

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6043894号
(P6043894)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 12 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-526891 (P2016-526891)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月30日 (2015.9.30)
 (65) 公表番号 特表2016-535745 (P2016-535745A)
 (43) 公表日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/053098
 (87) 国際公開番号 W02016/057278
 (87) 国際公開日 平成28年4月14日 (2016.4.14)
 審査請求日 平成28年4月27日 (2016.4.27)
 (31) 優先権主張番号 62/060,724
 (32) 優先日 平成26年10月7日 (2014.10.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 85 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100147131
 弁理士 今里 崇之
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

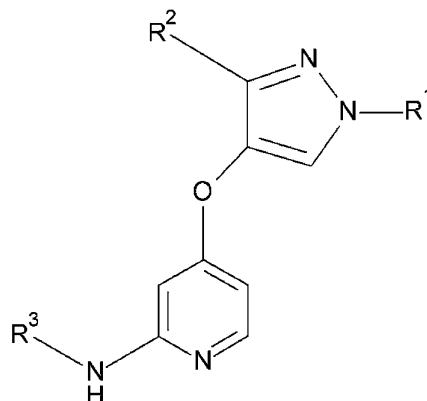
(54) 【発明の名称】 アミノピリジルオキシピラゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



10

(式中、

R¹ が、水素、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、もしくはシクロ
 プロピルであり；

20

R² が、エチル、tert-ブチル、ピリジン-2-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、シクロプロピル、もしくはシクロブチルであり；

R³ が、カルバモイルフェニル、ピリジン-2-イル、(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジニル、1-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル、1-メチルピラゾリル、ピラジン-2-イル、2-メトキシピリミジン-4-イル、1-メチル-2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、6-クロロピリダジン-3-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、もしくは6-メトキシピリダジン-3-イルである)

の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項2】

2- { 4- [(4- { [1- シクロプロピル- 3- (テトラヒドロ- 2 H- ピラン- 4- イル) - 1 H- ピラゾール- 4- イル] オキシ } ピリジン- 2- イル) アミノ] ピリジン- 2- イル } プロパン- 2- オールである請求項1に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項3】

2- { 4- [(4- { [1- シクロプロピル- 3- (テトラヒドロ- 2 H- ピラン- 4- イル) - 1 H- ピラゾール- 4- イル] オキシ } ピリジン- 2- イル) アミノ] ピリジン- 2- イル } プロパン- 2- オール4- メチルベンゼンスルホネートである請求項1または2に記載の化合物または塩。

【請求項4】

結晶性2- { 4- [(4- { [1- シクロプロピル- 3- (テトラヒドロ- 2 H- ピラン- 4- イル) - 1 H- ピラゾール- 4- イル] オキシ } ピリジン- 2- イル) アミノ] ピリジン- 2- イル } プロパン- 2- オール4- メチルベンゼンスルホネートである請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項5】

19.7°、18.4°、および22.0° (2 ± 0.2°) からなる群より選択される一または複数のピークを組み合わせる、少なくとも一つのピークが17.8°を含む結晶性2- { 4- [(4- { [1- シクロプロピル- 3- (テトラヒドロ- 2 H- ピラン- 4- イル) - 1 H- ピラゾール- 4- イル] オキシ } ピリジン- 2- イル) アミノ] ピリジン- 2- イル } プロパン- 2- オール4- メチルベンゼンスルホネートである請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物または塩および、一若しくは複数の医薬的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項7】

治療を必要とする患者のがんを治療するための、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記塩が4-メチルベンゼンスルホネートである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記がんが、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん、腎臓がん、膠芽腫、膵臓がん、骨髄異形成症候群、肺がん、および胃がんからなる群より選択される、請求項7または8に記載の組成物。

【請求項10】

治療を必要とする患者の線維症を治療するための、請求項6に記載の組成物。

【請求項11】

前記塩が4-メチルベンゼンスルホネートである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記線維症が、肝線維症および慢性腎疾患からなる群より選択される、請求項10または11に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、トランスフォーミング増殖因子 受容体 1 (T G F R 1) の活性を阻害する新規アミノピリジルオキシピラゾール化合物、その化合物を含む医薬組成物、ならびにその化合物を使用して、がん（好ましくは、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん (H C C) 、腎臓がん、膠芽腫 (G B M) 、膵臓がん、骨髓異形成症候群 (M D S) 、肺がん、および胃がん）および/または線維症（好ましくは、肝線維症および慢性腎疾患）を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

トランスフォーミング増殖因子 (T G F - ベータまたは T G F) は、多機能性サイトカインであって、ヘテロ複合体の T G F I 型および I I 型セリン/スレオニンキナーゼ受容体に結合し、その T G F 受容体複合体を活性化し、そして、その複合体は S M A D 2 と S M A D 3 をリン酸化および活性化し、その後、それら S M A D は S M A D 4 と会合し核内に移行して、様々な標的遺伝子の発現を制御する。T G F 受容体シグナル伝達経路の鍵となる因子には、T G F 1、T G F 2、T G F 3、T G F R 1、T G F R 2、S M A D s、S n o N、S A R A、S K I、D A B、T R A P、T A K 1、S M I F、E 2 F 4、E 2 F 5、R B L 1、R B L 2、R B 1、T F D P 1、T F D P 2、S M U R F 1、S M U R F 2、P 3 0 0、C B P、および J U N が含まれる。S M A D が媒介する T G F 受容体経路は、各種細胞プロセスおよび生理学的プロセス（例えば、増殖、分化、成長、移動、ミエリン形成、細胞周期停止、アポトーシス、および発生）を制御する。

【0003】

T G F R 1 の小分子阻害剤は、がんおよび/または線維症の治療に関する当該技術分野では既に知られている。例えば、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、および特許文献 4 を参照されたい。しかしながら、多くの型のがん又は線維症のための根治的治療として知られたものはない。がん（好ましくは、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん (H C C) 、腎臓がん、膠芽腫 (G B M) 、膵臓がん、骨髓異形成症候群 (M D S) 、肺がん、および胃がん）および/または線維症（好ましくは、肝線維症および慢性腎疾患）の治療用の、T G F R 1 の小分子阻害剤（特に、T G F R 1 により選択的な化合物）をさらに有することが望ましいと考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 1 2 / 0 0 2 6 8 0 号

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 2 1 7 1 号

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 8 3 8 2 号

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 2 / 0 9 4 8 3 3 号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式：

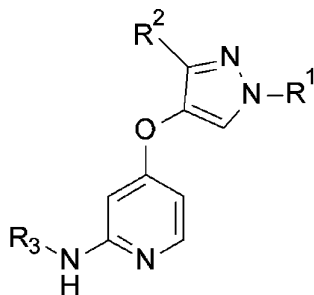
10

20

30

40

【化 1】



10

(式中、

R¹ が、水素、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、もしくはシクロプロピルであり；

R² が、エチル、tert-ブチル、ピリジン-2-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、シクロプロピル、もしくはシクロブチルであり；

R³ が、カルバモイルフェニル、ピリジン-2-イル、(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジニル、1-メチル-2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル、1-メチルピラゾリル、ピラジン-2-イル、2-メトキシピリミジン-4-イル、1-メチル-2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、6-クロロピリダジン-3-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、もしくは6-メトキシピリダジン-3-イルである)

20

の化合物または医薬的に許容可能なその塩を提供する。

【0006】

本発明はまた、2- { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オールまたは医薬的に許容可能なその塩を提供する。

【0007】

本発明はまた、2- { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール 4 - メチルベンゼンスルホネートを提供する。

30

【0008】

本発明はまた、結晶性 2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール 4 - メチルベンゼンスルホネートを提供する。本発明はさらに、結晶性 2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール 4 - メチルベンゼンスルホネートであって、19.7°、18.4°、および22.0° (2 ± 0.2°) からなる群より選択される一又は複数のピークと共に17.8°のピークを含む粉末X線回折パターン (Cu線源、-1.54060) を特徴とするものを提供する。

40

【0009】

本発明はまた、治療を必要とする患者のがん、好ましくは、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん (HCC)、腎臓がん、膠芽腫 (GBM)、膵臓がん、骨髄異形成症候群 (MDS)、肺がん、および胃がんを治療する方法であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または塩を投与する工程を含む方法を提供する。

【0010】

50

本発明はまた、治療を必要とする患者の線維症、好ましくは、肝線維症および慢性腎疾患を治療する方法であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または塩を投与する工程を含む方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、本発明の化合物または塩および一若しくは複数の医薬的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明はまた、治療に使用するための本発明の化合物または塩を提供する。さらに、本発明は、がん（好ましくは、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん（HCC）、腎臓がん、膠芽腫（GBM）、膵臓がん、骨髄異形成症候群（MDS）、肺がん、および胃がん）および/または線維症（好ましくは、肝線維症および慢性腎疾患）の治療に使用するための、本発明の化合物または塩を提供する。さらにまた、本発明は、がん（好ましくは、大腸がん、メラノーマ、肝細胞がん（HCC）、腎臓がん、膠芽腫（GBM）、膵臓がん、骨髄異形成症候群（MDS）、肺がん、および胃がん）および/または線維症（好ましくは、肝線維症および慢性腎疾患）を治療するための医薬の製造における本発明の化合物または塩の使用を提供する。

【0013】

以下の段落は、本発明の好ましい種類を説明する。

- a) R^1 がジフルオロメチル、ジフルオロエチル、またはシクロプロピル；
- b) R^2 がピリジン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、またはシクロプロピル；
- c) R^3 がカルバモイルフェニルまたは（1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル）ピリジニル；
- d) R^1 がシクロプロピル、および R^2 がテトラヒドロピラン - 4 - イル；
- e) R^1 がシクロプロピル、および R^2 がシクロプロピル；
- f) R^1 がジフルオロエチル、および R^2 がテトラヒドロピラン - 4 - イル；
- g) R^1 がジフルオロメチル、および R^2 がピリド - 2 - イル；
- h) R^1 がシクロプロピル、 R^2 がテトラヒドロピラン - 4 - イル、および R^3 が（1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル）ピリジニル；
- i) R^1 がシクロプロピル、 R^2 がシクロプロピル、および R^3 が（1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル）ピリジニル；
- j) R^1 がジフルオロエチル、 R^2 がテトラヒドロピラン - 4 - イル、および R^3 が（1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル）ピリジニル；ならびに
- k) R^1 がジフルオロメチル、 R^2 がピリジン - 2 - イル、および R^3 がカルバモイルフェニル。

【発明を実施するための形態】

【0014】

当該技術分野の読者により理解されるのは、遊離塩基形態の本発明の化合物が塩を形成可能であり、そのような塩も本発明の一部となると考えらえることである。本発明の遊離塩基の化合物はアミンであり、従って、任意の各種無機および有機酸と反応して、医薬的に許容可能な酸付加塩を形成する。そのような医薬的に許容される酸付加塩とそれら酸付加塩を調製するための一般的方法論は、当該技術分野で周知である。例えば、P. Stahlら、Handbook of Pharmaceutical Salts（医薬塩のハンドブック）：Properties, Selection and Use（特性、選択、及び使用）、（VCH/VCH Verlag - VCH、2008年）；S. M. Bergerら、「Pharmaceutical Salts（医薬塩）」、Journal of Pharmaceutical Sciences、Vol. 66、No. 1、1977年1月を参照されたい。当業者により理解されるのは、塩のストイキオメトリが容易に決定可能であることである。例えば、D. R. Sibleyら、Simultaneous Determination of Positive and Negative

C o u n t e r i o n s U s i n g a H y d r o p h i l i c I n t e r a c t i o n C h r o m a t o g r a p h y M e t h o d (親水性相互作用クロマトグラフィー法を使用する、陽および陰対イオンの同時定量)、L C G C N O R T H A M E R I C A、V o l 2 4、N o . 8、2 0 0 6 年 8 月、7 7 6 ~ 7 8 5 ページを参照されたい。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物のあるものは結晶性である。結晶学技術分野において周知なのは、任意の所定の結晶形に関して、回折ピークの相対強度が、複数年因子（例えば、結晶形態および晶癖）から生じる優先配向に起因して異なる可能性があることである。優先配向の効果が存在する場所では、ピーク強度が変化するが、多形体の特徴的ピーク位置は変化しない。例えば、The United States Pharmacopeia（米国薬局方）# 2 3、National Formulary # 1 8、1 8 4 3 ~ 1 8 4 4 ページ、1 9 9 5 年を参照されたい。さらに、任意の所定の結晶形に関して、ピーク角度位置が若干変化する可能性があるということも結晶学技術分野では周知である。例えば、サンプルを解析する温度若しくは湿度の変動、サンプル変位、または内部標準の存在若しくは非存在に起因して、ピーク位置はシフト可能である。本件では、2 での ± 0.2 のピーク位置変動は、記載される結晶形の明白な同定を妨げることなく、これらの潜在的変動を考慮に入れることにする。結晶形の確認は、区別可能な（ 2° 単位での）複数ピーク、典型的にはより顕著な複数ピークの任意のユニークな組み合わせに基づいて実行する。外気温および相対湿度で得られる結晶形回折パターンを、 8.853 および 26.774° （2）での N I S T 6 7 5 標準ピークに基づいて調整する。

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物は、当該技術分野で周知かつ認められている方法により、以下の合成スキームに従って調製可能である。これらスキームの工程のための適切な反応条件は当該技術分野で周知であり、溶媒や共に用いる試薬の適切な代替品も当該技術分野の技術の範囲内である。同様に、合成中間体を、必要または所望されるならば、各種周知技術により単離および/または精製可能であること、そして、ほとんど又は全く精製することなしに次の合成工程に各種中間体を直接使用することをしばしば可能にすることが当業者により理解される。さらにまた、当業者が理解するのは、いくつかの状況では、部分（m o i e t y）が導入される順序が重要でないことである。本発明の化合物を製造するのに必要な工程の特定の順序は、合成途中の特定化合物、出発化合物、および置換部分の相対的特性に依存し、それらは当該技術分野の化学者により十分理解される。他に記載しない限りは、全ての置換基は上に定義されたものであり、全ての試薬は当該技術分野で周知かつ理解されるものである。

