

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-509009

(P2020-509009A)

(43) 公表日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 6 3
<b>C 0 7 D 403/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 403/12 C S P	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/551 Z N A	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-546351 (P2019-546351)	(71) 出願人	513032275 グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティ、ディベロップメント 、リミテッド GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、9 8 0
(86) (22) 出願日	平成30年2月23日 (2018. 2. 23)	(74) 代理人	110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和1年10月24日 (2019. 10. 24)		
(86) 国際出願番号	PCT/IB2018/051163		
(87) 国際公開番号	W02018/154520		
(87) 国際公開日	平成30年8月30日 (2018. 8. 30)		
(31) 優先権主張番号	62/464, 016		
(32) 優先日	平成29年2月27日 (2017. 2. 27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/585, 216		
(32) 優先日	平成29年11月13日 (2017. 11. 13)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての複素環式アミド

## (57) 【要約】

RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、RIP1キナーゼ阻害剤化合物と、少なくとも1つの他の治療活性剤との組み合わせが開示される；特に、癌の治療に使用するための、RIP1キナーゼ阻害剤化合物と、少なくとも1つの他の治療活性剤との組み合わせであって、少なくとも1つの他の治療活性剤が免疫調節剤である、組み合わせが開示される。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

RIP1キナーゼ阻害剤化合物と、少なくとも1つの他の治療活性剤とを含む、組み合わせであって、少なくとも1つの他の治療活性剤が、免疫調節剤である、組み合わせ。

## 【請求項 2】

RIP1キナーゼ阻害剤化合物が、式(I)又は式(II)の化合物である、請求項 1 に記載の組み合わせ。

## 【請求項 3】

RIP1キナーゼ阻害剤化合物が、(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の組み合わせ。

10

## 【請求項 4】

前記少なくとも1つの免疫調節剤が、少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/若しくは抗ICOS抗体、又はその抗原結合断片を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

## 【請求項 5】

免疫調節剤が、イピリムマブ; トレメリムマブ; ニボルマブ; ペムブロリズマブ; アテゾリズマブ; デュルバルマブ; アベルマブ; ヒトICOSに対する少なくとも1つのアゴニスト抗体及び/又はヒトOX-40に対する少なくとも1つのアゴニスト抗体から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

20

## 【請求項 6】

式(I)又は式(II)の化合物と、ニボルマブ及びペムブロリズマブから選択される抗PD-1抗体とを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

## 【請求項 7】

式(I)又は式(II)の化合物と、ICOSアゴニスト抗体とを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

## 【請求項 8】

前記組み合わせが、式(I)又は式(II)の化合物と、抗ICOS抗体とを含み、抗ICOS抗体が、アゴニスト抗体であり、抗ICOS抗体が、配列番号7に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>ドメイン、及び/又は配列番号8に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>ドメインを含み、前記ICOS結合タンパク質が、ヒトICOSに特異的に結合する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

30

## 【請求項 9】

ICOS抗体が、配列番号7と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

## 【請求項 10】

ICOS抗体が、配列番号8と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

40

## 【請求項 11】

前記組み合わせが、

(i) 少なくとも $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ の会合速度定数( $k_{on}$ ); 及び $6 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 未満の解離速度定数( $k_{off}$ )で; 又は

(ii) 約100nM未満の解離定数( $K_D$ )で、

ヒトICOSに結合するICOS抗体を含み、親和性は、BIAcoreによって測定される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む、医薬組成物。

50

## 【請求項 13】

治療有効量の、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のRIP1キナーゼ阻害剤化合物と、治療有効量の、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の免疫調節剤を含む第2の医薬組成物とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 14】

癌の治療のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組み合わせ又は医薬組成物の使用。

## 【請求項 15】

癌の治療をそれを必要とするヒトにおいて実施する方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組み合わせ又は医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

10

## 【請求項 16】

癌が、固形腫瘍である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

## 【請求項 17】

癌が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死からなる群から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

## 【請求項 18】

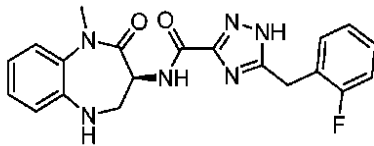
癌が、膵管腺癌(PDA)である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

20

## 【請求項 19】

式：

## 【化 1】



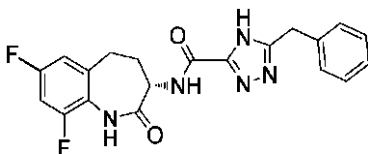
を有する化合物、又はその塩、又はその互変異性体。

## 【請求項 20】

30

前記組み合わせが、

## 【化 2】



又はその互変異性体；又はその薬学的に許容される塩を含み、

癌が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、及び膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍から選択され、及び

40

少なくとも1つの免疫調節剤が、少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/若しくは抗ICOS抗体、又はその抗原結合断片を含む、請求項 19 に記載の癌の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、RIP1キナーゼを阻害する複素環式アミド、並びにその製造方法及び使用方法に関する。本発明はまた、RIP1キナーゼ阻害剤と、少なくとも1つの他の治療活性剤との組み合わせ、及び癌の治療において前記組み合わせを使用する方法に関する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

受容体相互作用タンパク質-1(RIP1)キナーゼ(当初はRIPと呼ばれていた)は、自然免疫シグナル伝達に關与するTKLファミリーのセリン/スレオニンタンパク質キナーゼである。RIP1キナーゼは、N末端キナーゼドメイン及びC末端デスドメイン(death domain)を有する、RHIMドメインを含有するタンパク質である(Trends Biochem. Sci. 30, 151-159 (2005))。RIP1のデスドメインは、Fas及びTNFR-1(Cell 81, 513-523 (1995))、TRAIL-R1及びTRAIL-R2(Immunity 7, 821-830 (1997))及びTRADD(Immunity 4, 387-396, (1996))を含む、他のデスドメイン含有タンパク質との相互作用を媒介し、一方、RHIMドメインは、TRIF(Nat Immunol. 5, 503-507 (2004))、DAI(EMBO Rep. 10, 916-922 (2009))及びRIP3(J. Biol. Chem. 274, 16871-16875 (1999); Curr. Biol. 9, 539-542 (1999))などの、他のRHIMドメイン含有タンパク質を結合するのに重要であり、これらの相互作用を通してその効果の多くを発揮する。RIP1は、細胞シグナル伝達の中心的調節因子であり、以下に考察される生存促進経路及びプログラム細胞死経路の両方の媒介に關与している。

10

## 【0003】

細胞シグナル伝達におけるRIP1の役割は、様々な条件下で評価されている[TLR3(Nat Immunol. 5, 503-507 (2004))、TLR4(J. Biol. Chem. 280, 36560-36566 (2005))、TRAIL(FAS (J. Biol. Chem. 279, 7925-7933 (2004))を含む]が、デスレセプター(death receptor)TNFR1の下流のシグナルを媒介する関連で最もよく理解されている(Cell 114, 181-190 (2003))。TNFによるTNFRの結合は、そのオリゴマー化、及び受容体の細胞質尾部への複数のタンパク質(直鎖状K63結合ポリユビキチン化RIP1(Mol. Cell 22, 245-257 (2006))、TRAF2/5(J. Mol. Biol. 396, 528-539 (2010))、TRADD(Nat. Immunol. 9, 1037-1046 (2008))及びcIAP(Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783 (2008))を含む)の動員をもたらす。足場タンパク質としてのRIP1に依存するこの複合体(すなわち、キナーゼ非依存性)は、複合体Iと呼ばれ、NF- $\kappa$ B経路及びMAPキナーゼ経路の活性化を通して生存促進シグナル伝達のプラットフォームを提供する(Sci. Signal. 115, re4 (2010))。あるいは、RIP1の脱ユビキチン化を促進する条件下での受容体へのTNFの結合(A20及びCYLDなどのタンパク質又はcIAPの阻害による)は、受容体の内在化、並びに複合体II若しくはDISC(死誘導シグナル伝達複合体)の形成をもたらす(Cell Death Dis. 2, e230 (2011))。RIP1、TRADD、FADD及びカスパーゼ8を含有するDISCの形成は、やはりRIP1キナーゼ非依存的様式の、カスパーゼ8の活性化、及びプログラムされたアポトーシス細胞死の開始をもたらす(FEBS J 278, 877-887 (2012))。アポトーシスは、主として細胞死の静止形態であり、発生及び細胞恒常性などの日常的プロセスに關与している。

20

30

## 【0004】

DISCが形成し、RIP3が発現しているが、アポトーシスが阻害されている条件(例えば、FADD/カスパーゼ8欠失、カスパーゼ阻害、又はウイルス感染)下では、第3のRIP1キナーゼ依存性の可能性が存在する。RIP3は、今、この複合体に入り、RIP1によりリン酸化され、MLKL及びPGAM5の活性化を通してカスパーゼ非依存性のプログラムされた壊死性細胞死を開始することができる(Cell 148, 213-227 (2012)); (Cell 148, 228-243 (2012)); (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327 (2012))。アポトーシスとは対照的に、プログラムされた壊死(プログラムされていない受動的壊死と混同すべきでない)は、細胞からの危険関連分子パターン(DAMP)の放出をもたらす。これらのDAMPは、周囲の細胞及び組織に「危険信号」を提供し、インフラマソーム活性化、サイトカイン産生及び細胞動員を含む炎症促進性応答を誘発することができる(Nat. Rev. Immunol 8, 279-289 (2008))。

40

## 【0005】

RIP1キナーゼ媒介プログラム細胞死の調節不全は、RIP3ノックアウトマウス(RIP1媒介プログラム壊死が完全に遮断されている)の使用によって、及びネクロスタチン-1(不十分な経口バイオアベイラビリティを有する、RIP1キナーゼ活性のツール阻害剤)によって実証されるように、様々な炎症性疾患と関連している。RIP3ノックアウトマウスは、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む)(Nature 477, 330-334 (2011))、乾癬(Immun

50

ity 35, 572-582 (2011))、網膜剥離によって誘導される光受容体壊死(PNAS 107, 21695-21700 (2010))、網膜色素変性症(Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603 (2012))、セルレインによって誘導される急性膵炎(Cell 137, 1100-1111 (2009))及び敗血症/全身性炎症反応症候群(SIRS)(Immunity 35, 908-918 (2011))において保護することが示されている。ネクロスタチン-1は、虚血性脳傷害(Nat. Chem. Biol. 1, 112-119 (2005))、網膜虚血/再灌流傷害(J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576 (2010))、ハンチントン病(Cell Death Dis. 2 e115 (2011))、網膜虚血再灌流傷害(Kidney Int. 81, 751-761 (2012))、シスプラチンによって誘導される腎傷害(Ren. Fail. 34, 373-377 (2012))及び外傷性脳傷害(Neurochem. Res. 37, 1849-1858 (2012))の軽減に有効であることが示されている。RIP1依存性アポトーシス、壊死又はサイトカイン産生によって少なくとも部分的に調節される他の疾患又は障害としては、血液及び固形臓器の悪性腫瘍(Genes Dev. 27: 1640-1649 (2013), Cancer Cell 28, 582-598 2015); 膵臓癌(Nature 532, 245-249 (2016), Nature 536, 215-218 (2016))、細菌感染及びウイルス感染(Cell Host & Microbe 15, 23-35 (2014))(結核及びインフルエンザを含むが、これらに限定されない(Cell 153, 1-14, (2013))及びリソソーム蓄積症(特に、ゴーシェ病、Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449)が挙げられる。炎症は、糖尿病及び肥満の病因に寄与する因子であることが知られている(Chen. et al., International Journal of Endocrinology (2015))。TNF受容体においてTNFの作用を遮断すると、動物及びヒトにおいてグルコース恒常性が改善されることが示されている(Stagakis et al., Arthritis Research & Therapy (2012))。RIP1の阻害は、ヒト網膜色素変性症(RP)のRd10マウスモデルに対する保護に関与している(Y. Murakami et al., PNAS 109(36):14598-14603 (2012))。RIP1の阻害は、ヒト多発性硬化症(MS)の実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスモデルに対する保護に関与している(D. Ofengeim et al. Cell Reports 10(11):1836-1849, (2015))。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 0 6 】

RIP1は、それらの共会合がネクロトーシスをもたらすという点でRIP3と密接に連携しているセリン/スレオニンタンパク質キナーゼである(Shutinoski, B. et al. Cell Death Differ. 23, 1628-1637, doi:10.1038/cdd.2016.51 (2016))。しかし、RIP1は、RIP3とのその会合とは無関係に炎症刺激に応答してNF- $\kappa$ B及びMAPキナーゼシグナル伝達をさらに駆動する(Meylan, E. et al. Nat. Immunol. 5, 503-507, doi:10.1038/ni1061 (2004)及びOfengeim, D. & Yuan, J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 14, 727-736, doi:10.1038/nrm3683 (2013))。RIP1は、TLRシグナル伝達の推定上のマスター上流調節因子でもある(Ofengeim, D. & Yuan, J.)。したがって、RIP1は、癌における抑制性マクロファージ分極化に多面的な影響を有し得る。

#### 【 先行技術文献 】

#### 【 非特許文献 】

#### 【 0 0 0 7 】

【 非特許文献 1 】 Trends Biochem. Sci. 30, 151-159 (2005)

【 非特許文献 2 】 Cell 81, 513-523 (1995)

【 非特許文献 3 】 Immunity 7, 821-830 (1997)

【 非特許文献 4 】 Immunity 4, 387-396, (1996)

【 非特許文献 5 】 Nat Immunol. 5, 503-507 (2004)

【 非特許文献 6 】 EMBO Rep. 10, 916-922 (2009)

【 非特許文献 7 】 J. Biol. Chem. 274, 16871-16875 (1999)

【 非特許文献 8 】 Curr. Biol. 9, 539-542 (1999)

【 非特許文献 9 】 J. Biol. Chem. 280, 36560-36566 (2005)

【 非特許文献 1 0 】 J. Biol. Chem. 279, 7925-7933 (2004)

【 非特許文献 1 1 】 Cell 114, 181-190 (2003)

【 非特許文献 1 2 】 Mol. Cell 22, 245-257 (2006)

【 非特許文献 1 3 】 J. Mol. Biol. 396, 528-539 (2010)

- 【非特許文献 1 4】Nat. Immunol. 9, 1037-1046 (2008)
- 【非特許文献 1 5】Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783 (2008)
- 【非特許文献 1 6】Sci. Signal. 115, re4 (2010)
- 【非特許文献 1 7】Cell Death Dis. 2, e230 (2011)
- 【非特許文献 1 8】FEBS J 278, 877-887 (2012)
- 【非特許文献 1 9】Cell 148, 213-227 (2012)
- 【非特許文献 2 0】Cell 148, 228-243 (2012)
- 【非特許文献 2 1】Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327 (2012)
- 【非特許文献 2 2】Nat. Rev. Immunol 8, 279-289 (2008)
- 【非特許文献 2 3】Nature 477, 330-334 (2011) 10
- 【非特許文献 2 4】Immunity 35, 572-582 (2011)
- 【非特許文献 2 5】PNAS 107, 21695-21700 (2010)
- 【非特許文献 2 6】Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603 (2012)
- 【非特許文献 2 7】Cell 137, 1100-1111 (2009)
- 【非特許文献 2 8】Immunity 35, 908-918 (2011)
- 【非特許文献 2 9】Nat. Chem. Biol. 1, 112-119 (2005)
- 【非特許文献 3 0】J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576 (2010)
- 【非特許文献 3 1】Cell Death Dis. 2 e115 (2011)
- 【非特許文献 3 2】Kidney Int. 81, 751-761 (2012)
- 【非特許文献 3 3】Ren. Fail. 34, 373-377 (2012) 20
- 【非特許文献 3 4】Neurochem. Res. 37, 1849-1858 (2012)
- 【非特許文献 3 5】Genes Dev. 27: 1640-1649 (2013)
- 【非特許文献 3 6】Cancer Cell 28, 582-598 2015
- 【非特許文献 3 7】Nature 532, 245-249 (2016)
- 【非特許文献 3 8】Nature 536, 215-218 (2016)
- 【非特許文献 3 9】Cell Host & Microbe 15, 23-35 (2014)
- 【非特許文献 4 0】Cell 153, 1-14, (2013)
- 【非特許文献 4 1】Gaucher Disease, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449
- 【非特許文献 4 2】Chen. et al., International Journal of Endocrinology (2015) 30
- 【非特許文献 4 3】Stagakis et al., Arthritis Research & Therapy (2012)
- 【非特許文献 4 4】Y. Murakami et al., PNAS 109(36):14598-14603 (2012)
- 【非特許文献 4 5】D. Ofengeim et al. Cell Reports 10(11):1836-1849, (2015)
- 【非特許文献 4 6】Shutinoski, B. et al. Cell Death Differ. 23, 1628-1637, doi:10.1038/cdd.2016.51 (2016)
- 【非特許文献 4 7】Meylan, E. et al. Nat. Immunol. 5, 503-507, doi:10.1038/ni1061 (2004)
- 【非特許文献 4 8】Ofengeim, D. & Yuan, J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 14, 727-736, doi:10.1038/nrm3683 (2013)
- 【発明の概要】 40
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0008】
- RIP1キナーゼ活性の強力で選択的な小分子阻害剤は、RIP1依存性細胞壊死を遮断し、癌における抑制性マクロファージ分極化を遮断し、それにより、DAMP、細胞死、及び/又は炎症に関連する疾患又は事象に治療的恩恵を提供し、加えて、免疫調節剤との併用治療に有用であり得る。したがって、RIP1キナーゼ阻害剤の、他の治療活性剤、特に免疫調節剤との新しい併用療法に対する必要性がある。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0009】
- 発明の概要 50

本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に本明細書に記載の化合物を、それを必要とする患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)に投与するステップを含む、方法を対象とする。本発明はなおさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物と、少なくとも1つの他の治療活性剤とを、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

## 【0010】

特に、本発明は、RIP1キナーゼ阻害剤の、少なくとも1つの他の治療活性剤との組み合わせ、及び癌の治療において前記組み合わせを使用する方法を対象とする。本発明は、より具体的には、RIP1キナーゼ阻害剤と免疫調節剤との組み合わせ、及び癌の治療において前記組み合わせを使用する方法を対象とする。

10

## 【0011】

本発明はまた、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療において少なくとも1つの他の治療活性剤と共に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物を対象とする。本発明はさらに、療法、特にRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療、より具体的には癌の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に本明細書に記載の化合物の組み合わせを対象とする。

## 【0012】

本発明はなおさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための、より具体的には癌の治療における、医薬の製造における、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に本明細書に記載の化合物の組み合わせの使用を対象とする。

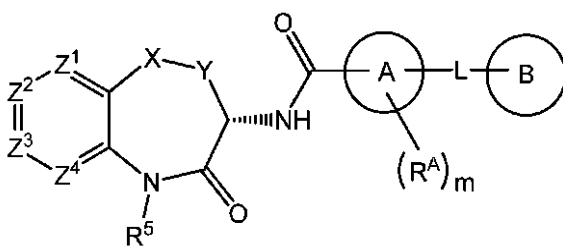
20

## 【0013】

本発明の組み合わせにおいて、RIP1キナーゼを阻害するWO2014/125444に開示されている化合物は、式(I)：

## 【0014】

## 【化1】



(I)

30

[式中、

Xは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、CO、CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、CH(OH)、又はN(CH<sub>3</sub>)であり；

Yは、CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり；

Z<sup>1</sup>は、N、CH又はCR<sup>1</sup>であり；

Z<sup>2</sup>は、CH又はCR<sup>2</sup>であり；

Z<sup>3</sup>は、N、CH又はCR<sup>3</sup>であり；

Z<sup>4</sup>は、CH又はCR<sup>4</sup>であり；

R<sup>1</sup>は、フルオロ又はメチルであり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の一方は、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、ヒドロキシル、B(OH)<sub>2</sub>、-COOH、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルC(OH)<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルSO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルSO<sub>2</sub>NHC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルC(O)NH-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)NC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルOC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルC(O)N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルNHC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルNHC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルC(O)NH-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルNHC(O)NH-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルNHC(O)-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルNHC(O)NH-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)ア

40

50

ルキルOC(O)NH-、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルOC(O)NH-、5~6員ヘテロシクロアルキル-C(O)-、5~6員ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-NHC(O)-、5~6員ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ-、3~6員シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、又は5~6員ヘテロアリール-C(O)NHであり、

前記3~6員シクロアルキル、5~6員ヘテロシクロアルキル及び5~6員ヘテロアリールは、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル及び-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-CNからなる群からそれぞれ独立して選択される1又は2個の置換基によって場合により置換されており；

及びR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のもう一方は、ハロゲン、シアノ又は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、フルオロ、クロロ、メチル又はトリフルオロメチルであり；

R<sup>5</sup>は、H又はメチルであり；

Aは、フェニル、5~6員ヘテロアリール、又は5~6員ヘテロシクロアルキルであり、カルボニル部分及びLは、環A上の1,3で置換されており；

mは、0であるか、又はmは、1であり、R<sup>A</sup>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルであり；及び

Lは、O、S、NH、N(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、CHF、CF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>NH、又はCH(OH)であり；

Bは、場合により置換されている(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、又は5~6員ヘテロシクロアルキルであり；

前記(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、又は5~6員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、ニトロ、及び(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルC(O)-からそれぞれ独立して選択される1又は2個の置換基によって置換されており；

又は部分-L-Bは、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、又は(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニルオキシである]

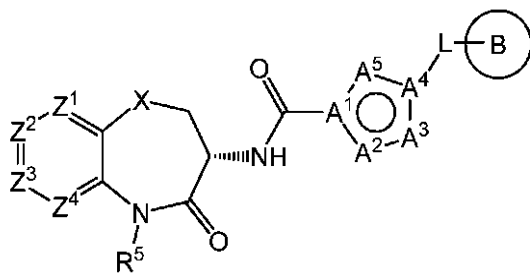
の化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩である。

【0015】

本発明はなおさらに、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(II)：

【0016】

【化2】



[式中、

Xは、CH<sub>2</sub>又はNHであり；

Z<sup>1</sup>は、CHであり；

Z<sup>2</sup>は、CH又はCR<sup>2</sup>であり；

Z<sup>3</sup>は、CHであり；

Z<sup>4</sup>は、CH又はCR<sup>4</sup>であり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、クロロ又はフルオロから選択され；

R<sup>5</sup>は、H又はメチルであり；

Lは、CH<sub>2</sub>であり；

A<sup>1</sup>及びA<sup>4</sup>は、Cであり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、N及びNHから選択され、トリアゾリル環部分を形成しており、

Bは、フルオロによって場合により置換されているフェニル環である]

による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを対象とする。

。

10

20

30

40

50

## 【0017】

本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(1)若しくは式(11)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩の組み合わせを、それを必要とする患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)に投与するステップを含む、方法を対象とする。

## 【0018】

本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法、特に癌を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(1)若しくは式(11)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩の、免疫調節剤との組み合わせを、それを必要とする患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)に投与するステップを含む、方法を対象とする。

10

## 【0019】

本発明はさらに、療法、特にRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(1)若しくは式(11)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩の組み合わせを対象とする。

## 【0020】

本発明はなおさらに、療法、特にRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療、より具体的には癌の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(1)若しくは式(11)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩の、免疫調節剤との組み合わせを対象とする。

20

## 【0021】

本発明はなおさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(1)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩の組み合わせの使用を対象とする。

## 【0022】

RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、本明細書に記載されており、炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性症、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、骨関節炎、及び全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)を含む)、移植拒絶、臓器移植(ドナー及びレシピエントについて)、多発性硬化症、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、多臓器機能不全症候群(MODS)、熱傷/火傷、全身性炎症反応症候群(SIRS)、放射線傷害、放射線療法、化学療法、肺炎、出血性ショック、外傷(多発性外傷を含む)、外傷性脳傷害、急性膵炎、重症疾患(一般)、敗血症、敗血症性ショック、スティーブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、脳卒中、熱中症、脳卒中に関連した肺炎、多臓器機能不全症候群(MODS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腸閉塞、肝硬変、手術、腹部大手術、腹部大動脈瘤修復、大腸切除、虚血再灌流傷害(固形臓器(腸、脳、肝臓、腎臓)の虚血再灌流傷害及び肢虚血を含む)、腸虚血(小腸及び大腸)、及び心肺バイパスを必要とする心臓手術を含む。

30

## 【0023】

本発明はさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物の組み合わせを、それを必要とする患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)に投与するステップを含み、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死から選択される、方法を対象とする。本発明はなおさらに、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物の組み合わせを患者に投与するステップを含む、固形腫瘍切除を受けた患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)を治療する方法を対象とする。

40

## 【0024】

本発明はさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、免疫調節剤と組み合わせて、それを必要とする患

50

者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)に投与するステップを含み、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死から選択される、方法を対象とする。本発明はなおさらに、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、免疫調節剤と組み合わせて、患者に投与するステップを含む、固形腫瘍切除を受けた患者(ヒト又は他の哺乳動物、特にヒト)を治療する方法を対象とする。

【0025】

さらに、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための医薬組成物であって、式(I)若しくは式(II)による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を対象とする。

10

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1Aは、実施例6の化合物又はビヒクルの経口前投与、それに続くマウスTNF及びzVADの同時静脈内投与後のマウスにおける経時的な体温喪失を示す。図1Bは、実施例6の化合物又はビヒクルの経口前投与、それに続くマウスTNF及びzVADの同時静脈内投与の3時間後のマウスにおける体温喪失を示す。

【図2】図2Aは、実施例6を単独で、又は抗PD1抗体と組み合わせて用いた、皮下膵臓腫瘍モデルを示す。図2Bは、実施例6を単独で、又は抗PD1抗体と組み合わせて用いた、皮下膀胱腫瘍モデルを示す。

20

【図3】図3Aは、経時的な、重度の皮膚炎のないマウスの割合を示す。離乳後、マウスに、示されているように実施例6の化合物を添加した食餌又は対照食を毎日摂取させ、皮膚炎の発症についてモニターした。図3Bは、経時的な、重度の皮膚炎のないマウスの割合を示す。マウスが皮膚炎の臨床兆候を発症したら(約6週齢)、マウスに、示されているように実施例6の化合物を添加した食餌又は対照食を毎日摂取させ、重度の皮膚炎の発症についてモニターした。

【図4】図4は、実施例6を単独で、又はICOSと組み合わせて用いた、皮下膵臓腫瘍モデルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

30

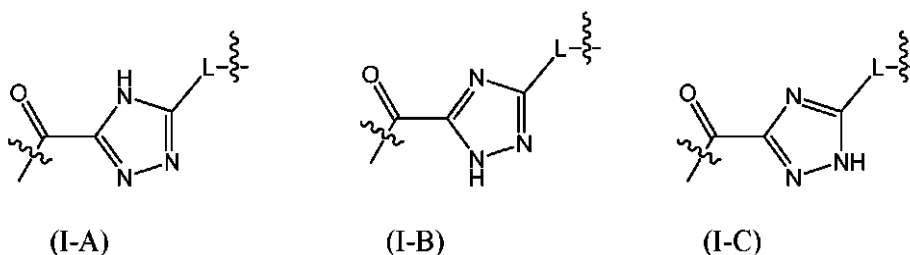
発明の詳細な説明

本発明の化合物は、さらなる置換に依存して、他の互変異性形態で存在し得ることが当業者に理解される。本発明の方法において有用なRIP1キナーゼ阻害剤化合物のいずれも、他の互変異性形態で存在し得ることが、当業者にさらに理解される。本明細書に記載の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内に包含されることが意図される。命名された化合物又は構造的に描写された化合物へのいずれの言及も、そのような化合物の全ての互変異性体及びその互変異性体の任意の混合物を包含することが意図されることを理解すべきである。また、A<sup>1</sup>及びA<sup>4</sup>がCであり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、それぞれ独立して、N及びNHから選択される場合、本発明において有用な化合物は、式(I-A)、(I-B)及び(I-C)：

40

【0028】

【化3】



によって表されるトリアゾール互変異性体として存在し得ることも当業者に理解される。

【0029】

50

本明細書に記載の中間化合物及び/又は本発明において有用な化合物に提供される化学名は、そのような化合物の互変異性表示のいずれか1つを指し得る(場合によっては、そのような代替名が実験内で提供される)。命名された化合物(中間化合物又は本発明において有用な化合物)又は構造的に描写された化合物(中間化合物又は本発明において有用な化合物)へのいずれの言及も、そのような化合物の全ての互変異性体及びその互変異性体の任意の混合物を包含することが意図されることを理解すべきである。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「場合により置換されている」は、Bフェニル基が非置換であってもよく、又はフェニル基が1つのフルオロ置換基で置換されていてもよいことを示す。

【0031】

本明細書で使用される場合、用語「本発明の化合物(1又は複数)」又は「この発明の化合物(1又は複数)」は、任意の形態、すなわち、任意の塩又は非塩形態(例えば、遊離酸又は塩基形態として、又はその塩、特に薬学的に許容される塩として)及びその任意の物理形態(例えば、非固体形態(例えば、液体又は半固体形態)、及び固体形態(例えば、非晶質又は結晶形態、特定の多形形態、溶媒和物形態、例えば、水和物形態(例えば、一水和物、二水和物及び半水和物))、及び様々な形態の混合物における、本明細書で定義される式(1)の化合物、特に式(1)のいずれか1つの化合物を意味する。

【0032】

したがって、本発明内に、任意の塩若しくは非塩形態、及びその任意の物理形態、及び様々な形態の混合物における、本明細書で定義される式(1)又は式(II)の化合物、特に式(1)又は式(II)のいずれか1つの化合物が含まれる。そのようなものは本発明内に含まれるが、任意の塩若しくは非塩形態、及びその任意の物理形態における、本明細書で定義される式(1)又は式(II)の化合物、特に式(1)又は式(II)のいずれか1つの化合物は、様々なレベルの活性、異なるバイオアベイラビリティ、及び製剤目的のための異なる取り扱い特性を有し得ることが理解される。

【0033】

本発明の一実施形態では、式(II)の化合物は、

(S)-5-ベンジル-N-(2-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 又は

(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

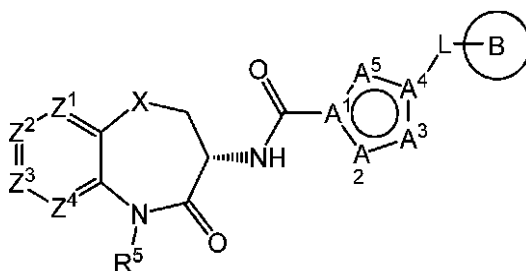
又はその互変異性体; 又はその塩を含まない。

【0034】

一実施形態では、式(III):

【0035】

【化4】



(III)

[式中、

10

20

30

40

50

Xは、CH<sub>2</sub>又はNHであり；

Z<sup>1</sup>は、CHであり；

Z<sup>2</sup>は、CH又はCR<sup>2</sup>であり；

Z<sup>3</sup>は、CHであり；

Z<sup>4</sup>は、CH又はCR<sup>4</sup>であり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、クロロ又はフルオロから選択され；

R<sup>5</sup>は、H又はメチルであり；

Lは、CH<sub>2</sub>であり；

A<sup>1</sup>及びA<sup>4</sup>は、Cであり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、N及びNHから選択され(A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-A<sup>5</sup>-A<sup>1</sup>がトリアゾリル環部分を形成するように)、

Bは、フルオロによって場合により置換されているフェニル環である]

による化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩が提供され；

但し、化合物は、

(S)-5-ベンジル-N-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；

(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；

(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；又は

(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；

又はその塩、特に薬学的に許容される塩ではない。

【0036】

式(I)、式(II)、又は式(III)の化合物の一実施形態では、Xは、CH<sub>2</sub>である。別の実施形態では、Xは、NHである。

【0037】

式(I)、(II)又は(III)の化合物の一実施形態では、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>は、それぞれCHである。別の実施形態では、Z<sup>1</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>は、それぞれCHであり、Z<sup>2</sup>は、CR<sup>2</sup>である。別の実施形態では、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、及びZ<sup>3</sup>は、それぞれCHであり、Z<sup>4</sup>は、CR<sup>4</sup>である。別の実施形態では、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>は、それぞれCHであり、Z<sup>2</sup>は、CR<sup>2</sup>であり、Z<sup>4</sup>は、CR<sup>4</sup>である。本発明において有用な化合物の一実施形態では、R<sup>2</sup>は、フルオロである。別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、クロロである。

