

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6564406号  
(P6564406)

(45) 発行日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日(2019.8.2)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 4
<b>C O 7 D 519/00 (2006.01)</b>	C O 7 D 519/00 3 1 1
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	C O 7 D 519/00 C S P
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	C O 7 D 519/00 3 O 1
<b>A 6 1 K 31/5383 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377

請求項の数 15 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-573981 (P2016-573981)  
 (86) (22) 出願日 平成27年6月18日 (2015.6.18)  
 (65) 公表番号 特表2017-518344 (P2017-518344A)  
 (43) 公表日 平成29年7月6日 (2017.7.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/036380  
 (87) 国際公開番号 W02015/195880  
 (87) 国際公開日 平成27年12月23日 (2015.12.23)  
 審査請求日 平成30年6月6日 (2018.6.6)  
 (31) 優先権主張番号 62/014, 218  
 (32) 優先日 平成26年6月19日 (2014.6.19)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

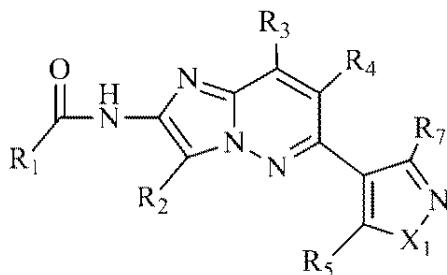
(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ1デルタ/イプシロン阻害剤としてのイミダゾーピリダジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

X<sub>1</sub> はOおよびNR<sub>6</sub>より選択される；ただし、X<sub>1</sub>がNR<sub>6</sub>である場合、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>はそれぞれが結合する窒素原子および隣接する炭素原子と一緒になってヘテロ環式環（炭素原子と、N、NR<sub>8</sub>、O、Sより選択される0～3個のさらなるヘテロ原子とを含み、1～5個のR<sub>10</sub>で置換される）を形成し；

R<sub>1</sub> は、C<sub>1-4</sub>アルキル（F、Cl、Br、OH、CN、およびNR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>で置換されてもよい）、-(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-カルボサイクリル（0～5個のR<sub>11</sub>で置換される

)、および  $-(CR_dR_d)_r$  - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、NR<sub>g</sub>、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の R<sub>11</sub> で置換される) より選択され;

R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

R<sub>3</sub> は、H および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され;

R<sub>4</sub> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

R<sub>5</sub> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル (0 - 4 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 4 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子とを含み、0 - 4 個の R<sub>e</sub> で置換される) より選択され;

R<sub>7</sub> はアリール (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される) であり;

R<sub>8</sub> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $S(O)_2-(CH_2)_r$  - アリール (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_r$  - カルボサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される) より選択され;

R<sub>9</sub> は、H、 $-C(=O)R_b$ 、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より選択され;

R<sub>10</sub> は、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $S(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される) より選択され;

R<sub>11</sub> は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO<sub>2</sub>、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2NR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_2R_c$ 、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CR_dR_d)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CR_dR_d)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択され;

R<sub>a</sub> は、各々、H、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルキニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択されるか; あるいは R<sub>a</sub> と R<sub>a</sub> はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) を形成し;

R<sub>b</sub> は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルキニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択され;

10

20

30

40

50

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、およびヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_d$  は、各々、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、SR<sub>f</sub>、および  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され;

$R_f$  は、各々、H、F、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよい) を形成し;

p は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

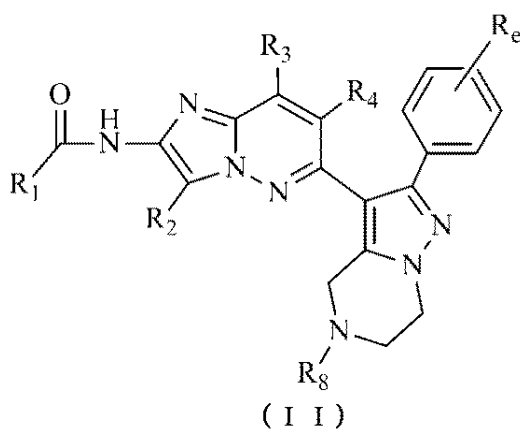
r は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



[ 式中 :

$R_1$  は、アリール、シクロアルキル、ならびにヘテロサイクリル (ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサソ、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニルより選択される) より選択され、その各々は 0 - 4 個の  $R_{11}$  で置換され;

$R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

$R_3$  は、H および  $C_{1-4}$  アルキルより選択され;

$R_4$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

$R_5$  は、F、Cl、Br、および  $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より選択され;

$R_8$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-S(O)_pR_c$ 、

- C(=O)R<sub>b</sub>、- C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル(0-3個のR<sub>e</sub>で置換される)、およびヘテロサイクリル(0-3個のR<sub>e</sub>で置換される)より選択され; および

R<sub>11</sub>は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sub>b</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル(0-5個のR<sub>e</sub>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル(0-5個のR<sub>e</sub>で置換される)、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル(0-5個のR<sub>e</sub>で置換される)より独立して選択される]

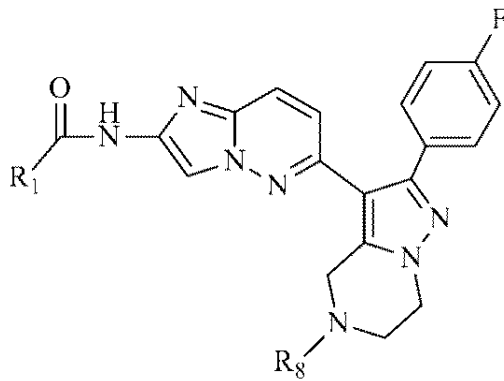
10

で示される、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

式(III):

【化3】



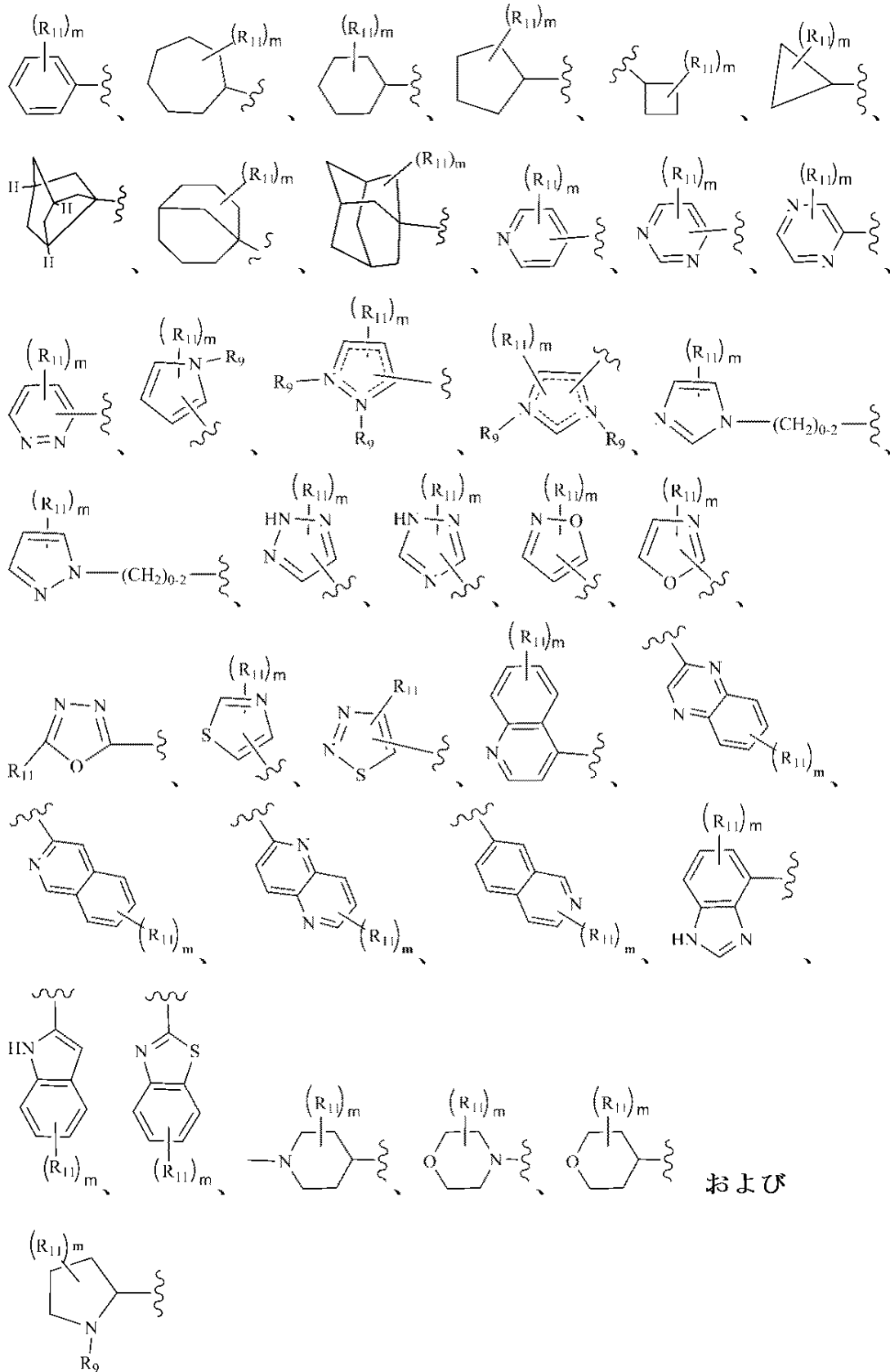
(III)

[式中:

R<sub>1</sub>は、

20

【化4】



より選択され；

【化5】

---

は任意の結合であることを表し；

$R_8$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-S(O)_p R_c$ 、 $S(O)_2 - (CH_2)_r$  - アリール（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、およびヘテロサイクリル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）より選択され；

$R_9$  は、各々、 $H$ 、 $-C(=O)R_b$ 、および  $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_{11}$  は、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $=O$ 、 $CN$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

10

$R_a$  は、各々、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

$R_b$  は、各々、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

20

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、およびヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_f$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $SH$ 、および  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

30

$R_f$  は、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環を形成し；および

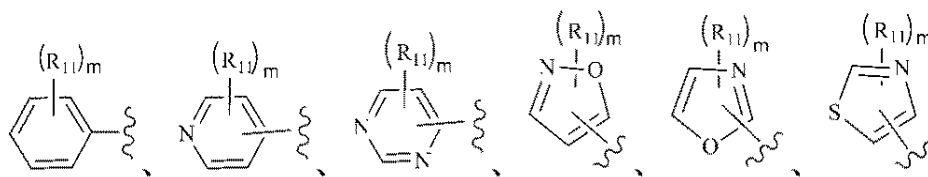
$m$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択される]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

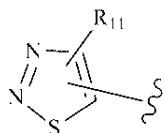
$R_1$  が、

【化 6】



40

および



より選択され；

$R_8$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-C(=O)C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-C(=O)$  - アリール（0 - 3 個の  $R_e$

50

で置換される)、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $-C(=O)CH_2CN$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロサイクリル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $S(O)_2-C_{1-4}$ アルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $S(O)_2-C_{3-6}$ シクロアルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $S(O)_2-(CH_2)_r$ -アリール(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $S(O)_2$ -ヘテロアリール(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $C(=O)NHC_{3-6}$ シクロアルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $C(=O)NH$ -アダマンタニル、 $C(=O)NH$ -アリール(0-3個の $R_e$ で置換される)、および $C(=O)NH$ -ヘテロアリール(0-3個の $R_e$ で置換される)より選択され;

10

$R_{11}$ が、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択され;

$R_a$ が、各々、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択されるか;あるいは $R_a$ と $R_a$ がそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環(0-5個の $R_e$ で置換される)を形成し;

$R_e$ が、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_f$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $SH$ 、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され;

20

$R_f$ が、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $C_{1-5}$ アルキルより独立して選択され;および

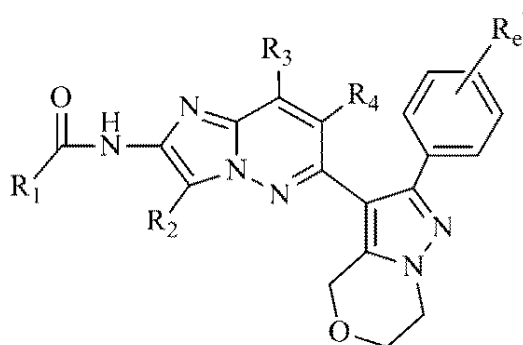
$m$ が、各々、0、1および2より独立して選択される、

請求項3に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

式(IV):

【化7】



(IV)

30

[式中:]

$R_1$ は、カルボサイクリル(0-5個の $R_{11}$ で置換される)およびヘテロサイクリル(炭素原子と、 $N$ 、 $NR_g$ 、 $O$ 、 $S$ より選択される1~4個のヘテロ原子とを含み、0-5個の $R_{11}$ で置換される)より選択され;

$R_2$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

$R_3$ は、 $H$ および $C_{1-4}$ アルキルより選択され;

$R_4$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、および $CN$ より選択され;

$R_{e'}$ は、 $F$ 、 $Cl$ 、および $Br$ より選択され;

$R_g$ は、各々、 $H$ 、 $-C(=O)R_b$ 、および $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置

50

換される)より独立して選択され;

$R_{11}$ は、各々、H、F、Cl、CN、 $-OR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)、および $-(CH_2)_r-5$ ないし10員のヘテロサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択され;

$R_a$ は、各々、H、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択されるか;あるいは $R_a$ と $R_a$ はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環(0-5個の $R_e$ で置換される)を形成し;

$R_b$ は、各々、H、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択され;

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(0-5個の $R_f$ で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され;

$R_f$ は、各々、H、 $C_{1-5}$ アルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは $R_f$ と $R_f$ はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環を形成し;および

$r$ は、各々、0、1、2、3および4より独立して選択される]

で示される請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

$R_1$ が

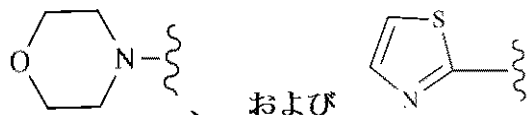
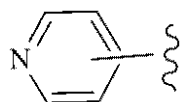
【化8】



より選択され;

$R_{11}$ が、各々、F、Cl、 $-NR_aR_a$ 、OH、 $OC_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、

【化9】



より独立して選択され;

$R_a$ が、各々、Hおよび $C_{1-4}$ アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)より独立して選択され;

$R_e$ が、各々、 $C_{1-6}$ アルキル、F、Cl、Br、CN、および $NH_2$ より独立して選択され;および

$m$ が、各々、0、1および2より独立して選択される

請求項5に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

10

20

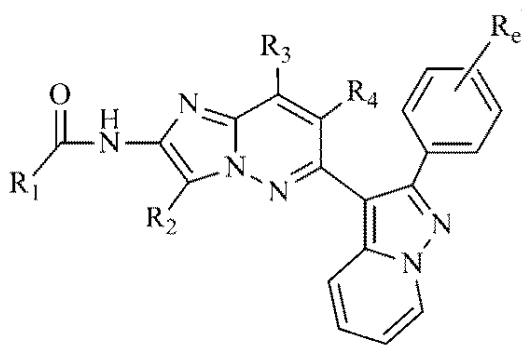
30

40

50



式(V) :  
【化10】



(V)

10

[ 式中 :

$R_1$  は、カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) およびヘテロアリール (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) より選択され;

$R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

$R_3$  は H および  $C_{1-4}$  アルキルより選択され;

20

$R_4$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

$R_{e'}$  は、F、Cl、および Br より選択され;

$R_{11}$  は、各々、H、F、 $-NR_aR_a$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し;

30

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $SR_f$ 、および  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され;

$R_f$  は、各々、H、F、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよい) を形成し;

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

40

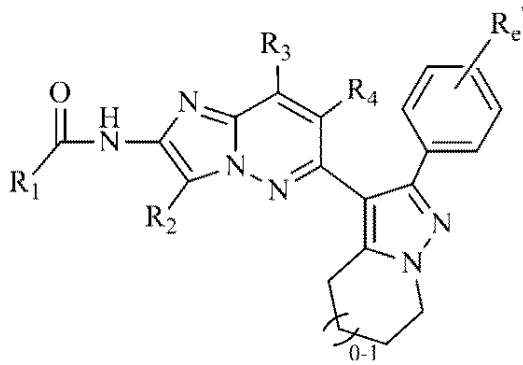
$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式(VI) :

## 【化 1 1】



(VI)

10

[ 式中：

$R_1$  は、カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される）およびヘテロサイクリル（炭素原子と、N、NR<sub>9</sub>、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される）より選択され；

$R_2$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され；

$R_3$  は、H および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

20

$R_4$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され；

$R_{e'}$  は、F、Cl、および Br より選択され；

$R_9$  は、各々、H、-C(=O)R<sub>b</sub>、および C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_{11}$  は、各々、H、F、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_a$  は、各々、H、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

30

$R_b$  は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_e$  は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_f$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、SR<sub>f</sub>、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> より独立して選択され；

40

$R_f$  は、各々、H、F、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環（C<sub>1-4</sub> アルキルで置換されてもよい）を形成し；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

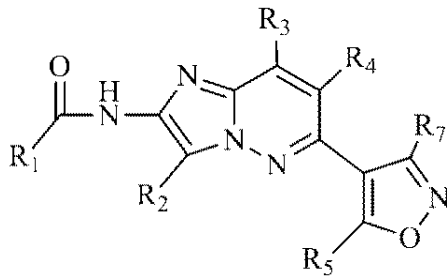
で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

式 (VII)：

50

## 【化 1 2】



(VII)

10

[ 式中 :

$R_1$  は、カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) およびヘテロサイクリル (炭素原子と、N、NR<sub>9</sub>、O、S より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) より選択され;

$R_2$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

$R_3$  は、H および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され;

$R_4$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

$R_5$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子とを含み、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

20

$R_7$  はアリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) であり;

$R_9$  は、H、- C (=O) R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

$R_{11}$  は、各々、H、F、- NR<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

30

$R_a$  は、各々、H、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し;

$R_b$  は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

40

$R_e$  は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、= O、CO<sub>2</sub>H、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> OR<sub>f</sub>、SR<sub>f</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> NR<sub>f</sub> R<sub>f</sub> より独立して選択され;

$R_f$  は、各々、H、F、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (C<sub>1-4</sub> アルキルで置換されてもよい) を形成し; および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 0】

50

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、カゼインキナーゼ I / 活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、カゼインキナーゼ I / の活性化に付随する病態での疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 3】

疾患が睡眠障害を含む概日リズム障害である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

疾患が神経変性疾患である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

疾患が癌である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014年6月19日付け出願の米国仮特許出願第62/014,218号について35 U.S.C. § 119(e)の規定に準じて優先権が与えられており、その内容をすべて本明細書に組み込むものとする。

【0002】

(発明の分野)

本発明はタンパク質キナーゼ阻害剤として有用な新規な置換された二環式ピラゾールに関する。本発明はまた、増殖性疾患および他の型の疾患の治療において該化合物を用いる方法に、ならびに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

本発明は、タンパク質キナーゼ酵素を阻害する置換された二環式ピラゾール化合物に、タンパク質キナーゼを阻害する化合物を含有する組成物に、およびタンパク質キナーゼの過剰発現またはアップレギュレーションにより特徴付けられる疾患を治療するためにタンパク質キナーゼ酵素の阻害剤を使用する方法に関する。タンパク質キナーゼは、シグナル伝達経路に關与するヌクレオシド・トリホスファートからタンパク質アクセプターへのリン酸転移に影響を及ぼすことにより、細胞内シグナル変換を調節する。細胞外刺激および他の刺激が、それを介して細胞内で種々の細胞応答を生じさせる多数のキナーゼおよび経路が存在する。細胞外刺激は、細胞の成長、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調整と関連付けられる、1または複数の細胞応答に影響を及ぼしうる。

【0004】

多くの疾患が、タンパク質キナーゼ介在事象により誘因される異常な細胞応答と関連付けられる。これらの疾患として、自己免疫疾患、炎症疾患、神経系および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連性疾患が挙げられる。従って、医薬品化学の分野において、治療剤として効果的であるタンパク質キナーゼ阻害剤を見つけようと多大な努力がなされてきた。

【0005】

セリン/スレオニンキナーゼは、薬物標的の中で、これからの小分子阻害剤を開発するのに最も有望である、一連のタンパク質キナーゼである。セリン/スレオニンキナーゼの阻害は、癌、糖尿病および種々の炎症性障害の治療に関連している可能性がある。グリーベック (GLEEVEC) (登録商標) の B c r / A b l タンパク質キナーゼ阻害剤としての開

10

20

30

40

50

発における成功は、タンパク質キナーゼが癌治療の可能性に対して効果的な薬物標的であるとのさらなる証拠を提供するものである。

【0006】

カゼインキナーゼ1 (CK1) は、セリン/スレオニンキナーゼファミリーに属する。哺乳類にて、該酵素は、7種のアイソザイム型： 、 、 1、 2、 3、 および で存在する。異なる基質タンパク質をリン酸化することで、これらのアイソフォームは、種々の型の異なる有機体の機能を制御する、タンパク質の機能を活性化、不活性化、安定化および不安定化することができる。例えば、腫瘍抑制因子である p53、および癌遺伝子である mdm2 は、共に、細胞の異常増殖を制御するための重要なタンパク質であり、カゼインキナーゼ1の基質である。

10

【0007】

哺乳類性カゼインキナーゼ1 およびカゼインキナーゼ1 は、ウィント (Wnt) シグナル伝達、DNA修復および概日リズムを含む、多種多様な細胞増殖および生存プロセスにおける重要な調節物質である。それらは一のキナーゼドメインを有し、それは他のアイソフォームのキナーゼドメインと類似する。しかしながら、そのN-末端およびC-末端ドメインは他のアイソフォームのドメインとは異なる。そのC-末端ドメインは複数の自己リン酸化部位を有し、自己酵素活性の制御に関連していると考えられる。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 による p53 のリン酸化は、p53 と mdm2 の間の相互作用において結果として生じる変化をもたらす。カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 は細胞分裂の間に中心小体としてのスピンドルの形成に關与する調節タンパク質に含まれ、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 がトレイル (TRAIL (腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導因子)) および Fas の介在するアポトーシスに關与することも知られている。さらには、非選択的カゼインキナーゼ1 阻害性化合物 IC261 によるカゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 の阻害が、インビトロおよびインビボにて膵臓腫瘍細胞増殖を減少させることが報告されている (Brockschmidtら、Gut, 57(6): 799-806 (2008))。かくして、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 の機能を阻害する医薬は、医薬の開発および疾患、特に癌において、広く重要な表現型作用および治療作用を発揮すると考えられる。

20

【0008】

本発明は、カゼインキナーゼ1 またはカゼインキナーゼ1 を阻害するのに効果的であることが判明した新規な一連の置換された二環式ピラゾールに関する。これらの新規な化合物は、新薬の開発につながる能力 (drugability) を判断する上で重要である、その望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を有する医薬品として有用なものとして提供される。

30

【発明の概要】

【0009】

本発明は、タンパク質キナーゼ酵素、特に癌の治療用のタンパク質キナーゼCK1を阻害する、式(I)-(VII)の置換された二環式ピラゾール化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを対象とする。

40

【0010】

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

【0011】

本発明は、医薬的に許容される担体、および本発明の少なくとも1つの化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物も提供する。

【0012】

本発明はまた、タンパク質キナーゼCK1の活性を阻害する方法であって、かかる治療を必要とする宿主に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立

50

体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0013】

本発明はまた、癌を治療する方法であって、かかる治療を必要とする宿主に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0014】

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

【0015】

本発明はまた、ヒト患者において癌を治療するための、特にCK1酵素の阻害を通して治療を受け入れることが可能な癌を治療するための医薬の調製における、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの使用を提供する。

【0016】

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、開示されるにつれて、展開された形態 (expanded form) にて記載されるであろう。

【発明を実施するための形態】

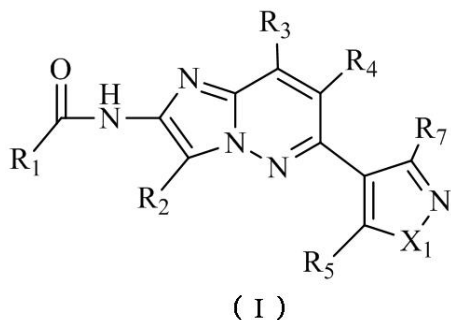
【0017】

本発明は、治療剤として有用な新規な置換ピラゾール化合物、かかる新規な化合物を利用する医薬組成物、およびかかる化合物を用いる方法を提供する。

【0018】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

X<sub>1</sub>はOおよびNR<sub>6</sub>より選択される；ただし、X<sub>1</sub>がNR<sub>6</sub>である場合、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は窒素原子とその各々が結合する隣接する炭素原子と一緒になってヘテロ環式環(炭素原子と、N、NR<sub>8</sub>、O、Sより選択される0~3個のさらなるヘテロ原子とを含み、1-5個のR<sub>10</sub>で置換される)を形成し；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1-4</sub>アルキル(所望により、F、Cl、Br、OH、CN、およびNR<sub>a</sub>で置換されてもよい)、-(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-カルボサイクリル(0-5個のR<sub>11</sub>で置換される)、および-(CR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、NR<sub>9</sub>、O、Sより選択される1~4個のヘテロ原子とを含み、0-5個のR<sub>11</sub>で置換される)より選択され；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され；

