

(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2016-512831

(P2016-512831A)

(43) 公表日 平成28年5月9日(2016.5.9)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	118Z 4C065
A61K 45/00 (2006.01)	C07D 471/04	CSP 4C084
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 45/00	4C086
A61K 31/513 (2006.01)	A61K 31/519	4C206
A61K 31/573 (2006.01)	A61K 31/513	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-501574 (P2016-501574)	(71) 出願人	509049012 コンサート ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ キシントン ハイデン アベニュー 99 スイート 500
(86) (22) 出願日	平成26年3月12日 (2014.3.12)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月22日 (2015.10.22)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/024564	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開番号	W02014/150925	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		
(31) 優先権主張番号	61/787,540		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】重水素化されたパルボシクリブ

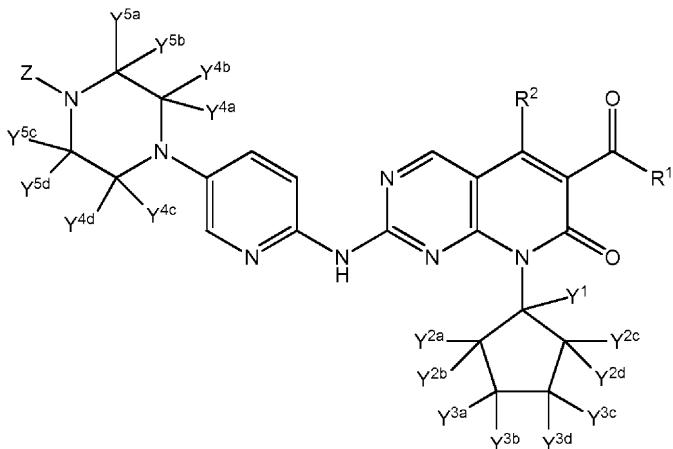
(57) 【要約】

本発明は、新規のピリド[2,3-d]ピリミジノンおよびその薬学的に許容される塩に関する。本発明は、本発明の化合物を含む組成物、ならびに、CDK-4および/またはCDK-6の阻害剤を投与することにより有利に治療される疾患および状態を治療する方法における当該組成物の使用も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩:

式中、

Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、 Y^{2d} 、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、 Y^{3d} 、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、 Y^{4d} 、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、 Y^{5d} の各々は、独立に水素または重水素であり；

20

R^1 および R^2 の各々は、 CH_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、および CD_3 から独立に選択され；

Z は、水素、 $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、または $-C(O)OCH_2OC(O)CH(R^3)NH_2$ から選択され；

R^3 は、水素、 $-C_1 \sim C_7$ アルキル、および $-(C_0 \sim C_5$ アルキレン) $-C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで R^3 の任意のアルキル、アルキレン、またはアリール部分が-OHで置換されていてもよく；かつ、

Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、 Y^{2d} 、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、 Y^{3d} 、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、 Y^{4d} 、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、 Y^{5d} の各々が水素でありかつ R^2 が CH_3 である場合、 R^1 は、 CH_2D 、 CHD_2 、および CD_3 から選択される。

【請求項2】

Y^{2a} および Y^{2b} の各々が同一であり；

30

Y^{2c} および Y^{2d} の各々が同一であり；

Y^{3a} および Y^{3b} の各々が同一であり；

Y^{3c} および Y^{3d} の各々が同一であり；

Y^{4a} および Y^{4b} の各々が同一であり；

Y^{4c} および Y^{4d} の各々が同一であり；

Y^{5a} および Y^{5b} の各々が同一であり；かつ

Y^{5c} および Y^{5d} の各々が同一である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、および Y^{2d} の各々が同一であり；

40

Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々が同一であり；

Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々が同一であり；かつ

Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々が同一である、

請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 および R^2 の各々が、 CH_3 および CD_3 から独立に選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が CH_3 であり、かつ R^2 が CD_3 である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が CD_3 であり、かつ R^2 が CH_3 である、請求項4に記載の化合物。

50

【請求項 7】

R¹がCD₃であり、かつR²がCD₃である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹がCH₃であり、かつR²がCH₃である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 9】

Zが水素である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の各々が同一であり；Y^{3a}、Y^{3b}、Y^{3c}、およびY^{3d}の各々が同一であり；Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}、およびY^{4d}の各々が同一であり；かつ、Y^{5a}、Y^{5b}、Y^{5c}、およびY^{5d}の各々が同一であり；R¹が-CH₃であり、かつ、前記化合物が表（下記）：

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
101	D	H	H	H	H	CH ₃
102	H	D	H	H	H	CH ₃
103	H	H	D	H	H	CH ₃
104	H	H	H	D	H	CH ₃
105	H	H	H	H	D	CH ₃
106	H	H	H	H	H	CD ₃
107	D	D	H	H	H	CH ₃
108	H	D	D	H	H	CH ₃
109	D	D	D	H	H	CH ₃
110	H	D	H	D	H	CH ₃
111	H	H	D	D	H	CH ₃
112	H	D	D	D	H	CH ₃
113	D	D	D	D	H	CH ₃
114	D	D	H	D	H	CH ₃
115	H	H	H	D	D	CH ₃
116	H	D	H	H	D	CH ₃
117	H	H	D	H	D	CH ₃
118	D	D	H	H	D	CH ₃
119	H	D	D	H	D	CH ₃
120	D	D	D	H	D	CH ₃
121	H	D	H	D	D	CH ₃
122	H	H	D	D	D	CH ₃
123	D	D	H	D	D	CH ₃
124	H	D	D	D	D	CH ₃
125	D	D	D	D	D	CH ₃
126	D	H	H	H	H	CD ₃
127	H	D	H	H	H	CD ₃
128	H	H	D	H	H	CD ₃
129	H	H	H	D	H	CD ₃
130	H	H	H	H	D	CD ₃
131	D	D	H	H	H	CD ₃
132	H	D	D	H	H	CD ₃
133	D	D	D	H	H	CD ₃
134	H	D	H	D	H	CD ₃
135	H	H	D	D	H	CD ₃
136	H	D	D	D	H	CD ₃
137	D	D	D	D	H	CD ₃
138	D	D	H	D	H	CD ₃
139	H	H	H	D	D	CD ₃
140	H	D	H	H	D	CD ₃
141	H	H	D	H	D	CD ₃
142	D	D	H	H	D	CD ₃
143	H	D	D	H	D	CD ₃
144	D	D	D	H	D	CD ₃
145	H	D	H	D	D	CD ₃
146	H	H	D	D	D	CD ₃
147	D	D	H	D	D	CD ₃
148	H	D	D	D	D	CD ₃
149	D	D	D	D	D	CD ₃

10

20

30

40

に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される、
請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 1】

50

重水素と指定されていない原子がいずれも、その天然同位体存在度で存在する、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項13】

細胞を請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含む、細胞内のCDK-4および／またはCDK-6の活性を阻害する方法。

【請求項14】

それ必要とする対象において、癌、自己免疫疾患、およびアレルギーから選択される疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする該対象に請求項12に記載の組成物の有効量を投与する工程を含む、前記方法。 10

【請求項15】

前記疾患または状態が、癌であり、かつ、乳癌、固形腫瘍、結腸直腸癌、肝細胞癌、脂肪肉腫、卵巣癌、多発性骨髄腫、急性白血病、マントル細胞リンパ腫、骨髄異形成、神経膠芽腫、および非小細胞肺癌から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

それを必要とする細胞または対象に一つまたは複数の第2治療剤を共投与する更なる工程を含む、請求項13～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

a. 前記疾患が結腸直腸癌であり、かつ前記第2治療剤が5-FUおよびオキサリプラチンのうちの一つもしくは複数から選択される；

b. 前記疾患が多発性骨髄腫であり、かつ前記第2治療剤がデキサメタゾンおよびボルテゾミブのうちの一つもしくは複数から選択される；

c. 前記疾患が乳癌であり、かつ前記第2治療剤がアナストロゾール、レトロゾール、およびパクリタキセルのうちの一つもしくは複数から選択される；または

d. 前記疾患がマントル細胞リンパ腫であり、かつ前記第2治療剤がボルテゾミブである、

請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2013年3月15日出願の米国特許仮出願第61/787,540号に基づく優先権の恩典を主張し、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。 30

【0002】

発明の技術分野

本発明は、新規のピリド[2,3-d]ピリミジノンおよびその薬学的に許容される塩に関する。本発明は、本発明の化合物を含む組成物、ならびに、CDK-4および／またはCDK-6の阻害剤を投与することにより有利に治療される疾患および状態を治療する方法における当該組成物の使用も提供する。 40

【背景技術】

【0003】

発明の背景

現在の医薬の多くは、不十分な吸収、分布、代謝、および／または排泄(ADME)特性に悩まされており、このために、それらの広範囲の使用が妨げられているか、または特定の適応症におけるその使用が制限される。不十分なADME特性は、臨床試験において薬物候補が失敗に終わる主な原因でもある。特定のADME特性を改善するために、製剤化技術およびプロドラッグ戦略を使用できる場合があるが、これらのアプローチは多くの薬物や薬物候補について存在する根本的なADME問題に取り組んでいないことが多い。このような問題の 50

一つは急速な代謝であり、この問題が無ければ疾患の治療に極めて効果的であろう多数の薬物が、これにより体内から速過ぎる速度で除去されてしまう。急速な薬物除去に対する解決策の可能性としては、頻回または高用量の投与により血漿中の薬物レベルを十分に高くすることである。しかしながら、これは投与計画に対する患者の低い服薬遵守状況、高用量に伴って更に深刻になる副作用、および治療費の増加など、治療において幾つかの潜在的な問題をもたらす。急速に代謝される薬物は、望ましくない有毒な代謝産物または反応性代謝物に患者を曝すことにもなり得る。

【0004】

多くの薬物に影響を及ぼすADMEによる別の制限は、有毒な、または生物学的反応性を持つ代謝産物の形成である。その結果、投与を受けている患者の一部は毒性を経験する可能性があるか、またはこのような薬物の安全な投与は制限され、これにより患者は適量に満たない有効成分を投与されることとなる。場合によって投与間隔または製剤化のアプローチの変化は臨床上の有害効果を減少させることに寄与できるが、多くの場合、その化合物の代謝は本質的にこのような望ましくない代謝産物を形成する。

10

【0005】

いくつかの選択された例において、あまりにも急速に除去される薬物は、代謝阻害薬と共に投与される。HIV感染症治療に使用されるプロテアーゼ阻害剤クラスの薬剤はそのような例である。FDAは、これらの薬物を、典型的にそれらの代謝に関与している酵素であるチトクロムP450酵素3A4 (CYP3A4) の阻害剤であるリトナビルと共に投与することを推薦している (Kempf, D.J. et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41(3): 654-60 (非特許文献1) を参照のこと)。しかしながら、リトナビルは有害効果を引き起こし、既に他の薬物の組み合わせを摂取する必要のあるHIV患者にとっては錠剤の負担 (pill burden) が増加する。同様に、偽性球麻痺情動の治療においてデキストロメトルファンの急速なCYP2D6代謝を減らす目的で、デキストロメトルファンにCYP2D6阻害剤キニジンが加えられてきた。しかしながら、キニジンは望ましくない副作用を有し、このために、潜在的な併用療法におけるその使用は大幅に制限されている (Wang, L et al., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67 (非特許文献2) およびFDA label for quinidine at www.accessdata.fda.gov (非特許文献3) を参照のこと)。

