

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-523438

(P2023-523438A)

(43)公表日 令和5年6月5日(2023.6.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 C 0 5 0
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 6 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全115頁) 最終頁に続く

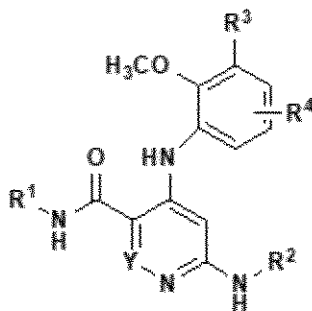
(21)出願番号	特願2022-565827(P2022-565827)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和3年4月27日(2021.4.27)		ブリistol・マイヤーズ スクイブ カンパニー
(85)翻訳文提出日	令和4年12月21日(2022.12.21)		BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
(86)国際出願番号	PCT/US2021/029272		アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206ア
(87)国際公開番号	WO2021/222153		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	63/016,539		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和2年4月28日(2020.4.28)	(74)代理人	100162684
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 呉 英燦
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(72)発明者	リウ, チュンジアン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換ヘテロ環式化合物

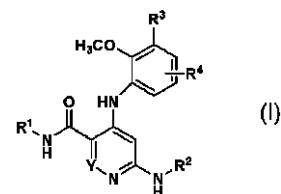
(57)【要約】

下記の式 I :

【化1】



(I)



(I)

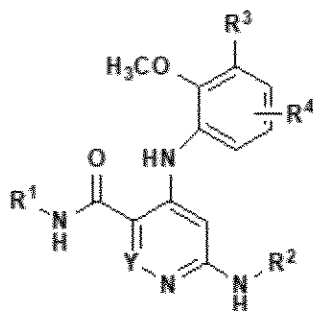
(式中、全ての置換基は、本明細書に定義される通りである)の化合物またはその立体異性体、あるいはその薬学的に許容される塩が開示され、それらは、Tyk-2に作用し、シグナル伝達阻害を引き起こすことで、IL-12、IL-23および/またはIFNの調節に有用である。本発明の化合物は、炎症性および自己免疫疾

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 I :

【化 1】



(I)

10

[式中、

Y は、N または CH であり；

R¹ は、H、CD₃ または C₁-₃ アルキル であり；

R² は、-C(O)R^{2a}；C₁-₆ アルキル、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている - (CH₂)_r- 3 ~ 14 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環 であり；

20

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、NO₂、C₁-₆ アルキル、C₁-₆ アルコキシ、C₁-₆ ハロアルキル、C₁-₆ ヒドロキシアルキル または C₃-₆ シクロアルキル であり；

R³ は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環 であり；

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁-₆ アルキル、C₁-₆ アルコキシ、C₁-₆ ハロアルキル、C₁-₆ ヒドロキシアルキル、C₃-₆ シクロアルキル、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている CO-ヘテロ環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環 であり；

30

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OH または C₁-₃ アルキル であり；R⁴ は、水素、ハロ または C₁-₄ アルキル であり；R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素 または C₁-₄ アルキル である]

の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

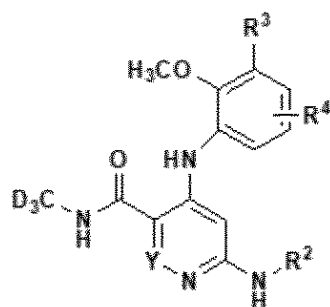
40

【請求項 2】

下記の式 II :

50

【化2】



(I I)

10

[式中、

Y は、N または CH であり；

R² は、-C(O)R^{2a}；C₁-6 アルキル、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている -(CH₂)_r-3 ~ 14 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、NO₂、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 ヒドロキシアルキルまたは C₃-6 シクロアルキルであり；

20

R³ は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 ヒドロキシアルキル、C₃-6 シクロアルキル、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている CO-ヘテロ環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

30

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OH または C₁-3 アルキルであり；

R⁴ は、水素、ハロまたは C₁-4 アルキルであり；

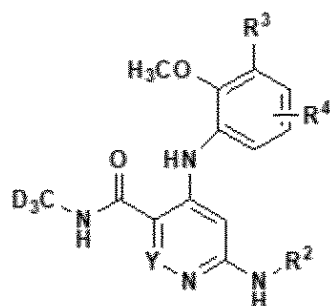
R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素または C₁-4 アルキルである]

で示される、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

下記の式：

【化 3】



(I I)

40

50

[式中、

Y は、N または CH であり；

R^2 は、 $-C(O)R^{2a}$ 、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている $-(CH_2)_r-3 \sim 14$ 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

10

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されており、 $CO-N(R^5R^6)$ 、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている CO -ヘテロ環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OH または C_{1-3} アルキルであり；

20

R^4 は、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルであり；

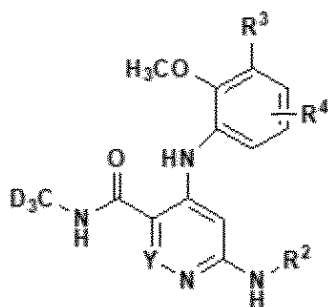
R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである]

で示される、請求項 2 に記載の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

下記の式：

【化 4】



(II)

30

[式中、

Y は、N または CH であり；

40

R^2 は、 $-C(O)R^{2a}$ 、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている $-(CH_2)_r-3 \sim 14$ 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-3} アルキル、 OCH_3 、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

50

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R^5R^6)、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されているCO-ヘテロ環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OHまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^4 は、ハロであり；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである]

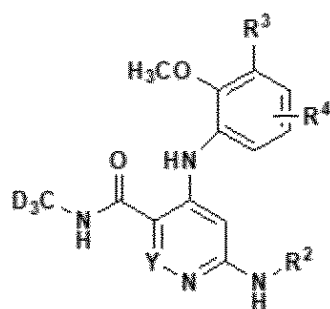
10

で示される、請求項3に記載の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項5】

下記の式：

【化5】



20

(II)

[式中、

Y は、NまたはCHであり；

R^2 は、 $-C(O)R^{2a}$ 、0~1個の R^{2a} で置換されている $-(CH_2)_r-3$ ~14員の炭素環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~4個の R^{2a} で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

30

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-3} アルキル、 OCH_3 、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~4個の R^{3a} で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R^5R^6)、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されているCO-ヘテロ環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個の R^{3b} で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

40

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OHまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^4 は、Fであり；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである]

で示される、請求項4に記載の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩。

50

【請求項 6】

R³が、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0～4個のR^{3a}で置換されている6員のヘテロ環である、請求項5に記載の化合物。

【請求項 7】

- 4-((3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(4-シアノピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロブタンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メチルピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メトキシピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メチルピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-

10

20

30

40

50

3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1-フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(1-フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(3-ヒドロキシオキサゼタン-3-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1-フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

(R)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4-((3-(5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 6-((5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-(ピリジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 4-((5-フルオロ-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((2-エチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、 10
- 6-((2-エチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、 20
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、 30
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-メチルピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((6-シアノピリダジン-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、 40
- 4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((6-シクロプロピルピリダジン-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シンノリン-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カ 50

ルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、または

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(3-オキソモルホリノ)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミドである化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の一つ以上の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の一つ以上の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む

10

20

30

40

50

、医薬組成物。

【請求項 10】

治療を必要とする患者に、治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物を投与することを特徴とする疾患の治療方法であって、前記疾患が、炎症性または自己免疫疾患である、方法。

【請求項 11】

前記炎症性または自己免疫疾患が、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、シェーグレン症候群または強皮症である、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2020年4月28日出願の米国仮出願第63/016,539号に基づく優先権を主張するものであって、その開示の全てを引用により本明細書に組み込むものである。

【0002】

本発明は、Tyk-2に対して作用し、シグナル伝達障害を起こすことでIL-12、IL-23および/またはIFN γ を調節するのに有用な化合物に関する。本明細書には、置換ヘテロ環化合物、当該化合物を含む組成物、およびその使用方法が記載されている。本発明は、さらに哺乳動物におけるIL-12、IL-23および/またはIFN γ の調節に関する病状の治療に有用な、本発明に記載の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

共通のサブユニットp40を共有する、ヘテロ二量体型サイトカインのインターロイキン(IL)-12およびIL-23は、活性化抗原提示細胞により産生され、自己免疫において重要な役割を果たす2つのエフェクターT細胞系譜であるTh1およびTh17細胞の分化および増殖において重要である。IL-23は、特異なp19サブユニットと共にp40サブユニットから構成される。IL-23RおよびIL-12R β 1からなるヘテロ二量体型受容体を介して作用するIL-23は、IL-17A、IL-17F、IL-6およびTNF α などの炎症性サイトカインを産生するTh17細胞の生存および増殖に不可欠である(McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007))。これらのサイトカインは、多数の自己免疫性疾患(例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、およびループス)の病理形成に重要な役割を果たす。IL-12は、IL-23と共通のp40サブユニットに加えてp35サブユニットを有し、IL-12R β 1およびIL-12R β 2から構成されるヘテロ二量体型受容体を介して作用する。IL-12は、Th1細胞の分化、およびMHC発現の刺激、B細胞のIgGサブクラスへのクラススイッチング、およびマクロファージの活性化により免疫において重要な役割を果たすサイトカインである、IFN γ の分泌に不可欠である(Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schröder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004))。

【0004】

自己免疫におけるp40含有サイトカインの重要性は、p40、p19、またはIL-23Rのいずれかを欠損するマウスが、特に多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ループスおよび乾癬のモデルにおいて疾患を免れるとの発見により証明された(Kytta ris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 1

10

20

30

40

50

84:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)。

【0005】

10

ヒトの疾患において、p40およびp19の発現は、乾癬性病変において高度であり、Th17細胞は、MS患者の脳の活動的病変部および活動性クローン病を患う患者の腸粘膜において確認されている (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008))。非活動期SLE患者に比べて、活動期SLE患者におけるp19、p40、およびp35のmRNAレベルもまた有意に高いことが示されており (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007))、ループス患者のT細胞は、優位なTh1表現型を有する (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008))。

20

【0006】

さらに、全ゲノム関連解析により、IL-23およびIL-12経路で機能する因子をコードする、慢性炎症性疾患および自己免疫疾患に関する多数の遺伝子座を同定した。これらの遺伝子には、IL23A、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL23R、JAK2、TYK2、STAT3、およびSTAT4が挙げられる (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011))。

30

【0007】

実際に、IL-12およびIL-23の両方を阻害する抗p40治療、ならびにIL-23特異的抗p19治療が、乾癬、クローン病および乾癬性関節炎などの疾患における自己免疫の治療において有効であることが示されている (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009))。し

40

50

たがって、IL-12およびIL-23の機能を阻害する薬剤は、ヒトの自己免疫障害に治療効果を有することが期待されてもよい。

【0008】

IFN- α メンバーならびにIFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ およびIFN- ϵ などのI型インターフェロン(IFN-I)は、ヘテロ二量体IFN-I / 受容体(IFNAR1)を介して作用する。I型IFN-Iは、細胞性免疫応答および液性免疫応答両方の活性化、ならびに自己抗原の発現および放出の増加など、自然免疫系および獲得免疫系両方において複数の効果を有する(Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010))。

10

【0009】

死に至る可能性がある自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)の患者において、末梢血単核細胞および罹患臓器における、インターフェロン(IFN-I) (I型インターフェロン)の血中濃度の増加またはI型IFN-I制御遺伝子(いわゆるIFN-Iシグネチャー)の発現増加が大多数の患者において確認されており(Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004))、複数の研究によって血中IFN-I濃度が疾患の活動性および重症度の両方に相関することが示された(Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000))。ループスの病理においてIFN-Iが直接関与していることは、悪性またはウイルス性疾患の患者にIFN-Iを投与することがループス様症候群を誘発し得るという知見により立証されている。さらに、ループスモデルマウスにおいてIFNAR1を欠損させると、自己免疫、疾患重症化および死亡を高い頻度で免れられ(Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003))、全ゲノム関連解析により、IRF5、IKBKE、TYK2、およびSTAT4などのI型インターフェロン経路にて機能する因子をコードする、ループスに関連した遺伝子座を同定した(Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011))。ループスに加え、I型インターフェロン介在経路の異常活性化が、その他の自己免疫疾患(例えばシェーグレン症候群および強皮症)の病理に重要であるという証拠がある(Bave, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008))。したがって、I型インターフェロン応答の作用を阻害する薬剤は、ヒトの自己免疫障害において治療効果を有すると期待され得る。

20

30

40

【0010】

チロシンキナーゼ2(Tyk2)は、非受容体チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーのメンバーであり、マウスおよびヒトの両方で、IL-12、IL-23およびI型インターフェロンに対する受容体のシグナル伝達カスケードの下流を制御するために重要であることが知られている(マウス: Ishizaki, M. et al., "Involvement

50

nt of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo”, J. Immunol., 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., “TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo”, PLoS One, 7:e39141 (2012)、ヒト: Minegishi, Y. et al., “Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity”, Immunity, 25:745-755 (2006))。Tyk2は、STATタンパク質の二量体化およびSTAT依存性炎症性遺伝子の転写を引き起こす必須のシグナルである転写因子の、STATファミリーのメンバーの受容体誘発型リン酸化を介在する。Tyk2欠損マウスは、大腸炎、乾癬および多発性硬化症の実験モデルに耐性があり、自己免疫および関連障害におけるTyk2介在シグナル伝達の重要性を示している (Ishizaki, M. et al., “Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo”, J. Immunol., 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., “Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis”, J. Immunol., 183:7539-7546 (2009))。

10

20

30

40

50

【0011】

ヒトにおいて、Tyk2の不活性バリエントを発現する個体は、多発性硬化症および可能性があるその他の自己免疫障害を免れる (Couturier, N. et al., “Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility”, Brain, 134:693-703 (2011))。全ゲノム関連解析により、自己免疫障害 (例えばクローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチ) に関するTyk2のその他のバリエントが示され、さらに自己免疫におけるTyk2の重要性を示している (Ellinghaus, D. et al., “Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci”, Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., “Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families”, Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., “High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis”, Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012))。

【0012】

サイトカインおよび/またはインターフェロンの調節を含む治療により効果が得られうる病状に鑑み、サイトカインおよび/またはインターフェロン (例えばIL-12、IL-23および/またはIFN) を調節できる新たな化合物、およびこれらの化合物を用いる方法は、それを必要とする幅広い患者に対して相当な治療効果を提供し得る。

【発明の概要】

【0013】

本発明は、Tyk2介在シグナル伝達を阻害することによりIL-12、IL-23および/またはIFNのモジュレーターとして有用な、下記の式Iの化合物に関する。

【0014】

また、本発明は、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0015】

また、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

また、本発明は、当該治療を必要とする対象に治療有効量の、本発明の化合物のうちの少なくとも1つを投与することを特徴とした、Tyk-2介在シグナル伝達の阻害によりIL-12、IL-23および/またはIFNを調節する方法を提供する。

【0017】

また、本発明は、当該治療を必要とする対象に治療有効量の、本発明の化合物のうちの少なくとも1つを投与することを特徴とした、増殖性、代謝性、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患の治療方法を提供する。

【0018】

好ましい実施形態は、炎症性および自己免疫疾患または障害の治療方法である。本発明の目的において、炎症性および自己免疫疾患または障害には、炎症性または自己免疫性の要素を含むあらゆる疾患が挙げられる。

【0019】

別の好ましい実施形態は、2型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症などの代謝疾患の治療方法である。

10

【0020】

また、本発明は、がんの治療薬の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0021】

また、本発明は、治療に用いるための本発明の化合物を提供する。

【0022】

本発明の上記の特徴およびその他の特徴は、開示に伴い範囲を広げて記載される。

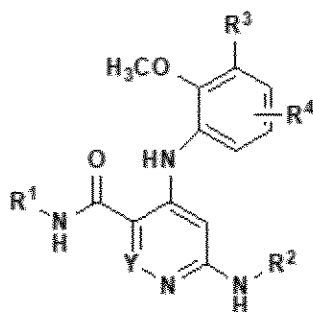
【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の第1の態様において、式I：

【化1】

20



(I)

30

[式中、

Yは、NまたはCHであり；

R¹は、H、CD₃またはC₁₋₃アルキルであり；

R²は、-C(O)R^{2a}；C₁₋₆アルキル、0~1個のR^{2a}で置換されている-(CH₂)_r-3~14員の炭素環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~4個のR^{2a}で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a}は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ(=O)、CF₃、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

40

R³は、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~4個のR^{3a}で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3a}は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ(=O)、CF₃、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換されているCO-ヘテロ環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換さ

50

れている、5～14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OHまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルであり；

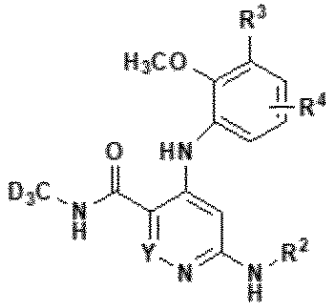
R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである]

の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0024】

本発明の第2の態様において、式II：

【化2】



(II)

10

20

[式中、

Yは、NまたはCHであり；

R^2 は、 $-C(O)R^{2a}$ ； C_{1-6} アルキル、0～1個の R^{2a} で置換されている $-CH_2$ ； $r-3\sim 14$ 員の炭素環、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0～4個の R^{2a} で置換されている、5～14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ(=O)、 CF_3 、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0～4個の R^{3a} で置換されている、5～14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

30

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ(=O)、 CF_3 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、それぞれの基が0～2個の R^{3b} で置換されており、 $CO-N(R^5R^6)$ 、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0～2個の R^{3b} で置換されている CO -ヘテロ環、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0～2個の R^{3b} で置換されている、5～14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OHまたは C_{1-3} アルキルであり；

40

R^4 は、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルである]

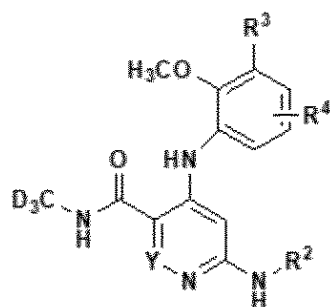
の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0025】

本発明の第3の態様において、式II：

50

【化3】



(I I)

10

[式中、

Y は、N または CH であり；

R² は、-C(O)R^{2a}、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている -(CH₂)_r- 3 ~ 14 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、NO₂、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 ヒドロキシアルキルまたは C₃-6 シクロアルキルであり；

20

R³ は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 ヒドロキシアルキル、C₃-6 シクロアルキル、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

30

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OH または C₁-3 アルキルであり；

R⁴ は、水素、ハロまたは C₁-4 アルキルであり；

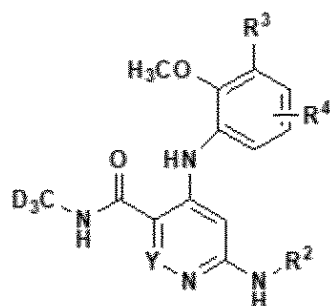
R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素または C₁-4 アルキルである]

の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0026】

本発明の第 4 の態様において、式 I I：

【化4】



(I I)

40

50

[式中、

Y は、N または CH であり；

R² は、-C(O)R^{2a}、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている -(CH₂)_r- 3 ~ 14 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁₋₃ アルキル、OCH₃、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヒドロキシアルキルまたは C₃₋₆ シクロアルキルであり；

R³ は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている CO-ヘテロ環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 2 個の R^{3b} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、F、OH または C₁₋₃ アルキルであり；

R⁴ は、ハロであり；

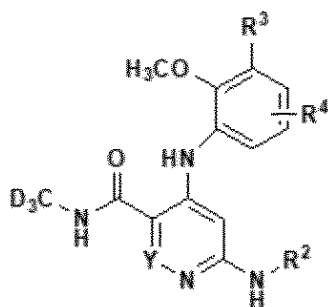
R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、水素または C₁₋₄ アルキルである]

の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 2 7 】

本発明の第 5 の態様において、式 I I :

【 化 5 】



(I I)

[式中、

Y は、N または CH であり；

R² は、-C(O)R^{2a}、0 ~ 1 個の R^{2a} で置換されている -(CH₂)_r- 3 ~ 14 員の炭素環、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{2a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ (=O)、CF₃、CN、C₁₋₃ アルキル、OCH₃、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヒドロキシアルキルまたは C₃₋₆ シクロアルキルであり；

R³ は、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が 0 ~ 4 個の R^{3a} で置換されている、5 ~ 14 員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

10

20

30

40

50

R^{3a}は、それぞれ独立して、水素、OH、ハロ、オキソ(=O)、CF₃、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換されており、CO-N(R⁵R⁶)、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換されているCO-ヘテロ環、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~2個のR^{3b}で置換されている、5~14員の単環式もしくは二環式ヘテロ環であり；

R^{3b}は、それぞれ独立して、F、OHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁴は、Fであり；

R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素またはC₁₋₄アルキルである]

の化合物、もしくはその立体異性体、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0028】

本発明の第6の態様において、R³が、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、それぞれの基が0~4個のR^{3a}で置換されている6員のヘテロ環である、式IIの化合物が提供される。

【0029】

もう一つの態様において、例示される第1の態様の範囲内の例から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0030】

もう一つの態様において、上記態様のいずれかの範囲内にある任意の化合物の部分集合から選択される化合物が提供される。

20

【0031】

もう一つの態様において、

4-((3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(4-シアノピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロブタンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

30

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メチルピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

40

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

50

- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メトキシピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-メチルピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシブタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1-フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-3-(5-(1-ヒドロキシシクロブチル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(1,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-

ボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(エチル(メチル)カルバモイル)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ニコチンアミド、

6-((5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-(ピリジン-2-イルアミノ)ニコチンアミド、

6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

6-((5-シアノピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((6-メトキ

10

20

30

40

50

- シピリダジン-3 - イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 - イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 - イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-6 - オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4 - イル)アミノ)ニコチンアミド、
- 6-((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド、
- 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2 - イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2 - イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((5-フルオロ-3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2 - イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2 - イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((5-(ジメチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3 - イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((2-エチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((2-エチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド
- 6-((1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、
- 4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2 - イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4 - イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-メチルピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-((6-シアノピリダジン-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

10

4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-((6-シクロプロピルピリダジン-3-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

6-(シンノリン-3-イルアミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

20

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

30

4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、

4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド、または

40

6-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

から選択される化合物 (I U P A C 命名規則) またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 3 2 】

もう一つの実施形態において、一つ以上の式 I の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物が提供される。

50

【 0 0 3 3 】

本発明は、Tyk-2に対して作用し、シグナル伝達障害を起こすことでIL-12、IL-23および/またはIFNの調節に関する疾患の治療に有用な、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物にも関する。

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式Iに記載の化合物を投与することを特徴とする、IL-12、IL-23、および/またはIFNの調節に関する疾患の治療方法に関する。

【 0 0 3 5 】

本発明は、本発明の化合物を製造するための方法および中間体も提供する。

【 0 0 3 6 】

本発明は、当該治療を必要とする対象に治療有効量の本発明の化合物の少なくとも1つを投与することを特徴とする、増殖性、代謝性、アレルギー性、自己免疫および炎症性疾患の治療方法（または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用）も提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明は、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを特徴とする、炎症性疾患または自己免疫疾患の治療方法（または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用）も提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明は、疾患が、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、皮膚ループス、炎症性腸疾患、乾癬、クローン病、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、全身性强皮症、潰瘍性大腸炎、パセドウ病、円板状エリテマトーデス、成人スティル病、全身型若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎、1型糖尿病、インスリン依存性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、膵炎（急性または慢性）、糸球体腎炎、自己免疫性胃炎、糖尿病、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、重症筋無力症、膵炎（急性または慢性）、強直性脊椎炎、尋常性天疱瘡、グッドパスチャー病、抗リン脂質抗体症候群、特発性血小板減少症、ANCA関連血管炎、天疱瘡、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、皮膚筋炎、多発性筋炎、ぶどう膜炎、ギラン・バレー症候群、自己免疫性肺炎、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性炎症性眼疾患、および慢性脱髄性多発神経炎である、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法（または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用）も提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明は、炎症性疾患または自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎、皮膚ループス、クローン病、潰瘍性大腸炎、1型糖尿病、乾癬、関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、および多発性硬化症から選択される、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法（または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用）も提供する。

【 0 0 4 0 】

本発明は、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与することを特徴とする、関節リウマチの治療方法または関節リウマチの治療薬の製造のための本発明の化合物の使用も提供する。

【 0 0 4 1 】

さらに、本発明は、病状が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼内血管新生、および新生児血管腫、B細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症（

10

20

30

40

50

M S)、移植片拒絶、1型糖尿病、膜性腎症、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群 / 血栓性血小板減少性紫斑病 (H U S / T T P)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害、尋常性天疱瘡および喘息から選択される、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法 (または上記病状の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用) も提供する。

【 0 0 4 2 】

本発明は、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを特徴とする、I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N 介在疾患の治療方法 (または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用) も提供する。

10

【 0 0 4 3 】

本発明は、当該治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを特徴とする、I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N 介在疾患の治療方法 (または上記疾患の治療薬の製造のための本発明の化合物の使用) も提供する。I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N 介在疾患とは、I L - 1 2、I L - 2 3 および / または I F N によって調節される疾患である。

【 0 0 4 4 】

本発明は、当該治療を必要とする患者にその他の治療剤と組み合わせて治療有効量の式 I の化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法も提供する。

【 0 0 4 5 】

本発明は、治療に用いるための本発明の化合物も提供する。

20

【 0 0 4 6 】

もう一つの実施形態において、式 I の化合物は、例示化合物または例示化合物の組み合わせまたは本明細書に記載のその他の実施形態から選択される。

【 0 0 4 7 】

もう一つの実施形態において、化合物は、下記に記載のアッセイの少なくとも1つにおいて $I C_{50} < 1000 \text{ nM}$ である。

【 0 0 4 8 】

本発明は、その精神、または不可欠な特性から離れることなく、他の特定の形態で実施されてもよい。本発明は、本明細書に記載の本発明の好ましい態様および / または実施形態のあらゆる組み合わせを含む。本発明のありとあらゆる実施形態は、さらなるより好ましい実施形態を説明するために、いずれの他の実施形態と組み合わせてもよいことが理解される。それぞれの好ましい実施形態の個々の要素は、それ自体が独立した好ましい実施形態であることも理解される。さらに、いずれの実施形態の要素は、さらなる実施形態を説明するためのあらゆる実施形態のありとあらゆる他の要素と組み合わせられることを意味する。

