

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5485178号  
(P5485178)

(45) 発行日 平成26年5月7日(2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日(2014.2.28)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	I 4 O
<b>A 6 1 K 31/4985</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	C S P
<b>A 6 1 K 31/538</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4985	
<b>A 6 1 K 31/5415</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/538	
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5415	

請求項の数 10 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-548071 (P2010-548071)
(86) (22) 出願日	平成21年2月16日 (2009.2.16)
(65) 公表番号	特表2011-513264 (P2011-513264A)
(43) 公表日	平成23年4月28日 (2011.4.28)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/051761
(87) 国際公開番号	W02009/106445
(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10月25日 (2010.10.25)
(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, 528
(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・
	グレンツァーヘルストラッセ124
(74) 代理人	110001508
	特許業務法人 津国
(74) 代理人	100078662
	弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100131808
	弁理士 柳橋 泰雄
(74) 代理人	100119079
	弁理士 伊藤 佐保子

前置審査

最終頁に続く

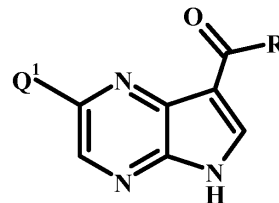
(54) 【発明の名称】 ピロロピラジンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化16】



I

[ 式中 :

R は、R<sup>1</sup> であって ;R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、シクロアルキル、または、シクロアルキルアルキルであり、場合により、1 個以上の R<sup>1a</sup> で置換されており ;R<sup>1a</sup> は、R<sup>1c</sup> であり ;R<sup>1c</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、シクロアルキル、または、シクロアルキルオキシであり、場合により、1 個以上の R<sup>1d</sup> で置換されており、

$R^{1d}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、または、 $C_{1-6}$  アルコキシであり；

$Q^{1a}$  は、ヘテロ環式またはヘテロアリール環系を共に形成する2個の $Q^{1a}$ で置換されたフェニルであり、場合により、1個以上の $Q^{1c}$ で置換されており；

$Q^{1c}$  は、 $Q^{1d}$  または  $Q^{1e}$  であり；

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

各々の $Q^{1e}$  は、独立して、Hまたは $Q^{1e'}$  であり；

各々の $Q^{1e'}$  は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、ヘテロシクロアルキル、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されており；

$Q^{1f}$  は、 $Q^{1g}$  または  $Q^{1h}$  であり；

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

各々の $Q^{1h}$  は、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、アミノ、フェニル、または、ベンジルであり、場合により、1個以上の $Q^{1i}$ で置換されており；

各々の $Q^{1i}$  は、独立して、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、または、 $C_{1-6}$  アルコキシである ]  
 の化合物、または、その薬学的に許容しうる塩（ここで使用される、「ヘテロ環式またはヘテロアリール環系を共に形成する2個の $Q^{1a}$ で置換されたフェニル」は、フェニル環上の2個の $Q^{1a}$ 基が、4個から8個の原子を含み、1個以上のN、OまたはSヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素であり、結果として二環系になる、飽和、部分的に飽和、または、非飽和環系を、結合して形成することを意味する）。

【請求項2】

$R^1$  が  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$Q^{1c}$  が  $Q^{1d}$  であり、 $Q^{1d}$  が  $-O(Q^{1e})$  であり、 $Q^{1e}$  が  $Q^{1e'}$  であり、そして、 $Q^{1e'}$  が  $C_{1-6}$  アルキルであり、場合により、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている、請求項1-2のいずれか一項記載の化合物。

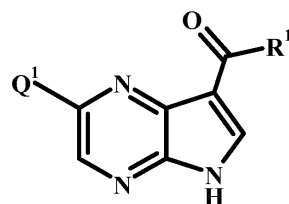
【請求項4】

$Q^{1c}$  が  $Q^{1e}$  であり、 $Q^{1e}$  が  $Q^{1e'}$  であり、そして、 $Q^{1e'}$  がヘテロシクロアルキルであり、場合により1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている、請求項1-2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

式II：

【化17】



II

[ 式中  $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、または、シクロアルキルアルキルであり、場合により、1個以上の $R^{1a}$ で置換されており；

$R^{1a}$  は、 $R^{1c}$  であり；

10

20

30

40

50

R<sup>1c</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、シクロアルキル、または、シクロアルキルオキシであり、場合により、1個以上のR<sup>1d</sup>で置換されており；

R<sup>1d</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、または、C<sub>1-6</sub>アルコキシであり；そして、Q<sup>1</sup>は、請求項1-4のいずれかに定義されている]の請求項1記載の化合物。

【請求項6】

1 - [ 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン；

1 - ( 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン；

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン；

1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 4 - イル ) - 5 H - 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 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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；

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン；

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン；

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - エチル - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

4 - ベンジル - 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - 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 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル } - プロパン - 1 - オン；

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホン

10

20

30

40

50

アミド；

2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - 6 - [ 7 - ( 1 - メチル - シクロヘキサンカルボニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

7 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン - 3 - オン；

6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2, 2 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2, 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン；

N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - メタンスルホンアミド；

N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゼンスルホニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルスルファモイル } - フェニル ) - アセトアミド；

N - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 - スルホニル } - フェニル ) - アセトアミド；

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

1 - { 2 - [ 4 - ( 4 - アミノ - ベンゼンスルホニル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ] - 5 H - 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；

4 - クロロ - N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド；

N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド；

6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド；

ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド；

10

20

30

40

50

6 - アミノ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド ;

( 1 - メチル - シクロヘキシル ) - [ 2 - ( 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - メタノン ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 2 - キノリン - 5 - イル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - プロパン - 1 - オン ;

1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 5 H - 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 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - キノリン - 6 - イル - 5 H - 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 - ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 5 H - 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 - ( 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - 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 - ( 3 - ピベリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

[ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - ( 1 - メチル - シクロヘキシル ) - メタノン ;

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル } - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド ; 及び

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

からなる群から選択される請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

Q<sup>1</sup> が、場合により、請求項 1 - 5 のいずれかに定義された Q<sup>1c</sup> の 1 個以上で置換された、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾジオキシソリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、インドリル、ジヒドロベンゾチアジニル、キノリニル、または、インダゾリルである、請求項 1 または 5 記載の化合物。

【請求項 8】

Q<sup>1</sup> が、場合により、請求項 1 - 5 のいずれかに定義された Q<sup>1c</sup> の 1 個以上で置換された、インドリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、または、ベンゾオキサジノンである、請求項 1 または 5 記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

## 【請求項 10】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置における使用のための、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、JAKおよびSYK阻害剤であり、選択的にJAK3を阻害し、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体の使用に関する。 10

## 【0002】

プロテインキナーゼは、ヒト酵素の最も巨大なファミリーの一つを構成し、タンパク質にリン酸基を付加することによって、多くの異なるシグナル伝達過程を制御する；特にチロシンキナーゼは、チロシン残基のアルコール部分においてタンパク質をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーは、細胞増殖、細胞遊走および細胞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、炎症性疾患を含む様々なヒト疾患に関わってきた。プロテインキナーゼは、細胞シグナル伝達の重要な調節因子であるため、それらは、キナーゼ活性の小さな分子阻害剤と共に細胞性機能を調節する手段を提供し、その結果、薬物設計のよい標的となる。選択的で有効なキナーゼ活性の阻害剤は、キナーゼが介在する疾患過程の処置に加えて、細胞シグナル伝達過程の研究および治療上関心のある他の細胞内標的の同定にも有用である。 20

## 【0003】

JAK（ヤヌスキナーゼ）は、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2を含む、細胞質プロテインチロシンキナーゼファミリーである。JAKの各々は、選択的に個々のサイトカイン受容体の細胞質内部分に結合する [Annu. Rev. Immunol. 16 (1998), pp. 293-322]。JAKは、リガンド結合後活性化され、それ自体本来キナーゼ活性が欠損しているサイトカイン受容体のリン酸化によって、シグナル伝達を開始する。このリン酸化は、STATタンパク質（シグナル伝達物質および転写活性化因子）として知られる他の分子のために受容体上に結合部分を作り、リン酸化JAKは、さまざまなSTATタンパク質と結合する。STATタンパク質またはSTAT類は、チロシン残基のリン酸化によって活性化されるDNA結合タンパク質であり、シグナル伝達分子および転写因子の両方として機能し、最終的に、サイトカイン応答遺伝子 (Leonardら, (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888) のプロモーター内に存在する特定のDNA配列に結合する。 30

## 【0004】

JAK/STATシグナル伝達は、アレルギー、喘息、移植（同種移植）拒絶反応、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症ならびに多発性硬化症のような自己免疫疾患、および、白血病ならびにリンパ腫のような固形および血液悪性腫瘍といった多くの異常な免疫応答の調節に関わってきた。 40

## 【0005】

このように、JAKおよびSTATは、潜在的に絡み合う多数のシグナル伝達経路の成分であり [Oncogene 19 (2000), pp. 5662-5679]、このことは、他のシグナル伝達経路を妨げることなくJAK-STAT経路の一つの要素を特異的に標的にすることの難しさを示唆する。

## 【0006】

JAK3を含むJAKキナーゼは、幼少期の癌で最も一般的なタイプである急性リンパ性白血病の小児由来の初代白血病細胞に多く発現しており、ある細胞におけるSTAT活性化とアポトーシスを制御するシグナルとが研究によって関係づけられた [Demoulinら, (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlanderら, (1997), Blood. 89:4146-52; Kanekoら, (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; およびNakamuraら, (1996), J. Biol. C 50

hem. 271: 19483-8]。それらはまた、リンパ球の分化、機能、および、生存に重要であることが知られている。特に JAK3 は、リンパ球、マクロファージ、および、肥満細胞の機能において不可欠な役割を果たしている。この JAK キナーゼの重要性を鑑みれば、JAK3 に選択性を示す化合物を含む JAK 経路を調節する化合物は、リンパ球、マクロファージまたは肥満細胞の機能が関わる疾患または状態の処置に有用でありうる (Kudlaczら, (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878)。JAK 経路を標的とすること、または、JAK キナーゼ、特に JAK3、の調節が治療上有用であると予想される状態には、白血病、リンパ腫、移植拒絶反応 [例えば、ランゲルハンス島移植拒絶反応、骨髄移植適応 (例えば移植片対宿主疾患)]、自己免疫疾患 (例えば、糖尿病)、および炎症 (例えば、喘息、アレルギー反応) が含まれる。JAK3 の阻害により恩恵をうける状態について、以下にさらに詳細に検討する。

10

## 【0007】

しかしながら、JAK1、JAK2 および Tyk2 の相対的に普遍的な発現に対し、JAK3 の発現は、より限定され、制御されている。いくつかの JAK (JAK1、JAK2、Tyk2) が、様々なサイトカイン受容体に使用される一方、JAK3 は、その受容体に c を含むサイトカインにのみ使用される。JAK3 は、それ故、その受容体が今まで共通のガンマ鎖を使用すると示されたサイトカイン; IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 および IL-21 のための、サイトカインシグナル伝達において役割を果たす。JAK1 は、とりわけ、サイトカイン IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、および、IL-21 の受容体と相互作用する一方、JAK2 は、とりわけ、IL-9 および TNF- $\alpha$  の受容体と相互作用する。あるサイトカインのその受容体への結合時 (例えば、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 および IL-21)、受容体オリゴマー形成がおり、結果として、結合した JAK キナーゼの細胞質尾部が接近し、JAK キナーゼ上のチロシン残基のトランスリン酸化を促進する。このトランスリン酸化が、結果として、JAK キナーゼの活性化となる。

20

## 【0008】

動物による研究は、JAK3 が B リンパ球および T リンパ球の成熟に不可欠な役割を果たすだけでなく、JAK3 が T 細胞機能の維持に常時必要とされることを示した。この新規メカニズムを通じた免疫活性化の調節が、移植拒絶反応および自己免疫疾患のような T 細胞増殖障害の処置に有用であり得る。

30

## 【0009】

特に JAK3 は、様々な生物学的過程に関与してきた。例えば、IL-4 および IL-9 に誘導されたマウス肥満細胞の増殖および生存は、JAK3 およびガンマ鎖シグナル伝達に依存することが示されてきた [Suzukiら, (2000), Blood 96:2172-2180]。JAK3 は、IgE 受容体を介した肥満細胞脱顆粒応答に不可欠な役割も果たし [Malaviyaら, (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813]、JAK3 キナーゼの阻害は、アナフィラキシーを含む一型アレルギー反応を防ぐことが示された [Malaviyaら, (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038]。JAK3 阻害は、結果として、同種移植拒絶に対し免疫抑制することも示された [Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270]。JAK3 キナーゼは、初期および後期の関節リウマチ [Muller-Ladnerら, (2000), J. Immunol. 164:3894-3901]; 家族性筋萎縮性側索硬化症 [Trieuら, (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25]; 白血病 [Sudbeckら, (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582]; 菌状息肉腫、一種の T 細胞リンパ腫 [Nielsenら, (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769]; および、異常な細胞増殖 [Yuら, (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falconeら, (1999), Immunity 10:105-115] に関わるメカニズムにも関連した。

40

## 【0010】

JAK3 阻害剤は、免疫抑制物質として、臓器移植、異種移植、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、I 型糖尿病ならびに糖尿病由来の合併症、癌、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血

50

病、および、免疫抑制が望ましいであろう兆候に対して有用な治療法である。

【0011】

未だ機能の重要性は確認されていないが、JAK3の非造血系発現も報告されてきた [ J. Immunol. 168 (2002), pp. 2475-2482 ]。SCIDに対する骨髄移植は治癒的であるので [ Blood 103 (2004), pp. 2009-2018 ]、JAK3が、他の組織または臓器において、不可欠な非重複性の機能をもつことはないようだ。それ故、他の免疫抑制剤の標的と対照的に、JAK3の限定的な分布は魅力的である。免疫系に発現が限定している分子標的に対して作用する物質は、最善の薬効：毒性比をもたらすであろう。JAK3を標的とすれば、それ故、論理的には、必要とされる場所（すなわち、免疫応答に活発に参加する細胞）に、これらの細胞集団以外に影響を与えることなく免疫抑制がもたらされるであろう。さまざまなSTAT<sup>+</sup>株における不完全な免疫応答が記載されてきたが [ J. Investig. Med. 44 (1996), pp. 304-311; Curr. Opin. Cell Biol. 9 (1997), pp. 233-239 ]、STATの普遍的な分布、および、それらの分子に小分子阻害剤の標的となり得る酵素活性が欠如しているという事実は、免疫抑制のための重要な標的として、それらを選択しない一因となった。

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、非受容体型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し、従って、BCR活性化に続き、初期のシグナル伝達事象を開始する。SYK欠損マウスは、B細胞増殖において初期障害を示す ( Chengら. Nature 378:303, 1995; Turnerら Nature 378:298, 1995 )。それ故、細胞のSYK酵素活性の阻害は、自己抗体産生に対するその効果を通じた自己免疫疾患の処置法として提案された。

20

【0013】

BCRシグナル伝達およびB細胞活性化におけるSYKの役割に加えて、それは、FcRI介在肥満細胞脱顆粒および好酸球活性化にも重要な役割を果たしている。このように、SYKは、喘息を含むアレルギー疾患に関わる [ Wongら Expert Opin Investig Drugs 13:743, 2004に概説された ]。SYKは、そのSH2ドメインを介して、FcRIリン酸化ガンマ鎖に結合し、下流のシグナル伝達に不可欠である ( Taylorら Mol. Cell. Biol. 15:4149, 1995 )。SYK欠損肥満細胞は、不完全な脱顆粒、アラキドン酸およびサイトカイン分泌を示す ( Costelloら Oncogene 13:2595, 1996 )。薬剤が、肥満細胞におけるSYK活性を阻害することも示された ( Yamamotoら 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理は、喘息のモデル動物において、抗原による好酸球および好中球の浸潤の誘導を阻害する ( Stentonら J Immunol 169:1028, 2002 )。SYK欠損好酸球は、FcR刺激への応答において、活性化の低下を示す ( Lach-Trifilieffら Blood 96:2506, 2000 )。それ故、SYKの小分子阻害剤は、喘息を含むアレルギー誘導炎症性疾患の処置に有用であろう。