【 0 0 1 7 】

いくつかの中間体または本発明の化合物は、一又は複数のキラル中心を有する場合がある。本発明は、全ての個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーと共に、前記化合物のエナンチオマーとジアステレオマーの混合物（ラセミ体を含む）を考慮に入れる。少なくとも一つのキラル中心を含む本発明の化合物は、単一エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在するのが好ましい。単一エナンチオマーまたはジアステレオマーは、キラル試薬とともに調製開始するか、または立体選択的もしくは立体特異的合成技術により調製可能である。また、単一エナンチオマーまたはジアステレオマーを、標準的キラルクロマトグラフィー技術または結晶化技術により、混合物から単離してもよい。当業者が理解するのは、いくつかの状況では、エナンチオマーまたはジアステレオマーの溶出順序が、互いに異なるクロマトグラフィーカラムおよび移動相に起因して異なる場合があることである。

【 0 0 1 8 】

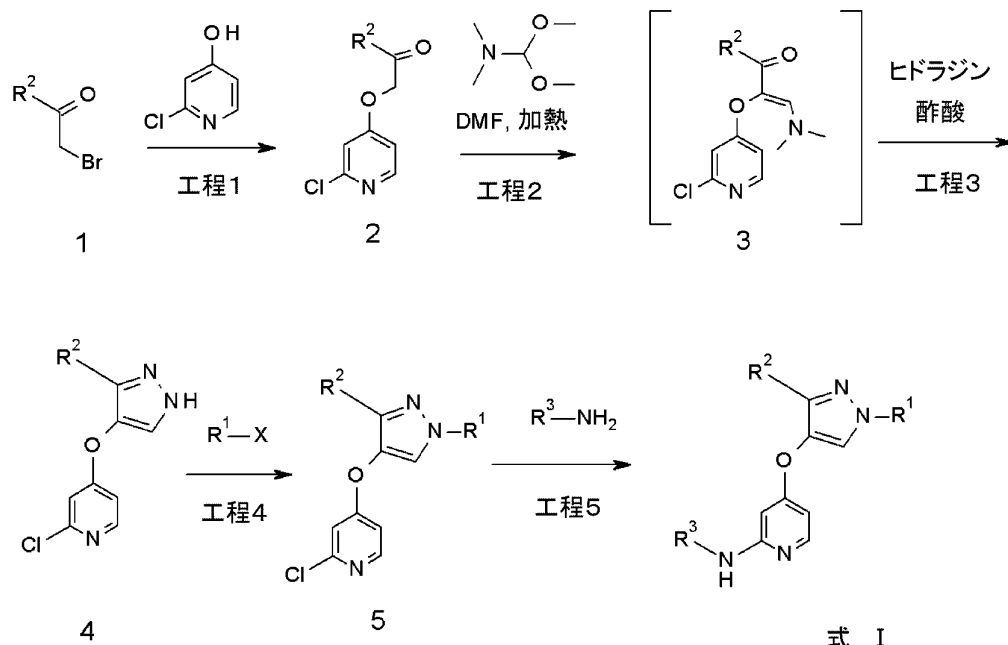
化合物名中の「異性体 1」の記載は、本発明の化合物または対応する中間体が、エナンチオマーのペアの混合物をキラルクロマトグラフィーにより分離する場合、二つの溶出されるエナンチオマーの内最初のを表す。化合物名中の「異性体 2」の記載は、本発明

の化合物または対応する中間体が、エナンチオマーのペアの前記混合物をキラルクロマトグラフィーにより分離する場合、二つの溶出されるエナンチオマーの内二番目のものを表す。

【0019】

本発明の化合物は、以下のスキーム（ R^1 、 R^2 、および R^3 は上で定義されたもの）中に解説されるように合成可能である。

【化2】



【0020】

スキーム1：式Iの化合物の合成

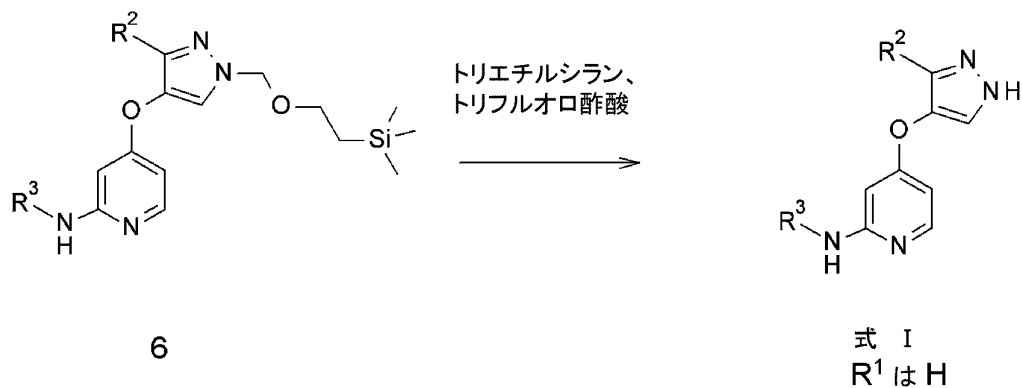
スキーム1は、式Iの化合物の合成全体を説明する。化合物1を、適切な溶媒（例、ジメチルホルムアミド（DMF）またはアセトン）中で、適切な塩基（例、炭酸セシウムまたは炭酸カリウム）を用いて、室温または温度を上昇させて、2-クロロピリジン-4-オールと反応させて、化合物2を得る。化合物2を、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミンと温度を上昇させて反応させて、化合物3が形成する。化合物3を精製するか又はさらなる精製なしに使用して、酢酸中でヒドラジンと反応させて化合物4を得てもよい。化合物4を、Chan-Lamカップリング条件下で、適切なアルキル化試薬（例、アルキルトリフルオロホウ酸カリウムまたはアルキルボロン酸（alkylboronic acid））と反応させて、化合物5が形成する。より具体的には、まず、適切な溶媒（例、1,2-ジクロロエタン）中の2,2'-ビピリジンおよび酢酸銅（II）の懸濁液を、より高い温度に加熱し、窒素でパージする。その後、反応混合物をろ過する。そして、そのろ液を、適切な溶媒（例、1,2-ジクロロエタン）中の、化合物4、適切なボロン酸エステル（例、アルキルトリフルオロホウ酸カリウムまたはアルキルボロン酸）、および適切な塩基（例、炭酸ナトリウム）の混合物へと加える。反応混合物をより高い温度へと過熱し、化合物5を得る。化合物4はまた、適当な溶媒（例、DMFまたはテトラヒドロフラン（THF））中で、適切な塩基（例、水素化ナトリウム）と適切なアルキルハロゲン化物（例、アルキルヨウ化物、アルキル臭化物、またはアルキル塩化物）と反応させて、化合物5を得てもよい。化合物5は、周知のBuchwaldカップリング条件下で適切なアミンと反応させて、式Iの化合物を得る。より具体的には、化合物5を、適当な溶媒（例、1,4-ジオキサン）中で、適切な塩基（例、炭酸セシウム）、適切なリガンド試薬（例、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン）、および適切な触媒（例、酢酸パラジウム（II））の存在下、より高い温度で、適切なアミンと反応させて、式Iの化合物を得る。

30

40

50

【化 3】



10

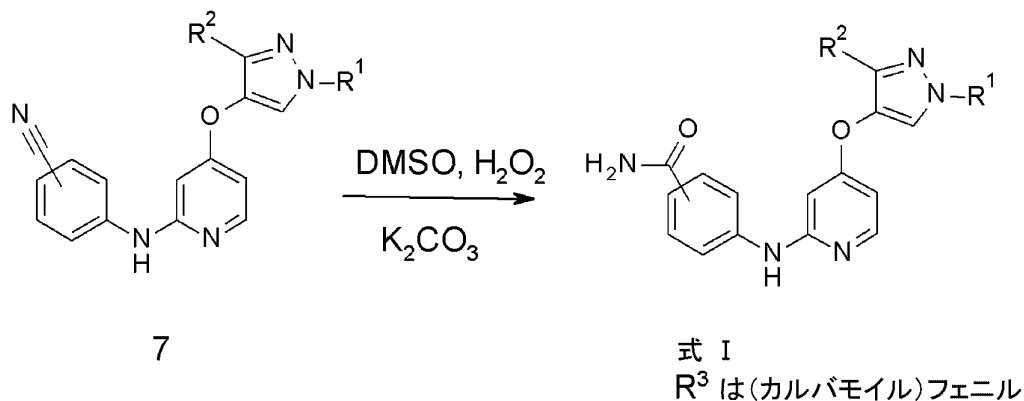
【 0 0 2 1】

スキーム 2 : R¹ が H である式 I の化合物の合成

スキーム 2 は、R¹ が H である式 I の化合物の合成全体を説明する。スキーム 1 の工程 4 に説明されるように、アルキル化試薬が 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリドである場合、化合物 6 を、工程 4 のアルキル化および工程 5 の B u c h w a l d カップリングにより得ることができる。化合物 6 を、トリフルオロ酢酸中で、トリエチルシランと反応させて、R¹ が H である式 I の化合物を得ることができる。R¹ が H である場合、式 I の化合物は、水素がピラゾリル環上の二つの窒素間に移動可能な互変異性体のペアとして存在する場合があることが当業者に知られている。

20

【化 4】



30

【 0 0 2 2】

スキーム 3 : R³ が (カルバモイル) フェニルである式 I の化合物の合成

スキーム 3 は、R³ が (カルバモイル) フェニル基である式 I の化合物の合成全体を説明する。化合物 7 は、R³ が適切に置換されたベンゾニトリルであるスキーム 1 の工程 5 に説明される方法により製造可能である。化合物 7 を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で、過酸化水素および適切な塩基 (例、炭酸カリウム) と反応させて、R³ が (カルバモイル) フェニル基である式 I の化合物を得る。

40

【 0 0 2 3】

本明細書においては、以下の用語は示される意味を有する。「ACN」は、アセトニトリルを指す。「BSA」は、ウシ血清アルブミンを指す。「DCM」は、ジクロロメタンを指す。「DMF」は、N, N - ジメチルホルムアミドを指す。「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを指す。「DTT」は、ジチオトレイトールを指す。「EDTA」は、エチレンジアミン四酢酸を指す。「EGTA」は、エチレングリコール四酢酸を指す。「ELISA」は、酵素結合免疫吸着測定法を指す。「EtOAc」は、酢酸エチルを指す。「EtOH」は、エタノールを指す。「FBS」は、ウシ胎児血清を指す。「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを指す。「IVTI」は、イン・ビボ・ターゲット阻害を指す。「MS」は、質量分析を指

50

す。「MeOH」は、メタノールを指す。「NMR」は、核磁気共鳴を指す。「THF」は、テトラヒドロフランを指す。「TBS」は、トリス緩衝液を指す。「TED」は、有効用量閾値を指す。「UVW」は、紫外線波長を指す。および、「XRD」は、X線回折を指す。

【0024】

異なるように示されない限り、本明細書中で説明される化合物を、ACDLABSまたはAccelrys Draw 4.1のいずれかを使用して命名および番号付けする。

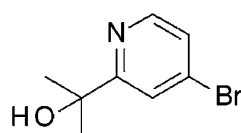
【実施例】

【0025】

調製例 1

2 - (4 - ブロモ - 2 - ピリジル) プロパン - 2 - オール

【化 5】



【0026】

添加漏斗付き 3 L 三口丸底フラスコ、還流冷却器、窒素導入口、および温度プローブを設置する。臭化メチルマグネシウム (2 - メチルテトラヒドロフラン中の 3 . 2 M、239 . 07 mL、765 . 01 mmol) を箆めて、氷浴中で冷却する。添加漏斗に、THF (800 . 0 mL) 中のエチル - 4 - ブロモピリジン - 2 - カルボキシレート (80 . 0 g、347 . 73 mmol) 溶液を加える。内部温度を 25 以下に保ちながら、その溶液を臭化メチルマグネシウム溶液に滴下する。冷却浴を取り外し、25 で 30 分間攪拌する。反応混合物を 5 に冷却し、内部温度を 30 以下に保ちながら、塩酸水溶液 (1 M) を慎重に滴下して反応停止する。さらに、塩酸水溶液 (1 M) を、混合物の pH が約 7 に到達するまで加える。冷却浴を取り外し、酢酸エチル (EtOAc、200 mL) で希釈する。有機層を分離して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、CELTITE (登録商標) を通してろ過し、そして EtOAc でゆすぐ。ろ液を濃縮してオレンジ色のオイルを得る。ヘキサン / EtOAc (3 / 1) で溶出するシリカゲルプラグを使用して精製し、標題の化合物 (63 . 15 g、収率 84 . 0 %) を無色オイルとして得る。MS (m/z) : 216 / 218 (M + 1 / M + 3)。

【0027】

基本的には調製例 1 の方法により、次の化合物を調製する。

【0028】

【表 1】

表1:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ
2	2-(5-ブロモ-2-ピリジル)プロパン -2-オール		MS (m/z):216/218 (M+1/M+3)