30

【 0 0 4 9 】

本発明の詳細な説明

以下は、本明細書および添付する特許請求の範囲で使用する用語の定義である。ここに記載する基または用語についての最初の定義は、特に断りが無い限り、個々にまたは別の基の一部として、本明細書および特許請求の範囲を通して、その基または用語に適用される。

40

【 0 0 5 0 】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を有し得る。特に断りが無い限り、本発明の化合物のあらゆるキラル (エナンチオマーおよびジアステレオマー) およびラセミ体は、本発明に含まれる。オレフィン、C = N二重結合などの様々な幾何異性体が生じた化合物に存在し得て、その全ての安定な異性体が生じた化合物で想定される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体も記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体として単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成等の、光学活性体の製造方法は、当業

50

者に周知である。特定の立体化学または異性体構造が具体的に指示されていない限り、構造のあらゆるキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体およびあらゆる幾何異性体が意図される。

【0051】

任意の変部（例えば、 R^3 ）が化合物の任意の構成要素または式中で複数存在する場合、それぞれの定義は他の全ての定義から独立している。それ故、例えば、ある基が0～2個の R^3 で置換されていると示される場合、該基は適宜2個までの R^3 基で置換されていてもよく、 R^3 は、 R^3 の定義からそれぞれ独立して選択される。また、置換基および/または変部の組み合わせは、その組み合わせにより安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

10

【0052】

置換基への結合が、環中の2原子を結ぶ結合を交差するように示される場合、そのような置換基は、環の任意の原子と結合してもよい。置換基が、所定の式の化合物の残基に結合する置換基中の原子を示さずに記載された場合、その置換基は、置換基中の任意の原子で結合してもよい。置換基および/または変部の組み合わせは、その組み合わせにより安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

【0053】

本発明の化合物中に窒素原子（例えば、アミン）が存在する場合、それらは酸化剤（例えば、MCPBAおよび/または過酸化水素）によって処理することでN-オキシドに変化し、本発明の別の化合物を与え得る。それ故、例示および特許請求されるあらゆる窒素原子は、示される窒素およびそのN-オキシド（N-O）誘導体の両方を対象にすると考えられる。

20

【0054】

当該分野にて使用される慣習に従って、

【化6】



は、部分または置換基の、核または骨格構造への結合点である結合を表すために、本願明細書の構造式にて使用される。

30

【0055】

2つの文字または記号の間ではないところで置換基にダッシュ（-）がある場合、これは置換基の接続点を示すために使用される。例えば、-CONH₂は炭素原子を介して接続する。

【0056】

式Iの化合物の特定の部分に関する用語「適宜置換されていてもよい」（例えば、適宜置換されていてもよいヘテロアリール基）は、0、1、2、またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、「適宜置換されていてもよいアルキル」は、下記で定義される「アルキル」および「置換アルキル」の両方を包含する。1以上の置換基を有する任意の基に関して、該基は、立体的に非現実的な、合成的に実演不可能なおよび/または本質的に不安定な、任意の置換または置換パターンの導入は意図しないことが当業者に理解される。

40

【0057】

本明細書で用いる、用語「少なくとも1つの化学物質」は、用語「化合物」と同義である。

【0058】

本明細書で用いる、用語「アルキル」または「アルキレン」には、指定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方が含まれることが意図される。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」（またはアルキレン）には、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀のアルキル基が含まれることが意図される。さらに

50

、例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを表す。アルキル基は非置換であっても、1以上のその水素が別の化学基により置換されていてもよい。アルキル基の例には、以下に限らないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。

【0059】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖の任意の安定な位置で1以上の炭素-炭素二重結合を有し得る、直鎖または分岐鎖のいずれかの炭化水素鎖が含まれることが意図される。例えば、「 $C_2 - 6$ アルケニル」(またはアルケニレン)には、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基が含まれることが意図される。アルケニルの例には、以下に限らないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが挙げられる。

10

【0060】

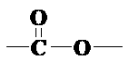
「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖の任意の安定な位置で1以上の炭素-炭素三重結合を有し得る、直鎖または分岐鎖のいずれかの炭化水素鎖が含まれることが意図される。例えば、「 $C_2 - 6$ アルキニル」(またはアルキニレン)には、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキニル基(例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなど)が含まれることが意図される。

20

【0061】

当業者は、記号「 CO_2 」が本明細書で用いられる場合、

【化7】



の基を指すことを意図すると理解する。

【0062】

用語「アルキル」が別の基と共に用いられる場合(例えば「アリールアルキル」)、この組み合わせは置換アルキルを含む置換基の少なくとも1つをより具体的に定義する。例えば、「アリールアルキル」は、置換基の少なくとも1つがアリール(例えばベンジル)である、上記で定義される置換アルキル基をいう。それ故、用語「アリール($C_0 - 4$)アルキル」は、少なくとも1つのアリール置換基を有する置換低級アルキルを含み、別の基に直接結合するアリール、すなわち、アリール(C_0)アルキルも含む。用語「ヘテロアリールアルキル」は、置換基の少なくとも1つがヘテロアリールである、上記で定義される置換アルキル基をいう。

30

【0063】

置換されているアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基に言及する場合、これらの基は、置換アルキル基について上記で定義したように、1～3個の置換基で置換されている。

40

【0064】

用語「アルコキシ」は、本明細書で定義されるアルキルまたは置換アルキルで置換されている酸素原子をいう。例えば、用語「アルコキシ」には、 $-O-C_1 - 6$ アルキル基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどが含まれる。「低級アルコキシ」は、1～4個の炭素を有するアルコキシ基をいう。

【0065】

例えば、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルなど、全ての基に対する選択は、当該分野の業者により安定な化合物が得られるように行われることが理解されるべ

50

きである。

【0066】

本明細書で用いる用語「置換された」は、指定の原子の通常の原子価を超えない場合、指定の原子または基の1以上の任意の水素が、示された基から選択された基で置換されることを意味する。置換基がオキソ、またはケト（すなわち=O）である場合、原子の2水素が置換される。ケト置換基は、芳香族部分に存在しない。特に断りが無い限り、置換基は、核構造に向かって命名される。例えば、（シクロアルキル）アルキルが可能な置換基として挙げられている場合、この置換基の核構造への接続部分は、アルキル部位に存在することが理解される。本明細書で用いる環二重結合は、2つの隣接した環原子の間（例えば、C=C、C=N、またはN=N）で形成される二重結合である。

10

【0067】

置換基および/または可変部の組み合わせは、その組み合わせにより、安定な化合物または有用な合成中間体が得られる場合のみ許容される。安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物から有用な純度まで単離し、その後有効な治療剤への製剤化に耐えられる程、十分強固な化合物であることを意味する。現在挙げている化合物が、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0068】

用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式または多環式環系などの環化アルキル基をいう。C₃-7シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆、およびC₇シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例は、以下に限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどである。本明細書で用いる「炭素環」または「炭素環残基」は、任意の安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環式もしくは二環式、または7、8、9、10、11、12、もしくは13員の二環式もしくは三環式環を意味することを意図し、そのうちのいずれかは、飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。そのような炭素環の例には、以下に限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記のように、架橋環もまた炭素環の定義に含まれる（例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン）。好ましい炭素環は、特に断りが無い限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルである。用語「炭素環」が用いられる場合、それは「アリール」を含むことが意図される。1以上の炭素原子が2つの非隣接炭素原子を結ぶ場合に架橋環が生じる。好ましい架橋は、1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環を二環に変換させることに注意されたい。環が架橋される場合、該環に列挙された置換基は架橋上にも存在し得る。

20

30

【0069】

用語「アリール」は、環部分中に6~12個の炭素原子を含む単環式または二環式芳香族炭化水素基（例えば、フェニル、およびナフチル基）をいい、それぞれは、置換されていてもよい。

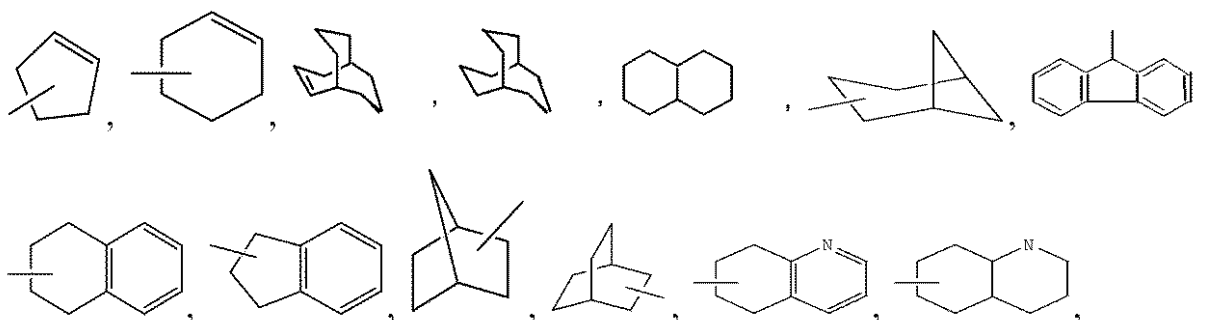
40

【0070】

従って、式Iの化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ビシクロオクチル、ならびに次の環系：

50

【化 8】



10

などが挙げられ、これらは適宜、環の任意の利用可能な原子で置換されていてもよい。

【0071】

好ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0072】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードを意味する。

【0073】

用語「ハロアルキル」は、1以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」には、モノ、ビ、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

20

【0074】

用語「ハロアルコキシ」は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」には、 OCF_3 が挙げられる。

【0075】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」、または「ヘテロシクリル」は、同義で用いられてもよく、少なくとも1つの環が少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、置換および非置換3~7員の単環式基、7~11員の二環式基、および10~15員の三環式基を意味し、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、S、およびNから選択される、1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むそのような基のそれぞれの環は、1または2個の酸素または硫黄原子および/または1~4個の窒素原子を含み得て、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、さらに環に少なくとも1つの炭素原子が含まれる。該窒素原子および硫黄原子は、適宜酸化されてもよく、該窒素原子は、適宜四級化されてもよい。二環式基および三環式基を生じる縮合環は、炭素原子のみを含み得て、飽和、部分飽和、または完全不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合してもよい。本明細書で用いる用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」、および「ヘテロシクリル」には、下に定義する「ヘテロアリール」基が挙げられる。

30

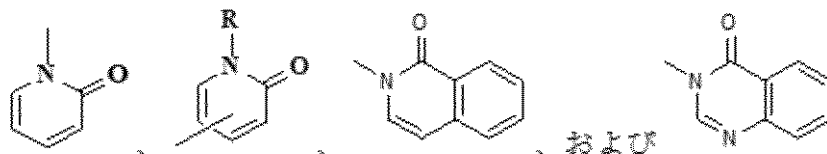
【0076】

下に示すヘテロアリール基に加え、単環式ヘテロシクリル基には例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、オキサタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基には、例えばキヌクリジニルが挙げられる。さらに単環式ヘテロシクリル基には、

40

50

【化 9】



が挙げられる。

【0077】

用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環に少なくとも1つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有する、置換芳香族および非置換芳香族の5または6員の単環式基、9または10員の二環式基、および11～14員の三環式基をいい、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、S、およびNから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリアル基の各環は、1もしくは2個の酸素もしくは硫黄原子および/または1～4個の窒素原子を含み得て、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環は少なくとも1つの炭素原子を有する。二環および三環基を生じる縮合環は、炭素原子のみを含み得て、飽和、部分飽和、または不飽和であってもよい。該窒素原子および硫黄原子は、適宜酸化されてもよく、該窒素原子は、適宜四級化されてもよい。二環式または三環式のヘテロアリアル基には、少なくとも1つの完全芳香環が含まなければならないが、他の縮合環または環は、芳香族または非芳香族であってもよい。ヘテロアリアル基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合してもよい。さらにその環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、原子価によっては、適宜=O（オキソ）でさらに置換されていてもよい。

10

20

【0078】

単環式ヘテロアリアル基の例には、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

【0079】

二環式ヘテロアリアル基の例には、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

30

【0080】

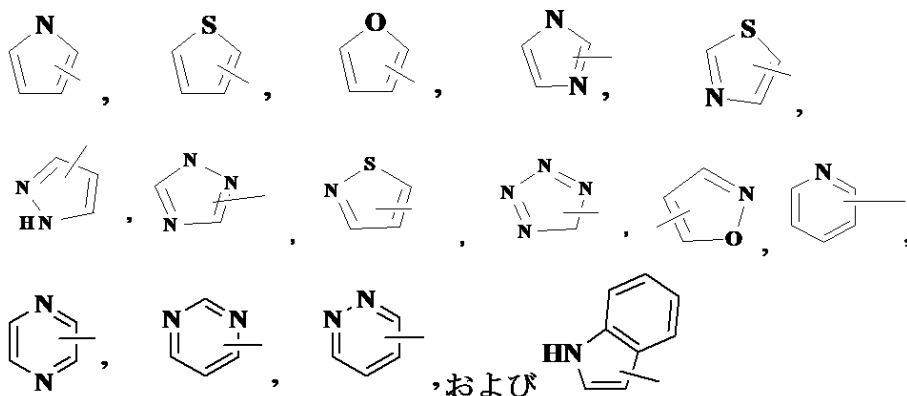
三環式ヘテロアリアル基の例には、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【0081】

式Iの化合物において、好ましいヘテロアリアル基には、

40

【化10】



10

などが挙げられ、これらは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子で適宜置換されていてもよい。

【0082】

特に断りが無い限り、具体的に命名されたアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル）またはヘテロアリール（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル）について言及する場合、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基について先述した置換基から適宜選択される、0～3個、好ましくは0～2個の置換基を有する環が含まれることを意図する。

20

【0083】

用語「カルボシクリル」または「炭素環」は、全ての環の全ての原子が炭素である、飽和または不飽和単環式または二環式環をいう。それ故、上記用語にはシクロアルキルおよびアリール環が含まれる。単環式炭素環は、3～6個の環原子を有し、さらにより一般的には5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビスシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]もしくは[6,6]系として配置されるような7～12個の環原子、またはビスシクロ[5,6]もしくは[6,6]系として配置されるような9または10個の環原子を有する。単環および二環式炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、フェニルおよびナフチルが挙げられる。上記炭素環は置換されていてもよく、その場合、置換基はシクロアルキルおよびアリール基について先述した置換基から選択される。

30

【0084】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0085】

用語「不飽和」が、環または基を指して本明細書で用いられる場合、該環または基が、完全不飽和または部分不飽和であってもよい。

40

【0086】

明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物ならびに薬学的に許容される化合物として有用な化合物および/または薬学的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するように、当業者に選択され得る。

【0087】

式Iの化合物は、（イオン化していない）遊離体で存在し得るか、または塩を形成し得て、それらもまた本発明の範囲に含まれる。特に断りが無い限り、本発明の化合物への言及は、その遊離体および塩への言及を含むと理解される。用語「塩」は、無機および/または有機酸および塩基で形成された酸性および/または塩基性塩を表す。さらに、用語「

50

塩」は、双性イオン（分子内塩）を含んでもよい。例えば、式 I の化合物の場合、塩基性部分（例えば、アミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環）、および酸性部分（例えばカルボン酸）の両方を含む。薬学的に許容される（すなわち、無毒かつ生理学的に許容される）塩とは、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に有意に寄与しないような許容される金属塩およびアミン塩が好ましい。しかしながら、その他の塩も、例えば、製造過程で使用され得る単離または精製のステップにおいて有用な場合があり、それ故、その他の塩も本発明の範囲であると考えられる。式 I の化合物の塩は、例えば、塩が沈殿するような溶媒または水溶媒中で、式 I の化合物を一定量の酸または塩基（例えば 1 当量）と反応させて、次いで凍結乾燥させることにより形成してもよい。

【0088】

酸付加塩の例には、酢酸塩（例えば酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成された塩）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩（塩酸と形成される）、臭化水素酸塩（臭化水素と形成される）、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸と形成される）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸と形成される）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（例えば硫酸と形成される）、スルホン酸塩（例えば本明細書に記載のもの）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（例えばトシレート）、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【0089】

塩基性塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム、リチウム、およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムおよびマグネシウム塩）、バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩、有機塩基塩、例えば、有機アミン（例えばトリアルキルアミン（例えばトリエチルアミン）、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン）、または類似の薬学的に許容されるアミン、およびアミノ酸塩（例えばアルギニン、リシン）などが挙げられる。塩基性含窒素基は、化学物質（例えば低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、プロマイドおよびアイオダイド）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物）、およびその他）により四級化されていてもよい。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が挙げられる。

【0090】

本明細書で使用されるフレーズ「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題、もしくは合併症を起こすことなくヒトおよび動物の組織と接触させるのに適しており、合理的なベネフィット/リスク比をもたらす、化合物、物質、組成物、および/または投与剤形のことを示す。

【0091】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を調製することで修飾された、本明細書に開示される化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例として、以下に限らないが、アミンのような塩基性基との鉱酸塩または有機酸塩、およびカルボン酸のような酸性基とのアルカリ塩または有機塩が挙げられる。薬学的に許容される塩には、従来は無毒な塩、または例えば無毒な無機酸または有機酸から

10

20

30

40

50

形成される親化合物の四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の無毒な塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来する塩;および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から調製された塩などが挙げられる。

【0092】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基部分または酸部分を含む親化合物から、従来の化学的手法により合成することができる。一般に、そのような塩は、水中、または有機溶媒中、またはその二つの混合溶媒中で、化学量論量の適当な塩基または酸を用いてこれらの化合物の遊離酸体または遊離塩基体と反応させることで製造することが出来る。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水溶媒が好ましい。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA(1990)に記載され、その内容が引用により本明細書に包含される。

10

【0093】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋な状態または実質的に純粋な状態であると期待される。立体異性体は、1以上のキラル原子を有することによる光学異性体化合物、ならびに1以上の結合の回転制限による光学異性体化合物(アトロブ異性体)を含んでもよい。本発明に記載の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびその混合物を包含する。さらに具体的には、特定の活性を有するラセミ体および単離された光学異性体を包含する。該ラセミ体は、例えば、分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーなど、物理的方法により分割できる。それぞれの光学異性体は、例えば、光学活性な酸との塩形成後に結晶化するなど、従来の方法によりラセミ体から得ることができる。

20

【0094】

本発明は、本発明の化合物に含まれる原子の全ての同位体を含有することを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体にはジウテリウムおよびトリチウムが含まれる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に公知の従来の技法、または本明細書に記載されているものと類似の方法により、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて製造することが出来る。

30

【0095】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた意図される。用語「プロドラッグ」は、患者に投与後、代謝または化学過程による化学変換を受けて、式Iの化合物、および/またはその塩および/または溶媒和物を生じる化合物を表す。インビボで変換され、生物活性剤(すなわち式Iの化合物)を与えるあらゆる化合物は、本発明の精神および範囲において、プロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は生理的加水分解性エステルを形成できる。そのエステルは体内で加水分解されることにより式Iの化合物自体を得るプロドラッグとして働く。加水分解は多くの場合、主に消化酵素の影響下で起こるため、そのようなプロドラッグは好ましくは経口投与される。そのエステル自体に活性があるか、または血液中で加水分解が起こる場合は、非経口投与され得る。式Iの化合物の生理的加水分解性エステルの例には、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピパロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル(例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-

40

50

メチル)、および例えばペニシリンやセファロスポリン分野で使用される、他の周知の生理的加水分解性エステルが挙げられる。このようなエステルは、当業者に公知の従来技法により製造され得る。

【0096】

様々なプロドラッグの形態が当該分野において周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例として、各内容が引用により本明細書に援用される、

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、および Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);および

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

を参照のこと。

【0097】

式 I の化合物およびその塩は、その互変異生体が存在し得て、そこで水素原子は分子の他の部分に置き換えられ、分子中の原子間の化学結合は結果的に転移される。あらゆる互変異性体が存在する限りにおいて、互変異性体は本発明に含まれると理解されるべきである。さらに、本発明の化合物は、トランスおよびシス異性体も有し得る。

【0098】

さらに、式 I の化合物の溶媒和物（例えば水和物）も本発明の範囲であると考えられるべきである。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。

【0099】

有用性

本発明の化合物は、遺伝子転写を含む IL - 23 刺激および IFN 刺激細胞機能を調節する。本発明の化合物により調節され得る他の種類の細胞機能には、以下に限らないが、IL - 12 刺激応答が挙げられる。

【0100】

従って、式 I の化合物は、Tyk2 に作用し、シグナル伝達を介在することで、IL - 23 または IFN の機能の調節、特に IL - 23、IL - 12 および / または IFN の機能の選択的阻害と関係する病状の治療に有用性がある。そのような病状には、IL - 23、IL - 12、または IFN 関連疾患であって、病原性機構がこれらのサイトカインにより介在される病状が挙げられる。

【0101】

本明細書で用いる用語「治療する」または「治療」とは、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こと、または遅延させること；(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) 症状または病態の完全または部分的軽減を達成すること、および / または疾患または障害および / またはその症状を緩和、改善、軽減、または治癒することを含む。

【0102】

IL - 23、IL - 12 および IFN 刺激細胞応答のモジュレーターとしてのそれらの活性を考慮すると、式 I の化合物は、以下に限らないが、それぞれ炎症性疾患（例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患）；自己免疫疾患（例えばバセドウ病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚ループス、ループス腎炎、円板状エリテマトーデス、乾癬）；自己炎症性疾患（例えば CAPS、TRAPS、FMF、成人スティル病、全身型若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎）；代謝疾患（例えば 2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞）；骨破壊性疾患（例えば骨吸収性疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨疾患）；増殖性障害（例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病）；血管新生病（例えば固形

10

20

30

40

50

腫瘍、眼内血管新生、および新生児血管腫)；感染症(例えば敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢)；神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性傷害による脳虚血または神経変性疾患)、腫瘍疾患およびウイルス疾患(例えば転移性黒色腫、カボジ肉腫、多発性骨髄腫、ならびにH I V感染およびC M V網膜炎、A I D S)など、I L - 2 3、I L - 1 2またはI F N 関連疾患を治療するのに有用である。

【0103】

より具体的に、本発明の化合物で治療され得る特定の病状または疾患には、以下に限らないが、肺炎(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、全身性エリテマトーデス、皮膚ループス、ループス腎炎、円板状エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、パセドウ病、自己免疫性胃炎、糖尿病、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、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、エンドトキシン誘発炎症反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘキシー、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、膵臓細胞疾患；大量の好中球浸潤が特徴の疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎およびその他の関節炎症状、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収性疾患、同種移植片拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に続くカヘキシー、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カボジ肉腫、多発性骨髄腫、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、外傷性傷害による脳虚血または神経変性疾患；血管新生病(例えば固形腫瘍、眼内血管新生、および新生児血管腫)；ウイルス疾患(例えば急性肝炎感染(A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む)、H I V感染およびC M V網膜炎、A I D S、A R Cまたは悪性腫瘍、およびヘルペス)；卒中、心筋虚血、卒中心臓発作における虚血、臓器低酸素[低酸素症]、血管過形成、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンピン誘発血小板凝集、内毒血症および/または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼシンダーゼ2に関連する症状、および尋常性天疱瘡が挙げられる。好ましい治療方法は、病状が、クローン病、潰瘍性大腸炎、同種移植片拒絶反応、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から選択されるものである。あるいは、好ましい治療方法は、病状が、虚血再灌流傷害(例えば、卒中に起因する脳虚血再灌流傷害および心筋梗塞に起因する心臓虚血再灌流傷害)から選択されるものである。別の好ましい治療方法は、病状が多発性骨髄腫であるものである。

10

20

30

【0104】

用語「I L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N 関連病状」または「I L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N 関連疾患または障害」が本明細書で用いられる場合、それぞれは、長々と繰り返されたかのように上で特定されるあらゆる全ての病状、ならびにI L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N により影響されるあらゆる他の病状を包含することを意図する。

【0105】

それ故、本発明は、その治療を必要とする対象に治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物またはその塩を投与することを特徴とする、上記病状の治療方法を提供する。「治療有効量」は、単体、または組み合わせて投与する場合、I L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N 機能の阻害および/または疾患の治療に有用な、本発明の化合物の量を含むことが意図される。

40

【0106】

I L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N 関連疾患の治療方法は、式Iの化合物を単体で、またはそれぞれと組み合わせて、および/または上記病状を治療するのに有用な、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、「治療有効量」は、I L - 2 3、I L - 1 2および/またはI F N 機能の阻害および/またはI L

50

- 23、IL-12および/またはIFN 関連疾患の治療に有用な本発明の化合物との組み合わせの量もまた含むことが意図される。

【0107】

そのような他の治療剤の例には、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剤(CSAID)、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、およびその他の免疫抑制剤;核移行阻害剤(例えばデオキシスベルグアリン(DSG));非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)(例えばイブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブ);ステロイド(例えばプレドニゾンまたはデキサメサゾン);抗ウイルス剤(例えばアバカビル);抗増殖剤(例えばメトトレキサート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、PROGRAF(登録商標)));抗マラリア剤(例えばヒドロキシクロロキン);細胞毒性剤(例えばアザチオプリンおよびシクロホスファミド);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。

10

【0108】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、上記のその他の治療剤は、例えば、Physicians' Desk Reference(PDR)に記載の量、または当業者により定められた量で用いられてもよい。本発明の方法において、このような他の治療剤を、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与し得る。本発明は、上記に記載のIL-23、IL-12および/またはIFN 介在疾患を含む、Tyk2介在シグナル伝達の阻害によるIL-23、IL-12またはIFN 関連の病状の治療が可能な、医薬組成物も提供する。

20

【0109】

本発明の組成物は、上記に記載のその他の治療剤を含んでもよく、例えば、従来の固体または液体ビークルまたは希釈剤、ならびに所望の投与方法に適するタイプの医薬品添加物(例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など)を用いて、医薬製剤の当業者に周知の技法に従って製剤化されてもよい。