20

【0006】

30

一般的に、薬物とチトクロムP450阻害剤とを組み合わせることは、薬物クリアランスを減少させるためには満足のいく戦略ではない。CYP酵素活性の阻害は、その同一の酵素によって代謝される他の薬物の代謝およびクリアランスに影響を与える。CYPの阻害は、他の薬物を毒性レベルまで体内に蓄積させ得る。

【0007】

40

薬物の代謝特性を改善するための潜在的に魅力的な戦略は、重水素修飾である。このアプローチにおいて、1つまたは複数の水素原子を重水素原子で置換することにより、CYPが媒介する薬物の代謝を遅らせること、または望ましくない代謝産物の形成を減少させることが試みられる。重水素は、水素の安全で安定な非放射性同位体である。水素と比較して、重水素は、炭素とより強い結合を形成する。選択されたケースにおいて、重水素によって与えられた結合強度の増強は、薬物のADME特性により影響を与えることができ、薬効、安全性、および/または認容性の改善の可能性をもたらす。同時に、重水素の大きさおよび形状は水素のそれらと本質的に同一であるので、重水素による水素の置き換えは、水素のみを含有する元の化学物質と比較して、薬物の生化学的効力および選択性に影響を与えない予想される。

【0008】

50

過去35年にわたって、代謝速度に対する重水素置換の効果は、承認薬のうちのごく僅かな一部について報告してきた (例えば、Blake, MI et al, *J Pharm Sci*, 1975, 64:367-91 (非特許文献4); Foster, AB, *Adv Drug Res*, 1985, 14:1-40 ("Foster") (非特許文献5); Kushner, DJ et al, *Can J Physiol Pharmacol*, 1999, 79-88 (非特許文献6); F

isher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 ("Fisher") (非特許文献7) を参照のこと)。結果は、可変的かつ予測不能であった。いくつかの化合物において、重水素化は、インビポで代謝クリアランスを減少させた。他のものについては、代謝の変化は存在しなかった。さらに他のものは、代謝クリアランスの増加を示した。また、重水素の効果にはばらつきがあるため、専門家らは、有害な代謝を阻害するための実行可能な薬物設計戦略としての重水素修飾の利用を疑問視したか、または却下した (Foster の第35頁およびFisherの第101頁を参照のこと)。

【0009】

薬物の代謝特性に対する重水素修飾の効果は、重水素原子が公知の代謝部位で組み入れられる場合でさえ、予想することができない。重水素化薬物を実際に調製および試験することによってのみ、代謝速度がその非重水素化相当物の代謝速度と異なるかどうかおよびどのように異なるかを測定することができる。例えば、Fukuto et al. (J. Med. Chem., 1991, 34, 2871-76) (非特許文献8) を参照のこと。多くの薬物は、代謝が可能である多数の部位を有する。重水素置換が必要な部位、および、代謝に対して効果がある場合にその効果を知るために必要な重水素化の程度は、各薬物において異なるだろう。

10

【0010】

PD-0332991として、および化学名6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[5-(1-ピペラジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンによっても公知であるパルボシクリブは、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4および6の阻害剤である。

20

【0011】

パルボシクリブは現在、乳癌、結腸直腸癌、生殖細胞癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、多形性神経膠芽腫、および脂肪肉腫について第II相ヒト臨床試験中である。多発性骨髄腫については第I/II相ヒト臨床試験中である。パルボシクリブはまた、急性白血病、マントル細胞リンパ腫、および骨髄異形成について第I相ヒト臨床試験中である。

【0012】

パルボシクリブは、臨床試験において成功を示しているが、それらの試験についての除外基準により、この化合物がシトクロムCYP3Aの基質であり、従ってCYP3A調節因子との薬物-薬物相互作用の可能性を高めることが示されている。従って、上記の疾患および状態を治療するための新たな化合物が、引き続き必要とされている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Kempf, D.J. et al., Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997, 41(3): 654-60

【非特許文献2】Wang, L et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1994, 56 (6 Pt 1): 659-67

【非特許文献3】FDA label for quinidine at www.accessdata.fda.gov

【非特許文献4】Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91

【非特許文献5】Foster, AB, Adv Drug Res, 1985, 14:1-40 ("Foster")

【非特許文献6】Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol, 1999, 79-88

【非特許文献7】Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 ("Fisher")

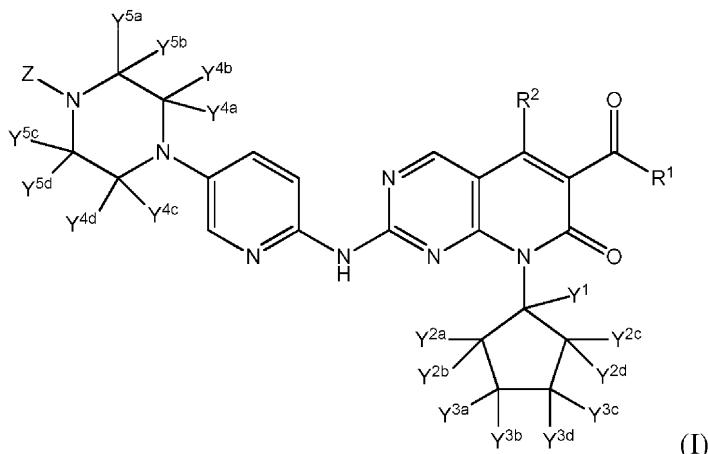
40

【非特許文献8】Fukuto et al. (J. Med. Chem., 1991, 34, 2871-76)

【発明の概要】

【0014】

本発明は、式I:



10

の化合物およびその薬学的に許容される塩（式中、各可変部は本明細書において定義されている通りである）を提供することによって、そのようなニーズを満たす。本発明は、式Iの化合物を作製する方法および使用する方法も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

定義

用語「治療する」は、疾患（例えば、本明細書に記載される疾患または障害）の発症または進行を減少させる、抑制する、弱める、少なくする、阻止する、または安定させること、疾患の重篤度を小さくすること、または、疾患と関連する症状を改善することを意味する。

20

【0016】

「疾患」は、細胞、組織、または器官の正常な機能を損傷するまたはこれらに干渉する任意の状態または障害を意味する。

【0017】

用語「アルキル」は、一価の飽和炭化水素基を指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。アルキルは、直鎖または分岐鎖であってもよい。アルキル基の例には、メチル；エチル；n-プロピルおよびイソプロピルを含むプロピル；n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルを含むブチル；例えばn-ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチルを含むペンチル；ならびに、例えばn-ヘキシルおよび2-メチルペンチルを含むヘキシルが含まれる。

30

【0018】

別途特定されない限り、「アルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、述べられた数の炭素原子を有し、かつ対応するアルカンに由来する2個の水素原子の除去により生じる、飽和直鎖または分岐鎖の二価の基を指す。直鎖アルキレン基および分岐アルキレン基の例には、 $-CH_2-$ （メチレン）、 $-CH_2-CH_2-$ （エチレン）、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ （プロピレン）、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ （ペンチレン）、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、および $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ が含まれる。

40

【0019】

用語「 C_0 アルキレン」は、結合を指す。従って、 R^3 が、下記で定義されているように $-C_0$ アルキレン $-C_6 \sim C_{10}$ アリールである場合、これは $-C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0020】

「アリール」は、単独でまたは別の置換基の一部として、述べられた数の炭素原子（すなわち、 $C_5 \sim C_{14}$ は、5~14個の炭素原子を意味する）を有する一価の芳香族炭化水素基を指す。典型的なアリール基には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキシレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクトafen、オクタレン、オバレン、ベン

50

タ-2,4-ジエン、ペントセン、ペントレン、ペントフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフチレンなどに由来する基が含まれるが、これらに限定されない。具体的な態様において、アリール基は、シクロペントジエニル、フェニル、またはナフチルである。より具体的な態様において、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。

【0021】

合成に使用された化学物質の起源に応じて、合成された化合物において、天然同位体存在度についていくらかのばらつきが生じることが認識されるだろう。従って、パルボシクリップの作製は、少量の重水素化アイソトポログ (isotopologue) を本質的に含有する。このばらつきにもかかわらず、天然に豊富で安定な水素同位体および炭素同位体の濃度は、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比較して、小さく、取るに足らない。例えば、Wada, E et al., Seikagaku 1994, 66: 15、Gannes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725を参照のこと。

10

【0022】

本発明の化合物において、特定の同位体と明確に指定されていない原子はいずれも、その原子の任意の安定な同位体を示すように意図される。特に記載されない限り、ある位置が「H」または「水素」と明確に指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成で水素を有すると理解される。さらに、特に記載されない限り、ある位置が「D」または「重水素」と明確に指定される場合、その位置は、0.015%である重水素の天然存在度よりも少なくとも3000倍高い存在度で重水素を有すると理解される（即ち、少なくとも45%の重水素組み込み）。

20

【0023】

用語「同位体濃縮係数」は、本明細書において使用される場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の比率を意味する。

【0024】

他の態様において、本発明の化合物は、各々の指定される重水素原子について、少なくとも3500（各々の指定される重水素原子で52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。

30

【0025】

用語「アイソトポログ」は、化学構造が、本発明の特定の化合物と、同位体組成のみ相違する化学種を指す。

【0026】

用語「化合物」は、本発明の化合物について言及する場合、分子の構成原子間に同位体のばらつきが存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集団を指す。従って、指示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物は、その構造における1つまたは複数の指定の重水素位置において水素原子を有するアイソトポログも、より少ない量だけ含むことが、当業者に明らかであろう。本発明の化合物におけるこのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化された試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される種々の合成工程における重水素の組み込み効率を含む、多数の因子に依存する。しかしながら、上述したように、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の49.9%未満である。他の態様において、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5%未満となる。

40

【0027】

本発明は、本発明の化合物の塩も提供する。

50

【0028】

本発明の化合物の塩は、酸と、化合物の塩基性基（例えばアミノ官能基）との間で、または、塩基と、化合物の酸性基（例えばカルボキシル官能基）との間で形成される。別の態様によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0029】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用される場合、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触して使用するのに好適であり、かつ、合理的な利益／リスク比に釣り合う成分を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへ投与されると、本発明の化合物を直接的にまたは間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへ投与されて塩から放出されると毒性のない塩のイオン部分である。10

【0030】

薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸、例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオニ酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩およびその他の塩が挙げられる。一つの態様において、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、および特に、マレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。20

【0031】

薬学的に許容される塩は、カルボン酸官能基などの酸性官能基、および塩基を有する、本発明の化合物の塩であってもよい。例示的な塩基には、ナトリウム、カリウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、非置換またはヒドロキシル置換のモノ-、ジ-、またはトリ-アルキルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機アミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどのモノ-、ビス-、またはトリス-(2-OH-(C₁-C₆)-アルキルアミン)；N-メチル-D-グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸などが含まれるが、これらに限定されない。40

【0032】

本発明の化合物（例えば、式Iの化合物）は、例えば、重水素置換または他の結果として、不斉炭素原子を含有してもよい。そのように、本発明の化合物は、個々のエナンチオマー、または2種のエナンチオマーの混合物のいずれかとして存在することができる。従50