30

【0014】

JAKおよび/またはSYK経路の調節を伴う処置により効果が意図される様々な状況を考慮すれば、JAKおよび/またはSYK経路を調節する新規化合物およびそれらの化合物を使用する方法が、広範な患者に対して十分な治療効果を提供するに違いないことは明白である。本明細書には、JAKおよび/またはSYK経路を標的とするか、または、JAKもしくはSYKキナーゼ（特にJAK3）を阻害する条件での処置における使用のための新規ピロピラジン誘導体が提供され、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に治療上有用である。

40

【0015】

本明細書において提供される新規ピロピラジン誘導体は、選択的にJAK3を阻害し、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に有用である。本発明の化合物は、JAKおよび/またはSYK経路を調節し、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に有用な新規ピロピラジン誘導体であり、ここで、好ましい化合物は、選択的にJAK3を阻害する。例えば、本発明の化合物は、JAK3およびSYKを阻害でき、ここで、好ましい化合物はJ

50



A KキナーゼのJ A K 3に選択的であり、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に有用な新規ピロロピラジン誘導体である。さらに、本発明の化合物は、J A K 3およびJ A K 2を阻害でき、ここで、好ましい化合物はJ A KキナーゼのJ A K 3に選択的であり、自己免疫疾患および炎症性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およびJ A K 1を阻害でき、ここで、好ましい化合物はJ A KキナーゼのJ A K 3に選択的であり、自己免疫疾患および炎症性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】

本出願は、式I：

【0017】

【化1】



I

【0018】

[式中：

Rは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>であって；

R<sup>1</sup>は、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、または、シクロアルキルアルキルであり、場合により、1個以上のR<sup>1a</sup>で置換されており；

R<sup>1a</sup>は、R<sup>1b</sup>またはR<sup>1c</sup>であり；

R<sup>1b</sup>は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、または、-CNであり；

R<sup>1c</sup>は、-C(=O)O(R<sup>1f</sup>)、-C(=O)CH<sub>2</sub>(R<sup>1e</sup>)、-S(R<sup>1f</sup>)、-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1f</sup>)、もしくは、-S(=O)(R<sup>1f</sup>)、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、または、ヘテロシクロアルキルオキシであり、場合により、1個以上のR<sup>1d</sup>で置換されており、

R<sup>1d</sup>は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、または、低級ハロアルキルであり；

R<sup>1e</sup>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、または、ヘテロシクロアルキルであり；

R<sup>1f</sup>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、または、ヘテロシクロアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、N(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>であり；

各々のR<sup>2a</sup>は、独立して、H、または、R<sup>2b</sup>であり；

各々のR<sup>2b</sup>は、独立して、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、または、ヘテロシクロアルキルアルキレンであり、場合により、1個以上のR<sup>2c</sup>で置換されており、

R<sup>2c</sup>は、R<sup>2d</sup>またはR<sup>2e</sup>であり；

R<sup>2d</sup>は、ハロゲン、オキソ、または、ヒドロキシであり；

R<sup>2e</sup>は、-N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)(R<sup>2g</sup>)、-C(=O)O(R<sup>2g</sup>)、-C(=O)N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>2g</sup>)C(=O)(R<sup>2g</sup>)、-S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>2g</sup>)、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2g</sup>)<sub>2</sub>、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、または、ヘテロシクロアルキルであり、場合により、1個以上のR<sup>2f</sup>で置換されており

10

20

30

40

50

;

各々の  $R^{2f}$  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；

各々の  $R^{2g}$  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、または、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、または、 $N(R^{3b})_2$  であり；

各々の  $R^{3b}$  は、独立して、Hまたは低級アルキルであり；

$R^4$  は、 $-O(R^{4a})$  であり；

$R^{4a}$  は、Hまたは  $R^{4b}$  であり；

$R^{4b}$  は、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、場合により、1個以上の  $R^{4c}$  で置換されており；

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

$Q^1$  は、フェニルであり、場合により、ヘテロ環式またはヘテロアリール環系を共に形成する2個の  $Q^{1a}$  で置換されており、場合により、1個以上の  $Q^{1b}$  または  $Q^{1c}$  で置換されており；

$Q^{1b}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、または、 $-CN$  であり；

$Q^{1c}$  は、 $Q^{1d}$  または  $Q^{1e}$  であり；

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

各々の  $Q^{1e}$  は、独立して、Hまたは  $Q^{1e'}$  であり；

各々の  $Q^{1e'}$  は、独立して、低級アルキル、低級アルケニル、フェニル、ベンジル、低級ハロアルキル、低級ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の  $Q^{1f}$  で置換されており；

$Q^{1f}$  は、 $Q^{1g}$  または  $Q^{1h}$  であり；

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

各々の  $Q^{1h}$  は、独立して、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、低級ヒドロキシアルキル、アミノ、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、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の  $Q^{1i}$  で置換されており；

各々の  $Q^{1i}$  は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、または、低級アルコキシである ]  
の化合物、または、その薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0019】

上記態様の1つのバリエーションでは、Rは  $R^1$  である。

【0020】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $R^1$  は低級アルキルである。

【0021】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $R^1$  はtert-ブチルである。

【0022】

上記の態様の別のバリエーションでは、 $R^1$  はtert-ブチルであり、 $Q^{1a}$  は  $Q^{1c}$ 、 $Q^{1c}$  は  $Q^{1e}$ 、 $Q^{1e}$  は  $Q^{1e'}$ 、そして、 $Q^{1e'}$  はピロリジンである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 3 】

上記の態様の別のバリエーションでは、 $R^1$  は  $-CHC(CH_3)_3$  である。

## 【 0 0 2 4 】

上記の態様の別のバリエーションでは、 $R^1$  は iso - ブチルである。

## 【 0 0 2 5 】

上記の態様の別のバリエーションでは、 $R^1$  は iso - プロピルである。

## 【 0 0 2 6 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^1$  はシクロアルキルである。

## 【 0 0 2 7 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^1$  はヘテロシクロアルキルである。 10

## 【 0 0 2 8 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^1$  はベンジルである。

## 【 0 0 2 9 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^1$  はフェニルである。

## 【 0 0 3 0 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R$  は  $R^2$  である。

## 【 0 0 3 1 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R$  は  $R^2$  であり、 $R^2$  は  $NH(R^{2a})$  である。

## 【 0 0 3 2 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $R^{2a}$  は  $R^{2b}$  である。 20

## 【 0 0 3 3 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $R^{2b}$  は低級アルキルである。

## 【 0 0 3 4 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $R^{2b}$  は iso - プロピルである。

## 【 0 0 3 5 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^{2b}$  はヘテロシクロアルキルである。

## 【 0 0 3 6 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^{2b}$  はシクロアルキルである。

## 【 0 0 3 7 】

式 I の化合物の 1 つの態様では、 $R^{2b}$  はヘテロシクロアルキルアルキレンである。 30

## 【 0 0 3 8 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $R^{2b}$  はピロリジンである。

## 【 0 0 3 9 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $R^{2b}$  はピロリジニルメチレンである。

## 【 0 0 4 0 】

上記態様の 1 つのバリエーションでは、 $Q^{1a}$  は  $Q^{1c}$  である。

## 【 0 0 4 1 】

上記態様の別のバリエーションでは、 $Q^{1a}$  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、 $Q^{1e'}$  はヘテロシクロアルキルである。 40

## 【 0 0 4 2 】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q$  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、 $Q^{1e'}$  はピロリジンである。

## 【 0 0 4 3 】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q$  は  $Q^1$  であり、 $Q^{1a}$  は  $Q^{1c}$  であり、 $Q^{1c}$  は  $Q^{1d}$  であり、 $Q^{1d}$  は  $-O(Q^{1e})$  であり、 $Q^{1e}$  は  $Q^{1e'}$  であり、 $Q^{1e'}$  は低級アルキルである。

## 【 0 0 4 4 】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q$  は  $Q^1$  であり、 $Q^{1a}$  は  $Q^{1c}$  であり、 $Q^{1c}$  は  $Q^{1d}$  であり、 $Q^{1d}$  は  $-O(Q^{1e})$  であり、 $Q^{1e}$  は  $Q^{1e'}$  であり、 $Q^{1e'}$  はメチルである。 50

## 【0045】

式Iの化合物の1つの態様では、 $Q^{1a}$ は $Q^{1b}$ である。

## 【0046】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $Q^{1b}$ はハロゲンである。

## 【0047】

上記態様の別のバリエーションでは、 $Q^{1b}$ はヒドロキシである。

## 【0048】

式Iの化合物の1つの態様では、 $Q^{1a}$ は $Q^{1c}$ である。

## 【0049】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $Q^{1c}$ は $Q^{1d}$ であり、 $Q^{1d}$ は $-O(Q^{1e})$  10  
であり、 $Q^{1e}$ は $Q^{1e'}$ であり、そして、 $Q^{1e'}$ は低級アルキルであり、場合により、  
1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0050】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はメチルであり、場合により1個以上  
の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0051】

上記態様の別のバリエーションでは、 $Q^{1f}$ は $Q^{1h}$ であり、そして、 $Q^{1h}$ はヘテロ  
シクロアルキルである。

## 【0052】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $Q^{1h}$ はモルホリンである。 20

## 【0053】

式1の化合物の1つの態様では、 $Q^{1a}$ は $Q^{1c}$ であり、 $Q^{1c}$ は $Q^{1e}$ であり、 $Q^{1e}$   
 $Q^{1e'}$ であり、そして、 $Q^{1e'}$ はヘテロシクロアルキルであり、場合により、1  
個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0054】

上記態様の1つのバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はピロリジンであり、場合により、1  
個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0055】

上記態様の別のバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はピペラジンであり、場合により、1個  
以上の $Q^{1f}$ で置換されている。 30

## 【0056】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はピペリジンであり、場合により  
、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0057】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はモルホリンであり、場合により  
、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0058】

上記態様のさらに別のバリエーションでは、 $Q^{1e'}$ はピロリジノンであり、場合によ  
り、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。

## 【0059】

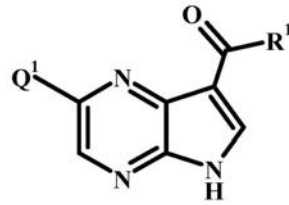
式1の化合物の1つの態様では、 $Q^{1a}$ は $Q^{1c}$ であり、 $Q^{1c}$ は $Q^{1d}$ であり、 $Q^{1d}$   
 $Q^{1e}$ は $-C(=O)(Q^{1e})$ であり、 $Q^{1e}$ は $Q^{1e'}$ であり、 $Q^{1e'}$ はヘテロシクロ  
アルキルであり、場合により、1個以上の $Q^{1f}$ で置換されている。 40

## 【0060】

式Iのある態様では、本化合物は、より特異的に式II:

## 【0061】

## 【化2】



II

## 【0062】

[式中R<sup>1</sup>は、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、または、シクロアルキルアルキルであり、場合により、1個以上のR<sup>1a</sup>で置換されており；

R<sup>1a</sup>は、R<sup>1b</sup>またはR<sup>1c</sup>であり；

R<sup>1b</sup>は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、または、-CNであり；

R<sup>1c</sup>は、-C(=O)O(R<sup>1f</sup>)、-C(=O)CH<sub>2</sub>(R<sup>1e</sup>)、-S(R<sup>1f</sup>)、-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1f</sup>)、もしくは、-S(=O)(R<sup>1f</sup>)、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、または、ヘテロシクロアルキルオキシであり、場合により、1個以上のR<sup>1d</sup>で置換されており；

R<sup>1d</sup>は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、または、低級ハロアルキルであり；

R<sup>1e</sup>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、または、ヘテロシクロアルキルであり；

R<sup>1f</sup>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、または、ヘテロシクロアルキルであり；そして、

Q<sup>1</sup>は本明細書において定義されている通りである]の化合物である。

## 【0063】

式IIのある態様では、R<sup>1</sup>は、低級アルキルであり、好ましくはtert-ブチルである。

## 【0064】

式IまたはIIのある態様では、Q<sup>1</sup>は、本明細書において定義されるように、場合により、1個以上のQ<sup>1b</sup>またはQ<sup>1c</sup>で置換された、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、インドリル、ジヒドロベンゾチアジニル、キノリニルまたはインダゾリルである。好ましくは、Q<sup>1</sup>は、本明細書において定義されるように、場合により、1個以上のQ<sup>1b</sup>またはQ<sup>1c</sup>で置換されたインドリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、または、ベンゾオキサジノンである。

## 【0065】

1つの形態において、本出願は、

1-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-3-メチル-ブタン-1-オン；

1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキサニル-5-イル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-3-メチル-ブタン-1-オン；

2,2-ジメチル-1-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル-7-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-(1H-インドール-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-[2-(1H-インドール-6-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；

10

20

30

40

50

1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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 ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - エチル - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

4 - ベンジル - 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - 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 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル } - プロパン - 1 - オン ;

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - 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 - 6 - [ 7 - ( 1 - メチル - シクロヘキサンカルボニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

7 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] チアジン ; - 3 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - 2 , 2 -

10

20

30

40

50

- ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ;  
 N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - メタンスルホンアミド ;  
 N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ;  
 1 - [ 2 - ( 4 - ベンゼンスルホニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オ  
 キサジン - 6 - イル ) - 5 H - 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 - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルスルファモイル  
 } - フェニル ) - アセトアミド ; 10  
 N - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 - ス  
 ルホニル } - フェニル ) - アセトアミド ;  
 4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベン  
 ゼンスルホンアミド ;  
 1 - { 2 - [ 4 - ( 4 - アミノ - ベンゼンスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベ  
 ンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ] - 5 H - 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  
 4 - クロロ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホン  
 アミド ;  
 N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホ  
 ンアミド ;  
 N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホ  
 ンアミド ;  
 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニ  
 ル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル  
 } - アミド ; 30  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド ;  
 6 - アミノ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニ  
 ル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル  
 } - アミド ;  
 ( 1 - メチル - シクロヘキシル ) - [ 2 - ( 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベ  
 ンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イ  
 ル ] - メタノン ; 40  
 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 2 - キノリン - 5 - イル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラ  
 ジン - 7 - イル ) - プロパン - 1 - オン ;  
 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 5 H - 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 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - キノリン - 6 - イル - 5 H - 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 - ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 5 H  
 - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ; 50

2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - 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 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - 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 - ( 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ;

[ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - ( 1 - メチル - シクロヘキシル ) - メタノン ;

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル } - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド ;

及び

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

からなる群から選択される式 I の化合物を提供する。

【 0 0 6 6 】

1 つの形態において、本出願は、炎症状態および / または自己免疫状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 7 】

上記方法の 1 つのバリエーションでは、上記方法はさらに化学療法薬、抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬または免疫抑制剤、神経栄養因子、循環器疾患処置用の薬、糖尿病処置用の薬、または、免疫不全疾患処置用の薬から選択される付加的な治療薬を投与することを含む。

【 0 0 6 8 】

1 つの形態において、本出願は、炎症状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I ( 式中 R は R<sup>1</sup> である ) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

1 つの形態において、本出願は、T細胞増殖疾患を抑制する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

1 つの形態において、本出願は、T細胞増殖疾患を抑制する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I ( 式中、R は R<sup>2</sup> である ) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 1 】

