

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-536397  
(P2017-536397A)

(43) 公表日 平成29年12月7日(2017.12.7)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 1/18** (2006.01)

F 1

A 61 K 31/519  
A 61 P 43/00  
A 61 P 1/16  
A 61 P 11/00  
A 61 P 1/18

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-529401 (P2017-529401)  
(86) (22) 出願日 平成27年12月2日 (2015.12.2)  
(85) 翻訳文提出日 平成29年7月28日 (2017.7.28)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2015/063475  
(87) 國際公開番号 WO2016/090021  
(87) 國際公開日 平成28年6月9日 (2016.6.9)  
(31) 優先権主張番号 62/086,945  
(32) 優先日 平成26年12月3日 (2014.12.3)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515255733  
ファーマサイクリックス エルエルシー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
085, サニーベイル, イースト アーク  
エス アベニュー 995  
(74) 代理人 100082072  
弁理士 清原 義博  
(72) 発明者 ゴンザレス, トニ, ジャウセット  
スペイン 25199 レリダ オンゼ・  
デ・セテンブレ通り 31  
(72) 発明者 マッソーバジェス, ダニエル  
スペイン 08023 バルセロナ パサ  
ッジエ・トナ 4 1-2

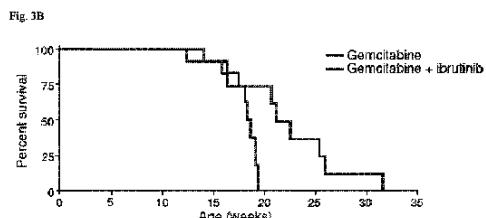
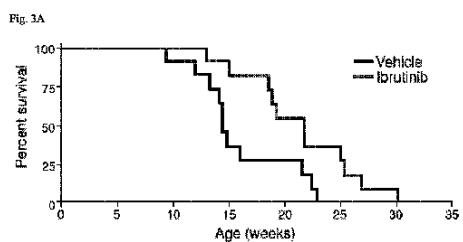
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】線維症の治療方法

## (57) 【要約】

本明細書には、患者の線維症を治療する方法が開示され、該方法は、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の A C K 阻害剤(たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的 B T K 阻害剤のような B T K 阻害剤)を投与する工程を含む。

【選択図】図3A～3B

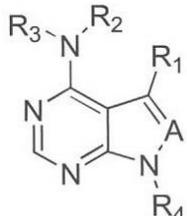


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

線維症の治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式(A)の構造を有する化合物、またはこれらの医薬的に許容される塩を投与し、これによって前記線維症を治療する工程を含む、患者の線維症を治療する方法であって：

## 【化1】



式(A)

10

式中、

Aは窒素を表し、

R<sub>1</sub>はフェニル-O-フェニルまたはフェニル-S-フェニルを表し、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素を表し、R<sub>4</sub>はL<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-Gを表し、

式中、L<sub>3</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

20

Xは任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR<sub>9</sub>C(O)-、-C(O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>C(O)O-、-CH=N O-、-ON=CH-、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>-、ヘテロアリール、アリール、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)-、-C(=NR<sub>11</sub>)N R<sub>10</sub>-、-OC(=NR<sub>11</sub>)、または-C(=NR<sub>11</sub>)O-を表し、

30

L<sub>4</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

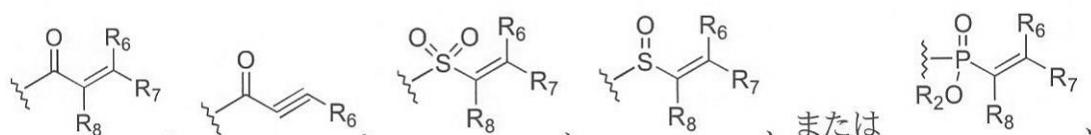
30

またはL<sub>3</sub>、X及びL<sub>4</sub>は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

Gは

## 【化2】

40



を表し、

式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれのR<sub>9</sub>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれのR<sub>10</sub>は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換も

50

しくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または  
2個のR<sub>10</sub>基は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、または  
R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、または  
それぞれのR<sub>11</sub>は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択されることを特徴とする方法。

## 【請求項2】

L<sub>3</sub>、X及びL<sub>4</sub>が一緒にになって窒素を含む複素環を形成する請求項1に記載の方法。

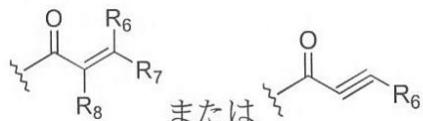
## 【請求項3】

前記窒素を含む複素環はピペリジン基である請求項2に記載の方法。

## 【請求項4】

Gは

## 【化3】

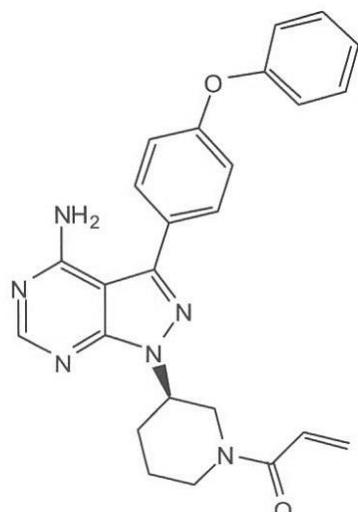


である請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

式(A)の前記化合物は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ) 20

## 【化4】



イブルチニブ

またはその医薬的に許容される塩である請求項1に記載の方法。

## 【請求項6】

前記線維症は移植片対宿主病(GVHD)に伴わない請求項1に記載の方法。

## 【請求項7】

前記線維症は強皮症GVHD、肺慢性GVHDまたは肝臓慢性GVHDに伴わない請求項1に記載の方法。

## 【請求項8】

前記線維症は肝臓、肺、膵臓、腎臓、骨髄、心臓、皮膚、腸または関節に発症する請求項1に記載の方法。

## 【請求項9】

前記線維症は肝臓に発症する請求項1に記載の方法。

## 【請求項10】

10

20

30

40

50

前記線維症は肺に発症する請求項1に記載の方法。

**【請求項11】**

前記線維症は脾臓に発症する請求項1に記載の方法。

**【請求項12】**

前記患者は肝硬変、慢性脾炎、囊胞性線維症、またはがんに罹患している請求項1に記載の方法。

**【請求項13】**

前記がんは 固形腫瘍がんである請求項12に記載の方法。

**【請求項14】**

前記 固形腫瘍がんは、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、原発不明がん(CUP)、食道がん、目がん、卵管がん、腎臓がん、肝がん、肺がん、髄芽細胞腫、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、脾がん、脾管腺癌、副甲状腺疾患、ペニスがん、下垂体性腫瘍、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、喉頭がん、甲状腺がん、子宮がん、腫がん、及び外陰がんから成る群から選択される請求項13に記載の方法。 10