って、本発明の化合物は、ラセミ混合物もしくはスカラミック混合物のいずれかとして、または別の可能な立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体として存在し得る。用語「他の立体異性体を実質的に含まない」は、本明細書において使用される場合、25%未満の他の立体異性体、好ましくは10%未満の他の立体異性体、より好ましくは5%未満の他の立体異性体、および最も好ましくは2%未満の他の立体異性体が存在することを意味する。所定の化合物について個々のエナンチオマーを取得または合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物に対して、または出発材料もしくは中間体に対して実行可能であるように適用されてもよい。

【0033】

特に記載されない限り、開示されている化合物が、立体化学を特定することなく構造によって命名されているかまたは示されており、かつ一つまたは複数のキラル中心を有する場合は、化合物のすべての可能な立体異性体を表すと理解される。

【0034】

用語「哺乳動物」は、本明細書において使用される場合、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、サル、チンパンジー、ヒヒ、またはアカゲザル）を含む。一つの態様において、哺乳動物は非ヒト動物である。別の態様において、哺乳動物はヒトである。

【0035】

用語「安定な化合物」は、本明細書において使用される場合、その製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ、本明細書において詳述される目的（例えば、治療製品への製剤化、治療化合物の製造における使用のための中間体、単離可能なまたは保存可能な中間体化合物、治療剤に対して応答性の疾患または状態の治療）について有用である為に十分な期間、当該化合物の完全性が維持される、化合物を指す。

【0036】

「D」および「d」は、いずれも重水素を指す。「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。「tert」および「t-」は、いずれも第3級を指す。「U.S」は、アメリカ合衆国を指す。

【0037】

「重水素で置換されている」は、一つまたは複数の水素原子が対応する数の重水素原子で置換されていることを指す。

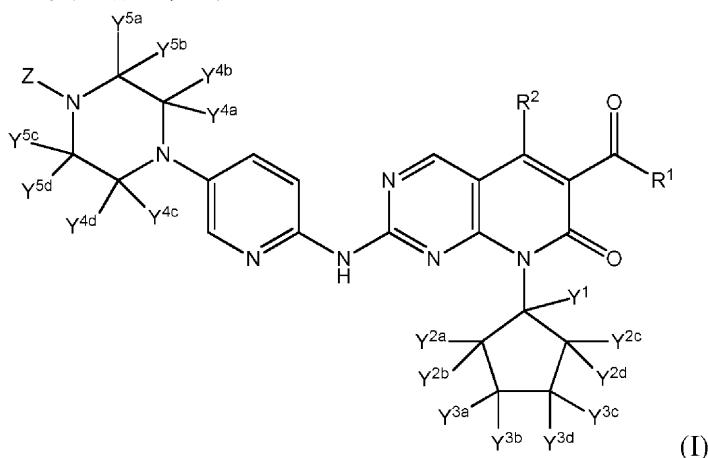
【0038】

本明細書を通して、可変部分は、普遍的に（例えば、「各R」として）、または具体的に（例えば、R¹、R²、R³、等として）示すことができる。特に記載されない限り、可変部分が一般的に示されている場合、それはその特定の可変部分のすべての具体的な態様を含むことを意味する。

【0039】

治療化合物

本発明は、式I：



10

20

30

40

50

の化合物およびその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、 Y^{2d} 、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、 Y^{3d} 、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、 Y^{4d} 、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c}
、および Y^{5d} の各々は、独立に水素または重水素であり；

R^1 および R^2 の各々は、 CH_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、および CD_3 から独立に選択され；

Z は、水素、 $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、および $-C(O)OCH_2OC(O)CH(R^3)NH_2$ から選択され；

R^3 は、水素、 $-C_1 \sim C_7$ アルキル、および $(C_0 \sim C_5$ アルキレン) $-C_6 \sim C_{10}$ アリールから選択され、ここで R^3 の任意のアルキル、アルキレン、またはアリール部分が-OHで置換されていてもよく；かつ、

Y^1 、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、 Y^{2d} 、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、 Y^{3d} 、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、 Y^{4d} 、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c}
、および Y^{5d} の各々が水素でありかつ R^2 が CH_3 である場合、 R^1 は、 CH_2D 、 CHD_2 、および CD_3 から選択される。

【0040】

式Iの化合物のある態様において、 Y^{2a} および Y^{2b} の各々は同一であり； Y^{2c} および Y^{2d} の各々は同一であり； Y^{3a} および Y^{3b} の各々は同一であり； Y^{3c} および Y^{3d} の各々は同一であり； Y^{4a} および Y^{4b} の各々は同一であり； Y^{4c} および Y^{4d} の各々は同一であり； Y^{5a} および Y^{5b} の各々は同一であり；かつ Y^{5c} および Y^{5d} の各々は同一である。これらの態様の一つの局面において、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、および Y^{2d} の各々は同一であり； Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は同一であり； Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は同一であり；かつ Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は同一である。これらの態様の一つの局面において、 Y^1 は水素である。

これらの態様の別の局面において、 Y^1 は重水素である。これらの態様のまた別の局面において、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、および Y^{2d} の各々は重水素である。これらの態様の代替的な局面において、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、および Y^{2d} の各々は水素である。これらの態様のまた別の局面において、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は重水素である。これらの態様の代替的な局面において、 Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は水素である。これらの態様の更に別の局面において、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は重水素である。これらの態様の別の代替的な局面において、 Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は水素である。これらの態様のまた別の局面において、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は重水素である。これらの態様の更に別の代替的な局面において、 Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は水素である。

【0041】

式Iの化合物のある態様において、 Y^1 は水素である。式Iの代替的な態様において、 Y^1 は重水素である。

【0042】

式Iの化合物のある態様において、 R^1 および R^2 の各々は、 CH_3 および CD_3 から独立に選択される。これらの態様の一つの局面において、 R^2 は CD_3 である。これらの態様の代替的な局面において、 R^2 は CH_3 である。これらの態様の一つの局面において、 R^1 は CD_3 である。これらの態様の代替的な局面において、 R^1 は CH_3 である。

【0043】

式Iの化合物のある態様において、 Z は水素である。

【0044】

式Iの化合物のある態様において、 Z は水素であり、 Y^{2a} 、 Y^{2b} 、 Y^{2c} 、および Y^{2d} の各々は同一であり； Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は同一であり； Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は同一であり； Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は同一であり、 R^1 は $-CH_3$ であり、かつ化合物は、表1a（下記）に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0045】

（表1a）式Iの例示的な態様

10

20

30

40

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
101	D	H	H	H	H	CH ₃
102	H	D	H	H	H	CH ₃
103	H	H	D	H	H	CH ₃
104	H	H	H	D	H	CH ₃
105	H	H	H	H	D	CH ₃
106	H	H	H	H	H	CD ₃
107	D	D	H	H	H	CH ₃
108	H	D	D	H	H	CH ₃
109	D	D	D	H	H	CH ₃
110	H	D	H	D	H	CH ₃
111	H	H	D	D	H	CH ₃
112	H	D	D	D	H	CH ₃
113	D	D	D	D	H	CH ₃
114	D	D	H	D	H	CH ₃
115	H	H	H	D	D	CH ₃
116	H	D	H	H	D	CH ₃
117	H	H	D	H	D	CH ₃
118	D	D	H	H	D	CH ₃
119	H	D	D	H	D	CH ₃
120	D	D	D	H	D	CH ₃
121	H	D	H	D	D	CH ₃
122	H	H	D	D	D	CH ₃
123	D	D	H	D	D	CH ₃
124	H	D	D	D	D	CH ₃
125	D	D	D	D	D	CH ₃
126	D	H	H	H	H	CD ₃
127	H	D	H	H	H	CD ₃
128	H	H	D	H	H	CD ₃
129	H	H	H	D	H	CD ₃
130	H	H	H	H	D	CD ₃
131	D	D	H	H	H	CD ₃
132	H	D	D	H	H	CD ₃
133	D	D	D	H	H	CD ₃
134	H	D	H	D	H	CD ₃
135	H	H	D	D	H	CD ₃
136	H	D	D	D	H	CD ₃
137	D	D	D	D	H	CD ₃
138	D	D	H	D	H	CD ₃
139	H	H	H	D	D	CD ₃
140	H	D	H	H	D	CD ₃
141	H	H	D	H	D	CD ₃
142	D	D	H	H	D	CD ₃
143	H	D	D	H	D	CD ₃
144	D	D	D	H	D	CD ₃
145	H	D	H	D	D	CD ₃
146	H	H	D	D	D	CD ₃
147	D	D	H	D	D	CD ₃
148	H	D	D	D	D	CD ₃
149	D	D	D	D	D	CD ₃

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

別の態様において、Zは水素であり、Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の各々は同一であり；Y^{3a}、Y^{3b}、Y^{3c}、およびY^{3d}の各々は同一であり；Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}、およびY^{4d}の各々は同一

50

であり；Y^{5a}、Y^{5b}、Y^{5c}、およびY^{5d}の各々は同一であり、R¹は-CD₃であり、かつ化合物は、表1b（下記）に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0047】

（表1b）式Iの例示的な態様

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
150	H	H	H	H	H	CH ₃
151	D	H	H	H	H	CH ₃
152	H	D	H	H	H	CH ₃
153	H	H	D	H	H	CH ₃
154	H	H	H	D	H	CH ₃
155	H	H	H	H	D	CH ₃
156	H	H	H	H	H	CD ₃
157	D	D	H	H	H	CH ₃
158	H	D	D	H	H	CH ₃
159	D	D	D	H	H	CH ₃
160	H	D	H	D	H	CH ₃
161	H	H	D	D	H	CH ₃
162	H	D	D	D	H	CH ₃
163	D	D	D	D	H	CH ₃
164	D	D	H	D	H	CH ₃
165	H	H	H	D	D	CH ₃
166	H	D	H	H	D	CH ₃
167	H	H	D	H	D	CH ₃
168	D	D	H	H	D	CH ₃
169	H	D	D	H	D	CH ₃
170	D	D	D	H	D	CH ₃
171	H	D	H	D	D	CH ₃
172	H	H	D	D	D	CH ₃
173	D	D	H	D	D	CH ₃
174	H	D	D	D	D	CH ₃
175	D	D	D	D	D	CH ₃
176	D	H	H	H	H	CD ₃
177	H	D	H	H	H	CD ₃
178	H	H	D	H	H	CD ₃
179	H	H	H	D	H	CD ₃
180	H	H	H	H	D	CD ₃
181	D	D	H	H	H	CD ₃
182	H	D	D	H	H	CD ₃
183	D	D	D	H	H	CD ₃
184	H	D	H	D	H	CD ₃
185	H	H	D	D	H	CD ₃
186	H	D	D	D	H	CD ₃
187	D	D	D	D	H	CD ₃
188	D	D	H	D	H	CD ₃
189	H	H	H	D	D	CD ₃
190	H	D	H	H	D	CD ₃
191	H	H	D	H	D	CD ₃
192	D	D	H	H	D	CD ₃
193	H	D	D	H	D	CD ₃
194	D	D	D	H	D	CD ₃
195	H	D	H	D	D	CD ₃
196	H	H	D	D	D	CD ₃
197	D	D	H	D	D	CD ₃
198	H	D	D	D	D	CD ₃
199	D	D	D	D	D	CD ₃

10

20

30

40

【 0 0 4 8 】

一つの態様において、Zは-C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂であり、Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の各