【0029】

調製例 3

2 - (4 - アミノ - 2 - ピリジル) プロパン - 2 - オール

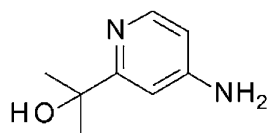
10

20

30

40

【化6】



【0030】

攪拌子を使って、2 LのParr反応炉に、銅（パウダーメッシュ、12.6 g、198.6 mmol）、2-（4-プロモ-2-ピリジル）プロパン-2-オール（63.1 g、292.0 mmol）および水酸化アンモニウム（水中で28 wt / wt %、757.2 mL）を籠める。反応混合物を、濃い青色になるまで30分間外気へ開放下で攪拌する。攪拌子を取り除き、機械式攪拌用天板を装着し、密封し、そして、攪拌器を設置する。混合物を100（内部、120の加熱浴）に加熱し、一晚攪拌する。反応混合物を室温へと冷却し、2-メチルテトラヒドロフラン（600 mL）を加える。CELITE（登録商標）プラグを通してろ過し、2-メチルテトラヒドロフランでゆすぐ。有機層を分離し、2-メチルテトラヒドロフラン（200 mL）を使って水層を抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過、濃縮、一晚真空下で乾燥させて、標題の化合物（31.3 g、収率70.4%）を黄色オイルとして得る。MS（m/z）：153（M+1）。

10

【0031】

20

基本的には調製例3の方法により、次の化合物を調製する。

【0032】

【表2】

表2:

調製例番号	化学物質名	構造	物性データ
4	2-(5-アミノ-2-ピリジル)プロパン-2-オール		MS (m/z):153 (M+1)

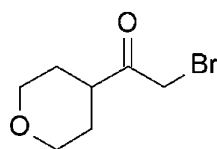
30

【0033】

調製例5

2-プロモ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エタノン

【化7】



40

【0034】

方法1:

DCM（250 mL）およびDMF（15滴）中のテトラヒドロピラン-4-カルボン酸（39.13 g、300.67 mmol）混合物へ、塩化オキサリル（28.69 mL、330.73 mmol）を滴下する。反応物を、窒素下にて2.5時間室温で攪拌する。減圧濃縮し、そして、DCM（250 mL）中に残渣を溶解する。-10で（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中2 M、450 mL、900.00 mmol）へ、得られる溶液を滴下し、混合物を一晚室温で攪拌する。混合物を0へと冷却し、臭化水素酸（水中で48 wt / wt %、52 mL、462.73 mmol）を滴下する。混合物

50

を、2時間室温で撹拌する。混合物を0℃へと冷却し、臭化水素酸（水中で48wt/wt%、26mL、231.36mmol）を滴下する。混合物を、2時間室温で撹拌する。水（250mL）、DCM（250mL）を加え、有機層を分離する。水層をDCM（2×250mL）で抽出する。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液とで洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題の化合物（58.2g、収率93.48%）を褐色固形物として得る。¹H NMR（300MHz, CDCl₃） 4.00（m, 2H）, 3.95（s, 2H）, 3.45（m, 2H）, 2.98（m, 1H）, 1.78（m, 4H）。

【0035】

方法2：

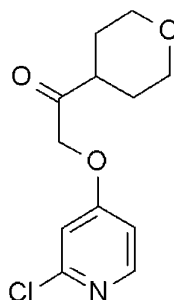
メタノール（MeOH、50mL）中の1-テトラヒドロピラン-4-イルエタノン（10g、78.02mmol）溶液を-10℃に冷却する。臭素（4.01mL、78.02mmol）を滴下する。混合物を0℃で45分間、その後、10℃で45分間撹拌する。硫酸水溶液（11M、27.5mL、302.50mmol）を加え、得られる混合物を一晩室温で撹拌する。水を加え、3回ジエチルエーテルで抽出する。有機層を合わせる。炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題の化合物（12g、収率74.28%）を白色固形物として得る。¹H NMR（400.13MHz, CDCl₃） 4.00（m, 2H）, 3.95（s, 2H）, 3.45（m, 2H）, 2.98（m, 1H）, 1.78（m, 4H）。

【0036】

調製例6

2-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エタノン

【化8】



【0037】

方法1：

DMF（50mL）中の2-ブロモ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エタノン（24.35g、117.60mmol）溶液を、DMF（380mL）中の2-クロロピリジン-4-オール（13.85g、106.91mmol）と炭酸セシウム（69.67g、213.82mmol）との撹拌溶液へと室温で滴下する。得られる混合物を2.5時間90℃で撹拌する。室温へと冷却して、粗混合物を得る。上記したような、別の2.85g（2-クロロピリジン-4-オール）容量の反応実施物の粗混合物と合わせる。合わせた混合物を水（200mL）およびEtOAc（300mL）で希釈する。有機層を分離し、EtOAc（3×250mL）を使って水層を抽出する。有機層を合わせ、水（100mL）と飽和塩化ナトリウム水溶液（100mL）で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して、標題の化合物（29.32g、収率88.96%）を褐色オイルとして得る。MS（m/z）：256（M+1）。

【0038】

方法2：

2-ブロモ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-エタノン（10.03g、48.42mmol）および炭酸カリウム（10.14g、72.62mmol）を、アセトン（

10

20

30

40

50

150 mL) 中の 2 - クロロピリジン - 4 - オール (6 . 4 0 g、4 8 . 4 2 m m o l) 溶液に加え、得られる混合物を一晩室温で攪拌する。ろ過して固形物を除去し、その固形物を D C M で洗浄する。ろ液を減圧濃縮して標題の化合物を定量的に得る。M S (m / z) : 2 5 6 (M + 1) 。

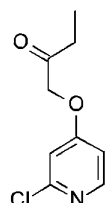
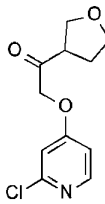
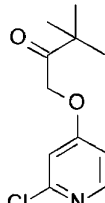
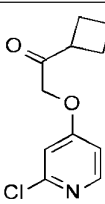
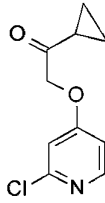
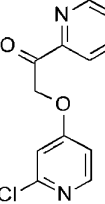
【 0 0 3 9 】

基本的には調製例 6 の 方法 2 により、次の化合物を調製する。

【 0 0 4 0 】

【表 3】

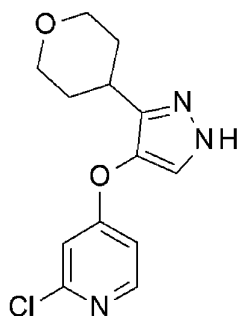
表 3:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):
7	1-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]ブタン -2-オン		200 (M+1)
8	2-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-1-テ トラヒドロフラン-3-イル-エタノン		242 (M+1)
9	1-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-3,3- ジメチル-ブタン-2-オン		228 (M+1)
10	2-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-1-シ クロブチル-エタノン		226 (M+1)
11	2-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-1-シ クロプロピル-エタノン		212 (M+1)
12	2-[(2-クロロ-4-ピリジル)オキシ]-1- (2-ピリジル)エタノン		249 (M+1)

【 0 0 4 1 】

調製例 1 3

2 - クロロ - 4 - [(3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ] ピリジン
【化 9】



10

【 0 0 4 2 】

2 - [(2 - クロロ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エタノン (29.3 g、114.59 mmol) と 1,1 - ジメトキシ - N,N - ジメチル - メタンアミン (65 mL、486.83 mmol) との混合物を、100 で 2 時間攪拌する。室温へと冷却し、減圧濃縮し、EtOAc (400 mL) 中に残渣を溶解する。水 (100 mL) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、褐色固形物を得る。酢酸 (350 mL) 中に溶解させて、0 へと冷却する。ヒドラジーン - 水和物 (16.8 mL、345.66 mmol) を加え、窒素下で一晩室温で攪拌する。混合物を氷 / 水混合物 (250 mL) に注ぎ入れ、そして、EtOAc (4 × 200 mL) で抽出する。有機層を合わせ、水 (200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) とで洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、褐色オイルを得る。その褐色オイルを、EtOAc で溶出するシリカゲルプラグを使用して、精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮する。真空下で乾燥させて、標題の化合物 (24.43 g、収率 76.22%) を黄色固形物として得る。MS (m/z) : 280 (M + 1)。

20

【 0 0 4 3 】

基本的には調製例 13 の方法により、次の化合物を調製する。

30

【 0 0 4 4 】

【表 4】

表 4:

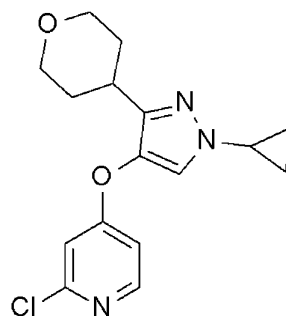
調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):
14	2-クロロ-4-[(3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン		224 (M+1)
15	2-クロロ-4-[(3-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン		266 (M+1)
16	4-[(3-Tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]-2-クロロ-ピリジン		252 (M+1)
17	2-クロロ-4-[(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン		250 (M+1)
18	2-クロロ-4-[(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン		236 (M+1)
19	2-クロロ-4-[[3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン		273 (M+1)

【 0 0 4 5 】

調製例 2 0

2 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - ピリジン

【化 1 0】



【 0 0 4 6 】

方法 1 :

1, 2 - ジクロロエタン (244.3 mL) 中の 2, 2' - ビピリジン (13.73 g、87.90 mmol) と酢酸銅 (II) (15.97 g、87.90 mmol) との混合物を、75 で 25 分間還流し、その後、室温へと冷却する。1, 2 - ジクロロエタン (335.30 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - [(3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ] ピリジン (24.43 g、79.91 mmol) 溶液を加え、その後、シクロプロピルボロン酸 (13.73 g、159.82 mmol) および炭酸ナトリウム (16.94 g、159.82 mmol) を加える。反応混合物を 75 で 2 時間酸素環境下で加熱し、そして室温へと冷却する。EtOAc (200 mL) で希釈し、シリカゲルプラグを通してろ過し、そして、EtOAc (250 mL) でゆすぐ。ろ液を、水 (200 mL) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を真空下、室温で一晩乾燥させる。DCM 中の 6 ~ 27 % EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (20.75 g、収率 81.2 %) を黄色固形物として得る。MS (m/z) : 320 (M + 1)。

10

【0047】

方法 2 :

1, 2 - ジクロロエタン (50 mL) 中の 2, 2' - ビピリジン (28.8 g、56.5 mmol) と酢酸銅 (II) (8.2 g、45.2 mmol) との懸濁物を、70 に加熱し、3 分間窒素でパージする。ろ過し、そのろ液を、1, 2 - ジクロロエタン (50 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - [(3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) オキシ] ピリジン (8 g、22.6 mmol)、シクロプロピル(トリフルオロ)ホウ酸カリウム (6.7 g、45.2 mmol)、および炭酸ナトリウム (4.8 g、45.2 mmol) の混合物へと加える。反応混合物を、4 日間 70 で加熱する。室温へと冷却する。ろ過し、DCM でゆすぐ。ろ液を、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。DCM 中の 1 ~ 10 % MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (6.0 g、収率 82.2 %) を得る。MS (m/z) : 320 (M + 1)。

20

【0048】

基本的には調製例 20 の方法 1 により、次の化合物を調製する。作業過程における変更点を示す。

30

【0049】

【表 5】

表 5:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):	コメント
21	2-クロロ-4-(3-シクロブチル- 1-シクロプロピル-ピラゾール- 4-イル)オキシ-ピリジン		290 (M+1)	
22	2-クロロ-4-(1,3-ジシクロプロ ピルピラゾール-4-イル)オキシ -ピリジン		276 (M+1)	
23	2-クロロ-4-[1-シクロプロピル -3-(2-ピリジル)ピラゾール-4- イル]オキシ-ピリジン		313 (M+1)	水中の 23%水酸 化アンモニアを 用いて反応をク エンチ

10

20

【 0 0 5 0 】

基本的には調製例 20 の方法 2 により、次の化合物を調製する。

【 0 0 5 1 】

【表 6】

表 6:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):
24	2-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-エ チル-ピラゾール-4-イル)オキシ-ピリ ジン		264 (M+1)
25	2-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-テト ラヒドロフラン-3-イル-ピラゾール-4- イル)オキシ-ピリジン		306 (M+1)
26	4-(3-Tert-ブチル-1-シクロプロピル -ピラゾール-4-イル)オキシ-2-クロロ -ピリジン		292 (M+1)

30

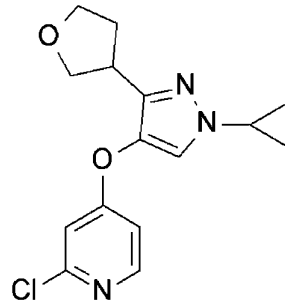
40

【 0 0 5 2 】

調製例 27

2 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - ピリジン、異性体 1

【化 1 1】



10

【0053】

キラルクロマトグラフィーを使って、2-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾール-4-イル)オキシ-ピリジン(調製例25)のラセミ混合物を精製し、第一溶出エナンチオマーを標題化合物として得る。MS(m/z): 306(M+1)。

【0054】

精製条件: CHIRALPAK(登録商標)IC、移動相: 二酸化炭素中の20%エタノール(EtOH)、流速: 300g/分、UVW: 240nm、保持時間: 2.44分。

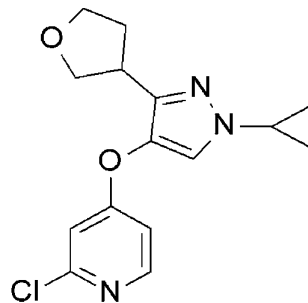
【0055】

20

調製例28

2-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾール-4-イル)オキシ-ピリジン、異性体2

【化 1 2】



30

【0056】

キラルクロマトグラフィーを使って、2-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾール-4-イル)オキシ-ピリジン(調製例25)のラセミ混合物を精製し、第二溶出エナンチオマーを標題化合物として得る。MS(m/z): 306(M+1)。