R<sub>3</sub>は、HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルより選択され；

R<sub>4</sub>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、F、Cl、Br、およびCNより選択され；

R<sub>5</sub>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル(0-4個のR<sub>e</sub>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル(0-4個のR<sub>e</sub>で置換される)、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル(炭素原子と、N、O、Sより選択される1ないし3個のヘテロ原子とを含

10

20

30

40

50

み、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

$R_7$  はアリアル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) であり;

$R_8$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $-(CH_2)_r$  - カルボサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

10

$R_9$  は、H、 $-C(=O)R_b$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

$R_{10}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

20

$R_{11}$  は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 $NO_2$ 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CR_d R_d)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CR_d R_d)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し;

30

$R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、およびヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

40

$R_d$  は、各々、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $SR_f$ 、および  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され;

$R_f$  は、各々、H、F、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニル

50

より独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよい) を形成し;

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

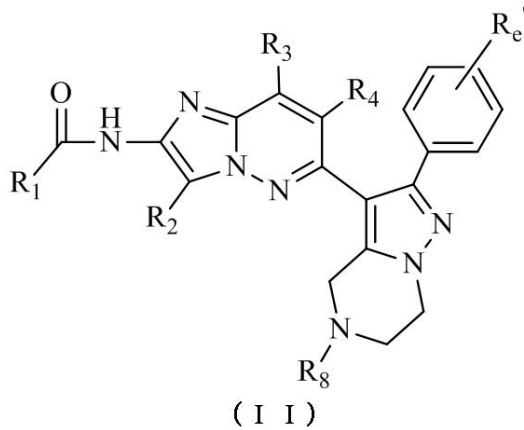
$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

【0019】

もう一つ別の様態において、式 (II) :

【化2】



10

20

[ 式中 :

$R_1$  は、アリール、シクロアルキル、ならびにヘテロサイクリル (ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサソ、1,5-ナフチリジニル、イミダゾピリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニルより選択される) より選択され、その各々は 0 - 4 個の  $R_{11}$  で置換され;

30

$R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され;

$R_3$  は、H および  $C_{1-4}$  アルキルより選択され;

$R_4$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

$R_5$  は、F、Cl、Br、および  $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より選択され;

$R_8$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、およびヘテロサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より選択され;

40

$R_{11}$  は、各々、H、F、Cl、Br、=O、CN、 $NO_2$ 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で

50



置換される)より独立して選択され;および

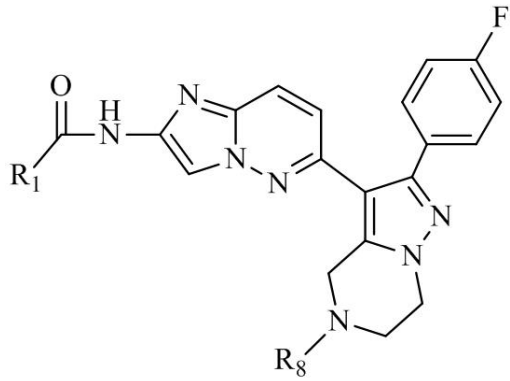
他の可変基は、上記の式(I)にて定義されるとおりである]

で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)が開示される。

【0020】

もう一つ別の実施形態において、式(III)：

【化3】



(III)

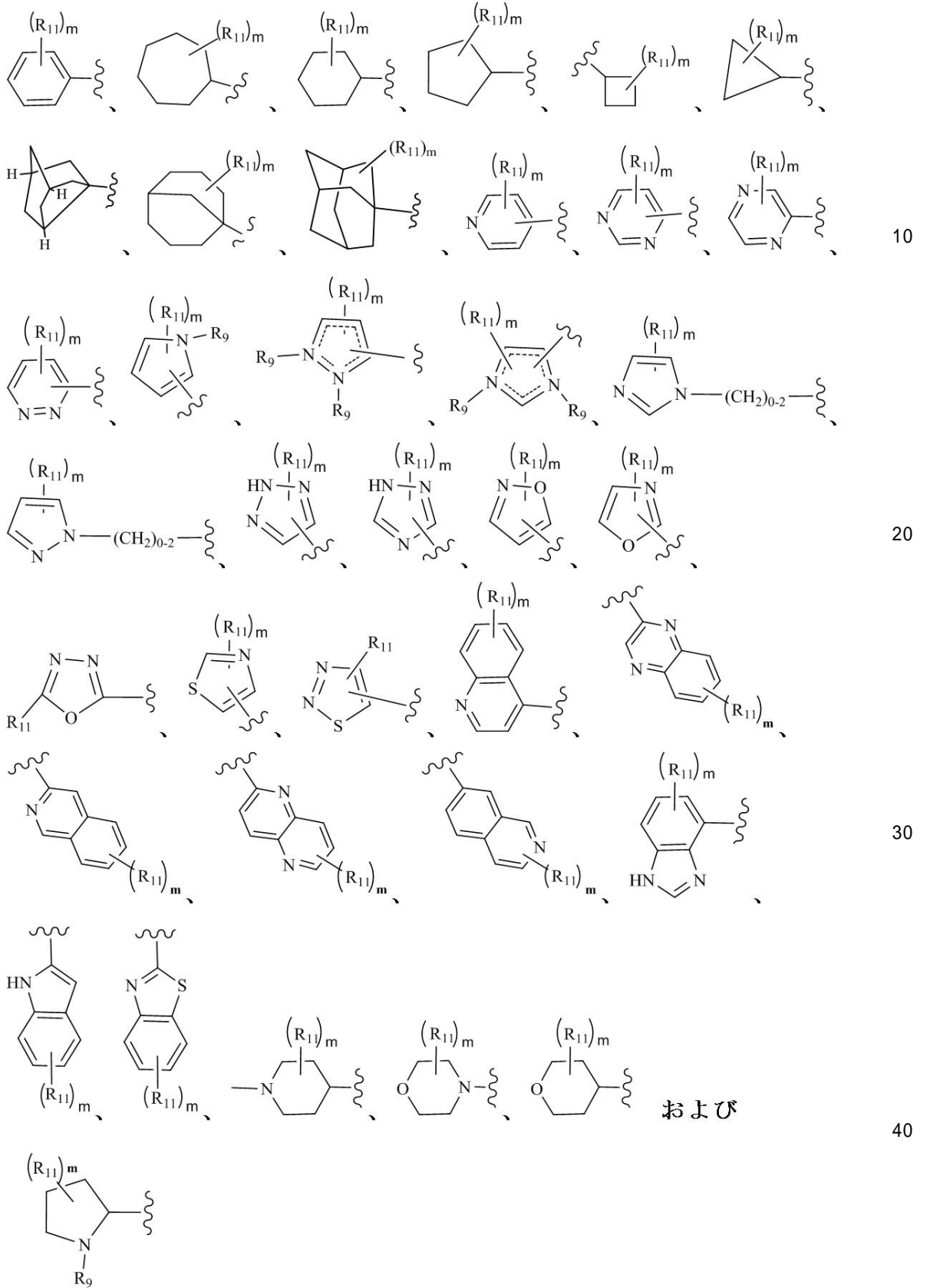
10

[式中：

R<sub>1</sub>は、

20

【化 4】



より選択され；

【化 5】

---

は任意の結合であることを表し；

R<sub>8</sub> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される)、- S (O)<sub>p</sub> R<sub>c</sub>、  
- C (= O) R<sub>b</sub>、- C (= O) N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- C (= O) (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、-  
C (= O) O R<sub>b</sub>、- S (O)<sub>2</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub>  
で置換される)、およびヘテロサイクリル (0 - 3 個の R<sub>e</sub> で置換される) より選択さ  
れ；

R<sub>9</sub> は、各々、H、- C (= O) R<sub>b</sub>、および C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置  
換される) より独立して選択され；

R<sub>11</sub> は、各々、H、F、Cl、Br、= O、CN、- O R<sub>b</sub>、- C (= O) R<sub>b</sub>、-  
(C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C (= O) N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- N R<sub>a</sub> C (= O) R  
10  
b、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> C (= O) O R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)  
、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、およ  
び - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択  
され；

R<sub>a</sub> は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>  
r - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>  
r - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択されるか；ある  
いは R<sub>a</sub> と R<sub>a</sub> はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒にあってヘテロ環式環 (0 - 5  
個の R<sub>e</sub> で置換される) を形成し；

R<sub>b</sub> は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>  
20  
r - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、および - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>  
r - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択され；

R<sub>c</sub> は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルケ  
ニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、C<sub>2-6</sub> アルキニル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)  
、C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される)、およびヘテロサイクリ  
ル (0 - 5 個の R<sub>e</sub> で置換される) より独立して選択され；

R<sub>e</sub> は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル (0 - 5 個の R<sub>f</sub> で置換される)、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> -  
C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、= O、CO<sub>2</sub>H、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>  
r O C<sub>1-5</sub> アルキル、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> O H、S H、および - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> N R<sub>f</sub> R<sub>f</sub>  
30  
より独立して選択され；

R<sub>f</sub> は、各々、H、F、C<sub>1-5</sub> アルキル、およびフェニルより独立して選択されるか  
、あるいは R<sub>f</sub> と R<sub>f</sub> はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒にあってヘテロ環式環を  
形成し；および

m は、各々、0、1 および 2 より独立して選択される ]

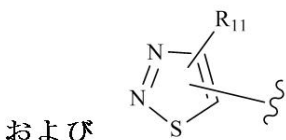
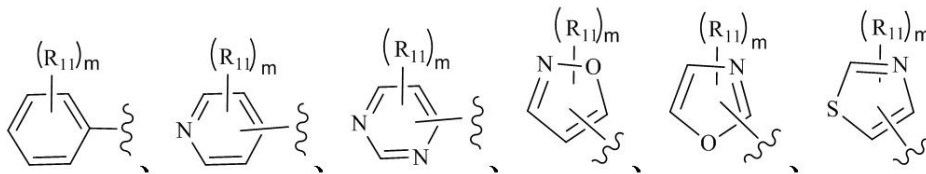
で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容  
される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

【0021】

もう一つ別の実施態様において、式 ( I I I ) の化合物であって、ここで：

R<sub>1</sub> が、

【化6】



より選択され；

10

20

30

40

50

$R_8$  が、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)$ -アリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)$ -ヘテロアリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)CH_2CN$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ヘテロサイクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)OC_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $S(O)_2-C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $S(O)_2-C_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $S(O)_2-(CH_2)_r$ -アリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $S(O)_2$ -ヘテロアリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $C(=O)NHC_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $C(=O)NH$ -アダマンタニル、 $C(=O)NH$ -アリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $C(=O)NH$ -ヘテロアリール (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より選択され；

10

$R_{11}$  が、各々、H、F、 $-NR_aR_a$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_a$  が、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  がそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

20

$R_e$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、SH、および  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、 $C_{1-5}$  アルキルより独立して選択され；

$m$  が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

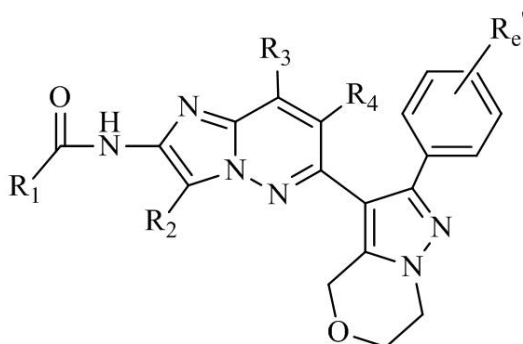
他の可変基が、上記の式 (III) にて定義されるとおりである、化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

30

#### 【0022】

もう一つ別の実施形態において、式 (IV)：

#### 【化7】



(IV)

40

[式中：

$R_1$  は、カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) およびヘテロサイクリル (炭素原子と、N、 $NR_9$ 、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) より選択され；

$R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され；

50

$R_3$  は、H および  $C_{1-4}$  アルキルより選択され；  
 $R_4$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され；  
 $R_{e'}$  は、F、Cl、および Br より選択され；  
 $R_9$  は、各々、H、 $-C(=O)R_b$ 、および  $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_{11}$  は、各々、H、F、Cl、CN、 $-OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r - 5$  ないし 10 員のヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

10

$R_a$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

$R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキル、および  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

20

$R_f$  は、各々、H、 $C_{1-5}$  アルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環を形成し；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

### 【0023】

もう一つ別の実施様態において、式 (IV) の化合物であって、ここで：

30

$R_1$  が

### 【化8】

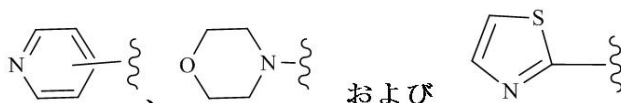


より選択され；

$R_{11}$  が、各々、F、Cl、 $-NR_a R_a$ 、OH、 $OC_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、

### 【化9】

40



より独立して選択され；

$R_a$  が、各々、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_e$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、および  $NH_2$  より独立して選択され；

$m$  が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

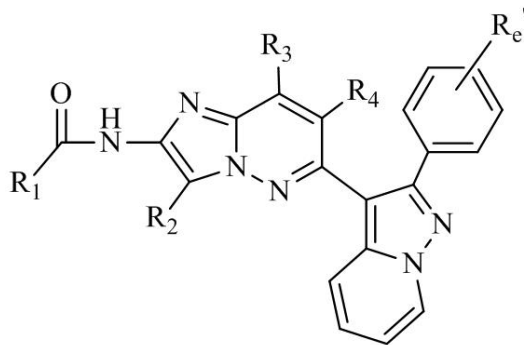
50

他の可変基が上記の式 (IV) にて定義されるとおりである、化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

【0024】

もう一つ別の実施様態において、式 (V) :

【化10】



(V)

10

[ 式中 :

$R_1$  は、カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) およびヘテロアリアル (炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される) より選択され;

20

$R_2$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、CN、アリアル、およびヘテロアリアルより選択され;

$R_3$  は H および  $C_{1-4}$  アルキル より選択され;

$R_4$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され;

$R_{e'}$  は、F、Cl、および Br より選択され;

$R_{11}$  は、各々、H、F、 $-NR_aR_a$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

30

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し;

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $SR_f$ 、および  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され;

40

$R_f$  は、各々、H、F、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよい) を形成し;

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

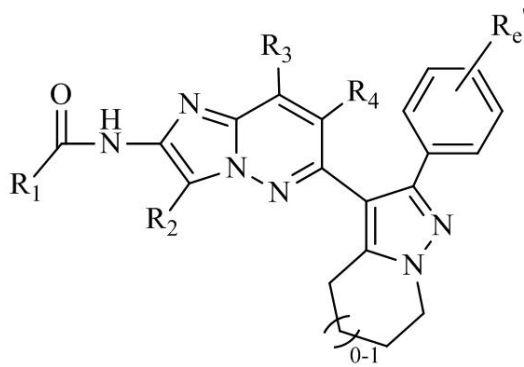
$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

で示される化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む) が開示される。

【0025】

もう一つ別の実施様態において、式 (VI) :

## 【化 1 1】



(VI)

10

[ 式中：

$R_1$  は、カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される）およびヘテロサイクリル（炭素原子と、N、NR<sub>9</sub>、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される）より選択され；

$R_2$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され；

$R_3$  は、H および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

20

$R_4$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され；

$R_{e'}$  は、F、Cl、および Br より選択され；

$R_9$  は、各々、H、-C(=O)R<sub>b</sub>、および C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_{11}$  は、各々、H、F、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_a$  は、各々、H、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

30

$R_b$  は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_e$  は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル（0 - 5 個の  $R_f$  で置換される）、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、SR<sub>f</sub>、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> より独立して選択され；

40

$R_f$  は、各々、H、F、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環（C<sub>1-4</sub> アルキルで所望により置換されてもよい）を形成し；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

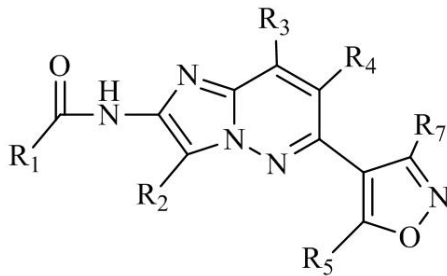
で示される化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む）が開示される。

50

## 【 0 0 2 6 】

もう一つ別の実施様態において、式 ( V I I ) :

## 【 化 1 2 】



( V I I )

10

[ 式中 :

$R_1$  は、カルボサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される ) およびヘテロサイクリル ( 炭素原子と、N、NR<sub>9</sub>、O、S より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを含み、0 - 5 個の  $R_{11}$  で置換される ) より選択され ;

$R_2$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、CN、アリール、およびヘテロアリールより選択され ;

$R_3$  は、H および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され ;

$R_4$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル、F、Cl、Br、および CN より選択され ;

20

$R_5$  は、H、C<sub>1-4</sub> アルキル ( 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル ( 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される )、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル ( 炭素原子と、N、O、S より選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子とを含み、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される ) より選択され ;

$R_7$  はアリール ( 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される ) であり ;

$R_9$  は、H、- C ( = O ) R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) より選択され ;

$R_{11}$  は、各々、H、F、- NR<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) より独立して

30

選択され ;  
 $R_a$  は、各々、H、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、C<sub>2-6</sub> アルケニル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、C<sub>2-6</sub> アルキニル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) より独立して選択されるか ; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) を形成し ;

$R_b$  は、各々、H、C<sub>1-6</sub> アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、C<sub>2-6</sub> アルケニル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、C<sub>2-6</sub> アルキニル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-10</sub> カルボサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - ヘテロサイクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) より独立して

40

選択され ;  
 $R_e$  は、各々、C<sub>1-6</sub> アルキル ( 0 - 5 個の  $R_f$  で置換される )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、= O、CO<sub>2</sub>H、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> OR<sub>f</sub>、SR<sub>f</sub>、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> NR<sub>f</sub> R<sub>f</sub> より独立して選択され ;

$R_f$  は、各々、H、F、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  はそれらの両方が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環 ( C<sub>1-4</sub> アルキルで所望により置換されてもよい ) を形成し ;  
および

50



r は、各々、0、1、2、3および4より独立して選択される]で示される化合物(そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物または溶媒和物を含む)が開示される。

## 【0027】

本化合物(個々の可変基の定義を含む)のすべての態様は他の形態と組み合わせ、さらなる化合物を形成してもよい。例えば、式(I)の一の実施態様において、R<sub>1</sub>はヘテロアリールであり、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は一緒になって炭素原子を含むヘテロ環式環を形成する。もう一つ別の実施態様において、R<sub>1</sub>はヘテロアリールであり、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は一緒になって炭素原子と1の窒素原子とを含むヘテロ環式環を形成する。さらにもう一つ別の実施態様において、R<sub>1</sub>はヘテロアリールであり、R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は一緒になって炭素原子と1個の酸素原子とを含むヘテロ環式環を形成する。

10

## 【0028】

式(I)-(VII)の化合物は、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属との、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどの有機塩基との、およびアルギニン、リジン等などのアミノ酸との塩を形成してもよい。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

## 【0029】

式(I)-(VII)の化合物は、種々の有機および無機酸との塩を形成してもよい。かかる塩は、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸で形成される塩、および他の様々な塩(例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩等)を包含する。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

20

## 【0030】

さらには、両性イオン(「内塩」)が形成されてもよい。

## 【0031】

本発明はまた、本発明の化合物に存する原子のすべての同位体も含むものとする。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数の異なる、それらの原子を包含する。限定されるものではなく、一般的な例として、水素の同位体は、重水素およびトリチウムを包含する。炭素の同位体として、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cが挙げられる。同位体標識された本発明の化合物は、一般には、当業者に公知の一般的方法により、あるいは適宜同位体標識された試薬を、そうでなければ利用される標識されていない試薬の代わりに用いて、本明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。

30

## 【0032】

式(I)-(VII)の化合物はまた、プロドラッグの形態であってもよい。プロドラッグは、医薬の多くの望ましい特性(例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造性等)を強化することが分かっているため、本発明の化合物はプロドラッグの形態で送達されてもよい。かくして、本発明は、本願の特許請求の範囲に記載の化合物のプロドラッグ、そのプロドラッグを送達する方法、およびそのプロドラッグを含有する組成物にまで及ぶものとする。「プロドラッグ」なる語は、かかるプロドラッグが哺乳動物の対象に投与される場合に、インピボにて本発明の活性な親薬物を放出する、共有結合したいずれの担体も含むものとする。本発明のプロドラッグは、修飾手段が、慣用的な操作にて、またはインピボのいずれかで外れて、親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは、本発明の化合物(その中では、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基がいずれかの基に結合している)であって、本発明のプロドラッグが哺乳動物の対象に投与されると、結合が外れ、個々に遊離ヒドロキシル基、遊離アミノ基、または遊離スルフヒドリル基を形成する、化合物を包含する。プロドラッグの例として、以下に限定されないが、本発明の化合物に存在するアルコールおよびアミン官能基のアセタート、ホルマート、およびベンゾアート誘導体が挙げられる。

40

50

## 【 0 0 3 3 】

種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例については、以下の文献：

a ) Bundgaard, H. 編、Design of Prodrugs, Elsevier ( 1985 ) ；

b ) Widder, K. ら 編、Methods in Enzymology, 112 : 309-396, Academic Press ( 1985 )

c ) Bundgaard, H.、Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 ( Design and Application of Prodrugs ) 」, A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. ら 編、Harwood Academic Publishers ( 1991 ) ；および

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

を参照のこと。

10

## 【 0 0 3 4 】

さらに、式 ( I ) - ( V I I ) の化合物の溶媒和物 ( 例えば、水和物 ) も本発明の範囲内にあることを認識すべきである。溶媒和化する方法は当該分野にて周知である。本発明の化合物は遊離形態または水和物の形態のいずれであってもよい。

## 【 0 0 3 5 】

本発明の化合物は 1 または複数の不斉中心を有してもよい。特に断りがなければ、本発明の化合物のキラル体 ( エナンチオマーおよびジアステレオマー ) およびラセミ体はすべて本発明に含まれる。オレフィン、C = N の二重結合等の多くの幾何異性体も本発明の化合物に含めることができ、そのような安定した異性体はすべて本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物のシス - およびトランス - 幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、あるいは分離した異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ体にて単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成によるなどの、光学活性な形態の調製の仕方は当該分野にて周知である。特定の立体化学または異性体の形態が具体的に限定されない限り、すべてのキラル体 ( エナンチオマーおよびジアステレオマー ) およびラセミ体ならびにすべての幾何異性体の形態の構造物も意味するものとする。化合物の配置 ( シス、トランスあるいは R または S ) について、( または不斉炭素について ) 具体的な言及がない場合、その場合にはその異性体のいずれか一つ、あるいは複数の異性体の混合物が意図されるものである。製造方法は、出発物質として、ラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを使用しうる。本発明の化合物および本明細書中で製造される中間体を製造するのに使用される方法はすべて本発明の一部を構成するものと考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは、従来の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離され得る。本発明の化合物およびその塩は、水素原子がその分子の他の部分に転位し、その結果、該分子の原子間の化学結合が再構成される、複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。互変異性体が存在する限り、そのあらゆる互変異性体の形態は本発明の範囲内に含まれると認識すべきである。

20

30

## 【 0 0 3 6 】

定義

以下の記載は本明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される用語の定義である。本明細書にて一の基または用語に付与される最初の定義は、特記されない限り、該明細書および特許請求の範囲を通して、個々に、または他の基の一部として、その基または用語に適用するものとする。

40

## 【 0 0 3 7 】

当該分野にて使用される慣習によれば、

## 【 化 1 3 】



は、本明細書の構造式において、部分 ( moiety ) または置換基と核または骨格構造との結合点である結合体を示すように使用される。

50

## 【 0 0 3 8 】

2つの文字または記号の間がないダッシュ「 - 」は、一の置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、 $-CONH_2$  は炭素原子を通して結合する。

## 【 0 0 3 9 】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「 $C_{1-10}$ アルキル」(またはアルキレン)は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$  および  $C_{10}$  アルキル基を含むものとする。また、例えば、「 $C_1-C_6$ アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる。

10

## 【 0 0 4 0 】

「ハロアルキル」は、特定される数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、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、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルまたはヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例はまた、特定される数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする、「フルオロアルキル」を包含する。

20

## 【 0 0 4 1 】

「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素をいう。

## 【 0 0 4 2 】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基を意味する。例えば、「 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  または  $C_6$  ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-等を意味する。

30

## 【 0 0 4 3 】

本明細書で用いるように、「炭素環」、「炭素環残基」または「カルボサイクリル」は、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式炭化水素環、あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味し、そのいずれも飽和していても、部分的に不飽和であっても、不飽和であっても、または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)も炭素環の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、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、フェニル、およびインダニルである。「炭素環」、「炭素環残基」または「カルボサイクリル」

40

50

なる語が用いられる場合、それは「アリール」を含むことを意図とする。1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子と連結する場合に、架橋環が生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋すると、その環で記載される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。