50

々は同一であり； Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は同一であり； Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は同一であり； Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は同一であり、R¹は-CH₃であり、かつ化合物は、表2a（下記）に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0049】

（表2a）式Iの例示的な態様

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
201	D	H	H	H	H	CH ₃
202	H	D	H	H	H	CH ₃
213	H	H	D	H	H	CH ₃
204	H	H	H	D	H	CH ₃
205	H	H	H	H	D	CH ₃
206	H	H	H	H	H	CD ₃
207	D	D	H	H	H	CH ₃
208	H	D	D	H	H	CH ₃
209	D	D	D	H	H	CH ₃
210	H	D	H	D	H	CH ₃
211	H	H	D	D	H	CH ₃
212	H	D	D	D	H	CH ₃
213	D	D	D	D	H	CH ₃
214	D	D	H	D	H	CH ₃
215	H	H	H	D	D	CH ₃
216	H	D	H	H	D	CH ₃
217	H	H	D	H	D	CH ₃
218	D	D	H	H	D	CH ₃
219	H	D	D	H	D	CH ₃
220	D	D	D	H	D	CH ₃
221	H	D	H	D	D	CH ₃
222	H	H	D	D	D	CH ₃
223	D	D	H	D	D	CH ₃
224	H	D	D	D	D	CH ₃
225	D	D	D	D	D	CH ₃
226	D	H	H	H	H	CD ₃
227	H	D	H	H	H	CD ₃
228	H	H	D	H	H	CD ₃
229	H	H	H	D	H	CD ₃
230	H	H	H	H	D	CD ₃
231	D	D	H	H	H	CD ₃
232	H	D	D	H	H	CD ₃
233	D	D	D	H	H	CD ₃
234	H	D	H	D	H	CD ₃
235	H	H	D	D	H	CD ₃
236	H	D	D	D	H	CD ₃
237	D	D	D	D	H	CD ₃
238	D	D	H	D	H	CD ₃
239	H	H	H	D	D	CD ₃
240	H	D	H	H	D	CD ₃
241	H	H	D	H	D	CD ₃
242	D	D	H	H	D	CD ₃
243	H	D	D	H	D	CD ₃
244	D	D	D	H	D	CD ₃
245	H	D	H	D	D	CD ₃
246	H	H	D	D	D	CD ₃
247	D	D	H	D	D	CD ₃
248	H	D	D	D	D	CD ₃
249	D	D	D	D	D	CD ₃

【 0 0 5 0 】

別の態様において、Zは-C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂であり、Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の各々は同一であり；Y^{3a}、Y^{3b}、Y^{3c}、およびY^{3d}の各々は同一であり；Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}、およびY

10

20

30

40

50

^{4d}の各々は同一であり；Y^{5a}、Y^{5b}、Y^{5c}、およびY^{5d}の各々は同一であり、R¹は-CD₃であり、かつ化合物は、表2b（下記）に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0051】

（表2b）式Iの例示的な態様

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
250	H	H	H	H	H	CH ₃
251	D	H	H	H	H	CH ₃
252	H	D	H	H	H	CH ₃
253	H	H	D	H	H	CH ₃
254	H	H	H	D	H	CH ₃
255	H	H	H	H	D	CH ₃
256	H	H	H	H	H	CD ₃
257	D	D	H	H	H	CH ₃
258	H	D	D	H	H	CH ₃
259	D	D	D	H	H	CH ₃
260	H	D	H	D	H	CH ₃
261	H	H	D	D	H	CH ₃
262	H	D	D	D	H	CH ₃
263	D	D	D	D	H	CH ₃
264	D	D	H	D	H	CH ₃
265	H	H	H	D	D	CH ₃
266	H	D	H	H	D	CH ₃
267	H	H	D	H	D	CH ₃
268	D	D	H	H	D	CH ₃
269	H	D	D	H	D	CH ₃
270	D	D	D	H	D	CH ₃
271	H	D	H	D	D	CH ₃
272	H	H	D	D	D	CH ₃
273	D	D	H	D	D	CH ₃
274	H	D	D	D	D	CH ₃
275	D	D	D	D	D	CH ₃
276	D	H	H	H	H	CD ₃
277	H	D	H	H	H	CD ₃
278	H	H	D	H	H	CD ₃
279	H	H	H	D	H	CD ₃
280	H	H	H	H	D	CD ₃
281	D	D	H	H	H	CD ₃
282	H	D	D	H	H	CD ₃
283	D	D	D	H	H	CD ₃
284	H	D	H	D	H	CD ₃
285	H	H	D	D	H	CD ₃
286	H	D	D	D	H	CD ₃
287	D	D	D	D	H	CD ₃
288	D	D	H	D	H	CD ₃
289	H	H	H	D	D	CD ₃
290	H	D	H	H	D	CD ₃
291	H	H	D	H	D	CD ₃
292	D	D	H	H	D	CD ₃
293	H	D	D	H	D	CD ₃
294	D	D	D	H	D	CD ₃
295	H	D	H	D	D	CD ₃
296	H	H	D	D	D	CD ₃
297	D	D	H	D	D	CD ₃
298	H	D	D	D	D	CD ₃
299	D	D	D	D	D	CD ₃

10

20

30

40

【 0 0 5 2 】

一つの態様において、Zは-C(O)OCH₂OC(O)CH₂NH₂であり、Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の

50

各々は同一であり ; Y^{3a} 、 Y^{3b} 、 Y^{3c} 、および Y^{3d} の各々は同一であり ; Y^{4a} 、 Y^{4b} 、 Y^{4c} 、および Y^{4d} の各々は同一であり ; Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は同一であり、R¹は-CH₃であり、かつ化合物は、表3a(下記)に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0053】

(表3a) 式Iの例示的な態様

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
301	D	H	H	H	H	CH ₃
302	H	D	H	H	H	CH ₃
313	H	H	D	H	H	CH ₃
304	H	H	H	D	H	CH ₃
305	H	H	H	H	D	CH ₃
306	H	H	H	H	H	CD ₃
307	D	D	H	H	H	CH ₃
308	H	D	D	H	H	CH ₃
309	D	D	D	H	H	CH ₃
310	H	D	H	D	H	CH ₃
311	H	H	D	D	H	CH ₃
312	H	D	D	D	H	CH ₃
313	D	D	D	D	H	CH ₃
314	D	D	H	D	H	CH ₃
315	H	H	H	D	D	CH ₃
316	H	D	H	H	D	CH ₃
317	H	H	D	H	D	CH ₃
318	D	D	H	H	D	CH ₃
319	H	D	D	H	D	CH ₃
320	D	D	D	H	D	CH ₃
321	H	D	H	D	D	CH ₃
322	H	H	D	D	D	CH ₃
323	D	D	H	D	D	CH ₃
324	H	D	D	D	D	CH ₃
325	D	D	D	D	D	CH ₃
326	D	H	H	H	H	CD ₃
327	H	D	H	H	H	CD ₃
328	H	H	D	H	H	CD ₃
329	H	H	H	D	H	CD ₃
330	H	H	H	H	D	CD ₃
331	D	D	H	H	H	CD ₃
332	H	D	D	H	H	CD ₃
333	D	D	D	H	H	CD ₃
334	H	D	H	D	H	CD ₃
335	H	H	D	D	H	CD ₃
336	H	D	D	D	H	CD ₃
337	D	D	D	D	H	CD ₃
338	D	D	H	D	H	CD ₃
339	H	H	H	D	D	CD ₃
340	H	D	H	H	D	CD ₃
341	H	H	D	H	D	CD ₃
342	D	D	H	H	D	CD ₃
343	H	D	D	H	D	CD ₃
344	D	D	D	H	D	CD ₃
345	H	D	H	D	D	CD ₃
346	H	H	D	D	D	CD ₃
347	D	D	H	D	D	CD ₃
348	H	D	D	D	D	CD ₃
349	D	D	D	D	D	CD ₃

【 0 0 5 4 】

別の態様において、Zは-C(O)OCH₂OC(O)CH₂NH₂であり、Y^{2a}、Y^{2b}、Y^{2c}、およびY^{2d}の各々は同一であり；Y^{3a}、Y^{3b}、Y^{3c}、およびY^{3d}の各々は同一であり；Y^{4a}、Y^{4b}、Y^{4c}、およ

10

20

30

40

50

び Y^4d の各々は同一であり； Y^{5a} 、 Y^{5b} 、 Y^{5c} 、および Y^{5d} の各々は同一であり、 R^1 は- CD_3 であり、かつ化合物は、表3b（下記）に示されている化合物のいずれか一つまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0055】

（表3b）式Iの例示的な態様

化合物番号	Y¹	Y^{2a-d}	Y^{3a-d}	Y^{4a-d}	Y^{5a-d}	R²
350	H	H	H	H	H	CH ₃
351	D	H	H	H	H	CH ₃
352	H	D	H	H	H	CH ₃
353	H	H	D	H	H	CH ₃
354	H	H	H	D	H	CH ₃
355	H	H	H	H	D	CH ₃
356	H	H	H	H	H	CD ₃
357	D	D	H	H	H	CH ₃
358	H	D	D	H	H	CH ₃
359	D	D	D	H	H	CH ₃
360	H	D	H	D	H	CH ₃
361	H	H	D	D	H	CH ₃
362	H	D	D	D	H	CH ₃
363	D	D	D	D	H	CH ₃
364	D	D	H	D	H	CH ₃
365	H	H	H	D	D	CH ₃
366	H	D	H	H	D	CH ₃
367	H	H	D	H	D	CH ₃
368	D	D	H	H	D	CH ₃
369	H	D	D	H	D	CH ₃
370	D	D	D	H	D	CH ₃
371	H	D	H	D	D	CH ₃
372	H	H	D	D	D	CH ₃
373	D	D	H	D	D	CH ₃
374	H	D	D	D	D	CH ₃
375	D	D	D	D	D	CH ₃
376	D	H	H	H	H	CD ₃
377	H	D	H	H	H	CD ₃
378	H	H	D	H	H	CD ₃
379	H	H	H	D	H	CD ₃
380	H	H	H	H	D	CD ₃
381	D	D	H	H	H	CD ₃
382	H	D	D	H	H	CD ₃
383	D	D	D	H	H	CD ₃
384	H	D	H	D	H	CD ₃
385	H	H	D	D	H	CD ₃
386	H	D	D	D	H	CD ₃
387	D	D	D	D	H	CD ₃
388	D	D	H	D	H	CD ₃
389	H	H	H	D	D	CD ₃
390	H	D	H	H	D	CD ₃
391	H	H	D	H	D	CD ₃
392	D	D	H	H	D	CD ₃
393	H	D	D	H	D	CD ₃
394	D	D	D	H	D	CD ₃
395	H	D	H	D	D	CD ₃
396	H	H	D	D	D	CD ₃
397	D	D	H	D	D	CD ₃
398	H	D	D	D	D	CD ₃
399	D	D	D	D	D	CD ₃

10

20

30

40

【 0 0 5 6 】

態様の別のセットにおいて、上述の態様のいずれかにおいて重水素と指定されていない

50

原子はいずれも、その天然同位体存在度で存在する。

【0057】

式Iの化合物の合成は、本明細書において開示される例示的な合成および実施例を参照することにより、通常の技術を有する合成化学者によって容易に達成され得る。式Iの化合物およびその中間体の調製のために使用するものと類似した関連する手順は、例えば、PCT公報第WO 2010/039997号に開示されている。