上記方法の 1 つのバリエーションでは、増殖疾患は癌である。

【 0 0 7 2 】

1 つの形態において、本出願は、B細胞増殖疾患を処置する方法であって、それを必要

10

20

30

40

50



とする患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 3 】

1つの形態において、本出願は、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、I型糖尿病、臓器移植による合併症、異種移植、糖尿病、癌、喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫甲状腺障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、および、白血病を含む免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 4 】

1つの形態において、本出願は、血管柄付きまたは非血管柄付き移植における、急性同種移植拒絶または急性異種移植拒絶および慢性同種移植拒絶または慢性異種移植拒絶を含む臓器拒絶反応のすべての型を予防または処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 7 5 】

1つの形態において、本出願は、血管柄付きまたは非血管柄付き移植における、急性同種移植拒絶または急性異種移植拒絶および慢性同種移植拒絶または慢性異種移植拒絶を含む臓器拒絶反応のすべての型を予防または処置する方法それを必要とする患者に、式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

1つの形態において、本出願は、式 I の化合物（ここで、化合物は、インビトロでの J A K 3 活性の生物化学アッセイにおいて、50 マイクロモラー以下の  $IC_{50}$  を示す）を投与することを含む J A K 3 活性を阻害する方法を提供する。

20

【 0 0 7 7 】

上記方法の1つのバリエーションでは、化合物は、インビトロでの J A K 3 活性の生物化学アッセイにおいて100 ナノモラー以下の  $IC_{50}$  を示す。

【 0 0 7 8 】

上記方法の1つのバリエーションでは、化合物は、インビトロでの J A K 3 活性の生物化学アッセイにおいて10 ナノモラー以下の  $IC_{50}$  を示す。

【 0 0 7 9 】

1つの形態において、本出願は、式 I（ここで、化合物は、インビトロでの S Y K 活性の生物化学アッセイにおいて50 マイクロモラー以下の  $IC_{50}$  を示す）の化合物を投与することを含む S Y K 活性を阻害する方法を提供する。

30

【 0 0 8 0 】

上記方法の1つのバリエーションにおいて、化合物は、インビトロでの S Y K 活性の生物化学アッセイにおいて100 ナノモラー以下の  $IC_{50}$  を示す。

【 0 0 8 1 】

上記方法の1つの態様において、化合物は、インビトロでの S K Y 活性の生物化学アッセイにおいて10 ナノモラー以下の  $IC_{50}$  を示す。

【 0 0 8 2 】

1つの形態において、本出願は、炎症状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、抗炎症性化合物を、治療上有効量の式 I の化合物と組み合わせて共投与することを含む方法を提供する。

40

【 0 0 8 3 】

1つの形態において、本出願は、炎症状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の抗炎症性化合物を式 I の化合物と組み合わせて共投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 8 4 】

1つの形態において、本出願は、免疫障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、免疫抑制化合物を、治療上有効量の式 I の化合物と組み合わせて共投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 8 5 】

50

1つの形態において、本出願は、免疫障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療上有効量の免疫抑制化合物を式 I の化合物と組み合わせて共投与することを含む方法を提供する。

【0086】

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

【0087】

1つのバリエーションにおいて、上記医薬組成物は、化学療法薬または抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬または免疫抑制剤、神経栄養因子、循環器疾患処置用の薬、糖尿病処置用の薬、および、免疫不全疾患処置用の薬から選択される付加的な治療薬をさらに含む。

10

【0088】

1つの形態において、本出願は、炎症性疾患処置用の薬剤の製造における式 I または式 II の化合物の使用を提供する。

【0089】

1つの形態において、本出願は、炎症性疾患処置用の薬剤の製造における式 I の化合物の使用を提供する。

【0090】

1つの形態において、本出願は、自己免疫疾患処置用の薬剤の製造における式 I または式 II の化合物の使用を提供する。

【0091】

20

1つの形態において、本出願は、自己免疫疾患処置用の薬剤の製造における式 I の化合物の使用を提供する。

【0092】

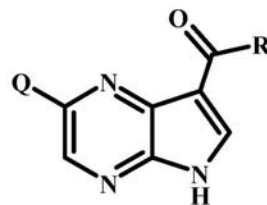
1つの形態において、本出願は、炎症性疾患または自己免疫疾患処置における使用のための式 I、式 II または式 III の化合物を提供する。

【0093】

本出願は式 III :

【0094】

【化3】



III

30

【0095】

[式中:]

R は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> または R<sup>4</sup> であり；

40

R<sup>1</sup> は低級アルキル、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またはシクロアルキルアルキルであり、場合により、1個以上の R<sup>1a</sup> で置換されており；

R<sup>1a</sup> は、R<sup>1b</sup> または R<sup>1c</sup> であり；

R<sup>1b</sup> は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシまたは -CN であり；

R<sup>1c</sup> は、-C(=O)O(R<sup>1f</sup>)、-C(=O)CH<sub>2</sub>(R<sup>1e</sup>)、-S(R<sup>1f</sup>)、-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>1f</sup>)、もしくは、-S(=O)(R<sup>1f</sup>)、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、または、ヘテロシクロアルキルオキシであり、場合により、1個以上の R<sup>1d</sup> で置換されており；

50

$R^{1d}$  は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまた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、または、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、または、ヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$  は、 $N(R^{2a})_2$  であり；

各々の  $R^{2a}$  は、独立して、Hまたは  $R^{2b}$  であり；

各々の  $R^{2b}$  は、独立して、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、または、ヘテロシクロアルキルアルキレンであり、場合により、1個以上の  $R^{2c}$  で置換されており；

$R^{2c}$  は、 $R^{2d}$  または  $R^{2e}$  であり；

$R^{2d}$  は、ハロゲン、オキシまたはヒドロキシであり；

$R^{2e}$  は、 $-N(R^{2g})_2$ 、 $-C(=O)(R^{2g})$ 、 $-C(=O)O(R^{2g})$ 、 $-C(=O)N(R^{2g})_2$ 、 $-N(R^{2g})C(=O)(R^{2g})$ 、 $-S(=O)_2(R^{2g})$ 、 $-S(O)_2N(R^{2g})_2$ 、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、または、ヘテロシクロアルキルであり、場合により、1個以上の  $R^{2f}$  で置換されており；

各々の  $R^{2f}$  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；

各々の  $R^{2g}$  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、または、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、または、 $N(R^{3b})_2$  であり；

各々の  $R^{3b}$  は、独立して、Hまたは低級アルキルであり；

$R^4$  は、 $-O(R^{4a})$  であり；

$R^{4a}$  は、Hまたは  $R^{4b}$  であり；

$R^{4b}$  は、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、場合により、1個以上の  $R^{4c}$  で置換されており；

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

Q は、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  または  $Q^4$  であり；

$Q^1$  は、フェニルであり、場合により、1個以上の  $Q^{1a}$  で置換されており；

$Q^{1a}$  は、 $Q^{1b}$  または  $Q^{1c}$  であり；

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

$Q^{1c}$  は、 $Q^{1d}$  または  $Q^{1e}$  であり；

または、2個の  $Q^{1a}$  が共に二環系を形成し、場合により、1個以上の  $Q^{1b}$  または  $Q^{1c}$  で置換されており；

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

各々の  $Q^{1e}$  は、独立して、Hまたは  $Q^{1e'}$  であり；

各々の  $Q^{1e'}$  は、独立して、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、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の  $Q^{1f}$  で置換されており；

$Q^{1f}$  は、 $Q^{1g}$  または  $Q^{1h}$  であり；

10

20

30

40

50

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

$Q^{1h}$  は、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、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の $Q^{1i}$ で置換されており；

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

$Q^2$  は、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、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の $Q^{2a}$ で置換されており；

$Q^{2a}$  は、 $Q^{2b}$  または  $Q^{2c}$  であり；

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

$Q^{2c}$  は、 $Q^{2d}$  または  $Q^{2e}$  であり；

または、2個の $Q^{2a}$ が共に二環系を形成し、場合により、1個以上の $Q^{2b}$ または $Q^{2c}$ で置換されており；

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

各々の $Q^{2e}$ は、独立して、Hまたは $Q^{2e'}$ であり；

各々の $Q^{2e'}$ は、独立して、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、または、ヘテロアリールであり、場合により1個以上の $Q^{2f}$ で置換されており、

$Q^{2f}$  は、 $Q^{2g}$  または  $Q^{2h}$  であり；

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

$Q^{2h}$  は、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、または、ヘテロアリールであり、場合により1個以上の $Q^{2i}$ で置換されており；

$Q^{2i}$  はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、または、低級アルコキシであり；

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

各々の $Q^{3a}$ は、独立して、 $Q^{3b}$ または $Q^{3c}$ であり；

$Q^{3b}$  は、Hであり；

$Q^{3c}$  は、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、または、ヘテロアリールであり、場合により、1個以上の $Q^{3d}$ で置換されており、

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

$Q^4$  は、 $Q^{4a}$  または  $Q^{4b}$  であり；

$Q^{4a}$  は、Hまたはハロゲンであり；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、または、低級ハロアルキルであり；

ただし、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 $Q^{4a}$ であり、そのとき $Q^{4a}$ はHではない]

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0096】

語句「a」または「an」実体(entity)は、本明細書において使用されるとき

10

20

30

40

50

、その実体が1以上であることを意味する；例えば、a 化合物は、1個以上の化合物、または少なくとも1個の化合物を意味する。同様に、用語「a」（または「an」）、「1以上」および「少なくとも1」は、本明細書においては互換的に使用されうる。

## 【0097】

語句「本明細書において上記に定義されるように」は、発明の概要または最も広い請求項において規定されるような、各々の基に対する最も広い定義を意味する。以下に与えられる他のすべての態様において、各々の態様に存在し得、明確には定義されていない置換基は、発明の概要において提供される最も広い定義を保持する。

## 【0098】

本明細書において使用されるとき、移行句中であれ、請求項の特徴部分中であれ、用語「含む」および「含んでいる」は、非限定的な意味を有すると解釈されるべきである。すなわち、その用語は句「少なくとも有する」または「少なくとも含む」と同意句として解釈されるべきである。製造工程の文脈において使用される時、用語「含む」は、その製造工程が少なくとも列挙される工程を含むが、付加的な工程を含み得ることを意味する。化合物または組成物の文脈で使用される時、用語「含んでいる」は、化合物または組成物が少なくとも列挙される特徴または成分を含むが、付加的な特徴または成分も含みうることを意味する。

## 【0099】

本明細書において使用されるとき、特に指示されない限りは、単語「または」は、「および/または」という「包括的な」意味で使用され、「どちらか一方」という「排他的な」意味では使用されない。

## 【0100】

用語「独立して」は、本明細書において使用されるとき、同じ化合物内の同じまたは異なる定義を有する変数の有無を問わず、いずれか1つの場合に変数が適応されることを意味するために使用される。それ故、R" が二度現れ、R" が「独立して炭素または窒素」のように定義される化合物においては、両方のR" が炭素であり得、両方のR" が窒素であり得、または1つのR" が炭素で、もう一つが窒素であり得る。

## 【0101】

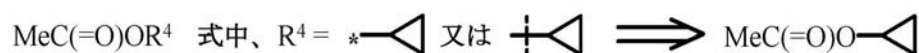
任意の変数（例えばR、R' またはQ）が、本発明中に使用または請求される化合物を表現し表す任意の部分または処方中に、1回以上出現するとき、各々の出現におけるその定義は、他の各出現におけるその定義とは無関係である。また、置換基および/または変数の組み合わせは、そのような化合物が結果として安定な化合物を生じる場合のみ許容される。

## 【0102】

結合の末端に存在する記号“\*”または結合を貫いて描かれる“ ”は、各々、官能基または他の化学部分が、一部分となる分子の残りに結合する点を意味する。それ故、例えば：

## 【0103】

## 【化4】



## 【0104】

である。

## 【0105】

環系の中へと描かれた結合は（明確な頂点で結合されるのとは対照的に）、結合が、任意の適切な環原子に連結し得ることを示す。

## 【0106】

用語「場合による」または「場合により」は、本明細書において使用されるとき、その後に記載される事象または状況が、起こってもよいが起こる必要はないことを意味し、その記載は、事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例

10

20

30

40

50

えば、「場合により置換された」は、場合により置換された部分が、水素を包含してもよいし、置換基を包含してもよいことを意味する。

【0107】

語句「共に、ヘテロ環式またはヘテロアリール環系を形成する2個のQ<sup>1a</sup>で置換されたフェニル」は、本明細書において使用されるとき、フェニル環上の2個のQ<sup>1a</sup>基が、4個から8個の原子を含み、1個以上のN、OまたはSヘテロ原子を含み、残りの環原子が、炭素であり、結果として二環系になる、飽和、部分的に飽和、または、非飽和環系を、結合して形成することを意味する。

【0108】

本明細書において使用される用語「約」は、およそ、～の辺り、大体、または、～前後を意味する。用語「約」が、数値範囲とともに使用される場合、明記された数値の上および下に境界を広げることにより、その範囲を緩和する。一般に、用語「約」は、20%の分散で、決められた値の上および下に数値を緩和するために、本明細書において使用される。

【0109】

本明細書に記載の定義は、付加されて、「ヘテロアルキルアリール」、「ハロアルキルヘテロアリール」、「アリールアルキルヘテロシクリル」、「アルキルカルボニル」、「アルコキシアルキル」、「シクロアルキルアルキル」などのような、化学的に関連する組み合わせを形成しうる。用語「アルキル」が、「フェニルアルキル」および「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使用される場合、他の具体的に名前を挙げられた基から選択される、1個から2個の置換基で置換されている、上記に定義されたようなアルキル基を意味することが意図される。それ故、例えば、「フェニルアルキル」は、1個から2個のフェニル置換基を有するアルキルグループを意味し、そのため、ベンジル、フェニルエチル、および、ビフェニルを含む。「アルキルアミノアルキル」は、1個から2個のアルキルアミノ置換基を有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-(ヒドロキシメチル)、3-ヒドロキシプロピルなどを含む。従って、本明細書において使用されるときには、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サブセットを定義するために使用される。用語-(ar)アルキルは、非置換アルキルまたはアラキル基を意味する。用語(ヘテロ)アリールまたは(ヘト)アリールは、アリール基またはヘテロアリール基を意味する。

【0110】

式Iの化合物は、互変異性を示しうる。互変異化合物は、2個以上の相互変換可能な種として存在しうる。プロトン互変異性体は、2個の原子間の共有結合水素原子の移動の結果生じる。互変異性体は、一般的に平衡状態で存在し、個々の互変異性体を単離する試みは、常に化学的および物理的特性が化合物の混合物と一致する混合物を産生する。平衡の位置は、分子内の化学的特徴に依存する。例えば、アセトアルデヒドのような、多くの脂肪族アルデヒドおよび脂肪族ケトンでは、ケト体が優勢で、一方；フェノールでは、エノール体が優勢である。一般的なプロトン互変異性体は、ケト/エノール(-C(=O)-CH<sub>2</sub>-C(OH)=CH-)、アミド/イミド酸(-C(=O)-NH-C(OH)=N-)およびアミジン(-C(=NR)-NH-C(NHR)=N-)互変異性体を含む。後者2個は、特にヘテロアリールおよびヘテロサイクリック環において一般的であり、本発明は化合物のすべての互変異性体を含む。

【0111】

本明細書において使用される技術的および科学的用語は、定義されていない限りは、本発明に係る当業者によって一般的に理解される意味を有する。当業者に既知のさまざまな方法論および材料が本明細書において参照される。薬理学の一般原理を示す標準参考文献は、Goodman および Gilmanの The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10版, McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)を含む。当業者に既知のすべての適切な

10

20

30

40

50

材料および/または方法は、本発明を実施する上で活用できる。しかしながら、好ましい材料および方法は記載されている。以下の記載および実施例に参照される材料や試薬などは、言及されていない限りは、商業的供給源から入手可能である。

