

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5529049号
(P5529049)

(45) 発行日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)

(24) 登録日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5355 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5355

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 14 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-547158 (P2010-547158)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月16日 (2009. 2. 16)
 (65) 公表番号 特表2011-513210 (P2011-513210A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/051758
 (87) 国際公開番号 W02009/106443
 (87) 国際公開日 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)
 審査請求日 平成22年8月24日 (2010. 8. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/031, 035
 (32) 優先日 平成20年2月25日 (2008. 2. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/146, 496
 (32) 優先日 平成21年1月22日 (2009. 1. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 デュ・ボイス, デイジー・ジョー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
 25、メンロー・パーク、ベイ・ローレル
 ・ドライブ 1765

最終頁に続く

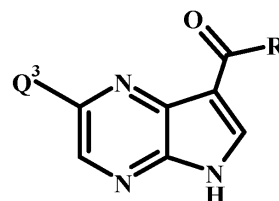
(54) 【発明の名称】 ピロロピラジンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 3 1】



I

(式中、

R は、R¹、R²、R³、又は R⁴ であり；

R¹ は、1 個以上の R^{1a} で場合により置換されている、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

R^{1a} は、R^{1b} 又は R^{1c} であり；R^{1b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、又は -CN であり；

R^{1c} は、1 個以上の R^{1d} で場合により置換されている、 $-C(=O)O$ (R^{1f})、 $-C(=O)CH_2(R^{1e})$ 、 $-S(R^{1f})$ 、 $-S(O)_2(R^{1f})$ 、又は $-S(=O)(R^{1f})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルオキシ、又はヘテロシクロアルキルオキシであり；

R^{1d} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^{1e} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CN$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

10

R^{1f} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、 $N(R^{2a})_2$ であり；

各 R^{2a} は、独立して、H 又は R^{2b} であり；

各 R^{2b} は、独立して、1 個以上の R^{2c} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

R^{2c} は、 R^{2d} 又は R^{2e} であり；

R^{2d} は、ハロゲン、オキシ、又はヒドロキシであり；

R^{2e} は、1 個以上の R^{2f} で場合により置換されている、 $-N(R^{2g})_2$ 、 $-C(=O)(R^{2g})$ 、 $-C(=O)O(R^{2g})$ 、 $-C(=O)N(R^{2g})_2$ 、 $-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g})$ 、 $-S(=O)_2(R^{2g})$ 、 $-S(O)_2N(R^{2g})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

20

各 R^{2f} は、独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルであり；

各 R^{2g} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、又はフェニルであり；

R^3 は、 $-C(=O)R^{3a}$ であり；

30

R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、又は $N(R^{3b})_2$ であり；

各 R^{3b} は、独立して、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^4 は、 $-O(R^{4a})$ であり；

R^{4a} は、H 又は R^{4b} であり；

R^{4b} は、1 個以上の R^{4c} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールであり；

R^{4c} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシであり；

40

Q^3 は、 $-O-Q^{3a}$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})_2$ 、 $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ 、又は $-N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ であり；

各 Q^{3a} は、独立して、H、1 個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル、又はシクロアルキルであり；

m は、0、1、又は 2 であり；

各 Q^{3d} は、独立して、 Q^{3e} 又は Q^{3f} であり；

Q^{3e} は、ハロゲン又はヒドロキシであり；

Q^{3f} は、1 個以上の Q^{3g} で場合により置換されている、 C_{1-6} ア

50

ルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；そして

各 Q^3 は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルコキシである)

で示される化合物、又は薬学的に許容されうるその塩。

【請求項 2】

R が、 R^1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 2 記載の化合物。

10

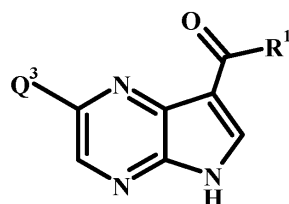
【請求項 4】

R が、 R^2 であり、 R^2 が、 $NH(R^{2a})$ であり、そして R^{2a} が、 R^{2b} である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

式 II：

【化 3 2】



20

II

(式中、

R^1 は、1 個以上の R^{1a} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

R^{1a} は、 R^{1b} 又は R^{1c} であり；

30

R^{1b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、又は $-CN$ であり；

R^{1c} は、1 個以上の R^{1d} で場合により置換されている、 $-C(=O)O(R^{1f})$ 、 $-C(=O)(CH_2)_m(R^{1e})$ 、 $-S(R^{1f})$ 、 $-S(O)_2(R^{1f})$ 、又は $-S(=O)(R^{1f})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルオキシ、又はヘテロシクロアルキルオキシであり；

R^{1d} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^{1e} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

40

R^{1f} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

m は、0、1、又は 2 であり；そして

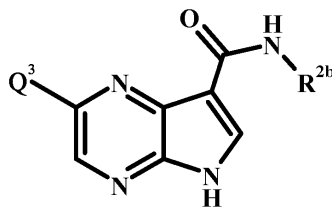
Q^3 は、請求項 1 に定義されたとおりである)

で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

式 III：

【化 3 3】



III'

10

(式中、

R^{2b} は、独立して、1 個以上の R^{2c} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

R^{2c} は、 R^{2d} 又は R^{2e} であり；

R^{2d} は、ハロゲン、オキソ、又はヒドロキシであり；

R^{2e} は、1 個以上の R^{2f} で場合により置換されている、 $-N(R^{2g})_2$ 、 $-C(=O)(R^{2g})$ 、 $-C(=O)O(R^{2g})$ 、 $-C(=O)N(R^{2g})_2$ 、 $-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g})$ 、 $-S(=O)_2(R^{2g})$ 、 $-S(O)_2N(R^{2g})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

20

各 R^{2f} は、独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルであり；

各 R^{2g} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、又はフェニルであり；そして

Q^3 は、請求項 1 に定義されたとおりである）

で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、tert-ブチルである、請求項 1 又は 5 記載の化合物。

30

【請求項 8】

Q^{3a} が、1 個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、 C_{1-6} アルキル、フェニル又はシクロアルキルであり、ここで、 Q^{3d} が、請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

2-（シクロペンチル-メチル-アミノ）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド；

1-（2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ベンズアミド；

40

シクロヘキサカルボン酸[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-アミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-N-メチル-ベンズアミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド；

7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2

50

-カルボン酸ジメチルアミド；
 7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2
 -カルボン酸イソプロピルアミド；
7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2
 -カルボン酸シクロペンチルアミド；
1-（2-シクロヘプチルオキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）
 -2，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-（2-シクロヘキシルオキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）
 -2，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-（2-イソプロポキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-2， 10
 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-（2-エトキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-2，2-ジ
 メチル-プロパン-1-オン；
 2，2-ジメチル-1-〔2-（2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ）
 -5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン；
 1-〔2-（1，2-ジメチル-プロポキシ）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン
 -7-イル〕-2，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-（2-イソブトキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-2，2
 -ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-シクロヘキシル-3-〔7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ 20
 [2，3-b]ピラジン-2-イル〕-ウレア；
 1-シクロヘプチル-3-〔7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ
 [2，3-b]ピラジン-2-イル〕-ウレア；
 2，2-ジメチル-1-〔2-（メチル-フェニル-アミノ）-5H-ピロロ[2，3
 -b]ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン；
 1-（2-sec-ブトキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-2
 ，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 2，2-ジメチル-1-（2-フェニルアミノ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン
 -7-イル）-プロパン-1-オン；
 1-（2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル） 30
 -2，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 1-〔2-（シクロペンチル-メチル-アミノ）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジ
 ン-7-イル〕-2，2-ジメチル-プロパン-1-オン；
 2，2-ジメチル-1-（2-フェノキシ-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7
 -イル）-プロパン-1-オン；
 2，2-ジメチル-1-〔2-〔4-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-フェニ
 ルアミノ〕-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン；
 1-シクロヘキシル-3-〔7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ
 [2，3-b]ピラジン-2-イル〕-ウレア；
 1-シクロヘプチル-3-〔7-（2，2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ 40
 [2，3-b]ピラジン-2-イル〕-ウレア；及び
 1-〔2-（6-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ）-5H-ピロロ[2，3-b
]ピラジン-7-イル〕-2，2-ジメチル-プロパン-1-オン
 からなる群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項記載の化合物を含む、炎症又は自己免疫状態の処置用の医薬組成物。

【請求項11】

請求項1～9のいずれか1項記載の化合物を含む、炎症状態の処置用の医薬組成物。

【請求項12】

請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む、癌の処置用の医薬組成物。

【請求項 1 3】

炎症障害又は自己免疫障害の処置用の医薬の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

炎症障害又は自己免疫障害の処置における使用のための、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、JAK 及び SYK 阻害剤であり、JAK 3 を選択的に阻害し、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用な新規なピロロピラジン誘導体の使用に関する。

【0002】

プロテインキナーゼは、ヒト酵素の最大ファミリーの一種であり、リン酸基をタンパク質（特に、チロシン残基のアルコール部分にあるチロシンキナーゼリン酸化タンパク質）に付加することにより、多くの異なるシグナル伝達過程を調節する。そのチロシンキナーゼファミリーは、細胞増殖、遊走、及び分化を制御するメンバーを含む。異常なキナーゼ活性は、癌、自己免疫疾患及び炎症疾患をはじめとする様々なヒト疾患に関係している。プロテインキナーゼは、細胞シグナル伝達の重要な調節物質の一種であるため、それらは、キナーゼ活性の小分子阻害剤を用いて細胞機能を調整する手段を提供し、こうして良好な薬物設計ターゲットを創り出す。キナーゼ活性の選択的で有効な阻害剤は、キナーゼによる疾患過程を処置することに加え、細胞シグナル伝達過程の研究及び治療的関心のある他の細胞標的の同定にも有用である。

【0003】

JAK（ヤヌスキナーゼ）は、JAK 1、JAK 2、JAK 3 及び TYK 2 をはじめとする細胞質タンパク質チロシンキナーゼのファミリーである。JAK のそれぞれが、別個のサイトカイン受容体の細胞質内の部分と優先的に結合する（Annu. Rev. Immunol. 16(1998), pp.293-322）。JAK は、リガンド結合により活性化して、それ自体は内在性キナーゼ活性を欠くサイトカイン受容体をリン酸化することにより、シグナル伝達を開始する。このリン酸化は、STAT タンパク質（シグナル伝達性転写因子）として知られる他の分子の受容体に連結部位を生成し、リン酸化された JAK は、様々な STAT タンパク質に結合する。STAT タンパク質、又は STAT は、チロシン残基のリン酸化により活性化される DNA 結合タンパク質であり、シグナル伝達分子及び転写因子の両方として作用して、最終的にサイトカイン応答性遺伝子のプロモータ中に存在する特異的 DNA 配列に結合する（Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888）。

【0004】

JAK/STAT シグナル伝達は、多くの異常な免疫反応（例えば、アレルギー、喘息、自己免疫疾患、例えば移植片（同種移植片）拒絶、関節リウマチ、筋委縮性側索硬化症及び多発性硬化症）の媒介、並びに固体及び血液悪性腫瘍（例えば、白血病及びリンパ腫）に関係している。

【0005】

つまり JAK 及び STAT は、複数の潜在的に絡み合ったシグナル伝達経路の構成要素であることから（Oncogene 19(2000), pp.5662-5679）、他のシグナル伝達経路を妨害せずに JAK-STAT 経路の一要素を特異的に標的とするのが困難であることが示される。

【0006】

JAK 3 をはじめとする JAK キナーゼは、急性リンパ芽球白血病（小児癌の最も一般的な形態）の小児から得た初代白血病細胞中に多量に発現されており、複数の研究で、アポトーシスを調節するシグナルによる特定細胞での STAT 活性化が修正された（Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immunol. 109:185-193; 及び Nakamura et

10

20

30

40

50

al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8)。それらは、リンパ球の分化、機能及び生存に重要であることも知られている。特に J A K 3 は、リンパ球、マクロファージ、及び肥満細胞の機能において不可欠な役割を果たす。この J A K キナーゼの重要性を考慮すると、J A K 経路を調整する化合物 (J A K キナーゼ 3 に選択的なものを含む) は、リンパ球、マクロファージ、又は肥満細胞の機能が関与する疾患及び病状を処置するのに有用となりうる (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302: 875-878)。J A K 経路の標的化又は J A K キナーゼ (特に、J A K 3) の調整が治療上有用と予測される病状としては、白血病、リンパ腫、移植片拒絶 (例えば、脾臓移植片拒絶、骨髄移植片の適用 (例えば、移植片対宿主病)、自己免疫疾患 (例えば、糖尿病)、及び炎症 (例えば、喘息、アレルギー反応) が挙げられる。J A K 3 の阻害に有利となりうる条件を、以下により詳細に議論する。

10

【0007】

しかし、J A K 1、J A K 2 及び T y k 2 が比較的普遍的に発現しているのに対して、J A K 3 は、より限定的で調節された発現を有する。一部の J A K (J A K 1、J A K 2、T y k 2) は、様々なサイトカイン受容体により用いられるが、J A K 3 は、受容体に γ c を含むサイトカインのみにより用いられる。それゆえ J A K 3 は、受容体が共通の γ 鎖を使用することが今日までに示されたサイトカイン: I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 15 及び I L - 21 のサイトカインシグナル伝達において役割を担う。J A K 1 は、とりわけサイトカイン I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9 及び I L - 21 の受容体と相互作用するが、J A K 2 は、とりわけ I L - 9 及び T N F - α の受容体と相互作用する。特定のサイトカイン (例えば、I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 15 及び I L - 21) がそれらの受容体に結合すると、受容体のオリゴマー化が起こり、その結果、結合した J A K キナーゼの細胞質側末端が近づき、J A K キナーゼ上のチロシン残基のトランスリン酸化が促進される。このトランスリン酸化により、J A K キナーゼが活性化される。

20

【0008】

動物試験から、J A K 3 が、B 及び T リンパ球の成熟において極めて重要な役割を担うだけでなく、J A K 3 が、T 細胞機能の維持に構造的に必要であることが示唆された。この新規なメカニズムを通じた免疫活性の調整が、T 細胞増殖障害 (例えば、移植片拒絶及び自己免疫疾患) の処置に有用であることを立証することができた。

30

【0009】

特に J A K 3 は、様々な生物学的過程に関係している。例えば、I L - 4 及び I L - 9 に誘導されるマウス肥満細胞の増殖及び生存は、J A K 3 及び γ 鎖シグナル伝達に依存することが示された (Suzuki et al., (2000), Blood 96:2172-2180)。J A K 3 は、I g E 受容体を介した肥満細胞脱顆粒反応においても極めて重要な役割を担い (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813)、J A K 3 キナーゼの阻害が、アナフィラキシーをはじめとする I 型過敏反応を予防することが示された (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038)。J A K 3 阻害により、同種移植片拒絶での免疫抑制が得られることが示された (Kirken, (2000), Transpl. Proc. 33:3268-3270)。J A K 3 キナーゼは、関節リウマチ (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164:3894-3901) ; 家族性筋萎縮性側索硬化症 (Trieu et al., (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25) ; 白血病 (Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582) ; 菌状息肉症 (T 細胞リンパ腫の一形態) (Nielsen et al., (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769) ; 及び異常な細胞増殖 (Yu et al., (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10:105-115) の初期及び後期段階に関わるメカニズムにも関係した。

40

【0010】

J A K 3 阻害剤は、臓器移植、異種移植、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、I 型糖尿病及び糖尿病の合併症、癌、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病及び免疫抑制が望ましい他の適応