【0110】

従って、本発明はさらに、1以上の式Iの化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物を包含する。

30

【0111】

「薬学的に許容される担体」とは、生物学的活性剤を動物、特に哺乳類に運搬する分野において一般に許容される媒体をいう。薬学的に許容される担体は、十分当業者の専門技術内である多くの要因に従って処方される。これらの要因には、以下に限らないが、処方される活性剤の種類および性質、その活性剤を含有する組成物が投与される患者、その組成物の意図された投与経路、および目標とされる治療指標が挙げられる。薬学的に許容される担体には、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに様々な固体および半固体の投与剤形を包含する。そのような担体は、活性剤に加え、多くの異なる成分および添加剤を包含することができ、かかる付加的な成分は様々な理由で、例えば、当業者に公知の活性剤、結合剤などの安定化の理由で製剤中に含まれる。適当な薬学的に許容される担体、およびそれを選択する際の要因の説明は、入手が容易な様々な文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)に記載され、その内容は全て参照により本明細書に援用される。

40

【0112】

式Iの化合物は、部位特異的治療または送達される薬物量の必要に応じて、治療する病状に適切な任意の手段で投与されてもよい。他の送達方法も考えられるが、局所投与は皮膚関連疾患に対して一般に好ましく、全身治療はがん性または前がん性疾患に好ましい。例えば、本化合物は、経口投与(例えば錠剤、カプセル、顆粒、散剤、または液体製剤(例えばシロップ剤)の形態);局所投与(例えば溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏の形態);舌下投与;頬側投与;非経口投与(例えば皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射また

50

は点滴（例えば、無菌注射用水性または非水性溶液または懸濁液として）；経鼻投与（例えば吸入スプレー）；局所投与（例えばクリームまたは軟膏の形態）；直腸投与（例えば坐薬形態）；またはリポソームで投与され得る。無毒かつ薬学的に許容されるビークルまたは希釈剤を含む製剤が投与されてもよい。本化合物は、即時放出または持続放出に適切な形態で投与されてもよい。即時放出または持続放出は、適切な医薬組成物により達成され得るか、または特に持続放出の場合、例えば皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどのデバイスを用いて達成されてもよい。

【0113】

局所投与用組成物の例には、局所担体（例えばPLASTIBASE（登録商標）（ポリエチレンでゲル化した鉱油））が挙げられる。

10

【0114】

経口投与用組成物の例には、例えば当分野で既知の、嵩高さを付与するための微結晶セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および甘味剤または風味剤を含み得る懸濁液；および例えば当分野で既知の、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースおよび/またはその他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含み得る即時放出錠剤が挙げられる。本発明の化合物もまた、舌下投与および/または頬側投与により、例えば成形錠剤、圧縮錠剤、または凍結乾燥錠剤で経口的に送達され得る。組成物の例には、速溶性希釈剤、例えばマンニトール、ラクトース、スクロース、および/またはシクロデキストリンが挙げられ得る。また、このような製剤には、高分子量賦形剤（例えばセルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG））；粘膜接着を補助する賦形剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、および/またはマレイン無水物コポリマー（例えばGANTREZ（登録商標））；および放出制御剤（例えばポリアクリルコポリマー（例えばCARBOPOL 934（登録商標））が含まれてもよい。滑沢剤、流動促進剤、香味剤、着色剤および安定化剤もまた、製剤および使用を容易にするために加えられてもよい。

20

【0115】

経鼻エアロゾル投与または吸入投与用組成物の例には、例えば当分野で既知の、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、吸収および/またはバイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、および/または他の可溶化剤または分散剤を含み得る溶液が挙げられる。

30

【0116】

非経口投与用組成物の例には、例えば、無毒かつ非経口的に許容される、適切な希釈剤または溶媒（例えばマンニトール、1, 3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液）、または他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤（例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド、およびオレイン酸などの脂肪酸）を含み得る注射用溶液または懸濁液が挙げられる。

【0117】

直腸投与用組成物の例には、例えば、適切な非刺激性賦形剤（例えば、室温で固体だが直腸腔内で薬剤を放出するために液化および/または溶解する、カカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール）を含み得る坐薬が挙げられる。

40

【0118】

本発明の化合物の治療有効量は、当業者により決定され得て、例えば哺乳動物の体重に対して、1日あたり約0.05~1000mg/kg；1~1000mg/kg；1~50mg/kg；5~250mg/kg；250~1000mg/kgの活性化化合物の投与量を含み、これは、単回投与または1日1~4回などの個別分割投与の形態で投与されてもよい。任意の特定の対象に対する特定の用量レベルおよび投与頻度は、変化し得て、様々な因子（用いる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、対象の

50

種、年齢、体重、健康状態、性別および食事、投与の方法および時間、排泄速度、薬の飲み合わせ、および特定の病状の重症度など) によることが理解される。好ましい治療対象には、動物、最も好ましくは哺乳動物種(例えばヒト、および飼育動物(例えばイヌ、ネコ、ウマなど))が挙げられる。それ故、用語「患者」が本明細書で用いられる場合、この用語は、IL-23、IL-12および/またはIFN 介在機能の調節により影響を受ける、あらゆる対象を含むことが意図され、最も好ましくは哺乳動物種である。

【0119】

調製

商業的供給源から購入した全ての試薬は、特に断らない限りさらなる精製をせずに用いた。空気感受性または水分感受性試薬が関わる全ての反応は、不活性雰囲気の下で行われた。プロトンおよび炭素磁気共鳴(^1H および ^{13}C NMR)スペクトルをBruker Avance 400またはJEOL Eclipse 500スペクトロメーターのいずれかで記録し、それらが実行されたサンプルの参照溶媒と比較して、ppmで報告する。Shimadzu LC-10AS液体クロマトグラフィーおよび220または254nmでSPDUV-vis検出器を用いてHPLCおよびLCMS分析を実行し、MS検出はMicromass Platform LCスペクトロメーターで行った。

10

HPLC方法A:

Ballistic YMC S5 ODS 4.6mm x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 10%メタノールおよび90%水(0.2%リン酸含有)、溶媒B = 90%メタノールおよび10%水(0.2%リン酸含有))、流速 = 4 mL/分、リニアグラジエント時間 = 4分

20

HPLC方法B:

PHENOMENEX Luna C18 (2)、4.6 x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 10%メタノールおよび90%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 90%メタノールおよび10%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 4 mL/分、リニアグラジエント時間 = 4分

HPLC方法C:

Waters SunFire C18、4.6 x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 10%メタノールおよび90%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 90%メタノールおよび10%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 4 mL/分、リニアグラジエント時間 = 4分

30

LCMS方法A:

Phenomenex 5 μm C18、4.6 mm x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 10%メタノールおよび90%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 90%メタノールおよび10%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 4 mL/分、リニアグラジエント時間 = 4分

LCMS方法B:

Ascentis Express C18、4.6 x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 5%アセトニトリルおよび95%水(10 mM酢酸アンモニウム含有)、溶媒B = 95%アセトニトリルおよび5%水(10 mM酢酸アンモニウム含有))、流速 = 4 mL/分、リニアグラジエント時間 = 4分

40

LCMS方法C:

Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 5%アセトニトリルおよび95%水(10 mM酢酸アンモニウム含有)、溶媒B = 95%アセトニトリルおよび5%水(10 mM酢酸アンモニウム含有))、流速 = 1 mL/分、リニアグラジエント時間 = 3分

LCMS方法D:

Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 5%アセトニトリルおよび95%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 95%アセトニトリルおよび5%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 1 mL

50

ノ分、リニアグラジエント時間 = 3分

プレパラティブHPLC方法A:

Ballistic YMC S5 ODS 20mm x 100mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 10%メタノールおよび90%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 90%メタノールおよび10%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 20 mL/分、リニアグラジエント時間 = 10分

プレパラティブHPLC方法B:

Waters XBridge C18、19 x 200mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 5%アセトニトリルおよび95%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、溶媒B = 95%アセトニトリルおよび5%水(0.1%トリフルオロ酢酸含有))、流速 = 20 mL/分、リニアグラジエント時間 = 20分

プレパラティブHPLC方法C:

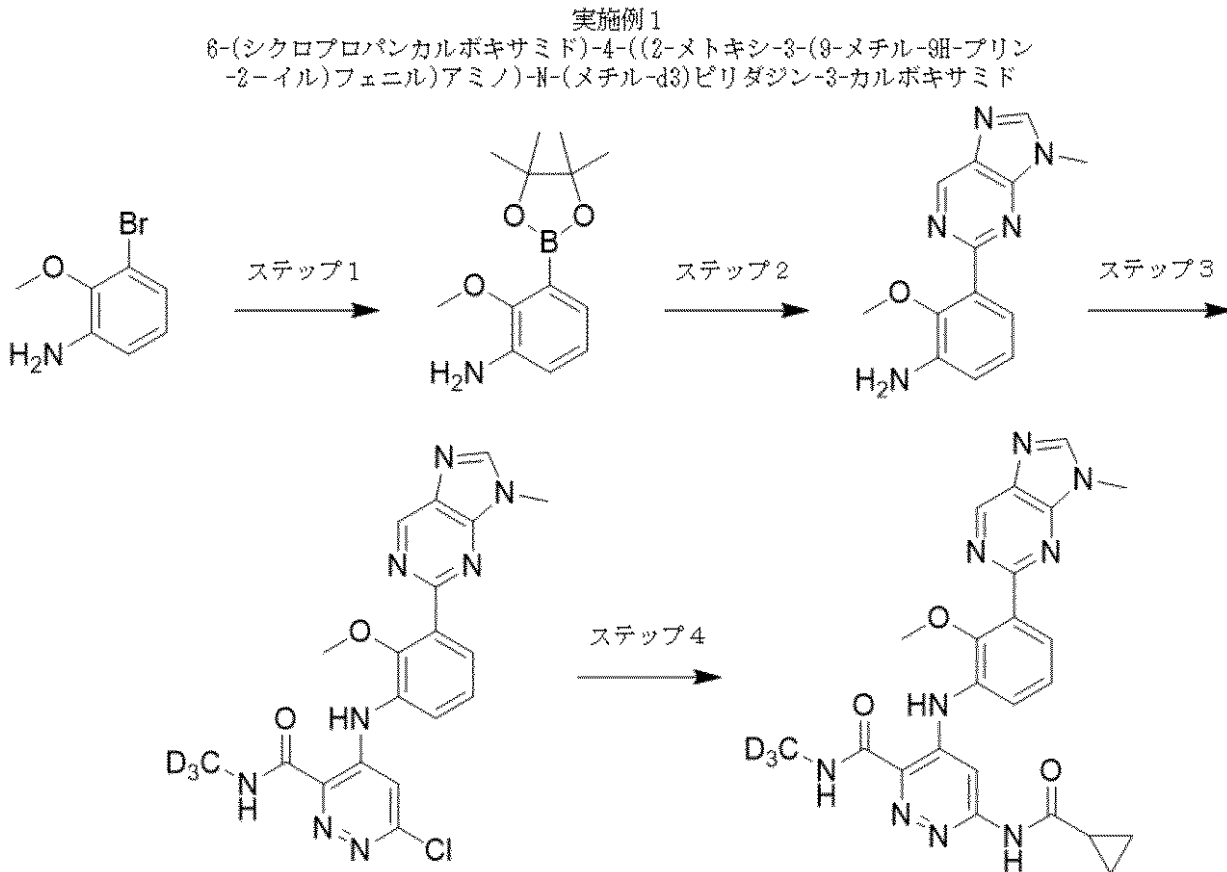
Waters XBridge C18、19 x 200mmカラム、二成分溶媒システム(溶媒A = 5%アセトニトリルおよび95%水(10 mM酢酸アンモニウム含有)、溶媒B = 95%アセトニトリルおよび5%水(10 mM酢酸アンモニウム含有))、流速 = 20 mL/分、リニアグラジエント時間 = 20分

【実施例】

【0120】

実施例1: 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

【化11】



ステップ1: 2-メトキシ-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)アニリン

3-ブromo-2-メトキシアニリン(3.00 g、14.85 mmol)、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)(5.66 g、22.27 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.728 g、0.891 mmol)、および酢酸カリウム(4.37 g、44.5 mmol)

10

20

30

40

50

ol)の1,4-ジオキササン(60 ml)中混合物を耐圧瓶中で、110 で20時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をISCOクロマトグラフィー(330gシリカゲル、0-40%酢酸エチル/ヘキササン)にかけて、2-メトキシ-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)アニリン(2.31 g、9.27 mmol、収率62.5%)を白色固体として得た。LCMS m/z=250.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 6.79 - 6.77 (m,2H), 6.76 - 6.72 (m,1H), 4.77 (s,2H), 3.63 (s,3H), 1.27 (s,12H)

【0121】

ステップ2 . 2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)アニリン

2-メトキシ-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)アニリン(250 mg、1.004 mmol)、2-クロロ-9-メチル-9H-プリン(178 mg、1.054 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(49.2 mg、0.060 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.505 mL、3.01 mmol)の1,4-ジオキササン(8 mL)中混合物を100 で16時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、ほぼ乾燥させた。残留物に水(10 mL)を添加し、得られた混合物をジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。目的物である2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)アニリン(208 mg、0.815 mmol、収率81%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、0-5% MeOH/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=256.3 (M+H)⁺

10

20

【0122】

ステップ3 . 6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)ピリダジン-3-カルボキサミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよび2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)アニリン(Moslin, R. et al. J. Med. Chem. 2019, 62, 8953-8972)(208 mg、0.816 mmol)のTHF(6 mL)溶液(rt)に、THF(1.854 mL、1.854 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを1分かけて添加した。混合物をrtで40分間攪拌した後、これを水(1 mL)でクエンチした。得られた混合物を1N HCl溶液でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(70 mL)で希釈し、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(118 mg、0.276 mmol、収率37.2%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、0-5% MeOH/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=428.2 (M+H)⁺

30

【0123】

ステップ4 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(50 mg、0.117 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(19.89 mg、0.234 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(12.84 mg、0.014 mmol)、キサントホス(8.11 mg、0.014 mmol)、および炭酸セシウム(84 mg、0.257 mmol)の1,4-ジオキササン(2.5 mL)中混合物をマイクロ波の下で、135 で1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をプレパラティブHPLCにかけた。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、飽和NaHCO₃溶液でpH 9~10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮乾固し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(22.9 mg、0.047 mmol、収率40.3%)を青白色固体として得た。LCMS m/z=477.4 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.32 (s,1H),

40

50

10.97 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=17.0, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 0.83 (d, $J=6.0$ Hz, 4H)。

【 0 1 2 4 】

表 1 の実施例 2 ~ 1 3 を実施例 1 と同じ方法で調製した。

【表 1】

表 1

実施例番号	構造	解析データ
2		LCMS $m/z = 448.4$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 4H)
3		LCMS $m/z = 448.4$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.28 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.62 (ddd, $J=16.9, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 4H)
4		LCMS $m/z = 437.3$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.95 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H)

10

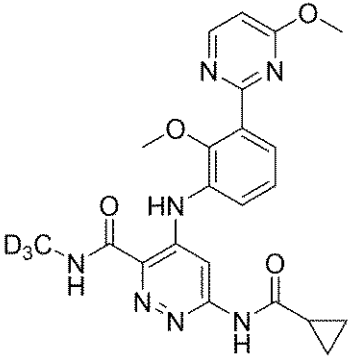
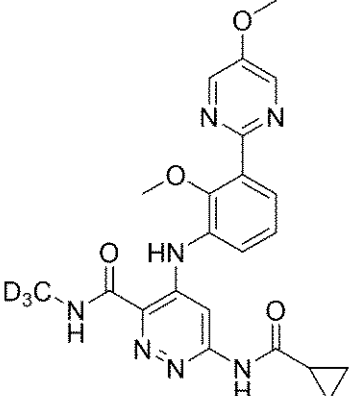
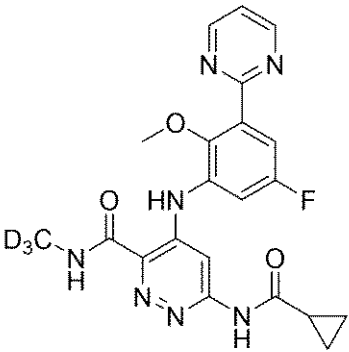
20

30

40

50

【表 2】

実施例 番号	構造	解析データ
5		LCMS $m/z = 453.3 (M + H)^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 0.89 - 0.77 (m, 4H)
6		LCMS $m/z = 453.4 (M + H)^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 0.89 - 0.76 (m, 4H).
7		LCMS $m/z = 441.3 (M + H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.98 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.56 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=9.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 4H)

10

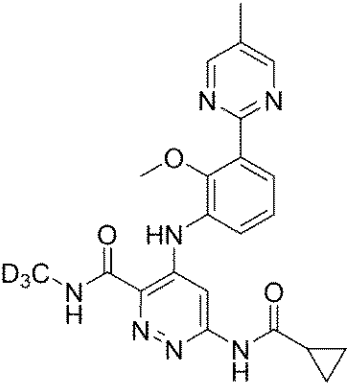
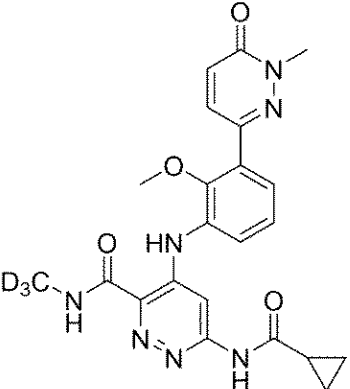
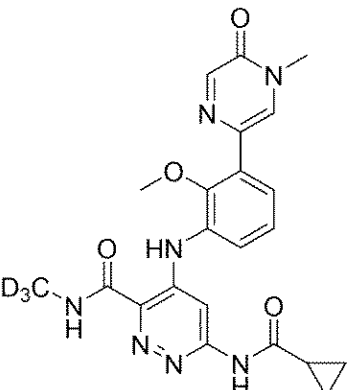
20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	構造	解析データ
8		LCMS $m/z = 437.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 0.86 - 0.80 (m, 4H).
9		LCMS $m/z = 453.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.08 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.86 - 0.78 (m, 4H)
10		LCMS $m/z = 453.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 4H)

10

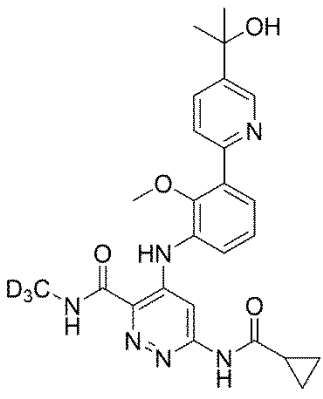
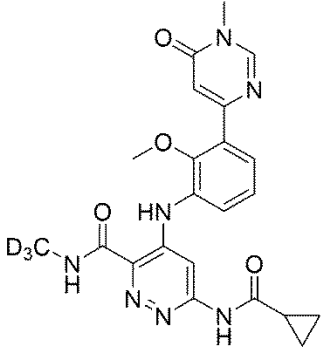
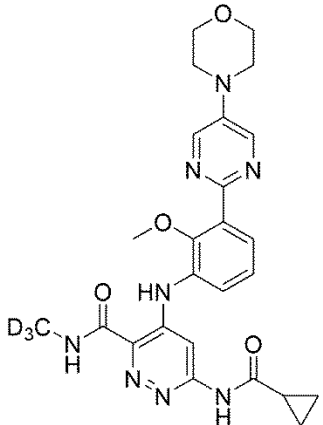
20

30

40

50

【表 4】

実施例番号	構造	解析データ
11		LCMS $m/z = 480.2 (M + H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (dd, $J=2.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.83 (d, $J=5.9$ Hz, 4H)
12		LCMS $m/z = 453.4 (M + H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.09 (quin, $J=6.2$ Hz, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)
13		LCMS $m/z = 508.6 (M + H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 0.82 (br d, $J=5.7$ Hz, 4H)

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】

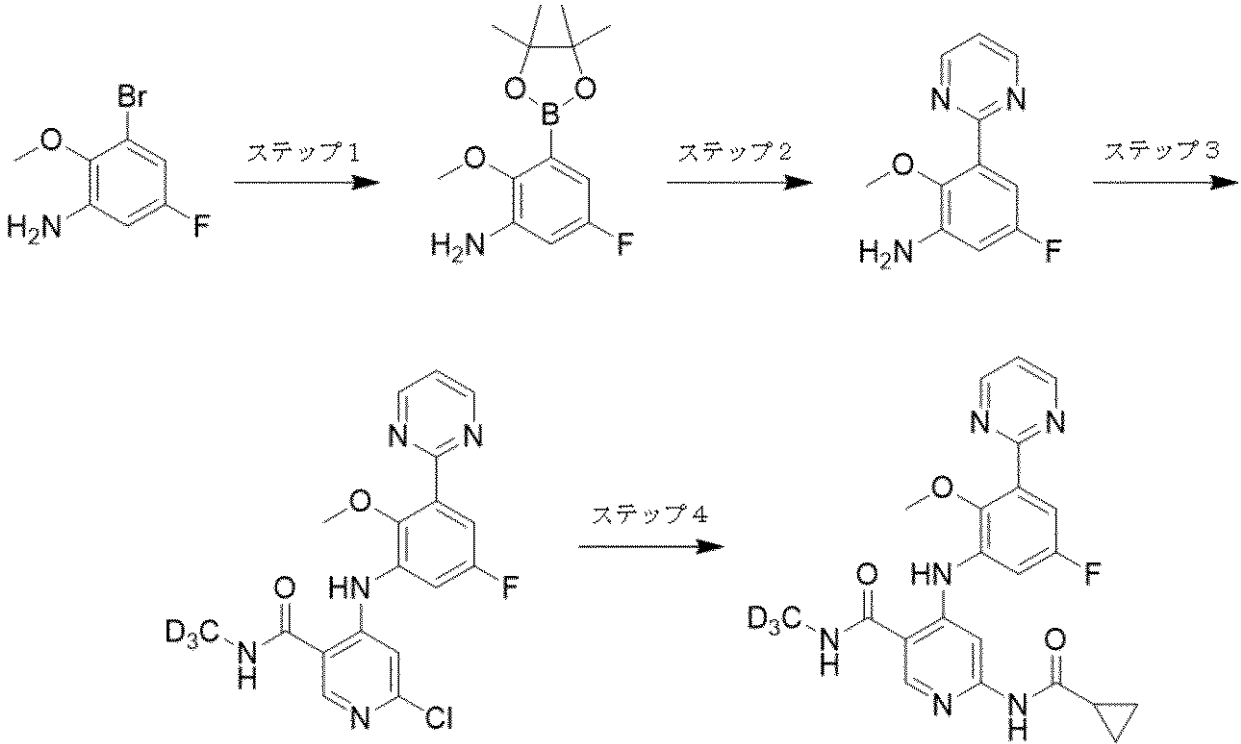
実施例 14 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

50

【化 1 2】

実施例 1 4

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド



10

20

ステップ 1 . 5-フルオロ-2-メトキシ-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)アニリン

3-ブromo-5-フルオロ-2-メトキシアニリン(0.304 g、1.382 mmol)、4,4,4',4',5,5,5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.526 g、2.072 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.068 g、0.083 mmol)、および酢酸カリウム(0.407 g、4.14 mmol)の1,4-ジオキササン(7 ml)中混合物を耐圧瓶中で、105 °Cで18時間加熱した。混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、0-60% ジエチルエーテル/ヘキサン)にかけて、5-フルオロ-2-メトキシ-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)アニリン(0.225 g、0.842 mmol、収率61.0%)を白色固体として得た。LCMS m/z=268.2 (M+H)⁺

30

【0126】

ステップ 2 . 5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン

5-フルオロ-2-メトキシ-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)アニリン(225 mg、0.842 mmol)、2-クロロピリミジン(104 mg、0.910 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(41.3 mg、0.051 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.264 mL、2.53 mmol)の1,4-ジオキササン(6 mL)中混合物を105 °Cで16時間加熱した。混合物を酢酸エチル(6 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、40-85% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン(126 mg、0.575 mmol、収率68.2%)を淡黄色油として得た。LCMS m/z=220.1 (M+H)⁺

40

【0127】

ステップ 3 . 6-クロロ-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)

50

アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよび5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン(Moslin, R. et al. J. Med. Chem. 2019, 62, 8953-8972)(84 mg、0.384 mmol)のTHF(4 mL)溶液(r t)に、THF(0.913 mL、0.913 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを1分かけて添加した。得られた混合物をr tで1時間攪拌した後、水(1 mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液でpH 9 ~ 10に調整し、酢酸エチル(60 mL)で希釈し、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルニコチンアミド(73 mg、0.187 mmol、収率51.1%)をISCOクロマトグラフィ(40gシリカゲル、固体充填、70-100% 酢酸エチル/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=391.1 (M+H)⁺

10

【0128】

ステップ4 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

6-クロロ-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルニコチンアミド(73 mg、0.187 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(31.8 mg、0.374 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(25.7 mg、0.028 mmol)、キサントホス(16.21 mg、0.028 mmol)、および炭酸セシウム(134 mg、0.411 mmol)の1,4-ジオキサン(2.2 mL)および1-メチルピロリジン-2-オン(NMP)(0.3 mL)中混合物をマイクロ波の下で、140 °Cで1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLCに注入した。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、飽和NaHCO₃溶液でpH 9 ~ 10に塩基性化した。沈殿生成物の6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((5-フルオロ-2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルニコチンアミド(43 mg、0.097 mmol、収率51.9%)を白色固体として回収し、50 °Cで真空乾燥させた。LCMS m/z=440.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.86 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.97 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (t, J=4.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=10.0, 3.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 4H)

20

30

【0129】

表2の実施例15 ~ 18を実施例14と同じ方法で調製した。

40

50

【表 5】

表 2

実施例番号	構造	解析データ
15		LCMS $m/z = 422.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.95 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 0.83 - 0.75 (m, 4H)
16		LCMS $m/z = 507.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.74 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 4H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 4H)
17		LCMS $m/z = 452.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.74 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (br dd, $J=12.3, 7.9$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 0.78 (br d, $J=5.7$ Hz, 4H)

