

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508495

(P2025-508495A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12		
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全92頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-550879(P2024-550879)	(71)出願人	524317862
(86)(22)出願日	令和5年2月23日(2023.2.23)		アスクレペイオン ファーマシューティ
(85)翻訳文提出日	令和6年10月23日(2024.10.23)		カル カンパニー, リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/051675		ASCLEPIEION PHARMA
(87)国際公開番号	WO2023/161844		CEUTICAL CO., LTD
(87)国際公開日	令和5年8月31日(2023.8.31)		中華人民共和国 ジャンスー 2 1 5 0 0
(31)優先権主張番号	202210168693.X		0、スーチョウ、チャイナ (ジャンスー
(32)優先日	令和4年2月23日(2022.2.23)		)パイロット フリー トレード ゾーン
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		、スーチョウ エリア、スーチョウ イン
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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)		ダストリアル パーク、シンフー ストリート ナンバー 2 1 8、ビルディング
			ビー1、ルーム 2 1 0
			Room 2 1 0, Building B
			1, No. 2 1 8 Xinghu Str
			eet, Suzhou Industr
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターフェロン関連疾患の治療におけるH P K 1 阻害剤の応用

(57)【要約】

本発明は、H P K 1 阻害活性を有する新しいクラスの化合物を開示し、且つH P K 1 キナーゼとウイルス感染との間の固有のメカニズムの関係を初めて明らかにする。本発明の化合物は、インターフェロン関連疾患、特にウイルス感染症の治療に使用されることができる。本発明は、本発明の化合物を使用してインターフェロン関連疾患を治療する方法をさらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インターフェロン関連疾患の治療または予防、或いは免疫力を高めるための薬物の調製における H P K 1 阻害剤の応用。

【請求項 2】

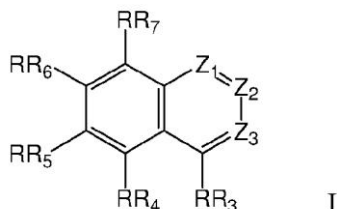
前記インターフェロン関連疾患は、ウイルス感染症であることを特徴とする請求項 1 に記載の応用。

【請求項 3】

H P K 1 阻害剤は、式 I で表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、互変異生体、プロドラッグ、代謝物または誘導体であり、

10

【化 1】



式において、Z₁ は、N または C - R R₁ から選択され、

Z₂ および Z₃ は、それぞれ、N または C - R R₂ から選択され、ここで、Z₂ および Z₃ は、異なり、

20

R R₁ は、水素、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル基、置換または非置換の C₃ - 6 シクロアルキル基、置換または非置換の C₁ - 6 アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、

R R₂ は、置換または非置換のヒドロキシル基、置換または非置換のアミノ基、または置換または非置換のスルフィド基から選択され、

R R₃ は、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル基、置換または非置換の C₃ - 8 シクロアルキル基、置換または非置換の C₁ - 6 アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、

30

R R₄、R R₅、R R₆、R R₇ は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル基、置換または非置換の C₃ - 8 シクロアルキル基、置換または非置換の C₁ - 6 アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換のアミド基、置換または非置換の C₅ - 10 ヘテロアリール基或いは R R₈ - Z₄ から選択され、

R R₈ は、置換または非置換のアルキル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは置換または非置換のヒドロキシル基から選択され、

Z₄ は、- O -、- N H -、- S -、- S O -、- S O₂ -、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択されることを特徴とする

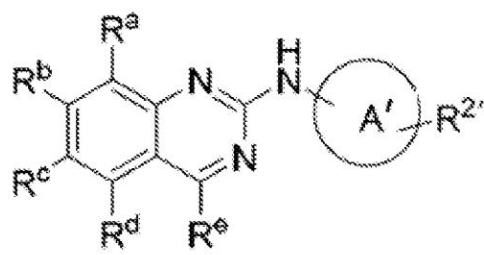
40

請求項 1 に記載の応用。

【請求項 4】

式 I で表される化合物は、以下の式 I - 1 で表される化合物であり、

【化 2】



式において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d のいずれか一つは、 $R^{1'}-X'$ であり、残りは、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

R^e は、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基、或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

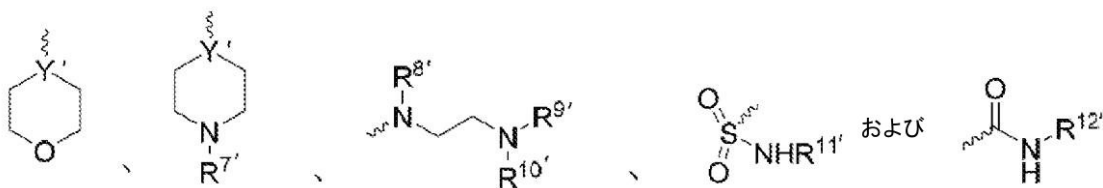
X' は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

$R^{1'}$ は、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは $R^{14'}-O-(CH_2)_m-$ であり、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5であり、 $R^{14'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

A 環は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され、

【化 3】



ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の4～6員ヘテロシクリル基であることを特徴とする

請求項3に記載の応用。

【請求項 5】

式 I-1 で表される化合物は、式 I-1-1 で表されたとおりであり、

10

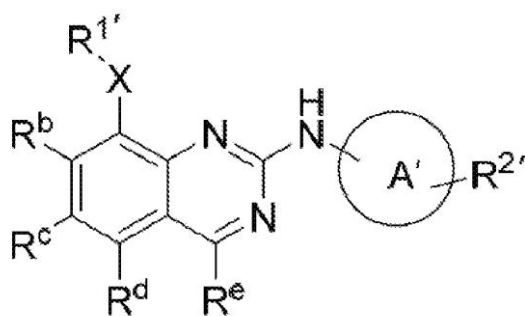
20

30

40

50

【化 4】



I-1-1

10

式において、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

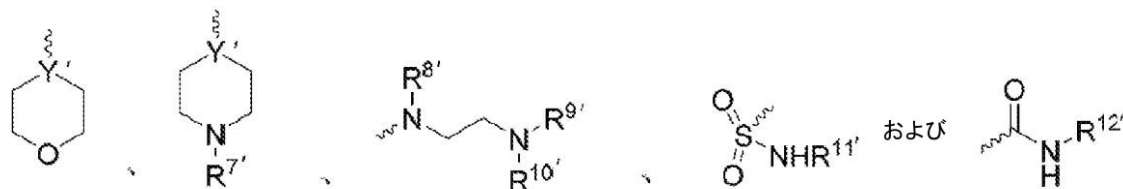
$R^{1'}$ は、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは $R^{14'}-O-(CH_2)_m-$ であり、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5であり、 $R^{14'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

20

A' は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され、

【化 5】



30

ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の4～6員ヘテロシクリル基であることを特徴とする

請求項4に記載の応用。

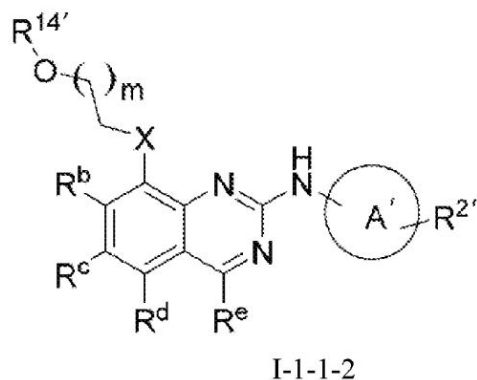
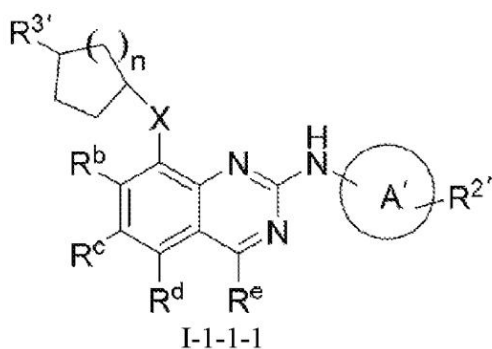
40

【請求項 6】

式I-1で表される化合物は、式I-1-1-1または式I-1-1-2で表されたとおりであり、

50

【化 6】



10

式において、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

n は、1、2、3または4であり、

m は、0、1、2、3、4または5であり、

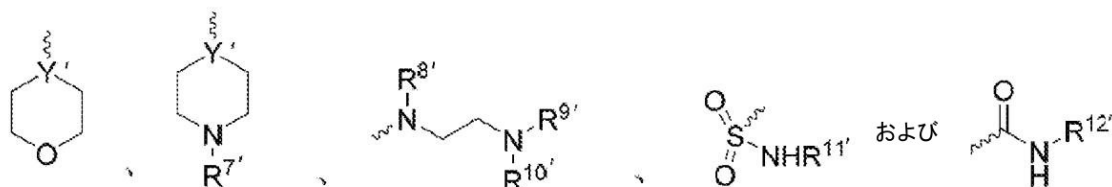
$R^{14'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

20

A' 環は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され、

【化 7】



30

ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の4～6員ヘテロシクリル基であることを特徴とする

40

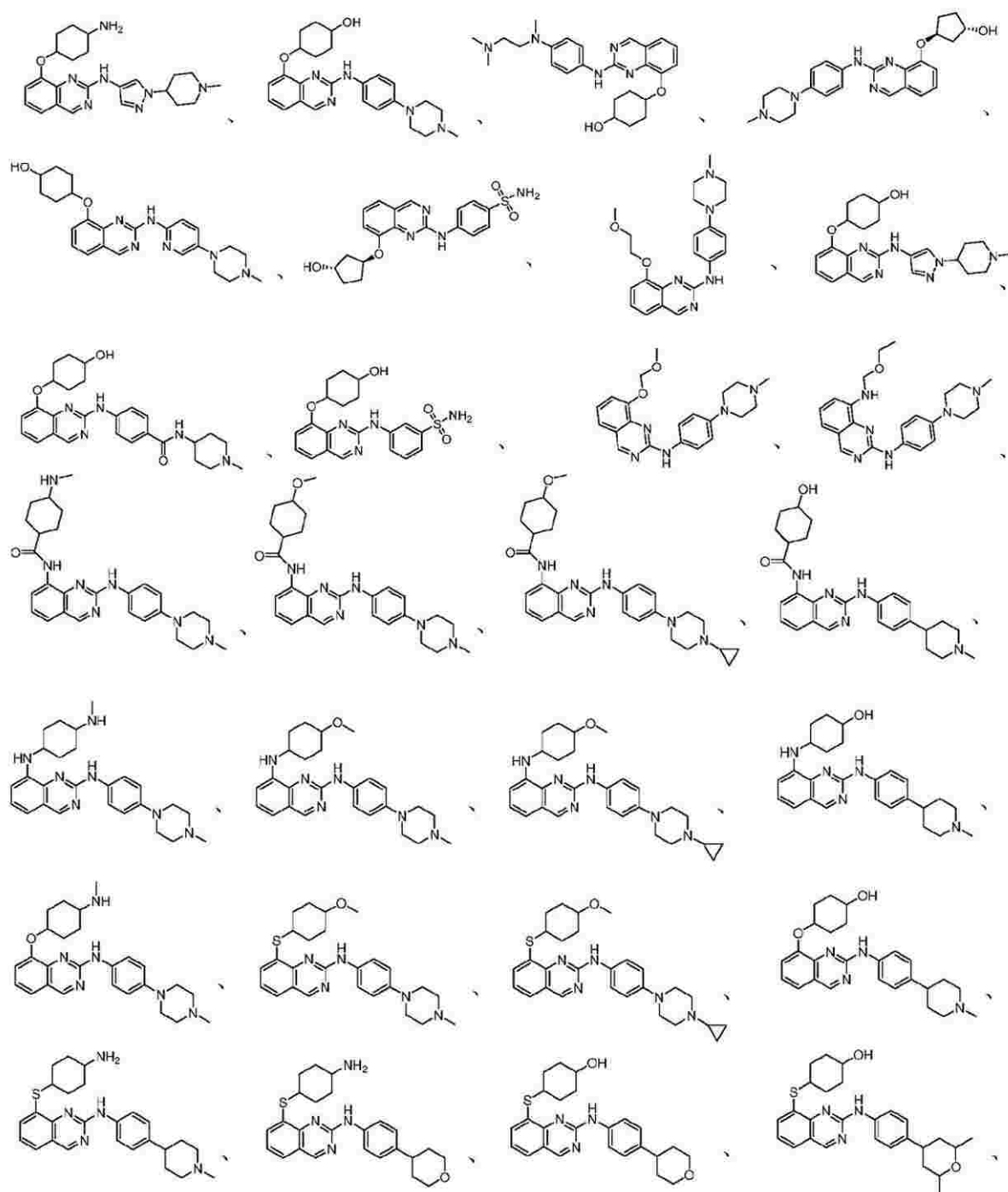
請求項5に記載の応用。

【請求項 7】

前記化合物は、以下からなる群から選択されることを特徴とする

請求項3～6のいずれか1項に記載の応用。

【化 8 - 1】



10

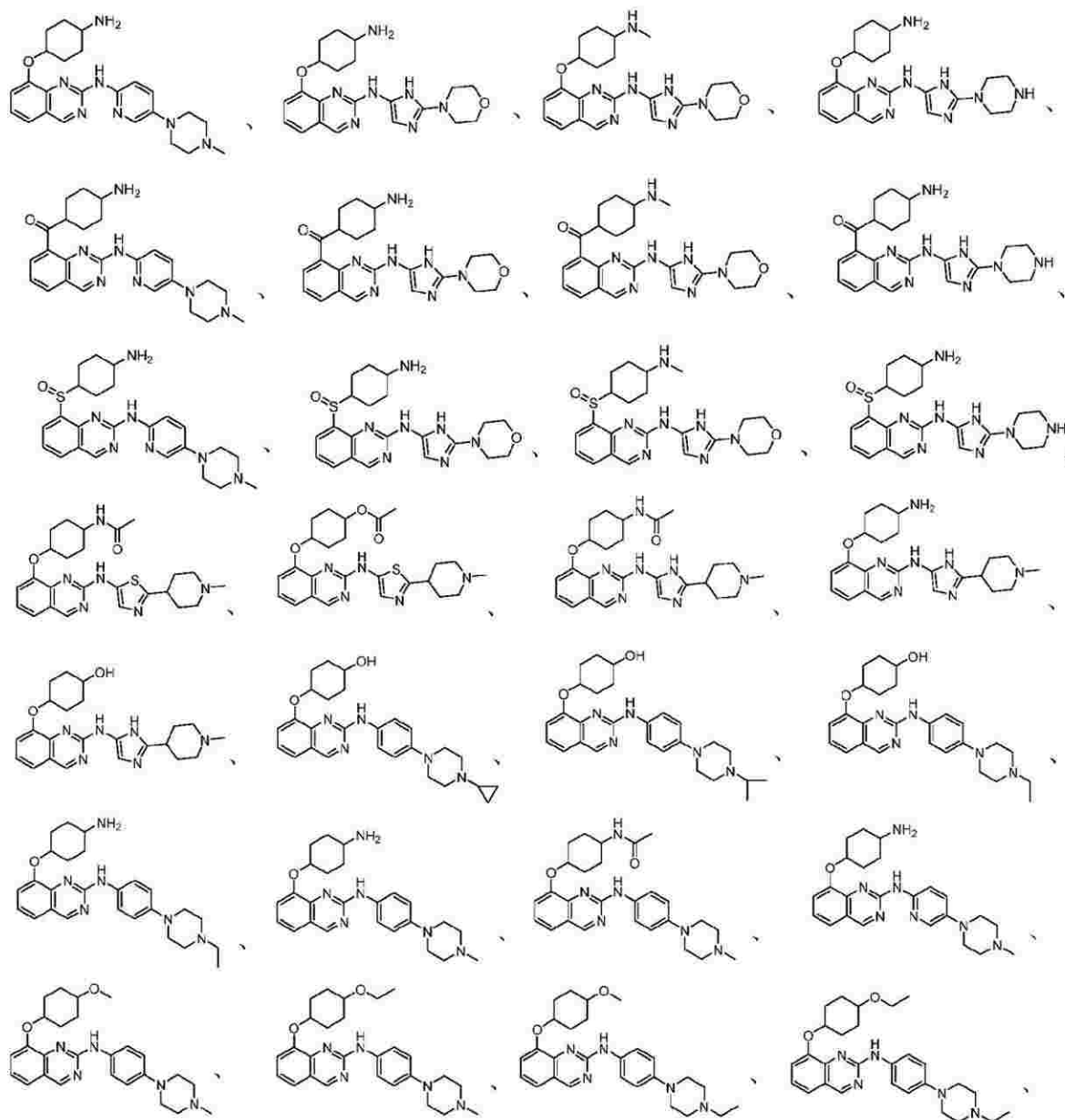
20

30

40

50

【化 8 - 2】



10

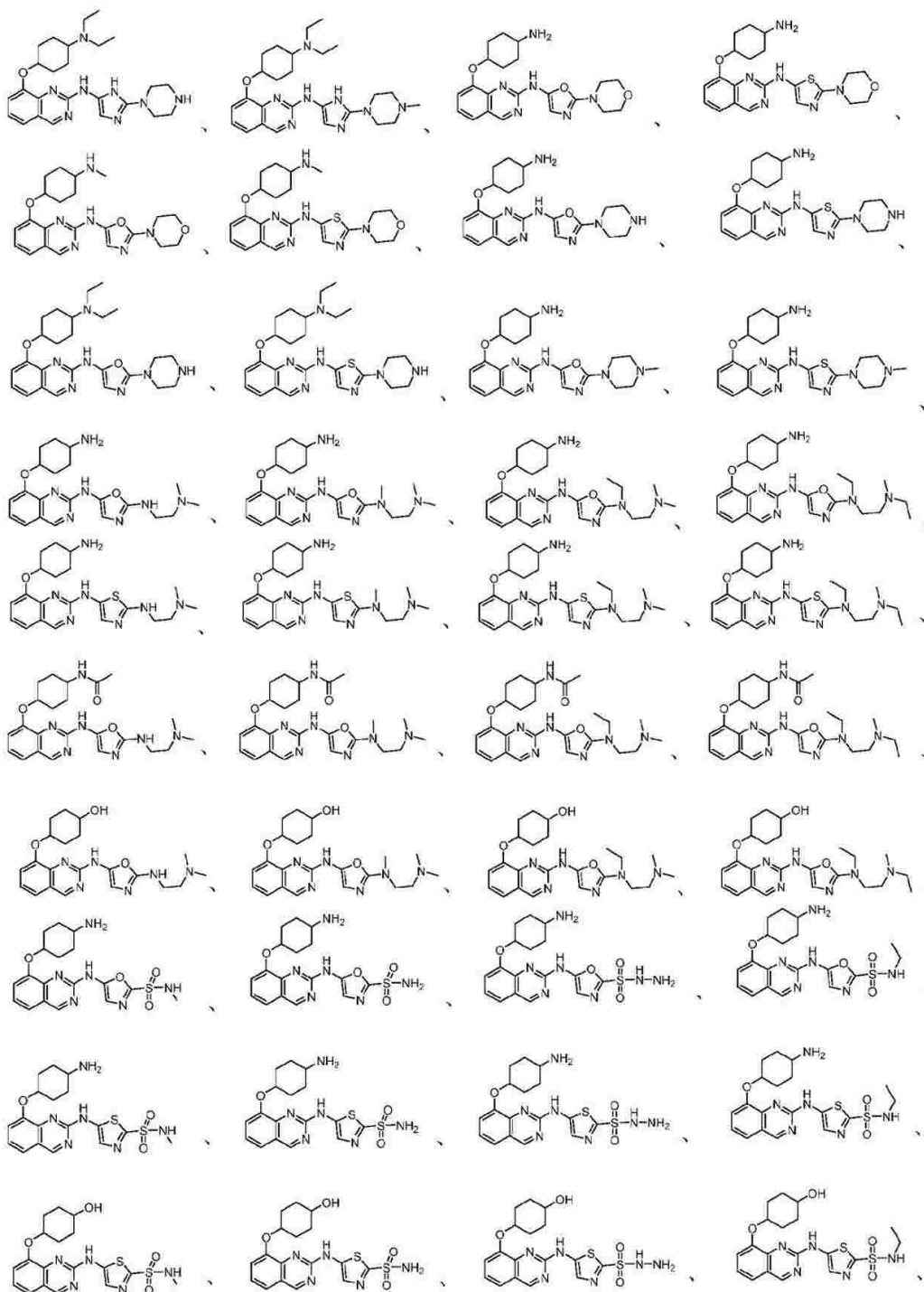
20

30

40

50

【化 8 - 3】



10

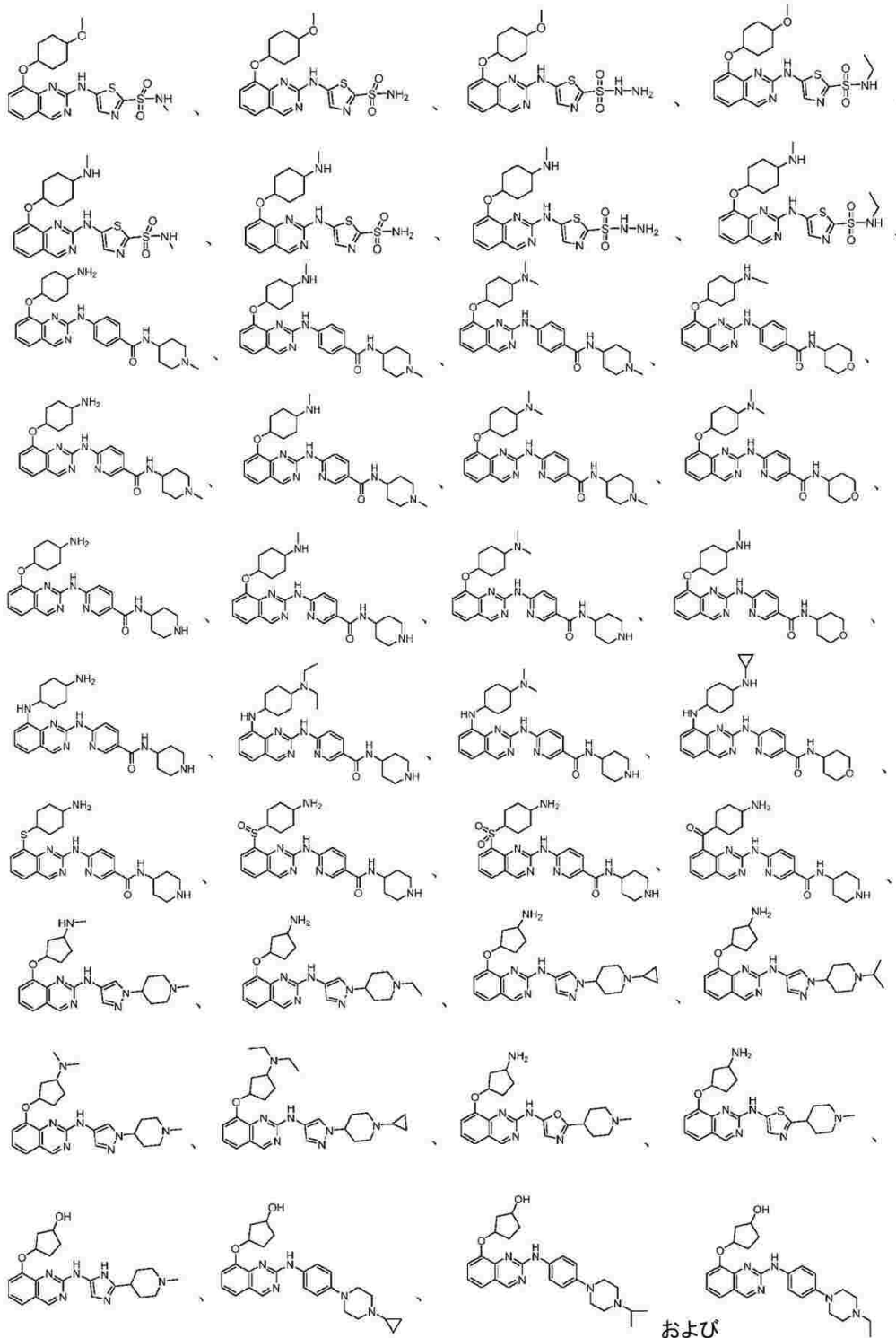
20

30

40

50

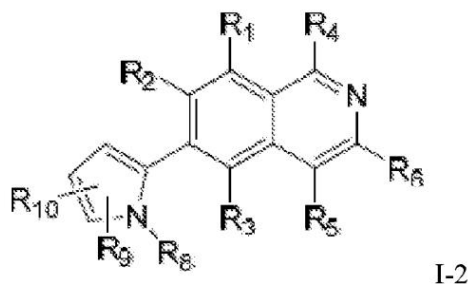
【化 8 - 4】



【請求項 8】

式 I で表される化合物は、以下の式 I - 2 で表される化合物であり、

【化 9】



I-2

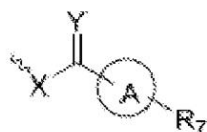
10

式において、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、置換または非置換の C_1-6 アルキル基、置換または非置換の C_3-6 シクロアルキル基、置換または非置換の C_1-6 アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、且つ R_1 および R_2 は、水素ではなく、

R_6 は、

【化 10】



20

であり、

X は、 O または NH または S であり、 Y は、 O または NH または S であり、 A 環は、置換または非置換の C_3-6 シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_6-10 アリール基或いは置換または非置換の C_5-10 ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基とは、一つまたは複数の N 、 O または S ヘテロ原子を含むアリール基を指し、 R_7 は、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アミド基、分岐鎖または直鎖の C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_3-6 ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基、 C_5-10 ヘテロアリール基或いは $-C(O)R'$ を含む、様々な環上の単一または複数の置換であり、前記 R' は、 C_3-6 ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基または C_5-10 ヘテロアリール基であり、前記 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_3-6 ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基および C_5-10 ヘテロアリール基は、水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CONH_2$ を含む様々な単一または複数の置換をさらに含むか、或いは、 R_7 および A 環は、一緒になって、置換または非置換の縮合環基、架橋環基、ヘテロ架橋環基、スピロ環基或いはヘテロスピロ環基を形成し、

30

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、

40

i. 水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、ジ(C_1-6 アルキル)アミノ基、モノ(C_1-6 アルキル)アミノ基または C_1-6 アルコキシ基、

ii. 水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ジ(C_1-6 アルキル)アミノ基、モノ(C_1-6 アルキル)アミノ基、 C_3-6 シクロアルキル基または C_1-6 アルコキシ基を含む、様々な単一または複数の置換をさらに含む分岐鎖または直鎖の C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基または C_2-6 アルキニル基、

iii. 水素、 C_1-6 アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ を含む、様々な単一または複数の置換を含む C_3-6 シクロアルキル基、 C_3-6 ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基または C_5-10 ヘテロア

50

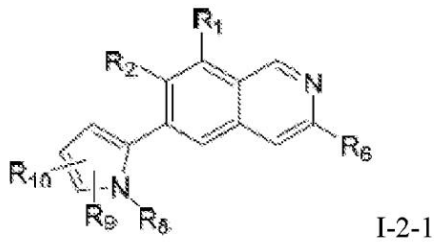
リール基から選択されることを特徴とする

請求項 3 に記載の応用。

【請求項 9】

式 I-2 で表される化合物は、式 I-2-1 で表されたとおりであり、

【化 1 1】



10

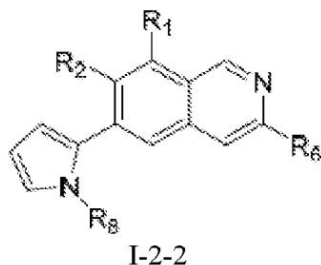
式において、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ請求項 6 で定義されたとおりであることを特徴とする

請求項 8 に記載の応用。

【請求項 10】

式 I-2 で表される化合物は、式 I-2-2 で表されたとおりであり、

【化 1 2】



20

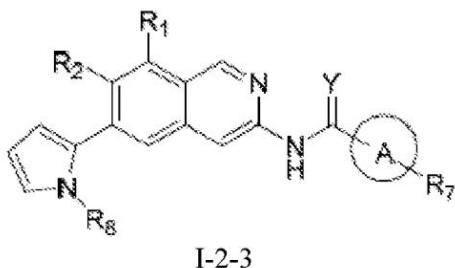
式において、 R_1 、 R_2 、 R_6 および R_8 は、それぞれ請求項 8 で定義されたとおりであることを特徴とする

請求項 8 に記載の応用。

【請求項 11】

式 I-2 で表される化合物は、式 I-2-3 で表されたとおりであり、

【化 1 3】



40

式において、 R_1 、 R_2 、 R_8 および A 環は、それぞれ請求項 8 で定義されたとおりであることを特徴とする

請求項 8 に記載の応用。

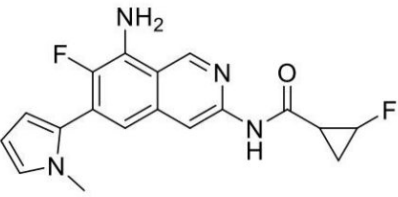
【請求項 12】

前記化合物は、以下から選択されることを特徴とする

請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の応用。

50

【表 A - 1】

番号	化合物の構造	名称
1		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）イソキノリン-3-イル）-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