50

症のための免疫抑制剤として有用な治療である。

【0011】

JAK3の非造血系発現も報告されたが、その機能的意義もやがて分類されるはずである(J. Immunol 168(2002), pp2475-2482)。SCIDでの骨髄移植片は、治癒力があるが(Blood 103(2004), pp2009-2018)、JAK3が、他の組織又は器官で肝要な非重複の機能を有することは考えにくい。このため、免疫抑制剤の他の標的とは異なり、JAK3が限定的に分布することは、興味深い。免疫系に限定して発現される分子標的で作用する薬剤により、最適な効能(毒性比)が得られる。それゆえ、JAK3を標的にすれば、理論的には、これらの細胞集団の外部で作用せず、必要とされる部位(即ち、免疫反応に積極的に関与する細胞)で免疫抑制が提供される。欠陥のある免疫反応が、様々なSTAT-/-株において記載されたが(J. Investig. Med. 44(1996), pp.304-311; Cur. Opin. Cell Biol. 9(1997), pp.233-239)、STATが遍在的に分布すること、及びそれらの分子が小分子阻害剤に標的とされうる酵素活性を有さないという事実が、免疫抑制の重要な標的としての非選択性の一因となった。

10

【0012】

SYK(脾臓チロシンキナーゼ)は、BCRシグナル伝達を介したB細胞活性化に不可欠な非受容体チロシンキナーゼである。SYKは、リン酸化BCRに結合すると活性化されるようになり、こうしてBCR活性化に続く初期シグナル伝達イベントを開始する。SYKが欠如したマウスは、B細胞発生を早期に阻害する(Cheng et al. Nature 378:303, 1995; Turner et al. Nature 378: 298, 1995)。それゆえ、細胞内でのSYK酵素活性の阻害が、自己抗体産生への影響による自己免疫疾患の処置として提案された。

20

【0013】

SYKは、BCRシグナル伝達及びB細胞活性化における役割に加え、FcεRIを介した肥満細胞脱顆粒及び好酸球活性化においても重要な役割を担う。つまりSYKは、喘息をはじめとするアレルギー障害に関係する(Wong et al. Expert Opin Investig Drugs 13:743, 2004にレビューされた)。SYKは、そのSH2ドメインを介してFcεRIのリン酸化γ鎖に結合し、下流でのシグナル伝達に不可欠である(Taylor et al. Mol. Cell. Biol. 15:4149, 1995)。SYKが欠如した肥満細胞は、脱顆粒、アラキドン酸及びサイトカインの分泌が欠損することが実証されている(Costello et al. Oncogene 13: 2595, 1996)。これは、肥満細胞においてSYK活性を阻害する薬理学的薬剤に関しても示された(Yamamoto et al. J Pharmacol Exp Ther 306: 1174, 2003)。SYKアンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置は、喘息の動物モデルにおいて好酸球及び好中球の抗原誘発浸潤を阻害する(Stenton et al. J Immunol 169: 1028, 2002)。SYKが欠如した好酸球でも、FcεRI刺激に応答した活性化の障害が示される(Lach-Trifilieff et al. Blood 96:2506, 2000)。それゆえ、SYKの小分子阻害剤は、喘息をはじめとするアレルギー誘発性炎症疾患の処置に有用となろう。

30

【0014】

JAK及び/又はSYK経路の調整を含む処置により利益が予測される数多くの病状を考慮すると、JAK及び/又はSYK経路を調整する新規な化合物並びにこれらの化合物の使用方法が、非常に広範囲の患者に実質的な治療利益を提供するはずであることは、直ちに明白である。本明細書で提供されるのは、JAK及び/もしくはSYK経路を標的とする病状の処置、又はJAKもしくはSYKキナーゼ、特にJAK3の阻害に使用される新規なピロロピラジン誘導体である新規なピロロピラジン誘導体であり、それは、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に治療的に有用となる。

40

【0015】

本明細書で提供される新規なピロロピラジン誘導体は、JAK3を選択的に阻害し、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用となる。本発明の化合物は、JAK及び/又はSYK経路を調整し、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体であり、ここでの好ましい化合物は、JAK3を選択的に阻害する。例えば、本発明の化合物は、JAK3及びSYKを阻害してもよく、ここでの好ましい化合物は、JAKキナー

50

ゼのうち J A K 3 に選択的であり、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体である。その上、本発明の化合物は、J A K 3 及び J A K 2 を阻害してもよく、ここでの好ましい化合物は、J A K キナーゼのうち J A K 3 に選択的であり、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体である。同様に本発明の化合物は、J A K 3 及び J A K 1 を阻害してもよく、ここでの好ましい化合物は、J A K キナーゼのうち J A K 3 に選択的であり、自己免疫疾患及び炎症疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体である。

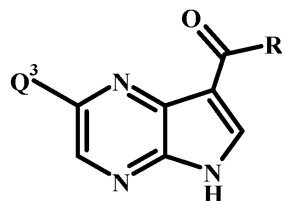
【0016】

本願は、式 I :

【0017】

【化1】

10



I

【0018】

(式中、

R は、R¹、R²、R³、又は R⁴ であり；

R¹ は、1 個以上の R^{1a} で場合により置換されている、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

R^{1a} は、R^{1b} 又は R^{1c} であり；

R^{1b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、又は -CN であり；

R^{1c} は、1 個以上の R^{1d} で場合により置換されている、-C(=O)O(R^{1f})、-C(=O)CH₂(R^{1e})、-S(R^{1f})、-S(O)₂(R^{1f})、又は -S(=O)(R^{1f})、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、アミド、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルオキシ、又はヘテロシクロアルキルオキシであり；

R^{1d} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、又は低級ハロアルキルであり；

R^{1e} は、H、低級アルキル、低級アルコキシ、-CN、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R^{1f} は、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R² は、N(R^{2a})₂ であり；

各 R^{2a} は、独立して、H 又は R^{2b} であり；

各 R^{2b} は、独立して、1 個以上の R^{2c} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

R^{2c} は、R^{2d} 又は R^{2e} であり；

R^{2d} は、ハロゲン、オキソ、又はヒドロキシであり；

R^{2e} は、1 個以上の R^{2f} で場合により置換されている、-N(R^{2g})₂、-C(=O)(R^{2g})、-C(=O)O(R^{2g})、-C(=O)N(R^{2g})₂、-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g})、-S(=O)₂(R^{2g})、-S(O)₂N(R^{2g})₂、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであ

20

30

40

50

り；

各 R^{2f} は、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルであり；

各 R^{2g} は、独立して、H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、又はフェニルであり；

R^3 は、 $-C(=O)R^{3a}$ であり；

R^{3a} は、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、又は $N(R^{3b})_2$ であり；

各 R^{3b} は、独立して、H又は低級アルキルであり；

R^4 は、 $-O(R^{4a})$ であり；

R^{4a} は、H又は R^{4b} であり；

R^{4b} は、1個以上の R^{4c} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールであり；

R^{4c} は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、又は低級アルコキシであり；

Q^3 は、 $-O-Q^{3a}$ 、 $-S-Q^{3a}$ 、 $-C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})_2$ 、 $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ 、又は $-N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ であり；

各 Q^{3a} は、独立して、 Q^{3b} 又は Q^{3c} であり；

m は、0、1、又は2であり；

Q^{3b} は、Hであり；

Q^{3c} は、1個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

各 Q^{3d} は、独立して、 Q^{3e} 又は Q^{3f} であり；

Q^{3e} は、ハロゲン又はヒドロキシであり；

Q^{3f} は、1個以上の Q^{3g} で場合により置換されている、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；そして

各 Q^{3g} は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、又は低級アルコキシである）で示される化合物、又は薬学的に許容されうるその塩を提供する。

【0019】

上記実施態様の一変形形態において、 R は、 R^1 である。

【0020】

上記実施態様の一変形形態において、 R^1 は、低級アルキルである。

【0021】

上記実施態様の一変形形態において、低級アルキルは、tert-ブチルである。

【0022】

上記実施態様の別の変形形態において、低級アルキルは、tert-ブチルであり、 Q は、 Q^1 であり、 Q^{1a} は、 Q^{1c} であり、 Q^{1c} は、 Q^{1e} であり、 Q^{1e} は、 $Q^{1e'}$ であり、そして $Q^{1e'}$ は、ピロリジンである。

【0023】

上記実施態様の別の変形形態において、低級アルキルは、 $-CHC(CH_3)_3$ である。

【0024】

上記実施態様の別の変形形態において、低級アルキルは、イソブチルである。

【0025】

10

20

30

40

50

上記実施態様の別の変形形態において、低級アルキルは、イソプロピルである。

【0026】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、 $-CHC(CH_3)_3$ である。

【0027】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、イソブチルである。

【0028】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、イソプロピルである。

【0029】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、シクロアルキルである。

【0030】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、ヘテロシクロアルキルである。

10

【0031】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、ベンジルである。

【0032】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^1 は、フェニルである。

【0033】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R は、 R^2 である。

【0034】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R は、 R^2 であり、そして R^2 は、 $NH(R^{2a})$ である。

20

【0035】

上記実施態様の一変形形態において、 R^{2a} は、 R^{2b} である。

【0036】

上記実施態様の一変形形態において、 R^{2b} は、低級アルキルである。

【0037】

上記実施態様の一変形形態において、低級アルキルは、イソプロピルである。

【0038】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^{2b} は、ヘテロシクロアルキルである。

。

【0039】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^{2b} は、シクロアルキルである。

30

【0040】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^{2b} は、ヘテロシクロアルキルアルキレンである。

【0041】

上記実施態様の一変形形態において、ヘテロシクロアルキルは、ピロリジンである。

【0042】

上記実施態様の一変形形態において、アルキレンは、メチレンである。

【0043】

式Iで示される化合物の一実施態様において、 R^{2b} は、ピロリジンメチレンである。

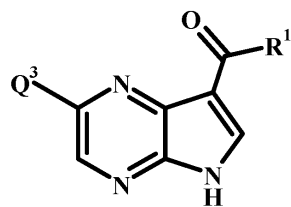
40

【0044】

式Iの特定の実施態様において、表題化合物は、より具体的には式II：

【0045】

【化 2】



II

【0046】

10

(式中、

R^1 は、1 個以上の R^{1a} で場合により置換されている、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

R^{1a} は、 R^{1b} 又は R^{1c} であり；

R^{1b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、又は $-CN$ であり；

R^{1c} は、1 個以上の R^{1d} で場合により置換されている、 $-C(=O)O(R^{1f})$ 、 $-C(=O)(CH_2)_m(R^{1e})$ 、 $-O(CH_2)_m(R^{1e})$ 、 $-S(R^{1f})$ 、 $-S(O)_2(R^{1f})$ 、又は $-S(=O)(R^{1f})$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、アミド、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルオキシ、又はヘテロシクロアルキルオキシであり；

20

R^{1d} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、アミノ、低級アルコキシ、又は低級ハロアルキルであり；

R^{1e} は、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R^{1f} は、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

m は、0、1、又は 2 であり；そして

Q^3 は、本明細書に定義されたとおりである)

30

で示される。

【0047】

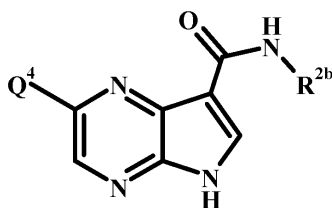
式IIの特定の実施態様において、 R^1 は、低級アルキル、好ましくはtert-ブチルである。

【0048】

式Iの特定の実施態様において、表題化合物は、より具体的には式III：

【0049】

【化 3】



III

40

【0050】

(式中、

R^{2b} は、独立して、1 個以上の R^{2c} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシク

50

ロアルキルアルキレンであり；

R^{2c} は、 R^{2d} 又は R^{2e} であり；

R^{2d} は、ハロゲン、オキシ、又はヒドロキシであり；

R^{2e} は、1個以上の R^{2f} で場合により置換されている、 $-N(R^{2g})_2$ 、 $-C(=O)(R^{2g})$ 、 $-C(=O)O(R^{2g})$ 、 $-C(=O)N(R^{2g})_2$ 、 $-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g})$ 、 $-S(=O)_2(R^{2g})$ 、 $-S(O)_2N(R^{2g})_2$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{2f} は、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルであり；

各 R^{2g} は、独立して、H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、又はフェニルであり；そして

Q^3 は、本明細書に定義されたとおりである）

で示される。

【0051】

式IIIの特定の実施態様において、 R^{2b} は、低級アルキルである。

【0052】

式I、II又はIIIのいずれかの特定の実施態様において、 Q^3 は、 $-O-Q^{3a}$ 、 $-C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})_2$ 、 $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ 、又は $-N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ であり、ここで、 m 及び Q^{3a} は、本明細書に定義されたとおりである。

【0053】

式I、II又はIIIのいずれかの特定の実施態様において、 Q^{3a} は、1個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル又はシクロアルキルである。

【0054】

式I、II又はIIIのいずれかの特定の実施態様において、 Q^3 は、 $-O-Q^{3a}$ 、 $-C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})_2$ 、 $-N(Q^{3a})S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ 、又は $-N(Q^{3a})C(=O)N(Q^{3a})_2$ であり、ここで、 m は、本明細書に定義されたとおりであり、そして Q^{3a} は、1個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、H、低級アルキル、フェニル又はシクロアルキルである。

【0055】

本願は、

2-（シクロペンチル-メチル-アミノ）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド；

1-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；

1-（2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ベンズアミド；

シクロヘキサカルボン酸[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-アミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-N-メチル-ベンズアミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド；

N-[7-（2, 2-ジメチル-プロピオニル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジ

10

20

30

40

50

- ン-2-イル] -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド；
- 7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルボン酸ジメチルアミド；
- 7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルボン酸イソプロピルアミド；
- 1-(2-アセチル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-(2-イソブチリル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 2, 2-ジメチル-1-[2-(2-メチル-ベンゾイル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン；
- 1-(2-ベンゾイル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルボン酸シクロペンチルアミド；
- 2, 2-ジメチル-1-[2-(ピリジン-4-カルボニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン；
- 2, 2-ジメチル-1-[2-(ピリジン-3-カルボニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン；
- 1-(2-シクロヘプチルオキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-(2-シクロヘキシルオキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-(2-イソプロポキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-(2-エトキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 2, 2-ジメチル-1-[2-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン；
- 1-[2-(1, 2-ジメチル-プロポキシ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-(2-イソブトキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-[2-(1-ベンジル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-シクロヘキシル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア；
- 1-シクロヘプチル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア；
- 2, 2-ジメチル-1-[2-(メチル-フェニル-アミノ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン；
- 1-(2-s e c-ブトキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 2, 2-ジメチル-1-(2-フェニルアミノ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン；
- 1-(2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 1-[2-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン；
- 2, 2-ジメチル-1-(2-フェノキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7

－イル)－プロパン－1－オン；

2, 2－ジメチル－1－{2－[4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－フェニルアミノ]－5H－ピロロ[2, 3－b]ピラジン－7－イル}－プロパン－1－オン；

1－シクロヘキシル－3－[7－(2, 2－ジメチル－プロピオニル)－5H－ピロロ[2, 3－b]ピラジン－2－イル]－ウレア；

1－シクロヘプチル－3－[7－(2, 2－ジメチル－プロピオニル)－5H－ピロロ[2, 3－b]ピラジン－2－イル]－ウレア；

1－[7－(2, 2－ジメチル－プロピオニル)－5H－ピロロ[2, 3－b]ピラジン－2－イル]－2, 2－ジメチル－プロパン－1－オン；及び

1－[2－(6－メトキシ－ピリジン－2－イルアミノ)－5H－ピロロ[2, 3－b]ピラジン－7－イル]－2, 2－ジメチル－プロパン－1－オン

からなる群から選択される式 I で示される化合物を提供する。

【0056】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、炎症及び／又は自己免疫状態を処置する方法を提供する。

【0057】

上記方法の一変形態において、上記方法は、化学療法もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置する薬剤、糖尿病を処置する薬剤、又は免疫欠損障害を処置する薬剤から選択される追加的治療薬を投与することを更に含む。

【0058】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I (式中、R は、 R^1 である) で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、炎症状態を処置する方法を提供する。

【0059】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、T 細胞増殖障害を阻害する方法を提供する。

【0060】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I (式中、R は、 R^2 である) で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、T 細胞増殖障害を阻害する方法を提供する。

