

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6720225号  
(P6720225)

(45) 発行日 令和2年7月8日(2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月19日(2020.6.19)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 487/04 (2006.01)  
A 61 K 31/519 (2006.01)  
A 61 K 31/5025 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 37/06 (2006.01)

C 07 D 487/04 1 4 2  
C 07 D 487/04 C S P  
C 07 D 487/04 1 4 4  
A 61 K 31/519  
A 61 K 31/5025

請求項の数 15 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-566812 (P2017-566812)  
(86) (22) 出願日 平成28年6月23日 (2016.6.23)  
(65) 公表番号 特表2018-524331 (P2018-524331A)  
(43) 公表日 平成30年8月30日 (2018.8.30)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/038862  
(87) 國際公開番号 WO2016/210037  
(87) 國際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)  
審査請求日 令和1年6月12日 (2019.6.12)  
(31) 優先権主張番号 1880/DEL/2015  
(32) 優先日 平成27年6月24日 (2015.6.24)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関 インド(IN)

(73) 特許権者 391015708  
ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー  
B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B  
B C O M P A N Y  
アメリカ合衆国O 8 5 4 3 ニュージャージー  
一州 ブリンストン、ルート206アンド  
・プロビンス・ライン・ロード  
(74) 代理人 100100158  
弁理士 鮫島 瞳  
(74) 代理人 100126778  
弁理士 品川 永敏  
(74) 代理人 100162684  
弁理士 吳 英燐

最終頁に続く

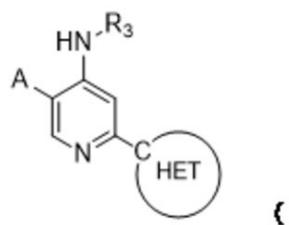
(54) 【発明の名称】ヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I) :

## 【化1】



10

## [式中:]

H E T は、イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジニルおよびピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは 0 ないし 2 個の R<sub>b</sub> で置換され；

A は、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、各々が 0 または 1 個の R<sub>a</sub> で置換され；

R<sub>3</sub> は：( i ) - C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> 、 - C H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> C H F<sub>2</sub> 、 - C H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>

20

$\text{CH}_2\text{OH}$ 、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、または $\text{C}_{3-5}$ シクロアルキルであつて、0ないし2個のFで置換されるか；

(i i)  $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{1-3}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-3}$ フルオロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0ないし2個の置換基で置換されたピラゾリルであり；

$R_a$ は：

(i) F、Cl、-OH、-CN、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ シアノアルキル、または $\text{C}_{1-6}$ ヒドロキシアルキルであるか；または

(i i)  $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであつて、その各々が、F、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{1-3}$ フルオロアルキル、-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)、および-O-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)より独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；

$R_b$ は、各々、F、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、およびシクロプロピルより独立して選択され；および

$R_y$ は、各々独立して、Hまたは $\text{C}_{1-3}$ アルキルである] で示される化合物またはその塩。

### 【請求項2】

HETが、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは0ないし2個のR<sub>b</sub>で置換され；

Aが、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、各々が0または1個のR<sub>a</sub>で置換され；

$R_3$ が：

(i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、オキセタニル、またはテトラヒドロピラニルであるか；または

(i i)  $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{1-3}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-3}$ フルオロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される0ないし2個の置換基で置換されたピラゾリルであり；

$R_a$ が：

(i) F、Cl、-OH、-CN、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-4}$ シアノアルキル、または $\text{C}_{1-6}$ ヒドロキシアルキルであるか；または

(i i)  $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであつて、その各々は、F、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{1-3}$ フルオロアルキル、-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)、および-O-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)；

$C_{1\sim 3}$  アルキル)より独立して選択される 0 ないし 4 個の置換基で置換され;  
 $R_b$  が、各々、  $-CN$  、  $-NH_2$  、  $-CH_3$  、  $-OCH_3$  、およびシクロブロピルより独立して選択され; および  
 $R_y$  が、各々独立して、 H または  $C_{1\sim 3}$  アルキルである、  
請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

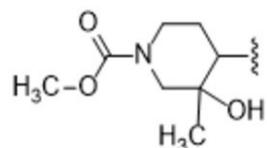
HET が、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニルおよびピラゾロ [1,5-a] ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは 0 ないし 1 個の  $R_b$  で置換され;

A が、ピラゾリル、またはトリアゾリルであり、その各々が、 0 または 1 個の  $R_a$  で置換され;

$R_3$  が、  $-CH(CH_3)_2$  、シクロプロピル、ジフルオロシクロブチル、フルオロシクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、または 2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり;

$R_a$  が、  $-OH$  、  $-CH_3$  、  $-CH_2CH_2CH_3$  、  $-CH_2CF_3$  、  $-C(CH_3)_2OH$  、  $-CH_2C(CH_3)_2OH$  、  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$  、テトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル、または

## 【化 2】



であり； および

$R_b$  が、  $Cl$  または  $CN$  である、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

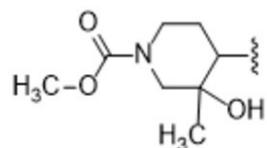
HET が、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニルおよびピラゾロ [1,5-a] ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは 0 ないし 1 個の  $R_b$  で置換され;

A が、ピラゾリル、またはトリアゾリルであり、その各々が 0 または 1 個の  $R_a$  で置換され;

$R_3$  が、  $-CH(CH_3)_2$  、シクロプロピル、または 2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり；

$R_a$  が、  $-OH$  、  $-CH_3$  、  $-CH_2CH_2CH_3$  、  $-CH_2CF_3$  、  $-C(CH_3)_2OH$  、  $-CH_2C(CH_3)_2OH$  、  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$  、テトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル、または

## 【化 3】



であり；

$R_b$  が、  $Cl$  または  $CN$  である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

A が

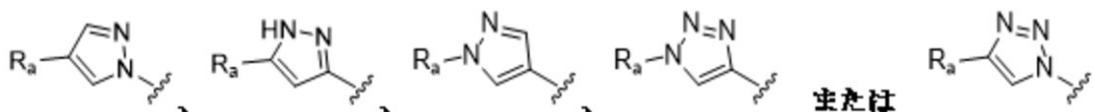
10

20

30

40

## 【化4】

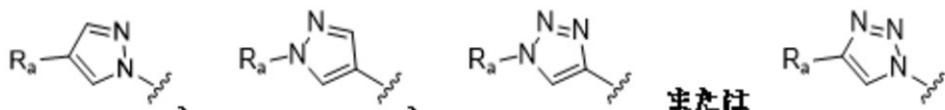


である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項6】

Aが

## 【化5】



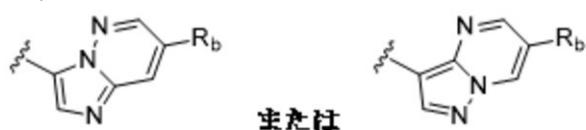
10

である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項7】

H E Tが：

## 【化6】



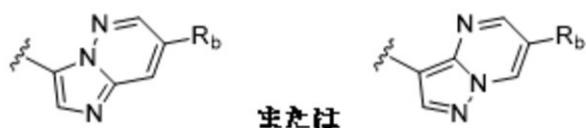
である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

20

## 【請求項8】

H E Tが

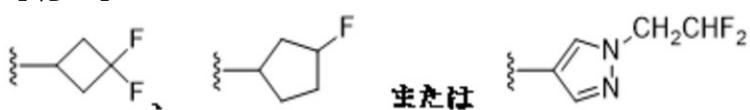
## 【化7】



であり；

R<sub>3</sub>が、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロプロピル、

## 【化8】



30

であり；および

R<sub>b</sub>が、C1または-CNである、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項9】

Aがピラゾリルである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項10】

Aがトリアゾリルである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

40

## 【請求項11】

化合物が：3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル(1)；2-(7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-N-イソプロピル-5-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-アミン(2)；3-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル(3)；1-(4-(6-(7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾ-

50

ル - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 4 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 5 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 6 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 7 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 8 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 9 ) ; 3 - ( 4 - ( ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 10 ) ; 2 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 11 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 12 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 13 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 14 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 15 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 16 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 17 ) ; 3 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 18 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - シクロプロピル - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 19 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 20 ) ; ( 3 R ) - メチル 4 - ( 4 - ( 6 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルペリジン - 1 - カルボキシラート ( 21 ) ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 22 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 23 ) ; 3 - ( 4 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 24 ) ; 3 - ( 4 - ( ( ( 1 S , 3 S ) 50

- 3 - フルオロシクロペンチル)アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 5 ) ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 6 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 2 7 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 2 8 ) ; および 3 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 9 )  
より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

#### 【請求項 1 2】

請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

#### 【請求項 1 3】

治療のための請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物、あるいは治療のための請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 4】

炎症疾患、自己免疫疾患またはがんの治療のための請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 5】

疾患が、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオビリン関連周期性症候群、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風および痛風性関節炎より選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本願は、2015年6月24日付け出願の、インド仮特許出願番号 1880 / D E L / 15 (その内容が本明細書に組み込まれる) の利益を主張する。

#### 【0 0 0 2】

(発明の分野)

本願は、一般に、IRAK-4 の調整を含め、キナーゼ阻害剤として有用であるヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物に関する。ヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物、かかる化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が本明細書において提供される。本発明はさらには、キナーゼ調整と関連付けられる症状の治療に有用である少なくとも 1 つの本発明の化合物を含有する医薬組成物、および哺乳動物においてキナーゼ、IRAK-4 を含め、その活性を阻害する方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

トール (Toll) / IL-1 受容体ファミリー構成員は、炎症および宿主抵抗性の重要なレギュレーターである。トール様受容体 (TLR) ファミリーは、細菌、真菌、寄生虫、ウイルスを含む、感染性微生物から由来の分子パターンを認識する (Kawai, T. ら、Nature Immunol., 11: 373-384 (2010) を参照のこと)。受容体とのリガンド結合は、アダプターモチーフ (トール / IL-1 受容体 (T

10

20

30

40

50

I R ) ドメインと称される)へのリクルートメントを誘発する。T L R は、T L R<sub>3</sub>を除いて、すべて、アダプター分子のM y D 8 8をリクルートする。I L - 1受容体ファミリーもまた、細胞質T I Rモチーフを含有し、リガンド結合でM y D 8 8をリクルートする(Sims, J.E.ら、Nature Rev. Immunol., 10: 89-102 (2010)を参照のこと)。

#### 【0004】

セリン/スレオニンキナーゼのI R A Kファミリーの構成員は、M y D 8 8との相互作用を介して受容体にリクルートされる。該ファミリーは4つの構成員からなる。数連の証拠は、I R A K 4がM y D 8 8依存性T L RおよびI L - 1 Rファミリー構成員を介するシグナル伝達の開始において臨界的かつ非冗長的役割を果たすことを示唆する。構造データより、I R A K 4がM y D 8 8と直に相互に作用し、その後でI R A K 1またはI R A K 2のいずれかを受容体複合体にリクルートし、下流シグナル制御を促進することが確認される(Lin, S.ら、Nature, 465: 885-890 (2010))。I R A K 4はI R A K 1を直接リン酸化し、E 3ユビキチンリガーゼT R A F 6への下流シグナル制御を促進し、セリン/スレオニンキナーゼT A K 1の活性化をもたらし、つづいてN F - B経路およびM A P Kカスケードの活性化をもたらす(Flannery, S.ら、Bio C H e m. Pharmacol., 80: 1981-1991 (2010))。I R A K 4発現を欠く、サブセットのヒト患者が同定された(Picard, C.ら、Science, 299: 2976-2079 (2003))。これらの患者から由来の細胞は、T L R 3を除き、すべてのT L Rアゴニストと、ならびにI L - 1 を含むI L - 1 ファミリーおよびI L - 1 Rの構成員と応答しない(Ku, C.ら、J. Exp. Med., 204: 2407-2422 (2007))。I R A K 4のマウスにおける欠失は、I L - 1、I L - 1 Rにて、およびT L R 3を除くすべてのT L R依存性応答にて重度の遮断をもたらす(Suzuki, N.ら、Nature, 416: 750-754 (2002))。対照的に、I R A K 1 (Thomas, J.A.ら、J. Immunol., 163: 978-984 (1999)) ; Swantek, J.L.ら、J. Immunol., 164: 4301-4306 (2000) またはI R A K 2 (Wan, Y.ら、J. Biol. C H e m., 284: 10367-10375 (2009))のいずれかの欠失はシグナル伝達の部分的喪失をもたらす。さらには、I R A K 4は、そのキナーゼ活性がシグナル伝達の阻害に必要とされることがわかっている、I R A Kファミリーの唯一の構成員である。マウスゲノムにおいて野生型I R A K 4のキナーゼ不活性変異体(K D K I)との置換は、I L - 1、I L - 1 Rを、およびT L R 3を除くすべてのT L Rを含む、あらゆるM y D 8 8依存性受容体を通してシグナル伝達を害する(Koziczak-Holbro, M.ら、J. Biol. C H e m., 282: 13552-13560 (2007) ; Kawagoe, T.ら、J. Exp. Med., 204: 1013-1024 (2007) ; およびFraczek, J.ら、J. Biol. C H e m., 283: 31697-31705 (2008))。

#### 【0005】

野生型動物と比べて、I R A K 4 K D K Iマウスは、多発性硬化症(Staschke, K.A.ら、J. Immunol., 183: 568-577 (2009))、関節リウマチ(Koziczak-Holbro, M.ら、A r t h r i t i s R h e u m ., 60: 1661-1671 (2009))、アテローム性動脈硬化症(Kim, T.W.ら、J. Immunol., 186: 2871-2880 (2011) およびRekhter, M.ら、Biochem. Biophys. Res. Comm., 367: 642-648 (2008))、および心筋梗塞(Maekawa, Y.ら、Circulation, 120: 1401-1414 (2009))のマウスモデルにて疾患の重篤度が大きく減少することがわかる。記載されるように、I R A K 4阻害剤はすべてのM y D 8 8依存性シグナル伝達を遮断するであろう。M y D 8 8依存性T L Rが、多発性硬化症、関節リウマチ、代謝性症候群、乾癬、全身性紅斑性狼瘡、クローン病および潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性ブドウ膜炎、喘息、アレルギー、I型糖尿病、および同種移植の拒絶反応の発症に寄与することが示された(Keogh, B.ら、Trends Pharmacol. Sci., 32: 435-442 (2011) ; Mann, D.L.、Circ. Res., 108: 1133-1145 (2011) ; Horton, C.G.ら、Mediators Inflamm., Article ID 498980 (2010)、doi: 10.1155/2010/498980 ; Goldstein, D.R.ら、J. Heart Lung Transplant., 24: 1721-1729 (2005) ; およびCario, E.、Inflamm. Bowel Dis., 16: 1583-1597 (2010))。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫において発がん的に活性であり、I R A K 4阻害に対して感受的である、M y D 8 8変異が同定された(Ngo, V.N.ら、Nature, 470: 115-121 (2011))。全ゲノム配列決定もまた、慢性リンパ性白血病に付随するM y D 8 8における変異を同定しており、I R A K 4阻害剤も白血病の治療において有用性が

10

20

30

40

50

ある可能性のあることを示唆した (Puente, X.S. ら、Nature, 475: 101-105 (2011))。

#### 【0006】

TLRシグナル伝達を遮断することに加えて、IRAK4阻害剤もIL-1Rファミリーの構成員によるシグナル伝達を遮断するであろう。IL-1の中和が、痛風；痛風性関節炎；2型糖尿病；クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(FMF)、成人発症スチル病を含む自己炎症性疾患；全身性発症若年性突発性関節炎；卒中；対宿主移植片疾患(GVHD)；くすぶり型多発性骨髄腫；再発性心膜炎；骨関節炎；気腫を含む、複数の疾患に効果的であることが示唆された (Dinarello, C.A.、Eur. J. Immunol., 41: 1203-1217 (2011) およびCullinan, I. ら、J. Immunol., 183: 8195-8202 (2009))。アルツハイマー病のマウス実験にて、IL-1受容体の遮断は認知障害を改善し、タウ病変を弱め、アミロイド- $\beta$ のオリゴマー形成を減らした (Kitazawa, M. ら、J. Immunol., 187: 6539-6549 (2011))。IL-1はまた、適応免疫と重要な関係にあり、TH17エフェクターT細胞サブセットの分化を作動させることが示された (Chung, Y. ら、Immunity, 30: 576-587 (2009))。かくして、IRAK4阻害剤は、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性ブドウ膜炎、および関節リウマチを含む、TH17関連疾患において効能があると予測される (Wike, C.M. ら、Trends Immunol., 32: 603-661 (2011))。

#### 【0007】

WO 2013/106612、WO 2013/106614、WO 2013/106641、WO 2014/074657、およびWO 2014/074675は、IRAK4の調整を含む、キナーゼ阻害剤として有用な置換ピリジル化合物を開示する。

#### 【0008】

タンパク質キナーゼの調整に関する処理によって利益を受ける可能性のある症状を考慮すれば、IRAK4などのタンパク質キナーゼの調整能を有する新規な化合物、ならびにこれらの化合物を用いる方法が、多種多様な患者に対して相当な治療的有用性を提供しえることはすぐに分かるであろう。