10

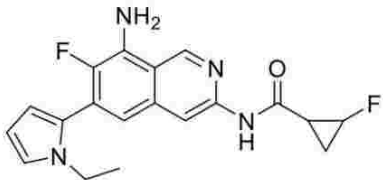
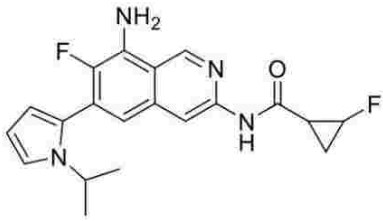
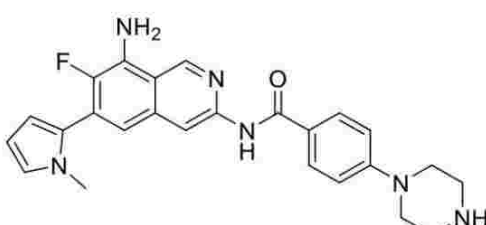
20

30

40

50

【表 A - 2】

2		N-（8-アミノ-6-（1-エチル-1 H-ピロール-2-イル）-7-フルオロ イソキノリン-3-イル）-2-フルオロ シクロプロパン-1-カルボキサミド
3		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6- （1-イソプロピル-1H-ピロール- 2-イル）イソキノリン-3-イル）-2 -フルオロシクロプロパン-1-カルボ キサミド
4		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6- （1-ビニル-1H-ピロール-2-イ ル）イソキノリン-3-イル）-2-フル オロシクロプロパン-1-カルボキサミ ド
5		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6- （1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル）イソキノリン-3-イル）-4-モル ホリノベンズアミド
6		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6- （1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル）イソキノリン-3-イル）-4-（ピ ペラジン-1-イル）ベンズアミド

10

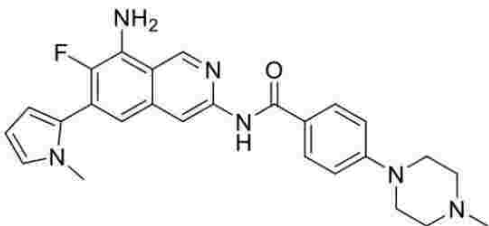
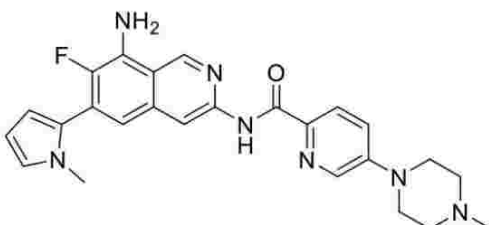
20

30

40

50

【表 A - 3】

7		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -4-(4 -メチルピペラジン-1-イル) ベンズア ミド*
8		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -5-(4 -メチルピペラジン-1-イル) ピリジノ リンアミド
9		N- (8-アミノ-6-(1-エチル-1 H-ピロール-2-イル) -7-フルオロ イソキノリン-3-イル) -4-フルオロ シクロヘキサン-1-カルボキサミド
10		N- (7-シアノ-8-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -2-フル オロシクロプロパン-1-カルボキサミ ド
11		N- (7-シアノ-6-(1-エチル-1 H-ピロール-2-イル) -8-フルオロ イソキノリン-3-イル) -2-フルオロ シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

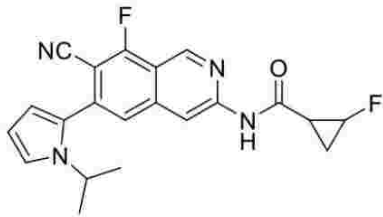
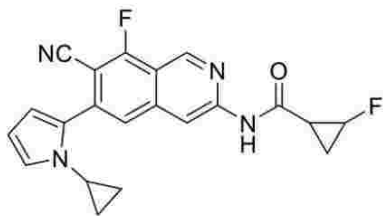
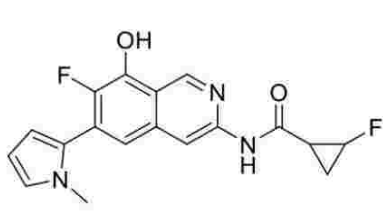
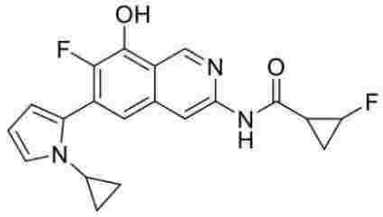
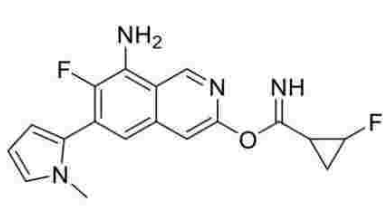
20

30

40

50

【表 A - 4】

12		N- (7-シアノ-8-フルオロ-6- (1-イソプロピル-1H-ピロール- 2-イル) イソキノリン-3-イル) -2- フルオロシクロプロパン-1-カルボ キサミド
13		N- (7-シアノ-6- (1-シクロプロ ピル-1H-ピロール-2-イル) -8- フルオロイソキノリン-3-イル) -2- フルオロシクロプロパン-1-カルボキ サミド
14		2-フルオロ-N- (7-フルオロ-8- ヒドロキシ-6- (1-メチル-1H-ピ ロール-2-イル) イソキノリン-3-イ ル) シクロプロパン-1-カルボキサミド
15		N- (6- (1-シクロプロピル-1H- ピロール-2-イル) -7-フルオロ-8- -ヒドロキシイソキノリン-3-イル) - 2-フルオロシクロプロパン-1-カル ボキサミド
16		8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メ チル-1H-ピロール-2-イル) イソキ ノリン-3-イル 2-フルオロシクロプ ロパン-1-カルバメート

10

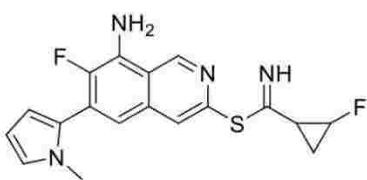
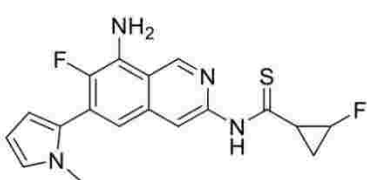
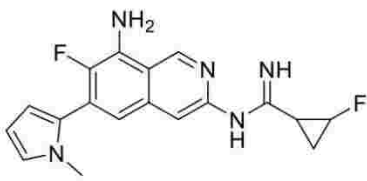
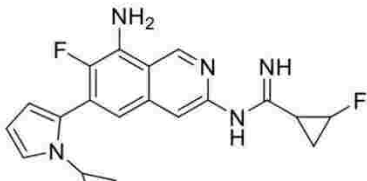
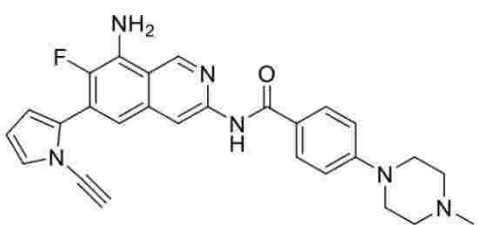
20

30

40

50

【表 A - 5】

17		8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) イソキノリン-3-イル2-フルオロシクロプロパン-1-カルボイミドチオエート
18		N-(8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) イソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボチオアミド
19		N-(8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) イソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシミド
20		N-(8-アミノ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-イル)-7-フルオロイソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシミド
21		N-(8-アミノ-6-(1-エチニル-1H-ピロール-2-イル)-7-フルオロイソキノリン-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド

10

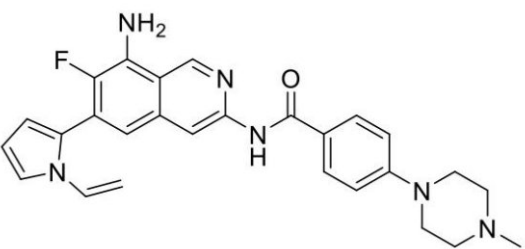
20

30

40

50

【表 A - 6】

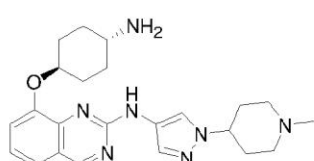
22		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6-（1-ビニル-1H-ピロール-2-イル）イソキノリン-3-イル）-4-（4-メチルピペラジシン-1-イル）ベンズアミド
----	---	---

10

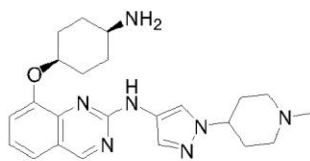
【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の応用であって、 前記化合物は、

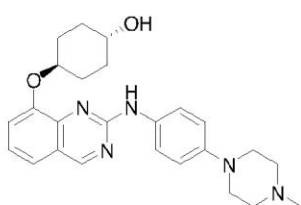
【化 14】



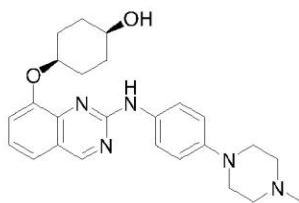
C1



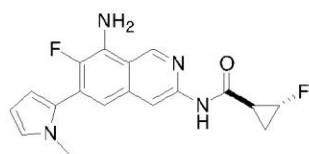
C2



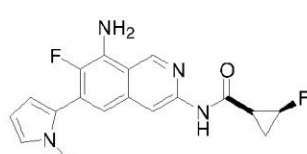
C3



C4



C5



C6

20

30

であることを特徴とする、前記請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の応用。

【請求項 14】

請求項 2～13 のいずれか 1 項に記載の応用であって、

前記ウイルスは、B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus）、麻疹ウイルス（Measles Virus）、シンドビスウイルス（Sindbis Virus）、西ナイルウイルス（West Nile Virus）、デング熱ウイルス（Dengue Virus）、単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus）、ヒトサイトメガロウイルス（Human Cytomegalovirus HCMV）、エボラウイルス（Ebola Virus）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、インフルエンザウイルス（Influenza A Virus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（SARS-CoV）、ジカウイルス（Zika Virus）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、猫伝染性腹膜炎ウイルス（Feline Infectious

40

50

s Peritonitis Virus)、マウス肝炎ウイルス(Mouse Hepatitis Virus)、イヌコロナウイルス(Canine Coronavirus)、猫カリシウイルス(Feline Calicivirus)、猫白血病ウイルス(Feline Leukemia Virus)、猫免疫不全ウイルス(Feline Immunodeficiency Virus)、猫汎白血球減少症ウイルス(Feline Panleukopenia Virus)、鳥伝染性気管支炎ウイルス(Avian Infectious Bronchitis Virus)、豚伝染性胃腸炎ウイルス(Transmissible Gastroenteritis Virus)、豚流行性下痢ウイルス(Porcine Epidemic Diarrhea Virus)、豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルス(Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus)、ウシコロナウイルス(Bovine Coronavirus)等、好ましくは、猫伝染性腹膜炎ウイルス(Feline Infectious Peritonitis Virus)、マウス肝炎ウイルス(Mouse Hepatitis Virus)、単純ヘルペスウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、ジカウイルス、イヌコロナウイルス、猫カリシウイルス、鳥伝染性気管支炎ウイルス、豚流行性下痢ウイルスから選択されることを特徴とする、前記請求項2～13のいずれか1項に記載の応用。

10

【請求項15】

医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、互変異生体、プロドラッグ、代謝物または誘導体および一種または複数種の他の抗ウイルス薬、ならびに任意の薬学的に許容される賦形剤を含むことを特徴とする、前記医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物医学の分野に関する。具体的には、本発明は、インターフェロン関連疾患の治療、特にIFN- β シグナル伝達経路を回復または増強することによってウイルス感染症の治療におけるHPK1阻害剤の応用に関する。

【背景技術】

30

【0002】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ(MAP4K1)としても呼ばれる造血前駆体キナーゼ1(HPK1)は、セリン／スレオニンプロテインキナーゼである。それは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達、核因子 κ Bシグナル伝達、サイトカインシグナル伝達、細胞増殖およびアポトーシス、T細胞受容体／B細胞受容体シグナル伝達およびT／B／樹状細胞媒介性免疫応答を含む、様々な細胞的事象(Cellular Events)に関与する。HPK1は、主に血球で発現する。T細胞では、HPK1は、T細胞受容体(TCR)シグナルの負の調節因子であり、免疫応答の阻害に関与する。TCRの活性化により、HPK1が細胞膜に補充され、その後Tyr281\Ser171\Thr165部位のリン酸化によって活性化が行われる。活性化されたHPK1は、SLP76タンパク質のSer276部位をリン酸化することにより、TCRシグナル複合体を不安定化し、それによってT細胞の活性化および増殖を阻害する。同時に、HPK1活性化は、インターフェロン γ (IFN- γ)の分泌も阻害する。一連の腫瘍免疫動物モデルにおいて、HPK1のノックアウト／ノックダウン、またはHPK1阻害剤の使用は、HPK1による免疫系の抑制を効果的に阻止し、体の免疫力を高め、それによって抗腫瘍効果を増強することができる(Hernandezら、Cell Reports、2018)。もう一方、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(Lymphocytic choriomeningitis virus、LCMV)に感染したマウスにおいて、感染から21日後に、HPK1ノックダウンのマウス血漿中のウイルス力価は、野生型マウスよりも有意に低く、HPK1活性の阻害が新たな抗ウイ

40

50

ルス治療アプローチとなる可能性があることが示唆される。ヤンセン社（Janssen Sciences Ireland Unlimited Company）が申請した特許（WO2020255022）は、B型肝炎ワクチン（HBV）およびHPK1小分子阻害剤の併用がB型肝炎を治療する効果的な治療法となる可能性があることを示す。

【0003】

上記研究基礎にもかかわらず、これまでのところ、HPK1キナーゼとウイルス感染との間の固有のメカニズムは、解明されず、同時に、ウイルス関連疾患の治療のための広域抗ウイルス薬としてのHPK1小分子阻害剤の単独または併用（非ワクチンアジュバント）としての使用を検討した報告はない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、インターフェロン関連疾患、特にウイルス感染症の治療薬として使用できる、一連の新規HPK1阻害剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

第1の態様において、本発明は、インターフェロン関連疾患の治療、または免疫力を高めるための薬物の調製におけるHPK1阻害剤の応用を提供する。

好ましい実施形態において、前記インターフェロンは、IFN-βおよび／またはIFN-γである。

好ましい実施形態において、前記薬物は、IFN-βおよび／またはIFN-γシグナル伝達経路エンハンサーである。

【0006】

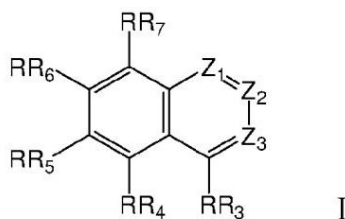
具体的な実施形態において、前記インターフェロン関連疾患は、ウイルス感染症である。

好ましい実施形態において、前記ウイルス感染は、IFN-β／IFN-γが治療効果および／または予防効果を有するウイルス感染症である。

【0007】

具体的な実施形態において、HPK1阻害剤は、式Iで表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、互変異生体、プロドラッグ、代謝物または誘導体であり、

【化1】



式において、Z₁は、NまたはC-RR₁から選択され、

Z₂およびZ₃は、それぞれ、NまたはC-RR₂から選択され、ここで、Z₂およびZ₃は、異なり、

RR₁は、水素、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、置換または非置換のC₁-6アルキル基、置換または非置換のC₃-6シクロアルキル基、置換または非置換のC₁-6アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、

RR₂は、置換または非置換のヒドロキシル基、置換または非置換のアミノ基、または置換または非置換のスルフヒドリル基から選択され、

RR₃は、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換のC₁-6アルキル基、置換または非置換のC₃-8シクロアルキル基、置換または非置換のC₁-6

アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、

RR_4 、 RR_5 、 RR_6 、 RR_7 は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基、置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換のアミド基、置換または非置換の C_{5-10} ヘテロアリール基或いは RR_8-Z_4 から選択され、

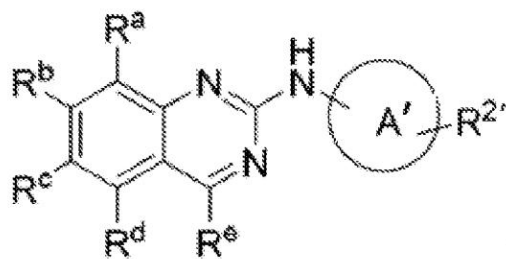
RR_8 は、置換または非置換のアルキル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは置換または非置換のヒドロキシ基から選択され、

Z_4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択される。

【0008】

具体的な実施形態において、式Iで表される化合物は、以下の式I-1で表される化合物であり、

【化2】



式において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d のいずれか一つは、 $R^{1'}-X'$ であり、残りは、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

R^e は、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基、或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

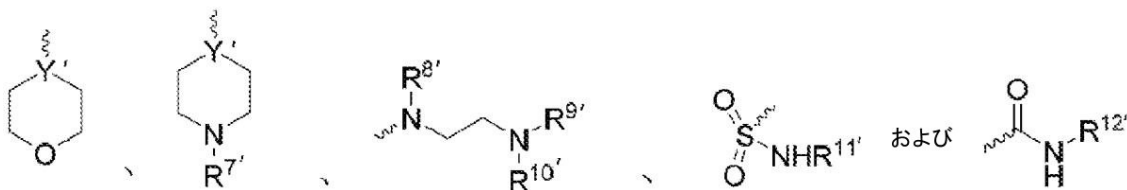
X' は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

$R^{1'}$ は、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは $R^{14'}-O-(CH_2)_m-$ であり、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5であり、 $R^{14'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

A環は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され、

【化3】



ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキ

ル基或いは置換または非置換の C_3-8 シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_1-6 アルキル基或いは置換または非置換の C_3-8 シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_1-6 アルキル基或いは置換または非置換の C_3-8 シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_1-6 アルキル基或いは置換または非置換の C_3-8 シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の 4～6 員ヘテロシクリル基である。

【0009】

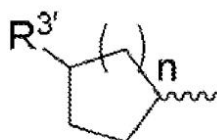
好ましい実施形態において、前記 $R^{1'}$ は、置換または非置換の 5～8 員シクロアルキル基或いは置換または非置換の 5～8 員ヘテロシクリル基であり、ここで、前記ヘテロシクリル基は、O、S または N から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する。

10

【0010】

好ましい実施形態において、 $R^{1'}$ が置換された 5～8 員シクロアルキル基である場合、前記 $R^{1'}$ は、

【化 4】

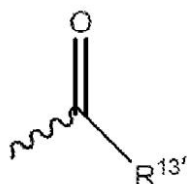


20

であり、ここで、 n は、1、2、3 または 4 であり、

前記 $R^{3'}$ は、 $-OR^{4'}$ または $-NR^{5'}R^{6'}$ であり、ここで、 $R^{4'}$ は、H、

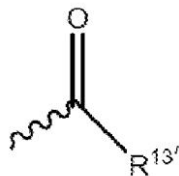
【化 5】



30

置換または非置換のアルキル基、或いは置換または非置換のシクロアルキル基であり、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、独立して、H、

【化 6】



置換または非置換のアルキル基、或いは置換または非置換のシクロアルキル基であり、ここで、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、同時に置換または非置換のシクロアルキル基ではない。

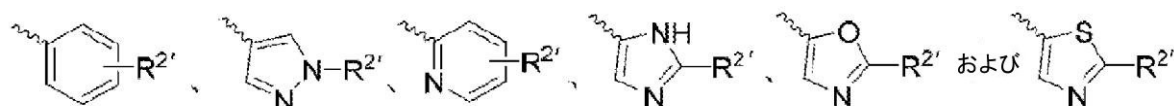
40

【0011】

前記 $R^{13'}$ は、H、置換または非置換の C_1-6 アルキル基、置換または非置換の C_3-8 シクロアルキル基である。

好ましい実施形態において、前記 A 環は、

【化 7】



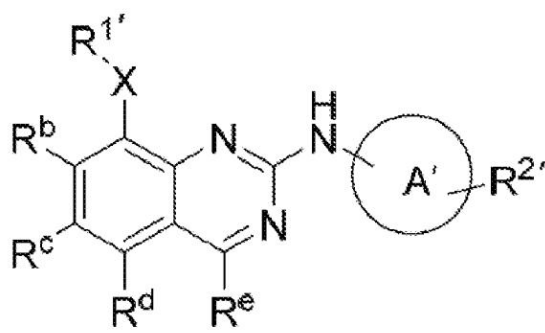
50

の基から選択される。

【0012】

具体的な実施形態において、式Ⅰ-1で表される化合物は、式Ⅰ-1-1で表されたとおりであり、

【化8】



10

式において、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

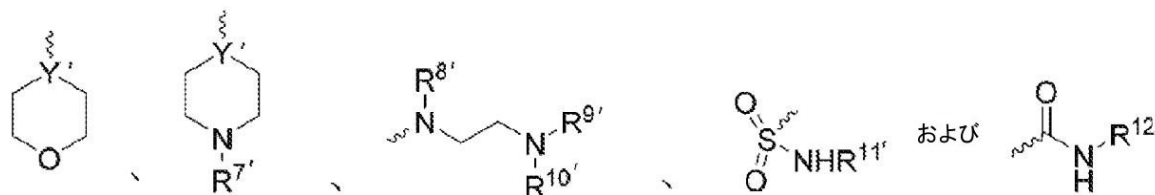
20

$R^{1'}$ は、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクリル基或いは $R^{1'4'}-O-(CH_2)_m-$ であり、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5であり、 $R^{1'4'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

A環は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され、

【化9】



30

ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の4～6員ヘテロシクリル基である。

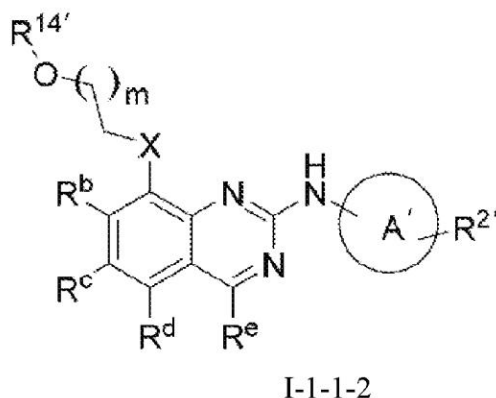
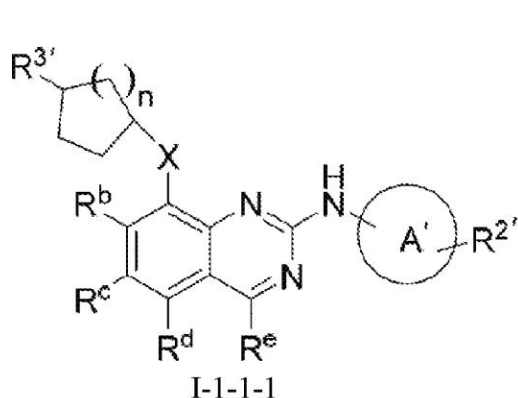
40

【0013】

具体的な実施形態において、式Ⅰ-1で表される化合物は、式Ⅰ-1-1-1または式Ⅰ-1-1-2で表されたとおりであり、

50

【化 10】



10

式において、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ基、ハロゲン、シアノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基から選択され、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、カルボニル基、カルボニルアミノ基またはアミノカルボニル基から選択され、

n は、1、2、3または4であり、

m は、0、1、2、3、4または5であり、

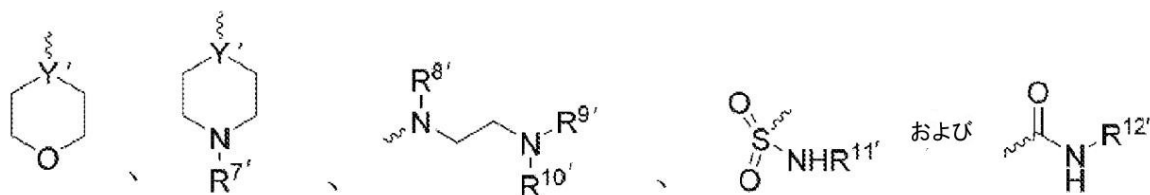
20

$R^{14'}$ は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、

A' 環は、置換または非置換のアリール基（好ましくは置換または非置換のフェニル）或いは置換または非置換の5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、O、SまたはNから選択される1～4個のヘテロ原子を有し、

$R^{2'}$ は、以下の置換基から選択され

【化 11】



30

ここで、 Y' は、CまたはNであり、 $R^{7'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{8'}$ は、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{9'}$ および $R^{10'}$ は、独立して、H、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{11'}$ は、H、置換または非置換のアミノ基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基或いは置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキル基であり、 $R^{12'}$ は、置換または非置換の4～6員ヘテロシクリル基である。