【0057】

精製条件: CHIRALPAK(登録商標)IC、移動相: 二酸化炭素中の20%EtOH、流速: 300g/分、UVW: 240nm、保持時間: 2.93分。

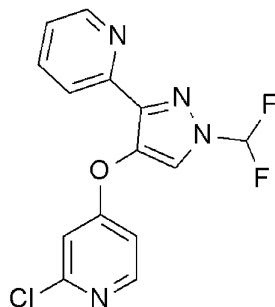
40

【0058】

調製例29

2-クロロ-4-[1-(ジフルオロメチル)-3-(2-ピリジル)ピラゾール-4-イル]オキシ-ピリジン

【化 13】



10

【0059】

DMF (73.34 mL) 中の 2-クロロ-4-[[3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン (2.0 g、7.33 mmol) 溶液を氷浴中で冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中で 60%、880.02 mg、22.00 mmol) をポーションとして加えた。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、室温へと温まるようにし、そして、10 分間攪拌する。ジフルオロヨードメタン (THF 中で 10 wt%、27.19 mL、36.67 mmol) を加え、反応混合物を 45 で一晩攪拌する。室温へと冷却し、そして、EtOAc で希釈する。まず、5% 塩化リチウム水溶液で洗浄し、次に、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣を、DCM 中の 0~50% EtOAc を使ってシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮する。残渣を、DCM 中の 0~10% EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (1.56 g、収率 65.9%) を得る。MS (m/z) : 323 (M + 1)。

20

【0060】

基本的には調製例 29 の方法により、次の化合物を調製する。溶媒、塩基、および / または反応温度の変更点を示す。

【0061】

【表 7 - 1】

表 7:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ	コメント
30	2-クロロ-4-[3-シクロ プロピル-1-(ジフルオ ロメチル)ピラゾール- 4-イル]オキシ-ピリジ ン		MS (m/z):286 (M+1)	THF、Tert-ブ トキシドカリウ ム
31	2-クロロ-4-[1-(ジフル オロメチル)-3-テトラヒ ドロピラン-4-イル-ピラ ゾール-4-イル]オキシ -ピリジン		¹ H NMR (399.83 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J=59.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.4 Hz, J=5.6 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.64 (m, 4H).	
32	2-クロロ-4-[1-(ジフル オロメチル)-3-テトラヒ ドロフラン-3-イル-ピラ ゾール-4-イル]オキシ -ピリジン		¹ H NMR (399.83 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J=59.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.4 Hz, J=5.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).	
33	2-クロロ-4-[3-シクロ ブチル-1-(ジフルオロ メチル)ピラゾール-4- イル]オキシ-ピリジン		MS (m/z):300 (M+1)	
34	2-クロロ-4-[1-イソプロ ピル-3-(2-ピリジル)ピ ラゾール-4-イル]オキ シ-ピリジン		MS (m/z):315 (M+1)	THF、Tert-ブ トキシドカリウ ム、一晩還流
35	2-クロロ-4-(3-シクロ プロピル-1-イソプロピ ル-ピラゾール-4-イル) オキシ-ピリジン		MS (m/z):278 (M+1)	室温

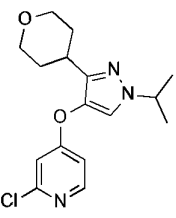
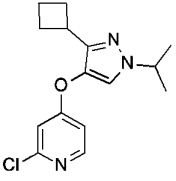
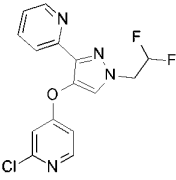
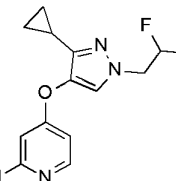
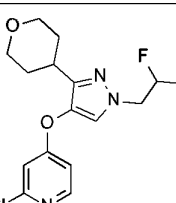
10

20

30

40

【表 7 - 2】

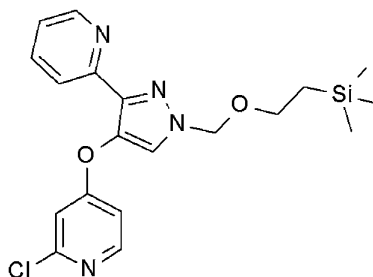
36	2-クロロ-4-(1-イソプロピル-3-テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ-ピリジン		MS (m/z):322 (M+1)	室温
37	2-クロロ-4-(3-シクロブチル-1-イソプロピル-ピラゾール-4-イル)オキシ-ピリジン		MS (m/z):292 (M+1)	室温
38	2-クロロ-4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2-ピリジル)ピラゾール-4-イル]オキシ-ピリジン		MS (m/z):337 (M+1)	THF、Tert-ブトキシドカリウム、50℃
39	2-クロロ-4-[3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-ピリジン		MS (m/z):300 (M+1)	炭酸セシウム、50℃
40	2-クロロ-4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-テトラヒドロピラン-4-イル]オキシ-ピリジン		MS (m/z):344 (M+1)	炭酸セシウム、50℃

【 0 0 6 2 】

調製例 4 1

2 - クロロ - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン

【 化 1 4 】



【 0 0 6 3 】

水素化ナトリウム（鉱油中で60%の懸濁物、484 mg、12.10 mmol）を、0のTHF（110 mL）中の2-クロロ-4-[[3 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ] ピリジン（3.0 g、11.00 mmol）溶液へと加える。15分間0で攪拌し、そして、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（2.02 g、12.10 mmol）を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濃縮する。残渣をDCMと水との間に分離する。有機層を単離し、無水硫酸ナトリウム

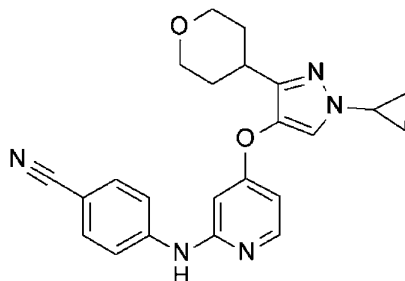
上で乾燥する。混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮する。残渣を、ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (3.64 g、収率 82.1 %) を得る。MS (m/z) : 403 (M + 1)。

【0064】

調製例 42

4 - [[4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - 2 - ピリジル] アミノ] ベンゾニトリル

【化 15】



10

【0065】

1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - ピリジン (400 mg、1.2 mmol)、p - アミノベンゾニトリル (219.9 mg、1.9 mmol)、炭酸セシウム (568.5 mg、1.7 mmol)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (134.6 mg、0.23 mmol) の溶液を、5 分間窒素でバージする。得られる混合物を酢酸パラジウム (II) (26.1 mg、0.12 mmol) で処理し、そして、5 分間窒素でバージする。バイアルを閉じ、100 で 2 時間、その後、80 で週末をまたいで攪拌する。室温へと冷却し、CELITE (登録商標) プラグを通してろ過し、そして、DCM 中の 5 % MeOH で洗浄する。ろ液を濃縮して標題の化合物 (467 mg、収率 100 %) を得る。MS (m/z) : 402 (M + 1)。

20

【0066】

基本的には調製例 42 の方法により、次の化合物を調製する。触媒および / または溶媒の変更点を示す。

30

【0067】

【表 8 - 1】

表 8:

調製例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):	コメント
43	2-[5-[[4-[3-(2-ピリジル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]アミノ]-2-ピリジル]プロパン-2-オール		519 (M+1)	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トルエン
44	メチル4-[[4-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-ピラゾール-4-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート		394 (M+1)	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トルエン
45	4-[[4-[1-イソプロピル-3-(2-ピリジル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		397 (M+1)	
46	3-[[4-(1-シクロプロピル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-ピラゾール-4-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		402 (M+1)	
47	4-[[4-(1-シクロプロピル-3-エチル-ピラゾール-4-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		346 (M+1)	
48	4-[[4-[1-(ジフルオロメチル)-3-テトラヒドロピラン-4-イル-ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		412 (M+1)	
49	N-[4-[1-(ジフルオロメチル)-3-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]ピリダジン-3-アミン		375 (M+1)	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

10

20

30

40

【表 8 - 2】

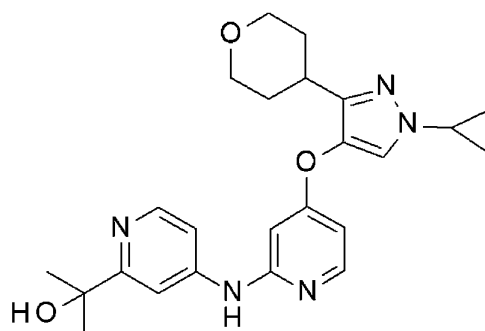
50	2-[4-[[4-(1-シクロプロピル-3-テトラヒドロピラン-3-イル-ピラゾール-4-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]-2-ピリジル]プロパン-2-オール		422 (M+1)	
51	4-[[4-[3-シクロブチル-1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		382 (M+1)	10
52	3-[[4-[1-(ジフルオロメチル)-3-(2-ピリジル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		405 (M+1)	20
53	4-[[4-(1,3-ジシクロプロピルピラゾール-4-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]ベンゾニトリル		358 (M+1)	

【 0 0 6 8 】

実施例 1

2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール

【 化 1 6 】



【 0 0 6 9 】

方法 1 :

1, 4 - ジオキサン (4 5 6 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - ピリジン (4 5 . 6 g 、 1 4 2 . 6 m m o l) 、 2 - (4 - アミノ - 2 - ピリジル) プロパン - 2 - オール (2 6 . 0 g 、 1 7 1 . 1 m m o l) 、 およびナトリウムフェナート (2 6 . 5 g 、 2 2 8 . 2 m m o l) の溶液を、 2 0 分間窒素でパージする。得られる混合物を、 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (8 . 2 5 g 、 1 4 . 3 m m o l

）およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（4.10 g、7.13 mmol）で処理する。21時間還流する。反応物を室温に冷却し、そして、一晚撹拌する。CELTITE（登録商標）プラグを通してろ過し、DCM（500 mL）で洗浄する。ろ液をシリカゲル上に濃縮する。EtOAc中の0～10% MeOHを使ってシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。適切な画分を濃縮、一晚真空下で乾燥させて、標題の化合物（58.7 g、収率91.7%）を得る。MS（m/z）：436（M+1）。生成物のいくつかのバッチを、上記方法を使用して作製する。標題の化合物（92.4 g）のバッチを合わせたものをEtOH（1 L）に溶解する。その溶液を、QUADRASIL（登録商標）MP（100 g、1.0～1.5 mmol/g）で処理し、1時間60で激しく撹拌する。室温へと冷却し、そしてろ過して固形物を除去する。濃縮して、溶媒を除去する。残渣を、100で加熱しながら、EtOH（500 mL）中に溶解する。その後、混合物をゆっくり室温へと冷却し、そして、水（500 mL）をゆっくり加える。混合物を、撹拌しながら5へと冷却する。ろ過により固形物を回収し、45で一晚真空下で乾燥させて、標題の化合物（81.8 g）を得る。MS（m/z）：436（M+1）。

10

【0070】

方法2：

2-クロロ-4-（1-シクロプロピル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-ピラゾール-4-イル）オキシ-ピリジン（400 mg、1.2 mmol）を、バイアル中の1, 4-ジオキサン（15 mL）に溶解する。2-（4-アミノ-2-ピリジル）プロパン-2-オール（266.5 mg、1.6 mmol）、炭酸セシウム（568.5 mg、1.7 mmol）、4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン（134.6 mg、0.23 mmol）を加えて、5分間窒素でパージする。酢酸パラジウム（II）（26.1 mg、0.12 mmol）を加え、そして、5分間窒素でパージする。バイアルを密封して、100で一晩撹拌する。反応物を室温へと冷却し、CELTITE（登録商標）プラグを通してろ過し、そして、DCM中の5% MeOHで洗浄する。濃縮し、そして、逆相クロマトグラフィー（Redi sep Rf Gold高速C18逆相カラム、ギ酸/水中のギ酸/アセトニトリル（ACN）が0～100%）により精製する。適切な画分を濃縮、真空下で乾燥させて、標題の化合物（341 mg、収率67.3%）を得る。MS（m/z）：436（M+1）。

20

30

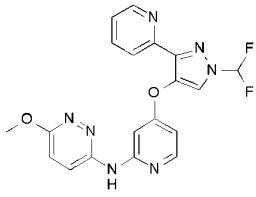
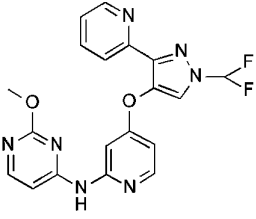
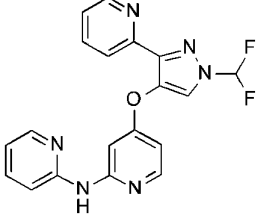
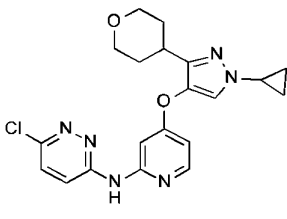
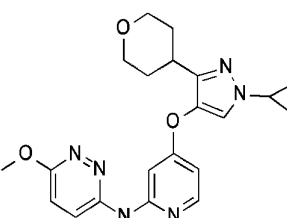
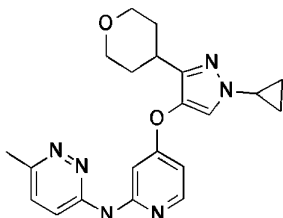
【0071】

基本的には実施例1の方法2により、次の化合物を調製する。塩基、触媒、リガンド、および/または溶媒の変更点を示す。

【0072】

【表 9 - 1】

表 9:

実施例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):	コメント
2	N-(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)-6-メトキシピリダジン-3-アミン		412 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
3	N-(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)-2-メトキシピリミジン-4-アミン		412 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
4	4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]-N-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-アミン		381 (M+1)	
5	6-クロロ-N-(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		413 (M+1)	
6	N-(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)-6-メトキシピリダジン-3-アミン		409 (M+1)	
7	N-(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)-6-メチルピリダジン-3-アミン		393 (M+1)	

10

20

30

40

【表 9 - 2】

8	N-(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}ピリジン-2-イル)ピラジン-2-アミン		379 (M+1)	
9	2-{2-[(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-4-イル}プロパン-2-オール		436 (M+1)	
10	4-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン		398 (M+1)	ナトリウムフェ ナート、ビス (ジベンジリデ ンアセトン)パ ラジウム
11	4-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン		398 (M+1)	ナトリウムフェ ナート、ビス (ジベンジリデ ンアセトン)パ ラジウム
12	2-{5-[(4-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール		453 (M+1)	ナトリウムフェ ナート、ビス (ジベンジリデ ンアセトン)パ ラジウム
13	4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン		384 (M+1)	ビス(ジベンジ リデンアセト ン)パラジウム

10

20

30

40

【表 9 - 3】

14	4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン		384 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
15	N-(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		382 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
16	2-{6-[(4-[[1-シクロプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}プロパン-2-オール		429 (M+1)	
17	2-{5-[(4-[[1-シクロプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール		429 (M+1)	
18	2-{4-[(4-[[1-シクロプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール		429 (M+1)	
19	2-{6-[(4-[[1-(プロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}プロパン-2-オール		431 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
20	1-メチル-4-[(4-[[1-(プロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2(1H)-オン		403 (M+1)	

10

20

30

40

【表 9 - 4】

21	N-(4-[[1-(プロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		374 (M+1)	
22	N-{4-[(3-Tert-ブチル-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}ピリダジン-3-アミン		351 (M+1)	10
23	2-[5-({4-[(3-Tert-ブチル-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		408 (M+1)	20
24	2-[4-({4-[(3-Tert-ブチル-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		408 (M+1)	
25	2-[4-({4-[(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		380 (M+1)	30
26	4-[[3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン		347 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
27	2-{4-[(4-[[3-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}プロパン-2-オール		416 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム

10

20

30

40

【表 9 - 5】

28	N-(4-([3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		345 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
29	4-([4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル]アミノ)-1-メチルピリミジン-2(1H)-オン		365 (M+1)	
30	4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン		337 (M+1)	
31	2-[6-([4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル]アミノ)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール		392 (M+1)	ナトリウムフェネナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
32	4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン		337 (M+1)	ナトリウムフェネナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
33	4-([4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル]アミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン		364 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トルエン/N-メチルピロリドン
34	N-{4-([1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル}ピリダジン-3-アミン		335 (M+1)	

10

20

30

40

【表 9 - 6】

35	2-[4-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		460 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
36	N-(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		389 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
37	4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン		381 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
38	4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン		381 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
39	4-[[4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン		408 (M+1)	
40	N-(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン		379 (M+1)	

10

20

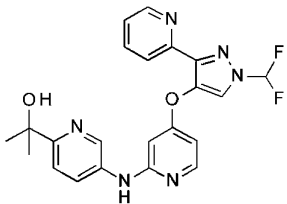
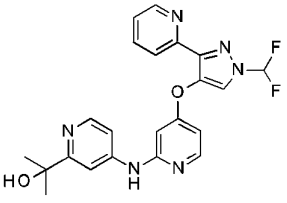
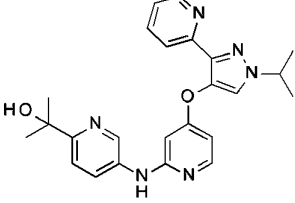
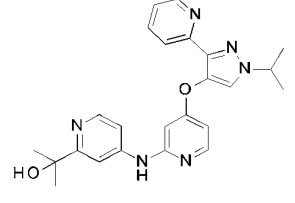
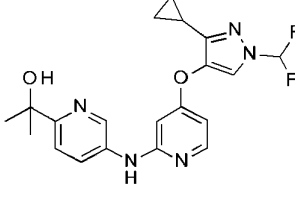
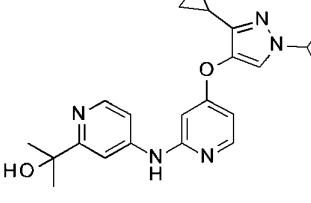
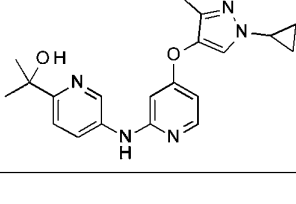
30

40

【表 9 - 7】

41	4-[(4-([1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン		394 (M+1)	
42	N-[4-([1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル]ピリダジン-3-アミン、異性体 2		365 (M+1)	10
43	N-[4-([1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル]ピリダジン-3-アミン、異性体 1		365 (M+1)	20
44	2-[5-[(4-([1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		422 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
45	2-[5-[(4-([3-シクロブチル-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		416 (M+1)	30
46	2-[5-[(4-([3-シクロブチル-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		406 (M+1)	40

【表 9 - 8】

47	2-[5-[(4-[[1-(ジフル オロメチル)-3-(ピリジ ン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-4-イル]オキシ] ピリジン-2-イル)アミノ] ピリジン-2-イル}プロ パン-2-オール		439 (M+1)	
48	2-[4-[(4-[[1-(ジフル オロメチル)-3-(ピリジ ン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-4-イル]オキシ] ピリジン-2-イル)アミノ] ピリジン-2-イル}プロ パン-2-オール		439 (M+1)	10
49	2-[5-[(4-[[1-(プロパ ン-2-イル)-3-(ピリジ ン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-4-イル]オキシ] ピリジン-2-イル)アミノ] ピリジン-2-イル}プロ パン-2-オール		431 (M+1)	20
50	2-[4-[(4-[[1-(プロパ ン-2-イル)-3-(ピリジ ン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-4-イル]オキシ] ピリジン-2-イル)アミノ] ピリジン-2-イル}プロ パン-2-オール		431 (M+1)	
51	2-[5-[(4-[[3-シクロプ ロピル-1-(ジフルオロ メチル)-1H-ピラゾー ル-4-イル]オキシ]ピリ ジン-2-イル)アミノ]ピリ ジン-2-イル}プロパン -2-オール		402 (M+1)	30
52	2-[4-[(4-[[3-シクロプ ロピル-1-(ジフルオロ メチル)-1H-ピラゾー ル-4-イル]オキシ]ピリ ジン-2-イル)アミノ]ピリ ジン-2-イル}プロパン -2-オール		402 (M+1)	40
53	2-[5-[(4-[[1,3-ジシク ロプロピル-1H-ピラゾ ール-4-イル]オキシ] ピリジン-2-イル)アミノ] ピリジン-2-イル}プロ パン-2-オール		392 (M+1)	

【表 9 - 9】

54	2-[4-({4-[(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		392 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
55	2-[5-({4-[(3-シクロプロピル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		394 (M+1)	ナトリウムフェナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
56	2-[5-({4-[(1-(ジフルオロメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		446 (M+1)	
57	2-[4-({4-[(1-(ジフルオロメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		446 (M+1)	
58	2-[5-({4-[(1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		436 (M+1)	
59	2-[4-({4-[(1-(プロパン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール		438 (M+1)	

10

20

30

40

【表 9 - 10】

60	2-[4-({4-[(3-シクロブチル-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		406 (M+1)	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
61	2-[4-({4-[(3-シクロブチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ]ピリジン-2-イル}アミノ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オール		408 (M+1)	

10

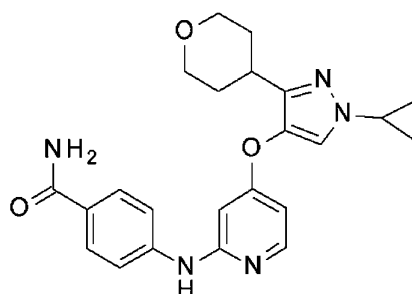
【0073】

実施例 6 2

4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ベンズアミド

20

【化 1 7】



30

【0074】

炭酸カリウム (80 . 4 m g 、 0 . 58 m m o l) を、 D M S O (5 m L) 中の 4 - [[4 - (1 - シクロプロピル - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - 2 - ピリジル] アミノ] ベンズニトリル (467 m g 、 1 . 16 m m o l) 溶液に加える。30%過酸化水素 (1 . 77 m L 、 17 . 45 m m o l) を加え、そして、反応混合物を外気温で一晩撹拌する。水で希釈し、そして、DCMで4回抽出する。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮する。残渣を、逆相クロマトグラフィー (R e d i s e p R f G o l d 高速 C 18 逆相カラム、ギ酸 / 水中のギ酸 / アセトニトリル (A C N) が 0 ~ 100 %) により精製して、標題の化合物 (220 m g 、 収率 45 . 9 %) を得る。MS (m / z) : 420 (M + 1) 。

40

【0075】

基本的には実施例 6 2 の方法により、次の化合物を調製する。

【0076】

【表 10】

表10:

実施例 番号	化学物質名	構造	物性データ MS (m/z):
63	3-[(4-[[1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		420 (M+1)
64	3-[(4-[[1-(プロパン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		415 (M+1)
65	4-[(4-[[1-シクロプロピル-3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		364 (M+1)
66	4-[(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		430 (M+1)
67	4-[(4-[[3-シクロブチル-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		400 (M+1)
68	3-[(4-[[1-(ジフルオロメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		423 (M+1)
69	4-[(4-[[1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]オキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]ベンズアミド		376 (M+1)

【0077】

実施例 70

2 - { 4 - [(4 - { [3 - シクロプロピル - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロ

10

20

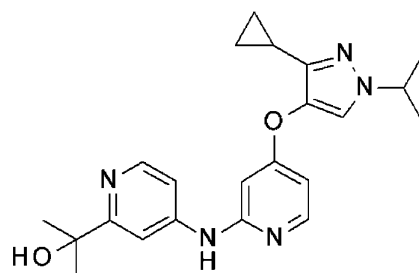
30

40

50

パン - 2 - オール

【化 18】



10

【0078】

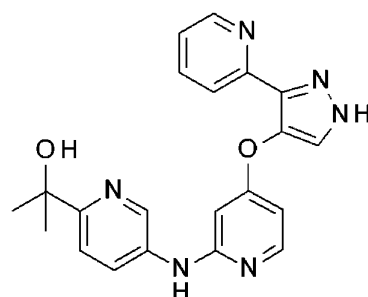
THF (6 mL) 中のメチル 4 - [[4 - (3 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル) オキシ - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (298 mg、0.76 mmol) 溶液を、密封バイアル中、窒素でパージする。臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中の 3 M、1.01 mL、3.03 mmol) を滴下し、そして、混合物を室温で 2 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、そして、残渣を DCM と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈する。有機層を分離し、DCM を使って水層を抽出する。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮する。DCM 中の 5 ~ 10 % MeOH を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (160 mg、収率 53.69 %) を得る。MS (m / z) : 394 (M + 1) 。

20

【0079】

実施例 71

2 - { 5 - [(4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール
【化 19】



30

【0080】

トリフルオロ酢酸 (3 mL) 中の 2 - [5 - [[4 - [3 - (2 - ピリジル) - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシ - メチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - 2 - ピリジル] アミノ] - 2 - ピリジル] プロパン - 2 - オール (500 mg、0.96 mmol) 溶液を、氷浴中で 0 へと冷却する。トリエチルシラン (1 mL、6.24 mmol) を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。濃縮し、そして、残渣を逆相クロマトグラフィー (Redi sep Rf Gold 高速 C18 逆相カラム、0 ~ 100 % の 10 mM 炭酸水素アンモニウム (ACN 中)) により精製する。適切な画分を濃縮して、ACN を除去する。残った水性混合物を、DCM で抽出し、有機層を単離し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して標題の化合物 (168 mg、収率 44.9 %) を得る。MS (m / z) : 389 (M + 1) 。

40

【0081】

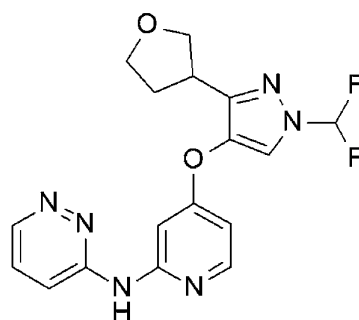
実施例 72

N - [4 - ({ 1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - イル] ピリダジン - 3 - アミン、

50

異性体 1

【化 20】



10

【0082】

キラルクロマトグラフィーを使って、N - [4 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - ピラゾール - 4 - イル] オキシ - 2 - ピリジル] ピリダジン - 3 - アミン (調製例 49) のラセミ混合物を精製し、第一溶出エナンチオマーを標題化合物として得る。MS (m / z) : 375 (M + 1)。

【0083】

精製条件：CHIRALPAK (登録商標) IC、移動相：二酸化炭素中の 0.2% イソプロピルアミン含有 30% イソプロパノール、流速：70 g / 分、UVW：280 nm、保持時間：3.93 分。

20

【0084】

基本的には実施例 72 の方法により、次の化合物を調製する。代わりの精製条件を示す。

【0085】

【表 11】

表 11:

実施例 番号.	化学物質名	構造	条件	物性 データ
73	2-(5-([4-({1-シクロ プロピル-3-(テトラ ヒドロフラン-3-イル)- 1H-ピラゾール- 4-イル}オキシ)ピ リジン-2-イル]アミ ノ)ピリジン-2-イル) プロパン-2-オール、異性体 1		CHIRALCEL(登録商 標)OJ-H;移動相:ヘプタ ン中の 20%EtOH;流 速:425mL/分;UVW:280 nm;保持時間:17.39 分	MS (m/z):422 (M+1)
74	2-(5-([4-({1-シクロ プロピル-3-(テトラ ヒドロフラン-3-イル)- 1H-ピラゾール- 4-イル}オキシ)ピ リジン-2-イル]アミ ノ)ピリジン-2-イル) プロパン-2-オール、異性体 2		CHIRALCEL(登録商 標)OJ-H;移動相:ヘプタ ン中の 20%EtOH;流 速:425mL/分;UVW:280 nm;保持時間:21.55 分	MS (m/z):422 (M+1)
75	2-(4-([4-({1-シクロ プロピル-3-(テトラ ヒドロフラン-3-イル)- 1H-ピラゾール- 4-イル}オキシ)ピ リジン-2-イル]アミ ノ)ピリジン-2-イル) プロパン-2-オール、異性体 1		CHIRALCEL(登録商 標)OJ-H;移動相:二酸化 炭素中の 0.2%イソプロ ピルアミン含有 20%イソ プロパノール;流速:70g/ 分;UVW:225nm;保持時 間:2.67 分	MS (m/z):422 (M+1)
76	2-(4-([4-({1-シクロ プロピル-3-(テトラ ヒドロフラン-3-イル)- 1H-ピラゾール- 4-イル}オキシ)ピ リジン-2-イル]アミ ノ)ピリジン-2-イル) プロパン-2-オール、異性体 2		CHIRALCEL(登録商 標)OJ-H;移動相:二酸化 炭素中の 0.2%イソプロ ピルアミン含有 20%イソ プロパノール;流速:70g/ 分;UVW:225nm;保持時 間:3.59 分	MS (m/z):422 (M+1)

【0086】

実施例 77 ~ 79 用の粉末 X 線回折収集手順

結晶性固形物の XRD パターンを、Cu K α 源 ($\lambda = 1.54060$) と Vantec 検出器を備えた Bruker D4 Endeavor 粉末 X 線回折装置上で 35 kV および 50 mA で稼働しながら得る。サンプルを、4 ~ 40° の範囲の 2 θ にて、2 θ のステップサイズ 0.009° 及びスキャン速度 0.5 秒/ステップを用い、並びに 0.6 mm の発散、5.28 の固定アンチスキャッターおよび 9.5 mm の検出器スリットを用いてスキャンする。乾燥粉末を石英サンプルホルダーに詰め、そして、ガラススライドを使用して平滑面を得る。外気温および相対湿度での結晶形の回折パターンを収集する。

【0087】

10

20

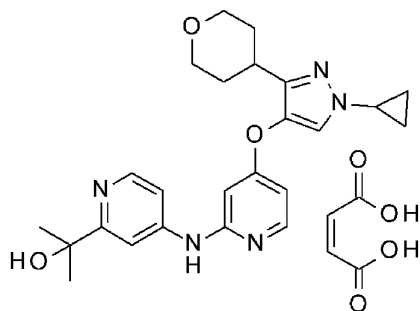
30

40

50

実施例 77

2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール、(2 Z) - ブト - 2 - エン二酸 (1 : 1)
【化 2 1】



10

【 0 0 8 8 】

ACN (2 mL) 中に、2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール (142 mg) を加える。固形物は、80 / 1000 rpm で攪拌させて完全に溶解する。マレイン酸 (48 mg、1.20 当量 (80 の 1 mL の ACN 中)) を、得られた溶液に加える。混合物は初期には濁っているが、すぐに澄んだ溶液となる。加熱と攪拌を中止する。溶液を室温へと冷却する。さらに 2 mL の ACN を加え、固形物を懸濁する。白色固形物を真空ろ過により単離し、その固形物をフィルタの上で、15 分間空気流の下で乾燥する。得られる固形物を 65 の真空オーブン中で一晩乾燥させて、標題の化合物 (132 mg、収率 73.4 %) を得る。単塩に対する形成塩中のマレイン酸イオンの理論的パーセンテージは、21.0 % である。HPLC による対イオン解析は、形成塩中のマレイン酸イオンの実測パーセンテージは 17.2 % であることを確認する。対イオン解析は、単塩であることを示す。

20

【 0 0 8 9 】

実施例 77 の粉末 X 線回折

実施例 77 の調製サンプルを Cu K α 線源を使用して XRD パターンにより特徴解析したところ、以下の表 13 に示すような回折ピーク (2 値) を有している。特に、12.5°、17.5°、および 16.9° からなる群より選択される一又は複数のピークと組み合わせると 9.6° のピークを有している。回折角度の許容誤差は、0.2° である。

【表 12】

表12: 実施例77の粉末X線回折ピーク

ピーク	角度 (2 θ °) $\pm 0.2^\circ$	相対強度 (最も強いピークの%)
1	9.6	100.0
2	12.5	88.2
3	17.5	74.4
4	16.9	55.8
5	12.9	54.0
6	20.1	45.9
7	21.5	44.1
8	19.2	36.4
9	20.9	35.5
10	23.5	32.0

40

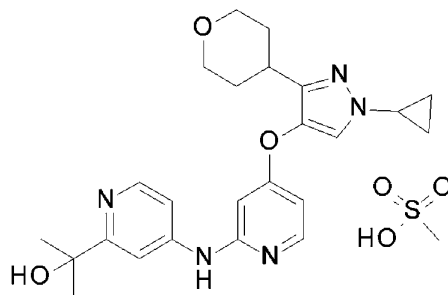
【 0 0 9 0 】

50

実施例 78

2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール、メタンスルホネート (1 : 1)

【化 2 2】



【 0 0 9 1】

アセトン (2 m L) 中に、2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール (1 1 3 m g) を加える。固形物は、6 0 ° C / 1 0 0 0 r p m で攪拌させて完全に溶解する。メタンスルホン酸 (2 1 μ L 、 1 . 2 4 当量) を得られた溶液に加える。加熱と攪拌を中止する。溶液を室温へと冷却する。さらに 3 m L のアセトンを加え、固形物を懸濁する。白色固形物を真空ろ過により単離し、その固形物をフィルタの上で、1 5 分間空気流の下で乾燥する。得られる固形物を 6 5 ° C の真空オーブン中で一晩乾燥させて、標題の化合物 (8 7 m g 、収率 6 3 . 0 8 %) を得る。単塩に対する形成塩中のメタンスルホン酸イオンの理論的パーセンテージは、1 8 . 1 % である。H P L C による対イオン解析は、形成塩中のメタンスルホン酸イオンの実測パーセンテージは 1 6 . 2 % であることを確認する。対イオン解析は、単塩であることを示す。

【 0 0 9 2】

実施例 78 の粉末 X 線回折

実施例 78 の調製サンプルを C u K α 線源を使用して X R D パターンにより特徴解析したところ、以下の表 1 4 に示すような回折ピーク (2 θ 値) を有している。特に、1 4 . 1 ° 、 1 0 . 8 ° 、および 1 8 . 6 ° からなる群より選択される一又は複数のピークと組み合わせることで 7 . 0 ° のピークを有している。回折角度の許容誤差は、0 . 2 ° である。

【 0 0 9 3】

【表 1 3】

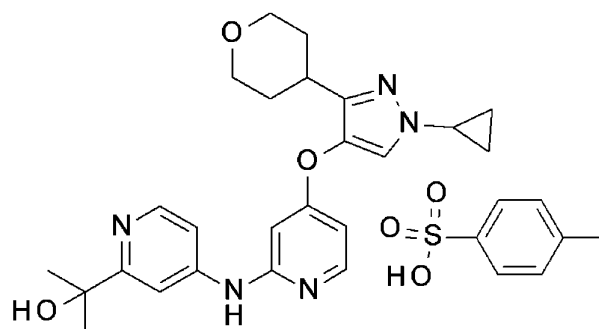
表13: 実施例78の粉末X線回折ピーク

ピーク	角度 (2 θ °) ± 0.2°	相対強度 (最も強いピークの%)
1	7.0	100.0
2	14.1	93.2
3	10.8	73.6
4	18.6	66.1
5	15.9	61.4
6	19.7	60.7
7	5.4	49.2
8	7.9	49.1
9	4.5	48.1
10	17.8	47.6

【 0 0 9 4】

実施例 7 9

2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール、4 - メチルベンゼンスルホネート (1 : 1)
【化 2 3】



10

【 0 0 9 5 】

E t O A c (2 m L) 中に、2 - { 4 - [(4 - { [1 - シクロプロピル - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル } プロパン - 2 - オール (1 2 2 m g) を加える。固形物を、8 0 / 1 0 0 0 r p m で攪拌させて完全に溶解させる。p - トルエン
スルホン酸一水和物 (1 . 2 3 当量 (8 0 の 1 m L の E t O A c 中)) を、得られた溶液
に加える。混合物を 8 0 / 1 0 0 0 r p m で 3 0 分間スラリー状にする。加熱を止め、
そして、混合物が室温へ冷めるように、混合物を 1 0 0 0 r p m で攪拌を維持する。得ら
れる白色固形物を真空ろ過により単離し、その固形物をフィルタの上で、1 5 分間空気流
の下で乾燥する。得られる固形物を 6 5 の真空オープン中で一晩乾燥させて、標題の化
合物 (1 5 9 m g 、収率 9 3 . 4 0 %) を得る。単塩に対する形成塩中の p - トルエン
スルホン酸イオンの理論的パーセンテージは、2 9 . 3 % である。H P L C による対イオン
解析は、形成塩中の p - トルエンスルホン酸イオンの実測パーセンテージは 2 8 . 3 %
であることを確認する。対イオン解析は、単塩であることを示す。

20

【 0 0 9 6 】実施例 7 9 の粉末 X 線回折

実施例 7 9 の調製サンプルを C u K α 線源を使用して X R D パターンにより特徴解析したところ、以下の表 1 5 に示すような回折ピーク (2 値) を有している。特に、1 9 . 7 °、1 8 . 4 °、および 2 2 . 0 ° からなる群より選択される一又は複数のピークと組み合わせて 1 7 . 8 ° のピークを有している。回折角度の許容誤差は、0 . 2 ° である。

【 0 0 9 7 】

30

【表 14】

表14:実施例79の粉末X線回折ピーク

ピーク	角度($2\theta^\circ$) $\pm 0.2^\circ$	相対強度(最も強いピークの%)
1	17.8	100.0
2	19.7	78.0
3	18.4	65.8
4	22.0	53.0
5	20.3	50.5
6	10.1	48.0
7	16.4	46.5
8	11.5	24.6
9	7.4	14.2
10	7.8	13.1

【0098】

TGF 経路を介する情報伝達は、いくつかの適応症のがん及び腫瘍の進行に関連している(Elliott et al. (2005) J Clin Oncol 23:2078; Levy et al. (2006) Cytokine & Growth Factor Rev 17:41-58)。腫瘍微小環境中の間質または腫瘍により生産されるTGF リガンドが腫瘍の進行に関与する可能性のあるいくつかの型のがんがある。MATLyLuラット前立腺がん細胞(Steiner and Barrack (1992) Mol. Endocrinol 6:15-25)およびMCF-7ヒト乳がん細胞(Arteaga, et al. (1993) Cell Growth and Differ. 4:193-201)は、マウスTGF 1の発現ベクターをトランスフェクション後に、より腫瘍化しおよび転移性となる。TGF-1は、ヒト前立腺がんおよび進行胃がんにおける、血管新生、転移、および予後不良と関連する(Wikstrom, P., et al. (1998) Prostate 37:19-29; Saito, H., et al. (1999) Cancer 86:1455-1462)。乳がんでは、予後不良は、TGF-1の上昇と関連する(Dickson, et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:837-841; Kasid, et al. (1987) Cancer Res. 47:5733-5738; Daly, et al. (1990) J. Cell Biochem. 43:199-211; Barrett-Lee, et al. (1990) Br. J. Cancer 61:612-617; King, et al. (1989) J. Steroid Biochem. 34:133-138; Welch, et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7678-7682; Walker, et al. (1992) Eur. J. Cancer 238:641-644)。そして、タモキシフェン治療(Butta, et al. (1992) Cancer Res. 52:4261-4264)によるTGF-1の誘導は、タモキシフェン治療が乳がんに関与することと関連する(Thompson, et al. (1991) Br. J. Cancer 63:609-614)。抗TGF 1抗体(すい臓のナチュラルキラー細胞活性の増加と相関する治療用のもの)は、胸腺欠損マウスにおけるMDA-231ヒト乳がん細胞の増殖を阻害する(Arteaga, et al. (1993) J. Clin. Invest. 92:2569-2576)。潜在型のTGF 1をトランスフェクションしたCHO細胞をヌードマウス中に入れると、NK活性が減少し、腫瘍増殖が増加したことが示された(Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172:1777-1784)。従って、乳がんにより分泌されるTGF-1は、内分泌性免疫抑制を引き起こす場合がある。TGF 1の血漿中濃度が高いことは、進行型乳がん患者の予後不良を示唆することが示された(Anscher, et al. (1993) N. Engl. J. Med. 329:1697-1704)。

328:1592-1598)。高用量化学療法および骨髄自家移植前に循環TGFが高い患者は、肝静脈閉塞性疾患(50%までの死亡率を有する全患者の内15~50%)および特発性間質性肺炎(全患者の内40~60%)のリスクが高い。これらの所見の意味するところは、1)TGFの血漿レベルの上昇を利用してリスクのある患者を同定可能であること、2)TGFシグナリングの減少により、乳がん患者に対するこれら一般的治療による疾病率および死亡率を減少できるかもしれないことである。

