14 %) を白色の固体として与えた。MS : $C_{23}H_{25}N_2O_2$ [(M + H) ⁺] の理論値 361、実測値 361。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.81 (br. s., 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.53 (d, J

10

20

30

40

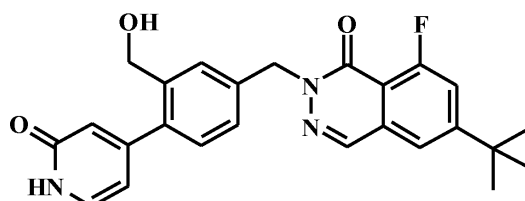
50

=8.8 Hz, 2 H), 7.30 - 7.39(m, 2 H), 7.08(d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.52(s, 1 H), 6.26(d, J=6.6, 1.7 Hz, 1 H), 2.25(s, 3 H), 1.36(s, 9 H).

【0240】

実施例 I - 8

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン
【化55】

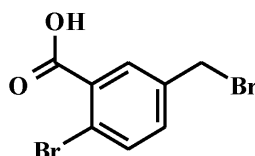


10

【0241】

工程 1 : 2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 安息香酸

【化56】



20

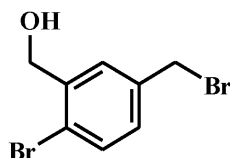
CH₃CN (30 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - メチル - 安息香酸 (Aldrich から入手可能 ; 1 . 0 g 、 4 . 6 5 mmol) 、 N - ブロモスクシンイミド (1 . 2 4 g 、 6 . 9 8 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (23 mg 、 0 . 0 9 mmol) の混合物を還流温度で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 安息香酸 (1 . 2 g 、 8 7 %) を明黄色の固体として与えた。MS : C₈H₇Br₂O₂ [(M + H) ⁺] の理論値 293、実測値 293。NMR はわずかな不純物の存在を示しているが、この物質を次の工程で直接使用した。

30

【0242】

工程 2 : (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - フェニル) - メタノール

【化57】



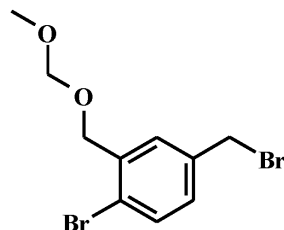
BH₃ - DMS (THF 中 2 M 溶液、6 . 1 mL、12 . 2 mmol) を、窒素下、THF (15 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 安息香酸 (1 . 2 g 、 4 . 0 8 mmol) の 0 の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。MeOH 及び氷水を加え、混合物を濃縮した。EtOAc (100 mL) を加え、混合物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、蒸発させて、粗の (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - フェニル) - メタノール (1 . 2 g) を白色の固体として与え、これを精製することなく次の工程で直接使用した。

40

【0243】

工程 3 : 1 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 2 - メトキシメトキシメチル - ベンゼン

【化 5 8】

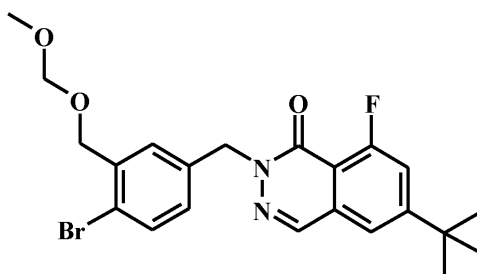


CH₂Cl₂ (30 mL) 中の粗の (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - フェニル) - メタノール (工程 2 から ; 0 . 9 5 g、~ 3 . 4 mmol) の冷却した (0) 溶液に、D I P E A (0 . 6 6 g、5 . 1 mmol) 及びメチルクロロメチルエーテル (0 . 3 4 g、4 . 2 4 mmol) を窒素下で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。CH₂Cl₂ (50 mL) を加え、混合物を NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2 ~ 5 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、1 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 2 - メトキシメトキシメチル - ベンゼン (275 mg、25 %) を無色の液体として与えた。

【0244】

工程 4 : 2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 5 9】

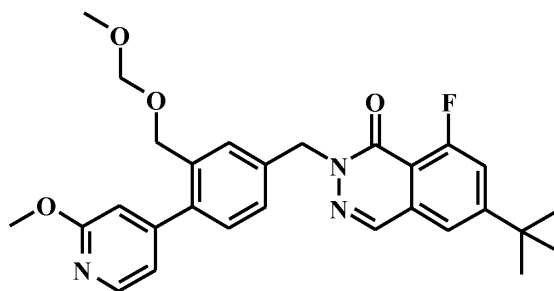


DMF (3 mL) 中の NaH (60 %、145 mg、3.63 mmol) の懸濁液に、DMF (2 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい ; 400.0 mg、1.82 mmol) の溶液を 0 で滴下した。混合物を室温で 5 分間撹拌し、次に 70 で 30 分間加熱した。混合物を室温に冷やし、DMF (2 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - ブロモメチル - 2 - メトキシメトキシメチル - ベンゼン (684 mg、2 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。水 (5 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、12 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (230 mg、27 %) を黄色のガム状物として与えた。MS : C₂₂H₂₅BrFN₂O₃ [(M + H)⁺] の理論値 463、実測値 462.8。

【0245】

工程 5 : 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - メトキシメトキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 6 0】