【0044】

「アリール」なる語は、フェニル、ナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基などの環部分にて6ないし15個の炭素原子がある単環式、二環式、三環式芳香族炭化水素基をいい、その各々は置換されてもよい。二環または三環であるアリール基は、少なくとも1つの全体として芳香族である環を含む必要があるが、他の縮合環は芳香族でも、非芳香族でもよい。アリールが別のヘテロ環式環で置換される場合、該環は炭素原子またはヘテロ原子を通してアリールと結合してもよく、該環は、その原子価が許す範囲で、順次、1または2個の置換基で所望により置換されてもよい。

10

【0045】

「アリーロキシ」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールチオ」、「アリールアルカノイルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルコキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールヘテロアリール」、「アリールアルキルチオ」、「アリールカルボニル」、「アリールアルケニル」または「アリールアルキルスルホニル」なる語は、各々、酸素；アミノ；アルキルアミノ；チオ；アルカノイルアミノ；スルホニル；アルコキシ；スルフィニル；ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール；アルキルチオ；カルボニル；アルケニル；またはアルキルスルホニルに結合したアリールまたは置換アリールをいう。

20

【0046】

「アルケニル」なる語は、2～20個の炭素原子を、好ましくは2～15個の炭素原子を、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有し、1ないし4個の二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0047】

「アルキニル」なる語は、2～20個の炭素原子を、好ましくは2～15個の炭素原子を、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有し、1ないし4個の三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0048】

「シクロアルキル」なる語は、好ましくは1ないし3個の環で、環当たり3ないし7個の炭素を含有する、所望により置換されてもよい飽和環式炭化水素環系をいう。かかる基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルまたはアダマンチルが挙げられる。置換基の例として、上記される1または複数のアルキル基、あるいはアルキルの置換基として上記される1または複数の基が挙げられる。

30

【0049】

本明細書で用いるように、「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式環」または「ヘテロ環基」なる語は、飽和の、一部が不飽和または完全に不飽和の、あるいは芳香族であり、炭素原子と、N、OまたはSより独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなる安定した4員、5員、6員または7員の単環式または二環式の、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員または14員の二環式のヘテロ環式環を意味することを意図とし、上記のヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環と縮合しているいずれの二環式基をも包含する。窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されてもよい(すなわち、N、OおよびS(O)<sub>p</sub>)。窒素原子は置換されていても、されていなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、Rは水素であるか、定義されているならば、別の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定した構造をもたらすヘテロ原子または炭素原子のいずれかでそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定するならば、炭素原子または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素原子は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO

40

50

原子の総数が1よりも大きい場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、「ヘテロ環式環」または「ヘテロ環基」なる語が用いられる場合、それはヘテロアールを含むことを意図とする。

【0050】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[ 2 , 3 - b ]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。例えば、上記したヘテロ環を含有する縮合環またはスピロ化合物も含まれる。

【0051】

好ましい5ないし10員のヘテロ環として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキサインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルまたはピラゾロピリジニルが挙げられる。

【0052】

好ましい5ないし6員のヘテロ環として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニ

10

20

30

40

50

ル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルまたはトリアゾリルが挙げられる。例えば、上記したヘテロ環を含有する縮合環またはスピロ化合物も含まれる。

【0053】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子と連結する場合に、得られる。好ましい架橋として、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および1個の炭素 - 窒素基の架橋が挙げられる。架橋は単環式環を三環式環に常に変更することに留意する。環が架橋される場合に、その環について記載される置換基はまた、架橋上にあってもよい。

10

【0054】

「ヘテロアリアル」なる語は、少なくとも1つの環に少なくとも1個のヘテロ原子（O、SまたはN）があり、そのヘテロ原子を含有する環が、O、SまたはNより選択される1、2または3個のヘテロ原子を有することが好ましい、置換または置換されていない芳香族の5員または6員の単環基、9員または10員の二環基、および11ないし14員の三環基をいう。ヘテロ原子を含有するヘテロアリアル基の各環は、1または2個の酸素または硫黄原子、および1または1ないし4個の窒素原子を含有することができるが、各環のヘテロ原子の総数は4以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を有するものとする。ヘテロアリアル基は置換されても、されないとすることもできる。窒素原子は置換されていても、されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、Rは水素であるか、定義されているならば、別の置換基である）。窒素または硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されてもよく（すなわち、N=O；またはS(O)<sub>p</sub>）、窒素原子は所望により四級化されてもよい。

20

【0055】

二環または三環基であるヘテロアリアル基は、少なくとも1つの完全に芳香族である環を含む必要があるが、他の縮合環は芳香族であっても、芳香族以外の基であってもよい。ヘテロアリアル基は、いずれかの環のいずれか利用可能な窒素または炭素原子で結合してもよい。ヘテロアリアル環系は0、1、2または3個の置換基を含有してもよい。

【0056】

単環式のヘテロアリアル基として、例えば、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。

30

【0057】

二環式のヘテロアリアル基として、例えば、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサジニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル等が挙げられる。

40

【0058】

三環式のヘテロアリアル基の例として、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0059】

「ヘテロ原子」なる語は、酸素、硫黄または窒素を含む。

【0060】

本明細書にて言及されるように、「置換」なる語は、1または複数の水素原子が水素以外の基で置き換えられるが、正常な原子価が維持され、その置換が化合物の安定をもたらすことを意味する。置換基がケト（すなわち、=O）である場合、その場合、その原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族の基の部分には存在しない。環系（

50

例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されるとした場合に、それはカルボニル基または二重結合が該環の一部である(すなわち、環に含まれる)ことを意図とする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、 $C = C$ 、 $C = N$ または $N = N$ )である。

#### 【0061】

一の化合物におけるいずれかの構成要素にてまたは式中に可変基がある場合、その定義は、各々、他のあらゆる場合の定義から独立したものである。すなわち、例えば、一の基が0 - 3個の $R_e$ で置換される場合、それは該基が所望により3個までの $R_e$ 基で置換されてもよく、 $R_e$ が、各々、 $R_e$ の定義より独立して選択されることを意味する。また、置換基および可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが化合物の安定をもたらす場合にのみ可能となる。

#### 【0062】

有用性

本発明の化合物は、キナーゼ活性を調整するのに使用されてもよい。

#### 【0063】

本発明者らは、式(I) - (VII)の化合物が、セリン/スレオニンキナーゼ活性の調整、特にカゼインキナーゼ1またはカゼインキナーゼ1の調整に付随する症状の治療にて特定の有用性のあることを見出した。カゼインキナーゼ1またはカゼインキナーゼ1の活性化機構が関与する病的状態を伴う疾患は限定されない。かかる疾患の例として、概日リズム障害(睡眠障害を含む)、神経変性疾患および増殖性障害(癌)が挙げられる。

#### 【0064】

本明細書にて、概日リズム障害の型は限定されない。概日リズム障害は、気分障害および睡眠障害を包含する。かかる睡眠障害は概日リズム睡眠障害であり、概日リズム睡眠障害は、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ症候群、睡眠相前進症候群、および睡眠相後退症候群からなる群より選択される疾患を包含する。

#### 【0065】

その上、睡眠障害は、不眠症、睡眠時呼吸障害、中枢性過眠症、錯睡眠、および睡眠時運動障害からなる群より選択疾患を包含する。さらには、上記した気分障害は、抑鬱障害または双極性障害のいずれかより選択され、該抑鬱障害は大鬱病障害である。さらには、気分障害は抑鬱障害または双極性障害のいずれかより選択され、その双極性障害は双極性I型障害または双極性II型障害からなる群より選択される。その上さらには、本発明における疾患の例として、不眠症、睡眠時呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム睡眠障害、錯睡眠、睡眠時運動障害、および他の理由により引き起こされる睡眠障害が挙げられる。

#### 【0066】

本明細書にて、不眠症は、ストレス等により引き起こされる精神生理学的不眠症、医学的疾患等により引き起こされる不眠症を包含する。睡眠時呼吸障害は、中枢性睡眠時無呼吸症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠時呼吸低下/低酸素血症症候群等を包含する。中枢性過眠症はナルコレプシー、突発性過眠症、再発性過眠症等を包含する。概日リズム睡眠障害は、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ症候群、睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群等を包含する。錯睡眠は夢遊病、レム睡眠行動異常等を包含する。睡眠時行動障害はレストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害等を包含する。

#### 【0067】

本明細書にて、神経変性疾患の型は限定されない。中枢性神経変性疾患の例として、アルツハイマー病、パーキンソン病またはダウン症候群によって引き起こされる神経変性疾患;身体の神経損傷(脳挫傷などの脳組織損傷、頭部障害により惹起される神経損傷等)により引き起こされる神経変性;および虚血または虚血性再灌流後に生じる神経損傷により引き起こされる神経変性が挙げられ、脳卒中、脳梗塞、脳出血、脳虚血、くも膜下出血、動脈瘤出血、心筋梗塞、低酸素症、無酸素症および大発作/脳虚血により惹起される神経障害を包含する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 8 】

本発明の化合物は、キナーゼの異常活性に伴う増殖性障害の治療に用いることができる。本明細書で用いるように、「治療する」および「治療」なる語は、応答的および予防的手段のいずれかまたはその両方であって、疾患または障害の発症を阻害または遅延させるように、症状または病態を完全にまたは部分的に軽減するように、および/または疾患または障害および/またはその症状を緩和、改善、和らげるまたは治癒するように設計される手段を包含する。

## 【 0 0 6 9 】

従って、本発明の一の態様は、ヒトなどの温血動物において抗増殖性作用を生じさせるのに有用な医薬の製造における式 ( I ) - ( V I I ) の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用である。

10

## 【 0 0 7 0 】

本発明のさらなる特徴によれば、ヒトなどの温血動物において抗増殖性作用を生じさせる方法であって、かかる処理を必要とする動物に、有効量の上記される式 ( I ) - ( I I I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

## 【 0 0 7 1 】

上記される抗増殖性治療は、単独の治療剤として投与されてもよく、あるいは本発明の化合物に加えて、1または複数の他の物質および/または治療剤を含んでもよい。かかる治療は、個々の治療成分を同時に、連続して、または別々に投与することで達成されてもよい。本発明の化合物は既知の抗癌剤および細胞毒性剤および放射線照射を含む処置と組み合わせても有用であるかもしれない。併用製剤が適切でない場合、式 ( I ) - ( V I I ) の化合物は、既知の抗癌剤および細胞毒性剤および放射線照射を含む処置と連続して使用されてもよい。

20

## 【 0 0 7 2 】

「抗癌」剤なる語は、癌の治療の有用である、次の薬物：17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロン・プロピオン酸塩、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル - テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス (登録商標) ; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 ; V E G F 阻害剤 (抗 V E G F 抗体 (アバスチン (登録商標) など) ) および小分子 ( Z D 6 4 7 4 および S U 6 6 6 8 など) ; バタラニブ、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、S U 1 1 2 4 8、C P - 5 4 7 6 3 2、および C E P - 7 0 5 5 ; H E R R 1 および H E R 2 阻害剤 (抗 H E R 2 抗体 (ハーセプチン (登録商標) を含む) ; E G F R 阻害剤 (ゲフィチニブ、エルロチニブ、A B X - E G F、E M D 7 2 0 0 0、1 1 F 8 およびセツキシマブを含む) ; E g 5 阻害剤 ( S B - 7 1 5 9 9 2、S B - 7 4 3 9 2 1 および M K I - 8 3 3 など) ; p a n - H e r 阻害剤、例えばカネルチニブ、E K B - 5 6 9、C I - 1 0 3 3、A E E - 7 8 8、X L - 6 4 7、m A b 2 C 4 および G W - 5 7 2 0 1 6 ; S r c 阻害剤、例えば、G L E E V E C (登録商標) およびダサチニブ ; カソデックス (登録商標) (ピカルタミド、アストラ・ゼネカ)、タモキシフェン ; M E K - 1 キナーゼ阻害剤、M A P K キナーゼ阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤 ; P D G F 阻害剤、例えばイマチニブ ; 抗血管形成剤および抗血管性剤 (血液の固形腫瘍への流れを遮断し、癌細胞への栄養補給を除去することで癌細胞を静止させる剤) ; 性腺摘除 (アンドロゲン依存性癌を非増殖性とする) ; 非受容体および受容体チロシンキナーゼの阻害剤 ; インテグリンシグナル伝達の阻害剤 ; チュブリン作動化剤、例えばピンプラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7 - O - メチルチオメチルパクリタキセル、4 - デスアセチル - 4 - メチルカルボナートパクリタキセル、3 ' - t e r t - ブチル - 3 ' - N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 4 - デアセチル - 3 ' - デフェニル - 3 ' - N - デベンゾイ

30

40

50



ル - 4 - O - メトキシカルボニル - パクリタキセル、C - 4 メチルカルボナートパクリタキセル、エポシロン A、エポシロン B、エポシロン C、エポシロン D、[ 1 S - [ 1 R \* , 3 R \* ( E ) , 7 R \* , 1 0 S \* , 1 1 R \* , 1 2 R \* , 1 6 S \* ] ] - 7 - 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 3 - [ 1 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - 4 - チアゾリル ) エテニル ] - 4 - アザ - 1 7 - オキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ( イキサベピロン ) 、 [ 1 S - [ 1 R \* , 3 R \* ( E ) , 7 R \* , 1 0 S \* , 1 1 R \* , 1 2 R \* , 1 6 S \* ] ] - 3 - [ 2 - [ 2 - ( アミノメチル ) - 4 - チアゾリル ] - 1 - メチルエテニル ] - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 4 - 1 7 - ジオキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、およびその誘導体；他の CDK 阻害剤、抗増殖性細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン、エトポシド、VM - 2 6 ；抗悪性腫瘍性酵素、例えば、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN - 3 8 ；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体、例えばシスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラスチン；生物学的応答調節物質；成長阻害剤；抗ホルモン性治療薬；ロイコボリン；テガフル；代謝拮抗剤、例えばプリンアンタゴニスト（例えば、6 - チオグアニンおよび 6 - メルカプトプリン；グルタミンアンタゴニスト、例えば、DON ( AT - 1 2 5 ； d - オキソ - ノルロイシン ) ；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；mTOR 阻害剤；および造血成長因子を含有する既知の薬物を含む。

10

【 0 0 7 3 】

さらなる細胞毒性剤として、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラピン、エダトレキサート、トリメトレキサート、ダカルバジン、L - アスパラギナーゼ、ピカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンが挙げられる。

20

【 0 0 7 4 】

内科的腫瘍学の分野において、各々の癌患者を治療するために、異なる形態の治療を組み合わせて用いることが常道である。内科的腫瘍学において、本明細書にて特定される抗増殖性治療とは別に、癌患者を治療する他のコンポーネントが、手術、放射線療法または化学療法である。かかる化学療法は 3 種の主たるカテゴリー：

( i ) 本明細書にて上記される作用機序とは異なる機構で作用する血管形成阻害剤（例えば、リノマイド、インテグリン v 3 機能の阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサシ）；

30

( i i ) 細胞分裂停止剤、例えば抗エストロゲン剤（例、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン）、プロゲストゲン（例、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、エキセメスタン）、アンチホルモン、アンチプロゲストゲン、アンチアンドロゲン（例、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRH アゴニストおよびアンタゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン 5 - ジヒドロレダクターゼの阻害剤（例、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗侵襲剤（例、マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）および成長因子機能の阻害剤（かかる成長因子は、例えば、EGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞成長因子を包含し、かかる阻害剤は、成長因子抗体、成長因子受容体抗体、例えばアバスタチン（登録商標）（ベバシズマブ）およびエルビタックス（登録商標）（セツキシマブ）；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤を包含する）；および

40

( i i i ) 内科的腫瘍学において使用される、抗増殖性 / 抗悪性腫瘍性薬物およびその組み合わせ、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、例、メトトレキサート、フルオロピリミジン、例、5 - フルオロウラシル、プリンおよびアデノシンアナログ、シトシンアラビノシド）；介入性（intercalating）抗腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイ

50

クリン、例、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシンおよびイダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン)；白金誘導体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)；アルキル化剤(例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、プスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ；有糸分裂阻害剤(例えば、ビンクリスチン、ビノレルピン、ビンブラスチンおよびビンフルニンのようなピンカアルカロイド)およびタキソイド系、例えばタキソール(登録商標)(パクリタキセル)、タキソテル(ドセタキセル)および新規な微小管剤、例、エポシロンアナログ(イキサベピロン)、ディスコデルモリドアナログおよびエリュテロピンアナログ；トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エピポドフィロトキシシン、例、エトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン)；細胞周期阻害剤(例えば、フラボピリドール)；生物学的応答調節物質およびプロテアソーム阻害剤、例、ベルケード(登録商標)(ボルテゾミブ)に属する治療薬を含み得る。

10

## 【0075】

上記されるように、本発明の式(I) - (VII)の化合物はその抗増殖性作用に利点がある。さらに具体的には、式(I) - (VII)の化合物は、以下の：

- 前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、直腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および甲状腺癌を含む、癌；
  - 神経芽細胞腫、グリア芽腫、および髄芽細胞腫を含む、中枢および末梢神経系の腫瘍；および
  - メラノーマおよび多発性骨髄腫を含む、他の腫瘍
- を含め(限定されるものではなく)、種々の癌の治療にて有用である。

20

## 【0076】

一般に、細胞増殖の制御におけるキナーゼの重要な役割に起因して、阻害剤は、異常な細胞増殖を特色とする疾患の経過、例えば良性前立腺肥厚化、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、肥大性癭痕形成および炎症性腸疾患の治療に有用である可能性のある可逆的細胞分裂停止剤として作用しうる。

## 【0077】

式(I) - (VII)の化合物は、セリン/スレオニンキナーゼ活性の発生率の高い腫瘍、例えば前立腺、結腸、肺、脳、甲状腺および膵臓腫瘍の治療にて特に有用である。また、本発明の化合物は、肉腫および小児肉腫の治療にて有用であり得る。本発明の化合物の組成物(または併用薬)を投与することで、哺乳動物の宿主における腫瘍の発症が減少する。

30

## 【0078】

式(I) - (VII)の化合物はまた、DYRK1a、CDKおよびGSK3などのキナーゼを介して作用するシグナル伝達経路と関与しうる他の癌疾患(急性骨髄性白血病など)の治療に有用であり得る。本発明の組成物は上記される他の治療薬を含有してもよく、製剤処方分野にて周知の技法などの方法に従って、従前の固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに所望とする投与方法に適する型の医薬用添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭等)を用いることで処方されてもよい。

40

## 【0079】

従って、本発明は、さらには、式(I) - (VII)の1または複数の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物を包含する。

## 【0080】

「医薬的に許容される担体」とは、生物学的に活性な剤を、動物、特に哺乳動物にデリバリーするのに、当該分野にて一般的に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は、十分に当業者の権限の範囲内にある多数の要因に従って処方される。これらの要因として、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；該活性剤含有の組成物を投与する予定の対象；該組成物の意図する投与経路；および標的とする治療指数が

50

挙げられる。医薬的に許容される担体として、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに固体および半固体の種々の剤形が挙げられる。かかる担体は、活性剤の他に、多種多様な成分および添加剤を包含でき、そのようなさらなる成分は様々な理由で、例えば、活性剤、結合剤の安定化等のために製剤に配合され、それらの理由は当業者に周知である。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関する要因は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)に記載されており、その内容をそのまま本明細書に組み込むものとする。

【0081】

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、経口的使用に適する形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性散剤または顆粒剤、乳濁液、ハードまたはソフトカプセル、あるいはシロップまたはエリキシルなどの形態であってもよい。経口的使用のための組成物は、医薬組成物の製造に関する分野にて知られる方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、薬学的に優れ、かつ口に合う製剤を提供するために甘味剤、香料、着色剤および保存剤からなる群より選択される1または複数の剤を含有してもよい。

10

【0082】

経口的使用のための製剤はまた、活性成分を不活性な固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合するハードゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分をポリエチレングリコールなどの水溶性担体、または油性媒体、例えば落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合するソフトゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

20

【0083】

医薬組成物は滅菌注射水溶液の形態であってもよい。許容されるベヒクルおよび溶媒の中で、利用可能なものは水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム液である。滅菌注射製剤はまた、活性成分が油相に溶けている滅菌注射用水中油型マイクロエマルジョンであってもよい。例えば、活性成分をまず大豆油とレシチンの混合液に溶かしてもよい。次にその油性溶液を水とグリセロールの混合液に導入し、加工処理してマイクロエマルジョンを形成してもよい。

【0084】

注射用溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボラス注射により患者の血流に導入されてもよい。あるいは、本発明の化合物の血中濃度を一定に維持するために、その溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利である。かかる一定した濃度を維持するために、持続静脈内送達装置を用いてもよい。そのような装置の一例が、Deltec CADD-PLUS (登録商標) モデル 5400 静脈内ポンプである。

30

【0085】

医薬組成物は筋肉内および皮下投与用の滅菌注射水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記されるそれらの適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用い、既知の方法に従って処方されてもよい。

【0086】

式(I) - (VII)の化合物は、部位特異的治療の必要性、あるいは送達されるべき薬物の量に応じて、治療されるべき症状に適する手段によって投与されてもよい。別の送達方法も検討されるが、皮膚関連の疾患では、一般には局所投与が好ましく、癌性または前癌性症状では全身的治療が好ましい。例えば、該化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、またはシロップを含む液体製剤などの形態にて経口的に；溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏剤の形態にて局所的に；舌下的に；パッカルのに；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入手段（例えば、滅菌注射水性または非水性溶液または懸濁液）によるなどで非経口的に；吸入スプレーによるなどで経鼻的に；クリームまたは軟膏などの形態にて局所的に；坐剤などの形態にて経直腸的に；あるいはリポソームを用いて送達されてもよい。非毒性の医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含有する投与単位製剤を投与してもよい。該化合物は即時放出または持続放出に適する形態にて投与されてもよい。即

40

50

時放出または持続放出は、適当な医薬組成物で達成されてもよく、あるいは特に持続放出の場合には、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置で達成され得る。

【 0 0 8 7 】

局所投与用の典型的な組成物は、プラスチックベース（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所用担体を含む。

【 0 0 8 8 】

経口投与用の典型的な組成物として、例えば、嵩を付与するための微結晶セルロース、沈殿防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、あるいは甘味剤または香料（当該分野にて公知である添加剤等）を含有してもよい懸濁液；および、例えば、微結晶セルロース、ニリン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／または乳糖および／または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤（当該分野にて公知である添加剤等）を含有してもよい即時放出性錠剤が挙げられる。本発明の化合物はまた、例えば、成型、圧縮または凍結乾燥された錠剤の形態で、舌下的に、および／またはバツカル投与により経口的に送達されてもよい。典型的な組成物は、マンニトール、乳糖、ショ糖および／またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤を含んでもよい。かかる製剤にはまた、セルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）および／または無水マレイン酸コポリマー（例えば、ガントレッツ（Gantrez）などの粘膜炎を補助する賦形剤；およびポリアクリル酸コポリマー（例えば、カルボポール 934）などの放出を制御する剤が含まれてもよい。成型および使用を容易にするために、滑沢剤、流動促進剤、矯味矯臭剤、着色剤および安定化剤が添加されてもよい。

【 0 0 8 9 】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与用の典型的な組成物として、例えば、当該分野にて公知である添加物などの、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、吸収および／またはバイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、および／または他の可溶化剤または分散剤を含有してもよい溶液が挙げられる。

【 0 0 9 0 】

非経口投与用の典型的な組成物として、例えば、適切な非毒性の非経口的に許容される、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液などの希釈液または溶媒を、あるいは合成モノ-またはジ-グリセリド、または脂肪酸（例、オレイン酸）を含む、他の適切な分散、湿潤または沈殿防止剤を含有してもよい、注射溶液または懸濁液が挙げられる。

【 0 0 9 1 】

経直腸投与用の典型的な組成物として、例えば適切な非刺激性の、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの賦形剤を含有してもよく、常温では固形物であるが、直腸腔で液化し、および／または溶け、薬物を放出する、坐剤が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

本発明に係る化合物がヒト対象に投与される場合、その一日の用量は、通常は、処方医師が決定するが、その用量は一般には個々の患者の年齢、体重、性別および応答、ならびに患者の症状の重篤度に応じて変化する。哺乳動物では、その典型的な投与量は、一日につき、体重 1 kg 当たり約 0.05 ~ 1000 mg ; 1 - 1000 mg ; 1 - 50 mg ; 5 - 250 mg ; 250 - 1000 mg の活性な化合物であり、かかる量が単回用量で、あるいは一日につき 1 ないし 4 回などの個々に分割された用量の形態にて投与されてもよい。特定の対象に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は変化してもよく、それらは、使用される特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用時間、対象の種族、年齢、体重、一般的な健康状態、性別およびダイエット、投与方法および時間、排泄割合、薬物の組み合わせ、ならびに特定の症状の重篤度を含む、種々の要素に依存しているこ

10

20

30

40

50

とが分かるであろう。治療に好ましい対象は、動物、最も好ましくはヒト、およびイヌ、ネコ、ウマ等の人になれた動物などの哺乳類を包含する。かくして、「患者」なる語が本明細書で使用される場合、この用語は、タンパク質キナーゼ酵素レベルを調停することで影響を受ける、すべての対象、最も好ましくは哺乳動物を含むものである。