**【請求項15】**

前記 固形腫瘍がんは脾がんである請求項14に記載の方法。

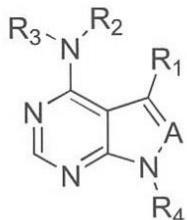
**【請求項16】**

前記脾がんは脾管腺癌である請求項15に記載の方法。

**【請求項17】**

脾がんの治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式(A)の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、及び治療量のゲムシタビンを投与し、これによって前記脾がんを治療する工程を含む、患者の脾がんを治療する方法であって： 20

**【化5】**



式(A)

式中、

Aは窒素を表し、

R<sub>1</sub>はフェニル-O-フェニルまたはフェニル-S-フェニルを表し、

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素を表し、

R<sub>4</sub>はL<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-Gを表し、

式中、L<sub>3</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

Xは任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR<sub>9</sub>C(O)-、-C(O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>-、ヘテロアリール、アリール、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)-、-C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-OC(=NR<sub>11</sub>)、または-C(=NR<sub>11</sub>)O-を表し、 40

L<sub>4</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置

10

20

30

40

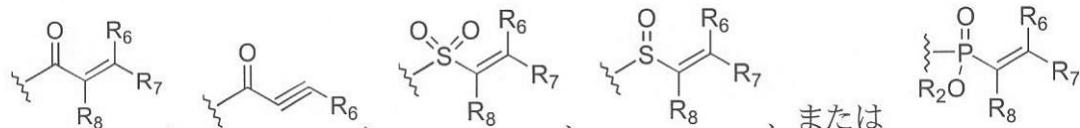
50

換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

または  $L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

$G$  は

【化 6】



を表し、

式中、 $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの  $R_9$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれの  $R_{10}$  は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2 個の  $R_{10}$  基は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、または

$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、または

それぞれの  $R_{11}$  は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 18】

$L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒になって窒素を含む複素環を形成する請求項 17 に記載の方法。

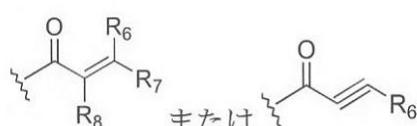
【請求項 19】

前記窒素を含む複素環はピペリジン基である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

$G$  は

【化 7】



である請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

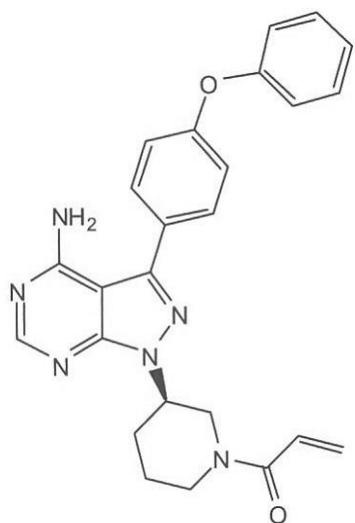
式(A)の前記化合物は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ)

10

20

30

## 【化 8】



イブルチニブ

10

またはその医薬的に許容される塩である請求項 1 7 に記載の方法。

## 【請求項 2 2】

前記膵がんは膵管腺癌である請求項 1 7 に記載の方法。

20

## 【請求項 2 3】

ゲムシタビンのみを投与する場合と比較して患者の生存期間が増加する請求項 1 7 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

膵臓線維症が減少する請求項 1 7 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、患者の線維症を治療する方法に関する。

## 【発明の概要】

30

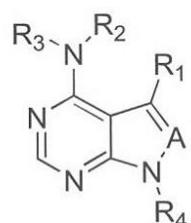
## 【0 0 0 2】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、線維症の治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の ACK 阻害剤（たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的 BTK 阻害剤のような BTK 阻害剤）を投与する工程を含む、患者の前記線維症を治療する方法が開示される。本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、線維症の治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式 (A) の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩を投与し、これによって前記線維症を治療する工程を含む、患者の線維症を治療する方法が開示され：

## 【0 0 0 3】

## 【化 1】

40



式 (A)

式中、

A は窒素を表し、

50

R<sub>1</sub> はフェニル - O - フェニルまたはフェニル - S - フェニルを表し、

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は独立して水素を表し、

R<sub>4</sub> は L<sub>3</sub> - X - L<sub>4</sub> - G を表わし、

式中、L<sub>3</sub> は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

X は任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NRC(O)-、-C(O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NRC(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>-、ヘテロアリール-、アリール-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)-、-C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-OC(=NR<sub>11</sub>)、または-C(=NR<sub>11</sub>)O- を表し、

L<sub>4</sub> は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、または L<sub>3</sub>、X 及び L<sub>4</sub> は結合すれば窒素を含む複素環を形成し、

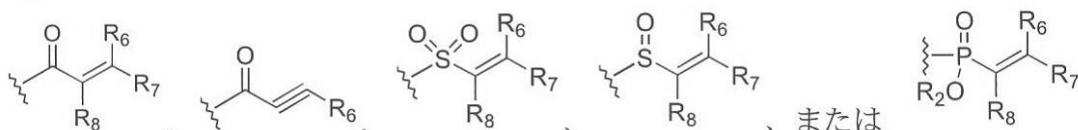
G は

10

20

【0004】

【化2】



を表わし、

式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R<sub>9</sub> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R<sub>10</sub> は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2 個の R<sub>10</sub> 基は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、または

R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、またはそれらの R<sub>11</sub> は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択される。

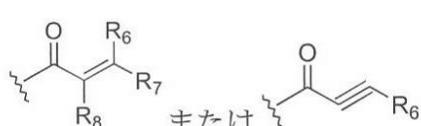
本発明のいくつかの実施形態においては、L<sub>3</sub>、X 及び L<sub>4</sub> は一緒にになって窒素を含む複素環を形成する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記窒素を含む複素環はピペリジン基である。本発明のいくつかの実施形態においては、G は