10

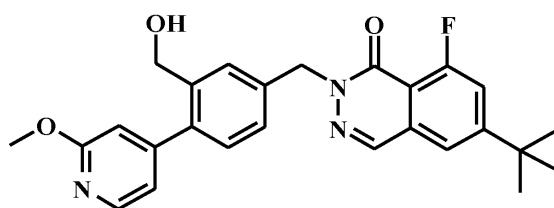
密閉可能な管中の DME (1 . 5 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシメトキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (185 mg、0 . 4 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間パージした。Pd (PPh₃)₄ (5 mg、0 . 004 mmol) を加え、混合物をアルゴンで 10 分間パージした。Na₂CO₃ 水溶液 (0 . 4 mL、0 . 8 mmol) を加え、管をアルゴンで 5 分間パージした。溶液を室温で 5 分間攪拌し、EtOH (1 . 5 mL) 中の 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA から入手可能 ; 75 mg、0 . 49 mmol) の溶液を加えた。混合物をアルゴンで 5 分間パージし、蓋をし、90 で 1 時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトを CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、15 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - メトキシメトキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (65 mg、33 %) を黄色のガム状物として与えた。MS : C₂₈H₃₁FN₃O₄ [(M + H)⁺] の理論値 492、実測値 492 . 2。

20

【 0 2 4 6 】

工程 6 : 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 6 1】



30

ジオキサン (10 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - メトキシメトキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (68 mg、0 . 138 mmol) の溶液を 0 に冷却し、ジオキサン中の 4 M HCl の溶液 (0 . 7 mL、2 . 8 mmol) を滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に溶媒を蒸発させた。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて pH を 8 にし、混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、粗の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (37 mg) をガム状物として与え、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。MS : C₂₆H₂₇FN₃O₃ [(M + H)⁺] の理論値 448、実測値 448 . 0。

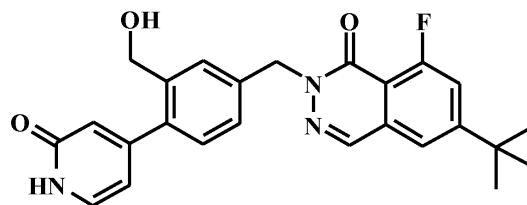
40

【 0 2 4 7 】

工程 7 : 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

50

【化 6 2】



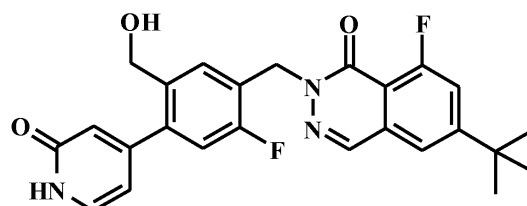
CH₃CN (5 mL) 中の粗の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (工程 6 から ; 37 mg、0.08 mmol)、トリメチルシリルクロリド (0.017 g、0.157 mmol) 及び NaI (17.4 mg、0.12 mmol) の混合物を還流温度で 3 時間加熱し、次に濃縮した。Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 mL) を、続いて飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を加えた。混合物を CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 ~ 2 % の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (15 mg、25 %) をオフホワイトの固体として与えた。MS : C₂₅H₂₅FN₃O₃ [(M + H) ⁺] の理論値 434、実測値 434.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10.78 (s, 1 H), 8.11 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.30 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 1.37 (s, 9 H)。

【 0 2 4 8 】

実施例 I - 9

6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

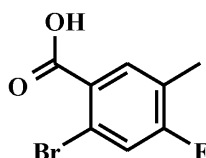
【化 6 3】



【 0 2 4 9 】

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - メチル - 安息香酸

【化 6 4】



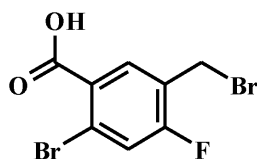
50 % 水性ジオキサン (96 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - メチル - ベンズアルデヒド (3B Scientific Corporation, 1840 Industrial Drive, Suite 160, Libertyville, IL 60048, USA から入手可能 ; 1.0 g、4.61 mmol)、スルファミン酸 (2.68 g、27.65 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (53.9 mg、6 mmol) 及び KH₂PO₄ (7.52 g、55.3 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて 2 - ブロモ - 4 - フルオロ -

5 - メチル - 安息香酸 (1 . 0 g、93%) をオフホワイトの固体として与えた。MS : $C_8H_7BrFO_2 [(M-H)^-]$ の理論値 231、実測値 231 . 0。

【0250】

工程2 : 2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 安息香酸

【化65】



10

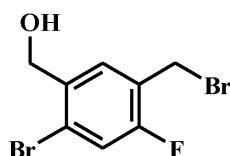
CH_3CN (10 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - メチル - 安息香酸 (0 . 5 g、2 . 14 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (381 mg、2 . 15 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (10 mg、0 . 04 mmol) の混合物を還流温度で 4 時間加熱した。反応混合物を 0 に冷却し、5% の水性 $Na_2S_2O_3$ を加えた。 CH_3CN を蒸発させ、残留物を $EtOAc$ (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2 ~ 20% の $EtOAc$ / ヘキサン) によって精製して、2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 安息香酸 (500 mg、74%) を与えた。MS : $C_8H_6Br_2FO_2 [(M-H)^-]$ の理論値 309、実測値 308 . 6。