10

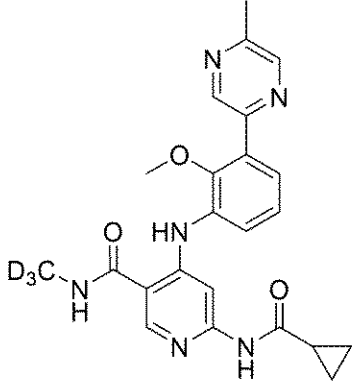
20

30

40

50

【表 6】

実施例 番号	構造	解析データ
18		LCMS $m/z = 436.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.70 – 8.65 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 0.84 – 0.75 (m, 4H)

10

【 0 1 3 0 】

20

実施例 19 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-*d*3)ピリダジン-3-カルボキサミド

30

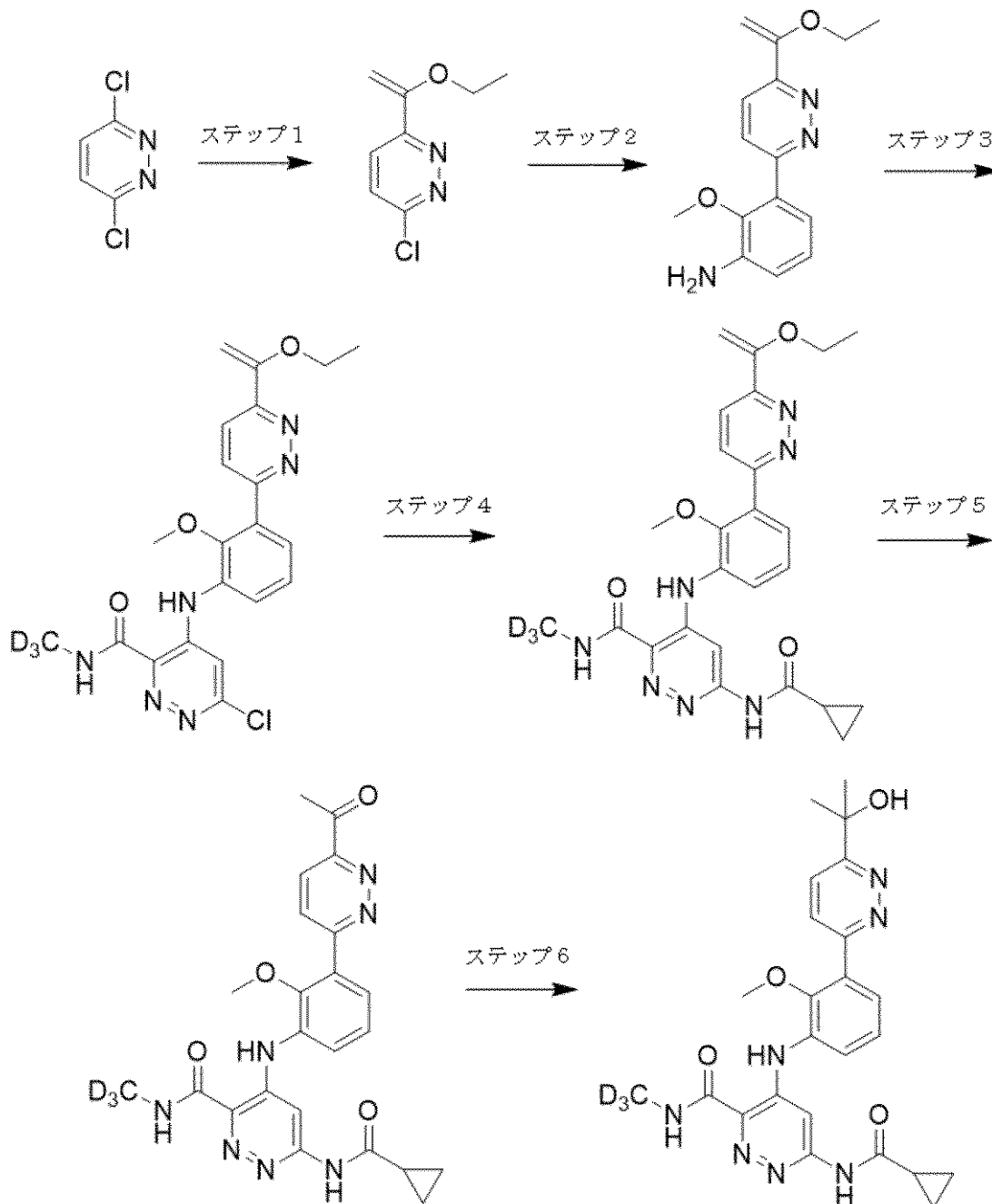
40

50

【化 1 3】

実施例 1 9

8-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



10

20

30

40

ステップ 1 . 3-クロロ-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン

3,6-ジクロロピリダジン(1.00 g、6.71 mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(2.322 mL、7.05 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.141 g、0.201 mmol)、トリエチルアミン(1.029 mL、7.38 mmol)のDMF(25 mL)中混合物を100 で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(3 x 40 mL)およびブライン(40 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である3-クロロ-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン(0.514 g、2.78 mmol、収率41.5%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、固体充填、5-20% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z = 185.0 (M+H)⁺

【 0 1 3 1】

50

ステップ2 . 3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシアニリン

2-メトキシ-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)アニリン(650 mg、2.61 mmol)、3-クロロ-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン(506 mg、2.74 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(128 mg、0.157 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(3.91 mL、7.83 mmol)の1,4-ジオキサン(16 mL)中混合物を105 で16時間加熱した。混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(20 mL)で希釈し、ジクロロメタン(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシアニリン(722 mg、2.66 mmol、収率100%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、30-70% 酢酸エチル/ヘキサン)により、淡黄色油として単離した。LCMS m/z=272.1 (M+H)⁺

10

【0132】

ステップ3 . 6-クロロ-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよび3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシアニリン(0.722 g、2.66 mmol)のTHF(20 mL)溶液(r t)に、THF(6.34 mL、6.34 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを1分かけて添加した。得られた混合物をr tで1時間攪拌した後、水(3 mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(2 x 30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.580 g、1.307 mmol、収率51.5%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、25-50% 酢酸エチル/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=444.2 (M+H)⁺

20

【0133】

ステップ4 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.300 g、0.676 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(0.115 g、1.352 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.093 g、0.101 mmol)、キサントホス(0.059 g、0.101 mmol)、および炭酸セシウム(0.484 g、1.487 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)およびNMP(0.8 mL)中混合物を150 で、マイクロ波条件下で1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、40-80% 酢酸エチル/ジクロロメタン)にかけて、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.540 g、NMP混入)を白色固体として得た。LCMS m/z=493.2 (M+H)⁺

30

40

【0134】

ステップ5 . 4-((3-(6-アセチルピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.540 g、<0.676 mmol、前のステップから)のTHF(20 mL)溶液(r t)に、1 N 塩酸(10 mL、10.00 mmol)を添加した。得られた溶液をr tで4時間攪拌し、次におよそ10mLの体積に真空濃縮した。残留物を1N NaOH溶液でpH 10に塩基性化した。得られた懸濁液を0 で0.5時間置いた。目的物である4-((3-(6-アセチルピリダジン-

50

3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.165 g、0.337 mmol)(2つのステップにわたって収率52%)を吸引濾過により淡黄色固体として回収し、60 で真空乾燥させた。LCMS $m/z=465.3$ (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.35 (s,1H), 11.01 (s,1H), 9.16 (s,1H), 8.32 - 8.25 (m,1H), 8.24 - 8.15 (m,2H), 7.67 (td, J=7.7,1.5 Hz,2H), 7.42 (t, J=7.9 Hz,1H), 3.51 (s,3H), 2.84 (s,3H), 2.14 - 2.05 (m,1H), 0.84 (d, J=6.1 Hz,4H)

【0135】

ステップ6 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

10

4-((3-(6-アセチルピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-6-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(85 mg、0.183 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液(0)に、臭化メチルマグネシウム(0.366 mL、1.098 mmol)を滴下した。得られた混合物を0 で45分間攪拌した後、これを水(5 mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、水(2 x 30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去した後、残留物をプレパラティブHPLCにかけた。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、1.5M K₂HPO₄溶液でpH 10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(33.4 mg、0.069 mmol、収率37.6%)を白色固体として得た。LCMS $m/z=481.2$ (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.34 (s,1H), 11.00 (s,1H), 9.15 (s,1H), 8.18 (s,1H), 8.08 - 8.03 (m,1H), 8.00 - 7.95 (m,1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz,2H), 7.41 - 7.34 (m,1H), 5.53 (s,1H), 3.49 (s,3H), 2.10 (quin, J=6.1 Hz,1H), 1.60 (s,6H), 0.84 (d, J=6.1 Hz,4H)

20

【0136】

表3の実施例20~24を実施例19と同じ方法で調製した。

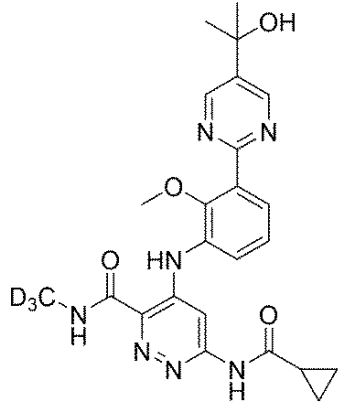
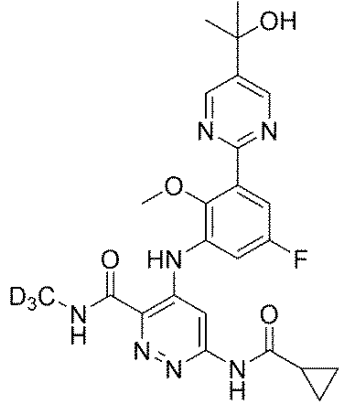
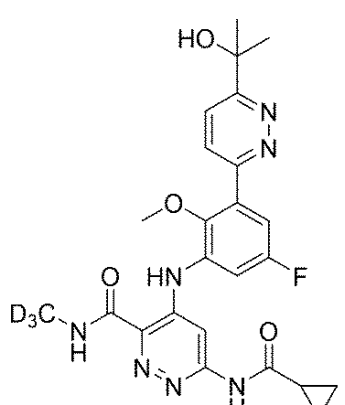
30

40

50

【表 7】

表 3

実施例 番号	構造	解析データ
20		LCMS $m/z = 481.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (ddd, $J=17.5, 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.90 - 0.77 (m, 4H)
21		LCMS $m/z = 499.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=9.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=9.1, 3.1$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.93 - 0.80 (m, 4H)
22		LCMS $m/z = 499.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=9.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.91 - 0.80 (m, 4H)

10

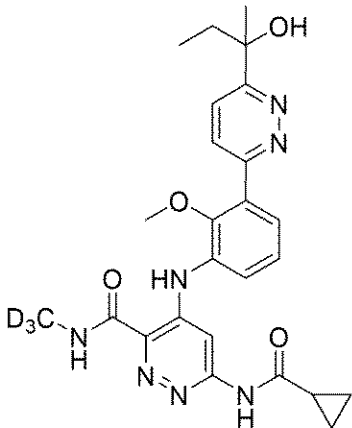
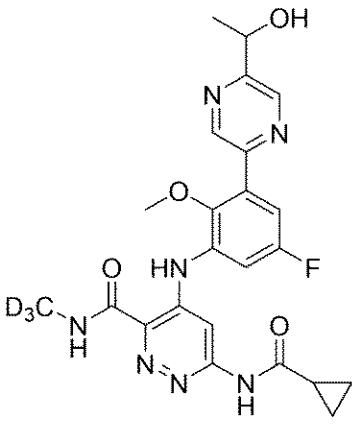
20

30

40

50

【表 8】

実施例 番号	構造	解析データ
23		LCMS $m/z = 495.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 5.49 – 5.26 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.1$ Hz, 4H), 0.75 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
24		LCMS $m/z = 485.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.04 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=9.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=9.2, 3.1$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.96 – 4.84 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.0$ Hz, 4H)

10

20

30

【0137】

実施例 25 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

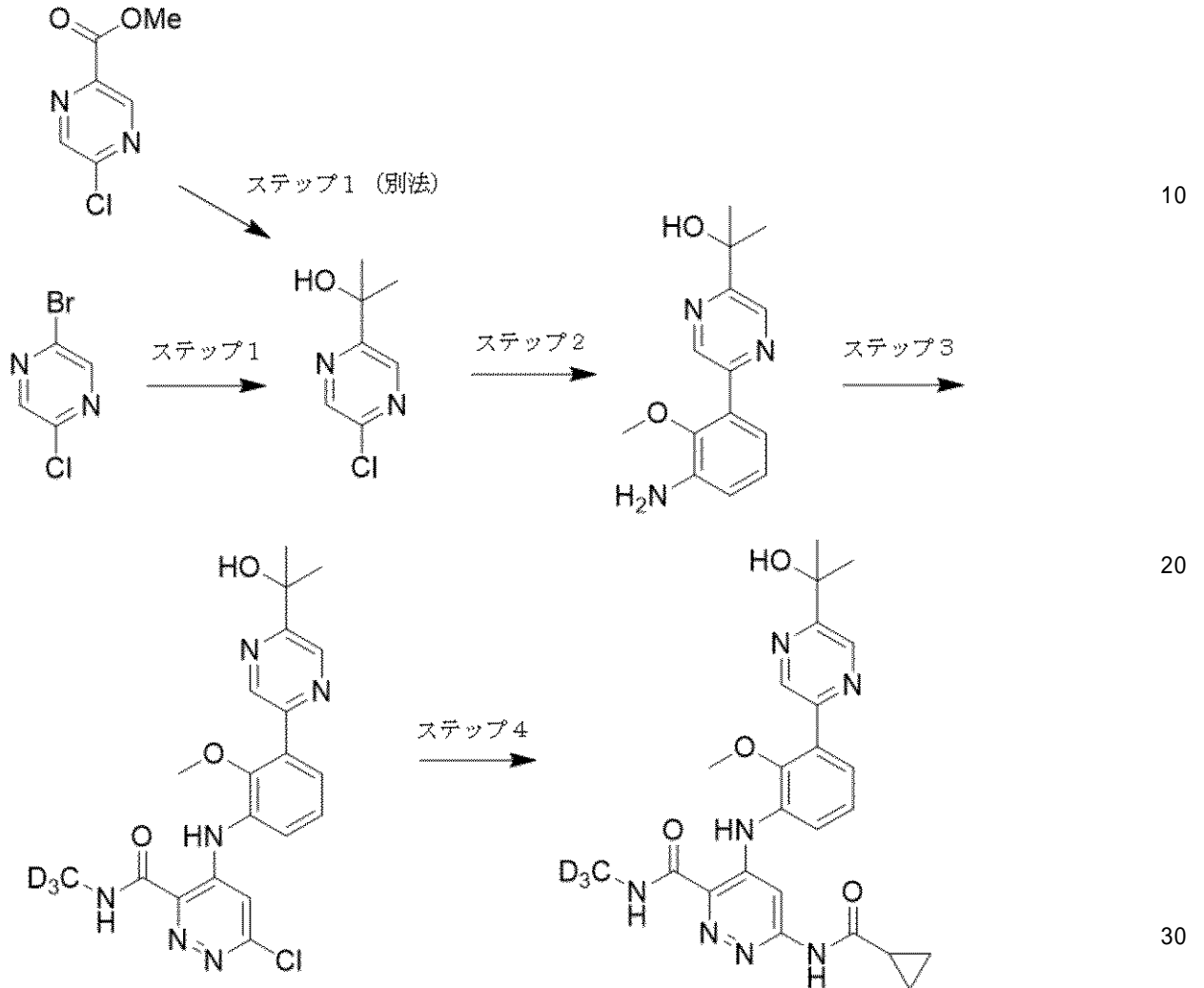
40

50

【化 1 4】

実施例 2 5

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



ステップ 1 . 2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパン-2-オール

2-ブロモ-5-クロロピラジン(2.02 g、10.44 mmol)のジエチルエーテル(30 mL)懸濁液(-78)に、n-ブチルリチウム(4.26 mL、10.65 mmol)を10分かけて添加した。得られた混合物を-78 で15分間攪拌した後、プロパン-2-オン(1.917 mL、26.1 mmol)を2分かけて添加した。混合物を-78 で15分間、次にrtで30分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液(30 mL)でクエンチし、溶液を酢酸エチル(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。目的物である2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.507 g、2.94 mmol、収率28.1%)をISCOクロマトグラフィー(120gシリカゲル、固体充填、10-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により単離した。LCMS m/z=173.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.72 - 8.69 (m,2H), 5.56 (br s,1H), 1.47 (s,6H)

【0138】

ステップ 1 (別法) . 2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパン-2-オール

メチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレート(2.51 g、14.54 mmol)のTHF(48.5 ml)溶液(0)に、ジエチルエーテル(15.0 ml、45.0 mmol)中、3M 臭化メチルマグネシウムを15分かけて滴下した。混合物を0 で2時間攪拌した後、これを水(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(125 mL)で希釈した。分液操作を行い、有機層を水(50 mL)およびブライン(50 mL)で連続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。目的物である2-

(5-クロロピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.4412 g、2.352 mmol、収率16.2%)をISCOクロマトグラフィー(120gシリカゲル、固体充填、0-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により、黄色油として単離した。LCMS $m/z=173.2$ (M+H)⁺

【0139】

ステップ2 . 2-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール

2-(5-クロロピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.191 g、1.105 mmol)、2-メトキシ-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)アニリン(0.284 g、1.015 mmol)、2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.5 ml、3.05 mmol)、およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.050 g、0.061 mmol)の1,4-ジオキサン(6.8 ml)中混合物(密閉した耐圧バイアル中)を105 °Cで19時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(25 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を水(10 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2 x 25 mL)で抽出した。有機層を混ぜ合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。目的物である2-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.2208 g、0.834 mmol、収率82%)をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により、黄色油として単離した。LCMS $m/z=260.2$ (M+H)⁺

10

【0140】

ステップ3 . 6-クロロ-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

2-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.2187 g、0.843 mmol)および4,6-ジクロロ-N-トリジェウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.168 g、0.803 mmol)のTHF(8.03 ml)溶液(r t)に、1M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF(3.21 ml、3.21 mmol)を1分かけて添加した。混合物をr tで1時間攪拌した後、これを水(5 mL)でクエンチした。得られた混合物を1 N HCl溶液でpH 9 ~ 10に調整し、酢酸エチル(125 mL)で希釈し、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄溶液で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.2082 g、0.482 mmol、収率60.0%)をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により、オフホワイト固体として得た。LCMS $m/z=432.2$ (M+H)⁺

20

30

【0141】

ステップ4 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.102 g、0.236 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(0.040 g、0.473 mmol)、キサントホス(0.021 g、0.035 mmol)、炭酸セシウム(0.169 g、0.520 mmol)およびPd₂(dba)₃(0.032 g、0.035 mmol)の1,4-ジオキサン(5.4 ml)およびN-メチル-2-ピロリジノン(0.54 ml)中混合物をマイクロ波条件下で、145 °Cで1時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をプレパラティブHPLCにかけた。適切なフラクションを混ぜ合わせ、固体NaHCO₃で塩基性化し、真空濃縮し、ジクロロメタン(3 x)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.0342 g、0.071 mmol、収率30.1%)を淡黄色固体として得た。LCMS $m/z=481.5$ (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)

40

11.32 (s,1H), 10.97 (s,1H), 9.14 (s,1H), 9.01 (d,J=1.5 Hz,1H), 8.96 (d,J=1.5 Hz,1H), 8.16 (s,1H), 7.60 - 7.52 (m,2H), 7.39 - 7.29 (m,1H), 5.

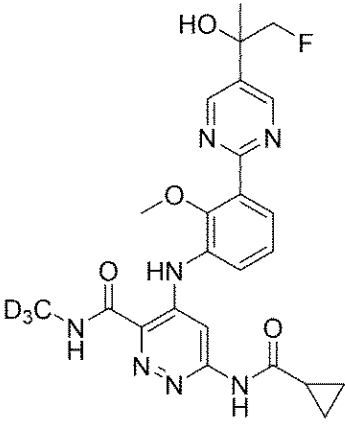
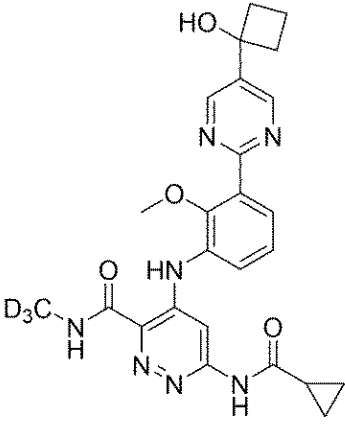
50

4.9 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 0.86 - 0.78 (m, 4H)
【 0 1 4 2 】

表 4 の実施例 26 ~ 35 を実施例 25 と同じ方法で調製した。

【 表 9 】

表 4

実施例 番号	構造	解析データ
26		<p>LCMS $m/z = 499.4$ ($M + H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=16.4, 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.56 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 4H)</p>
27		<p>LCMS $m/z = 493.4$ ($M + H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=14.6, 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 1H), 0.91 - 0.76 (m, 4H)</p>

10

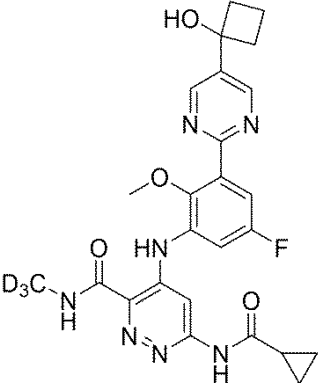
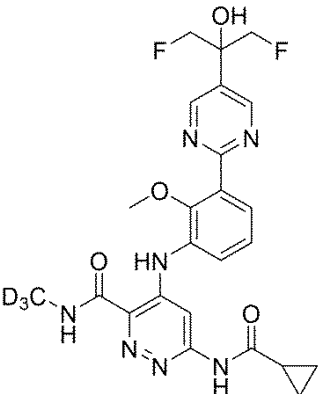
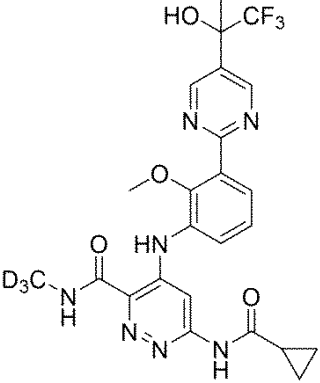
20

30

40

50

【表 10】

実施例 番号	構造	解析データ
28		LCMS $m/z = 611.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=9.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.98 (ddq, $J=11.2, 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 0.92 – 0.79 (m, 4H)
29		LCMS $m/z = 611.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J=15.5, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 2H), 4.74 – 4.63 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (quin, $J=6.2$ Hz, 1H), 0.88 – 0.79 (m, 4H)
30		LCMS $m/z = 535.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.17 – 9.10 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (ddd, $J=9.8, 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 4H)

10

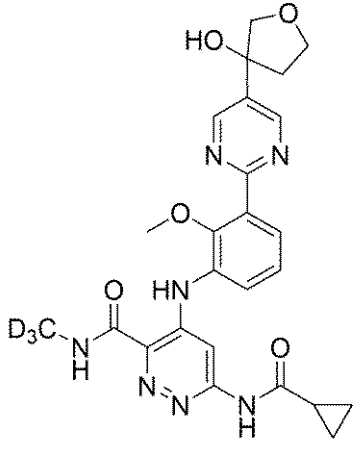
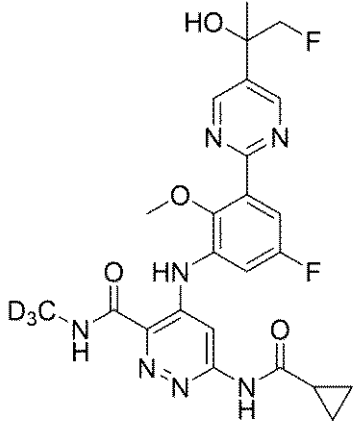
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例 番号	構造	解析データ
31		LCMS $m/z = 509.7$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J=18.1, 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (dt, $J=12.7, 9.0$ Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.09 (quin, $J=6.2$ Hz, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)
32		LCMS $m/z = 517.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=9.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.11 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 4H)

10

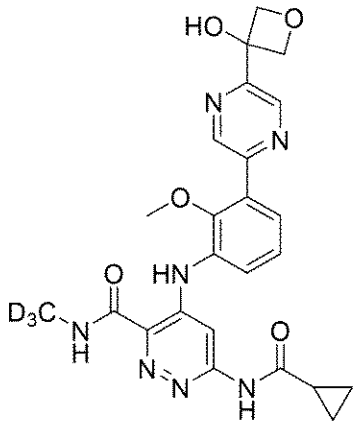
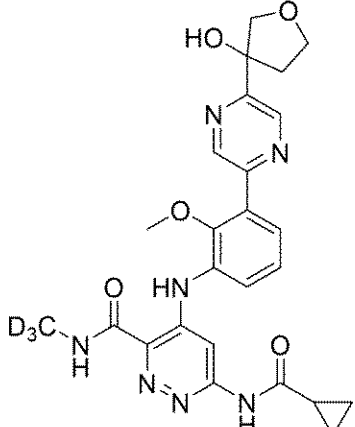
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例 番号	構造	解析データ
33		LCMS $m/z = 495.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.13 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 4H)
34		LCMS $m/z = 509.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.05 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 1 3】

実施例番号	構造	解析データ
35		LCMS $m/z = 499.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.09 – 8.98 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 – 4.48 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.51 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 0.88 – 0.80 (m, 4H)