#### 【0009】

本発明は、IRAK4を含む、タンパク質キナーゼの効果的な阻害剤であることが判明した、新規な一連のヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物に関する。これらの化合物は、その薬物との親和性の高さ(drugability)にとって重要である、望ましい安定性、生物学的利用能、治療指數および毒性値を有する医薬として有用であるものとして提供される。

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

本発明はIRAK4の阻害剤として有用であり、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療に有用である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0011】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグとを含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0012】

本発明はまた、IRAK4の阻害を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、IRAK4の阻害方法を提供する。

#### 【0013】

本発明はまた、増殖性、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

## 【0014】

一の実施態様は、炎症性および自己免疫性疾患の治療方法であって、ここで炎症性疾患の治療がさらにより好ましい、ところの方法を提供する。特に、炎症性および自己免疫性疾患は、以下に限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群（C A P S）、T N F 受容体関連周期性症候群（T R A P S）、家族性地中海熱（F M F）、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風、痛風性関節炎を包含する。

## 【0015】

10

一の実施態様は痛風および痛風性関節炎の治療方法を提供する。

## 【0016】

別の好ましい実施態様は、2型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症を含む、代謝性疾患の治疗方法である。

## 【0017】

一の実施態様は、がんの治疗方法であって、そのような治療を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

## 【0018】

20

本発明はまた、療法において用いるための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

## 【0019】

本発明はまた、がん治療用の医薬を製造するための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの使用を提供する。

## 【0020】

本発明はまた、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

## 【0021】

30

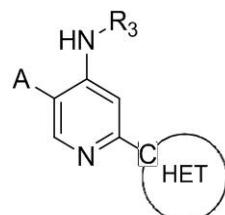
本発明のこれらの、および他の特徴は、開示が進むにつれて、拡充された形態にて述べられるであろう。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0022】

本発明の第1の態様は、式（I）：

## 【化1】



(I)

## [式中：

H E Tは、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式（I）の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは0ないし2個のR<sub>b</sub>で置換され；

Aはピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、各々が0または1個のR<sub>a</sub>で置換され；

40

50

R<sub>3</sub> は：

(i) -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、オキセタニル、またはテトラヒドロピラニルであるか；または

(ii) ピラゾリルであって、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>フルオロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロピラニルより独立して選択される0ないし2個の置換基で置換され；

R<sub>a</sub> は：

(i) F、Cl、-OH、-CN、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>シアノアルキル、またはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルであるか；または

(ii) C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、ペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであって、その各々は、F、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>フルオロアルキル、-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>デューテロアルキル)、-C(O)(C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)、および-OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)より独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；

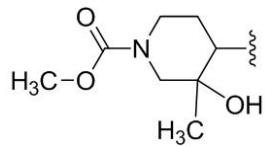
R<sub>b</sub> は、各々、F、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、およびシクロプロピルより独立して選択され；および

R<sub>y</sub> は、各々独立して、HまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルである] で示される少なくとも1の化合物またはその塩を提供する。

### 【0023】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでHETが、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある炭素環原子によって式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは0ないし1個のR<sub>b</sub>で置換され；Aがピラゾリルまたはトリアゾリルであり、その各々は0または1個のR<sub>a</sub>で置換され；R<sub>3</sub>が、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロプロピル、または2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり；R<sub>a</sub>が-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、テトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル、または

### 【化2】

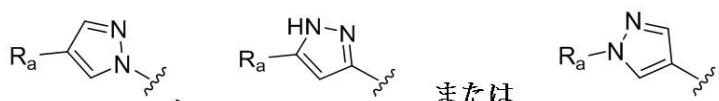


であり；およびR<sub>b</sub>がClまたは-CNである、化合物またはその塩を提供する。

### 【0024】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでAが0または1個のR<sub>a</sub>で置換されるピラゾリルであり；ならびにHET、R<sub>a</sub>、およびR<sub>3</sub>は第1の態様にて定義されるおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

### 【化3】



である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

10

20

30

40

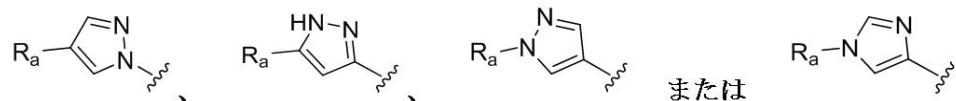
50

$\text{C}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、またはテトラヒドロピランである化合物もこの実施態様に包含される。

### 【0025】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでAがピラゾリルまたはイミダゾリルであって、0または1個のR<sub>a</sub>で置換され；ならびにHET、R<sub>a</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

### 【化4】



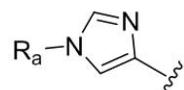
10

である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、またはテトラヒドロピランである化合物もこの実施態様に包含される。

### 【0026】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでAがイミダゾリルであり、0または1個R<sub>a</sub>で置換され；ならびにHET、R<sub>a</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

### 【化5】



20

である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、またはテトラヒドロピランである化合物もこの実施態様に包含される。

### 【0027】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでAがトリアゾリルであり；ならびにHET、R<sub>a</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

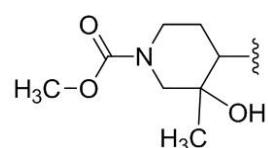
### 【化6】



30

である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、テトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル、

### 【化7】



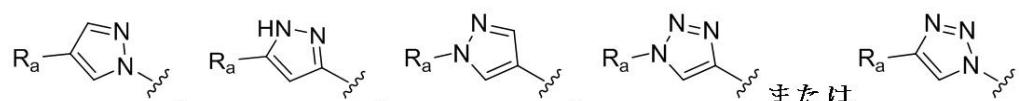
である化合物もこの実施態様に包含される。

40

### 【0028】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでAがピラゾリルまたはトリアゾリルであり；ならびにHET、R<sub>a</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

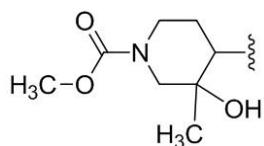
### 【化8】



である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$

50

$\text{H}_2\text{O}\text{H}$ 、テトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル、または  
【化 9】



である化合物もこの実施態様に包含される。

【0029】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでHETが

【化10】

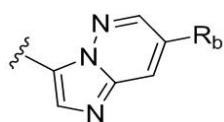


であり；ならびにA、R<sub>b</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R<sub>b</sub>がC1または-CNである化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>3</sub>が-C<sub>2</sub>H(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロプロピル、または2,2-ジフルオロエチルピラゾリルである化合物もこの実施態様に包含される。

【0030】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでHETがイミダゾ[1,2-b]ピリダジニルであり、該イミダゾ[1,2-b]ピリダジニルがそのイミダゾ[1,2-b]ピリダジニル中にある炭素環原子により式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該イミダゾ[1,2-b]ピリダジニルが0ないし2個のR<sub>b</sub>で置換され；ならびにA、R<sub>b</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。HETが

【化11】

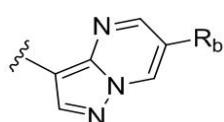


である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>b</sub>がC1または-CNである化合物もこの実施態様に包含される。

【0031】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでHETがピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルであり、該ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルがそのピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル中にある炭素環原子により式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルが0ないし2個のR<sub>b</sub>で置換され；ならびにA、R<sub>b</sub>、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。HETが

【化12】



である化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>b</sub>がC1または-CNである化合物もこの実施態様に包含される。

【0032】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでR<sub>3</sub>が-C<sub>2</sub>H(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロプロピル、または2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり；ならびにHETおよびAが第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する

10

20

30

40

50

。R<sub>3</sub>が-C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>またはシクロプロピルである化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>3</sub>が-C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である化合物もこの実施態様に包含される。

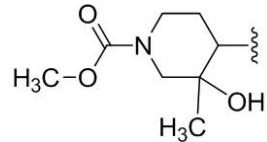
### 【0033】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでR<sub>a</sub>がF、C1、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-4</sub>シアノアルキル、またはC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキルであり；ならびにHET、A、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R<sub>a</sub>がC<sub>2-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub>シアノアルキル、またはC<sub>2-6</sub>ヒドロキシアルキルである化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>が-C H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OHである化合物もこの実施態様に包含される。  
10

### 【0034】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでR<sub>a</sub>がC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、その各々が、F、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル)、-C(O)(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OC(H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)、および-O S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>アルキル)より独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；ならびにHET、A、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R<sub>a</sub>がアゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであって、その各々がF、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>フルオロアルキル、-O(C<sub>1-2</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-2</sub>アルキル)、-C(O)(C<sub>1-2</sub>デューテロアルキル)、-C(O)(C<sub>3-6</sub>シクロアルキル)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>アルキル)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OC(H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>アルキル)、および-O S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>アルキル)より独立して選択される0ないし4個の置換基で置換される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>a</sub>がテトラヒドロピラニル、アセチルアゼチジニル。  
20  
30

### 【化13】



である化合物もこの実施態様に包含される。  
40

### 【0035】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここでR<sub>b</sub>が、各々、F、C1、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、およびシクロプロピルより独立して選択され；ならびにHET、A、およびR<sub>3</sub>が第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R<sub>b</sub>が、F、C1、-CN、-NH<sub>2</sub>、および-CH<sub>3</sub>より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R<sub>b</sub>が、各々、C1および-CNより独立して選択される、ところの化合物もこの実施態様に包含される。

### 【0036】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、ここで該化合物が：3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロ

ピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 1 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 2 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 3 ) ; 1 - ( 4 - ( 6 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - 4 - ( イソブロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 4 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - ( イソブロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 5 ) ; 3 - ( 4 - ( イソブロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 6 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソブロピル - 5 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 7 ) ; 3 - ( 4 - ( イソブロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 8 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 9 ) ; 3 - ( 4 - ( ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 10 ) ; 2 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - N - イソブロピル - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 11 ) ; 3 - ( 4 - ( イソブロピルアミノ ) - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 12 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ( イソブロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 13 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 14 ) ; 3 - ( 4 - ( イソブロピルアミノ ) - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 15 ) ; 3 - ( 4 - ( イソブロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 16 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 4 - ( イソブロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 17 ) ; 3 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 18 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - シクロプロピル - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 19 ) ; 2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソブロピル - 5 - ( 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 20 ) ; ( 3 R ) - メチル - 4 - ( 4 - ( 6 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルペリジン - 1 - カルボキシラート ( 21 ) ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア ) 10  
20  
30  
40  
50

ゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 2 2 ) ; 4 - ( 1 - ( 6 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 2 3 ) ; 3 - ( 4 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 4 ) ; 3 - ( 4 - ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 5 ) ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ( オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 6 ) ; 3 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ( イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 2 7 ) ; 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ) - 5 - ( 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 2 8 ) ; および 3 - ( 5 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 9 ) より選択される、ところの化合物またはその塩を提供する。 10  
20

## 【 0 0 3 7 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.6 \mu M$  である化合物を提供する。

## 【 0 0 3 8 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.1 \mu M$  である化合物を提供する。

## 【 0 0 3 9 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.05 \mu M$  である化合物を提供する。

## 【 0 0 4 0 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.025 \mu M$  である化合物を提供する 30  
。

## 【 0 0 4 1 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.015 \mu M$  である化合物を提供する。  
。

## 【 0 0 4 2 】

1 の実施態様は、 I R A K 4 I C<sub>50</sub> 値が  $\leq 0.01 \mu M$  である化合物を提供する。

## 【 0 0 4 3 】

定義  
本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者によってさらに容易に理解されるであろう。明瞭にするのに、別個の実施態様に関連して前後に記載される本発明の特定の特徴を合わせて一の実施態様を形成してもよいことが分かるであろう。反対に、簡潔にするために、单一の実施態様に関連して記載される本発明の種々の特徴をそのサブコンビネーションを形成するのに合わせてもよい。ここで同定される実施態様は例示を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。 40

## 【 0 0 4 4 】

本願明細書にて特記されない限り、単数は複数をも包含して言及するものである。例えば、「 a 」および「 a n 」は、一または一以上のいずれをもいう。

## 【 0 0 4 5 】

本明細書で用いるように、「化合物」なる語は、少なくとも 1 つの化合物をいう。例えば、式 ( I ) の化合物は、式 ( I ) の化合物および式 ( I ) の 2 個以上の化合物を包含す 50

る。

**【0046】**

特に断りがなければ、原子価が満たされていないヘテロ原子はいずれも、原子価を満たすのに十分な水素原子を有するものとされる。

**【0047】**

ここに記載の定義は、出典明示により本願明細書の一部とされる、特許、特許出願および／または特許出願公報のいずれに記載の定義にも優先する。

**【0048】**

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、（特定の場合で限定されない限り）個々に、またはより大きな基の一部として、明細書を通して使用される用語に適用される。10

**【0049】**

本願明細書を通して、その基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するよう当業者により選択され得る。

**【0050】**

当該分野にて使用される慣習に従って、

**【化14】**



は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である、結合を表すのに、本願明細書の構造式にて使用される。20

**【0051】**

「シアノ」なる語は基 - CNをいう。

**【0052】**

「アミノ」なる語は基 - NH<sub>2</sub>をいう。

**【0053】**

「オキソ」なる語は = Oをいう。

**【0054】**

ここで使用される「アルキル」なる語は、例えば、1～12個の炭素原子、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を含有する、分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例は、以下に限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル (例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル) およびペンチル (例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシリル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチルおよび4-メチルペンチルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定の基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を意味する。30

**【0055】**

ここで使用される場合に「フルオロアルキル」なる語は、1または複数のフッ素原子で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>フルオロアルキル」は、1または複数のフッ素原子で置換された、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、およびC<sub>4</sub>アルキル基を包含するものとする。フルオロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、-CF<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>を包含する。40

**【0056】**

「シアノアルキル」なる語は、1または複数のシアノ基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「シアノアルキル」は-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、およびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>シアノアルキルを包含する。

**【0057】**

「ヒドロキシアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシリル基で置換されている、50

分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシアルキル」は $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ および $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルを包含する。

#### 【0058】

ここで使用される場合の「シクロアルキル」なる語は、飽和環炭素原子より1個の水素原子を取り除くことにより、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数により具体的に限定する。例えば、「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

10

#### 【0059】

「医薬的に許容される」なる語は、本願明細書にて、正当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症がなく、利益/危険が合理的な割合で均衡している、使用に適する、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに使用される。

#### 【0060】

式(I)の化合物は非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥を利用して式(I)の化合物を非晶質固体として提供することができる。

#### 【0061】

さらには、式(I)の化合物の溶媒和物(例、水和物)も本発明の範囲内にあると認識されるべきである。「溶媒和物」なる語は、式(I)の化合物と、1または複数の溶媒分子(有機または無機のいずれか)との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を包含する。場合によっては、例えば1または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合に、溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノール溶媒和物、メタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。

20

#### 【0062】

当該分野にて周知のプロドラッグの種々の形態が:

- a ) The Practice of Medicinal Chemistry、Camille G. Wermuthら、Ch 31, (Academic Press、1996) ;
- b ) Design of Prodrugs、H. Bundgaard編、(Elsevier、1985) ;
- c ) A Textbook of Drug Design and Development、P. Krogsgaard-LarsonおよびH. Bundgaard編、Ch 5, pgs113-191 (Harwood Academic Publishers、1991) ; および
- d ) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism、Bernard TestaおよびJoachim M. Mayer、(Wiley-VCH、2003)

30

に記載されている。

#### 【0063】

加えて、式(I)の化合物は、その調製の後で、単離かつ精製され、式(I)の化合物を99重量%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物を得、次にそれをここに記載されるように使用または処方する。かかる「実質的に純粋な」式(I)の化合物はまた、ここで本発明の一部を形成するものと考えられる。

40

#### 【0064】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療剤に処方しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意図とする。本発明は安定な化合物を具現化するものとする。

#### 【0065】

「治療上の有効量」は、IRAK4に対する阻害剤として作用するのに効果的な、または多発性硬化症および関節リウマチなどの自己免疫性および/または炎症性病態を治療または予防するのに効果的な、あるいはがんを治療するのに効果的な量の本発明の化合物を

50

単独で、または当該量の特許請求の範囲の化合物を組み合わせて、あるいは当該量の本発明の化合物を他の活性成分と組み合わせて含むものとする。

#### 【0066】

本明細書で用いるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および／または(c)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせることを包含する。

#### 【0067】

本発明の化合物は、本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数が異なる、それらの原子を包含する。一般例であって、限定するものではなく、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を包含する。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用的技術により、さもなければ使用される標識されていない試剤の代わりに同位体で適宜標識された試剤を用い、ここに記載の方法と類似する方法により調製され得る。例えば、メチル(-CH<sub>3</sub>)は-CD<sub>3</sub>などの重水素化メチル基も包含する。

#### 【0068】

##### 有用性

本発明の化合物は、IRAK4の調整を含め、キナーゼ活性を調整する。本発明の化合物により調整され得るキナーゼ活性の他の型は、限定されるものではないが、Pelle/IRAKファミリー、およびその変異体を包含する。