【0061】

上記方法の一変形態において、増殖障害は、癌である。

【0062】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、B 細胞増殖障害を処置する方法を提供する。

【0063】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、I 型糖尿病、臓器移植の合併症、異種移植、糖尿病、癌、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫性甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、及び白血病をはじめとする免疫障害を処置する方法を提供する。

【0064】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、血管柄付き又は非血管柄付き移植片の、急性同種移植片又は異種移植片拒絶、及び慢性同種移植片又は異種移植片拒絶をはじめとする全ての形態の臓器拒絶を予防又は治療する方法を提供する。

【0065】

一態様において、本願は、式 I で示される化合物を、必要とする患者に投与することを含む、血管柄付き又は非血管柄付き移植片の、急性同種移植片又は異種移植片拒絶、及び

10

20

30

40

50

慢性同種移植片又は異種移植片拒絶をはじめとする全ての形態の臓器拒絶を予防又は治療する方法を提供する。

【0066】

一態様において、本願は、JAK3活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて50マイクロモル以下の IC_{50} を示す式Iで示される化合物を投与することを含む、JAK3活性を阻害する方法を提供する。

【0067】

上記方法の一変形形態において、該化合物は、JAK3活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて100ナノモル以下の IC_{50} を示す。

【0068】

上記方法の一変形形態において、該化合物は、JAK3活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて10ナノモル以下の IC_{50} を示す。

【0069】

一態様において、本願は、SYK活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて50マイクロモル以下の IC_{50} を示す式Iで示される化合物を投与することを含む、SYK活性を阻害する方法を提供する。

【0070】

上記方法の一変形形態において、該化合物は、SYK活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて100ナノモル以下の IC_{50} を示す。

【0071】

上記方法の一変形形態において、該化合物は、SYK活性のインビトロ生化学的アッセイにおいて10ナノモル以下の IC_{50} を示す。

【0072】

一態様において、本願は、抗炎症化合物を、治療上効果的な量の式Iで示される化合物と共に、必要とする患者に併用投与することを含む、炎症状態を処置する方法を提供する。

【0073】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の抗炎症化合物を、式Iで示される化合物と共に、必要とする患者に併用投与することを含む、炎症状態を処置する方法を提供する。

【0074】

一態様において、本願は、免疫抑制化合物を、治療上効果的な量の式Iで示される化合物と共に、必要とする患者に併用投与することを含む、免疫障害を処置する方法を提供する。

【0075】

一態様において、本願は、治療上効果的な量の免疫抑制化合物を、式Iで示される化合物と共に、必要とする患者に併用投与することを含む、免疫障害を処置する方法を提供する。

【0076】

本願は、少なくとも1種の薬学的に許容しうる担体、賦形剤又は希釈剤と混和された式Iで示される化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0077】

一変形形態において、上記医薬組成物は、化学療法又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置する薬剤、糖尿病を処置する薬剤、及び免疫欠損障害を処置する薬剤から選択される追加的治療薬を更に含む。

【0078】

一態様において、本願は、炎症障害の処置用の医薬を製造する際の、式I、II又はIIIで示される化合物の使用を提供する。

【0079】

一態様において、本願は、炎症障害の処置用の医薬を製造する際の、式Iで示される化

10

20

30

40

50

合物の使用を提供する。

【0080】

一態様において、本願は、自己免疫障害の処置用の医薬を製造する際の、式 I、II 又は III で示される化合物の使用を提供する。

【0081】

一態様において、本願は、自己免疫障害の処置用の医薬を製造する際の、式 I で示される化合物の使用を提供する。

【0082】

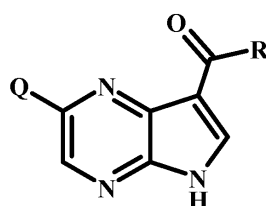
一態様において、本願は、炎症障害又は自己免疫障害の処置に使用される、式 I、II 又は III で示される化合物を提供する。

【0083】

本願は、式 IV：

【0084】

【化 4】



IV

【0085】

(式中、

R は、R¹、R²、R³、又は R⁴ であり；

R¹ は、1 個以上の R^{1a} で場合により置換されている、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

R^{1a} は、R^{1b} 又は R^{1c} であり；

R^{1b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、又は -CN であり；

R^{1c} は、1 個以上の R^{1d} で場合により置換されている、-C(=O)O(R^{1f})、-C(=O)CH₂(R^{1e})、-S(R^{1f})、-S(O)₂(R^{1f})、又は -S(=O)(R^{1f})、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、アミド、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルオキシ、又はヘテロシクロアルキルオキシであり；

R^{1d} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、又は低級ハロアルキルであり；

R^{1e} は、H、低級アルキル、低級アルコキシ、-CN、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R^{1f} は、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

R² は、N(R^{2a})₂ であり；

各 R^{2a} は、独立して、H 又は R^{2b} であり；

各 R^{2b} は、独立して、1 個以上の R^{2c} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

R^{2c} は、R^{2d} 又は R^{2e} であり；

R^{2d} は、ハロゲン、オキソ、又はヒドロキシであり；

R^{2e} は、1 個以上の R^{2f} で場合により置換されている、-N(R^{2g})₂、-C(=O)(R^{2g})、-C(=O)O(R^{2g})、-C(=O)N(R^{2g})

10

20

30

40

50

$^2g)_2$ 、 $-N(R^2g)C(=O)(R^2g)$ 、 $-S(=O)_2(R^2g)$ 、 $-S(O)_2N(R^2g)_2$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{2f} は、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルであり；

各 R^{2g} は、独立して、H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、又はフェニルであり；

R^3 は、 $-C(=O)R^{3a}$ であり；

R^{3a} は、低級アルキル、低級アルコキシ、フェニル、又は $N(R^{3b})_2$ であり； 10

各 R^{3b} は、独立して、H又は低級アルキルであり；

R^4 は、 $-O(R^{4a})$ であり；

R^{4a} は、H又は R^{4b} であり；

R^{4b} は、1個以上の R^{4c} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールであり；

R^{4c} は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、又は低級アルコキシであり；

Q は、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、又は Q^4 であり； 20

Q^1 は、1個以上の Q^{1a} で場合により置換されているフェニルであり；

Q^{1a} は、 Q^{1b} もしくは Q^{1c} であり；

Q^{1b} は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-S(Q^{1e})$ 、 $-S(O)_2(Q^{1e})$ 、もしくは $-S(=O)(Q^{1e})$ であり；

Q^{1c} は、 Q^{1d} もしくは Q^{1e} であるか；

又は2個の Q^{1a} が、一緒になって、1個以上の Q^{1b} もしくは Q^{1c} で場合により置換されている二環系を形成しており；

Q^{1d} は、 $-O(Q^{1e})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{1e})$ 、 $-C(=O)N(Q^{1e})_2$ 、 $-S(=O)_2(Q^{1e})$ 、 $-C(=O)(Q^{1e})$ 、 $-C(=O)O(Q^{1e})$ 、 $-N(Q^{1e})_2$ 、 $-N(Q^{1e})C(=O)(Q^{1e})$ 、 $-N(Q^{1e})C(=O)O(Q^{1e})$ 、又は $-N(Q^{1e})C(=O)N(Q^{1e})_2$ であり； 30

各 Q^{1e} は、独立して、H又は $Q^{1e'}$ であり；

各 $Q^{1e'}$ は、独立して、1個以上の Q^{1f} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

Q^{1f} は、 Q^{1g} 又は Q^{1h} であり；

Q^{1g} は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、又は $-C(=O)(Q^{1h})$ であり；

Q^{1h} は、1個以上の Q^{1i} で場合により置換されている、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり； 40

Q^{1i} は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、又は低級アルコキシであり；

Q^2 は、1個以上の Q^{2a} で場合により置換されている、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

Q^{2a} は、 Q^{2b} もしくは Q^{2c} であり；

Q^{2b} は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、もしくは $-S(=O)CH_3$ であり；

Q^{2c} は、 Q^{2d} もしくは Q^{2e} であるか；

又は2個の Q^{2a} が、一緒になって、1個以上の Q^{2b} もしくは Q^{2c} で場合に 50

より置換されている二環系を形成しており；

Q^{2d} は、 $-O(Q^{2e})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{2e})$ 、 $-C(=O)N(Q^{2e})_2$ 、 $-S(O)_2(Q^{2e})$ 、 $-C(=O)(Q^{2e})$ 、 $-C(=O)O(Q^{2e})$ 、 $-N(Q^{2e})_2$ 、 $-N(Q^{2e})C(=O)(Q^{2e})$ 、 $-N(Q^{2e})C(=O)O(Q^{2e})$ 、又は $-N(Q^{2e})C(=O)N(Q^{2e})_2$ であり；

各 Q^{2e} は、独立して、H又は $Q^{2e'}$ であり；

各 $Q^{2e'}$ は、独立して、1個以上の Q^{2f} で場合により置換されている、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

Q^{2f} は、 Q^{2g} 又は Q^{2h} であり；

Q^{2g} は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、又は $-C(=O)(Q^{2h})$ であり；

Q^{2h} は、1個以上の Q^{2i} で場合により置換されている、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、フェニル、ベンジル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

Q^{2i} は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、又は低級アルコキシであり；

Q^3 は、 $-O-Q^{3a}$ 、 $-S-Q^{3a}$ 、 $-C(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)(Q^{3a})$ 、 $-S(=O)_2(Q^{3a})$ 、 $-N(Q^{3a})_2$ 、 $-NHC(=O)(Q^{3a})$ 、 $-C(=O)N(Q^{3a})_2$ 、又は $-NHC(=O)N(Q^{3a})_2$ であり；

各 Q^{3a} は、独立して、 Q^{3b} 又は Q^{3c} であり；

Q^{3b} は、Hであり；

Q^{3c} は、1個以上の Q^{3d} で場合により置換されている、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールであり；

Q^{3d} は、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、又は低級ハロアルキルであり；

Q^4 は、 Q^{4a} 又は Q^{4b} であり；

Q^{4a} は、H又はハロゲンであり；そして

Q^{4b} は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、又は低級ハロアルキルであるが；

但し、Rが、 R^4 であり、 R^4 が、 $-O(R^{4a})$ であり、 R^{4a} が、Hであり、そして Q^4 が、 Q^{4a} である場合、 Q^{4a} は、Hではない）

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【0086】

本明細書で用いられる語句「a」又は「an」の物体は、その物体の一つ以上を指し、例えば、化合物は、一つ以上の化合物又は少なくとも一つの化合物を指す。そのため、用語「一つ」、「一つ以上」、及び「少なくとも一つ」は、本明細書では互換可能に用いることができる。

【0087】

語句「本明細書の先に定義されたとおりである」は、発明の概要又は最も広範囲の特許請求の範囲に示され各基の最も広範囲の定義を指す。以下に示される他の全ての実施態様において、各実施態様で表すことができるが明確に定義されない置換基は、発明の概要に示された最も広範囲の定義を有する。

【0088】

本明細書では、特許請求の範囲の移行句又は本文でも、用いられる用語「含む」及び「含んでいる」は、非限定的意義を有するものと解釈すべきである。すなわちその用語は、語句「少なくとも有する」又は「少なくとも含む」と同義に解釈すべきである。用語「含んでいる」が、方法に関連して用いられる場合、それは、その方法が少なくとも引用された工程を包含するが、更なる工程を含んでいてもよいことを意味する。化合物又は組成物

10

20

30

40

50

に関連して用いられる場合、用語「含んでいる」は、その化合物又は組成物が、少なくとも引用された特徴又は成分を含むが、更なる特徴又は成分も含んでいてよいことを意味する。

【0089】

他に断りがなければ、本明細書で用いられる言語「又は」は、「及び／又は」の「包括的」意味で用いられており、「いずれか一方／又は」の「排他的」意味で用いられているのではない。

【0090】

用語「独立して」は、ある変数が、同一化合物内に同一又は異なる定義を有する変数の有無にかかわらず、任意の一例で用いられることを示す。つまり R² が 2 回出現し、「独立して炭素又は窒素」と定義されている化合物では、両方の R² が、炭素であってもよく、両方の R² が、窒素であってもよく、又は一方の R² が、炭素であり、そして他方が窒素であってもよい。

10

【0091】

任意の変数（例えば、R^{2a} 又は Q^{3g}）が、本発明中で使用又は請求された化合物を図示及び記載する任意の部分又は式に 1 回以上出現する場合、各出現ごとのその定義は、他の各出現での定義と独立している。同じく、置換基及び／又は変数の組合せは、そのような化合物から安定した化合物を生成する場合に限り許容される。

【0092】

結合の端部にある記号「*」又は結合の間に引かれた「— — — — —」は、それぞれ、官能基又は他の化学部分と、それを一部とする分子の残り部分との結合点を指す。つまり例えば、MeC(=O)OR⁴（式中、

20

【0093】

【化 5】



である）。

【0094】

環系の内部へ引かれた結合（離れた頂点で結ばれているのではない）は、結合が、任意の適切な環原子につながっていてもよいことを示す。

30

【0095】

本明細書で用いられる用語「選択的な」又は「場合により」は、引き続き記載された事象又は状況が起こる必要がないこと、及びその説明がその事象又は状況が起こる例と起こらない例とを含むことを意味する。例えば、「場合により置換されている」は、場合により置換されている部分が、水素又は置換基を組み込んでいてもよいことを意味する。

【0096】

本明細書で用いられる語句「一緒になって二環系を形成している」は、連結して二環系を形成していることを意味し、各環は、炭素原子 4～7 個又は炭素原子及びヘテロ原子 4～7 個のいずれか一方で構成されていてもよく、そして飽和又は不飽和であってもよい。

40

【0097】

本明細書で用いられる用語「約」は、およそ、ほぼ、概して、又は前後を意味する。用語「約」が、数値範囲と共に用いられる場合、それは、示される数値より上及び下の境界を超えるようにその範囲を変更している。一般に、本明細書で用いられる用語「約」は、数値を示された値より上及び下に 20% の変動で変更していることである。

【0098】

本明細書に記載された定義を、化学的に関連する組合せ、例えば、「ヘテロアルキルアリアル」、「ハロアルキルヘテロアリアル」、「アリアルアルキルヘテロシクリル」、「アルキルカルボニル」、「アルコキシアルキル」、「シクロアルキルアルキル」などを形成するために追加してもよい。用語「アルキル」が、「フェニルアルキル」又は「ヒドロ

50

キシアルキル」のように別の用語に続く接尾語として用いられている場合、これは、他の具体的に特定された基から選択される置換基 1～2 個で置換されている、先に定義されたアルキル基を指すものとする。つまり例えば、「フェニルアルキル」は、フェニル置換基を 1～2 個有するアルキル基を指し、つまりベンジル、フェニルエチル及びビフェニルが挙げられる。「アルキルアミノアルキル」は、アルキルアミノ置換基を 1～2 個有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」としては、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシブチル、2-(ヒドロキシメチル)、3-ヒドロキシプロピルなどが挙げられる。したがって本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、以下に定義されるヘテロアルキル基の部分集合を定義するために用いられる。用語-(アラ)アルキルは、非置換アルキル又はアラルキル基のいずれか一方を指す。用語(ヘテロ)アリール又は(ヘタ)アリールは、アリール又はヘテロアリール基のいずれか一方を指す。

10

【0099】

式 I で示される化合物は、互変異性を示していてもよい。互変異性化合物は、2 種以上の互換可能な化合種として存在することができる。プロトトロピック互変異性体は、2 種の原子間で共有結合した水素原子の移動により得られる。互変異性体は、一般に、平衡状態で存在し、各互変異性体を単離しようと試みると、通常は、化学的及び物理的性質が化合物の混合物と一致した混合物が生成する。平衡の位置は、分子内の化学的特徴に依存する。例えば、多くの脂肪族アルデヒド及びケトン（例えば、アセトアルデヒド）では、ケト型が多くを占めるが、フェノールでは、エノール型が多くを占める。一般的なプロトトロピック互変異性体としては、ケト/エノール ($-C(=O)-CH_2- \rightleftharpoons -C(OH)=CH-$)、アミド/イミド酸 ($-C(=O)-NH_2 \rightleftharpoons -C(OH)=N-$) 及びアミジン ($-C(=NR)-NH_2 \rightleftharpoons -C(NH)=NR$) 互変異性体が挙げられる。後者の 2 種は、ヘテロアリール及び複素環では特に一般的であり、本発明は、該化合物の互変異性体形態の全てを包含する。