30

40

【0005】

【化3】



である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)の前記化合物は、(R) 1

(3 (4 アミノ 3 (4 フエノキシフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 d

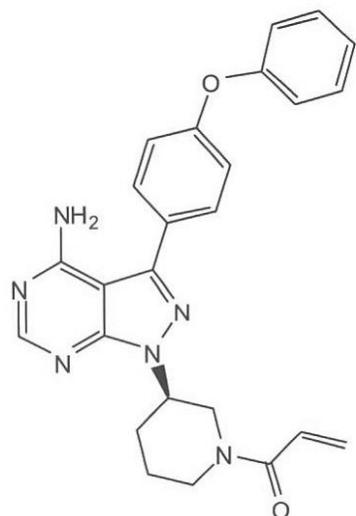
] ピリミジン 1 イル) ピペリジン 1 イル) プロパ 2 エン 1 オン (イブルチ

50

ニブ)

【0006】

【化4】



イブルチニブ

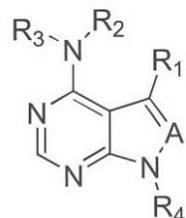
またはその医薬的に許容される塩である。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は移植片対宿主病（G V H D）を伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は強皮症 G V H D、肺慢性 G V H D または肝臓慢性 G V H D を伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は肝臓、肺、脾臓、腎臓、骨髄、心臓、皮膚、腸または関節に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は肝臓に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は肺に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は脾臓に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記患者は肝硬変、慢性脾炎、囊胞性線維症、またはがんに罹患している。本発明のいくつかの実施形態においては、前記がんは固形腫瘍がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、前記固形腫瘍がんは、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、原発不明がん（C U P）、食道がん、目がん、卵管がん、腎臓がん、肝がん、肺がん、髄芽細胞腫、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、膀胱がん、脳管腺癌がん、副甲状腺疾患、ペニスがん、下垂体性腫瘍、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、喉頭がん、甲状腺がん、子宮がん、腫がん、及び外陰がんから成る群から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、前記固形腫瘍がんは脾がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、前記脾がんは脾管腺癌である。

【0007】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の脾がんを治療する方法が開示され、該方法は、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の A C K 阻害剤（たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的 B T K 阻害剤のような B T K 阻害剤）及び治療上有効な量のゲムシタビンを投与する工程を含む。本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、脾がんの治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式（A）の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、及び治療量のゲムシタビンを投与し、これによってこの脾がんを治療する工程を含む、患者の脾がんを治療する方法が開示され：

【0008】

## 【化5】



式 (A)

式中、

10

Aは窒素を表し、

R<sub>1</sub>はフェニル-O-フェニルまたはフェニル-S-フェニルを表し、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素を表し、R<sub>4</sub>はL<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-Gを表わし、

式中、L<sub>3</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

Xは任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR<sub>9</sub>C(O)-、-C(O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>C(O)O-、-CH=N O-、-ON=CH-、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>-、ヘテロアリール-、アリール-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)-、-C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-OC(=NR<sub>11</sub>)、または-C(=NR<sub>11</sub>)O-を表し、

L<sub>4</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

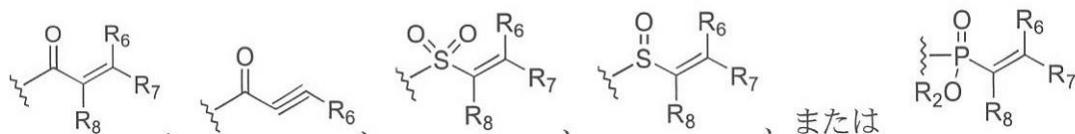
またはL<sub>3</sub>、X及びL<sub>4</sub>は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

30

Gは

## 【0009】

## 【化6】



を表わし、

式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれのR<sub>9</sub>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれのR<sub>10</sub>は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2個のR<sub>10</sub>基は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、またはR<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、またはそれぞれのR<sub>11</sub>は水素、または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択され

40

50

る。

本発明のいくつかの実施形態においては、 $L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒にになって窒素を含む複素環を形成する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記窒素を含む複素環はピペリジン基である。本発明のいくつかの実施形態においては、 $G$  は

【0010】

【化7】

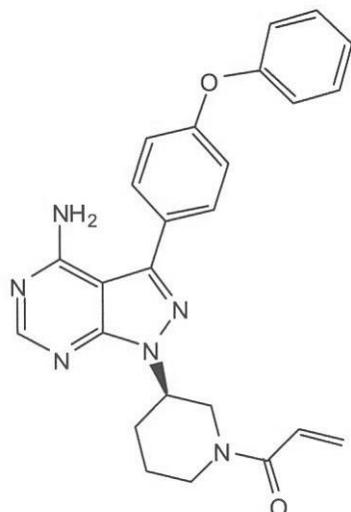


10

である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)の前記化合物は、(R) 1 (3 (4 アミノ 3 (4 フェノキシフェニル) 1H ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン 1 イル) ピペリジン 1 イル) プロパ 2 エン 1 オン (イブルチニブ)

【0011】

【化8】



20

30

イブルチニブ

またはその医薬的に許容される塩である。本発明のいくつかの実施形態においては、前記腫がんは腎管腺癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、ゲムシタビンのみを投与する場合と比較して、患者の生存期間が増加する。本発明のいくつかの実施形態においては、腎臓線維症が減少する。本発明のいくつかの実施形態においては、(式(A)の化合物またはイブルチニブのような)ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ゲムシタビンのみの投与よりも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 % または 60 % 効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ゲムシタビンのみの投与よりも 50 % 効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ACK阻害剤のみの投与よりも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、または 35 % 効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ACK阻害剤のみの投与よりも 25 % 効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンは、統一的な剤形または別々の剤形で投与される。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンは、同時または連続して投与される。

40

【0012】

参照による組み込み

本明細書において言及されるすべての公刊物、特許、及び特許出願は、それぞれ個々の

50

公刊物、特許、及び特許出願が特定的かつ個別的に参照することによって本明細書に組み込まれるべきことを指摘した場合と同様に、参照することによって本明細書に組み込まれる。