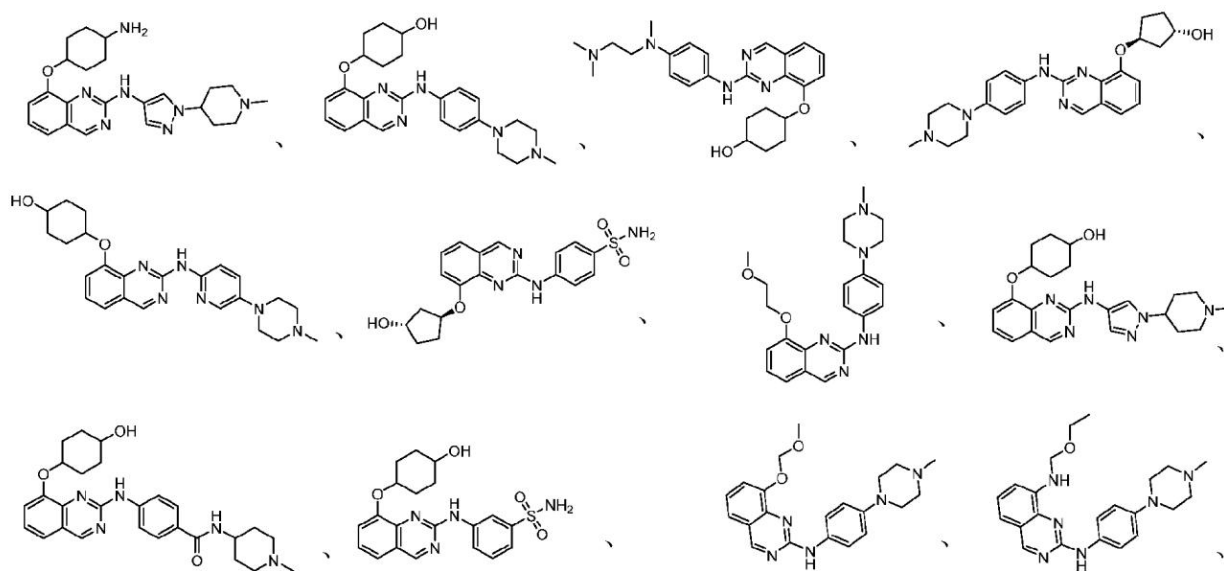
40

【0014】

具体的な実施形態において、前記化合物は、以下からなる群から選択される。

50

【化 1 2 - 1】



10

20

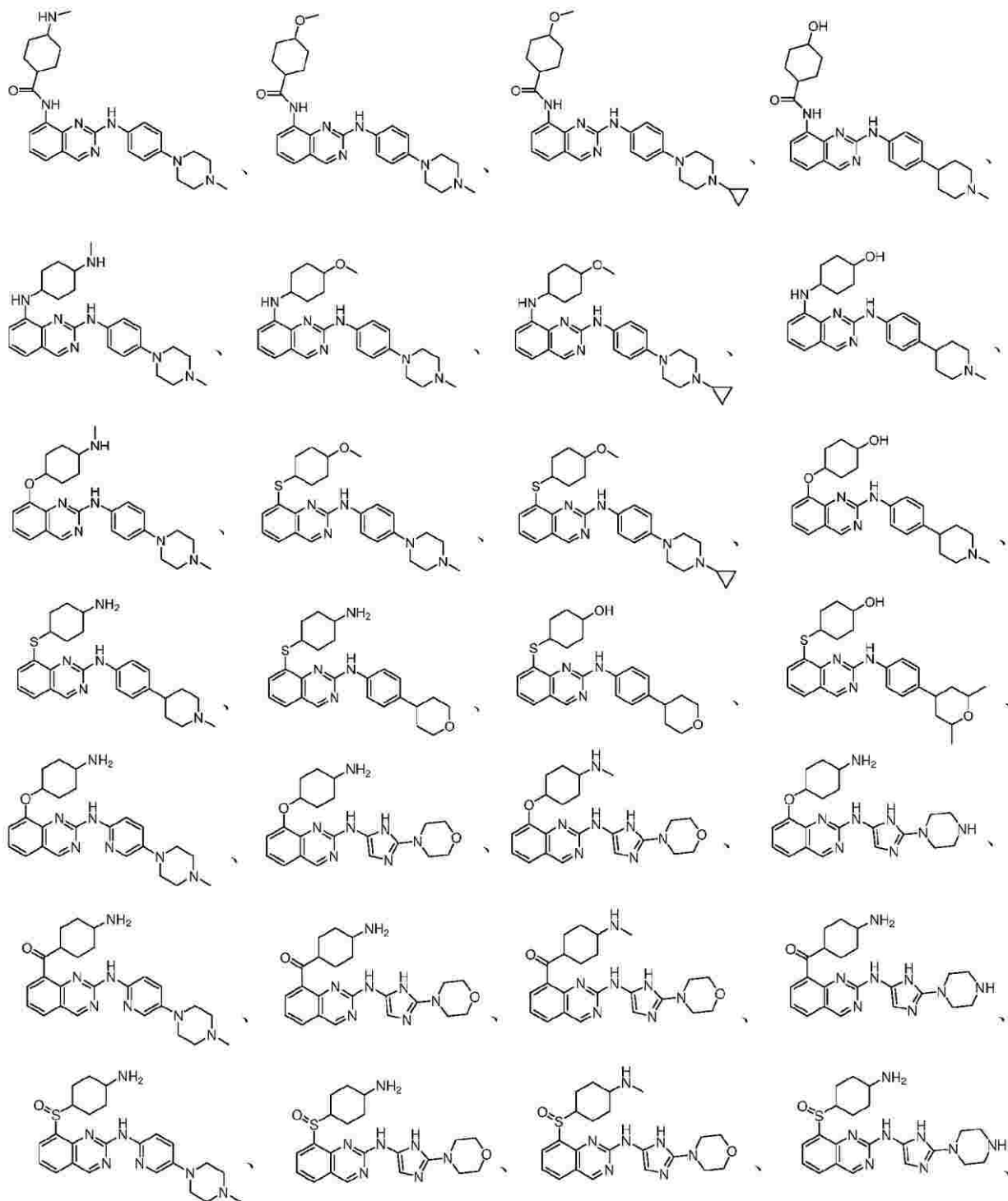
30

40

50

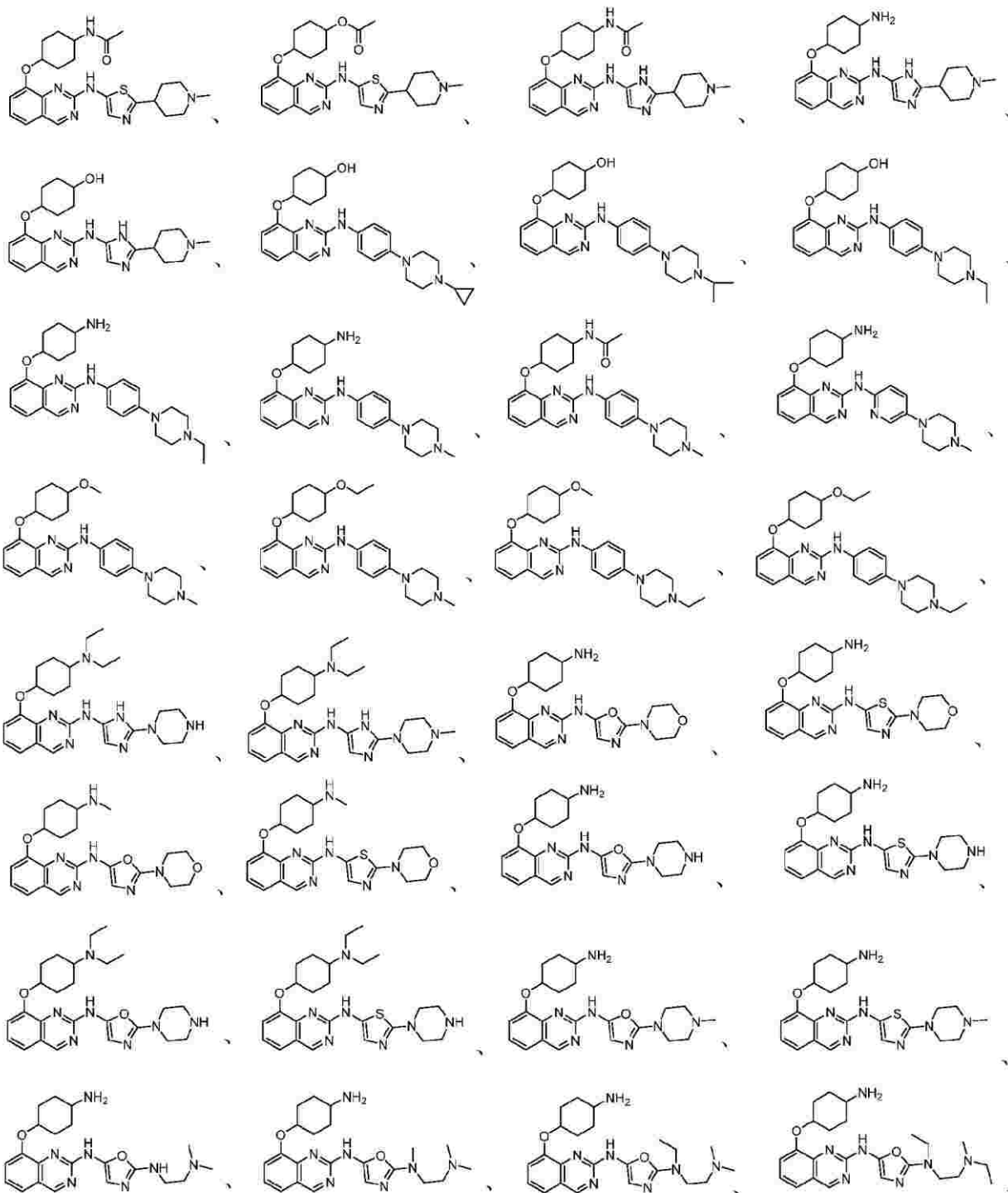
【 0 0 1 5】

【化 1 2 - 2】



【0 0 1 6】

【化 1 2 - 3】



【0 0 1 7】

10

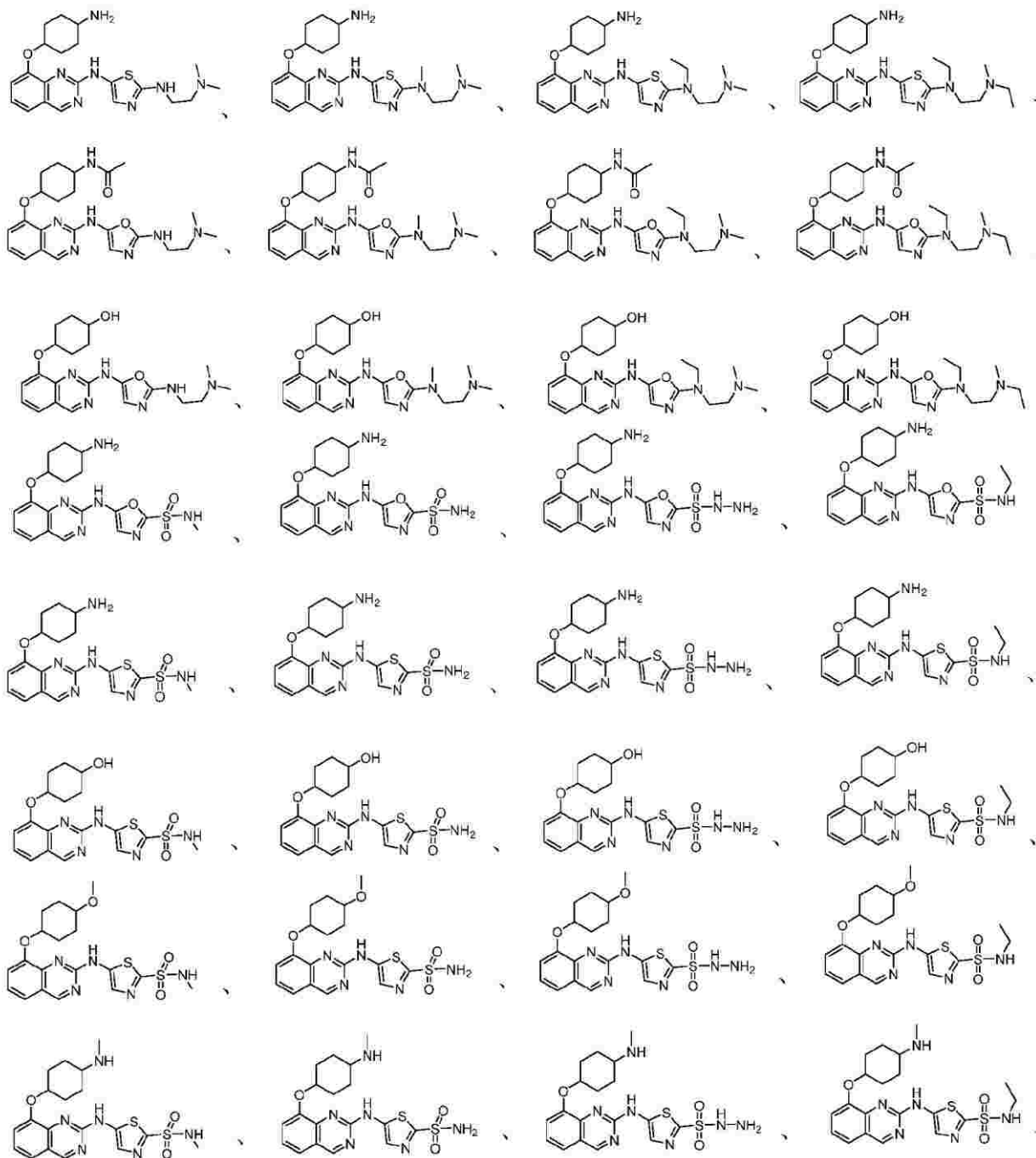
20

30

40

50

【化 1 2 - 4】



10

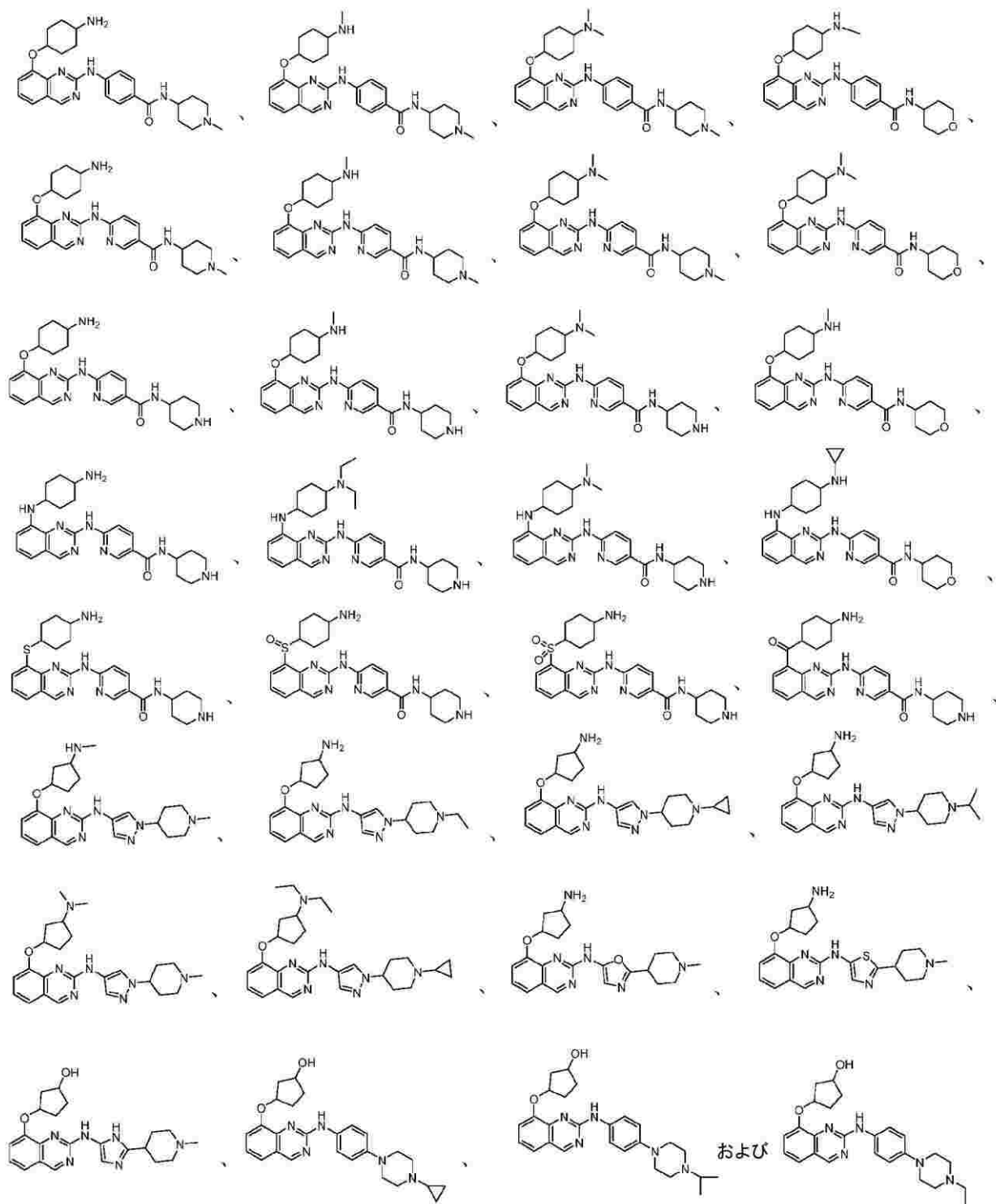
20

30

40

【 0 0 1 8 】

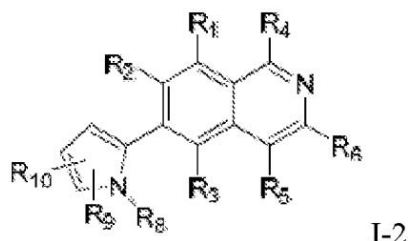
【化 1 2 - 5】



【0 0 1 9】

具体的な実施形態において、式 I で表される化合物は、以下の式 I - 2 で表される化合物であり、

【化 1 3】



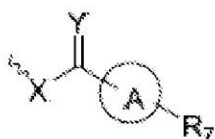
式において、

10

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、置換または非置換の C_{1-6} アルキル基、置換または非置換の C_{3-6} シクロアルキル基、置換または非置換の C_{1-6} アルコキシ基、置換または非置換のアミノ基或いは置換または非置換のアミド基から選択され、且つ R_1 および R_2 は、水素ではなく、

R_6 は、

【化 1 4】



20

であり、

X は、 O または NH または S であり、 Y は、 O または NH または S であり、 A 環は、置換または非置換の C_{3-6} シクロアルキル基或いは置換または非置換の C_{6-10} アリール基或いは置換または非置換の C_{5-10} ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基とは、一つまたは複数の N 、 O または S ヘテロ原子を含むアリール基を指し、 R_7 は、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アミド基、分岐鎖または直鎖の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{5-10} ヘテロアリール基或いは $-C(O)R'$ を含む、様々な環上の単一または複数の置換であり、前記 R' は、 C_{3-6} ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基または C_{5-10} ヘテロアリール基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基および C_{5-10} ヘテロアリール基は、水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CONH_2$ を含む様々な単一または複数の置換をさらに含むか、或いは、 R_7 および A 環は、一緒になって、置換または非置換の縮合環基、架橋環基、ヘテロ架橋環基、スピロ環基或いはヘテロスピロ環基を形成し、

30

R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、

i. 水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または C_{1-6} アルコキシ基、

40

ii. 水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、モノ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を含む、様々な単一または複数の置換をさらに含む分岐鎖または直鎖の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基、

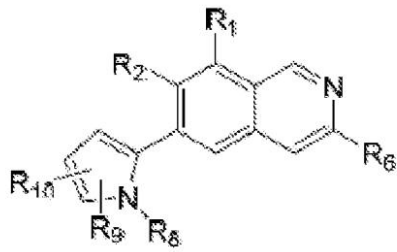
iii. 水素、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシル基、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ を含む、様々な単一または複数の置換を含む C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基または C_{5-10} ヘテロアリール基から選択される。

50

【 0 0 2 0 】

具体的な実施形態において、式 I - 2 で表される化合物は、式 I - 2 - 1 で表されたとおりであり、

【 化 1 5 】

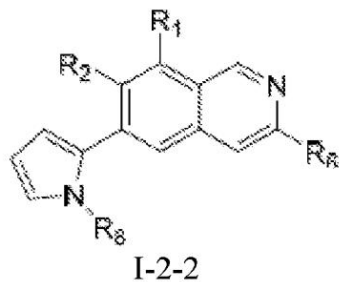


10

式において、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

具体的な実施形態において、式 I - 2 で表される化合物は、式 I - 2 - 2 で表されたとおりであり、

【 化 1 6 】



20

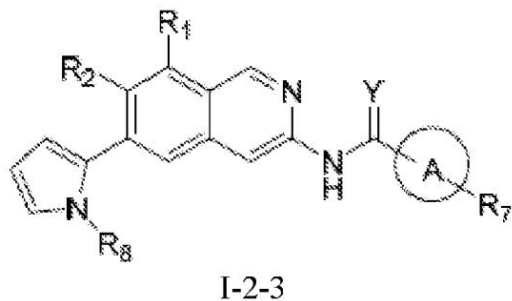
式において、 R_1 、 R_2 、 R_6 および R_8 は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

好ましい実施形態において、 X は、 NH である。

【 0 0 2 1 】

具体的な実施形態において、式 I - 2 で表される化合物は、式 I - 2 - 3 で表されたとおりであり、

【 化 1 7 】



40

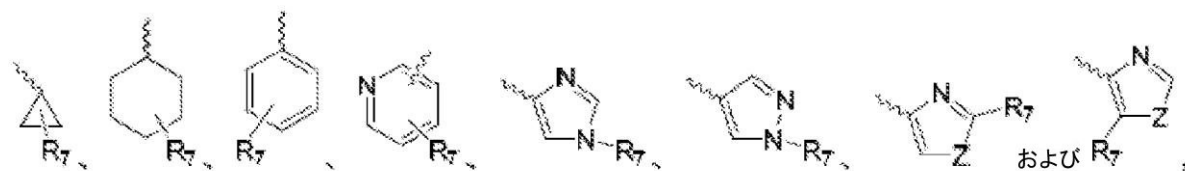
式において、 R_1 、 R_2 、 R_8 および A 環は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

【 0 0 2 2 】

好ましい実施形態において、前記 A 環は、

50

【化 1 8】



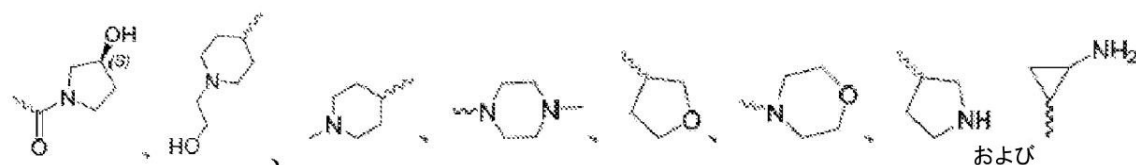
から選択され、

ここで、 Z は、 0 または S である。

【 0 0 2 3 】

好ましい実施形態において、 R_7 は、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アミド基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ビニル基、エチニル基、

【化 19】

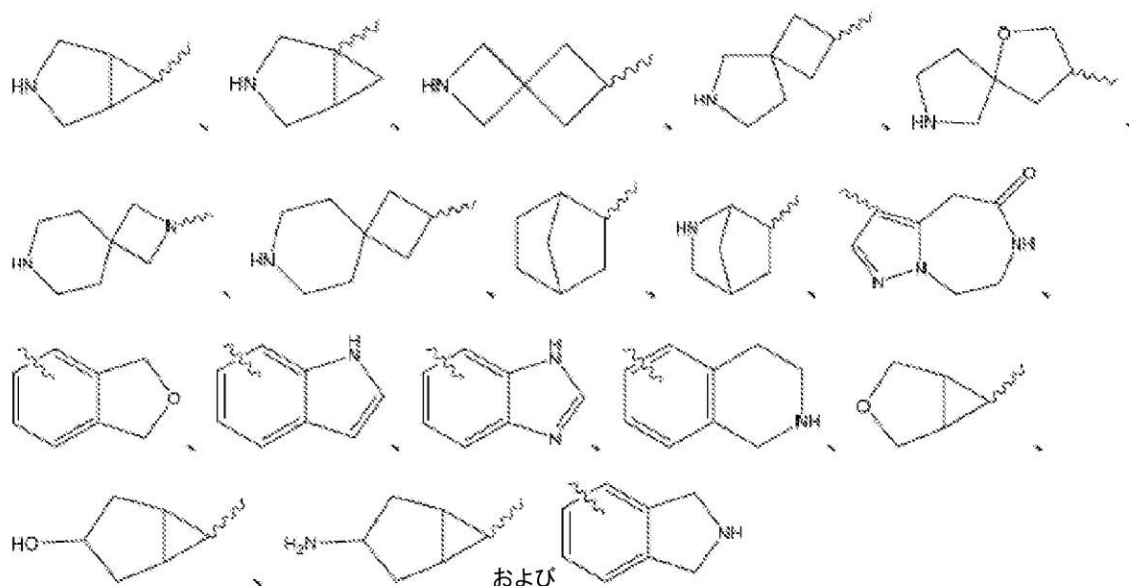


から選択される。

【 0 0 2 4 】

好ましい実施形態において、前記 A 環および R₇ は、一緒になって、

【化 2 0】



からなる群から選択される任意に置換された縮合環基、架橋環基、ヘテロ架橋環基、スピロ環基またはヘテロスピロ環基を形成する。

【 0 0 2 5 】

好ましい実施形態において、前記 R₁ は、アミノ基、ヒドロキシル基、シアノ基、メトキシ基またはハロゲン置換基である。

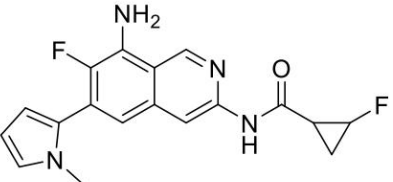
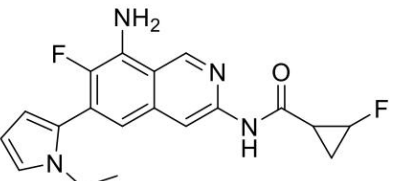
好ましい実施形態において、R₈は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ビニル基、エチニル基或いは置換または非置換のアリール基（好ましくはフェニル）または5員ヘテロアリール基である。

好ましい実施形態において、R₈は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、置換または非置換のフェニル基である。

【 0 0 2 6 】

具体的な実施形態において、前記化合物は、以下から選択される。

【表 A - 1】

番号	化合物の構造	名称
1		N-（8-アミノ-7-フルオロ-6-（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）イソキノリン-3-イル）-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
2		N-（8-アミノ-6-（1-エチル-1H-ピロール-2-イル）-7-フルオロイソキノリン-3-イル）-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

10

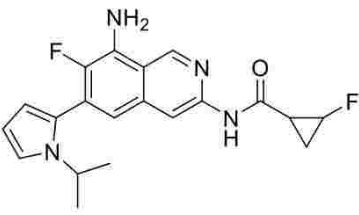
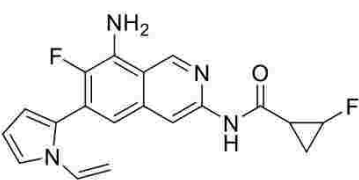
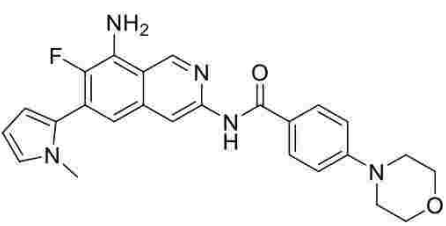
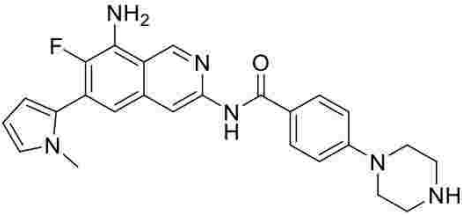
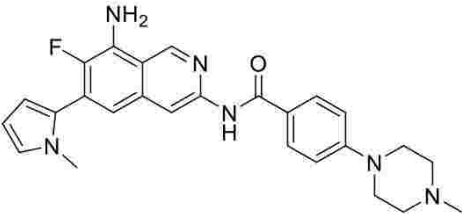
20

30

40

50

【表 A - 2】

3		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-イソプロピル-1H-ピロール- 2-イル) イソキノリン-3-イル) -2 -フルオロシクロプロパン-1-カルボ キサミド
4		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-ビニル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -2-フル オロシクロプロパン-1-カルボキサミ ド
5		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -4-モル ホリノベンズアミド
6		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -4- (ピ ペラジン-1-イル) ベンズアミド
7		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -4- (4 -メチルピペラジン-1-イル) ベンズア ミド

10

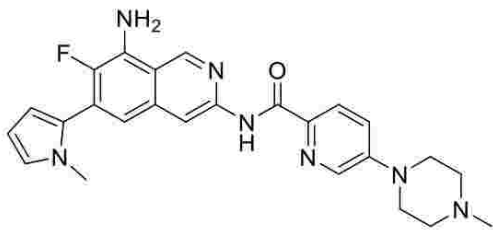
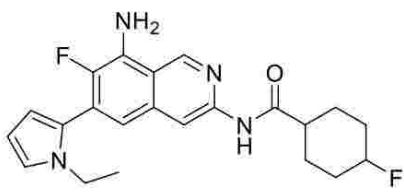
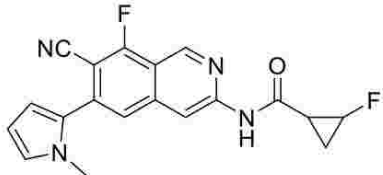
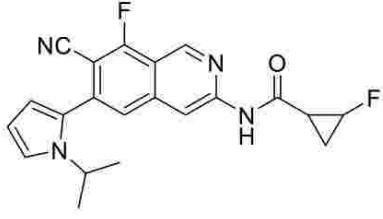
20

30

40

50

【表 A - 3】

8		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -5-(4 -メチルピペラジン-1-イル) ピリジノ リンアミド
9		N- (8-アミノ-6-(1-エチル-1 H-ピロール-2-イル) -7-フルオロ イソキノリン-3-イル) -4-フルオロ シクロヘキサノ-1-カルボキサミド
10		N- (7-シアノ-8-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -2-フル オロシクロプロパン-1-カルボキサミ ド
11		N- (7-シアノ-6-(1-エチル-1 H-ピロール-2-イル) -8-フルオロ イソキノリン-3-イル) -2-フルオロ シクロプロパン-1-カルボキサミド
12		N- (7-シアノ-8-フルオロ-6- (1-イソプロピル-1H-ピロール- 2-イル) イソキノリン-3-イル) -2 -フルオロシクロプロパン-1-カルボ キサミド

10

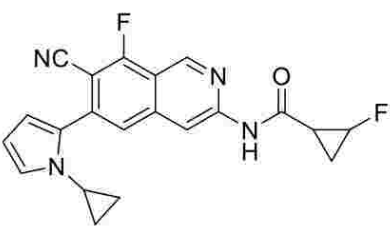
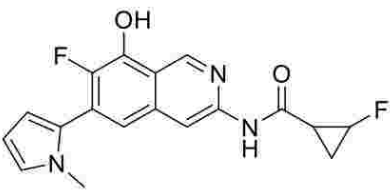
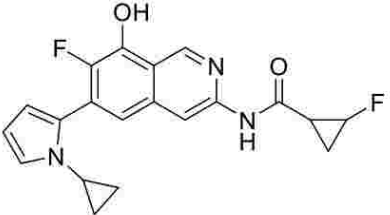
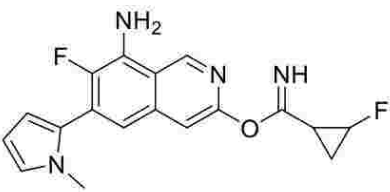
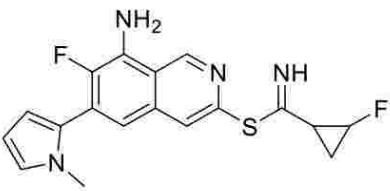
20

30

40

50

【表 A - 4】

13		N-(7-シアノ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-イル)-8-フルオロイソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
14		2-フルオロ-N-(7-フルオロ-8-ヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソキノリン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド*
15		N-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-イル)-7-フルオロ-8-ヒドロキシイソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド
16		8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソキノリン-3-イル2-フルオロシクロプロパン-1-カルバメート
17		8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソキノリン-3-イル2-フルオロシクロプロパン-1-カルボイミドチオエート

10

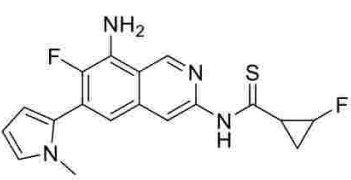
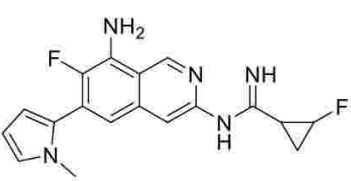
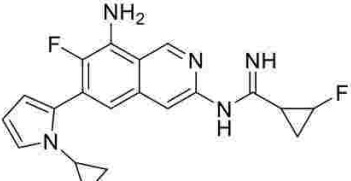
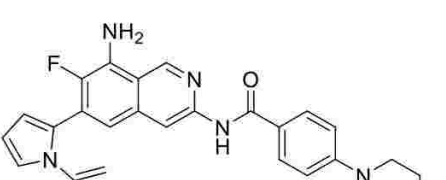
20