【0038】

本発明において有用な化合物の一実施形態では、R<sup>4</sup>は、フルオロである。

【0039】

本発明において有用な化合物の一実施形態では、R<sup>5</sup>は、Hである。別の実施形態では、R<sup>5</sup>は、メチルである。

【0040】

本発明において有用な化合物の一実施形態では、Bは、非置換フェニルである。

【0041】

別の実施形態では、Bは、フルオロ置換基によって置換されているフェニルである。具体的な実施形態では、Bは、2-フルオロフェニルである。

【0042】

一実施形態では、Xは、NHであり、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>は、それぞれCHであり、R<sup>5</sup>は、メチルであり、A<sup>1</sup>及びA<sup>4</sup>は、Cであり、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、N及びNHから選択され、Lは、CH<sub>2</sub>であり、Bは、フルオロによって置換されているフェニル環である。

【0043】

本発明は、遊離塩基として、及びその塩として、例えば、その薬学的に許容される塩としての式(I)、式(II)、又は式(III)の化合物を包含することが理解される。一実施形態では、本発明は、遊離塩基の形態の式(I)、式(II)、又は式(III)の化合物に関する。別の実

10

20

30

40

50

施形態では、本発明は、式(I)、式(II)、若しくは式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。式(I)、式(II)、若しくは式(III)の化合物、並びにその塩は、一水和物、二水和物、又は三水和物などの水和形態で存在し得ることがさらに理解される。

【0044】

本発明において有用な代表的化合物としては、

(S)-N-(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；又は

(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；

又はその互変異性体；

10

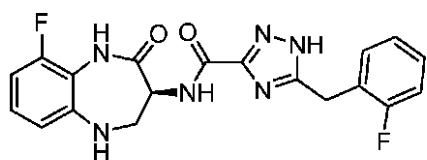
又はその塩、特にその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0045】

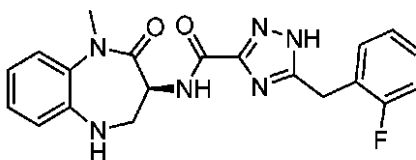
本発明において有用な代表的化合物としては、式：

【0046】

【化5】



又は



20

を有する化合物、

又はその互変異性体；

又はその塩、特にその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0047】

一実施形態では、本発明は、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその塩、特に薬学的に許容される塩を対象とする。一実施形態では、本発明において有用な化合物は、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。別の実施形態では、本発明において有用な化合物は、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの塩である。別の実施形態では、本発明において有用な化合物は、遊離塩基としての(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。

30

【0048】

本発明において有用な化合物は、キラル炭素である1つの不斉中心(キラル中心とも呼ばれる)を含有する。本発明において有用な化合物に存在するキラル炭素中心の立体化学は、一般に、本明細書に示される化合物名及び/又は化学構造で表される。キラル中心を含有する本発明において有用な化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性的に富化された混合物、又は鏡像異性的に純粋な個々の立体異性体として存在し得る。

40

【0049】

本発明において有用な化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法を使用して分割してもよい(又は立体異性体の混合物を富化してもよい)。例えば、そのような分割は、(1)ジアステレオ異性体の塩、錯体、又は他の誘導体の形成によって；(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、例えば、酵素的酸化又は還元によって；又は(3)キラル

50

環境での、例えば、結合したキラルリガンドを有するシリカなどのキラル支持体上で、又はキラル溶媒の存在下で、ガス-液体クロマトグラフィー又は液体クロマトグラフィーによって実施してもよい。当業者は、所望の立体異性体が、上記の分離手順の1つによって別の化学実体に変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなるステップが必要であることを理解する。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒、又は溶媒を使用した不斉合成によって、又は不斉変換により一方のエナンチオマーを他方に変換することによって、合成してもよい。

#### 【0050】

本発明はまた、式(I)、式(II)、及び式(III)の化合物の様々な重水素化形態を含む。炭素原子に結合したそれぞれの利用可能な水素原子は、独立して、重水素原子で置き換えてもよい。当業者は、式(I)、式(II)、又は式(III)の化合物の重水素化形態を合成する方法を知っている。例えば、 $\alpha$ -重水素化  $\alpha$ -アミノ酸は市販されているか、又は従来技術によって調製してもよい(例えば、Elemes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40を参照)。そのような化合物を使用すると、キラル中心における水素原子が重水素原子で置き換えられた化合物の調製が可能となり得る。他の市販の重水素化出発材料を、本発明において有用な化合物の重水素化類似体の調製に使用してもよく(例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WIから入手可能なメチル- $d_3$ -アミンを参照)、又はそれらは、重水素化試薬を使用する従来技術を使用して合成してもよい(例えば、重水素化リチウムアルミニウム若しくは重水素化ホウ素ナトリウムを使用した還元によって、又は金属ハロゲン交換とそれに続く $D_2O$ 若しくはメタノール- $d_3$ によるクエンチングによって)。

10

20

#### 【0051】

当業者は、溶媒分子が結晶化中に結晶格子に組み込まれると、式(I)、(II)、又は(III)の化合物、特に式(I)、(II)、又は(III)のいずれか1つの化合物の溶媒和物(特に、水和物)、例えば、式(I)、(II)、又は(III)の化合物の塩の溶媒和物が形成され得ることを理解する。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論的及び非化学量論的な塩及び/又は水和物の形態を含む。

#### 【0052】

開示される化合物又はその塩が命名されるか、又はそれらが構造により描写される場合、化合物又はその塩(その溶媒和物(特に、水和物)を含む)は、結晶形態、非結晶形態又はそれらの混合物で存在し得ることを理解すべきである。化合物又はその塩、又は溶媒和物(特に、水和物)はまた、多形性(すなわち、異なる結晶形態で生じる能力)を示し得る。これらの異なる結晶形態は、典型的には、「多形体」として知られている。命名される又は構造によって描写される場合、開示される化合物、又はその溶媒和物(特に、水和物)は、その全ての多形体も含むことを理解すべきである。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、及び結晶性固体状態の他の記述的特性が異なる。したがって、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、及び溶解特性などの異なる物理特性を有し得る。多形体は、典型的には、異なる融点、IRスペクトル、及びX線粉末回折パターンを示し、これらは同定に使用し得る。当業者は、例えば、化合物の結晶化/再結晶化に使用される条件を変更又は調整することにより、異なる多形体が生成され得ることを理解する。

30

40

#### 【0053】

本明細書における式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩への言及は、遊離塩基として又はその塩として、例えば、その薬学的に許容される塩としての式(I)、(II)、又は(III)の化合物を含むことを理解すべきである。したがって、一実施形態では、本発明は、式(I)、(II)、又は(III)の化合物を対象とする。さらなる実施形態では、本発明は、式(I)、(II)、又は(III)の化合物の薬学的に許容される塩を対象とする。さらなる実施形態では、本発明は、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象とする。

#### 【0054】

医薬におけるそれらの潜在的使用のために、式(I)、(II)、又は(III)の化合物の塩は、

50

好ましくは薬学的に許容されることが理解される。本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、医薬使用に好適な化合物を意味する。医薬における使用に好適な式(I)、(II)、又は(III)の化合物の塩及び溶媒和物(例えば、水和物及び塩の水和物)は、対イオン又は会合溶媒が薬学的に許容されるものである。医薬における使用に好適な本発明において有用な化合物の塩及び溶媒和物(例えば、水和物及び塩の水和物)は、対イオン又は会合溶媒が薬学的に許容されるものである。薬学的に許容されない対イオン又は会合溶媒を有する塩及び溶媒和物は、例えば、本発明において有用な他の化合物並びにそれらの塩及び溶媒和物の調製における中間体としての使用について、本発明の範囲内にある。

【0055】

薬学的に許容される塩としては、とりわけ、Berge, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, (1977) に記載されるもの、又はP.H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA (2011)(<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>を参照)に列挙されるものが挙げられる。

10

【0056】

好適な薬学的に許容される塩は、酸付加塩を含み得る。

【0057】

そのような酸付加塩は、様々な方法、例えば、結晶化及び濾過によって単離することができる塩を与えるために、式(I)、(II)、又は(III)の化合物(例えば、塩基性アミン又は他の塩基性官能基を含有する)と、適切な酸とを反応させる(場合により好適な溶媒、例えば、有機溶媒中で)ことによって形成することができる。

20

【0058】

塩は、式(I)、(II)、又は(III)の化合物の最終的な単離及び精製中にin situで調製してもよい。式(I)、(II)、又は(III)の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、当技術分野で公知の任意の好適な方法、例えば、無機塩基又は有機塩基による塩の処理によって調製してもよい。

【0059】

本発明はまた、本発明において有用な化合物の1つの塩、例えば塩酸塩の、本発明において有用な化合物の別の塩、例えば硫酸塩への変換を提供する。本発明はまた、本発明において有用な化合物の1つ薬学的に許容される塩の、本発明において有用な化合物の別の薬学的に許容される塩への変換を提供する。

30

【0060】

式(I)、(II)、又は(III)の化合物が、1つ以上の塩基性部分を含有する場合、塩形成の化学量論は、1、2又はそれを超える当量の酸を含み得ることが理解される。そのような塩は、1、2又はそれを超える酸対イオン、例えば、二塩酸塩を含有するであろう。

【0061】

式(I)、(II)、又は(III)の化合物の薬学的に許容される塩の化学量論的形態及び非化学量論的形態は、本発明の範囲内に含まれ、そのような形態としては、例えば、対イオンが1を超える(2つ以上の、more than one)酸性プロトンを含む準化学量論的塩が挙げられる。

40

【0062】

本発明において有用な特定の化合物は、1以上の当量の酸と塩を形成してもよい。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論的及び非化学量論的な塩形態を含む。

【0063】

さらに、本発明は、その範囲内に、本発明において有用な化合物の任意の遊離塩基形態の全ての互変異性形態、並びに本発明において有用な化合物の全ての互変異性形態の全ての可能な化学量論的及び非化学量論的な塩形態を含むことを理解すべきである。

【0064】

代表的な薬学的に許容される酸付加塩としては、以下に限定されないが、4-アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン

50

酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、カルシウムエデト酸塩、カンファー酸塩(camphorate)、カンフェースルホン酸塩(カンシル酸塩)、カプリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサ酸塩)、カプリル酸塩(オクタン酸塩)、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩(エストレート)、エデト酸塩(エチレンジアミン四酢酸塩)、エストレート(ラウリル硫酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシレート)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩(ムチン酸塩)、ゲンチシン酸塩(2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩)、グルコヘプトン酸塩(グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロホスホレート(glycerophosphate)、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシネート(hexyl resorcinolate)、馬尿酸塩、ヒドラパミン(N,N'-ジ(デヒドロアピエチル)-エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩(ナパジシル酸塩)、ナフタレン-2-スルホン酸塩(ナブシル酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン酸塩、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルパルピツール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、ピログルタミン酢酸、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酢酸、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(8-クロロテオフィリネート(8-chlorotheophyllinate))、チオシアン酸塩、トリエチオダイド(triethiodide)、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、及び吉草酸塩が挙げられる。

#### 【0065】

結晶形態である式(I)、(II)、又は(III)の化合物の溶媒和物(式(I)、(II)、又は(III)の化合物の塩の溶媒和物を含む)について、当業者は、溶媒分子が結晶化中に結晶格子に組み込まれる、薬学的に許容される溶媒和物が形成され得ることを理解する。溶媒和物は、非水性溶媒、例えば、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、及びEtOAcを含んでもよく、又はそれらは、結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。水が、結晶格子に組み込まれる溶媒である、溶媒和物は、典型的には「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物、及び可変量の水を含有する組成物を含む。本発明は、全てのそのような溶媒和物、特に水和物を含む。したがって、本発明において有用な化合物は、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩、特にその薬学的に許容される塩、又はその水和物、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物の薬学的に許容される塩の水和物を含み、特に実施例に記載の各化合物を含む。したがって、本発明は、溶媒和物としての、特に水和物、例えば、一水和物、二水和物又は三水和物としての、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩、特にその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0066】

本発明において有用な化合物は、医薬組成物での使用について意図されるため、それらはそれぞれ好ましくは実質的に純粋な形態で、例えば少なくとも60%の純度で、より好適には少なくとも75%の純度で、好ましくは少なくとも85%の純度で、特に少なくとも98%の純度で(%は重量対重量基準である)提供されることが容易に理解される。化合物の不純な調製物は、医薬組成物で使用される、より純粋な形態を調製するために使用してもよい。

#### 【0067】

RIP1キナーゼを阻害する化合物、特にWO2005/077344(US7,491,743)、WO2007/075772、WO2010/075556(US9,586,880)、WO2012/125544、WO2014/125444、WO2016/094846(今はUS9,499,521)、WO2016/101887、WO2016/185423、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877)、US9,643,977、WO2017/096301、WO2017/069279、及び/又は2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424047号、2017年2月3日に提出された米国特許出願第15/424,216号(US9,815,

850)、2016年7月1日に出願された米国特許出願第15/200,058号(これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物、又は式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に特に有用であり得る。これらのRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、RIP1キナーゼの活性化によって媒介される疾患又は障害であり、それ自体、RIP1キナーゼの阻害が恩恵を提供する疾患又は障害である。そのようなRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、プログラムされた壊死、アポトーシス、又は炎症性サイトカインの産生によって少なくとも部分的に調節される可能性がある疾患/障害、特に：炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、網膜剥離、網膜変性、網膜色素変性症、黄斑変性、膵炎、アトピー性皮膚炎、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、若年性特発性関節炎(全身型若年性特発性関節炎(SoJIA))、乾癬性関節炎を含む)、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質症候群(APS)、血管炎、骨関節炎、肝損傷/疾患(非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆汁性疾患、原発性硬化性胆管炎(PSC)、アセトアミノフェン毒性、肝毒性)、腎損傷/傷害(腎炎、腎移植、手術、固形腫瘍切除後の補助療法、腎毒性薬、例えばシスプラチンの投与、急性腎傷害(AKI))、セリアック病、自己免疫性特発性血小板減少性紫斑病(自己免疫性ITP)、移植拒絶(移植臓器、組織及び細胞の拒絶)、固形臓器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群(SIRS)、脳血管障害(CVA、脳卒中)、脳内出血、心筋梗塞(MI)、アテローム性動脈硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、新生児脳傷害、新生児低酸素性脳傷害、虚血性脳傷害、外傷性脳傷害、アレルギー性疾患(喘息及びアトピー性皮膚炎を含む)、末梢神経傷害、火傷、多発性硬化症、I型糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素(ICE、カスパーゼ-1としても知られる)関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、タバコの煙によって誘導される損傷、嚢胞性線維症、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、新生物性腫瘍、歯周炎、NEMO変異(NF- $\kappa$ B必須モジュレーター遺伝子(IKKガンマ又はIKKGとしても知られる)の変異)、特に、NEMO欠損症候群、HOIL-1欠損症(RBCK1としても知られる)ヘム酸化IRP2ユビキチンリガーゼ1欠損症)、直鎖状ユビキチン鎖アセンブリ複合体(LUBAC)欠損症候群、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染及びウイルス感染(例えば、インフルエンザ、ブドウ球菌、及びマイコバクテリウム(結核))、及びリソソーム蓄積症(特に、ゴーシェ病、及び例えば、GM2ガングリオシドーシス、 $\alpha$ -マンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損症、シスチノーシス、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス、乳児期遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠損症、クラッペ病、リソソーム酸性リパーゼ欠損症、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖症障害、マルチプルスルファターゼ欠損症、ニーマン-ピック病、神経セロイドリポフスチン症、ポンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、シアル酸蓄積症、テイ-サックス病、及びウォルマン病)、スティーブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、緑内障、脊髄損傷、線維症、補体媒介性細胞傷害、膵臓癌(特に、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌及び/又は膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍)、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫(cc-RCC)、非小細胞肺癌腫(NSCLC)、急性肝不全、放射線防護/緩和(放射線誘導性壊死)、聴覚障害、例えば、騒音誘導性聴覚喪失、及びシスプラチンなどの聴覚毒性に関連する薬物であるか、又は生命力及び機能を維持するためにex vivoで細胞を処置するためのものである。

#### 【0068】

本発明では、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、RIP1キナーゼの活性化によって媒介される疾患又は障害であり、それ自体、RIP1キナーゼの阻害が恩恵を提供する疾患又は障害である。そのようなRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、プログラムされた壊死、アポトーシス、又は炎症性サイトカインの産生によって少なくとも部分的に調節される可能性がある疾患/障害、特に、炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、網膜剥

10

20

30

40

50

離、網膜変性、網膜色素変性症、黄斑変性、加齢黄斑変性、膵炎、アトピー性皮膚炎、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、若年性特発性関節炎(全身型若年性特発性関節炎(SoJIA))、乾癬性関節炎を含む)、狼瘡、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質症候群(APS)、血管炎、骨関節炎、肝損傷/疾患(非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆汁性疾患、原発性硬化性胆管炎(PSC)、アセトアミノフェン毒性、肝毒性)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、腎損傷/傷害(腎炎、腎移植、手術、腎毒性薬、例えばシスプラチンの投与、急性腎傷害(AKI))、セリアック病、自己免疫性特発性血小板減少性紫斑病(自己免疫性ITP)、移植拒絶(移植臓器、組織及び細胞の拒絶)、固形臓器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群(SIRS)、脳血管障害(CVA、脳卒中)、心筋梗塞(MI)、アテローム性動脈硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、進行性核上性麻痺(PSP)、新生児脳傷害、新生児低酸素性脳傷害、虚血性脳傷害、外傷性脳傷害、アレルギー性疾患(喘息及びアトピー性皮膚炎を含む)、末梢神経傷害、火傷、多発性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素(ICE、カスパーゼ-1としても知られる)関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、タバコの煙によって誘導される損傷、嚢胞性線維症、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、新生物性腫瘍、歯周炎、NEMO変異(NF- $\kappa$ B必須モジュレーター遺伝子(IKKガンマ又はIKKGとしても知られる)の変異)、特に、NEMO欠損症候群、HOIL-1欠損症(RBCK1としても知られる)へム酸化IRP2コピキチンリガーゼ1欠損症)、直鎖状コピキチン鎖アセンブリ複合体(LUBAC)欠損症候群、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染及びウイルス感染(例えば、インフルエンザ、ブドウ球菌、及びマイコバクテリウム(結核))、及びリソソーム蓄積症(特に、ゴーシェ病、及び例えば、GM2ガングリオシドーシス、 $\beta$ -マンノシドーシス、アスバルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損症、シスチノーシス、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス、乳児期遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠損症、クラッペ病、リソソーム酸性リパーゼ欠損症、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖症障害、マルチプルスルファターゼ欠損症、ニーマン-ピック病、神経セロイドリポフスチン症、ポンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シン  
 ドラー病、シアル酸蓄積症、テイ-サックス病、及びウォルマン病)、スティーブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、緑内障、脊髄損傷、線維症、補体媒介性細胞傷害、膵管腺癌、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、転移、乳癌、非小細胞肺癌腫(NSCLC)、放射線誘導性壊死(急性放射線症候群、放射線誘導性粘膜炎)、虚血性腎損傷、眼科学的虚血、脳内出血、くも膜下出血、急性肝不全、及び放射線防護/緩和、聴覚障害、例えば、騒音誘導性聴覚喪失、及びシスプラチンなどの聴覚毒性に関連する薬物であるか、又は生命力及び機能を維持するためにex vivoで細胞を処置するためのものである。

【0069】

上記の疾患/障害の治療は、より具体的には、記載される疾患/障害の結果として持続する臓器傷害又は損傷の改善に関係し得る。例えば、本発明において有用な化合物は、虚血性脳傷害又は外傷性脳傷害後の脳組織傷害又は損傷の改善、あるいは心筋梗塞後の心臓組織傷害又は損傷の改善、あるいはハンチントン病、アルツハイマー病、又はパーキンソン病に関連した脳組織傷害又は損傷の改善、あるいは非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆汁性疾患、又は原発性硬化性胆管炎、又はアセトアミノフェンの過剰投与に関連した肝臓組織傷害又は損傷の改善に特に有用であり得る。

【0070】

本発明において有用な化合物は、放射線療法の結果として持続する臓器傷害又は損傷の改善、あるいは脊髄損傷後の脊髄組織傷害又は損傷の改善、あるいは急性肝不全に関連する肝臓組織傷害又は損傷の改善に特に有用であり得る。本発明において有用な化合物は、

10

20

30

40

50

聴覚障害、例えば、騒音誘導性聴覚喪失、又は聴覚毒性の薬物又は物質、例えばシスプラチンの投与後の聴覚障害の改善に特に有用であり得る。

【0071】

本発明において有用な化合物は、移植、又は腎毒性の薬物又は物質、例えばシスプラチンの投与後の、固形臓器組織(特に腎臓、肝臓、及び心臓及び/又は肺)傷害又は損傷の改善に特に有用であり得る。そのような組織損傷の改善は、可能な場合、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩による前処置によって; 例えば、シスプラチンの投与前の患者の前処置、又は移植手術前の臓器又は臓器レシピエントの前処置によって達成し得ることが理解される。そのような組織損傷の改善は、移植手術中の、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩による処置によ

10

20

30

40

50

【0072】

本発明において有用な化合物を用いた治療に好適な他のRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害としては、出血性ショック、外傷(多発性外傷を含む)、外傷性脳傷害、火傷(熱傷)、スティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症、熱中症、急性膵炎、重症疾患(一般)、化学療法、放射線傷害、放射線療法、敗血症、脳卒中、脳卒中に関連した肺炎、全身性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器機能不全症候群(MODS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腸閉塞、肝硬変、臓器移植(ドナー及びレシピエントについて)、腹部大手術、腹部大動脈瘤修復、大腸切除、虚血再灌流傷害(臓器(腸、脳、肝臓、腎臓)虚血及び肢虚血を含む)、腸虚血(小腸及び大腸)、及び心肺バイパスを必要とする心臓手術が挙げられる。式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、全身循環への血液又はリンパを介した細菌移動をもたらす、腸上皮のRIP1依存性炎症をもたらす疾患又は障害の防止、発症遅延、改善、及び/又は治療に特に有用であり得る。これらの疾患又は障害としては、出血性ショック、外傷(多発性外傷を含む)、外傷性脳傷害、火傷(熱傷)、熱中症、急性膵炎、重症疾患(一般)、肺炎、化学療法、放射線傷害、放射線療法、敗血症、敗血症性ショック、スティーブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、脳卒中、脳卒中に関連した肺炎、全身性炎症反応症候群(SIRS)、多臓器機能不全症候群(MODS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腸閉塞、肝硬変、臓器移植(ドナー及びレシピエントについて)、手術、腹部大手術、腹部大動脈瘤修復、大腸切除、虚血再灌流傷害(臓器(腸、脳、肝臓、腎臓)虚血及び肢虚血を含む)、腸虚血(小腸及び大腸)、及び心肺バイパスを必要とする心臓手術が挙げられる。式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩による、そのような疾患又は障害の1つ(例えば、火傷)に罹患している患者の処置により、生じた腸上皮のRIP1依存性炎症を防止、発症遅延、改善、又は治療し、それにより、患者の全身循環への血液又はリンパを介した細菌移動を防止、発症遅延、又は改善し得ることが予想される。

【0073】

本発明において有用な化合物は、炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性症、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、骨関節炎、及び全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)を含む)、移植拒絶/臓器移植、固形臓器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群、多発性硬化症、及び/又は腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群の治療に特に有用であり得る。

【0074】

本発明において有用な化合物、特に式(I)若しくは式(II)若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、以下のRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に特に有用であり得る。

【0075】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特にWO2005/077344(US7,491,743)、WO2007/075772、WO2010/07556(US9,586,880)、WO2012/125544、WO2014/125444、WO2016

/094846(今はUS9,499,521)、WO2016/101887、WO2016/185423、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877)、US9,643,977、WO2017/096301、WO2017/069279、及び/又は2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424047号、2017年11月13日に出願された米国仮特許出願第62/585,267号、2017年2月3日に出願された米国特許出願第15/424,216号(US9,815,850)、2016年7月1日に出願された米国特許出願第15/200,058号(これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、以下のRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に特に有用であり得る。

【0076】

本発明の一実施形態では、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、固形腫瘍である。

【0077】

別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0078】

さらに別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、免疫調節剤と組み合わせて、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0079】

一実施形態では、ヒトは固形腫瘍を有する。

【0080】

したがって、一実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含み、RIP1キナーゼを阻害する化合物が、式(I)(WO2014/125444の化合物)及び式(II)の化合物、又はその薬学的に許容される塩であるか、又はWO2005/077344(US7,491,743)、WO2007/075772、WO2010/07556(US9,586,880)、WO2012/125544、WO2014/125444、WO2016/094846(今はUS9,499,521)、WO2016/101887、WO2016/185423、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877)、US9,643,977、WO2017/096301、WO2017/069279、及び/又は2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424,047号、2017年11月13日に出願された米国仮特許出願第62/585,267号、2017年2月3日に出願された米国特許出願第15/424,216号(US 9,815,850)、2016年7月1日に出願された米国特許出願第15/200,058号(これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物であり、ヒトが固形腫瘍を有する、方法を対象とする。

【0081】

別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼによって媒介される癌を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、少なくとも1つの他の治療活性剤、具体的には免疫調節剤と組み合わせて、それを必要とするヒトに投与するステップを含み、RIP1キナーゼを阻害する化合物が、式(I)及び(II)の化合物、又はその薬学的に許容される塩であるか、又はWO2005/077344(US7,491,743)、WO2007/075772、WO2010/07556(US9,586,880)、WO2012/125544、WO2014/125444、WO2016/094846(今はUS9,499,521)、WO2016/101887、WO2016/185423、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877)、US9,643,977、WO2017/096301、WO2017/069279、及び/又は2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424,047号、2017年11月13日に出願された米国仮特許出願第62/585,267号、2017年2月3日に出願された米国特許出願第15/424,216号(US9,815,850)、2016年7月1日に出願された米国特許出願第15/200,058号(これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物であり、ヒトが固形腫瘍を有する、方法を対象とする。

【0082】

一態様では、腫瘍は、頭頸部癌、胃癌、黒色腫、腎細胞癌腫(RCC)、食道癌、非小細胞肺癌腫(NSCLC)、前立腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、及び膵管腺癌から選択される。一態様では、ヒトは以下の1つ以上を有する：結腸直腸癌(CRC)、食道癌、子宮頸癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、黒色腫、腎細胞癌腫(RCC)、EC扁平上皮癌、非小細胞肺

10

20

30

40

50

癌腫、中皮腫、前立腺癌、及び膵管腺癌。別の態様では、ヒトは、液性腫瘍、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髄腫、慢性リンパ芽球性白血病(CLL)、濾胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病及び慢性骨髄発生性白血病(chronic myelogenous leukemia)を有する。

【0083】

本開示はまた、脳(神経膠腫)、膠芽腫、星細胞腫、パナヤン-ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット-ダクロス病、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髓芽腫、結腸癌、頭頸部癌(頭頸部の扁平上皮癌を含む)、腎臓癌、肺癌(肺扁平上皮癌、肺腺癌、肺小細胞癌腫、及び非小細胞肺癌腫を含む)、肝臓癌(肝細胞癌腫を含む)、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌(扁平上皮膵臓癌を含む)、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、甲状腺癌、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄発生性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄発生性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽腫、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮の癌、腎癌(腎明細胞癌、乳頭状腎臓癌、腎細胞癌腫を含む)、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、口腔癌、口の癌、GIST(消化管間質腫瘍)及び精巣癌から選択される癌を治療する方法又は癌の重症度を軽減する方法に関する。

【0084】

血液腫瘍に基づく臨床状態の具体例としては、白血病、例えば、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病、及び急性リンパ球性白血病；形質細胞悪性腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、MGUS、及びワルデンストレームマクログロブリン血症；リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などが挙げられる。

【0085】

癌は、異常な数の芽細胞若しくは望ましくない細胞増殖が存在するか、又はリンパ性悪性腫瘍及び骨髄性悪性腫瘍の両方を含む血液癌と診断される、任意の癌であり得る。骨髄性悪性腫瘍は、以下に限定されないが、急性骨髄性(又は骨髄球性又は骨髄発生性又は骨髄芽球性)白血病(未分化又は分化)、急性前骨髄性(又は前骨髄球性又は前骨髄発生性又は前骨髄芽球性)白血病、急性骨髄単球性(又は骨髄単芽球性)白血病、急性単球性(又は単芽球性)白血病、赤白血病及び巨核球性(又は巨核芽球性)白血病を含む。これらの白血病は、急性骨髄性(又は骨髄球性又は骨髄発生性)白血病(AML)と総称され得る。骨髄性悪性腫瘍は、骨髄増殖性障害(MPD)も含み、これは、以下に限定されないが、慢性骨髄発生性(又は骨髄性)白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、本態性血小板血症(又は血小板増加症)、及び真性多血症(PCV)を含む。骨髄性悪性腫瘍は、骨髄異形成(又は骨髄異形成症候群又はMDS)も含み、これは、不応性貧血(RA)、過剰芽球を伴う不応性貧血(RAEB)、及び移行期の過剰芽球を伴う不応性貧血(RAEBT)、並びに原因不明の骨髄化生を伴う若しくは伴わない骨髄線維症(MFS)と呼ばれ得る。

【0086】

血液腫瘍に基づく臨床状態の具体例としては、白血病、例えば、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病、及び急性リンパ球性白血病；形質細胞悪性腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、MGUS、及びワルデンストレームマクログロブリン血症；リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などが挙げられる。

【0087】

造血器癌は、リンパ性悪性腫瘍も含み、これはリンパ節、脾臓、骨髄、末梢血、及び/又は節外部位に影響を及ぼし得る。リンパ性癌は、B細胞悪性腫瘍を含み、これは、以下に限定されないが、B細胞非ホジキンリンパ腫(B-NHL)を含む。B-NHLは、緩慢性(又は低悪性度)、中悪性度(又は侵襲性)又は高悪性度(非常に侵襲性)であり得る。緩慢性B細胞リンパ腫は、濾胞性リンパ腫(FL)；小リンパ球性リンパ腫(SLL)；辺縁帯リンパ腫(MZL)、例え

10

20

30

40

50

ば、結節性MZL、節外MZL、脾臓MZL、及び絨毛性リンパ球を伴う脾臓MZL; リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL); 及び粘膜関連リンパ組織(MALT又は節外辺縁帯)リンパ腫を含む。中悪性度のB-NHLは、白血病の関与を伴う又は伴わないマンツル細胞リンパ腫(MCL)、びまん性大細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性大細胞(又は悪性度3又は悪性度3B)リンパ腫、及び原発性縦隔リンパ腫(PML)を含む。高悪性度のB-NHLは、パーキットリンパ腫(BL)、パーキット様リンパ腫、小型非切れ込み細胞性リンパ腫(SNCL)及びリンパ芽球性リンパ腫を含む。他のB-NHLは、免疫芽球性リンパ腫(又は免疫細胞腫)、原発性滲出性リンパ腫、HIV関連(又はAIDS関連)リンパ腫、及び移植後リンパ増殖性障害(PTLD)若しくはリンパ腫を含む。B細胞悪性腫瘍はまた、以下に限定されないが、慢性リンパ球性白血病(CLL)、前リンパ球性白血病(PLL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)、有毛細胞白血病(HCL)、大顆粒リンパ球(LGL)白血病、急性リンパ性(又はリンパ球性又はリンパ芽球性)白血病、及びキャスルマン病を含む。NHLはまた、T細胞非ホジキンリンパ腫(T-NHL)を含んでもよく、これは、以下に限定されないが、非特定型(NOS)T細胞非ホジキンリンパ腫、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、血管免疫芽球性リンパ腫(AILD)、鼻腔ナチュラルキラー(NK)細胞/T細胞リンパ腫、ガンマ/デルタリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉症、及びセザリー症候群を含む。

10

#### 【0088】

造血器癌はまた、ホジキンリンパ腫(又は疾患)、例えば、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球優位型(LP)ホジキンリンパ腫、結節性LPホジキンリンパ腫、及びリンパ球減少型ホジキンリンパ腫を含む。造血器癌はまた、形質細胞疾患又は癌、例えば、多発性骨髄腫(MM)、例えば、くすぶり型MM、意義不明(又は未知又は不明瞭)の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、形質細胞腫(骨、髄外)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症、形質細胞白血病、及び原発性アミロイドーシス(AL)を含む。造血器癌はまた、多形核白血球(又は好中球)、好塩基球、好酸球、樹状細胞、血小板、赤血球、及びナチュラルキラー細胞を含む、追加の造血細胞の他の癌を含み得る。本明細書で「造血細胞組織」と呼ばれる造血細胞を含む組織は、骨髄; 末梢血; 胸腺; 及び末梢リンパ組織、例えば、脾臓、リンパ節、粘膜に関連するリンパ組織(例えば、腸関連リンパ組織)、扁桃、パイエル板及び虫垂、及び例えば気管支内層などの他の粘膜に関連するリンパ組織を含む。