### 【0013】

本発明の種々の態様が、添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の原理を用いた実施態様を記載した以下の発明の詳細な説明、及び添付の以下の図面を参照すれば、本発明の特徴及び利点を一層理解することができる。

### 【図面の簡単な説明】

### 【0014】

【図1A】腫瘍の微小環境に対するイブルチニブ投与の効果を説明する。イブルチニブ( $n = 4$ )または溶媒対照群( $n = 4$ )を4週間投与した、生後8週間の $p53^{ER/ER}$ ; LSLKRas<sup>G12D</sup>; pdx1-Creマウスの組織学的分析を示す。臍臓の組織学的分析は、対照動物(67.8%、95%CL=36.9%から98.7%)と比較して、イブルチニブを投与したマウス(14.9%、95%CL=7.5%から22.3%)におけるKi67陽性(増殖)細胞の減少を示す。 $p$ 値=0.0016。1条件につき3頭の動物、1動物につき5個の断片をIHC定量化のために分析した。

【図1B】腫瘍の微小環境に対するイブルチニブ投与の効果を説明する。溶媒投与したマウスと比較してイブルチニブを投与したマウスではCD11b陽性の明白な減少を伴ったCD11b(単球、好中球、ナチュラルキラー細胞、顆粒球及びマクロファージと結びつく白血球マーカー)に関する免疫組織化学を表す。

【図1C】腫瘍の微小環境に対するイブルチニブ投与の効果を説明する。フローサイトメトリーによって評価し、全細胞のパーセントで表した、陰性の投与していない同腹の子[(-)LM]から、及びイブルチニブを投与したまたは投与していない腫瘍をもったマウスから分離した正常な臍臓の単細胞浮遊液中のCD11b+細胞(CD45+CD11c-)及び腫瘍関連マクロファージ(CD45+CD11b+Ly6C-Ly6G-F4/80+)のパーセントを表す。示した結果は平均値を表し、エラーバーは95%の確信間隔を示す。統計的有意性は、\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$ で、対応のないt-検定によって決定した。少なくとも1条件につき3頭の動物を分析した。

【図1D】腫瘍の微小環境に対するイブルチニブ投与の効果を説明する。イブルチニブまたは溶媒を投与した、陰性の同腹の子[(-)LM]から及び腫瘍をもったマウスから採取した臍臓のサンプルのピクロシリウスレッド染色を表す。イブルチニブを投与した動物は、溶媒を投与した動物と比較してコラーゲン量が減少したことを示した。少なくとも1条件につき3頭の動物及び1動物につき5個の断片を分析した。

【図2A】組織線維症の原因である肥満細胞機能を説明する。腹腔内ナトリウムクロモグリク酸( $n = 3$ )または溶媒対照( $n = 3$ )を4週間投与した、生後8週間の $p53^{ER/ER}$ ; LSLKRas<sup>G12D</sup>; pdx1-Creマウスの組織学的分析を示す。ピクロシリウスレッド染色による臍臓の組織学的分析は、溶媒を投与した対照動物と比較して、クロモリンを投与したマウスではコラーゲンの沈着が少なかったことを示している。1条件につき3頭の動物及び1動物につき5個の断片を分析した。レッド染色は腫瘍間質中のコラーゲンを表す。

【図2B】組織線維症の原因である肥満細胞機能を説明する。患者由来の腫瘍を皮下異種移植したNOD/SCIDマウスにおけるコラーゲン沈着は、イブルチニブ投与の間に減少を示した。ピクロシリウスレッド染色を、投与していない( $n = 6$ )またはイブルチニブを投与したマウス( $n = 6$ )から採取した腫瘍サンプルに対して行った結果、腫瘍間質中にコラーゲンの沈着を示す。1条件につき6頭の動物及び1動物につき4個の断片を分析した。

【図3A】単剤療法としてのまたは標準的なケアと組み合わせてのイブルチニブによる処置におけるマウスの生存パーセントを説明する。イブルチニブ( $n = 11$ )または溶媒対照( $n = 11$ )を、 $p53^{ER/ER}$ ; LSLKRas<sup>G12D</sup>; pdx1-Creマウ

10

20

30

40

50

スに対する、生後 8 週間から開始した投与を表す。イブルチニブのみの投与は、投与した動物に延命効果を与える (p 値 = 0 . 0 2 6)。対数順位検定をデータの統計的分析に使った。

【図 3 B】単剤療法としてのまたは標準的なケアと組み合わせてのイブルチニブによる処置におけるマウスの生存パーセントを説明する。ゲムシタビン (n = 8) またはゲムシタビン及びイブルチニブの組合せ (n = 9) の、p 5 3 E R / E R ; L S L K R a s G 1 2 D ; p d x 1 - C r e マウスに対する、生後 8 週間から開始した投与を表す。標準的なケアにイブルチニブを加えると、動物の生存を改善する (p 値 = 0 . 0 2 6)。対数順位検定をデータの統計的分析に使った。

【発明を実施するための形態】

10

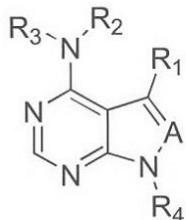
【0 0 1 5】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の線維症を治療する方法が開示され、該方法は、線維症の治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の A C K 阻害剤（たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的 B T K 阻害剤のような B T K 阻害剤）を投与する工程を含む。本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、線維症の治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式 (A) の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩を投与し、これによって線維症を治療する工程を含む、患者の線維症を治療する方法が開示され：

【0 0 1 6】

20

【化 9】



式 (A)

式中、

A は窒素を表し、

30

R<sub>1</sub> はフェニル - O - フェニルまたはフェニル - S - フェニルを表し、

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は独立して水素を表し、

R<sub>4</sub> は L<sub>3</sub> - X - L<sub>4</sub> - G を表し、

式中、L<sub>3</sub> は任意であり、そして存在する場合、結合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