30

40

50

【表 A - 5】

18		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -2-フル オロシクロプロパン-1-カルボチオア ミド
19		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -2-フル オロシクロプロパン-1-カルボキシミ ド
20		N- (8-アミノ-6- (1-シクロプロ ピル-1H-ピロール-2-イル) -7- フルオロイソキノリン-3-イル) -2- フルオロシクロプロパン-1-カルボキ シミド
21		N- (8-アミノ-6- (1-エチニル- 1H-ピロール-2-イル) -7-フルオ ロイソキノリン-3-イル) -4- (4- メチルピペラジン-1-イル) ベンズアミ ド
22		N- (8-アミノ-7-フルオロ-6- (1-ビニル-1H-ピロール-2-イ ル) イソキノリン-3-イル) -4- (4- メチルピペラジン-1-イル) ベンズア ミド。

10

20

30

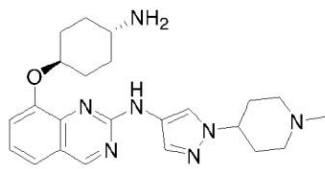
40

【0027】

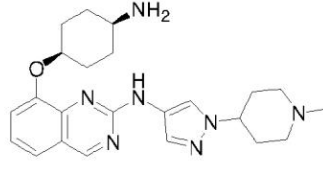
具体的な実施形態において、前記化合物は、

50

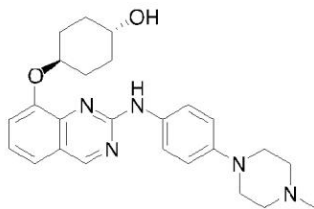
【化 2 1】



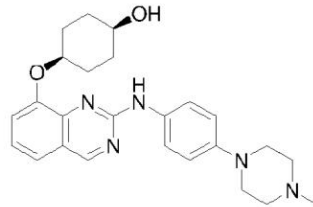
C1



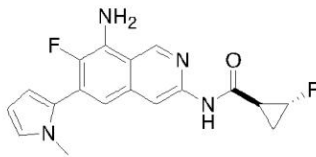
C2



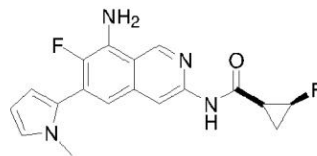
C3



C4



C5



C6

である。

【0028】

具体的な実施形態において、前記ウイルスは、B型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus）、麻疹ウイルス（Measles Virus）、シンドビスウイルス（Sindbis Virus）、西ナイルウイルス（West Nile Virus）、デング熱ウイルス（Dengue Virus）、単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus）、ヒトサイトメガロウイルス（Human Cytomegalovirus HCMV）、エボラウイルス（Ebola Virus）、C型肝炎ウイルス（HCV）、インフルエンザウイルス（Influenza A Virus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（SARS-CoV）、ジカウイルス（Zika Virus）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、猫伝染性腹膜炎ウイルス（Feline Infectious Peritonitis Virus）、マウス肝炎ウイルス（Mouse Hepatitis Virus）、イヌコロナウイルス（Canine Coronavirus）、猫カリシウイルス（Feline Calicivirus）、猫白血病ウイルス（Feline Leukemia Virus）、猫免疫不全ウイルス（Feline Immunodeficiency Virus）、猫汎白血球減少症ウイルス（Feline Panleukopenia Virus）、鳥伝染性気管支炎ウイルス（Avian Infectious Bronchitis Virus）、豚伝染性胃腸炎ウイルス（Transmissible Gastroenteritis Virus）、豚流行性下痢ウイルス（Porcine Epidemic Diarrhea Virus）、豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルス（Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus）、ウシコロナウイルス（Bovine Coronavirus）等、好ましくは、猫伝染性腹膜炎ウイルス（Feline Infectious Peritonitis Virus）、マウス肝炎ウイルス（Mouse Hepatitis Vir

10

20

30

40

50

us)、単純ヘルペスウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、ジカウイルス、猫伝染性腹膜炎ウイルス、イヌコロナウイルス、猫カリシウイルス、鳥伝染性気管支炎ウイルス、豚流行性下痢ウイルスから選択される。

【0029】

第2の態様において、本発明は、医薬組成物を提供し、前記医薬組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、互変異生体、プロドラッグ、代謝物または誘導体および一種または複数種の他の抗ウイルス薬、ならびに任意の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0030】

第3の態様において、本発明は、インターフェロン関連疾患の治療薬として使用するための本発明の化合物を提供する。

【0031】

第4の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を、それを必要とする被験者に投与するステップを含む、インターフェロン関連疾患を治療する方法を提供する。

【発明の効果】

【0032】

本発明の範囲内で、本発明の上記の各技術的特徴と以下（例えば、実施例）に具体的に説明される各技術的特徴との間を、互いに組み合わせることにより、新しいまたは好ましい技術的解決策を構成することができることに理解されたい。スペースに限りがあるため、ここでは繰り返さない。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】HPK1の過剰発現がSeVウイルスによって誘導されるIFN-βシグナル伝達経路を有意に阻害できることを示す。

【図2】異なる用量でのHPK1の過剰発現がSeVによって誘導されるIFN-β発現を用量依存的に阻害できることを示す。

【図3】異なる用量でのHPK1の過剰発現がSeVによって誘導されるISRE発現を用量依存的に阻害できることを示す。

【図4】HPK1小分子阻害剤がHPK1によって阻害されたIFN-β発現を回復することを示す。

【図5】化合物C2がHPK1によって阻害されたIFN-β発現を用量依存的に回復することを示す。

【図6】HPK1阻害剤がMHV感染C57マウスモデルの肝臓組織におけるウイルス発現量を有意に減少させることを示す。

【図7】異なる用量のC1化合物の経口投与（1日2回）が、MHV感染C57マウスの肝臓内のウイルス含有量に対して用量依存的な阻害効果を有することを示す。

【図8】異なる用量のC1化合物の経口投与（1日2回）が、MHV感染C57マウス血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）に対して用量依存的な阻害効果を有することを示す。

【図9】化合物DD02001Hの合成経路を示す。

【図10】化合物DD02013Hの合成経路を示す。

【図11】化合物DD02014Hの合成経路を示す。

【図12】化合物DD02006Hの合成経路を示す。

【図13】化合物DD02008Hの合成経路を示す。

【図14】化合物DD02015Hの合成経路を示す。

【図15】化合物DD02021Hの合成経路を示す。

【図16】化合物DD02018Hの合成経路を示す。

【図17】化合物DD02002Hの合成経路を示す。

【図18】化合物DD02019Hの合成経路を示す。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明者らは、広範囲かつ詳細な研究の後、一連の高活性、高選択性のHPK1小分子阻害剤を予期せずに発見した。本発明者らは、HPK1キナーゼとウイルス感染との間の固有のメカニズム関係についてさらに詳しく説明し、同時に細胞および動物モデルレベルでの単独療法としてのこれらのHPK1小分子阻害剤の抗ウイルス効果を評価する。研究結果によると、HPK1小分子阻害剤が単剤または組成物としてウイルス関連疾患の治療における新しいタイプの広域抗ウイルス療法として有望であることを示す。この基礎に基づいて本発明を完成させた。

【0035】

用語の定義

本明細書で使用される用語は、当業者によって従来理解されているものと同一または類似である。わかりやすくするために、本明細書で使用されるいくつかの用語を次のように定義する。

【0036】

本明細書で使用される「アルキル基」という用語は、例えば1~12、1~6または1~4個の炭素原子を含む分岐鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基（例えばn-プロピル基およびイソプロピル基）、ブチル基（例えばn-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基およびt-ブチル基）、ペンチル基（例えばn-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基）、n-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-エチルブチル基、3-メチルペンチル基および4-メチルペンチル基を含むが、これらに限定されない。記号「C」の後の下付き文字として表される数字位は、特定の基に含まれることができる炭素原子の数を示す。例えば、「C₁₋₆アルキル基」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を指す。

【0037】

本明細書で使用される「アルケニル基」という用語は、少なくとも一つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。前記アルケニル基は、一つまたは複数の置換基によって任意に置換されていてもよく、且つ「シス」および「トランス」配向を有する基、または「E」および「Z」配向を有する基を含む。例としては、ビニル基、アリル基等を含むが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用される「アルキニル基」という用語は、通常、少なくとも一つの三重結合を有する分岐鎖または直鎖の炭化水素基を指す。アルキニル基は、任意に置換されていてもよい。本出願において、「C₂₋₃アルキニル基」、「C₂₋₄アルキニル基」、「C₂₋₅アルキニル基」、「C₂₋₆アルキニル基」、「C₂₋₇アルキニル基」および「C₂₋₈アルキニル基」という用語は、通常、それぞれ少なくとも2個、且つ最大で3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル基、プロビニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基等を含む。

【0039】

本明細書で使用される「シクロアルキル基」という用語は、環状炭化水素分子から一つの水素原子が失われて得られた基を指す。シクロアルキル基の代表的な例は、シクロプロピル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基を含むが、これらに限定されない。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基である。

【0040】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、酸素（O）、硫黄（S）または窒素（N）を指す。「ハロ」および「ハロゲン」とは、指F、Cl、BrまたはIを指す。対応的に、「ハロアルキル基」という用語は、一つまたは複数のハロゲンによって置換さ

10

20

30

40

50

れたアルキル基を指す。

【0041】

本明細書で使用される「シアノ基」という用語は、 $-CN$ 基を指す。「アミノ基」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0042】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル基」または「ヘテロシクリル基」という用語は、1～4個のヘテロ原子（単環式の場合）、1～6個のヘテロ原子（二環式の場合）または1～9個のヘテロ原子（三環式の場合）を含むシクロアルキル基を指し、前記ヘテロ原子は、O、SまたはNから選択される。ヘテロシクロアルキル基は、一つまたは複数の置換基によって任意に置換されていてもよい。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基各環的0個、1個、2個、3個または4個原子は、置換基によって置換されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,3-ジオキソリル基、THF基、テトラヒドロチエニル基、チエニル基等を含む。

10

【0043】

本明細書で使用される「芳香環」または「アリール基」という用語は、炭化水素の単環式、二環式または三環式芳香環系から一つの水素原子を失うことによって得られた基を指す。アリール基は、一つまたは複数の置換基によって任意に置換されていてもよい。一実施形態において、各アリール環の0個、1個、2個、3個、4個、5個または6個の原子は、置換基によって置換されていてもよい。アリール基の例としては、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フルオレニル基、インデニル基、アズレニル基等を含む。

20

【0044】

本明細書で使用される「芳香族複素環」または「ヘテロアリール基」という用語は、少なくとも一つの環に少なくとも一つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有する「芳香環」または「アリール基」を指し、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、SまたはNから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子含有ヘテロアリール基の各環は、1または2個の酸素原子または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含有してもよく、条件は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、且つ各環が少なくとも一つの炭素原子を有することである。ヘテロアリール基は、任意の環の利用可能な任意の窒素原子または炭素原子に結合できる。ヘテロアリール環系は、非置換であってもよく、または一つまたは複数の置換基を含んでいてもよい。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、キノリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イソキノリル基、インダゾリル基等を含む。

30

【0045】

本明細書で使用される「アルコキシ基」という用語は、 $-O-$ アルキル基を指す。アルコキシ基は、一つまたは複数の置換基によって任意に置換されていてもよい。

【0046】

本明細書において、「 (CO) 」および「 $C(O)$ 」は、カルボニル基部分を表す。適切なカルボニル基部分の例としては、ケトンおよびアルデヒド部分を含むが、これらに限定されない。

40

【0047】

本明細書で使用される「アルキルアミノ基」という用語は、一つまたは二つのアルキル基によって置換されたアミノ基を指す。「アミノアルキル基」という用語は、一つまたは複数のアミノ基によって置換されたアルキル基を指す。「ヒドロキシアルキル基」という用語は、一つまたは複数のヒドロキシル基によって置換されたアルキル基を指す。前記アルキル基部分は、任意選択で一つまたは複数の置換基を有する。

【0048】

本明細書で使用される「スピロシクリル基」という用語は、二つの炭素環が一つの炭素

50

原子を有する多環式基を指す。ヘテロスピロシクリル基とは、二つの単環式が一つの炭素原子を共有する多環式基を指し、ここで、二つの環は、一つまたは複数のヘテロ原子を含むことができる。

【0049】

本明細書で使用される「架橋環基」という用語は、任意の二つの炭素環が直接結合していない二つの炭素原子を共有する環式基を指し、環を形成する数に応じて、二環式、三環式、四環式等に分類されることができる。「ヘテロ架橋環基」とは、多環式ヘテロシクリル基を指し、且つ当該多環式のヘテロシクリル基の二つの環は、隣接しない二つの炭素原子またはヘテロ原子を共有する。

【0050】

本明細書で使用される「縮合環基」という用語は、環端を共有する二つ以上の炭素環によって形成される多環式有機化合物を指す。「ヘテロ縮合環基」とは、多環式ヘテロシクリル基を指し、且つ当該多環式ヘテロシクリル基のうちの二つの環は、隣接する二つの炭素原子またはヘテロ原子を共有する。

【0051】

本明細書で使用される「異性体」または「立体異性体」という用語は、同じ化学組成を有するが空間内の原子または基の配置が異なる化合物を指す。

【0052】

「互変異生体」または「互変異性形態」という用語は、異なるエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。例えば、プロトン性互変異生体（プロトン性互変異性体とも呼ばれる）は、例えばケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化等、プロトン移動による相互変換を含む。原子価互変異生体は、結合電子の一部の再構成による相互変換を含む。

【0053】

「ジアステレオマー」という用語は、二つ以上の不斉中心を有し且つその分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の二つの立体異性体を指す。二つのエナンチオマーの等モル混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ばれる。

【0054】

本明細書で使用される「予防および／または治療」という用語は、疾患の予防および／または治療だけでなく、一般に、疾患の発症の予防、疾患の進行の遅延または逆転、疾患に関連する一種または複数種の症状の発症の予防または遅延、疾患に関連する一種または複数種の症状の減少および／または軽減、疾患および／またはそれに関連する任意の症状の重症度および／または持続時間時間の軽減、および／または疾患および／またはそれに関連する任意の症状の重症度のさらなる増加の予防、疾患によって引き起こされる任意の生理学的損傷の予防、減少または逆転、ならびに治療を受ける患者にとって一般的に有益な任意の薬理学的効果も含む。本出願の化合物または組成物は、疾患の何らかの症状または表現の完全な治癒または根絶を達成するための実行可能な治療剤を形成する必要はない。関連分野で認識されるように、治療剤として使用される薬物は、特定の病状の重症度を軽減するが、有用な治療剤とみなされるために、疾患のすべての症状を排除する必要はない。同様に、予防的に投与される治療は、実行可能な予防剤を構成するために、状態の発症を予防するのに完全に有効である必要はない。被験者における疾患の影響を簡単に減少するだけ（例えば、その症状の数または重症度を減少することによって、または別の治療法の有効性を高めることによって、または別の有益な効果を生み出すことによって）、または疾患が発生または悪化する可能性を減少するだけで十分な場合がある。本明細書で使用される「予防および／または治療」という用語は、様々な手段による疾患の予防および／または治療を含み、例えば、被験者の免疫力を改善することによって、疾患の予防および／または治療を達成することができる。

【0055】

本明細書で使用される「投薬」または「投与」という用語は、前記化合物が被験者に導

10

20

30

40

50

入されてその意図された機能を達成する手段を含む。使用できる投与経路の例としては、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、くも膜下腔内）、局所、経口、吸入、直腸および経皮を含む。

【0056】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、所望の結果を効果的に達成するために必要な用量および期間（Time Period）における量を含む。有効量の化合物は、例えば被験者の疾患状態、年齢および体重等の要因、ならびに当該被験者において所望の応答を誘発する当該化合物の能力等の要因に応じて変化することができる。最適な治療反応が得られるように投与計画を調整できる。「治療有効量」とは、本出願の化合物の量を指し、当該量は、（i）特定の疾患、病況または病症を治療または予防し、（ii）特定の疾患、病況または病症の一種または複数種の症状を軽減、改善または除去し、または（iii）本出願に記載の特定の疾患、病況または病症の一種または複数種の症状の発症を予防または遅延させる。

10

【0057】

本明細書で使用される「被験者」または「患者」という用語は、例えば霊長類動物（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等を含むがこれらに限定されない哺乳動物等の動物を指す。特定の実施形態において、前記被験者は、ヒトである。

【0058】

本明細書で使用される「阻害」という用語は、当該阻害剤の非存在下での酵素の活性と比較して、当該標的酵素の活性を低下させることを意味する。いくつかの実施形態において、「阻害」という用語は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または少なくとも約95%のHPK1活性の低下、または約5%～約25%、約25%～約50%、約50%～約75%または約75%～100%のHPK1活性の低下、または例えば95%、96%、97%、98%、99%または100%等の活性の低下等、約95%～100%のHPK1活性の低下意味する。

20

【0059】

本発明の化合物

本発明は、HPK1阻害活性を有する一連の化合物を提供する。本発明の化合物は、被験者体内におけるインターフェロンの発現または産生を向上または回復し、それによって被験者の免疫力を増強し、さらに疾患を治療および／または予防することができる。例えば、本発明のHPK1阻害活性化合物は、IFN-β媒介性抗ウイルス効果を増強し、および／またはIFN-γ媒介性T細胞活性化を増強することができ、それによってウイルス感染症を治療および／または予防することができる。別の態様において、本発明のHPK1阻害活性化合物は、被験者の免疫力を改善するために使用することもできる。

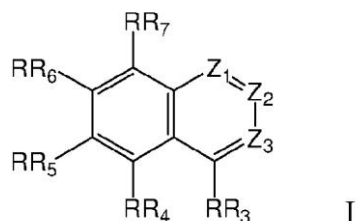
30

【0060】

具体的な実施形態において、本発明は、式Iで表される化合物を提供し、

【化22】

40



I

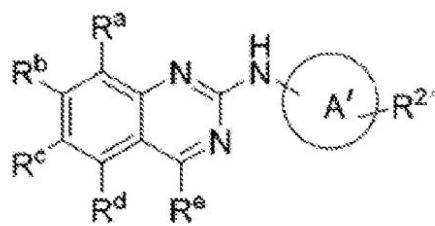
式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

【0061】

50

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、以下の式Ⅰ－１で表される化合物であり、

【化２３】



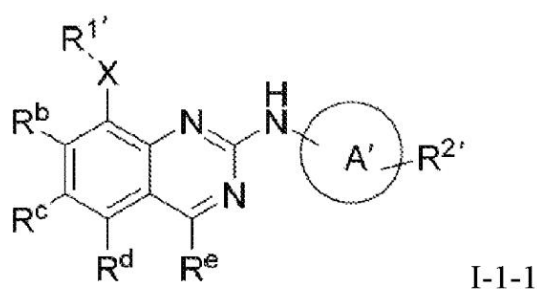
10

式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

【００６２】

さらに好ましい実施形態において、式Ⅰ－１で表される化合物は、式Ⅰ－１－１で表される化合物であり得、

【化２４】



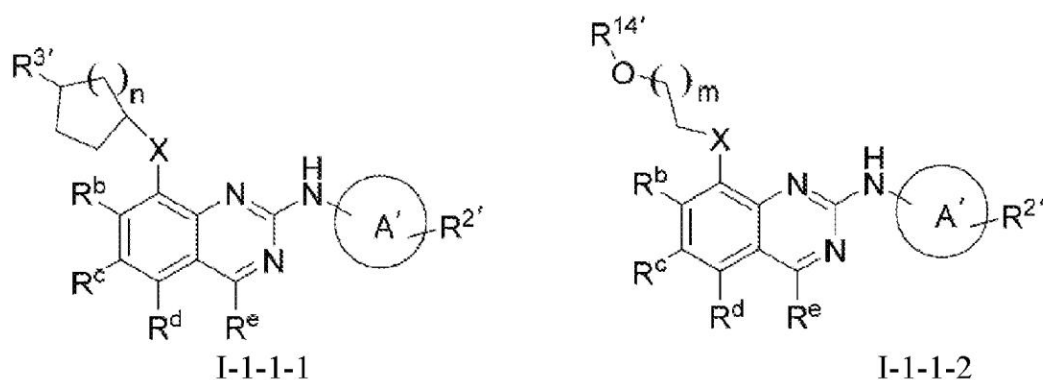
20

式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

【００６３】

より好ましい実施形態において、式Ⅰ－１－１で表される化合物は、式Ⅰ－１－１－１または式Ⅰ－１－１－２で表される化合物であり得、

【化２５】



30

40

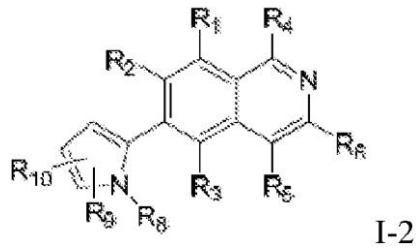
式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

【００６４】

他の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、式Ⅰ－２で表される化合物であり得、

50

【化 2 6】



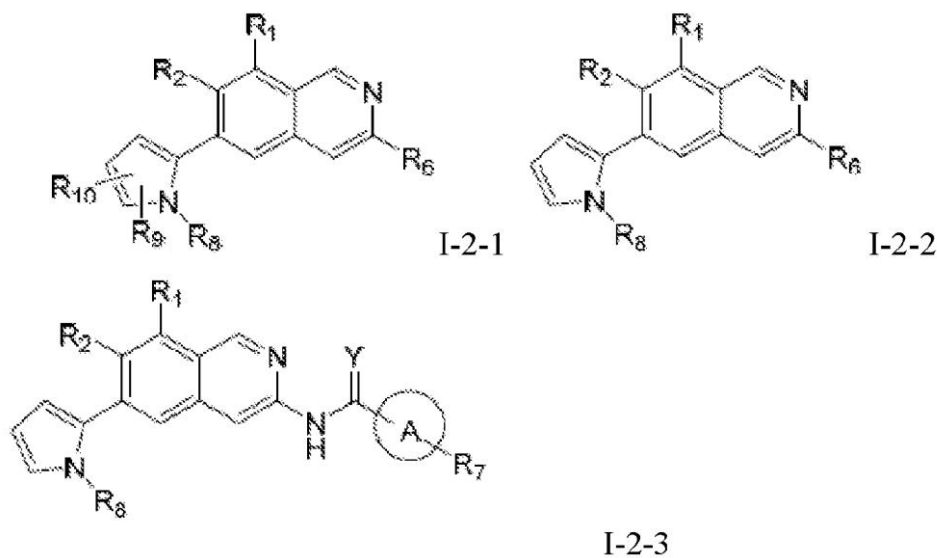
式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

10

【0065】

さらに好ましい実施形態において、本発明の化合物は、式 I-2-1、式 I-2-2 または式 I-2-3 で表される化合物であり得、

【化 2 7】



20

式中の各置換基は、それぞれ上記に記載されたとおりである。

30

【0066】

本発明の化合物は、本発明の化合物で形成される有機塩または無機塩等の薬学的に許容される塩を形成することができる。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（即ち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩）、アルカリ金属（例えばナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）塩およびアンモニウム塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオン等の別の分子を含むことができる。当該対イオンは、前記親化合物の電荷を安定化する任意の有機または無機部分にすることができる。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に一つを超える荷電電子を有する場合がある。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、当該塩は、複数の対イオンを有することができる。従って、薬学的に許容される塩は、一つまたは複数の荷電電子および／または一つまたは複数の対イオンを有することができる。

40

【0067】

50

本発明の化合物は、溶媒和物（例えば、水和物）を形成することもできる。「溶媒和物」という用語は、化合物と一種または複数種の溶媒分子（有機または無機を問わず）との物理的結合を指す。この物理的結合は、水素結合を含む。特定の状況下で、溶媒和物は、例えば一つまたは複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に単離することができる。例示的な溶媒和物は、水和物、エタノレート、メタノレート、イソプロパノレート、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物を含む。溶媒和法は、当技術分野で知られている。

【0068】

本発明の化合物は、インビボで代謝されることができる。従って、「代謝物」、即ち、特定の化合物またはその塩が体内で代謝されて生成される生成物も本発明の保護範囲に含まれる。

10

【0069】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」または「プロドラッグ」にすることもでき、即ち、プロドラッグの化合物であり、被験者に投与される場合、代謝または科学プロセスを通じて化学変換して、式Iの化合物またはその塩を得る。プロドラッグは、当技術分野で周知である（例えばBergeら、(1977)「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci. 66:1~19を参照）。

【0070】

本発明の化合物は、エステルを形成することもでき、従ってエステルも本出願の範囲内である。具体的なエステルの代表的な例としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、アクリル酸塩およびコハク酸エチルを含むが、これらに限定されない。

20

【0071】

本出願の化合物は、本出願の化合物中に存在する原子のすべての同位体を含むことが意図される。例えば、水素の同位体は、重水素（D）および三重水素（T）を含む。炭素の同位体は、 ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体によって標識された本出願の化合物は、一般に当業者に知られている従来の技術によって、または本出願に記載の方法と同様の方法によって、他の状況下で使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調整することができる。

【0072】

「誘導体」という用語は、親化合物分子内の原子または原子団を他の原子または原子団によって置換されることによって形成される化合物を指す。

30

【0073】

インターフェロン関連疾患

本明細書に記載のインターフェロン関連疾患とは、本発明の化合物を投与することによって、被験者体内におけるインターフェロンの発現または生成を向上または回復させることによって治療および／または予防できる疾患を指す。具体的な実施形態において、前記インターフェロンは、IFN- β および／またはIFN- γ であり、従って、本発明の化合物は、IFN- β および／またはIFN- γ シグナル伝達経路のエンハンサーとして機能することができる。本明細書に記載の「インターフェロン関連疾患」は、IFN- β ／IFN- γ が治療効果および／または予防効果を有するすべてのウイルス感染症も含む。

40

【0074】

具体的な実施形態において、前記インターフェロン関連疾患は、B型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus）、麻疹ウイルス（Measles Virus）、シンドビスウイルス（Sindbis Virus）、西ナイルウイルス（West Nile Virus）、デング熱ウイルス（Dengue Virus）、単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus）、ヒトサイトメガロウイルス（Human Cytomegalovirus HCMV）、エボラウイルス（Ebola Virus）、C型肝炎ウイルス（HCV）、インフルエンザウイルス（Influenza A Virus）、重症急性呼吸器症候群ウイルス（SARS-CoV）、ジカウイルス（Zika Virus）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、猫伝染性腹膜

50

炎ウイルス (Feline Infectious Peritonitis Virus)、マウス肝炎ウイルス (Mouse Hepatitis Virus)、イヌコロナウイルス (Canine Coronavirus)、猫カリシウイルス (Feline Calicivirus)、猫白血病ウイルス (Feline Leukemia Virus)、猫免疫不全ウイルス (Feline Immunodeficiency Virus)、猫汎白血球減少症ウイルス (Feline Panleukopenia Virus)、鳥伝染性気管支炎ウイルス (Avian Infectious Bronchitis Virus)、豚伝染性胃腸炎ウイルス (Transmissible Gastroenteritis Virus)、豚流行性下痢ウイルス (Porcine Epidemic Diarrhea Virus)、豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルス (Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus)、ウシコロナウイルス (Bovine Coronavirus) 等、好ましくは、猫伝染性腹膜炎ウイルス (Feline Infectious Peritonitis Virus)、マウス肝炎ウイルス (Mouse Hepatitis Virus)、単純ヘルペスウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、ジカウイルス、猫伝染性腹膜炎ウイルス、イヌコロナウイルス、猫カリシウイルス、鳥伝染性気管支炎ウイルス、豚流行性下痢ウイルスを含むがこれらに限定されないウイルス感染症である。

10

【0075】

医薬組成物

20

本発明の化合物がインターフェロン関連疾患を治療できるという事実を考慮すると、本発明の化合物を医薬組成物に製剤化することができる。前記医薬組成物において、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、互変異生体、プロドラッグ、代謝物または誘導体ならびに任意の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0076】

「薬学的に許容される」という用語は、記載された化合物、物質、組成物および／または剤形が合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応または他の問題または合併症を引き起こすことなく、合理的な利益／リスク比に見合ったヒトおよび動物の組織との接触に適していることを指す。

【0077】

30

「賦形剤」または「担体」という用語は、使用される用量および濃度において細胞または哺乳動物に対して非毒性である担体、賦形剤または安定剤を指す。その非限定的な例としては、例えばリン酸塩、クエン酸塩および他の有機酸等の緩衝剤；アスコルビン酸を抗酸化剤；低分子量（約10個の残基未満）ポリペプチド；例えば血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリン等のタンパク質；例えばポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類および他の炭水化物（ブドウ糖、マンノースまたはデキストリン）；EDTA等のキレート剤；マンニトールまたはソルビトール等の糖アルコール；ナトリウム等の塩形成対イオン；および／または例えばTWEEN（商標）、ポリエチレングリコール（PEG）およびPLURONICS（商標）等の非イオン表面活性剤を含む。特定の

40

【0078】

本発明の化合物は、インターフェロン関連疾患、特にウイルス感染症を治療することができる。従って、本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、前記医薬組成物の治療効果を増強させるために、一種または複数種の他の抗ウイルス薬を含むこともできる。

【0079】

本発明の利点：

1. 本発明は、新しいタイプの高活性、高選択性のHPK1小分子阻害剤を提供する。
2. 本発明は、HPK1キナーゼとウイルス感染との間の固有のメカニズムの関係を初

50

めて明らかにする。

３．本発明のＨＰＫ１小分子阻害剤は、細胞および動物モデルレベルでの単独療法として抗ウイルス効果を示すことができるため、インターフェロン関連疾患、特にウイルス感染症に対する薬物開発の新たな物質基礎を築くことができる。