#### 【0093】

固定用量で処方する場合、併用製品は、例えば、式(I)-(VII)の化合物の投与量を上記される用量範囲内で、および他の抗癌剤/治療薬の投与量にかかる既知の抗癌剤/治療薬について承認されている用量範囲内で利用し得る。併用製品が適切でない場合、式(I)-(VII)の化合物および他の抗癌剤/治療薬は、例えば、同時にまたは連続して投与され得る。連続して投与する場合に、本発明は投与のいずれか特定の順序に限定するものではない。例えば、式(I)-(VII)の化合物は、既知の抗癌剤または治療薬の投与の前に、または後に投与され得る。

10

#### 【0094】

生物学的アッセイ

CK1 およびCK1 キナーゼアッセイ

該キナーゼアッセイを384ウェルのV底プレートにて行った。最終のアッセイ容量は、アッセイバッファー(20mM HEPES pH7.4、30mM MgCl<sub>2</sub>、0.015% Brij 35および4mM DTT)にて、15μlの酵素、基質(蛍光標識されたペプチドFL-AHA-KRRRAL-PSE-RVASLPGL-OHおよびATP)および試験化合物を添加して調製した30μlであった。反応物を室温で22時間インキュベートし、35mM EDTA(45μl)を各サンプルに添加することで反応を終了させた。反応混合物を、カリパー(Caliper)LABCHIP(登録商標)3000(Caliper, Hopkinton, MA)で、リン酸化されていない基質と、リン酸化された生成物を電気泳動による分離に付すことで分析した。阻害データを、100%阻害の非酵素コントロール反応(no enzyme control reaction)と、0%阻害のベヒクルだけの反応とを比較することで算定した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、CK1 またはCK1 については200pM、ATPについては50μM、FL-AHA-KRRRAL-PSE-RVASLPGL-OHについては1.5μM、およびDMSOについては1.6%であった。用量応答曲線を作成し、50%のキナーゼ活性を阻害するのに必要な濃度(IC<sub>50</sub>)を測定した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に10mMで溶かし、11個の濃度で評価した。IC<sub>50</sub>値を非線形回帰分析により誘導した。

20

30

#### 【0095】

以下の化合物は、上記したアッセイにて測定された場合に、表Aに記載のIC<sub>50</sub>を有することが判明した。

【表 1】

表 A

実施例番号	CK1ε (IC <sub>50</sub> , μM)	CK1δ (IC <sub>50</sub> , μM)
1	0.0037	0.0005
2	0.0024	0.0002
3	0.0051	0.0005
4	0.0013	0.0003
5	0.0047	0.0004
6	0.0023	0.0003

【表 2】

7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	0.0126	0.0021
11	0.0152	0.0018
12	0.0020	0.0003
13	0.0045	0.0005
14	0.0031	0.0005
15	0.0007	0.0002
16	0.0049	0.0008
17	0.0010	0.0002
18	0.0056	0.0005
19	0.0027	0.0002
20	0.0070	0.0005
21	0.0030	0.0002
22	0.0031	0.0006
23	0.0004	0.0001
24	0.0029	0.0004
25	0.2423	0.0095
26	0.0073	0.0004
27	0.0036	0.0005
28	0.0025	0.0002
29	0.0060	0.0004

10

20

30

40

【表 3】

30	0.0065	0.0005
31	0.0011	0.0001
32	0.0015	0.0003
33	0.0019	0.0003
34	0.0065	0.0010
35	0.0008	0.0002
36	0.0012	0.0001
37	0.0140	0.0011
38	0.0049	0.0003
39	0.0046	0.0004
40	0.0103	0.0028
41	0.0205	0.0028
42	0.0095	0.0008
43	0.0240	0.0016
44	0.0139	0.0020
45	0.1542	0.0192
46	0.0025	0.0004
47	0.1455	0.0120
48	0.0056	0.0004
49	0.0073	0.0007
50	0.0093	0.0007
51	0.0123	0.0015
52	0.0077	0.0009

10

20

30

40



【表 4】

53	0.0041	0.0004
54	0.0026	0.0003
55	0.0024	0.0003
56	0.0040	0.0003
57	0.0017	0.0002
58	0.0027	0.0002
59	-	-
60	-	-
61	0.1374	0.0195
62	0.0013	0.0004
63	0.0012	0.0003
64	0.0039	0.0005
65	0.0047	0.0004
66	0.0053	0.0007
67	0.0036	0.0004
68	0.0036	0.0003
69	0.0279	0.0014
70	0.0273	0.0038
71	0.0290	0.0025

10

20

30

40

## 【0096】

## 調製方法

本発明の化合物は、下記のスキームに示される方法などの方法により調製されてもよい。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者が容易に決定しうる。出発物質は市販品として入手可能であるか、当業者が容易に調製しうる。これらのスキームは、例示であって、本明細書に開示される化合物を製造するのに当業者が用いる可能性のある方法を限定することを意味とするものではない。異なる方法は当業者に明らかである。また、その合成における様々な工程が、代替となるシーケンスまたは順序でなされ、所望の化合物を得てもよい。本明細書にて引用される文献はすべて出典を明示することでその内容がそのま

50

ま本明細書に組み込まれる。

【 0 0 9 7 】

一般に、反応操作を完了するのに要する時間は、好ましくは、HPLCまたはTLCなどの方法によって反応をモニター観察することにより得られる情報を用いて、該操作を行う者が判断するであろう。反応は、本発明に有用であるように、終了に向かわせるには及ばない。本発明に使用される種々のヘテロサイクリルを調製する方法は、標準的な有機化学の引用文献、例えば、Katritzky, A.R.ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, First Edition, Pergamon Press, New York (1984)、およびKatritzky, A.R.ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York (1996)に見ることができる。

10

【 0 0 9 8 】

特に断りがなければ、該化合物の種々の置換基は、本発明の式(I)の化合物と同じように定義される。

【 0 0 9 9 】

照合を容易にするために、本明細書にて以下の略語を用いる：

【表5】

Ac	アセチル	20
Bn	ベンジル	
Boc <sub>2</sub> O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカルボナート	
dba	ジベンジリデンアセトン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	30
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	40
HATU	( <i>O</i> -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル ウロニウム・ヘキサフルオロホスファート	

## 【表 6】

HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	三塩基性リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
MeOH	メタノール	
MW	マイクロ波	10
NaBH <sub>4</sub>	水素化ホウ素ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド	
NH <sub>4</sub> OAc	酢酸アンモニウム	20
NIS	<i>N</i> -ヨードスクシンイミド	
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン	
Pd/C	パラジウム/炭素	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)	
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[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)	30
RT	室温	
TEA または	トリエチルアミン	
Et <sub>3</sub> N		
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	40
THF	テトラヒドロフラン	

## 【0100】

HPLC方法：実施例および中間体の各々にて報告されている分析HPLC/LC-MSの保持時間は、次の一般的な分析HPLC/LC-MS方法の一つを用いる：

## 【0101】

方法A：サンファイヤー (SunFire) C18 (4.6 × 150) mm、3.5 μm カラム；  
 流速 1 mL / 分；勾配時間 15 分間；10% 溶媒B 100% 溶媒B；254 nm および 220 nm でモニター観察 (溶媒A：5% アセトニトリル、95% 水、0.05% T

F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

【 0 1 0 2 】

方法 B : エックスブリッジ・フェニル ( XBridge Phenyl ) ( 4.6 x 150 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 15 分間 ; 10 % 溶媒 B 100 % 溶媒 B ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % T F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

【 0 1 0 3 】

方法 C : サンファイヤー C 18 ( 4.6 x 150 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 23 分間 ; 100 % 溶媒 A 100 % 溶媒 B とし、100 % 溶媒 B で 5 分間保持 ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % T F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

10

【 0 1 0 4 】

方法 D : エックスブリッジ・フェニル ( 4.6 x 150 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 23 分間 ; 100 % 溶媒 A 100 % 溶媒 B とし、100 % 溶媒 B で 5 分間保持 ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % T F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

【 0 1 0 5 】

方法 E : サンファイヤー C 18 ( 4.6 x 150 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 30 分間 ; 10 % 溶媒 B 100 % 溶媒 B とし、100 % 溶媒 B で 5 分間保持 ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % T F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

20

【 0 1 0 6 】

方法 F : エックスブリッジ・フェニル ( 4.6 x 150 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 30 分間 ; 10 % 溶媒 B 100 % 溶媒 B とし、100 % 溶媒 B で 5 分間保持 ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 5 % アセトニトリル、95 % 水、0.05 % T F A ; 溶媒 B : 95 % アセトニトリル、5 % 水、0.05 % T F A )

【 0 1 0 7 】

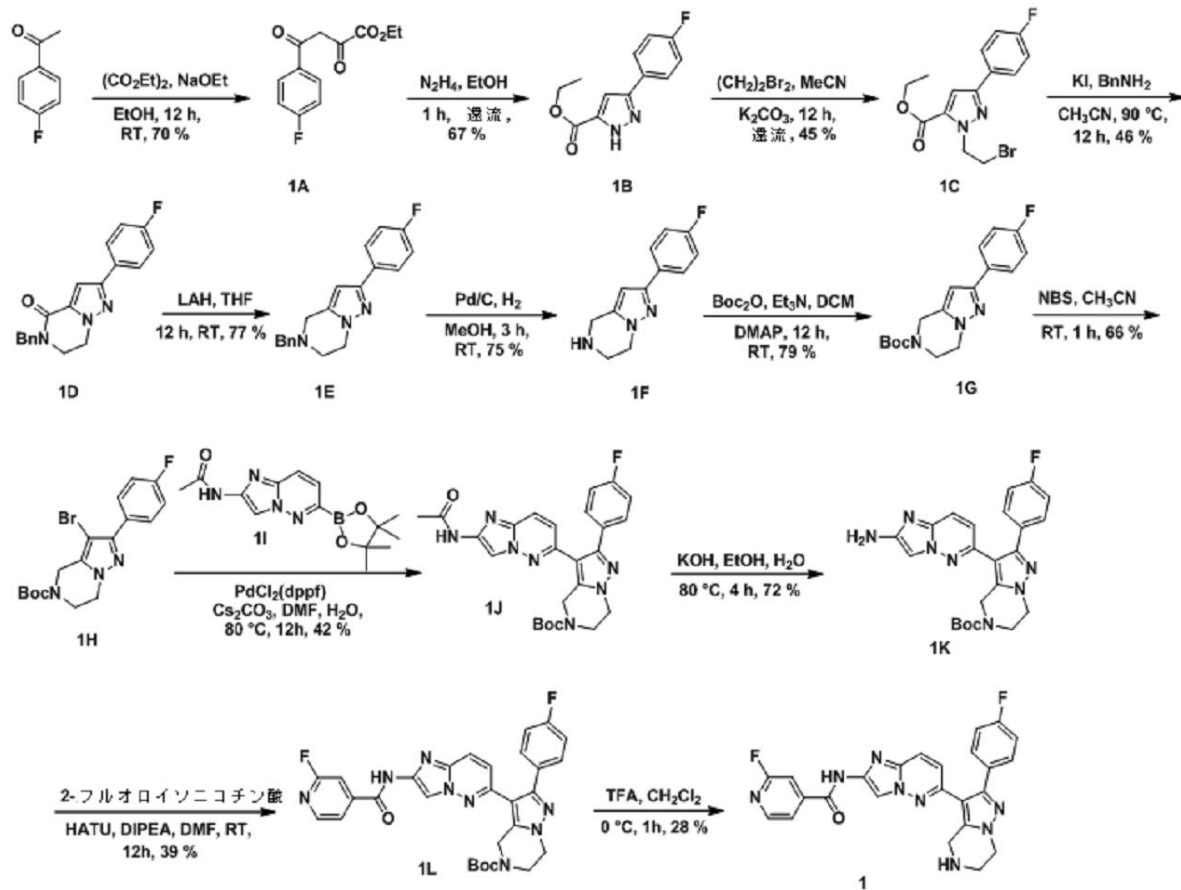
方法 G : エクリプス ( Eclipse ) X D B C 18 ( 150 x 4.6 ) mm、3.5 μ カラム ; 流速 1 mL / 分 ; 勾配時間 18 分間 ; 10 % 溶媒 B 100 % 溶媒 B とし、100 % 溶媒 B で 5 分間保持 ; 254 nm および 220 nm でモニター観察 ( 溶媒 A : 10 mM NH<sub>4</sub>OAc / 水 ; 溶媒 B : アセトニトリル )

30

【 0 1 0 8 】

## 【化14】

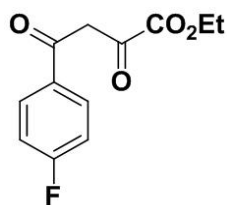
## スキーム1



## 【0109】

中間体 1A : エチル 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノアート

## 【化15】



## 【0110】

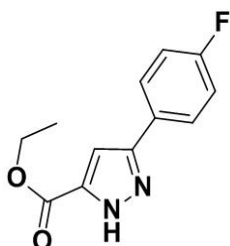
ナトリウムエトキシド溶液 ( 351 mL、エタノール中 21%、1629 ミリモル ) に、1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノン ( 150 g、1086 ミリモル ) / エタノール ( 100 mL ) を 0 の窒素雰囲気下にて添加し、室温で 10 分間攪拌した。シュウ酸ジエチル ( 156 mL、1140 ミリモル ) / エタノール ( 100 mL ) を加え、反応物を室温で 12 時間攪拌させた。その反応混合物を 0 に冷却し、1.5 N HCl を用いて酸性にし、固体を濾過し、濾液を水で希釈し、DCM ( 3 × 750 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体 1A ( 180 g、70% ) を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS ( ES ) : m/z = 237 [ M - H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) ppm 1.52 ( bs, 1H )、8.00 - 8.09 ( m, 2H )、7.15 - 7.25 ( m, 2H )、7.05 ( s, 1H )、4.42 ( q, J = 7.15 Hz, 2H )、1.43 ( t, J = 7.15 Hz, 3H )

40

## 【0111】

中間体 1 B : エチル 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート

【化 1 6】



10

【 0 1 1 2 】

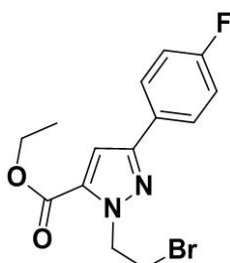
中間体 1 A ( 1 2 0 g、5 0 4 ミリモル ) のエタノール ( 1 2 0 0 m L ) 中溶液に、ヒドラジン・一水和物 ( 2 5 . 7 m L、5 2 9 ミリモル ) をゆっくりと添加し、得られた反応混合物を 1 時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、氷冷水中に注ぎ、その得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて中間体 1 B ( 8 0 g、6 7 % ) を得た。MS ( ES ) : m / z = 2 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) p p m 7 . 7 5 ( m、2 H )、7 . 1 2 ( m、2 H )、7 . 0 7 ( s、1 H )、4 . 4 2 ( q、J = 7 . 2 H z、2 H )、1 . 4 2 ( t、J = 7 . 2 H z、3 H )

【 0 1 1 3 】

中間体 1 C : エチル 1 - ( 2 - ブロモエチル ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート

20

【化 1 7】



【 0 1 1 4 】

中間体 1 B ( 1 3 5 g、5 7 6 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 1 5 9 g、1 1 5 3 ミリモル ) のアセトニトリル ( 1 4 0 0 m L ) 中溶液に、1, 2 - ジブロモエタン ( 5 9 . 6 m L、6 9 2 ミリモル ) を加え、その得られた反応混合物を 4 時間還流した。アセトニトリルを減圧下で除去し、その残渣を水で希釈した。水層を D C M ( 2 x 5 0 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を I S C O ( 8 8 0 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラムを用い、溶出液として 1 % メタノール / クロロホルムを利用する ) に付して精製した。フラクションを合わせ、濃縮して中間体 1 C ( 9 0 g、4 5 % ) を得た。MS ( ES ) : m / z = 3 4 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 7 . 9 1 - 7 . 9 7 ( m、2 H )、7 . 4 1 ( s、1 H )、7 . 2 4 - 7 . 3 0 ( m、2 H )、4 . 9 6 ( t、J = 6 . 3 4 H z、2 H )、4 . 3 6 ( q、J = 7 . 1 1 H z、2 H )、3 . 9 0 ( t、J = 6 . 3 4 H z、2 H )、1 . 3 5 ( t、J = 7 . 1 2 H z、3 H )

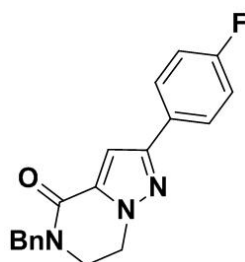
30

40

【 0 1 1 5 】

中間体 1 D : 5 - ベンジル - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 4 ( 5 H ) - オン

## 【化18】



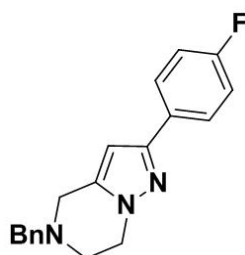
## 【0116】

中間体1C (80 g、234ミリモル) およびヨウ化カリウム (78 g、469ミリモル) のアセトニトリル (800 mL) 中溶液に、ベンジルアミン (28.2 mL、258ミリモル) を添加し、その反応混合物を90 °Cで12時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、粗製物を水で希釈し、水層をDCM (3 x 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (120 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、1 - 2% メタノール/クロロホルムで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせて一緒に濃縮し、中間体1D (35 g、46%) を得た。MS (ES) : m/z = 322 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.71 - 7.83 (m, 2H)、7.29 - 7.42 (m, 5H)、7.14 (s, 1H)、7.06 - 7.12 (m, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.32 - 4.40 (m, 2H)、3.63 - 3.75 (m, 2H) 10 20

## 【0117】

中間体1E : 5 - ベンジル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン

## 【化19】



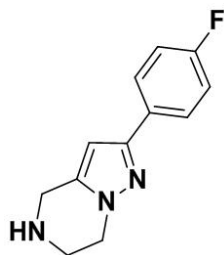
## 【0118】

中間体1D (23.00 g、71.6ミリモル) のN<sub>2</sub>下で -10 °CでのTHF (230 mL) 中攪拌溶液に、LAH (59.6 mL、THF中2.4 M溶液、143ミリモル) を添加し、次に室温でさらに12時間攪拌した。その反応混合物を氷冷水でクエンチし、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をクロロホルム (3 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジエチルエーテル (2 x 150 mL) でトリチュレートし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで濯ぎ、乾燥させて中間体1E (17 g、77%) を得た。MS (ES) : m/z = 308 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.67 - 7.82 (m, 2H)、7.31 - 7.47 (m, 5H)、7.01 - 7.14 (m, 2H)、6.19 (s, 1H)、4.22 (t, J = 4.2 Hz, 2H)、3.73 (s, 2H)、3.70 (s, 2H)、2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 30 40

## 【0119】

中間体1F : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン

## 【化20】



## 【0120】

中間体1E (17 g、55.3ミリモル) のメタノール (170 mL) 中の脱気処理に付した溶液に、炭素上10%パラジウム (2.94 g、2.77ミリモル) を加え、1気圧の水素圧の下で3時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、メタノール (500 mL) で洗浄して濃縮した。残渣をジエチルエーテル (2 x 100 mL) でトリチュレートし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル (200 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて中間体1F (9 g、75%) を得た。MS (ES) : m/z = 218 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.73 - 7.87 (m, 2H)、7.13 - 7.28 (m, 2H)、6.43 (s, 1H)、4.02 (t, J = 5.57 Hz, 2H)、3.94 (s, 2H)、3.16 (t, J = 5.57 Hz, 2H)

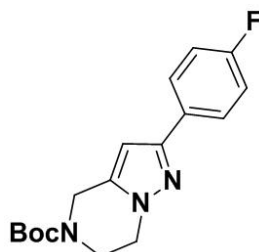
10

## 【0121】

中間体1G : tert - ブチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6,7 - ジヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 5 (4H) - カルボキシラート

20

## 【化21】



## 【0122】

中間体1F (9.50 g、43.7ミリモル) およびトリエチルアミン (18.29 mL、131ミリモル) のDCM (80 mL) 中の攪拌溶液に、Boc<sub>2</sub>O (19.09 g、87ミリモル) およびDMAP (0.534 g、4.37ミリモル) を添加した。攪拌を室温で12時間続けた。DCMを減圧下で除去し、その残渣をISCO (120 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、溶出液として1 - 2%メタノール/クロロホルムを利用する) に付して精製した。フラクションを合わせて一緒に濃縮し、中間体1G (11 g、79%) を得た。MS (ES) : m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.70 - 7.75 (m, 2H)、7.02 - 7.12 (m, 2H)、6.31 (s, 1H)、4.68 (s, 2H)、4.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.92 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、1.50 (s, 9H)

30

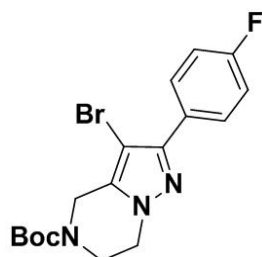
40

## 【0123】

中間体1H : tert - ブチル 3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6,7 - ジヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 5 (4H) - カルボキシラート



## 【化22】



## 【0124】

中間体1F (6.0 g、18.91ミリモル)の0 でのDCM (60 mL)中溶液に、N-プロモスクシンイミド (3.36 g、18.91ミリモル)を加え、その反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (120 g REDISEP (登録商標)カラムを用い、1-2%メタノール/クロロホルムで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせて一緒に濃縮し、中間体1H (5 g、66%)を得た。MS (ES) :  $m/z = 396 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.80 - 7.93 (m, 2H)、7.07 - 7.21 (m, 2H)、4.60 (s, 2H)、4.17 - 4.27 (m, 2H)、3.90 - 3.99 (m, 2H)、1.54 (s, 9H)

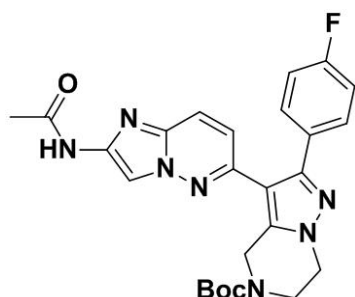
10

## 【0125】

中間体1J : tert-ブチル 3-(2-アセトアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシラート

20

## 【化23】



30

## 【0126】

中間体1H (4.0 g、10.09ミリモル)、ボロン酸エステル1I (7.62 g、25.2ミリモル)、炭酸セシウム (9.87 g、30.3ミリモル)の $N_2$ 下でのDMF (3 mL)および水 (12 mL)中溶液に、 $PdCl_2(dppf)$  (0.443 g、0.606ミリモル)を添加した。該反応物を $N_2$ を用いて5分間脱気処理に付し、80 で12時間加熱した。DMFを高真空下で除去し、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標)パッドを通して濾過した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標)カラムを用い、3%メタノール/クロロホルムで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体1J (2.1 g、42%)を得た。MS (ES) :  $m/z = 492 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.89 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.85 (dd,  $J = 9.40, 0.57$  Hz, 1H)、7.44 - 7.57 (m, 2H)、7.17 - 7.32 (m, 2H)、6.77 (d,  $J = 9.40$  Hz, 1H)、4.84 (s, 2H)、4.24 (t,  $J = 5.26$  Hz, 2H)、3.86 - 4.00 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、1.45 (s, 9H)

40

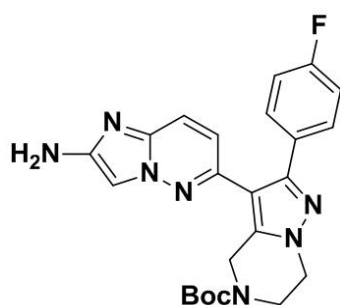
## 【0127】

中間体1K : tert-ブチル 3-(2-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジ

50

ン - 5 ( 4 H ) - カルボキシラート

【化 2 4】



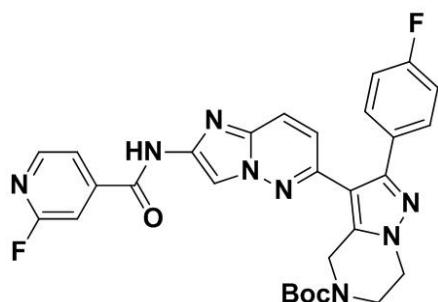
【 0 1 2 8 】

中間体 1 J ( 0 . 4 5 g 、 0 . 9 1 6 ミリモル ) のエタノール ( 1 0 m L ) および水 ( 5 m L ) 中の攪拌溶液に、水酸化カリウムのペレット ( 0 . 2 5 7 g 、 4 . 5 8 ミリモル ) を添加し、得られた溶液を 8 0 ° で 4 時間加熱した。揮発性物質を除去し、水で希釈し、その水層を D C M ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体 1 K ( 0 . 3 g 、 7 2 % ) を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d ) ppm 7 . 3 9 - 7 . 4 9 ( m , 3 H ) 、 7 . 3 1 ( s , 1 H ) 、 7 . 0 2 - 7 . 1 2 ( m , 2 H ) 、 6 . 6 3 ( d , J = 9 . 2 2 H z , 1 H ) 、 4 . 8 4 - 5 . 0 1 ( m , 2 H ) 、 4 . 2 7 ( t , J = 5 . 2 1 H z , 2 H ) 、 3 . 9 3 - 4 . 0 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 8 ( s , 9 H )

【 0 1 2 9 】

中間体 1 L : tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - フルオロイソニコチンアミド ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - カルボキシラート