【0112】

用語「アシル」は、本明細書において使用されるとき、式  $-C(=O)R$  基を意味し、式中  $R$  は、水素、または、本明細書において定義されるような低級アルキルである。その用語または「アルキルカルボニル」は、本明細書において使用されるとき、式  $C(=O)R$  基を意味し、式中  $R$  は、本明細書において定義されるようなアルキルである。用語  $C_{1-6}$  アシルは、6炭素原子を含む  $C(=O)R$  基を意味する。用語「アリールカルボニル」は、本明細書において使用されるとき、式  $C(=O)R$  基を意味し、式中  $R$  はアリール基である；用語「ベンゾイル」は、本明細書において使用されるとき、「アリールカルボニル」基を意味し、式中  $R$  は、フェニルである。

10

【0113】

用語「アルキル」は、本明細書において使用されるとき、1個から10個の炭素原子を含む非分岐鎖状または分岐鎖状の、飽和一価炭化水素残基を意味する。用語「低級アルキル」は、1個から6個の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素残基を意味する。「 $C_{1-10}$ アルキル」は、本明細書において使用されるとき、1個から10個の炭素原子からなるアルキルを意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、または、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、および、オクチルを含む低級アルキル基を包含するがそれらに限定されない。

20

【0114】

用語「アルキル」が「フェニルアルキル」または「ヒドロキシアルキル」のように他の用語に続く接尾語として使用されるとき、これは、他の具体的に名前を挙げられた基から選択される、1個から2個の置換基で置換されている、上記に定義されるようなアルキル基を意味することが意図される。そのため、例えば、「フェニルアルキル」は、フェニルアルキル部分の結合点がアルキレン基上であろうという理解の下で、 $R'R''$ -基を意味し、式中  $R'$  はフェニル基であり、 $R''$  は本明細書において定義されるようなアルキレン基である。アリールアルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル、3-フェニルプロピルを含むがそれらに限定されない。用語「アリールアルキル」、「アリールアルキル」または「アラルキル」は、 $R'$  がアリール基であることを除いて同様に解釈される。用語「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、 $R'$  が場合によりアリール基またはヘテロアリール基であることを除いて同様に解釈される。

30

【0115】

用語「ハロアルキル」は、本明細書において使用されるとき、上記に定義されているような非分岐鎖または分岐鎖アルキル基（基中、1、2、3またはそれより多い水素原子がハロゲンで置換されている）を意味する。用語「低級ハロアルキル」は、1個から6個の炭素原子を含む直鎖状または分岐鎖状の炭化水素残基（基中、1、2、3またはそれより多い水素原子がハロゲンで置換されている）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、または、2,2,2,トリフルオロエチルである。

40

【0116】

用語「アルキレン」は、本明細書において使用されるとき、特に指示されない限りは、1個から10個の炭素原子からなる二価飽和直鎖炭化水素基 [例えば  $(CH_2)_n$ ]、または、2個から10個の炭素原子からなる分岐鎖飽和二価炭化水素基 [例えば  $-CHMe$  - または  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ] を意味する。メチレンの場合を除き、アルキレン基の空原子価は、同じ原子に結合しない。アルキレン基の例は、メチレン、エチレ

50

ン、プロピレン、2 - メチル - プロピレン、1, 1 - ジメチル - エチレン、ブチレン、2 - エチルブチレンを含むがそれらに限定されない。

【0117】

用語「アルコキシ」は、本明細書において使用されるとき、その異性体を含む - O - アルキル基（基中、アルキルは上記に定義されたようにメトキシ、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、ヘキシルオキシのようなものである）を意味する。「低級アルコキシ」は、本明細書において使用されるとき、前に定義されたように「低級アルキル基」を伴うアルコキシ基を意味する。「C<sub>1-10</sub>アルコキシ」は、本明細書において使用されるとき、アルキルがC<sub>1-10</sub>であるO - アルキルを意味する。

10

【0118】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書において使用されるとき、明細書中に定義されるようなアルキル基を意味し、ここで、異なる炭素原子上の1個から3個の水素原子がヒドロキシル基で置換されている。

【0119】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用されるとき、3個から8個の炭素原子を含む飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、または、シクロオクチルを意味する。「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」は、本明細書において使用されるとき、炭素環において3個から7個の炭素からなるシクロアルキルを意味する。

20

【0120】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、本明細書において使用されるとき、フッ素、塩素、臭素、または、ヨウ素を意味する。

【0121】

用語「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族化合物」は、本明細書において使用されるとき、ヘテロアリアル基の結合点が芳香環上であろうことを了解の下、環あたり4個から8個の原子を含み、1個以上のN、OまたはSヘテロ原子を包含し、残りの環原子は炭素である、少なくとも1個の芳香環を有する、5個から18個の環原子からなる単環、二環または三環の基を意味する。当業者によく知られているように、ヘテロアリアル環は、すべてが炭素原子であるその相手よりも芳香族的特徴が少ない。そのため、本発明の目的のために、ヘテロアリアル基は、ある程度の芳香属的特徴のみを有することが必要である。ヘテロアリアル部分の例は、5個から6個の環原子および1個から3個のヘテロ原子を有する単環芳香族ヘテロ環を含み、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、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾール、および、オキサジアゾリンを含むが、それらには限定されず、それらは場合により1個以上の、好ましくは1個または2個の、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、ならびに、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、ならびに、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、アリアルカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ、および、アリアルカルボニルアミノから選択される置換基で置換され得る。二環部分の例は、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、および、ベンゾイソチアゾールを含むが、それらに限定されない。二環部分は、場合により、どちらかの一方の環上に置換されうる；しかしながら、結合点はヘテロ原子を含む環上である。

30

40

【0122】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロ環式」、「ヘテロ環」は、本明細書において使用されるとき、1個以上の環からなり、好ましくは1個から2個の環、または3個の環であり、環あたり3個から8個の原子からなり、1個以上の環炭素原子および1個以上の

50



環ヘテロ原子（N、OまたはS（=O）<sub>0-2</sub>から選択される）を包含する一価飽和環基であり、ここで、結合点は炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介し、指示されない限りは、場合により独立して、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、アリールカルボニルアミノから選択される1個以上、好ましくは、1個または2個または3個の置換基で置換され得る。ヘテロ環式基の例は、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、イソオキサゾリジニル、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、および、イミダゾリニルを含むが、それらに限定されない。

10

## 【0123】

句「臓器拒絶反応」は、血管柄付きおよび/または非血管柄付き（例えば骨髄、脾島細胞）移植における急性同種移植拒絶反応または急性異種移植拒絶反応、および、慢性同種移植拒絶反応または慢性異種移植拒絶反応を含む。

## 【0124】

一般に使われる略語は、：アセチル（Ac）、アゾ - ビス - イソブチリルニトリル（AIBN）、気圧（Atm）、9 - ボラピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン（9 - BBNもしくはBBN）、tert - ブトキシカルボニル（Boc）、ジ - tert - ブチルピロカーボネートもしくはboc酸無水物（BOC<sub>2</sub>O）、ベンジル（Bn）、ブチル（Bu）、Chemical Abstracts登録番号（CASRN）、ベンジルオキシカルボニル（CBZもしくはZ）、カルボニルジイミダゾール（CDI）、1, 4 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン（DABCO）、ジエチルアミノ硫黄トリフルオライド（DAST）、ジベンジリデンアセトン（dba）、1, 5 - ジアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノナ - 5 - エン（DBN）、1, 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデス - 7 - 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レート（DEAD）、ジ - iso - プロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）、ジ - イソ - ブチルアルミニウムヒドريد（DIABALもしくは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（DMAPI）、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（dpppe）、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（EEDQ）、ジエチルエーテル（Et<sub>2</sub>O）、O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N, N, N' - N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート酢酸（HATU）、酢酸（HOAc）、1 - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、iso - 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）、MeSO<sub>2</sub> - （メシルもしくは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（ms）、メチル t - ブチルエーテル（MTBE）、N - プロモサクシンイミド（NBS）、N - カルボキシアンヒドريد（NCA）、N - クロロサクシンイミド（NCS）、N - メチルモルホリン（NMM）、N - メチルピロリドン（NMP）、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、フェニル（Ph）、プロピル（Pr）、iso - プロピル（i - Pr）、ポンド毎平方インチ（psi）、ピリジン（pyr）、室温（rtもしくはRT）、

20

30

40

50

tert - ブチルジメチルシリルもしくは  $t - \text{BuMe}_2\text{Si}$  (TBDMs)、トリエチルアミン (TEA もしくは  $\text{Et}_3\text{N}$ )、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル (TEMPO)、トリフラートもしくは  $\text{CF}_3\text{SO}_2 -$  (Tf)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1, 1' - ビス - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 2, 6 - ジオン (TMHD)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、テトラヒドロフラン (THF)、トリメチルシリルもしくは  $\text{Me}_3\text{Si}$  (TMS)、p - トルエンスルホン酸水和物 (TsOH もしくは pTsOH)、4 - Me -  $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2 -$  もしくは トシル (Ts)、N - ウレタン - N - カルボン酸無水物 (UNCA) である。接頭語 ノーマル (n)、イソ (i -)、二級 (sec -)、三級 (tert -) およびネオを含む慣習の命名法では、アルキル部分に使用されるとき、慣習的な意味を有する (J. Rigaudy および D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

10

## 【0125】

化合物および製剤

本発明および発明の範囲内に含まれる代表的化合物の例を、以下の表に提供する。当業者がより明確に本発明を理解し、実施できるようにするために、以下のこれらの実施例および製剤を提供する。それらを、発明の範囲の限定とみなすべきではなく、単に、それらの実例および代表としてみなすべきである。

## 【0126】

20

一般的に、本出願で使用される命名法は、IUPAC体系的命名法の生成のためのAUTONOM (登録商標) v. 4.0、Beilstein Instituteコンピューターシステムに基づく。描かれた構造とその構造に与えられた名前に矛盾がある場合には、描かれた構造により重きを置く。さらに、構造または構造の一部分の立体化学が、例えば、太字または点線で示されていない場合、構造または構造の一部分には、そのすべての立体異性体が含まれると解釈すべきである。

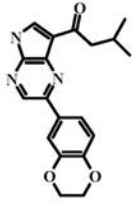
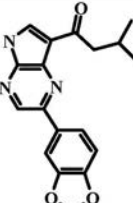
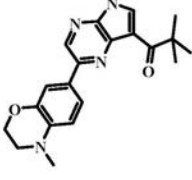
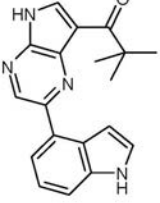
## 【0127】

表1は、例示された式Iの化合物を示す。

## 【0128】

【表 1】

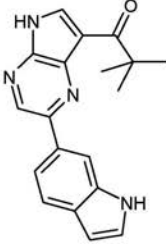
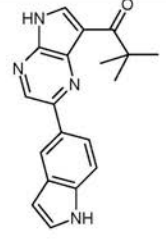
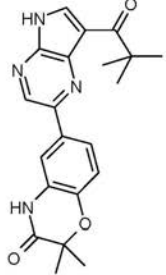
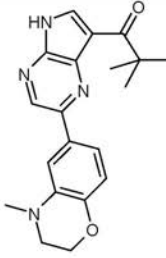
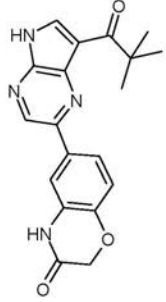
表 I.

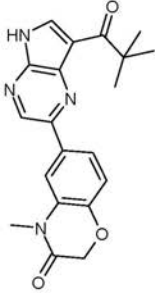
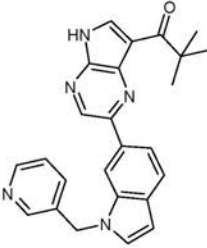
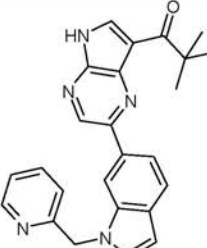
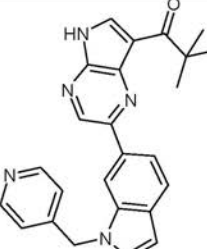
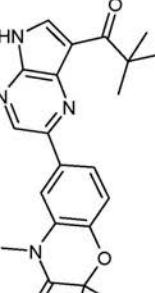
化合物	系統名	構造	融点
I-1	1-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ [1,4]ジオキシン-6-イル)-5H- ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-3-メチル-ブタン-1-オン		
I-2	1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール- 5-イル-5H-ピロロ[2,3-b] ピラジン-7-イル)-3-メチル- ブタン-1-オン		
I-3	2,2-ジメチル-1-[2-(4-メチル- 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4]オキサジン-7-イル)-5H- ピロロ[2,3-b]ピラジン-7- イル]-プロパン-1-オン		233.0~234.0
I-4	1-[2-(1H-インドール-4- イル)-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		

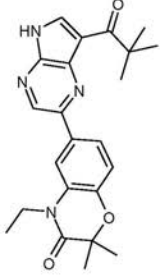
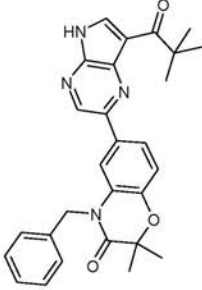
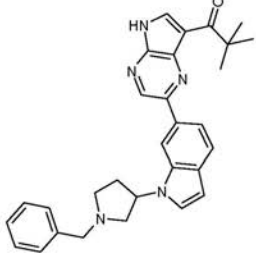
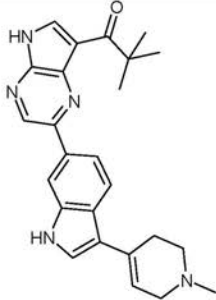
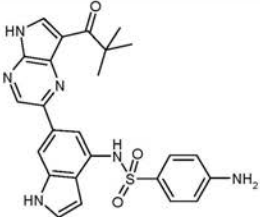
10

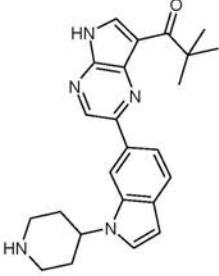
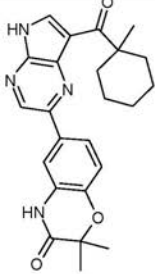
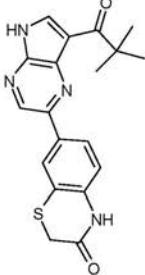
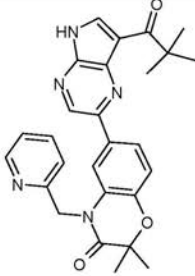
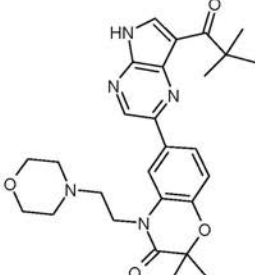
20

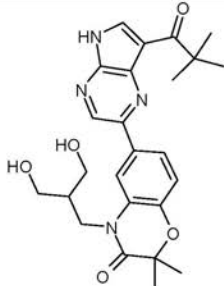
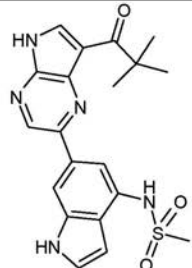
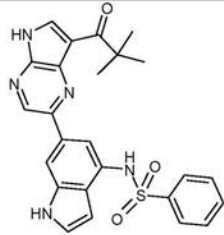
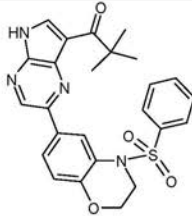
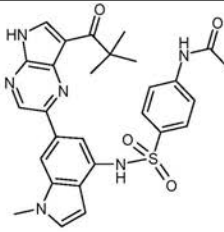
30