20

【0251】

工程3 : (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - メタノール

【化66】



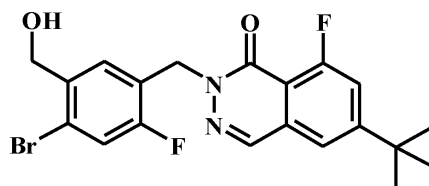
$BH_3 \cdot DMS$ (THF 中 2 M 溶液、1 . 9 mL、3 . 8 mmol) を、THF (5 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 安息香酸 (400 mg、1 . 28 mmol) の 0 の溶液に窒素下で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。MeOH 及び氷水を加え、混合物を濃縮した。 $EtOAc$ (50 mL) を加え、混合物を水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - メタノール (320 mg、84%) を白色の固体として与え、これを精製することなく次の工程で直接使用した。

30

【0252】

工程4 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化67】



40

NaH (60%、108 mg、2 . 72 mmol) を、DMF (3 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (これは、Berthel, S. et al. US 20100222325 Column 139 に記載されているように調製してもよい ; 300 . 0 mg、1 . 36 mmol)

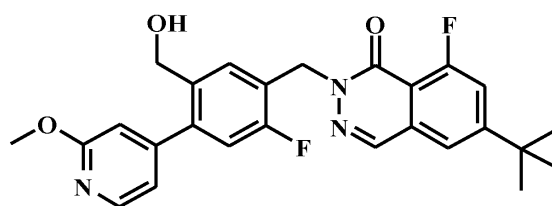
50

の溶液に 0 で少しずつ加えた。混合物を 70 で 30 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、DMF (2 mL) 中の (2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - フェニル) - メタノール (203 mg, 0.68 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。水 (5 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物を分取 HPLC によって精製して、2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (59 mg, 10%) を与えた。MS: C₂₀H₂₀BrF₂N₂O₂ [(M + H)⁺] の理論値 437、実測値 436.8。

【0253】

工程 5: 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 68】

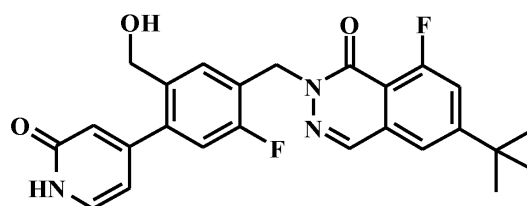


20% 水性ジオキサン (11 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 H - フタラジン - 1 - オン (55 mg, 0.13 mmol) の撹拌した溶液に、2 - メトキシ - ピリジン - 4 - ボロン酸 (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA 米国から入手可能; 23 mg, 0.153 mmol)、K₂CO₃ (35 mg, 0.25 mmol)、及びトリシクロヘキシルホスフィン (1 mg, 0.005 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで 20 分間パージし、Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0.005 mmol) を加えた。混合物を 100 で 4 時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc (30 mL) を加えた。得られた混合物を水 (3 × 5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、10% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (56 mg, 95%) を黄色のガム状物として与えた。MS: C₂₆H₂₆F₂N₃O₃ [(M + H)⁺] の理論値 466、実測値 466.0。

【0254】

工程 6: 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

【化 69】



CH₃CN (5 mL) 中の 6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フ

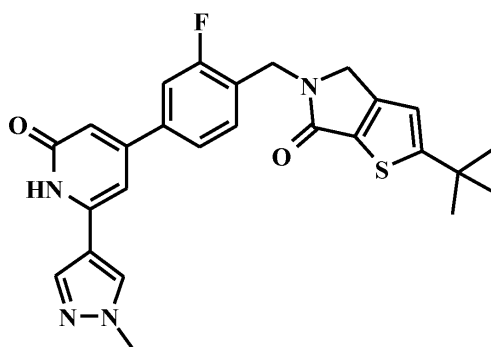
タラジン - 1 - オン (55 mg、0.12 mmol)、トリメチルシリルクロリド (24 mg、0.22 mmol) 及び NaI (25 mg、0.17 mmol) の混合物を還流温度で 3 時間加熱し、次に蒸発させた。5% Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 mL)、続いて飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を加えた。混合物を CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1 ~ 5% の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、6 - tert - ブチル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチル - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - 2 H - フタラジン - 1 - オン (33 mg、62%) をオフホワイトの固体として与えた。MS : C₂₅H₂₄F₂N₃O₃ [(M + H)⁺] の理論値 452、実測値 452.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.67 (br. s., 1 H), 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.74 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.12 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 6.19 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.20 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.32 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 1.36 (s, 9 H).

【 0255 】

実施例 I - 10

2 - tert - ブチル - 5 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル] - ベンジル } - 4, 5 - ジヒドロ - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 6 - オン

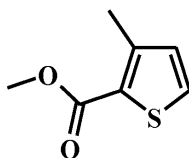
【 化 70 】



【 0256 】

工程 1 : 3 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【 化 71 】



MeOH (211 mL) 中の 3 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸 (Aldrich から入手可能 ; 15 g、106 mmol) の懸濁液を 0 に冷却した。濃硫酸 (6 mL、113 mmol) を滴下し、混合物を室温で 3 日間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液とに分配した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて褐色の油状物を得たが、これは、NMR によると、所望のメチルエステル (84%) 及び出発物質 (16%) の混合物を含んでいた。粗生成物を EtOAc に溶解し、溶液を 1 M 水性 NaOH で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、3 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (13.6 g、82%) を明褐色の油状物として与えた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.39 (d, J=5.09 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=5.20 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H).