４．本発明のＨＰＫ１小分子阻害剤は、細胞および動物モデルレベルで抗ウイルス効果を示すための免疫力を向上させる補助薬／併用薬として使用でき、それによってインターフェロン関連疾患、特にウイルス感染症の薬物開発のための新たな物質基礎を築くことができる。

【００８０】

以下、具体的な実施例と併せて本発明の技術的解決策をさらに説明するが、以下の実施例は、本発明の限定を構成するものではなく、本発明の原理および技術的手段に従って採用されるすべての様々な適用方法は、すべて本発明の範囲に属する。以下の実施例において、具体的条件を示さない実験方法は、通常従来条件または製造業者によって提案された条件に従う。特に明記されない限り、パーセンテージと部数とは、重量で計算される。

【実施例】

【００８１】

実施例１．本発明の化合物の合成

１．式Ⅰ－１の一連の化合物の合成およびＨＰＫ１阻害活性の検出

１．１．化合物ＤＤ０２００１Ｈ：８－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）－Ｎ－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミンの合成

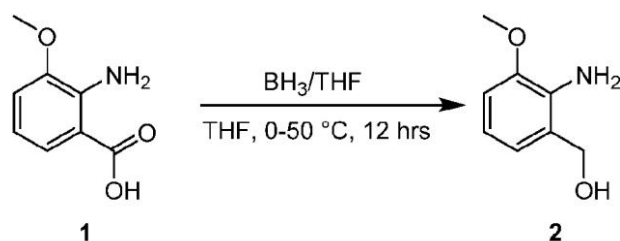
化合物ＤＤ０２００１Ｈの合成経路は、図９に示されたとおりである。

【００８２】

１．１．１．化合物２の合成

N_2 保護下で、 $0^{\circ}C$ で、化合物１（ 25.0 g 、 150 mmol 、 1.00 eq ）のＴＨＦ（ 300 mL ）溶液に BH_3/THF （ 1.00 M 、 329 mL 、 2.20 eq ）を滴下する。滴下完了後、混合物を $0^{\circ}C$ で３０分間攪拌し、次いで混合物を $50^{\circ}C$ に加熱し且つ１２時間攪拌する。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、原料 $R_f=0.1$ 、生成物 $R_f=0.3$ ）によって新たなスポットが形成され、原料が完全に消失することを示し、反応完了後、混合物を $0^{\circ}C$ に冷却し、 $MeOH$ （ 400 mL ）を泡ができなくなるまで滴下し、次いで 40.0 mL の H_2O を添加し且つ酢酸エチル（ $300\text{ mL} \times 2$ ）で抽出し、有機相をブライン（ $100\text{ mL} \times 2$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ且つろ過し、次いで減圧下で濃縮して、化合物２（ 45.0 g 、 294 mmol 、 98.2% 収率）を得、当該物質は、淡黄色油状物質であり、構造は、 ^1H NMRによって確認される。

【化２８】



^1H NMR（ 400 MHz ， $CDCl_3$ ） δ 6.65－6.85（m，3H），4.63（s，2H），3.86（s，3H）。

【００８３】

１．１．２．化合物３の合成

10

20

30

40

50

10



20

20

20

20

20



30

30

30

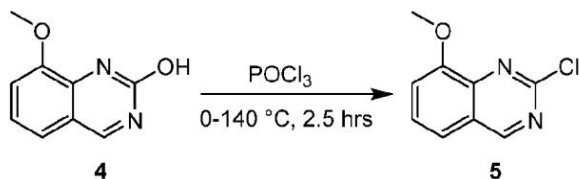
30

30

30

0～10℃の氷水（200mL）にゆっくりと注ぎ且つ攪拌し、次いで酢酸エチル（300mL×4）で抽出し、ブライン（100mL×2）で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮する。25℃で石油エーテル（60.0mL）に振とうしながら5分間分散させ、ろ過して、黄色固体化合物5（7.60g、39.1mmol、36.2%収率）を得、構造は、¹H NMRによって確認される。

【化31】



10

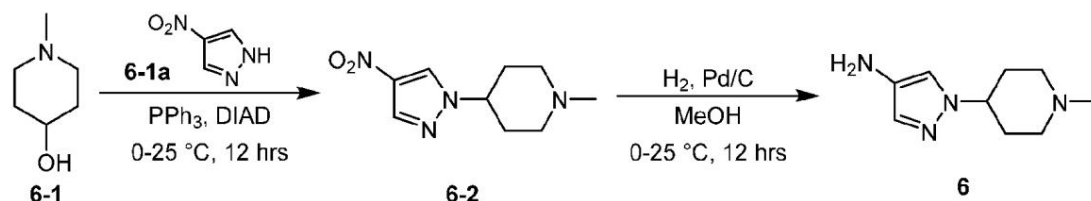
LCMS：生成物RT=0.655分間、 $m/z=195.0$ (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 7.69–7.79 (m, 2H), 7.54 (br d, J=4.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

【0086】

1.1.5. 化合物6の合成

【化32】



20

0℃で化合物6-1（10.0g、86.8mmol、10.1mL、1.00eq）、化合物6-1a（11.7g、104mmol、1.20eq）およびトリフェニルホスホラン（34.2g、130mmol、1.50eq）のTHF（300mL）溶液にDIAD（26.3g、130mmol、25.3mL、1.50eq）を加え、得られた混合物を25℃でN₂保護下で12時間攪拌する。LCMSによって原料が完全に反応し、生成物が形成されることを示す。反応完了後、1M HClで反応混合物をpH=4に調整し、且つ酢酸エチル（300mL）で抽出し、NaHCO₃（飽和）で水相をpH=8に調整し、且つ酢酸エチル（100mL×2）で再度抽出する。飽和ブライン（100mL）で有機相を洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物6-2（8.00g、38.1mmol、43.8%収率）を得、当該化合物は、黄色油状物質であり、構造は、¹H NMRによって確認される。

30

LCMS生成物RT=0.150分間、 $m/z=211.1$ (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.08–4.14 (m, 1H), 2.95–2.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09–2.15 (m, 6H)。

40

【0087】

化合物6-2（8.00g、38.1mmol、1.00当量）、Pd/C（2.00g、10%純度）をメタノール（50.0mL）で攪拌し、混合物を25℃でH₂（15psi）下で12時間攪拌する。LCMSによって化合物6-2が完全に消費することを示し、反応完了後に混合物をろ過し且つ減圧下で濃縮して、黄色油状化合物6（5.00g、27.7mmol、72.9%収率）を得、構造は、¹H NMRによって確認される。

LCMS：生成物RT=0.10分間、 $m/z=181.1$ (M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.92–3.98 (m, 1H), 2.88–2.91 (m, 4H), 2.26

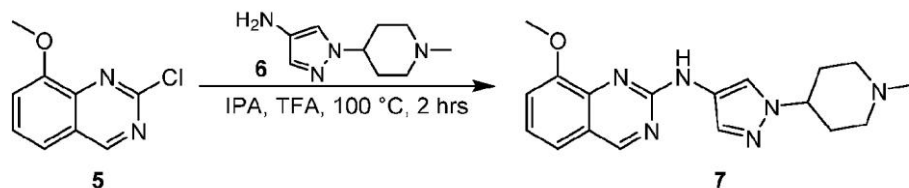
50

(s, 3H), 1.85–2.26 (m, 6H)。

【0088】

1.1.6. 化合物7の合成

【化33】



10

化合物5 (400mg、2.06mmol、1.00eq) および化合物6 (444mg、2.47mmol、1.20eq) のIPA (10.0mL) 溶液にTFA (23.4mg、205μmol、15.2μL、0.10eq) を添加し、得られた混合物を100℃で2時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の質量が検出されることを示す (RT=0.653分間)。酢酸エチル (100mL) で混合物を希釈し且つ飽和NaHCO₃ 溶液 (50.0mL) で洗浄し、ブライン (50.0mL) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、固体物質を得、石油エーテル (25.0mL) に振とうしながら分散して、化合物7 (570mg、1.68mmol、81.9%収率) を黄色固体として得、構造は、LCMSおよび¹H NMRによって確認される。

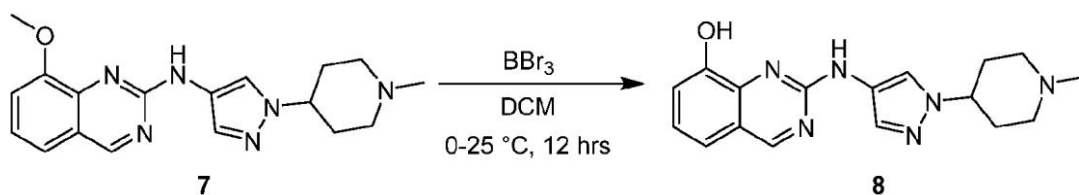
20

LCMS：生成物RT=0.673分間、m/z=339.3 (M+H)⁺
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.10–7.12 (m, 1H), 4.12–4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.98–3.01 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14–2.23 (m, 6H)。

【0089】

1.1.7. 化合物8の合成

【化34】



30

化合物7 (570mg、1.68mmol、1.00eq) のDCM (15.0mL) 溶液にBBr₃ (1.05g、4.21mmol、405.7μL、2.50eq) を滴下する。25℃で混合物を12時間攪拌する。LCMS (EW20001–101–P1A1) によって標的生成物が検出されることを示す (RT=0.622分間)。反応完了後、DCM (100mL) で混合物を希釈し、且つ飽和NaHCO₃ 溶液 (50.0mL) で洗浄し、ブライン (50.0mL) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、化合物8 (500mg、粗生成物) を黄色固体として得、次の反応に直接使用する。

40

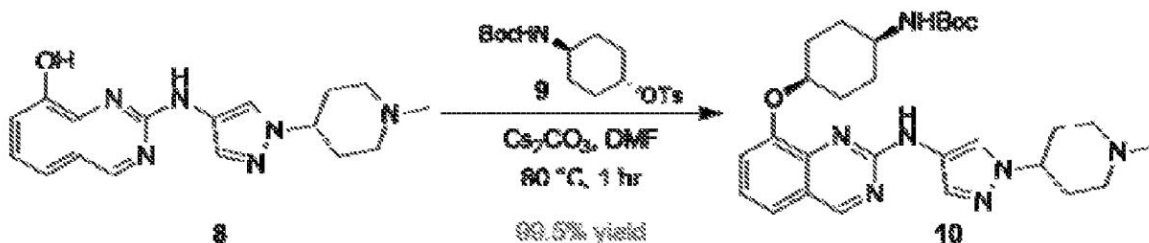
LCMS：生成物RT=0.847分間、m/z=325.2 (M+H)⁺

【0090】

1.1.8. 化合物10の合成

50

【化 3 5】



化合物 8 (200 mg、616 μmol 、1.00 eq) および化合物 9 (273 mg、740 μmol 、1.20 eq) の DMF (3.00 mL) 溶液に Cs_2CO_3 (502 mg、1.54 mmol、2.50 eq) を添加し、得られた混合物を 80°C で 1 時間攪拌する。LCMS によって標的生成物が検出されることを示す (RT = 0.799 分間)。反応完了後、水 (50.0 mL) を添加して混合物をクエンチし且つ酢酸エチル (50.0 mL $\times$ 2) で抽出し、ブライン (50.0 mL) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、化合物 10 (320 mg、613 μmol 、99.5% 収率) を黄色油状物質として得、さらに精製せずに、次の反応に直接使用する。

LCMS 生成物 RT = 0.799 分間、 $m/z = 522.3$ ($M+H$)⁺。

【0091】

1.1.9. 化合物 DD02001H の合成

【化 3 6】



25°C で化合物 10 (320 mg、613 μmol 、1.00 eq) および HCl / ジオキサン (4 M、10.0 mL、65.2 eq) の混合物を 1 時間攪拌する。LCMS によって標的生成物が検出されることを示す (RT = 0.651 分間)。混合物を濃縮して、残留物を得、分取 HPLC によって精製する。飽和 NaHCO_3 溶液で混合物を pH = 8 に調整し、且つ DCM (50.0 mL $\times$ 2) で抽出し、ブライン (50.0 mL) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、化合物 DD02001H を黄色固体 (27.2 mg、91.7 μmol 、14.9% 収率、96.7% 純度) として得、化合物の構造は、LCMS、HPLC (EW20001-106-P1A2) および ^1H -NMR によって確認される。

LCMS 生成物 RT = 0.644 分間、 $m/z = 422.3$ ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23–7.25 (m, 1H), 7.12–7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.67–4.68 (m, 1H), 4.05–4.09 (m, 1H), 2.89–2.92 (m, 2H), 2.78–2.80 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05–2.15 (m, 8H), 1.62–1.74 (m, 8H)。

【0092】

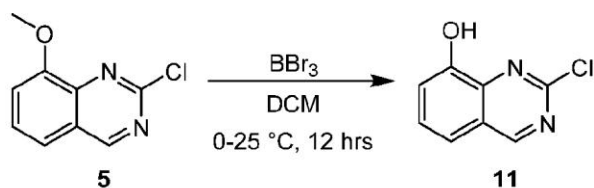
1.2. 化合物 DD02013H: 4-((2-((4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)フェニル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキソ)シクロヘキサン-1-オール の合成

化合物 DD02013H の合成経路は、図 10 に示されたとおりである。

【0093】

1.2.1. 化合物11の合成

【化37】



10

0℃で、化合物5（500mg、2.57mmol、1.00eq）のDCM（10.0mL）溶液にBBr₃（1.42g、5.65mmol、545μL、2.20eq）のDCM（5.00mL）溶液を滴下する。滴下完了後、25℃で混合物を12時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す（RT=0.585分間）。反応完了後、混合物を水（50.0mL）でクエンチし且つDCM（50.0mL）で抽出する。ブライン（50.0mL）で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、残留物を得、当該残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～10／1、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1、R_f＝0.3））によって精製して、化合物11（400mg、2.21mmol、86.2%収率）を黄色固体として得、構造は、LCMSおよび¹H NMRによって確認される。

20

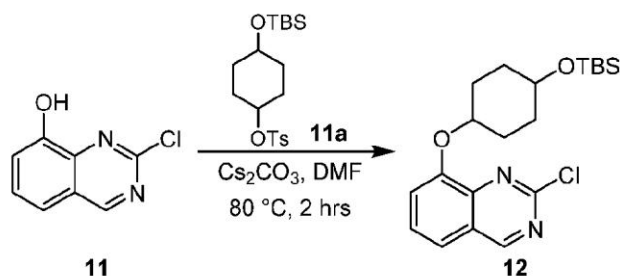
LCMS：生成物RT＝0.575分間、m/z＝181.0（M+H）⁺

¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 9.30（s，1H），7.59－7.64（m，1H），7.49－7.52（m，1H），7.42－7.45（m，2H）。

【0094】

1.2.2. 化合物12の合成

【化38】



30

化合物11（200mg、1.11mmol、1.00eq）および化合物11a（639mg、1.66mmol、1.50eq）のDMF（5.00mL）溶液にCs₂CO₃（721.6mg、2.21mmol、2.00eq）を添加し、得られた混合物を80℃で2時間攪拌する。LCMSによって標的生成物分子量が検出される（RT＝1.229分間）。反応完了後、水（50.0mL）を添加して反応をクエンチし、酢酸エチル（50.0mL×2）で抽出し、ブライン（50.0mL）で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、残留物を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～10／1、TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝5：1、R_f＝0.4））によって精製して、化合物12（100mg、254μmol、22.9%収率）を黄色固体として得、構造は、¹H NMRによって確認される。

40

LCMS：生成物RT＝1.229分間、m/z＝393.2（M+H）⁺

¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 9.25（s，1H），7.55－7.

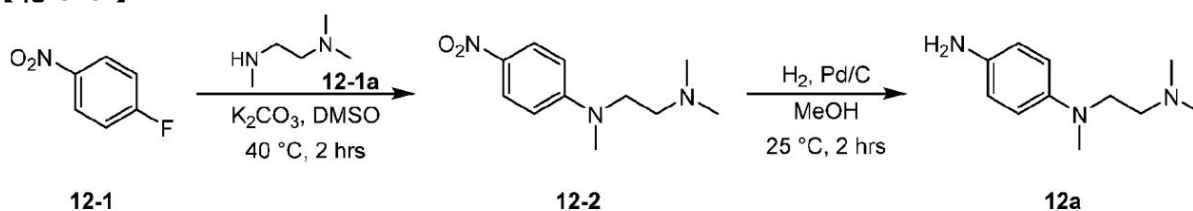
50

6.0 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 1H), 4.53–4.57 (m, 1H), 3.90–3.92 (m, 1H), 2.15–2.20 (m, 2H), 1.86–1.89 (m, 4H), 1.60–1.64 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

【0095】

1.2.3. 化合物12aの合成

【化39】



10

化合物12-1 (2.00 g、14.2 mmol、1.50 mL、1.00 eq) および化合物12-1a (1.59 g、15.6 mmol、2.03 mL、1.10 eq) のジメチルスルホキシド (10.0 mL) 溶液に K_2CO_3 (3.92 g、28.4 mmol、2.00 eq) を添加し、得られた混合物を40 °Cで2時間攪拌する。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=5：1) によって化合物12-1 ($R_f=0.6$) が保持され、且つ新たな生成物の形成が検出されることを示す。反応完了後、 H_2O (100 mL) で反応混合物を希釈し且つ酢酸エチル (100 mL×2) で抽出し、飽和ブライン (200 mL) で合併した有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物12-2 (3.20 g、原油) を得、構造は、 ^1H NMR によって確認された後にさらに精製せずに次の反応に使用する。

20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09–8.12 (m, 2H), 6.59–6.62 (m, 2H), 3.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.50 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)。

【0096】

化合物12-2 (3.20 g、14.3 mmol、1.00 当量) の MeOH (30.0 mL) 溶液に Pd/C (1.00 g、10% 純度、1.00 当量) を添加する。懸濁液を真空下で脱気し、且つ水素ガスで数回パージし、その後得られた溶液を25 °Cの H_2 (15 psi) 雰囲気下で2時間攪拌する。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) によって化合物12-2 ($R_f=0.5$) の原料スポットが消失し、且つ新たな化合物の形成が検出されることを示す。反応完了後、混合物をろ過し且つ濃縮して、化合物12a (2.30 g、11.9 mmol、83.0% 収率) を得、生成物は、赤褐色油であり、構造は、さらに精製せずに ^1H NMR によって確認される。

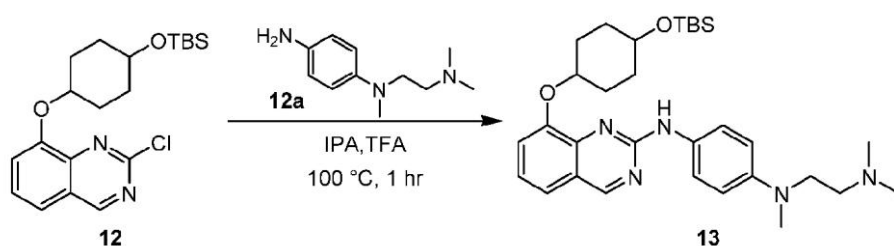
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.47–6.54 (m, 4H), 4.34 (br. s, 2H), 3.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.30 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.14 (s, 6H)。

【0097】

1.2.4. 化合物13の合成

【化40】



40

50

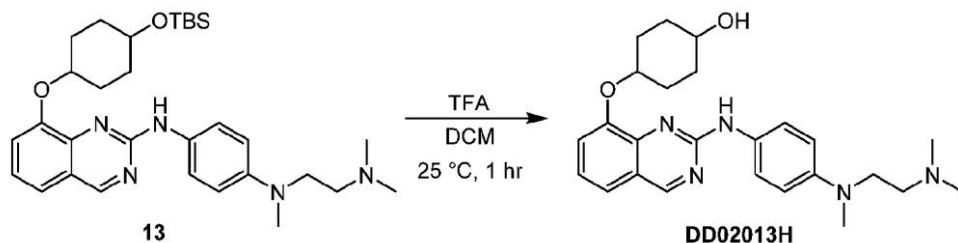
化合物12 (100 mg、254 μmol 、1.00 eq) および化合物12a (59.0 mg、305 μmol 、1.20 eq) のIPA (3.00 mL) 溶液にTFA (29.0 mg、255 μmol 、18.8 μL 、1.00 eq) を添加する。得られた混合物を100℃で1時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.913分間)。反応完了後、酢酸エチル(100 mL)で抽出し、順次に飽和NaHCO₃溶液(50.0 mL)およびブライン(50.0 mL)で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、化合物13 (130 mg、粗生成物) を黄色固体として得、精製せずに次の反応に直接使用する。

【0098】

1.2.5. 化合物DD02013Hの合成

10

【化41】



化合物13 (130 mg、236 μmol 、1.00当量) のDCM (5.00 mL) 溶液にTFA (0.50 mL) を添加し、得られた混合物を25℃で1時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.701分間)。反応完了後、混合物を濃縮して、残留固体を得、分取高速液体クロマトグラフィーによって精製し、得られた固体を飽和NaHCO₃溶液でpH=8に調整し、DCM (50.0 mL×2) で抽出し、ブライン(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、標的化合物DD02013H (47.6 mg、130.7 μmol 、55.3%収率、94.9%純度) を黄色固体として得、構造は、LCMS、HPLCおよび¹H-NMRによって確認される。

20

LCMS生成物RT=0.997分間、 $m/z=436.3$ (M+H)⁺

HPLC生成物RT=2.951分間、純度：95.6%

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.83–7.85 (m, 2H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.17–7.19 (m, 3H), 6.85–6.87 (m, 2H), 4.78–4.79 (m, 1H), 3.76–3.81 (m, 1H), 3.49 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.54 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.16–2.21 (m, 2H), 2.03–2.06 (m, 2H), 1.80–1.83 (m, 2H), 1.69–1.73 (m, 2H)。

【0099】

1.3. 化合物DD02014H：4-((2-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキソ)シクロヘキサン-1-オール

40

化合物DD02014Hの合成経路は、図11に示される。

化合物8 (400 mg、1.23 mmol、1.00 eq) および化合物11a (569.1 mg、1.48 mmol、1.20 eq) のDMF (10.0 mL) 溶液にCs₂CO₃ (1.00 g、3.08 mmol、2.50 eq) を添加し、得られた混合物を80℃で1時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.958分間)。反応完了後、酢酸エチル(100 mL)を加え、且つ順次に飽和NaHCO₃溶液(50.0 mL)およびブライン(50.0 mL)で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、残留物を得、前記残留物を石油エーテル：酢酸エチル(3：1、20.0 mL)に振とうしながら分散させ、ろ過し且つ

50

乾燥させて、化合物 14 (300 mg、559 μmol 、45.3% 収率) を黄色固体として得、構造は、LCMS によって特徴付けられる。

LCMS 生成物 RT = 0.912 分間、 $m/z = 537.3 (M+H)^+$ 。

25°C で化合物 14 (300 mg、559 μmol 、1.00 eq) および HCl / MeOH (4 M、10.0 mL、71.6 eq) の混合物を 1 時間攪拌し、LCMS (EW 20001-117-PA1) によって生成物の消失が検出され、標的生成物の分子量が現れることを示す (RT = 0.729 分間)。反応完了後、混合物を濃縮して、得られた固体を分取 HPLC によって精製し、その後飽和 NaHCO₃ 溶液で混合物を pH = 8 に調整し、DCM (50.0 mL $\times$ 2) で抽出し、ブライン (50.0 mL) で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、化合物 DD02014H (35.5 mg、138 μmol 、24.6% 収率、96.9% 純度) を黄色固体として得、構造は、LCMS、HPLC および ¹H NMR によって確認される。

LCMS 生成物 RT = 0.730 分間、 $m/z = 423.2 (M+H)^+$

HPLC 生成物 RT = 1.192 分間、純度：98.0%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.17–7.22 (m, 3H), 4.66–4.68 (m, 1H), 4.23–4.30 (m, 1H), 3.85–3.89 (m, 1H), 2.99–3.03 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25–2.29 (m, 4H), 2.15–2.17 (m, 4H), 1.95–2.06 (m, 2H), 1.84–1.88 (m, 4H)。

【0100】

1.4. 化合物 DD02006H：4-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキソ)シクロヘキサン-1-オール

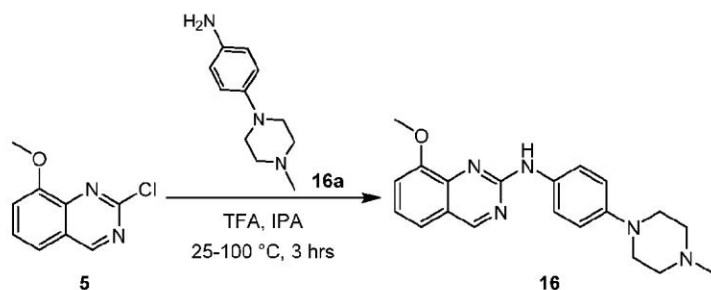
化合物 DD02006H の合成経路は、図 12 に示される。

【0101】

1.4.1. 化合物 16 の合成

25°C で、化合物 5 (1.00 g、5.14 mmol、1.00 eq) および化合物 16a (1.08 g、5.65 mmol、1.10 eq) の IPA (20.0 mL) 溶液に TFA (586 mg、5.14 mmol、380 μL 、1.00 eq) を添加し、均一に混合した後、反応混合物を 100°C に加熱し且つ 3 時間攪拌反応させる。

【化 42】



LCMS によって標的生成物の分子量が検出されることを示す (RT = 0.691 分間)。反応完了後、混合物を 30.0 mL の H₂O に注ぎ、次いで酢酸エチル (60.0 mL $\times$ 4) で抽出し、ブライン (60.0 mL $\times$ 2) で有機相を洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物 16 (1.50 g、粗生成物) を黄色固体として得る。生成物を生成せずに次の反応に直接使用する。

LCMS：生成物 RT = 0.691 分間、 $m/z = 350.2 (M+H)^+$

【0102】

1.4.2. 化合物 17 の合成

10

20

30

40

50

【化 4 3】



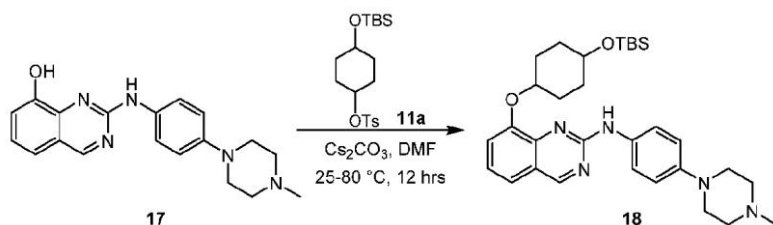
0 °Cで、化合物 16 (1.30 g、3.72 mmol、1.00 eq) の DCM (20.0 mL) 溶液に DCM (10.0 mL) に溶解させた BBr₃ (2.80 g、11.2 mmol、1.08 mL、3.00 eq) を滴下し、滴下完了後、0 °Cで30分間攪拌し、その後混合物を25 °Cに加熱し且つ12時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す (RT=0.677分間)。反応完了後、混合物を氷水 (30.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (60.0 mL×3) で抽出し、ブラインで有機相 (30.0 mL×2) を洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物 17 (1.20 g、粗生成物) を灰色固体として得る。生成物を生成せずに次の反応に直接使用する。

LCMS：生成物 RT=0.677分間、m/z=336.2 (M+H)⁺

【0103】

1.4.3. 化合物 18 の合成

【化 4 4】



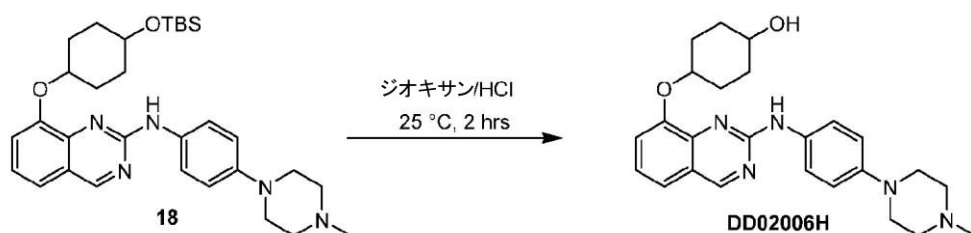
化合物 17 (150 mg、447 μmol、1.00 eq)、化合物 11a (276 mg、894 μmol、2.00 eq) および Cs₂CO₃ (364 mg、1.12 mmol、2.50 eq) を DMF (10.0 mL) に溶解させ、その後混合物を80 °Cに加熱して12時間反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す (RT=0.934分間)。反応完了後、混合物を30.0 mLの H₂O に注ぎ、次いで酢酸エチル (30.0 mL×4) で抽出し、有機相をブライン (30.0 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物 18 (200 mg、粗生成物) を黄色固体として得る。生成物を生成せずに次の反応に直接使用する。

LCMS 生成物：RT=0.934分間、m/z=548.4 (M+H)⁺

【0104】

1.4.4. 化合物 DD02006H の合成

【化 4 5】



25 °Cで化合物 18 (200 mg、365 μmol、1.00 eq) の DCM (6.0 mL) 溶液に HCl / 1,4-ジオキサン (4 M、2.00 mL、21.9 eq) を滴