I-5	1-[2-(1H-インドール-6-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-6	1-[2-(1H-インドール-5-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		10
I-7	6-[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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		20
I-8	2,2-ジメチル-1-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-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-9	6-[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]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		40

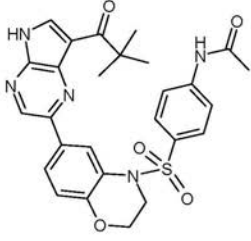
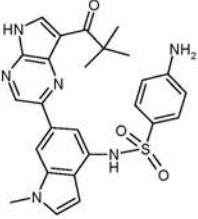
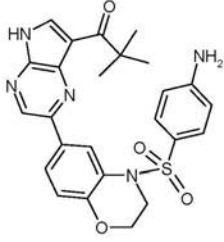
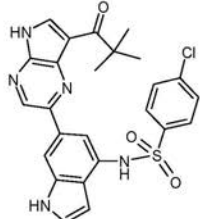
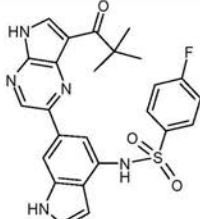
I-10	6-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		
I-11	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		10
I-12	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		20
I-13	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-6-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	6-[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]-2,2,4-トリメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		40

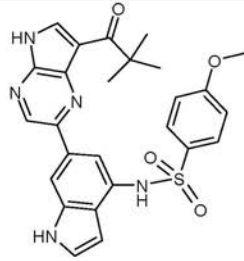
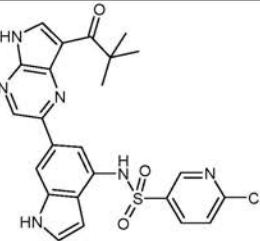
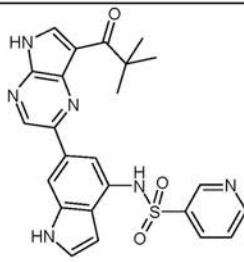
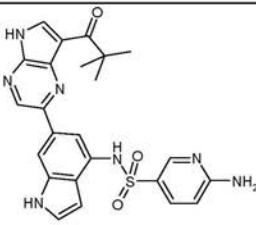
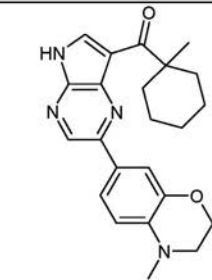
I-15	6-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-4-エチル-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		
I-16	4-ベンジル-6-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		10
I-17	1-{2-[1-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-6-イル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル}-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		20
I-18	2,2-ジメチル-1-{2-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-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-19	4-アミノ-N-(6-[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]-1H-インドール-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド		40

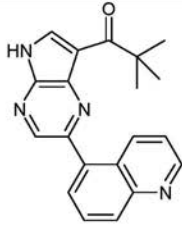
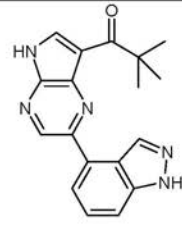
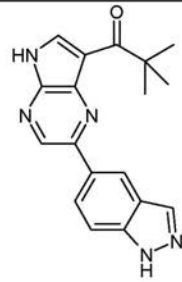
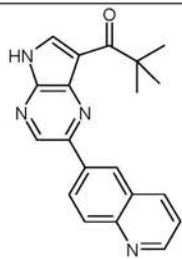
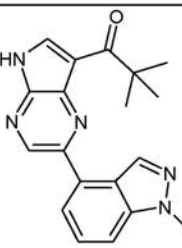
I-20	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		
I-21	2,2-ジメチル-6-[7-(1-メチルシクロヘキサンカルボニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		10
I-22	7-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン		20
I-23	6-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-2,2-ジメチル-4-ピリジン-2-イルメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		30
I-24	6-[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-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン		40

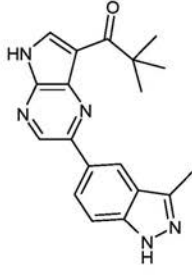
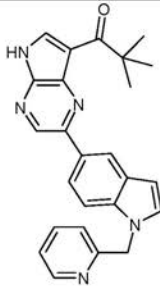
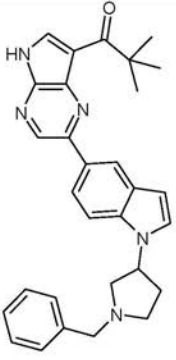
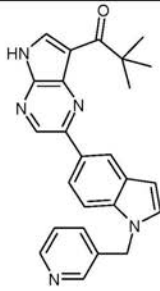
I-25	6-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-4-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン			10
I-26	N-(6-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-1H-インドール-4-イル)-メタンсульホンアミド			20
I-27	N-(6-[7-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-1H-インドール-4-イル)-ベンゼンсульホンアミド			30
I-28	1-[2-(4-ベンゼンсульホンイル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-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-29	N-(4-(6-[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]-1-メチル-1H-インドール-4-イル)スルファモイル)-フェニル)-アセトアミド			10

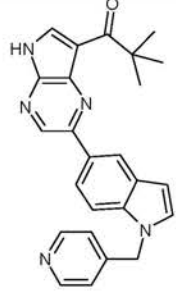
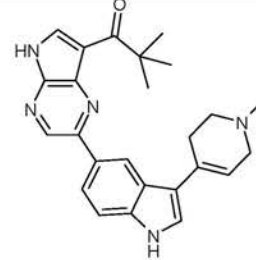
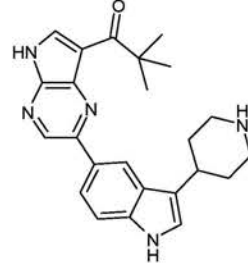
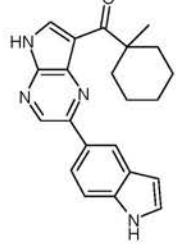
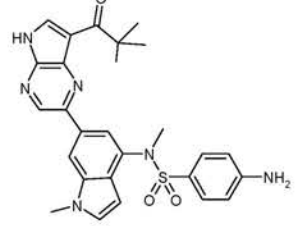


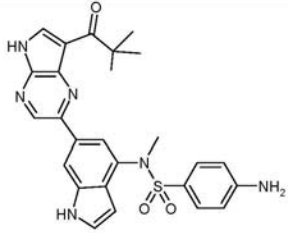
I-30	N-(4-{6-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-4-スルホニル}-フェニル)-アセトアミド		
I-31	4-アミノ-N-(6-[7-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1H-インドール-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド		10
I-32	1-{2-[4-(4-アミノベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル}-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		20
I-33	4-クロロ-N-(6-[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]-1H-インドール-4-イル)-ベンゼンスルホンアミド		30
I-34	N-(6-[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]-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド		40

I-35	N-{6-[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]-1H-インドール-4-イル}-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド		
I-36	6-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸 {6-[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]-1H-インドール-4-イル}-アミド		10
I-37	ピリジン-3-スルホン酸 {6-[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]-1H-インドール-4-イル}-アミド		20
I-38	6-アミノ-ピリジン-3-スルホン酸 {6-[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]-1H-インドール-4-イル}-アミド		30
I-39	(1-メチル-シクロヘキシル)-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-メタノン		40

I-40	2,2-ジメチル-1-(2-キノリン-5-イル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン		
I-41	1-[2-(1H-インダゾール-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		10
I-42	1-[2-(1H-インダゾール-5-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		20
I-43	2,2-ジメチル-1-(2-キノリン-6-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-44	2,2-ジメチル-1-[2-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		40

I-45	2,2-ジメチル-1-[2-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		
I-46	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン		10
I-47	1-{2-[1-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-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		20
I-48	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-5-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-49	2,2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン			10
I-50	2,2-ジメチル-1-[2-[3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン			20
I-51	2,2-ジメチル-1-[2-(3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-5-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-52	[2-(1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-(1-メチル-シクロヘキシル)-メタノン			40
I-53	4-アミノ-N-(6-[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]-1-メチル-1H-インドール-4-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド			

I-54	4-アミノ-N-(6-[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]-1H-インドール-4-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド		
------	--	--	--

## 【0129】

## 投与量と投与

本発明の化合物は、様々な経口投与剤形および担体に処方されうる。経口投与は錠剤、コート錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル、溶液、乳剤、シロップまたは懸濁剤の剤型であり得る。本発明の化合物は、他の投与経路のうち、連続（点滴）局所非経口、筋肉内、静脈、皮下、経皮（浸透増強剤を包含し得る）、口腔、鼻腔、吸入および坐薬投与を含む他の投与経路によって投与されるとき、効果的である。好ましい投与方法は、一般的に、苦痛の程度および患者の活性成分に対する応答によって調節できる、簡便な一日当たりで投与する計画を使用した経口投与である。

10

## 【0130】

本発明の化合物およびその薬学的に使用しうる塩は、1個以上の従来の賦形剤、担体、または、希釈剤と共に、医薬組成物および単位投与剤形にできる。医薬組成物および単位投与剤形は、従来の比率で、付加的な活性成分または成分を伴うかまたは伴わず、従来の成分からなり得、単位投与剤形は、使用される所望の一日投与量の範囲と同量の活性成分を適切な有効量含み得る。医薬組成物は、錠剤もしくは充填カプセル、半固体、散剤、徐放性製剤のような固体、または、溶液、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤もしくは経口用充填カプセルのような液体、または、直腸もしくは腔内投与用の坐剤形状；または非経口使用のための無菌注射剤の剤型で使用できる。典型的な製剤は、約5%から約95%の活性化合物（w/w）を包含し得る。用語「製剤」または「投与剤形」は、活性化合物の固体および液体の両方の製剤を含むことを意図し、当業者は、活性化合物が、標的器官または組織、および所望の投与量ならびに薬物動態パラメーターに依存して、異なる製剤に存在し得ることを十分理解するであろう。

20

## 【0131】

用語「賦形剤」は、本明細書において使用されるとき、一般に、安全で、非毒性で、生物学的にも、他にも望ましい、医薬組成物を製剤するのに有用な化合物を意味し、動物への使用および人への製剤学的使用が許容できる賦形剤を含む。本発明の化合物は、単独で投与され得るが、一般的に、所望の投与経路および標準的な薬学的慣習に関して選択された、1個以上の適切な医薬品賦形剤、希釈剤または担体との混合剤として投与されるであろう。

30

## 【0132】

「薬学的に許容しうる」は、一般に、安全で、非毒性、生物学的にも、他にも望ましい医薬組成物を製剤するのに有用であることを意味し、動物への使用および人への薬学的使用が許容できることを含む。

40

## 【0133】

活性成分の「薬学的に許容しうる塩」形状は、当初、非塩形状では有しない、活性成分の所望の薬物動態の特徴も与え、最終的に、身体での治療活性に関して、活性成分の薬学にさえ影響を及ぼし得る。句、化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、薬学的に許容しうる塩および親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩は、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸で形成される酸付加塩；または、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

50

、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸で形成された酸付加塩；または(2)親化合物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、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオン)によって置換されるか；または、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のような有機塩と配位結合する時に形成される塩、を含む。

10

#### 【0134】

固体形状の製剤は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤を含む。固体担体は、希釈剤、着色料、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、または、カプセル化物質として機能もできる1以上の物質であり得る。散剤中、担体は、一般的に、微粉碎された固体であり、微粉碎された活性成分との混合物である。錠剤中、活性成分は、一般的に、必要な結合能を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状と大きさに圧縮される。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、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、ココアバターなどを含むがそれらに限定されない。固体形状の製剤は、活性化化合物に加えて、着色剤、着色料、安定剤、緩衝液、人工甘味料および天然の甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含みうる。

20

#### 【0135】

液体製剤も経口投与に適切であり、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液、水性懸濁液を包含する液体製剤を含む。これらは、使用の直前に液体製剤に変換することを意図した固体製剤を含む。乳剤は、溶液、例えば、水溶性プロピレングリコール溶液中に調製されるか、または、レクチン、ソルピタンオレイン酸モノエステル、または、アカシアのような乳化剤を含み得る。水溶液は、活性成分を水に溶解し、適切な着色剤、風味剤、安定剤、および、増粘剤を添加することによって製剤できる。水性懸濁液は、微粉碎された活性成分を、天然または合成ゴムのような粘稠性物質、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および他のよく知られた懸濁化剤とともに水に分散することによって製剤できる。

30

#### 【0136】

本発明の化合物は、非経口投与(例えば注射、例えば急速静注または持続点滴)のために処方され、添加保存料とともにアンプル中、プレフィルドシリンジ中、低容量点滴中、または、複数回投与と量容器中に単位投与剤形にできる。組成物は、懸濁液、溶液、または、油性もしくは水性溶媒、例えば水性ポリエチレングリコール中の溶液のような乳剤といった剤型をとれる。油性もしくは非水性担体、希釈剤、溶媒、または、溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(例えばオリーブオイル)および注射可能な有機エステル(例えばオレイン酸エチル)を含み、保存料、湿潤剤、乳化剤、または、懸濁剤、安定剤および/または分散剤のような製剤化剤を含み得る。あるいは、活性成分は、適切な溶剤、例えば、無菌の発熱物質を含まない水で、使用前に構成するため、無菌固体からの無菌単離または溶液からの凍結乾燥で得られた散剤形状で存在しうる。

40

#### 【0137】

本発明の化合物は、皮膚への局所投与のため、軟膏、クリームもしくはローションとして、または、経皮貼布として処方できる。軟膏とクリームは、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤の添加を伴う、水性または油性基剤で処方することができる。ローションは、水性または油性ベースで処方でき、一般に、1個以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または、着色剤も含みうる。口腔での局所投与に適切な製剤は、香味

50

基剤（通常、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント）中に活性な薬剤を含むトローチ剤（lozenge）；ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアのような不活性基剤中に活性な成分を含むトローチ（pastille）；および、適切な液体担体中に活性な成分を含むうがい薬を含む。

【0138】

本発明の化合物は、坐剤として投与するために処方できる。脂肪酸グリセリドまたはココアバターのような低融点ワックスを最初に融解させ、活性成分を、例えば、攪拌により均一に分散させる。融解した均一な混合物を、それから、都合のよい大きさの型に流し込み、冷却し、凝固させる。

【0139】

本発明の化合物は、腔内投与のために処方できる。活性成分に加え、本技術分野で適切であることが公知である担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレーである。

【0140】

本発明の化合物は、経鼻投与のために処方できる。溶液または懸濁液を従来の方法（例えば、スポイト、ピペット、または、スプレー）によって、直接鼻腔に塗布する。製剤は、単位投与剤形または多用量剤形で提供できる。スポイトまたはピペットの後者の場合、適切で予定された用量の溶液または懸濁液を患者が投与することによって達成される。スプレーの場合、例えば、定量噴霧スプレーポンプを用いて達成できる。

【0141】

本発明の化合物は、経鼻投与を含む、特に気道へのエアロゾル投与のために処方できる。化合物は、一般的に、例えば、5ミクロン以下の桁の小さな粒径を有する。そのような粒径は、例えば微粒子化のような本技術分野で公知の手段によって得られる。活性成分は、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もしくはジクロロテトラフルオロエタン、または、二酸化炭素もしくは他の適切なガスのような適切な噴霧剤とともに加圧されたパック中に提供できる。エアロゾルは、レクチンのような界面活性剤も都合良く含むことができる。薬物の用量は、計量バルブによって制御できる。あるいは、活性成分は乾燥散剤の形状、例えば、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリジン（PVP）といったデンプン誘導体のような適切な散剤基剤中、化合物の散剤混合物として提供できる。散剤の担体は、鼻腔においてジェルを形成できる。散剤組成物は、例えばゼラチンまたはプリスターパックのカプセル剤またはカートリッジ（そこから吸入によって、散剤が投与される）に単位投与剤形で存在しうる。