20

【0100】

本明細書で用いられる技術的及び科学的用語は、他に定義がなければ、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解される意義を有する。本明細書では、当業者に公知の様々な方法論及び材料が参照される。薬理学の一般原理を示す標準的参考資料としては、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001) が挙げられる。当業者に公知の任意の適切な材料及び/又は方法を、本発明を実施する際に用いることができる。しかし、好ましい材料及び方法を、記載している。以下の記載及び実施例で参照される材料及び試薬などは、他に断りがなければ、商業的供給元から得ることができる。

30

【0101】

本明細書で用いられる用語「アシル」は、式 $-C(=O)R$ (式中、R は、水素又は本明細書に定義された低級アルキルである) で示される基を意味する。本明細書で用いられる用語「アルキルカルボニル」は、R が、本明細書に定義されたアルキルである、式 $C(=O)R$ で示される基を意味する。用語 C_{1-6} アシルは、炭素原子を 6 個含む基 $-C(=O)R$ を指す。本明細書で用いられる用語「アリールカルボニル」は、R が、アリール基である式 $C(=O)R$ で示される基を意味し、本明細書で用いられる用語「ベンゾイル」は、R が、フェニルである、「アリールカルボニル」基を意味する。

40

【0102】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、炭素原子を 1～10 個含む非分枝鎖又は分枝鎖飽和一価炭化水素残基を意味する。用語「低級アルキル」は、炭素原子を 1～6 個含む直鎖又は分枝鎖炭化水素残基を意味する。本明細書で用いられる「 C_{1-10} アルキル」は、炭素 1～10 個で構成されたアルキルを指す。アルキル基の例としては、非限定的に、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル又はペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルをはじめとする低級アルキル基が挙げられる。

50

【0103】

用語「アルキル」が、「フェニルアルキル」又は「ヒドロキシアルキル」のように別の用語に続く接尾語として用いられている場合、これは、他の具体的に特定された基から選択される置換基1～2個で置換されている、先に定義されたアルキル基を指すものとする。つまり例えば、「フェニルアルキル」は、基 $R'R''$ （ここで、 R' は、フェニル基であり、そして R'' は、本明細書で定義されたアルキレン基である）を意味し、フェニルアルキル部分の結合点が、アルキレン基上にあると理解する。アリールアルキル基の例としては、非限定的に、ベンジル、フェニルエチル、3-フェニルプロピルが挙げられる。用語「アリールアルキル」、「アリールアルキル」、又は「アラルキル」は、 R' が、アリール基であること以外は同様に解釈される。用語「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は、 R' が、場合によりアリール又はヘテロアリール基であること以外は同様に解釈される。

10

【0104】

本明細書で用いられる用語「ハロアルキル」は、水素原子1、2、3個以上がハロゲンにより置換されている、先に定義された非分枝鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。用語「低級ハロアルキル」は、炭素原子を1～6個含み、水素原子1、2、3個以上がハロゲンにより置換されている、直鎖又は分枝鎖炭化水素残基を意味する。例は、1-フルオロメチル、1-クロロメチル、1-ブロモメチル、1-ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、1-フルオロエチル、1-クロロエチル、1-ブロモエチル、1-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2,2-ジクロロエチル、3-ブロモプロピル又は2,2,2-トリフルオロエチルである。

20

【0105】

本明細書で用いられる用語「アルキレン」は、他に断りがなければ、炭素原子1～10個の二価飽和直鎖状炭化水素基（例えば、 $(CH_2)_n$ ）又は炭素原子2～10個の二価飽和分枝状炭化水素基（例えば、 $-CHMe-$ 又は $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ）を意味する。アルキレン基の結合可能な原子価（open valences）は、メチレンの場合以外は、同じ原子に結合していない。アルキレン基の例としては、非限定的に、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、ブチレン、2-エチルブチレンが挙げられる。

30

【0106】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」は、アルキルが先に定義されたとおりである-O-アルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ（異性体を含む）を意味する。本明細書で用いられる「低級アルコキシ」は、これまで定義された「低級アルキル」を含むアルコキシ基を意味する。本明細書で用いられる「 C_{1-10} アルコキシ」は、アルキルが C_{1-10} である、-O-アルキルを指す。

【0107】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、異なる炭素原子上の水素原子1～3個が、ヒドロキシル基により置換されている、本明細書に定義されたアルキル基を意味する。

40

【0108】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、炭素原子を3～8個含む飽和炭素環、即ち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルを指す。本明細書で用いられる「 C_{3-7} シクロアルキル」は、炭素環が炭素3～7個で構成されたシクロアルキルを指す。

【0109】

本明細書で用いられる用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

50

【0110】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」又は「芳香族複素環」は、環あたりに原子を4～8個含む芳香族環を少なくとも1個有し、N、O又はSヘテロ原子を1個以上組み込み、残りの環原子が炭素原子である、環原子5～18個の単環又は二環又は三環基を意味し、ヘテロアリール基の結合点が、芳香族環上にあると理解する。当業者に周知のとおり、ヘテロアリール環は、全てが炭素の同等物よりも芳香性が小さい。つまり、本発明の目的では、ヘテロアリール基は、若干の芳香性のみを有する必要がある。ヘテロアリール部分の例としては、環原子を5又は6個、そしてヘテロ原子を1～3個有する単環式芳香族複素環が挙げられ、非限定的に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾール及びオキサジアキソリンが挙げられ、場合により、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルコキシ、チオ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノから選択される置換基1個以上、好ましくは1又は2個で置換されていてもよい。二環部分の例としては、非限定的に、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾチアゾール、及びベンゾイソチアゾールが挙げられる。

10

20

【0111】

本明細書で用いられる用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクリル」又は「複素環」は、他に断りがなければ、環あたりの原子が3～8個の環1個以上、好ましくは環1～2個、又は環3個からなり、環炭素原子を1個以上、そして環ヘテロ原子（N、O又はS（=O）_{0~2}から選択される）を1個以上組み込む一価飽和環状基を意味し、結合点は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれか一方を介していてもよく、場合により、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノから選択される置換基1個以上、好ましくは1又は2又は3個で独立して置換されていてもよい。複素環基の例としては、非限定的に、アゼチジニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル及びイミダゾリニルが挙げられる。

30

【0112】

語句「臓器拒絶」には、血管柄付き及び／又は非血管柄付き（例えば、骨髄、脾島細胞）移植片の設置における急性同種移植片又は異種移植片拒絶、及び慢性同種移植片又は異種移植片拒絶が含まれる。

40

【0113】

共通して使用された略語としては、アセチル（Ac）、アゾビスイソブチリロニトリル（AIBN）、大気（Atm）、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN又はBBN）、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、ジ-tert-ブチルピロカルボナート又はboc無水物（BOC₂O）、ベンジル（Bn）、ブチル（Bu）、Chemical Abstracts Registration Number（CASRN）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ又はZ）、カルボニルジイミダゾール（CDI）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（DAST）、ジベンジリデンアセトン（dba）、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン（DBN）、1,8

50

ージアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカーフーエン (DBU)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1, 2-ジクロロエタン (DCE)、ジクロロメタン (DCM)、ジエチルアゾジカルボキシラート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (DIAD)、ジイソブチルアルミニウム水和物 (DIBAL又はDIBAL-H)、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、1, 1'-ビス- (ジフェニルホスフィノ) エタン (dppe)、1, 1'-ビス- (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、エチル (Et)、酢酸エチル (EtOAc)、エタノール (EtOH)、2-エトキシ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル (EDDQ)、ジエチルエーテル (Et₂O)、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU)、酢酸 (HOAc)、1-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、イソプロパノール (IPA)、リチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS)、メタノール (MeOH)、融点 (mp)、MeSO₂- (メシル又はMs)、メチル (Me)、アセトニトリル (MeCN)、m-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、質量分析スペクトル (ms)、メチルト-ブチルエーテル (MTBE)、N-ブロモスクシンイミド (NBS)、N-カルボキシ無水物 (NCA)、N-クロロスクシンイミド (NCS)、N-メチルモルホリン (NMM)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジニウムクロロクロマト (PCC)、ピリジニウムジクロマト (PDC)、フェニル (Ph)、プロピル (Pr)、イソプロピル (i-Pr)、ポンド毎平方インチ (psi)、ピリジン (pyr)、室温 (rt又はRT)、tert-ブチルジメチルシリル又はt-BuMe₂Si (TBDMS)、トリエチルアミン (TEA又はEt₃N)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン1-オキシル (TEMPO)、トリフラート又はCF₃SO₂- (Tf)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1, 1'-ビス-2, 2, 6, 6-テトラメチルヘプタン-2, 6-ジオン (TMHD)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフロオロボラート (TBTU)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、テトラヒドロフラン (THF)、トリメチルシリル又はMe₃Si (TMS)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (TsOH又はpTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-又はトシル (Ts)、N-ウレタン-N-カルボキシ無水物 (UNCA) が挙げられる。接頭語ノルマル (n)、イソ (i-)、第二級 (sec-)、第三級 (tert-)、及びネオなどの従来の命名法は、アルキル部分と共に用いられる場合には慣用的意義を有する (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

【0114】

本発明に包含され、本発明の範囲に含まれる代表的化合物の例を、以下の表に提示する。これらの実施例及び次の製造は、当業者が本発明をより明白に理解及び実践できるよう提供されている。それらは、本発明の範囲を限定するものととらえるべきではなく、単にその例示及び代表ととらえるべきである。

【0115】

一般に、本願で用いられる命名法は、IUPAC体系的命名法の作成のためのAUTONOTM v.4.0、Beilstein Instituteコンピュータシステムに基づいている。図示された構造とその構造を示す名称とが矛盾する場合、図示された構造をより重視すべきである。加えて、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太字又は点線で示されていない場合、その構造又は構造の一部は、その立体異性体の全てを包含すると解釈すべきである。

【0116】

表1は、式Iで示される例示的化合物を示す。

【0117】

【表 1】
表 I.

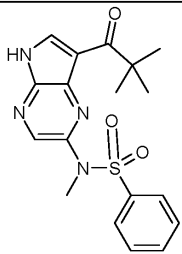
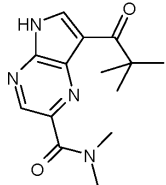
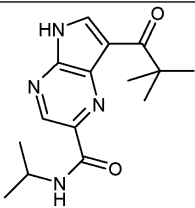
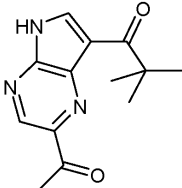
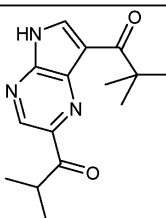
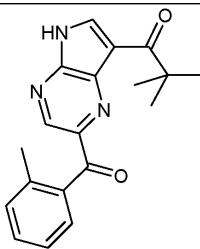
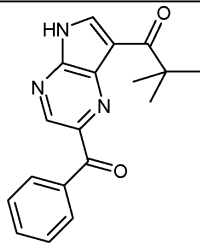
化合物	系統名	構造	融点
I-1	2-(シクロペンチル- メチル-アミノ)-5H- ピロロ[2,3-b]ピラ ジン-7-カルボン酸 イソプロピルアミド		277~278
I-2	1-[7-(2,2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ[2,3-b]ピ ラジン-2-イル]- 2,2-ジメチル-プロ パン-1-オン		188~198
I-3	1-(2-シクロペンチ ルオキシ-5H-ピロロ [2,3-b]ピラジン-7- イル)-2,2-ジメチ ル-プロパン-1-オン		
I-4	N-[7-(2,2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ[2,3-b]ピ ラジン-2-イル]-ベ ンズアミド		
I-5	シクロヘキサンカル ボン酸 [7-(2,2-ジ メチル-プロピオニ ル)-5H-ピロロ[2,3- b]ピラジン-2-イ ル]-アミド		
I-6	N-[7-(2,2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ[2,3-b]ピ ラジン-2-イル]-N- メチル-ベンズアミ ド		
I-7	N-[7-(2,2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ[2,3-b]ピ ラジン-2-イル]-ベ ンゼンスルホンアミ ド		

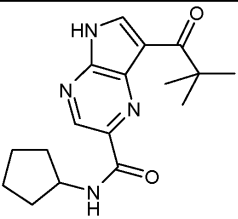
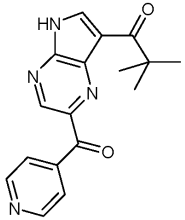
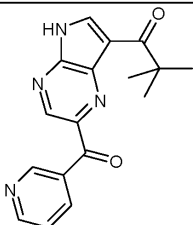
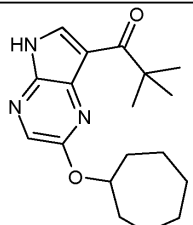
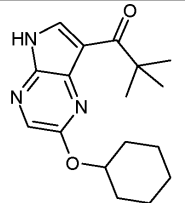
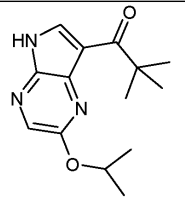
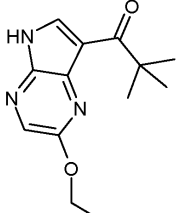
10

20

30

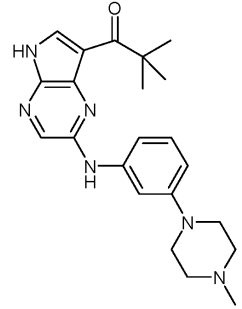
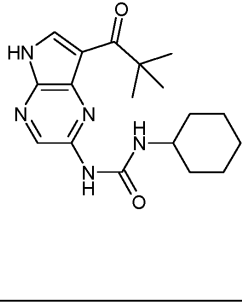
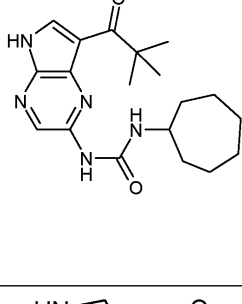
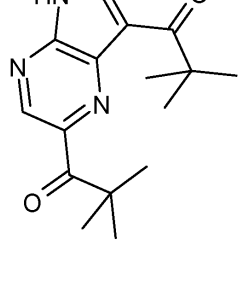
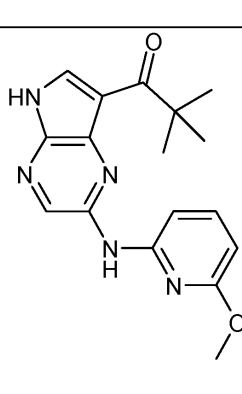
40

I-8	N-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド		
I-9	7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸ジメチルアミド		10
I-10	7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸イソプロピルアミド		
I-11	1-(2-アセチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		20
I-12	1-(2-イソブチリル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		
I-13	2,2-ジメチル-1-[2-(2-メチル-ベンゾイル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		30
I-14	1-(2-ベンゾイル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		40

I-15	7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボンシクロペンチルアミド		
I-16	2,2-ジメチル-1-[2-(ピリジン-4-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		10
I-17	2,2-ジメチル-1-[2-(ピリジン-3-カルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		20
I-18	1-(2-シクロヘプチルオキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		30
I-19	1-(2-シクロヘキシルオキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		40
I-20	1-(2-イソプロポキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		
I-21	1-(2-エトキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		