20

#### 【0089】

したがって、本発明の一実施形態は、RIP1キナーゼを、本発明において有用な化合物と接触させるステップを含む、RIP1キナーゼを阻害する方法を対象とする。別の実施形態では、本発明は、細胞を、本発明において有用な化合物と接触させるステップを含む、RIP1キナーゼを阻害する方法を対象とする。

30

#### 【0090】

本発明の別の実施形態は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(具体的には、本明細書に列挙される疾患又は障害)を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

#### 【0091】

本発明の別の実施形態は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(具体的には、本明細書に列挙される疾患又は障害)を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、少なくとも1つの他の治療活性剤と共に、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

40

#### 【0092】

別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の本発明において有用な化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の本発明において有用な化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩を、少なくとも1つ

50

の他の治療活性剤と共に、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0093】

具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(具体的には、本明細書に列挙される疾患又は障害)を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を提供する。より具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(具体的には、本明細書に列挙される疾患又は障害)を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、少なくとも1つの他の治療活性剤と共に、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を提供する。

10

【0094】

特定の一実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(具体的には、本明細書に列挙される疾患又は障害)を治療する方法であって、治療有効量の(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0095】

別の実施形態では、本発明は、療法に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物を提供する。本発明はまた、療法に使用するための、本発明において有用な化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。具体的には、本発明は、療法に使用するための、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。より具体的には、本発明は、療法に使用するための、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩を提供する。より具体的には、本発明は、療法に使用するための、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体を提供する。

20

【0096】

別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(例えば、本明細書に列挙される疾患又は障害)の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物を提供する。別の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(例えば、本明細書に列挙される疾患又は障害)の治療に使用するための、少なくとも1つの他の治療活性剤を伴う、RIP1キナーゼを阻害する化合物を提供する。

30

【0097】

本発明は特に、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0098】

本発明は特に、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、少なくとも1つの他の治療活性剤を伴う、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0099】

具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。より具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(例えば、本明細書に列挙される疾患又は障害)の治療に使用するための、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩を提供する。本発明はさらに、

50

RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害(例えば、本明細書に列挙される疾患又は障害)の治療に使用するための、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体を提供する。

【0100】

本発明は特に、活性治療物質としてのRIP1キナーゼを阻害する化合物の使用を提供する。本発明は特に、活性治療物質としての、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。より具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための、本明細書に記載の化合物の使用を提供する。したがって、本発明は、活性治療物質としての、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を有する、それを必要とするヒトの治療における使用を提供する。具体的には、本発明は、活性治療物質としての、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩の、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を有する、それを必要とするヒトの治療における使用を提供する。より具体的には、本発明は、活性治療物質としての、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体の、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を有する、それを必要とするヒトの治療における使用を提供する。

10

20

【0101】

本発明はさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害、例えば、本明細書に列挙される疾患及び障害の治療のための医薬の製造における、RIP1キナーゼを阻害する化合物の使用を提供する。本発明はさらに、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。より具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害、例えば、本明細書に列挙される疾患及び障害の治療のための医薬の製造における、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。具体的には、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害、例えば、本明細書に列挙される疾患及び障害の治療のための医薬の製造における、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体の使用を提供する。

30

【0102】

RIP1キナーゼを阻害する化合物を用いた治療に特に好適なRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性症、関節炎(関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、骨関節炎、及び全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)を含む)、移植拒絶、臓器移植(ドナー及びレシピエントについて)、多発性硬化症、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、多臓器機能不全症候群(MODS)、熱傷/火傷、全身性炎症反応症候群(SIRS)、放射線傷害、放射線療法、化学療法、肺炎、出血性ショック、外傷(多発性外傷を含む)、外傷性脳傷害、急性膵炎、重症疾患(一般)、敗血症、敗血症性ショック、スティーブンス-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、脳卒中、熱中症、脳卒中に関連した肺炎、多臓器機能不全症候群(MODS)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腸閉塞、肝硬変、手術、腹部大手術、腹部大動脈瘤修復、大腸切除、虚血再灌流傷害(固形臓器(腸、脳、肝臓、腎臓)の虚血再灌流傷害及び肢虚血を含む)、腸虚血(小腸及び大腸)、及び心肺バイパスを必要とする心臓手術から選択される疾患及び障害である。

40

【0103】

50

RIP1キナーゼを阻害する化合物(RIP1キナーゼを阻害する化合物は、WO2005/077344(US7,491,743)、WO2007/075772、WO2010/07556(US9,586,880)、WO2012/125544、WO2014/125444、WO2016/094846(今はUS9,499,521)、WO2016/101887、WO2016/185423、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877)、US9,643,977、WO2017/096301、WO2017/069279、及び/又は2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424047号、2017年2月3日に出願された米国特許出願第15/424,216号(US 9,815,850)、2016年7月1日に出願された米国特許出願第15/200,058号(これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物であるか、又は式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩である)を用いた治療に特に好適な他のRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死から選択される疾患及び障害である。

10

## 【0104】

したがって、一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド又は(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 又はその互変異性体; 又はその薬学的に許容される塩である。

## 【0105】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 又はその互変異性体; 又はその薬学的に許容される塩である。別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 又はその互変異性体である。

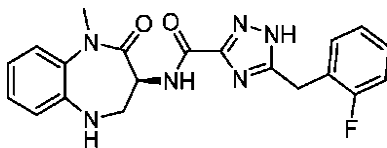
20

## 【0106】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

## 【0107】

## 【化6】



30

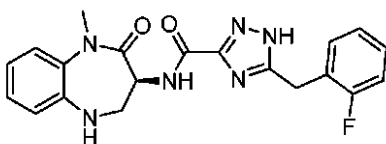
又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性体である。

## 【0108】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

## 【0109】

## 【化7】



40

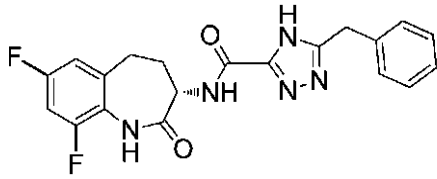
又はその互変異性体である。

## 【0110】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

## 【0111】

【化8】



又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性体である。

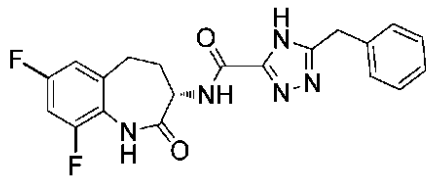
【0112】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

10

【0113】

【化9】



又はその互変異性体である。

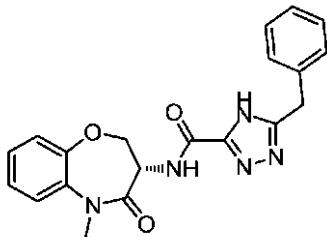
【0114】

20

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

【0115】

【化10】



30

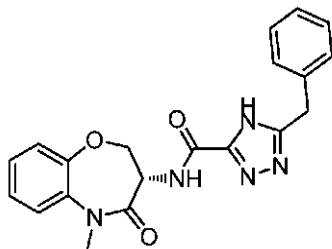
又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性体である。

【0116】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

【0117】

【化11】



40

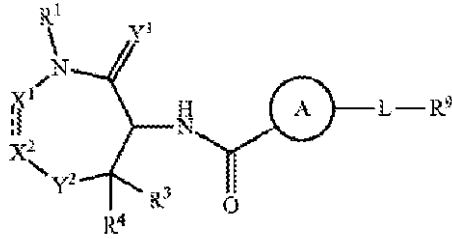
又はその互変異性体である。

【0118】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、US 9,815,850(米国特許出願第15/424,216号、その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、式：

【0119】

## 【化12】



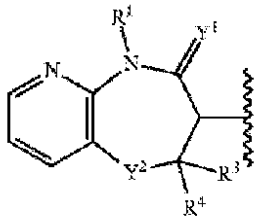
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、又は立体異性体の混合物であり、式中、

R<sup>1</sup>は、H又は場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、一緒になって、場合により置換されているピリジル；

## 【0120】

## 【化13】



[Y<sup>1</sup>は、Oであり；

Y<sup>2</sup>は、-O-であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、H、ハロ、又は場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであるか、又はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、場合により置換されているシクロアルキル又は場合により置換されているヘテロシクリル環を形成している]

を形成しており、

Aは、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクリル環、又は場合により置換されているヘテロアリアル環であり；

Lは、不在であるか、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-；-NR<sup>7</sup>-又はC(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-であり；

Rは、H又は場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；

各R<sup>8</sup>は、独立して、H、ハロ、又は場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであるか、又は2個のR<sup>8</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、場合により置換されているシクロアルキル又は場合により置換されているヘテロシクリル環を形成しており；及び

R<sup>9</sup>は、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリアル又は場合により置換されているヘテロアリアルであり；

それぞれの場合により置換されているピリジル、場合により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリアル、及び場合により置換されているヘテロアリアル環は、示される原子の標準原子価を超過しない条件で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アミド、アミノ、アミジノ、アリアル、アラキル、アジド、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、グアナジノ(guanadino)、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、-NHNH<sub>2</sub>、=NNH<sub>2</sub>、イミノ、イミド、ヒドロキシ、オキソ、オキシム、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオシア

10

20

30

40

50

ネート、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、スルホンアミド、 $-SH$ 、チオキソ、 $N$ -オキシド、 $Si(R^{100})_3$ から選択される1つ以上の置換基によって独立して場合により置換されており、各 $R^{100}$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル、 $-OC(O)R$ 、及び $-C(O)OR$ であり、 $R$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり；及び

さらに：

各シクロアルキルは、独立して、単一の環又は複数の環を有する3~20個の環炭素原子の飽和又は部分不飽和環状アルキル基であり、

シクロアルキルは、縮合していても、架橋していても、又はスピロであってもよく；

各ヘテロシクリルは、独立して、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1~5個の環ヘテロ原子を有する、2~20個の環炭素原子の飽和又は不飽和環状アルキル基であり、1つ以上のオキソ( $C=O$ )若しくは $N$ -オキシド( $N-O$ -)部分及び/又は単一の環若しくは複数の環を含んでよく、複数の環は、縮合していても、架橋していても、又はスピロであってもよく；及び

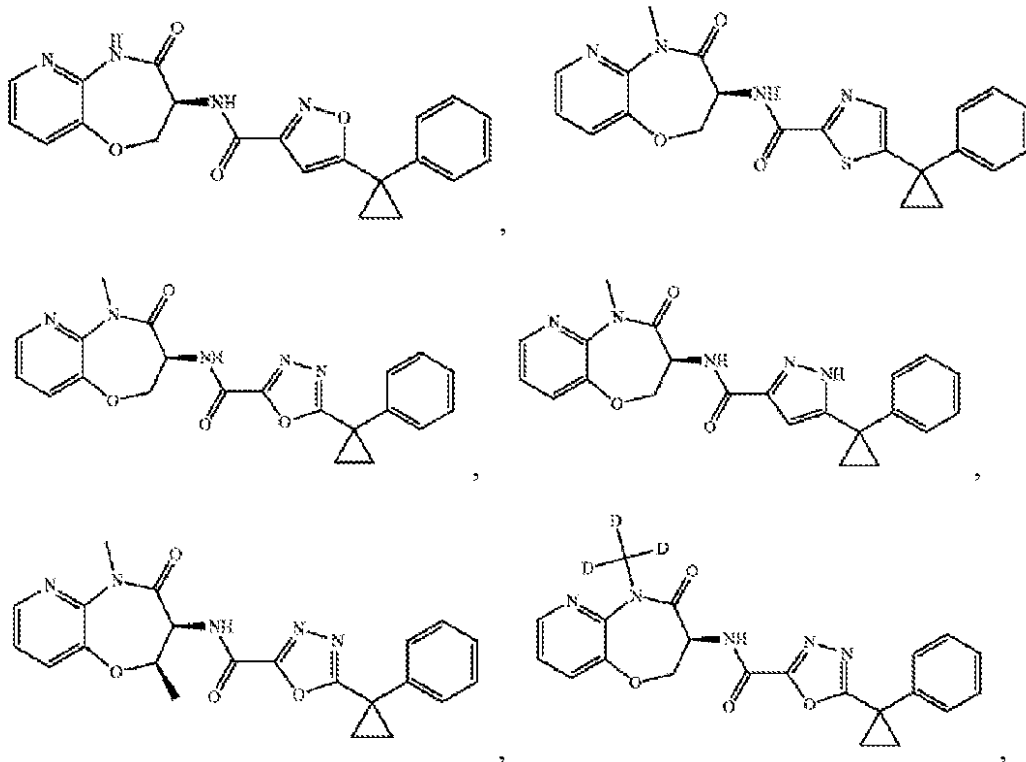
各ヘテロアリールは、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~5個の環ヘテロ原子を有する、1~20個の環炭素原子を有し、単一の環、複数の環、又は複数の縮合環を有する芳香族基である。

【0121】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、式：

【0122】

【化14】

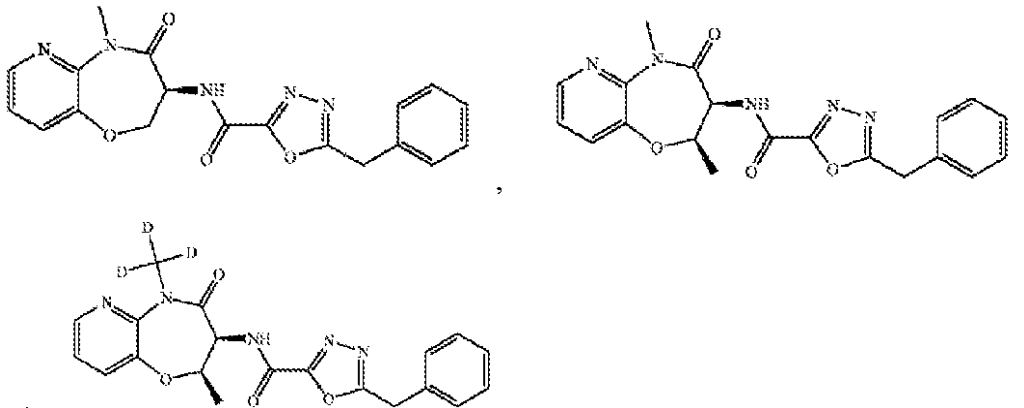


10

20

30

40



10

又は

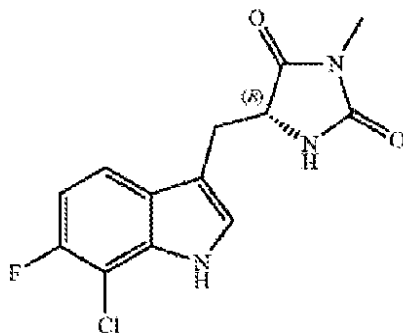
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0123】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、US9,499,521(その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれ、WO2016/094846に対応する)に開示されている化合物は、式：

【0124】

【化15】



20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

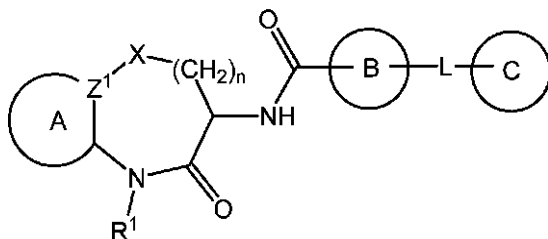
30

【0125】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877、その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、式：

【0126】

【化16】



40

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R<sup>1</sup>は、H及び非置換C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され；

A環は、シクロプロピル、6員アリール、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリールからなる群から選択され； A環は：

(a) ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>チオアルキル、シアノ、フェニル、ベンジル

50

、 $\text{CH}_2$ -( $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)、及び $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -( $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1~3個の置換基(A環中の窒素原子が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルキル、又はシアノではない)；

(b)  $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアル、 $\text{CH}_2$ -( $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル)、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -( $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル)、 $\text{CH}_2$ -( $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアル)、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -( $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアル)からなる群から選択される1個の置換基；及び場合により、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシからなる群から選択される第2の置換基；又は

(c) 一緒になって、フェニル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル又は $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルを形成している2個の隣接した置換基  
で場合により置換されており、

B環は、テトラゾリル、又は窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアルであり；B環は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルコキシ及びシアノからなる群から選択される1~2個の置換基で場合により置換されており；及びB環中の窒素原子が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ チオアルキル、又はシアノではなく；

C環は、フェニル、5~6員ヘテロアリアル、5~7員シクロアルキル、及び5~7員ヘテロシクリルからなる群から選択され；C環は：

(a) ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルキル、シアノ、フェニル、ベンジル、 $\text{CH}_2$ -( $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)、及び $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -( $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)からなる群から選択される1~4個の置換基(C環中の窒素原子が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルキル、又はシアノではない)；

(b)  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{CH}_2$ ( $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル)、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -( $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル)、及び非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアルからなる群から選択される1~2個の置換基；又は

(c) 一緒になって、フェニル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリアル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクリル又は $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルを形成している2個の隣接した置換基  
で場合により置換されており、

Lは、結合、O、S、NH、 $\text{NCH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ 、及び $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ からなる群から選択されるか、又はB環及びC環が縮合するようにLは不在であり；

Xは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2$ 及び $\text{CHCF}_3$ からなる群から選択され；

$Z^1$ は、Nであり、

mは、1又は4であり；及び

nは、1であり；

但し、A環が6員アリアル又は6員ヘテロアリアルである場合、B環及びC環が縮合するようにLは不在であり；

さらに、但し、A環が、3個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアルである場合、前記ヘテロ原子の2個は窒素でなければならず；

さらに、但し、A環が非置換6員アリアルであり、Lが不在である場合、縮合したB及びC環は、非置換インドリル又は1若しくは2個のハロゲン原子で置換されているインドリルではなく；及び

さらに、但し、B環がテトラゾリルである場合、Lは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2$ からなる群から選択され；及びC環はフェニルである。

#### 【0127】

別の実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、WO2017/004500(今はUS 2017/0008877、この開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、

(S)-1-ベンジル-N-(4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,

10

20

30

40

50

3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-1-ベンジル-N-(4-メチル-5-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

(S)-N-((S)-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボキサミド;

(S)-1-ベンジル-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(2,3-ジクロロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-1-ベンジル-N-(2-イソプロピル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(S)-N-(2-エチル-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-1-(2-フルオロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-フルオロフェニル)-N-((S)-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボキサミド;

(5R)-5-フェニル-N-[(6S)-2,4-ジメチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボキサミド; 又は

(5R)-5-(2-フルオロフェニル)-N-[(6S)-4-メチル-5-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-カルボキサミド;

又はその薬学的に許容される塩である。

【0128】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、WO2016/185423(その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、以下の式:

【0129】

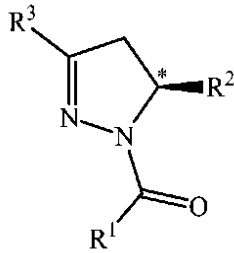
10

20

30

40

## 【化 17】



[式中、

10

$R^1$ は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ- $CH_2-$ 、フェニル $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ- $CH_2-$ 、又は置換若しくは非置換の $(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-基、又は置換若しくは非置換の5~6員ヘテロシクロアルキル基(ハロゲン又は $(C_1 \sim C_4)$ アルキルによって場合によりさらに置換されている)であり、

前記置換 $(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル-アルキル-、又は5~6員ヘテロシクロアルキル基は、ヒドロキシル、(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ、シアノ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、シアノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ-CO-、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルNHCO-、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル $(C_1 \sim C_4)$ アルキル)NCO-、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、場合により置換されている $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル-CO-、場合により置換されている $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、場合により置換されているフェニル-CO-、場合により置換されているフェニル-SO<sub>2</sub>-、場合により置換されているフェニル $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、場合により置換されている5~6員ヘテロアリール-CO-、及び場合により置換されている9~10員ヘテロアリール-CO-から独立して選択される1、2又は3個の置換基によって置換されており、

20

前記の場合により置換されている $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル-CO-、場合により置換されている $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、場合により置換されているフェニル-CO-、場合により置換されているフェニル-SO<sub>2</sub>-、場合により置換されているフェニル $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、場合により置換されている5~6員ヘテロアリール-CO-、又は場合により置換されている9~10員ヘテロアリール-CO-は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル及び5~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1又は2個の置換基によって場合により置換されているか；又は

30

前記置換 $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル又は5~6員ヘテロシクロアルキル基は、場合により置換されているフェニル、5~6員ヘテロアリール又は9員ヘテロアリール基によって置換されており、

前記フェニル、5~6員ヘテロアリール又は9員ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、及びハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-CO-から独立して選択される1又は2個の置換基によって場合により置換されており；

40

$R^2$ は、置換若しくは非置換のフェニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、5~6員酸素含有ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、9員ヘテロアリール、9~10員炭素環式アリール、又は9~10員複素環式アリール基であり、

前記置換フェニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、5~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、9員ヘテロアリール、9~10員炭素環式アリール、又は9~10員複素環式アリール基は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、及びシアノから独立して選択される1、2又は3個の置換基によって置換されており；及び

$R^3$ は、H又はハロゲンである]

50

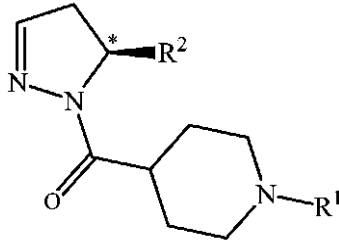
を有する化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩である。

【0130】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する、2016年11月18日に出願された米国仮特許出願第62/424047号(及び2017年11月13日に出願された米国仮特許出願第62/585,267号、これらのそれぞれの開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている化合物は、以下の式:

【0131】

【化18】



10

[式中、

R<sup>1</sup>は、置換若しくは非置換の5~6員ヘテロアリール又は9~10員ヘテロアリール基であり、

前記置換5~6員ヘテロアリール又は9~10員ヘテロアリール基は、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキニル、場合により置換されている(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル-CO-、縮合5~6員ヘテロシクロアルキル、H<sub>2</sub>N-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)-NH-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)N-、H<sub>2</sub>NCO-、H<sub>2</sub>NCO-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)NHCO-、(ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)NHCO-、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NHCO-、場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル-NHCO-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)N-CO-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-CONH-、((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)N-NHCO-、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルチオ-、フェニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルチオ-、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-、フェニル、場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル、及び場合により置換されている5~6員ヘテロアリール基から独立して選択される1又は2個の置換基によって置換されており、

20

30

前記の場合により置換されている(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシは、ヒドロキシル、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、5~6員ヘテロシクロアルキル、又は5~6員ヘテロアリールによって場合により置換されているか; 又は前記の場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル-CO-、場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル、又は場合により置換されている5~6員ヘテロアリール基は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル又はオキシによって場合により置換されているか; 又は前記の場合により置換されている5~6員ヘテロシクロアルキル-NHCO-は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル-CO-によって場合により置換されており; 及び

R<sup>2</sup>は、置換若しくは非置換のフェニル又は5~6員ヘテロアリール基であり、

前記置換フェニル又は5~6員ヘテロアリール基は、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、及びシアノから独立して選択される1又は2個の置換基によって置換されている]

40

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0132】

これらの化合物は、スキーム1、スキーム2、スキーム3、スキーム4、又は類似の方法に従って調製してもよい。式Aのアリールアルデヒドの、(トリフェニルホスホラニリデン)-アセトアルデヒドとのウィッティヒ反応により、式Bの不飽和アルデヒドが得られる。式Bのアルデヒドの、ヒドラジンの反応により、式Cのジヒドロピラゾールが提供される。1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸の、式Cのジヒドロピラゾールとの、アミド結合形成条件下でのカップリングにより、式Dの化合物が得られる。式Dの化合物

50

のt-ブトキシカルボニル基の除去により、式Eのラセミピペリジンが得られる。式Eのラセミピペリジンの、キラル酸(例えば、(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸)での処理により、式Fのキラルアミン塩が提供される。式Fの化合物の、ハロゲン化アリール又はアリールスルホンとの、求核芳香族置換条件下での反応により、上記式を有する化合物が提供される。

【0133】

あるいは、これらの化合物は、既存の官能基のさらなる変換を通して調製することができる。例えば、スキーム2におけるように、カルボン酸エステルを有する化合物(式G)を加水分解して、カルボン酸を有する新たな化合物(式H)を提供してもよい。さらに、式Hの化合物を、アミド結合形成反応を通してさらに変換して、アミドを有する代替化合物(式J)を得てもよい。

10

【0134】

あるいは、化合物は、スキーム3に従って式Jの化合物から調製することができる。式Jの化合物の第1級アミドの、オキシ塩化リンとの反応により、ニトリルを有する化合物(式K)が提供される。

【0135】

あるいは、化合物は、スキーム4に従って既存のハロゲンを有する別の化合物(式L)から調製してもよい。式Lの化合物の、第1級又は第2級アミンとの、求核芳香族置換条件下での反応により、式Mの化合物が提供される。

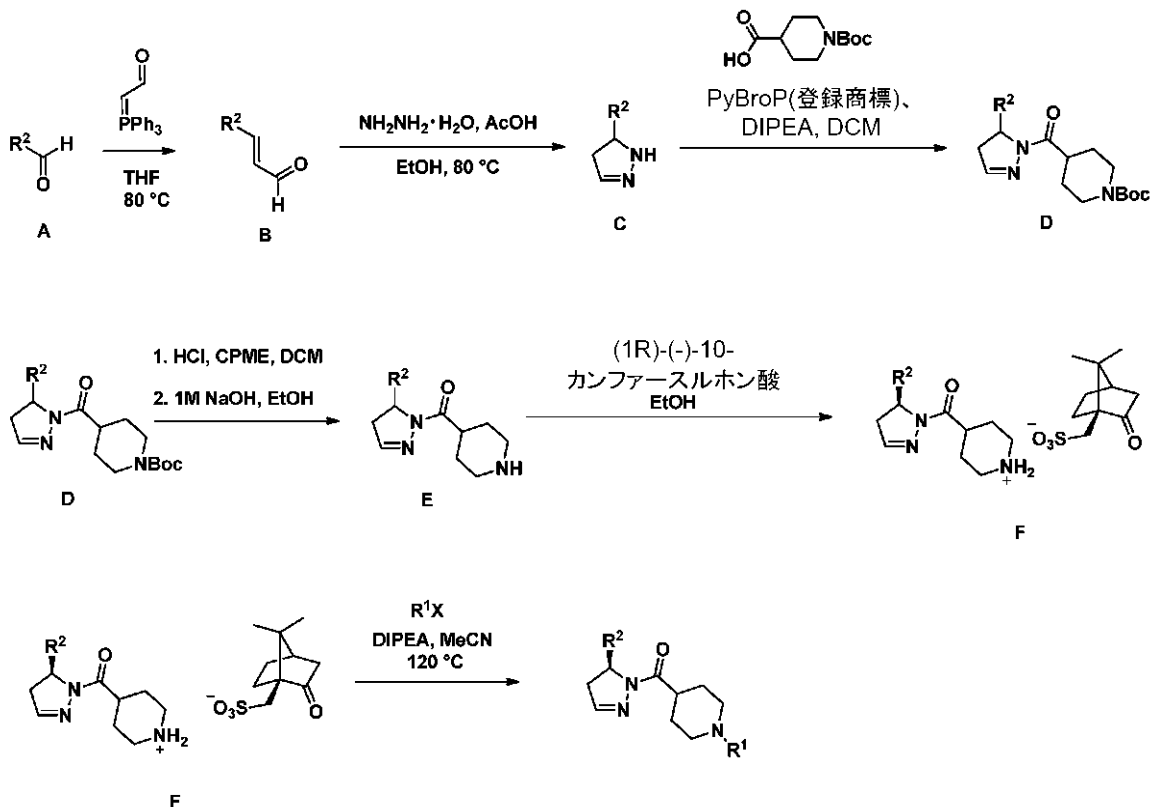
20

【0136】

スキーム1: RIP1阻害剤化合物の合成

【0137】

【化19】



30

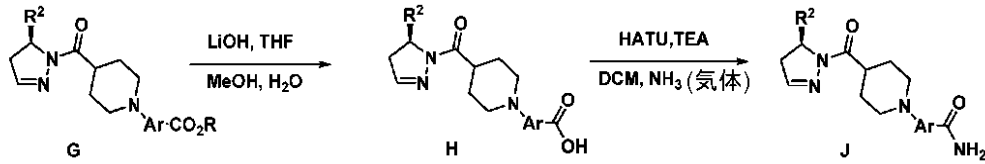
40

【0138】

スキーム2: RIP1阻害剤化合物の代替合成

【0139】

## 【化20】

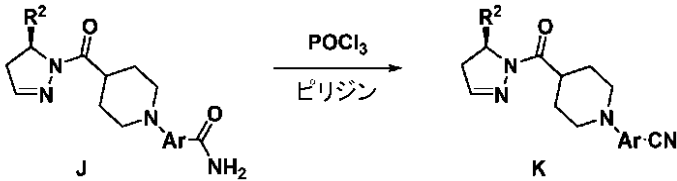


## 【0140】

スキーム3: RIP1阻害剤化合物の代替合成

## 【0141】

## 【化21】

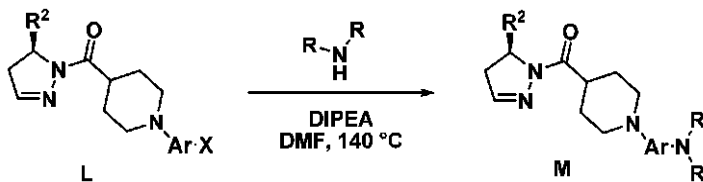


## 【0142】

スキーム4: RIP1阻害剤化合物の代替合成

## 【0143】

## 【化22】



## 【0144】

一実施形態では、RIP1キナーゼを阻害する化合物は、

- (S)-(1-(4-(ベンジルチオ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン; 30
- 2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;
- (1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- 2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;
- (1-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン; 40
- (1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-(1-(5-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-(1-(7H-プリン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-メチル2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート;
- (S)-(1-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1 50

- H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(6-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;  
 (S)-(1-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-4-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オン;  
 (S)-(1-(6-アミノピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(9-メチル-9H-プリン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン;  
 (S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;  
 (S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸;  
 (S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド;  
 (S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド;  
 (S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;  
 (S)-(1-(6-アミノ-2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(2-アミノ-6-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(6-アミノ-2-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-N-(2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-

イル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド;

(S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4(7H)-オン;

(S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-フェニルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(キノキサリン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-5-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル;

(S)-(1-(6-アミノピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル;

(S)-(1-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-3-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル;

(S)-(1-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル;

(S)-(1-(6-メトキシピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-4-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボニトリル;

(S)-N-メチル-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

(S)-(1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(4-エトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(6-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(6-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(6-アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5

10

20

30

40

50

- ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-3-(1-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-5-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド;
- (S)-N-(6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド;
- (S)-エチル2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート;
- (S)-エチル2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキシレート;
- (S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-6-(4-(5-(3-シアノフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;
- (S)-3-(1-(1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-6-(4-(5-(3-シアノフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-2-(4-(5-(3-シアノフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-3-(1-(1-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-3-(1-(1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-4-(4-(5-(3-シアノフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル;
- (S)-3-(1-(1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-3-(1-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン;
- (S)-(1-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-(1-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオ

- ロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(イミダゾ  
[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-4-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;
- (S)-4-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(ピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-メトキ  
シピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン; 10
- (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル;
- (S)-(1-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)  
)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル;
- (S)-5-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル;
- (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド; 20
- (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オン;
- (S)-(1-(6-アミノピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)  
)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-メトキ  
シピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-(メチ  
ルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(5-メトキ  
シピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン、 30
- (S)-2-(4-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-5-(4-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル;
- (S)-6-(4-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)  
ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;
- (S)-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-メトキ  
シピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-エチル2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボ  
ニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート; 40
- (S)-エチル2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボ  
ニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキシレート;
- (S)-6-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニ  
ル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-2-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニ  
ル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
- (S)-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-メ  
トキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;
- (S)-6-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニ 50

- ル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル;  
 (S)-(1-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-4-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル;  
 (S)-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;  
 (S)-N-(2-(4-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド;  
 (S)-N-(6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド;  
 (S)-N-(6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド;  
 (S)-(1-(5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-2-(4-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド;  
 (S)-5-クロロ-2-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;  
 (S)-N-シクロプロピル-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;  
 (S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;  
 (S)-(1-(5-フルオロ-4-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-(1-(4-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド;  
 (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド;  
 (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボニトリル;  
 (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド;  
 (S)-2-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボニトリル;  
 (S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)