【0058】

このような方法を、本明細書に記載されている化合物を合成するために、対応する重水素化された試薬および/または中間体、ならびに任意で他の同位体を含有する試薬および/または中間体を利用して、または、化学構造に同位体原子を導入するための当技術分野において公知の標準的な合成プロトコルを行使して、行うことができる。

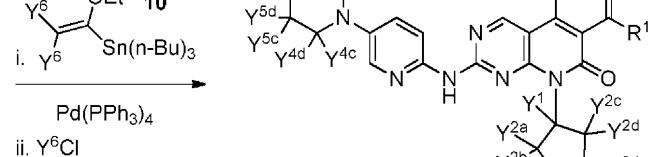
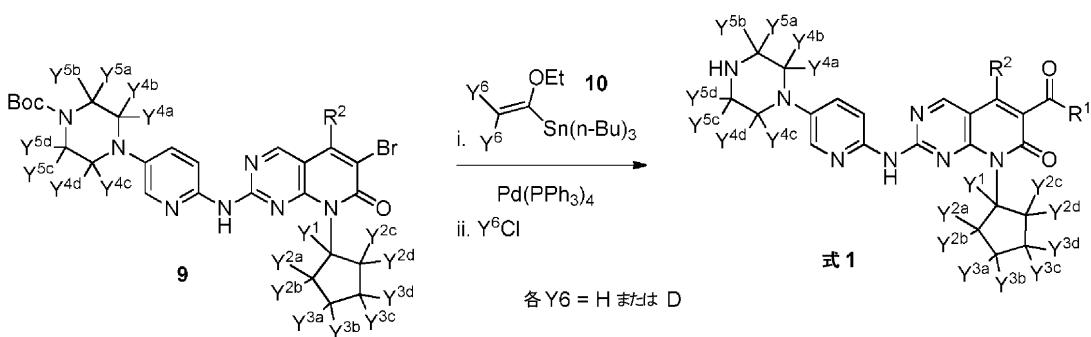
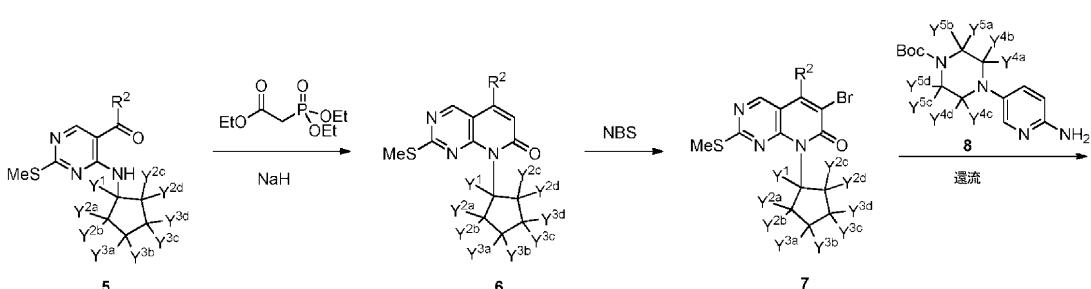
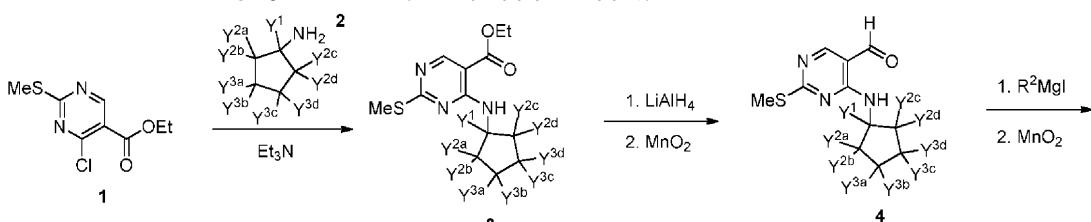
【0059】

例示的な合成

式Iの化合物の簡便な合成方法を、以下のスキームにて示す。

【0060】

スキームI. Zが水素である式Iの化合物の合成



【0061】

式Iの化合物の合成を上記のスキームIにて示しているが、これは、国際特許出願第WO2010/039997 A2号に記載されている合成経路に従う。クロロピリミジン1とアミノシクロペニタン2との反応により、ピリミジン3が生じる。ピリミジン4におけるエステルの還元およびその後の酸化によりアルデヒド4が得られ、これが次に、二段階でケトン5に変換される。ホーナー・ワズワース・エモンズオレフィン化およびその後の環化により6が生じ、

10

20

30

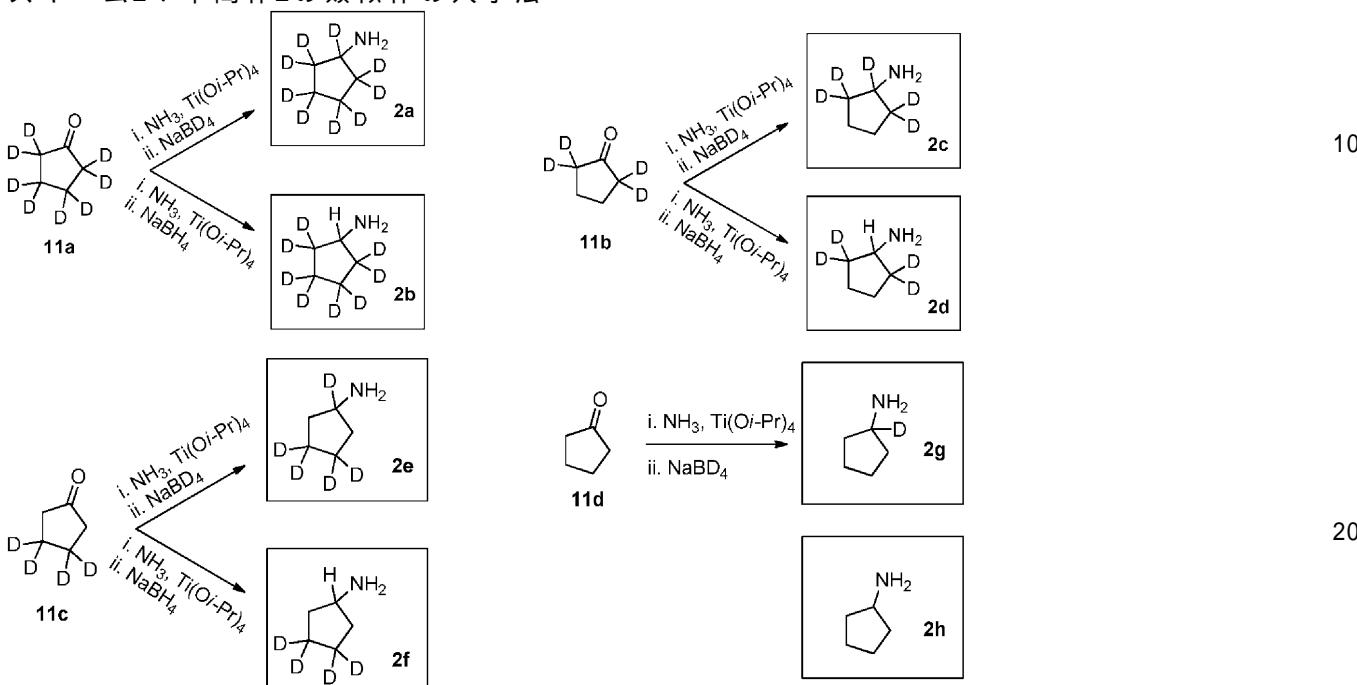
40

50

これが次にN-プロモスクシンイミドと反応して、ビニルプロミド7が得られる。中間体8が次に、還流条件下で7に結合して、Bocで保護されたピペラジン9が生じる。9とビニルスタンナン10とのスティルカップリングおよびその後のHClまたはDCIのいずれかでの処理により、最終的に式Iの化合物が得られる。

【0062】

スキーム2：中間体2の類似体の入手法

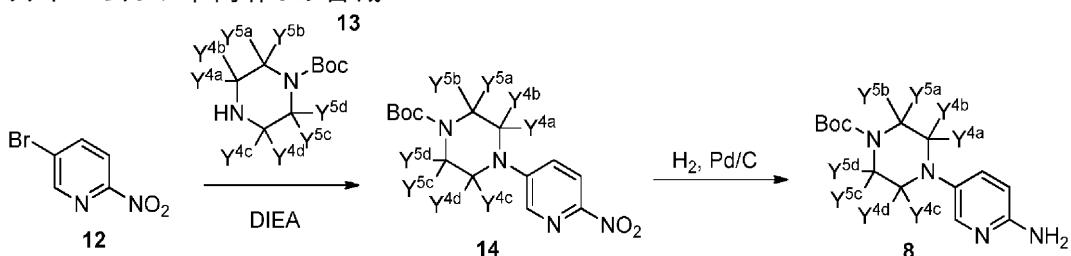


【0063】

中間体2の異なる類似体を、上記のスキーム2に概説されているように取得してもよい。類似体2a～2gは、Miriya, B. et al. Tetrahedron 2004, 60, 1463-1471に記載されている手順に従って、ケトン11a～11d（11a～11cはCDN Isotopesから市販されており；11dはSigma-Aldrichから市販されている）の還元的アミノ化を介して取得される。類似体2hは、Sigma-Aldrichから市販されている。

【0064】

スキーム3：中間体8の合成

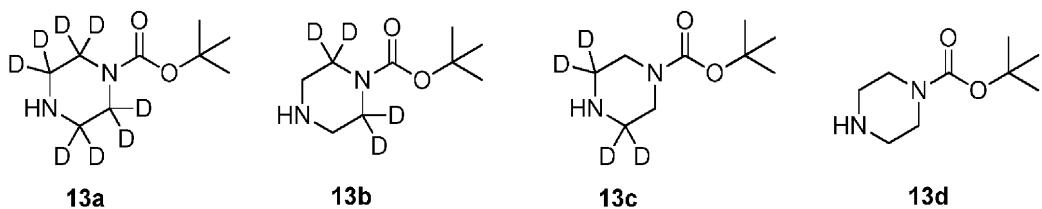


【0065】

中間体8の類似体を、国際特許出願第WO2010039997 A2号に記載されている合成経路に従って、上記のスキーム3に概説されているように取得してもよい。プロモピリジン12とBoc-ピペラジン13との反応により、ニトロピリジン14が得られる。14のパラジウム触媒の水素化により、Boc-ピペラジン8が最終的に得られる。Boc-ピペラジン中間体13の異なる類似体を、下記のスキーム4に示す。