【0142】

所望ならば、製剤は、活性成分の持続した、または、制御された放出投与に適応した腸溶性コーティングに調製できる。例えば、本発明の化合物は、経皮的または皮下的薬物運搬装置に処方できる。化合物の徐放性が必要で、患者の処置計画への遵守がきわめて重要なとき、これらの送達システムは好都合である。経皮的送達システムにおける化合物は、しばしば、皮膚粘着性の固体支持体に付着される。目的とする化合物は、浸透増強剤、例えば、アゾン（1-ドデシルアザ-シクロ-ヘプタン-2-オン）と組み合わせることもできる。徐放性送達システムを、手術または注射によって、皮下層に至るまで皮下に挿入する。皮下への移植片は、脂溶性の膜、例えばシリコンゴムまたは生分解性ポリマー、例えば、ポリアクト酸（polyactic acid）中に化合物を含む。

【0143】

医薬担体、希釈剤および賦形剤と共に、適切な製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin, Mack Publishing Company編集, 19版, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。熟練した製剤科学者であれば、本発明の組成物を不安定にすること、または、その治療活性を損なうことなく、特定の投与経路用に様々な製剤を提供するために、明細書の教示の範囲内で製剤を修飾できる。

【0144】

10

20

30

40

50



水または他の溶媒への可溶性を上げるための本願化合物の修飾は、例えば、小さな修飾（塩製剤、エステル化など）で簡単に達成でき、それは、十分に通常の技術技量の範囲内である。患者での薬効の最大化を目的として、本願化合物の薬物動態を操作するために、特定の化合物の投与経路および投薬計画を修飾することも、十分に通常の技術技量の範囲内である。

## 【0145】

用語「治療上有効量」は、本明細書において使用されるときには、個々の疾患の症状を軽減するために必要な量を意味する。投与量は、各々特定の場における個々の要求に合わせることができる。投与量は、処置すべき疾患の重症度、患者の年齢ならびに一般的な健康状態、患者を処置する他の薬剤、投与経路ならびに形状、および、関与する医師の好みや経験のような様々な因子によって、広い範囲内で変化しうる。単剤療法および/または併用療法において、経口投与には、一日あたり約0.01から約1000mg/kg体重の毎日の投与量が適切である。好ましい毎日の投与量は、一日あたり約0.1から約500mg/kg体重、さらに好ましくは、0.1から約100mg/kg体重、および最も好ましくは、1.0から約10mg/kg体重である。そのため、70kgの人に投与するには、投与量の範囲は、一日に約7mgから0.7gである。一日の投与は、単回投与または分割投与として投与でき、典型的には一日に1回から5回投与である。一般的に、処置は、化合物の最良な量よりも少ない投与量から開始される。従って、投与量は、個々の患者に対して最良な効果に達するまで、徐々に増やされる。本明細書において記載された疾患を処置する当業者であれば、過度の実験なしに、個人の知識、経験および本願の開示によって、任意の疾患および患者のため、本発明の化合物の治療上有効量を解明できるであろう。

## 【0146】

医薬製剤は、好ましくは、単位投与剤形である。そのような剤形では、製剤は、適切な量の活性成分を含む単位投与量に小分けされる。単位投与剤形は、包装された製剤にでき、パッケージには、パケット錠剤 (packeted tablet)、カプセル剤およびバイアルまたはアンプル中の散剤のような分離した量の製剤が含まれる。また、単位投与剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤またはトローチ剤そのものでもよく、または、これらのいずれかを適切な数、パッケージした形にもできる。

## 【0147】

以下の実施例は、本発明の範囲内の化合物の製剤および生物学的評価を説明する。以下に続くこれらの実施例および製剤は、当業者が、本発明をより明確に理解し実施できるようにするために提供される。それらは、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではなく、単にそれらの説明および代表であると見なされるべきである。

## 【0148】

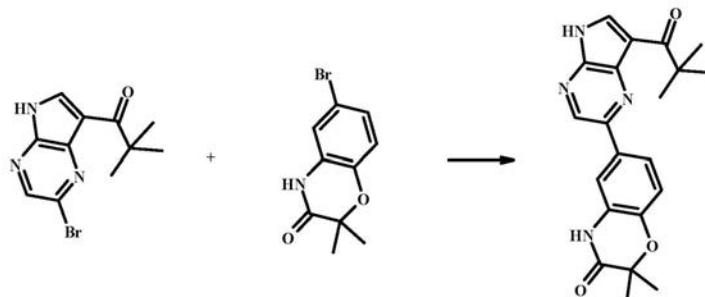
実施例

実施例 1

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン

## 【0149】

【化5】



## 【0150】

6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン ( 6 1

mg、0.24 mmol、Bioorg. Med. Chem., 15 (2007), 5912) 及びビスピナコラトジボロン (73 mg、0.29 mmol) を、1,4-ジオキサソラン 2.5 ml 中に溶解した。溶液及びフラスコを、アルゴンでパージした。酢酸カリウム (59 mg、0.6 mmol) 及びパラジウムビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロリド (10 mg、0.012 mmol) を加え、密閉した反応物を 100 で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、1-(2-ブromo-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 (0.1 g、0.35 mmol) を加えた。反応物を 1,4-ジオキサソラン 1 ml 及び水 0.6 ml で希釈した。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 (15 mg、0.019 mmol) 及び炭酸カリウム (98 mg、0.71 mmol) を加えた。密閉したバイアルを、マイクロ波反応器に置き、150 で 30 分間作動させた。さらにパラジウム触媒 (7 mg、0.0095 mmol) を加え、反応を 140 度で 30 分間繰り返した。反応混合物を、酢酸エチル及び重炭酸ナトリウムの溶液に注いだ。層を分離し、水層をもう一度酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を、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た。濾過し、蒸発させた後、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)で精製して、生成物 31 mg (35%) を得た。融点 = > 300、(M+H)<sup>+</sup> = 379。

## 【0151】

上記のとおり調製した：

2,2-ジメチル-1-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン。6-ブromo-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンの代わりに、6-ブromo-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを用いた。融点 = 255 - 265 °C、(M+H)<sup>+</sup> = 351。

## 【0152】

6-[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]-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。6-ブromo-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンの代わりに、6-ブromo-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを用いた。融点 = > 350、(M+H)<sup>+</sup> = 351。

## 【0153】

6-[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]-4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。6-ブromo-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンの代わりに、6-ブromo-4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンを用いた。融点 = 277 - 278、(M+H)<sup>+</sup> = 365。

## 【0154】

6-[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]-2,2,4-トリメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。1-(2-ブromo-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-オンの代わりに、1-[2-ブromo-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-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンを用い、最終生成物を N,N-ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及びヨードメタンでアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 265 - 266、(M+H)<sup>+</sup> = 393。

## 【0155】

6-[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]-4-エチル-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。1-(2-ブromo-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-オンの代わりに、1-[2-ブromo-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-7-イル]-2

10

20

30

40

50

、2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物をN, N - ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及びブromoエタンでアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 224 - 226 、 $(M + H)^+ = 407$ 。

## 【0156】

4 - ベンジル - 6 - [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 - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン。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 - オンの代わりに、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]ピラジン - 7 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物をN, N - ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及びベンジルプロミドでアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 248 - 249 、 $(M + H)^+ = 469$ 。

10

## 【0157】

4 - アミノ - N - {6 - [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] - 1H - インドール - 4 - イル} - ベンゼンスルホンアミド。6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチル - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オンの代わりに、4 - アミノ - N - (6 - ブロモ - 1H - インドール - 4 - イル) - ベンゼンスルホンアミドを用いた。融点 = 285 - 292 、 $(M + H)^+ = 489$ 。

## 【0158】

2, 2 - ジメチル - 6 - [7 - (1 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル] - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン。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 - オンの代わりに、(2 - ブロモ - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 7 - イル) - (1 - メチル - シクロヘキシル) - メタノンを用いた。融点 = > 300 C、 $(M + H)^+ = 419$ 。7 - [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] - 4H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オン。6 - ブロモ - 2, 2 - ジメチル - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オンの代わりに、7 - ブロモ - 4H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オンを用いた。融点 = > 300 、 $(M + H)^+ = 367$ 。

20

## 【0159】

6 - [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 - 4 - ピリジン - 2 - イルメチル - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン。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 - オンの代わりに、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]ピラジン - 7 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物をN, N - ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及び2 - ピコリルクロリド、HCl塩でアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 245 - 247 、 $(M + H)^+ = 470$ 。

30

## 【0160】

6 - [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 - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 4H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン。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 - オンの代わりに、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]ピラジン - 7 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物をN, N - ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及び2 - (4 - モルホリノ) - エチルプロミドでアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 271 - 273 、 $(M + H)^+ = 492$ 。

40

## 【0161】

50

6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オン。

【 0 1 6 2 】

1 - ( 2 - プロモ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンの代わりに、1 - [ 2 - プロモ - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物を N , N - ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム及びメタンスルホン酸 2 - フェニル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 5 - イルメチルエステルでアルキル化し、その後、これらの実施例に一般的に記載された脱保護の方法に加えて、H C l 水溶液で脱保護した。融点 = 2 7 1 - 2 7 3 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 9 2 。

10

【 0 1 6 3 】

N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - メタンスルホンアミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - メタンスルホンアミド ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンを、ピリジン中のメタンスルホニルクロリドで処理して調製した ) を用いた。融点 = > 3 0 0 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 1 2 。

【 0 1 6 4 】

N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンをピリジン中のベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 2 7 5 - 2 8 5 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 7 4 。

20

【 0 1 6 5 】

2 - { 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 4 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル。1 - ( 2 - プロモ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンの代わりに、1 - [ 2 - プロモ - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを用い、最終生成物を N , N - ジメチルホルムアミド中のカリウム tert - ブトキシド及びベンゼンスルホニルクロリドでアルキル化し、これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従った。融点 = 9 3 - 9 5 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 5 6 5 。

30

【 0 1 6 6 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゼンスルホニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ) - 5 H - 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。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、4 - ベンゼンスルホニル - 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン ( 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン ( Bioorg. Med. Chem., 15 (2007), 5912 ) を、ピリジン中のベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 2 1 7 - 2 1 9 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 7 7 。

40

【 0 1 6 7 】

N - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルスルファモイル } - フェニル ) - アセトアミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4

50

】オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンを、最初に N , N - ジメチルホルムアミド中のナトリウムヘキサメチルジシラジド及びヨードメタンで、次にピリジン中の 4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 275 - 276  
、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 545。

## 【 0168 】

N - ( 4 - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 - スルホニル } - フェニル ) - アセトアミド。6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 - スルホニル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン (Bioorg. Med. Chem., 15 (2007), 5912) を、ピリジン中の 4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 273 - 274  
、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 534。

10

## 【 0169 】

4 - アミノ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド。6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルスルファモイル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンを、最初に N , N - ジメチルホルムアミド中のナトリウムヘキサメチルジシラジド及びヨードメタンで、次にピリジン中の 4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。その後、水酸化ナトリウム水溶液で処理した。融点 = 243 - 245  
、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 503。

20

## 【 0170 】

1 - { 2 - [ 4 - ( 4 - アミノ - ベンゼンスルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イル ] - 5 H - 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。6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - [ 4 - ( 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 - スルホニル ) - フェニル ] - アセトアミド ( 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン (Bioorg. Med. Chem., 15 (2007), 5912) を、ピリジン中の 4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホニルクロリド ) で処理することにより調製した ) を用いた。その後、水酸化ナトリウム水溶液で処理した。融点 = 174 - 176  
、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 492。

30

## 【 0171 】

4 - クロロ - N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - ベンゼンスルホンアミド。6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - 4 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンをピリジン中の 4 - クロロ - ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 264 - 266  
、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 508。

40

## 【 0172 】

N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド。6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンをピリジン中の 4

50

-フルオロ-ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した)を用いた。融点 = 295 - 297、 $(M+H)^+ = 492$ 。

## 【0173】

N - { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、N - ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンをピリジン中の 4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルクロリドで処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 231 - 233、 $(M+H)^+ = 504$ 。

## 【0174】

6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用い、その後ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で脱保護し、次にピリジン中の 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホニルクロリドで処理した。融点 = 267 - 269、 $(M+H)^+ = 509$ 。

## 【0175】

ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - アミド ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イルアミンをピリジン中の 3 - ピリジンスルホニルクロリド、HCl 塩で処理することにより調製した ) を用いた。融点 = 305 - 307、 $(M+H)^+ = 475$ 。

## 【0176】

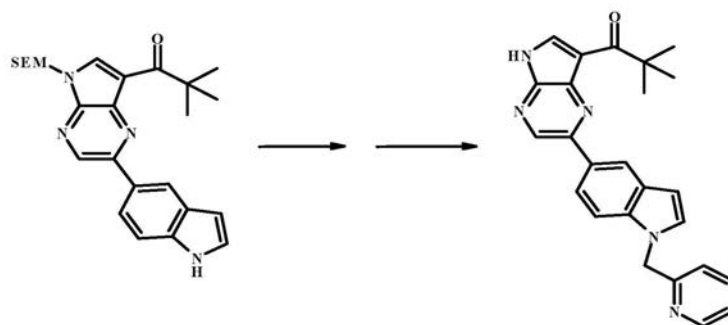
6 - アミノ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 6 - [ 7 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ] - 1 H - インドール - 4 - イル } - アミド。6 - プロモ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 3 - オンの代わりに、( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 4 - イル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用い、その後、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で脱保護し、次にピリジン中の 6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホニルクロリドで処理した。その次に、J.Org.Chem., 2007, (72), 6797において見出された方法を用いて、アミンを導入した。融点 = 213 - 217、 $(M+H)^+ = 490$ 。

## 【0177】

実施例 2

## 【0178】

## 【化 6】



## 【0179】

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 5

10

20

30

40

50

-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-(1H-インドール-5-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン(50mg, 0.11mmol; 実施例45に記載したとおりに調製した。但し、SEM保護した出発物質を使用)のDMF(1ml)溶液に、NaHMDS(0.25ml, THF中の1M)を加え、室温で20分間攪拌した。2-クロロメチルピリジン塩酸塩(21.6mg, 0.13mmol)を一度に加えた。室温で1時間攪拌した後、TLC分析(25%EtOAc/ヘキサン)は、より極性の強い新規な生成物を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液25mlに注ぎ、EtOAc(2x15ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物を得た。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; ヘキサン中の0%-13%-25%EtOAc)で、2, 2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-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-7-イル]-プロパン-1-オンを澄明な油状物として得た。これらの実施例に記載の脱保護の一般手順に従って、SEM基を除去して、2, 2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-5Hピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル]プロパン-1-オン(47%; MS = 410 [M+H]; 融点: 194-196)を得た。

10

【0180】

上記のとおり調製した:

20

2, 2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-6-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-(1H-インドール-5-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンの代わりに、1-[2-(1H-インドール-6-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンを、2-クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに3-ピコリルクロリド、HCl塩を用いた。融点 = 225-227、(M+H)<sup>+</sup> = 410。

【0181】

30

2, 2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-6-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-(1H-インドール-5-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンの代わりに、1-[2-(1H-インドール-6-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンを、2-クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに2-ピコリルクロリド、HCl塩を用いた。融点 = 256-260、(M+H)<sup>+</sup> = 410。

【0182】

40

2, 2-ジメチル-1-[2-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-6-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-(1H-インドール-5-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンの代わりに、1-[2-(1H-インドール-6-イル)-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-7-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オンを、2-クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに、4-プロモメチルピリジン、HCl塩を用いた。融点 = 267-272、(M+H)<sup>+</sup> = 410。

【0183】

50

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - 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 H - インドール - 5 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンの代わりに、1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを、2 - クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに、メタンスルホン酸 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルエステルを用いた。融点 = 126 - 133 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 478。