【化 2 5】



【 0 1 3 0 】

中間体 1 K ( 0 . 8 0 g 、 1 . 7 8 0 ミリモル ) および 2 - フルオロイソニコチン酸 ( 0 . 5 0 g 、 3 . 5 6 ミリモル ) の N<sub>2</sub> 下での D M F ( 1 8 m L ) 中の攪拌溶液に、H A T U ( 1 . 3 5 g 、 3 . 5 6 ミリモル ) および D I P E A ( 0 . 9 3 m L 、 5 . 3 4 ミリモル ) を添加し、その反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。D M F を高真空下で除去し、粗生成物を水で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 2 4 g R E D I S E P ( 登録商標 ) カラムを用い、2 - 3 % メタノール / クロロホルムで溶出する ) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮して中間体 1 L ( 0 . 4 g 、 3 9 % ) を得た。MS ( E S ) : m / z = 5 7 3 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 1 . 8 6 ( s , 1 H ) 、 8 . 4 2 - 8 . 5 4 ( m , 2 H ) 、 7 . 9 3 - 8 . 0 2 ( m , 2 H ) 、 7 . 7 7 - 7 . 8 4 ( m , 1 H ) 、 7 . 4 7 - 7 . 5 9 ( m , 2 H ) 、 7 . 1 9 - 7 . 3 2 ( m , 2 H ) 、 6 . 8 4 ( d , J = 9 . 4 4 H z , 1 H ) 、 4 . 8 7 ( s , 2 H ) 、 4 . 1 8 - 4 . 3 4 ( m , 2 H ) 、 3 . 8 4 - 4 . 0 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 4 3 - 1 . 5 2 ( m , 9 H )

【 0 1 3 1 】

10

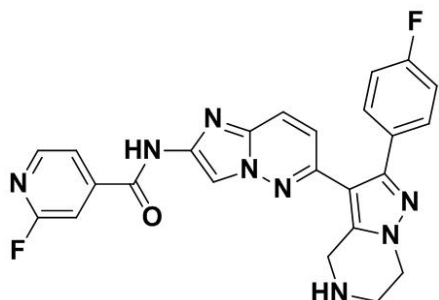
20

30

40

50

化合物 1 : 2 - フルオロ - N - ( 6 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 2 - イル ) イソニコチンアミド  
【化 2 6】



10

【 0 1 3 2】

中間体 1 L ( 5 0 m g 、 0 . 0 8 7 ミリモル ) の 0 での D C M ( 2 m L ) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 0 2 0 m L 、 0 . 2 6 2 ミリモル ) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去し、その残渣を水で希釈し、水層を D C M ( 3 x 1 5 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、炭酸水素ナトリウム溶液 ( 2 x 2 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物をプレパラティブ H P L C に付して精製し、化合物 1 ( 0 . 0 1 2 g 、 2 8 % ) を灰白色の固体として得た。MS ( E S ) : m / z = 4 7 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; H P L C 保持時間 5 . 6 5 分および 6 . 3 1 分 ( 各々、H P L C 方法 A および B ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d<sub>6</sub> ) p p m 1 1 . 8 4 ( s , 1 H ) 、 8 . 4 3 - 8 . 4 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 9 0 - 7 . 9 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 8 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 5 1 ( d d , J = 8 . 7 8 、 5 . 5 2 H z , 2 H ) 、 7 . 2 3 ( t , J = 8 . 9 1 H z , 2 H ) 、 6 . 8 5 ( d , J = 9 . 5 4 H z , 1 H ) 、 4 . 0 9 - 4 . 1 5 ( m , 4 H ) 、 3 . 2 1 ( t , J = 5 . 2 7 H z , 2 H )

20

【 0 1 3 3】

表 1 に示される化合物は、中間体 1 K を種々のカルボン酸とカップリングさせ、つづいて B O C 基を脱保護することにより、化合物 1 と同様にして調製された。

【表 7】

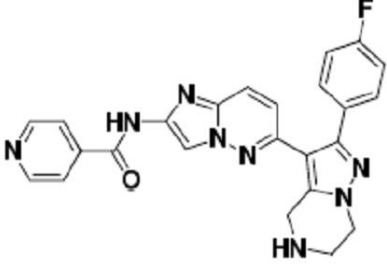
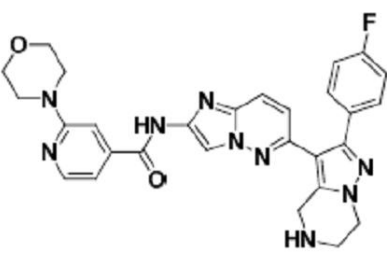
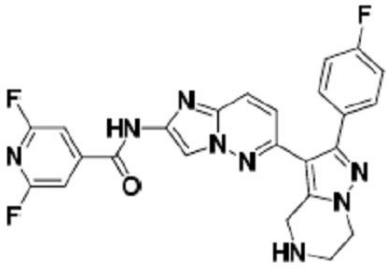
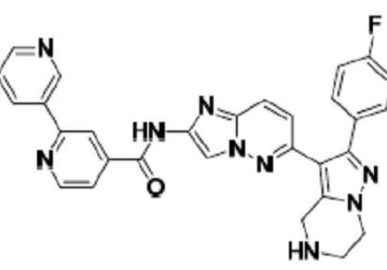
30

表 1

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
2		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシアミド	552	5.49 9.99	B C

40

【表 8】

3		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド</p>	453 [M-H]	4.47 5.15	A B
4		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド</p>	583 [M-H]	4.73 5.53	A B
5		<p>2,6-ジフルオロ-<i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド</p>	491	6.58 7.63	A B
6		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-[2,3'-ビピリジン]-4-カルボキシアミド</p>	532	10.17 11.63	C D

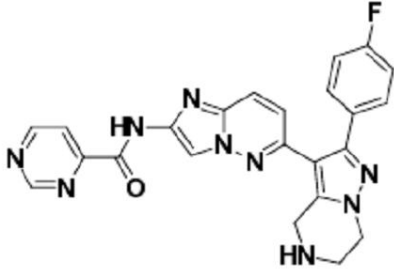
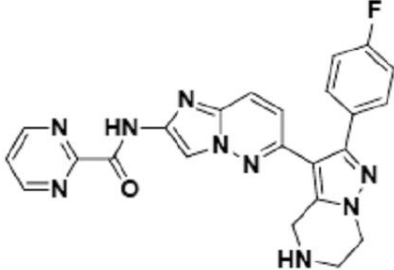
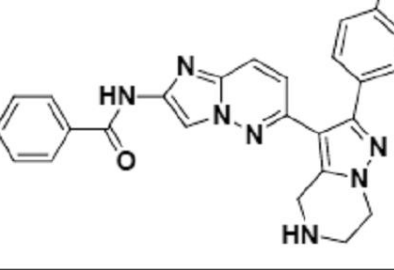
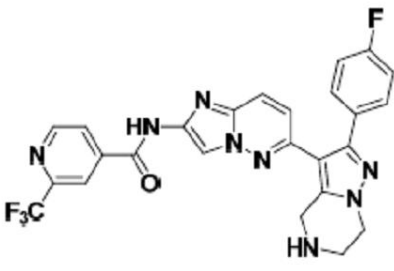
10

20

30

40

【表 9】

7		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピリミジン-4-カルボキシアミド</p>	456	5.22 6.03	A B
8		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ピリミジン-2-カルボキシアミド</p>	456	5.79 10.09	B C
9		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-2-イル)ベンズアミド</p>	454	6.07 7.00	A B
10		<p><i>N</i>-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド</p>	521 [M-H]	6.42 9.38	A G

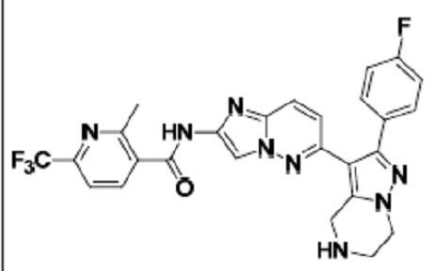
10

20

30

40

【表 10】

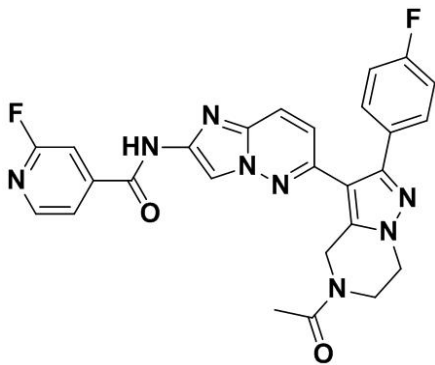
11		<p>N-(6-(2-(4-フルオロフェニ ル)-4,5,6,7-テトラヒドロピ ラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イ ル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)-2-メチル-6-(トリ フルオロメチル)ニコチンア ミド</p>	537	6.45 7.48	A B
----	---	--	-----	--------------	--------

10

## 【0134】

化合物 12 : N - ( 6 - ( 5 - アセチル - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 2 - イル ) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

## 【化 27】



20

## 【0135】

化合物 1 ( 25 mg、0.053 ミリモル ) および酢酸 ( 3.18 mg、0.053 ミリモル ) の N<sub>2</sub> 下での DMF ( 0.5 mL ) 中の攪拌溶液に、HATU ( 40.2 mg、0.106 ミリモル ) および DIPEA ( 0.028 mL、0.159 ミリモル ) を添加し、その反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。DMF を高真空下で除去し、粗製物を水で希釈し、水層をクロロホルム ( 3 × 25 mL ) での逆抽出に供した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 12 ( 12 mg、44% ) を淡黄色の固体として得た。MS ( ES ) : m/z = 513 [ M - H ]<sup>+</sup> ; HPLC 保持時間 8.38 分および 7.85 分 ( 各々、HPLC 方法 A および B ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> )

30

40

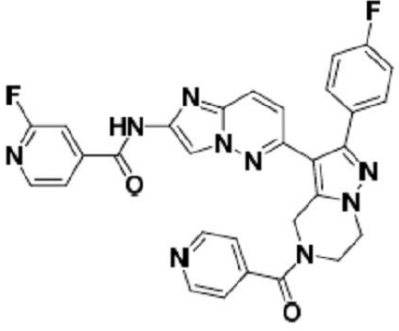
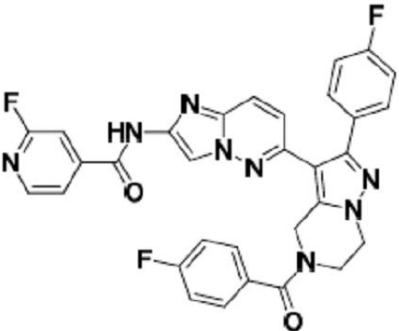
## 【0136】

表 2 に示される化合物は、化合物 1 を種々のカルボン酸とカップリングさせることにより、化合物 12 と同様にして調製された。

## 【0137】

【表 1 1】

表 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
13		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソニコチンイル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	577.7	8.44	G
14		2-フルオロ-N-(6-(5-(4-フルオロベンゾイル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	593 [M-H]	15.73 14.18	E F

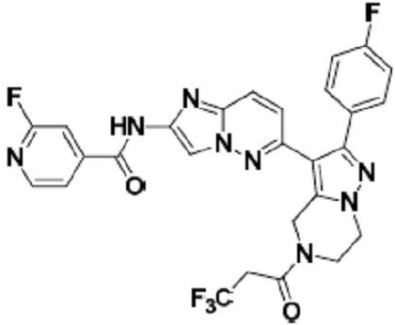
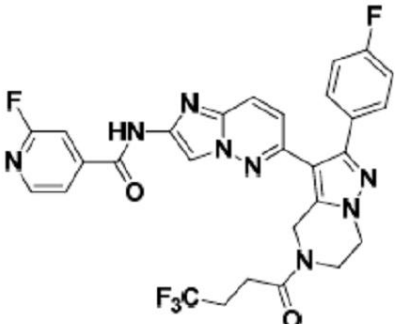
10

20

30

【表 1 2】

表 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
15		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオ ロフェニル)-5-(3,3,3-トリフ ルオロプロパノイ ル)-4,5,6,7-テトラヒドロピ ラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イ ル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)イソニコチンアミ ド	581 [M-H]	15.17 13.71	E F
16		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオ ロフェニル)-5-(4,4,4-トリフ ルオロブタノイル)-4,5,6,7- テトラヒドロピラゾロ[1,5-a] ピラジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル)イ ソニコチンアミド	595 [M-H]	16.00 14.35	E F

10

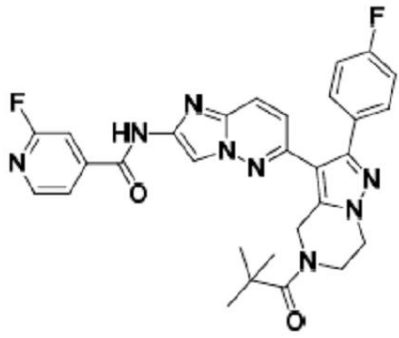
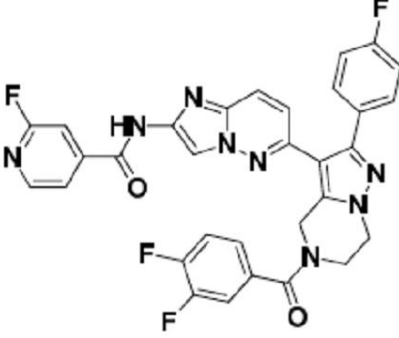
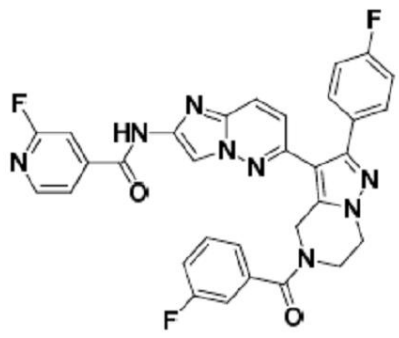
20

30



【表 13】

表 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
17		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-ピパロイル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	557	16.78 14.98	E F
18		N-(6-(5-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	611 [M-H]	10.47 9.66	A B
19		2-フルオロ-N-(6-(5-(3-フルオロベンゾイル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	593 [M-H]	10.25 9.48	A B

10

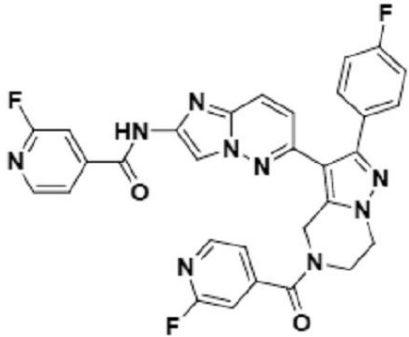
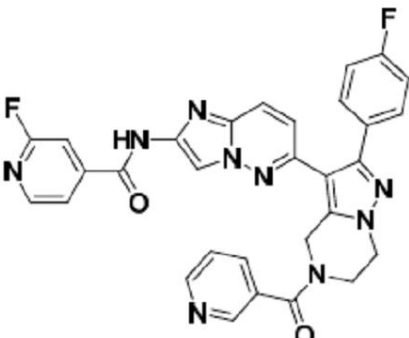
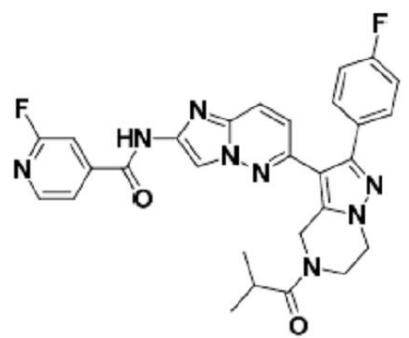
20

30

40

【表 1 4】

表 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
20		2-フルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロイソニコチノイル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	594 [M-H]	9.39 8.80	A B
21		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-ニコチノイル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	576 [M-H]	7.47 7.34	A B
22		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソブチリル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	541 [M-H]	9.61 8.79	A B

10

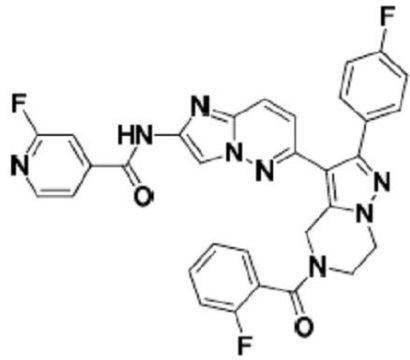
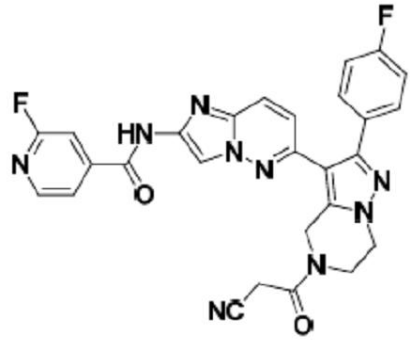
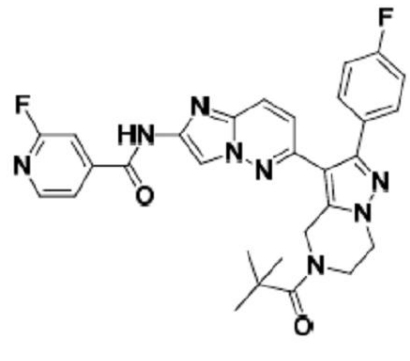
20

30

40

【表 15】

表 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
23		2-フルオロ-N-(6-(5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	595	16.29 15.05	E F
24		N-(6-(5-(2-シアノアセチル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	540	8.02 8.07	A B
25		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	571 [M-H]	11.62 10.65	A B

10

20

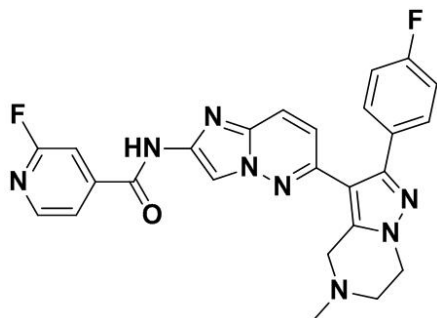
30

40

【0138】

化合物 26 : 2 - フルオロ - N - ( 6 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 2 - イル ) イソニコチンアミド

## 【化 2 8】



10

## 【0139】

化合物 1 (20 mg、0.042 ミリモル) およびパラホルムアルデヒド (6.36 mg、0.212 ミリモル) のメタノール (0.5 mL) および THF (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、シアノホウ水素化ナトリウム (3.99 mg、0.063 ミリモル) を添加し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、その水層を DCM (3 × 15 mL) での逆抽出に供した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 26 (0.005 g、24%) を白色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 485 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 6.46 分および 5.76 分 (各々、HPLC 方法 B および E); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.83 (s, 1H)、8.45 - 8.49 (m, 2H)、7.95 - 7.98 (m, 1H)、7.93 (d, J = 9.41 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.49 - 7.54 (m, 2H)、7.21 - 7.27 (m, 2H)、6.86 (d, J = 9.41 Hz, 1H)、4.24 (t, J = 5.40 Hz, 2H)、3.83 (s, 2H)、2.95 (t, J = 5.43 Hz, 2H)、2.46 (s, 4H)

20

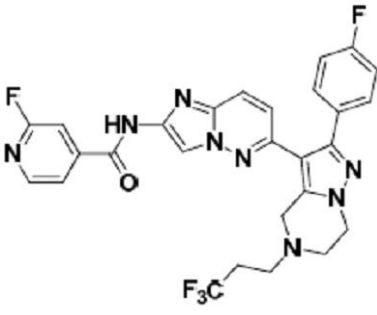
## 【0140】

表 3 に示される化合物は、化合物 1 を種々のカルボニル化合物で還元アミノ化に付すことにより、化合物 26 と同様にして調製された。

## 【0141】

【表 16】

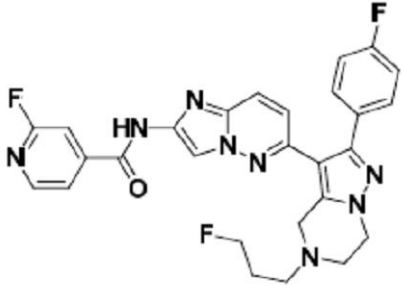
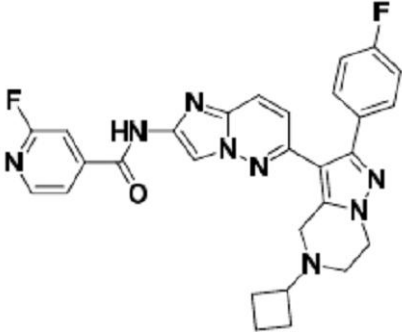
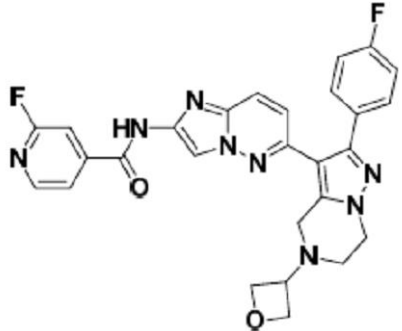
表 3

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	HPLC 方法
27		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フル オロフェニル)-5-(3,3,3-ト リフルオロプロピ ル)-4,5,6,7-テトラヒドロピ ラゾロ[1,5-a]ピラジニン-3-イ ル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-2-イル)イソニコチンア ミド	569	9.76 9.17	A B

10

20

【表 17】

28		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フル オロフェニル)-5-(3-フルオ ロプロピル)-4,5,6,7-テトラ ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-3-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-2-イル) イソニコチンアミド	533	5.70 6.67	A B
29		N-(6-(5-シクロプロチル-2-(4- フルオロフェニル)-4,5,6,7- テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-3-イル)イ ミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2- イル)-2-フルオロイソニコ チンアミド	527	5.57 6.70	A B
30		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フル オロフェニル)-5-(オキセタ ン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒ ドロピラゾロ[1,5-a]ピラジ ン-3-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)イソニ コチンアミド	529	8.04 7.73	A B

【0142】

化合物 31 : N - ( 6 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 2 - イル ) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

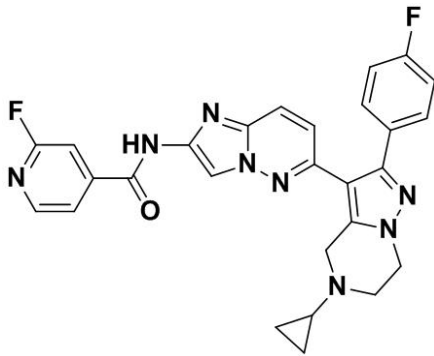
10

20

30

40

## 【化29】



10

## 【0143】

化合物1 (25 mg、0.053ミリモル)のTHF (0.5 mL)およびメタノール (0.5 mL)中の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (4.0 mg、0.106ミリモル)および(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (18.45 mg、0.106ミリモル)を添加し、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、その水層を酢酸エチル (2 x 20 mL)での逆抽出に供した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物31を淡黄色の固体 (10 mg、36%)として得た。MS (ES):  $m/z = 511$  [M - H]; HPLC保持時間 7.57分および7.53分 (各々、HPLC方法AおよびB);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )

20

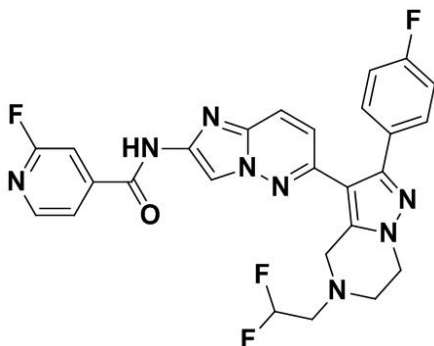
ppm 11.84 (s, 1H)、8.47 (t,  $J = 2.51$  Hz, 2H)、7.92 - 7.99 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.49 - 7.54 (m, 2H)、7.21 - 7.26 (m, 2H)、6.87 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1H)、4.21 (t,  $J = 5.27$  Hz, 2H)、4.03 (s, 2H)、3.18 (t,  $J = 5.27$  Hz, 2H)、2.03 (dt,  $J = 6.40$ 、3.07 Hz, 1H)、0.52 - 0.58 (m, 2H)、0.42 - 0.48 (m, 2H)

## 【0144】

化合物32: N - (6 - (5 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 3 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 2 - イル) - 2 - フルオロイソニコチンアミド

30

## 【化30】



40

## 【0145】

化合物1 (25 mg、0.053ミリモル)のDMF (0.5 mL)中の攪拌溶液に、2,2 - ジフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (16.99 mg、0.079ミリモル)およびDIPEA (0.018 mL、0.106ミリモル)を添加し、得られた反応混合物を60 で一夜加熱した。反応の完了をLCMSでモニター観察した。反応混合物を水 (10 mL)で希釈し、その水層を酢酸エチル (2 x 15 mL)での逆抽出に供した。有機層を合わせ、炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物32を淡黄色の固体 (17 mg、60%)として得た。MS (ES):  $m/z = 537$