X は任意であり、そして存在する場合、結合、- O - 、- C (= O) - 、- S - 、- S (= O) - 、- S (= O)<sub>2</sub> - 、- NH - 、- NR<sub>9</sub> - 、- NHC(O) - 、- C(O)NH - 、- NR<sub>9</sub>C(O) - 、- C(O)NR<sub>9</sub> - 、- S (= O)<sub>2</sub>NH - 、- NHS (= O)<sub>2</sub> - 、- S (= O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub> - 、- NR<sub>9</sub>S (= O)<sub>2</sub> - 、- OC(O)NH - 、- NHC(O)O - 、- OC(O)NR<sub>9</sub> - 、- NR<sub>9</sub>C(O)O - 、- CH=NO - 、- ON=CH - 、- NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub> - 、ヘテロアリール、アリール、- NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub> - 、- NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>) - 、- C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub> - 、- OC(=NR<sub>11</sub>)、または - C(=NR<sub>11</sub>)O - を表し、

40

L<sub>4</sub> は任意であり、そして存在する場合、結合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

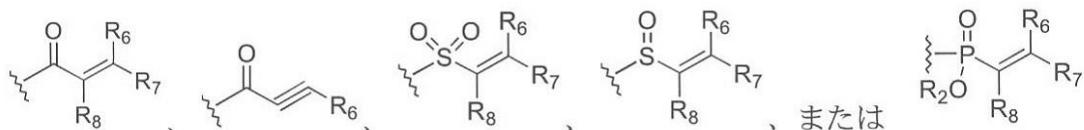
または L<sub>3</sub> 、X 及び L<sub>4</sub> は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

G は

50

【0017】

【化10】



を表し、

式中、 $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの  $R_9$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれの  $R_{10}$  は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2個の  $R_{10}$  基は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、または

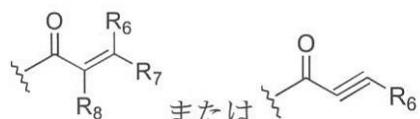
$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は結合して 5、6、7、または 8 員の複素環を形成でき、または

それぞれの  $R_{11}$  は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択される。

本発明のいくつかの実施形態においては、 $L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒にになって窒素を含む複素環を形成する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記窒素を含む複素環はピペリジン基である。本発明のいくつかの実施形態においては、 $G$  は

【0018】

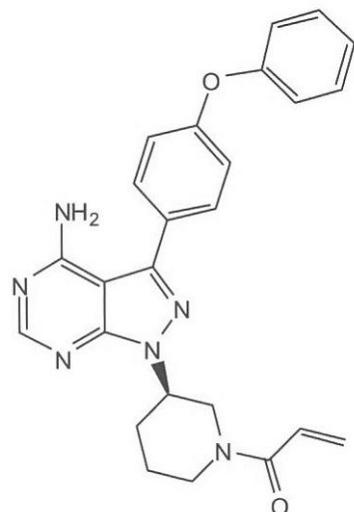
【化11】



である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)の前記化合物は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ)

【0019】

【化12】



イブルチニブ

10

20

30

40

50

またはその医薬的に許容される塩である。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は移植片対宿主病（GVHD）を伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は強皮症GVHD、肺慢性GVHDまたは肝臓慢性GVHDを伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は肝臓、肺、脾臓、腎臓、骨髄、心臓、皮膚、腸または関節に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は肺に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記線維症は脾臓に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記患者は肝硬変、慢性脾炎、囊胞性線維症、またはがんに罹患している。本発明のいくつかの実施形態においては、前記がんは固形腫瘍がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、前記固形腫瘍がんは、肛門がん、虫垂がん、胆管がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、原発不明がん（CUP）、食道がん、目がん、卵管がん、腎臓がん、肝がん、肺がん、髄芽細胞腫、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、脾がん、脾管腺癌、副甲状腺疾患、ペニスがん、下垂体性腫瘍、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、喉頭がん、甲状腺がん、子宮がん、腫がん、及び外陰がんから成る群から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、前記固形腫瘍がんは脾がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、前記脾がんは脾管腺癌である。

10

## 【0020】

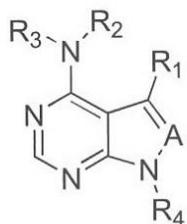
本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の脾がんを治療する方法が開示され、該方法は、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量のACK阻害剤（たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的BTK阻害剤のようなBTK阻害剤）及び治療上有効な量のゲムシタビンを投与する工程を含む。本発明のいくつかの実施形態において本明細書には、脾がんの治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量の式(A)の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、及び治療量のゲムシタビンを投与し、これによってこの脾がんを治療する工程を含む、患者の脾がんを治療する方法が開示され：

20

## 【0021】

## 【化13】

30



式(A)

式中、

Aは窒素を表し、

R<sub>1</sub>はフェニル-O-フェニルまたはフェニル-S-フェニルを表し、

40

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素を表し、R<sub>4</sub>はL<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-Gを表し、

式中、L<sub>3</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

Xは任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR<sub>9</sub>C(O)-、-C(O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>C(O)O-、-CH=N O-、

50

- O N = C H - 、 - N R<sub>10</sub> C (O) N R<sub>10</sub> - 、 ヘテロアリール、 アリール、 - N R<sub>10</sub> C (= N R<sub>11</sub>) N R<sub>10</sub> - 、 - O C (= N R<sub>11</sub>) - 、 - C (= N R<sub>11</sub>) N R<sub>10</sub> - 、 - O C (= N R<sub>11</sub>) 、 または - C (= N R<sub>11</sub>) O - を表し、

L<sub>4</sub> は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

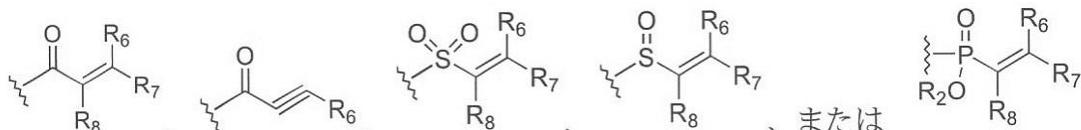
または L<sub>3</sub>、 X 及び L<sub>4</sub> は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

G は

【0022】

10

【化14】



を表し、

式中、 R<sub>6</sub>、 R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は水素、ハロゲン、 CN、 OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

それぞれの R<sub>9</sub> は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R<sub>10</sub> は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2 個の R<sub>10</sub> 基は結合して 5、 6、 7、 または 8 員の複素環を形成でき、または