#### 【0069】

従って、式(I)の化合物は、キナーゼ活性の調整、特にIRAK4活性の選択的阻害、あるいはIRAKおよび他のPelleファミリーキナーゼの阻害に付随する症状の治療において有用性がある。かかる症状は、サイトカインレベルが細胞内シグナル伝達の結果として調整される、TLR/IL-1ファミリー受容体関連疾患を包含する。その上、式(I)の化合物は、IRAK4活性について都合のよい選択性、好ましくは少なくとも20倍ないし1000倍以上の選択性を有する。

#### 【0070】

本明細書で使用されるように、「治療する」または「治療」なる語は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療を包含し、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げるか、または遅らせること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および／または(c)症候または病態の完全なまたは部分的な軽減を達成し、および／または疾患または障害および／またはその症候を緩和、改善、軽減または治癒することを包含する。

#### 【0071】

IRAK4の選択性阻害剤としてのその活性を考慮して、式(I)の化合物は、以下の：クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、乾癬などの自己免疫疾患；CAPS、TRAPS、FMF、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む自己炎症性疾患；2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む代謝性疾患；骨吸收疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害などの破壊性骨障害；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病などの増殖性障害；充実性腫瘍、眼内新血管形成、および小児血管腫を含む血管形成障害などの血管新生障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢などの感染性疾患；神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷により惹起される脳虚血または神経変性疾患、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびHIV乾癬およびCMV網膜炎、AIDSなどの腫瘍性またはウイルス性疾患の各々に限定されないが、TLR/IL-1ファミリー受容体関連疾患を治療するのに有用である。

10

20

30

40

50

## 【0072】

より具体的には、本発明の化合物で治療され得る特定の症状または疾患は、限定されないが、臍炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、宿主対移植片疾患、内毒素により誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋肉変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、臍臓細胞疾患；大量の好中球浸潤により特徴付けられる疾患；リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、脳マラリア、慢性炎症性肺疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、同種移植の拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に対して二次的な悪液質、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性結腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、転移性黒色腫、カボジ肉腫、多発性骨髓腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または神経変性疾患（外傷性損傷により惹起）；充実性腫瘍、眼内新血管形成、および小児血管腫を含む血管形成障害；急性肝炎感染を含むウイルス性疾患（A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む）、HIV感染およびCMV網膜炎、AIDS、ARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペス；卒中、心筋虚血、卒中性心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓の再灌流損傷、血栓症、心臓肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒素血症および/または毒素性ショック症候群、プロスタグラシンエンドペルオキシダーゼ・シンターゼ-2に付随する症状、および尋常性天疱瘡を包含する。好ましい治疗方法は、該症状がクローン病、潰瘍性結腸炎、同種移植の拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡より選択されるところの方法である。別の好ましい治疗方法は、その症状が虚血再灌流損傷（卒中より惹起される脳虚血再灌流損傷、および心筋梗塞より惹起される心臓虚血再灌流損傷を含む）より選択されるところの方法である。もう一つ別の好ましい選択方法は、その症状が多発性骨髓腫であるところの方法である。

## 【0073】

1の実施態様において、式(I)の化合物は、ヴァルデンストレーム・マクログロブリン血症(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性CNSリンパ腫を含む、がんの治療において有用である。

## 【0074】

加えて、本発明のキナーゼ阻害剤は、プロスタグラシンエンドペルオキシドシンターゼ-2(PGHS-2)（また、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)とも称される）、IL-1、IL-6、IL-18、ケモカインなどの誘発性プロ炎症性タンパク質の発現を阻害する。従って、IRAK4関連症状はさらに、浮腫、無痛覚症、発熱と痛み、例えば、神経筋痛、頭痛、がんにより惹起される痛み、歯痛および関節痛を包含する。本発明の化合物はまた、限定されないが、ウマ感染性貧血ウイルスを含むレンチウイルス感染症；またはネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含むレトロウイルス感染症などの家畜ウイルス感染症を治療するのに用いられてもよい。

## 【0075】

「IRAK4関連症状」または「IRAK4関連疾患または障害」なる語が本明細書中で使用される場合、その各々は、詳細に繰り返されるかのように上記にて同定されるすべての症状、ならびにIRAK4キナーゼ活性により影響を受けるあらゆる他の症状を包含するものとする。

## 【0076】

本発明は、かくして、そのような症状の治疗方法であって、かかる治療を必要とする対

10

20

30

40

50

象に治療的に効果的な量の少なくとも 1 の式 (I) の化合物またはその塩を投与することを含む、方法を提供する。「治療的に効果的な量」は、本発明の化合物が、IRAK4を阻害するのに、および / または疾患を治療するのに、単独で、または組み合わせて投与される場合に、効果的である量を包含するものとする。

#### 【0077】

IRAK4 キナーゼ関連症状の治療方法は、式 (I) の化合物を単独で、あるいは相互に、および / またはかかる症状を治療するのに有用である他の適切な治療剤と組み合わせて投与することを含んでもよい。従って、「治療的に効果的な量」はまた、IRAK4 を阻害するのに、および / または IRAK4 と関連付けられる疾患を治療するのに効果的である、特許請求の範囲に係る化合物の組み合わせの量を包含するものとする。

10

#### 【0078】

かかる他の治療剤の例として、コルチコステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID)、インターロイキン - 10、グルココルチコイド、サリチラート、酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスペルグアリン (DSG) などの核転座阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)；プレドニゾンまたはデキサメタゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、FK506 (タクロリムス、PROGRAF (登録商標)) などの抗増殖剤；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；アザチプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞傷害性薬；TNF - 阻害剤、例えば、テニダップ、抗 TNF 抗体または可溶性 TNF 受容体、およびラパマイシン (シロリムスまたはRAPAMUNE (登録商標)) またはその誘導体が挙げられる。

20

#### 【0079】

本発明の化合物と組み合わせて利用される場合に、上記される他の治療剤は、例えば、the Physicians' Desk Reference (PDR) に示されるそれらの量で使用されてもよく、あるいは別に当業者により決定されてもよい。本発明の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物を投与する前に、同時に、または後に投与されてもよい。本発明はまた、上記されるように、TLR および IL - 1 ファミリー受容体関連疾患を含む、IRAK4 キナーゼ関連症状の治療能を有する医薬組成物を提供する。

#### 【0080】

本発明の組成物は、上記されるような他の治療剤を含有してもよく、例えば、製剤処方の分野にて周知の方法などの技法に従って、慣用的な固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに望ましい投与モードに適する型の医薬添加剤 (例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバー等) を利用することにより処方されてもよい。

30

#### 【0081】

従って、本発明はさらに、1 または複数の式 (I) の化合物と、医薬的に許容される担体とを含む、組成物を提供する。

#### 【0082】

「医薬的に許容される担体」は、生物学的活性剤を動物に、特に哺乳類に送達するのにその分野にて一般に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は当業者の管理する権限内にある多くの要因に従って処方される。これらの要因は、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；活性剤を含有する組成物が投与される予定の対象；その組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体を、ならびに種々の固体および半固体の剤形を包含する。そのような担体は、活性剤の他に多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、かかる付加的な成分は、種々の理由で、例えば、当業者に周知の活性剤の安定化、結合剤等の理由で製剤中に含まれる。適切な医薬的に許容される担体、およびそれを選択する際の要因は、例えば、その出典を明示することにより本明細書の一部とされる、Remington's Pharmaceutical Sciences、第 17 版 (1985) などの入手が容易な種々の供給源に記載されており、それで理解される。

40

#### 【0083】

50

式(Ⅰ)で示される化合物は、治療されるべき症状に適するいずれかの手段により投与され得、それは部位特異的治療の必要性または送達されるべき式(Ⅰ)の化合物の量に依存しうる。

#### 【0084】

式(Ⅰ)の化合物と、1または複数の毒性のない医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(本明細書において包括的に「担体」材料と称される)と、ならびに、必要とあれば、他の活性成分とを含む、一連の医薬組成物もまた本発明に含まれる。式(Ⅰ)の化合物は、いずれか適切な経路により、好ましくはそのような経路に適応する医薬組成物の形態で、そして意図する治療に効果的な用量にて投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的、経粘膜的、あるいは動脈内的、静脈内的、腹腔内的、皮下的、筋肉内的、および胸骨内的を含む非経口的に、医薬的に許容される慣用的な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、医薬組成物は、マンニトールまたはラクトースと、微結晶性セルロースとの混合物を含有してもよい。該混合物は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、およびクロスポビドン等の崩壊剤などの添加成分を含有してもよい。担体混合物はゼラチンカプセルに充填されてもよく、あるいは錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば、経口剤形として、または点滴として投与されてもよい。

10

#### 【0085】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液体の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは、活性成分を特定量で含有する投与単位の形態にて製造される。例えば、活性成分を約0.1ないし1000mgの、好ましくは約0.25ないし250mgの、より好ましくは約0.5ないし100mgの範囲にある量で含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたは他の哺乳類に適する日用量は、患者の条件および他の要因に応じて大きく変化してもよいが、慣用的方法を用いて決定され得る。

20

#### 【0086】

例えば、本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、許容さえ、かつ適切ないずれかの経口製剤を介して経口的に送達され得る。経口製剤の例として、限定されないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与用の医薬組成物は、経口投与を意図とする医薬組成物の製造のための分野にて公知のいずれかの方法に従って調製され得る。薬学的に受け入れられる製剤を提供するために、本発明に係る医薬組成物は、甘味剤、フレーバー剤、着色剤、鎮痛剤、酸化防止剤、および保存剤より選択される、少なくとも1つの試剤を含有し得る。

30

#### 【0087】

錠剤は、例えば、式(Ⅰ)で示される少なくとも1つの化合物を、錠剤の製造に適する少なくとも1つの毒性のない医薬的に許容される賦形剤と混合することにより調製され得る。賦形剤の例として、以下に限定されないが、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシ澱粉、およびアルギン酸などの整粒および崩壊剤；例えば、澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；ならびに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。加えて、錠剤は、被覆されていないか、あるいは不快な味の薬物の嫌な味をマスキングするか、または消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅らせ、それにより活性成分の作用を長期間にわたって持続させるかのいずれかのために、既知の技法により被覆されうる。水可溶性味マスキング材料の例として、以下に限定されないが、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、およびヒドロキシプロピル-セルロースが挙げられる。時間遅延材料の例として、限定されないが、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

40

#### 【0088】

50

ハードゼラチンカプセルは、例えば、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、およびカオリンなどの少なくとも1つの不活性固体希釈剤と混合することにより調製され得る。

#### 【0089】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を、例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1つの水可溶性担体；および、例えば、落花生油、流動パラフィン、およびオリーブ油などの少なくとも1つの油性媒体と混合することにより調製され得る。

#### 【0090】

水性懸濁液は、例えば、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの水性懸濁液の製造に適する少なくとも1つの賦形剤と混合することにより調製され得る。水性懸濁液の製造に適する賦形剤の例として、以下に限定されないが、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン三ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなどの沈殿防止剤；例えば、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチンなどの分散剤または湿潤剤；例えば、ポリオキシエチレンステアラートなどの酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物；例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノールなどの酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどの、酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトールとから誘導される部分エステルとの縮合生成物；および、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどの、酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物が挙げられる。水性懸濁液はまた、少なくとも1つの、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルなどの保存剤；少なくとも1つの着色剤；少なくとも1つのフレーバー剤；および/または少なくとも1つの甘味剤（限定されないが、例えば、シュークロース、サッカリンおよびアスパルタームを含む）を含有しうる。

10

#### 【0091】

油性懸濁液は、例えば、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、およびヤシ油などの植物油か、あるいは、例えば、流動パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることにより調製され得る。油性懸濁液はまた、例えば、蜜ロウ、硬質パラフィン、およびセチルアルコールなどの少なくとも1つの増粘剤を含有し得る。口当たりのよい油性懸濁液を得るために、上記の甘味剤の少なくとも1つ、および/または少なくとも1つのフレーバー剤を油性懸濁液に添加することができる。油性懸濁液は、以下に限定されないが、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびアルファ-トコフェロールなどの酸化防止剤を包含する、少なくとも1つの保存剤をさらに含有し得る。

20

#### 【0092】

分散性粉末および顆粒は、例えば、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの分散剤および/または湿潤剤；少なくとも1つの沈殿防止剤；および/または少なくとも1つの保存剤と混合することにより調製され得る。適切な分散剤、湿潤剤、および沈殿防止剤は上記されるとおりである。典型的な保存剤は、以下に限定されないが、例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸を包含する。加えて、分散性粉末および顆粒はまた、以下に限定されないが、例えば、甘味剤、フレーバー剤、および着色剤を含む、少なくとも1つの賦形剤を含有し得る。

30

#### 【0093】

式(Ⅰ)のその少なくとも1つの化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして調製され得る。式(Ⅰ)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知の方式にて既知の成分より構成されてもよい。油相は、以下に限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油；例えば、流動パラフィンなどの鉱油；およびその混合物によって提供され得る。相は乳化剤だけを含むものであってもよいが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油との混合物、あるいは脂肪と油の両方の混合物を含んでもよい。適

40

50

切な乳化剤は、以下に限定されないが、例えば、天然に存在するリン脂質、例えば、大豆レシチン；例えば、ソルビタンモノオレアートなどの、脂肪酸とヘキシトール無水物とか  
ら誘導されるエステルまたは部分エステル；および、例えば、ポリオキシエチレンソルビ  
タンモノオレアートなどの酸化工チレンとの部分エステルの縮合生成物を包含する。好ま  
しくは、親水性乳化剤が安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油およ  
び脂肪の両方を含むことも好ましい。全体で、乳化剤は、安定化剤と共にまたは無しで、  
いわゆる乳化ワックスを造り出し、そのワックスは油および脂肪と一緒にになって、クリー  
ム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を造り出す。エマルジョンはまた  
、乳化剤、フレーバー剤、保存剤、および／または酸化防止剤を含有し得る。本発明の製  
剤に用いるのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤は、ツイーン(Tween)60、  
スパン(Span)80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノ  
ステアラート、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリルジステアラートを単独で、または  
ワックスと、あるいは当該分野で周知の他の材料と一緒に含むものを包含する。

## 【0094】

式(I)の化合物はまた、例えば、いずれかの医薬的に許容され、かつ適切な注射可能  
な形態を介して、静脈内に、皮下内に、および／または筋肉内に送達され得る。注射可能  
な形態の例として、以下に限定されないが、例えば、水、リンガー溶液、および塩化ナト  
リウム等張液などの許容されるビヒクルおよび溶媒を含む滅菌性水溶液；滅菌性水中油型  
マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液が挙げられる。

## 【0095】

非経口投与用の製剤は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であ  
ってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤における使用について記載さ  
れる1または複数の担体または希釈剤を用いて、あるいは他の適切な分散剤または湿潤剤  
および沈殿防止剤を用いることによって、滅菌粉末または顆粒より調製され得る。該化合  
物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油  
、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム  
、および／または種々の緩衝剤に溶解させてもよい。他のアジュバントおよび投与方法は  
製薬分野において周知であり、広く知られている。活性成分はまた、セイライン、デキスト  
ロースまたは水を含む適切な担体との、あるいはシクロデキストリン(すなわち、カブ  
チソール)、可溶化共溶媒(すなわち、プロピレングリコール)または可溶化ミセル(す  
なわち、ツイーン80)との組成物として注射により投与されてもよい。

## 【0096】

滅菌注射可能な製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性  
の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁液であ  
ってもよい。許容され得るビヒクルおよび溶媒の内で、利用されてもよいビヒクルおよび溶媒  
は、水、リンガー溶液、および塩化ナトリウム等張溶液である。加えて、滅菌された固定  
油は溶媒または懸濁化媒体として利用されるのが慣例である。このために、合成モノ-または  
ジグリセリドを含む、いずれの無菌性の固定油が利用されてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射可能な製剤において有用であることが分かる。

## 【0097】

滅菌された注射可能な水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1)式(I)の少な  
くとも1つの化合物を、例えば、大豆油とレシチンの混合物などの油相に溶かし；2)式  
(I)の化合物を含有する油相を水およびグリセロールの混合物と組み合わせ；および3)  
)その組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成する、ことにより調製され得る  
。

## 【0098】

滅菌された水性または油性懸濁液は、当該分野にて公知の方法に従って、調製され得る  
。例えば、滅菌された水溶液または懸濁液は、例えば、1,3-ブタンジオールなどの毒  
性のない非経口的に許容される希釈体または溶媒を用いて調製され得；滅菌された油性懸  
濁液は、例えば、滅菌された固定油、例えば合成モノ-またはジグリセリドなどの滅菌さ

10

20

30

40

50

れた毒性のない許容される溶媒または懸濁化媒体；および例えば、オレイン酸などの脂肪酸で調製され得る。

#### 【0099】

本発明の医薬組成物に使用されてもよい、医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルは、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d - アルファ - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 スクシナートなどの自己乳化ドラッグデリバリーシステム (S E D D S ) 、ツィーンなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、CREMOPHOR界面活性剤 (B A S F ) などのポリエトキシリ化ヒマシ油、または他の類似するポリマー デリバリーマトリックス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、バッファー物質、例えば、ホスファート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセミド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含する。アルファ - 、ベータ - 、およびガンマ - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、あるいは 2 - または 3 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学的に修飾された誘導体もまた、本明細書に記載の式で示される化合物の送達を強化するのに有利に使用されるかもしれない。