【 0257 】

工程 2 : 5 - tert - ブチル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

10

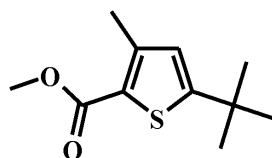
20

30

40

50

【化 7 2】



アルゴン下の AlCl_3 (17.3 g、130 mmol) と CH_2Cl_2 (20 mL) との混合物を -78 に冷却した。 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル (13.5 g、86.4 mmol) の溶液を 5 分間かけて滴下した。反応混合物を -78 で 5 分間撹拌した。 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 2-クロロ-2-メチルプロパン (Aldrich から入手可能; 9.9 mL、90.7 mmol) の溶液を 30 分間かけて冷反応混合物に滴下した。反応混合物を室温温まるにまかせ、週末にかけて撹拌した。次に反応混合物を氷水に注いだ。有機相を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~5% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、5-tert-ブチル-3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (7.05 g、38%) を黄色の油状物として与えた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 6.68(s, 1 H), 3.84(s, 3 H), 2.50(s, 3 H), 1.38(s, 9 H).

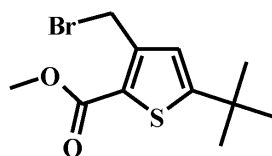
10

【0258】

工程 3: 3-ブロモメチル-5-tert-ブチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

20

【化 7 3】



3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (6.06 g、28.5 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (6.1 g、34.3 mmol)、AIBN (234 mg、1.43 mmol) 及び CCl_4 (80 mL) の混合物を 90 で一晩加熱した。反応混合物を冷やし、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して 3-ブロモメチル-5-tert-ブチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (2.65 g、32%) を黄色の油状物として与えた。第 1 カラムからの混合画分を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、5% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、3-ブロモメチル-5-tert-ブチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (2.54 g、30%) を与えた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 6.93(s, 1 H), 4.87(s, 2 H), 3.88(s, 3 H), 1.39(s, 8 H).

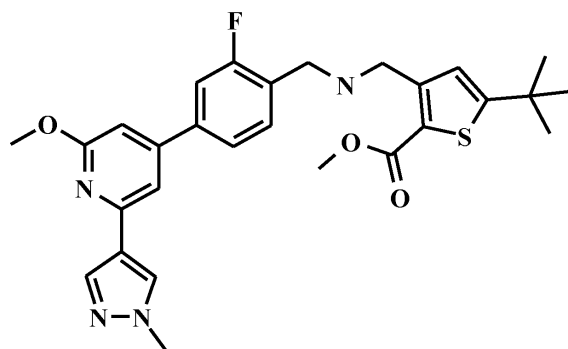
30

【0259】

工程 4: 5-tert-ブチル-3-({ 2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジルアミノ } -メチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

40

【化 7 4】



10

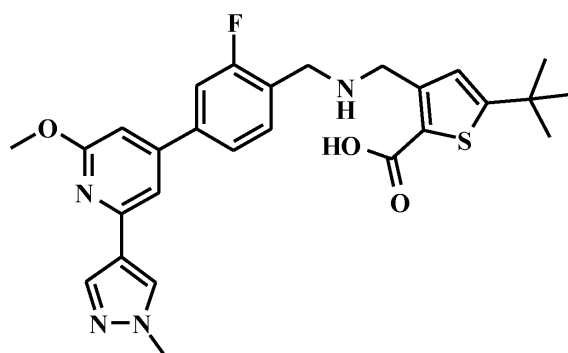
3 - tert - ブチル - 5 - tert - ブチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (130 mg、446 μ mol)、2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミン (これは、上記中間体の部の合成に記載したように調製してもよい ; 0.375 g、1.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (390 mg、1.2 mmol)、及びアセトニトリル (7 mL) の混合物を室温で週末にかけて攪拌した。反応混合物を濾過し、混合物をシリカゲルで濃縮した。残留物を 80 g のシリカゲルカラムに装填し、カラムを 50 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンで溶離して、5 - tert - ブチル - 3 - ({ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (60 mg、26 %) を無色の油状物として与えた。MS : $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ [(M + H) $^+$] の理論値 523、実測値 523.3。

20

【 0 2 6 0 】

工程 5 : 5 - tert - ブチル - 3 - ({ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

【化 7 5】



30

5 - tert - ブチル - 3 - ({ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (60 mg、115 μ mol)、水酸化リチウム一水和物 (25.3 mg、574 μ mol)、THF (1 mL) 及び水 (1 mL) の混合物を 60 $^{\circ}\text{C}$ で 18 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、THF を蒸発させた。水 (10 mL) を加えた。水性 1 M HCl を、白色の懸濁液が形成されるまで加えた。混合物を EtOAc で抽出し、有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、5 - tert - ブチル - 3 - ({ 2 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ベンジルアミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 (45 mg、77 %) を白色の固体として与えた。MS : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}$