)オキサゾール-4-カルボキサミド;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル

)オキサゾール-4-カルボニトリル;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル

)オキサゾール-5-カルボニトリル;

(S)-(1-(7H-プリン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン、

(S)-(4-メチルピペラジン-1-イル)(2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタノン;

(S)-N,N-ジエチル-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-N',N'-ジメチル-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド;

(S)-N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-(1-(4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-(1-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

3-(5-フルオロ-2-(4-((S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-オン;

3-(5-フルオロ-2-(4-((S)-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-オン;

(S)-2-((2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)酢酸;

(S)-(1-(4-((2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(1-(6-エチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(1-(6-エチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノン;

(S)-3-(1-(1-(6-エチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル;

(S)-5-フルオロ-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸;

(S)-5-フルオロ-6-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-5-フルオロ-2-(4-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-5-フルオロ-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-N,N-ジエチル-5-フルオロ-6-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

(S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-カルボン酸;

(S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-カルボキサミド;

(R)-3-(5-フルオロ-2-(4-((S)-5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-2-オン;

(S)-2-((5-フルオロ-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)アセトアミド;

(1-(4-(モルホリン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)((S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)メタノン;

(S)-2-(5-フルオロ-2-(4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド;

又はその薬学的に許容される塩である。

【0145】

一実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、RIP1キナーゼを阻害する化合物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法、

あるいはRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療に使用するための、RIP1キナーゼを阻害する化合物;

あるいはRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための活性治療物質としての、RIP1キナーゼを阻害する化合物の使用;

あるいはRIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、RIP1キナーゼを阻害する化合物の使用

を対象とし、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死から選択される。

【0146】

特定の実施形態では、本発明は、RIP1キナーゼを阻害する化合物と、少なくとも1つの他の治療活性剤とを投与するステップを含む方法を対象とする。

【0147】

本明細書で使用される場合、「治療活性剤」を含む、用語「薬剤(agent)」は、組織、系、動物、哺乳動物、ヒト、又は他の対象に所望の効果をもたらす物質を意味すると理解される。したがって、用語「抗新生物剤」は、組織、系、動物、哺乳動物、ヒト、又は他の対象に抗新生物効果をもたらす物質を意味すると理解される。「薬剤」は、単一化合物、又は2つ以上の化合物の組み合わせ若しくは組成物であり得ることも理解すべきである。

【0148】

別の実施形態では、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死から選択され、及び

他の治療活性剤は、ソラフェニブ、ゲムシタピン、フォリン酸、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、ドキシソルピシン、テモゾロミド、プロカルバジン、ニトロソウレア、PARP阻害剤、抗her2療法、TDM-1、SERD、VEGF阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、nab-パクリタキセル、並びにPD-1、PD-L1、OX40、ICOS、若しくはCTLA4に対する抗体から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0149】

別の実施形態では、他の治療活性剤は、免疫調節剤である。

## 【0150】

別の実施形態では、他の治療活性剤は、PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、又はCTLA4に対する抗体である。

## 【0151】

別の実施形態では、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害は、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、及び膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍から選択され、及び

他の治療活性剤は、ゲムシタピン、フォリン酸、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン、nab-パクリタキセル、並びにPD-1、PD-L1、OX40、ICOS、若しくはCTLA4に対する抗体から選択される。

10

## 【0152】

「治療すること」又は「治療」は、患者における疾患又は障害の少なくとも緩和を意味することが意図される。疾患又は障害の緩和のための治療方法は、例えば、本明細書に上記されているように、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の防止、遅延、予防、療法又は治療のための、任意の従来許容される方法での本発明における化合物の使用を含む。特定の状態に関して、「治療すること」とは、(1)状態、又は状態の生物学的症状の1つ以上を改善すること、(2)(a)状態をもたらす若しくは状態の原因である生物学的カスケードにおける1つ以上の点、又は(b)状態の生物学的症状の1つ以上に干渉すること、(3)状態に関連する症状、効果、若しくは副作用の1つ以上、又は状態若しくはその治療に関連する症状、効果、若しくは副作用の1つ以上を軽減すること、又は(4)状態、若しくは状態の生物学的症状の1つ以上の進行を遅らせることを意味する。

20

## 【0153】

本明細書で使用される場合、「防止」は、状態若しくはその生物学的症状の可能性若しくは重症度を実質的に減らすための、又はそのような状態若しくはその生物学的症状の開始を遅延させるための、薬物の予防的投与を指すと理解される。当業者は、「防止」が絶対的な用語ではないことを理解する。予防的療法は、例えば、対象が癌を発症する高いリスクを有すると考えられる場合、例えば、対象が癌の強い家族歴を有する場合、又は対象が発癌物質に曝露されている場合に、適切である。

## 【0154】

本発明において有用な化合物は、全身投与及び局所投与の両方を含む、任意の好適な投与経路によって投与してよい。全身投与は、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、及び吸入による投与を含む。非経口投与は、経腸、経皮、又は吸入によるもの以外の投与経路を指し、典型的には注射又は注入による。非経口投与は、静脈内、筋肉内、及び皮下の注射又は注入を含む。吸入は、口を通した吸入であれ、鼻腔を通した吸入であれ、患者の肺への投与を指す。局所投与は、皮膚への適用を含む。

30

## 【0155】

治療「有効量」は、そのような治療を必要とする患者に投与された時に、治療を行うのに十分な化合物の量(例えば、求められている組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する量)を意味することが意図される。したがって、例えば、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、それを必要とするヒトに投与された時に、RIP1キナーゼの活性を調節及び/又は阻害するのに十分であり、そのためその活性によって媒介される疾患状態が低減、軽減又は防止される、薬量の量である。この用語はまた、正常な生理機能を増強するのに有効な量をその範囲内に含む。さらに、用語「治療有効量」は、そのような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の改善された治療、治療、防止、若しくは改善、又は疾患若しくは障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。そのような量に対応する所定の化合物の量は、特定の化合物(例えば、特定の化合物の効力(pIC<sub>50</sub>)、有効性(EC<sub>50</sub>)、及び生物学的半減期)、疾患状態及びその重症度、治療を必要とする患者のアイデンティティ(例えば、年齢、大きさ及び体重)などの因子に応じて変動するが、それにもかか

40

50

ならず、当業者によって日常的に決定することができる。同様に、治療期間及び化合物の投与期間(投与間の期間及び投与のタイミング、例えば、食事の前に/食事と共に/食事の後に)は、治療を必要とする哺乳動物のアイデンティティ(例えば、体重)、特定の化合物及びその特性(例えば、薬物動態学的特性)、疾患若しくは障害及びその重症度、及び使用されている具体的な組成物及び方法に従って変動するが、それにもかかわらず、当業者によって決定することができる。

【0156】

本発明の組み合わせの治療有効量(又は組み合わせの各成分の治療有効量)の投与は、組み合わせが、治療有効量の成分化合物の個々の投与と比較して、以下の改善された特性の1つ以上を提供する点で、個々の成分化合物よりも有利である: i)最も活性のある単剤よりも大きな抗癌効果、ii)相乗的又は高度に相乗的な抗癌活性、iii)低減した副作用プロファイルを有する増強された抗癌活性を提供する投与プロトコール、iv)毒性作用プロファイルの低減、v)治療域の増加、又はvi)成分化合物の一方又は両方のバイオアベイラビリティの増加。

10

【0157】

本発明において有用な化合物は、1回投与してもよいし、又は投与レジメンに従って投与してもよく、いくつかの用量は、所定の期間、様々な時間間隔で投与される。例えば、用量は、1日あたり1、2、3、又は4回投与してもよい。用量を、所望の治療効果が達成されるまで、又は所望の治療効果を維持するために無期限に投与してもよい。本発明において有用な化合物の好適な投与レジメンは、その化合物の薬物動態学的特性、例えば、吸収、分布、及び半減期に依存し、これは当業者によって決定することができる。さらに、本発明において有用な化合物に好適な投与レジメン(そのようなレジメンが施される期間を含む)は、治療されている疾患又は障害、治療されている疾患又は障害の重症度、治療されている患者の年齢及び身体状態、治療されるべき患者の病歴、同時療法の性質、所望の治療効果、及び当業者の知識及び専門技術内の同様の因子に依存する。好適な投与レジメンが、投与レジメンに対する個々の患者の反応を考慮して、又は個々の患者が変化を必要とする場合に時間の経過と共に、調整を必要とし得ることは、そのような当業者によってさらに理解される。1日の総投与量は1mg~2000mgの範囲にわたる。

20

【0158】

療法に使用するために、本発明において有用な化合物は、必ずしもではないが通常、患者への投与の前に医薬組成物に製剤化される。

30

【0159】

したがって、本発明はまた、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を対象とする。一実施形態では、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。別の実施形態では、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

40

【0160】

本発明において有用な化合物、特にRIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、単独で、又は1つ以上の他の治療剤、例えば、薬学的に活性な化合物又は生物学的製品(例えば、モノクローナル抗体)と組み合わせて用いてもよい。したがって、本発明による併用療法は、少なくとも1つのRIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療活性剤との投与を含む。好ましくは、本発明による併用療法は、少なくとも1つのRIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他

50

の治療活性剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤との投与を含む。上記の疾患及び障害の治療において、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与される他の治療活性剤は、その疾患又は障害に対する「標準治療」療法と考えられる任意の薬剤を含むことが理解される。そのような標準治療療法の多くは、本明細書中、以下に記載される。

#### 【0161】

本明細書で使用される場合、「抗原結合タンパク質」は、PD-1、PDL-1、OX-40、CTLA4及び/又はICOSなどの抗原に結合する、本明細書に記載の抗体、ドメイン及び他の構築物を含むがこれらに限定されない任意のタンパク質である。本明細書で使用される場合、抗原結合タンパク質の「抗原結合部分」は、抗原結合抗体断片を含むがこれに限定されない、その標的に結合することができる抗原結合タンパク質の任意の部分を含む。

10

#### 【0162】

用語「抗体」は、免疫グロブリン様ドメイン(例えば、IgG、IgM、IgA、IgD又はIgE)を有する分子を指すために最も広い意味で本明細書において使用され、モノクローナル抗体、組換え抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体、及びヘテロコンジュゲート抗体; 単一可変ドメイン(例えば、 $V_H$ 、 $V_{HH}$ 、 $V_L$ 、ドメイン抗体(dAb(商標)))、抗原結合抗体断片、Fab、 $F(ab')_2$ 、Fv、ジスルフィド結合Fv、単鎖Fv、ジスルフィド結合scFv、ダイアボディ、TANDABS(商標)など、及び前述のいずれかの改変版を含む。

20

#### 【0163】

本明細書で使用される場合、用語「アゴニスト」は、そのリガンド又は受容体と接触すると以下の1つ以上を引き起こす抗原結合タンパク質、例えば、ICOS結合タンパク質を指す: (1)受容体を刺激又は活性化する、(2)リガンド又は受容体の活性、機能又は存在を増強、増加又は促進、誘導又は延長する、及び/又は(3)リガンド又は受容体の発現を増強、増加、促進又は誘導する。「アゴニスト」又は活性化抗体は、それが結合する抗原によるシグナル伝達を増強又は開始するものである。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗体は、天然リガンドの存在なしでシグナル伝達を引き起こすか、又は活性化する。アゴニスト活性は、以下に限定されないが、細胞シグナル伝達、細胞増殖、免疫細胞活性化マーカー、サイトカイン産生の測定などの当技術分野で公知の様々なアッセイによって*in vitro*で測定することができる。アゴニスト活性は、以下に限定されないが、T細胞増殖又はサイトカイン産生の測定などの代用エンドポイントを測定する様々なアッセイによって*in vivo*で測定することもできる。したがって、本明細書で使用される場合、「アゴニスト抗体」は、その標的に接触すると、アゴニストの活性の少なくとも1つを誘発する抗体である。本発明のアゴニスト抗体又は抗原結合タンパク質としては、以下に限定されないが、アゴニストICOS抗体及びアゴニストOX-40抗体が挙げられる。

30

#### 【0164】

「遮断」抗体又は「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害又は低減する抗体である。いくつかの実施形態では、遮断抗体又はアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的又は完全に阻害する。本発明の抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体は、PD-1を通じたシグナル伝達を遮断し、抗原刺激に対する機能不全状態からT細胞による機能的応答を回復させる。本発明の抗CTLA4抗体は、TCR-及びCD-28媒介シグナル伝達を遮断阻害する。CTLA-4結合により、IL-2合成、及び細胞周期を通じた進行、及びT細胞応答の終了の阻害をもたらされる。結果として、CTLA-4の拮抗作用(例えば、アンタゴニスト抗CTLA抗体)及び又はアゴナイズするB7.1/B7.2/CD28は、感染(例えば、急性及び慢性)の治療における免疫応答、及び腫瘍免疫を増強するのに有用であり得る。

40

#### 【0165】

本明細書で使用される場合、用語「結合について交差競合する」は、本発明の結合タンパク質のいずれかと結合標的への結合について競合する任意の結合タンパク質を指す。1つの標的に対する2つの分子間の結合の競合は、フローサイトメトリー、メソスケールディスカバリー(Meso Scale Discovery)及びELISAを含む当技術分野で公知の様々な方法に

50

よって試験することができる。結合は直接測定することができ、つまり、2つ以上の結合タンパク質を目的の標的と接触させることができ、結合を1つ又はそれぞれについて測定し得る。あるいは、目的分子の結合を、天然リガンドの結合に対して試験し、互いに定量的に比較することができる。

【0166】

抗原結合断片は、非抗体タンパク質足場上の1つ以上のCDRの配置によって提供してもよい。「タンパク質足場」としては、本明細書で使用される場合、以下に限定されないが、4本鎖又は2本鎖抗体であってもよく、又は抗体のFc領域のみを含んでもよく、又は抗体由来の1つ以上の定常領域を含んでもよく(その定常領域はヒト又は霊長類起源であってもよい)、又はヒト及び霊長類定常領域の人工キメラであってもよい免疫グロブリン(Ig)足場、例えば、IgG足場が挙げられる。

10

【0167】

タンパク質足場は、Ig足場、例えば、IgG、又はIgA足場であってもよい。IgG足場は、抗体の一部又は全てのドメインを含んでもよい(すなわち、CH1、CH2、CH3、V<sub>H</sub>、V<sub>L</sub>)。抗原結合タンパク質は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4又はIgG4PEから選択されるIgG足場を含んでもよい。例えば、足場はIgG1であってもよい。足場は、抗体のFc領域からなるか、又はそれを含んでもよく、又はその一部である。

【0168】

タンパク質足場は、天然リガンド以外のICOSなどの抗原への結合を得るためにタンパク質工学を受けている、CTLA-4、リポカリン、プロテインA由来分子、例えば、プロテインAのZドメイン(アフィボディ(Affibody)、SpA)、Aドメイン(アビマー(Avimer)/マキシボディ(Maxibody)); 熱ショックタンパク質、例えば、GroE1及びGroES; トランスフェリン(トランスボディ); アンキリンリピートタンパク質(DARPin); ペプチドアプタマー; C型レクチンドメイン(テトラネクチン(Tetranectin)); ヒト $\alpha$ -クリスタリン及びヒトユビキチン(アフィリン); PDZドメイン; ヒトプロテアーゼ阻害剤のサソリ毒素クニッツ型ドメイン; 及びフィブロネクチン/アドネクチンからなる群から選択される足場の誘導体であってもよい。

20

【0169】

抗原結合部位は、抗原に特異的に結合することができる抗原結合タンパク質上の部位を指し、これは単一可変ドメインであってもよく、又は標準抗体に見られるように、それは対になったV<sub>H</sub>/V<sub>L</sub>ドメインであってもよい。単鎖Fv(ScFv)ドメインも抗原結合部位を提供することができる。用語「エピトープ結合ドメイン」は、異なるドメインとは無関係に、エピトープとして知られる抗原の領域に特異的に結合するドメインを指す。

30

【0170】

多重特異性抗原結合タンパク質という用語は、少なくとも2つの異なる抗原結合部位を含む抗原結合タンパク質を指す。これらの抗原結合部位のそれぞれは、同じ抗原又は異なる抗原上に存在し得る、異なるエピトープに結合することができる。多重特異性抗原結合タンパク質は、2つ以上の抗原、例えば、2つの抗原、又は3つの抗原、又は4つの抗原に対して特異性を有する。

【0171】

抗体のサブクラスは、二次エフェクター機能、例えば、補体活性化又はFc受容体(FcR)結合及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)を部分的に決定する(Huber, et al., Nature 229(5284): 419-20 (1971); Brunhouse, et al., Mol Immunol 16(11): 907-17 (1979))。特定の用途に最適な種類の抗体を特定する際に、抗体のエフェクター機能を考慮することができる。例えば、hIgG1抗体は、比較的長い半減期を有し、補体の固定に非常に有効であり、それらはFc R1及びFc RIIの両方に結合する。対照的に、ヒトIgG4抗体は、より短い半減期を有し、補体を固定せず、FcRに対してより低い親和性を有する。IgG4のFc領域においてセリン228をプロリンに置き換えると(S228P)、hIgG4で観察される不均質性(heterogeneity)が低減し、血清半減期が延長する(Kabat, et al., "Sequences of proteins of immunological interest" 5.sup.th Edition (1991); Angal, et al., Mol Immunol 30(1):

40

50

105-8 (1993))。ロイシン235をグルタミン酸に置き換える(L235E)第2の変異は、残存FcR結合及び補体結合活性を除去する(Alegre, et al., J Immunol 148(11): 3461-8 (1992))。両方の変異を有する得られた抗体は、IgG4PEと呼ばれる。hIgG4アミノ酸の番号付けは、EU番号付け参考文献: Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969). PMID: 5257969に由来した。本発明の一実施形態では、置換S228P及びL235Eを含むIgG4 Fc領域を含むICOS抗原結合タンパク質は、名称IgG4PEを有し得る。したがって、重鎖可変領域H2及び軽鎖可変領域L5及びIgG4PE Fc領域を有するICOS結合タンパク質は、H2L5 IgG4PE又は同義的にH2L5 hIgG4PEと称される。

#### 【0172】

本明細書で使用される場合、「免疫調節剤」は、免疫系に影響を及ぼす抗原結合タンパク質及びモノクローナル抗体を含むがこれらに限定されない任意の物質を指す。免疫調節剤は、癌の治療のための抗新生物剤として使用することができる。したがって、「免疫調節剤」は治療活性剤である。例えば、免疫調節剤としては、以下に限定されないが、抗CTLA-4抗体、例えば、イピリムマブ(ヤーボイ(YERVOY)); 抗PD-1抗体(オブジーボ(Opdivo)/ニボルマブ及びキートルーダ(Keytruda)/ペムプロリズマブ); 抗PD-L1抗体((テセントリク(TECENTRIQ)(アテゾリズマブ)、イミフィンジ(IMFINZI)(デュルバルマブ)及びバベンチオ(BAVENCIO)(アベルマブ))が挙げられる。他の免疫調節剤としては、以下に限定されないが、PD-1抗体、CTLA4抗体; ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体及びGITR抗体が挙げられる。

#### 【0173】

免疫調節剤は、PD-1及び/又はPDL1に対する抗体を含むがこれらに限定されない、PD-1とPD-L1との間の相互作用を遮断する任意の薬剤を含み得る。一態様では、免疫調節剤は、抗PD-L1抗体である。抗PD-L1抗体及びその作製方法は、当技術分野で公知である。PD-L1に対するそのような抗体は、ポリクローナル若しくはモノクローナル、及び/又は組換え、及び/又はヒト化若しくは完全ヒトであり得る。例示的なPD-L1抗体は、米国特許第8,217,149号、同第8,383,796号、同第8,552,154号、同第9,212,224号、及び同第8,779,108号、並びに米国特許出願公開第20110280877号、同第2014/0341902号及び同第20130045201号に開示されている。PD-L1(CD274又はB7-H1とも呼ばれる)に対する追加の例示的な抗体及び使用方法は、米国特許第7,943,743号、同第8,168,179号; 及び同第7,595,048号、WO2014055897、WO2016007235並びに米国特許出願公開第20130034559号、同第20130034559号及び同第20150274835号に開示されている。PD-L1抗体は、癌の治療のための免疫調節性薬剤又は免疫調節剤として開発されている。テセントリク(TECENTRIQ)(アテゾリズマブ)は、白金を含有する化学療法中又はその後の疾患進行を有し、腫瘍がEGFR又はALK遺伝子異常を有する場合、適切なFDA承認の標的療法で進行した、転移性非小細胞肺癌(NSCLC)を有する人々の治療について承認されたPD-L1抗体である。イミフィンジ(IMFINZI)(デュルバルマブ)は、PD-L1のPD-1及びCD80との相互作用を遮断する抗体PD-L1抗体である。

#### 【0174】

一実施形態では、PD-L1に対する抗体は、米国特許第8,217,149号に開示されている抗体である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、米国特許第8,217,149号に開示されている抗体のCDRを含む。別の実施形態では、PD-L1に対する抗体は、米国特許第8,779,108号に開示されている抗体である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、米国出願第8,779,108号に開示されている抗体のCDRを含む。別の実施形態では、PD-L1に対する抗体は、米国特許出願公開第20130045201号に開示されている抗体である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、米国特許出願公開第20130045201号に開示されている抗体のCDRを含む。一実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-936559(MDX-1105)であり、これはWO 2007/005874に記載された。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MPDL3280A(RG7446)である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736であり、これはWO 2011/066389及びUS 2013/034559に記載されている抗PD-L1モノクローナル抗体である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、TECENTRIQ(商標)(アテゾリズマブ)であり、これは特定の種類の膀胱癌について2016年5月に米国で承認された抗PDL1癌免疫療法である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、YW243.55.S70であ

り、これはWO 2010/077634及び米国特許第8,217,149号に記載されている抗PD-L1である。本発明の方法に有用な抗PD-L1抗体の例、及びその作製方法は、PCT特許出願WO 2010/077634、WO 2007/005874、WO 2011/066389、米国特許第8,217,149号、及びUS 2013/034559に記載されている。

【0175】

ヒトPD-L1に結合し、本発明の治療方法、医薬及び使用において有用なmAbの他の例は、WO2013/019906、WO2010/077634 A1及びUS8383796に記載されている。本発明の治療方法、医薬及び使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な具体的な抗ヒトPD-L1 mAbとしては、MPDL3280A、BMS-936559、MED14736、MSB0010718Cが挙げられる。

【0176】

本明細書で使用される場合、「PD-L1結合アンタゴニスト」は、PD-L1の、その結合パートナーの1つ又は複数のいずれか、例えば、PD-1及び/又はB7-1との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、無効にする又はそれに干渉する分子である。いくつかの実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、PD-1及び/又はB7-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストとしては、抗PD-L1抗体及びその抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、小分子アンタゴニスト、ポリヌクレオチドアンタゴニスト、並びにPD-L1の、その結合パートナーの1つ以上、例えば、PD-1及び/又はB7-1との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、無効にする又はそれに干渉する他の分子が挙げられる。一実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1又はPD-1を通じたシグナル伝達を介した、Tリンパ球及び他の細胞上で発現される細胞表面タンパク質により媒介される又はそれを通じた負のシグナルを低減し、機能不全のT細胞の機能不全性を低下させる。いくつかの実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。具体的な態様では、抗PD-L1抗体は、YW243.55.S70である。別の具体的な態様では、抗PD-L1抗体は、MDX-1 105である。さらに別の具体的な態様では、抗PD-L1抗体は、MPDL3280A(アテゾリズマブ)である。さらに別の具体的な態様では、抗PD-L1抗体は、MED14736(デュルバルマブ)である。さらに別の具体的な態様では、抗PD-L1抗体は、MSB0010718C(アベルマブ)である。BMS-936559としても知られるMDX-1 105は、WO2007/005874に記載されている抗PD-L1抗体である。抗体YW243.55.S70は、WO 2010/077634及びUS 8,217,149(これらのそれぞれの全体は、参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている抗PD-L1抗体である。

【0177】

RIP1阻害剤化合物と組み合わせて使用するための、又はRIP1阻害剤化合物と同時投与される他の治療剤(抗新生物剤又は免疫調節剤)の追加の例は、PD-1アンタゴニストである。

【0178】

「PD-1アンタゴニスト」とは、癌細胞上で発現されたPD-L1の、免疫細胞(T細胞、B細胞又はNKT細胞)上で発現されたPD-1への結合を遮断する、好ましくはまた、癌細胞上で発現されたPD-L2の、免疫細胞で発現されたPD-1への結合を遮断する、任意の化合物又は生体分子を意味する。PD-1及びそのリガンドの別名又は同義語としては、PD-1についてPDCD1、PD1、CD279及びSLEB2; PD-L1についてPDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及びB7-H; PD-L2についてPDCD1L2、PDL2、B7-DC、B7-H2、及びCD273が挙げられる。ヒト個体が治療されるべき本発明の態様又は実施形態の任意の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合を遮断し、好ましくはヒトPD-L1及びPD-L2の両方のヒトPD-1への結合を遮断する。ヒトPD-1アミノ酸配列は、NCBI座位番号: NP\_005009に見出すことができる。ヒトPD-L1及びPD-L2アミノ酸配列は、NCBI座位番号: NP\_054862及びNP\_079515にそれぞれ見出すことができる。

【0179】

本発明の態様のいずれかにおいて有用なPD-1アンタゴニストとしては、PD-1又はPD-L1に特異的に結合し、好ましくはヒトPD-1又はヒトPD-L1に特異的に結合するモノクローナ

10

20

30

40

50

ル抗体(mAb)又はその抗原結合断片が挙げられる。mAbは、ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体であってもよく、ヒト定常領域を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4定常領域からなる群から選択され、好ましい実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1又はIgG4定常領域である。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、Fab、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、scFv及びFv断片からなる群から選択される。

【0180】

ヒトPD-1に結合し、本発明の様々な態様及び実施形態において有用なmAbの例は、US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、US2011/0271358及びUS2018/0030137に記載されている。

【0181】

本発明の態様及び実施形態のいずれかにおいてPD-1アンタゴニストとして有用な具体的な抗ヒトPD-1 mAbとしては、以下が挙げられる：MK-3475(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)に記載される構造を有し、図6に示される重鎖アミノ酸配列及び軽鎖アミノ酸配列を含む、ヒト化IgG4 mAb); ニボルマブ(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)に記載される構造を有し、図7に示される重鎖アミノ酸配列及び軽鎖アミノ酸配列を含む、ヒトIgG4 mAb); ヒト化抗体h409A11、h409A16及びh409A17(WO2008/156712に記載される)、及びAMP-514(Medimmuneによって開発されている)。

【0182】

本発明の態様及び実施形態のいずれかにおいて有用な他のPD-1アンタゴニストとしては、PD-1に特異的に結合し、好ましくはヒトPD-1に特異的に結合するイムノアドヘシン、例えば、免疫グロブリン分子のFc領域などの定常領域に融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含む融合タンパク質が挙げられる。PD-1に特異的に結合する免疫接着分子の例は、WO2010/027827及びWO2011/066342に記載されている。本発明の治療方法、医薬及び使用におけるPD-1アンタゴニストとして有用な具体的な融合タンパク質としては、AMP-224(B7-DC1gとしても知られる)が挙げられ、これは、PD-L2-FC融合タンパク質であり、ヒトPD-1に結合する。

【0183】

キートルーダ(KEYTRUDA)/ペムプロリズマブは、Merckによって肺癌の治療用に販売されている抗PD-1抗体である。ペムプロリズマブのアミノ酸配列及び使用方法は、米国特許第8,168,757号に開示されている。

【0184】

一実施形態では、本発明の組み合わせの任意の抗PD-1の任意のマウス又はキメラ配列、又はその方法若しくは使用は、ヒト化抗体を作製するために操作される。

【0185】

オブジーボ(Opdivo)/ニボルマブは、Bristol Myers Squibbによって販売されている、免疫増強活性を有する、負の免疫調節性ヒト細胞表面受容体PD-1(プログラム死-1又はプログラム細胞死-1/PCD-1)に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。ニボルマブは、Igスーパーファミリー膜貫通タンパク質であるPD-1と結合し、そのリガンドPD-L1及びPD-L2によるPD-1の活性化を遮断して、T細胞の活性化、及び腫瘍細胞若しくは病原体に対する細胞媒介性免疫応答をもたらす。活性化されたPD-1は、PI3K/Akt経路の活性化の抑制を通してT細胞活性化及びエフェクター機能を負に調節する。ニボルマブの他の名称としては、BMS-936558、MDX-1106、及びONO-4538が挙げられる。ニボルマブのアミノ酸配列並びに使用方法及び製造方法は、米国特許第US 8,008,449号に開示されている。

【0186】

式(I)、(II)、又は(III)の化合物と組み合わせて使用するための、又はこれと同時に投与される他の治療活性剤(抗新生物剤)の追加の例は、ICOSに対する抗体、特にヒトICOSのアンタゴニスト抗体である。

【0187】

ICOSは、CD28/CTLA-4-Igスーパーファミリーと構造的及び機能的な関係を有する共刺激

10

20

30

40

50

性T細胞受容体である(Hutloff, et al., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999)). ICOSの活性化は、ICOS-L(B7RP-1/B7-H2)による結合を通して生じる。B7-1もB7-2(CD28及びCTLA4についてのリガンド)も、ICOSを結合又は活性化しない。しかし、ICOS-Lは、CD28とCTLA-4の両方に弱く結合することが示されている(Yao S et al., "B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5); 729-40 (2011))。ICOSの発現は、T細胞に限定されているようである。ICOS発現レベルは、異なるT細胞サブセット間及びT細胞活性化状態によって変動する。ICOS発現は、休止中のTH17、T濾胞性ヘルパー(TFH)細胞及び制御性T(Treg)細胞で示されている；しかし、CD28とは異なり、それは、ナイーブT<sub>H</sub>1及びT<sub>H</sub>2エフェクターT細胞集団ではあまり発現されない(Paulos CM et al., "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55); 55ra78 (2010))。ICOS発現は、TCR結合を通じた活性化後、CD4+及びCD8+エフェクターT細胞で高度に誘導される(Wakamatsu E, et al., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natl Acad Sci USA, 110(3); 1023-8 (2013))。

10

【 0 1 8 8 】

アゴニスト活性を有するヒトICOSに対するマウス抗体についてのCDRは、PCT/EP2012/055735(WO 2012/131004)に示されている。ICOSに対する抗体は、WO 2008/137915、WO 2010/056804、EP 1374902、EP1374901、及びEP1125585にも開示されている。

【 0 1 8 9 】

ICOSに対するアゴニスト抗体又はICOS結合タンパク質は、WO2012/13004、WO2014/033327、WO2016/120789、US20160215059、及びUS20160304610に開示されている。US2016/0304610における例示的な抗体としては、37A10S71が挙げられる。37A10S713の配列は、配列番号13~20として以下に再現される。

20

【 0 1 9 0 】

EVQLVESGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEEDGSITEY  
SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS

(配列番号13)

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLI SGSFNYLTWY QOKPGQPPKL LIFYASTRHT  
GVPDFRFGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K

30

(配列番号14)

GFTFSDYWMD (配列番号15)

NIDEDGSITEYSPFVKG (配列番号16)

WGRFGFDS (配列番号17)

KSSQSLISGSFNLYT (配列番号18)

40

YASTRHT (配列番号19)

HHHYNAPPT (配列番号20)

【 0 1 9 1 】

一実施形態では、免疫調節剤は、ヒトICOSに対するアゴニスト抗体である。一実施形態では、ICOSに対するアゴニスト抗体は、以下のうちの1つ以上を含むICOS結合タンパク質又はその抗原結合部分を含む：配列番号1に示されるCDRH1；配列番号2に示されるCDRH2；配列番号3に示されるCDRH3；配列番号4に示されるCDRL1；配列番号5に示されるCDRL2及び/若しくは配列番号6に示されるCDRL3、又は各CDRの直接等価物(直接等価物は、WO2016/12

50

0789(参照によりその全体において本明細書に組み込まれる)に開示される前記CDRにおいて2個以下のアミノ酸置換を有する)。一実施形態では、ICOS結合タンパク質又はその抗原結合部分は、WO2016/120789に示される、配列番号7に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>ドメイン、及び/又は配列番号8に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>ドメインを含む、ICOSに対するアゴニスト抗体であり、前記ICOS結合タンパク質は、ヒトICOSに特異的に結合する。一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、WO2016/120789に示される、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>ドメイン、及び配列番号8に示されるアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>ドメインを含む、ICOSに対するアゴニスト抗体である。WO2016/120789に示される配列番号1~8は、以下及び配列表に提供される。