50

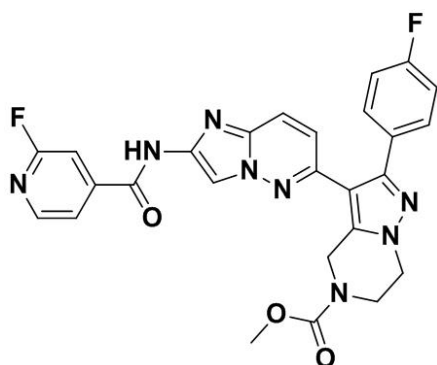
[M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 16.28分および14.75分(各々、HPLC方法EおよびF); <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.84 (s, 1H)、8.45 - 8.51 (m, 2H)、7.92 - 7.99 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.49 - 7.55 (m, 2H)、7.21 - 7.29 (m, 2H)、6.85 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、6.09 - 6.41 (m, 1H)、4.25 (t, J = 5.52 Hz, 2H)、4.10 (s, 2H)、3.20 (t, J = 5.52 Hz, 2H)、3.09 (td, J = 15.44、4.27 Hz, 2H)

【0146】

化合物33: メチル 3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシラート

10

【化31】



20

【0147】

化合物1(25mg、0.053ミリモル)のDMF(2mL)中の攪拌溶液に、DIPEA(0.028mL、0.159ミリモル)およびクロロギ酸メチル(15.00mg、0.159ミリモル)を添加し、その反応混合物を室温で12時間攪拌し、水で希釈し、DCM(3x15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物33を淡黄色の固体(10mg、36%)として得た。MS(ES): m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 9.57分および13.6分(各々、HPLC方法AおよびF); <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.86 (br.s, 1H)、8.45 - 8.49 (m, 2H)、7.93 - 8.00 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.49 - 7.55 (m, 2H)、7.23 - 7.29 (m, 2H)、6.85 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、4.91 (s, 2H)、4.25 - 4.31 (m, 2H)、3.99 (t, J = 5.27 Hz, 2H)、3.69 (s, 3H)

30

【0148】

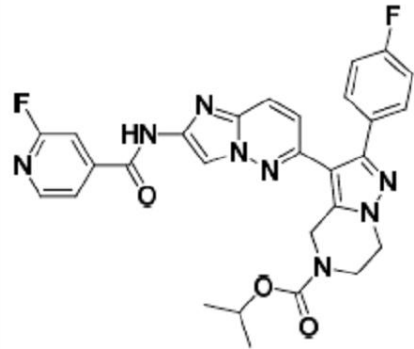
表4に示される化合物は、化合物1をクロロギ酸イソプロピルと反応させることにより、化合物33と同様にして調製された。

【0149】



【表 18】

表 4

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
34		イソプロピル 3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート	559	17.35 15.54	E F

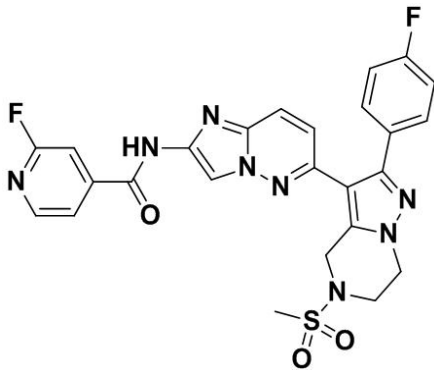
10

20

## 【0150】

化合物 35 : 2 - フルオロ - N - ( 6 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 2 - イル ) イソニコチンアミド

## 【化 3 2】



30

## 【0151】

化合物 1 ( 25 mg、0.053 ミリモル ) および塩化メタンスルホニル ( 12.12 mg、0.106 ミリモル ) の DMF ( 0.5 mL ) 中の攪拌溶液に、DIPEA ( 0.018 mL、0.106 ミリモル ) を添加し、得られた反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、その水層を DCM ( 3 x 15 mL ) での逆抽出に供した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 35 を淡黄色の固体 ( 15 mg、51% ) として得た。MS ( ES ) : m/z = 551 [ M + H ]<sup>+</sup> ; HPLC の保持時間 9.26 分および 8.92 分 ( 各々、HPLC 方法 A および B ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 11.79 ( br. s, 1H )、8.53 ( s, 1H )、8.46 ( d, J = 5.52 Hz, 1H )、7.93 - 7.99 ( m, 2H )、7.80 ( s, 1H )、7.52 - 7.57 ( m, 2H )、7.23 - 7.30 ( m, 2H )、6.86 ( d, J = 9.54 Hz, 1H )、4.75 ( s, 2H )、4.37 (

40

50

t, J = 5.27 Hz, 2H)、3.83 (t, J = 5.52 Hz, 2H)、3.14 (s, 3H)

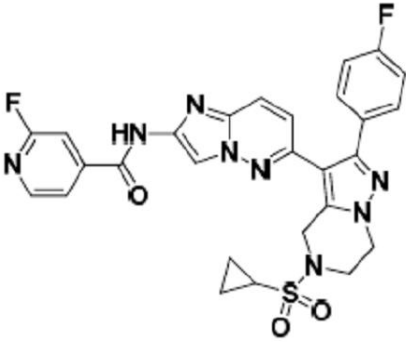
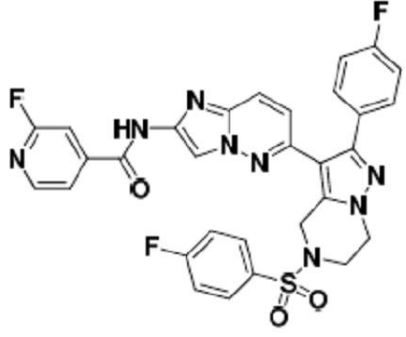
【0152】

表5に示される化合物は、化合物1を種々の塩化スルホニルとカップリングさせることにより、化合物35と同様にして調製された。

【0153】

【表19】

表5

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
36		N-(6-(5-(シクロプロピルスルホニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	577	15.80 14.91	E F
37		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	629 [M-H] <sup>+</sup>	18.12 16.82	E F

10

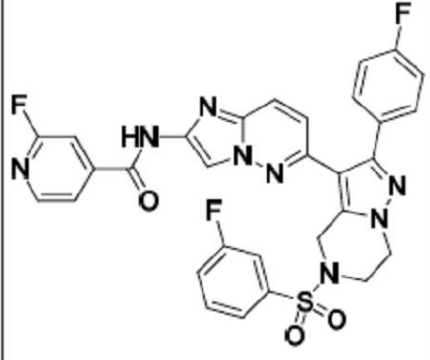
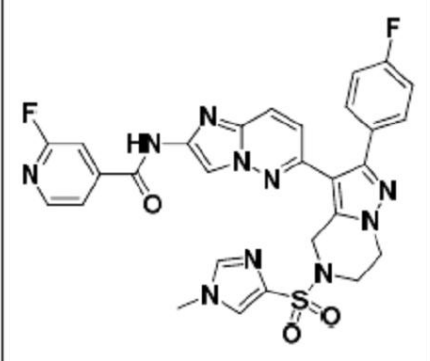
20

30

40

【表 20】

表 5

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
38		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-((3-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	629 [M-H]	18.17 16.82	E F
39		2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5-((1-メチル-1H-イミダゾ[1,4-b]ピリダジン-3-イル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	617	9.08 8.85	A B

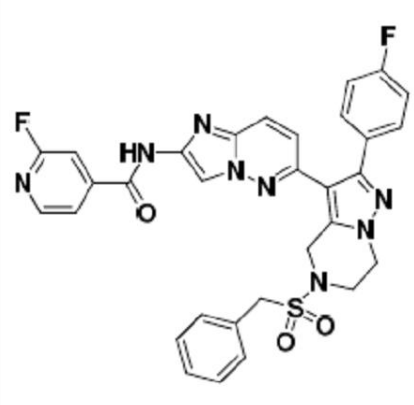
10

20

30

【表 2 1】

表 5

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
40		N-(6-(5-(ベンジルスルホニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2-フルオロイソニコチンアミド	625 [M-H]	10.88 10.43	A B

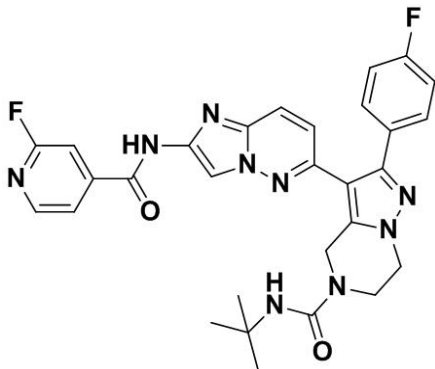
10

20

## 【 0 1 5 4 】

化合物 4 1 : N - ( tert - ブチル ) - 3 - ( 2 - ( 2 - フルオロイソニコチンアミド ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - カルボキシアミド

## 【 化 3 3 】



30

## 【 0 1 5 5 】

化合物 1 ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 2 ミリモル ) の DMF ( 0 . 5 m L ) 中の攪拌溶液に、tert - ブチルイソシアナート ( 4 . 2 0 m g 、 0 . 0 4 2 ミリモル ) を添加し、それを室温で 1 2 時間攪拌した。水を加え、分離した粗生成物の固体を濾過し、プレパラティブ HPLC に供して精製し、化合物 4 1 ( 0 . 0 1 3 g 、 5 2 % ) を淡黄色の固体として得た。MS ( ES ) : m / z = 5 7 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; HPLC 保持時間 1 6 . 6 8 分および 1 4 . 8 0 分 ( 各々、HPLC 方法 E および F ) ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z 、 DMSO - d <sub>6</sub> ) ppm 1 1 . 8 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 4 5 - 8 . 5 2 ( m , 2 H ) 、 7 . 9 4 - 8 . 0 0 ( m , 2 H ) 、 7 . 8 1 ( s , 1 H ) 、 7 . 5 0 - 7 . 5 5 ( m , 2 H ) 、 7 . 2 2 - 7 . 2 9 ( m , 2 H ) 、 6 . 8 9 ( d , J = 9 . 0 4 H z , 1 H ) 、 6 . 2 6 ( s , 1 H ) 、 4 . 7 9 ( s , 2 H ) 、 4 . 2 1 ( t , J = 5 . 0 2 H z , 2 H ) 、 3 . 9 1 ( t , J = 5 . 2 7 H z , 2 H ) 、 1 . 2 8 ( s , 9 H )

40

## 【 0 1 5 6 】

表 6 に示される化合物は、化合物 1 を種々のイソシアナートとカップリングさせること

50

により、化合物 4 1 と同様にして調製された。

【 0 1 5 7 】

【 表 2 2 】

表 6

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
42		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-イソプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	558	15.15 1308	E F
43		N-シクロヘキシル-3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	598	17.50 15.01	E F

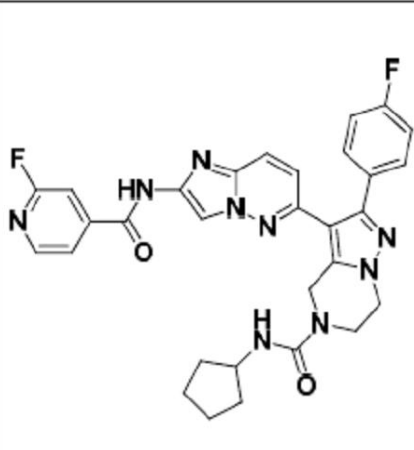
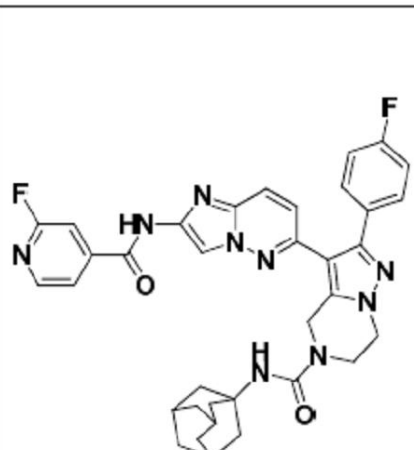
10

20

30

【表 2 3】

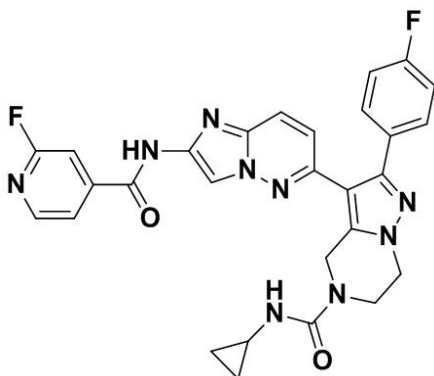
表 6

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
44		N-シクロペンチル-3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	584	10.34 9.51	A B
45		N-(アダマンタン-1-イル)-3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	650	12.56 11.11	A B

【 0 1 5 8 】

化合物 4 6 : N - シクロプロピル - 3 - ( 2 - ( 2 - フルオロイソニコチンアミド ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - カルボキシアミド

【 化 3 4 】



10

20

30

40

50

## 【0159】

シクロプロピルアミン(7.25 mg、0.127ミリモル)の0 でのDCM(2 mL)およびトリエチルアミン(0.018 mL、0.127ミリモル)中の攪拌溶液に、トリホスゲン(18.84 mg、0.063ミリモル)/DCMを添加し、その同じ温度で10分間攪拌した。次に、化合物1(30 mg、0.063ミリモル)をDMF(1 mL)に溶かし、それを滴下して加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、その水層をDCM(2×15 mL)での逆抽出に供した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物46(0.013 g、36%)を白色の固体として得た。MS(E S) : m/z = 556 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC保持時間 9.04分および8.52分(各々、HPLC方法AおよびB); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.85(s, 1H)、8.51(s, 1H)、8.47(d, J = 5.21 Hz, 1H)、7.95 - 8.00(m, 2H)、7.81(s, 1H)、7.52(dd, J = 8.88、5.55 Hz, 2H)、7.25(t, J = 8.91 Hz, 2H)、6.99(d, J = 2.64 Hz, 1H)、6.87(d, J = 9.41 Hz, 1H)、4.80(s, 2H)、4.20(t, J = 5.33 Hz, 2H)、3.91(t, J = 5.36 Hz, 2H)、0.57(dd, J = 6.84、2.13 Hz, 2H)、0.41(dd, J = 3.80、2.35 Hz, 2H)

10

## 【0160】

表7に示される化合物は、化合物1を種々のアミンより生成されるイソシアナートと系内にてカップリングさせることにより、化合物46と同様にして調製された。

20

## 【0161】

【表 2 4】

表 7

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
47		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(4(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	660	11.61 10.72	A B
48		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	598	9.79 9.25	A B

10

20

30

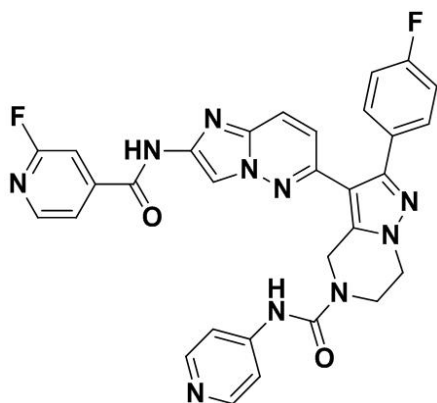
【 0 1 6 2 】

化合物 49 : 3 - ( 2 - ( 2 - フルオロイソニコチンアミド ) イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - ( ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 5 ( 4 H ) - カルボキシアミド

40



## 【化35】



10

## 【0163】

イソニコチン酸 (6.51 mg、0.053ミリモル) のトルエン (2 mL) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.015 mL、0.106ミリモル) およびジフェニルホスホリルアジド (0.023 mL、0.106ミリモル) を加え、100 で2時間加熱した。その反応物を室温に冷却し、化合物1 (25 mg、0.053ミリモル) をDMF (1 mL) に溶かし、それを滴下して加え、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌し、水で希釈した。その水層をDCM (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、プラインで洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物49 (0.005 g、15%) を白色の固体として得た。MS (ES): m/z = 591 [M - H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 6.56分および7.57分 (各々、HPLC 方法AおよびB); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.85 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.47 (d, J = 5.21 Hz, 1H)、8.30 - 8.37 (m, 2H)、7.93 - 8.00 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.50 - 7.58 (m, 2H)、7.45 - 7.50 (m, 2H)、7.21 - 7.31 (m, 2H)、6.89 (d, J = 9.41 Hz, 1H)、5.03 (s, 2H)、4.34 (t, J = 5.21 Hz, 2H)、4.07 - 4.15 (t, J = 5.21 Hz, 2H)

20

## 【0164】

表8に示される化合物は、化合物1を種々のカルボン酸より生成されるイソシアナートと系内にてカップリングさせることにより、化合物49と同様にして調製された。

30

## 【0165】

【表 2 5】

表 8

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
50		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	610 [M-H]	10.13 9.48	A B
51		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシアミド	624	10.00 9.42	A B

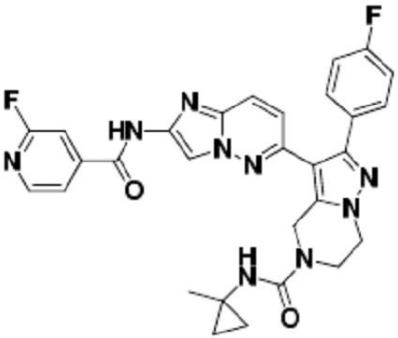
10

20

30

【表 2 6】

表 8

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
52		3-(2-(2-フルオロイソニコチンアミド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-(1-メチルシクロプロピル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキサミド	568 [M-H]	9.57 8.88	A B

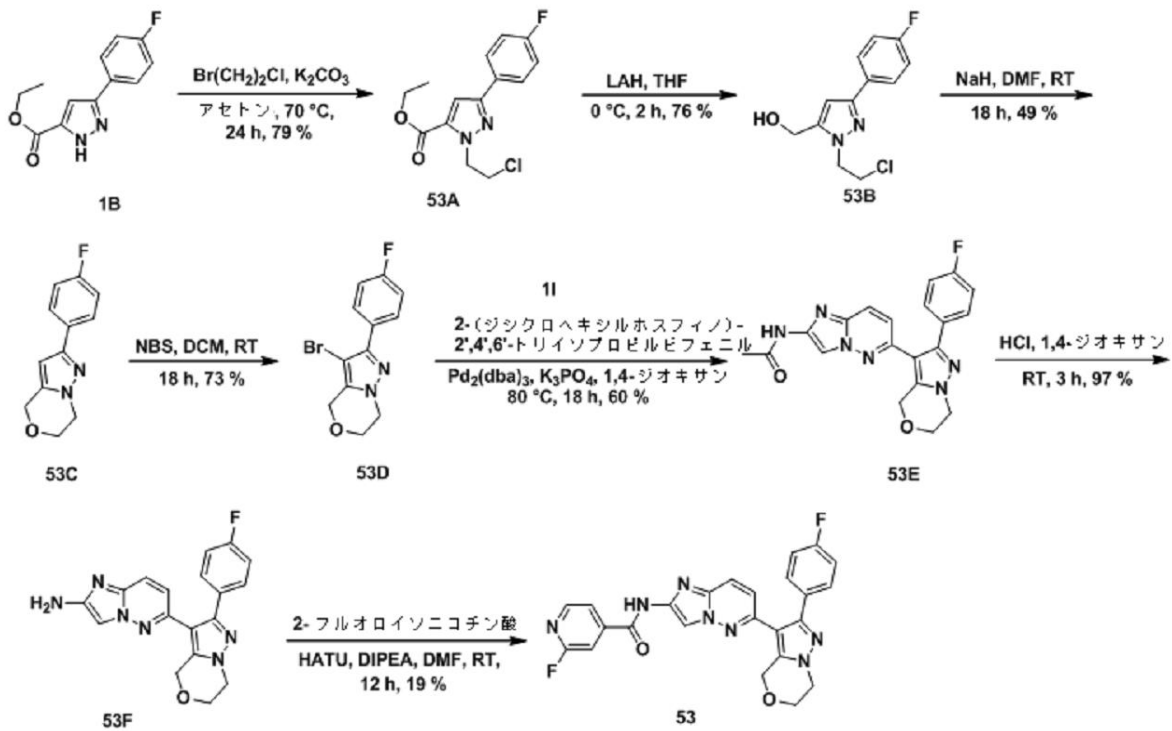
10

20

【 0 1 6 6 】

【 化 3 6 】

スキーム 2



30

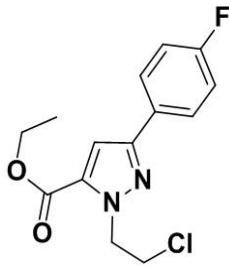
40

【 0 1 6 7 】

中間体 53A : エチル 1 - ( 2 - クロロエチル ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート

50

## 【化37】



## 【0168】

中間体1B(0.5g、2.135ミリモル)および1-ブロモ-2-クロロエタン(0.885mL、10.67ミリモル)のアセトン(10mL)中溶液に、 $K_2CO_3$ (0.885g、6.40ミリモル)を加え、反応混合物を70℃で24時間攪拌した。アセトンを減圧下で除去し、その残渣を氷冷水で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を黄色の固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g REDISEP(登録商標)カラムを用い、50%EtOAc/ヘキサンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体53A(0.5g、79%)を黄色の固体として得た。MS(ES):  $m/z = 297 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(300MHz、クロロホルム-d) ppm 7.79(dd,  $J = 8.95, 5.36$  Hz, 2H)、7.07-7.17(m, 3H)、4.95(t,  $J = 6.66$  Hz, 2H)、4.41(q,  $J = 7.13$  Hz, 2H)、3.95(t,  $J = 6.66$  Hz, 2H)、1.43(t,  $J = 7.13$  Hz, 3H)

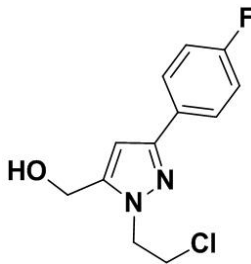
10

20

## 【0169】

中間体53B:(1-(2-クロロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

## 【化38】



## 【0170】

中間体53A(12g、42.4ミリモル)の0℃でのテトラヒドロフラン(100mL)中溶液に、LAH(16.98mL、THF中2.4M溶液、42.4ミリモル)を添加し、その反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を10%NaOHでクエンチさせ、セライト(登録商標)を通して濾過し、水層を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体53B(9.5g、76%)を灰白色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。MS(ES):  $m/z = 255 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.70-7.79(m, 2H)、7.02-7.13(m, 2H)、6.46(s, 1H)、4.77(d,  $J = 5.71$  Hz, 2H)、4.51(t,  $J = 6.31$  Hz, 2H)、3.99(t,  $J = 6.27$  Hz, 2H)、1.73-1.83(m, 1H)

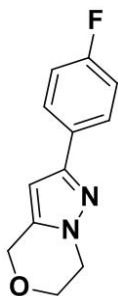
30

40

## 【0171】

中間体53C:2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン

## 【化39】



## 【0172】

中間体53B (9.5 g、37.3ミリモル)の0 で窒素下でのDMF (10 mL) 中溶液に、NaH (60%懸濁液、1.492 g、37.3ミリモル)を添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチさせ、水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗化合物を褐色の半固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、30% EtOAc / ヘキサンで溶出する) に付してさらに精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体53C (4 g、49%) を灰白色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 219 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 12.45 - 12.54 (m, 2H)、11.80 - 11.89 (m, 2H)、11.02 (t, J = 0.75 Hz, 1H)、9.64 (d, J = 0.44 Hz, 2H)、8.97 - 9.06 (m, 2H)、8.86 - 8.95 (m, 2H)

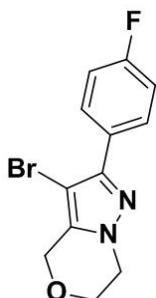
10

20

## 【0173】

中間体53D : 3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン

## 【化40】



## 【0174】

中間体53C (1.2 g、5.50ミリモル)のDCM (20 mL) 中溶液に、NBS (1.028 g、5.77ミリモル)を添加し、その混合物を室温で18時間攪拌した。DCMを減圧下で除去し、その残渣を水でトリチュレートし、得られた固体の生成物をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、粗化合物を灰白色の固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、30% EtOAc / ヘキサンで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体53D (1.2 g、73%) を白色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.81 - 7.92 (m, 2H)、7.06 - 7.20 (m, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.18 - 4.22 (m, 2H)、4.11 - 4.16 (m, 2H)

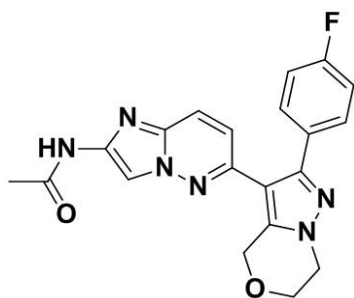
30

40

## 【0175】

中間体53E : N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

## 【化41】



## 【0176】

10

中間体53D (200 mg、0.673ミリモル)、中間体1I (610 mg、2.019ミリモル)、および $K_3PO_4$  (428 mg、2.019ミリモル)の1,4-ジオキササン(5 mL)中溶液に、 $Pd_2(dba)_3$  (61.6 mg、0.067ミリモル)および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(64.2 mg、0.135ミリモル)を添加した。反応混合物を15分間脱気処理に供し、80 で18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を水で希釈し、水層をEtOAc(3 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗化合物を黄色の固体として得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(40 g REDISEP(登録商標)カラムを用い、2%メタノール/クロロホルムで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体53E (0.16 g、60%)を白色の固体として得た。MS(ES):  $m/z = 393 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 10.86 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.83 (dd,  $J = 9.41, 0.63$  Hz, 1H)、7.49 - 7.56 (m, 2H)、7.21 - 7.29 (m, 2H)、6.77 (d,  $J = 9.41$  Hz, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.22 - 4.29 (m, 2H)、4.13 - 4.20 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)

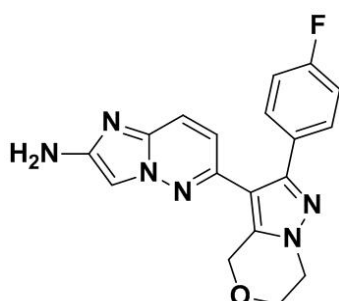
20

## 【0177】

中間体53F: 6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

30

## 【化42】



## 【0178】

40

中間体53E (150 mg、0.382ミリモル)の0 でのMeOH(1 mL)中溶液に、4M HCl/1,4-ジオキササン(1.434 mL、5.73ミリモル)を添加し、それを室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を10%  $NaHCO_3$ 水溶液を用いてpHを約8.0の塩基性にし、酢酸エチル(3 x 15 mL)で抽出した。有機層を合わせ、10%  $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗中間体53F (0.13 g、97%)を黄色の固体として得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS(ES):  $m/z = 351 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 7.44 - 7.57 (m, 3H)、7.19 - 7.29 (m, 3H)、6.58 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1H)、5.