下し、得られた混合物を2時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.746分間)。薄層クロマトグラフィー(DCM:MeOH=8:1、物質 R_f =0.5、生成物 R_f =0.2)によって新たなスポットが形成され、残留物質がないことを示す。混合物を30.0mLのH₂Oに注ぎ、飽和NaHCO₃でpH値を約8に調整し、次いで酢酸エチル(30.0mL×4)で抽出し、ブライン(30.0mL×2)で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮する。粗生成物をプレHPLCに供し、減圧濃縮して、標的生成物(68.6mg、157μmol、43.1%収率、99.4%純度)を黄色固体として得、構造は、¹H NMR、LCMSおよびHPLCによって確認される。

LCMS生成物: RT=0.734分間、 m/z =434.3 (M+H)⁺;

HPLC生成物 RT=1.373分間、99.4%純度;

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.57–9.71 (m, 1H), 9.12–9.27 (m, 1H), 7.90–8.06 (m, 2H), 7.40–7.47 (m, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.18–7.26 (m, 1H), 6.86–6.99 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.52–4.64 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.07 (br d, J=4.0Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.91–2.05 (m, 2H), 1.74–1.87 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 4H)。

【0105】

1.5. 化合物DD02008H: 8-(2-メトキシエトキシ)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミンの合成

図13は、化合物DD02008Hの合成経路を示す。

化合物17 (150mg、447μmol、1.00eq)、化合物17a (68.4mg、492μmol、46.2μL、1.10eq) およびCs₂CO₃ (437mg、1.34mmol、3.00eq)をDMF (10.0mL)に溶解させ、次いで混合物を80℃に加熱し且つ12時間攪拌反応させ、LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.703分間)。薄層クロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1、物質 R_f =0.1、生成物 R_f =0.3)によって新たなスポットが形成され、出発物質がないことを示す。反応完了後、混合物を30.0mLのH₂Oに注ぎ、次いで酢酸エチル(30.0mL×4)で抽出し、ブライン(30.0mL×2)で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/MeOH=20/1~5/1)によって精製して、標的化合物DD02008H (71.94mg、183μmol、40.9%収率、98.6%純度)を黄色固体として得、構造は、¹H NMR、LCMSおよびHPLCによって確認される。

LCMS生成物: RT=0.710分間、 m/z =416.2 (M+H+Na)⁺

HPLC生成物: RT=1.267分間、98.7%純度

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.72 (br d, J=8.0Hz, 2H), 7.33 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 7.15–7.24 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.33–4.41 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.13–3.25 (m, 4H), 2.58–2.65 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)。

【0106】

1.6. 化合物DD02015H: 3-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキソ)シクロペンタン-1-オール

図14は、化合物DD02015Hの合成経路を示す。

化合物17 (150mg、447μmol、1.00eq)、化合物18a (331mg、894μmol、2.00eq) およびCs₂CO₃ (364mg、1.12mmol、2.50eq)をDMF (10.0mL)に溶解させ、次いで混合物を80℃に加熱

10

20

30

40

50

し且つ12時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示し(RT=0.893分間)し、TLC(DCM:MeOH=10:1、物質 R_f =0.1、生成物 R_f =0.25)によって新たなスポットが形成され、出発物質がないことを示す。反応完了後、得られた混合液を30mLの水に注ぎ、その後酢酸エチル(30.0mL×4)で抽出し、ブライン(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧かで溶媒を除去し、得られた残留固体をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM/MeOH=20/1~5/1)によって精製して、化合物19(200mg、375 μ mol、83.8%収率)を黄色固体として得る。

LCMS生成物: RT=0.893分間、 m/z =534.4(M+H)⁺
[0107]

10

化合物19(200mg、375 μ mol、1.00eq)をDCM(6.00mL)に溶解させ、25℃でHCl/1,4-ジオキサン(4M、4.00mL、42.7eq)を滴下し、滴下完了後、2時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示し(RT=0.721分間)、高速液体クロマトグラフィーによって出発物質の反応完了を示す。反応完了後に混合物を30.0mLのH₂Oに注ぎ、飽和NaHCO₃でpH値を約8に調整し、次いで酢酸エチル(30.0mL×4)で抽出し、有機相をブライン(30.0mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィーによって精製して、標的化合物DD02015H(110mg、262 μ mol、70.0%収率、100%純度)を黄色固体として得、構造は、¹H NMR、LCMSおよびHPLCによって確認される。

20

LCMS生成物: RT=0.716分間、 m/z =420.3(M+H)⁺

HPLC生成物: RT=1.286分間、100%純度。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.04(s, 1H), 7.60(br d, J=8.0Hz, 2H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.21-7.24(m, 2H), 6.93-7.01(m, 2H), 5.15(t, J=4.0Hz, 1H), 4.41(br t, J=4.0Hz, 1H), 3.17-3.26(m, 4H), 2.62(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.94-2.20(m, 6H)。

30

[0108]

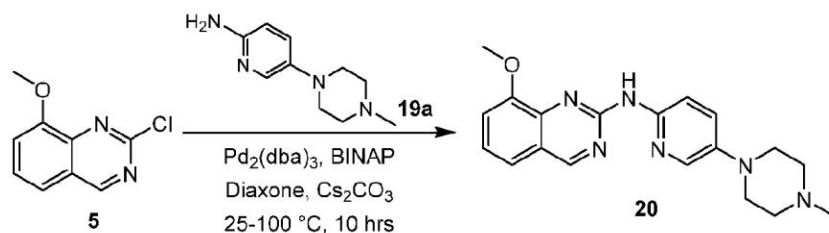
1.7. 化合物DD02021H: 4-((2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキソ)シクロヘキサン-1-オール

図15は、化合物DD02021Hの合成経路を示す。

[0109]

1.7.1. 化合物20の合成

[化46]



40

25℃で、化合物5(500mg、2.57mmol、1.00eq)、化合物19a(988mg、5.14mmol、2.00eq)、Pd₂(dba)₃(353mg、386 μ mol、0.15eq)およびBINAP(184mg、295 μ mol、1.15eq-1eq)を1,4-ジオキサン(30.0mL)に溶解させ、得られた混合物にCs₂CO₃(1.67g、5.14mmol、2.00eq)を加え、次いで反応混合

50

物を100℃に加熱し且つ10時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.643分間)。反応完了後、混合物を30.0mLのH₂Oに注ぎ、次いでDCM(50.0mL×3)で抽出し、有機相をブライン(30.0mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物20(600mg、粗生成物)を黄色固体として得る。生成物を精製せずに次の反応に直接使用する。

【0110】

1.7.2. 化合物21の合成

【化47】



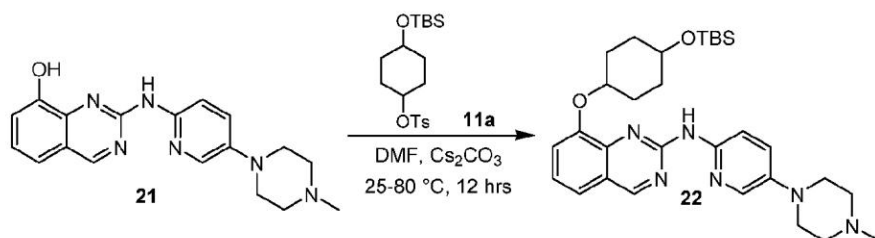
化合物20(600mg、1.71mmol、1.00eq)をDCM(10.0mL)に溶解させ、得られた溶液をDCM(5.00mL)に溶解させたBBr₃(429mg、1.71mmol、165μL、1.00eq)を滴下し、滴下完了後、系を25℃で12時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す(RT=0.321分間)。反応完了後、混合物を氷水(40.0mL)に注ぎ、飽和NaHCO₃でpHを約8に調整し、次いでDCM(50.0mL×3)で抽出し、有機相をブライン(30.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物21(600mg、粗生成物)を黄色固体として得る。生成物を精製せずに次の反応に直接使用する。

LCMS生成物RT=0.324分間、m/z=337.2(M+H)⁺

【0111】

1.7.3. 化合物22の合成

【化48】



化合物21(600mg、1.78mmol、1.00eq)、化合物11a(1.37g、3.57mmol、2.00eq)およびCs₂CO₃(1.45g、4.46mmol、2.50eq)をDMF(10.0mL)に溶解させ、得られた混合物を80℃に加熱して12時間反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示し(RT=0.830分間)、薄層クロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1、物質R_f=0.1、生成物R_f=0.3)によって新たなスポットが形成され、出発物質がないことを示す。反応完了後、混合物を30.0mLのH₂Oに注ぎ、次いで酢酸エチル(60.0mL×3)で抽出し、有機相をブライン(40.0mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮し、得られた物質をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/MeOH=40/1~5/1)によって精製して、化合物22(700mg、1.08mmol、60.5%収率、84.6%純度)を黄色固体として得る。

LCMS生成物RT=0.830分間、m/z=549.4(M+H)⁺

HPLC生成物RT=2.563分間、84.6%純度。

【0112】

1. 7. 4. 化合物DD02021Hの合成

【化49】



10

化合物22 (600mg、925 μmol 、1.00当量)、HCl / 1,4-ジオキサン (4M、6.00mL、25.9当量)をDCM (10.0mL)に溶解させ、得られた混合物を25 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示し (RT=0.680分間)、薄層クロマトグラフィー (DCM:MeOH=10:1、物質 R_f =0.3、生成物 R_f =0.15)によって新たなスポットが形成され、出発物質がないことを示す。反応完了後、攪拌しながら混合物を40.0mLの H_2O にゆっくりと注ぎ、次いで酢酸エチル (80.0mL $\times$ 3)で抽出し、有機相をブライン (50.0mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮する。得られた固体を分取高速液体クロマトグラフィーによって精製し、得られた物質を飽和 NaHCO_3 でpHを約8に調整し、次いでDCM (40.0mL $\times$ 4)で抽出し、ブライン (40.0mL $\times$ 3)で有機相を洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でろ過および濃縮して、標的生成物DD02021H (148mg、329 μmol 、35.6%収率、96.7%純度)を黄色固体として得、構造は、 ^1H NMR、LCMSおよびHPLCによって確認される。

20

LCMS生成物RT=0.717分間、 m/z =435.3 (M+H) $^{+}$

HPLC生成物RT=1.232分間、96.7%純度

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.86 (d, J =8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J =4.0Hz, 1H), 7.43–7.57 (m, 2H), 7.24–7.40 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.62–4.73 (m, 1H), 3.54–3.69 (m, 1H), 3.08–3.16 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93–2.04 (m, 2H), 1.74–1.88 (m, 2H), 1.58–1.72 (m, 4H)。

30

【0113】

1. 8. 化合物DD02018H: 4-((8-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキソ)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンアミドの合成

図16は、化合物DD02018Hの合成経路を示す。

25 $^{\circ}\text{C}$ で、化合物11 (400mg、2.21mmol、1.00eq)、化合物11a (1.28g、3.32mmol、1.50eq)および Cs_2CO_3 (1.44g、4.43mmol、2.00eq)をDMF (10.0mL)に溶解させ、得られた混合物を80 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し且つ2時間攪拌反応させる。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す (RT=1.218分間)。反応完了後、混合物を40.0mLの H_2O にゆっくりと注ぎ、次いでDCM (80.0mL $\times$ 3)で抽出し、有機相をブライン (50.0mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮して、化合物15 (310mg、粗生成物)を灰色固体として得る。生成物を精製せずに次の反応に直接使用する。

40

【0114】

化合物15 (260mg、661 μmol 、1.00eq)、化合物15a (231.53mg、992.38 μmol 、1.50eq)およびTFA (75.4mg、661

50

umol、49.0uL、1.00eq)をIPA(10.0mL)に溶解させ、次いで得られた混合物を80℃に加熱し且つ2時間攪拌反応させ、混合物を100℃に加熱し且つ2時間攪拌する。LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示し(RT=0.762分間)、高速液体クロマトグラフィーによって純度が59.7%であることを示す(RT=1.535分間)。反応完了後、攪拌しながら混合物を40.0mLのH₂Oにゆっくりと注ぎ、飽和NaHCO₃でpHを約8に調整し、次いでDCM(80.0mL×3)で抽出し、有機相をブライン(50.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し且つ減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィーによって精製し、飽和NaHCO₃でpHを約8に調整し、DCM(40.0mL×4)で抽出し、ブライン(40.0mL×3)で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、標的生成物DD02018H(17.1mg、35.13umol、5.31%収率、97.7%純度)を淡黄色固体として得、構造は、¹H NMR、LCMSおよびHPLCによって確認される。

LCMS生成物RT=0.771分間、m/z=476.2(M+H)⁺

HPLC生成物RT=1.535分間、97.3%純度

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.15(br s, 1H), 9.30(br s, 1H), 8.23(br d, J=8.0Hz, 2H), 8.13(br s, 1H), 7.83(br d, J=8.0Hz, 2H), 7.49(br s, 1H), 7.27-7.42(m, 2H), 4.73(br s, 1H), 4.60(br s, 1H), 3.87(br s, 1H), 3.07(br s, 2H), 2.62-2.67(m, 2H), 2.33(br s, 3H), 1.84-2.08(m, 3H), 1.73(m, 9H)。

【0115】

1.9. 化合物DD02002H: 4-(8-(3-ヒドロキシシクロペンチル)オキソ)キナゾリン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

図17は、化合物DD02002Hの合成経路を示す。

【0116】

1.9.1. 化合物23の合成

窒素ガス保護下で、化合物11(200mg、1.11mmol)を無水テトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、順次にトリフェニルホスホラン(581mg、2.22mmol)およびDIAD(449mg、2.22mmol)を加え、15分間攪拌し、最後に1,3-シクロペンタンジオール(即ち、化合物22、340.1mg、3.33mmol)を加え、反応液を室温で一晩攪拌し、TLC(PE/EA=3:1)分析によって原料が完全に消費され、新たな生成物スポットが生成されることを示す。反応完了後、得られた混合物を濃縮し、溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムによって分離して、化合物23(210mg)を淡黄色固体として得、収率は、71.5%である。

LCMS生成物RT=2.76分間、m/z=265.1(M+H)⁺

【0117】

1.9.2. 化合物DD02002Hの合成

窒素ガス保護下で、化合物23(200mg、0.76mmol)をイソプロパノール(5mL)に溶解させ、p-アミノベンゼンスルホンアミド(260.2mg、1.51mmol)を加え、反応物を90℃に加熱して一晩反応させ、薄層クロマトグラフィー分析によって一部の原料が残っており、新たな生成物スポットが生成されることを示し、LCMSによって標的生成物の分子量が検出されることを示す。反応完了後、濃縮して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムによって分離して、目的分子DD02002H(104mg)を白色固体として得、収率は、34%であり、構造は、¹H NMRおよびLCMSによって確認される。

LCMS生成物RT=3.46分間、m/z=401.1(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9.21(s, 1H), 8.23-8.25(m, 2H), 7.87-7.89(m, 2H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1

H), 7.33–7.37 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 1.76–2.10 (m, 6H)。

【0118】

1.10. 化合物DD02019H: 3-(8-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキソ)キナゾリン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

図18は、化合物DD02019Hの合成経路を示す。

【0119】

1.10.1. 化合物26の合成

窒素ガス保護下で、化合物11 (200mg、1.11mmol)を無水テトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、順次にトリフェニルホスホラン(581mg、2.22mmol)およびDIAD(449mg、2.22mmol)を加え、得られた混合物を15分間攪拌し、最後に1,4-シクロヘキサジオール(387mg、3.33mmol)を加え、得られた反応液を室温で一晩攪拌し、TLC(PE/EA=3:1)分析によって原料が完全に消費され、新たな生成物スポットが生成されることを示し、LCMSによって標的生成物分子量が検出され(RT=4.03分間)、反応液を濃縮して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムによって分離して、化合物26(197mg)を淡黄色固体として得、収率は、70.7%である。

LCMS生成物RT=4.03分間、 $m/z=279.1$ (M+H)⁺

【0120】

1.10.2. 化合物DD02019Hの合成

窒素ガス保護下で、化合物26(150mg、0.54mmol)をイソプロパノール(5mL)に溶解させ、*m*-アミノベンゼンスルホンアミド(185.4mg、1.1mmol)を加え、反応物を90℃に加熱して一晩反応させ、TLC分析によって原料が残っており、同時に新たな生成物スポットが生成されることを示し、LC-MSによって標的生成物分子量が検出され、反応液を濃縮して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムによって分離して、目的分子DD02019H(27mg)を白色固体として得、収率は、12.1%であり、構造は、LC-MSおよび¹H NMRによって確認される。

LCMS生成物RT=3.54分間、 $m/z=415.2$ (M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.34–7.55 (m, 5H), 4.62 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.57–1.94 (m, 8H)。

【0121】

1.11. 式I-1の一連の化合物によるHPK1キナーゼ活性のインビトロ阻害試験【表1】

表1. 実験に必要な試薬およびそのソース状況

材料および試薬名	サプライヤー	生成物番号
HPK1	Signalchem	M23-11G-10
MBP	Signalchem	M42-52N-1MG
ADP-Gloキナーゼアッセイ	Promega	V9102
DMSO	Sigma	D8418
スニチニブ	Selleck	C64749
ATP	Promega	V915B

試験するすべての化合物の開始濃度は、10 μMであり、3倍の濃度勾配希釈し、合計10個の濃度スポットであり、各濃度を1回繰り返す。

【0122】

1.11.1. HPK1キナーゼ活性を阻害する化合物のインビトロ試験

実験を開始する前に、50 μMのDTTおよび酵素反応系緩衝液を調製する。

ピペットで化合物希釈液を384ウェルプレートに移し、添加完了後、384ウェルプ

レート密封し、回転速度1000gで1分間遠心分離し；キナーゼ緩衝液において、2倍濃度のHPK1溶液を調製し、その後調製した2倍濃度のHPK1溶液2.5μLを384ウェルに加え、回転速度1000gで30秒間遠心分離し、室温で10分間インキュベートし；キナーゼ緩衝液において、MBPおよびATPの2倍濃度の混合液を調製し、調製した2倍濃度のMBPおよびATPの混合液2.5μLを上記反応系に加え、反応を開始し、回転速度1000gで30秒間遠心分離し、その後室温で1時間インキュベートし；反応系に5μLのADP-Glo試薬を加え、室温で40分間インキュベートし；10μLのキナーゼ検出試薬を加え、室温で40分間インキュベートし、その後Envision2104プレートリーダーで発光シグナルを読み取り、次の式に従って阻害率を計算する。

10

$$\text{阻害\%} = 100 - (\text{シグナル}_{\text{cmpd}} - \text{シグナル}_{\text{Ave_PC}}) / (\text{シグナル}_{\text{Ave_VC}} - \text{シグナル}_{\text{Ave_PC}}) \times 100$$

上式において、cmpdとは、試験化合物を指し、PCとは、陽性対照を指し、VCとは、陰性対照を指す。HPK1実験で使用された陽性対照は、スニチニブである。

【0123】

【表2】

表2. HPK1キナーゼ活性に対する各実施例に記載の化合物の阻害能

実施例	HPK1活性 /IC ₅₀ , nM
1	<50
4	<50
2	<50
6	<100
7	<300
9	<300
5	<200
3	<50
8	<50
10	>300
スニチニブ	5.20

20

30

【0124】

2. 式I-2の一連の化合物の合成およびHPK1阻害活性の検出

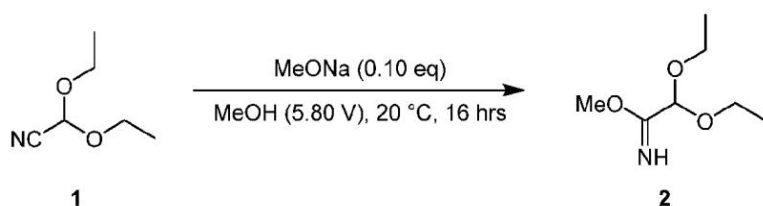
2.1. 化合物(1S, 2S)-N-(8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(即ち、DD02001A_cis)および化合物(1S, 2R)-N-(8-アミノ-7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソキノリン-3-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド(即ち、DD02001A_trans)の合成

【0125】

40

2.1.1. 化合物2の合成

【化50】



化合物1 (345g、2.67mmL、371mL、1.00eq)のMeOH (2.

50

0.0 L) 溶液に MeONa (14.4 g、267 mmol、0.10 eq) を加え、N₂ で3回パージし、次いで20℃で16時間攪拌する。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) によって化合物1 ($R_f = 0.70$) が消失し、新たなスポット ($R_f = 0.45$) が検出されることを示す。得られた混合物のpH値をドライアイスで約9に調整し、次いで真空下で濃縮して、黄色混合物を得る。混合物を水 (1.00 L) に注ぎ、次いで酢酸エチル (1.00 L × 2) で抽出する。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、化合物2 (400 g、2.48 mmol、収率92.9%) を淡黄色油状物質として得、構造は、¹H NMRによって確認される。

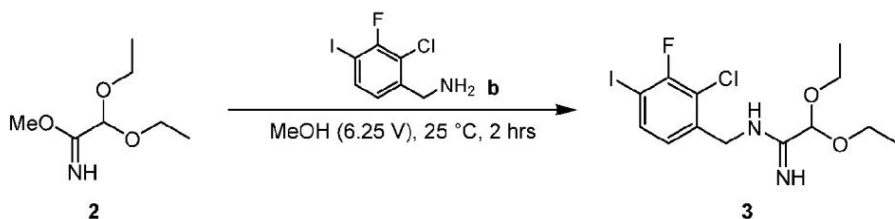
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61–3.53 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

10

【0126】

2.1.2. 化合物3の合成

【化51】



20

25℃で化合物b (80.0 g、171 mmol、61.0%純度、1.00 eq) の MeOH (500 mL) 溶液に化合物2 (41.3 g、256 mmol、1.50 eq) を加え、次いで25℃で2時間攪拌する。LCMSによって化合物bが消失し、且つ所望の質量が検出されることを示す。反応完了後、45℃で、減圧下で得られた液体混合物を濃縮する。残留物を酢酸エチル (1.00 L) に溶解させ、且つブライン (200 mL × 2) で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し且つ濃縮して、残渣を得る。20℃で石油エーテル/酢酸エチル (5/1、150 mL) で残渣を研磨し、且つろ過して、フィルターケーキを得、化合物3 (53.0 g、121 mmol、収率71.0%、純度95.0%) を淡黄色固体として得、構造は、LC-MSおよび¹H NMRによって確認される。

30

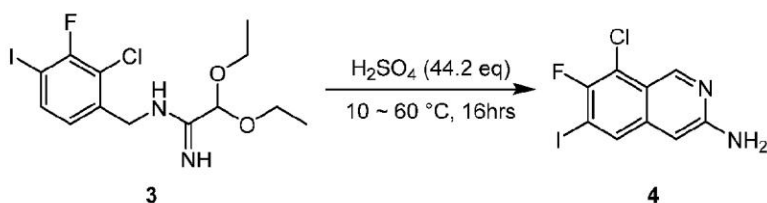
LCMS: $m/z = 415.0$ (M+H)⁺

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (dd, $J = 6.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62–6.19 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.66–3.42 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

【0127】

2.1.3. 化合物4の合成

【化52】



40

化合物3 (94.0 g、212 mmol、93.5%純度、1.00 当量) を10℃でH₂SO₄ (920 g、9.38 mmol、500 mL、44.2 当量) に添加し、次いで60℃に加熱し、16時間反応させる。LCMSによって化合物3が完全に消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、反応液を25℃に冷却し、氷 (

50

5.00 L) で冷却し、NaOH 固体で pH 値を約 13 に調整し、温度を 20 °C 以下に維持し、大量の固体が出現され、ろ過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させ、25 °C で酢酸エチル (300 mL) でフィルターケーキを研磨して、化合物 4 (60.0 g、186 mmol、87.7 % 収率) を黄色固体として得、構造は、LC-MS および ¹H NMR によって確認される。

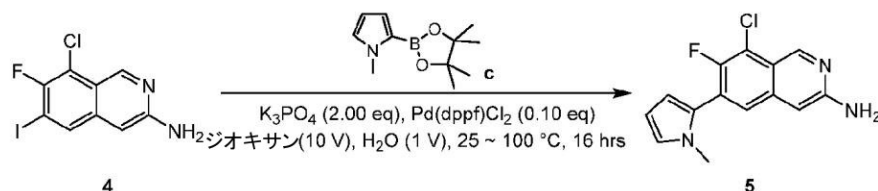
LCMS: m/z = 322.9 (M+H)⁺

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.31 (s, 2H)。

【0128】

2.1.4. 化合物 5 の合成

【化 53】



25 °C で、化合物 4 (41.0 g、121 mmol、95.6 % 純度、1.00 当量) および化合物 c (30.2 g、146 mmol、1.20 eq) をジオキサン (410 mL) および H₂O (41.0 mL) に溶解させ、得られた溶液に K₃PO₄ (51.6 g、243 mmol、2.00 eq) および Pd(dppf)Cl₂ (8.89 g、12.1 mmol、0.10 eq) を加え、得られた懸濁液を真空下で脱気し且つ N₂ で数回パージし、その後反応物を 100 °C で 7 時間攪拌する。LCMS によって化合物 4 が完全に消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、得られた混合物を氷水 (1000 mL) でクエンチし、次いでジクロロメタン (1000 mL × 2) で抽出し、有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し且つ真空下で濃縮し、得られた固体を 25 °C で石油エーテル/酢酸エチル (2/1、200 mL) で研磨して、化合物 5 (33.0 g、103 mmol、85.3 % 収率、86.7 % 純度) を黄色固体として得、構造は、LC-MS および ¹H NMR によって確認される。

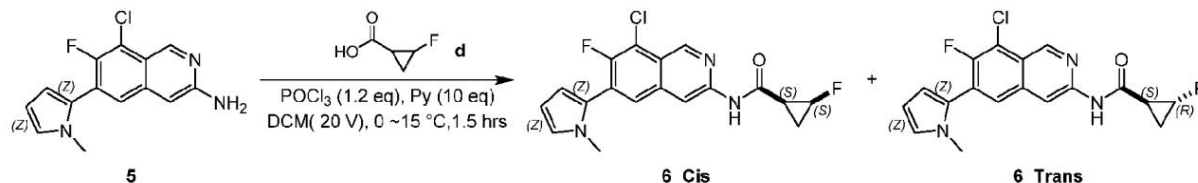
LCMS: m/z = 276.1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.92–6.79 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (ddd, J = 0.8, 1.6, 3.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.8, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。

【0129】

2.1.5. 化合物 6 の合成

【化 54】



0 °C で化合物 5 (33.0 g、104 mmol、86.7 % 純度、1.00 当量)、化合物 d (13.0 g、124 mmol、1.20 eq) およびピリジン Py (82.1 g、1.04 mmol、83.8 mL、10.0 eq) を DCM (500 mL) に溶解させ、得られた溶液に POCl₃ (19.3 g、126 mmol、11.7 mL、1.22 eq) を添加し、その後反応液を 15 °C で 1.5 時間攪拌反応させる。TLC (石油エー

ル／酢酸エチル＝1／1）によって化合物5（ $R_f=0.40$ ）が完全に消費され、標的生成物スポット（ $R_f=0.47$ 、 0.75 ）が検出されることを示す。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝8／1～5／1、 $R_f=0.47$ 、 0.75 ）によって精製して、化合物6__cis（7.00g、19.3mmol、18.6%収率、100%純度）を淡黄色固体として得、化合物6__trans（5.00g、13.7mmol、13.2%収率、99.1%）を淡黄色固体として得る。

LCMS： $RT=0.959$ 分間、 $m/z=362.1$ （ $M+H$ ）⁺

LCMS： $RT=0.986$ 分間、 $m/z=362.1$ （ $M+H$ ）⁺

化合物6__cis：¹H NMR：（400MHz，CDCl₃） δ 9.31（s，1H），8.61（s，2H），7.66（d， $J=6.6$ Hz，1H），6.94–6.80（m，1H），6.43（td， $J=1.6$ ，3.4Hz，1H），6.29（dd， $J=2.8$ ，3.6Hz，1H），5.00–4.73（m，1H），3.66（d， $J=1.4$ Hz，3H），2.08–1.87（m，2H），1.34–1.24（m，1H）。

10

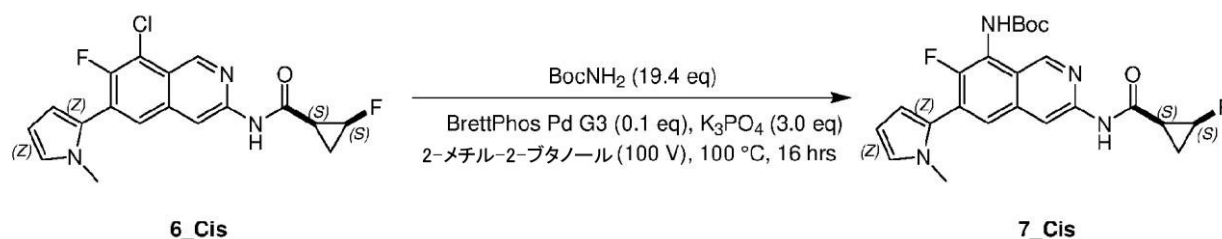
化合物6__trans：¹H NMR：（400MHz，CDCl₃） δ 9.33（s，1H），8.59（s，1H），8.49（s，1H），7.66（d， $J=6.6$ Hz，1H），6.93–6.80（m，1H），6.42（td， $J=1.6$ ，3.4Hz，1H），6.29（dd， $J=2.8$ ，3.6Hz，1H），5.10–4.81（m，1H），3.66（d， $J=1.4$ Hz，3H），2.21–2.08（m，1H），1.60–1.50（m，2H）。