10

## 【0192】

したがって、以下のCDRのいずれか1つ又は組み合わせを含むICOS結合タンパク質が提供される：

## 【0193】

CDRH1: DYAMH (配列番号1)

CDRH2: LISIYSDHTNYNQKFQG (配列番号2)

CDRH3: NNYGNYGWYFDV (配列番号3)

CDRL1: SASSSVSYMH (配列番号4)

CDRL2: DTSKLAS (配列番号5)

CDRL3: FQGSQYPYT (配列番号6)

20

## 【0194】

本発明の一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、配列番号7に示されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域中にCDRH1(配列番号1)、CDRH2(配列番号2)、及びCDRH3(配列番号3)を含む。配列番号7に示されるヒト化重鎖可変領域を含む本発明のICOS結合タンパク質は、「H2」と称される。いくつかの実施形態では、本発明のICOS結合タンパク質は、配列番号7と少なくとも90%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含む。好適には、本発明のICOS結合タンパク質は、配列番号7と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含んでもよい。

30

## 【0195】

ヒト化重鎖(V<sub>H</sub>)可変領域(H2):

Humanized Heavy Chain (V<sub>H</sub>) Variable Region (H2):

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DYAMHWVRQA PGQGLEWMGL LSIYSDHTNY  
NQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCGRNN YGNYGWYFDV WGQGT<sup>2</sup>TVT<sup>3</sup>VS S  
 (配列番号7)

40

## 【0196】

本発明の一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、配列番号8に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域中にCDRL1(配列番号4)、CDRL2(配列番号5)、及びCDRL3(配列番号6)を含む。配列番号8に示されるヒト化軽鎖可変領域を含む本発明のICOS結合タンパク質は、「L5」と称される。したがって、配列番号7の重鎖可変領域及び配列番号8の軽鎖可変領域を含む本発明のICOS結合タンパク質は、本明細書ではH2L5と称することができる。

## 【0197】

いくつかの実施形態では、本発明のICOS結合タンパク質は、配列番号8に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。好適には、本発明

50

のICOS結合タンパク質は、配列番号8と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含んでもよい。

【0198】

ヒト化軽鎖(V<sub>L</sub>)可変領域(L5)

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASSSVS YMHWYQOKPG QAPRLLIYDT SKLASGIPAR

FSGSGSGTDY TLTISSLEPE DFAVYYCFQG SGYPYTFGQG TKLEIK (配列番号8)

【0199】

残基Asn297上の特定の変異又は改変されたグリコシル化を含有するヒトIgG1定常領域はまた、Fc受容体への結合を増強することが記載されている。いくつかの場合には、これらの変異はまた、ADCC及びCDCを増強することが示されており、例えば、Kellner(2013)を参照のこと。

【0200】

本発明の一実施形態では、そのような変異は、239、332及び330(IgG1)から選択される位置の1つ以上、又は他のIgGアイソタイプにおける同等の位置におけるものである。好適な変異の例は、S239D及びI332E及びA330Lである。一実施形態では、本明細書に記載の本発明の抗原結合タンパク質は、位置239及び332で変異しており(例えば、S239D及びI332E)、又はさらなる実施形態では、239及び332及び330から選択される3つ以上の位置で変異している(例えば、S239D及びI332E及びA330L)(EUインデックス番号付け)。

【0201】

一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、ヒトIgG1アイソタイプ若しくはそのバリエーション並びにヒトIgG4アイソタイプ若しくはそのバリエーションから選択される足場を含む。好適には、足場は、ヒトIgG4アイソタイプ足場又はそのバリエーションを含む。一態様では、足場は、hIgG4PE足場を含む。

【0202】

一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、モノクローナル抗体である。好適には、ICOS結合タンパク質は、ヒト化モノクローナル抗体である。一態様では、本発明のモノクローナル抗体は、完全にヒトであり得る。

【0203】

別の態様では、ICOS結合タンパク質は、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、ダイアボディ(diabody)、トリアボディ(triobody)、テトラボディ(tetradody)、ミニ抗体、ミニボディ(minibody)、単離されたV<sub>H</sub>又は単離されたV<sub>L</sub>である、断片である。一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、その抗原結合部分である。

【0204】

いくつかの態様では、ICOS結合タンパク質は、0.6nMよりも強い親和性でヒトICOSに結合する。一態様では、親和性は、100nM以上である。一実施形態では、ICOS結合タンパク質は、ICOSに対して100nMのKDを有する。好適には、ICOSに対するICOS結合タンパク質のKDは、100nM以下、50nM以下、25nM以下、10nM以下、2nM以下又は1nM以下である。

【0205】

「抗CTLA4抗体」とは、CTLA4ポリペプチドに選択的に結合する抗体を意味する。例示的な抗CTLA4抗体は、例えば、米国特許第6,682,736号；同第7,109,003号；同第7,123,281号；同第7,411,057号；同第7,824,679号；同第8,143,379号；同第7,807,797号；及び同第8,491,895号(その中のトレメリムマブは11.2.1である)(これらは参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。トレメリムマブは、例示的な抗CTLA4抗体である。

【0206】

ヤーボイ(YERVOY)(イピリムマブ)は、Bristol Myers Squibbによって販売されている完全ヒトCTLA-4抗体である。イピリムマブのタンパク質構造及び使用方法は、米国特許第6,984,720号及び同第7,605,238号に記載されている。

10

20

30

40

50

## 【0207】

一実施形態では、本発明の組み合わせの任意の抗CTLA-4抗原結合タンパク質の任意のマウス又はキメラ配列、又はその方法若しくは使用は、ヒト化抗体を作製するために操作される。

## 【0208】

OX40としても知られるCD134は、CD28とは異なり、休止中のナイーブT細胞上に構成的には発現されない受容体のTNFRスーパーファミリーのメンバーである。OX40は、活性化の24~72時間後に発現される二次的共刺激分子であり；そのリガンドOX40Lはまた、休止中の抗原提示細胞上では発現されないが、それらの活性化後に発現される。OX40の発現は、T細胞の完全な活性化に依存し；CD28がない場合、OX40の発現は遅れ、4分の1のレベルとなる。OX-40抗体、OX-40融合タンパク質及びそれらの使用方法は、米国特許第US 7,504,101号；同第US 7,758,852号；同第US 7,858,765号；同第US 7,550,140号；同第US 7,960,515号；WO2012027328；WO2013028231に開示されている。

10

## 【0209】

ヒトOX40に結合する抗原結合タンパク質(OX40受容体とも呼ばれる)が本明細書で提供される(すなわち、抗OX40抗原結合タンパク質及び抗ヒトOX40受容体(hOX-40R)抗原結合タンパク質、本明細書で時々「抗OX40ABP」、例えば「抗OX40抗体」と呼ばれる)。抗体などのこれらの抗原結合タンパク質は、OX40シグナル伝達とその病理に關与する急性又は慢性の疾患又は状態の治療又は防止において有用である。一態様では、ヒトOX40Rに結合し、癌治療又は疾患に対する治療として有効である抗原結合タンパク質、又は単離されたヒト抗体又はそのようなタンパク質若しくは抗体の機能的断片が、例えば、抗PD-1抗原結合タンパク質、好適にはアンタゴニスト抗PD-1抗原結合タンパク質などの別の化合物と組み合わせて記載されている。本明細書に開示される抗原結合タンパク質又は抗体のいずれも、医薬として使用してよい。抗原結合タンパク質又は抗体のいずれか1つ以上を、癌、例えば本明細書に開示される癌を治療するための方法又は組成物において使用してもよい。抗OX40 ABPは、アゴニスト抗体、例えば、OX40の(すなわちOX40受容体の)アゴニストである。

20

## 【0210】

一実施形態では、OX40抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328(PCT/US2011/048752)に開示されているものである。別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328(PCT/US2011/048752)に開示されている抗体のCDR、又は開示されているCDR配列と90%の同一性を有するCDRを含む。さらなる実施形態では、OX-40抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328(PCT/US2011/048752)に開示されている抗体のVH、VL、若しくは両方、又は開示されているVH若しくはVL配列と90%の同一性を有するVH若しくはVLを含む。

30

## 【0211】

別の実施形態では、OX40抗原結合タンパク質は、国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231(PCT/US2012/024570)(これは参照によりその全体において本明細書に組み込まれる)に開示されている。別の実施形態では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231(PCT/US2012/024570)に開示されている抗体のCDR、又は開示されているCDR配列と90%の同一性を有するCDRを含む。さらなる実施形態では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231(PCT/US2012/024570)に開示されている抗体のVH、VL、若しくは両方、又は開示されているVH若しくはVL配列と90%の同一性を有するVH若しくはVLを含む。一実施形態では、OX40抗原結合タンパク質は、配列番号11(WO2013/028231中の配列番号10に示される)のアミノ酸配列と少なくとも90%同一の配列を有する軽鎖可変領域、及び配列番号9(WO2013/028231中の配列番号4に示される)のアミノ酸配列と少なくとも90%同一の配列を有する重鎖可変領域を含む、OX40に対する単離されたアゴニスト抗体である。一実施形態では、OX40抗原結合タンパク質は、配列番号12(WO2013/028231中の配列番号11に示される)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、及び配列番号10(WO2013/028231中の配列番号5に示される)のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離された抗体である。

40

50

## 【 0 2 1 2 】

一実施形態では、OX-40抗体は、アゴニスト抗体である。一実施形態では、OX-40又はその抗原結合部分は、配列番号9に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列；配列番号10に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有するVH領域、及び配列番号11に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列；及び配列番号12に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を有するVLを含む。好適には、本発明のOX-40抗体は、配列番号9と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含んでもよい。好適には、本発明のOX-40抗体は、配列番号10と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含んでもよい。好適には、本発明のOX-40抗体は、配列番号11と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含んでもよい。好適には、本発明のOX-40抗体は、配列番号12と約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含んでもよい。

10

## 【 0 2 1 3 】

WO2013/028231に示される配列番号4、5、10、及び11は、配列番号9～12として以下に提示されている。

## 【 0 2 1 4 】

20

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
 Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser (配列番号9)

30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met  
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr  
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser (配列番号10)

10

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg  
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys (配列番号11)

20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys (配列番号12)

30

## 【0215】

したがって、一実施形態では、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物又はその塩と、少なくとも1つの免疫調節剤とを投与するステップを含む、治療を必要とするヒトを治療する方法が提供される。一実施形態では、免疫調節剤は、ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、CTLA4抗体又はPD-1抗体から選択される。一実施形態では、ヒトは癌を有する。また、少なくとも1つの免疫調節剤と組み合わせた式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩の、それを必要とするヒトの治療のための使用が本明細書に提供される。

40

## 【0216】

式(I)、(II)、又は(III)の化合物を含むRIP1阻害剤と、少なくとも1つの免疫調節剤との組み合わせが本明細書に記載される。したがって、本明細書で使用される場合、用語「本発明の組み合わせ」又は「組み合わせ」は、式Iの化合物と少なくとも1つの免疫調節剤と(これらのそれぞれは、本明細書に記載されるように別々に又は同時に投与し得る)を含む、組み合わせを指す。

## 【0217】

一実施形態では、RIP1阻害剤化合物と少なくとも1つの他の治療活性剤とを含む組み合わせであって、少なくとも1つの他の治療活性剤が、免疫調節剤である、組み合わせが提供される。一実施形態では、RIP1阻害剤化合物は、式Iの化合物である。一実施形態では、RIP1阻害剤化合物は、(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。一実施形態では、少なくとも1つの免疫調節剤は、少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/又は抗ICOS抗体を含む。

50

## 【0218】

一実施形態では、免疫調節剤は、イピリムマブ；トレメリムマブ；ニボルマブ；ペムプロリズマブ；アテゾリズマブ；デュルバルマブ；アベルマブ；ヒトICOSに対する少なくとも1つのアゴニスト抗体及び/又はヒトOX-40に対する少なくとも1つのアゴニスト抗体から選択される。一実施形態では、この組み合わせは、式Iの化合物と、ニボルマブ及びペムプロリズマブから選択される抗PD-1抗体とを含む。

【0219】

一実施形態では、この組み合わせは、RIP1キナーゼ阻害剤と、抗ICOS抗体とを含み、抗ICOS抗体は、アゴニスト抗体であり、抗ICOS抗体は、配列番号7に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む $V_H$ ドメイン、及び/又は配列番号8に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む $V_L$ ドメインを含み、前記ICOS結合タンパク質は、ヒトICOSに特異的に結合する。一実施形態では、この組み合わせは、RIP1キナーゼ阻害剤と、抗ICOS抗体とを含み、抗ICOS抗体は、アゴニスト抗体であり、抗ICOS抗体は、配列番号13に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む $V_H$ ドメイン、及び/又は配列番号14に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む $V_L$ ドメインを含み、前記ICOS結合タンパク質は、ヒトICOSに特異的に結合する。一実施形態では、ICOS抗体は、配列番号15~20に示されるCDRを含む。

10

【0220】

一実施形態では、この組み合わせは、

(i) 少なくとも $1 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ の会合速度定数( $k_{on}$ )；及び $6 \times 10^{-5} s^{-1}$ 未満の解離速度定数( $k_{off}$ )で；又は

20

(ii) 約100nM未満の解離定数( $K_D$ )で、

ヒトICOSに結合するICOS抗体を含み、親和性は、BIAcoreによって測定される。

【0221】

先行する請求項のいずれかに記載の組み合わせを、1つ以上の薬学的に許容される担体と共に含む、組み合わせキット。

【0222】

また、本明細書に記載の組み合わせのいずれかを、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む、医薬組成物が提供される。一実施形態では、治療有効量の式Iの化合物と、治療有効量の免疫調節剤を含む第2の医薬組成物とを含む、医薬組成物が提供される。

【0223】

一実施形態では、癌の治療のための、本発明の任意の組み合わせ又は医薬組成物の使用が提供される。一実施形態では、癌の治療のための医薬の製造における、本発明の任意の組み合わせ又は医薬組成物の使用が提供される。

30

【0224】

一実施形態では、癌の治療をそれを必要とするヒトにおいて実施する方法であって、治療有効量の本発明の任意の組み合わせ又は医薬組成物を投与するステップを含む、方法が提供される。一実施形態では、RIP1阻害剤化合物及び免疫調節剤は、同時に投与される。一実施形態では、RIP1阻害剤及び免疫調節剤は、任意の順序で連続して投与される。一実施形態では、RIP1阻害剤は、経口的に投与される。一実施形態では、少なくとも1つの免疫調節剤は、全身的に、例えば静脈内に投与される。

40

【0225】

一実施形態では、癌は、固形腫瘍である。一実施形態では、癌は、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍、肝細胞癌腫、中皮腫、黒色腫、結腸直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、腎明細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、及び放射線誘導性壊死からなる群から選択される。一実施形態では、癌は、膵管腺癌(PDA)である。

【0226】

一実施形態では、本発明の前記組み合わせ又は医薬組成物の投与は、単独療法として投与される前記RIP1キナーゼ阻害剤及び前記免疫調節剤と比較して、前記ヒトにおける少なくとも1つの固形腫瘍の腫瘍サイズを統計的に有意に低減する。

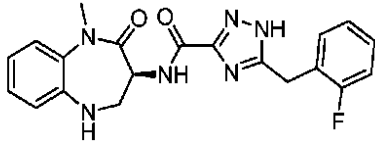
50

【0227】

式：

【0228】

【化23】



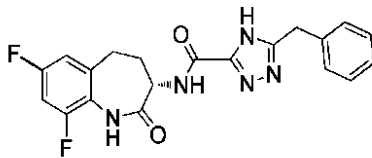
を有する化合物、又はその塩、又はその互変異性体。

【0229】

一実施形態では、前記組み合わせが、

【0230】

【化24】



又はその互変異性体；又はその薬学的に許容される塩を含み、

癌が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、及び膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍から選択され、及び

少なくとも1つの免疫調節剤が、少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/又は抗ICOS抗体を含む、癌を治療する方法が提供される。

【0231】

本明細書で使用される場、用語「癌」、「新生物」、及び「腫瘍」は、交換可能に使用され、単数形又は複数形のいずれでも、悪性形質転換を受けた細胞、又は異常な若しくは調節されていない増殖若しくは過剰増殖をもたらす細胞変化を受けた細胞を指す。そのような変化又は悪性形質転換は、通常、そのような細胞を宿主生物にとって病的にし、したがって、病的であるか又は病的になる可能性があり、介入を必要とするか又は介入から恩恵を受ける可能性がある前癌又は前癌細胞も含まれることが意図される。原発性癌細胞(すなわち、悪性形質転換部位の近くから得られる細胞)は、十分に確立された技術、特に組織学的検査により、非癌性細胞から容易に区別することができる。癌細胞の定義は、本明細書で使用される場合、原発性癌細胞だけでなく、癌細胞祖先に由来する任意の細胞を含む。これは、転移した癌細胞、並びに癌細胞に由来する *in vitro* 培養物及び細胞株を含む。通常固形腫瘍として現れる癌の種類を指す場合、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、腫瘍塊に基づいて、例えば、CATスキャン、MR画像化、X線、超音波又は触診などの手順によって検出可能であり、及び/又は患者から入手可能なサンプル中の1つ以上の癌特異的抗原の発現のために検出可能である腫瘍である。言い換えると、これらの用語は、本明細書において、臨床医が前癌、腫瘍、*in situ* 増殖物、及び後期転移増殖物と呼ぶものを含む、任意の段階の細胞、新生物、癌、及び腫瘍を含む。腫瘍は、造血器腫瘍、例えば、血液細胞などの腫瘍、つまり液性腫瘍であってもよい。そのような腫瘍に基づく臨床状態の具体例としては、白血病、例えば、慢性骨髄球性白血病又は急性骨髄球性白血病；骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫；リンパ腫などが挙げられる。

【0232】

本発明はさらに、本明細書の成分の1つ以上と、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。本発明の組み合わせは、2つの医薬組成物を含んでもよく、一方は式Iの化合物を含み、他方は免疫調節剤を含み、これらのそれぞれは同じ又は異なる担体、希釈剤又は賦形剤を有してもよい。担体(1つ又は複数)、希釈剤(1つ又は複数)又は賦形剤(1つ又は複数)は、製剤の他の成分と適合性があり、医

10

20

30

40

50

薬製剤化が可能であり、そのレシピエントに有害でないという意味で許容可能でなければならない。

【0233】

本発明の組み合わせの成分、及びそのような成分を含む医薬組成物は、任意の順序で、及び異なる経路で投与してもよく；成分及びそれを含む医薬組成物は、同時に投与してもよい。

【0234】

本発明の別の態様によれば、本発明の組み合わせの成分と、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法も提供される。

10

【0235】

RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、上記の適応症のいずれかのための他の抗炎症剤と組み合わせ投与してもよく、抗炎症剤としては、例えば、経口又は局所コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン(Deltasone(登録商標))及びブデソニド)、抗TNF剤(抗TNF生物製剤を含む)、5-アミノサリチル酸及びメサラミン製剤、ヒドロキシクロロキン、チオプリン(アザチオプリン、メルカプトプリン)、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン、ピメクロリムス、タクロリムス)、ミコフェノール酸(CellCept(登録商標))、mTOR阻害剤(テムシロリムス、エベロリムス)、JAK阻害剤(トファシチニブ)、(Xeljanz(登録商標))、Syk阻害剤(フォスタマチニブ)、抗IL6生物製剤、抗IL1(アナキンラ(Kineret(登録商標))、カナキヌマブ(Ilaris(登録商標))、リロナセプト(Arcalyst(登録商標)))、抗IL12及びIL23生物製剤(ウステキヌマブ(Stelara(登録商標)))、抗IL17生物製剤(セクキヌマブ)、抗CD22(エブラツズマブ)、抗インテグリン剤(ナタリズマブ(Tysabri(登録商標)))、ベドリズマブ(Entyvio(登録商標)))、抗IFN $\alpha$ (シファリムマブ)、抗CD20又はCD4生物製剤、並びにT細胞若しくはB細胞受容体又はインターロイキンに対する他のサイトカイン阻害剤又は生物製剤が挙げられる。

20

【0236】

他の好適な抗炎症性生物製剤の例としては、Actemra(登録商標)(抗IL6R mAb)、抗CD20 mAb(リツキシマブ(Rituxan(登録商標))及びオフアツムマブ(Arzerra(登録商標)))、アバタセプト(Orencia(登録商標))、アナキンラ(Kineret(登録商標))、ウステキヌマブ(Stelara(登録商標))、及びベリムマブ(Benlysta(登録商標))が挙げられる。他の好適な抗炎症性生物製剤の例としては、Actemra(登録商標)(トシリズマブ、抗IL6R mAb)、抗CD20 mAb(リツキシマブ(Rituxan(登録商標))及びオフアツムマブ(Arzerra(登録商標)))、アバタセプト(Orencia(登録商標))、アナキンラ(Kineret(登録商標))、カナキヌマブ(Ilaris(登録商標))、リロナセプト(Arcalyst(登録商標))、セクキヌマブ、エブラツズマブ、シファリムマブ、ウステキヌマブ(Stelara(登録商標))、及びベリムマブ(Benlysta(登録商標))が挙げられる。好適な抗TNF生物製剤の例としては、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、アダリムマブ(Humira(登録商標))、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))、セルトリズマブ(Cimzia(登録商標))、及びゴリムマブ(Simponi(登録商標))が挙げられる。

30

【0237】

膵臓癌(特に膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、及び/又は膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍)の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ゲムシタピン、FOLFIRINOXレジメン(フォリン酸(ロイコボリン)、フルオロウラシル、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、nab-パクリタキセル(タンパク質結合パクリタキセル、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル)、及び免疫療法剤(特に、免疫調節剤又は免疫調節性薬剤、例えばチェックポイント阻害剤抗体、例えばPD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせ投与してもよい。一実施形態では、膵臓癌を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1抗体とを、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方

40

50

法が提供される。一態様では、PD-1抗体は、ペムプロリズマブ又はニボルマブである。一実施形態では、膵臓癌を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ICOS結合タンパク質又はその抗原結合部分とを、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法が提供される。一実施形態では、ICOS結合タンパク質又はその抗原結合部分は、WO2016/120789に示される、配列番号7に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>H</sub>ドメイン、及び/又は配列番号8に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含むV<sub>L</sub>ドメインを含む、ICOSに対するアゴニスト抗体であり、前記ICOS結合タンパク質は、ヒトICOSに特異的に結合する。

【0238】

10

肝細胞癌腫の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ソラフェニブ、ゲムシタピン、オキサリプラチン、カペシタピン、ドキシソルピシン、及び免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて、及び肝移植に対する補助剤として投与してもよい。

【0239】

黒色腫の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて投与してもよい。

【0240】

20

結腸直腸癌の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて投与してもよい。

【0241】

急性骨髄性白血病の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ALLO移植に対する補助剤として投与してもよい。

【0242】

膠芽腫の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、テモゾロミド、プロカルバジン、ニトロソウレアと組み合わせて、及び放射線に対する補助剤として投与してもよい。

30

【0243】

乳癌の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、PARP阻害剤、抗her2療法、TDM-1、SERD、nab-パクリタキセル(タンパク質結合パクリタキセル、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル)、及び免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて投与してもよい。

【0244】

胆嚢癌の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、化学療法及び放射線療法と組み合わせて投与してもよい。

40

【0245】

腎明細胞癌腫(cc-RCC)の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、VEGF阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及び/又は免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて投与してもよい。

【0246】

非小細胞肺癌腫(NSCLC)の治療において、RIP1キナーゼを阻害する化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、免疫療法剤(PD-1、PD-L1、OX40、ICOS、CTLA4に対する抗体)と組み合わせて投与してもよい。

50

## 【0247】

本発明の医薬組成物は、典型的には、本発明において有用な1つの化合物を含有する。しかし、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明において有用な2つ以上の化合物を含有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、1つ以上の追加の治療剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤を含み得る。

## 【0248】

RIP1阻害剤化合物、具体的には、本発明において有用な化合物(複数可)、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、他の治療剤(複数可)とは、単一の医薬組成物中で一緒に、又は別々に投与してもよく、別々に投与される場合、これは同時に又は任意の順序で連続して行われてもよい。本発明の化合物(複数可)、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び他の治療剤(複数可)の量、並びに投与の相対的タイミングは、望ましい併用治療効果を達成するために選択される。

10

## 【0249】

したがって、さらなる態様では、RIP1阻害剤、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の他の治療剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤と共に含む、組み合わせが提供される。一態様では、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上の他の治療剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤と共に含む、組み合わせが提供される。

20

## 【0250】

したがって、本発明の一態様では、RIP1阻害剤化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいはRIP1阻害剤化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、1つ以上の他の治療剤と組み合わせ使用してもよく、又は1つ以上の他の治療剤を含んでもよい。

## 【0251】

例えば、組織損傷の改善は、移植手術中の、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療活性剤とによる処置によって達成してもよい。組織損傷の改善はまた、移植手術後の、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療活性剤とによる患者の短期処置によって達成してもよい。ex vivoの組織損傷の改善(すなわち、組織、臓器及び細胞のex vivo保存)はまた、移植手術前又は最中の、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療活性剤とによる組織、臓器及び細胞の短期処置によって達成してもよい。

30

## 【0252】

RIP1媒介病状の治療、又はより広範には、腸透過性の増加が病因に関係している疾患の治療は、RIP1阻害剤化合物を単独療法として使用するか、又は腸の回復を増強し得る若しくは全身循環の細菌移動を減弱させ得る他の薬剤又は治療と組み合わせるなどの、2つ又は複数の併用療法において使用して、達成してもよい。本発明の一実施形態では、本発明において有用な化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、選択的腸除菌(経口非吸収性抗生物質(リファキシミン、パロマイシン、バンコマイシン、ネオマイシン、メトロニダゾール)と、グラム陰性生物に対して主に有効な短期間の全身性抗生物質との組み合わせを含み得る)、広域抗生物質、プロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール)、ステロイド(例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン、オキサンドロン、デキサメタゾン)、GI運動剤(メトクロプラミド、エリスロマイシン

40

50

、アジスロマイシン、ドンペリドン、シサプリド、ノルトリプチリン、アミトリプチリン、カミシナル(camicinal)、レラモレリン)、緩下剤(例えば、センナ、ラクツロース、ポリエチレングリコール)、昇圧剤(血液量減少性ショックの治療中に投与される昇圧剤、例えば、ドーパミン、ドブタミン、ノルエピネフリン、ドベキサミンを含む)、完全非経口栄養、経腸栄養、プロバイオティクス(例えば、乳酸菌、ビフィズス菌の製剤)、グルタミン又はアルギニンの補足投与、魚油、プロプラノロール、未分画又は低分子量ヘパリンを用いた抗凝固療法、IVIg、シクロスポリン、及び抗TNF療法(インフリキシマブ、エタネルセプト)から選択される少なくとも1つの他の治療活性剤と組み合わせ投与してもよい。

#### 【0253】

別の実施形態では、本発明において有用な化合物、特に式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、本明細書における適応症のいずれかのための他の抗炎症剤と組み合わせ投与してもよく、抗炎症剤としては、例えば、経口コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、Deltasone(登録商標)、及びブデソニド)、抗TNF剤(抗TNF生物製剤を含む)、5-アミノサリチル酸及びメサラミン製剤、ヒドロキシクロロキン、チオプリン(アザチオプリン、メルカプトプリン)、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、JAK阻害剤(トファシチニブ)、抗IL6生物製剤、抗IL1又はIL12又はIL23生物製剤(ウステキヌマブ(Stelara(登録商標)))、抗インテグリン剤(ナタリズマブ(Tysabri(登録商標)))、抗CD20若しくはCD4生物製剤、並びにT細胞若しくはB細胞受容体又はインターロイキンに対する他のサイトカイン阻害剤又は生物製剤、カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン、ピメクロリムス、タクロリムス)、ミコフェノール酸(CellCept(登録商標))、及びmTOR阻害剤(テムシロリムス、エベロリムス)が挙げられる。

#### 【0254】

本発明はさらに、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と、少なくとも1つの他の治療活性剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤とを含む、医薬組成物を対象とする。一実施形態では、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と、少なくとも1つの他の治療活性剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤とを含む、医薬組成物が提供される。別の実施形態では、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、又はその互変異性体と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と、少なくとも1つの他の治療活性剤、具体的には1つ又は2つの他の治療活性剤、より具体的には1つの他の治療活性剤とを含む、医薬組成物が提供される。

#### 【0255】

したがって、一実施形態では、本発明は、癌の治療をそれを必要とするヒトにおいて実施する方法であって、RIP1阻害剤化合物と、少なくとも1つの免疫調節剤とを含む、組み合わせ又は医薬組成物をヒトに投与するステップを含む、方法を提供する。

#### 【0256】

別の実施形態では、本発明は、癌の治療をそれを必要とするヒトにおいて実施する方法であって、RIP1阻害剤化合物と、少なくとも1つの免疫調節剤とを含む、組み合わせ又は医薬組成物をヒトに投与するステップを含み、

癌が、膵臓癌、膵臓の転移性腺癌、膵管腺癌、及び膵臓における内分泌細胞の悪性腫瘍から選択され、及び

少なくとも1つの免疫調節剤が、少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/又は抗ICOS抗体を含む、方法を提供する。

#### 【0257】

10

20

30

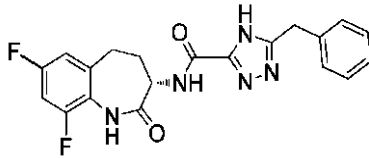
40

50

一実施形態では、本発明の組み合わせ又は医薬組成物は、

【0258】

【化25】



又はその互変異性体；又はその薬学的に許容される塩、

少なくとも1つの抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗OX-40抗体及び/又は抗ICOS抗体を含む。

【0259】

本発明の医薬組成物は、有効量の本発明において有用な化合物を抽出して、次いで、例えば散剤、シロップ剤、及び注射用液剤と共に（により）患者に与えることができるバルク形態で調製し、パッケージしてもよい。あるいは、本発明の医薬組成物は、単位剤形で調製し、パッケージしてもよい。経口適用の場合、例えば、1つ以上の錠剤又はカプセル剤を投与してもよい。医薬組成物の用量は、少なくとも治療有効量の本発明において有用な化合物（すなわち、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその塩、特に薬学的に許容される塩）を含有する。単位剤形で調製される場合、医薬組成物は、1mg～1000mgの本発明において有用な化合物を含有してもよい。

【0260】

本明細書で提供されるように、1mg～1000mgの本発明において有用な化合物を含有する単位剤形（医薬組成物）は、RIP1キナーゼ媒介疾患又は障害の治療を行うために、1日あたり1、2、3、又は4回、好ましくは1日あたり1、2、又は3回、より好ましくは1日あたり1又は2回投与してもよい。

【0261】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」は、組成物に形態又は粘稠性を与えることに関与する材料、組成物又はビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与した際に本発明において有用な化合物の効力を実質的に低下させる相互作用、及び薬学的に許容されない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるように、混合した際に医薬組成物の他の成分と適合性のあるものでなければならない。さらに、各賦形剤は、当然のことながら、それを薬学的に許容されるものとするのに十分高純度でなければならない。

【0262】

本発明において有用な化合物、及び薬学的に許容される1つ若しくは複数の賦形剤は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適合した剤形に製剤化される。従来の剤形としては、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤、及びカシェ剤などの経口投与に適合した剤形；(2)無菌液剤、懸濁剤、及び再構成用の散剤などの非経口投与に適合した剤形；(3)経皮パッチなどの経皮投与に適合した剤形；(4)坐剤などの直腸投与に適合した剤形；(5)エアロゾル剤及び液剤などの吸入に適合した剤形；並びに(6)クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、噴霧剤、発泡剤、及びゲル剤などの局所投与に適合した剤形が挙げられる。

【0263】

好適な薬学的に許容される賦形剤は、選択される特定の剤形に応じて異なる。さらに、好適な薬学的に許容される賦形剤は、それらが組成物中で果たし得る特定の機能について選択されてもよい。例えば、特定の薬学的に許容される賦形剤は、均一な剤形の製造を容易にするそれらの能力について選択されてもよい。特定の薬学的に許容される賦形剤は、安定な剤形の製造を容易にするそれらの能力について選択されてもよい。特定の薬学的に

10

20

30

40

50

許容される賦形剤は、患者に投与された際に、本発明において有用な1つ若しくは複数の化合物の、1つの臓器又は身体の部分から別の臓器又は身体の部分への運搬又は輸送を容易にするそれらの能力について選択されてもよい。特定の薬学的に許容される賦形剤は、患者コンプライアンスを高めるそれらの能力について選択されてもよい。