10

20

#### 【0100】

本発明の医薬的に活性な化合物は、薬剤学における慣用的方法に従って、処方され、ヒトおよび他の哺乳類を含む患者に投与される薬剤を生成することができる。その医薬組成物は滅菌処理などの慣用的な製薬操作に供されてもよく、および / または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等などの慣用的なアジュバントを含有してもよい。錠剤およびピルは付加的に腸溶性被覆剤を用いて調製され得る。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、フレーバー剤、および芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。

#### 【0101】

本発明の化合物および / または組成物で病態を治療するために投与される化合物の量、および投薬計画は、対象の年齢、体重、性別、および病状、疾患の型、疾患の重篤度、投与経路および頻度、利用される個々の化合物を含む、種々の因子に依存する。かくして、投薬計画は大きく変化してもよいが、標準的方法を用いて日常的に決定され得る。約 0.001 ないし 100 mg / 体重 kg の、好ましくは約 0.0025 と約 50 mg / 体重 kg との間の、最も好ましくは約 0.005 ないし 10 mg / 体重 kg の間の日用量が適切であるかもしれない。その日用量は一日に 1 ないし 4 回の投与で投与され得る。他の投薬計画として、1 週に付き 1 回の投与、2 日毎に 1 回の投与が挙げられる。

30

#### 【0102】

治療を目的とする場合、本発明の活性な化合物は、示唆される投与経路に適する 1 または複数のアジュバントと組み合わせるのが一般的である。経口的に投与される場合、該化合物は、ラクトース、シュークロース、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および / またはポリビニルアルコールと混合され、次に都合のよい投与用に錠剤化またはカプセル化されてもよい。かかるカプセルまたは錠剤は放出制御剤として提供されてもよく、活性な化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させて含んでもよい。

40

#### 【0103】

本発明の医薬組成物は、式 (I) の少なくとも 1 つの化合物を含み、所望により、医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルより選択される添加剤を含んでもよい。本発明の別の組成物は本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはそのプロドラッグ

50

、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。

**【0104】**

本発明はまた製造品も包含する。本明細書中で使用される場合、製造品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含するものとする。本発明の製造品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に入れられる医薬組成物(ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む)；および(c)該医薬組成物が心血管障害、利尿、および/またはナトリウム利尿の治療に用いることができる旨を記載したパッケージインサートを含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージインサートには、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせて(上記されるとおり)、心血管障害、利尿、および/またはナトリウム利尿の治療に用いることができる旨が記載される。該製造品はさらに、(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に位置し、構成要素(c)は第2の容器内または容器外に位置する)を含み得る。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。10

**【0105】**

第1の容器は医薬組成物を保持するのに用いられる容器である。この第1の容器は、製造、貯蔵、運搬、および/または個別/大量販売するためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用のもの)、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器に及ぶものとする。20

**【0106】**

第2の容器は、第1の容器を、そして所望によりパッケージインサートを保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、木箱、紙箱(carton)、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチ、および布袋(sack)である。パッケージインサートは、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第1の容器と物理的に付着させる手段を用いることなく第2の容器の内側に配置することもできる。あるいはまた、パッケージインサートは第2の容器の外に配置される。第2の容器の外に配置される場合、パッケージインサートはテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着されることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着させることなく第2の容器に近接させることも、またはその外側に接触させることもできる。30

**【0107】**

パッケージインサートは、第1の容器内に配置される医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカー等である。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定されるであろう。好ましくは、パッケージインサートは該医薬組成物が認可されたことについてその表示を具体的に記載したものである。パッケージインサートは、その中またはその上に含まれる情報を人々が読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージインサートは、その上に望ましい情報が形成される(例えば、印刷または貼り付ける)印刷可能な材料(例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、接着剤付きの紙またはプラスチック)である。40

**【0108】**

**調製方法**

本発明の化合物は有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野において公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者がそれに適宜変更を加えることにより合成され得る。好ましい方法は、それに限定されるものではないが、下記の方法を包含する。本明細書中に引用されるすべての文献は出典を明示することにより本明細書に組み込まれるものとする。

**【0109】**

このセクションに記載される反応および技法は利用される試剤および材料に適し、変換がなされるのに適切な溶媒または混合溶媒中で行われる。また、下記の合成方法の記載において、溶媒、反応環境、反応温度、実験の期間、および後処理操作の選択を含め、提案されるすべての反応条件は、当業者であれば容易に理解し得る、その反応に標準的な条件であるように選択されると認識すべきである。有機合成の分野の当業者であれば分子の種々の部分に存在する官能基が提案される試剤および反応と整合性がなければならないことを理解する。反応条件と適合しうる置換基に対するそのような制限は当業者にとって自明であり、制限される場合には別の方針を用いなければならない。このことは、本発明の所望の化合物を得るために、時に、合成工程の順序を修飾することを、あるいは一の特定のスキームを他に優先して選択することを要求するであろう。

10

この分野における合成経路を計画するにあつてもう一つ別の大きな要因が、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基の賢明な選別にあることも理解されよう。熟練した当業者に多くの選択肢を記載する信頼すべき説明書が、Greeneら (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)) である。

## 【0110】

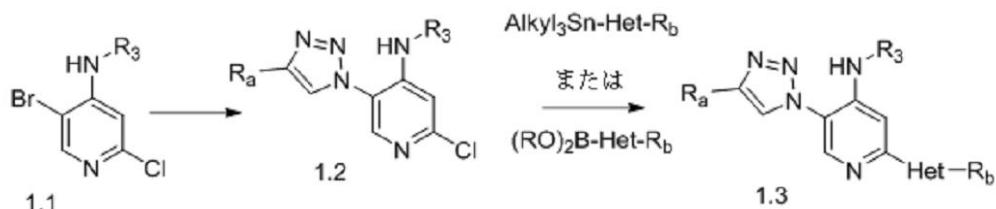
一般式 I の化合物は下記のスキームにおいて概説される方法に従って調製され得る。例えば、スキーム 1 において、例えば、ブロミド 1.1 を XXX と反応させてクロロトリアゾール 1.2 を形成してもよい。金属触媒の存在下、ヘテロ環式スタンナンまたはボロン酸誘導体などの種々のヘテロ環式クロスカップリング試剤との後続反応に付し、1.3 などの化合物を得ることができる。

20

## 【0111】

## スキーム 1

## 【化15】



30

## 【0112】

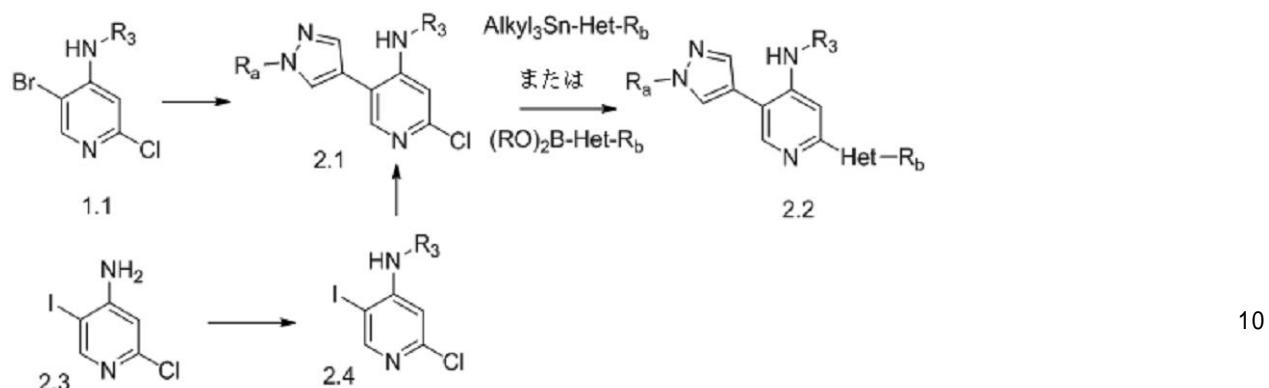
スキーム 2 は一般式の化合物を得るための一連の別工程を明示する。ブロミド 1.1 から出発し、標準的なクロスカップリング方法を用いて、ピラゾールなどの別のヘテロ環とカップリングさせることができる。これらの方法は、とりわけ、ヘテロ環式ボロン酸またはスタンナンを利用し、式 2.1 の中間体を得ることができる。さらに官能基が付与されたヘテロ環との後続カップリング反応に付し、一般式 2.2 などで示される化合物を得ることができる。官能基付与された他のヘテロ環が第 1 工程で置き換えられ得る。例えば、スキーム 2 において適宜置換されたイミダゾールをピラゾールと置き換えることができる。2.2 などの化合物に至る別の反応式はヨーダイド 2.3 から出発してもよい。C4 アミンをアルキル化して式 2.4 の化合物を得、それを種々のヘテロ環式クロスカップリング剤と反応させて、2.1 などの化合物を形成してもよい。中間体 2.1 は上記されるように 2.2 に処理されてもよい。

40

## 【0113】

## スキーム 2

## 【化16】



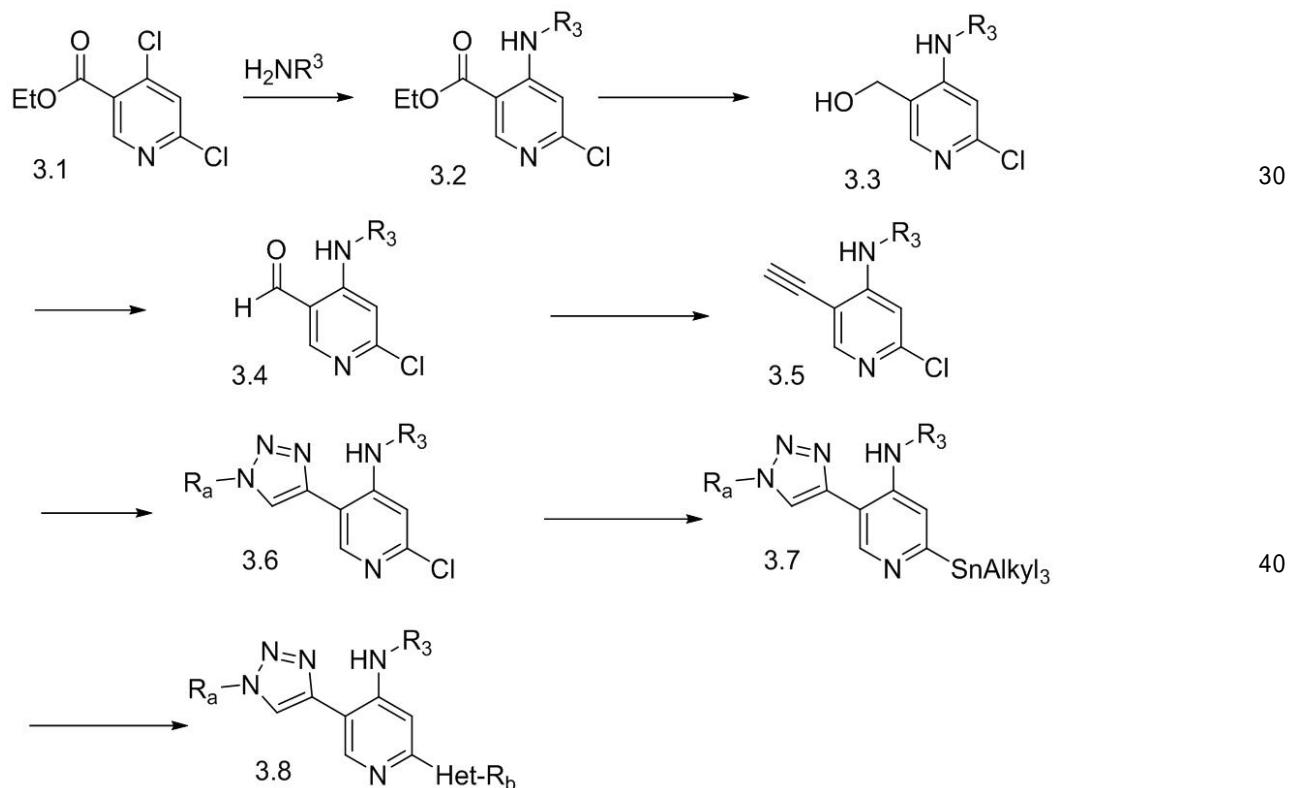
## 【0114】

これら分子を合成するもう一つ別の変法をスキーム3に示す。アミン<sup>3.1</sup>をイソプロピルアミンなどの適切なアミンと反応させて化合物<sup>3.2</sup>を得ることができる。<sup>3.2</sup>をLAHなどの還元剤で処理し、アルコール<sup>3.3</sup>を得てもよく、それは適切な酸化剤を用いてアルデヒド<sup>3.4</sup>に変換され得る。そのアルデヒド<sup>3.4</sup>は、メタノールなどの溶媒中、塩基およびジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナートを用いてアルキンに変換されてもよい。<sup>3.5</sup>を、銅などの金属の存在下、アルキルアジドで処理し、<sup>3.6</sup>などのトリアゾロピリジンを得てもよい。<sup>3.6</sup>のクロリドは、ヘキサメチルジスズおよびパラジウム触媒でアルキルスタンナンに変形され、<sup>3.7</sup>を得ることができる。<sup>3.7</sup>を種々のヘテロ環式ハライドと反応させて式<sup>3.8</sup>の化合物を得ることができる。

## 【0115】

## スキーム3

## 【化17】



## 【0116】

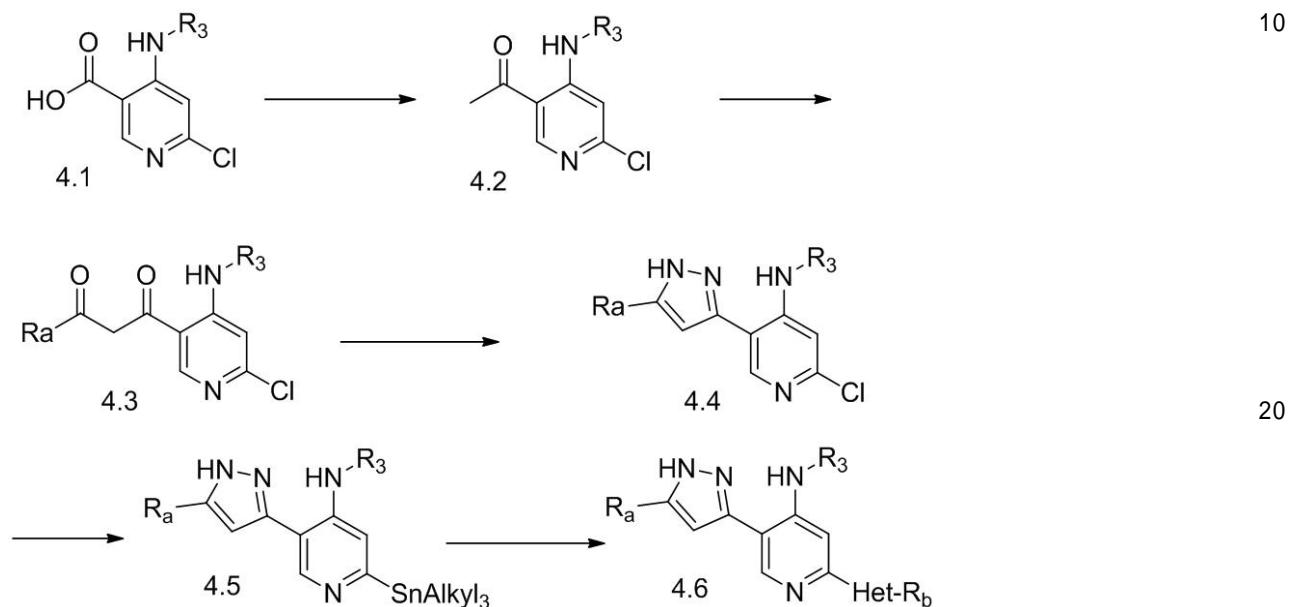
これらの化合物の調製におけるさらなる変形をスキーム4に示す。当業者に公知の標準的変形を用いて酸<sup>4.1</sup>はケトン<sup>4.2</sup>に変形され得る。該ケトンを無水物などのカルボニル含有基と反応させ、ジケトン<sup>4.3</sup>を形成し得る。<sup>4.3</sup>をヒドラジンなどの試剤と反応

させて化合物4.4において示されるピラゾール環を形成し得る。適宜置換されたピラゾール（R<sub>a</sub>はエステルなどの反応性官能基である）は標準的な化学処理を用いてさらに変形され得る。化合物4.4中のクロリドの4.5などのスタンナン、またはボロン誘導体などの他の官能基への変形は、4.6に変形させるのに有用な化合物を提供するであろう。化合物4.6は、パラジウムなどの触媒の存在下、スティルカップリングなどの種々のクロスカップリングプロトコルを用いて調製され得る。