I-22	2, 2-ジメチル-1-[2-(2- モルホリン-4-イル-2-オキソ-エト キシ)-5H-ピロロ [2, 3-b]ピラジン-7- イル]-プロパン-1- オン		
I-23	1-[2-(1, 2-ジメチ ル-プロポキシ)-5H- ピロロ [2, 3-b]ピラ ジン-7-イル]-2, 2- ジメチル-プロパン- 1-オン		
I-24	1-(2-イソブトキシ- 5H-ピロロ [2, 3-b]ピ ラジン-7-イル)- 2, 2-ジメチル-プロ パン-1-オン		
I-25	1-[2-(1-ベンジル- 1H-[1, 2, 3]トリアゾ ール-4-イル)-5H-ピ ロロ [2, 3-b]ピラジ ン-7-イル]-2, 2-ジ メチル-プロパン-1- オン		
I-26	1-シクロヘキシル- 3-[7-(2, 2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ [2, 3-b]ピ ラジン-2-イル]-ウ レア		
I-27	1-シクロヘプチル- 3-[7-(2, 2-ジメチ ル-プロピオニル)- 5H-ピロロ [2, 3-b]ピ ラジン-2-イル]-ウ レア		
I-28	2, 2-ジメチル-1-[2-(メチル-フェニルー アミノ)-5H-ピロロ [2, 3-b]ピラジン-7- イル]-プロパン-1- オン		

I-29	1-(2-sec-ブトキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		
I-30	2,2-ジメチル-1-(2-フェニルアミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン		10
I-31	1-(2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		
I-32	1-[2-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		20
I-33	2,2-ジメチル-1-(2-フェノキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン		30
I-34	2,2-ジメチル-1-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル}-プロパン-1-オン		40

I-35	2,2-ジメチル-1-{2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル}-プロパン-1-オン		
I-36	1-シクロヘキシル-3-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア		10
I-37	1-シクロヘプチル-3-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア		20
I-38	1-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		30
I-39	1-[2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		40

【0118】

投与量及び投与

本発明の化合物は、様々な経口投与形態及び担体に配合させてもよい。経口投与は、錠剤、コート錠、糖剤、ハード及びソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン、シロップ、又は懸濁液の形態であってもよい。本発明の化合物は、他の投与経路のうち、連続（静脈点滴）、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（透過性増強剤（penetration

enhancement agent) を含んでいてもよい)、口腔、経鼻、吸入、及び坐剤投与をはじめとする他の投与経路で投与される場合に有効である。好ましい投与の手法は、一般に、簡便な日用量レジメンを利用する経口であり、それは病気の程度及び有効成分への患者の応答により調整することができる。

【0119】

本発明の化合物、及び薬学的に使用しうるその塩を、1種以上の従来の賦形剤、担体、又は希釈剤と共に、医薬組成物及び単位用量の形態にしてもよい。医薬組成物及び単位用量形態は、追加の活性化合物又は有効成分を含み、又は含まず、従来の割合の従来の成分で構成されていてもよく、そして単位用量形態は、任意の適切な効果的量の有効成分を、用いられる所定の日用量範囲に合わせて含んでいてもよい。該医薬組成物は、経口用では、固形（例えば、錠剤又は充填カプセル）、半固形、粉末、徐放性配合剤もしくは液体（例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、又は充填カプセル）として；又は経直腸もしくは経腔投与用では坐剤の形態で；又は非経口用では滅菌注射可能溶液の形態で使用してもよい。典型的な調製剤は、活性化合物を約5%～約95% (w/w) 含む。用語「調製剤」又は「用量形態」は、活性化合物の固体及び液体配合物の両方を包含するものとし、有効成分が標的器官又は組織、並びに所望の用量及び薬物動態パラメータに応じて異なる調製剤中に存在しうることは、当業者に認識されよう。

【0120】

本明細書で用いられる用語「賦形剤」は、医薬組成物を製造するのに有用で、一般に安全で非毒性であり、そして生物学的又は他の面でも不適切ではない化合物を指し、獣医学的使用及びヒトの薬学的使用に許容しうる賦形剤を包含する。本発明の化合物は、単独で投与することができるが、一般には、所定の投与経路及び標準的薬務に関連して選択される1種以上の適切な医薬賦形剤、希釈剤又は担体と混和して投与される。

【0121】

「薬学的に許容しうる」は、それが、医薬組成物を製造するのに有用で、一般に安全で非毒性であり、そして生物学的又は他の面でも不適切でないことを意味し、獣医学的使用及びヒトの薬学的使用に許容しうることを包含する。

【0122】

有効成分の「薬学的に許容しうる塩」形態により、最初に、非塩形態では存在しなかった所望の薬物動態的性質を有効成分に付与してもよく、そして身体での治療活性に関して、有効成分の薬物力学に正の影響を与えてもよい。化合物の「薬学的に許容しうる塩」という語句は、薬学的に許容できて、親化合物の望ましい薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩としては、(1) 無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）で形成された酸付加塩；もしくは有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ[2. 2. 2]-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など）で形成された酸付加塩；又は(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、又はアルミニウムイオン）により置換されている場合、もしくは有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなど）と配位している場合に形成される塩が挙げられる。

【0123】

固形調製剤としては、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシェ、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、

錠剤崩壊剤、又は封入材としても作用しうる物質1種以上であってもよい。粉末では、担体は一般に、微細有効成分との混合物である微細固体である。錠剤では、有効成分は一般に、必要な結合能を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及び寸法に圧縮されている。適切な担体としては、非限定的に、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。固形調製剤は、有効成分に加え、着色剤、香料、安定化剤、緩衝液、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含んでいてもよい。

【0124】

同じく経口投与に適した液体配合剤としては、エマルジョン、シロップ、エリキシル、水溶液、及び水性懸濁液をはじめとする液体配合剤が挙げられる。これらには、使用前に短時間で液状調製剤に変換させる固形調製剤が含まれる。エマルジョンは、溶液（例えば、プロピレングリコール水溶液）中で調製してもよく、又は乳化剤（例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、又はアカシア）を含んでいてもよい。水溶液は、有効成分を水に溶解して、適切な着色剤、香料、安定化剤、及び増粘剤を添加することにより調製することができる。水性懸濁液は、微細有効成分を粘性材料（例えば、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤）を含む水に分散させることにより調製することができる。

【0125】

本発明の化合物を、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射又は持続注入）用に配合させてもよく、そして追加の保存剤を含む、アンプル、充填済み注射器、少量注入容器又は多数回投与用容器内に単位用量形態で存在してもよい。該組成物は、油性又は水性賦形剤中の懸濁液、溶液又はエマルジョン、例えば水性ポリエチレングリコール中の溶液のような形態をとっていてもよい。油性もしくは非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が挙げられ、配合薬（formulatory agents）、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤を含んでいてもよい。あるいは、使用前に適切な賦形剤、例えば滅菌ピロジェンフリー水で再生されるよう、有効成分が、滅菌固形物の無菌分離により、又は溶液の凍結乾燥により得られる粉末形態であってもよい。

【0126】

本発明の化合物を、軟膏、クリーム、ローション又は経皮パッチとして上皮への局所投与用に配合させてもよい。軟膏及びクリームを、例えば、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤を加えた水性又は油性基剤と配合させてもよい。ローションを、水性又は油性基剤と配合させてもよく、一般に1種以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤も含む。口内での局所投与に適した配合剤としては、香料基剤（通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント）中に有効成分を含むロゼンジ；不活性基剤（例えば、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア）中に有効成分を含む香錠；及び適切な液体担体中に有効成分を含む洗口剤が挙げられる。

【0127】

本発明の化合物を、坐剤としての投与用に配合させてもよい。低融点ワックス（例えば、脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物）を最初に熔融して、有効成分を、例えば攪拌することにより、均質に分散させる。その後、熔融された均質な混合物を簡便な一定寸法の鋳型に注入し、放冷して固化させる。

【0128】

本発明の化合物を、経膣投与用に配合させてもよい。有効成分に加えてそのような担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレーが適切であることは、当該技術分野で公知である。

【0129】

本発明の化合物を、経鼻投与用に配合させてもよい。溶液又は懸濁剤を、従来の手法、

10

20

30

40

50

例えば点滴注入器、ピペット又はスプレーにより鼻腔に直接適用する。配合剤を、単回又は多数回投与形態で提供してもよい。点滴注入器又はピペットの後者の例では、これは、患者が溶液又は懸濁液を適切な所定の容量で投与することにより実行してもよい。スプレーの場合、これは、例えば調量噴霧スプレーポンプを用いることにより実行してもよい。

【0130】

本発明の化合物を、特に鼻腔内投与をはじめとする呼吸管へのエアロゾル投与用に配合させてもよい。該化合物は、一般に小さな粒度、例えば約5ミクロン以下程度の粒度を有する。そのような粒度は、当該技術分野で公知の手段、例えば微粉化により得てもよい。有効成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、又はジクロロテトラフルオロエタン)、もしくは二酸化炭素、又は他の適切な気体などの適切な噴射剤と一緒に加圧パック内で提供される。エアロゾルは、簡便にはレシチンなどの界面活性剤を含んでいてもよい。薬物の用量を、調量弁により制御してもよい。あるいは有効成分を、乾燥粉末、例えば適切な粉末基剤(例えば、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドン(PVP))中の該化合物の粉末混合物の形態で提供してもよい。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、単位用量形態で、例えばゼラチン又はプリスタパックのカプセル又はカートリッジ中に存在してもよく、そこから粉末を吸入器により投与してもよい。

【0131】

所望なら、有効成分の持効性投与又は徐放性投与に適応する腸溶性コーティングを加えて、配合剤を製造してもよい。例えば、本発明の化合物を、経皮又は皮下薬物送達装置中に配合させることができる。これらの送達システムは、化合物の持続放出が必要な場合、そして処置レジメンでの患者の服薬遵守が極めて重要となる場合に有利である。経皮送達システム中の化合物は、多くの場合、皮膚接着固体支持体に付着させている。該当する化合物を、透過性増強剤、例えば、Azone(1-オードデシルアザシクロヘプタン-2-オン)と混和することもできる。持効性送達システムを、手術又は注射により皮下層に挿入する。皮下インプラントでは、液体可溶性膜(例えば、シリコーンゴム、又は生体分解ポリマー、例えばポリラクチ酸(polyactic acid))中に該化合物が封入されている。

【0132】

医薬担体、希釈剤及び賦形剤を共に含む適切な配合剤は、E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaにより編集されたRemington: The Science and Practice of Pharmacy 1995に記載されている。熟練の配合技術者は、本発明の組成物を不安定にせず又は治療活性を損なわずに、本明細書の技術の範囲内で配合を改良して、特定の投与経路のための数多くの配合を提供してもよい。

【0133】

本発明の化合物が水又は他の賦形剤により可溶性になるような該化合物の改良を、例えば、当該技術分野に十分含まれるわずかな改良(塩配合、エステル化など)により容易に実行してもよい。患者の最大の有利な効果に合わせて本発明の化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路及び用量レジメンを改良することも、当該技術分野に十分に含まれる。

【0134】

本明細書で用いられる用語「治療上効果的な量」は、患者の疾患の症状を軽減するのに必要な量を意味する。用量は、各症例の各要件に適応させる。その投与量は、多数の因子、例えば処置される疾患の重症度、患者の年齢及び一般的健康条件、患者を処置する他の医薬、投与の経路及び形態、並びに関与する医療従事者の選択及び経験に応じて広い限界内で変動してもよい。経口投与では、1日あたり約0.01~約1000mg/kg体重の日用量が、単独療法及び/又は併用療法で適切となるはずである。好ましい日用量は、1日あたり約0.1~約500mg/kg体重、より好ましくは0.1~約100mg/kg体重、最も好ましくは1.0~約10mg/kg体重である。つまり70kgのヒトに投与する場合、用量範囲は、1日あたり約7mg~0.7gになる。日用量を、単回投与又は分割投与で、典

10

20

30

40

50

型的には1日あたり1～5回投与してもよい。一般に処置は、化合物の最適用量よりも少ない、少なめの投与量で開始する。その後、各患者の最適効果に達するまで、投与量を少量ずつ増加させる。本明細書に記載された疾患を処置する当業者は、過度の実験を行わなくても、個人の知識、経験、及び本願の開示を頼りに、所定の疾患及び患者のために本発明の化合物の治療上効果的な量を確定することができよう。

【0135】

該医薬調製剤は、好ましくは単位用量形態である。そのような形態では、該調製剤は、適量の有効成分を含む単位用量に分割されている。単位用量形態は、異なる量の調製剤を含む包装調製剤、例えば、包装錠、カプセル、及びバイアル又はアンプル中の粉末であってもよい。同じく単位用量形態は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはロゼンジそのものであってもよく、又はこれらのいずれかの適切な数の包装形態であってもよい。

10

【0136】

以下の実施例は、本発明の範囲内の化合物の製造及び生物学的評価を例示している。これらの実施例及び以下の製造は、当業者が本発明をより明白に理解及び実践できるよう提供されている。それらは、本発明の範囲を限定するものととらえるべきではなく、単にその例示及び代表ととらえるべきである。

【0137】

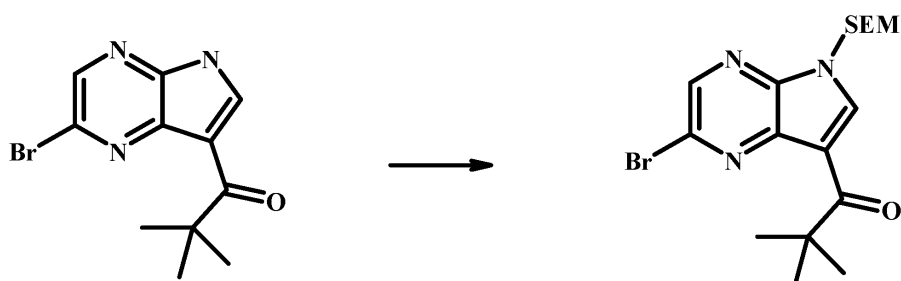
実施例

実施例1

【0138】

【化6】

20



【0139】

30

1-[2-ブロモ-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

水素化ナトリウム（鉱油中60%、0.019g、0.48mmol）を、N,N'-ジメチルホルムアミド1.5mL中の1-(2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン（0.094g、0.33mmol）の攪拌溶液に0～5℃で加えた。泡立っている黄色の混合物を0～5℃で15分間攪拌した。次に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.075mL、0.42mmol）を加えた。得られた濁った黄色の混合物を室温で3時間攪拌し、次に水10mLと酢酸エチル10mLに分配した。有機層を水10mL及び飽和NaCl水溶液10mLで順次2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc／ヘキサン類）により、僅かに不純な1-[2-ブロモ-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン0.129g（93%）を黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

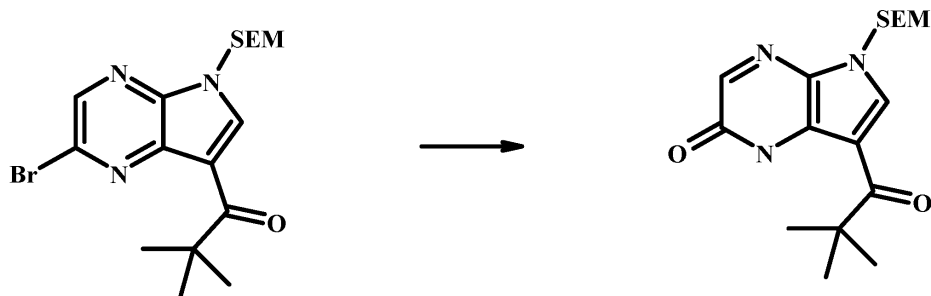
40

【0140】

実施例2

【0141】

【化 7】



【0142】

7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピラジン-2-オン

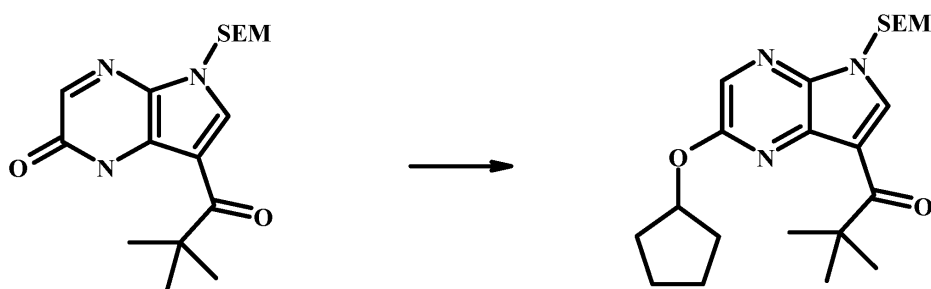
1-[2-ブロモ-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン(0.067g、0.16mmol)、ジオキサン0.4mL、水0.4mL、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.009g、0.01mmol)、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(0.008g、0.02mmol)、及び新たに粉碎したKOH(0.038g、0.67mmol)の混合物を N_2 下、密閉管中で100℃にて15時間撹拌した。得られた橙-黒色の混合物を酢酸エチル5mLと水5mLに分配し、エタノール数滴を加えて、乳濁液を減少させた。水層を酢酸エチル5mLで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー(20→40% EtOAc/ヘキサン類)により、7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピラジン-2-オン0.029g(51%)を淡黄色の固体として得た。