【0099】

最近の文献はまた、TGFシグナリングが、腫瘍の(化学療法を含む)標準的なケア治療に対する耐性および受容体型チロシンキナーゼ治療に対する耐性を促進するのに重要となる可能性があることを示唆している(WO2012138783)。具体的には、大腸がんでは、特定の遺伝子発現様式が、一般的第一治療に耐性となる患者群を選び出すことが示された。これらの腫瘍細胞は、TGFRI特異的小分子阻害剤を用いてTGF経路をブロックした場合に、治療への感受性を再獲得する(Huang, et al. (2012) Cell 151:937-950; Sadanandam et al. (2013) Nat Med 19:619-625; Vermeulen et al. (2013) Nat Med 19:614-618; Roepman et al. (2014) 134:552-562)。

【0100】

骨髄異形成症候群(MDS)は、骨髄区画中の造血系の疾患であって、骨髄系細胞の生産が非効率となることを特徴とする。MDSは、TGF経路の変化(SMAD7レベルの減少に相当する)にリンクしている。SMAD7は、阻害性SMADであって、TGFが媒介するSMAD情報伝達を阻害するように機能し、そして、TGFRIおよびTGFRIIを介するリガンド活性化シグナリングの下流に位置している。SMAD7の過剰発現は、従って、MDS中でのTGF情報伝達の過剰活性化を導くと考えられている。この表現型は、TGFRI小分子阻害剤で処理することで逆転可能である(Zhou et al. (2011) Cancer Res. 71:955-963)。同様に、膠芽腫(GBM)では、TGFリガンドレベルが上昇し、疾患の進行と関連する。アンチセンスオリゴヌクレオチド治療剤AP1002は、ある種のGBM患者に潜在的に作用があることが示された(Bogdahn et al. (2011) Curr Pharm Biotechnol)。メラノーマでは、TGF経路の情報伝達活性化は、BRAFOおよびMEK阻害剤への抵抗性にも関係していた(Sun et al. (2014) Nature. 508:118-122)。

【0101】

多くの悪性細胞は、トランスフォーミング増殖因子-(TGF-)(強力な免疫抑制剤)を分泌する。このことは、TGFの生産が宿主の免疫監視から腫瘍が逃れる重要なメカニズムとなる可能性を示唆する(Flavell et al. (2010) Nat Rev Immunol 10:554-567; Kast et al. (1999) Leukemia 13:1188-1199)。腫瘍を有する宿主においてTGF情報伝達が攪乱された白血球亜集団を確立することにより、がんの免疫療法に関する潜在的手段を単独または一若しくは複数の他の免疫療法と組み合わせて(例、一若しくは複数のPD-1阻害剤(例、ニボルマブ(nivolumab)、ペンブロリズマブ(pembrolizumab))、PD-L1阻害剤、がんワクチン、および両特異性免疫結合分子(bispecific immune engaging molecule)(例、IMCgp100)と組み合わせて)提供する。リンパ球により生産されるTGFリガンドは、前臨床段階ではあるが、腫瘍の免疫監視と拮抗することが示されている(Donkor et al. (2012) Development. Oncoimmunology 1:162-171, Donkor et al. (2011) Cytokine Immunity 35:123-134)。この軸を攪乱することは、前臨床段階ではあるが、マウスモデルとイン・ビトロにおいて抗腫瘍作用を提供することも示されている(Zhong et al. (2010) Cancer Res 16:119

10

20

30

40

50

1 - 1205 ; Petrusch et al . (2009) J Immunol 183 : 3682 - 3689 ; Wakefield et al . (2013) Nat . Rev Cancer 13 : 328 - 341) 。 T細胞中でTGF 情報伝達が攪乱したトランスジェニック動物モデルでは、通常、致死レベルのTGF を過剰発現するリンパ腫瘍EL4を根絶可能である (Gorelik and Flavell , (2001) Nature Medicine 7 (10) : 1118 - 1122) 。 腫瘍細胞においてTGF の分泌をダウンレギュレーションすることにより、宿主中の免疫原性が回復する一方で、T細胞がTGF へ非感受性となることにより、分化と自己免疫 (それらの構成要素は、腫瘍に寛容な宿主中の自己抗原発現腫瘍と闘うために必要な場合がある) が加速する。TGF の免疫抑制作用は、CD4 / CD8 T細胞の数に基づいて予想されるより低い免疫応答をするHIV患者の亜集団においても関与が示唆されてもいる (Garba , et al . J . Immunology (2002) 168 : 2247 - 2254) 。 TGF 中和抗体は、培養系で作用を逆転させることができ、TGF 情報伝達阻害剤が、このHIV患者サブセットに存在する免疫抑制を逆転させるのに有用性がある場合があることを示す。

10

【 0102 】

発がん過程の初期段階中では、TGF 1は強力ながん抑制分子として働くことができ、いくつかの化学防御剤の作用機構を媒介する場合がある。しかしながら、悪性新生物の発症および進行途中のある時点では、腫瘍細胞はTGF 依存性増殖阻害から逃れるのと並行して、生物学的活性のあるTGF が微小環境中に出現する。TGF のがん抑制 / がん促進という二面的役割は、角化細胞でTGF を過剰発現するトランスジェニック系において、最も明らかに解明された。トランスジェニック体は良性皮膚病変の形成に抵抗性がよりある一方で、そのトランスジェニック体内で転移性へと変化する率は劇的に増加した (Cui , et al (1996) Cell 86 (4) : 531 - 42) 。 原発腫瘍中の悪性細胞によるTGF 1の生産は、腫瘍進行のステージが進行するにつれて増加するように見える。多くの主要な上皮がんの研究は、ヒトがんによるTGF の生産の増加は、腫瘍進行中の比較的后期イベントとして起こることを示唆している。さらに、この腫瘍関連TGF は、腫瘍細胞に選択的優位性を与え、腫瘍進行を促進する。細胞 / 細胞相互作用および細胞 / 間質相互作用へのTGF の効果により、浸潤および転移傾向がより大きくなる。腫瘍関連TGF は、腫瘍細胞が免疫監視から逃れることを可能にするかもしれない。なぜなら、それは活性化リンパ球のクローン増殖の強力な阻害剤であるからだ。TGF は、アンジオスタチンの生産を阻害することも示された。がん治療様式 (例、放射線療法および化学療法) は、腫瘍における活性化型TGF の生産を誘導し、それにより、TGF の増殖阻害効果に耐性のある悪性細胞の増生が選択される。従って、これらの抗がん治療は、増殖と浸潤性が高い腫瘍のリスクを増加させ、そして、その発生を早める。このような状況において、TGF 媒介情報伝達を標的とする薬剤は、非常に効果的な治療戦略となり得る。TGF への腫瘍細胞の抵抗性は、放射線療法および化学療法の細胞毒性効果の多くを無いものとして示されている。そして、間質におけるTGF の治療依存的活性化は、有害でさえもある。というのは、それは、微小環境により腫瘍進行をさらに促し、そして、線維症につながる組織ダメージに資するからである。TGF 情報伝達阻害剤の開発は、それ単独および他の療法と組み合わせると進行したがんの治療に役立つ可能性がある。

20

30

40

【 0103 】

さらに、当該技術分野で既知なのは、TGF シグナリングが、線維症 (例、肝線維症および慢性腎疾患) の症状と関係があることである。例えば、Ueha S . , et al . 2012 . Front Immunol . 3 : 71 . Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation - associated organ fibrosis ; Bottlinger et al . 2002 . J Amer Soc Nephrol . 13 : 2600 . TGF - Signaling in Renal Disease ; Trachtman

50

H., et al. 2011. Kidney International 79: 1236. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis; および Rosenbloom J, et al. 2010. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. Ann Intern Med 152: 159-166 を参照されたい。

【0104】

以下のアッセイは、生化学アッセイにおいて、細胞レベルで、および動物モデルにおいて、例示化合物が TGF- β R1 を阻害することを実証する。

【0105】

TGF- β R1 活性の生化学的アッセイ

このインビトロアッセイの目的は、TGF- β R1 を阻害する化合物を同定することである。

【0106】

タンパク質発現と精製

アミノ酸 204 位の Thr を Asp に変えたヒト TGF- β R1 (NM_004612.2) のアミノ酸 200 ~ 503 番をコードするヌクレオチド配列を、PFAS TBAC (商標) 1 (インビトロジェン、カタログ # 10360-014) ベクターに、N 末端に HIS タグを付けて挿入した。BAC-TO-BAC (登録商標) パキユロウイルス発現システム (インビトロジェン、カタログ # 10359-016) のプロトコルに従って、パキユロウイルスを作製する。1 リットルの培養当たり、15 mL の P1 ウイルスを使用して 1.5×10^6 細胞/mL の Sf9 に感染させ、28 °C で 48 時間インキュベートする。細胞を回収し、引き続きタンパク質精製のために -80 °C で保管する。タンパク質精製を 4 °C で実施する。0.2% Triton X-100 および Roche コンプリート EDTA 不含有プロテアーゼ阻害剤カクテルを含む 100 mL の緩衝液 A (50 mM の Tris-HCl、pH 8、200 mM の NaCl、1 mM の DTT、5 mM のイミダゾール、10% グリセロール) 中に、2 L 培養物由来のペレットを懸濁し、ホモジェナイズする。45 分間、16,500 rpm でベックマン JA-18 ローターで遠心分離することにより、細胞溶解物を澄ませる。上清を、3 時間、5 mL の Ni-NTA メタルアフィニティー樹脂 (Qiagen) とインキュベートする。その樹脂をカラムに充填し、緩衝液 A で洗浄する。HIS-TGF- β R1 (200-503) (T204D) タンパク質を、緩衝液 A 中の 0 ~ 400 mM のイミダゾール勾配を使って溶出する。HIS-TGF- β R1 (200-503) (T204D) 含有画分をプール、濃縮し、そして、HiLoad 16.600 Superdex 200 カラム (GE Healthcare Bioscience) 上にロードする。カラムを、保存緩衝液 (50 mM の Tris-HCl、pH 7.5、150 mM の NaCl、1 mM の DTT) で溶出する。HIS-TGF- β R1 (200-503) (T204D) 含有画分を溜めてし、濃縮する。タンパク質濃度を UV 280 で測定する。タンパク質を分注し、-80 °C で保管する。

【0107】

TR-FRET アッセイ条件

ハーフエリアブラックプレート (half-area black plate) 中に、組換え His-TGF- β R1 (200-503) (T204D) と Eu-抗 HIS 検出抗体 (インビトロジェン、カタログ # PV5597) と共に化合物をブレインキュベートする。DMSO 中の 1 mM ストック試験化合物から化合物の希釈系列を調製する。DMSO 中に、ストック溶液の 3 倍希釈系列を作製して、化合物終濃度が $2 \mu\text{M}$ ~ 0.1 nM の範囲にある 10 点希釈曲線を得る。このアッセイの DMSO の終濃度は、4% である。キナーゼトレーサー (Kinase Tracer 178、Life Technology

10

20

30

40

50

gies PR9080A、インビトロジェン)を添加して、反応を開始する。45～60分後に、プレートリーダー上で蛍光を読み取る。

【0108】

最小阻害群(DMSO単独、未処理)に対する化合物処理群の阻害パーセンテージを計算する。 IC_{50} 絶対値=50%阻害を生じる濃度であるとして、4-パラメータ非線形ロジスティック方程式を使用し、ActivityBaseデータ解析ソフトウェアを使用して、 IC_{50} 絶対値を計算する。これらのアッセイの結果は、例示化合物がTGF β 1の効果的阻害剤であることを実証する。例えば、全ての例示化合物は、1 μ M未満の IC_{50} 値を示す。具体的には、実施例1の IC_{50} 値は0.027 μ Mである。

【0109】

TGF β 1 活性用の細胞ベース・ルシフェラーゼ・レポーター・アッセイ

このアッセイの目的は、細胞ベースのアッセイ中でSMAD2,3依存性遺伝子発現と選択的に干渉する化合物を同定し、その化合物が細胞レベルでTGF β 1を阻害することを実証することである。

【0110】

TGF β 1刺激にตอบสนองして、SMAD2,3応答性プロモーターからホタル・ルシフェラーゼを発現するようにHEK293細胞(ATCC、CRL-1573)を設計する。そのような細胞株をレンチウイルス粒子(SABiosciences)で感染して作製し、ピュロマイシン抵抗性に関して選抜する。アッセイ用に準備された凍結ストック由来のHEK293-SMAD2/3細胞を、10%ウシ胎児血清含有OPTI-MEM(登録商標)培地中で、96穴プレートの各ウェルに15,000細胞で蒔く。72時間後、培地を、0.1%ウシ血清アルブミン含有OPTI-MEM(登録商標)培地に変える。DMSO中の試験化合物を調製して、10mMのストック溶液を作製する。DMSO中に、ストック溶液の3倍希釈系列を作製して、化合物終濃度が20 μ M～1nMの範囲にある10点希釈曲線を得る。このアッセイのDMSOの終濃度は、0.5%である。試験化合物を加え、一時間の平衡化の後、TGF β 1(終濃度=2nM、R&D Systems)を加える。

【0111】

24時間後、溶解緩衝液[Glo Lysis Buffer(カタログ#E2661)]およびルシフェラーゼ試薬[Promega Bright Glo Luciferase Reagent(カタログ#E2620)]を各ウェルに加えて、ウェル容量を二倍にする。アリコート(80 μ L)を、白色ソリッドボトムプレート(solid bottom plate)に移し、プレートリーダー(エミッションフィルター:Luminescence 700、1秒読み取り)上で発光を測定する。最小阻害群(DMSO単独、未処理)に対する化合物処理群の阻害パーセンテージを計算する。用量反応試験から、各化合物の相対的 IC_{50} を計算し、50%阻害を達成するのに必要な濃度を計算する。用量反応試験から得られたデータを、ActivityBaseデータ解析ソフトウェアを使用して、4-パラメータロジスティック方程式に当てはめる。これらのアッセイの結果は、例示化合物が、TGF β 1で刺激したHEK293-SMAD2/3細胞のルシフェラーゼレポーター活性の効果的阻害剤であることを実証する。例えば、全ての例示化合物は、1 μ M未満の IC_{50} 値を示す。具体的には、実施例1の IC_{50} は0.0824 μ Mである(\pm 0.005、n=2)。