【0264】

好適な薬学的に許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、香味マスキング剤、着色剤、抗ケーキング剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、粘度増加剤、抗酸化剤、保存剤、安定化剤、界面活性剤、及び緩衝剤が挙げられる。当業者は、特定の薬学的に許容される賦形剤が、2つ以上の機能を果たし得ること、並びにどのくらいの量の賦形剤が製剤中に存在するか、及び他のどのような成分が製剤中に存在するかに応じて代替的な機能を果たし得ることを理解する。

10

【0265】

当業者は、彼らが本発明における使用のために適切な量の好適な薬学的に許容される賦形剤を選択することを可能とする、当技術分野における知識及び技能を有する。さらに、薬学的に許容される賦形剤について記載しており、好適な薬学的に許容される賦形剤の選択において有用であり得る、当業者が入手可能ないくつかの資料が存在する。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、及びThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

20

【0266】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術及び方法を用いて調製される。当技術分野において一般的に用いられている方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。したがって、本発明の別の実施形態は、式(I)、(II)、若しくは(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを混合するステップを含む、医薬組成物を調製する方法である。

【0267】

一態様では、本発明は、有効量の本発明において有用な化合物と、希釈剤又は充填剤とを含む、錠剤又はカプセル剤などの固体経口剤形を対象とする。好適な希釈剤及び充填剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、及びプレゼラチン化デンプン)、セルロース及びその誘導体(例えば、微結晶セルロース)、硫酸カルシウム、及び二塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。経口固体剤形は、結合剤をさらに含んでもよい。好適な結合剤としては、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、及びプレゼラチン化デンプン)、ゼラチン、アラビアゴム(acacia)、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントゴム、グアーゴム、ポビドン、並びにセルロース及びその誘導体(例えば、微結晶セルロース)が挙げられる。経口固体剤形は、崩壊剤をさらに含んでもよい。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース、アルギン酸、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体剤形は、滑沢剤をさらに含んでもよい。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、及びタルクが挙げられる。

30

40

【0268】

別の態様では、本発明は、注射又は持続注入形態(例としては、静脈内、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、及び門脈内)が挙げられるが、これらに限定されない)を対象とする。一実施形態では、組成物は、静脈内投与に適している。

【0269】

別の態様では、本発明は、有効量の本発明において有用な化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ペースト剤、

50

又はゲル剤などの局所剤形を対象とする。無水クリーム剤及び軟膏剤などの親油性製剤は、一般に、脂肪アルコール及びポリエチレングリコールに由来する基剤を有する。追加の添加剤としては、アルコール、非イオン性界面活性剤、及び抗酸化剤が挙げられる。軟膏剤の場合、基剤は、通常、油又は油とワックスの混合物、例えばペトロラタムである。また、抗酸化剤は、通常、少量含まれている。組成物は局所的に適用され、有効な投与量は適用される総組成物によって制御できるため、組成物中の活性成分の割合は大きく変動し得る。好都合な濃度は、0.5%~20%の範囲にわたる。

#### 【0270】

局所的に適用されるゲル剤はまた、本発明において有用な化合物(活性剤として)と、1つ以上の増粘剤と、場合により分散/湿潤剤、pH調整剤、界面活性剤、噴射剤、抗酸化剤、追加の発泡剤、キレート/封鎖剤、溶媒、香料、着色剤、保存剤とを含む、発泡性懸濁ゲル剤であってもよく、このゲル剤は水性であり、均一な泡を形成する。

10

#### 【0271】

一態様では、本発明は、吸入により、すなわち鼻腔内及び経口吸入投与により投与することができる局所剤形を対象とする。そのような投与に適した剤形、例えば、エアロゾル製剤又は定量吸入器は、従来技術により調製してもよい。鼻腔内スプレーは、増粘剤、緩衝塩又は酸又はアルカリ(pHを調整するため)、等張性調整剤、又は抗酸化剤などの薬剤を添加した水性又は非水性ビヒクルを用いて製剤化してもよい。噴霧化による吸入用の溶液は、酸若しくはアルカリ、緩衝塩、等張性調整剤、又は抗微生物剤などの薬剤を添加した水性ビヒクルを用いて製剤化してもよい。

20

#### 【0272】

吸入又は発泡性ゲル剤による投与用の製剤は、しばしば好適な噴射剤の使用を必要とする。吸入器又は吹入れ器で使用するための、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤を使用して製剤化してもよい。

#### 【実施例】

#### 【0273】

以下の実施例は本発明を説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するのではなく、むしろ、本発明の化合物、組成物、及び方法を調製及び使用するための指針を当業者に提供することが意図される。本発明の特定の実施形態が説明されるが、当業者は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な変更及び修正を行うことができることを理解する。

30

#### 【0274】

本明細書に記載の反応は、本明細書に定義されるように、様々な異なる置換基(例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ など)を有する本発明において有用な化合物の製造に適用できる。当業者は、特定の置換基が本明細書に記載の合成方法と適合しない場合、置換基を、反応条件に対して安定な好適な保護基で保護し得ることを理解する。保護基を、反応シーケンスの好適な時点で除去して、所望の中間体又は標的化合物を提供してもよい。好適な保護基、及びそのような好適な保護基を使用して様々な置換基を保護及び脱保護する方法は、当業者に周知であり；その例は、T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)に見出すことができる。

40

#### 【0275】

本明細書に記載の中間体及び最終化合物の名称は、Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14<sup>th</sup> Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>)から入手可能なソフトウェア命名プログラムACD/Name Pro V6.02、又はCambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com))から入手可能なChemDraw中の命名プログラム、Struct=Name Pro 12.0(ChemBioDraw Ultraの一部として)を用いて生成した。

#### 【0276】

特定の例において、これらのプログラムは、構造的に描写された化合物をその化合物の互変異性体として命名し得ることを当業者は理解する。命名された化合物又は構造的に描

50

写された化合物へのいずれの言及も、そのような化合物の全ての互変異性体及びその互変異性体の任意の混合物を包含することが意図されることを理解すべきである。

【 0 2 7 7 】

以下の実験の説明では、以下の略語を使用し得る：

【 0 2 7 8 】

略語	意味
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
Aliquat(登録商標) 336	トリオクチルメチルアンモニウムクロリド
ACN	アセトニトリル
Ac <sub>2</sub> O	無水酢酸
AcOH	酢酸
aq.	水性(水溶液)
BnOH	ベンジルアルコール
BOC, tBOC, Boc	tert-ブトキシカルボニル
ブライン	塩化ナトリウムの飽和水溶液
Bu	ブチル
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 又は DCM	塩化メチレン又は 1,2-ジクロロメタン
CH <sub>3</sub> CN 又は MeCN	アセトニトリル
conc.	濃縮
CPME	シクロペンチルメチルエーテル
cPrNH <sub>2</sub>	シクロプロピルアミン
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム
Cu(OTf) <sub>2</sub>	トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)
Cy 又は CyH	シクロヘキサン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIBAL 又は DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIEA 又は DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
ジオキサン	1,4-ジオキサン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dowtherm(登録商標) A	26.5%ジフェニル+73.5%ジフェニルオキシドの共晶混合物
Et	エチル
Et <sub>3</sub> N 又は TEA	トリエチルアミン
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
h, hr	時間(1 時間又は複数時間)
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HFIP	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール

10

20

30

40

50

<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> Net	N',N'-ジイソプロピルエチルアミン	
<i>i</i> Pr <sub>2</sub> O	ジイソプロピルエーテル	
KI	ヨウ化カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
KOt-Bu 又は KOtBu	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド	
L	リットル(1 リットル又は複数リットル)	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分光	
LiHDMS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
LiOH	水酸化リチウム	10
Me	メチル	
MeI	ヨードメタン	
MeOH 又は CH <sub>3</sub> OH	メタノール	
Min	分(1 分又は複数分)	
mL	ミリリットル(1 ミリリットル又は複数ミリリットル)	
MnO <sub>2</sub>	二酸化マンガン	
MS	質量スペクトル	
NaBH <sub>4</sub>	水素化ホウ素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	20
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	重炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Oxone(登録商標)	ペルオキシ-硫酸カリウム	30
PdOAc <sub>2</sub>	酢酸鉛	
Ph	フェニル	
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン	
POCl <sub>3</sub>	塩化ホスホリル	
Pr	プロピル	
PyBroP(登録商標)	ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
Rt	室温	
SOCl <sub>2</sub>	塩化チオニル	
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -ブタノール	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	40
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	<i>tert</i> -ブチル(メトキシ)ジメチルシリル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
T3P(登録商標)	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド	

## 【 0 2 7 9 】

本発明において有用な化合物は、中間化合物、及び国際特許出願公開第W02014/125444

号に開示され、本明細書中の以下に記載される方法と類似の方法を使用して、調製することができる。

【0280】

調製1

エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート

【0281】

【化26】



10

【0282】

窒素下で0℃で撹拌したDCM(200mL)中のエチルカルボノシアニデート(40g、404mmol)の溶液に、EtOH中のHCl(45wt%、27.3mL、404mmol)の溶液を15分かけて滴下添加した。反応混合物を0℃で3時間撹拌し、-5℃~-3℃で一晩静置した。得られた混合物にDCM(250mL)を0℃で添加した。DCM(50mL)中のTEA(113mL、807mmol)を0℃で30分かけて滴下添加した。混合物を0℃で30分間撹拌し、水(100mL)を0℃で添加した。得られた混合物を5分間撹拌した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。ジエチルエーテル(50mL)を残渣に添加し、固体を濾過した。濾液を乾燥させて、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテートを淡黄色液体(31.0g、214mmol、収率52.9%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

8.78 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 6H).

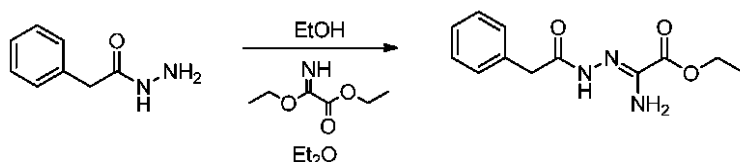
【0283】

調製2

エチル2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテート

【0284】

【化27】



30

【0285】

エタノール(150mL)中の2-フェニルアセチルヒドラジド(39.5g、263mmol)に、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート(39.5g、272mmol)及びジエチルエーテル(200mL)を添加した。反応混合物を10分間撹拌し、固体が形成した。反応混合物を5時間撹拌し、ジエチルエーテル(50mL)を添加した。得られた混合物を17時間撹拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥させて、エチル2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテートを白色固体(59g、収率85%)として得た。濾液を5日間静置し、追加の白色固体が沈殿した。固体を濾過し、乾燥させて、2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテートを白色固体(4.8g)(総収率92%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 250.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95 (d, J=17.18 Hz, 1H), 7.13-7.37 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.24 (dq, J=7.07, 10.86 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.27 (dt, J=7.07, 17.43 Hz, 3H).

40

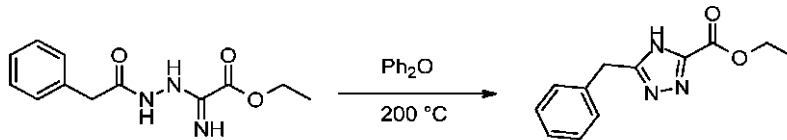
【0286】

調製3

エチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【0287】

## 【化28】



## 【0288】

ジフェニルエーテル(300mL)中のエチル2-イミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)アセテート(35g、140mmol)の溶液を、窒素下で200 で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル(750mL)で希釈し、15分間撹拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、エチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(29g、105mmol、収率74.6%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 232.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.4 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.28 (t, J = 6.8Hz, 3H).

10

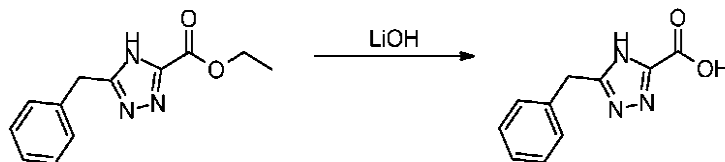
## 【0289】

調製4

5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

## 【0290】

## 【化29】



20

## 【0291】

約20 の反応温度を維持しながら、水(100mL)中のエチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(9.2g)に、2M LiOH水溶液(60mL)を20分かけて滴下添加した。反応混合物を20~25 で3時間撹拌し、次いで、MeOH-氷浴中で-5 まで冷却した。反応温度を5 未満に維持しながら、2M HCl(70mL)を10分かけて滴下添加した。懸濁液を0 で30分間撹拌し、固体を濾過により収集した。固体を氷冷水で数回洗浄した。濾過ケーキを濾過用漏斗上で一晚空気乾燥させて、5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸を白色固体(7.5g、収率93%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 204.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.33 (s, 1H), 13.13 (br s, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 4.10-4.03 (m, 2H).

30

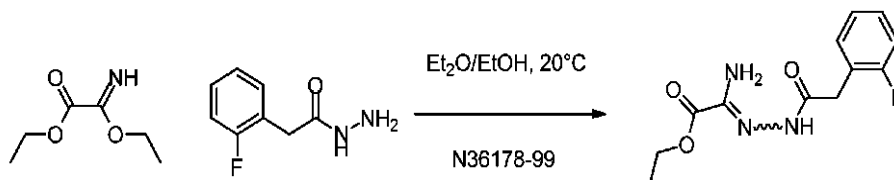
## 【0292】

調製5

エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテート

## 【0293】

## 【化30】



40

## 【0294】

2-(2-フルオロフェニル)アセトヒドラジド(7.05g、41.9mmol)をエタノール(30mL)に部分的に溶解し、次いで、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート(6.39g、44.0mmol)及びジエチルエーテル(35mL)を添加した。反応混合物を0.5時間撹拌し、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた混合物を18時間撹拌した。固体を濾過して除き、ジエチルエーテ

50

ルですすぎ、乾燥させて、エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテートをオフホワイトの固体(10g、収率89%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 268 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80-10.25 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 6.42-6.60 (m, 2H), 4.23 (dq, J=1.52, 7.07 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.26 (dt, J=5.05, 7.07 Hz, 3H).

【0295】

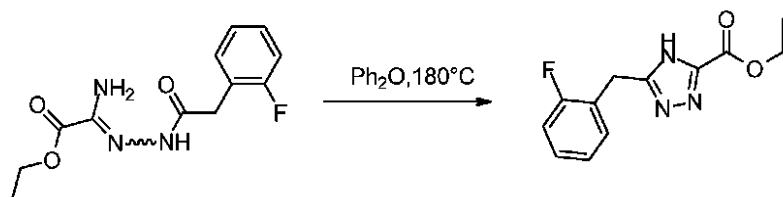
調製6

エチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【0296】

【化31】

10



【0297】

エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテート(10g、37.4mmol)をDowtherm(登録商標)A(100mL)中に懸濁し、180 で4.5時間加熱し、室温まで冷却した。ヘキサン(約200mL)を添加し、混合物を15分間攪拌した。固体沈殿物を濾過し、ヘキサンですすぎ、乾燥させて、エチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレートを薄い黄褐色の固体(8.51g、収率91%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.50 (br s, 1H), 7.28-7.43 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, J=6.80 Hz, 2H), 4.17 (br s, 2H), 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3H).

20

【0298】

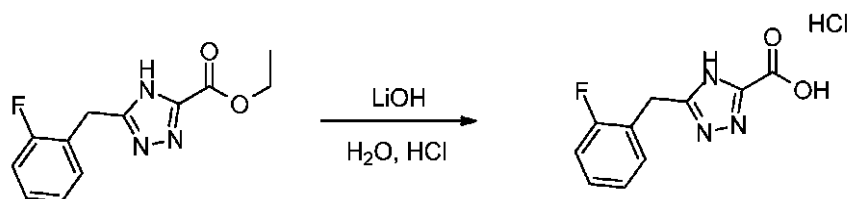
調製7

5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸塩酸塩

【0299】

【化32】

30



【0300】

水(60mL)中のエチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(8.51g、33.1mmol)の懸濁液に、水(30mL)中の水酸化リチウム(1.747g、72.9mmol)の溶液を滴下添加した。混合物を室温で3日間攪拌し、氷水浴中で冷却した。混合物がpH約3に達するまで、濃HCl(10mL、60.0mmol)を滴下添加した。固体が混合物から沈殿し、混合物を10分間攪拌した。沈殿物を濾過し、冷水ですすぎ、高真空中で20時間乾燥させて、5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸塩酸塩(7.0g、収率85%)を黄褐色固体として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 7.27-7.43 (m, 2H), 7.05-7.23 (m, 2H), 4.23 (s, 2H).

40

【0301】

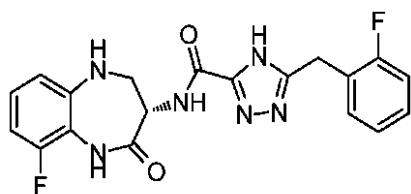
実施例1

(S)-N-(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

50

【 0 3 0 2 】

【 化 3 3 】



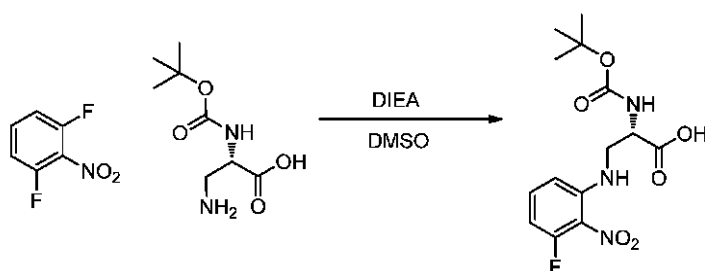
【 0 3 0 3 】

10

ステップ1: (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸

【 0 3 0 4 】

【 化 3 4 】



20

【 0 3 0 5 】

DMSO(80mL)中の(S)-3-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(7.33g、35.9mmol)及び1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(5.19g、32.6mmol)の懸濁液に、DIEA(19.94mL、114mmol)を添加し、混合物を室温で5日間撹拌した。混合物を200mLの水で希釈し、エーテル(3×100mL)で抽出した。水相を1N HCl(120mL、120mmol)で約pH2に酸性化した。深いオレンジ色の油状物が分離し、これをEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(3×50mL)及びブライン(2×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸を褐色残渣(10.91g、31.8mmol、収率97%)として得た。[M-Boc/M-tBu/M+Na]<sup>+</sup>についてMS ES<sup>+</sup> m/z 244/288/366; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm

30

12.92 (br s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 6.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J=11.62, 8.08 Hz, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.42 - 3.55 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H).

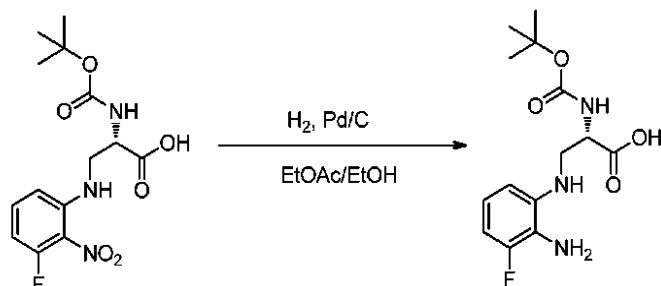
【 0 3 0 6 】

ステップ2: (S)-3-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸

【 0 3 0 7 】

【 化 3 5 】

40



【 0 3 0 8 】

酢酸エチル(63.6ml)及びエタノール(63.6ml)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)ア

50

ミノ)-3-((3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸(10.91g、31.8mmol)の溶液を、Parrシェーカー中で、10%Pd/C(1.09g、1.024mmol)の存在下、35psiで2時間水素化した。触媒を濾過して除いた。溶液を蒸発させ、トルエンと共蒸発させて、(S)-3-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸を褐色固体泡状物(9.96g、31.8mmol、収率100%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 314 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.18-6.64 (m, 3 H), 4.21 (m, 1 H), 3.22-3.54 (m, 4 H), 1.35 (s, 9 H).

この材料を、さらに精製することなくステップ3で使用した。

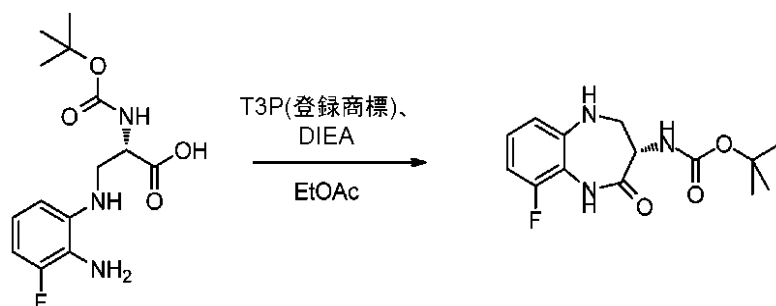
【0309】

ステップ3: (S)-tert-ブチル(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート

10

【0310】

【化36】



20

【0311】

酢酸エチル(100mL)中の(S)-3-((2-アミノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(9.86g、31.5mmol)の溶液を、氷水浴中に沈めた。この溶液に、DIEA(16.49mL、94mmol)、続いて酢酸エチル中の50%T3P(登録商標)(28.1mL、47.2mmol)を添加した。混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させて、7.55gの粗生成物を得た。粗生成物を順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 220gカラム; 溶離液: 溶離液A=ヘキサン、溶離液B=(EtOAc/EtOH 3/1)、0~60%B勾配)により精製して、(S)-tert-ブチル(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメートを淡黄色固体泡状物(5.99g、20.28mmol、収率64.5%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 196 [M-Boc+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.53 (s, 1 H), 6.90-7.04 (m, 2 H), 6.59-6.75 (m, 2 H), 5.87 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.38 (t, J=11.12 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H).

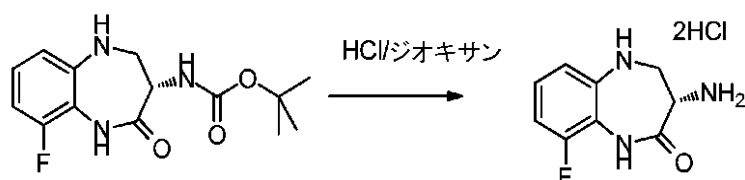
30

【0312】

ステップ4: (S)-3-アミノ-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩

【0313】

【化37】



40

【0314】

4M HCl/ジオキサン(30ml、120mmol)中の(S)-tert-ブチル(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート(1.5g、5.08mmol)の溶液を、室温で7時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた(MeOH及びエーテルと共蒸発させた)。得られた残渣を乾燥させて、(S)-3-アミノ-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩を淡黄色固体(1.523g、5.21mmol、収率100%)として

50

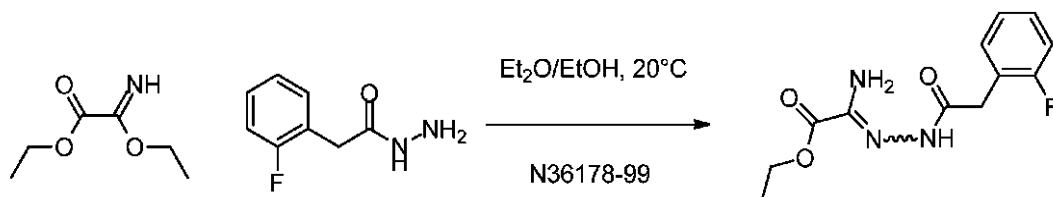
得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 196 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.02 (s, 1 H), 8.55 (d, J=4.04 Hz, 3 H), 6.99 (td, J=8.15, 6.44 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.61-6.69 (m, 1 H), 4.09-4.24 (m, 1 H), 3.82 (dd, J=11.12, 4.29 Hz, 1 H), 3.48 (t, J=10.99 Hz, 1 H).

【0315】

ステップ5: エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテート

【0316】

【化38】



【0317】

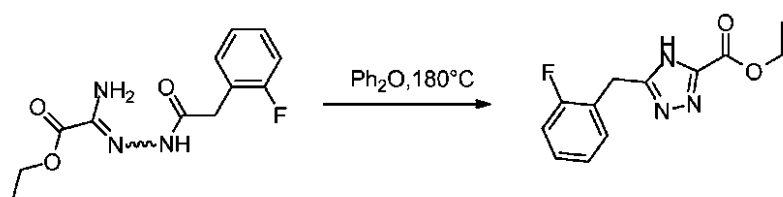
2-(2-フルオロフェニル)アセトヒドラジド(7.05g、41.9mmol)をエタノール(30mL)に部分的に溶解し、次いで、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート(6.39g、44.0mmol)及びジエチルエーテル(35mL)を添加した。反応混合物を0.5時間攪拌し、ジエチルエーテル(100mL)を添加した。得られた混合物を18時間攪拌した。固体を濾過して除き、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥させて、エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテートをオフホワイトの固体(10g、収率89%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 268 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80-10.25 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 6.42-6.60 (m, 2H), 4.23 (dq, J=1.52, 7.07 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.26 (dt, J=5.05, 7.07 Hz, 3H).

【0318】

ステップ6: エチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【0319】

【化39】



【0320】

エチル2-アミノ-2-(2-(2-(2-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラゾノ)アセテート(10g、37.4mmol)をDowtherm(登録商標)A(100mL)中に懸濁し、180 で4.5時間加熱し、室温まで冷却した。ヘキサン(約200mL)を添加し、混合物を15分間攪拌した。固体沈殿物を濾過し、ヘキサンですすぎ、乾燥させて、エチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレートを薄い黄褐色の固体(8.51g、収率91%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.50 (br s, 1H), 7.28-7.43 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, J=6.80 Hz, 2H), 4.17 (br s, 2H), 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3H).

【0321】

ステップ7: 5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸塩酸塩

【0322】

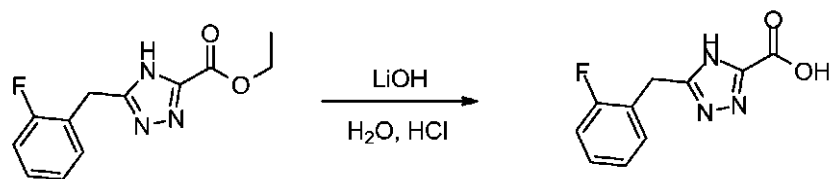
10

20

30

40

## 【化40】



## 【0323】

水(60mL)中のエチル5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(8.51g、33.1mmol)の懸濁液に、水(30mL)中の水酸化リチウム(1.747g、72.9mmol)の溶液を滴下添加した。混合物を室温で3日間攪拌し、氷水浴中で冷却した。混合物がpH約3に達するまで、濃HCl(10mL、60.0mmol)を滴下添加した。固体が混合物から沈殿し、混合物を10分間攪拌した。沈殿物を濾過し、冷水ですすぎ、高真空中で20時間乾燥させて、5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸塩酸塩(7.0g、収率85%)を黄褐色固体として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 7.27-7.43 (m, 2H), 7.05-7.23 (m, 2H), 4.23 (s, 2H).

10

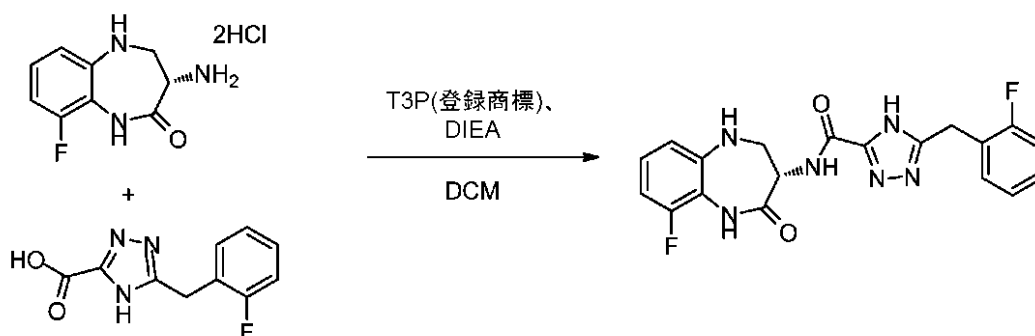
## 【0324】

ステップ8: (S)-N-(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

20

## 【0325】

## 【化41】



30

## 【0326】

ジクロロメタン(4mL)中の(S)-3-アミノ-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩(200mg、0.685mmol)及び5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(216mg、0.753mmol)の懸濁液を、氷水浴中に沈めた。この懸濁液にDIEA(0.717mL、4.11mmol)を添加した。混合物を15分間攪拌した。EtOAc中の50%T3P(登録商標)(0.611mL、1.027mmol)を滴下添加し、反応混合物を5分間攪拌した。混合物を10mL EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗材料を順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 40gカラム; 溶離液: 溶離液A=ヘキサン、溶離液B=(EtOAc/EtOH 3/1)、0~70%B勾配)により精製した。プールした純粋な画分を真空中で蒸発させ、残渣をエーテルで粉砕(triturate)した。固体を濾過し、高真空中で70℃で40時間乾燥させ、(S)-N-(9-フルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 14.63 (br s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.35 (br s, 1 H), 7.27-7.41 (m, 2 H), 7.19 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 6.90-7.01 (m, 1 H), 6.67 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.60 (t, J=9.09 Hz, 1 H), 6.24 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 4.57-4.69 (m, 1 H), 4.16 (br s, 2 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.47 (t, J=9.85 Hz, 1 H).

40

## 【0327】

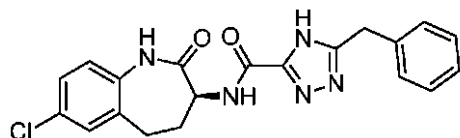
## 実施例2

50

(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0328】

【化42】

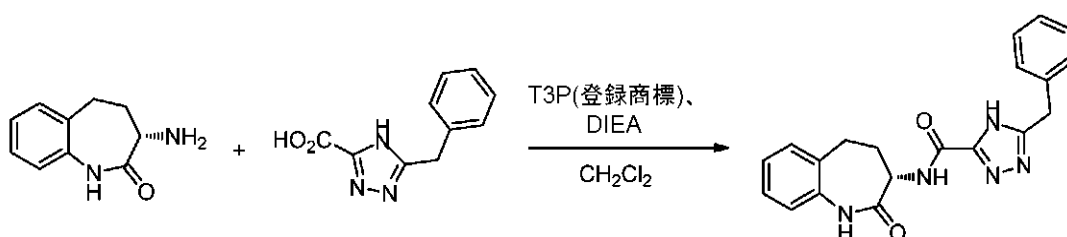


【0329】

ステップ1: (S)-5-ベンジル-N-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0330】

【化43】



10

20

30

40

50

【0331】

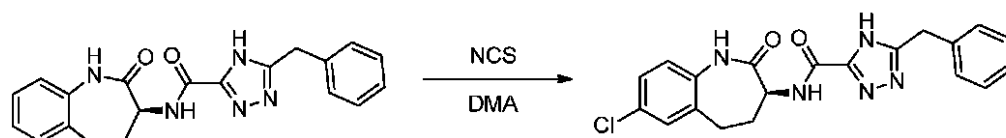
DCM(1500ml)中の(S)-3-アミノ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(50g、284mmol)及び5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(72.1g、355mmol)の溶液に、DIPEA(173ml、993mmol)を15 で添加した。反応混合物を20分間攪拌し、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド(EtOAc中の50wt%T3P(登録商標)、236ml、397mmol)を15 でゆっくりと添加した。反応物を一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、固体をDCMで洗浄した。固体を真空下で50 で一晩乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に冷水を添加した。混合物を攪拌し、溶液から白色固体が沈殿した。白色固体を収集し、水及びエチルエーテルで洗浄した。固体を真空下で50 で3日間乾燥させて、(S)-5-ベンジル-N-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(102g、282mmol、収率99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>) : 7.18-7.48 (m, 8H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.97 (m 1H), 2.77 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.23 (m, 1H). MS ES<sup>+</sup> m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>.

【0332】

ステップ2: (S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0333】

【化44】



【0334】

DMA(700ml)中の(S)-5-ベンジル-N-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(35g、97mmol)の溶液に、NCS(14.87g、111mmol)を0 で添加した。反応混合物を30分間攪拌し、室温まで温め、5時間攪拌

した。NCSの第2の部分(3.88g、29.1mmol)を反応混合物に添加した。得られた混合物をさらに24時間攪拌した。NCSの第3の部分(1.293g、9.68mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応を冷水でクエンチした。白色固体を濾過により収集し、水で3回洗浄して、(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(36g、91mmol、収率94%)を得た。生成物を一晩空気乾燥させた。(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(10g、25.3mmol)を熱メタノール(500mL)に1時間懸濁することによって、追加の精製を達成した。次いで、溶液を室温まで冷却し、濾過した。固体をメタノール(2×75mL)で洗浄して、(S)-5-ベンジル-N-(7-クロロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(7g、収率70%)を得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 396及び398 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.06 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 7H), 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.32 (dt, J=11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H).