【0143】

実施例 3

【0144】

【化 8】



【0145】

1-[2-シクロペンチルオキシ-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン

7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,5-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピラジン-2-オン(0.029g、0.082mmol)、テトラヒドロフラン1mL、シクロペンタノール(0.010mL、0.11mmol)、トリブチルホスフィン(0.025mL、0.1mmol)、及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.020mL、0.10mmol)の溶液を、窒素下で65℃にて17.5時間撹拌し、次に放冷した。更なるシクロペンタノール(0.020mL、0.22mmol)、トリブチルホスフィン(0.050mL、0.20mmol)、及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.040mL、0.21mmol)を加え、溶液を65℃で2.5時間撹拌した。黄色の溶液を水5mLと酢酸エチル5mLに分配した。有機層を飽和NaC

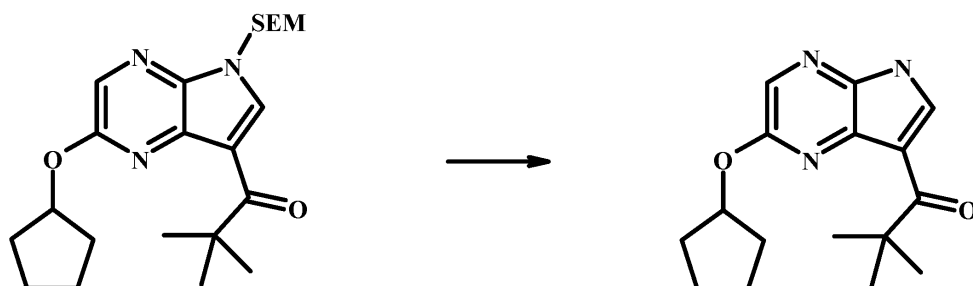
1 水溶液 5 mL で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc / ヘキサン類）により、1-〔2-シクロペンチルオキシ-5-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン 0.017 g（51%）を無色の油状物として得た。

【0146】

実施例 4

【0147】

【化 9】



【0148】

1-（2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

ジクロロメタン 1 mL 及びトリフルオロ酢酸 1 mL 中の 1-〔2-シクロペンチルオキシ-5-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン（0.017 g、0.041 mmol）の溶液を、5 時間攪拌し、次に濃縮して、黄色の油状物とした。シリカゲルクロマトグラフィー（0→40% EtOAc / ヘキサン類）により、白色の固体 0.012 g を得た。¹H NMR 分光法は、この中間体が所望の生成物のホルムアルデヒド付加物であることを示した。固体をエタノール 1 mL に溶解し、溶液を酢酸ナトリウム三水和物（0.064 g、0.47 mmol）で処理した。無色の混合物を 5 時間攪拌し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチル 5 mL と水 5 mL に分配した。有機層を水 5 mL 及び飽和 NaCl 水溶液 5 mL で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（2-シクロペンチルオキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン 0.007 g（57%）を僅かに不純な白色の固体として得た。

【0149】

以下の化合物を上記一般手順にしたがって調製した：

1-（2-シクロヘプチルオキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-（2-シクロヘキシルオキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-（2-イソプロポキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-〔2-（1, 2-ジメチル-プロポキシ）-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-（2-イソブトキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

1-（2-sec-ブトキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル）-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

【0150】

実施例 5

【0151】

10

20

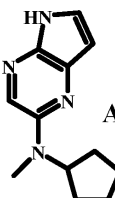
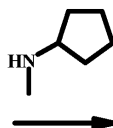
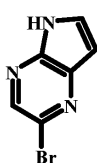
30

40

【化 10】

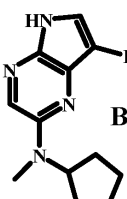
スキーム 1.

工程 1.



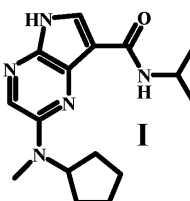
工程 2.

A



工程 3.

B



【0152】

2-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド

工程 1 ピロロピラジン C (340 mg、1.7 mmol) 及び N-メチルシクロペンチルアミンを、NMP (2 mL) に溶解し、密閉管中に置いた。溶液を高強度マイクロ波で摂氏 240 度にて 1.5 時間照射した。冷ましている時、混合物を水と酢酸エチルに分配した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで熟成させ、揮発物を除去した。所望の付加物 (A、102 mg) を、ヘキサン類中の 10~60% 酢酸エチルで溶離する SGC により単離し、分光学的特性が推定構造と一致することを示した。

【0153】

工程 2 ピロロピラジン A (100 mg、0.46 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、摂氏 0 度に冷却した。粉末の水酸化カリウム (67 mg、1.2 mmol) 及びヨウ素 (127 mg、0.5 mmol) を順に加え、それにより 30 分間後に摂氏 0 度で褐色の溶液を得た。溶液を水で処理し、10% チオ硫酸ナトリウム (水溶液) で脱色し、得られた沈殿物を濾過した。フィルターケーキを新鮮な水で洗浄し、減圧下で摂氏 50 度にて一晩貯蔵した。褐色の粉末 (B、120 mg) は、分光学的特性が推定構造と一致することを示した。

【0154】

工程 3 所望のアミド (I) を、工程 2 にしたがって、B (110 mg、0.32 mmol) 及び K_2CO_3 (135 mg、1.0 mmol) を用いて、アミンをイソプロピルアミン (0.08 mL、1.0 mmol) に代えることにより調製した。アミド (I) を固体 (35 mg) として得た：融点 277~278 °C； MW：301； ESM S m/z 302 (M^+1)。

【0155】

2-(3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸イソプロピルアミドを、工程 1 で N-メチルシクロペンチルアミンを 3-メチルアミノピペリジンに代え、反応を 4 時間行うことにより得た。粗反応混合物を、還流しているテトラヒドロフラン中の二炭酸ジ-tert-ブチル及び 4-ジメチルアミノピリジンで処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤：ヘキサン類中の 20~80% 酢酸エチル) に付した。標記化合物を、工程 2 の B を [1-(7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルに代えることにより得て、次にカルボニル化の生成物を還流し

10

20

30

40

50

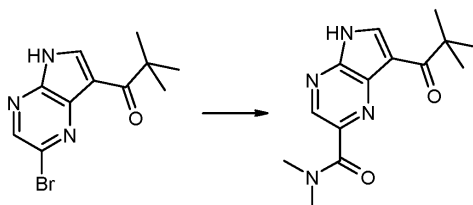
ている 1, 2-ジクロロエタン中のトリフルオロ酢酸で処理して、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た： 融点 54～64℃；MS m/z 317（遊離塩基： M^+H ）。

【0156】

実施例 6

【0157】

【化11】



10

【0158】

7-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルボン酸ジメチルアミド：1-(2-ブロモ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン(50mg, 0.177mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、フラスコを一酸化炭素でバージした。ジメチルアミン(5.5Mエタノール溶液0.32ml)を、続いてパラジウムビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロリド、ジクロロメタン錯体(14mg, 0.0177mmol)を加えた。一酸化炭素を充填したバルーンを取り付け、フラスコを100℃浴で48時間撹拌した。反応物を水及び酢酸エチルの添加により処理した。層を分離し、水層を酢酸エチルで更に2回抽出した。合わせた酢酸エチル層を水で、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、残留物とした。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)により精製して、生成物16mg(32%)を得た。融点=98～101℃、 $(M+H)^+=275$ 。

20

【0159】

7-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルボン酸シクロペンチルアミド。

ジメチルアミンの代わりにシクロペンチルアミンを使用した。融点=237.9～241.5℃、 $(M+H)^+=315$ 。

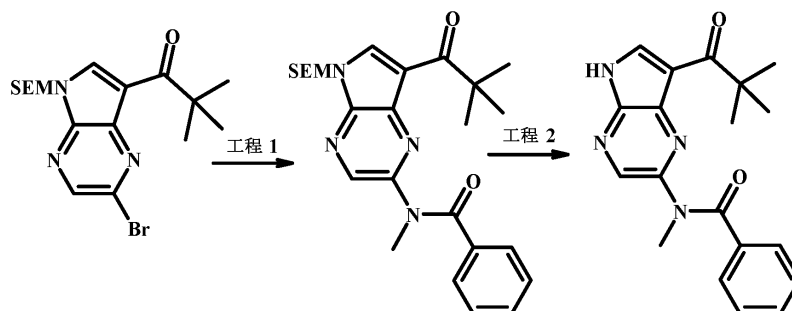
30

【0160】

実施例 7

【0161】

【化12】



40

【0162】

N-[7-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-N-メチルベンズアミド

工程1： トルエン中の1-[2-ブロモ-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン(0.25g, 0.61mmol)、N-メチルベンズアミド(0.243g

50

、1.8 mmol)、 K_2CO_3 (0.185 g、1.34 mmol)、 CuI (0.0175 g、0.092 mmol) 及び N,N' -ジメチル-エタン-1,2-ジアミン (0.02 mL、0.184 mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下、マイクロ波レンジで110℃にて一晩加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を、ヘキサン中の $EtOAc$ (10%~40% 勾配 30分間かけて)を用いるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (60 mg、収率21%) を黄色の油状物として得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45-7.24 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0 (s, 9H); $MS [M+H]^+$: 467。工程2: これらの実施例に記載されている一般手順にしたがった。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); $MS [M+H]^+$: 337。

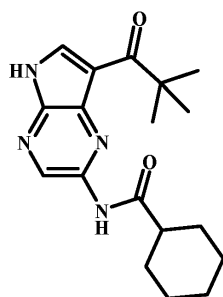
10

【0163】

実施例8

【0164】

【化13】



20

【0165】

シクロヘキサンカルボン酸 [7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-アミド。これらの実施例に記載されている一般手順にしたがった。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 11H), 1.39 (s, 9H); $MS [M+H]^+$: 329。

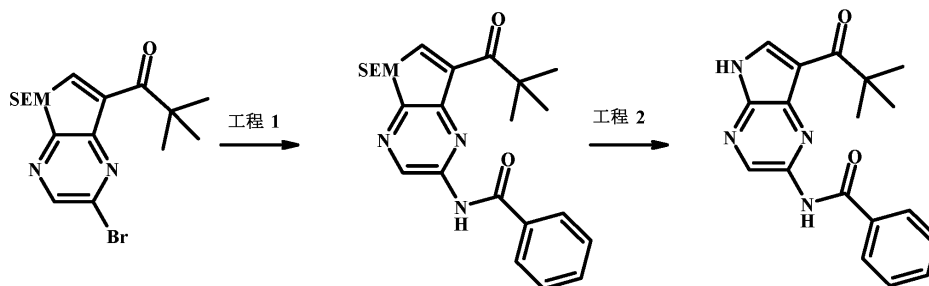
【0166】

30

実施例9

【0167】

【化14】



40

【0168】

N -[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-ベンズアミド。

これらの実施例に記載されている一般手順にしたがった。 ^1H NMR ($DMSO$): δ 12.85 (br s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 1.62 (s) ppm, 7.765-7.53 (m, 3H), 1.40 (s, 9H); $MS [M+H]^+$: 323。

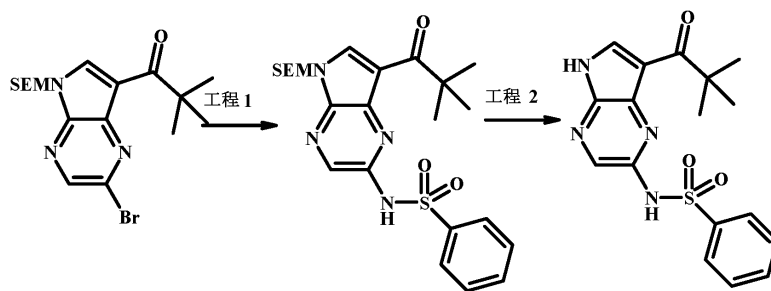
【0169】

実施例10

【0170】

50

【化 1 5】



【0171】

N-〔7-（2，2-ジメチルプロピオニル）-5H-ピロロ〔2，3-b〕ピラジン-2-イル〕-ベンゼンスルホンアミド

工程 1： DMF（2 mL）中の 1-〔2-ブromo-5-（2-トリメチルシリニル-エトキシメチル）-5H-ピロロ〔2，3-b〕ピラジン-7-イル〕-2，2-ジメチルプロパン-1-オン（0.25 g、0.61 mmol）、ベンゼンスルホンアミド（0.143 g、0.91 mmol、1.5 当量）、CuI（0.023 g、0.12 mmol、20 mol%）、N，N-ジメチルグリシン（0.013 g、0.12 mmol、20 mol%）及び K_3PO_4 （0.323 g、1.53 mmol、2.5 当量）の混合物をアルゴン雰囲気下、マイクロ波レンジで 153 °C にて一晩加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を H_2O で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O で洗浄し、濃縮した。残留物を、ヘキサン中の EtOAc（15%～50% 勾配 20 分間かけて）を用いるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 0.215 g を淡黄色の泡状物として得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 2.64-3.58 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0 (s, 9H); MS $[M+H]^+$: 489。

【0172】

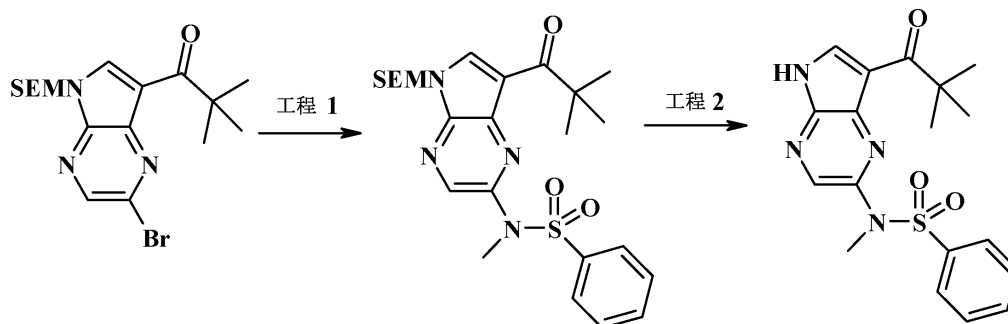
工程 2： これらの実施例に記載されている一般手順にしたがった。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 5H), 1.17 (s, 9H); MS $[M+H]^+$: 359。