40

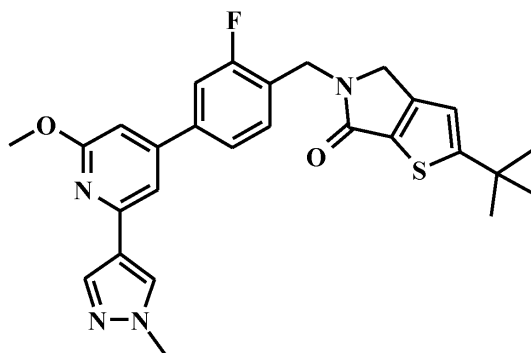
50

$4O_3S[(M+H)^+]$ の理論値 509、実測値 509.3。粗生成物を、更に精製することなく次の工程に用いた。

【0261】

工程6：2-tert-ブチル-5-{2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン

【化76】



10

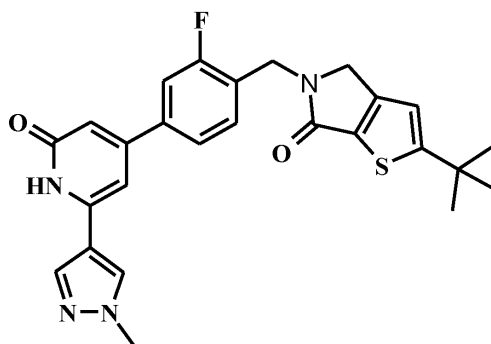
5-tert-ブチル-3-({2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-メチル)-チオフェン-2-カルボン酸(45mg、88.5 μ mol)、PYBOP(60mg、115 μ mol)、DIPEA(50 μ L、286 μ mol)、及びDMF(2.0mL)の混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を窒素流下で蒸発させた。EtOAc(10mL)を加え、溶液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて2-tert-ブチル-5-{2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン(77mg、177%)を与えた。MS： $C_{27}H_{28}FN_4O_2S[(M+H)^+]$ の理論値491、実測値491.3。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【0262】

工程7：2-tert-ブチル-5-{2-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン

【化77】



40

CH₃CN(2mL)中の粗の2-tert-ブチル-5-{2-フルオロ-4-[2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン(粗、工程6から；77mg、およそ88.5 μ mol)、トリメチルシリルクロリド(40 μ L、0.32mmol)及びNaI(47mg、0.31mmol)の混合物を80℃で2時間加熱し、次に室温に冷

50

やした。EtOAc (10 mL) を加え、続いて 1M Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 mL) を、続いて飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を加えた。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、1% NH₄OAc を含む 0 ~ 5% の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、2-tert-ブチル-5-{2-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-ベンジル}-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン (35 mg, 47%) を明黄色の粉末として与えた。MS: C₂₆H₂₆FN₄O₂S [(M+1)⁺] の理論値 477、実測値 477.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.75(s, 2 H), 8.42(s, 1 H), 8.16(s, 1 H), 7.57 - 7.73(m, 3 H), 7.37(t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.03(s, 1 H), 6.47(br. s., 1 H), 5.76(s, 1 H), 4.75(s, 2 H), 4.33(s, 2 H), 3.88(s, 3 H), 2.96 - 3.06(m, 3 H), 1.73(t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.37(s, 9 H).

【0263】

生物学の実施例

ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害アッセイ

アッセイは、濾過による、放射活性 ³³P リン酸化製品の捕獲である。Btk、ピオチン化 SH₂ ペプチド基質 (Src 相溶性)、と ATP との相互作用は、ペプチド基質のリン酸化を導く。ピオチン化製品は、ストレプトアビジンセファロースビーズに結合する。全ての結合した放射標識製品を、シンチレーションカウンターにより検出する。

【0264】

アッセイしたプレートは、96 ウェルのポリプロピレン (Greiner)、及び 96 ウェルの 1.2 µm 親水性 PVDF フィルタープレート (Millipore) である。ここで報告した濃度は、最終アッセイ濃度: DMSO 中の 10 ~ 100 µM 化合物 (Burdick and Jackson)、5 ~ 10 nM Btk 酵素 (His タグ標識、全量)、30 µM ペプチド基質 (ピオチン-Aca-AAAEIYGEI-NH₂)、100 µM ATP (Sigma)、8 mM イミダゾール (Sigma, pH 7.2)、8 mM グリセロール-2-ホスファート (Sigma)、200 µM EGTA (Roche Diagnostics)、1 mM MnCl₂ (Sigma)、20 mM MgCl₂ (Sigma)、0.1 mg/ml BSA (Sigma)、2 mM DTT (Sigma)、1 µCi ³³P ATP (Amersham)、20% ストレプトアビジンセファロースビーズ (Amersham)、50 mM EDTA (Gibco)、2 M NaCl (Gibco)、2 M NaCl w / 1% リン酸 (Gibco)、microscint-20 (Perkin Elmer) である。

【0265】

IC₅₀ 決定値を、標準的な 96 ウェルプレートアッセイテンプレートから生じたデータを用いて、化合物毎に 10 カ所のデータポイントから計算する。1つの対照化合物、及び 7つの未知の阻害剤を、それぞれのプレートにおいて試験し、それぞれのプレートを 2 回実施した。典型的には、化合物を、half-log で希釈し、これは、100 µM から出発し、3 nM で終わるものであった。対照化合物は、スタウロスポリンであった。バックグラウンドを、ペプチド基質の不存下でカウントした。トータルの活性を、ペプチド基質の存在下で測定した。以下のプロトコルを用いて、Btk 阻害を決定した。

1) 試料調製: 試験化合物を、アッセイバッファー (イミダゾール、グリセロール-2-ホスファート、EGTA、MnCl₂、MgCl₂、BSA) 中で half-log 増加で希釈した。

2) ビーズ調製

a.) 500 g で遠心分離することにより、ビーズを洗浄する。

b.) ビーズを、PBS、及び EDTA と再構成して、20% ビーズスラリーを生成する。

3) 基質を含まない反応混合物 (アッセイバッファー、DTT、ATP、³³P ATP)、及び基質を含む混合物 (アッセイバッファー、DTT、ATP、³³P ATP、ペプチド基質) を、30 分で 15 分間予めインキュベートする。