10

【 0 1 4 3】

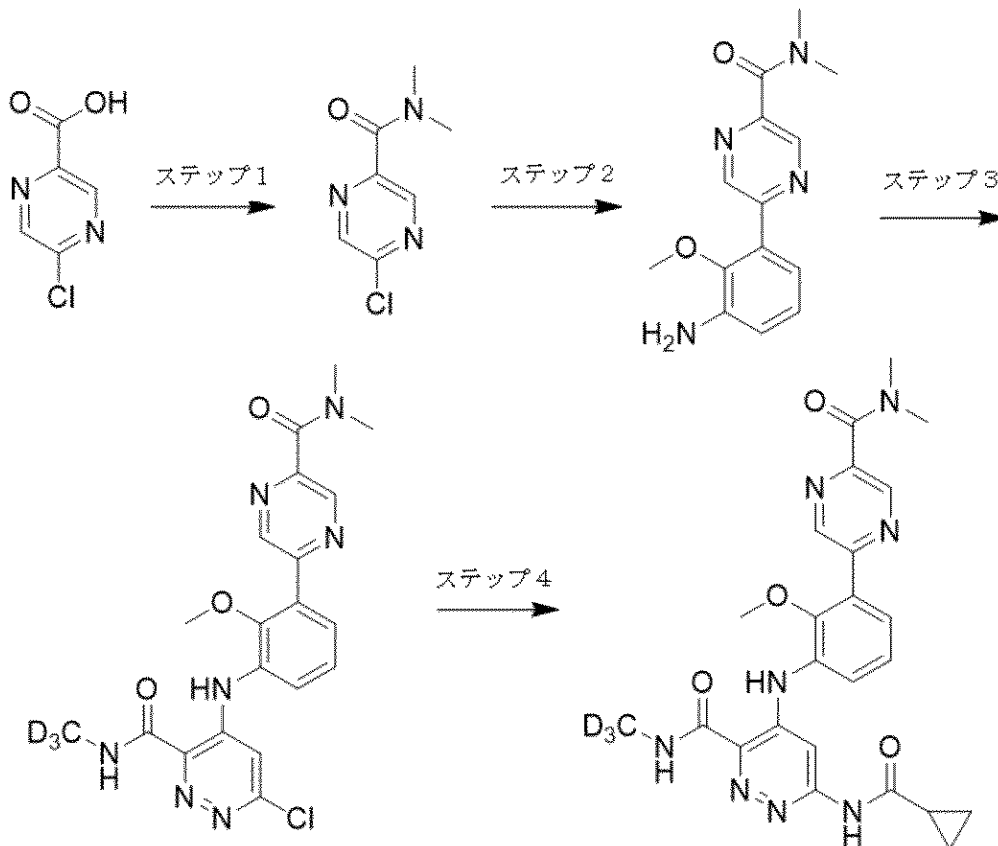
実施例 3 6 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

20

【化 1 5】

実施例 3 6

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



30

40

ステップ 1 . 5-クロロ-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

50

5-クロロピラジン-2-カルボン酸(0.500 g、3.15 mmol)のジクロロメタン(5 mL)およびDMF(2滴)懸濁液(r t)に、塩化オキシリル(oxylyl chloride)(0.402 mL、3.63 mmol)を10分かけて滴下した。混合物をr tで2時間攪拌した後、これを真空下で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解した。THF(1.892 mL、3.78 mmol)中、ジメチルアミンをr tで5分かけて添加し、次にトリエチルアミン(0.967 mL、6.94 mmol)を添加した。混合物をr tで3時間攪拌し、次に真空下で濃縮乾固した。残留物にジクロロメタン(50 mL)を添加し、不溶性物質をCeliteに通す吸引濾過により除去した。濾液を真空濃縮し、残留物をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、固体充填、70-100% 酢酸エチル)に適用し、5-クロロ-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(0.304 g、1.638 mmol、収率51.9%)を白色固体として得た。LCMS m/z=186.1 (M+H)⁺

10

【0144】

ステップ2 . 5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

2-メトキシ-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)アニリン(200 mg、0.803 mmol)、5-クロロ-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(152 mg、0.819 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(39.3 mg、0.048 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.204 mL、2.409 mmol)の1,4-ジオキサン(5.5 mL)中混合物を100 °Cで16時間加熱した。混合物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(15 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(143 mg、0.525 mmol、収率65.4%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、60-95% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=273.1 (M+H)⁺

20

【0145】

ステップ3 . 6-クロロ-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよび5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(70.4 mg、0.259 mmol)のTHF(4 mL)溶液(r t)に、THF(0.634 mL、0.634 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを5分かけて添加した。混合物をr tで1時間攪拌した後、これを水(5 mL)でクエンチした。得られた混合物を1N HCl溶液でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(2 x 20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(93.1 mg、0.209 mmol、収率83%)をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、固体充填、60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により、淡黄色固体として単離した。LCMS m/z=445.1 (M+H)⁺

30

【0146】

ステップ4 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(50 mg、0.112 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(23.91 mg、0.281 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(15.44 mg、0.017 mmol)、キサントホス(9.75 mg、0.017 mmol)、および炭酸セシウム(92 mg、0.281 mmol)の1,4-ジオキサン(2.2 mL)およびNMP(0.3 mL)中混合物をマイクロ波条件下で、135 °Cで1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(6 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をプレ

40

50

パラティブHPLCに注入した。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、1.5 M K_2HPO_4 溶液でpH 10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(ジメチルカルバモイル)ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(27.4 mg、0.055 mol、収率48.9%)を青白色固体として得た。LCMS $m/z=494.2$ ($M+H$)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 11.35 (s,1H), 11.01 (s,1H), 9.16 (s,1H), 9.08 (d,J=1.6 Hz,1H), 8.96 (d,J=1.5 Hz,1H), 8.17 (s,1H), 7.63 (ddd,J=7.9,6.4,1.5 Hz,2H), 7.45 - 7.35 (m,1H), 3.56 (s,3H), 3.07 (d,J=4.5 Hz,6H), 2.15 - 2.05 (m,1H), 0.87 - 0.79 (m,4H)

10

【0147】

表5の実施例37~49を実施例36と同じ方法で調製した。

20

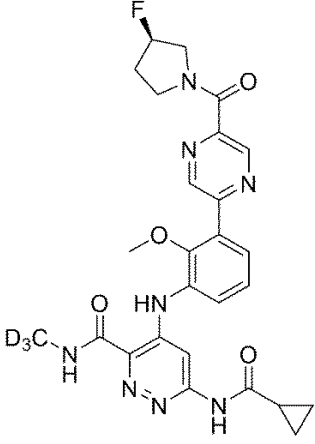
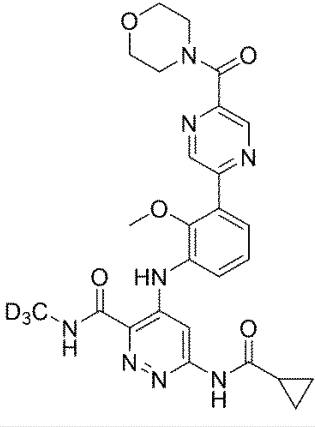
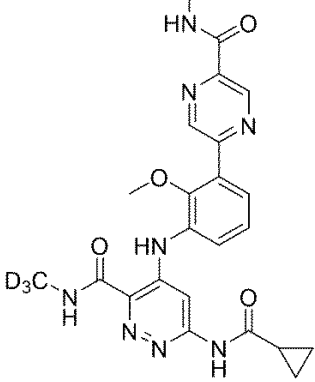
30

40

50

【表 1 4】

表 5

実施例 番号	構造	解析データ
37		LCMS $m/z = 538.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.24 - 9.04 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (td, $J=8.1, 1.5$ Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 5.54 - 5.27 (m, 1H), 4.16 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.21 (dq, $J=13.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 4H)
38		LCMS $m/z = 536.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 0.90 - 0.78 (m, 4H)
39		LCMS $m/z = 480.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.21 - 9.10 (m, 2H), 8.99 (q, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.87 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 4H)

10

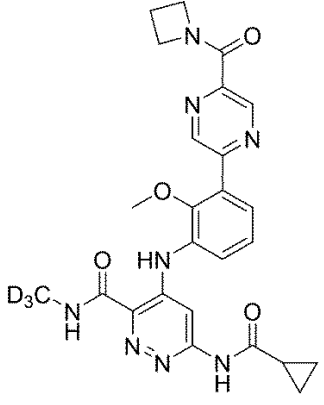
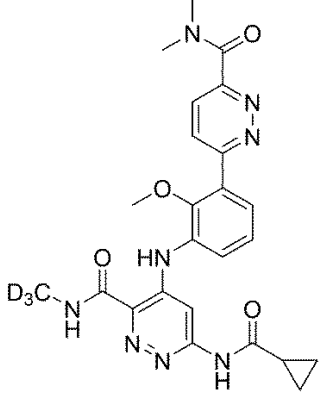
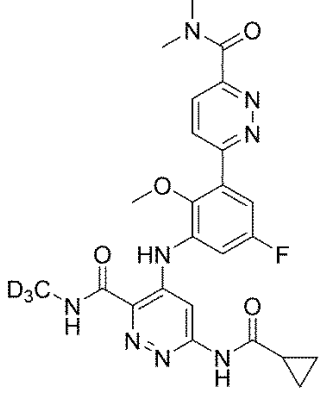
20

30

40

50

【表 15】

実施例番号	構造	解析データ
40		LCMS $m/z = 506.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.20 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.63 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.14 (br t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.32 (br t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)
41		LCMS $m/z = 494.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=6.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.09 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 4H)
42		LCMS $m/z = 512.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 - 8.17 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=9.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 0.86 (br d, $J=6.1$ Hz, 4H)

10

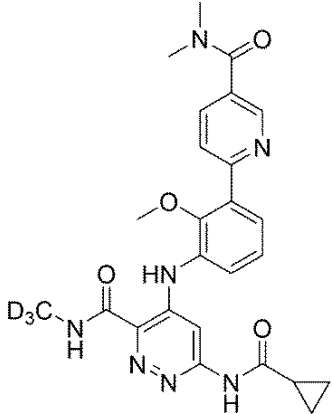
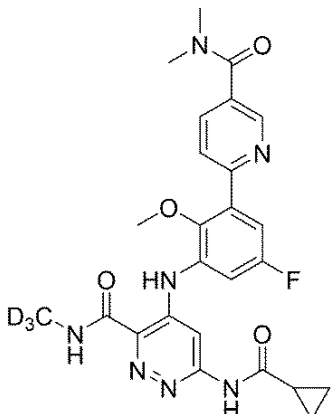
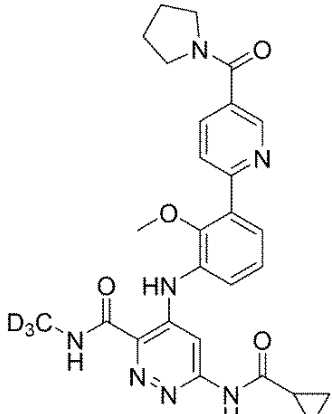
20

30

40

50

【表 16】

実施例 番号	構造	解析データ
43		LCMS $m/z = 493.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.66 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (br s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 0.87 - 0.81 (m, 4H)
44		LCMS $m/z = 511.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 2H), 7.46 (dd, $J=9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=9.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.11 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.86 (br d, $J=5.7$ Hz, 4H)
45		LCMS $m/z = 519.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 7H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 4H), 0.84 (br d, $J=4.7$ Hz, 4H)

10

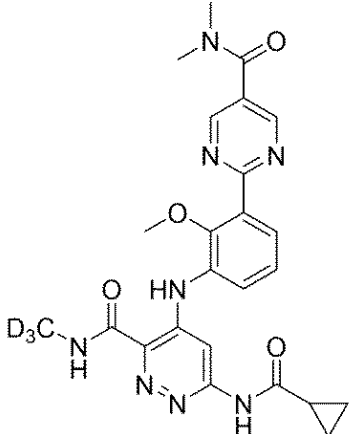
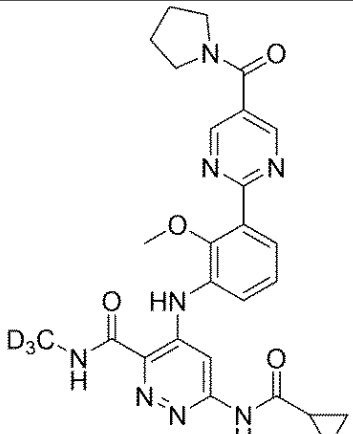
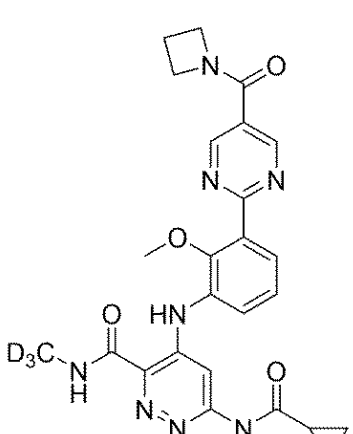
20

30

40

50

【表 17】

実施例 番号	構造	解析データ
46		LCMS $m/z = 494.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H)
47		LCMS $m/z = 520.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J=7.7, 6.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 – 3.50 (m, 4H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 4H), 0.88 – 0.80 (m, 4H)
48		LCMS $m/z = 506.6$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.20 – 9.09 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.47 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.12 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.32 (dt, $J=15.6, 7.8$ Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 0.87 – 0.77 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 1 8】

実施例番号	構造	解析データ
49		LCMS $m/z = 494.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.10 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (br t, $J=5.4$ Hz, 2H), 7.57 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.34 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 0.85 - 0.81 (m, 4H)

10

【 0 1 4 8 】

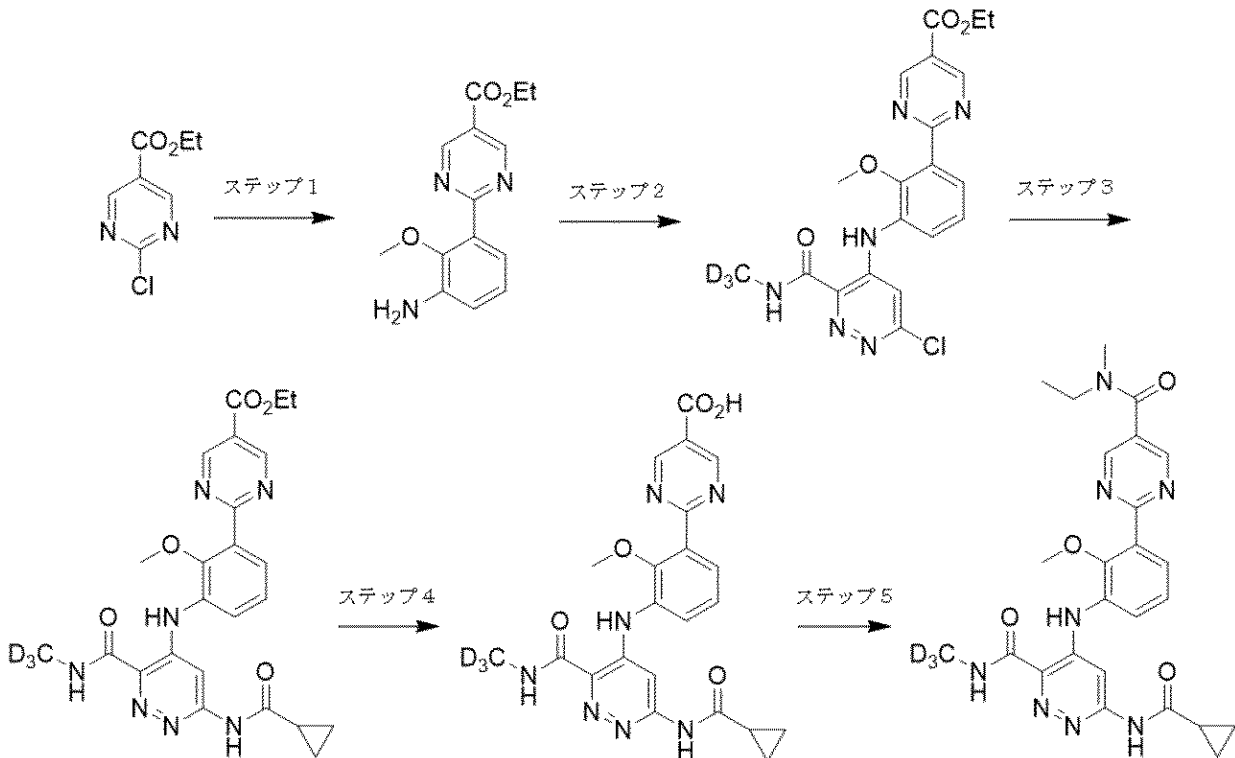
実施例 5 0 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(エチル(メチル)カルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

20

【化 1 6】

実施例 5 0

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(エチル(メチル)カルバモイル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



30

40

ステップ 1 . エチル 2-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (1.2442 g, 6.67 mmol)、2-メトキシ-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)アニリン (1.5085 g, 6.06 mmol)、2M K_3PO_4 溶液 (9.0 ml, 18.00 mmol) および $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2$

50

Cl₂付加物(0.2604 g、0.319 mmol)の1,4-ジオキサン(40.0 ml)溶液(密閉したバイアル中)を75 °Cで4時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。目的物であるエチル 2-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(1.2886 g、4.48 mmol、収率74.0%)をフラッシュクロマトグラフィー(80gシリカゲル、0-75% 酢酸エチル/ヘキサン)により単離した。LCMS m/z=274.3 (M+H)⁺
【0149】

ステップ2 . エチル 2-(3-((6-クロロ-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.7097 g、2.60 mmol)および4,6-ジクロロ-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.5515 g、2.64 mmol)のTHF(24 ml)溶液(r t)に、1M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF(8.0 ml、8.00 mmol)を3分かけて添加した。混合物をr tで1.25時間攪拌した後、これを酢酸(0.51 ml、8.91 mmol)でクエンチし、酢酸エチル(150 mL)で希釈し、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるエチル 2-(3-((6-クロロ-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.3656 g、0.820 mmol、収率31.6%)をフラッシュクロマトグラフィー(40gシリカゲル、0-50% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=446.6 (M+H)⁺ ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.13 (s, 1H), 9.38 (s, 3H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.42 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

【0150】

ステップ3 . エチル 2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル 2-(3-((6-クロロ-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.344 g、0.772 mmol)およびシクロプロパンカルボキサミド(0.131 g、1.543 mmol)、キサントホス(0.067 g、0.116 mmol)、炭酸セシウム(0.553 g、1.697 mmol)、ならびにPd₂(dba)₃(0.085 g、0.093 mmol)の1,4-ジオキサン(10 ml)中混合物を脱気し、150 °Cで2.5時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液にシリカゲル(1.7 g)を添加し、混合物を真空濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(24gシリカゲル、25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、エチル 2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.2926 g、0.556 mmol、収率72.1%)を黄色固体として得た。LCMS m/z=495.6 (M+H)⁺

【0151】

ステップ4 . 2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸

エチル 2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.274 g、0.554 mmol)のメタノール(2 ml)およびTHF(4 ml)溶液(r t)に、水酸化リチウム-水和物(0.1216 g、2.90 mmol)の水(1.5 mL)溶液を添加した。混合物をr tで2時間攪拌し、およそ4mLの体積に真空濃縮し、1N HCl溶液でpH 4~5に酸性化した。沈殿生成物の2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.1700 g、0.321 mmol、収率57.9%)を吸引濾過によりオフホワイト固体として回収し、乾燥させた。LCMS m/z=467.5 (M+H)⁺

【 0 1 5 2 】

ステップ 5 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(エチル(メチル)カルバモイル)ピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

2-(3-((6-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-((メチル-d3)カルバモイル)ピリダジン-4 - イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.0349 g、0.075 mmol)、N-メチルエタナミン(14.2 mg、0.240 mmol)、BOP(0.0544 g、0.123 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml、0.286 mmol)のTHF(1.5 ml)中混合物を50 で20時間加熱した。混合物をDMSO(1 mL)およびMeOH(3 mL)で希釈し、プレパラティブHPLCにかけた。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3 x)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((3-(5-(エチル(メチル)カルバモイル)ピリミジン-2 - イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.00892 g、0.018 mmol、収率23.49%)を白色固体として得た。LCMS m/z=508.6 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.33 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.02 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.09 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 1.17 (dt, J=10.9, 6.9 Hz, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)

10

【 0 1 5 3 】

表 6 の実施例 5 1 ~ 5 4 を実施例 5 0 と同じ方法で調製した。

20

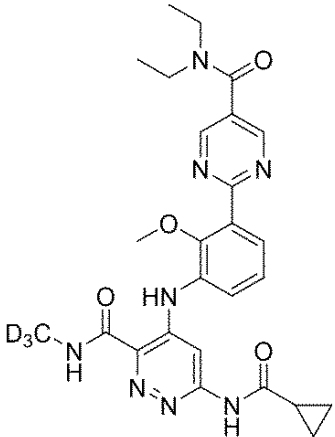
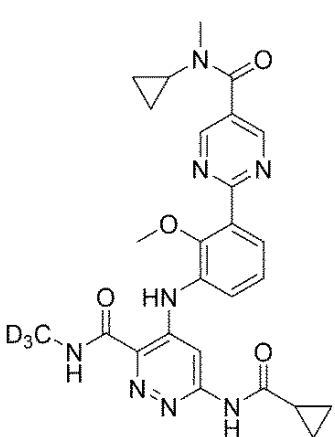
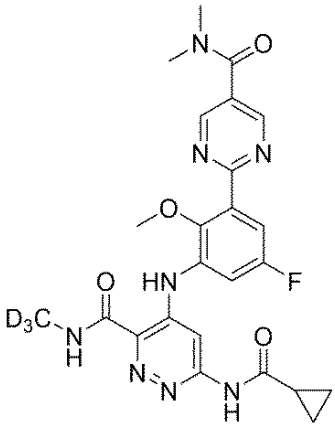
30

40

50

【表 19】

表 6

実施例 番号	構造	解析データ
51		LCMS $m/z = 522.7$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 4H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 6H), 0.86 - 0.80 (m, 4H)
52		LCMS $m/z = 520.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.34 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.13 (br d, $J=11.4$ Hz, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.34 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.07 (br s, 1H), 0.87-0.80 (m, 4H), 0.62 (br s, 2H), 0.51 (br s, 2H).
53		LCMS $m/z = 512.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.42 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.05 (br s, 3H), 3.04 (br s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 0.86 (br d, $J=6.1$ Hz, 4H)

10

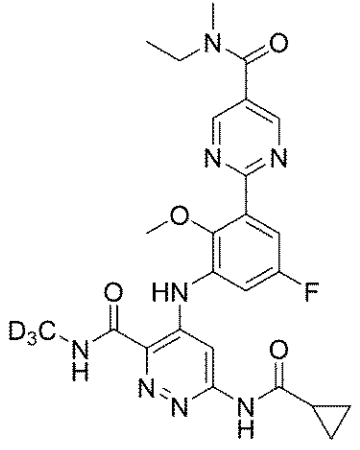
20

30

40

50

【表 2 0】

実施例 番号	構造	解析データ
54		LCMS $m/z = 526.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54 (br dd, $J=9.4$, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.25 - 1.06 (m, 3H), 0.86 (br d, $J=6.0$ Hz, 4H)

10

【 0 1 5 4】

20

実施例 5 5 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

30

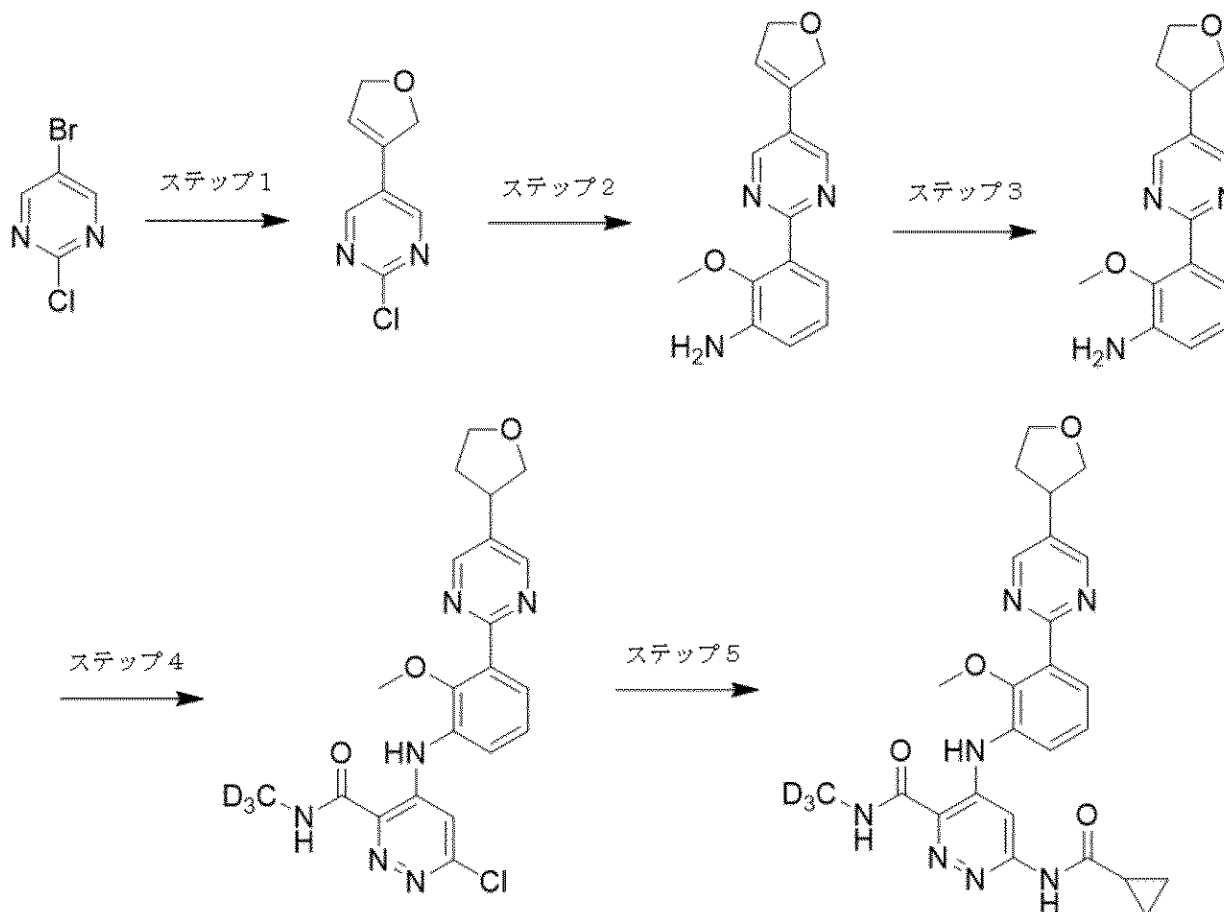
40

50

【化 17】

実施例 55

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



ステップ 1 . 2-クロロ-5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン

5-ブromo-2-クロロピリミジン(0.25 g、1.292 mmol)、2-(4,5-ジヒドロフラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.2619 g、1.336 mmol)、2 M 三りん酸カリウム水溶液(2.0 ml、4.00 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.053 g、0.065 mmol)の1,4-ジオキサン(12.0 ml)溶液(密閉した耐圧チューブ中)を105 °Cで16時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチルで希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル24g、0-50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、2-クロロ-5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン(0.0869 g、0.476 mmol、収率36.8%)を白色固体として得た。LCMS m/z=183.1 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.88 (s,2H), 6.87 (t,J=2.1 Hz,1H), 4.92 (td,J=5.0,2.2 Hz,2H), 4.75 (td,J=5.0,2.0 Hz,2H)