【0066】

スキーム4：中間体13の類似体

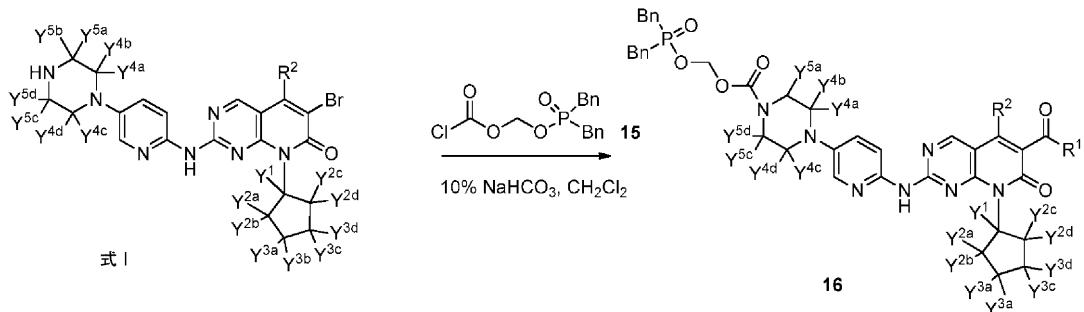


【 0 0 6 7 】

中間体8の合成（上記のスキーム3）において有用な中間体13の類似体は、容易に取得可能である。Boc-ピペラジンの13aおよび13cは、CDN Isotopesから市販されている。13bの合成は、以前に記載されている（Dischino, D. D. et al. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 1988, 25, 359-367）。Boc-ピペラジン13dは、Sigma-Aldrichから市販されている。

【 0 0 6 8 】

スキ - ム5a . Zが $-C(=O)OCH_2OP(O)(OH)_2$ である式Iの化合物の合成



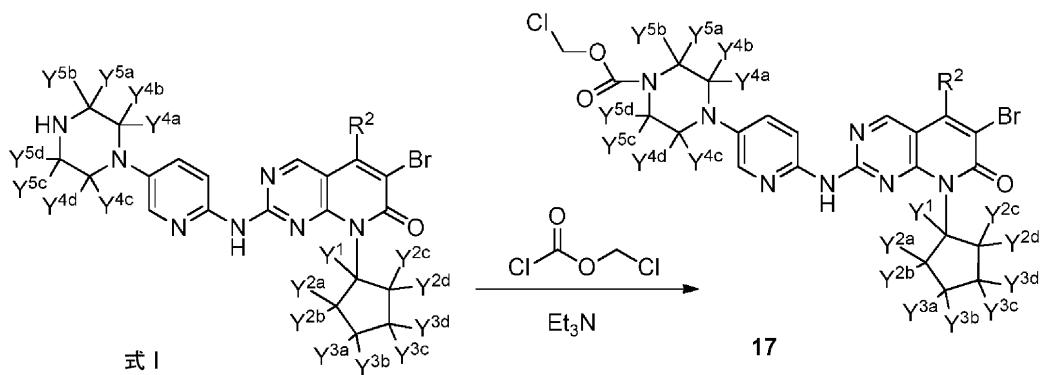
$$\begin{array}{c}
 \text{Bn} \\
 | \\
 \text{Bn}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5) \\
 | \\
 \text{Y}^5\text{d} \\
 | \\
 \text{Y}^5\text{c} \\
 | \\
 \text{Y}^4\text{d} \\
 | \\
 \text{Y}
 \end{array}$$

〔 0 0 6 9 〕

スキーム5aに示されているように、例えば、スキーム1に開示されているように取得される、ZがHである式Iの化合物を、任意でジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、15で処理して16を生じさせ、これにより還元的脱ベンジル化後に、Zが-C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂である式Iの化合物が得られる。中間体15の(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリルオキシ)メチルカルボノクロリダートは、PCT公報第WO2007050732A1号および欧州特許公報第EP747385号から公知である。このように取得される式Iの化合物の二ナトリウム塩形態またはカルシウム塩形態は、水酸化ナトリウムでの処理または水酸化カルシウムもしくは酢酸カルシウムもしくは塩化カルシウムでの処理を介して入手され得る。

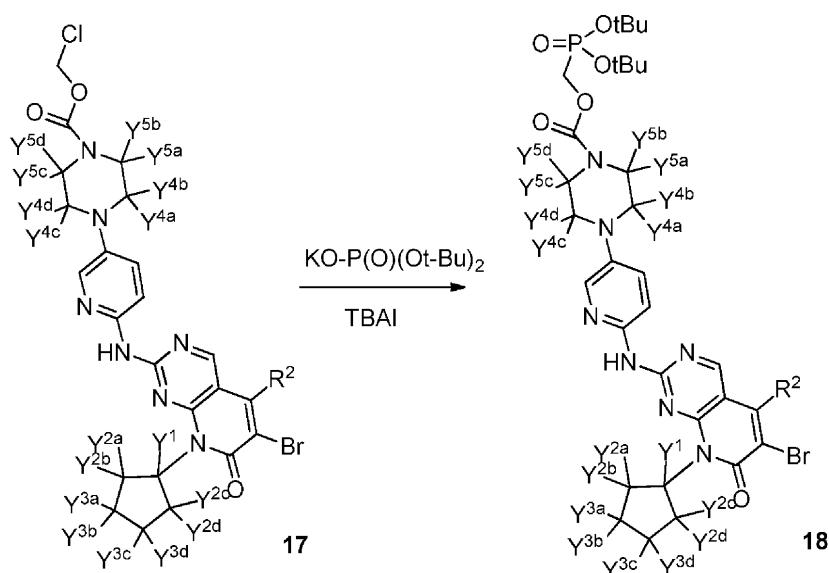
【 0 0 7 0 】

スキーム5b. Zが $-C(O)OCH_2OP(O)(OH)_2$ である式Iの化合物の代替的な合成



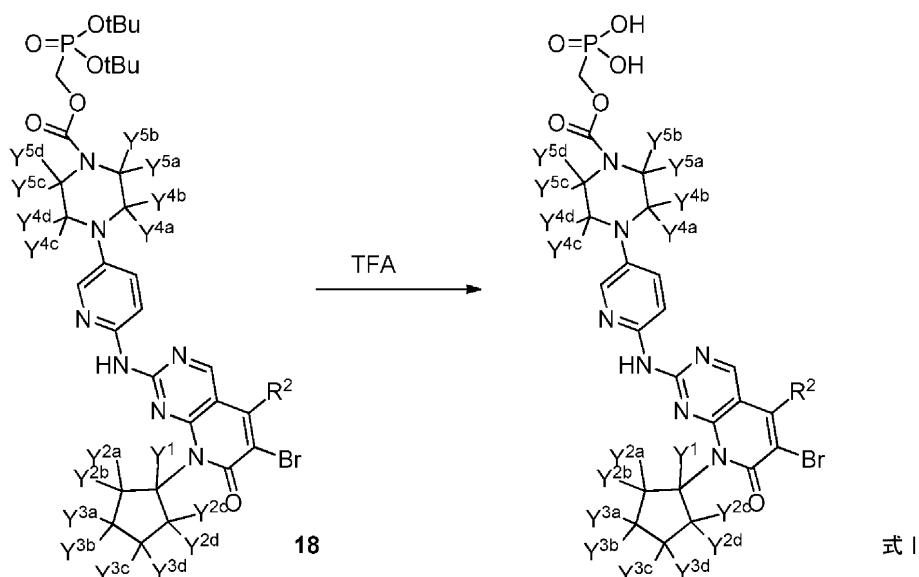
10

20



30

40



【 0 0 7 1 】

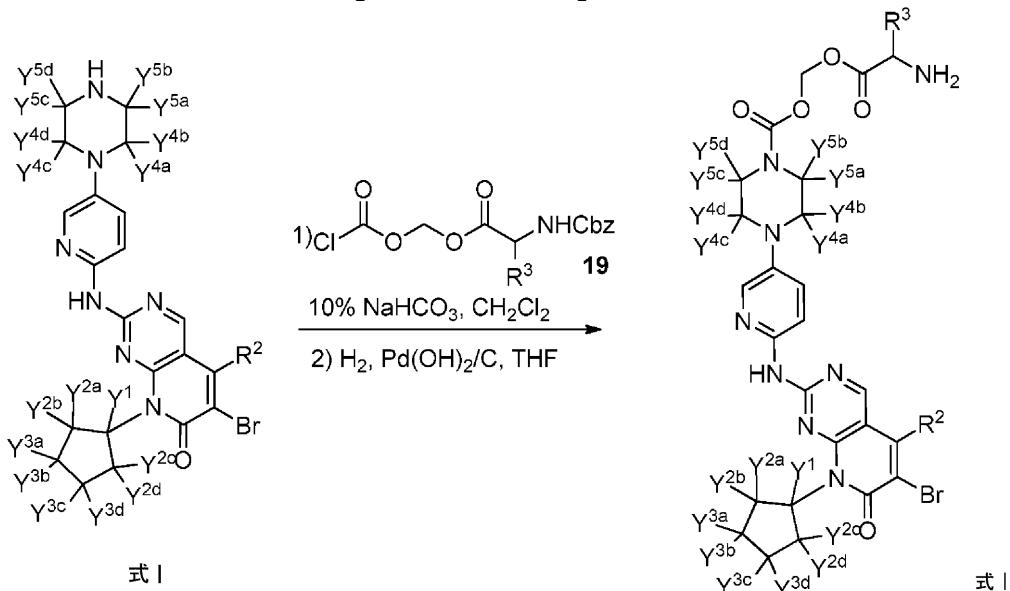
スキーム5bは、Zが-C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂である式Iの化合物を製造するための代替的な方法を示す。Zが水素である式Iの化合物をクロロメチルクロロホルマートで処理して、化合物17を生じさせる。ジ-tert-ブチルホスファートカリウム塩およびテトラブチルアンモニウムヨージド(TBAI)での処理により、化合物18が生じる。トリフルオロ酢酸での処理を介したt-ブチル基の除去により、Zが-C(O)OCH₂OP(O)(OH)₂である式Iの化合物が生じる。このように取得される式Iの化合物の二ナトリウム塩形態またはカルシウム塩形態は、水酸化ナトリウムでの処理または水酸化カルシウムもしくは酢酸カルシウムもしくは塩化

50

カルシウムでの処理を介して入手され得る。

【0072】

スキーム6. Zが-C(O)OCH₂OC(O)CH(R³)NH₂である式Iの化合物の合成

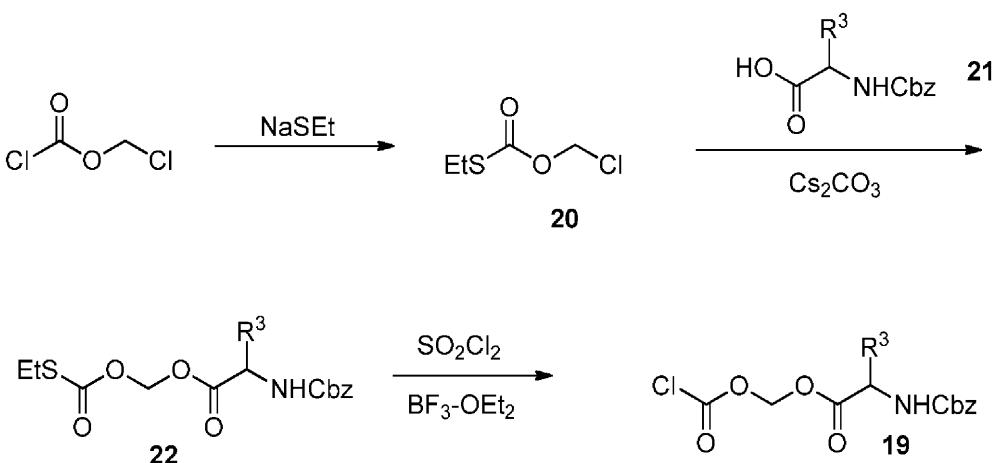


【0073】

スキーム6に示されているように、例えば、スキーム1に開示されているように取得される、ZがHである式Iの化合物を、下記のスキーム7に開示されているように取得され得る19で処理して、水素およびPd(OH)₂/Cでの処理によるCbz保護基の除去後に、Zが-C(O)OCH₂OC(O)CH(R³)NH₂である式Iの化合物を生じさせる。