10

【0335】

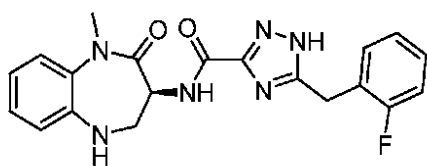
実施例3

(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0336】

20

【化45】



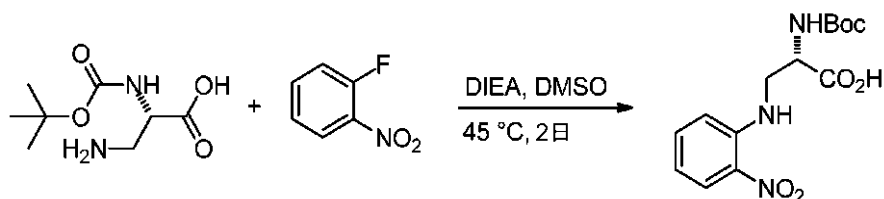
【0337】

ステップ1: (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸

30

【0338】

【化46】



【0339】

40

窒素下で室温で攪拌したDMF(2000mL)中の(S)-3-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(200g、979mmol)及び1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(138g、979mmol)の懸濁液に、重炭酸ナトリウム(247g、2938mmol)を添加した。反応混合物を70℃で24時間攪拌した。次いで、水を添加した(8L)。水層をジエチルエーテル(2×2L)で洗浄し、クエン酸でpH<5に酸性化し、EtOAc(2×2L)で洗浄した。有機層を合わせた。合わせた有機層を水(2×2L)で洗浄し、ブライン(2L)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸を赤みがかった黄色の固体(201g、615mmol、収率62.8%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 326 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.90 (br s, 1H), 8.15-8.26 (m, 1H), 8.07 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.57 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6 Hz

50

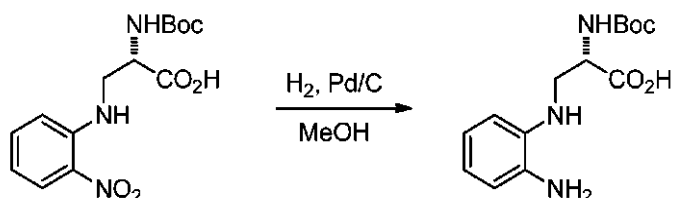
, 1H), 6.73 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 1H), 3.54 (ddd, J=14.0, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.2-1.34 (m, 9H).

【0340】

ステップ2: (S)-3-((2-アミノフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸

【0341】

【化47】



10

【0342】

Parrシェーカー中の窒素下の室温のメタノール(1000mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン酸(80g、246mmol)の溶液に、10%Pd/C(50%湿潤)(10.47g、9.84mmol)を添加した。反応混合物を60psi下で25℃で5時間水素化した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、セライトパッドをメタノール(300mL)、続いてDCM中の10%MeOH(2×300mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、(S)-3-((2-アミノフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(75g、216mmol、収率88%)を褐色固体として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.11 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.63-6.85 (m, 1H), 6.4-6.62 (m, 5H), 4.10-4.27 (m, 1H), 3.24-3.45 (m, 4H), 1.28-1.35 (m, 9H).

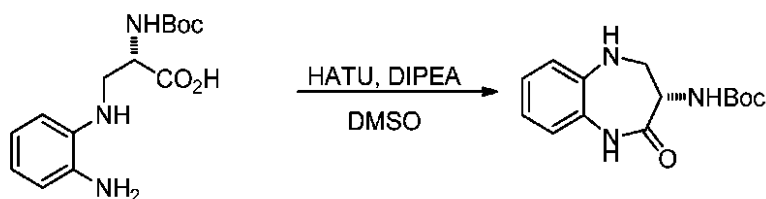
20

【0343】

ステップ3: (S)-tert-ブチル(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート

【0344】

【化48】



30

【0345】

DMSO(1500mL)中の(S)-3-((2-アミノフェニル)アミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(150g、423mmol)の溶液に、DIPEA(185mL、1058mmol)及びHATU(633g、1666mmol)を添加した。得られた混合物を25℃で3時間攪拌し、氷水浴中で冷却し、激しく攪拌しながら冷水(5L、約10分かけて添加)で希釈した。有機物をEtOAc(2×3L)で抽出した。合わせた有機物を水(2L)及びブライン(2L)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣(140g)を得た。残渣を順相カラムクロマトグラフィー(60~120メッシュシリカゲルカラム; 溶離液: ヘキサン中10~40%EtOAc)により精製して、(S)-tert-ブチル(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメートを淡褐色固体(100g、341mmol、収率81%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.67 (s, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 2H), 6.69-6.76 (m, 1H), 5.59 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 4.15 (br t, J=11.3 Hz, 1H), 3.49 (dt, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

40

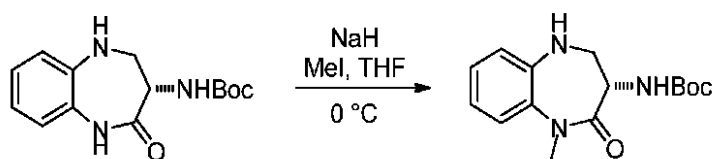
【0346】

50

ステップ4: (S)-tert-ブチル(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート

【0347】

【化49】



10

【0348】

窒素下で25℃で撹拌したTHF(300mL)中の鉱油中60%NaH(7.93g、198mmol)の懸濁液に、THF(200mL)中の(S)-tert-ブチル(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート(50g、180mmol)の溶液を5分かけて滴下添加した。反応混合物を25℃で1時間撹拌し、次いで、ヨードメタン(11.84mL、189mmol)を2分かけて滴下添加した。次いで、得られた反応混合物を25℃で48時間撹拌し、次いで、水(1000mL)を添加した。反応混合物をEtOAc(3×500mL)で抽出し、合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメートを暗褐色ゴム様材料(56g、111mmol、収率61.7%)として得た。この材料を、さらに精製することなく次のステップで使用した。MS ES<sup>+</sup> m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>.

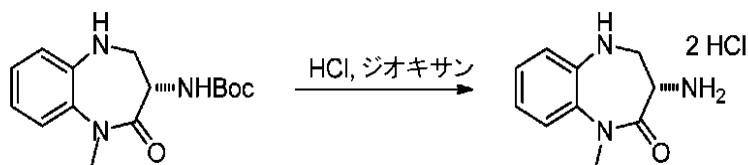
20

【0349】

ステップ5: (S)-3-アミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩

【0350】

【化50】



30

【0351】

DCM(1500mL)中の(S)-tert-ブチル(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)カルバメート(179g、544mmol)の溶液に、1,4-ジオキサソ中の4M HCl(680mL、2719mmol)を0℃で添加した。反応混合物を25℃で24時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル(600mL)で粉砕し、濾過し、ジエチルエーテル(500mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、(S)-3-アミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩をオフホワイトの固体(151g、526mmol、収率97%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 192 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40-8.60 (m, 5H), 7.40 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 3.96-4.07 (m, 1H), 3.90 (dd, J=10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.31 (s, 3H).

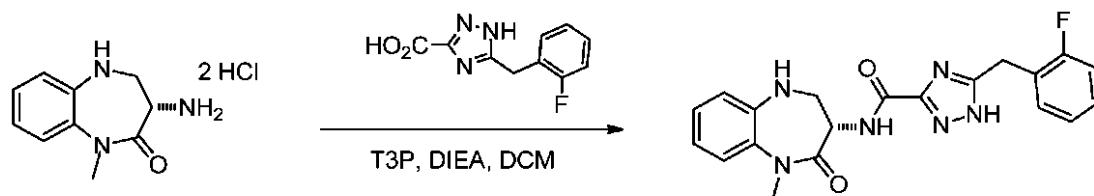
40

【0352】

ステップ6: (S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0353】

## 【化51】



## 【0354】

DCM(2000mL)中の(S)-3-アミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン二塩酸塩(100g、379mmol)及び5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(80g、360mmol)の混合物に、DIPEA(331mL、1893mmol)及びEtOAc中のT3Pの50wt.%溶液(338mL、568mmol)を0で添加した。次いで、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水(2000mL)で希釈し、DCM(2000mL)で抽出した。有機層を水(2×1500mL)及びブライン(1×1500mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(S)-5-(2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを褐色固体(112g、257mmol、収率68.0%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.25 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.04-7.23 (m, 3H), 6.90-7.04 (m, 2H), 5.38 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 4.54-4.69 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (dt, J=9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.27 (s, 3H).

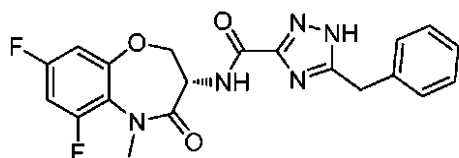
## 【0355】

## 実施例4

(S)-5-ベンジル-N-(6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

## 【0356】

## 【化52】



## 【0357】

ステップ1: エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート

## 【0358】

## 【化53】



## 【0359】

窒素下で0で攪拌したDCM(200mL)中のエチルカルボノシアニデート(40g、404mmol)の溶液に、EtOH中のHCl(45wt%、27.3mL、404mmol)の溶液を15分かけて滴下添加した。反応混合物を0で3時間攪拌し、-5～3で一晩静置した。得られた混合物にDCM(250mL)を0で添加した。DCM(50mL)中のTEA(113mL、807mmol)を0で30分かけて滴下添加した。混合物を0で30分間攪拌し、水(100mL)を0で添加した。得られた混合物を5分間攪拌した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。ジエチルエーテル(50mL)を残渣に添加し、固体を濾過した。濾液を乾燥させて、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテ

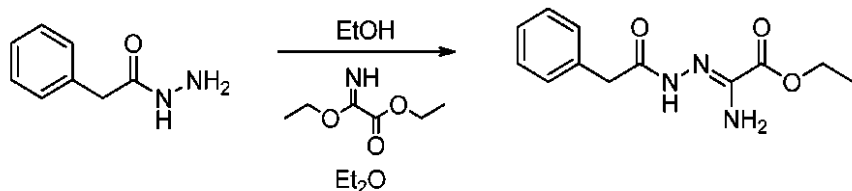
ートを淡黄色液体 (31.0g、214mmol、収率52.9%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
8.78 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 6H).

【0360】

ステップ2: エチル2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテート

【0361】

【化54】



10

【0362】

エタノール(150mL)中の2-フェニルアセトヒドラジド(39.5g、263mmol)に、エチル2-エトキシ-2-イミノアセテート(39.5g、272mmol)及びジエチルエーテル(200mL)を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、固体が形成した。反応混合物を5時間攪拌し、ジエチルエーテル(50mL)を添加した。得られた混合物を17時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥させて、エチル2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテートを白色固体(59g、収率85%)として得た。濾液を5日間静置し、追加の白色固体が沈殿した。固体を濾過し、乾燥させて、2-アミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラゾノ)アセテートを白色固体(4.8g)(総収率92%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 250.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95 (d, J=17.18 Hz, 1H), 7.13-7.37 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.24 (dq, J=7.07, 10.86 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.27 (dt, J=7.07, 17.43 Hz, 3H).

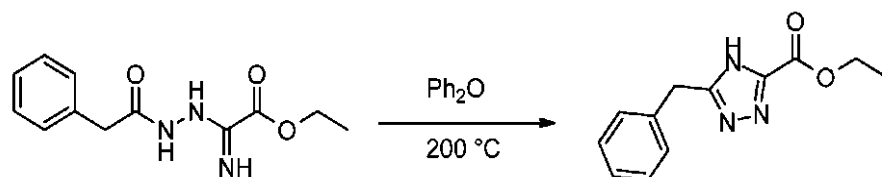
20

【0363】

ステップ3: エチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【0364】

【化55】



30

【0365】

ジフェニルエーテル(250mL)中のエチル2-イミノ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)アセテート(28g、120mmol)の溶液を、窒素下で200 で4時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターし、これにより、4時間で出発物質が存在しないことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル(750mL)で希釈し、15分間攪拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、エチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレートをオフホワイトの固体(25g、106mmol、収率89%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 232.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.4 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.28 (t, J = 6.8Hz, 3H).

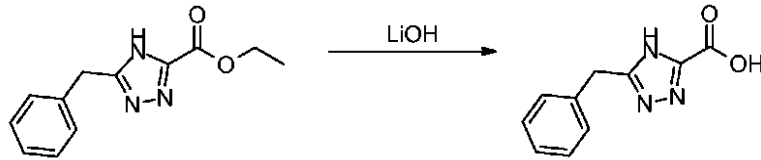
40

【0366】

ステップ4: 5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0367】

## 【化56】



## 【0368】

約20℃の反応温度を維持しながら、水(100mL)中のエチル5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(9.2g)に、2M LiOH水溶液(60mL)を20分かけて滴下添加した。反応混合物を20~25℃で3時間攪拌し、次いで、MeOH-氷浴中で-5℃まで冷却した。反応温度を5℃未満に維持しながら、2M HCl(70mL)を10分かけて滴下添加した。懸濁液を0℃で30分間攪拌し、固体を濾過により収集した。固体を氷冷水で数回洗浄した。濾過ケーキを濾過用漏斗上で一晩空気乾燥させて、5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸を白色固体(7.5g、収率93%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 204.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.33 (s, 1H), 13.13 (br s, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 4.10-4.03 (m, 2H).

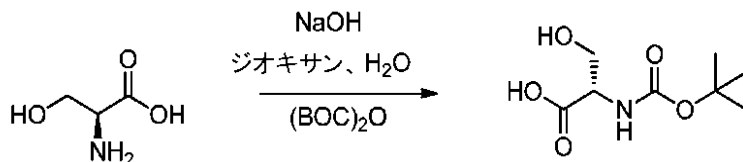
10

## 【0369】

ステップ5: (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸

## 【0370】

## 【化57】



20

## 【0371】

窒素下の0℃のジオキサン(600mL)及び水(600mL)中の(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパン酸(100g、952mmol、1.0当量)の攪拌懸濁液に、NaOH(76g、1903mmol、2.0当量)を滴下添加した。反応混合物を10分間攪拌した。Boc無水物(221mL、952mmol、1.0当量)を10分かけて滴下添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を1.0N HClでpH2に酸性化した。反応混合物を酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。有機相をブライン(500mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸を無色ゴム様材料(170g、収率78%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 205.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.62 (d, J = 4.8Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

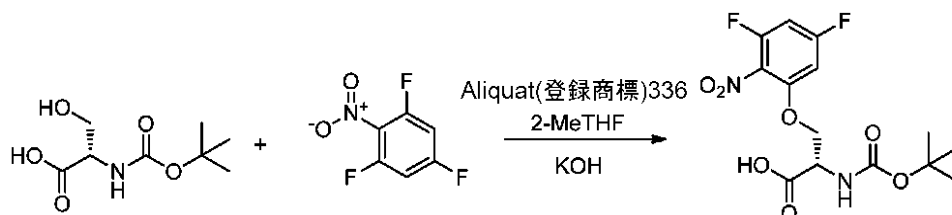
30

## 【0372】

ステップ6: (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノキシ)プロパン酸

## 【0373】

## 【化58】



40

## 【0374】

2-MeTHF(100mL)中のAliquat(登録商標)336(13g)の攪拌溶液に、水(130mL)中のKOH(130g)の溶液を室温で添加した。混合物を-15℃まで冷却し(外部MeOH-氷浴を用いて)、反応温

50

度を0 未満に維持しながら、2-MeTHF(400mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸(61g)及び2,4,6-トリフルオロニトロベンゼン(52g)の溶液を、35分かけて滴下添加した(この添加の最後の75mLの間は、内部温度は+3 であった)。添加後、反応混合物を約-2 で25分間撹拌した。冷却浴を希釈ドライアイス-アセトン浴(-60 )に切り替えた。

## 【0375】

反応温度を-10~0 に維持しながら、20分かけて85% $H_3PO_4$ (185mL)を添加することにより、反応混合物をクエンチした。混合物を室温で数分間撹拌し、濾過した。濾液層を分離し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して(MeOHチェイス(chase)を用いて)、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノキシ)プロパン酸の淡黄色油状物(130g、収率72%、UVによる純度60%)を得た。この材料を、さらに精製することなく次のステップで使用した。MS ESI<sup>-</sup> (m/z) 361.6 [M-H]<sup>-</sup>.

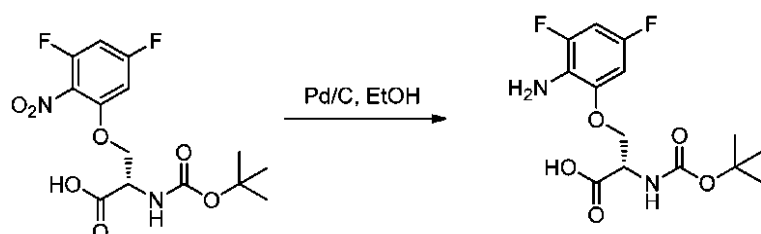
10

## 【0376】

ステップ7: (S)-3-(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸

## 【0377】

## 【化59】



20

## 【0378】

窒素下のエタノール(400mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノキシ)プロパン酸(70g、193mmol)の溶液に、10%Pd/C(12.34g、11.59mmol)を添加した。反応混合物を50psiの水素雰囲気、周囲温度で4時間供した。反応混合物をCelite(登録商標)ベッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、(S)-3-(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(75g、収率80%、UVによる純度68%)を粗組成物として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで使用した。MS ES<sup>+</sup> m/z 333.27 [M+H]<sup>+</sup>.

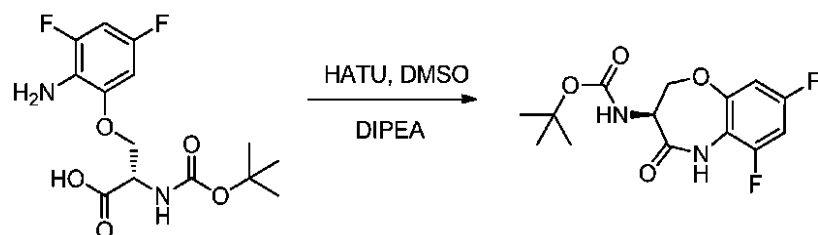
30

## 【0379】

ステップ8: (S)-tert-ブチル6,8-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イルカルバメート

## 【0380】

## 【化60】



40

## 【0381】

DMSO(400mL)中の(S)-3-(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(90g、87mmol)の撹拌溶液に、HATU(45.2g、119mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、DIPEA(33.6mL、192mmol)を添加した。得られた混合物を室温で4時間撹拌し、次いで、冷水に注ぎ入れて、沈殿物を得た。濾過に

50

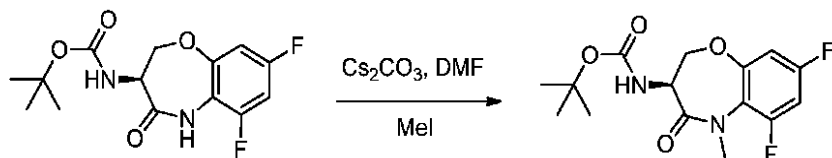
より固体材料を収集した。固体材料を、順相カラムクロマトグラフィー(60~120メッシュシリカゲル; 溶離液: 石油エーテル中15%EtOAc)により精製した。収集した画分を真空中で濃縮して、褐色固体を得た。石油エーテル(150mL)を添加し、混合物を室温で数分間攪拌し、濾過して、(S)-tert-ブチル(6,8-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバメートをオフホワイトの固体(12g、37.9mmol、収率43.7%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 315.13 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.84 (s, 1H), 7.22 (t, J = 10.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.20 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.60 Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 3H), 1.36 (s, 9H)。

【0382】

ステップ9: (S)-tert-ブチル6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバメート

【0383】

【化61】



【0384】

DMF(75mL)中の(S)-tert-ブチル(6,8-ジフルオロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバメート(6.10g、19.41mmol)の溶液に、炭酸セシウム(8.85g、27.2mmol)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次いで、ヨードメタン(1.396mL、22.32mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで、氷水浴中で冷却した。水(100mL)をすばやく滴下添加し、これによりゴム様固体が生じた。この材料を水(200mL)及びジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、濃縮し、乾燥させて、(S)-tert-ブチル(6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバメートを淡いピンク色~紫色の粘着性泡状物(6.54g、収率98%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 229.3 [M-Boc+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.37 (ddd, J=2.78, 9.16, 11.56 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, J=2.02, 9.09 Hz, 1H), 4.39-4.50 (m, J=8.08, 8.08 Hz, 1H), 4.29-4.36 (m, 2H), 3.17 (d, J=2.02 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。

【0385】

ステップ10: (S)-3-アミノ-6,8-ジフルオロ-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩

【0386】

【化62】



【0387】

窒素下で0℃で攪拌したDCM(150mL)中の(S)-tert-ブチル(6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバメート(25g、63.0mmol)の懸濁液に、ジオキササン中の4.0M HCl(250ml、1000mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を-5℃まで冷却し、濾過した。固体をエーテル(100mL)で洗浄し、乾燥させて、(S)-3-アミノ-6,8-ジフルオロ-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩をオフホワイトの固体(15g、56.6mmol、収率90%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 228.88 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.80 (s, 3H), 7.40 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.54-4.45

10

20

30

40

50

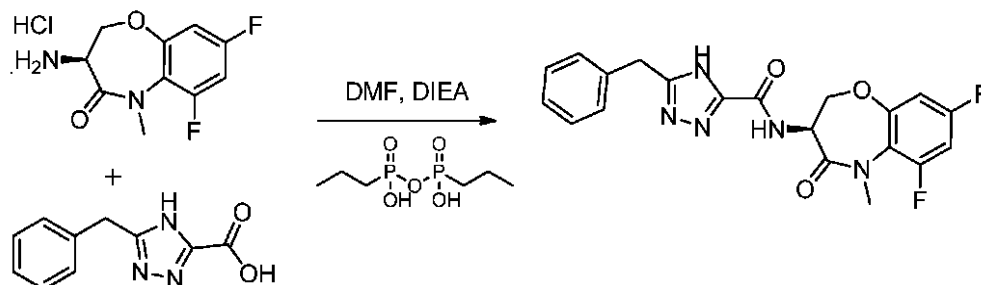
(m, 2H), 3.23 (d, J=2.0 Hz, 3H).

【0388】

ステップ11: (S)-5-ベンジル-N-(6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0389】

【化63】



10

【0390】

DMF(150mL)中の(S)-3-アミノ-6,8-ジフルオロ-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩(15.0g、56.7mmol、1.0当量)及び5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(12.67g、62.3mmol、1.1当量)の攪拌溶液に、DIEA(39.6mL、27mmol、5.0当量)及びEtOAc(50%)中のプロピルホスホン酸無水物(54.1g、85mmol、1.5当量)を15分かけて滴下添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、水(1000mL)で希釈した。得られた固体を濾過し、乾燥させた。固体に酢酸エチル(600mL)を添加した。混合物を飽和重炭酸塩溶液(300mL)及びブライン(300mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物(24.3g)を得た。粗生成物にEtOH(150mL)を添加した。混合物を80℃で10分間、次いで室温で2日間攪拌した。反応混合物を濾過して、結晶性固体を収集した。固体を冷EtOH(100mL)で洗浄し、乾燥させて、(S)-5-ベンジル-N-(6,8-ジフルオロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを白色結晶性固体(17.5g、収率74.5%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 414.13 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.33 (s, 1H), 8.41 (s br, 1H), 7.41-7.22 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.65 (s br, 1H), 4.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.20 (s, 3H).

20

30

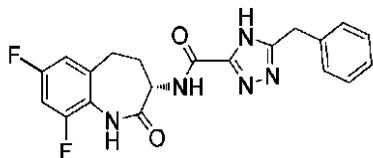
【0391】

実施例5

(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0392】

【化64】



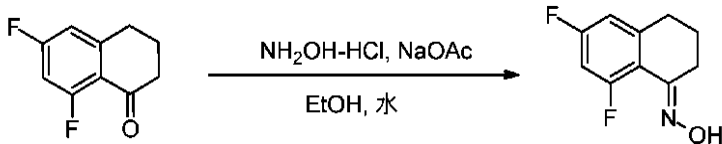
40

【0393】

ステップ1: (E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンオキシム

【0394】

## 【化65】



## 【0395】

エタノール(500mL)及び水(167mL)中の6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(50g、274mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(33.8g、412mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(28.6g、412mmol)を添加した。ヒドロキシルアミン塩酸塩を添加した後、反応物は薄いピンク色から薄い黄色に変わり、5分後に沈殿物が形成した。反応物を室温で2時間20分攪拌した。反応混合物に水(500mL)を添加した。固体を濾過し、水ですすいだ。固体を乾燥させて、(E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンオキシムをオフホワイトの固体(51.2g)として得た。18時間静置すると、少量の追加の固体が濾液から沈殿した。この固体も濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、追加の(E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンオキシム(0.95g)を得た。総収量52.15g(収率96%)。MS  $\text{ES}^+$   $m/z$  198  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.33 (s, 1H), 7.09 (ddd,  $J=2.65$ , 9.35, 11.75 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J=1.39$ , 8.97 Hz, 1H), 2.61-2.77 (m, 4H), 1.71 (quin,  $J=6.38$  Hz, 2H).

10

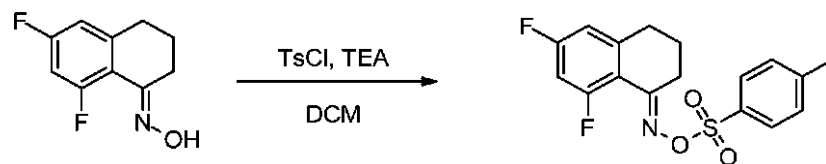
## 【0396】

20

ステップ2: (E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンO-トシルオキシム

## 【0397】

## 【化66】



## 【0398】

30

ジクロロメタン(600mL)中の(E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンオキシム(52.2g、265mmol)の懸濁液に、TEA(55.3mL、397mmol)を添加した。反応物を氷水浴中で冷却し、p-トルエンシルホニルクロリド(53g、278mmol)を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で22時間攪拌した。反応溶液を水(2×350mL)、5%クエン酸、及びブラインで洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、(E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンO-トシルオキシムをオレンジ色～黄褐色の固体(92.1g、収率96%)として得た。MS  $\text{ES}^+$   $m/z$  352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.86 (d,  $J=8.34$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J=8.08$  Hz, 2H), 7.19 (ddd,  $J=2.53$ , 9.22, 11.49 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J=1.39$ , 8.97 Hz, 1H), 2.82 (t,  $J=6.57$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J=6.06$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (quin,  $J=6.32$  Hz, 2H).

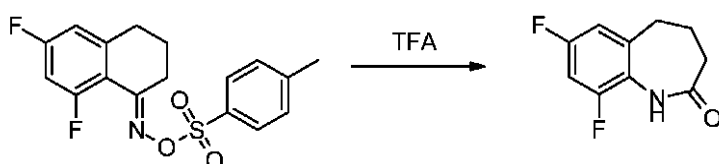
40

## 【0399】

ステップ3: 7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン

## 【0400】

## 【化67】



## 【0401】

50

(E)-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンO-トシルオキシム(92.1g、26mmol)にトリフルオロ酢酸(220mL)を添加した。反応混合物をOpti Therm金属加熱マントル中で50 で加熱し、10分間撹拌した。内部温度は約35 であり、加熱マントルの温度は65 まで上昇した。5分後、均一な反応物は暗褐色であり、約1分間泡立ち、内部温度は約70 であった。10分後、反応物を室温まで冷却し、氷水浴中でさらに冷却した。反応混合物を冷水(1000mL)で5分かけてクエンチした。反応混合物を氷浴中で30分間激しく撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。粗材料を10%ジエチルエーテル/ヘキサン(500mL)中で撹拌し、濾過し、25%ジエチルエーテル/ヘキサン(500mL)中に懸濁し、濾過し、ジエチルエーテル(250mL)中に懸濁した。得られた固体を濾過し、真空オープン中で乾燥させて、7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(33.9g、収率60%)を薄褐色固体として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 198 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.40 (s, 1H), 7.20 (ddd, J=2.78, 9.16, 10.29 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=1.52, 8.84 Hz, 1H), 2.73 (t, J=6.82 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 4H).

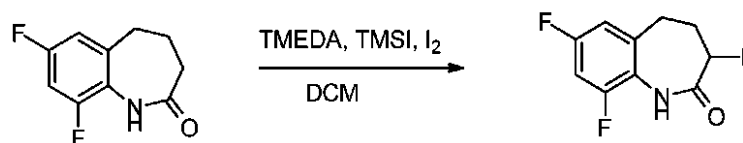
10

【0402】

ステップ4: 7,9-ジフルオロ-3-ヨード-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン

【0403】

【化68】



20

【0404】

氷/水浴中で冷却したジクロロメタン(400mL)中の7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(33.9g、172mmol)の混合物に、TMEDA(51.9mL、344mmol)、続いてTMSI(46.8mL、344mmol)を25分かけて滴下添加した。薄褐色溶液を氷浴中で60分間撹拌し、次いで、ヨウ素(65.4g、258mmol)を添加した。反応混合物を氷浴中でさらに60分間撹拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、15分間撹拌した。得られた固体を濾過し、水及びジクロロメタンで洗浄し、真空下で乾燥させて、7,9-ジフルオロ-3-ヨード-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(37.6g、収率66%)を黄褐色固体として得た。濾液からの有機層を分離し、ジクロロメタン洗液と合わせた。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチル(50mL)中で粉碎し、濾過し、乾燥させて、追加の7,9-ジフルオロ-3-ヨード-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンをオフホワイトの固体(15.7g、収率28%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.85 (s, 1H), 7.24 (dt, J=2.78, 9.60 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=1.52, 8.84 Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 3H), 2.53-2.64 (m, 1H).

30

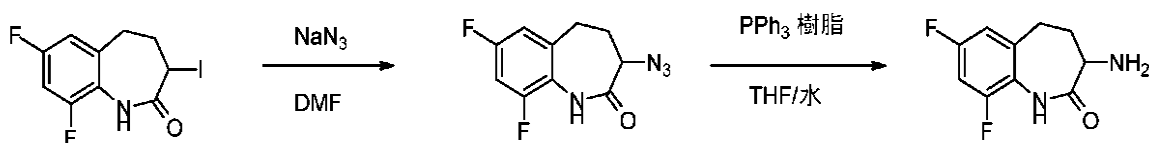
【0405】

ステップ5: 3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン

40

【0406】

【化69】



【0407】

N,N-ジメチルホルムアミド(400mL)中の7,9-ジフルオロ-3-ヨード-4,5-ジヒドロ-1H-ベ

50

ンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(53.2g、165mmol)の濁った溶液に、アジ化ナトリウム(12.85g、198mmol)を添加した。得られた混合物を室温で45分間攪拌した。反応物に氷(300mL)、次いで水(500mL)を添加した。固体の沈殿物が生じた。反応物を10分間攪拌し、濾過して、3-アジド-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンを黄褐色固体として得た。これを水で洗浄し、さらに精製又は乾燥することなく使用した。テトラヒドロフラン(400mL)中の3-アジド-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンの溶液(前のステップから直接)に、水(2mL)及びPPh<sub>3</sub>樹脂(66g、3mmol/gローディング、198mmol)を添加した。反応物を室温で24時間攪拌し、小さなセライトプラグを通して濾過して樹脂を除去し、テトラヒドロフランですすいだ。濾液を真空中で濃縮した。得られた固体をEt<sub>2</sub>O中で粉碎し、濾過し、乾燥させて、3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンをオフホワイトの固体(28.43g、2つのステップにわたり収率80%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 213 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (br s, 1H), 7.20 (ddd, J=2.78, 9.22, 10.23 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 3.15 (dd, J=7.96, 11.49 Hz, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 1H), 1.76 (dtd, J=2.78, 6.46, 17.91 Hz, 1H), 1.62 (br s, 2H).