【0155】

ステップ 2 . 3-(5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン

2-クロロ-5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン(0.0869 g、0.476 mmol)、2-メトキシ-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)アニリン(0.1316 g、0.528 mmol)、2 M K₃PO₄水溶液(0.72 ml、1.440 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.019 g、0.024 mmol)のジオキサン(5.0 ml)溶液(密閉したバイアル中)を105 °Cで22時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液をシリカゲル(1 g)と混合し、真

空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(12gシリカゲル、0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、3-(5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン(0.0432 g、0.160 mmol、収率33.7%)を黄色油として得た。LCMS $m/z=270.2$ (M+H)⁺

【0156】

ステップ3 . 2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アニリン

3-(5-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン(0.0716 g、0.266 mmol)および10% Pd/C(0.0351 g、0.033 mmol)のメタノールおよびテトラヒドロフラン(2.000 ml)溶液をH₂下で(H₂バルーン)、rtで3時間攪拌した。触媒をCeliteに通す吸引濾過により除去した。濾液を真空濃縮し、2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アニリン(0.0698 g、0.216 mmol、収率81%)を黄色油として得た。LCMS $m/z=272.4$ (M+H)⁺

10

【0157】

ステップ4 . 6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アニリン(0.0311 g、0.115 mmol)および4,6-ジクロロ-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.0260 g、0.124 mmol)のTHF(1.5)中混合物(rt)に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.4 ml、0.400 mmol)を添加した。得られた溶液をrtで2時間攪拌し、次に水(1 mL)でクエンチし、続いてリトマス紙がpH 9~10を示すまで1N塩酸を添加した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で連続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(4gシリカゲル、0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.014 g、0.030 mmol、収率26.1%)を白色固体として得た。LCMS $m/z=444.5$ (M+H)⁺

20

【0158】

ステップ5 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

30

6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.0250 g、0.056 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(11.4 mg、0.134 mmol)、キサントホス(6.8 mg、0.012 mmol)、炭酸セシウム(0.0521 g、0.160 mmol)、およびPd₂(dba)₃(9.5 mg、10.37 μmol)の1,4-ジオキサン(1.2 ml)中混合物を脱気し、150 °Cで、マイクロ波条件下で2時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をプレパラティブHPLCにかけて、プレパラティブHPLC to give 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(3.7 mg、収率13%)を白色固体として得た。LCMS $m/z=493.5$ (M+H)⁺ ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.33 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.31 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 4.09 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (q, J=7.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 4H)

40

【0159】

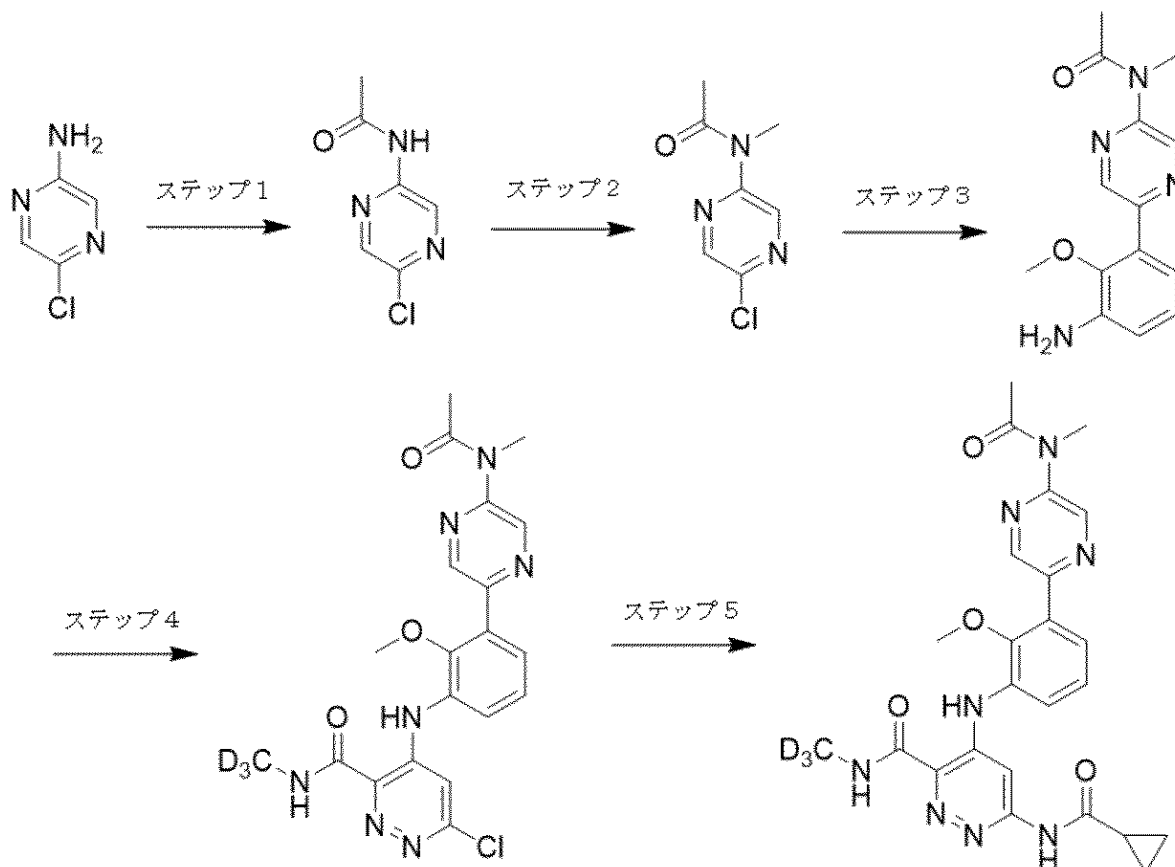
実施例56 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 8】

実施例 5 6

8-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



10

20

ステップ 1 . N-(5-クロロピラジン-2-イル)アセトアミド

5-プロモピラジン-2-アミン(1.00 g、5.75 mmol)の無水酢酸(10 mL、106 mmol)溶液を r t で16時間攪拌した。沈殿物質を吸引濾過により回収した。フィルターケーキを水(20 mL)および1.5N K₂HPO₄溶液(5 mL)中に懸濁し、懸濁液を r t で40分間攪拌した。不溶性の生成物であるN-(5-プロモピラジン-2-イル)アセトアミド(0.917 g、4.24 mmol、収率73.9%)を吸引濾過によりベージュ固体として回収し、60 °C で真空乾燥させた。LCMS m/z=216.0 (M+H)⁺

30

【 0 1 6 0】

ステップ 2 . N-(5-クロロピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド

N-(5-プロモピラジン-2-イル)アセトアミド(0.550 g、2.55 mmol)およびヨードメタン(0.198 mL、3.18 mmol)のDMF(15 mL)溶液(0 °C)に、水素化ナトリウム(60%、鉱油中に分散)(0.224 g、5.60 mmol)を1回で添加した。混合物を r t で40分間攪拌した後、これを飽和NH₄Cl溶液(15 mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空下で濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(150 mL)中に溶解し、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるN-(5-プロモピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(0.445 g、1.934 mmol、収率76%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、固体充填、30-45% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。

40

【 0 1 6 1】

ステップ 3 . N-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド

2-メトキシ-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)アニリン(

50

235 mg、0.943 mmol)、N-(5-ブロモピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(228 mg、0.991 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(46.2 mg、0.057 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.415 mL、2.83 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)中混合物を100 で16時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(15 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるN-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(158 mg、0.580 mmol、収率61.5%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、固体充填、60-95% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=273.1 (M+H)⁺

10

【0162】

ステップ4 . 6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよびN-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(74.4 mg、0.273 mmol)のTHF(5 mL)溶液(r t)に、THF(0.670 mL、0.670 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを5分かけて添加した。得られた混合物をr tで1時間攪拌した後、これを水(3 mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(80 mL)で希釈し、水(2 x 25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(71 mg、0.160 mmol、収率59.6%)をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、固体充填、65-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により、ベージュ固体として単離した。LCMS m/z=445.1 (M+H)⁺

20

【0163】

ステップ5 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(71.0 mg、0.160 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(34.0 mg、0.399 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(21.92 mg、0.024 mmol)、キサントホス(13.85 mg、0.024 mmol)、および炭酸セシウム(130 mg、0.399 mmol)の1,4-ジオキサン(2.5 mL)中混合物をマイクロ波の下で、145 で1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(6 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をDMSOおよびMeOH(1:3の体積比)で希釈し、プレパラティブHPLCに注入した。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、1.5M K₂HPO₄溶液でpH 10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-(N-メチルアセトアミド)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(28.0 mg、0.056 mmol、収率35.2%)を青白色固体として得た。LCMS m/z=494.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.34 (s,1H), 11.00 (s,1H), 9.16 (s,1H), 9.08 (d,J=1.3 Hz,1H), 8.96 (d,J=1.5 Hz,1H), 8.18 (s,1H), 7.62 (dd,J=7.8,1.6 Hz,1H), 7.58 (dd,J=7.9,1.5 Hz,1H), 7.40 - 7.34 (m,1H), 3.56 (s,3H), 3.43 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.15 - 2.05 (m,1H), 0.88 - 0.80 (m,4H)

30

40

【0164】

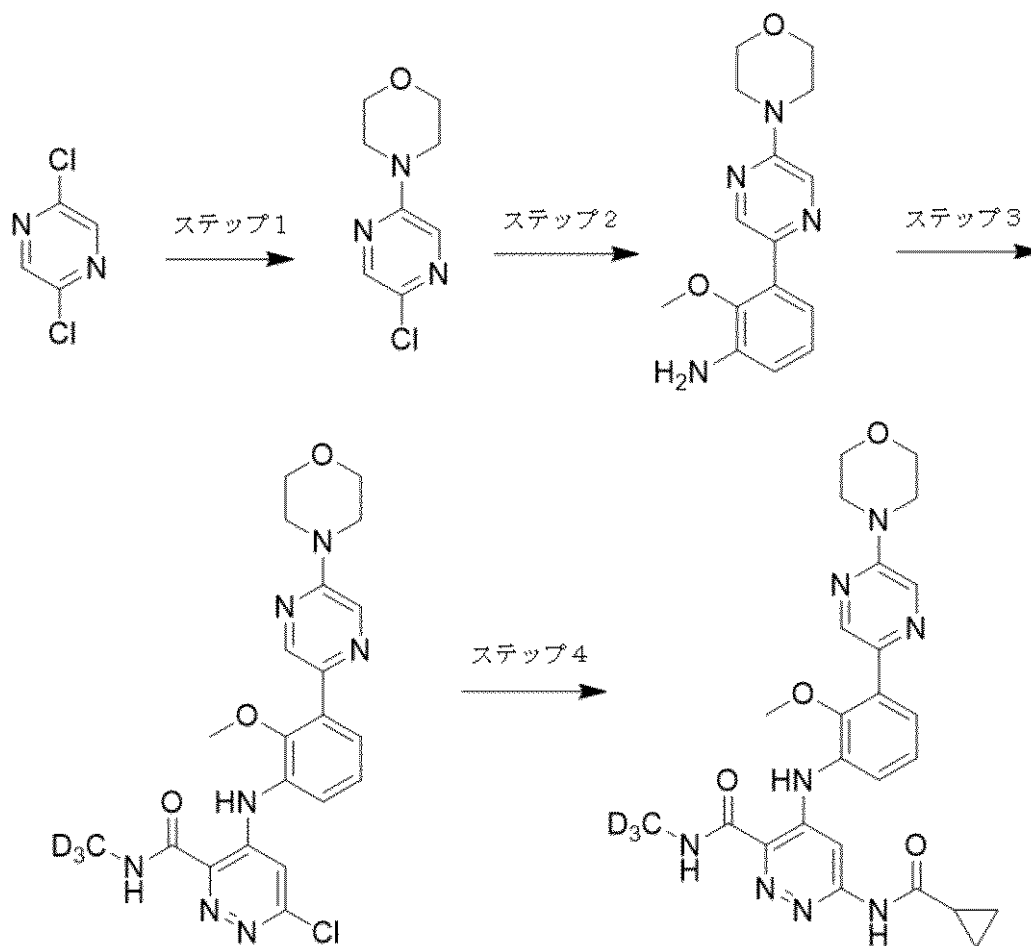
実施例57 : 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 9】

実施例 57

6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



10

20

30

ステップ 1 . 4-(5-クロロピラジン-2 - イル)モルホリン

2,5-ジクロロピラジン(0.5317 g、3.57 mmol)、モルホリン(0.3443 g、3.95 mmol)、および炭酸カリウム(0.691 g、5.00 mmol)のN-メチル-2-ピロリジノン(25.5 ml)中混合物を100 で17時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を水(3 x 50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、10-100% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、4-(5-クロロピラジン-2 - イル)モルホリン(0.538 g、2.69 mmol、収率76%)をオフホワイト固体として得た。LCMS $m/z=200.1$ ($M+H$)⁺

40

【 0 1 6 5】

ステップ 2 . 2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2 - イル)アニリン

4-(5-クロロピラジン-2 - イル)モルホリン(0.1796 g、0.900 mmol)、2-メトキシ-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)アニリン(0.2003 g、0.804 mmol)、2 M 三リン酸カリウム水溶液(1.206 ml、2.412 mmol)、およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.039 g、0.048 mmol)の1,4-ジオキサン(6.19 ml)中混合物(密閉したバイアル中)を105 で16時間加熱した。r tに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、0-15% メタノール/ジクロロメタン)にかけて、2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2 - イル)アニリン(0.096 g、0.335 mmol、収率41.5%)を淡黄色油として得た。LCMS $m/z=287$.

50

1 (M+H)⁺

【0166】

ステップ3 . 6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)アニリン(0.096 g、0.335 mmol)ならびに4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよびN-(5-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(0.070 g、0.335 mmol)のTHF(3.35 ml)溶液に、1M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF(1.006 ml、1.006 mmol)を3分かけて添加した。混合物をrtで1.5時間攪拌した後、これを水(0.5 mL)でクエンチした。溶液を1N 酢酸でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(40 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をTHFでトリチュレートし、6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(31.5 mg、0.069 mmol、収率20.5%)を淡黄色固体として得た。LCMS m/z=459.2 (M+H)⁺

10

【0167】

ステップ6 . 6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.0315 g、0.069 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(0.012 g、0.137 mmol)、キサントホス(4.77 mg、8.24 μmol)、炭酸セシウム(0.049 g、0.151 mmol)、およびPd₂(dba)₃(7.54 mg、8.24 μmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)およびN-メチル-2-ピロリジノン(0.2 mL)中混合物(マイクロウェーブバイアル中)を140 °Cで、マイクロ波条件下で1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をプレパラティブHPLCにかけて、6-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-((2-メトキシ-3-(5-モルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド(0.0088 g、0.017 mmol、収率24.2%)を得た。LCMS m/z=508.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 11.32 (s,1H), 10.95 (s,1H), 9.14 (s,1H), 8.62 (s,1H), 8.44 (s,1H), 8.17 (s,1H), 7.55 (d,J=7.1 Hz,1H), 7.45 (br d,J=7.7 Hz,1H), 7.29 (t,J=7.9 Hz,1H), 3.74 (br t,J=4.5 Hz,4H), 3.60 (br t,J=4.5 Hz,4H), 3.52 (s,3H), 2.13 - 2.01 (m,1H), 0.89 - 0.78 (m,4H)

20

30

【0168】

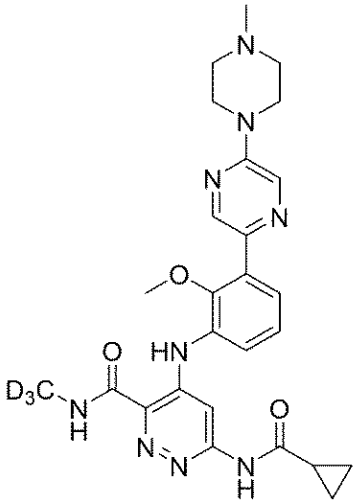
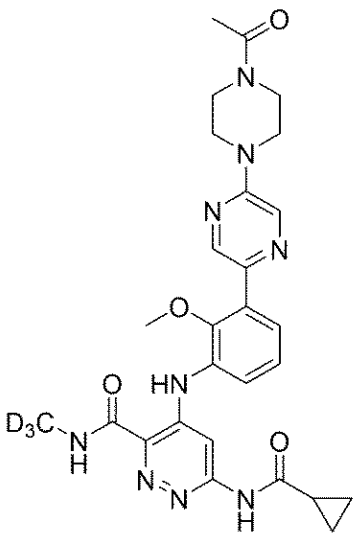
表7の実施例58~60を実施例57と同じ方法で調製した。

40

50

【表 2 1】

表 7

実施例 番号	構造	解析データ
58		LCMS $m/z = 521.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.48 (br s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 4H)
59		LCMS $m/z = 549.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (br d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 0.88 - 0.78 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 2】

実施例番号	構造	解析データ
60		LCMS $m/z = 489.1$ ($M + H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.31 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.59 (ddd, $J=7.9, 6.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.84 - 0.76 (m, 4H)

10

【0169】

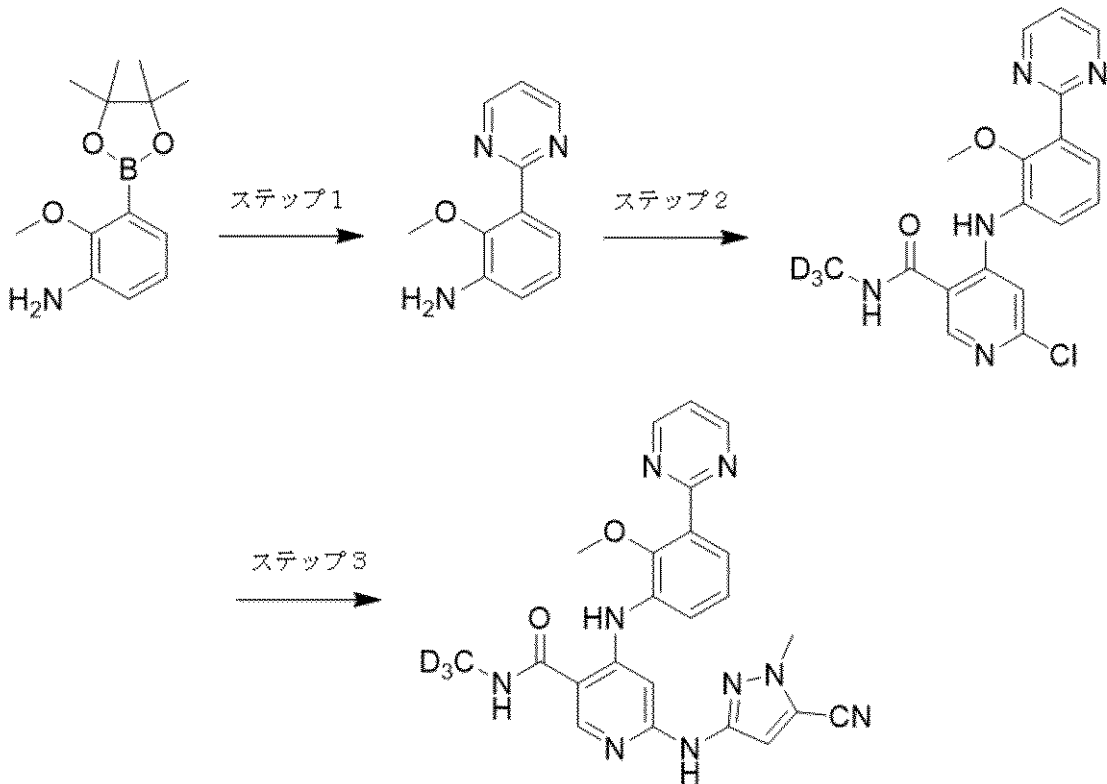
20

実施例 61 : 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

【化 2 0】

実施例 61

6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド



30

40

ステップ 1 . 2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン

2-メトキシ-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)アニリン (1.19 g, 4.78 mmol)、2-クロロピリミジン(0.591 g, 5.16 mmol)、PdCl₂(dppf)

50

)-CH₂Cl₂付加物(0.234 g、0.287 mmol)、および2 M 三リン酸カリウム水溶液(7.17 mL、14.33 mmol)の1,4-ジオキサン(35 mL)中混合物を105 °Cで16時間加熱した。混合物を酢酸エチル(35 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(20 mL)で希釈し、ジクロロメタン(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(24gシリカゲル、45-95% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン(0.780 g、3.88 mmol、収率81%)を淡黄色油として得た。LCMS m/z=202.2 (M+H)⁺

【0170】

ステップ2 . 6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(285 mg、1.363 mmol)および2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)アニリン(280 mg、1.391 mmol)のTHF(10 mL)溶液(r t)に、THF(3.41 mL、3.41 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを2分かけて添加した。得られた混合物をr tで75分間攪拌した後、これを水(10 mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液でpH 9~10に調整し、酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(2 x 40 mL)およびブライン(40 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(384 mg、1.027 mmol、収率75%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、固体充填、60-100% 酢酸エチル/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=373.9 (M+H)⁺

【0171】

ステップ3 . 6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド

6-クロロ-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルニコチンアミド(27 mg、0.072 mmol)、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル(17.69 mg、0.145 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(9.95 mg、10.86 μmol)、キサントホス(6.29 mg、10.86 μmol)、および炭酸セシウム(51.9 mg、0.159 mmol)の1,4-ジオキサン(1.8 mL)中混合物を150 °Cで、マイクロ波条件下で1時間加熱した。混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をDMSO(0.2 mL)およびMeOH(1.5 mL)で希釈し、プレパラティブHPLCにかけて、6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ニコチンアミド(16.5 mg、0.035 mmol、収率48.2%)を得た。LCMS m/z=459.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 10.84 (s,1H), 8.96 (d,J=4.7 Hz,2H), 8.74 (br s,1H), 8.40 (s,1H), 7.96 (s,1H), 7.63 (d,J=7.7 Hz,1H), 7.57 (br d,J=7.7 Hz,1H), 7.53 (t,J=4.9 Hz,1H), 7.37 (t,J=7.7 Hz,1H), 7.00 (br s,1H), 6.96 (s,1H), 3.93 (s,3H), 3.69 (s,3H)

【0172】

表8の実施例62~107を実施例61と同じ方法で調製した。

10

20

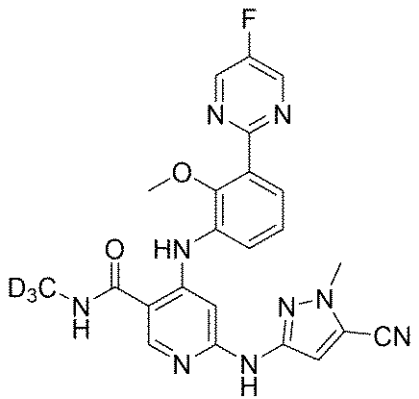
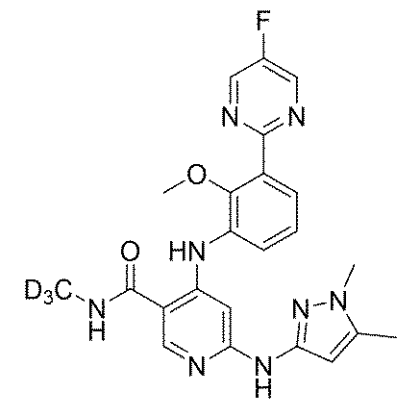
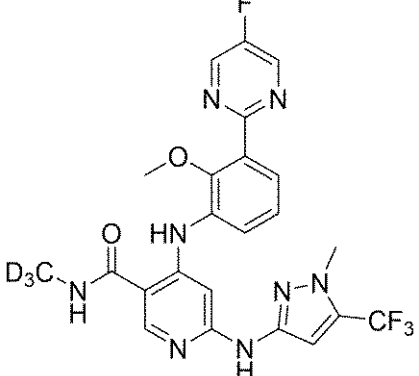
30

40

50

【表 2 3】

表 8

実施例 番号	構造	解析データ
62		LCMS $m/z = 477.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.04 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
63		LCMS $m/z = 466.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.45 - 8.32 (m, 2H), 7.71 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.89 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
64		LCMS $m/z = 520.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.48 - 8.39 (m, 2H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)

10

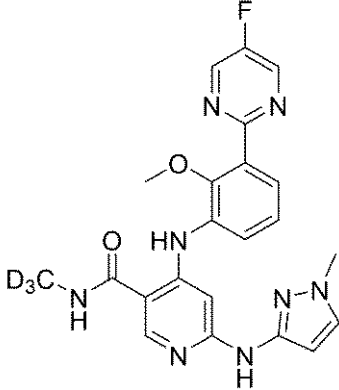
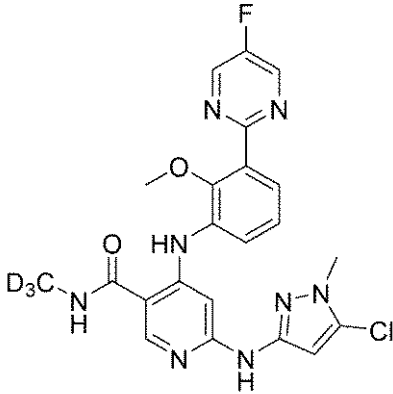
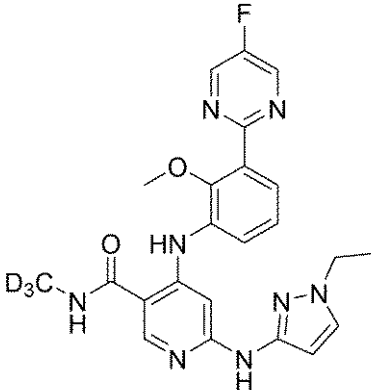
20

30

40

50

【表 2 4】

実施例 番号	構造	解析データ
65		LCMS $m/z = 452.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.46 – 8.35 (m, 2H), 7.71 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.51 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
66		LCMS $m/z = 486.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 7.67 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.68 (br s, 3H), 3.67 (br s, 3H)
67		LCMS $m/z = 466.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.70 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

10

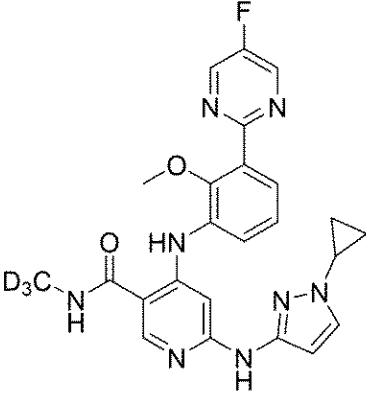
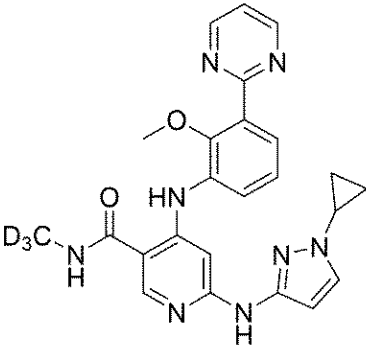
20

30

40

50

【表 2 5】

実施例 番号	構造	解析データ
68		LCMS $m/z = 478.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.46 - 8.34 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.39 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 2H)
69		LCMS $m/z = 460.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 8.95 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.47 - 8.36 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (td, $J=7.2, 3.7$ Hz, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 2H).