4) 酵素バッファー (イミダゾール、グリセロール-2-ホスファート、BSA) 中の B

t k 10 μL、及び試験化合物 10 μLを、室温で10分間予めインキュベートして、アッセイを開始させる。

5) 反応混合物 30 μLを、基質と共に、又はなしで、B t k、及び化合物に加える。

6) トータルアッセイ混合物 50 μLを、30 で30分間インキュベートする。

7) アッセイ 40 μLを、フィルタープレート中のビーズスラリー 150 μLに移して、反応を止める。

8) 30分後、フィルタープレートを、以下の工程で洗浄する。

a . NaCl 3 × 250 μL

b . 1% リン酸を含有するNaCl 3 × 250 μL

c . H₂O 1 × 250 μL

10

9) プレートを、65 で1時間、又は室温で一晩、乾燥させる。

10) マイクロシンチ - 20 50 μLを加え、³³P (cpm)をシンチレーションカウンターにてカウントする。

生データ (cpm) からパーセント活性を計算する。

パーセント活性 = (試料 - b k g) / (トータル活性 - b k g) × 100

1 部位用量応答S字状モデルを用いて、パーセント活性からIC₅₀を計算する。

$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C) ^ D)))$

x = 化合物濃度、y = %活性、A = 分、B = 最大、C = IC₅₀、D = 1 (ヒル傾斜)

。

【0266】

20

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害TR - FRET (時間分解FRET) アッセイ

このBTK競合アッセイは、FRET (Forster / Fluorescence Resonance Energy Transfer) 技術を用いて、ブルトン型チロシンキナーゼの不活性化状態について、化合物の能力 (IC₅₀) を測定する。BTK - Eu複合体を、氷上で1時間インキュベートし、その後、開始濃度50 nM BTK-Bioease (商標) : 10 nM Eu - ストレプトアビジン (Perkin- Elmer、カタログ番号AD0062) で用いた。アッセイバッファーは、20 mM HEPES (pH7.15)、0.1 mM DTT、10 mM MgCl₂、3% キナーゼ安定剤を含む、0.5 mg/ml BSA (Fremont Biosolutions、カタログ番号STB - K02) からなっていた。1時間後、上記由来の反応混合物を、アッセイバッファー中10倍希釈して、5 nM BTK : 1 nM Eu - ストレプトアビジン複合体 (ドナーフルオロフォア) を作成した。次に、陰性対照でないBTK - Euのみを含む、0.11 nM BTK - Euと0.11 nM Kinase Tracer 178 (Invitrogen、カタログ番号PV5593) の混合物18 μlを、384ウェルの平底プレート (Greiner、784076) に文注した。アッセイで試験すべき化合物を、10 × 濃度として調製し、half-log増加の連続希釈をDMSO中に行い、10カ所曲線を作成した。FRET反応を開始するために、DMSO中の10 × ストックとして調製した化合物をプレートに加え、プレートを、14 で18 ~ 24時間インキュベートした。

30

【0267】

インキュベート後、プレートを、BMG Pherastar Fluorescent plate reader (又は均等物) にて読み取り、これを用いて、ユーロピウムドナーフルオロフォア (放出620 nm)、及びFRET (放出665 nm) からの放出エネルギーを測定した。陰性対照ウェルの値を平均化して、平均最小値を得た。陽性「阻害剤を含まない」対照ウェルを平均化して、平均最大値を得た。最大FRETの割合を、以下の方程式：

40

%最大FRET = 100 × [(FSR_{化合物} - FSR_{平均最小値}) / (FSR_{平均最大値} - FSR_{平均最小値})]

(式中、FSR = FRETシグナル比)。%最大FRET曲線を、活性ベースでプロットし (Excel)、IC₅₀ (%)、ヒル傾斜、z'、及び%CVを決定した。平均IC₅₀、及び標準偏差を、デュプリケート曲線 (2つの独立した希釈由来の一重項阻害曲線) から、Microsoft Excelを用いて、もたらす。

50

【 0 2 6 8 】

このアッセイの代表的な化合物データを、以下の表 I I に挙げる。

【表 2】

表 II.

化合物	FRET IC50 (μmol)
I-1	3.31909
I-2	0.98277
I-3	0.36577
I-4	13.31457
I-5	3.14494
I-6	0.01419
I-7	6.91139
I-8	> 100
I-9	52.26988
I-10	0.00711

【 0 2 6 9 】

C D 6 9 発現により測定する全血中の B 細胞活性化の阻害

ヒト血液中の B 細胞の B 細胞受容体により仲介される活性化を抑制する、B t k 阻害剤の能力を試験する方法は、以下の通りである。

以下の制限：24 時間薬物なし、非喫煙者の、健常ボランティアから、ヒト全血（H W B）を得る。静脈穿刺により、ヘパリンナトリウムで抗凝固剤処理した Vacutainer 管に血液を集める。試験化合物を 10 倍希釈し、P B S 中の所望の出発薬物濃度（20 ×）、続いて連続 3 倍 P B S 中の 10 % D M S O を希釈して、96 孔の用量応答曲線を作成する。各化合物希釈液 5 . 5 μl を、デュプリケートで、2 ml の 96 ウェル V 底プレート（Analytical Sales and Services、番号 59623 - 23）に加え；P B S 中の 10 % D M S O 5 . 5 μl を、対照ウェル、及び非刺激ウェルに加える。H W B（100 μl ）をそれぞれのウェルに加え、混合後、プレートを、37 °C、5 % C O ₂、湿度 100 % で、30 分間、インキュベートする。ヤギ F（a b '）2 抗ヒト I g M（Southern Biotech、番号 2022 - 14）（500 $\mu\text{g/ml}$ 溶液 10 μl 、終濃度 50 $\mu\text{g/ml}$ ）を、混合しながら、それぞれのウェル（非刺激ウェル以外）に加え、プレートを更に 20 時間インキュベートする。