## 【0117】

## スキーム4

## 【化18】



## 【0118】

## 実施例

本発明の化合物、本発明の化合物の調製に用いられる中間体は、以下の実施例に示される操作および関連する操作を用いて調製され得る。これらの実施例に用いられる方法および条件、ならびにこれらの実施例において調製される実際の化合物は、限定的であることを意図とするものではなく、本発明の化合物がどのように調製され得るかを説明するものである。これらの実施例において使用される出発材料および試剤は、本明細書に記載の操作により調製されない場合、通常は、商業的に入手可能であるか、または化学文献にて報告されているかのいずれかであり、あるいは化学文献に記載の操作を用いることにより調製されてもよい。発明は以下の実施例にてさらに具体的に定められる。実施例は単に例示として付与されると理解すべきである。上記の検討および実施例の記載から、当業者は、発明の精神および範囲を逸脱することなく、その本質的特性を解明することができ、発明が様々な使用および条件に適応するように種々の変化および修飾を行うことができる。結果として、本発明は本明細書にて下記に示される例示としての実施例により限定されるものではなく、むしろ添付される特許請求の範囲により限定されるものとする。

## 【0119】

所定の実施例において、「乾燥させて濃縮し」なる語は、一般に、有機溶媒の溶液を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥させ、つづいて濾過し、（一般に、材料の安定性に適する減圧下および温度で）濾液から溶媒を除去することをいう。

## 【0120】

カラムクロマトグラフィーは、予め充填されたシリカゲルカートリッジで、イスコ（Isco）中圧クロマトグラフィー装置（Teledyne Corporation）を用い、示唆される溶媒または溶媒混合液で溶出して行われた。分取性高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）は、分離される材料の量に適する大きさの逆相カラム（ウォーターズ・サンファイア（Waters Sunfire）C18、ウォーターズ・エックスブリッジ（Waters Xbridge）C18、フ

エノメネックス (PHENOMENEX) (登録商標) アキシア (Axia) C 18、YMC S5 ODS等) を用い、一般に、メタノールまたはアセトニトリルの水中濃度が増加する勾配で、さらに 0.05% または 0.1% トリフルオロ酢酸あるいは 10 mM 酢酸アンモニウムを含め、カラム容量および分離を成し遂げるのに適する溶出速度で溶出して行われた。化学名はケムドロー・ウルトラ (ChemDraw Ultra) バージョン 9.0.5 (CambridgeSoft) を用いて決定された。以下の略語を用いる：

## 【0121】

【表1】

a q.	水性	
B I S P I N	ビス(ピナコラト)ジボロン	10
b r i n e	塩化ナトリウム飽和水溶液	
DCM	ジクロロメタン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
D P P F	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
g	グラム	
h	時間	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	20
K O A c	酢酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	

【表2】

L C M S	液体クロマトグラフィー-質量分光測定法	
M e C N	アセトニトリル	
M e M g B r	臭化メチルマグネシウム	
M e O H	メタノール	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
M T B E	メチルt-ブチルエーテル	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	30
N H <sub>4</sub> O A c	酢酸アンモニウム	
N I S	N-ヨードスクシンイミド	
P d <sub>2</sub> (d b a) <sub>3</sub>	トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
p e t e t h e r	石油エーテル	
t-B u O H	tert-ブタノール	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	

## 【0122】

H P L C 条件：  
A . サンファイアー (Sunfire) C 18 (3 × 150 mm)、3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / M e C N、0.05% T F A ; 移動相 B : 95 : 5 M e C N / 水、0.05% T F A ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

## 【0123】

B . エックスブリッジ・フェニル (Xbridge Phenyl) (3 × 150 mm)、3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / M e C N、0.05% T F A ; 移動相 B : 95 : 5 M e C N / 水、0.05% T F A ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

## 【0124】

C . ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) U P L C B E H C 18 カラム (2.1 × 50 mm)、移動相 A : 5 : 95 M e C N / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶

液；移動相B：95:5 10 mM酢酸アンモニウム水溶液 / MeCN；勾配：3分間にわたって0-100% Bとし、ついで100% Bで0.75分間保持する；カラム温度：50

## 【0125】

D. ウォーターズ・アクイティー UPLC BEH C18カラム(2.1×50mm)、移動相A：5:95 MeCN / 0.1% TFA；移動相B：95:5 0.1% TFA / MeCN；勾配：3分間にわたって0-100% Bとし、ついで100% Bで0.75分間保持する；カラム温度：50

## 【0126】

E. アセンティス・エクスプレス(Ascentis Express) C18(2.1×50mm)、2.7ミクロン、移動相A：98:2 水 / MeCN、10mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相B：2:98 水 / MeCN、10mM NH<sub>4</sub>OAc；1.1mL/分、勾配：3分

## 【0127】

F. アセンティス・エクスプレス C18(2.1×50mm)、2.7ミクロン、移動相A：95:5 水 / MeCN、0.01% TFA；移動相B：5:95 水 / MeCN、0.01% TFA；1.1mL/分、勾配：3分

## 【0128】

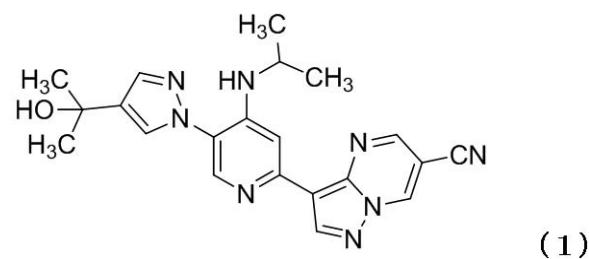
G. エックスブリッジ・フェニル(4.6×150mm)、3.5ミクロン、移動相A：95:5 水 / MeCN、0.05% TFA；移動相B：95:5 MeCN / 水、0.05% TFA；1mL/分、勾配：18分

## 【0129】

## 実施例1

3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル

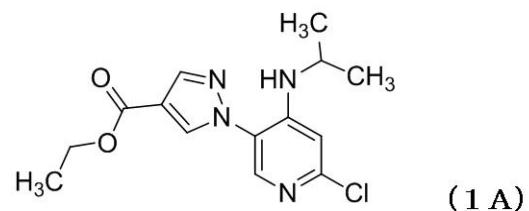
## 【化19】



## 【0130】

中間体1A：エチル 1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

## 【化20】



## 【0131】

2-クロロ-5-ヨード-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(400mg、1.35ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中攪拌溶液に、エチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート(189mg、1.35ミリモル)、CuI(51mg、0.27ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(373mg、2.7ミリモル)およびトランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(115mg、0.81ミリモル)を添加した。該混合物を密封し、110℃で14時間加熱した。溶媒を除去し、その混合物をEtO

10

20

30

40

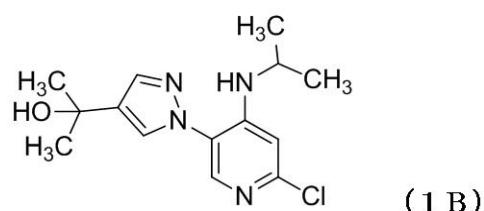
50

A c と水との間に分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（15% EtOAc / 石油エーテル）に付して精製し、エチル 1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート（300mg、72% 収率）を得た。LCMS 309.4 ( $M + H$ )

## 【0132】

中間体 1B : 2 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - オール

## 【化21】



10

## 【0133】

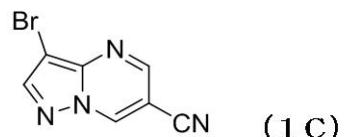
エチル 1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシラート（220mg、0.72ミリモル）の 0<sup>o</sup> での THF (10mL) 中攪拌溶液に、MeMgBr (0.71mL、2.14ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ついで  $\text{NH}_4\text{Cl}$  1 飽和水溶液でクエンチさせた。溶媒を除去し、混合物を EtOAc と水との間に分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（15% EtOAc / 石油エーテル）に付して精製し、2 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - オール（45mg、30% 収率）を得た。LCMS 295.4 ( $M + H$ )

20

## 【0134】

中間体 1C : 3 - ブロモピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

## 【化22】



30

## 【0135】

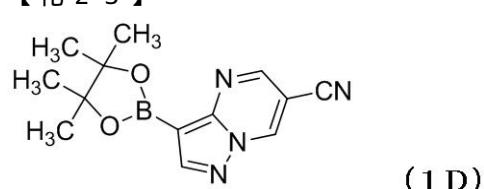
ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 6 - カルボニトリル（0.7g、4.86ミリモル）の MeCN (20mL) 中攪拌溶液に、NBS (0.86g、4.86ミリモル) を添加した。次に反応混合物を 25<sup>o</sup> で3時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（33% EA / H<sub>2</sub>O）に付して精製し、3 - ブロモピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 6 - カルボニトリル（0.94g、78% 収率）をコハク色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); LCMS 221.1 ( $M + H$ )

40

## 【0136】

中間体 1D : 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

## 【化23】



50

## 【0137】

3 - プロモピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 2 5 0 m g 、 1 . 1 2 1 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) 中攪拌溶液に、 K O A c ( 2 2 0 m g 、 2 . 2 4 2 ミリモル ) および B I S P I N ( 1 1 3 9 m g 、 4 . 4 8 ミリモル ) を添加し、 窒素で 2 0 分間脱気処理に付し、 次にビス ( トリフェニルホスフィン ) P d ( I I ) C l<sub>2</sub> ( 3 9 . 3 m g 、 0 . 0 5 6 ミリモル ) を加えた。 反応混合物を 1 1 0 °C で 1 6 時間加熱した。 該反応混合物を冷却し、 セライトを通して濾過し、 ペンタンで洗浄した。 濾液を減圧下で濃縮し、 粗化合物をガム状の化合物として得た。 その残渣をペンタンでトリチユレートし、 得られた固体をペンタンで洗浄し、 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 1 5 0 m g 、 5 0 % 収率 ) を得た。 10

## 【0138】

実施例 1 :

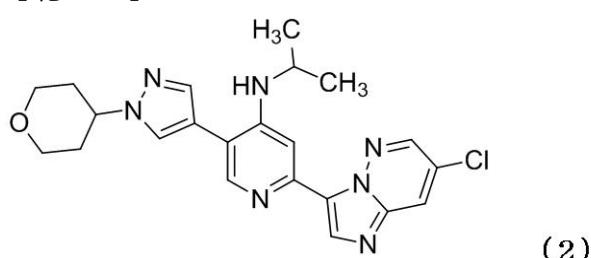
2 - ( 1 - ( 6 - クロロ - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 4 0 m g 、 0 . 1 4 ミリモル ) および 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 7 3 m g 、 0 . 2 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中攪拌溶液に、 K O A c ( 4 0 m g 、 0 . 4 0 7 ミリモル ) を加えた。 該混合物を N<sub>2</sub> で 5 分間脱気処理に付し、 次にテトラキストリフェニルホスフィン P d ( 0 ) ( 3 1 m g 、 0 . 0 2 7 ミリモル ) を添加した。 該混合物を 5 分間さらに脱気処理に付し、 次にマイクロ波の照射の下で 1 2 0 °C で 1 時間加熱した。 該混合物を冷却し、 濾過して濃縮した。 生成物を分取性 T L C ( 5 % M e O H / D C M ) に付して精製し、 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル ( 8 m g 、 1 4 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O D - d<sub>4</sub> ) δ 9 . 7 0 ( s , 1 H ) 、 8 . 9 4 ( s , 1 H ) 、 8 . 8 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 2 ( s , 1 H ) 、 8 . 0 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 9 5 ( s , 1 H ) 、 7 . 8 1 ( s , 1 H ) 、 3 . 9 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 6 1 ( s , 6 H ) 、 1 . 3 1 ( s , 3 H ) 、 1 . 2 5 ( s , 3 H ) ; L C M S 4 0 3 . 5 ( M + H ) ; H P L C r t 1 2 . 9 分、 条件 G 20

## 【0139】

実施例 2

2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン

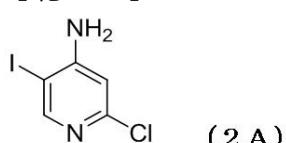
## 【化 24】



## 【0140】

中間体 2 A : 2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン

## 【化 25】



## 【0141】

10

20

30

40

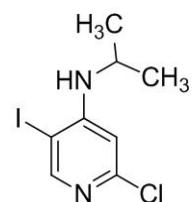
50

2 - クロロピリジン - 4 - アミン (5 g、39ミリモル) のDMF (50mL) 中攪拌溶液に、NIS (8.75 g、39ミリモル) を添加した。次に該反応混合物を80 で3時間加熱した。該混合物を冷却し、DMFを真空中で除去した。その残渣をEtOAcと水との間に分配し、層を分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、39%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.20 (s, 1H)、6.64 (s, 1H)、6.50 (br s, 2H); LC/MS: 254.8 (M+). 12% EtOAc / 石油エーテルでさらに溶出して2 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、39%収率)を得た。<sup>10</sup>

## 【0142】

中間体2B: 2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

## 【化26】



(2B)

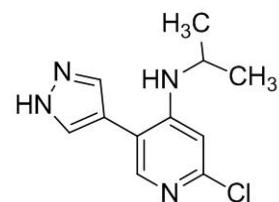
## 【0143】

2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、15.7ミリモル) のDMF (40mL) 中攪拌溶液に、NaH (2.26 g、47.2ミリモル) を0 で添加した。該混合物を室温までの加温に供し、次に80 で加熱した。2 - ヨードプロパン (3.14 mL、31.4ミリモル) / DMF (4mL) を滴下して加え、加熱を4時間続けた。該混合物を室温に冷却し、碎氷でクエンチさせた。生成物をDCM (2 × 20mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10%EA / 石油エーテル) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (2.8 g、60%収率) を無色の液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.23 (s, 1H)、6.61 (s, 1H)、5.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、3.80 (m, 1H)、1.21 (s, 3H)、1.19 (s, 3H); LC/MS: 296.6 (M+).<sup>30</sup>

## 【0144】

中間体2C: 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

## 【化27】



(2C)

## 【0145】

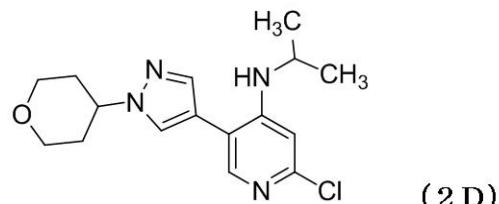
2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (500 mg、1.7ミリモル) のDMF (10mL) および水 (1mL) 中攪拌溶液に、tert - ブチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (496 mg、1.7ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700 mg、5.06ミリモル) を添加した。該混合物に窒素を2分間通気して脱気処理に供し、第2世代Xphosプレ触媒 (133 mg、0.169ミリモル) を添加し、脱気処理をさらに2分間続けた。該混合物を100 で3時間加熱した。反応混合物を冷却して濃縮した。EtOAc (150mL) を加え、有機層を氷冷水 (2 × 20mL) で洗浄<sup>40</sup>

した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、2-クロロ-N-イソプロピルピル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (250mg、63%収率)を得た。LC/MS: 236.9 (M+)

## 【0146】

中間体2D: 2-クロロ-N-イソプロピルピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン

## 【化28】



10

## 【0147】

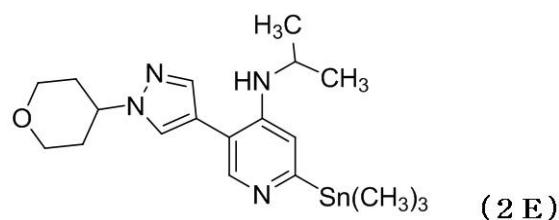
2-クロロ-N-イソプロピルピル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (200mg、0.845ミリモル) のDMF (4mL) 中攪拌溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (413mg、1.27ミリモル) および4-ブロモテトラヒドロ-2H-ピラン (167mg、1.01ミリモル) を加えた。反応混合物をマイクロ波の照射の下で160度2.5時間加熱した。冷却後、該混合物を濃縮乾固させ、次にEtOAc (150mL) と氷水 (20mL)との間に分配した。層を分離し、有機層を再び冷水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、2-クロロ-N-イソプロピルピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (80mg、30%収率)を得た。LCMS 321.1 (M+H)

20

## 【0148】

中間体2E: N-イソプロピルピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリメチルスタンニル)ピリジン-4-アミン  
【化29】

30



## 【0149】

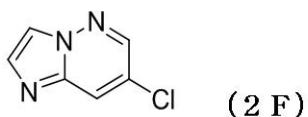
2-クロロ-N-イソプロピルピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (70mg、0.218ミリモル) の1,4-ジオキサン (10mL) 中攪拌溶液に、ヘキサメチルジスズ (0.090mL、0.436ミリモル) を添加した。1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィン)フェロセンパラジウムジクロリド (7.1mg、10.9マイクロモル) を加え、その混合物を5分間脱気処理に供した。反応混合物を密封した管中にて115度3時間加熱した。該反応混合物をセライトを介して濾過し、20mLの酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮してN-イソプロピルピル-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリメチルスタンニル)ピリジン-4-アミン (90mg、92%収率)を得、それをさらに精製することなく用いた。