R<sub>10</sub> 及び R<sub>11</sub> は結合して 5、 6、 7、 または 8 員の複素環を形成でき、または

それぞれの R<sub>11</sub> は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択される。

本発明のいくつかの実施形態においては、 L<sub>3</sub>、 X 及び L<sub>4</sub> は一緒になって窒素を含む複素環を形成する。本発明のいくつかの実施形態においては、前記窒素を含む複素環はピペリジン基である。本発明のいくつかの実施形態においては、 G は

【0023】

【化15】



である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)の前記化合物は、 (R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ)

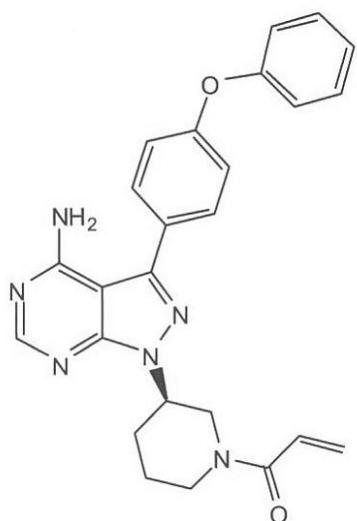
【0024】

20

30

40

## 【化16】



イブルチニブ

10

20

30

40

50

またはその医薬的に許容される塩である。本発明のいくつかの実施形態においては、前記腎がんは腎管腺癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、ゲムシタビンのみを投与する場合と比較して、患者の生存期間が増加する。本発明のいくつかの実施形態においては、腎臓線維症が減少する。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤(式(A)の化合物またはイブルチニブのような)及びゲムシタビンの併用投与は、ゲムシタビンのみの投与よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%または60%効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ゲムシタビンのみの投与よりも50%効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンの併用投与は、ACK阻害剤のみの投与よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、または35%効果的である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンは、統一的な剤形または別々の剤形で投与される。本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤及びゲムシタビンは、同時または連続して投与される。

## 【0025】

## いくつかの用語

上記の一般的説明及び以下の詳細な説明は例示及び説明のみのためのものであって、いかなるクレームされた対象も限定するものではない。本出願においては、特に別段の記載がない限り、単数形の使用は、複数形をも含む。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使われる場合、文脈上別段の意図でない限り、単数形“a”、“an”及び“the”は複数形の指示対象を含むものとする。本明細書においては、別段の記載がない限り、「または」の使用は、「及び/または」を意味する。さらには、「含む(“including”)、その他“includes”、“includes”、及び“included”的ような他の形式の用語の使用は限定するものではない。

## 【0026】

本明細書で使用する場合、「改善」とは、永久的か一時的か、持続的か短期的かを問わず、化合物または組成物の投与に起因しうるまたは伴いうる、全ての重症度の軽減、発症の遅延、進行の減速、または組織線維症の継続期間の短縮をいう。

## 【0027】

本明細書で使用する場合、「ACK」及び「アクセシブルシスティンキナーゼ」は同義語である。これらは、アクセシブルシスティン残基を有するキナーゼを意味する。ACK

は BTK、ITK、Bmx / ETK、TEC、EFGR、HER4、LCK、BLK、C-src、FGR、Fyn、HCK、Lyn、YES、ABL、Brk、CSK、FER、JAK3、SYKを含むが、これらに限定されない。本発明のいくつかの実施形態においては、ACKはTECファミリー-キナーゼである。本発明のいくつかの実施形態においては、ACKはHER4である。本発明のいくつかの実施形態においては、ACKはBTKである。本発明のいくつかの実施形態においては、ACKはITKである。

#### 【0028】

本明細書で使用する場合、「ブルトンチロシンキナーゼ」という用語は、たとえば、米国特許番号 6,326,469 で開示されているように、ホモ・サピエンス (GenBank Accession No. NP\_000052) 由来のブルトンチロシンキナーゼをいう。10

#### 【0029】

本明細書で使用する場合、「ブルトンチロシンキナーゼ相同体」という用語は、たとえば、マウス (GenBank Accession No. AAAB47246)、イヌ (GenBank Accession No. XP\_549139)、ラット (GenBank Accession No. NP\_001007799)、チキン (GenBank Accession No. NP\_989564)、ゼブラフィッシュ (GenBank Accession No. XP\_698117) 由来のオルソログなどのブルトンチロシンキナーゼのオルソログ、及びブルトンチロシンキナーゼの1個以上の基質（たとえば、アミノ酸配列 “AVLESEEELYSSARQ” 配列番号：1 を有するペプチド基質）に対してキナーゼ活性を示す、前記したものとのいずれかの融合タンパク質をいう。20

#### 【0030】

本明細書で使用する場合、「相同システイン」という用語は、本明細書で定義するように、ブルトンチロシンキナーゼのシステイン481の配列位置と同属である配列位置内に存在するシステイン残基をいう。たとえば、システイン482はブルトンチロシンキナーゼのラットオルソログの相同システインであり、システイン479はチキンオルソログの相同システインであり、そしてシステイン481はゼブラフィッシュオルソログにおける相同システインである。別の実施例においては、ブルトンチロシンと結びついているTecキナーゼファミリーであるTXKの相同システインは、Cys 350である。30

#### 【0031】

本明細書で使用する場合、「不可逆的BTK阻害剤」という用語は、BTKのアミノ酸残基と共有結合を形成できるBTKの阻害剤をいう。本発明の一つの実施形態においては、BTKのこの不可逆的阻害剤は、BTKのCys残基と共有結合を形成でき、特定の実施形態においては、この不可逆的阻害剤はBTKのCys481残基（またはその相同体）または別のチロシンキナーゼの相同する対応位置におけるシステイン残基と共有結合を形成できる。

#### 【0032】

「個体」、「患者」及び「被験体」は同じ意味で使われる。これらは、治療または観察の対象である哺乳動物（たとえば、ヒト）をいう。この用語は、医療従事者（たとえば、医師、医師の補助者、看護師、用務係、ホスピス介護士）の監督が必要であると解されてはならない。40