20

【0130】

2.1.6. 化合物7__cisの合成

【化55】



30

化合物6__Cis（10.0g、27.6mmol、1.00eq）、BocNH₂（62.8g、536mmol、19.4eq）、BrettPhos Pd G3（2.51g、2.76mmol、0.10eq）およびK₃PO₄（17.6g、82.9mmol、3.00eq）を2-メチル-2-ブタノール（1.00L）に溶解させ、得られた溶液を脱気し且つN₂で3回パージし、次いで100℃で、N₂雰囲気下で16時間攪拌反応させる。LCMSによって化合物6__Cisが完全に消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、ろ過し、得られたろ液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～3／1、 $R_f=0.40$ ）によって精製して、化合物7__cis（3.90g、8.31mmol、収率30.1%、純度94.3%）を淡黄色固体として得、構造は、LC-MSおよび¹H NMRによって確認される。

40

LCMS： $m/z=443.3$ （ $M+H$ ）⁺

HPLC：94.3%純度以下220nm。

¹H NMR：（400MHz，DMSO-d₆） δ 10.99（s，1H），9.33（s，1H），9.09（s，1H），8.51（s，1H），7.84（d， $J=6.6$ Hz，1H），7.00（d， $J=1.8$ Hz，1H），6.52–6.29（m，1H），6.23–6.13（m，1H），5.15–4.81（m，1H），3.63（s，3H），2.30–2.15（m，1H），1.77–1.60（m，1H），1

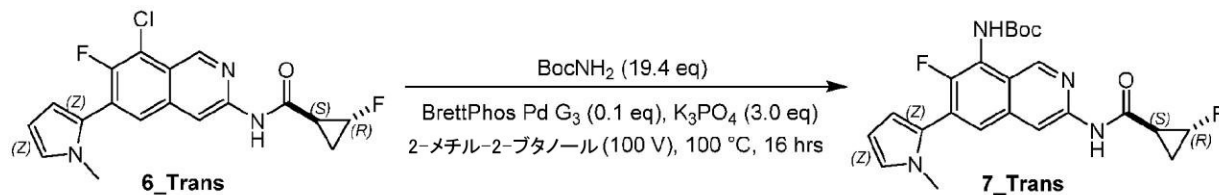
50

. 47 (s, 9H), 1.25–1.02 (m, 1H)。

【0131】

2.1.7. 化合物7__transの合成

【化56】



10

化合物6__trans (10.0 g、27.6 mmol、1.00 eq)、BocNH₂ (62.8 g、536 mmol、19.4 eq)、BrettPhos Pd G3 (2.51 g、2.76 mmol、0.10 eq) およびK₃PO₄ (17.6 g、82.9 mmol、3.00 eq) を2-メチル-2-ブタノール (1.00 L) に溶解させ、得られた溶液を脱気し且つN₂で3回パージし、次いで100 °Cで、N₂雰囲気下で16時間攪拌反応させる。LCMSによって化合物6__transが消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～5／1、R_f＝0.50) によって精製して、化合物7__trans (5.50 g、10.8 mmol、収率39.3%、純度87.4%) を淡黄色固体として得、構造は、LC-MS および¹H NMRによって確認される。

20

LCMS: m/z = 443.3 (M+H)⁺

HPLC: 87.4% 純度以下220 nm。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.04–6.93 (m, 1H), 6.45–6.31 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 2.6, 3.6 Hz, 1H), 5.11–4.77 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.74–2.57 (m, 1H), 1.67–1.42 (m, 10H), 1.27 (dt, J = 6.6, 13.0 Hz, 1H)。

30

【0132】

2.1.8. 化合物DD02001A__cisの合成

【化57】



40

化合物7__Cis (3.90 g、8.31 mmol、94.3% 純度、1.00 当量) を酢酸エチル (40.0 mL) に溶解させ、25 °CでHCl／酢酸エチル (4 M、39.4 mL、18.9 eq) を上記溶液に加え、反応物を25 °Cで16時間攪拌反応させる。LCMSによって化合物7__Cisが完全に消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、得られた溶液を減圧下で濃縮して、固体を得、飽和NaHCO₃水溶液でpH値を約8に調整し、次いでジクロロメタン／メタノール＝10／1 (100 mL) で残留物を抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸留して、DD02001A__Cis (3.07 g、8.17 mmol、収率98.3%、純度93.2%) を黄色固体として得、構造は、LCMS、¹H NMRならびにF NMRによって確認される。

50

LCMS: $m/z = 343.2 (M+H)^+$

HPLC: 93.2% 純度以下 220 nm。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06–6.88 (m, 2H), 6.31–6.10 (m, 4H), 5.08–4.78 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.30–2.17 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 1H), 1.18–1.09 (m, 1H)。

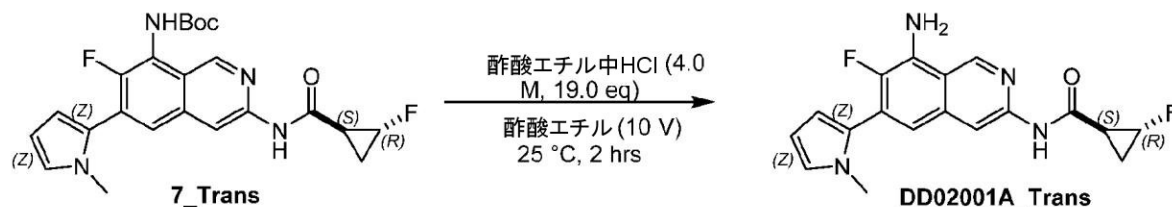
FNMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -141.11, -221.11。

【0133】

2.1.9. 化合物 DD02001A__trans の合成

10

【化58】



化合物 7__trans (5.50 g、10.8 mmol、87.0% 純度、1.00 当量) を酢酸エチル (40.0 mL) に溶解させ、25 °C で HCl / 酢酸エチル (4 M、51.3 mL、19.0 eq) を上記溶液に加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌反応させる。LCMS によって化合物 7__trans が完全に消費され、且つ標的生成物分子量が検出されることを示す。反応完了後、反応液を減圧下で濃縮して、固体を得、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 値を約 8 に調整し、次いでジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 (100 mL) で抽出し、得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、25 °C で石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1 (30 mL) でスラリー化し、ろ過し、フィルターケーキ真空下で乾燥させて、黄色固体 DD02001A__trans (3.30 g、9.20 mmol、85.0% 収率、95.4% 純度) を得、構造は、LCMS、 ^1H NMR ならびに F NMR によって確認される。

20

LCMS: $m/z = 343.2 (M+H)^+$

30

HPLC: 95.4% 純度以下 220 nm。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.03–6.91 (m, 2H), 6.25–6.22 (m, 3H), 6.14–6.12 (m, 3H), 5.07–4.79 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.67–2.54 (m, 1H), 1.62–1.44 (m, 1H), 1.35–1.19 (m, 1H)

FNMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -140.94, -206.78。

【0134】

2.2. 式 I-2 の一連の化合物のインビトロ阻害キナーゼ活性の試験

40

【表 3】

表3. 実験に必要な試薬

材料および試薬名	サプライヤー	生成物番号
HPK1	Signalchem	M23-11G-10
GCK	Signalchem	M24-10G-10
TNIK	Signalchem	T27-11G-10
MBP	Signalchem	M42-52N-1MG
ADP-Glo キナーゼアッセイ	Promega	V9102
DMSO	Sigma	D8418
スニチニブ	Selleck	C64749
ATP	Promega	V915B
PDK1	Invitrogen	P3001
スタウロスポリン	MCE	HY-15141

10

試験するすべての化合物の開始濃度は、 $10\ \mu\text{M}$ であり、3倍の濃度勾配希釈し、合計10個の濃度スポットであり、各濃度を1回繰り返す。

【0135】

2.2.1. HPK1キナーゼ活性を阻害する化合物のインビトロ試験

実験を開始する前に、 $50\ \mu\text{M}$ のDTTおよび酵素反応系緩衝液を調製する。

20

ピペットで化合物希釈液を384ウェルプレートに移し、添加完了後、384ウェルプレートを密封し、回転速度 1000 g で1分間遠心分離し；キナーゼ緩衝液において、2倍濃度のHPK1溶液を調製し、その後調製した2倍濃度のHPK1溶液 $2.5\ \mu\text{L}$ を384ウェルに加え、回転速度 1000 g で30秒間遠心分離し、室温で10分間インキュベートし；キナーゼ緩衝液において、MBPおよびATPの2倍濃度の混合液を調製し、調製した2倍濃度のMBPおよびATPの混合液 $2.5\ \mu\text{L}$ を上記反応系に加え、反応を開始し、回転速度 1000 g で30秒間遠心分離し、その後室温で1時間インキュベートし；反応系に $5\ \mu\text{L}$ のADP-Glo試薬を加え、室温で40分間インキュベートし； $10\ \mu\text{L}$ のキナーゼ検出試薬を加え、室温で40分間インキュベートし、その後Envision 2104プレートリーダーで発光シグナルを読み取り、次の式に従って阻害率を計算する。

30

$$\text{阻害\%} = 100 - (\text{シグナル}_{\text{cmpd}} - \text{シグナル}_{\text{Ave_PC}}) / (\text{シグナル}_{\text{Ave_VC}} - \text{シグナル}_{\text{Ave_PC}}) \times 100$$

上式において、cmpdとは、試験化合物を指し、PCとは、陽性対照を指し、VCとは、陰性対照を指す。

【0136】

2.2.2. GCK、TNIKおよびPDK1キナーゼ活性を阻害する化合物のインビトロ試験

実験プロセスは、HPK1キナーゼ活性阻害試験実験と完全に一致し、違いは、HPK1実験で使用される陽性対照がスニチニブであり、GCK、TNIKおよびPDK1実験で使用される陽性対照は、スタウロスポリン（スタウロスポリン）であることである。

40

【表 4】

表4. 上記4個のキナーゼ活性に対する DD02001A_cis および DD02001A_transの阻害能

化合物	活性 /IC ₅₀ , nM			
	HPK1	GCK	TNIK	PDK1
DD02001A_cis	<10	>10	>10	>7000
DD02001A_trans	<10	>10	>10	>10000
スニチニブ	<10	-	-	-
スタウロスポリン	-	0.63	0.422	1.99

50

表 4 に示されるように、DDO2001A__trans は、HPK1 キナーゼ活性に対して効果的な阻害効果を有する。

【0137】

2.2.3. 他のプロテインキナーゼ活性を阻害する化合物のインビトロ試験

【表 5】

表5. 実験に必要な試薬およびそのソース

材料および試薬	サプライヤー	Cat#	材料および試薬	サプライヤー	Cat#
HTRF KinEASE-TK キット	Cisbio	62TK0PEC	AXL	Signalchem	A34-11H-10
ADP-Glo キナーゼアッセイ	Promega	V9102	c-Kit	Carna	08-156
MAP4K1 (HPK1)	Signalchem	M23-10G-05	c-Met	Carna	08-151
GLK/MAP4K3	Invitrogen	PV6351	CSF1R	Invitrogen	4448892
MAP4K4 (HGK)	Carna	07-137	EGFR	Signalchem	E10-112G-10
MAP4K5 (KHS)	Signalchem	M27-10G-05	FGFR1	Invitrogen	PV3146
MAP4K6 (MINK1)	Signalchem	M53-11G-10	FGFR2	Invitrogen	PV3368
ZAP70	Carna	08-177	Her2	Invitrogen	PV3366
LCK	Signalchem	L03-10G-10	IGF1R	Signalchem	I02-11H-10
JNK1	Carna	04-163	ROS1	Signalchem	R14-11G-10
CK1 gamma 1, Active	Signalchem	C64-10G-10	VEGFR1 (FLT1)	Invitrogen	PV3666
Aurora B	Carna	05-102	VEGFR2	Signalchem	K01-11G-10
AKT1	Signalchem	A16-10G-10	JAK1	Invitrogen	PV4774
MNK1	Carna	02-145	Ret WT	Carna	08-159
MNK2	Carna	02-146	CDk2/Cyclin E1	Carna	04-165
TAK1-TAB1	Signalchem	M15-13G	CDK9/CycT1	Carna	04-110
MAPK14 (p38 α)	Signalchem	M39-10BG	CDK4/CyclinD3	Carna	04-105
SYK	Signalchem	S52-10G-10	ERK2	Signalchem	M28-10G-10
LYN (LYN B)	Signalchem	L13-10G-10	LRRK2	Invitrogen	PR8604B
ATR	Eurofins	14-953	CDK7	Invitrogen	PV3868
PAK4	Carna	07-126	CDK12	Biotrus	BP1642/1648/691
TBK1	Signalchem	T02-10G-10	BRAF	Invitrogen	PV3848
IKK-BETA	Signalchem	I03-18G-10	PI3K-alpha	Invitrogen	PV4788
ERK1	Signalchem	M29-10G-10	PKC-alpha	Signalchem	P61-18G

【0138】

上記 HPK1 キナーゼ活性阻害試験実験と同様の実験プロセスを使用して、HPK1 含有 48 個のキナーゼに対する化合物 DDO2001A__trans の阻害率を 10 μ M 濃度（デュプリケートウェル）で試験する。

10

20

30

40

50

【表 6】

表6. 10 μ Mでの DD02001A_transによる免疫関連プロテインキナーゼの阻害率

番号	プロテインキナーゼ名	阻害率 (%)
1	JAK1	97.278
2	CSF1R	101.965
3	SYK	85.074
4	LCK	87.600
5	LYNB	82.948
6	PI3K α	79.095

10

DD02001A_transは、10 μ Mの濃度ではAKT1、HER2、EGFR、ERK1/2、ZAP70、IGF1R、ATR、MNK1/2、ROS1、CDK4、CDK7、CDK12、p38- α 、IKK- β 、CK1 γ 1等のほとんどのキナーゼに対して明らかな阻害効果（阻害率<40%）を示すが、表6に示される免疫関連プロテインキナーゼに対しては高度に選択的な阻害を示し、これは、化合物DD02001A_transが優れたキナーゼ阻害選択性を有することを示す。

【0139】

2.2.4. 化合物の薬物動態パラメーターの測定

オスSDラット3匹ごとに被験化合物をそれぞれ静脈内注射（2mg/kg）および胃内投与（10mg/kg）し、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて血漿中の被験化合物の血中薬物濃度を定量的に測定し、薬物動態パラメーターを計算し、SDオスラットにおける被験化合物の薬物動態特徴を検査する。被験化合物については、経口投与後、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間の時点でそれぞれ採血し、静脈内投与後、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間の時点でそれぞれ採血し、その後、50 μ Lの血漿サンプルを96ウェルプレートに移し、250 μ LのACN（260ng/mLのトシルブタミドを含む内部標準）を加えてタンパク質を沈殿させ、4℃、4000rpmで20分間遠心分離し、150 μ Lの上清を新しい96ウェルプレートに移し、且つ150 μ Lの0.1%FA/水と混合し、その後5 μ Lの得られた溶液を取り、LC-MS/MS分析に使用する。

20

30

【表 7】

表7. DD02001A_transの経口投与絶対バイオアベイラビリティ

化合物	経口投与絶対バイオアベイラビリティ%
DD02001A_trans	61.3

【0140】

2.2.5. DD02001A_trans急性毒性実験

マウスにDD02001A_trans（2000、1500、1000、500mg/kg）を一度にそれぞれ胃内投与し、投与後のマウスの反応および2週間以内の死亡状況を記録する。

40

【0141】

2.2.5.1. 動物：昆明マウス（広東省実験動物センターから購入され、ライセンス番号：SCXK（広東省）2018-0002）、10匹、メスおよびオスは、それぞれ半数である。体重は、18~22gである。マウス購入後、マウスを3日飼育し、環境に適應する。マウスは、室温23 $\pm$ 1℃で、相対湿度40%~60%の屋内ケージに飼育し、飲食物は、自由に摂取させる。

【0142】

2.5.1.2. 方法：マウスには、実験前に10時間餌を禁じ、水を禁じない。それぞれマウスに各濃度の被験薬（0.1mL/10g）を一度に胃内投与し、14日間継続

50

的に観察し、投与後の動物の中毒症状、中毒の発生時間および持続時間、ならびに動物の死亡状況を詳細に記録し；死亡動物を適時に解剖し、病変状況を記録し、肉眼で明らかな変化が観察される場合、病理学的生検を実行する必要がある。

急性毒性実験の結果によると、マウスに胃内投与されるDDO2001A__transの最大耐用量は、1000～1500mg/kgの範囲である。

【0143】

実施例2．IFN-βシグナル伝達経路を阻害するHPK1の検出

インターフェロンβ（IFN-β）は、IFNB1遺伝子によってコードされるタンパク質である。天然または組換えIFN-βタンパク質は、抗ウイルス効果、抗菌効果、抗がん効果の活性を有する。HPK1とIFN-βシグナル伝達経路との間の固有の関係を調べるために、HEK293細胞でHPK1およびIFN-βルシフェラーゼレポーター（Luciferase Reporter）プラスミドを過剰発現させ、トランスフェクション24時間後にセンダイウイルス（SeV）で細胞を刺激し、12時間後に細胞を収集してIFN-βルシフェラーゼ活性を検査する。結果によると、HPK1（1-274）キナーゼ構造域の過剰発現がSeVによって誘導されるIFN-β転写を有意に阻害可能性があることを示す（図1）。さらに、異なる量のHPK1プラスミドを発現させると、SeVによって誘導されるIFN-β転写を用量依存的に阻害することができる（図2）。

【0144】

ISRE（IFN-stimulated response elements）は、リン酸化IRF₃に結合することができ、それによってIFN-β転写を媒介し、これは、抗ウイルス経路のもう一つの重要な指標である。HEK293細胞で異なる用量のHPK1およびISRELシフェラーゼレポータープラスミドを過剰発現させ、トランスフェクション24時間後にセンダイウイルス（SeV）で細胞を刺激し、12時間後に細胞を収集してISRELシフェラーゼ活性を検査する。結果によると、HPK1は、SeVによって誘導されるISRE転写を用量依存的に阻害することができることを示す（図3）。

【0145】

実施例3．本発明の化合物のインビトロ酵素活性の検出

本発明者らは、ADP-GloTM法を用いてHPK1キナーゼに対する本発明の化合物（C1～C6）の阻害活性を検出する。

10

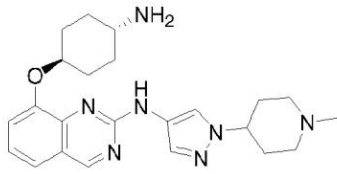
20

30

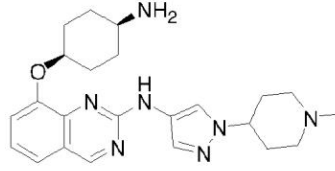
40

50

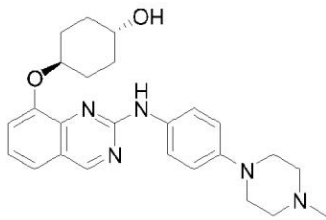
【化 5 9】



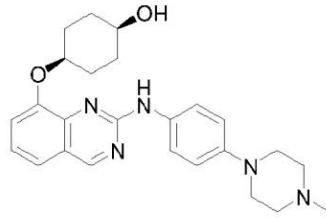
C1



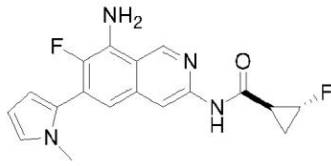
C2



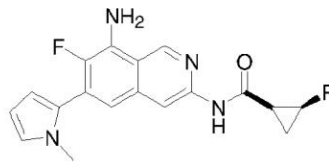
C3



C4



C5



C6

【0146】

A D P - G l o (商標) キナーゼ検出は、発光 A D P 検出方法であり、それは、キナーゼ反応中に生成された A D P の量を定量化することによりキナーゼ活性を測定する、一般的で均質なハイスループットのスクリーニング方法を提供する。検出は、二つのステップに行われ、まず、キナーゼ反応後、等量の A D P - G l o (商標) 試薬を添加してキナーゼ反応を停止し且つ残りの A T P を消費する。次に、キナーゼ検出試薬を加えると、同時に A D P を A T P に変換し、且つルシフェラーゼ／ルシフェリン反応を使用して新しく合成された A T P の測定が可能になる。光度計を使用して、生成された光を測定する。A T P から A D P への変換曲線を使用すると、発光を A D P 濃度に関連付けることができる。この研究で評価した 6 個の小分子阻害剤は、すべてインビトロで組換え H P K 1 キナーゼに対して良好な阻害活性を示し、I C 5 0 は、0 . 1 μ M 以下である (表 1)。同時に、G C K / T N I K / P D K 1 等のより密接な相同関係を有するキナーゼに対して優れた選択性を示す。これらの特性により、化合物は、細胞または動物実験において H P K 1 酵素活性を特異的に阻害できることが保証される。

【0147】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

表1. インビトロでの組換えタンパク質に対する小分子阻害剤の阻害活性^a

化合物	HPK1	GCK	TNIK	PDK1
C1	A	B	C	C
C2	A	B	C	C
C3	B	B	B	D
C4	B	B	B	D
C5	A	A	B	D
C6	A	B	B	D

^a 活性分類 : A, $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$; B, $0.01 \mu M < IC_{50} \leq 0.1 \mu M$; C, $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$; D, $IC_{50} > 1 \mu M$

10

【0148】

実施例4. HPK1によって阻害されたIFN-β発現を回復する本発明の化合物

HPK1が抗ウイルス性IFN-βシグナル伝達経路を阻害するという研究結果を考慮して、本発明者らは、HPK1小分子阻害剤がHPK1によって阻害されたIFN-β発現を回復できるかどうかを検討する。上記実験プロセスと同様に、HPK1およびIFN-βルシフェラーゼレポータープラスミドをHEK293細胞に過剰発現させ、トランスフェクション18時間後に0.5 μMの化合物を加え、24時間後にSeVで細胞を刺激し、12時間後に細胞を収集してIFN-βルシフェラーゼ活性を検査する。結果によると、化合物C2\C3\C4が良好な活性を有し、次に化合物C1およびC6が続くことを示す(図4)。さらに、化合物C2は、HPK1によって阻害されたIFN-β発現を量依存的に回復することを示す(図5)。

20

【0149】

実施例5. 本発明の化合物の経口投与の最大耐用量

本発明者らは、マウスにおける代表的な化合物の経口投与の最大耐用量を試験する。試験結果によると、化合物C1を単回投与する経口投与の最大耐用量は、337.5 mg/kgであり(表2)、化合物C3を単回投与する経口投与の最大耐用量は、225 mg/kgである(表3)。

30

【0150】

【表 2 - 2】

表2. マウスにおける小分子化合物C1の経口投与の急性毒性試験効果

用量 (mg/kg, P.O.)	死亡状況	
	オスマウス	メスマウス
225	0/5	0/5
337.5	0/5	0/5
506.3	2/5	1/5
759.4	4/5	4/5
1139.1	5/5	5/5

40

【0151】

50

【表 3 - 2】

表3. マウスにおける小分子化合物C3の経口投与の急性毒性試験効果

用量 (mg/kg, P.O.)	死亡状況	
	オスマウス	メスマウス
225	0/5	0/5
337.5	1/5	2/5
506.3	3/5	2/5
759.4	3/5	5/5
1139.1	5/5	5/5

10

【0152】

実施例 6. マウス MHV モデルを効果的に治療する本発明の化合物

動物モデルにおける HPK1 小分子阻害剤の抗ウイルス治療効果を評価するために、本発明者らは、マウス肝炎ウイルス (Mouse Hepatitis Virus、MHV) に感染した C57 マウスモデルを使用する。MHV は、肝臓および神経系に容易に感染するマウスコロナウイルスである。8 週齢のメス C57 マウス (各群 3 匹) については、肝臓同所に 4×10^4 pfu のウイルスを注射する。ウイルスを接種した後、マウスを経口投与して治療する (10 mg/kg、BID)。ウイルス感染 3 日後、qPCR を使用して肝臓組織内のウイルス含有量を検出する。ここで、化合物 C1 は、顕著な抗ウイルス治療効果を示し、マウス肝臓におけるウイルス力価を効果的に低下させることができる (図 6)。同じウイルスに感染した C57 マウスモデルでは、異なる用量の C1 (5 mg/kg、20 mg/kg) を 1 日 2 回経口投与すると、マウス肝臓内のウイルス力価 (図 7) および血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (図 8) に対して用量依存的な阻害効果を有する。

20

【0153】

実施例 7. 猫伝染性腹膜炎を効果的に治療する本発明の化合物

猫腹膜炎と呼ばれる猫伝染性腹膜炎 (Feline Infectious Peritonitis、FIP) は、猫が保有する猫コロナウイルスの変異によって引き起こされる猫の致死的な異常な免疫反応である。FIP は、依然として末期疾患であり、発症から死亡までの期間は不明であるが、1 年以上生き残ることはほとんどない。当該病名は「腹膜炎」と呼ばれるが、FIP は、実際には多系統の炎症性疾患であり、且つ罹患したすべての猫が必ずしも腹膜炎の症状を示すわけではない。罹患した猫の症状は、通常、それぞれウェット (wet) FIP およびドライ (dry) FIP の二つのカテゴリに分類され、ここで、ウェット FIP は、全症例の約 70% を占め、これは、腹腔および胸腔内の浸出液および異常な膨隆が現れることを特徴とし、ドライ FIP の罹患した猫の症状は、ウイルスの影響を受けた臓器の種類によって異なる。2011 年の時点で、FIP は、先進国のペット猫の致死性感染症の中で第 1 位にランクされる。

30

【0154】

以前の研究 (Ishida et al., Journal of Feline Medicine and Surgery, 2004) によると、組換え猫インターフェロン (recombinant feline interferon、rFeIFN) が猫伝染性腹膜炎に対して治療効果があることが判明される。我々の研究結果と組み合わせると、HPK1 阻害剤は、IFN- β シグナル伝達経路を活性化できることが判明される。従って、我々は、HPK1 阻害剤が猫伝染性腹膜炎に対して治療効果があるのではないかという仮説を立つ。当該仮説を検証するために、我々は、動物臨床試験を実施する。実験に参加した 3 頭の動物はいずれも猫伝染性腹膜炎に罹患し、年齢は、5 ~ 12 ヶ月であり、ここで、1 頭は、メスであり、2 頭は、オスである (表 4)。

40

【0155】

50

【表 4 - 2】

表4. HPK1阻害剤による抗ウイルス治療のための猫伝染性腹膜炎実験に登録された動物

実験動物番号	性別	年齢	猫伝染性腹膜炎のタイプ (ドライまたはウェット?)
1	メス	6ヶ月	ウェット
2	オス	5ヶ月	ウェット
3	オス	12ヶ月	ウェット

【0156】

10

化合物C1溶液の注射投与（1日2回、用量1.5mg/kg）によって20日間治療した後、実験動物の生理学的指標は、全体的に改善され（表5）：（1）食欲の増加により体重が増加し、（2）精神状態が改善され、元気のない状態から活発な状態になり、（3）腹水が消失し、（4）白球比が増加し、（5）猫血清アミロイドAが有意に減少する。

【0157】

【表 5 - 2】

表5. 小分子化合物C1による猫伝染性腹膜炎動物の治療前後の生理学的指標の変化

生理学的指標	動物番号	治療前	治療後
体重(kg)	1	1.5	2.15
	2	2.31	2.81
	3	2.9	3.2
白球比	1	0.5	0.7
	2	0.35	0.47
	3	0.4	0.5
猫血清アミロイド A(fSAA,mg/L)	1	NA*	NA
	2	70.47	15.14
	3	104.88	17.97
胸水および腹水状況	1	腹水が明らかである	腹水が消失する
	2	胸水が明らかであり、 腹水が少量である	腹水が消失する
	3	胸水が明らかであり、 呼吸が困難である	胸水が減少し、 呼吸が改善する
*NA, 利用不可能			

20

30

【0158】

これから、我々は、HPK1小分子阻害剤がコロナウイルスによる猫伝染性腹膜炎を効果的に治療できると結論付ける。

【0159】

結論

本発明者らは、HPK1がIFN-βシグナル伝達経路を有意に阻害できることを発見した。以前の研究によると、HPK1がIFN-γシグナル伝達経路を有意に阻害することもできることを発見した。HPK1阻害剤の使用により、IFN-βによって媒介される抗ウイルス作用およびIFN-γによって媒介されるT細胞活性化の2つの次元で抗感染症治療を行うことができる。従って、HPK1阻害剤は、IFN-β/IFN-γ効果を有するウイルスによって引き起こされるすべてのヒトまたは動物の疾患に対して治療効果を有し、B型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus)、麻疹ウイルス(Measles Virus)、シンドビスウイルス(Sindbis Virus)、西ナイルウイルス(West Nile Virus)、デング熱ウイルス(Dengue Virus)、単純ヘルペスウイルス(Herpes Simplex Virus)、ヒトサイトメガロウイルス(Human Cytomegalovirus HCM