10

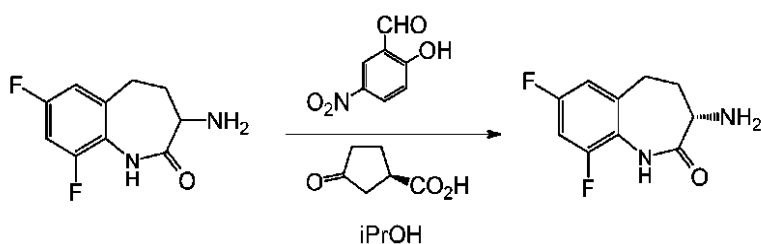
【0408】

ステップ6: (S)-3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン

【0409】

【化70】

20



【0410】

70 のイソプロパノール(1.25L)中の3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(28.4g、134mmol)の機械的に攪拌した溶液に、2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(0.671g、4.02mmol)を添加した。1分以内に、濃厚な沈殿物が形成した。L-ピログルタミン酸(17.28g、134mmol)を添加した。反応混合物は明るい黄色に変わり、それを70 °Cで5日間攪拌し、次いで、約50 °Cまで冷却した。固体を濾過し、イソプロパノールで2回洗浄した。固体をヘキサン中に懸濁し、攪拌し、濾過し、乾燥させて、(S)-3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンL-ピログルタミン酸塩をオフホワイトの固体(37.97g、%ee=94.7%)として得た。この材料を9:1のACN:水(600mL)中に懸濁し、70 °Cで18時間加熱した。懸濁液を約40 °Cまで冷却し、濾過し、ACNで洗浄し、乾燥させて、(S)-3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンL-ピログルタミン酸塩を白色固体(35.8g、%ee=100%)として得た。塩を200mL水中の15mL濃水酸化アンモニウムの混合物中で7分間激しく攪拌した。固体を濾過し、200mL水中の15mL濃水酸化アンモニウムの混合物中に7分間再懸濁し、濾過した。固体を水(200mL)中で15分間攪拌し、濾過し、乾燥させて、(S)-3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンを白色固体(20.0g、収率70%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 213 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (br. s., 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 7.07 (dd, J=1.52, 8.84 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=7.83, 11.62 Hz, 1H), 2.59-2.77 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.60 (br s, 2H).

30

40

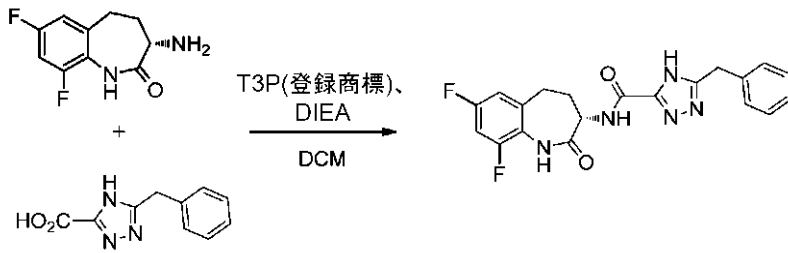
【0411】

ステップ7: (S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

50

【 0 4 1 2 】

【 化 7 1 】



10

【 0 4 1 3 】

氷水浴中で冷却したジクロロメタン(650mL)中の(S)-3-アミノ-7,9-ジフルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(19.1g、90mmol)、5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(22.65g、95mmol)、及びDIEA(47.2mL、270mmol)の混合物に、EtOAc中のT3Pの50wt.%溶液(81mL、135mmol)を13分かけて滴下添加した。T3P添加中に混合物はより均一になった。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で45分間攪拌し、10分後に均一になった。反応物を0.5M HCl(600mL)で希釈し、固体が有機相から沈殿した。2つの層を分離した。固体を含む有機相と一緒に飽和重炭酸ナトリウムで処理した。得られた有機相及び水相を激しく振盪した。固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。固体を水(600mL)中で60分間激しく攪拌し、濾過し、水で洗浄し、50の真空オープン中で乾燥させて、(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを白色固体(33.1g)として得た。固体を水(700mL)中に再懸濁し、2時間攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、50の真空オープン中で乾燥させて、(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを白色固体(32.0g、収率88%)として得た。MS ES<sup>+</sup> m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.98-15.03 (m, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.90-8.85 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 6H), 7.15 (br d, J=8.84 Hz, 1H), 4.34 (td, J=7.89, 11.49 Hz, 1H), 4.01-4.20 (m, 2H), 2.69-2.91 (m, 2H), 2.14-2.48 (m, 2H).

20

【 0 4 1 4 】

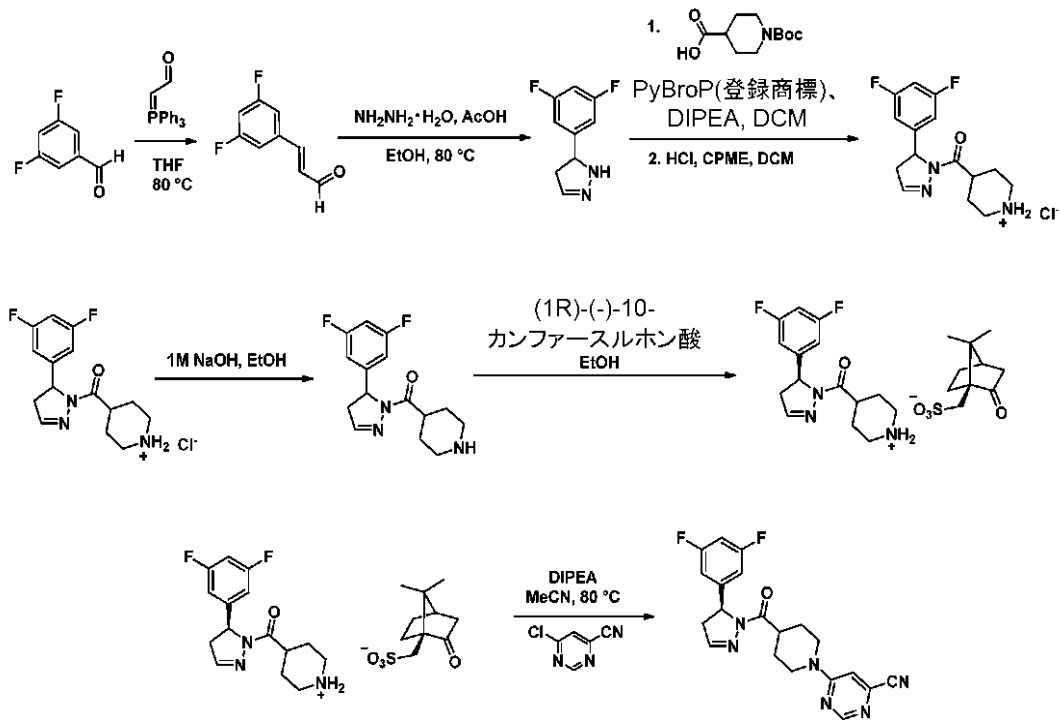
実施例6

(S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル

30

【 0 4 1 5 】

## 【化72】



10

20

## 【0416】

## ステップ1

窒素下で室温で撹拌したTHF(300mL)中の3,5-ジフルオロベンズアルデヒド(50g、352mmol)の溶液に、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド(118g、387mmol)を添加した。反応混合物を80℃で15時間撹拌し、真空中で蒸発させた。残渣を順相カラムクロマトグラフィー(CyH/EtOAc 100/0~90/10)により精製して、3-(3,5-ジフルオロフェニル)アクリルアルデヒド(25.6g、91mmol、純度:60%、回収:26%)を黄色粉末として得た。LCMS(m/z) 169 (M+H)<sup>+</sup>、保持時間:2.28分、LC/MS方法1。

## 【0417】

## ステップ2

エタノール(30mL)中のヒドラジン-水和物(11.1mL、228mmol)の溶液に、酢酸(14.8mL、259mmol)を室温で添加した。反応混合物を45℃まで加熱し、固体3-(3,5-ジフルオロフェニル)アクリルアルデヒド(25.6g、152mmol)を20分の間、少しずつ添加した。反応容器を密閉し、21時間80℃で加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。黄色残渣を順相カラムクロマトグラフィー[CyH/(EtOAc/EtOH 3:1) 100/0~75/25]により精製して、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(20g、110mmol、純度:63%、回収:72%)をオレンジ色油状物として得た。LCMS(m/z) 183 (M+H)<sup>+</sup>、保持時間:1.89分、LC/MS方法1。

30

## 【0418】

## ステップ3

DCM(300mL)中の1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(25.2g、110mmol)の溶液に、PyBroP(登録商標)(53.7g、115mmol)及びDIPEA(21.09mL、121mmol)を室温で添加した。5分間撹拌した後、5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール(20g、110mmol)を添加した。反応物を5時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィー[CyH/(EtOAc/EtOH 3:1) 100/0~50/50]により精製して、tert-ブチル4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。tert-ブチル4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートをDCM(500mL)中に溶解し、CPME中のHClの3M溶液(91mL、274mmol)を室温で添加した。反応物を室温で24時間撹拌

40

50

した。沈殿物を濾過して除き、DCM(2×150mL)及び*i*Pr<sub>2</sub>O(3×200mL)で洗浄して、(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン、塩酸塩(20g、60.6mmol、純度：90%、回収：55%)をクリーム状粉末として得た。LCMS (m/z) 294 (M+H)<sup>+</sup>、保持時間：1.17分、LC/MS方法1。

【0419】

ステップ4

EtOH(50mL)中の(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン、塩酸塩(20g、60.6mmol)の溶液に、水酸化ナトリウムの1M溶液(79mL、79mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。DCM(150mL)を添加し、2つの層を分離した。水層をDCM(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、遊離塩基を油状物(17.3g)として得た。この残渣をEtOH(50mL)中に溶解し、(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸(14.09g、0.66mmol)を室温で添加した。得られた懸濁液を60℃で30分間加熱した。次いで、溶液を蒸発乾固させ、部分的に結晶性の粗固体をエタノール(50mL)中に懸濁及びスラリー化して、それを結晶形態に完全に変換し、この懸濁液を蒸発乾固させて、薄いオレンジ色の結晶性固体を得た。この固体をEtOH(300mL)から再結晶化して、(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン、1R)-(-)-カンファ-10-スルホン酸塩(7g、13.3mmol、純度：100%、回収：22%)を白色粉末として得た。LCMS (m/z) 294 (M+H)<sup>+</sup>、保持時間：1.17分、LC/MS方法1。キラルHPLC方法1：2.58及び3.26分、%e=99.2%。

10

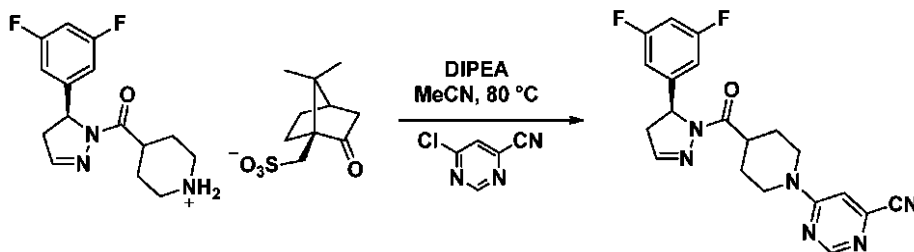
20

【0420】

ステップ5

【0421】

【化73】



30

【0422】

MeCN(30mL)中の(S)-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン、1R)-(-)-カンファ-10-スルホン酸塩(300mg、0.57mmol)の懸濁液に、6-クロロピリミジン-4-カルボニトリル(80mg、0.57mmol)及びDIPEA(0.25mL、1.43mmol)を添加した。容器を密閉し、80℃で2時間加熱した。反応混合物を真空中で蒸発させた。この残渣を順相カラムクロマトグラフィー[CyH/(EtOAc/EtOH 3:1) 100/0~70/30]により精製した。*i*Pr<sub>2</sub>Oへの粉碎により、濾過後に、(S)-6-(4-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリル(130mg、0.33mmol、純度：100%、回収：58%)を薄黄色の粉末として得た。LCMS (m/z) 397 (M+H)<sup>+</sup>、保持時間：2.48分、LC/MS方法1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.54 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (tt, J=9.4, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.47 (br.s, 2H), 3.49 (dd, J=19.0, 12.0, 1.0 Hz, 1H), 3.43 (tt, J=11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.13 (br s, 2H), 2.75 (ddd, J=19.2, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H)。

40

【0423】

実施例7

In vitroアッセイ：蛍光標識されたATP競合リガンドとの競合により、蛍光偏光ベース

50

の結合アッセイを開発して、RIP1のATP結合ポケットでの新規試験化合物の相互作用を定量化した。表1に、実施例の示される化合物についての $pIC_{50}$ データの例を記載する。FPアッセイは、5nMの最終アッセイ濃度における蛍光標識リガンド(14-(2-{[3-({2-[4-(シアノメチル)フェニル]アミノ}-6-[(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-4-ピリミジニル}アミノ)プロピル]アミノ}-2-オキシエチル)-16,16,18,18-テトラメチル-6,7,7a,8a,9,10,16,18-オクタヒドロベンゾ[2'',3'']インドリジノ[8'',7'':5',6']ピラノ[3',2':3,4]ピリド[1,2-a]インドール-5-イウム-2-スルホネートを含む。His-GST-RipK1(1-375)をバキュロウイルス発現系から精製し、10nMの最終アッセイ濃度で使用した。酵素とリガンドの両方を、50mM HEPES pH7.5、10mM NaCl、50mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、及び0.02% C HAPSからなる緩衝液中で調製した。試験化合物を純DMSO中で調製し、マルチウェルプレートの個々のウェルに100nLを分注した。次に、5 $\mu$ L His-GST-RipK1(1-375)を試験化合物に最終アッセイ濃度の2倍で添加し、室温で10分間インキュベートした。インキュベーション後、5 $\mu$ Lの蛍光標識リガンド溶液を各反応物に最終アッセイ濃度の2倍で添加し、室温で少なくとも15分間インキュベートした。最後に、サンプルを、蛍光偏光を測定できる機器で読み取った。試験化合物阻害を、内部アッセイ対照の阻害パーセントとして表した。濃度反応実験では、正規化されたデータを適合させ、 $pIC_{50}$ 値を従来技術を使用して決定した。当業者は、機能的活性についての*in vitro*結合アッセイが、実験的変動を受けることを認識しており、したがって、以下に示される値は例示にすぎないことを理解すべきである。上記の方法を使用して決定したように、実施例1~5の化合物は約5.0~9.0の $pIC_{50}$ を示した。

10

20

【0424】

【表1】

表1.

実施例番号	FP 結合アッセイ( $pIC_{50}$ )
1	8.0
2	7.7
3	7.4
4	8.6
5	7.7
6	8.0

30

【0425】

*In vivo*アッセイ: RIP1阻害剤の効力は、TNF駆動全身性炎症反応症候群モデルを使用して*in vivo*でマウスで試験することができる(Duprez, L., et al., Immunity 35(6):908-918 (2011))。このモデルは、約7~8時間で研究の終了をもたらす長い様式で(TNF単独を静脈内で使用して)(瀕死エンドポイントについてIACUCガイドラインの下で)、又は約2.5~3時間で終了する短い様式で(TNFとカスパーゼ阻害剤zVADを静脈内で使用して)(瀕死エンドポイントについてIACUCガイドラインの下で)実行される。TNF(又はTNF/zVAD)により誘導される症状としては、体温喪失、末梢、肝臓及び腸の炎症における多数のサイトカイン(IL-6、IL-1b、MIP1、及びMIP2を含む)の産生、並びに血清中の細胞損傷(LDH及びCK)及び肝損傷(AST及びALT)のマーカーの増加が挙げられる。これらのTNF(又はTNF/zVAD)により誘導される症状の阻害は、本発明において有用な選択された化合物の経口又は静脈内の前投与によって示すことができる。

40

【0426】

各試験化合物は、このモデルのTNF/zVADバージョンを通して実行される。例えば、マウス(1群あたり7匹のマウス)に、マウスTNF(1.25mg/kg/マウス)及びzVAD(16.7mg/kg/マウス)を同時に静脈内投与する15分前に、ピヒクル又は試験化合物を静脈内に前投与する。マウスの体温喪失は直腸プローブによって測定する。本発明者らのIACUCプロトコールに従

50

って、対照群が瀕死になった時に研究を終了する。実施例6の化合物の代表的なデータを、図1A及び1Bに提供する。

【0427】

実施例8

皮下腫瘍効力

RIP1阻害の効力を、12種の異なるマウス(6~8週齢)同系皮下腫瘍モデルで試験した。RIP1阻害を、全てのモデルで単剤として試験し、抗PD1組み合わせアームを最終モデルの5個に加えた。

【0428】

【表2】

10

表2. 研究設計

群	N	処置	用量 (mg/kg)	投与経路	スケジュール
1	8	PBS (生理食塩水)	0	<i>i.p.</i>	週2回、21日まで
2	8	実施例6	40	<i>p.o.</i>	1日2回、21日まで

【0429】

注記:

N: 動物数

投与体積: 体重に基づいて投与体積を調整する(10 µl/g)。

治療レジメンは、BW(体重)喪失に従って変更してもよい。

BID投与の間隔は8時間である。

20

【0430】

研究エンドポイント: この研究の主要エンドポイントは以下を含む:

1) 腫瘍増殖阻害(TGI): TGI%は、抗腫瘍効果の指標であり、次のように表される:  $TGI(\%) = 100 \times (1 - T/C)$ 。T及びCは、所定の日における、それぞれ処置群及び対照群の平均腫瘍体積である。

2) さらなる調査のための、研究終了時の腫瘍及び血漿採取。

【0431】

実験方法

細胞培養: 12種の同系細胞株を、*in vitro*で異なる培地(表3に示される)を用いて37で空气中5%CO<sub>2</sub>雰囲気中で維持した。腫瘍細胞を、週に2回、日常的に継代培養した。指数関数的増殖期の細胞を採取し、腫瘍接種のために計数した。

30

【0432】

## 【表 3】

表 3. 培地情報

細胞株 (腫瘍/癌腫)	培地
MBT2 (膀胱)	RPMI1640+10%FBS
EMT-6 (乳房)	DMEM+10%FBS
CT26 (結腸)	RPMI1640+10%FBS
MC38 (結腸)	DMEM+10%FBS
22 (肝癌)	RPMI1640+10%FBS
LL/2 (ルイス肺)	DMEM+10%FBS
Renca (腎臓)	DMEM+10%FBS
A20 (Bリンパ腫)	RPMI1640+10%FBS
B16F10 (黒色腫)	DMEM+10%FBS
B16BL6 (黒色腫)	RPMI1640+10%FBS
Pan02 (膵臓)	RPMI1640+10%FBS
RM-1(前立腺)	RPMI1640+10%FBS

10

20

## 【 0 4 3 3 】

## 腫瘍接種

腫瘍発達のために、各マウスに0.1mLのPBS中の腫瘍細胞を皮下接種した。平均腫瘍サイズが約80~120mm<sup>3</sup>(約100mm<sup>3</sup>)に達した時に処置を開始した。各研究群における試験品(実施例6又は抗PD1(抗マウスPD-1抗体(クローンRPM1-14)、BioXcell)投与及び動物数を実験設計の表2に示す。腫瘍細胞接種の日を0日目として示す。

## 【 0 4 3 4 】

## 研究結果

## 【 0 4 3 5 】

## 【表 4】

表 4. モデル終了時の平均腫瘍増殖阻害(TGI)

MuScreen モデル	RIP1i TGI	抗 PD1 TGI	RIP1i + 抗 PD1 TGI
EMT-6	21%		
CT-26	19%		
H-22	19%		
LL/2	22%		
Renca	19%		
A20	0.6%		
B16F10	20%		
Pan02	PG21: 46%	PG21: 44%	PG21: 64%
MC38	-16%	46%	62%
B16BL6	16%	-1.25%	32%
RM-1	-8%	-4%	4%
MBT2	-4%	15.3%	46%

30

40

50

## 【0436】

## 実施例9

## TNF依存性皮膚炎のシャーピン(Sharpin)欠損マウスモデル

シャーピン欠損マウス(cpdm)は、約6~8週齢で自発的かつ重度のTNF及びRIPK1依存性皮膚炎及び多臓器免疫病理を発症する(S.B. Berger et al., Journal of Immunology, 192(12):5476-5480, (2014))。皮膚炎病変の発症前の離乳時(3~4週齢)に、又は皮膚炎病変の発症後(約6週齢)に治療的に、食餌ベースの投与レジメンを用いて、マウスにRIP1阻害剤を投与し、マウス(1群あたり4~7匹のマウス)は、食餌中で平均100mg/kg/日又は10mg/kg/日のRIP1阻害剤又は対照食を摂取した。病変の特徴及び罹患領域に基づいた皮膚炎スコアリングシステムを使用することによって、増殖性皮膚炎の兆候についてマウスを観察した。病変の特徴を、重症度が増加する順に次のように分類した、0=なし、1=表皮剥離のみ、又は1つの小さな目立った痂皮(2mm)、2=複数の小さな目立った痂皮又は合体した痂皮(>2mm)、3=びらん又は潰瘍。領域を次のように同定した：領域1：頭蓋から正中線に近い(medial)耳介付着、及び/又は胸骨への下顎頭蓋に影響を与える病変、領域2：内側及び外側耳介、正中線に近い耳介付着に対して尾部側の背側頸部領域、背側及び腹側の胸部、並びに胸部の肢、領域3：胸郭に対して尾部側の任意の領域。罹患領域のスコアは、次に従って分類した：0=なし；1=領域2又は3；2=領域2及び3；3=領域1+/-その他の罹患領域。皮膚炎の重症度スコアを計算するために、病変スコアと罹患領域スコアを合計し、6で割り、次いで100を掛けた。66の重症度スコアは、重度の皮膚炎と見なした。実施例6の化合物の代表的なデータを、図3A及び3Bに提供する。

10

20

## 【0437】

## 実施例10

## 皮下腫瘍効力

野生型マウスに同所性KPC由来腫瘍細胞を移植し、RIP1阻害剤で連続的に処置するか、又は対照食を与えた。選択されたコホートを、アゴナイズするICOS mAb(E)でさらに処置した。

## 【0438】

C57BL/6マウスはJackson Labs(Bar Harbor, ME)から購入し、社内で飼育した。雄性及び雌性の両方のマウスを使用したが、動物は各実験内で年齢を一致させた。マウスに、対照食又はRIP1阻害剤食(約100mg/kg/日)を与えた。同所性膵臓腫瘍チャレンジのために、Zambirinis, C. P. et al., J. Exp. Med. 212, 2077-2094, doi:10.1084/jem.20142162 (2015)に記載されているように、8~10週齢のマウスに、KPCマウス由来のFC1242 PDA細胞の膵臓内注射を投与した。細胞を50%マトリゲル(Matrigel)(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)を有するPBSに懸濁し、 $1 \times 10^5$ 個の腫瘍細胞を開腹術により膵臓体内に注射した。動物をアゴニスト性ICOS mAb(7E.17G9、100 µg、腫瘍チャレンジ後4、7及び10日目；BioXcell)で腹腔内処置した。分析のために21日でマウスを犠牲にした(n=10匹/群)。実施例6の化合物を使用した腫瘍重量の代表的な定量分析を図4に示す。

30

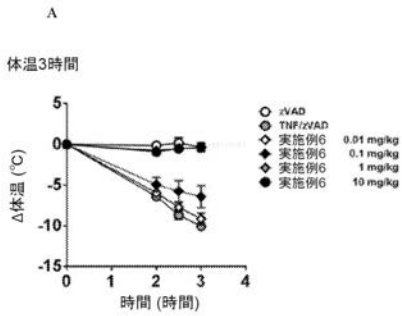
## 【0439】

## 参考文献

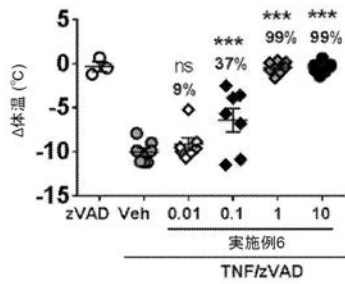
- Manguso, R. T. et al. Nature 547, 413-418 (2017)  
Siefert, L. et al. Nature 532, 245-249 (2016)  
Strilic, B. et al. Nature 536, 215-218 (2016)  
Kondylis, V., et al. Cancer Cell 28, 582-598 (2015)

40

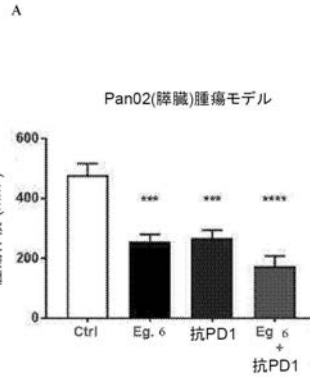
【 図 1 】



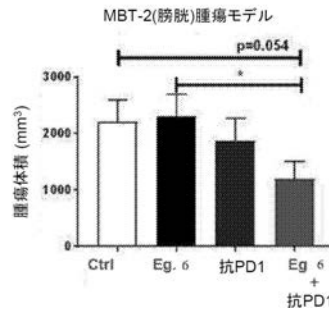
B



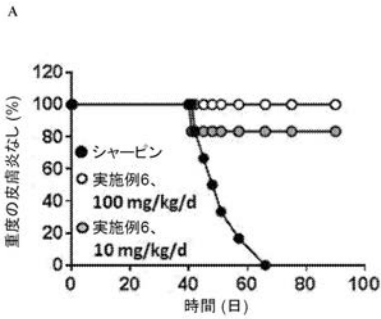
【 図 2 】



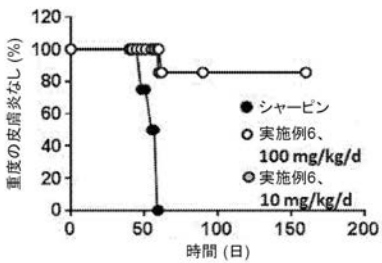
B



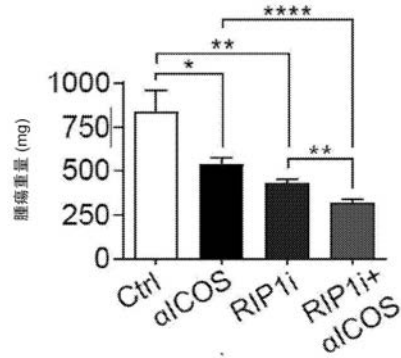
【 図 3 】



B



【 図 4 】



【配列表】

2020509009000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2018/051163
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D403/12 A61K31/55 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/027253 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 25 February 2016 (2016-02-25) claims 2, 4, 15, 18	1-3, 12-16
X	WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 21 August 2014 (2014-08-21) cited in the application page 41, line 30 - line 31; claims 1, 58	1-18,20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 April 2018		23/07/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bakboord, Joan

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/051163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016027253 A1	25-02-2016	AU 2015304851 A1	23-02-2017
		BR 112017003546 A2	05-12-2017
		CA 2958645 A1	25-02-2016
		CN 106573006 A	19-04-2017
		EP 3182974 A1	28-06-2017
		JP 2017524028 A	24-08-2017
		KR 20170042595 A	19-04-2017
		US 2017266199 A1	21-09-2017
		WO 2016027253 A1	25-02-2016
		WO 2014125444 A1	21-08-2014
BR 112015019627 A2	18-07-2017		
CA 2900695 A1	21-08-2014		
CL 2015002279 A1	08-07-2016		
CN 105121432 A	02-12-2015		
CN 106928203 A	07-07-2017		
CR 20150420 A	19-10-2015		
DK 2956452 T3	06-06-2018		
DO P2015000196 A	15-05-2016		
DO P2018000089 A	30-06-2018		
EA 201591506 A1	29-01-2016		
EA 201792039 A1	31-01-2018		
EP 2956452 A1	23-12-2015		
EP 3342771 A1	04-07-2018		
ES 2672530 T3	14-06-2018		
HK 1213545 A1	08-07-2016		
IL 240280 A	30-04-2018		
JP 6321045 B2	09-05-2018		
JP 6352571 B1	04-07-2018		
JP 2016512488 A	28-04-2016		
KR 20150119174 A	23-10-2015		
LT 2956452 T	11-06-2018		
NZ 628447 A	26-08-2016		
PE 17522015 A1	25-11-2015		
PH 12015501675 A1	19-10-2015		
SG 11201505796T A	28-08-2015		
SI 2956452 T1	29-06-2018		
TW 201443042 A	16-11-2014		
US 2015353533 A1	10-12-2015		
US 2017008878 A1	12-01-2017		
US 2017183332 A1	29-06-2017		
US 2018098998 A1	12-04-2018		
UY 35330 A	29-08-2014		
WO 2014125444 A1	21-08-2014		
ZA 201505267 B	30-08-2017		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/IB2018/051163**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-18, 20

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2018/ 051163

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-18, 20

A combination comprising an RIP1 kinase inhibitor and an immuno modulator and its use

---

2. claim: 19

A compound as described in claim 19

---

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
G 0 1 N 33/543 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	G 0 1 N 33/543	5 9 5
	C 0 7 K 16/28	
	C 1 2 N 15/13	

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

(72)発明者 アンバリ, ジル マリニス  
 アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サウス カレッジヴィル  
 ード 1 2 5 0

(72)発明者 パーティン, ジョン ジェイ.  
 アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サウス カレッジヴィル  
 ード 1 2 5 0

(72)発明者 ジョン, ジェ ユー.  
 アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サウス カレッジヴィル  
 ード 1 2 5 0

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC41 DD19 DD37 EE01  
 4C084 AA20 NA14 ZB071 ZB261 ZB271 ZC202 ZC751 ZC752  
 4C085 AA13 AA14 CC22 CC23  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 GA07 GA16 MA02 MA04 NA14 ZB07  
 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75  
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20

专利名称(译)	杂环酰胺作为激酶抑制剂		
公开(公告)号	<a href="#">JP2020509009A</a>	公开(公告)日	2020-03-26
申请号	JP2019546351	申请日	2018-02-23
[标]申请(专利权)人(译)	葛兰素集团有限公司		
申请(专利权)人(译)	葛兰素史克, 知识产权, 房地产, 开发, 有限的		
发明人	アンバリ, ジル マリニス パーティン, ジョン ジェイ. ジョン, ジェ ユー.		
IPC分类号	A61K45/06 C07D403/12 A61K31/551 A61K31/55 A61P43/00 A61P37/02 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 G01N33/53 G01N33/543 C07K16/28 C12N15/13		
CPC分类号	A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 C07D403/12 A61K45/06		
FI分类号	A61K45/06 C07D403/12.CSP A61K31/551.ZNA A61K31/55 A61P43/00.111 A61P37/02 A61P43/00. 121 A61K39/395.U A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61K39/395.D G01N33/53.D G01N33/543.595 C07K16/28 C12N15/13		
F-TERM分类号	4C063/AA01 4C063/BB09 4C063/CC41 4C063/DD19 4C063/DD37 4C063/EE01 4C084/AA20 4C084 /NA14 4C084/ZB071 4C084/ZB261 4C084/ZB271 4C084/ZC202 4C084/ZC751 4C084/ZC752 4C085 /AA13 4C085/AA14 4C085/CC22 4C085/CC23 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/BC60 4C086/GA07 4C086/GA16 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB07 4C086/ZB26 4C086 /ZB27 4C086/ZC20 4C086/ZC75 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20		
优先权	62/464016 2017-02-27 US 62/585216 2017-11-13 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

公开了用于治疗RIP1激酶介导的疾病或病症的RIP1激酶抑制剂化合物和至少一种其他治疗活性剂的组合；特别公开了用于治疗癌症的RIP1激酶抑制剂化合物和至少一种其他治疗活性剂的组合，其中所述至少一种其他治疗活性剂是免疫调节剂。

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公表特許公報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2020-509009 (P2020-509009A) 令和2年3月26日 (2020.3.26)
(51) Int. Cl.	FI	テーマコード (参考)
A61K 45/06 (2006.01)	A61K 45/06	4C063
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12 CSP	4C084
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/551 ZNA	4C085
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 I11	4H045
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 100 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2019-546351 (P2019-546351)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成30年2月23日 (2018.2.23)	グラクソスミスクライン、インテリクチュ
(85) 翻訳文提出日	令和1年10月24日 (2019.10.24)	アル、プロパティ、ディベロップメント
(86) 国際出願番号	PCT/182018/051163	、リミテッド
(87) 国際公開番号	W02018/154520	GLAXOSMITHKLINE INT
(87) 国際公開日	平成30年8月30日 (2018.8.30)	ELLECTUAL PROPERTY
(31) 優先権主張番号	62/464,016	DEVELOPMENT LIMITED
(32) 優先日	平成29年2月27日 (2017.2.27)	イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	ード、グレート、ウエスト、ロード、98
(31) 優先権主張番号	62/585,216	O
(32) 優先日	平成29年11月13日 (2017.11.13)	(74) 代理人
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	110002572
		特許業務法人平本国際特許事務所
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての複素環式アミド