#### 【0033】

本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療すること」または「治療」という用語は、組織線維症の重症度の軽減、組織線維症の発症の遅延、組織線維症の軽減の実現、組織線維症によって引き起こされる疾患の緩和、または組織線維症から生じる症状を止めるなどを含む。がんの治療の関連では、これらの用語は、固形腫瘍重症度の軽減、固形腫瘍の発症の遅延、固形腫瘍の成長の減速、固形腫瘍の細胞の転移の減速、固形腫瘍の継続期間の短縮、固形腫瘍の発達の阻止、固形腫瘍の軽減の実現、固形腫瘍によって引き起こされる疾患の緩和、または固形腫瘍からもたらされる症状を止めることを含む。「治療する

10

20

30

40

50

」、「治療すること」または「治療」という用語は、予防的、及び／または治療的医療を含むが、これらに限定されない。

【0034】

線維症

本発明のいくつかの実施形態においては、本明細書には、本明細書で開示される化合物で線維症を治療する方法が開示される。

【0035】

本明細書で使用する場合、「線維症」は、外傷、炎症、組織修復、免疫学的反応、細胞過形成、及び新生物形成に引き続き生じる細胞外基質成分の蓄積をいう。組織線維症の例は、肺線維症、腎臓線維症、心臓線維症、肝硬変及び肝臓の線維症、皮膚の傷跡及びケロイド、癒着、線維腫症、アテローム性動脈硬化症、及びアミロイド症を含むが、これらに限定されない。10

【0036】

本発明のいくつかの実施形態においては、本明細書には、線維性細胞または組織を、線維症を減少または抑止するのに十分な量の本明細書に開示される化合物と接触させる工程を含む、組織の線維症を減少させる方法が開示される。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は線維性疾患を含む。

【0037】

本発明のいくつかの実施形態においては、線維症の減少または線維性疾患の治療は、細胞外基質タンパク質の形成または沈着、線維症を進行させる種類の細胞の数（たとえば、線維芽細胞または免疫細胞の数）、線維性病変内の細胞コラーゲンまたはヒドロキシプロリン含有量、線維形成タンパク質の発現または活性、の中の1つ以上を減少または抑止させ、または炎症反応に伴う線維症を減少させることを含む。20

【0038】

本発明のいくつかの実施形態においては、線維性疾患は原発性線維症である。本発明のいくつかの実施形態においては、線維性疾患は特発性である。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、病気（たとえば、感染性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性もしくはがん性疾患及び／または結合性疾患）、毒素、損傷（たとえば、環境危険因子（たとえば、石綿、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、喫煙、負傷）、医療（たとえば、外科的切開、化学療法または放射線）、またはこれらの組合せに伴う（たとえば、引き続いて起こる）。

【0039】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、肺の線維性疾患、肝臓の線維性疾患、心臓または血管系線維性疾患、腎臓の線維性疾患、皮膚の線維性疾患、消化管の線維性疾患、骨髄または造血組織の線維性疾患、神経系の線維性疾患、またはこれらの組合せである。

【0040】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、筋肉、腱、軟骨、皮膚（たとえば、皮膚表皮または内皮）、心臓組織、血管組織（たとえば、動脈、静脈）、脾臓組織、肺組織、肝臓組織、腎臓組織、子宮組織、卵巣の組織、神経組織、睾丸組織、腹膜組織、結腸、小腸、胆道、腸、骨髄、または造血組織の一つ以上から選択される組織に影響を与える。40

【0041】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、肺の線維性疾患である。本発明のいくつかの実施形態においては、この肺の線維性疾患は、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、普通の間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性纖維化肺胞炎（CFA）、閉塞性細気管支炎、または気管支拡張症の一つ以上から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、この肺の線維性疾患は、病気、毒素、損傷、治療、またはこれらの組合せに引き続いて起こる。本発明のいくつかの実施形態においては、この肺の線維性疾患は、石綿症及び珪肺症のような疾病経過、職業上の危険、環境汚染物質、喫煙50

、自己免疫結合組織障害（たとえば、慢性関節リウマチ、硬皮症及び全身性エリテマトーデス（SLE））、サルコイドーシスのような結合組織疾患、感染性疾患、たとえば、感染、特に慢性感染症、放射線療法及び薬物治療、たとえば、化学療法（たとえば、ブレオマイシン、メトトレキサート、アミオダロン、ブルファン、及び／またはニトロフラントイインによる治療）を含むが、これらに限定されない治療の中の一つ以上に伴う。本発明のいくつかの実施形態においては、本発明の方法で治療したこの肺の線維性疾患は、がん治療、たとえば、がんの治療（たとえば、ブレオマイシンによる扁平上皮癌、精巣がん、ホジキン病の治療）に伴う（たとえば、続いて行う）。

#### 【0042】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は肝臓の線維性疾患である。  
本発明のある実施形態においては、肝臓のこの線維性疾患は、脂肪性肝疾患、脂肪肝（たとえば、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、胆汁うっ滞肝疾患（たとえば、原発性胆汁性肝硬変（PBC））、肝硬変、アルコール誘発肝臓線維症、胆汁導管損傷、胆汁線維症、胆汁うっ滞または胆管症の一つ以上から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、肝臓線維症は、アルコール中毒に伴う肝臓線維症、ウイルス感染、たとえば、肝炎（たとえば、C型、B型またはD型肝炎）、自己免疫肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、進行性塊状線維症、毒素もしくは刺激物（たとえば、アルコール、製薬及び環境毒素）への暴露を含むが、これらに限定されない。

#### 【0043】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、心臓の線維性疾患である。  
本発明のある実施形態においては、心臓のこの線維性疾患は、心筋線維症（たとえば、放射線心筋炎に伴う心筋線維症、外科手技合併症（たとえば、心筋術後線維症）、感染性疾患（たとえば、シャガス病、細菌性、旋毛虫病または菌類筋心臓炎））、肉芽腫、代謝性貯蔵障害（たとえば、心筋症、血色素沈着症）、発達障害（たとえば、心内膜線維弾性症）、動脈硬化症、または毒素もしくは刺激物への暴露（たとえば、薬物誘発心筋症、薬物誘発心毒性、アルコール性心筋症、コバルト中毒もしくは曝露）である。本発明のいくつかの実施形態においては、この心筋線維症は、心臓組織の炎症性障害（たとえば、心筋サルコイドーシス）に伴う。