10

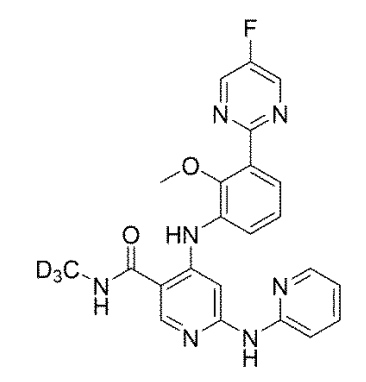
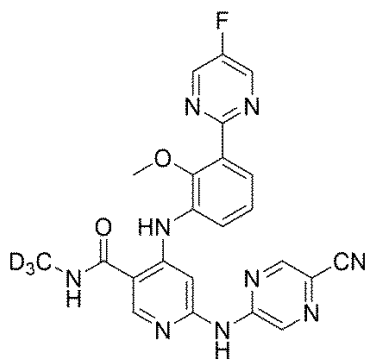
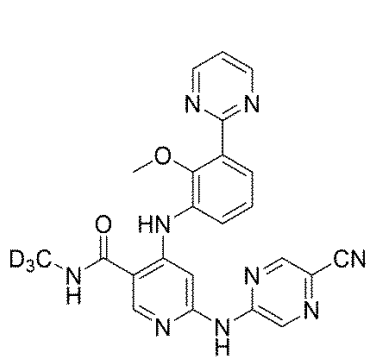
20

30

40

50

【表 2 6】

実施例 番号	構造	解析データ
70		LCMS $m/z = 449.4$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.90 - 9.67 (m, 1H), 9.03 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.18 (br d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.41 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.87 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H)
71		LCMS $m/z = 475.2$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 3.69 (s, 3H)
72		LCMS $m/z = 475.2$ (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.04 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.96 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)

10

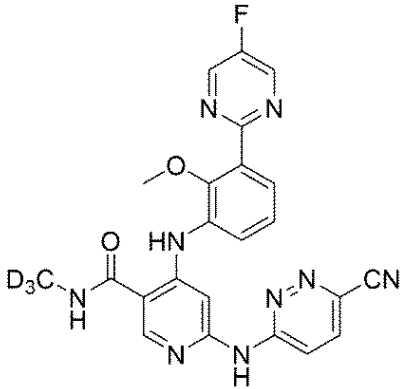
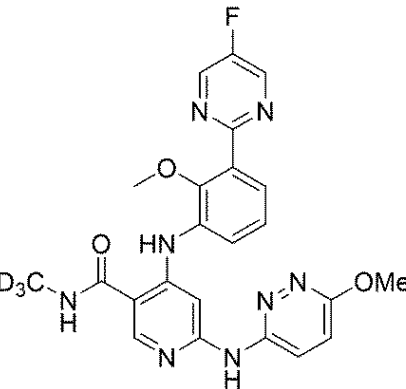
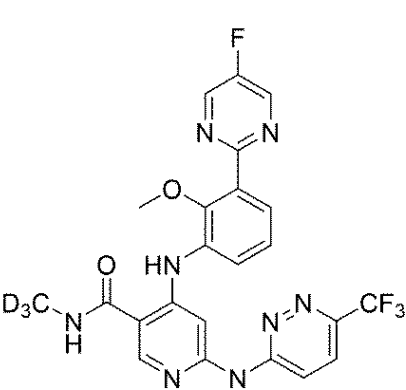
20

30

40

50

【表 27】

実施例 番号	構造	解析データ
73		LCMS $m/z = 475.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)
74		LCMS $m/z = 480.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
75		LCMS $m/z = 518.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)

10

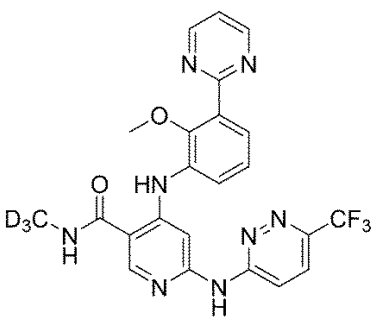
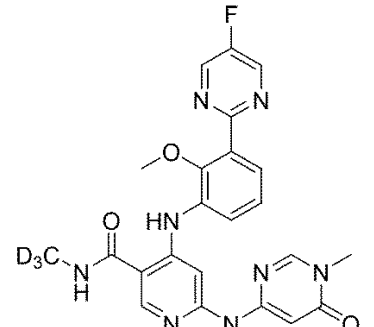
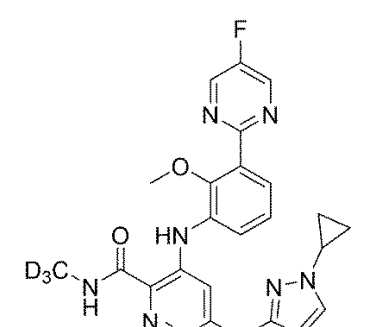
20

30

40

50

【表 2 8】

実施例 番号	構造	解析データ
76		LCMS $m/z = 500.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.96 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 3.72 (s, 3H)
77		LCMS $m/z = 480.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.04 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)
78		LCMS $m/z = 479.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.71 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (tt, $J=7.2, 3.7$ Hz, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 2H)

10

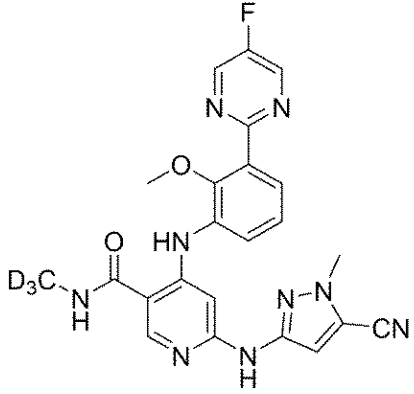
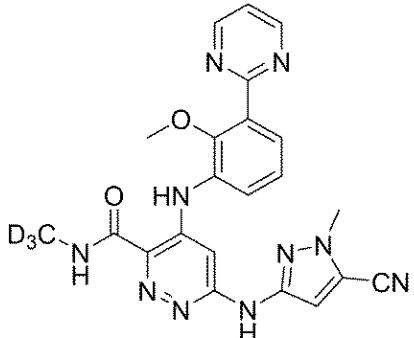
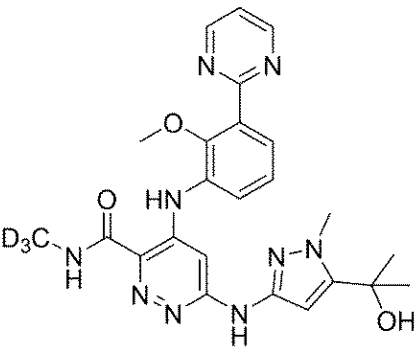
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例 番号	構造	解析データ
79		LCMS $m/z = 453.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)
80		LCMS $m/z = 460.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.96 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
81		LCMS $m/z = 493.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 3 0】

実施例 番号	構造	解析データ
82		LCMS $m/z = 511.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)
83		LCMS $m/z = 529.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.06 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.60 (dd, $J=10.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)
84		LCMS $m/z = 511.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.97 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.59 (dd, $J=10.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)

10

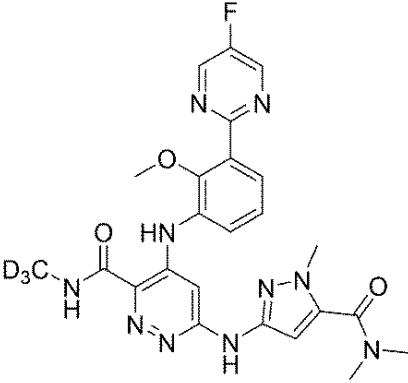
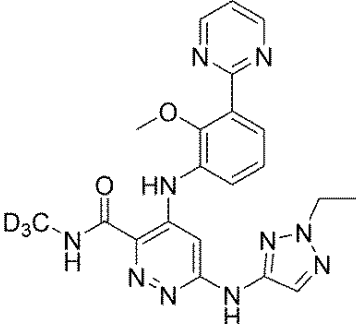
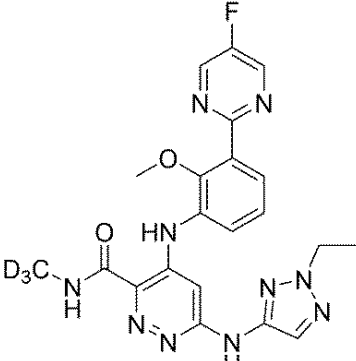
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例 番号	構造	解析データ
85		LCMS $m/z = 524.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (br s, 3H), 3.00 (br s, 3H)
86		LCMS $m/z = 450.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.96 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.32 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
87		LCMS $m/z = 468.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.6$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.32 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

10

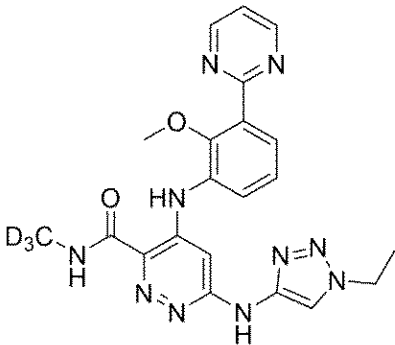
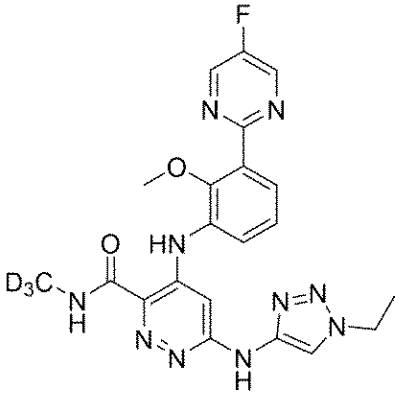
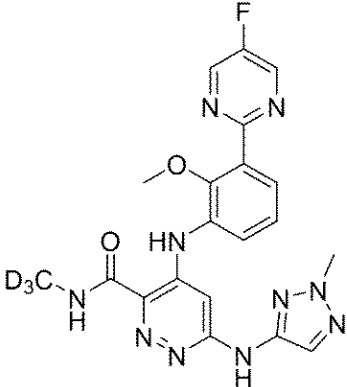
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例 番号	構造	解析データ
88		LCMS $m/z = 450.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
89		LCMS $m/z = 468.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
90		LCMS $m/z = 454.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)

10

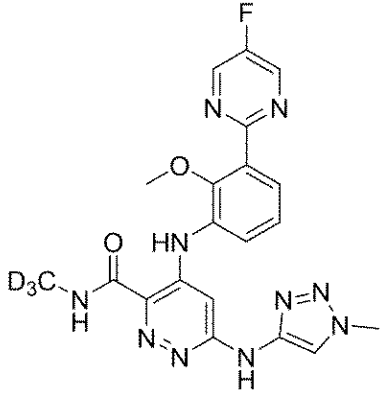
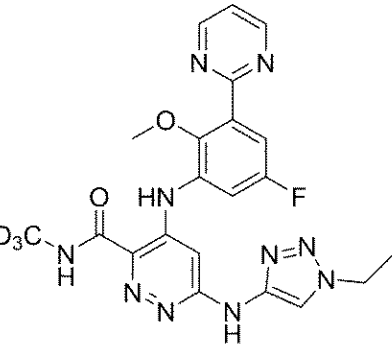
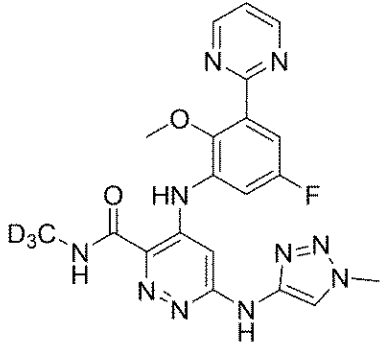
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例 番号	構造	解析データ
91		LCMS $m/z = 454.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
92		LCMS $m/z = 468.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.98 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
93		LCMS $m/z = 454.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)

10

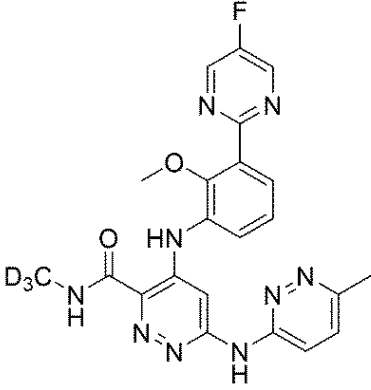
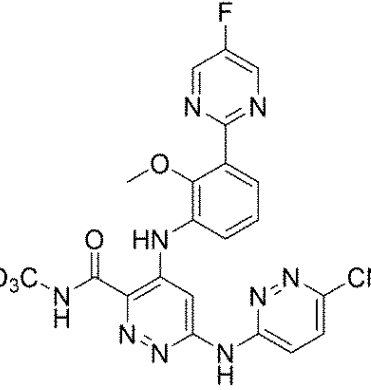
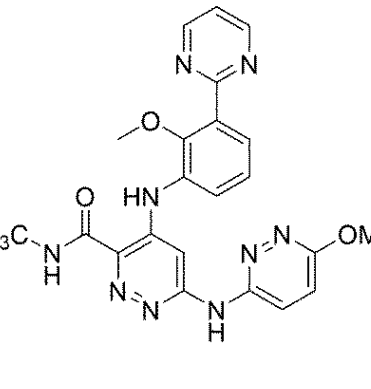
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例 番号	構造	解析データ
94		LCMS $m/z = 465.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
95		LCMS $m/z = 476.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.32 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)
96		LCMS $m/z = 463.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.97 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)

10

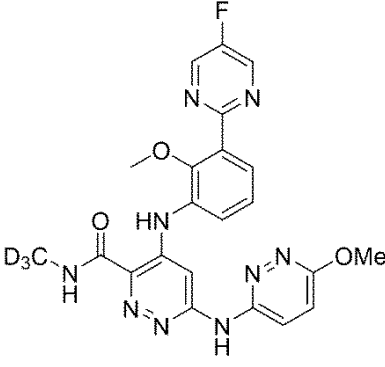
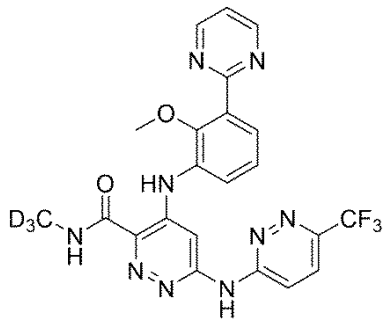
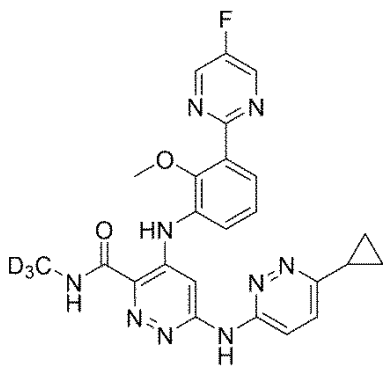
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例 番号	構造	解析データ
97		LCMS $m/z = 481.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.6$ Hz, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)
98		LCMS $m/z = 501.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.97 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.42 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)
99		LCMS $m/z = 491.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.05 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H)

10

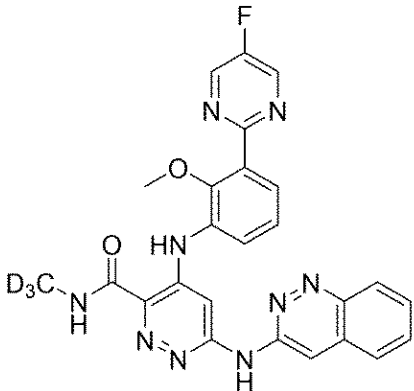
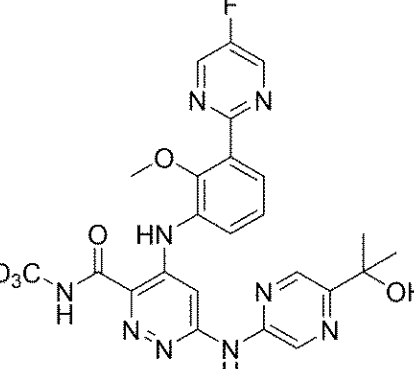
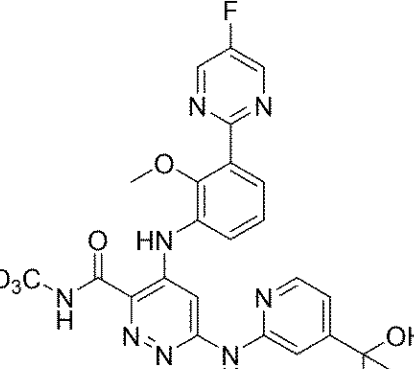
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例 番号	構造	解析データ
100		LCMS $m/z = 501.0$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.06 (d, $J=0.6$ Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 3H), 7.54 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)
101		LCMS $m/z = 509.4$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)
102		LCMS $m/z = 508.3$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.00 (dd, $J=5.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 3 7】

実施例 番号	構造	解析データ
103		LCMS $m/z = 508.5$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.04 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)
104		LCMS $m/z = 508.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.99 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.38 - 8.25 (m, 2H), 7.80 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=10.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)
105		LCMS $m/z = 508.2$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.99 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=10.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=5.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)

10

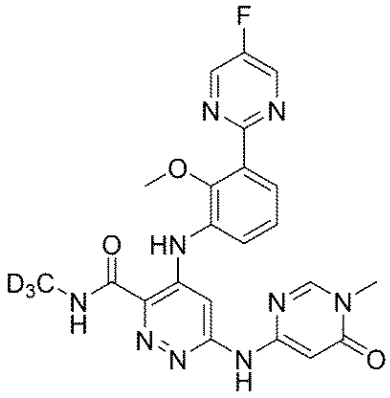
20

30

40

50

【表 3 8】

実施例 番号	構造	解析データ
106		LCMS $m/z = 481.1$ ($M + H$) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)

10

【 0 1 7 3 】

実施例 1 0 7 : 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド

20

30

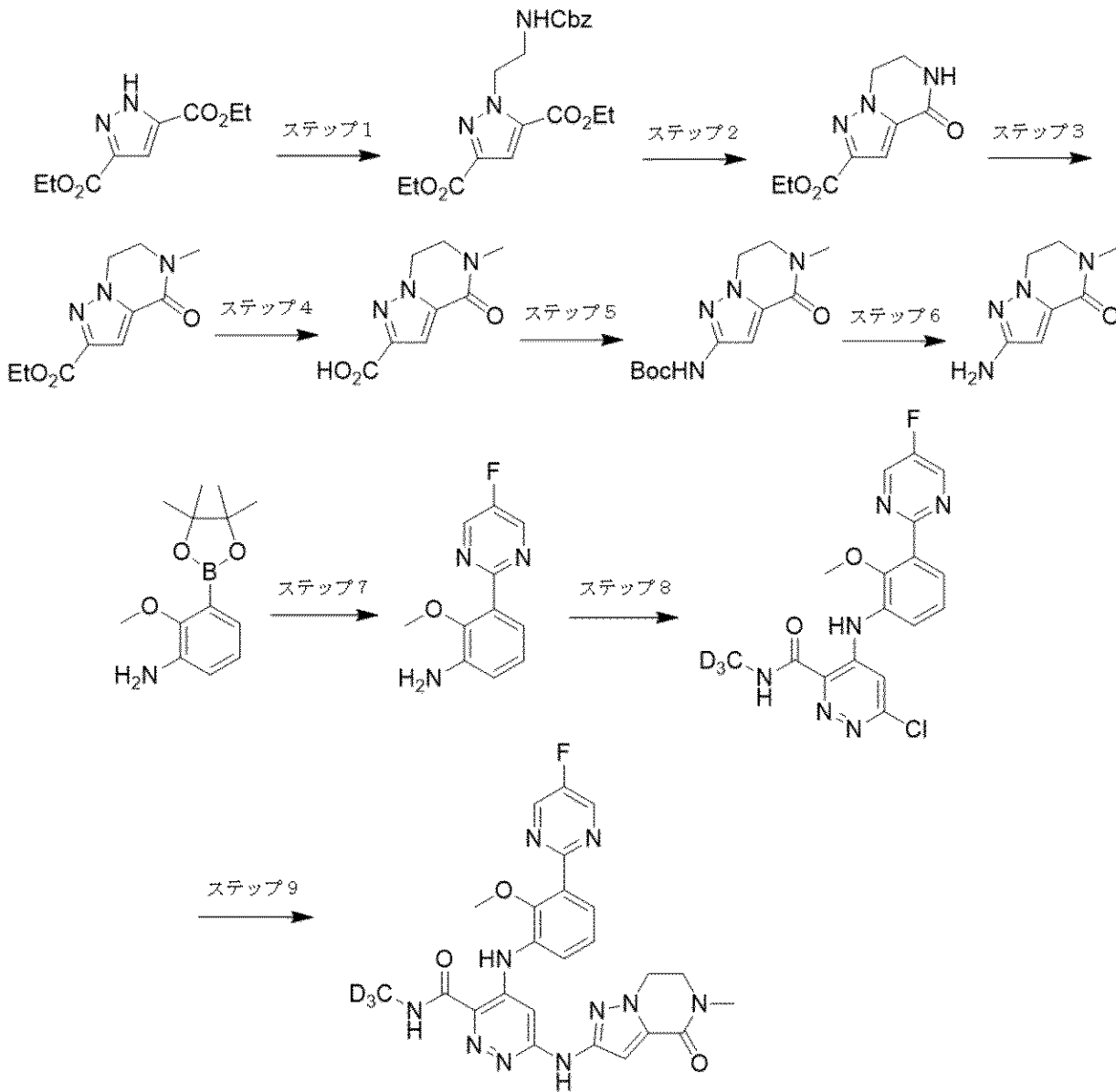
40

50

【化 2 1】

実施例 107

4-((3-(5-フルオロピラジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド



ステップ 1 . ジエチル 1-(2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート

ジエチル1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(2.00 g、9.42 mmol)、ベンジル(2-プロモエチル)カルバメート(2.92 g、11.31 mmol)、および炭酸カリウム(1.563 g、11.31 mmol)のDMF(20 mL)中混合物を55℃で1.5時間加熱した。rtに冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を酢酸エチル(170 mL)でさらに希釈し、水(4 x 40 mL)およびブライン(40 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるジエチル 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(1.578 g、4.05 mmol、収率43.0%)をISCOクロマトグラフィー(220gシリカゲル、20-60% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=390.3 (M+H)

【 0 1 7 4】

ステップ 2 . エチル 4 - オキソ - 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 2 - カルボキシレート

10

20

30

40

50

ジエチル 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(1.57 g、4.03 mmol)および10% Pd/C(0.400 g、0.332 mmol)のメタノール(36 mL)およびテトラヒドロフラン(12 mL)中混合物をH₂下で(H₂バルーン)、rtで1時間攪拌した。触媒を濾過により除去した。濾液をrtで18時間攪拌し、次に真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(120gシリカゲル、30-60% 酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、エチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.794 g、3.80 mmol、収率94%)を白色固体として得た。LCMS m/z=210.1 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.39 (br s,1H), 7.09 (s,1H), 4.40 (dd,J=6.8、5.4 Hz,2H), 4.30 (q、J=7.1 Hz,2H), 3.72 - 3.58 (m,2H), 1.30 (t,J=7.1 Hz,3H)

10

【0175】

ステップ3 . エチル 5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート

エチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.740 g、3.54 mmol)およびヨードメタン(0.440 mL、7.07 mmol)のDMF(15 mL)溶液(0)に、水素化ナトリウム(60%、油中に分散)(0.311 g、7.78 mmol)を2回に分けて、5分かけて添加した。混合物をrtで100分間攪拌した後、これを飽和NH₄Cl溶液(5 mL)でクエンチした。得られた混合物をおよそ5mLの体積に真空濃縮した。残留物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(3 x 25 mL)で洗浄した。水相に相当量の目的物が含まれることが分かったので、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。有機層を混ぜ合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させた。目的物であるエチル 5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.724 g、3.24 mmol、収率92%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、1-4% MeOH/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=224.1 (M+H)⁺