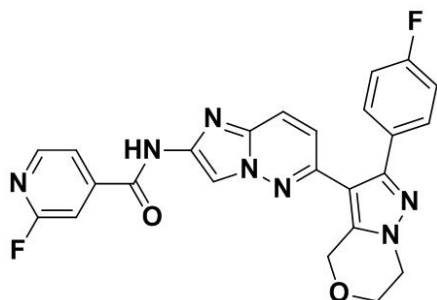
50

4.4 (s, 2H)、4.98 (s, 2H)、4.20 - 4.27 (m, 2H)、4.11 - 4.18 (m, 2H)

【0179】

中間体53：2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

【化43】



【0180】

2-フルオロイソニコチン酸(45.3mg、0.321ミリモル)、HATU(122mg、0.321ミリモル)、およびDIPEA(0.067mL、0.385ミリモル)のDMF(2mL)中溶液を15分間攪拌し、次に中間体53F(45mg、0.128ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EtOAc(3x5mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗化合物を暗褐色の残渣として得た。その粗製物をプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物53(0.012g、19%)を淡黄色の固体として得た。MS(ES): m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC保持時間 9.74分および8.67分(各々、HPLC方法AおよびB); <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.83(br.s, 1H)、8.44 - 8.50(m, 2H)、7.96(d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.92(d, J = 9.29 Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、7.51 - 7.58(m, 2H)、7.27(t, J = 8.91 Hz, 2H)、6.84(d, J = 9.54 Hz, 1H)、5.07(s, 2H)、4.26(d, J = 5.27 Hz, 2H)、4.19(d, J = 5.02 Hz, 2H)

【0181】

表9に示される化合物は、化合物53Fを種々のカルボン酸とカップリングさせることにより、化合物53と同様にして調製された。

【0182】

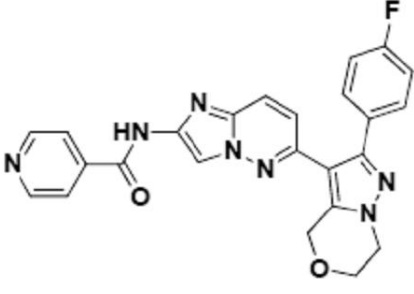
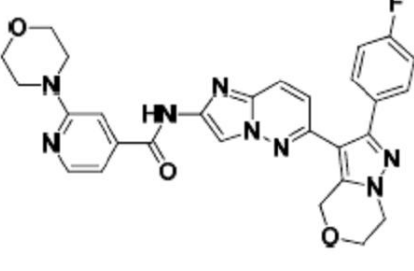
10

20

30

【表 27】

表 9

Ex. No.	構造式	化学名	[M-H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
54		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[5,1- <i>c</i> ][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	454	6.76 6.63	A B
55		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[5,1- <i>c</i> ][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	539	6.94 7.14	A B

10

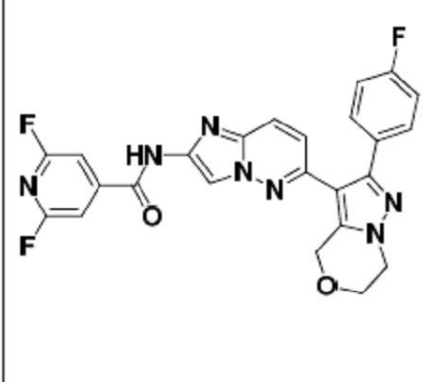
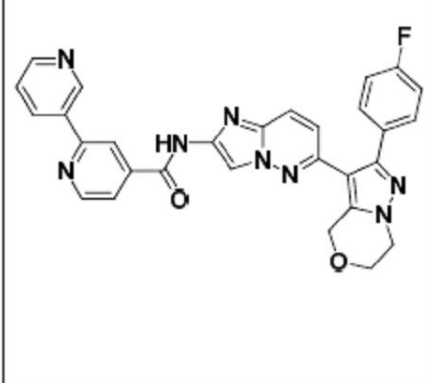
20

30



【表 28】

表 9

Ex. No.	構造式	化学名	[M-H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
56		2,6-ジフルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	490	10.86 9.67	A B
57		N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-[2,3'-ビピリジン]-4-カルボキシアミド	530	6.71 7.224	A B

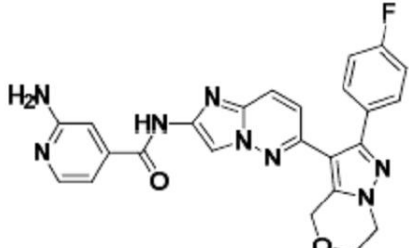
10

20

30

【表 29】

表 9

Ex. No.	構造式	化学名	[M-H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
58		2-アミノ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	469	5.72 6.39	A B

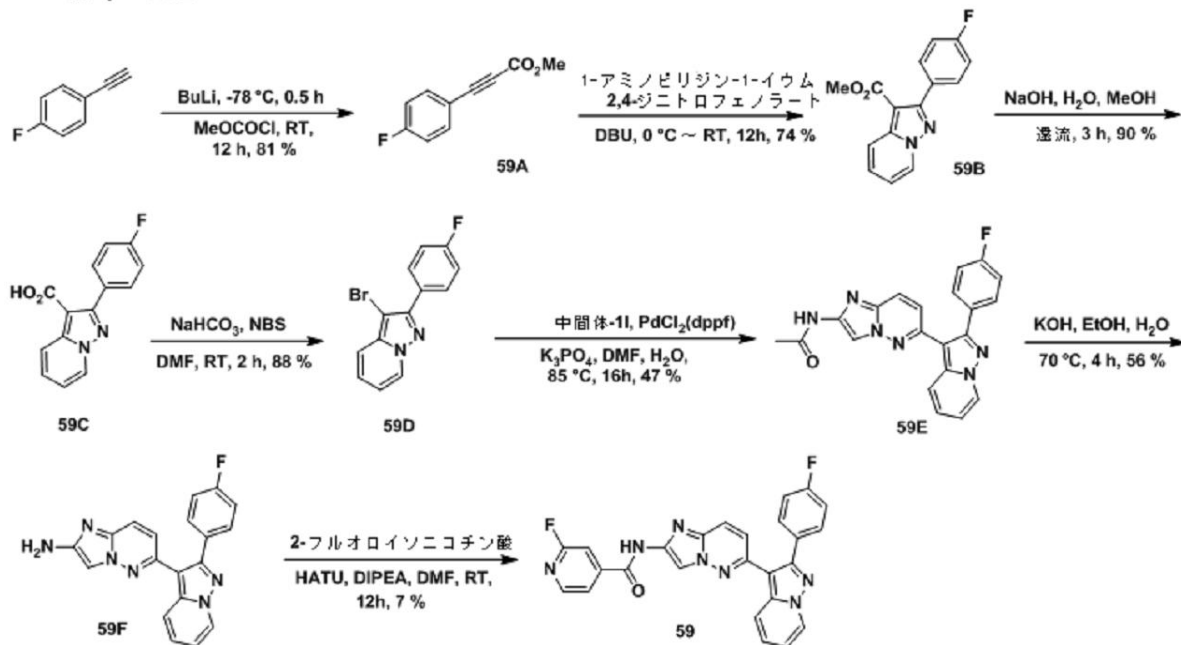
10

20

【 0 1 8 3 】

【 化 4 4 】

スキーム 3



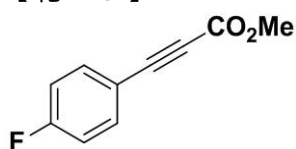
30

40

【 0 1 8 4 】

中間体 59A : メチル 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピオラート

【 化 4 5 】



50

## 【0185】

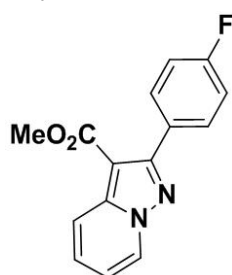
1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼン (2 g、16.65ミリモル) の - 78 での THF (15 mL) 中溶液に、n - ブチルリチウム (7.99 mL、19.98ミリモル) を添加し、得られた溶液を - 78 で30分間攪拌した。次にクロロギ酸メチル (1.89 g、19.98ミリモル) / THF (5 mL) を添加し、攪拌を - 78 で30分間続け、ついで室温にゆっくりと加温し、12時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (40 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、5% EtOAc / ヘキサンで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体 59 A (2.4 g、81%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.57 - 7.65 (m, 2H)、7.05 - 7.15 (m, 2H)、3.86 (s, 3H)

10

## 【0186】

中間体 59 B : メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリジン - 3 - カルボキシレート

## 【化46】



20

## 【0187】

1 - アミノピリジン - 1 - イウム 2,4 - ジニトロフェノレート (3.7 g、13.30ミリモル) および中間体 59 A (2.4 g、13.47ミリモル) の THF (25 mL) 中の攪拌溶液に、DBU (4.06 mL、26.9ミリモル) を 0 で10分間にわたって滴下して加え、得られた褐色の溶液を室温で12時間攪拌した。THFを減圧下で完全に除去し、粗生成物を水 (100 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (40 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、2% メタノール / クロロホルムで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体 59 B (2.7 g、74%) を黄色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 271 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.52 (dd, J = 6.90, 1.07 Hz, 1H)、8.20 (dd, J = 8.94, 1.04 Hz, 1H)、7.76 - 7.85 (m, 2H)、7.43 (ddd, J = 8.97, 6.90, 1.07 Hz, 1H)、7.09 - 7.21 (m, 2H)、6.98 (td, J = 6.89, 1.22 Hz, 1H)、3.82 - 3.89 (m, 3H)

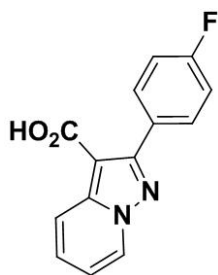
30

40

## 【0188】

中間体 59 C : 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【化47】



## 【0189】

10

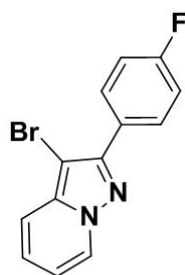
中間体59B (2.70 g、9.99ミリモル)の2N水性水酸化ナトリウム (9.99 mL、19.98ミリモル) およびメタノール (30 mL) 中溶液を還流温度で3時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、水層を1.5N HCl溶液で酸性にした。沈降した固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて中間体59C (2.3 g、90%) を白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 257 [M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 8.84 (dt,  $J = 6.89$ 、1.01 Hz, 1H)、8.16 (dt,  $J = 8.90$ 、1.22 Hz, 1H)、7.77 - 7.89 (m, 2H)、7.58 (ddd,  $J = 8.95$ 、6.92、1.09 Hz, 1H)、7.24 - 7.35 (m, 2H)、7.16 (td,  $J = 6.89$ 、1.42 Hz, 1H)

## 【0190】

20

中間体59D : 3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

## 【化48】



30

## 【0191】

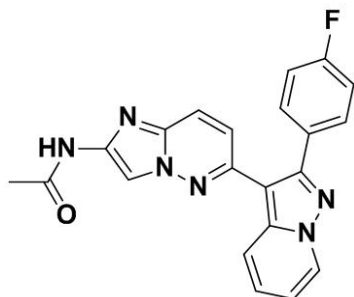
中間体59C (1 g、3.90ミリモル) および炭酸水素ナトリウム (0.984 g、11.71ミリモル) の乾燥DMF (10 mL) 中溶液に、NBS (0.695 g、3.90ミリモル) を添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて中間体59D (1 g、88%) を白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 290 [M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 8.78 (d,  $J = 6.99$  Hz, 1H)、7.97 - 8.10 (m, 2H)、7.58 - 7.67 (m, 1H)、7.31 - 7.47 (m, 3H)、7.05 (td,  $J = 6.88$ 、1.35 Hz, 1H)

40

## 【0192】

中間体59E : N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

## 【化49】



## 【0193】

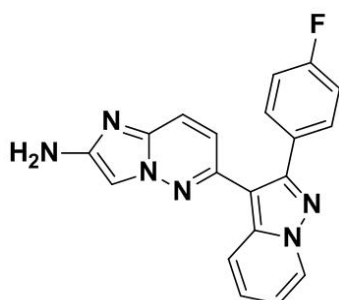
中間体59D (0.8 g、2.75ミリモル)、中間体1I (2.08 g、6.87ミリモル) および  $K_3PO_4$  (1.436 g、8.24ミリモル) の DMF (8 mL) および水 (0.8 mL) 中の脱気処理に付した溶液に、 $PdCl_2(dppf)$  (0.121 g、0.165ミリモル) を添加した。その反応混合物を窒素で10分間脱気処理に付し、85で16時間攪拌した。DMFを真空下で除去し、粗生成物を酢酸エチルで希釈して濾過した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、3%メタノール/クロロホルムで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体59E (0.5 g、47%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 387 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )

ppm 10.88 (s, 1H)、8.86 (dt,  $J = 6.92, 1.00$  Hz, 1H)、8.28 - 8.35 (m, 1H)、8.15 (dt,  $J = 8.96, 1.17$  Hz, 1H)、7.88 (dd,  $J = 9.41, 0.63$  Hz, 1H)、7.63 - 7.73 (m, 2H)、7.48 (ddd,  $J = 8.96, 6.79, 1.07$  Hz, 1H)、7.27 - 7.38 (m, 2H)、7.13 (td,  $J = 6.85, 1.35$  Hz, 1H)、6.90 (d,  $J = 9.41$  Hz, 1H)、2.12 (s, 3H)

## 【0194】

中間体59F : 6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

## 【化50】



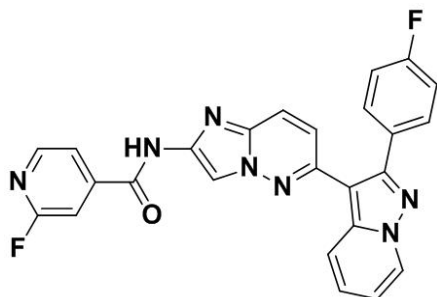
## 【0195】

中間体59E (0.30 g、0.776ミリモル) のエタノール (6 mL) 中溶液に、水酸化カリウム (218 mg、3.88ミリモル) / 水 (3 mL) を添加した。得られた反応混合物を70で4時間加熱した。エタノールを高真空下で除去し、残渣を水で希釈し、水層をDCM (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体59F (0.15 g、56%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 345 [M+H]^+$ 。これをさらに精製することなく次の工程に適用した。

## 【0196】

中間体59 : 2 - フルオロ - N - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

## 【化51】



## 【0197】

10

中間体 59F (50 mg、0.145 ミリモル)、2-フルオロイソニコチン酸 (41.0 mg、0.290 ミリモル) および HATU (110 mg、0.290 ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液に、DIPEA (0.076 mL、0.436 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗製物をプレパラティブ HPLC に付して精製し、化合物 59 (0.005 g、7%) を黄色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 466 [M - H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 18.00 分および 15.44 分 (各々、HPLC 方法 C および D); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.88 (d, J = 6.96 Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.47 (d, J = 5.15 Hz, 1H)、8.20 (d, J = 8.91 Hz, 1H)、7.94 - 8.01 (m, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.69 - 7.74 (m, 2H)、7.51 (ddd, J = 9.00、6.84、1.04 Hz, 1H)、7.30 - 7.37 (m, 2H)、7.15 (td, J = 6.85、1.35 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 9.41 Hz, 1H)

20

## 【0198】

表 10 に示される化合物は、化合物 59F を対応するカルボン酸と反応させることにより、化合物 59 と同様にして合成された。

## 【0199】

【表 3 0】

表 1 0

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
60		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- <i>a</i> ]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	450	7.95 7.87	A B
61		2,6-ジフルオロ <i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- <i>a</i> ]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	486	16.74 15.29	E F

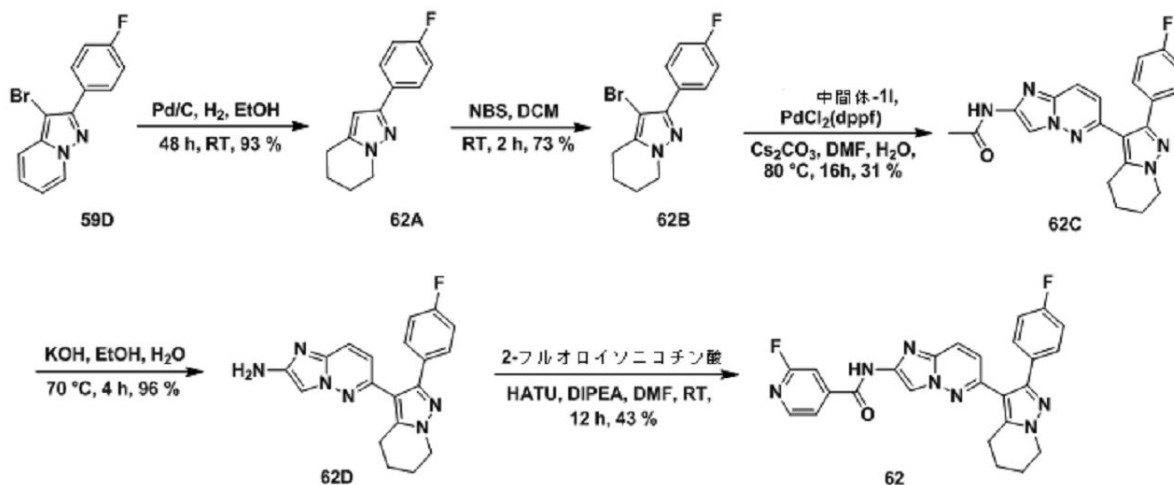
10

20

【 0 2 0 0】

【化 5 2】

スキーム 4



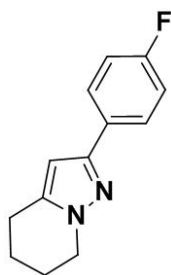
30

40

【 0 2 0 1】

中間体 6 2 A : 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン

## 【化53】



## 【0202】

10

オートクレーブに入れた中間体59D(0.8g、2.75ミリモル)のエタノール(15mL)中溶液に、10%Pd/C(0.292g、0.275ミリモル)を添加し、室温で5kg/cm<sup>2</sup>圧の下で48時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して中間体62A(0.55g、93%)を白色の固体として得た。MS(ES): m/z = 217 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.82 - 7.91(m, 2H)、7.06 - 7.15(m, 2H)、6.47(s, 1H)、4.16(t, J = 6.09Hz, 2H)、2.74(t, J = 6.43Hz, 2H)、2.03 - 2.12(m, 2H)、1.88 - 1.96(m, 2H)

## 【0203】

20

中間体62B: 3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン

## 【化54】



30

## 【0204】

中間体62A(0.65g、3.01ミリモル)のDCM(10mL)中溶液に、NBS(0.535g、3.01ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、有機層をDCM(3x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、所望の生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40gREDISEP(登録商標)カラムを用い、15%EtOAc/ヘキサンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮して中間体62B(0.65g、73%)を黄色の固体として得た。MS(ES): m/z = 297 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.82 - 7.91(m, 2H)、7.06 - 7.15(m, 2H)、4.16(t, J = 6.09Hz, 2H)、2.74(t, J = 6.43Hz, 2H)、2.03 - 2.12(m, 2H)、1.88 - 1.96(m, 2H)

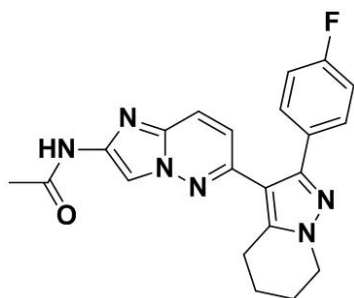
40

## 【0205】

中間体62C: N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド



## 【化55】



## 【0206】

10

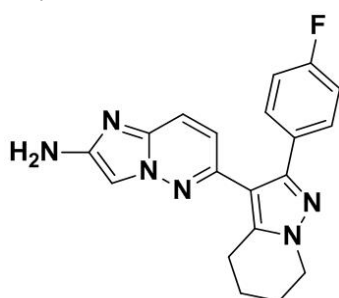
中間体62B (0.12 g、0.407ミリモル)、中間体1I (0.307 g、1.016ミリモル) および炭酸セシウム (0.397 g、1.220ミリモル) のDMF (2 mL) および水 (0.2 mL) 中の脱気処理に付した溶液に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト (0.017 g、0.020ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素で10分間脱気処理に供し、80 で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、2%メタノール/クロロホルムで溶出する) に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体62C (0.05 g、31%) を灰白色の固体として得た。MS (ES): m/z = 391 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.38 (s, 1H)、7.50 - 7.56 (m, 1H)、7.42 - 7.48 (m, 2H)、7.00 - 7.08 (m, 2H)、6.73 (d, J = 9.41 Hz, 1H)、4.25 (t, J = 6.12 Hz, 2H)、3.05 (t, J = 6.40 Hz, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.10 - 2.17 (m, 2H)、1.90 - 2.00 (m, 2H)

20

## 【0207】

中間体62D: 6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

## 【化56】



30

## 【0208】

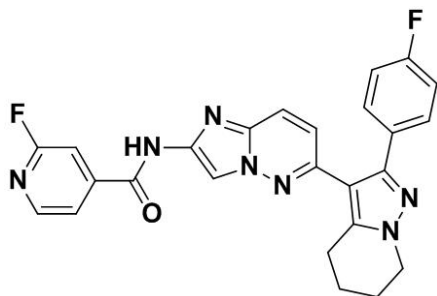
中間体62C (0.035 g、0.090ミリモル) のEtOH (1 mL) 中溶液に、KOH (0.025 g、0.448ミリモル) / 水 (0.5 mL) を添加し、その反応物を70 で4時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、その残渣を酢酸エチルおよび水で還元した。有機体をEtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体62D (0.03 g、96%) を灰白色の固体として得た。MS (ES): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>。この化合物をさらに精製することなく次の工程に適用した。

40

## 【0209】

化合物62: 2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

## 【化57】



## 【0210】

10

中間体62D(0.022g、0.063ミリモル)、HATU(0.048g、0.126ミリモル)およびDIPEA(0.033mL、0.189ミリモル)の乾燥DMF(0.8mL)中溶液に、2-フルオロイソニコチン酸(0.018g、0.126ミリモル)を添加し、その反応物を室温で16時間攪拌した。DMFを高真空下で除去し、残渣を10%炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチさせ、DCM(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、炭酸水素ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブHPLCに付して精製し、化合物62(0.013g、43%)を白色の固体として得た。MS(ES):  $m/z = 472 [M+H]^+$ ; HPLC保持時間 10.64分および9.71分(各々、HPLC方法AおよびB);  $^1H$  NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 11.83(s, 1H)、8.43-8.48(m, 2H)、7.94(dd,  $J = 9.41$ 、0.56Hz, 2H)、7.80(s, 1H)、7.49(dd,  $J = 8.91$ 、5.52Hz, 2H)、7.21(t,  $J = 8.97$ Hz, 2H)、6.91(d,  $J = 9.41$ Hz, 1H)、4.20(t,  $J = 6.02$ Hz, 2H)、2.96(t,  $J = 6.27$ Hz, 2H)、2.07(dd,  $J = 6.24$ 、3.61Hz, 2H)、1.88(d,  $J = 5.71$ Hz, 2H)

20

## 【0211】

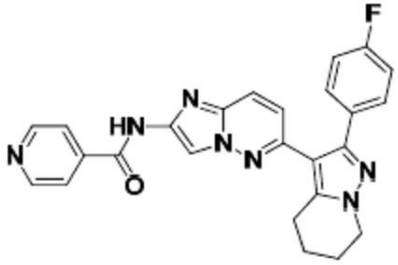
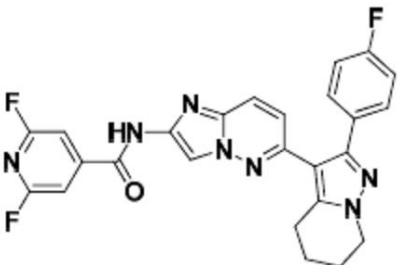
表11に示される化合物は、化合物62Dを対応するカルボン酸と反応させることにより、化合物62と同様にして合成された。

## 【0212】

30

【表 3 1】

表 1 1

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
63		<i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- <i>a</i> ]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	454	7.63 7.95	A B
64		2,6-ジフルオロ <i>N</i> -(6-(2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- <i>a</i> ]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド	490	11.68 10.58	A B