【 0 2 7 0 】

20 時間のインキュベートの終わりに、試料を、蛍光プローブ標識抗体（P E マウス抗ヒト C D 2 0 15 μl 、BD Pharmingen、番号 555623、及び / 又は A P C マウス抗ヒト C D 6 9 20 μl 、BD Pharmingen、番号 555533）と、37 °C、5 % C O ₂、湿度 100 % で、30 分間インキュベートする。調節補償、及び最初の電圧設定のため、誘導対照、未染色、及び単一染色を含む。次に、試料を、1 × Pharmingen Lyse Buffer（BD Pharmingen、番号 555899）1 ml で溶解し、プレートを、1800 rpm で 5 分間遠心分離する。吸引により上清を取り除き、残るペレットを、更に 1 × Pharmingen Lys

e Buffer 1mlで再度溶解し、プレートを前述の通りスピンドウンする。上清をアスピレーションし、残るペレットを、FACSバッファ（PBS + 1% FBS）にて洗浄する。最終スピンドウン後、上清を取り除き、ペレットを、FACSバッファ 180 μ lに再懸濁する。BD LSR IIフローサイトメーター上でのHTS 96ウェルシステムでの実行に適した96ウェルプレートに、試料を移す。

【0271】

用いるフルオロフォアに適した励起波長及び放出波長を用いて、データを取得し、Cell Quest Softwareを用いて、陽性細胞値の割合を得る。まず、FACS analysis software(Flow Jo)により、結果を分析する。試験化合物のIC50を、抗IgMの刺激後にCD20陽性でもある、CD69陽性細胞の割合が50%低減する濃度として定義する（8つの対照ウェルの平均、刺激なしのバックグラウンドについて8ウェルの平均を引いた後）。XL fit software version 3、equation 201を用いて、IC50値を計算する。

10

【0272】

B細胞活性化の阻害 - Ramos細胞におけるB細胞FLIPRアッセイ

本発明の化合物によるB細胞の活性化の阻害を、抗IgMにより刺激されるB細胞応答に対する試験化合物の作用を決定することにより、示す。

【0273】

B細胞FLIPRアッセイは、抗IgM抗体による刺激由来の細胞内カルシウム増加の可能性のある阻害剤の作用を決定する、細胞ベースの機能的方法である。Ramos細胞（ヒトバーキットリンパ腫細胞株、ATCC番号CRL - 1596）を、成長培地（後述）にて培養した。アッセイの1日前に、Ramos細胞を、新しい成長培地（上と同じ）に再懸濁し、組織培養フラスコ中、密度 0.5×10^6 /mLにした。アッセイの日、細胞をカウントし、組織培養フラスコ中、1 μ M FLUO - 3 AM（TefLabs、カタログ番号0116、無水DMSO、及び10% ブルオン酸中に調製）を添加した成長培地中の密度 1×10^6 /mLにし、37（4% CO₂）にて1時間インキュベートした。細胞外の染料を取り除くために、遠心分離（5分、1000 rpm）により細胞を集め、FLIPRバッファ（後述）に、 1×10^6 細胞/mLで再懸濁し、次に、96ウェルのポリ-D-リジンコート黒色/透明プレート（BD、カタログ番号356692）に、1ウェル当たり 1×10^5 細胞で文注した。試験化合物を、100 μ M ~ 0.03 μ Mの範囲の種々の濃度（7種の濃度、詳細は以下）で加え、そのまま、細胞と室温で30分間インキュベートした。Ramos細胞Ca²⁺シグナル伝達を、10 μ g/mL 抗IgM（Southern Biotech、カタログ番号2020 - 01）の添加により刺激し、FLIPRにて測定した（Molecular Devices、励起480nmのアルゴンレーザーを備えたCCDカメラを用いて、96ウェルプレートの像をとらえる）。

20

30

【0274】

培地 / バッファ :

成長培地 : L - グルタミン（Invitrogen、カタログ番号61870 - 010）、10% ウシ胎児血清（FBS、Summit Biotechnology、カタログ番号FP - 100 - 05）；1mM ピルビン酸ナトリウム（Invitrogen、カタログ番号11360 - 070）を含むRPMI 1640培地。

40

【0275】

FLIPRバッファ : HBSS（Invitrogen、カタログ番号141175 - 079）、2mM CaCl₂（Sigma、カタログ番号C - 4901）、HEPES（Invitrogen、カタログ番号15630 - 080）、2.5mM Probenecid（Sigma、カタログ番号P - 8761）、0.1% BSA（Sigma、カタログ番号A - 7906）、11mM グルコース（Sigma、カタログ番号G - 7528）。

【0276】

化合物希釈の詳細 :

最高の最終アッセイ濃度 100 μ Mを達成するために、10mM 化合物ストック溶液（DMSO中に作成）24 μ Lを、FLIPRバッファ576 μ Lに直接加える。試験化

50

合物を、F L I P R バッファー (Biomek 2000 robotic pipettorを用いる) 中に希釈し、以下の希釈スキーム：ピークル、 1.00×10^{-4} 、 1.00×10^{-5} 、 3.16×10^{-6} 、 1.00×10^{-6} 、 3.16×10^{-7} 、 1.00×10^{-7} 、 3.16×10^{-8} Mで得る。