【0173】

実施例 11

【0174】

【化 1 6】



【0175】

N-〔7-（2，2-ジメチルプロピオニル）-5H-ピロロ〔2，3-b〕ピラジン-2-イル〕-N-メチルベンゼンスルホンアミド

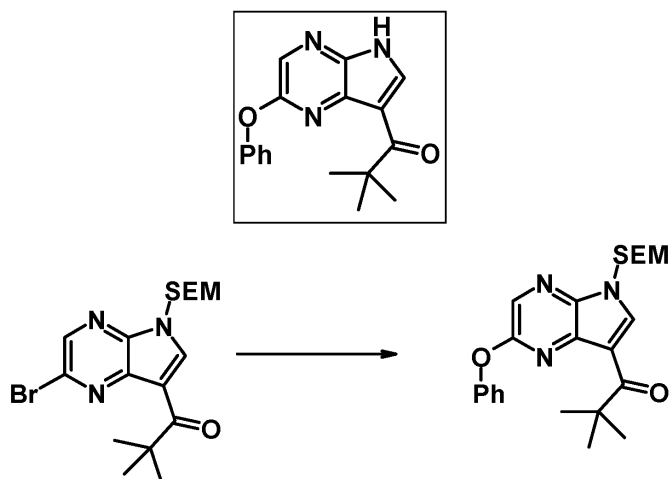
これらの実施例に記載されている一般手順にしたがったが、但し、工程 1 でベンゼンスルホンアミドを N-メチルベンゼンスルホンアミドに代えた。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); $[M+H]^+$: 373。

【0176】

実施例 12

【0177】

【化17】



10

【0178】

2, 2-ジメチル-1-〔2-フェノキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン

トルエン1 mL中の1-〔2-ブromo-5-〔2-トリメチルシリニル-エトキシメチル〕-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン(0.051 g、0.12 mmol)、フェノール(0.017 g、0.18 mmol)、リン酸カリウム(0.056 g、0.26 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-〔N, N-ジメチルアミノ〕ビフェニル(0.0041 g、0.012 mmol)及びPd(OAc)₂(0.002 g、0.009 mmol)の混合物を、100℃で13時間、次に150℃で4時間撹拌した。得られた暗橙色の混合物を酢酸エチル10 mLと水10 mLに分配した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の油状物とした。カラムクロマトグラフィー(0~20% EtOAc/ヘキサン類)により、不純な2, 2-ジメチル-1-〔2-フェノキシ-5-〔2-トリメチルシリニル-エトキシメチル〕-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン0.032 g(62%)を黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

20

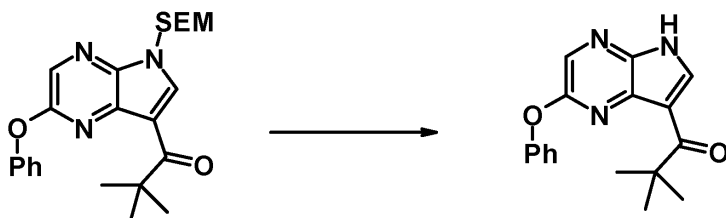
30

【0179】

実施例 13

【0180】

【化18】



40

【0181】

ジクロロメタン1 mL及びトリフルオロ酢酸1 mL中のこれらの実施例に記載されている一般手順にしたがって調製した、不純な2, 2-ジメチル-1-〔2-フェノキシ-5-〔2-トリメチルシリニル-エトキシメチル〕-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-7-イル〕-プロパン-1-オン(0.032 g、“0.075 mmol”)の溶液を、13時間撹拌し、次に濃縮して、黄緑色の油状物とし、それを飽和NaHCO₃水溶液5 mLとジクロロメタン5 mLに分配した。水層をジクロロメタン5 mLで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の油状物とした。油状物をエタノール1

50

mLに溶解し、酢酸ナトリウム三水和物（0.103 g、0.756 mmol）で処理した。混合物を2時間攪拌し、次に濃縮した。残留物を水5 mLとジクロロメタン5 mLに分配した。水層をジクロロメタン5 mLで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の油状物とした。油状物をエタノール1 mLに再び溶解し、酢酸ナトリウム三水和物（0.101 g、0.745 mmol）で処理した。混合物を4時間攪拌し、次に濃縮した。残留物を水5 mLとジクロロメタン5 mLに分配した。水層をジクロロメタン5 mLで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オフホワイトの固体とした。カラムクロマトグラフィー（0→33% EtOAc／ヘキサン類）により、2, 2-ジメチル-1-(2-フェノキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン0.014 g（不純物から65%；2-工程により40%）をオフホワイトの固体として得た。

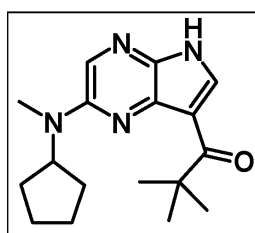
10

【0182】

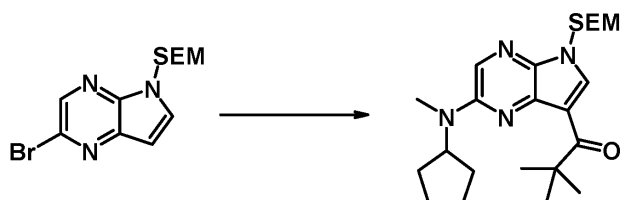
実施例14

【0183】

【化19】



20



【0184】

1-[2-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン

30

N-メチルピロリジノン1 mL中の1-[2-ブロモ-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン（0.051 g、0.123 mmol）及びメチルシクロペンチルアミン（0.050 mL、0.44 mmol）の溶液を、密閉管中で200℃にて20時間攪拌した。更なるメチルシクロペンチルアミン（0.100 mL、0.88 mmol）を加え、溶液を200℃で3日間攪拌した。冷ました後、暗橙色の溶液を酢酸エチル10 mLと10% クエン酸溶液10 mLに分配した。有機層を水10 mL及び飽和NaCl水溶液10 mLで順次3回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の油状物とした。カラムクロマトグラフィー（0～20% EtOAc／ヘキサン類）により、不純な1-[2-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン0.030 g（58%）を得て、それを更に精製しないで使用した。

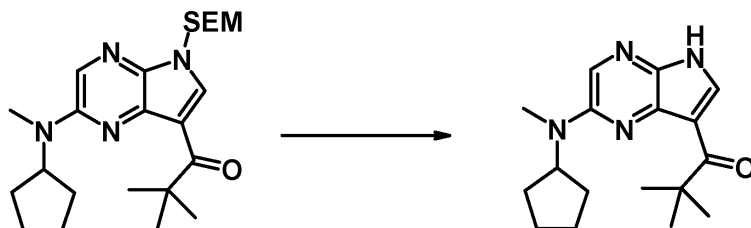
40

【0185】

実施例15

【0186】

【化 20】



【0187】

これらの実施例に記載されている一般手順にしたがって調製した、ジクロロメタン 1 mL 及びトリフルオロ酢酸 1 mL 中の不純な 1-〔2-（シクロペンチルメチルアミノ）-5-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-5H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジシン-7-イル〕-2,2-ジメチルプロパン-1-オン（0.030 g、0.071 mmol）の溶液を、3 時間攪拌し、次に濃縮し、トルエンを除去して、黄色の油状物とした。油状物をエタノール 1 mL に溶解し、酢酸ナトリウム三水和物（0.103 g、0.760 mmol）で処理した。黄色の混合物を 16 時間攪拌し、次に濃縮して、黄色の固体とした。カラムクロマトグラフィー（2 つのカラム：1 回目：0→40% EtOAc/ヘキサン類；2 回目：66% エーテル/ヘキサン類）により、1-〔2-（シクロペンチルメチルアミノ）-5H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジシン-7-イル〕-2,2-ジメチルプロパン-1-オン 0.0045 g（不純物から 21%、2-工程により 12%）を白色の固体として得た。

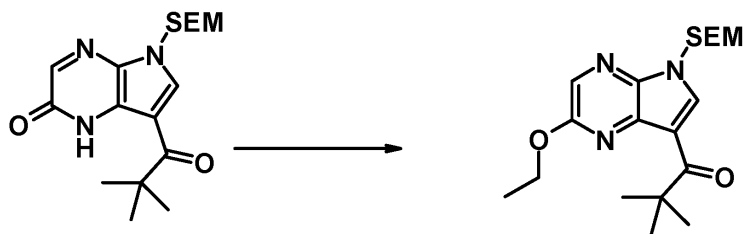
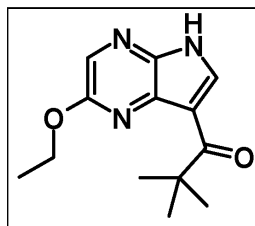
【0188】

実施例 16

1-（2-エトキシ-5H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジシン-7-イル）-2,2-ジメチルプロパン-1-オン

【0189】

【化 21】



【0190】

アセトン 3 mL 中の 7-（2,2-ジメチルプロピオニル）-5-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-1,5-ジヒドロピロロ〔2,3-b〕ピラジシン-2-オン（0.080 g、0.23 mmol）、ヨードエタン（0.018 mL、0.24 mmol）及び炭酸カリウム（0.038 g、0.28 mmol）の混合物を、還流で一晩攪拌し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチル 30 mL と水 30 mL に分配した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 1-〔2-エトキシ-5-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-5H-ピロロ〔2,3-b〕ピラジシン-7-イル〕-2,2-ジメチルプロパン-1-オン 0.075 g（86%）を黄色の油状物として得て、それを更に精製しな

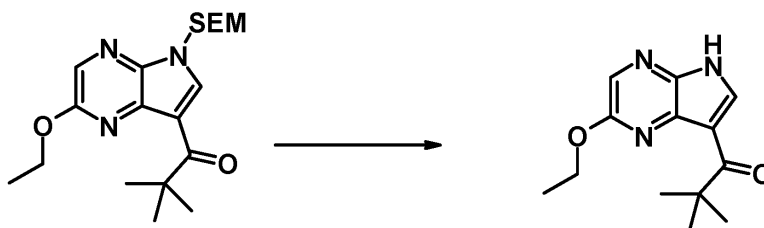
いで使用した。

【0191】

実施例 17

【0192】

【化22】



10

【0193】

ジクロロメタン 2 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL 中の粗 1- [2-エトキシ-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン (0.075 g, 0.20 mmol) の溶液を、3 時間攪拌し、次に濃縮し、トルエンを除去した。得られた残留物をエタノール 3 mL に溶解し、酢酸ナトリウム三水和物 (0.270 g, 1.98 mmol) で処理した。混合物を一晩攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (0→30% EtOAc/ヘキサン類) により、1-(2-エトキシ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン 0.039 g (80%) を白色の固体として得た。

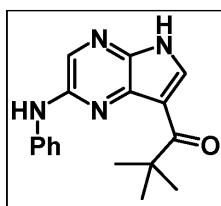
20

【0194】

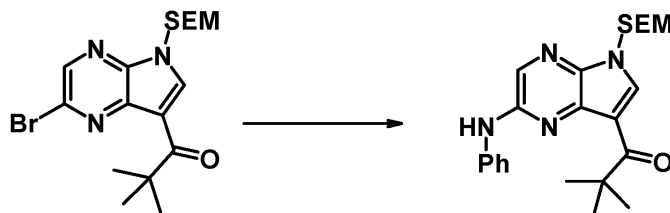
実施例 18

【0195】

【化23】



30



【0196】

2,2-ジメチル-1-(2-フェニルアミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル)-プロパン-1-オン

40

ジメチルスルホキシド 1 mL 中の 1- [2-ブロモ-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン (0.206 g, 0.50 mmol)、炭酸カリウム (0.152 g, 1.10 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.014 g, 0.075 mmol)、プロリン (0.017 g, 0.15 mmol) 及びアニリン (0.46 mL, 5 mmol) の混合物を、90℃で5時間攪拌し、次に放冷した。混合物を酢酸エチル 50 mL と水 30 mL に分配し、有機層を飽和 NaCl 水溶液 30 mL で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (0→45% EtOAc/ヘキサン類) により、2,2-ジメチ

50

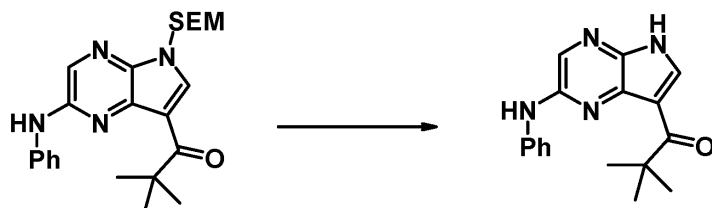
ル-1-[2-フェニルアミノ-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン0.102g(48%)を淡橙色の固体として得た。

【0197】

実施例19

【0198】

【化24】



10

【0199】

ジクロロメタン2mL及びトリフルオロ酢酸1mL中の2,2-ジメチル-1-[2-フェニルアミノ-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン(0.102g、0.240mmol)の溶液を、14時間攪拌し、次に濃縮した。カラムクロマトグラフィー(20→70% EtOAc/ヘキサン類)により、所望の生成物のホルムアルデヒド付加物0.055gを得た。この中間体をエタノール1mLに溶解し、酢酸ナトリウム三水和物(0.327g、2.40mmol)で処理した。混合物を24時間攪拌し、固体を濾過し、水及びエタノールですすぐことにより単離し、乾燥させて、2,2-ジメチル-1-(2-フェニルアミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン0.010g(14%)を黄色の固体として得た。

20

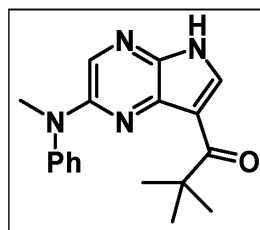
【0200】

実施例20

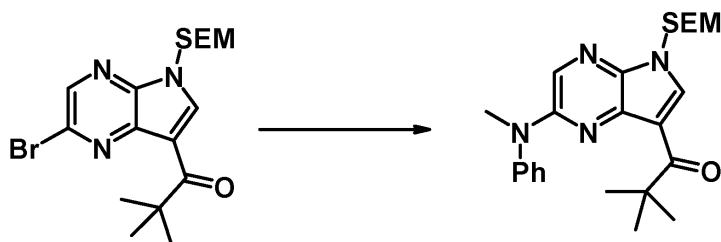
2,2-ジメチル-1-[2-(メチル-フェニル-アミノ)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン

【0201】

【化25】



30



40

【0202】

2,2-ジメチル-1-[2-(メチル-フェニル-アミノ)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン

トルエン2mL中の1-[2-ブromo-5-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-

50

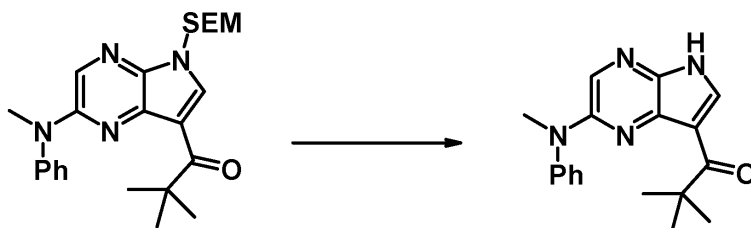
1-オン (0.053 g, 0.129 mmol)、N-メチルアニリン (0.021 mL, 0.19 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.012 g, 0.013 mmol)、BINAP (0.012 g, 0.019 mmol) 及び炭酸セシウム (0.084 g, 0.258 mmol) の混合物を、マイクロ波中で120℃にて1時間、次にマイクロ波中で150℃にて1時間、次にマイクロ波中で180℃にて1時間攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (0→30% EtOAc/ヘキサン類) により、2, 2-ジメチル-1-[2-(メチルフェニルアミノ)-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン0.021 g (37%) を黄色の油状物として得た。