40

## 【0150】

中間体2F: 7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

## 【化30】



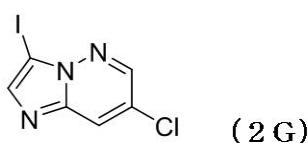
## 【0151】

5 - クロロピリダジン - 3 - アミン ( 14.4 g、111ミリモル ) およびクロロアセトアルデヒド ( 81 mL、556ミリモル ) の 2 - プロパノール ( 150 mL ) 中溶液を 100 °C で 16 時間加熱した。該混合物を室温に冷却して濃縮した。その残渣を水 ( 400 mL ) に添加し、EtOAc ( 3 × 500 mL ) で洗浄した。NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液で水層の pH を約 8 にし、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、ブランインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮した。その物質をカラムクロマトグラフィー ( 40% EtOAc / PE ) に付して精製し、7 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン ( 10.2 g、59% 収率 ) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.27 ( s, 1 H )、7.96 ( s, 2 H )、7.78 ( s, 1 H ) ; LCMS 154.3 ( M + H )

## 【0152】

中間体 2G : 7 - クロロ - 3 - ヨードイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン

## 【化31】



## 【0153】

7 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン ( 250 mg、1.63ミリモル ) の DMF ( 10 mL ) 中攪拌溶液に、NIS ( 733 mg、3.26ミリモル ) を添加し、反応混合物を 3 時間攪拌した。該混合物を濃縮乾固させ、次に EtOAc ( 100 mL ) と氷水 ( 30 mL )との間に分配した。層を分離し、有機層を氷水で再び洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー ( 20% EtOAc / 石油エーテル ) に付して精製し、7 - クロロ - 3 - ヨードイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン ( 390 mg、77% 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.77 ( s, 1 H )、8.45 ( s, 1 H )、7.90 ( s, 1 H ) ; LCMS 279.9 ( M + )

## 【0154】

実施例 2 :

N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 4 - アミン ( 45 mg、0.100ミリモル ) および 7 - クロロ - 3 - ヨードイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン ( 28.0 mg、0.100ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 10 mL ) 中攪拌溶液に、CuI ( 1.91 mg、10 μmol ) を加えた。該混合物を N<sub>2</sub> で 5 分間脱気処理に供し、次にテトラキストリフェニルホスフィン Pd ( 0 ) ( 12 mg、0.000ミリモル ) を加えた。該混合物を 5 分間さらに脱気処理に付し、次に密封した管中にて 110 °C で 15 時間加熱した。該混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、濯いだ。濾液を濃縮し、DCM と 1.5 N HCl との間に分配した。水層を DCM で洗浄し、次に NaHCO<sub>3</sub> で処理した。該生成物を EtOAc に抽出し、分取性 HPLC に通して精製し、2 - ( 7 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 7 mg、17% 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.85 ( d, J = 2.0 Hz, 1 H )、8.56 ( d, J = 2.5 Hz, 1 H )、8.38 ( s, 1 H )、8.21 ( s, 1 H )、8.14 ( s, 1 H )、7.86 ( s, 1 H )

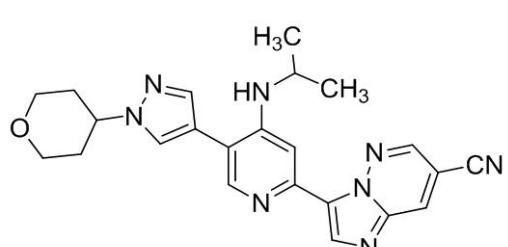
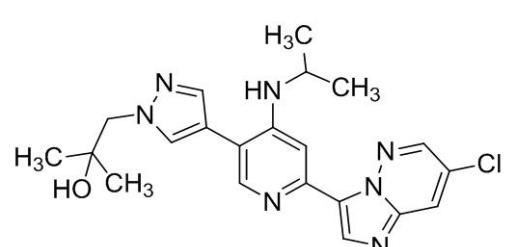
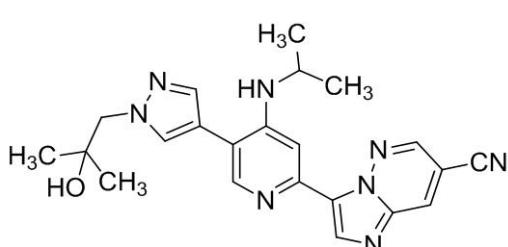
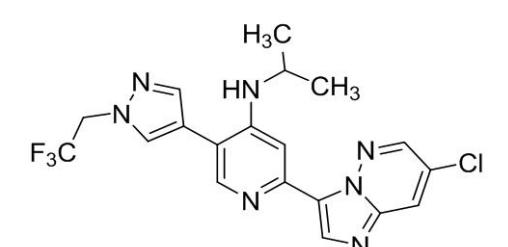
1 H )、 7.78 ( s , 1 H )、 5.21 ( d , J = 7.5 Hz , 1 H )、 4.48 ( br s . , 1 H )、 4.00 ( d , J = 11.5 Hz , 2 H )、 3.79 ( br s . , 1 H )、 3.57 - 3.43 ( m , 2 H )、 2.10 - 1.94 ( m , 4 H )、 1.27 ( d , J = 6.5 Hz , 6 H ) ; LCMS 438.3 ( M + H ) ; HPLC rt 1.61 分、条件 E  
【0155】

表1に示される実施例は、実施例2について概説される一般的方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0156】

表1

【表3】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
3		1.46	E	429.3
4		1.51	E	426.3
5		1.36	E	417.3
6		1.64	E	387.3
7		1.71	E	436.2

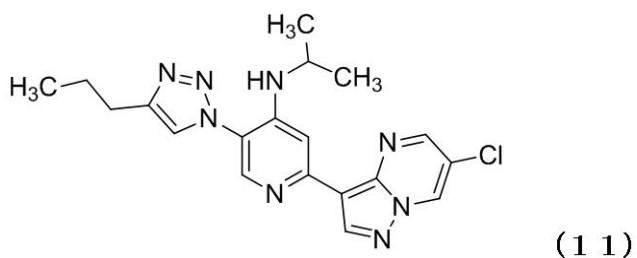
【表4】

【 0 1 5 7 】

実施例 1 1

2 - ( 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - N - イソプロピル -  
 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン  
 【化 3 2】

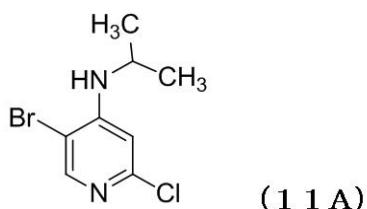
【化 3 2】



【 0 1 5 8 】

中間体 11A : 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【化 3 3】



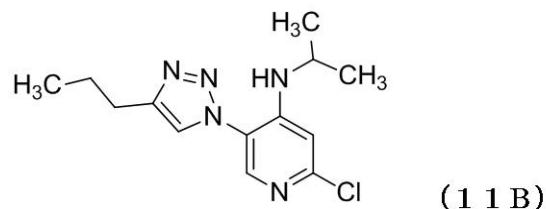
〔 0 1 5 9 〕

5 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロピリジン ( 3 . 0 g 、 1 3 . 2 2 ミリモル ) 、イソプロピルアミン ( 1 . 7 mL 、 1 9 . 8 3 ミリモル ) およびヒューニッヒ塩基 ( Hunig ' s Base ) ( 1 1 . 6 mL 、 6 6 . 1 ミリモル ) の室温での DMF ( 5 mL ) 中攪拌溶液を次に防護壁の後方にて 120 °で 4 時間加熱し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 1 0 % LiCl ( 3 × ) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得た。該生成物をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / EtOAc ) に付して精製し、 5 - プロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン ( 1 . 2 9 g 、 3 7 % 収率 ) を無色の油状物として得た。 LCMS m/z 249.0 ( M + H )

## 【 0160 】

中間体 11B : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ( 4 - プロピル - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン

## 【 化 34 】



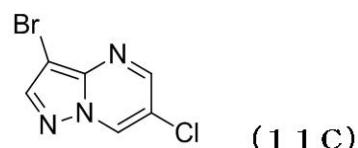
## 【 0161 】

5 - プロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン ( 1 0 0 mg 、 0 . 4 0 1 ミリモル ) 、アジ化ナトリウム ( 5 2 . 1 mg 、 0 . 8 0 1 ミリモル ) 、アスコルビン酸ナトリウム ( 7 . 9 4 mg 、 0 . 0 4 0 ミリモル ) 、 N 1 , N 2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 0 . 6 0 mg 、 0 . 1 2 0 ミリモル ) の室温でのエタノール ( 1 . 4 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 0 . 6 0 0 mL ) 中の攪拌した懸濁液に、窒素を 5 分間通気し、次にヨウ化銅 ( I ) ( 1 5 . 2 6 mg 、 0 . 0 8 0 ミリモル ) およびペンタ - 1 - イン ( 1 3 6 mg 、 2 . 0 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 90 °で 2 時間加熱し、 25 °に冷却し、もう一つ別の上記した一連の試剤を添加した。加熱を 16 時間続け、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル ( 2 mL ) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。 MPLC ( ヘキサン / EtOAc ) に付して精製し、 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ( 4 - プロピル - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 4 6 mg 、 3 7 % 収率 ) を得た。 LCMS 252 . 2 ( M - N<sub>2</sub> )<sup>+</sup>

## 【 0162 】

中間体 11C : 3 - プロモ - 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン

## 【 化 35 】



## 【 0163 】

6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 0 . 3 g 、 1 . 9 5 4 ミリモル ) の DC M ( 1 0 mL ) 中攪拌溶液に、 NBS ( 0 . 3 4 8 g 、 1 . 9 5 4 ミリモル ) を 0 °で添加した。該反応混合物をその同じ温度で 5 時間攪拌した。該混合物を水で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 1 5 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。その粗化合物をさらに精製することなく次の工程に適用した。 LCMS m/z 231.8 ( M + H ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 6 3 ( d , J = 2 . 3 Hz , 1 H ) 、 8 . 7 0 ( d , J = 2 . 3 Hz , 1 H ) 、 8 . 4 3 ( s , 1 H )

## 【 0164 】

10

20

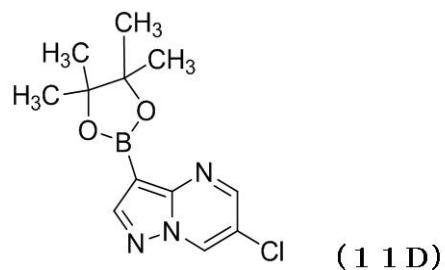
30

40

50

中間体 11D : 6 - クロロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン

## 【化 3 6】



(11D)

10

## 【0165】

3 - プロモ - 6 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 2 . 0 g 、 8 . 6 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 0 m L ) 中溶液に、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ ( 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ) ( 5 . 4 6 g 、 2 1 . 5 ミリモル ) を、 つづいて酢酸カリウム ( 2 . 5 3 g 、 2 5 . 8 ミリモル ) を添加し、 その溶液を窒素で 5 分間脱気処理に供した。この反応混合物に、 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) セロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 0 . 3 5 g 、 0 . 4 3 ミリモル ) を添加し、 該混合物をさらに 1 5 分間脱気処理に付した。その反応容器を密封し、 1 0 0 で 1 8 時間加熱した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、 3 ; 2

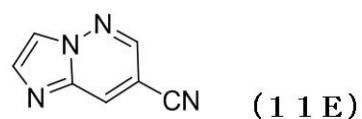
20

E t O A c / 石油エーテルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物をそのまま用い、 6 - クロロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 1 . 2 g 、 5 0 % 収率 ) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 6 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 7 4 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) 、 8 . 3 7 ( s , 1 H ) 、 1 . 3 1 ( s , 1 3 H ) ; L C M S m / z 1 9 8 . 0 ( M + H )

## 【0166】

中間体 11E : イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル

## 【化 3 7】



(11E)

30

## 【0167】

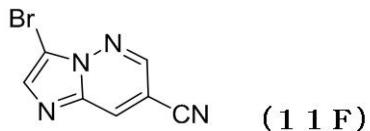
7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン ( 2 1 g 、 1 3 7 ミリモル ) および D M A ( 4 2 0 m L ) の混合物を 1 L のボトル中にて N <sub>2</sub> で 5 分間バージした。シアノ化亜鉛 ( 2 4 . 0 8 g 、 2 0 5 ミリモル ) および亜鉛 ( 1 . 7 8 8 g 、 2 7 . 3 ミリモル ) を添加し、 そのボトルに N <sub>2</sub> を 5 分間バージした。D P P F ( 1 5 . 1 6 g 、 2 7 . 3 ミリモル ) および P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 1 2 . 5 2 g 、 1 3 . 6 7 ミリモル ) を添加し、 該反応混合物を 1 3 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 セライトを通して濾過し、 酢酸エチルで洗浄した。溶媒を除去し、 残渣を E t O A c と水との間に分配した。層を分離し、 有機層を濃縮した。M T B E ( 2 5 0 m L ) を加え、 得られた固体をよく攪拌し、 濾過して 2 1 g の褐色の固体を得、 それをカラムクロマトグラフィー ( 6 0 - 7 0 % E t O A c / 石油エーテル ) に付して精製し、 イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 1 2 . 8 g 、 6 5 % 収率 ) を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 9 8 ( s , 1 H ) 、 8 . 8 9 ( s , 1 H ) 、 8 . 6 0 ( s , 1 H ) 、 8 . 1 0 ( s , 1 H ) ; L C M S m / z 1 4 5 . 0 ( M + H )

40

## 【0168】

中間体 11F : 3 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル

## 【化38】



## 【0169】

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル(25g、173ミリモル)のMeCN(500mL)中溶液を2Lの四つ口丸底フラスコ中で調製した。中身を0-5に冷却し、NBS(32.4g、182ミリモル)のMeCN(250mL)中溶液を30分間にわたって滴下して加えた。添加した後、該反応混合物をゆっくりと25-30にし、2時間攪拌した。該反応混合物を真空下の50-55で濃縮し、その粗残渣に水(250mL)を加え、10分間攪拌した。得られた固体を集め、水で濯いだ。該固体をMTBE(150mL)中でスラリー状とし、約10分間攪拌し、濾過し、新たなMTBE(100mL)で洗浄し、フィルター上で乾燥させた。該材料をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中30-50%酢酸エチル)に付して精製し、MTBE(100mL)中で再びスラリー状とし、3-ブロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-カルボニトリル(18g、46%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03(m, 2H)、8.25(s, 1H); LCMS m/z 225.0(M+2H)

## 【0170】

実施例11:

2-クロロ-N-イソプロピル-5-(4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4-アミン(30mg、0.107ミリモル)を1,4-ジオキサン(2mL)およびDMA(0.5mL)に溶かし、次に0.2mLの水、6-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(59.9mg、0.214ミリモル)およびKOAc(31.6mg、0.322ミリモル)を添加した。該混合物を10分間脱気処理に付し、次にテトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(25mg、0.021ミリモル)を添加し、5分間脱気処理に付した。該混合物をマイクロ波リアクター中100で2時間加熱した。該反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を高真空中にて濃縮した。その残渣をDMFに溶かし、分取性HPLCに通して精製し、2-(6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-イソプロピル-5-(4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4-アミン(9.7mg、18%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.93(s, 1H)、8.43(s, 1H)、8.33(s, 1H)、7.90(s, 1H)、7.27(br s., 1H)、3.97(d, J = 6.5Hz, 0.5H)、3.58(br s., 0.5H)、2.73(t, J = 7.6Hz, 2H)、1.72(s x t, J = 7.4Hz, 2H)、1.27(d, J = 6.3Hz, 6H)、0.99(t, J = 7.3Hz, 3H)

## 【0171】

表2

10

20

30

40

【表5】

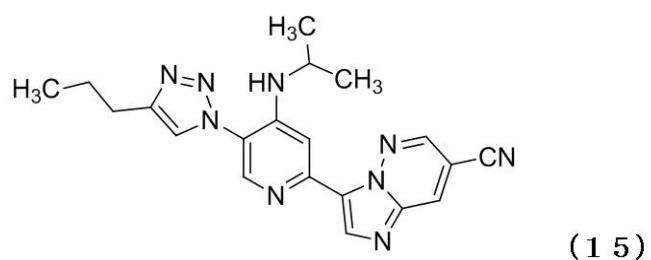
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
12		1.70	C	388.3
13		1.64	C	441.3
14		1.26	C	455.1

〔 0 1 7 2 〕

寒施例 1 5

3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル

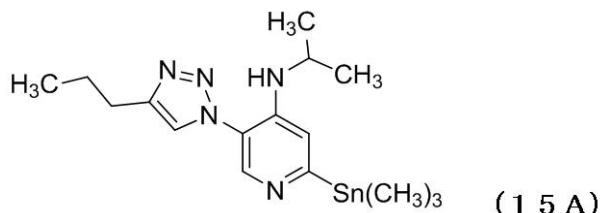
【化 3 9】



【 0 1 7 3 】

中間体 15 A : N - イソプロピル - 5 - ( 4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 2 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 4 - アミン