【 0184 】

2 , 2 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ] - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル } - プロパン - 1 - オン。1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンの代わりに、1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを、2 - クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに、1 - メチル - 4 - ピペリドン、ナトリウムヘキサメチルジシラジドの代わりに、ナトリウムメトキシドを用いた。融点 = 247 - 254 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 414。

【 0185 】

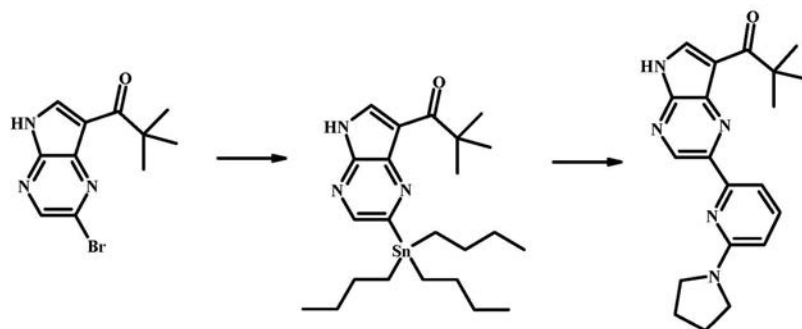
2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン。1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンの代わりに、1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オンを、2 - クロロメチルピリジン塩酸塩の代わりに、4 - メタンスルホニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを用いた。融点 = 201 - 207 、 ( M + H ) <sup>+</sup> = 402。

【 0186 】

実施例 3

【 0187 】

【 化 7 】



【 0188 】

2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 2 - トリブチルスタナンニル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) - プロパン - 1 - オン

ジオキサソ ( 16 ml ) 中の 1 - ( 2 - プロモ - 5 H - 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 g , 3 . 5 mmol ) 、 ヘキサブチルジスタナン ( 2 ml , 4 . 1 mmol ) 、 及び Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 200 mg , 0 . 17 mmol ) の混合物を、マイクロ波で 140 で 30 分間攪拌した。得られた混合物を、追加の

10

20

30

40

50



Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (135 mg、0.12 mmol) で処理し、マイクロ波で150 で30分間攪拌し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲル90 g 及びヘキサン中のEtOAcを溶離剤として用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、2,2-ジメチル-1-(2-トリブチルスタニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン425 mg (25%) を、褐色の油状物として得た。M+H 494。

## 【0189】

## 実施例4

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

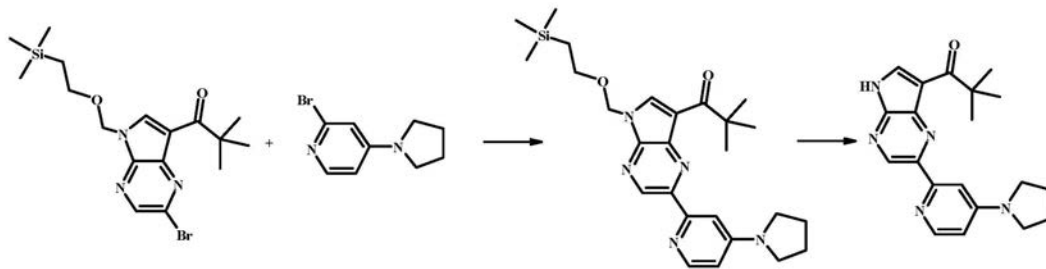
ジオキサン(1 ml)中の、2,2-ジメチル-1-(2-トリブチルスタニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン(115 mg、0.23 mmol)、2-ブromo-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン(53 mg、0.23 mmol)、及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(27 mg、0.023 mmol)の混合物を、マイクロ波で140 で1時間攪拌した。得られた混合物を、追加のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(27 mg、0.023 mmol)で処理し、マイクロ波で150 で30分間攪拌し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲル4 g 及びヘキサン中のEtOAcを溶離剤として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2:1のヘキサン:EtOAcを溶離剤として用いて、分取薄層クロマトグラフィーで3回連続精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及びエチルエーテルから再結晶化して、2,2-ジメチル-1-[2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン1.5 mgを黄色の粉末として得た。M+H 350。

## 【0190】

## 実施例5

## 【0191】

## 【化8】



## 【0192】

2,2-ジメチル-1-[2-(4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-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-7-イル]-プロパン-1-オン

THF(1 ml)に、-78 で、t-BuLiの溶液(0.78 ml、ペンタン中の1.3 M溶液、1 mmol)を滴下した。得られた黄色の溶液に、THF(2.5 ml)中の2-ブromo-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン(110 mg、0.5 mmol)の褐色の溶液を滴下した。得られた褐色の溶液を1時間攪拌し、THF(2.4 ml)中のZnCl<sub>2</sub>(163 mg、1.2 mmol)の溶液を滴下して処理し、室温で2.5時間攪拌し、THF(2 ml)中の1-[2-ブromo-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-7-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(164 mg、0.4 mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(9 mg、0.008 mmol)の溶液で処理し、一晚攪拌した。褐色の溶液を、飽和エチレンジアミン四酢酸水溶液(2.4 ml)でクエンチし、15分間攪拌し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で徐々に処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、残留物300 mgを得た。粗生成物を、シリカゲル12 g 及びヘキサン中のEtOAc 0-50%を溶離剤として用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、最初に1-[2-ブromo-5-(2-トリメチル

シラニル - エトキシメチル) - 5 H - 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 0 0 mg ( 6 1 % ) を黄色の油状物として、さらに 2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン 5 0 mg ( 2 6 % ) を得た。M + H 4 8 0 。

【 0 1 9 3 】

実施例 6

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン

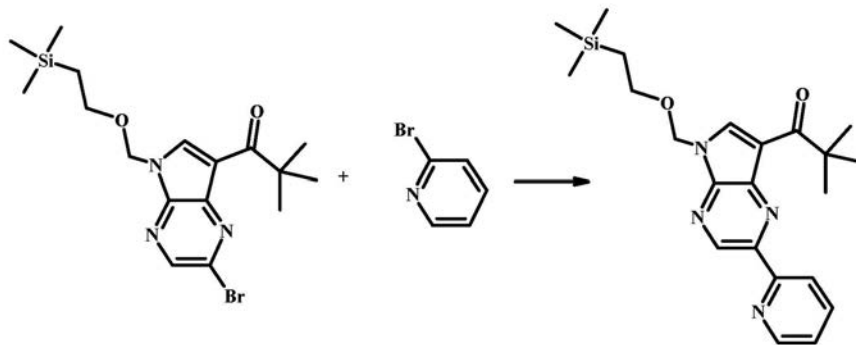
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 ml ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 ml ) 中の 2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン ( 2 5 mg , 0 . 0 5 mmol ) の黄色の溶液を、室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、トルエンで 2 回共沸した。EtOH ( 0 . 5 ml ) 中の残留物及び NaOAc · 3 H<sub>2</sub>O ( 7 0 mg , 0 . 5 mmol ) の懸濁液を、室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、濃縮した。得られた残留物を H<sub>2</sub>O と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> とに分配し、合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、黄色の泡状物 4 0 mg を得た。粗生成物を、9 0 : 9 . 5 : 0 . 5 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : 濃 NH<sub>4</sub>OH を溶離剤として用いて、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン 1 6 mg ( 8 8 % ) を黄色の固体として得た。融点 2 6 0 - 2 6 3 、 M + H 3 5 0 。

【 0 1 9 4 】

実施例 7

【 0 1 9 5 】

【 化 9 】



【 0 1 9 6 】

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ピリジン - 2 - イル - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン

THF ( 1 ml ) に、- 7 8 で、t - BuLi の溶液 ( 1 . 1 ml 、ペンタン中の 1 . 3 M 溶液、1 . 2 mmol ) を滴下した。得られた黄色の溶液に、THF ( 2 . 5 ml ) 中の 2 - ブロモ - ピリジン ( 6 0 μL 、0 . 6 mmol ) の溶液を滴下した。反応物を 1 時間攪拌し、THF ( 2 . 8 ml ) 中の ZnCl<sub>2</sub> ( 2 0 4 mg 、1 . 5 mmol ) の溶液を滴下して処理し、室温で 2 . 5 時間攪拌し、THF ( 2 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 ) - 5 H - 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 0 6 mg 、0 . 5 mmol ) 及び Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 3 0 mg 、0 . 0 2 6 mmol ) の溶液で処理し、一晩攪拌した。反応物を飽和エチレンジアミン四酢酸水溶液 ( 2 . 5 ml ) でクエンチし、1 5 分間攪拌して、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 約 4 ml ) で pH 約 9 になるまで徐々に処理して、H<sub>2</sub>O と EtOAc とに分配した。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、褐色の油状物 3 0 0 mg を得た。粗生成物

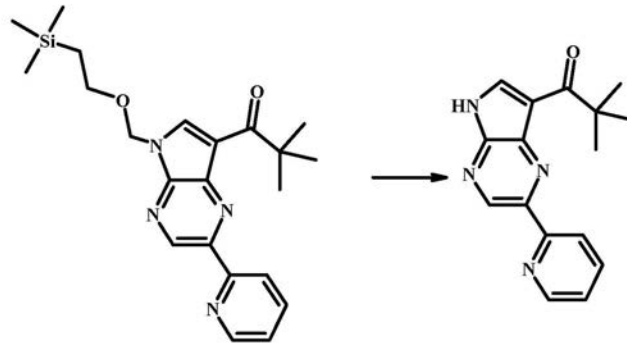
を、シリカゲル12g及びヘキサン中の5-40% EtOAcを溶離剤として用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2,2-ジメチル-1-[2-ピリジン-2-イル-5-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-プロパン-1-オン87mg(42%)を褐色の油状物として得た。M+H411。

【0197】

実施例8

【0198】

【化10】



10

【0199】

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

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)及びトリフルオロ酢酸(0.5ml)中の2,2-ジメチル-1-[2-ピリジン-2-イル-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-7-イル]-プロパン-1-オン(87mg、0.2mmol)の黄色の溶液を、室温で4時間攪拌し、濃縮し、トルエンで2回共沸した。EtOH(1.5ml)中の残留物及びNaOAc·3H<sub>2</sub>O(290mg、2mmol)の懸濁液を、室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、濃縮した。得られた残留物を、H<sub>2</sub>OとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とに分配し、合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、黄色の固体85mgを得た。粗生成物を、90:9.5:0.5のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:濃NH<sub>4</sub>OHを溶離剤として用いて、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、黄色の固体55mgを得た。黄色の固体をMeOH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びEt<sub>2</sub>Oで洗浄して、2,2-ジメチル-1-(2-ピリジン-2-イル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-プロパン-1-オン28mg(47%)を褐色の固体として得た。融点276-278、M+H281。

20

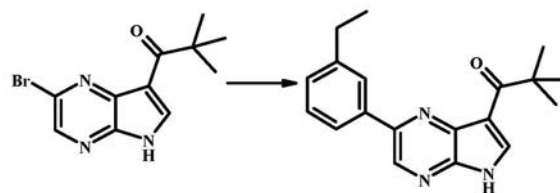
30

【0200】

実施例9

【0201】

【化11】



40

【0202】

1-[2-(3-エチル-フェニル)-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

マイクロ波管に、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(152mg、0.54mmol)、3-エチルフ

50

エニルボロン酸 (89 mg、0.59 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II) (35 mg、0.042 mmol)、及び  $K_2CO_3$  (186 mg、1.34 mmol) を入れた。ジオキサン (4 ml) 及び水 (1 ml) を加え、管を 150 で 45 分間、マイクロ波にかけた。反応混合物を、セライトプラグで濾過した。濾液を回収し、EtOAc/水に分配した。有機層を回収し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、暗褐色の固体を得た。粗生成物を、ヘキサン中の 20 - 50 % EtOAc を溶離剤として用いて、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1 - [2 - (3 - エチル - フェニル) - 5 H - 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 82 mg (50 %) を黄色の固体として得た。融点 199 - 200 . 1、 $M + H = 308$ 。

10

## 【0203】

## 実施例 10

(1 - メチル - シクロヘキシル) - [2 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル] - メタノン

これらの実施例に記載の一般手順に従って、(2 - ブロモ - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - (1 - メチル - シクロヘキシル) - メタノン及び 4 - メチル - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジンから出発して、(1 - メチル - シクロヘキシル) - [2 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル] - メタノンを調製した。融点 243 - 244、 $M + H = 391$ 。

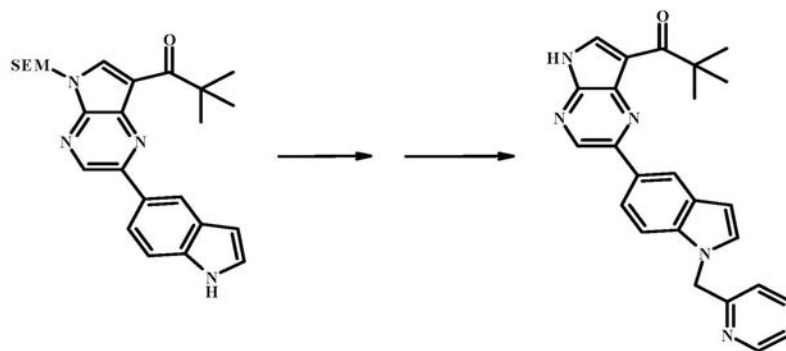
20

## 【0204】

## 実施例 11

## 【0205】

## 【化 12】



30

## 【0206】

2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル] プロパン - 1 - オン

1 - [2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 5 H - 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 (50 mg、0.11 mmol; 実施例 45 に記載のとおり調製した。但し、SEM 保護した出発物質のみを使用) の DMF (1 ml) 溶液に、NaHMDS (0.25 ml、THF 中の 1 M) を加え、室温で 20 分間攪拌した。2 - クロロメチルピリジン塩酸塩 (21.6 mg、0.13 mmol) を一度に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、TLC 分析 (25 % EtOAc / ヘキサン) は、より極性の強い新規な生成物を示した。反応混合物を、飽和重碳酸ナトリウム溶液 25 ml に注ぎ、EtOAc (2 x 15 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物を得た。クロマトグラフィー ( $SiO_2$ ; ヘキサン中 0 % - 13 % - 25 % EtOAc) により、2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール

40

50

ル - 5 - イル) - 5 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オンを澄明な油状物として得た。これらの実施例に記載の一般手順に従って、S E M基を除去して、2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 Hピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] プロパン - 1 - オン ( 4 7 % ; M S = 4 1 0 [ M + H ] ; 融点 : 1 9 4 - 1 9 6 ) を得た。

【 0 2 0 7 】

本明細書に記載の、アルキル化及びS E M除去の経路を用いて調製した化合物 :

1 - { 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - 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 : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 7 8 ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8.97 (s), 8.48 (s), 3.73 (d), 3.65 (d) ppm ;

10

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 1 0 ; 融点 = 1 7 0 - 1 7 1 ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 1 0 ; 融点 = 2 4 1 - 2 4 3 ;

2 , 2 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル } - プロパン - 1 - オン : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 1 4 ; 融点 = 2 6 3 - 2 6 5 ; 但し、第 1 の工程における還流メタノール中でN - メチルピペリジン - 4 - オン及びナトリウムメトキシドを使用 ;

20

2 , 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - ( 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ] - プロパン - 1 - オン : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 0 2 ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8.98 (s), 8.47 (s), 3.1 (d, br), 2.95 (m), 2.73 (t, br), 1.54 (s) ppm ; 但し、第 1 の工程における還流メタノール中でN - B o c - ピペリジン (piperdine) - 4 - オン及びナトリウムメトキシドを使用し、その後、還流メタノール中のギ酸アンモニウム及びP d / Cを用いた水素移動反応を行った後で保護基を除去した ; 脱保護工程において、エタノール中の酢酸ナトリウムの代わりに、メタノール中のナトリウムメトキシドを用いた。