【0112】

IVTIAアッセイ

このアッセイの目的は、試験化合物が、EMT6-LM2同一遺伝子型動物モデル内の腫瘍においてpSMAD2発現を阻害する能力を測定することである。換言すると、このアッセイは、試験化合物が、固形がん動物モデル中でTGF β 1シグナリングを阻害する能力を測定する。

【0113】

EMT6-LM2細胞作製

10

20

30

40

50

EMT-6細胞(ATCC、CRL-2755)(5×10^5 /動物)を、免疫機能のあるBALB/cAnNHsdマウス(Harlan Laboratories)のわき腹の皮下に移植する。腫瘍が約3000mm³に達すると、動物をCO₂で窒息させて屠殺する。腫瘍を保持する動物から肺を取り出して、培養する。肺を穏やかにホモジェナイズして、単細胞の懸濁物を作製する。細胞を培養培地(IMDM、10%FBS)中で増殖させ、腫瘍細胞を単離してEMT6-LM1を得る。移植用のEMT6-LM1細胞を使用して上記プロセスを繰り返して、EMT-LM2細胞を作製する。

【0114】

精製リン酸化HIS-SMAD2(pSMAD2)

ヒトSMAD2全長(NM_005901.5)をコードするヌクレオチド配列を、PFASSTBACHTA(商標)(インビトロジェン、カタログ#10584-027)に挿入し、HIS-SMAD2タンパク質を発現するバキュロウイルス・コンストラクトを作る。アミノ酸204位のThrをAspに変えたヒトTGFR1(NM_004612.2)のアミノ酸148~503番をコードするヌクレオチド配列を、PFASSTBACHTA(商標)(インビトロジェン、カタログ#10584-027)ベクターに挿入し、HIS-TGFR1(148-503)(T204D)タンパク質を発現するバキュロウイルス・コンストラクトを作る。BAC-TO-BAC(登録商標)バキュロウイルス発現システム(インビトロジェン)のプロトコルに従って、バキュロウイルスを作製する。1リットルの培養当たり、10mLのHIS-SMAD2のP1ウイルスとHIS-TGFR1(148-503)(T204D)のP1ウイルスとを使用して 1.5×10^6 細胞/mLのSf9に感染させ、28で45時間インキュベートする。オカダ酸を終濃度0.1μMとなるように加える。さらに3時間インキュベーションした後、細胞を回収し、引き続くタンパク質精製のために-80で保管する。タンパク質精製を4で実施する。0.1%TRITON(登録商標)X-100およびRocheコンプリートEDTA含有プロテアーゼ阻害剤カクテルを含む300mLの冷却緩衝液A(50mMリン酸ナトリウム、pH7.5、300mMのNaCl、2mMのβ-メルカプトエタノール、5mMのイミダゾール、10%グリセロール、0.1μMのオカダ酸)中で撹拌しながらインキュベートおよびホモジェナイズすることにより、6L培養物由来の凍結細胞ペレットを溶解する。45分間、16,500rpmでベックマンJA-18ローターで遠心分離することにより、細胞溶解物を澄ませる。上清を、10mLのTALONメタルアフィニティー樹脂(Clontech、カタログ#635504)と、2時間インキュベートする。そのバッチを、0.1%TRITON(登録商標)X-100含有緩衝液Aの100mLで洗浄する。樹脂をカラムに充填し、緩衝液Aで洗浄する。HIS-SMAD2タンパク質を、緩衝液A中の0~100mMのイミダゾール勾配を使って溶出する。リン酸化HIS-SMAD2を含む画分を溜め、0.1μMオカダ酸と5mMのEDTAとを添加する。BSAを標準として使用して、BioRadタンパク質アッセイ(BioRad DCタンパク質アッセイキット#500-0116)により、タンパク質濃度を測定する。タンパク質を分注し、-80で保管する。

【0115】

生体フェーズ

EMT6-LM2細胞を、10%FBS、2mMのGlutamaxおよび0.1mM非必須アミノ酸を添加したイスコフ改変ダルベッコ培地(MDM)中で培養し、37、5%CO₂でインキュベートする。細胞をトリプシン処理し、培養物から細胞を単離する。細胞を、ハンス平衡塩類溶液(HBSS)に再懸濁し、その後、MATRIGEL(登録商標)(1:1)と混ぜる。細胞(5×10^5 /動物)を、マウス(雌BALB/cマウス、Harlan)のひ腹に皮下移植する。カリパスで腫瘍体積を測定し、体重を週に二回測定する。腫瘍体積が約200~250mm³に達すると、動物をランダムに、ビヒクルコントロール群と化合物処置群にグループ分けする。化合物(1%ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、0.25%TWEEN(登録商標)80、および0.05%消泡剤中に処方したもの)およびビヒクルコントロール(1%HEC、0.25%TWE

10

20

30

40

50

N（登録商標）80、および0.05%消泡剤）を、経口経管栄養により投与する。2.7、8.3、25、75、または150mg/kgの単回投薬後、単一時点（2時間）において化合物を試用して、用量反応を生み出す。単回投薬後1時間～16時間の間の複数時点でマウスを屠殺して、用量反応試験から計算（方法は以下に記載）されたTED₅₀またはTED₈₀用量での時間推移（タイムコース）を求める。

【0116】

組織処理

腫瘍組織を回収し、以下に記載するように均質化する。腫瘍組織（各約100mg）を液体窒素中で凍らせ、乳棒で粉末に砕く。粉末化組織を、ドライアイス上のチューブ（溶解用Matrix Aチューブ、MPBio#6910-100）中に入れて、溶解緩衝液（各0.6mL）（150mMのNaCl；20mMのTris、pH7.5；1mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）；1mMのエチレングリコール四酢酸（EGTA）；1%TRITON（登録商標）X-100；プロテアーゼ阻害剤カクテル（シグマP8340）；ホスファターゼ阻害剤カクテルII（シグマP5726）；ホスファターゼ阻害剤カクテルIII（シグマP0044））中で、25秒間、Bio101 FAST PREP（登録商標）FP120ホモジナイザー（設定4.5）を使用して均質化する。細胞の破片とビーズを、4、10分間、14,000rpmで遠心分離してペレット化する。溶解物を新たな微量遠心管に移して、4、10分間、14,000rpmで再度遠心分離する。遠心分離した溶解物を深いウエルの96穴プレートに移し、氷上で保つ。以下のようにして、BioRadタンパク質アッセイ（BioRad DCタンパク質アッセイキット#500-0116）を使用して、各溶解物のタンパク質濃度を測定する。キット試薬S（20μL）を、アッセイに必要なキット試薬Aの1mLずつに加えることにより、作業用試薬を調製する。0.2mg/mL～1.5mg/mLのタンパク質範囲のタンパク質標準の3～5倍希釈液を調製して、検量線を作成する。5μLの標準とサンプルをピペットで取り分けて、きれいで乾燥したマイクロタイタープレートに入れる。25μLの作業用試薬を各ウェルに加える。200μLの試薬Bを各ウェルに加え、5秒間激しく攪拌する。15分後に、各ウェルの750nmでの吸光度を読み取る。各ウェルのタンパク質レベルを、標準ウェル由来の検量線とサンプルウェルの吸光度を比較することにより決定する。以下に記載する方法であるELISAによるpSMAD2およびSMAD2/3全体の解析の準備で、腫瘍溶解物を溶解緩衝液で10mg/mLに標準化する。

【0117】

SMADのELISA

独立した複数のELISAプレートを使用して、腫瘍溶解物をアッセイする。1つのプレートは、SMAD2/3全体レベルを測定するために使用し、別のプレートをリン酸化SMAD2レベルを測定するために使用する。コーティング抗体は、両方のプレートで同じであるが、二次抗体は、SMAD2/3全体またはリン酸化SMAD2に特異的である。これらのプレートは、総称的に「ELISAプレート」と呼び、個別的には、それぞれ「トータルELISAプレート」または「ホスホELISAプレート」と呼ぶ。コーティング抗体を、BupHカーボネート-バイカーボネート緩衝液（抗SMAD2/3、BD Biosciences#610843；BupHカーボネート-バイカーボネートは、Pierce#28382）中に2.5μg/mLで調製する。そして、各ウェル当たり100μLで96穴イムノプレート（Thermo Scientific#439454）に加え、プラットフォーム振とう機上で4～晩インキュベートして、ELISAプレートを作製する。次に、洗浄緩衝液（0.5%TWEEN（登録商標）20をトリス緩衝液（TBS）、pH8.0（シグマ#T-9039）に入れたもの）で4回ELISAプレートを洗浄し、それに引き続いて各ウェル当たり200μLのブロッキング緩衝液（1%ウシ血清アルブミン（BSA）を1×TBSに入れたもの）で、2時間プラットフォーム振とう機上で、室温にてブロッキングする。洗浄緩衝液で4回洗浄する。ホスホSMAD ELISAプレートの適当なウェルに、各ウェル当たり10mg/mLの腫瘍溶解物またはビヒクル溶解物を100μL加える。トータルELISAプレートの適当なウ

エルに、各ウエル当たり98 μ Lの溶解緩衝液と各ウエル当たり2 μ Lの10 mg/mLの腫瘍溶解物またはビヒクル溶解物を加える（最終的には0.02 mgのタンパク質溶解物）。精製pSMAD2を使用して、各ELISAプレート（ホスホおよびトータルの両方とも）に検量線も追加する。一晚インキュベートする。洗浄緩衝液で、再度4回ELISAプレートを洗浄する。1%BSAを添加した溶解緩衝液中に、1:500希釈で、二次抗体（ミリポア抗リン酸化SMAD2ウサギモノクローナル抗体#04-953；ミリポア抗SMAD2/3ウサギポリクローナル抗体#07-408）を調製する。そして、適当なプレートに各ウエル当たり100 μ Lを加える。2～3時間室温で、プレートをインキュベートする。洗浄緩衝液で4回洗浄し、プレートに各ウエル当たり100 μ Lのレポーター抗体（抗ウサギHRP、GE Healthcare#NAV934V、ブロッ

10
キング緩衝液中に1:10,000で希釈したもの）を加える。室温で1時間インキュベートし、洗浄緩衝液で、最終的に4回プレートを洗浄する。そして、室温の3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB；Surmodics/BioFX#TMBW-0100-01）を各ウエル当たり100 μ L加える。最高30分まで37℃でプレートをインキュベートする。100 μ Lの停止溶液（1NのH₂SO₄）を加えて、反応を停止させる。プレートリーダーで、450 nmでの吸光度（OD）を測定する。

【0118】

ビヒクル群のリン酸化SMAD（pSMAD）に対するSMAD全体（tSMAD）の比率を利用して、pSMADシグナルの最小阻害（0%）を決定する。ビヒクル群のpSMAD最小阻害に対する化合物処理群の阻害パーセンテージを計算する。SAS（バージョン9.3、Cary、NC）中でNLIN法を使用して、用量反応試験からTED₅₀およびTED₈₀（それぞれ、この時点で50%および80%阻害を達成するのに必要な用量）を計算する。このアッセイが実証するのは、1回の投薬後2時間での実施例1のTED₅₀値が10.8 mg/kgであり、TED₈₀が24.1 mg/kgであることである。TED₅₀用量（11 pmk）でのタイムコース試験では、実施例1は、投薬後1時間で48%の阻害、2時間で39%の阻害を示す。（25 mpk）でのタイムコース試験では、実施例1は、投薬後1時間で71%の阻害、2時間で70%の阻害を示す。

20

【0119】

本発明の化合物は、広い投与量範囲に渡り全体的に効果がある。例えば、1日当たりの投与量は、通常、約1～2000 mgの一日当たり範囲内に収まる。好ましくは、そのような用量は、10～1000 mgの一日当たり範囲内に収まる。より好ましくは、そのような用量は、10～100 mgの一日当たり範囲内に収まる。さらにより好ましくは、そのような用量は、10～80 mgの一日当たり範囲内に収まる。最も好ましくは、そのような用量は、10～50 mgの一日当たり範囲内に収まる。いくつかの例では、前記した範囲の下限以下の投与量レベルが、充分以上である場合がある。一方で、他のケースでは、それよりずっと多い用量が採用される場合もある。従って、上記投与量範囲は、いかなる意味でも本発明の範囲を限定する意図はない。実際に投与される化合物量は、医師が適切な状況（治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物（複数可）、個々の患者の年齢、体重、および反応、ならびに患者の症状の重症度を含むもの）を鑑みて決定することになる。

30
40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/12
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14

- (72)発明者 ベイト, ダグラス ダブリュ.
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 コーツ, デイビッド エー.
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 ジョセフ, サジャン
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 マクミレン, ウィリアム ティー.
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 パーササラシー, サラパナン
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 ペイ, ファシン
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 ソーヤー, ジェイソン スコット
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 ウルフエンジェル, クレイグ ディー.
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 ツァオ, ゲイイン
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 インディアナポリス, ピー. オー. ボックス 6 2 8 8 イーライ リリー アンド カンパニー内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 9 / 0 2 2 1 7 1 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 4 / 1 1 1 0 3 6 (WO, A 1)
国際公開第2 0 1 3 / 0 8 6 3 9 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

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