## 【化40】



## 【0174】

加熱に適するバイアルにおいて、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (70 mg、0.2 10  
50 ミリモル)、ヘキサメチルジスズ (0.062 mL、0.300 ミリモル) のトルエン (4 mL) 中の攪拌溶液を窒素で 10 分間脱気処理に供した。1,1' - ビス (ジ - tert -  
ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウム・ジクロリド (11.73 mg、0.018 ミ  
リモル) を加え、さらに 5 分間脱気処理に付した。圧力管を閉め、防護壁の後方にて 11  
0 で 3 時間加熱した。該混合物を室温にし、濾過した。その固体をトルエン (2 mL)  
で 2 回洗浄し、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮して褐色の油状物 (150 mg  
、73 % 収率)を得、それをそのまま直ちに次の工程に用いた。LCMS 409.1 (M + H)

## 【0175】

## 実施例 15 :

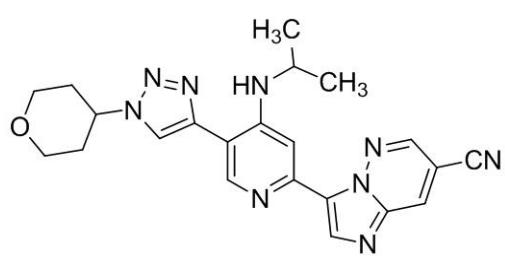
5 mL のマイクロ波用管にて、N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - (トリメチルスタンニル) ピリジン - 4 - アミン (100 mg、0.184 ミリモル)、3 - ブロモイミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 7 -  
カルボニトリル (4.1 mg、0.184 ミリモル)、および CuI (3.50 mg、0.0 18 ミリモル) のジオキサン (3 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。該混合物をテトラキス (トリフェニルホスфин) Pd (0) (42.5 mg、0.0 37 ミリモル) で処理し、さらに 5 分間脱気処理に供し、次に該バイアルを密封した。反応混合物をマイクロ波リアクターに入れて 150 で 20 分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を高真空中にて濃縮した。その残渣を分取性 HPLC に通して精製し、3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 7 - カルボニトリル (3.4 mg、5 % 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 30  
9.10 (d, J = 7.2 Hz, 2 H)、8.71 (br s, 1 H)、8.52 - 8.32 (m, 2 H)、8.12 (br s, 1 H)、6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、3.94 - 3.74 (m, 1 H)、2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2 H)、1.78 - 1.64 (m, 2 H)、1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6 H)、0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ; LCMS 388.3 (M + H) ; HPLC rt 1.65 分、条件 C

## 【0176】

## 実施例 16

3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 7 - カルボニトリル

## 【化41】



10

20

30

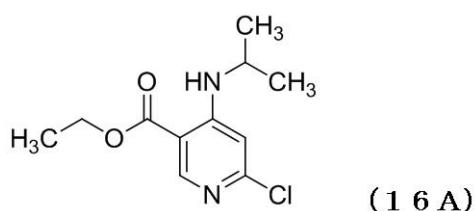
40

50

## 【0177】

中間体16A：エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ニコチナート

## 【化42】



## 【0178】

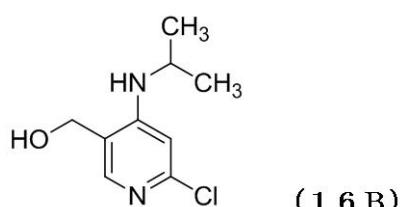
テフロン（登録商標）製スクリュー型キャップを備えた厚肉フラスコにて、エチル 4 , 6 - ジクロロニコチナート (12.3 g, 55.9 ミリモル)、およびイソプロピルアミン (14.37 mL, 168 ミリモル) のエタノール (100 mL) 中混合物を 80 で 18 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。その混合物を濃縮乾固させ、その粗材料を 0% - 10% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出する、330 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ニコチナート (12.3 g, 90% 収率) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.69 (s, 1H)、8.11 (br s., 1H)、6.56 (s, 1H)、4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.71 (dq, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H)、1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS 243.1 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0179】

中間体16B：(6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル)メタノール

## 【化43】



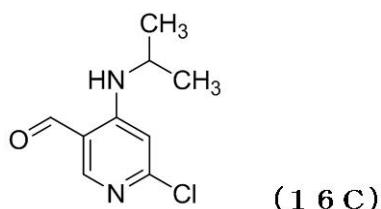
## 【0180】

エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ニコチナート (1.42 g, 5.85 ミリモル) の攪拌溶液を -78 に冷却し、THF 中 1 M LAH (18.14 mL, 18.14 ミリモル) を 10 分間にわたって滴下して処理した。添加が完了した際に、反応混合物を -78 で 60 分間攪拌し、次に 0 への加温に付した。その容器を氷 / 水浴に入れ、反応物を水 (0.7 mL) で、つづいて 1 M NaOH (2.8 mL) で注意してクエンチさせた。1 時間攪拌した後、得られた不溶性粉末を濾過で取り除き、THF で徹底的に濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮して (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル)メタノール (1.14 g, 97% 収率) を無色の固体として得た。LCMS 201.2 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0181】

中間体16C：6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド

## 【化44】



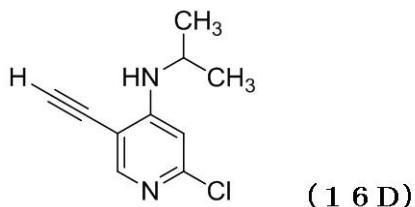
## 【0182】

(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(1.1 10  
4 g、5.68ミリモル)の攪拌溶液を二酸化マンガン(2.469 g、28.4ミリモル)  
で処理した。反応混合物を室温で60時間(週末)攪拌し、その時点でLCMSによつ  
てその反応は完了していると判断された。該混合物を濾過し、固体をTHFで2回、塩化  
メチレンで1回濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その残渣を15%  
-50%酢酸エチル/ヘキサンを用いて40mL/分で溶出する、40gシリカゲルカラム  
でのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクシ  
ョンをプールし、真空下で濃縮し、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアル  
デヒド(967 mg、86%収率)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400  
MHz、クロロホルム-d) δ 9.84(d, J = 0.7 Hz, 1H)、8.56(br s., 1H)、8.30(s,  
1H)、6.60(s, 1H)、3.81-3.66(m, 1H)、1.33(d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS 199.2(M+H)<sup>+</sup>

## 【0183】

中間体16D: 2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン

## 【化45】



## 【0184】

6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド(3.16 g、15.91  
ミリモル)および炭酸カリウム(5.50 g、39.8ミリモル)の無水メタノール(30  
mL)中攪拌混合物を5℃に冷却し、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホ  
スホナート(7.64 mL、31.8ミリモル)で処理した。反応混合物を室温への加温に  
供し、6時間攪拌した。LCMSは反応が完了していないことを示した。該混合物を炭酸  
カリウム(1.646 g、11.93ミリモル)およびジメチル(1-ジアゾ-2-オキ  
ソプロピル)ホスホナート(1.5 g、7.81ミリモル)で処理した。反応混合物を室温  
で3日間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。メ  
タノールの大部分を窒素流で蒸発させ、残りの混合物を酢酸エチル(75 mL)に注いだ  
。その混濁した溶液を水で1回、飽和炭酸水素ナトリウムで2回、そしてブラインで1回  
洗浄し、次に該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を15  
%ないし50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配を用いて10倍のカラム容量で60mL/分  
で溶出する、80gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した  
。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2-クロロ-5-  
エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(2.26 g、73%収率)を紫色の  
固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.13(s,  
1H)、6.48(s, 1H)、4.97(br s., 1H)、3.70(dq, J = 1  
3.5、6.5 Hz, 1H)、3.53(s, 1H)、1.30(d, J = 6.4 Hz, 6H  
); LCMS 194.9(M+H)<sup>+</sup>

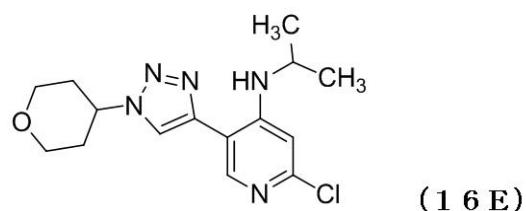
## 【0185】

30

40

50

中間体 16 E : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラ  
ン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン  
【化 4 6】

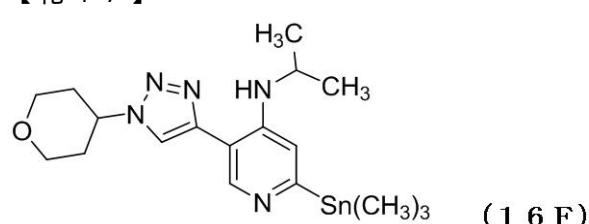


## 【0186】

密封したバイアルにて、4 - アジドテトラヒドロ - 2 H - ピラン ( 111 mg, 0 . 8  
73 ミリモル ) 、2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン ( 85 mg, 0 . 437 ミリモル ) 、アスコルビン酸ナトリウム ( 17.30 mg, 0 . 087 ミリモル ) 、および硫酸銅 ( II ) ( 6.97 mg, 0 . 044 ミリモル ) の混合物を 50 で 2 時間、次に室温で 48 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル ( 25 mL ) で希釈し、その混濁した溶液を水で 3 回、そしてブライインで 1 回洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 24 g シリカゲルカラム上のカラムクロマトグラフィーに付し、0 . 5 % ないし 10 % メタノール / 塩化メチレン勾配を用いて 10 倍カラム容量で 40 mL / 分にて溶出して精製した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 125 mg, 89 % 収率 ) を無色の固体として得た。LCMS 322.1 ( M + H ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 8.30 - 8.14 ( m , 2 H ) 、 7.89 ( s , 1 H ) 、 6.60 ( s , 1 H ) 、 4.87 - 4.68 ( m , 1 H ) 、 4.20 ( dt , J = 11.9, 3.4 Hz , 2 H ) 、 3.85 - 3.70 ( m , 1 H ) 、 3.70 - 3.49 ( m , 2 H ) 、 2.33 - 2.15 ( m , 4 H ) 、 1.59 ( s , 3 H ) 、 1.36 ( d , J = 6.4 Hz , 6 H )

## 【0187】

中間体 16 F : N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 4 - アミン  
【化 4 7】



## 【0188】

5 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 4 - アミン ( 55 mg, 0 . 171 ミリモル ) 、およびヘキサメチルジスズ ( 0 . 043 mL, 0 . 205 ミリモル ) のトルエン ( 2 mL ) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。該混合物を 1,1' - ビス ( ジ - tert - プチルホスフィノ ) フェロセンパラジウムジクロリド ( 11.1 mg, 0 . 017 ミリモル ) で処理し、さらに 5 分間脱気処理に付し、次に該バイアルを密封した。反応混合物を 80 で 18 時間加熱した。該混合物を室温にし、濾過した。その固体をトルエン ( 1 mL ) で洗浄し、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮して暗褐色の油状物を得、それを次の工程にてそのまま使用した。

## 【0189】

10

20

30

40

50

## 実施例 16 :

5 mL のマイクロ波用管にて、N - イソプロピル - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( トリメチルスルファンニル ) ピリジン - 4 - アミン ( 77 mg, 0.17 ミリモル ) 、3 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 45.5 mg, 0.204 ミリモル ) 、および CuI ( 3.24 mg, 0.017 ミリモル ) のジオキサン ( 1 mL ) 中混合物に、窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。該混合物をテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) Pd(0) ( 39.3 mg, 0.034 ミリモル ) で処理し、さらに 5 分間脱気処理に供し、次に該バイアルを密封した。反応混合物をマイクロ波を用いて 150 °C で加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を DMSO ( 2 mL ) に溶かした。該溶液を濾過し、分取性 HPLC に付して精製し、3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 5 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 6 mg, 8 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 9.05 ( br s , 1 H ) 、 9.01 ( s , 1 H ) 、 8.88 ( s , 1 H ) 、 8.69 ( br s , 1 H ) 、 8.66 ( s , 1 H ) 、 8.22 ( d , J = 6.9 Hz , 1 H ) 、 8.01 ( s , 1 H ) 、 4.86 ( br s . , 1 H ) 、 4.01 ( d , J = 12.8 Hz , 2 H ) 、 2.19 - 2.01 ( m , 4 H ) 、 1.33 ( d , J = 6.2 Hz , 6 H )

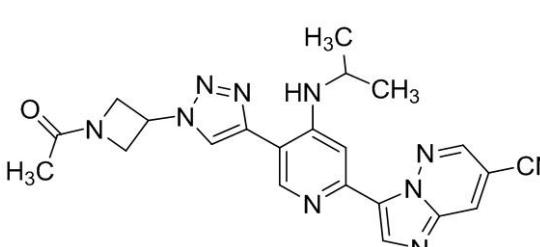
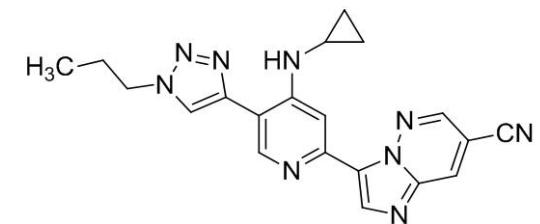
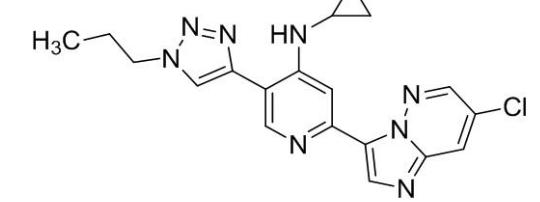
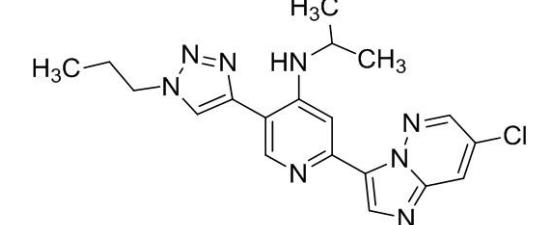
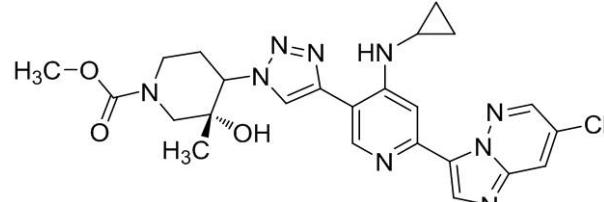
【 0190 】

表 3

10

20

【表 6】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
17		1.21	C	443.3
18		1.20	F	386.3
19		1.24	F	395.2
20		1.83	C	397.2
21		1.65	C	524.2

【表7】

22		1.68	E	432.2
23		1.54	E	483.2
24		1.47	E	480.3
25		1.69	E	476.1
26		1.32	E	466.1

## 【0191】

実施例 27

3 - ( 5 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル

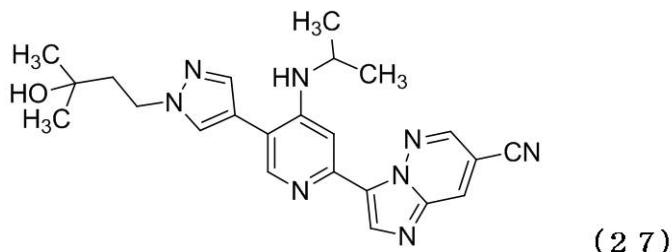
10

20

30

40

## 【化48】

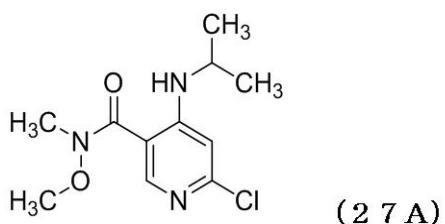


## 【0192】

中間体27A：エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチナート

10

## 【化49】



## 【0193】

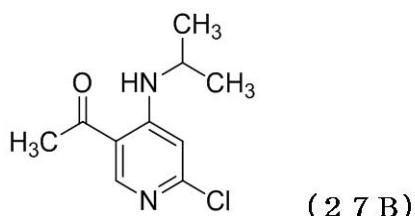
6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチン酸 (3 g、14ミリモル) のD M F (20 mL) 中溶液に、H A T U (5.31 g、14ミリモル)、N , O - ジメチルヒドロキシリルアミン・塩酸塩 (1.36 g、14ミリモル) およびD I P E A (7.32 mL、41.9ミリモル) を連続して添加した。反応混合物を18時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮し、ついで水と酢酸エチルとの間に分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル (3×) でさらに抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、0 - 15% 酢酸エチル / 石油エーテルを用いて精製し、化合物6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) - N - メトキシ - N - メチルニコチニアミド (3.2 g、89% 収率) を無色のシロップとして得た。<sup>1</sup>H N M R (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (s, 1 H)、6.71 (s, 1 H)、6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、3.75 (m, 1 H)、3.54 (s, 3 H)、3.25 (s, 3 H)、1.31 (m, 6 H)；L C M S 258.2 (M + H)<sup>+</sup>

20

## 【0194】

中間体27B：1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノン

## 【化50】



30

## 【0195】

6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) - N - メトキシ - N - メチルニコチニアミド (3.2 g、12.42ミリモル) のT H F (45 mL) 中攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (12.42 mL、37.3ミリモル) を0°で添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、攪拌を1時間続けた。次に該反応混合物を-20°に冷却し、NH<sub>4</sub>C 1 (水性) を添加してクエンチさせた。該混合物を室温にし、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×) で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) エタノン (2.5 g、11.75ミリモル、95% 収率) を淡黄色のシロップとして得た。