10

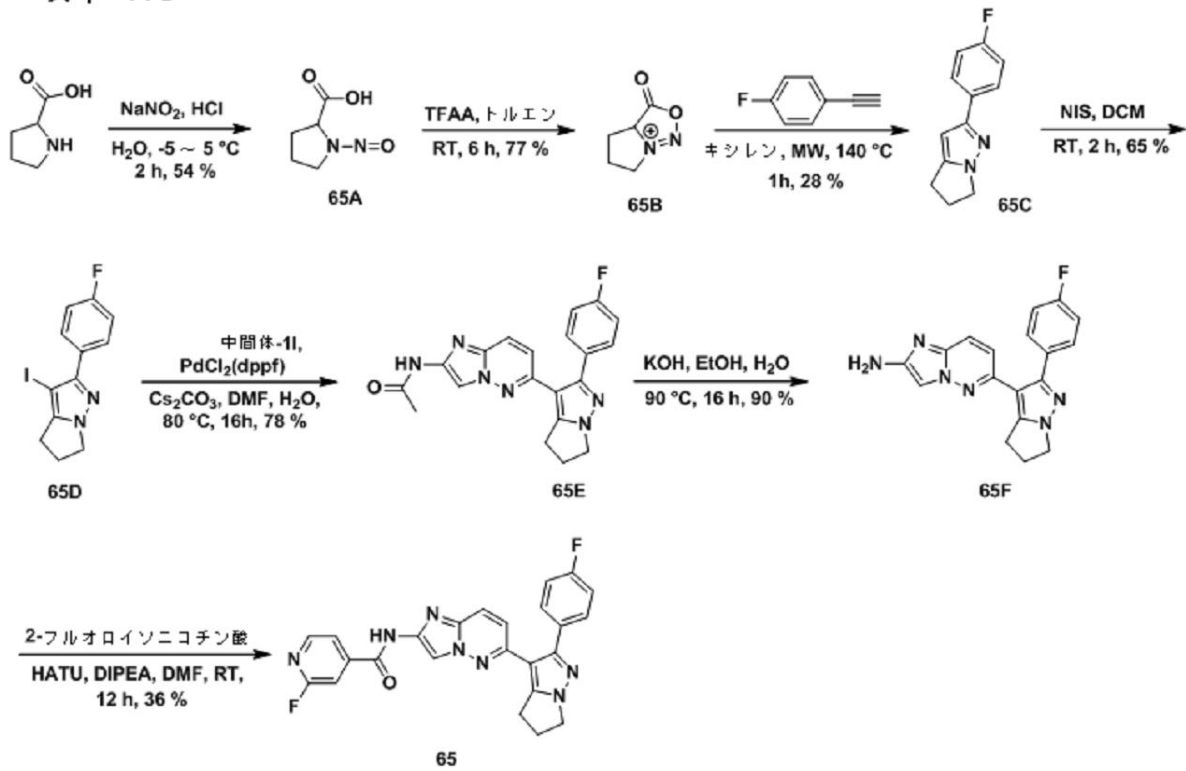
20

30

【 0 2 1 3 】

## 【化58】

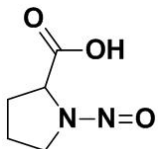
## スキーム5



## 【0214】

中間体65A：1-ニトロソピロリジン-2-カルボン酸

## 【化59】



30

## 【0215】

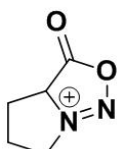
ピロリジン-2-カルボン酸(10g、87ミリモル)の5でのHCl(6.6mL、217ミリモル)および水(34mL)中の攪拌溶液に、亜硝酸ナトリウム(8.2g、119ミリモル)/水(10mL)を添加し、攪拌を5で1.5時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(5×100mL)で抽出し、有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。該粗生成物をベンゼン(20mL)から再結晶させ、純粋な中間体65A(6.8g、54%)を褐色の固体として得た。MS(ES)：m/z=145[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 6.56-7.2(br.m, 1H)、5.33(dd, J=8.03、3.51 Hz, 1H)、4.22-4.61(m, 2H)、3.62-3.74(m, 1H)、2.06-2.42(m, 4H)

40

## 【0216】

中間体65B：3-オキソ-3a,4,5,6-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,2,3]オキサジアゾール-7-イウム

## 【化60】



## 【0217】

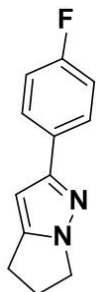
50

65A (2.5 g、17.35ミリモル)のトルエン(20.0 mL)中の攪拌懸濁液に、TFAA (2.450 mL、17.35ミリモル)を添加し、さらに室温で6時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(20 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、中間体65B (1.7 g, 77%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 4.15 - 4.55 (m, 2H)、2.84 - 2.99 (m, 2H)、2.64 - 2.77 (m, 2H)

【0218】

中間体65C: 2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール

【化61】



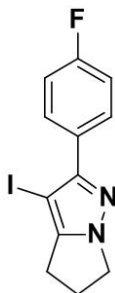
【0219】

1-エチニル-4-フルオロベンゼン(1.2 g、9.99ミリモル)のキシレン(4.0 mL)中溶液に、65B (1.27 g、9.99ミリモル)をマイクロ波バイアル中に添加し、CEMマイクロ波シンセサイザーを用いるマイクロ波照射の下、140℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(40 g REDISEP(登録商標)カラムを用い、30% EtOAc/ヘキサンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体65C (0.56 g、28%)を褐色の固体として得た。MS (ES): m/z = 203 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.69 - 7.90 (m, 2H)、7.08 - 7.33 (m, 2H)、6.43 (s, 1H)、3.91 - 4.25 (m, 2H)、2.86 (t, J = 7.28 Hz, 2H)、2.58 (s, 2H)

【0220】

中間体65D: 2-(4-フルオロフェニル)-3-ヨード-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール

【化62】



【0221】

65C (0.3 g、1.483ミリモル)のジクロロメタン(10 mL)中の攪拌溶液に、NIS (0.401 g、1.780ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、チオ硫酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g REDISEP(登録商標)カラムを用い、1%メタノール/クロロホルムで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体65

10

20

30

40

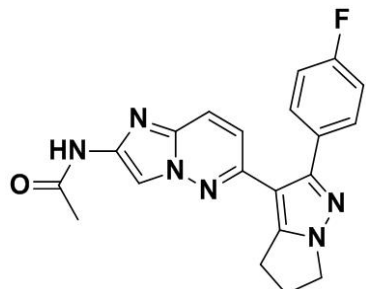
50

D (0.32 g、65%) を灰白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 329 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 7.68 - 7.83 (m, 2H)、7.18 - 7.35 (m, 2H)、4.14 - 4.30 (m, 2H)、2.79 - 2.89 (m, 2H)、2.54 - 2.63 (m, 2H)

## 【0222】

中間体 65E : N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

## 【化63】



10

## 【0223】

65D (0.3 g、0.914ミリモル)、中間体 1I (0.69 g、2.286ミリモル)、および炭酸セシウム (0.75 g、2.286ミリモル) のDMF (3.0 mL) および水 (1 mL) 中の脱気処理に付した溶液に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト (0.045 g、0.055ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素ガスで10分間脱気処理に付し、80 で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過し、水層をEtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、2% MeOH/クロロホルムで溶出する) に付して精製し、純粋な中間体 65E (0.27 g、78%) を灰白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 377 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 10.83 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.46 - 7.56 (m, 2H)、7.14 - 7.28 (m, 2H)、6.92 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、4.21 (t, J = 7.28 Hz, 2H)、3.11 (t, J = 7.53 Hz, 2H)、2.56 - 2.69 (m, 2H)、2.01 - 2.14 (m, 3H)

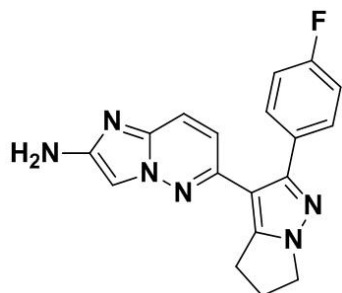
20

30

## 【0224】

中間体 65F : 6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

## 【化64】



40

## 【0225】

65E (0.03 g、0.080ミリモル) のエタノール (2.0 mL) 中の攪拌溶液に、KOH (4.47 mg、0.080ミリモル) / 水 (1.0 mL) を添加し、90 で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮し、中間体 65F (0.024 g、90%) を淡黄

50

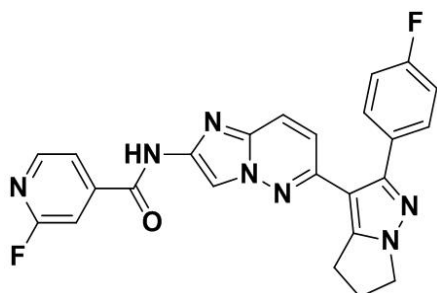
色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 335 [M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.42 - 7.64 (m, 3H)、7.02 - 7.27 (m, 3H)、6.72 (d,  $J = 9.07$  Hz, 1H)、5.39 (s, 2H)、4.19 (t,  $J = 7.37$  Hz, 2H)、3.05 (t,  $J = 7.18$  Hz, 2H)、2.58 - 2.73 (m, 2H)

## 【0226】

化合物65 : 2-フルオロ-N-(6-(2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)イソニコチンアミド

## 【化65】

10



## 【0227】

中間体65F (0.024 g, 0.072ミリモル)の乾燥DMF (1 mL)中溶液に、HATU (0.055 g, 0.144ミリモル)、DIPEA (0.05 mL, 0.287ミリモル)、2-フルオロイソニコチン酸 (0.02 g, 0.144ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で16時間攪拌した。DMFを高真空下で除去し、残渣を10%炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル (3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、65 (0.012 g, 36%)を灰白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 458 [M+H]^+$  ; HPLC保持時間分 15.82および14.16分 (各々、方法EおよびF) ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.81 (br. s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.93 - 7.97 (m, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.47 - 7.59 (m, 2H)、7.18 - 7.28 (m, 2H)、7.01 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1H)、4.23 (t,  $J = 7.28$  Hz, 2H)、3.09 - 3.18 (m, 2H)、2.59 - 2.72 (m, 2H)

20

30

## 【0228】

表12に示される化合物は、化合物65Fを対応するカルボン酸と反応させることにより、化合物65と同様にして合成された。

## 【0229】

【表 3 2】

表 1 2

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
66		2,6-ジフルオロ -N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6-ジヒドロ-4H- ピロロ[1,2-b]ピラゾール -3-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)イソ ニコチンアミド	476	11.22 11.85	A B
67		N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6-ジヒドロ-4H- ピロロ[1,2-b]ピラゾール -3-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)イソ ニコチンアミド	440	6.95 8.73	A B
68		N-(6-(2-(4-フルオロフェ ニル)-5,6-ジヒドロ-4H- ピロロ[1,2-b]ピラゾール -3-イル)イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-2-イル)ベン ズアミド	439	10.43 11.29	A B

10

20

30

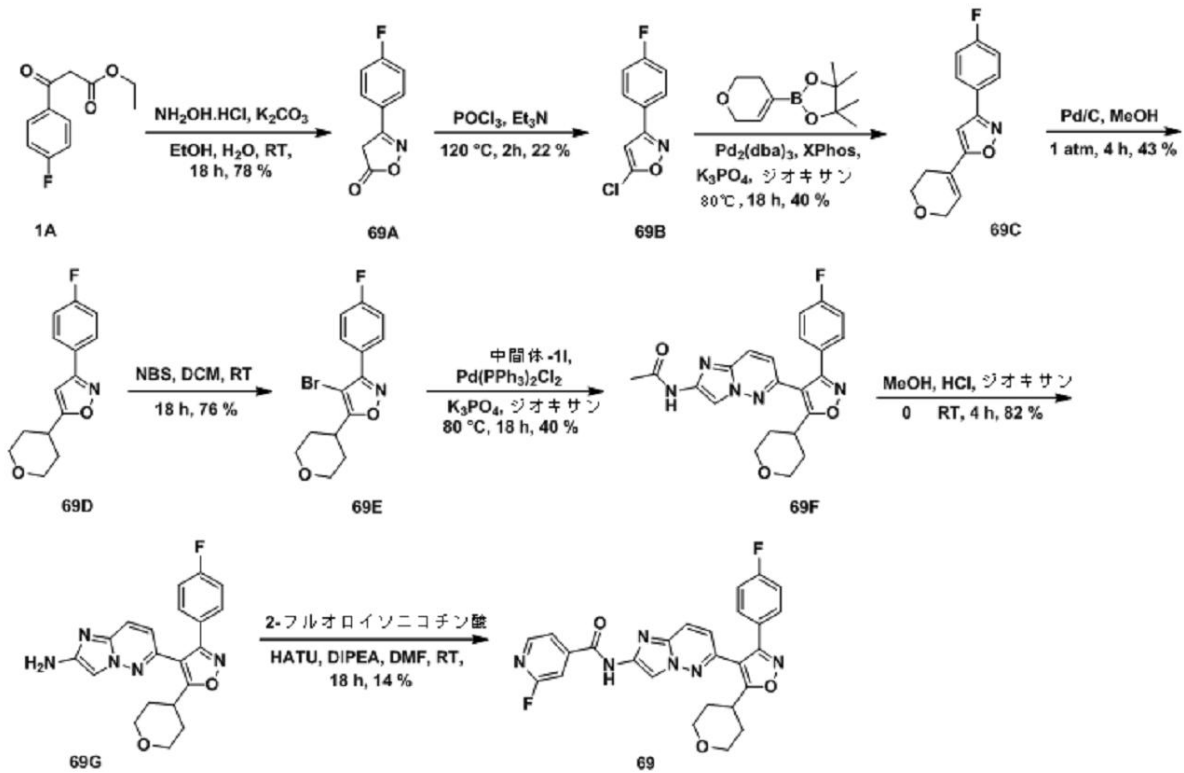
40

【 0 2 3 0 】



## 【化66】

## スキーム6



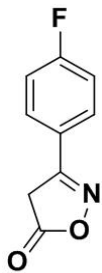
10

20

## 【0231】

中間体 69A : 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 ( 4 H ) - オン

## 【化67】



30

## 【0232】

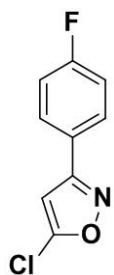
中間体 1A ( 12 g、57.1ミリモル ) およびヒドロキシルアミン・塩酸塩 ( 4.36 g、62.8ミリモル ) のエタノール ( 100 mL ) および水 ( 100 mL ) 中の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 3.94 g、28.5ミリモル ) を添加し、室温で18時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、黄色の固体が分離し、それを濾過し、乾燥させて中間体 69A ( 8 g、78% ) を得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS ( ES ) :  $m/z = 178 [M - H]^+$  ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、クロロホルム - d ) ppm 7.65 - 7.77 ( m, 2 H )、7.11 - 7.23 ( m, 2 H )、3.79 ( s, 2 H )

40

## 【0233】

中間体 69B : 5 - クロロ - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) イソキサゾール

## 【化68】



## 【0234】

中間体69A(6.0g、33.5ミリモル)の $\text{POCl}_3$ (18.73mL、201ミリモル)中溶液に、TEA(5.13mL、36.8ミリモル)を添加し、該反応混合物を120で2時間攪拌した。過剰量の $\text{POCl}_3$ を減圧下で除去し、残渣を氷でクエンチさせた。水層を $\text{Et}_2\text{O}$ (3x50mL)で抽出した。エーテル層を10% $\text{NaHCO}_3$ 、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を褐色の固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(120gREDISEP(登録商標)カラムを用い、10% $\text{EtOAc}$ /ヘキサンで溶出する)に付してさらに精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体69B(1.5g、22%)を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.70 - 7.80(m, 2H)、7.11 - 7.21(m, 2H)、6.45(s, 1H)

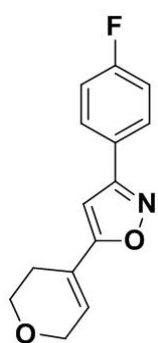
10

20

## 【0235】

中間体69C: 5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)イソキサゾール

## 【化69】



## 【0236】

中間体69B(200mg、1.012ミリモル)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(319mg、1.518ミリモル)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93mg、0.101ミリモル)、XPhos(97mg、0.202ミリモル)および $\text{K}_3\text{PO}_4$ (1.518mL、3.04ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中の白色懸濁液を窒素で10分間パージし、80で18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、 $\text{EtOAc}$ (3x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗化合物を黄色の固体として得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(120gREDISEP(登録商標)カラムを用い、20% $\text{EtOAc}$ /ヘキササンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体69C(0.1g、40%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.75 - 7.86(m, 2H)、7.12 - 7.18(m, 2H)、6.61(tt, J=3.01, 1.63Hz, 1H)、6.40(s, 1H)、3.94(t, J=5.40Hz, 2H)、3.84(t, J=5.52Hz, 2H)、2.52(dtt, J=5.52, 2.76, 2.76, 1.38, 1.38Hz, 2H)

30

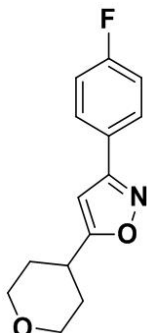
40

50

## 【0237】

中間体69D：3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール

## 【化70】



10

## 【0238】

中間体69C(0.08g、0.326ミリモル)のMeOH(4mL)中の脱気処理に付した溶液に、10%Pd/C(0.069g、0.065ミリモル)を添加し、1気圧の水素下にて室温で4時間水素添加に供した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を灰白色の固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(12gREDISEP(登録商標)カラムを用い、20%EtOAc/ヘキサンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体69D(0.035g、43%)を白色の固体として得た。MS(ES): $m/z = 248 [M - H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.80 - 7.88(m, 2H)、7.14 - 7.21(m, 2H)、6.26(s, 1H)、4.10(ddd,  $J = 11.70, 4.24, 2.20$  Hz, 2H)、3.56(td,  $J = 11.80, 2.26$  Hz, 2H)、3.23(tt,  $J = 11.78, 3.94$  Hz, 1H)、2.02 - 2.15(m, 2H)、1.82 - 1.90(m, 2H)

20

## 【0239】

中間体69E：4-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール

## 【化71】



30

## 【0240】

中間体69D(250mg、1.011ミリモル)のDCM(2mL)中溶液に、NBS(180mg、1.011ミリモル)を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を蒸発させて化合物を灰白色の固体として得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(24gREDISEP(登録商標)カラムを用い、20%EtOAc/ヘキサンで溶出する)に付して精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体69E(0.25g、76%)を灰白色の固体として得た。MS(ES): $m/z = 327 [M - H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 7.80 - 7.88(m, 2H)、7.14 - 7.21(m, 2H)、4.10(ddd,  $J = 11.70, 4.24, 2.20$  Hz, 2H)、3.56(td,  $J = 11.80, 2.26$  Hz, 2H)、3.23(tt,  $J = 11.78, 3.94$  Hz,

40

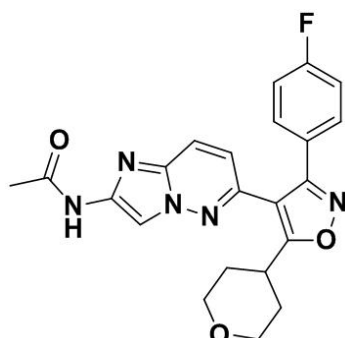
50

1 H)、2.02 - 2.15 (m, 2 H)、1.82 - 1.90 (m, 2 H)

【0241】

中間体69F: N-(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド

【化72】



10

【0242】

中間体69E (180 mg、0.552ミリモル)、中間体1I (500 mg、1.656ミリモル) および  $K_3PO_4$  (0.414 mL、1.656ミリモル) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中の脱気処理に供した白色の懸濁液に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (38.7 mg、0.055ミリモル) を添加し、80 で18時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この残渣に、水を添加し、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗化合物を黄色の固体として得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g REDISEP (登録商標) カラムを用い、2%メタノール/クロロホルムで溶出する) に付してさらに精製した。フラクションを合わせ、一緒に濃縮し、中間体69F (0.1 g、40%) を灰白色の固体として得た。MS (ES) :  $m/z = 422 [M-H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、クロロホルム-d)

20

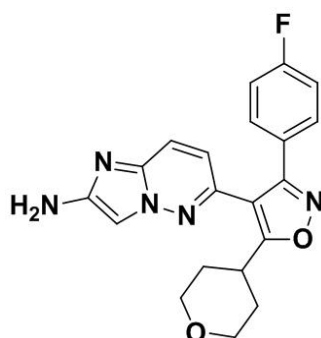
ppm 8.46 (s, 1 H)、8.12 (br. s, 1 H)、7.64 (dd,  $J = 9.29, 0.63$  Hz, 1 H)、7.43 - 7.49 (m, 2 H)、7.05 - 7.12 (m, 2 H)、6.67 (d,  $J = 9.29$  Hz, 1 H)、4.06 - 4.14 (m, 2 H)、3.50 (td,  $J = 11.81, 2.16$  Hz, 2 H)、3.36 - 3.44 (m, 1 H)、2.27 (s, 2 H)、2.10 - 2.16 (m, 2 H)、1.89 - 1.95 (m, 3 H)

30

【0243】

中間体69G: 6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-アミン

【化73】



40

【0244】

中間体69F (0.1 g、0.237ミリモル) の0 でのMeOH (1 mL) 中溶液に、4M HCl / 1,4-ジオキサン (0.890 mL、3.56ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を該反応混合物から除去し、10%  $NaHCO_3$

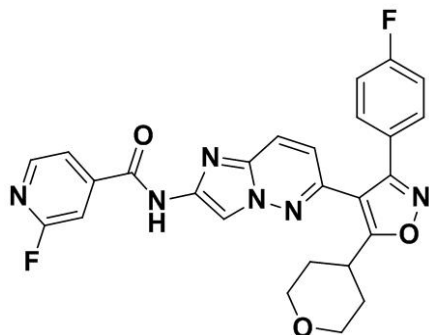
50

を添加し、残渣を酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、10% NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物 69 G (0.09 g、82%) を黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS (ES) : m/z = 380 [M - H]<sup>+</sup>

【0245】

中間体 69 : 2 - フルオロ - N - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1,2 - b] ピリダジン - 2 - イル) イソニコチンアミド

【化74】



10

【0246】

2 - フルオロイソニコチン酸 (23.24 mg、0.165 ミリモル)、HATU (62.6 mg、0.165 ミリモル) および DIPEA (0.035 mL、0.198 ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液に、中間体 69 G (25 mg、0.066 ミリモル) を添加し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮し、その粗生成物を暗褐色の残渣として得た。粗生成物を逆相 HPLC を介してさらに精製し、化合物 69 (0.005 g、14%) を灰白色の固体として得た。MS (ES) : m/z = 503 [M + H]<sup>+</sup>; HPLC 保持時間 17.61 分および 15.11 分 (各々、HPLC 方法 E および F); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 11.81 (br. s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.47 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、7.97 (dd, J = 5.02、1.51 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.51 - 7.58 (m, 2H)、7.26 - 7.33 (m, 2H)、7.04 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、3.90 - 3.97 (m, 2H)、3.40 - 3.48 (m, 3H)、1.84 - 1.91 (m, 4H)

20

30

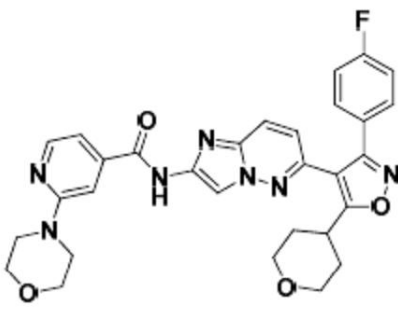
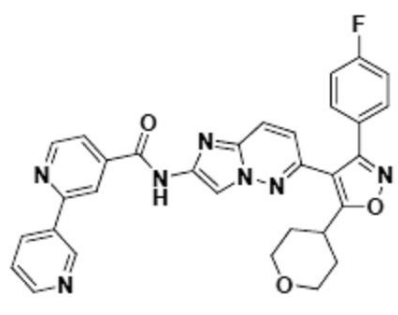
【0247】

表 13 に示される化合物は、化合物 65 G を対応するカルボン酸と反応させることにより、化合物 69 と同様にして合成された。

【0248】

【表 3 3】

表 1 3

Ex. No.	構造式	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	HPLC 方法
70		<i>N</i> -(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)-2-モルホリノイソニコチンアミド	568 [M-H]	8.04 8.18	A B
71		<i>N</i> -(6-(3-(4-フルオロフェニル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)イソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i> ]ピリダジン-2-イル)-[2,3'-ビピリジン]-4-カルボキシアミド	559 [M-H]	7.60 8.18	A B

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
		A 6 1 P	25/28
		A 6 1 P	9/10

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ウベンデル・ベラバルティ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 セルヴァクマール・クマラヴェル

インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 アルル・モジ・セルバン・スピアー・カルツピアー

インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 シルパ・ホレハッティ・マヘシュワラッパ

インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 チャンドラセカル・レディ・ラチャムレディ

インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 マーク・ディ・ウィットマン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2008/016131(WO, A1)

特表2012-512853(JP, A)

国際公開第2014/100540(WO, A1)

国際公開第2014/100533(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D201/00 - 519/00

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)