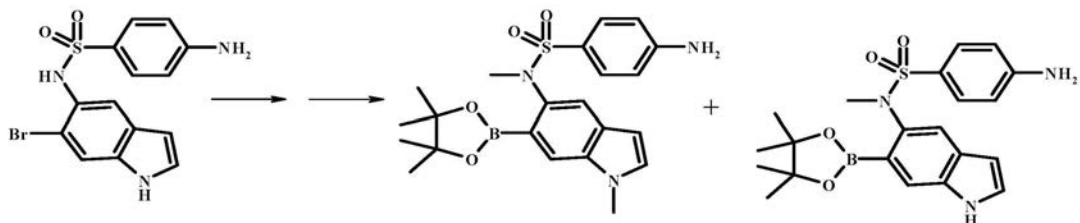
30

【 0 2 0 8 】

実施例 1 2

【 0 2 0 9 】

【 化 1 3 】



40

【 0 2 1 0 】

4 - アミノ - N - メチル - N - [ 1 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド及び4 - アミノ - N - メチル - N - [ 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - ベンゼンスルホンアミド

4 - アミノ - N - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド ( 7 5 0 mg、2 . 0 5 mmol ) の D M F ( 6 ml ) 溶液に、N a H M D S ( 2 . 7 7 ml、

50

THF中の1M)を加え、室温で20分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.153ml、2.46mmol)を一度に加えた。室温で2.5時間攪拌した後、TLC分析(10%MeOH/ジクロロメタン)は、より極性の小さい2つの新規な生成物を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液75mlに注ぎ、EtOAc(2x50ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物を得た。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 0%-5%MeOH/ジクロロメタン)により、4-アミノ-N-(6-ブromo-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドをより極性の小さい生成物(MS=394、396[M+H])として、4-アミノ-N-(6-ブromo-1H-インドール-5-イル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(85%のみ純粋)をより極性の大きい生成物(MS=380、382[M+H])として得た。対応するボロナートを、これらの実施例に記載の一般手順に従って別個に調製した：4-アミノ-N-メチル-N-[1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド(MS=442[M+H]); 4-アミノ-N-メチル-N-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド、その後クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 1%-5%MeOH/ジクロロメタン)に付した(MS=428[M+H])。

10

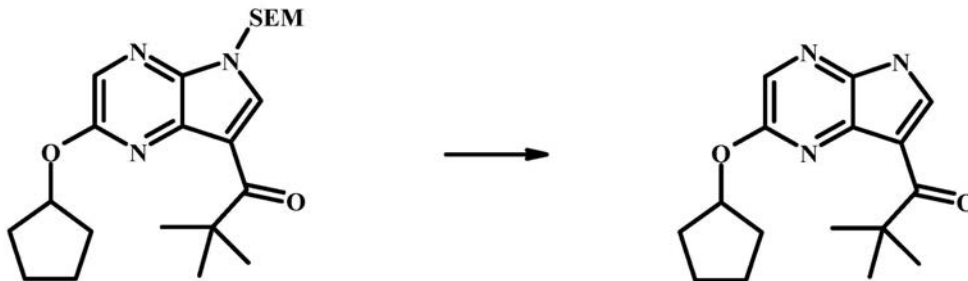
【0211】

実施例13

20

【0212】

【化14】



30

【0213】

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1ml及びトリフルオロ酢酸1ml中の1-[2-シクロペンチルオキシ-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]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(0.017g、0.041mmol)の溶液を、5時間攪拌し、次に濃縮して、黄色の油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(0->40%EtOAc/ヘキサン)により、白色の固体0.012gを得た。<sup>1</sup>H 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1ml中に溶解し、溶液を酢酸ナトリウム三水和物(0.064g、0.47mmol)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5mlと水5mlとに分配した。有機層を水5ml及び飽和NaCl水溶液5mlで順次洗浄し、MgSO<sub>4</sub>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0.007g(57%)を僅かに不純な白色の固体として得た。

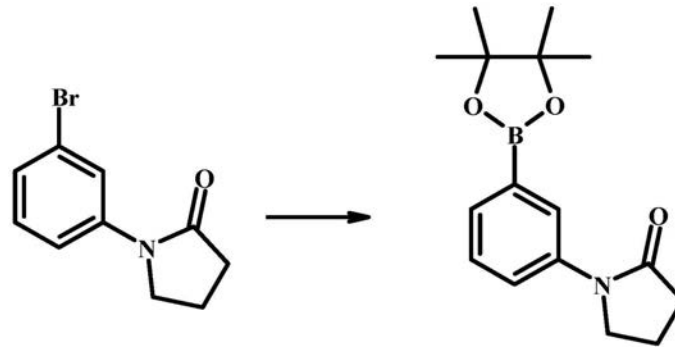
40

【0214】

実施例14

【0215】

## 【化15】



10

## 【0216】

1 - [ 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - ピロリジン - 2 - オン

1 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - ピロリジン - 2 - オン ( 7 1 3 mg )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 5 1 g )、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) 錯体 ( 1 2 1 mg ) 及び酢酸カリウム ( 8 7 4 mg ) を入れたフラスコに、DMSO 10mlを加え、得られた混合物を、90 で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、セライトで濾過した。混合物を、次に水とジクロロメタンとに分配し、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 20

ヘキサン中0 - 100%酢酸エチル)による精製により、1 - [ 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - ピロリジン - 2 - オン286mgを得た。続く工程として、標準鈴木カップリング、ヨウ素化、及びアミノカルボニル反応等を行った。

## 【0217】

JAKアッセイ情報

ヤヌスキナーゼ ( JAK ) 阻害によるIC<sub>50</sub>の決定:

使用された酵素およびペプチド基質を以下に記載する。

JAK1: Invitrogenからの組み換えヒトキナーゼドメイン ( カタログナンバーPV4774 )

30

JAK3: Milliporeからの組み換えヒトキナーゼドメイン ( カタログナンバー14 - 629 ) または調製品。

JAK2: Milliporeからの組み換えヒトキナーゼドメイン ( カタログナンバー14 - 640 )

基質: ペプチド基質の配列をもつJAK1活性化ループ由来のN - 末端ビオチン化14 - mer ペプチド: Biotin - KAIETDK EYYTVKD

使用されたアッセイ条件を以下に記載する。

アッセイ緩衝液: JAKキナーゼ緩衝液: 50mM HEPES [ pH 7 . 2 ]、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、1mg/ml BSA。アッセイは、この緩衝液中実施される。

40

アッセイ形式: 3種類すべてのJAKキナーゼのキナーゼ活性は、放射性エンドポイントアッセイを使用し、<sup>33</sup>P - ATPの量の追跡により測定する。アッセイは、96 - ウェルポリプロピレンプレート上で実施される。

## 【0218】

実験方法

すべての濃度は、反応混合物中の最終のものであり、すべてのインキュベーションは、室温で実施される。アッセイ工程を、以下に記載する。

化合物は、典型的には1mMの10×初期濃度で、100% DMSOで順次希釈される。反応におけるDMSOの最終濃度は10%である。

化合物を、酵素 [ 0 . 5 nM JAK3 ( 商業的に入手可能 )、0 . 2 nM JAK3 (

50

調製品)、1nM JAK2、5nM JAK1]と10分間、プレインキュベーションする。

反応を、2つの基質(JAKキナーゼ緩衝液中、プレミックスされたATPおよびペプチド)の混合物の添加によって開始する。JAK2/JAK3アッセイでは、ATPおよびペプチドを、各々、1.5uMおよび50uMの濃度で使用する。JAK1アッセイは、ATP濃度が10uM、および、ペプチド濃度が50uMで実施する。JAK2およびJAK3のアッセイ時間は、20分間である。JAK1アッセイは、40分間実施される。3種類すべての酵素を伴う反応は、0.5M EDTAの添加により最終濃度100mMで終了する。

終了した反応物25μlを、96-ウェル1.2um MultiScreen-BV フィルタープレート中、50mM EDTAを含むMgCl<sub>2</sub>およびCaCl<sub>2</sub>フリーの1xリン酸緩衝食塩水における7.5%(v/v)ストレプトアビジン被覆セファロースビーズの懸濁液150μlに移動する。

30分間のインキュベーション後、そのビーズを、真空下、下記緩衝液で洗浄する。

:

200μlの2M NaClで、3から4回洗浄。

200μlの2M NaClプラス1%(v/v)リン酸で、3から4回洗浄。

水で1回洗浄。

洗浄されたプレートは、1から2時間、60のオープンで乾燥させる。

70ulのMicroscint 20シンチレーション溶液をフィルタープレートの各々のウェルに添加し、少なくとも30分間のインキュベーション後、PerkinElmer マイクロプレートシンチレーションカウンターで、放射活性計数を測定した。

【0219】

代表的なIC<sub>50</sub>の結果は、以下の表IIである。

【0220】

【表2】

化合物	IC <sub>50</sub> h-jak3-sf21-c
I-49	0.1522
I-50	0.1548
I-52	0.03242
I-54	0.1579

【0221】

SYKアッセイ情報

脾臓チロシンキナーゼ(SYK)阻害によるIC<sub>50</sub>の決定:

SYKキナーゼアッセイは、96ウェルプレートに合わせた標準キナーゼアッセイである。このアッセイは、96ウェルフォーマット中、半対数希釈を示す40μl反応容量の8サンプルのIC<sub>50</sub>決定のために実施される。このアッセイは、放射標識された<sup>33</sup>P ATPの、N末端がピオチン化された天然に生じるリン酸受容コンセンサス配列由来のペプチド基質(ピオチン-11aa DY\*E)への取り込みを測定する。リン酸化産物は、EDTAで反応を終了させ、ストレプトアビジン被覆ビーズの添加の状態を検出された。代表的な結果が上記表IIにある。

アッセイプレート: 96-ウェル MultiScreen 0.65um フィルタープレート(Millipore カタログナンバー: MADVNOB10)

ストレプトアビジン被覆ビーズ: 50mM EDTA/PBS中希釈された(1:100)ストレプトアビジンセファロース(登録商標)、懸濁液5.0mL、(Amersham、カタログナンバー: 17-5113-01)

10

20

30

40

50



化合物：100%ジメチルスルホキシド(DMSO)中10mM、最終濃度：10%  
DMSO中、化合物0.003から100 $\mu$ M。

酵素：精製SYK RPA、脾臓チロシンキナーゼ切断型コンストラクトaa360-635、ストック溶液1mg/mL、MW：31.2kDa、最終濃度：0.0005 $\mu$ M。

ペプチド1：ビオチン化ペプチドは、天然に生じるリン酸受容コンセンサス配列由来  
であり(Biotin-EPEDYEEVLE)、QCBからの特注品。ストック溶液  
20mM、最終濃度：5.0 $\mu$ M。

ATP：アデノシン-5'-トリリン酸20mM、(ROCHE カタログナンバー：  
93202720)、最終濃度：20 $\mu$ M。

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、  
10 カタログナンバー：H-3375)最終濃度：50mM HEPES pH7.5

BSA：ウシ血清アルブミン第V因子、脂肪酸フリー(Roche Diagnostics  
GmbH、カタログナンバー9100221)最終濃度0.1%に希釈

EDTA：EDTAストック溶液500mM、(GIBCO、カタログナンバー：15575-  
038)最終濃度：0.1mM

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

MgCl<sub>2</sub> × 6H<sub>2</sub>O：MERCK、カタログナンバー：105833.1000、最終  
濃度：10mM

アッセイ希釈緩衝液(ADB)：50mM HEPES、0.1mM EGTA、0.1mM 20

バナジン酸ナトリウム、0.1mM b-グリセロリン酸、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM D  
TT、0.1% BSA、pH7.5

ビーズ洗浄緩衝液：2M NaCl + 1%リン酸の入った10g/L PBS(リン酸緩衝  
生理食塩水)。

#### 【0222】

##### 実験方法

40 $\mu$ L容量中、26 $\mu$ LのADB希釈精製組み換えヒトSYK360-635[0.5  
nM]を4 $\mu$ Lの10 $\times$ 濃度の試験化合物(通常100 $\mu$ M-0.003 $\mu$ M)と[10%]  
DMSO中、混合し、混合液を、室温で10分間インキュベーションした。

#### 【0223】

キナーゼ反応を、10 $\mu$ LのDYEペプチド基質(0または5 $\mu$ M)、ATP(20 $\mu$ M  
)および

<sup>33</sup>

PgATP[2 $\mu$ Ci/rxn]を含む4 $\times$ 基質混合物の添加によって開始した。30 $\times$ で15  
分間のインキュベーション後、25 $\mu$ Lの反応サンプルを、PBS中200 $\mu$ Lの5mM E  
DTAおよび20%ストレプトアビジン被覆ビーズを含む96ウェル0.65 $\mu$ m Mi  
llipore MADVNOB膜/プレートに移動させることにより、反応を終了させ  
た。

#### 【0224】

非結合放射性ヌクレオチドを、真空下、3 $\times$ 250 $\mu$ L 2M NaCl; 2 $\times$ 250 40  
 $\mu$ L 2M NaCl + 1%リン酸; 1 $\times$ 250 $\mu$ L H<sub>2</sub>Oで洗浄した。最後の洗浄後、  
膜/プレートを、アダプタープレートに移動し、60 $\times$ で15分間熱乾燥し、50 $\mu$ Lの  
シンチレーション混合物を、各々のウェルに添加し、4時間後、放射活性量をtop c  
ounterで計測した。

#### 【0225】

パーセント阻害を、阻害されていない酵素の比率に基づいて計算した。

$$\% \text{阻害} = 100 / [1 + (IC_{50} / \text{阻害剤濃度})^n]$$

IC<sub>50</sub>は、XLFIT ソフトウェア(ID Business Solution Ltd., Guilford, S  
urrey, UK)で非線形曲線フィットを使用して計算した。

#### 【0226】

前述の発明は、明確さおよび理解の目的のため、説明と実施例によって、少し詳しく記載した。添付の請求の範囲内で変化および修正できることは、当業者には明らかであろう。それ故、上記記載が、説明であって、限定的なものではないと意図されていることは理解されるべきだ。発明の範囲は、それ故、上記記載を参照して決定されるべきではなく、代わりに、その請求項が権利を与えられる対応特許の完全な範囲にそって、以下の添付の請求項を参照して、決定されるべきである。

【 0 2 2 7 】

本出願中に引用したすべての特許、特許出願および公告は、それぞれの特許、特許出願または公告が個別に示した範囲と同じ範囲まで、すべての目的のために、それら全体で参照として組み込まれる。

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 37/06 (2006.01)** A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 37/06
- (74)代理人 100135873  
弁理士 小澤 圭子
- (74)代理人 100116528  
弁理士 三宅 俊男
- (74)代理人 100122736  
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747  
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540  
弁理士 生川 芳徳
- (74)代理人 100146031  
弁理士 柴田 明夫
- (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 9 4 0 2 5、メンロー・パーク、ベイ・ローレル・ドライブ  
1 7 6 5
- (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 ハーマン, ヨハネス・コーネリアス  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 3 0 7、ジャージー・シティ、ウェブスター 1 2 6、  
ナンバー3シー
- (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 イー, カルビン・ウェズリー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 1 5、デーリー・シティ、バーバラ・レーン 3 4 3

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第01/047922(WO, A1)

国際公開第2006/015124(WO, A1)  
国際公開第2006/058074(WO, A1)  
国際公開第2007/015866(WO, A1)  
国際公開第2003/000688(WO, A1)  
米国特許出願公開第2006/0035898(US, A1)  
米国特許出願公開第2007/0287711(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04  
A61K 31/4985~5415  
A61P 29/00  
A61P 37/06  
CAplus/REGISTRY(STN)