40

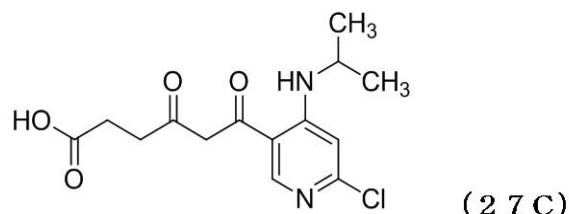
50

として得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS 213.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

【0196】

中間体27C : 6-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,6-ジオキソヘキサン酸

【化51】



10

【0197】

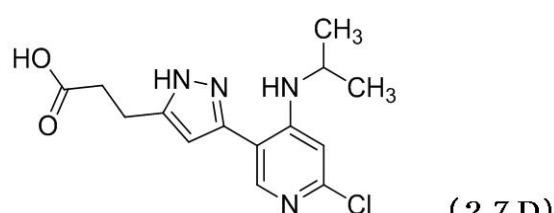
1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)エタノン (1.0 g, 4.7ミリモル) およびジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.471 g, 4.7ミリモル) [無水コハク酸] のTHF中溶液に、カリウムtert-ブトキシド (14.11 mL, 14.11ミリモル、THF中1.0M) を室温で添加した。得られた赤みを帯びた溶液を一夜攪拌した。さらに7mLのカリウムtert-ブトキシド (THF中1.0M) を加え、攪拌を8時間続けた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を1.5 N HClで酸性にし、酢酸エチル(3x)で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して6-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,6-ジオキソヘキサン酸 (800 mg, 54%収率)を得、それをさらに精製することなく用いた。

20

【0198】

中間体27D : 3-(3-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸

【化52】



30

【0199】

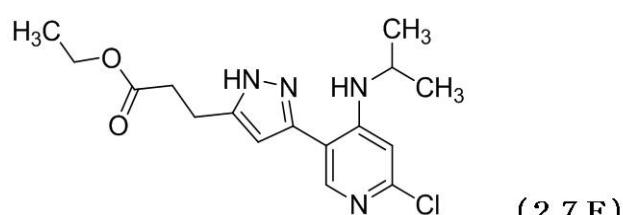
6-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,6-ジオキソヘキサン酸 (800 mg, 2.56ミリモル) のエタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、ヒドラジン (0.080 mL, 2.56ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮し、水に懸濁させた。該混合物を1.5 N HCl溶液で中和し、得られた固体を濾過し、乾燥させて3-(3-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸 (680 mg, 86%収率) を褐色の固体として得た。

40

【0200】

中間体27E : エチル 3-(3-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロパノアート

【化53】



50

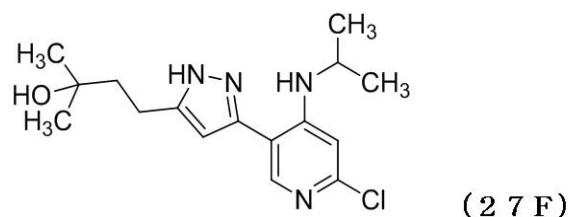
## 【0201】

3 - (3 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパン酸 (680 mg、2.2ミリモル) のエタノール (0.1 29 mL、2.2ミリモル) 中攪拌溶液に、塩化チオニル (0.5 mL、6.85ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を65 °Cで3時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた赤色のシロップを10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液で処理した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させてエチル 3 - (3 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパノアート (550 mg、1.633ミリモル、74.1%収率) を淡赤色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.94 (s, 1 H)、8.53 - 8.42 (m, 1 H)、8.36 - 8.26 (m, 1 H)、6.70 - 6.60 (m, 2 H)、4.18 - 3.94 (m, 2 H)、3.87 - 3.71 (m, 1 H)、2.98 - 2.84 (m, 2 H)、2.77 - 2.63 (m, 2 H)、1.31 - 1.08 (m, 9 H)；LCMS m/z 337.4 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0202】

中間体27F : 4 - (3 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

## 【化54】



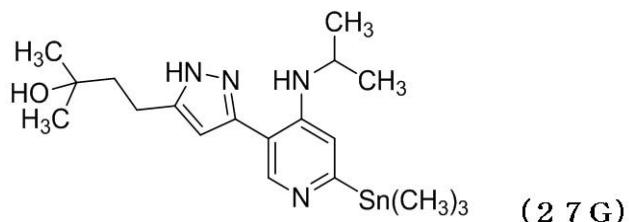
## 【0203】

エチル 3 - (3 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) プロパノアート (550 mg、1.63ミリモル) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (2.72 mL、8.16ミリモル) を0 °Cで滴下して加えた。該反応混合物を0 °Cで2時間、ついで室温で18時間攪拌した。反応混合物を-20 °Cに冷却した。反応物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加することでケンチさせた。その生成物を酢酸エチル (2×) で抽出し、有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、0 - 5%メタノール / DCMを用いて精製し、4 - (3 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (400 mg、76%収率) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.98 - 12.81 (m, 1 H)、8.59 - 8.42 (m, 1 H)、8.39 - 8.22 (m, 1 H)、6.72 - 6.54 (m, 2 H)、4.39 - 4.28 (br s, 1 H)、3.86 - 3.72 (m, 1 H)、2.76 - 2.62 (m, 2 H)、1.78 - 1.64 (m, 2 H)、1.34 - 0.94 (m, 12 H)；LCMS m/z 323.3 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0204】

中間体27G : 4 - (3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (トリメチルスタンニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

## 【化55】



## 【0205】

4 - ( 3 - ( 6 - クロロ - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 210 m g、 0.650 ミリモル ) およびヘキサメチルジスズ ( 0.162 mL、 0.781 ミリモル ) のトルエン ( 10 m L ) 中の攪拌溶液を、その反応混合物に Ar を通気することによって、 10 分間脱気処理に付した。 1,1' - ビス ( ジ - tert - ブチルホスフィン ) フェロセンパラジウムジクロリド ( 42.4 m g、 0.065 ミリモル ) を加え、さらに 5 分間脱気処理に付した。圧力管を閉め、 110 °で 3 時間加熱した。該反応混合物を濾過し、真空下で濃縮して化合物 4 - ( 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 6 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 250 m g、 85% 収率 ) を黒色のシロップとして得、それをさらに精製することなく用いた。

## 【0206】

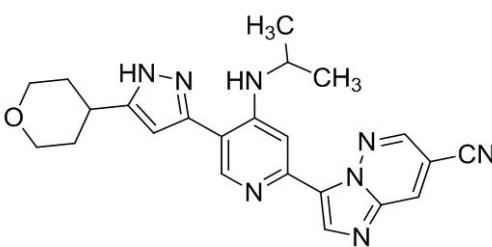
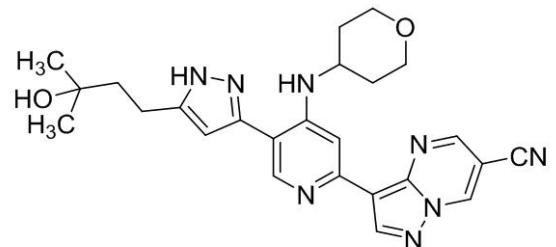
実施例 27 :

4 - ( 3 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) - 6 - ( トリメチルスタンニル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルブタン - 2 - オール ( 121 m g、 0.269 ミリモル ) のジオキサン ( 4 mL ) 中攪拌溶液 [ 圧力管中 ] に、 3 - プロモイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 50 m g、 0.224 ミリモル ) を添加し、その混合物をアルゴンで 10 分間脱気処理に付した。この混合物に、 Pd ( Ph<sub>3</sub>P )<sub>4</sub> ( 52 m g、 0.045 ミリモル ) を添加し、さらに 5 分間脱気処理に供した。圧力管を閉め、 110 °で 16 時間加熱した。該反応混合物を分析用フィルターに通して濾過し、酢酸エチルで徹底的に洗浄し、濃縮して粗化合物を得た。その生成物を分取性 HPLC に通して精製し、 3 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( イソプロピルアミノ ) ピリジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 7 - カルボニトリル ( 13.2 m g、 13.5% 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、 DMSO - d<sub>6</sub> ) 13.21 ( s, 1 H ) 、 9.21 - 9.19 ( m, 2 H ) 、 8.85 ( s, 1 H ) 、 8.74 ( s, 1 H ) 、 7.90 ( s, 1 H ) 、 6.88 ( s, 1 H ) 、 4.50 ( brs, 1 H ) 、 4.12 - 4.07 ( m, 1 H ) 、 2.76 - 2.72 ( m, 2 H ) 、 1.77 - 1.73 ( m, 2 H ) 、 1.38 ( d, J = 6.4 Hz, 6 H ) 、 1.15 ( s, 6 H )

## 【0207】

表 4

【表8】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
28		1.68	E	429.2
29		1.53	E	473.2

10

20

## 【0208】

## 生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理学的特性は多数の生物学的アッセイにより確認され得る。下記の典型例としての生物学的アッセイを本発明の化合物で実施した。

## 【0209】

## I R A K 4 阻害アッセイ

30

該アッセイはU字底384ウェルプレートにて行われた。最終アッセイ容量は30 μLであり、アッセイ緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.2)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.015% Brij 35および4 mM DTT)中に15 μLの酵素と基質(蛍光ペプチドおよびATP)および試験化合物を添加して調製された。反応はIRAK4と基質および試験化合物とを合わせることで開始された。該反応混合物を室温で60分間インキュベートし、45 μLの35 mM EDTAを各サンプルに添加することで反応を終らせた。その反応混合物をキャリパー(Caliper) LABCHIP(登録商標)3000(Caliper, Hopkinton, MA)で蛍光基質とリン酸化生成物の電気泳動分離により分析した。阻害データは、100%阻害としての酵素不含の対照反応と、0%阻害としてのビヒクルのみの反応とを比較することにより判断された。該アッセイにおける試剤の最終濃度は、ATP、500 μM; FL-IPTSPITTTYFFFKKKペプチド、1.5 μM; IRAK4、0.6 nM; およびDMSO、1.6%である。

40

## 【0210】

## Caco-2透過性アッセイプロトコル

アッセイの13~27日前、Caco-2細胞を、24ウェルのトランズウェルプレートにて1.45 × 10<sup>5</sup>細胞/cm<sup>2</sup>の密度で、ウェル当たり約4.8 × 10<sup>4</sup>細胞でコラーゲン被覆のポリカーボネートフィルター膜に播種した。細胞を10%ウシ胎児血清、10 mM HEPES、1%非必須アミノ酸、2 mM L-グルタミン、100 U/mLペニシリン-G、および100 μg/mLストレプトマイシンを補足したDMEMからなる培地にて成長させた。その培地を3日毎に取り換え、細胞を37℃で95%相対湿度およ

50

び 5 % CO<sub>2</sub> の環境に維持した。アッセイの直前に、細胞を密着結合形成について評価した。試験化合物を 100 % DMSO に 10 mM まで溶解させ、アッセイ緩衝液中にて 3 μM に希釈した。透過性実験は、200 μL のアッセイ緩衝液 + / - 化合物を、24 ウェルのトランズウェル低結合クラスタープレートの先端トランズウェルコンパートメントに、そして 600 μL アッセイ緩衝液 + / - 化合物を側底コンパートメントに添加することで開始された。先端から側底 (A から B) への透過性 (吸収方向性 (absorptive direction)) について、化合物含有の緩衝液を先端コンパートメント (ドナーウェル) に入れ、一方で緩衝液だけを対応する側底コンパートメント (レシーバーウェル) に入れた。側底から先端 (B から A) の透過性 (分泌方向性 (secretive direction)) について、化合物含有の緩衝液を側底コンパートメント (ドナーウェル) に入れ、その一方で緩衝液だけを対応する先端コンパートメント (レシーバーウェル) に入れた。次にトランズウェルを緩やかに攪拌しながら 37 °C で 95 % 相対湿度および 5 % CO<sub>2</sub> の環境にて 2 時間インキュベートした。インキュベーションの後、各先端および側底コンパートメントから 100 μL を取り出し、内部標体としてウェル当たり 100 μL の 250 nM のプロプラノロール、250 nM のジクロフェナク、および 500 nM のトルブタミドを含有するアセトニトリルで予め負荷された、96 ウェルの低結合プレートに移した。サンプルをその後で LC-MS/MS により分析し、化合物の濃度を測定した。  
10

## 【0211】

## IRAK4 全血アッセイ

抗凝血性 ACD-A を含有するヒト全血を 384 ウェルプレートに入れ (25 μL / ウェル)、化合物と共に 5 % CO<sub>2</sub> インキュベーター中にて 37 °C で 60 分間インキュベートした。5 % CO<sub>2</sub> インキュベーター中にて 25 μL RPMI (Gibco) 中 TLR2 アゴニスト、10 μg / mL の最終濃度のリポタイコ酸 (Invivogen, San Diego, CA) でその血液を 5 時間刺激した。インキュベーションの終わりに、プレートを 2300 rpm で 5 分間遠心分離に付した。上澄みを採取し、フローサイトメトリービーズアッセイ (BD Biosciences, San Jose, CA) により IL-6 レベルを分析した。  
20

## 【0212】

## PBMC TLR2 誘発性 IL-6 アッセイ

末梢血単核細胞 (PBMC) を抗凝血性 EDTA (2.5 mM) 含有のヒト血液から Ficoll 勾配において遠心分離操作により単離した。PBMC (250000 細胞 / ウェル) を、5 % CO<sub>2</sub> インキュベーター中 37 °C で 30 分間、アッセイ培地 (10 % 熱不活化 FCS を含む RPMI) にて化合物と共に培養した。化合物で前処理した後、細胞を 5 時間、10 μg / mL のリポタイコ酸 (Invivogen, San Diego, CA)、TLR2 アゴニストで刺激した。培養の終わりに、プレートを 1800 rpm で 10 分間遠心分離に付し、細胞をペレット状にした。上澄みを採取し、ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA) により IL-6 レベルを分析した。  
30

## 【0213】

下記の表に、IRAK4 阻害アッセイ、IRAK4 全血アッセイ、および Caco-2 透過性アッセイにて測定した、本発明の次の実施例についての IRAK4 IC<sub>50</sub> 値、全血 EC<sub>50</sub> 値、および Caco-2 透過値を列挙する。本発明の化合物は、次の実施例にて実証されるように、0.6 μM より低い IRAK IC<sub>50</sub> 阻害値を示した。  
40

## 【0214】

表 4

【表9】

実施例 No.	IRAK4 IC <sub>50</sub> (μM)	全血 EC <sub>50</sub> (μM)	Caco-2 透過値 (nm/s)
1	0.578	-	-
2	0.063	-	-
3	0.014	1.03	-
4	0.396	-	-
5	0.174	-	-
6	0.018	4.41	-
7	0.053	-	-
8	0.043	-	-
9	0.029	-	-
10	0.020	-	-
11	0.008	-	179
12	0.009	-	347
13	0.003	0.95	-
14	0.009	0.82	-
15	0.006	1.78	225
16	0.002	-	-
17	0.002	-	-
18	0.002	0.18	225
19	0.003	2.32	-
20	0.012	-	-
21	0.014	2.87	-

10

20

30

40

【表10】

22	0.004	0.78	295
23	0.009	0.99	-
24	0.014	0.78	-
25	0.005	0.25	134
26	0.010	0.16	-
27	0.003	0.62	136
28	0.005	0.59	-
29	0.002	0.51	-

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 1/04 (2006.01)	A 61 P 37/06
A 61 P 11/06 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 11/00 (2006.01)	A 61 P 1/04
A 61 P 19/02 (2006.01)	A 61 P 11/06
A 61 P 13/12 (2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 17/00 (2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 17/06 (2006.01)	A 61 P 29/00 101
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 13/12
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 17/00
A 61 P 25/04 (2006.01)	A 61 P 17/06
A 61 P 19/06 (2006.01)	A 61 P 43/00 111
	A 61 P 25/00
	A 61 P 25/04
	A 61 P 19/06

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジョン・ブイ・ダンシア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・ハインズ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・イー・マロー

アメリカ合衆国 1 8 9 7 7 ペンシルベニア州ワシントン・クロシング、コマンダーズ・ドライブ 5  
5 番

(72)発明者 ジョゼフ・ビー・サンテラ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウー・ホン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 サティーシュ・ケサバン・ナイル

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド

(72)発明者 ベンカトラム・レディ・パイディ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナ

ショナル・リミテッド

(72)発明者 カンダサミー・サルクナム

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド

(72)発明者 ラメシュ・クマール・シストラ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド

(72)発明者 スッパ・ラオ・ポリメラ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2013/106641(WO,A1)

国際公開第2013/106614(WO,A1)

国際公開第2015/103453(WO,A1)

特表2010-502716(JP,A)

特表2018-522859(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

A61K 31/5025~519

A61P 1/04

A61P 11/00~06

A61P 13/12

A61P 17/00~06

A61P 19/02~06

A61P 25/00~04

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/06

A61P 43/00

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