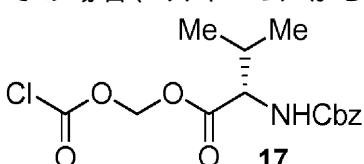
【0074】

スキーム7. 中間体19の調製



【0075】

スキーム7に示されているように、クロロメチルクロロホルマートをNaSEtで処理して20を生じさせる工程；20を保護されたアミノ酸21で処理して22を与える工程；および22を塩化スルフリルと反応させて19を得る工程によって、化合物19を調製してもよい。保護されたアミノ酸21として、様々な天然に存在するアミノ酸が想定され得る（例えば、バリン、その場合、スキーム7から結果として生じる19の対応する構造は、



である）。

10

20

30

40

50

【0076】

上記の具体的なアプローチおよび化合物は、限定的であるようには意図されない。本明細書におけるスキーム中の化学構造は、同一の可変部名（すなわち、R¹、R²、R³など）によって特定されるか否かにかかわらず、本明細書における化合物式中の対応する位置の化学基の定義（部分、原子など）と同一基準で本明細書において定義される可変部を示す。別の化合物の合成における使用についての化合物構造中の化学基の適合性は、当業者の知識の範囲内である。

【0077】

本明細書におけるスキーム中に明確には示されていない経路内のものを含む、式Iの化合物およびその合成前駆体を合成する更なる方法は、当技術分野における通常の技術を有する化学者の手段の範囲内である。適用可能な化合物を合成するのに有用な合成化学変換および保護基方法論（保護および脱保護）は、当技術分野において公知であり、例えば、Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ; Greene, TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999) ; Fieser, L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; およびPaquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) ならびにそれらの続版に記載されているものを含む。

10

【0078】

本発明によって想定される置換基および可変部分の組み合わせは、安定な化合物を形成させるもののみである。

20

【0079】

組成物

本発明は、有効量の式I（例えば、本明細書中の式のいずれをも含む）の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物も提供する。製剤の他の成分と適合性であり、かつ、薬学的に許容される担体の場合は、医薬において使用される量ではそのレシピエントに有害でないという意味で、担体は「許容される」。このような薬学的組成物は典型的には発熱性物質を含まない。

【0080】

本発明の薬学的組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュvant、および媒体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0081】

必要であれば、薬学的組成物における本発明の化合物の溶解性および生物学的利用能は、当技術分野において周知の方法によって高められ得る。1つの方法としては、製剤中における脂質賦形剤の使用が挙げられる。"Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007；および"Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006を参照のこと。

40

【0082】

生物学的利用能を高める別の公知の方法は、ポロキサマー、例えば、LUTROL（商標）およびPLURONIC（商標）（BASF Corporation）、またはエチレンオキシドとプロピレンオキ

50

シドとのブロックコポリマーと共に任意で製剤化される本発明の化合物のアモルファス形態を使用することである。米国特許第7,014,866号；ならびに米国特許公開第20060094744号および第20060079502号を参照のこと。

【0083】

本発明の薬学的組成物は、経口、経直腸、経鼻、局所（頬および舌下を含む）、経膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与に好適なものを含む。ある態様において、本明細書における式の化合物は、（例えば、経皮パッチまたはイオン導入技術を使用して）経皮投与される。他の製剤は、好都合なことに、単位投与形態（例えば、錠剤および徐放性カプセル剤）ならびにリポソームで提供され得、薬学の技術分野において周知の任意の方法により調製され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000)を参考のこと。10

【0084】

このような調製方法は、1つまたは複数の副成分を構成する担体などの成分を、投与される分子と混合する工程を含む。一般的に、組成物は、有効成分を、液体担体、リポソームもしくは微粉化固体担体、または両方と均一かつ十分に混合し、次いで、必要に応じて、製品を成形することによって、調製される。

【0085】

ある態様において、化合物は経口投与される。経口投与に好適な本発明の組成物は、分離した単位、例えば、各々が所定量の有効成分を含有する、カプセル剤、サシェ剤または錠剤として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の液剤または懸濁剤として；水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして、またはリポソーム中に封入された状態で；またはボーラスなどとして提供され得る。軟ゼラチンカプセル剤が、このような懸濁剤の含有のために有用であり得、これは、化合物吸収速度を有利に増加させ得る。20

【0086】

経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスタークが挙げられる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムもまた、一般的に添加される。カプセル剤形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスタークが挙げられる。水性懸濁剤が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合される。必要に応じて、何らかの甘味剤および／または矯味矯臭剤および／または着色剤が添加され得る。30

【0087】

経口投与に好適な組成物としては、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカルトである風味付けされた基剤中に前記成分を含むロゼンジ；ならびに、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に有効成分を含む香錠が挙げられる。

【0088】

非経口投与に好適な組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る、水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量容器または多用量容器中に、例えば、密封アンプルおよびバイアル中にて提供されてもよく、使用の直前に滅菌液体担体、例えば、注射水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。即席の注射液剤および懸濁剤は、滅菌した散剤、顆粒剤、および錠剤から調製されてもよい。40

【0089】

このような注射液剤は、例えば、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌した注射可能な調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能50

な液剤または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用され得る許容される媒体および溶媒には、マンニトール、水、リングル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として通常使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の固定油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物の調製に有用であり、同様に、天然の薬学的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンも有用である。これらの油液剤または懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含有し得る。

【0090】

本発明の薬学的組成物は、経直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸中において融解し活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤と、本発明の化合物を混合することによって、これらの組成物が調製され得る。このような材料としては、カカオバター、蜜ろう、および、ポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0091】

本発明の薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水中の液剤として調製され得る。例えば、Alexza Molecular Delivery Corporationへ譲渡された、Rabinowitz JDおよびZaffaroni AC、米国特許第6,803,031号を参照のこと。

20

【0092】

本発明の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官に関係する場合、特に有用である。皮膚への局所適用について、薬学的組成物は、担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する、好適な軟膏剤で製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉛油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、および水が挙げられるが、これらに限定されない。または、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性化合物を含有する、好適なローションまたはクリームで製剤化され得る。好適な担体としては、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、経直腸坐剤製剤によってまたは好適な浣腸製剤で、下部腸管へ局所的に適用され得る。局所的経皮パッチおよびイオン導入投与もまた、本発明中に含まれる。

30

【0093】

本治療の適用は、関心対象の部位で投与されるように、局所的であり得る。関心対象の部位で本組成物を提供するために、注射、カテーテル、トロカール、投射物、フルロニックゲル、ステント、持続的薬物放出ポリマー、または内部アクセスを提供する他のデバイスの使用などの、種々の技術が使用され得る。

40

【0094】

従って、更に別の態様によれば、本発明の化合物は、人工器官、人工弁、人工血管、ステント、またはカテーテルなどの埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングするための組成物中に組み込まれてもよい。好適なコーティングおよびコーティングされた埋め込み可能なデバイスの一般的な調製は、当技術分野において公知であり、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に例示されている。当該コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセタート、およびその混合物などの、生体適合性ポリマー材料である。組成物に制御放出特性を与えるために、当該コーティングは任意で、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、または

50

それらの組み合わせの好適なトップコートによってさらにカバーされてもよい。侵襲性デバイスのためのコーティングは、それらの用語が本明細書において使用される場合、薬学的に許容される担体、アジュバント、または媒体の定義内に含まれるべきである。

【0095】

別の態様によれば、本発明は、埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングする方法であって、該デバイスを上述のコーティング組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。デバイスのコーティングは哺乳動物への埋め込みの前に起こることが、当業者に明白であろう。

【0096】

別の態様によれば、本発明は、埋め込み可能な薬物放出デバイスを含浸させる方法であって、該薬物放出デバイスを本発明の化合物または組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。埋め込み可能な薬物放出デバイスは、生分解性ポリマー・カプセル剤またはプレット、非分解性拡散性ポリマー・カプセル剤、および生分解性ポリマー・ウエハーを含むが、これらに限定されない。

【0097】

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物を含む化合物または組成物でコーティングされた埋め込み可能な医療用デバイスであって、該化合物が治療活性を有する、デバイスを提供する。

【0098】

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物を含む化合物または組成物を含浸させたかまたは含有する埋め込み可能な薬物放出デバイスであって、該化合物が該デバイスから放出されかつ治療活性を有する、デバイスを提供する。

【0099】

対象から取り出したために器官または組織が接触可能である場合は、このような器官または組織を本発明の組成物を含有する媒体中に浸してもよく、本発明の組成物を器官上に塗布してもよく、または本発明の組成物を任意の他の好都合な方法において適用してもよい。

【0100】

別の態様において、本発明の組成物は、第2治療剤をさらに含む。第2治療剤は、CDK-4またはCDK-6の阻害剤と共に投与されると有利な特性を有することが公知であるかまたは有利な特性を示す任意の化合物または治療剤より選択され得る。そのような剤は、第WO2003062236号、第WO2008076946号、第WO2009014642号、第WO2009061345号、第WO2010039997号、第WO2010051127号、第WO2010132725号、第WO2011130232号、および第WO2012068381号に記載されているものを含むがこれらに限定されない、パルボシクリブとの組み合わせにおいて有用であると示されているものを含む。

【0101】

ある態様において、第2治療剤は、抗癌剤（例えば、化学療法剤）、神経疾患の治療のための治療剤、プリン生合成阻害剤、またはmTOR阻害剤から選択される。

【0102】

一つの態様において、第2治療剤は、5-FU、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、アナストロゾール、レトロゾール、ara-C、ミトキサントロン、およびパクリタキセルから選択される。

【0103】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と、一つまたは複数の任意の上記第2治療剤とを含む個別の投与形態であって、化合物および第2治療剤が互いに結び付けられている投与形態を提供する。用語「互いに結び付けられている」は、本明細書において使用される場合、個別の投与形態が一緒に（互いに24時間未満内に、連続的に、または同時に）販売および投与されるように意図されることが容易に明らかであるように、個別の投与形態が、一緒にパッケージングされているかまたはそうでなければ互いに結合されていることを意味する。

10

20

30

40

50

【0104】

本発明の薬学的組成物において、本発明の化合物は有効量で存在する。本明細書において使用される場合、用語「有効量」は、適切な投与計画で投与された場合に対象の障害を治療するのに十分な量を指す。

【0105】

動物およびヒトについての投与量（ミリグラム／体表面の平方メートルに基づく）の相互関係は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219に記載されている。体表面積は、対象の身長および体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537を参照のこと。