【0203】

実施例 21

【0204】

【化26】



【0205】

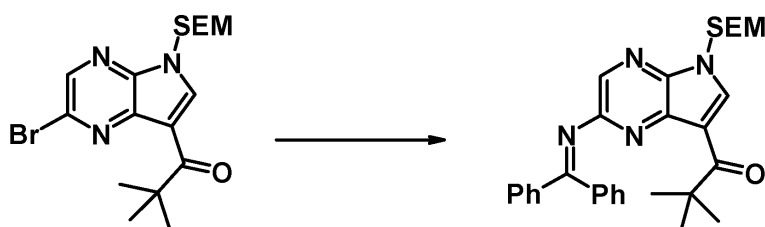
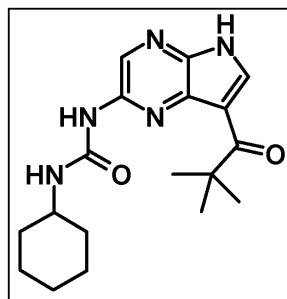
ジクロロメタン1mL及びトリフルオロ酢酸1mL中の2, 2-ジメチル-1-[2-(メチルフェニルアミノ)-5-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン (0.021 g, 0.048 mmol) の溶液を、1時間攪拌し、次に濃縮した。残留物をエタノール0.5mLに溶解し、酢酸ナトリウム三水和物 (0.065 g, 0.48 mmol) で処理した。混合物を15時間攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (50→100% EtOAc/ヘキサン類) により、2, 2-ジメチル-1-[2-(メチルフェニルアミノ)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン0.009 g (61%) を黄色の固体として得た。

【0206】

実施例 22

【0207】

【化27】



10

20

30

40

50

【0208】

シクロヘキシル-3-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-2-イル]-ウレア

テトラヒドロフラン14mL中の1-[2-ブromo-5-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン(0.576g、1.40mmol)、ベンゾフェノンイミン(0.26mL、1.54mmol)、炭酸セシウム(0.912g、2.80mmol)、パラジウムアセタート(0.031g、0.14mmol)及びBINAP(0.087g、0.14mmol)の混合物を、密閉管中で90℃にて64時間攪拌し、次に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル30mLに取り、水30mL及び飽和NaCl水溶液30mLで順次洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー(10→25% EtOAc/ヘキサン類)により、1-[2-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-5-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン0.670g(93%)を黄色の油状物として得た。

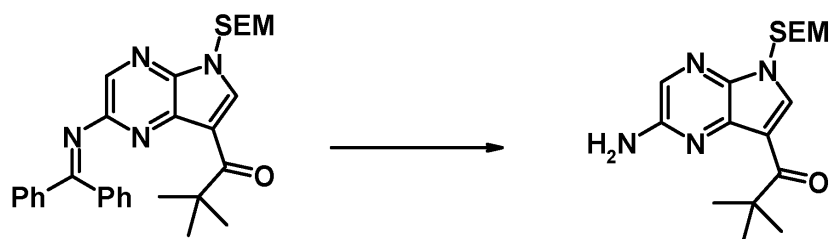
10

【0209】

実施例23

【0210】

【化28】



20

【0211】

メタノール13mL中の1-[2-(ベンズヒドリリデン-アミノ)-5-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン(0.670g、1.31mmol)、酢酸ナトリウム(0.258g、3.14mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(0.164g、2.36mmol)の混合物を、1時間攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー(10→50% EtOAc/ヘキサン類)により、1-[2-アミノ-5-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン0.359g(79%)を白色の固体として得た。

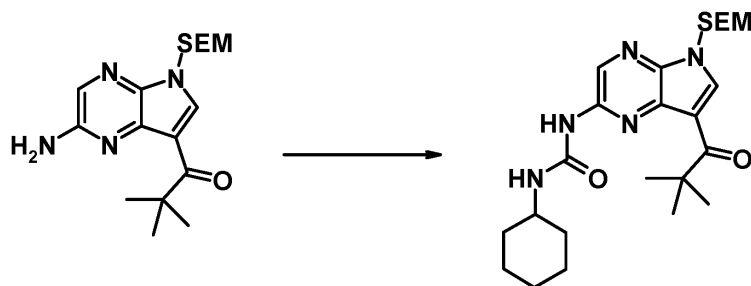
30

【0212】

実施例24

【0213】

【化29】



40

【0214】

ジクロロエタン3mL中の1-[2-アミノ-5-(2-トリメチルシリニル-エトキシ

50

メチル) - 5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン (0.100 g、0.287 mmol) 及びシクロヘキシルイソシアナート (0.37 mL、2.9 mmol) の溶液を、還流で19時間攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (10→50% EtOAc/ヘキサン類) により、1-シクロヘキシル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア 0.103 g (76%) を褐色の固体として得た。

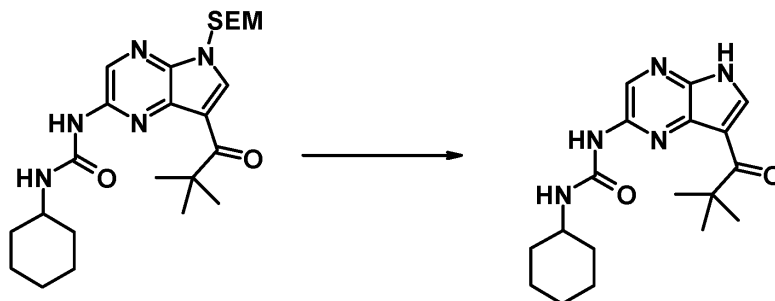
【0215】

実施例 25

【0216】

10

【化30】



【0217】

20

ジクロロメタン 2 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL 中の 1-シクロヘキシル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア (0.102 g、0.215 mmol) の溶液を、1時間攪拌し、次に濃縮し、トルエンで2回除去した。残留物をエタノール 2 mL で溶解し、酢酸ナトリウム三水和物 (0.293 g、2.15 mmol) で処理した。混合物を16時間攪拌し、次に濃縮して、残留物とした。カラムクロマトグラフィー (50→80% EtOAc/ヘキサン類) により、1-シクロヘキシル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア 0.050 g (68%) を白色の固体として得た。

【0218】

30

1-シクロヘキシル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレアと同様の方法で調製した化合物：

シクロヘプチル-3-[7-(2, 2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル]-ウレア

【0219】

JAK アッセイ情報

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害の IC₅₀ の測定

用いられた酵素及びペプチド基質を、以下に記載する。

【0220】

JAK1 : Invitrogen の組換えヒトキナーゼドメイン (カタログ番号 PV4774)

40

JAK3 : Millipore の (カタログ番号 14-629) 又は調製した組換えヒトキナーゼドメイン

JAK2 : Millipore の組換えヒトキナーゼドメイン (カタログ番号 14-640)

基質：ペプチド基質の配列を有する JAK1 の活性化ループから得た N-末端ビオチン化 14 量体ペプチド：ビオチン-KA I E T D K E Y Y T V K D

【0221】

用いたアッセイの条件を、以下に記載する。

【0222】

アッセイ緩衝液：JAK キナーゼ緩衝液：50 mM H e p e s [pH 7.2]、10 mM M g C l₂、1 mM D D T、1 mg/ml B S A。アッセイをこの緩衝液中で実施した。

50

アッセイフォーマット：3種のJAKキナーゼ全てのキナーゼ活性を、放射性エンドポイントアッセイを利用し、微量の ^{33}P -ATPを用いて測定した。アッセイは、96穴ポリプロピレンプレートで実施した。

【0223】

実験方法：

濃度は全て、反応混合物中の最終濃度であり、インキュベーションは全て、室温で実施した。アッセイステップを、以下に記載する。

【0224】

化合物を、100% DMSOで、典型的には出発濃度1mMの10倍に系列希釈した。反応物中のDMSOの最終濃度は、10%であった。

【0225】

化合物を酵素（0.5nM JAK3（市販）、0.2nM JAK3（調製物）、1nM JAK2、5nM JAK1）と共に10分間プレインキュベートした。

【0226】

化合物を酵素（0.5nM JAK3、1nM JAK2、5nM JAK1）と共に10分間プレインキュベートした。

【0227】

2種の基質（JAKキナーゼ緩衝液中で予め混合したATP及びペプチド）のカクテルを添加することにより、反応を開始させた。JAK2/JAK3アッセイにおいて、ATP及びペプチドをそれぞれ、1.5 μM 及び50 μM の濃度で用いた。JAK1アッセイを、ATP濃度10 μM 及びペプチド濃度50 μM で実施した。JAK2及びJAK3でのアッセイの時間は、20分間であった。JAK1アッセイは、40分間実施した。3種の全ての酵素で、0.5M EDTAを最終濃度100mMになるように添加することにより、反応を停止させた。

【0228】

停止させた反応物25 μl を、96穴の1.2 μm MultiScreen-BVフィルタープレート中の、50mM EDTAを含む MgCl_2 -及び CaCl_2 -不含1 $\times$ リン酸緩衝生理食塩水中のストレプトアビジンコートセファロースビーズの7.5% (v/v) スラリー150 μl に移した。30分間インキュベートした後、ビーズを以下の緩衝液で真空下、洗浄した。

2M NaCl 200 μl で3～4回洗浄

2M NaCl + 1% (v/v) リン酸 200 μl で3～4回洗浄

水で1回洗浄

【0229】

洗浄したプレートを60 $^{\circ}\text{C}$ のオーブンで1～2時間乾燥させた。Microscint 20シンチレーション液70 μl を、フィルタープレートの各ウェルに添加し、少なくとも30分間インキュベートした後、放射性カウントをPerkinElmerマイクロプレートシンチレーションカウンタで測定した。

【0230】

代表的なIC₅₀の結果を、以下の表IIに示す。

【0231】

10

20

30

40

【表 2】

表 II.

化合物	IC ₅₀ h-jak2- sf21-c	IC ₅₀ h-jak3- sf21-c
I-1	0.1289	0.0592
I-34		0.47099
I-35		0.49753

10

【0232】

SYKアッセイ情報

脾臓チロシンキナーゼ (SYK) 阻害の IC₅₀ の測定

SYKキナーゼアッセイは、96穴プレートフォーマットに適合させた標準的キナーゼアッセイであった。このアッセイは、96穴フォーマットで、10種のハーフログ希釈を行った反応容量40 μLの試料8本で、IC₅₀測定を実施した。アッセイでは、天然由来ホスホアクセプターコンセンサス配列由来のN末端ビオチン化ペプチド基質（ビオチン-11aaDY*E）への放射線標識³³PγATPの取込みを測定した。EDTAで反応を停止させて、ストレプトアビジンコートビーズを添加して、リン酸化生成物を検出した。代表的な結果を、先の表IIに示した。

20

【0233】

アッセイプレート：96穴MultiScreen 0.65 μmフィルタープレート (Millipore、カタログ番号：MADVN0B10)

ストレプトアビジンコートビーズ：50mM EDTA／希釈PBS (1:100) 中の Streptavidin Sepharose TM懸濁液5.0mL (Amersham、カタログ番号：17-5113-01)

化合物：100%ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の10mM、最終濃度：10% DMSO中の化合物0.003~100 μM

酵素：精製SYK RPA、脾臓チロシンキナーゼの先端切除型 (truncated) 構築物 aa360~635、貯蔵液1mg/mL、MW：31.2kDa、最終濃度：0.0005 μM
ペプチド1：ビオチン化ペプチドを、天然由来ホスホアクセプターコンセンサス配列から得た（ビオチン-EPEGDYEEVLE）(QCBからの特別注文)、貯蔵液20mM、最終濃度：5.0 μM

30

ATP：アデノシン-5'-三リン酸 20mM (Roche、カタログ番号：93202720)、最終濃度：20 μM

緩衝液：HEPES：2-ヒドロキシエチルピペラジン-2-エタンスルホン酸 (Sigma、カタログ番号：H-3375)、最終濃度：50mM HEPES pH7.5

BSA：最終濃度0.1%に希釈したウシ血清アルブミン第V分画（脂肪酸不含）(Roche Diagnostics GmbH、カタログ番号：9100221)

40

EDTA：EDTA貯蔵液500mM (Gibco、カタログ番号：15575-038)、最終濃度：0.1mM

DTT：1,4-ジチオトレイトール (Roche Diagnostics GmbH、カタログ番号：197777)、最終濃度：1mM

MgCl₂・6H₂O：Merck、カタログ番号：105833.1000、最終濃度：10mM

アッセイ希釈用緩衝液 (ADB)：50mM HEPES、0.1mM EGTA、0.1mM バナジン酸ナトリウム、0.1mM β-グリセロリン酸塩、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.1% BSA、pH7.5

ビーズ洗浄緩衝液：2M NaCl + 1%リン酸を含む10g/L PBS (リン酸緩衝

50

生理食塩水)

【0234】

実験方法：

容量40 μL中に、ADBで希釈された精製組換えヒトSYK360-635 [0.5 nM] 26 μLを、[10%] DMSO中の10倍濃度の試験化合物 [通常は100 μM~0.003 μM] 4 μLと混合し、混合物をRTで10分間インキュベートした。

【0235】

DYEペプチド基質 [0又は5 μM]、ATP [20 μM] 及び³³P γ ATP [2 μCi /rxn] を含む4倍基質カクテル10 μLを添加することにより、キナーゼ反応を開始させた。30℃で15分間インキュベートした後、PBS中の5mM EDTA 200 μL及び20%ストレプトアビジンコートビーズを含む96穴0.65 μm Millipore MADVNOB膜 / プレートに、反応試料25 μLを移すことにより、反応を停止させた。

10

【0236】

非結合放射性ヌクレオチドを、真空下、2M NaCl 250 μLで3回、2M NaCl+1%リン酸 250 μLで2回、H₂O 250 μLで1回洗浄した。最後に洗浄した後、膜 / プレートをアダプタープレートに移し、60℃で15分間加熱乾燥させた後、シンチレーションカクテル50 μLを各ウェルに添加し、4時間後に放射能の量をトップカウンタでカウントした。

【0237】

%阻害率を、非阻害酵素率を基にして計算した。

20

【0238】

$\% \text{阻害率} = 100 / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{阻害剤濃度})^n)$

XLfitソフトウェア (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, 英国) による非線形曲線フィットを利用して、IC₅₀を計算した。

【0239】

前述の発明は、明瞭さ及び理解のために、例示及び実施例として幾分詳細に記載した。添付の特許請求の範囲内で変更及び改良を実施しうることが、当業者には明白であろう。それゆえ、上記記載が例示であり限定ではないことが理解されるはずである。本発明の範囲は、それゆえ、上記記載を参照して決定すべきではなく、代わりに以下の添付の特許請求の範囲を、そのような特許請求の範囲に権利を与えた均等物の全範囲と共に参照して決定すべきである。

30

【0240】

本願に引用された全ての特許、特許出願及び刊行物は、各特許、特許出願又は刊行物がそのように個別に示されたのと同程度に、全ての目的のためにその全体が本明細書に参考として援用される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 エルワーシー, トッド・リチャード
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 2 2、ロス・アルトス、エレノア・アベニュー 1 7 2
- (72)発明者 ヘンドリックス, ロバート・ザン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 7 0、サン・カルロス、メープル・ウェイ 2 5
- (72)発明者 コンドル, ラマ・ケイ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 9 5 0、モリス・プレインズ、ギャザリングヒル・コート 3 3
- (72)発明者 ロウ, イェン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 1 2、クリフトン、パセーイク・アベニュー 7 4 3
- (72)発明者 オーエンズ, ティモシー・ディー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 3 0 2、ジャージー・シティ、マリン・ブルバード 2 0 1、ナンバー4 1 1
- (72)発明者 パク, チェヒョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 7、サニーベール、エス・ベルナルド・アベニュー 9 4 5
- (72)発明者 スミス, ディビッド・バーナード
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 3、サンマテオ、ウェスト・4 0 ティーエイチ・アベニュー 2 1 8
- (72)発明者 ソス, マイケル
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 4 5 2、グレン・ロック、ヒルビュー・テラス 1 0
- (72)発明者 ヤン, ハンビィアオ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 7、サニーベール、クラマス・ドライブ 1 5 1 0

審査官 富永 保

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 6 / 0 5 8 0 7 4 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 0 7 4 0 4 1 (WO, A 1)
特表2 0 0 7 - 5 2 1 3 3 4 (JP, A)
特表2 0 1 1 - 5 1 3 2 6 3 (JP, A)
特表2 0 1 1 - 5 1 3 2 6 2 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA / REGISTRY (STN)