【0277】

アッセイ及び分析：

カルシウムの細胞内増加を、最大 - 最小統計 (Molecular Devices FLIPR対照を用いて、刺激抗体の添加により引き起こされるピークから、休止ベースラインを引くこと)、及び統計的エクスポートソフトウェアを用いて報告する。non-linear curve fit (GraphPad Prism software) を用いて、IC50を決定した。

10

【0278】

マウスコラーゲンにより誘発される関節炎 (mC I A)

0日目に、マウスの尾部、又は背中に、フロイント完全アジュバント (C F A) 中のI I型コラーゲン (i . d .) の乳剤を注射する。コラーゲン免疫後、動物は、およそ21 ~ 35日目に、関節炎を発症する。21日目に、フロイント不完全アジュバント (I F A ; i . d .) 中のコラーゲンの全身投与により、関節炎の発症はを同期した (ブーストした)。ブーストに対するシグナルである、中程度の関節炎 (スコア1又は2 ; 以下のスコア記載を参照) の任意の発症について、20日後、動物を毎日調べた。ブースト後、マウスをスコア化し、候補治療剤で予め規定した時間 (典型的には、2 ~ 3週間) 投与し、投与頻度は、毎日 (Q D)、又は1日2回 (B I D) である。

20

【0279】

ラットコラーゲンにより誘発される関節炎 (r C I A)

0日目に、フロイント不完全アジュバント (I F A) 中のウシI I型コラーゲンの乳剤を、背中のいくつかの位置に、皮内注射 (i . d .) した。およそ7日目に、尾部又は背中の別の部位に、コラーゲン乳剤のブースター注射を行った。一般的に、最初のコラーゲン注射の12 ~ 14日後に、関節炎を観察する。後述 (関節炎の評価) の通り、14日以降、関節炎の発症について、動物を評価する。2回目の投与時に開始する予防的方法で、及び予め規定した時間 (典型的には、2 ~ 3週)、毎日 (Q D)、又は1日2回 (B I D) の投与頻度で、動物に、候補治療剤を投与する。

【0280】

関節炎の評価：

両方のモデルにおいて、足及び下肢関節の炎症を、後述の基準に従い、4本の足の評価を含む、スコア決定システムを用いて、定量する。

スコア決定： 1 = 足又は1つの指の腫れ、及び / 又は赤み

2 = 2つより多い関節での腫れ

3 = 2つより多い病変関節を伴った、足のひどい腫れ

4 = 足及び指全体の重篤な関節炎。

ベースラインの測定のため、評価を0日目にに行い、評価を、最初の兆候又は腫れの時点で再開し、実験の終わりまで、1週間当たり最大3回行う。それぞれのマウスの関節炎指標を、個々の足の4つのスコアを加えること (1匹の動物あたり最大16となる) により、得る。

40

【0281】

ラットインビボ喘息モデル

オスBrown-Norwayマウスを、ミョウバン0.2 ml中のO A (オプアルブミン) 100 µgで、1週間に1回、3週間 (0、7、及び14日) 腹腔内感作する。21日目 (最終感作の1週間後) に、ラットに、ピークル、又は化合物製剤のいずれかを1日4回皮下投与し、0.5時間後、O Aエアロゾル投与 (1% O A、45分間) し、投与の4又は24時間後に終えた。屠殺時に、血清、及び血漿を、それぞれ、血清学、及びP Kのため、全ての動物から採取した。気管カニユーレを挿入し、肺を、3 x P B Sで洗浄する。B A L体液を、トータルの白血球数、及び特異な白血球カウントについて分析する。細胞アリコ

50

ート(20~100 μ l)中のトータルの白血球数を、Coulter Counterにより決定する。特異な白血球カウントのため、試料 50~200 μ lを、Cytospinにて遠心分離し、Diff-Quikでスライド染色する。単球、好酸球、好中球、及びリンパ球の割合を、標準的形態学的基準を用いて、光学顕微鏡検査下でカウントし、パーセントとして表す。Btkの代表的阻害剤は、対照レベルと比較して、OA感作及び投与ラットのBAL中のトータル白血球カウントの低減を示す。

【0282】

前述の発明を、説明及び例示により、明確化かつ理解の目的のため、詳細に記載した。変更及び改変が、添付の請求の範囲内で行われ得ることは、当業者に明らかである。したがって、上述の記載は、説明であることが意図され、制限するものではないことは、理解されるべきである。それ故、本発明の範囲は、上記の記載を参照せずに決定され、代わりに、請求項が記載される均等発明の全範囲と共に、以下の添付の請求項を参照して、決定されるべきである。

10

【0283】

本出願において引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、個々の特許、特許出願、又は刊行物が、個別に示されているなら、本明細書において、引用により全体として、全ての目的のため、同程度に、取り込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 37/08 (2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06

(72)発明者 ロペス - タビア, フランシスコ・ハビアー
アメリカ合衆国、ハワイ 9 6 7 0 6、エワ・ビーチ、ピーカウ・ストリート 9 1 - 1 0 5 2

(72)発明者 マーツ, エリック
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 4 1 0、フェア・ローン、3アールディ・ストリート
5 - 2 5

(72)発明者 ソ, スン - ソウ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 4 4、ヴェローナ、ウエストオーバー・ロード 1 1

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2013-533300(JP, A)
特表2012-519200(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)