【0106】

一つの態様において、本発明の化合物の有効量は、1 mg～1,000 mg/日の範囲であり得る。この態様の一つの局面において、有効量は、5 mg～250 mg/日の範囲であり得る。この態様の別の局面において、有効量は、5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日、25 mg/日、50 mg/日、75 mg/日、100 mg/日、125 mg/日、150 mg/日、175 mg/日、200 mg/日、225 mg/日、または250 mg/日であり得る。前記投与量の態様のいずれかのある特定の局面において、本発明の化合物は、経口投与される。前記投与量の態様のいずれかの他の局面において、本発明の化合物は、1、2、3、4、5、または6時間にわたって静脈内注入により投与される。前記投与量の態様のいずれかのまた他の局面において、本発明の化合物は、投与の前に、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12時間またはそれより長く食べていな
い対象に投与される（例えば、空の胃への投与）。
10

【0107】

ある態様において、本発明の化合物は、1日に1回、3週間投与され、その後1週間いかなる化合物も投与されない。他の態様において、本発明の化合物は、1日に1回、2週間投与され、その後1週間いかなる化合物も投与されない。他の態様において、本発明の化合物は、1日に1回、1週間投与され、その後1週間いかなる化合物も投与されない。また他の態様において、本発明の化合物は、1日に1回、12日間投与され、その後9日間いかなる化合物も投与されない。上述の投与サイクルの各々は、治療の過程において2回、3回、4回、5回、またはそれより多い回数繰り返されてもよい。
20

【0108】

有効用量は、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重篤度、投与経路、対象の性別、年齢および全般的な健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との併用の可能性、ならびに治療を行う医師の判断によっても異なる。
30

【0109】

第2治療剤を含む薬学的組成物に関して、第2治療剤の有効量は、その薬剤だけを使用する単剤療法計画において通常使用される投与量の約20%～100%である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法用量の約70%～100%である。これらの第2治療剤の通常の単剤療法投与量は、当技術分野において周知である。例えば、Wells et al, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000) ; PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照のこと；これらの参考文献の各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。
40

【0110】

上記で参照された第2治療剤のいくつかは本発明の化合物と相乗的に作用することが予想される。これが生じる場合、それによって、第2治療剤および／または本発明の化合物の有効投与量を、単剤療法において必要とされる量よりも減らすことができる。これは、第2治療剤もしくは本発明の化合物のいずれかの毒性副作用の最小化、効能の相乗的改善、投与もしくは使用の容易さの改善、および／または化合物調製もしくは製剤化の総費用の低減という利点を有する。

【0111】

治療方法

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、細胞を本明細書における1つまたは複数の式Iの化合物と接触させる工程を含む、細胞内のCDK-4および/またはCDK-6の活性を阻害する方法を提供する。

【0112】

別の態様によれば、本発明は、その必要がある対象においてCDK-4またはCDK-6の阻害剤によって有利に治療される疾患を治療する方法であって、本発明の化合物または組成物の有効量を対象に投与する工程を含む方法を提供する。1つの態様において、対象は、そのような治療を必要とする患者である。そのような疾患は、当技術分野において周知であり、以下の特許および公開された出願において開示されているが、これらに限定されない：第WO03062236号、第WO 2009014642号、第WO 2009061345号、第WO 2010132725号、および第WO 2011130232号。そのような疾患は、癌、自己免疫疾患、およびアレルギーを含むが、これらに限定されない。10

【0113】

別の態様において、本発明の化合物は、造血保護剤、神経保護剤、または腎保護剤として使用される。そのような使用は、以下の公開された特許出願に開示されているが、これらに限定されない：第WO 2008076946号、第WO 2010039997号、第WO 2010051127号、および第WO 2012068381号。これらの保護用途は、放射線治療、化学療法治療と共に、アルツハイマー病および他の認知症および他の神経変性疾患の治療において、ならびに虚血再灌流損傷を予防するために使用されてもよい。20

【0114】

一つの特定の態様において、本発明の方法は、乳癌、固形腫瘍、結腸直腸癌、肝細胞癌、脂肪肉腫、卵巣癌、多発性骨髄腫、急性白血病、マントル細胞リンパ腫、骨髄異形成、神経膠芽腫、および非小細胞肺癌から選択される疾患または状態を、それを必要とする対象において治療するために使用される。

【0115】

そのような治療を必要とする対象の特定は、対象または医療従事者の判断にあることができ、かつ主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験または診断法により測定可能）であることができる。

【0116】

別の態様において、上記の任意の治療方法は、1つまたは複数の第2治療剤を、それを必要とする対象へ共投与する工程をさらに含む。第2治療剤は、パルボシクリブとの共投与について有用であることが公知である任意の第2治療剤より選択され得る。第2治療剤の選択は、治療される特定の疾患または状態にも依存する。本発明の方法において使用され得る第2治療剤の例は、本発明の化合物と第2治療剤とを含む組み合わせ組成物中における使用について上述したものである。30

【0117】

具体的には、本発明の併用療法は、下記の症状（適応症の後の括弧内に具体的な第2治療剤を示している）の治療のため、式Iの化合物と第2治療剤とを、それを必要とする対象に共投与する工程を含む：結腸直腸癌（5-FUおよび/またはオキサリプラチン）；多発性骨髄腫（デキサメタゾンおよび/またはボルテゾミブ）；乳癌（アナストロゾールまたはレトロゾールまたはパクリタキセル）；マントル細胞リンパ腫（ボルテゾミブ）。40

【0118】

用語「共投与される」は、本明細書において使用される場合、第2治療剤が、単回投与形態（例えば、本発明の化合物と上述の第2治療剤とを含む本発明の組成物）の一部として、または複数の個別の投与形態として、本発明の化合物と一緒に投与されてもよいことを意味する。あるいは、追加の薬剤は、本発明の化合物の投与前、投与と同時、または投与後に投与されてもよい。このような併用療法治療において、本発明の化合物および第2治療剤の両方は、通常の方法によって投与される。対象への、本発明の化合物と第2治療剤との両方を含む本発明の組成物の投与は、治療過程における別の時点での該対象への、同一の治療剤、任意の他の第2治療剤、または任意の本発明の化合物の別々の投与を排除50

しない。

【0119】

これらの第2治療剤の有効量は当業者に周知であり、投与についてのガイダンスは、本明細書において参考される特許および公開された特許出願において、ならびにWells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000) ; PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学書において見ることができる。しかしながら、第2治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、十分に当業者の権限内にある。

【0120】

第2治療剤が対象へ投与される、本発明の一態様において、本発明の化合物の有効量は、第2治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少ない。別の態様において、第2治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合のその有効量よりも少ない。このようにして、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用が最小化され得る。他の潜在的な利点（非限定的に、投与計画の改善および／または薬剤費の低減を含む）は、当業者に明らかであろう。

【0121】

さらに別の局面において、本発明は、対象における上述の疾患、障害、または症状の治療用の、単一組成物または個別の投与形態としての、医薬の製造における、式Iの化合物単独の使用、または1つまたは複数の上述の第2治療剤との併用を提供する。本発明の別の局面は、対象における、本明細書に記載される疾患、障害、またはその症状の治療において使用するための、式Iの化合物である。

【実施例】

【0122】

実施例1. 代謝安定性の評価

ミクロソームアッセイ：ヒト肝臓ミクロソーム（20 mg/mL）は、Xenotech, LLC (Lenexa, KS)から得られる。還元型 -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）、塩化マグネシウム（MgCl₂）、およびジメチルスルホキシド（DMSO）は、Sigma-Aldrich から購入される。

【0123】

代謝安定性の決定：試験化合物の7.5 mMのストック溶液を、DMSOで調製する。7.5 mMのストック溶液を、アセトニトリル（ACN）で12.5～50 μMに希釈する。20 mg/mLのヒト肝臓ミクロソームを、3 mM MgCl₂を含有する0.1 Mリン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）で0.625 mg/mLに希釈する。希釈したミクロソームを、96ウェル深型ポリプロピレンプレートのウェルに三連で添加する。12.5～50 μMの試験化合物の10 μLアリコートをミクロソームに添加し、混合物を10分間予熱する。予熱したNADPH溶液の添加によって、反応を開始する。最終的な反応体積は0.5 mLであり、3 mM MgCl₂を含む0.1 Mリン酸カリウム緩衝液、（pH 7.4）中に、0.5 mg/mLのヒト肝臓ミクロソーム、0.25～1.0 μMの試験化合物、および2 mMのNADPHを含有する。反応混合物を37 °Cでインキュベーションし、50 μLアリコートを0、5、10、20、および30分で取り出し、内部標準と共に50 μLの氷冷ACNを含有する浅底96ウェルプレートに加えて、反応を停止させる。プレートを4 °Cで20分間保存した後、プレートのウェルに100 μLの水を加え、次に、沈殿したタンパク質を沈降させるための遠心分離を行った。上清を別の96ウェルプレートに移し、Applied Bio-systems API 4000質量分析計を用いたLC-MS/MSによって親化合物の残量を解析する。同一手順を、式Iの化合物の非重水素化相当物および陽性対照の7-エトキシクマリン（1 μM）に採用する。試験は三連で行う。

【0124】

データ解析：試験化合物のインピトロ $t_{1/2}$ 値を、親化合物の残量 % (ln) 対インキュベーション時間の関係の直線回帰の傾きから算出する。

インピトロ $t_{1/2} = 0.693/k$ 、 $k = -[\text{親化合物の残量 \% (ln)} \text{ 対インキュベーション時間}]$

10

20

30

40

50

の直線回帰の傾き】

【0125】

データ解析は、Microsoft Excelソフトウェアを用いて実施する。

【0126】

さらに説明はしないが、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を製造および使用し、特許請求される方法を実施することができると考えられる。前述の議論および実施例は、ある好ましい態様の詳細な説明を示すにすぎないことが理解されるべきである。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の改変物および等価物が作製され得ることが、当業者に明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/024564
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/14(2006.01)i, C07D 403/14(2006.01)i, C07D 471/04(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 471/04; C07D 487/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), PubMed, NCBI, Esp@snet, PAJ, USPTO, Google, Keywords : PD 0332991, palbociclib, CDK-4 inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAVID W. ERY, et al., Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. Molecular Cancer Therapeutics. November 2004, 3(11), pp.1427-1438 See abstract, Figure 1	1-8,10
X	RICHARD S FINN, et al., PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Research. 2009, 15(5):R77. doi: 10.1186/bcr2419, pp.1-13 See abstract	1-8,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 September 2014 (25.09.2014)	Date of mailing of the international search report 25 September 2014 (25.09.2014)	
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140	Authorized officer KIM, Bum Soo Telephone No. +82-42-481-5412	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2014/024564

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.: 13-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-17 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: 14-15, 17
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:
Claims 14-15, 17 are unclear, since they either directly or indirectly refer to the multiple dependent claims which are not searchable due to not being drafted in accordance with the third sentence of Rule 6.4(a). As a result, these claims are too unclear to make meaningful search possible.
3. Claims Nos.: 9, 11-13, 16
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:

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 any 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.:

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 SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/US2014/024564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
None			

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 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,R,S,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 モーガン アダム ジェイ .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハイデン アベニュー 99 スイート
500 コンサート ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH02 HH04 HH09 JJ04 KK01
LL06 PP04 PP12 PP15
4C084 AA19 MA02 NA14 ZB071 ZB131 ZB261 ZB271 ZC411 ZC751
4C086 AA01 AA03 BA02 BC43 BC60 CB09 DA10 DA43 MA01 MA02
MA04 NA14 ZB11 ZB13 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA03 JB16 KA01 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB11 ZB13
ZB26 ZB27 ZC41 ZC75