20

【0176】

ステップ4 . 5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸

エチル 5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.674 g、3.02 mmol)のMeOH(35 mL)溶液(rt)に、1M 水酸化ナトリウム溶液(12.68 mL、12.68 mmol)を1回で添加した。混合物を70分間還流加熱し、次におよそ15mLの体積に真空濃縮した。残留物を1N HCl溶液でpH3に酸性化し、ジクロロメタン(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、目的物の第1抽出物(77 mg)を白色固体として得た。ジクロロメタン抽出後、いくつかの沈殿物が水層中で形成され、これを吸引濾過により回収し、50 °Cで真空乾燥し、目的物の第2抽出物(67 mg)を得た。濾液を酢酸エチル(4 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮し、目的物の第3抽出物(111 mg)を得た。

30

LCMS m/z=196.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 12.94 (br s,1H), 7.03 (s,1H), 4.46 (dd,J=6.9,5.6 Hz,2H), 3.82 (dd,J=6.8,5.6 Hz,2H), 3.02 (s,3H)

40

【0177】

ステップ5 . tert-ブチル (5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)カルバメート

5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(0.255 g、1.033 mmol)の無水t-BuOH(10 mL)溶液(rt)に、ジフェニルリン酸アジド(diphenyl phosphorazidate)(0.324 mL、1.502 mmol)、続いてトリエチルアミン(0.273 mL、1.960 mmol)を添加した。混合物を16時間還流加熱した。揮発性物質を真空下で除去した。残留物をジクロロメタン(60 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるtert-ブチル (5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)カルバメート(0.158 g

50

、0.593 mmol、収率45.4%)をISCOクロマトグラフィー(40gシリカゲル、40-80%酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS $m/z=267.3$ (M+H)⁺
【0178】

ステップ6 . 2-アミノ-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン tert-ブチル (5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)カルバメート(0.158 g、0.593 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液 (r t) に、TFA(5 mL、64.9 mmol)を1分かけて添加した。混合物を r t で50分間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去した。残留物に飽和NaHCO₃溶液(5 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(4 x 35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、2-アミノ-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(89 mg、0.536 mmol、収率90%)を白色固体として得た。LCMS $m/z=167.2$ (M+H)⁺

10

【0179】

ステップ7 . 3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン

2-メトキシ-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)アニリン(650 mg、2.61 mmol)、2-クロロ-5-フルオロピリミジン(353 mg、2.66 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(128 mg、0.157 mmol)、および2 M 三りん酸カリウム水溶液(3.91 mL、7.83 mmol)の1,4-ジオキサン(18 mL)中混合物を105 で16時間加熱した。r t に冷却後すぐに、混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空下で濃縮乾固した。残留物を水(20 mL)で希釈し、ジクロロメタン(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、35-60%酢酸エチル/ヘキサン)にかけて、3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン(488 mg、2.226 mmol、収率85%)を淡黄色油として得た。LCMS $m/z=220.4$ (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.98 (d,J=0.7 Hz,2H), 6.97 - 6.88 (m,1H), 6.87 - 6.78 (m,2H), 5.03 (s,2H), 3.62 (s,3H)。

20

【0180】

ステップ8 . 6-クロロ-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)ピリダジン-3-カルボキサミド

4,6-ジクロロ-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミドおよび3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン(0.745 g、3.40 mmol)のTHF(25 mL)溶液 (r t) に、THF(8.10 mL、8.10 mmol)中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを5分かけて添加した。得られた混合物を r t で2時間攪拌した後、これを水(5 mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液でpH 9 ~ 10に調整し、およそ15 mLの体積に真空濃縮した。不均一な残留物に水(60 mL)を添加し、不溶性の生成物である6-クロロ-4-(3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(0.807 g、2.060 mmol、収率63.6%)を吸引濾過により、青白色固体として回収し、50 で真空乾燥させた。LCMS $m/z=392.0$ (M+H)⁺

30

【0181】

ステップ9 . 4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-(3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(52.0 mg、0.133 mmol)、2-アミノ-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(44.1 mg、0.265 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14.58 mg、0.016 mmol)、キサントホス(9.22 mg、0.016 mmol)、および炭酸セシウム(95 mg、0.292 mmol)の1,4-ジオキサン(2.5 mL)中混合物を155 で、マイクロ波条件下で70分間加熱した。混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃

40

50

縮した。残留物をDMSOおよびMeOH(1:3の体積比)中に溶解し、プレパラティブHPLCにかけた。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、飽和NaHCO₃溶液でpH 9~10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮乾固し、4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジユウテロメチル-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド(23.5 mg、0.045 mmol、収率34.0%)を白色固体として得た。LCMS m/z=522.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 10.92 (s,1H), 9.97 (s,1H), 9.08 (s,1H), 9.05 (d,J=0.7 Hz,2H), 7.69 (dd,J=7.9,1.5 Hz,1H), 7.56 (br s,1H), 7.50 (dd,J=7.8,1.6 Hz,1H), 7.40 - 7.32 (m,1H), 6.75 (s,1H), 4.23 (dd,J=7.0,5.4 Hz,2H), 3.82 - 3.75 (m,2H), 3.69 (s,3H), 3.00 (s,3H)

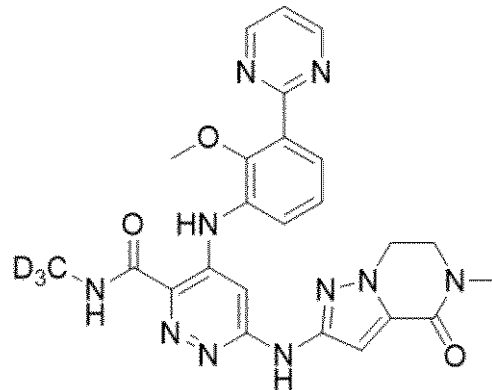
【0182】

実施例108: 4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド

【化22】

実施例108

4-((2-メトキシ-3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)-6-((5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボキサミド



この類似化合物を実施例108と同じ方法で合成した。LCMS m/z=504.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 10.91 (s,1H), 9.97 (s,1H), 9.08 (s,1H), 8.96 (d,J=4.9 Hz,2H), 7.68 (dd,J=7.9,1.5 Hz,1H), 7.56 (br s,1H), 7.55 - 7.48 (m,2H), 7.41 - 7.32 (m,1H), 6.75 (s,1H), 4.23 (dd,J=7.1,5.3 Hz,2H), 3.81 - 3.74 (m,2H), 3.70 (s,3H), 3.00 (s,3H)

【0183】

実施例109: 6-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d₃)ピリダジン-3-カルボキサミド

20

30

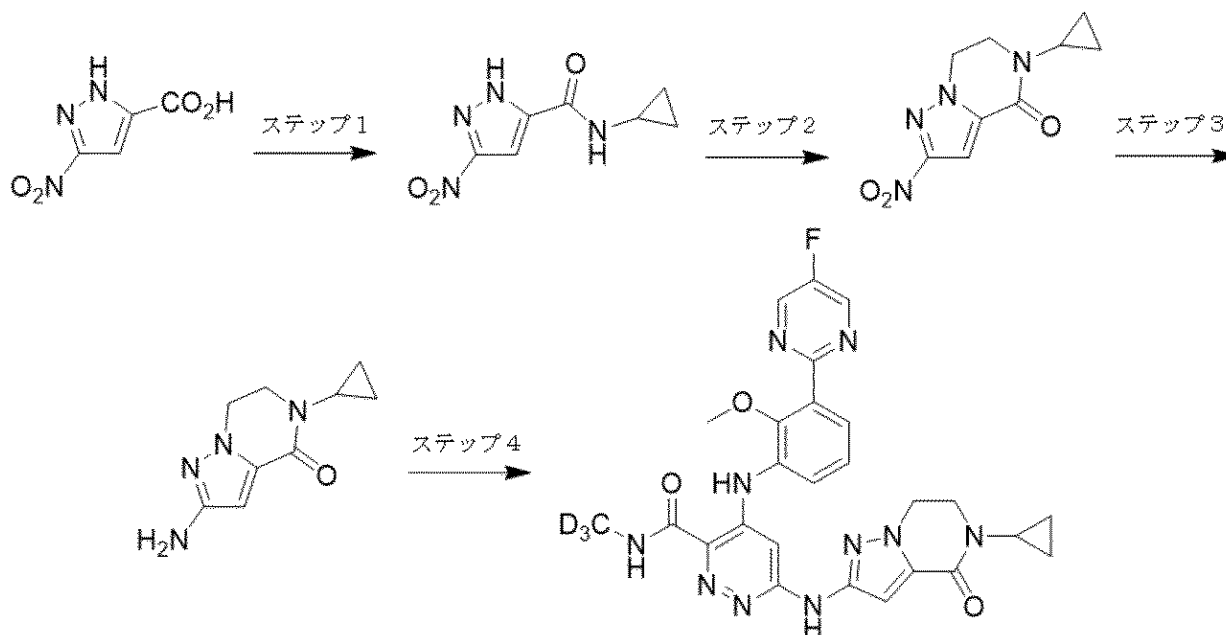
40

50

【化 2 3】

実施例 109

8-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド



10

20

ステップ 1 . N-シクロプロピル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.800 g、5.09 mmol)、BOP(2.93 g、6.62 mmol)、シクロプロパンアミン(0.706 mL、10.19 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.47 mL、19.86 mmol)のDMF(12 mL)中混合物を50 °Cで1.5時間加熱し、次に真空濃縮して、ほぼ乾燥させた。残留物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(3 x 20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物であるN-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.887 g、4.52 mmol、収率89%)をISCOクロマトグラフィー(120gシリカゲル、固体充填、1-5% MeOH/ジクロロメタン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=197.1 (M+H)⁺

30

【 0 1 8 4 】

ステップ 2 . 5-シクロプロピル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

N-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.780 g、3.98 mmol)、1,2-ジブromoエタン(0.685 mL、7.95 mmol)、および炭酸セシウム(2.59 g、7.95 mmol)のDMF(20 mL)中混合物を50 °Cで16時間加熱した。混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、ほぼ乾燥させた。残留物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(3 x 25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。目的物である5-シクロプロピル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(0.305 g、1.373 mmol、収率34.5%)をISCOクロマトグラフィー(80gシリカゲル、固体充填、20-90% 酢酸エチル/ヘキサン)により、白色固体として単離した。LCMS m/z=223.1 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.42 (s, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H)

40

【 0 1 8 5 】

ステップ 3 . 2-アミノ-5-シクロプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

5-シクロプロピル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(0.275 g、1.238 mmol)および塩化アンモニウム(0.927 g、17.33 mmol)のMeOH(

50

12 mL)およびTHF(4 mL)懸濁液(r t)に、亜鉛末(1.133 g、17.33 mmol)を1回で添加した。混合物をr tで45分間攪拌した。固相をCeliteに通す吸引濾過により除去した。濾液を真空濃縮し、ほぼ乾燥させた。残留物に水(8 mL)を添加し、混合物をジクロロメタン(4 x 40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、2-アミノ-5-シクロプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(0.213 g、1.108 mmol、収率90%)を白色固体として得た。LCMS m/z=193.2 (M+H)⁺

【0186】

ステップ4 . 6-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-(メチル-d3)ピリダジン-3-カルボキサミド

6-クロロ-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(45 mg、0.115 mmol)、2-アミノ-5-シクロプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(44.2 mg、0.230 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(15.78 mg、0.017 mmol)、キサントホス(9.97 mg、0.017 mmol)、および炭酸セシウム(82 mg、0.253 mmol)の1,4-ジオキサン(2.5 mL)中混合物を155 で、マイクロ波条件下で70分間加熱した。混合物を酢酸エチル(8 mL)で希釈し、Celiteに通して濾過した。濾液を真空濃縮した。残留物をDMSOおよびMeOH(1:3の体積比)中に溶解し、プレパラティブHPLCに注入した。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空濃縮し、飽和NaHCO₃溶液でpH9~10に塩基性化し、ジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮乾固し、6-((5-シクロプロピル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-4-((3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-トリジュウテロメチルピリダジン-3-カルボキサミド(6.5 mg、0.012 mmol、収率10.03%)を白色固体として得た。LCMS m/z=548.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 10.91 (s,1H), 9.95 (s,1H), 9.09 (s,1H), 9.05 (d,J=0.6 Hz,2H), 7.68 (dd,J=7.9、1.5 Hz,1H), 7.55 - 7.46 (m,2H), 7.39 - 7.32 (m,1H), 6.77 (s,1H), 4.18 (t,J=6.1 Hz,2H), 3.76 - 3.71 (m,2H), 3.69 (s,3H), 2.78 (tt,J=7.2、3.7 Hz,1H), 0.84 - 0.77 (m,2H), 0.73 - 0.67 (m,2H)

【0187】

実施例115を除き(実施例14に類似の方法で調製)、以下の実施例を実施例1に類似の方法で調製した。

10

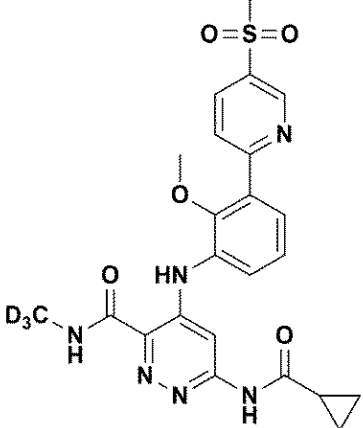
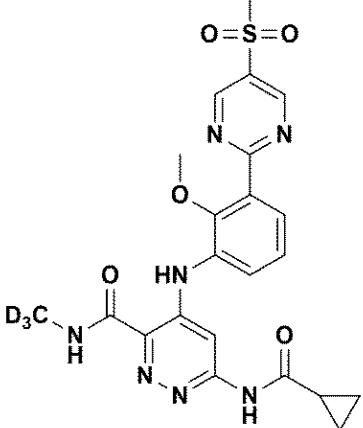
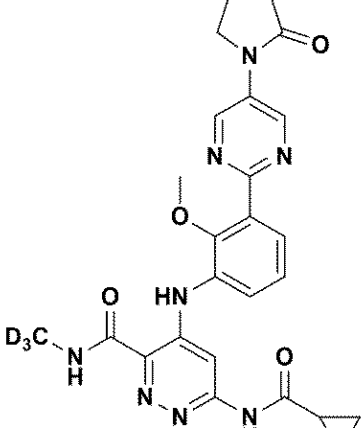
20

30

40

50

【表 3 9】

実施例 番号	構造	解析データ
110		LCMS $m/z = 500.1 (M + H)^+$
111		LCMS $m/z = 501.1 (M + H)^+$
112		LCMS $m/z = 506.3 (M + H)^+$

10

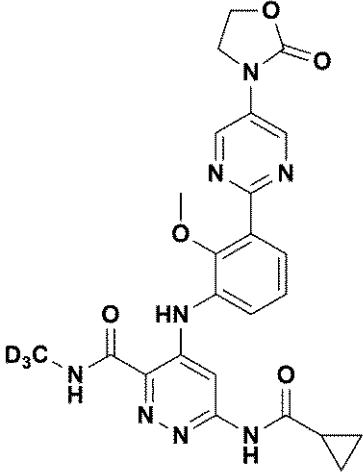
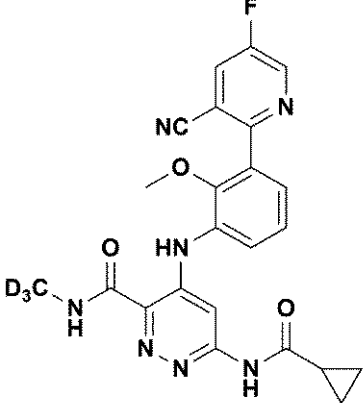
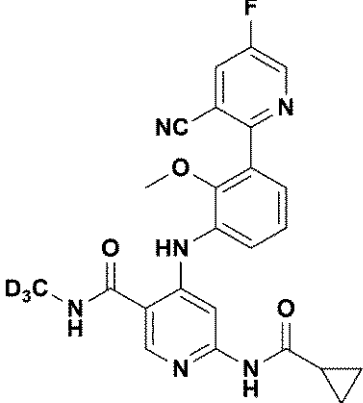
20

30

40

50

【表 4 0】

実施例 番号	構造	解析データ
113		LCMS $m/z =$ $508.2 (M + H)^+$
114		LCMS $m/z =$ $465.2 (M + H)^+$
115		LCMS $m/z =$ $464.2 (M + H)^+$

10

20

30

40

50

【表 4 1】

実施例番号	構造	解析データ
116		LCMS $m/z = 521.2 (M + H)^+$
117		LCMS $m/z = 522.2 (M + H)^+$

10

20

30

【0188】

生物学的アッセイ

以下のアッセイは、本発明の化合物の活性を示すために用いられる。

【0189】

ヒト全血におけるIFN 誘発型STATリン酸化

化合物と共に1時間インキュベーション後、ヒト全血(抗血液凝固剤としてEDTAまたはACD-Aのいずれかを混ぜて採血)を1000U/mLの組み換えヒトIFN A/D(R&D Systems 11200-2)で15分間刺激した。この刺激をFix/Lyse緩衝液(BD 558049)を加えて止めた。細胞をCD3 FITC抗体(BD 555916)で染色し、洗浄し、Perm III緩衝液(BD 558050)を用いて氷上で透過処理した。次に細胞をAlexa-Fluor 647 pSTAT5(pY694)抗体(BD 612599)で30分間染色した後、FACS Canto IIで分析した。CD3陽性集団でゲーティングした後、蛍光強度の中央値によってpSTAT5発現量を定量した。

40

【0190】

ヒト全血におけるIFN 誘発型STATリン酸化阻害データ

50

【表 4 2】

実施例番号	hWB IC ₅₀ (μ M)
1	0.254
2	0.426
3	0.144
4	0.348
5	0.461
6	0.092
7	0.196
8	0.130
9	0.214
10	0.194
11	0.107
12	0.204
13	0.095
14	0.059
15	0.041
16	0.054
17	0.341
18	0.233
19	0.063
20	0.041
21	0.073
22	0.120
23	0.032
24	0.167
25	0.070
26	0.016
27	0.063
28	0.170
29	0.039
30	0.053
31	0.024
32	0.071
33	0.043
34	0.036
35	0.107
36	0.024
37	0.097
38	0.044
39	0.218
40	0.360
41	0.044
42	0.056
43	0.042
44	0.109
45	0.218

10

20

30

40

50

【表 4 3】

実施例番号	hWB IC ₅₀ (μ M)
46	0.054
47	0.126
48	0.118
49	0.327
50	0.041
51	0.042
52	0.050
53	0.047
54	0.080
55	0.047
56	0.117
57	0.117
58	0.267
59	0.121
60	1.04
61	0.225
62	0.109
63	0.049
64	0.075
65	0.086
66	0.146
67	0.087
68	0.134
69	0.056
70	0.090
71	0.278
72	0.168
73	
74	0.087
75	0.292
76	0.077
77	0.228
78	0.192
79	
80	0.080
81	0.014
82	0.049
83	0.077
84	0.019
85	0.043
86	0.096
87	0.343
88	0.145
89	0.250
90	0.170

10

20

30

40

50

【表 4 4】

実施例番号	hWB IC ₅₀ (μ M)
91	0.167
92	0.136
93	0.413
94	0.038
95	0.182
96	0.096
97	0.080
98	0.112
99	0.071
100	0.165
101	0.093
102	0.212
103	0.079
104	0.041
105	0.172
106	0.151
107	0.081
108	0.137
109	0.262
110	0.480
111	0.216
112	0.027
113	0.036
114	0.242
115	0.682
116	0.073
117	0.111

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/029272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/12	C07D487/04
	C07D403/14	C07D413/14	C07D405/14	A61P17/06
	A61P37/00			C07B59/00
				A61P29/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
C07D C07B A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2014/074661 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 15 May 2014 (2014-05-15) examples; pages 46-53, paragraphs 0001, 223; claims 1,14,15			1-11
X	WO 2014/074660 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 15 May 2014 (2014-05-15) compounds 358-386,448-450			1-11
X	WO 2015/069310 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO) 14 May 2015 (2015-05-14) the whole document			1-11
	----- -/--			
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance				
E earlier application or patent but published on or after the international filing date				
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)				
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means				
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
10 June 2021		18/06/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schuemacher, Anne		

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

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/029272

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEPHEN T. WROBLESKI ET AL: "Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 18 July 2019 (2019-07-18), XP055629848, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00444 BMS-986165, figure 1 -----	1-11
X,P	WO 2020/092196 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 7 May 2020 (2020-05-07) page 1, line 10 - line 16; claims 7,8,10,12; compounds 3,16,17,31,70,72,73 -----	1-11

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/029272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014074661 A1	15-05-2014	AR 094452 A1	05-08-2015
		AU 2013341186 A1	02-07-2015
		AU 2017201076 A1	09-03-2017
		AU 2018267545 A1	13-12-2018
		AU 2020203967 A1	16-07-2020
		BR 112015010102 A2	11-07-2017
		CA 2890981 A1	15-05-2014
		CL 2015001231 A1	28-08-2015
		CN 104884454 A	02-09-2015
		CY 1121188 T1	29-05-2020
		DK 2922846 T3	21-01-2019
		EA 201590917 A1	30-09-2015
		EP 2922846 A1	30-09-2015
		EP 3495358 A1	12-06-2019
		ES 2702148 T3	27-02-2019
		HK 1215255 A1	19-08-2016
		HR P20181937 T1	25-01-2019
		HU E041750 T2	28-05-2019
		JP 6407159 B2	17-10-2018
		JP 6585231 B2	02-10-2019
		JP 2016506369 A	03-03-2016
		JP 2018154636 A	04-10-2018
		JP 2020002157 A	09-01-2020
		KR 20150081339 A	13-07-2015
		LT 2922846 T	10-12-2018
		MA 38072 A1	29-07-2016
		NZ 708859 A	30-11-2018
		PE 20150944 A1	20-06-2015
		PH 12015501004 A1	27-07-2015
		PL 2922846 T3	29-03-2019
		PT 2922846 T	19-12-2018
		SG 10201706897T A	28-09-2017
		SG 10201706985U A	30-10-2017
		SG 11201503399X A	28-05-2015
		SI 2922846 T1	30-04-2019
		TR 201820824 T4	21-01-2019
		TW 201422593 A	16-06-2014
		US RE47929 E	07-04-2020
		US 2015299183 A1	22-10-2015
		US 2017022192 A1	26-01-2017
US 2018265504 A1	20-09-2018		
US 2020071315 A1	05-03-2020		
UY 35126 A	30-05-2014		
WO 2014074661 A1	15-05-2014		
ZA 201504052 B	29-11-2017		
WO 2014074660 A1	15-05-2014	AR 093403 A1	03-06-2015
		AU 2013341185 A1	02-07-2015
		BR 112015010244 A2	11-07-2017
		CA 2890929 A1	15-05-2014
		CN 104781252 A	15-07-2015
		EA 201590913 A1	30-10-2015
		EP 2922841 A1	30-09-2015
		JP 6259463 B2	10-01-2018
		JP 2016506368 A	03-03-2016
		KR 20150081338 A	13-07-2015
		SG 11201503396U A	28-05-2015
		TW 201422587 A	16-06-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/029272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2015307483 A1	29-10-2015
		WO 2014074660 A1	15-05-2014

WO 2015069310	A1 14-05-2015	AR 094537 A1	12-08-2015
		AU 2014347275 A1	23-06-2016
		BR 112016010172 A2	08-08-2017
		CA 2930060 A1	14-05-2015
		CL 2016001101 A1	16-12-2016
		CN 106660960 A	10-05-2017
		DK 3066078 T3	26-08-2019
		EA 201690865 A1	30-01-2017
		EP 3066078 A1	14-09-2016
		EP 3590926 A1	08-01-2020
		ES 2738826 T3	27-01-2020
		HK 1226400 A1	29-09-2017
		HR P20191368 T1	29-11-2019
		HU E046052 T2	28-02-2020
		IL 245448 A	29-08-2019
		JP 6312823 B2	18-04-2018
		JP 2017512749 A	25-05-2017
		KR 20160071475 A	21-06-2016
		LT 3066078 T	25-07-2019
		MA 39001 A1	31-10-2017
		MX 369394 B	07-11-2019
		NZ 720710 A	20-12-2019
		PE 20160961 A1	08-10-2016
		PH 12016500779 A1	30-05-2016
		PL 3066078 T3	31-10-2019
		PT 3066078 T	01-08-2019
		SI 3066078 T1	30-08-2019
		TN 2016000153 A1	06-10-2017
		TW 201420572 A	01-06-2014
		US 2016280649 A1	29-09-2016
		US 2017209426 A1	27-07-2017
		WO 2015069310 A1	14-05-2015

WO 2020092196	A1 07-05-2020	AU 2019373203 A1	10-06-2021
		CA 3118094 A1	07-05-2020
		SG 11202104307V A	28-05-2021
		WO 2020092196 A1	07-05-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/52 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/501(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 17/00
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 A 6 1 K 31/52
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 C 0 7 D 403/12 C S P
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 487/04 1 4 1
 C 0 7 D 413/14

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

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

リン, ジェイムズ

アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、ディックス・レイン 1 8

(72)発明者

ワインスタイン, デイビッド エス

アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア州サンディエゴ、チャルセドニー・ストリート 1 9 3 1

F ターム (参考)

4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 EE04 FF01 FF05 GG01 GG04 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB09 CC28 CC31 CC34 CC41 CC42 CC52 CC54
 CC72 CC73 DD03 DD12 DD28 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 BC48 BC73 CB07 GA07 GA08
 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA66 ZA68 ZA89 ZA96
 ZB05 ZB08 ZB11 ZB15

【要約の続き】

患または障害の治療に有用である場合がある。

【選択図】なし