40

50

V)、エボラウイルス (Ebola Virus)、C型肝炎ウイルス (HCV)、インフルエンザウイルス (Influenza A Virus)、重症急性呼吸器症候群ウイルス (SARS-CoV)、ジカウイルス (Zika Virus)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、猫伝染性腹膜炎ウイルス (Feline Infectious Peritonitis Virus)、マウス肝炎ウイルス (Mouse Hepatitis Virus)、イヌコロナウイルス (Canine Coronavirus)、猫カリシウイルス (Feline Calicivirus)、猫白血病ウイルス (Feline Leukemia Virus)、猫免疫不全ウイルス (Feline Immunodeficiency Virus)、猫汎白血球減少症ウイルス (Feline Panleukopenia Virus)、鳥伝染性気管支炎ウイルス (Avian Infectious Bronchitis Virus)、豚伝染性胃腸炎ウイルス (Transmissible Gastroenteritis Virus)、豚流行性下痢ウイルス (Porcine Epidemic Diarrhea Virus)、豚血球凝集性脳脊髄炎ウイルス (Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus)、ウシコロナウイルス (Bovine Coronavirus) 等を含むがこれらに限定されない。HPK1阻害剤は、上記ウイルスによる疾患の治療のための新しいタイプの広域抗ウイルス療法として使用されることが期待される。

10

【0160】

本発明で言及されたすべての文書は、あたかも各文書が個別に参照として引用されたかのように、本出願における参照として引用される。さらに、本発明の上記の教示内容を読んだ後、当業者は本発明に様々な変更または修正を加えることができ、これらの同等の形態も、本出願の添付の請求範囲によって定義される範囲に含まれる。

20

【図面】

【図1】

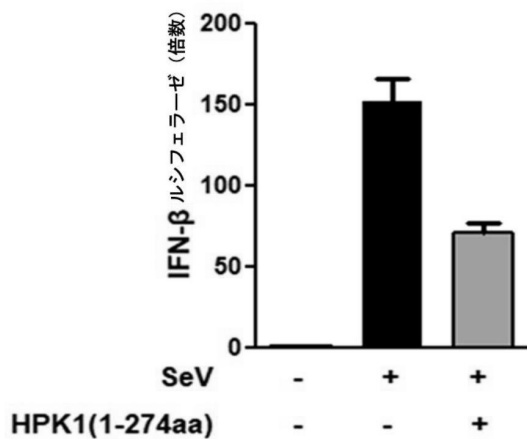


図 1

【図2】

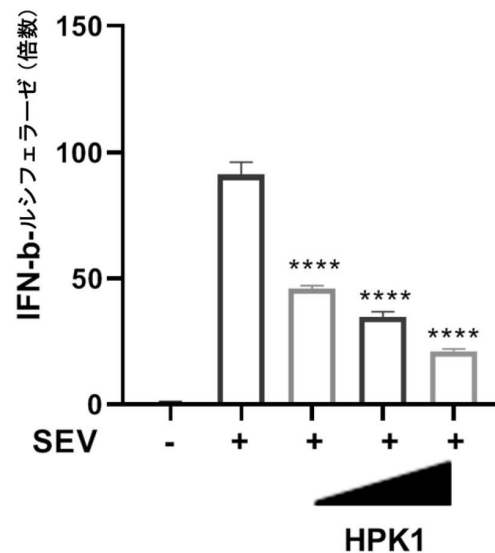


図 2

30

40

50

【図 3】

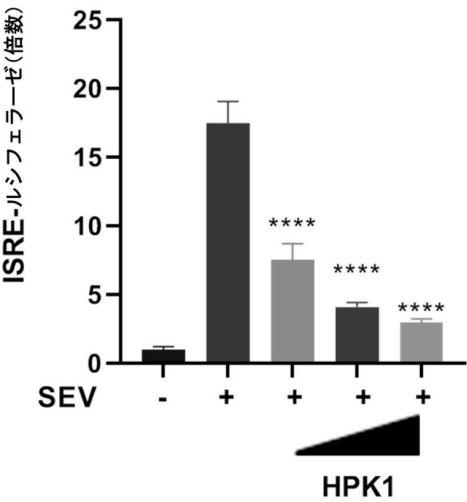


図 3

【図 4】

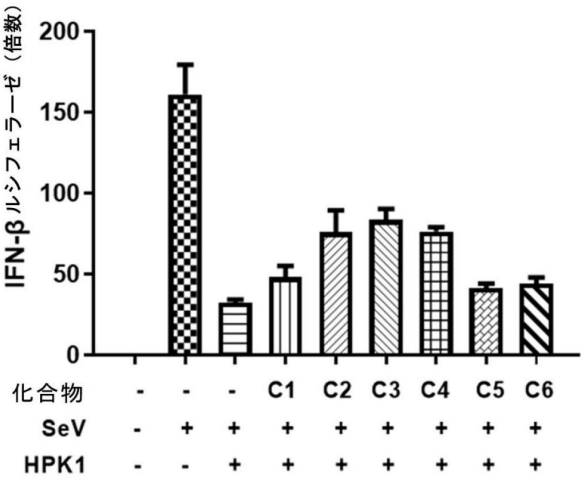


図 4

【図 5】

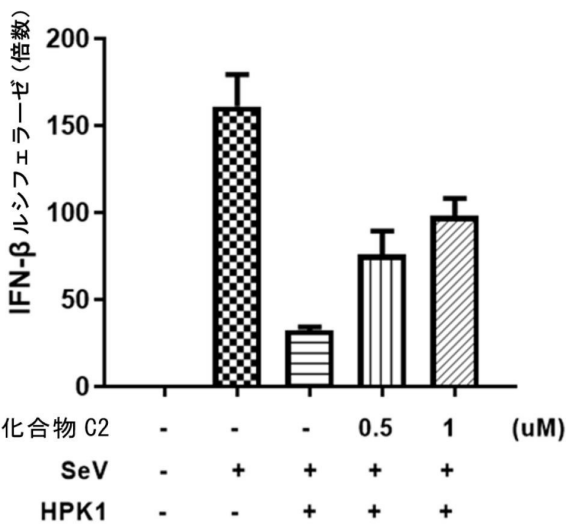


図 5

【図 6】

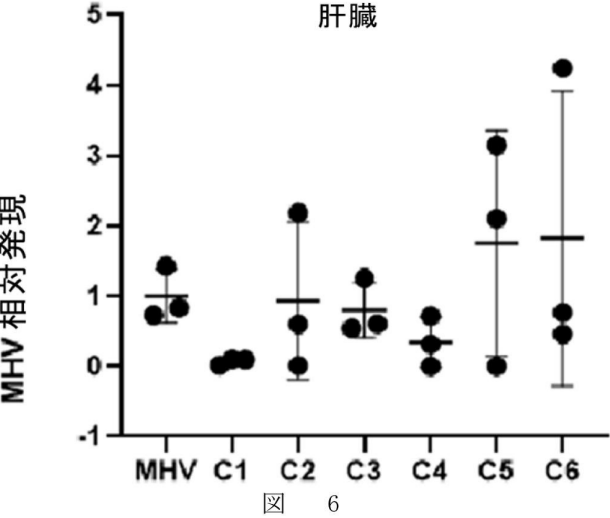


図 6

10

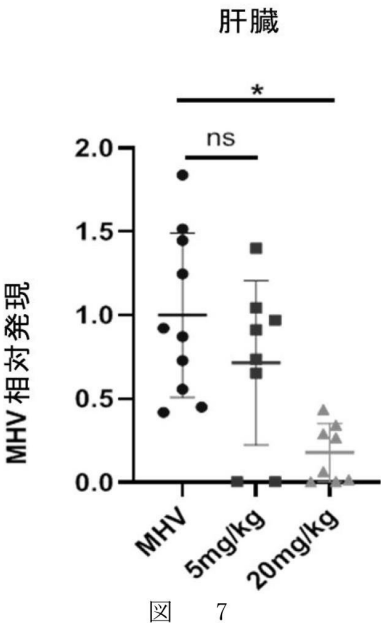
20

30

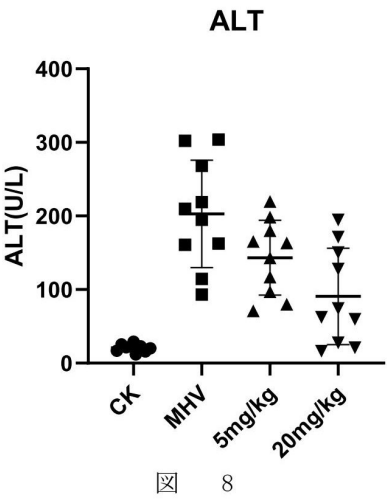
40

50

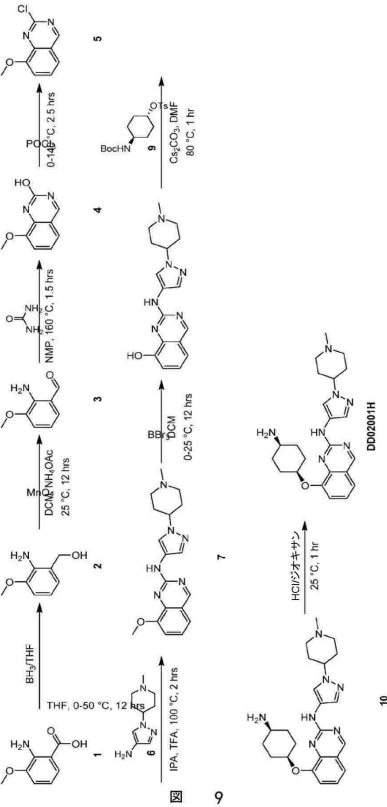
【図 7】



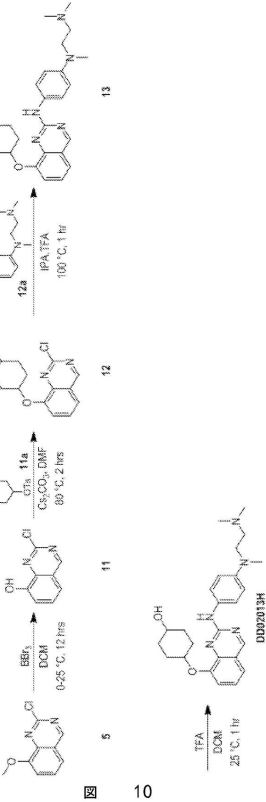
【図 8】



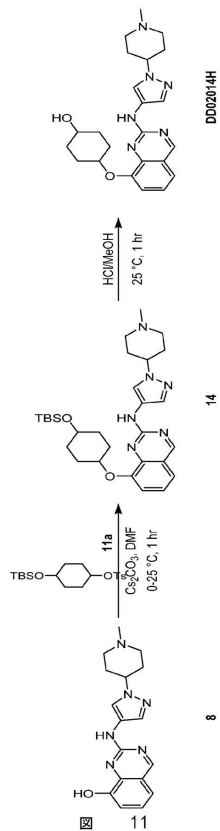
【図 9】



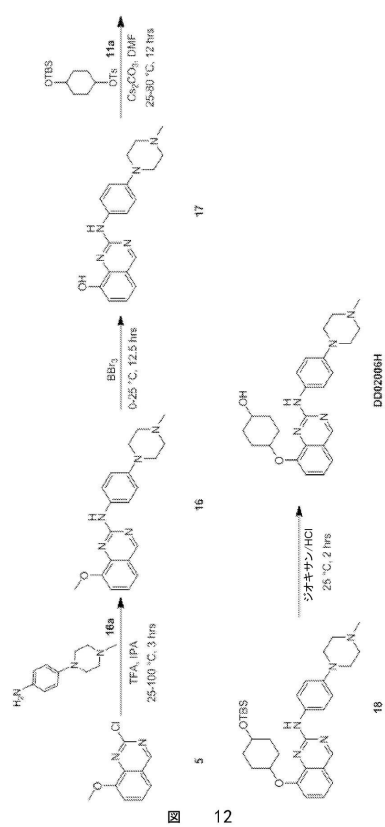
【図 10】



【図 1 1】



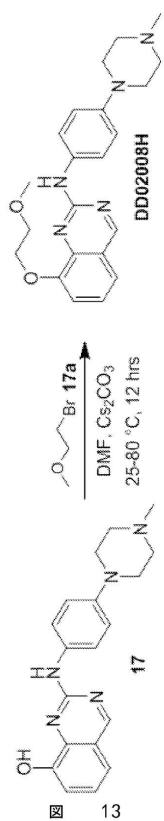
【図 1 2】



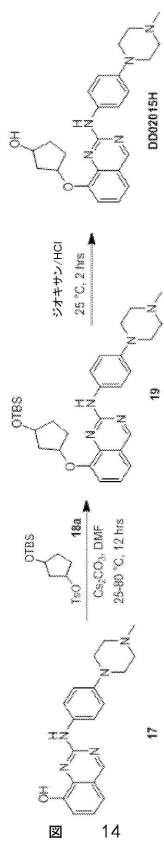
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】

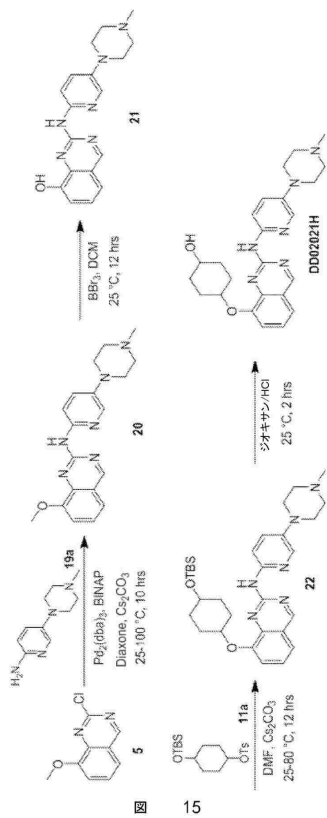


30

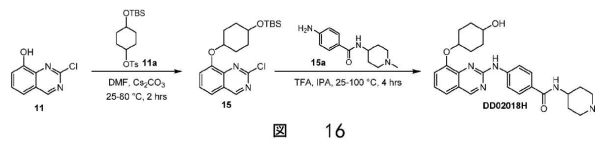
40

50

【図 15】



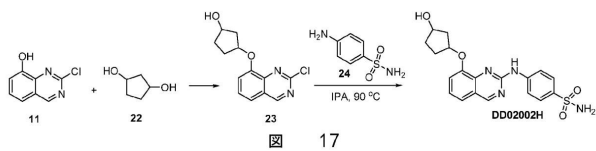
【図 16】



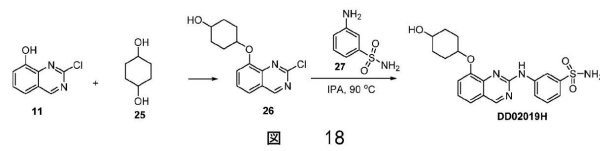
10

20

【図 17】



【図 18】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2023/051675
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/517(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61K31/4725(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61P31/12(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) IPC: A61K A61P 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) CNTXT, WPABS, WPABSC, OETXT, VEN, CJFD, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, search for structural formula, 唑啉, 造血祖细胞激酶, 病毒, HPK1, MAP4K1, quinazoline, virus		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114315798 A (SHENZHEN INTELLIGENT MEDICINE INFORMATION TECHNOLOGY LIMITED COMPANY) 12 April 2022 (2022-04-12) see claims 1-10	15 (in part)
X	KR 20210143131 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 26 November 2021 (2021-11-26) see claims 1-11, description embodiment 2-1	1-7 (in part), 13-15 (in part)
X	CN 101454294 A (NOVARTIS AG) 10 June 2009 (2009-06-10) see claims 1-27	15 (in part)
X	CN 105358549 A (CARNA BIOSCIENCES INC. et al.) 24 February 2016 (2016-02-24) see claims 1-5	15 (in part)
A	CN 113797202 A (ZHUHAI YUFAN BIOTECHNOLOGIES CO., LTD.) 17 December 2021 (2021-12-17) see claims 1, 12-13, description paragraphs 0005-0006, 0081-0111	1-2 (in part), 14-15 (in part)
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 28 June 2023		Date of mailing of the international search report 14 July 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2023/051675

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110709392 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 17 January 2020 (2020-01-17) see claims 1-60	1-15 (in part)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2023/051675

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:

Invention 1: Claims 1-3 (in part), claims 4-7 (in part), and claims 13-15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to treat or prevent virus infection.

10

Invention 2: Claims 1-3 (in part), claims 4-7 (in part), claim 13 (in part), and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to treat or prevent other interferon-related diseases other than virus infection.

Invention 3: Claims 1-3 (in part), claims 4-7 (in part), claim 13 (in part), and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to improve immunity.

Invention 4: Claims 1-3 (in part) and claims 14-15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to treat or prevent virus infection.

Invention 5: Claims 1-3 (in part) and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to treat or prevent other interferon-related diseases other than virus infection.

Invention 6: Claims 1-3 (in part) and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is N, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to improve immunity.

Invention 7: Claims 1-3 (in part), claims 8-12 (in part), and claims 13-15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to treat or prevent virus infection.

20

Invention 8: Claims 1-3 (in part), claims 8-12 (in part), claim 13 (in part), and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to treat or prevent other interferon-related diseases other than virus infection.

Invention 9: Claims 1-3 (in part), claims 8-12 (in part), claim 13 (in part), and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is N, Z3 is C, and the use of the compound is to improve immunity.

Invention 10: Claims 1-3 (in part) and claims 14-15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to treat or prevent virus infection.

Invention 11: Claims 1-3 (in part) and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to treat or prevent other interferon-related diseases other than virus infection.

Invention 12: Claims 1-3 (in part) and claim 15 (in part), wherein in a compound of formula 1, Z1 is C, Z2 is C, Z3 is N, and the use of the compound is to improve immunity.

30

The compounds involved in the 12 inventions have different main structures which are all known chemical structures, and have different pharmaceutical uses, so that the 12 inventions do not have a same or similar special technical feature, and do not meet the requirement of unity of invention (PCT Rule 13.2).

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2023/051675

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first 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 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.: **claims 1-3 (in part), claims 4-7 (in part), claims 13-15 (in part)**

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 members

International application No.

PCT/IB2023/051675

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114315798	A	12 April 2022	None			
KR	20210143131	A	26 November 2021	None			
CN	101454294	A	10 June 2009	GT	200800202	A	25 June 2009
				PE	20080059	A1	05 March 2008
				JP	2009532486	A	10 September 2009
				SMAP	200800059	A	12 November 2008
				SMP	200800059	B	07 September 2009
				AR	060358	A1	11 June 2008
				TW	200808739	A	16 February 2008
				US	2010048561	A1	25 February 2010
				US	7932262	B2	26 April 2011
				EP	2004615	A2	24 December 2008
				KR	20080111114	A	22 December 2008
				ECSP	088823	A	30 December 2008
				TNSN	08375	A1	29 December 2009
				AU	2007235339	A1	18 October 2007
				AU	2007235339	A8	20 November 2008
				NO	20084665	L	06 January 2009
				BRPI	0710521	A2	13 March 2012
				EA	200870415	A1	27 February 2009
				CA	2648529	A1	18 October 2007
				MA	30358	B1	01 April 2009
				WO	2007117607	A2	18 October 2007
				WO	2007117607	A3	21 December 2007
				WO	2007117607	A9	06 March 2008
				CR	10427	A	27 January 2009
				MX	2008012852	A	28 November 2008
				ZA	200808307	B	27 January 2010
CN	105358549	A	24 February 2016	KR	20160093543	A	08 August 2016
				KR	102338568	B1	13 December 2021
				JP	6492012	B2	27 March 2019
				ES	2924480	T3	07 October 2022
				WO	2015083833	A1	11 June 2015
				EP	3078660	A1	12 October 2016
				EP	3078660	A4	17 May 2017
				EP	3078660	B1	13 July 2022
				US	2016264555	A1	15 September 2016
				US	9682961	B2	20 June 2017
				IN	201503339	P3	08 July 2016
				JP	WO2015083833	A1	16 March 2017
				IN	353313	B	11 December 2020
CN	113797202	A	17 December 2021	CA	3182850	A1	23 December 2021
				WO	2021254118	A1	23 December 2021
				BR	112022025714	A2	03 January 2023
				AU	2021290594	A1	02 February 2023
				KR	20230026387	A	24 February 2023
				EP	4154881	A1	29 March 2023
CN	110709392	A	17 January 2020	IL	268994	A	31 October 2019
				CR	20190424	A	04 November 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2023/051675

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2018183964 A1	04 October 2018
		RU 2019133646 A	30 April 2021
		RU 2019133646 A3	30 July 2021
		PE 20200008 A1	06 January 2020
		CA 3054161 A1	04 October 2018
		CL 2020000856 A1	21 August 2020
		EP 3601259 A1	05 February 2020
		EP 3601259 B1	23 February 2022
		US 2021163417 A1	03 June 2021
		US 11566003 B2	31 January 2023
		MA 48994 A	05 February 2020
		PH 12019502258 A1	06 July 2020
		SG 11201908940 UA	30 October 2019
		CO 2019009927 A2	30 September 2019
		TW 201843139 A	16 December 2018
		SG 10201914112 VA	30 March 2020
		BR 112019019555 A2	22 April 2020
		AU 2018243770 A1	19 September 2019
		KR 20190135029 A	05 December 2019
		MX 2019010302 A	21 November 2019
		JP 2020515603 A	28 May 2020
		JP 7129420 B2	01 September 2022
		CL 2019002734 A1	17 January 2020
		US 2018282282 A1	04 October 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告		国际申请号 PCT/IB2023/051675
A. 主题的分类 A61K31/517(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61K31/4725(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61P31/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT, WPABS, WPABSC, OETXT, VEN, CJFD, 中国药物专利数据库, CNKI, 百度学术, Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS; 结构式检索, 唑啉, 造血祖细胞激酶, 病毒, HPK1, MAP4K1, quinazoline, virus		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 114315798 A (深圳智药信息科技有限公司) 2022年4月12日 (2022 - 04 - 12) 参见权利要求1-10	15 (部分)
X	KR 20210143131 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY等) 2021年1月26日 (2021 - 11 - 26) 参见权利要求1-11, 说明书实施例2-1	1-7 (部分)、 13-15 (部分)
X	CN 101454294 A (诺华公司) 2009年6月10日 (2009 - 06 - 10) 参见权利要求1-27	15 (部分)
X	CN 105358549 A (卡尔那生物科学株式会社等) 2016年2月24日 (2016 - 02 - 24) 参见权利要求1-5	15 (部分)
A	CN 113797202 A (珠海宇繁生物科技有限责任公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 参见权利要求1、12-13, 说明书第0005-0006、0081-0111段	1-2 (部分)、 14-15 (部分)
A	CN 110709392 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2020年1月17日 (2020 - 01 - 17) 参见权利要求1-60	1-15 (部分)
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年6月28日		国际检索报告邮寄日期 2023年7月14日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		受权官员 修文 电话号码 (+86) 010-62411076

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/IB2023/051675

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第1项：权利要求1-3（部分）、权利要求4-7（部分）、权利要求13-15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为C，Z3为N，针对的用途为治疗或预防病毒感染；

10

第2项：权利要求1-3（部分）、权利要求4-7（部分）、权利要求13（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为C，Z3为N，针对的用途为治疗或预防除病毒感染之外的其他干扰素相关疾病；

第3项：权利要求1-3（部分）、权利要求4-7（部分）、权利要求13（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为C，Z3为N，针对的用途为提高免疫力；

第4项：权利要求1-3（部分）、权利要求14-15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为N，Z3为C，针对的用途为治疗或预防病毒感染；

第5项：权利要求1-3（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为N，Z3为C，针对的用途为治疗或预防除病毒感染之外的其他干扰素相关疾病；

第6项：权利要求1-3（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为N，Z2为N，Z3为C，针对的用途为提高免疫力；

第7项：权利要求1-3（部分）、权利要求8-12（部分）、权利要求13-15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为N，Z3为C，针对的用途为治疗或预防病毒感染；

20

第8项：权利要求1-3（部分）、权利要求8-12（部分）、权利要求13（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为N，Z3为C，针对的用途为治疗或预防除病毒感染之外的其他干扰素相关疾病；

第9项：权利要求1-3（部分）、权利要求8-12（部分）、权利要求13（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为N，Z3为C，针对的用途为提高免疫力；

第10项：权利要求1-3（部分）、权利要求14-15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为C，Z3为N，针对的用途为治疗或预防病毒感染；

第11项：权利要求1-3（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为C，Z3为N，针对的用途为治疗或预防除病毒感染之外的其他干扰素相关疾病；

第12项：权利要求1-3（部分）、权利要求15（部分），其中式1化合物中Z1为C，Z2为C，Z3为N，针对的用途为提高免疫力。

这12项发明涉及的化合物主要结构不相同，且均为已知的化学结构，针对的制药用途也不相同，导致这12项发明不具有相同或相似的特定技术特征，不满足PCT条约实施细则13.2关于单一性的要求。

30

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-3（部分）、权利要求4-7（部分）、权利要求13-15（部分）

40

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/IB2023/051675

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114315798	A	2022年4月12日	无			
KR	20210143131	A	2021年11月26日	无			
CN	101454294	A	2009年6月10日	GT	200800202	A	2009年6月25日
				PE	20080059	A1	2008年3月5日
				JP	2009532486	A	2009年9月10日
				SMAP	200800059	A	2008年11月12日
				SMP	200800059	B	2009年9月7日
				AR	060358	A1	2008年6月11日
				TW	200808739	A	2008年2月16日
				US	2010048561	A1	2010年2月25日
				US	7932262	B2	2011年4月26日
				EP	2004615	A2	2008年12月24日
				KR	20080111114	A	2008年12月22日
				ECSP	088823	A	2008年12月30日
				TNSN	08375	A1	2009年12月29日
				AU	2007235339	A1	2007年10月18日
				AU	2007235339	A8	2008年11月20日
				NO	20084665	L	2009年1月6日
				BR-	0710521	A2	2012年3月13日
				PI			
				EA	200870415	A1	2009年2月27日
				CA	2648529	A1	2007年10月18日
				MA	30358	B1	2009年4月1日
				WO	2007117607	A2	2007年10月18日
				WO	2007117607	A3	2007年12月21日
				WO	2007117607	A9	2008年3月6日
				CR	10427	A	2009年1月27日
				MX	2008012852	A	2008年11月28日
				ZA	200808307	B	2010年1月27日
CN	105358549	A	2016年2月24日	KR	20160093543	A	2016年8月8日
				KR	102338568	B1	2021年12月13日
				JP	6492012	B2	2019年3月27日
				ES	2924480	T3	2022年10月7日
				WO	2015083833	A1	2015年6月11日
				EP	3078660	A1	2016年10月12日
				EP	3078660	A4	2017年5月17日
				EP	3078660	B1	2022年7月13日
				US	2016264555	A1	2016年9月15日
				US	9682961	B2	2017年6月20日
				IN	201503339	P3	2016年7月8日
				JP	WO2015083833	A1	2017年3月16日
				IN	353313	B	2020年12月11日
CN	113797202	A	2021年12月17日	CA	3182850	A1	2021年12月23日
				WO	2021254118	A1	2021年12月23日
				BR	112022025714	A2	2023年1月3日
				AU	2021290594	A1	2023年2月2日
				KR	20230026387	A	2023年2月24日
				EP	4154881	A1	2023年3月29日
CN	110709392	A	2020年1月17日	IL	268994	A	2019年10月31日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

国际申请号

PCT/IB2023/051675

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CR 20190424 A	2019年11月4日
		WO 2018183964 A1	2018年10月4日
		RU 2019133646 A	2021年4月30日
		RU 2019133646 A3	2021年7月30日
		PE 20200008 A1	2020年1月6日
		CA 3054161 A1	2018年10月4日
		CL 2020000856 A1	2020年8月21日
		EP 3601259 A1	2020年2月5日
		EP 3601259 B1	2022年2月23日
		US 2021163417 A1	2021年6月3日
		US 11566003 B2	2023年1月31日
		MA 48994 A	2020年2月5日
		PH 12019502258 A1	2020年7月6日
		SG 11201908940 UA	2019年10月30日
		CO 2019009927 A2	2019年9月30日
		TW 201843139 A	2018年12月16日
		SG 10201914112 VA	2020年3月30日
		BR 112019019555 A2	2020年4月22日
		AU 2018243770 A1	2019年9月19日
		KR 20190135029 A	2019年12月5日
		MX 2019010302 A	2019年11月21日
		JP 2020515603 A	2020年5月28日
		JP 7129420 B2	2022年9月1日
		CL 2019002734 A1	2020年1月17日
		US 2018282282 A1	2018年10月4日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 K	45/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	1 7 1
			A 6 1 K	45/08	
			A 6 1 K	31/4725	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ial Park, Suzhou Area, China (Jiangsu) Pilot Free Trade Zone, Suzhou, Jiangsu 215000, China

(74)代理人 110003971

弁理士法人葛和国際特許事務所

(72)発明者 ウェイ, ウェンジュエン

中華人民共和国 ジャンスー 215000、スーチョウ、チャイナ (ジャンスー) パイロット フリー トレード ゾーン、スーチョウ エリア、スーチョウ インダストリアル パーク、シンフーストリート ナンバー 218、ビルディング ビー1、ルーム 210

(72)発明者 ホアン, タオ

中華人民共和国 ジャンスー 215000、スーチョウ、チャイナ (ジャンスー) パイロット フリー トレード ゾーン、スーチョウ エリア、スーチョウ インダストリアル パーク、シンフーストリート ナンバー 218、ビルディング ビー1、ルーム 210

F ターム (参考) 4C084 AA17 AA20 NA05 NA14 ZB331 ZB332 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC30 BC45 GA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
ZB33 ZC20 ZC75