#### 【0044】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、腎臓の線維性疾患である。  
本発明のいくつかの実施形態においては、腎臓のこの線維性疾患は、腎臓線維症（たとえば、慢性腎臓線維症）、怪我／線維症に伴う腎症（たとえば、糖尿病に伴う慢性腎症（たとえば、糖尿病性腎症））、ループス、腎臓の硬皮症、糸球体腎炎、焦点性分節糸球体硬化、ヒト慢性腎臓病に伴うIgA腎症線維症（CKD）、慢性進行性腎症（CPN）、尿細管間質性線維症、尿管障害、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性糸球体腎症（PGN）、内皮／血栓性微小血管障害損傷、HIV関連腎症、または毒素、刺激物、または化学療法剤への暴露に伴う線維症の一つ以上から選択される。

#### 【0045】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、皮膚の線維性疾患である。  
本発明のいくつかの実施形態においては、この皮膚の線維性疾患は、皮膚線維症、硬皮症、（たとえば、重症の腎不全患者のMRIのための対照度物質として多用されるガドリニウムへの暴露の後起こる）腎遺伝子全身性線維症、瘢痕化及びケロイドの一つ以上から選択される。

#### 【0046】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、消化管の線維性疾患である。  
本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、硬皮症に伴う線維症、放射線誘発腸線維症、バレット食道及び慢性胃炎のような前腸炎症性障害に伴う線維症、及び／または炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎及びクローン病のような後腸炎症性障害に伴う線維症の一つ以上から選択される。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は癒着である。本発明のいくつかの実施形態においては、この癒着は、腹部癒着、腹膜癒着、骨盤癒着、心膜癒着、硬膜外癒着、腱周囲または癒着性関節包炎の一つ以上から選択される。

#### 【0048】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は目の線維性疾患である。本発明のいくつかの実施形態においては、この目の線維性疾患は、縁内障及び角膜不透明化のような前眼部の病気を含み、本発明のいくつかの実施形態においては、この目の線維性疾患は、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症及び血管新生縁内障のような後眼部の病気を含み、本発明のいくつかの実施形態においては、この目の線維症疾患は、目の手術の後の線維症に起因する。

10

#### 【0049】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維性疾患は、骨髓または造血組織の線維性疾患である。本発明のいくつかの実施形態においては、この骨髓の線維性疾患は、原発性骨髓線維症（本明細書では、特発性骨髓線維症または慢性原発性骨髓線維症ともいう）のような骨髓の慢性骨髓増殖性疾患の本質的な特性である。本発明のいくつかの実施形態においては、この骨髓線維症は、悪性の疾患またはクローン性増殖性疾病によって引き起こされる疾患に伴う（たとえば、これに引き続いて起こる）。本発明のいくつかの実施形態においては、この骨髓線維症は、血液学的障害（たとえば、真性多血症、本態性血小板血症、骨髓形成異常症、毛様細胞白血病、リンパ腫（たとえば、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫）、多発性骨髓腫または慢性骨髓遺伝子白血病（CML）の一つ以上から選ばれる血液学的障害）に伴う。本発明のいくつかの実施形態においては、この骨髓線維症は、非血液学的障害（たとえば、骨髓へ転移した固形腫瘍、自己免疫不全（たとえば、全身エリテマトーデス、硬皮症、混合結合組織疾患、または多発性筋炎）、感染症（たとえば、結核）、またはビタミンD欠乏に伴う二次的副甲状腺機能亢進症から選ばれる非血液学的障害）に伴う（たとえば、これに引き続いて起こる）。

20

#### 【0050】

本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は、移植片対宿主病（GVHD）に伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は、強皮症GVHD、肺慢性GVHDまたは肝臓慢性GVHDに伴わない。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は肝臓、肺、脾臓、腎臓、骨髓、心臓、皮膚、腸または関節に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は肝臓に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は肺に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、この線維症は脾臓に発症する。本発明のいくつかの実施形態においては、患者は肝硬変、慢性脾炎、囊胞性線維症、またはがんに罹患している。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは固形腫瘍癌である。

30

#### 【0051】

本明細書で使用する場合、「固形腫瘍」とは、細胞の異常な成長または分裂（つまり、新生物形成）によって生じる異常な組織塊である。固形腫瘍は液体領域がないという特徴がある。本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍は良性である。本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍は悪性（つまり、がん）である。

40

#### 【0052】

本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍は肉腫またはがんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍は肉腫である。肉腫は、骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管、またはその他の結合または支持組織のがんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この肉腫は、肺胞性横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮腫、血管肉腫、軟骨肉腫、脊索腫、軟部組織の明白な細胞肉腫、脱分化型脂肪肉腫、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、胎児性横紋筋肉腫、類上皮線維肉腫、類上皮血管内皮腫、類上皮肉腫、知覚神経芽細胞腫、ユーリング肉腫、腎外性棒状態腫瘍、骨外性ミクソイド軟骨性肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、巨大細胞腫瘍、血管外皮細胞腫、小児線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、カボジ肉腫、骨の平滑筋肉腫、脂肪肉腫、骨の脂肪肉腫、悪性線

50

維性組織球腫（M F H）、骨の悪性線維性組織球腫（M F H）、悪性間葉細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、間充織軟骨性肉腫、粘液線維肉腫、粘液様脂肪肉腫、粘液炎症性線維芽細胞肉腫、血管周囲類上皮細胞分化に伴う新生物、骨肉腫、傍骨性骨肉腫、血管周囲類上皮細胞分化に伴う新生物、骨膜骨肉腫、多形性脂肪肉腫、多形性横紋筋肉腫、P N E T / 骨外性ユーイング腫瘍、横紋筋肉腫、円形細胞脂肪肉腫、小細胞骨肉腫、孤在性線維性腫瘍、滑液膜肉腫、血管拡張性骨肉腫から選択される。

#### 【0053】

本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍はがんである。がんは、上皮細胞で始まるがんである。がんは、腺がん、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌に分類できる。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、大細胞癌または小細胞癌から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、この癌は、肛門がん、虫垂ガン、胆管がん（つまり、胆管がん）、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、原発不明のがん（C U P）、食道がん、目がん、卵管がん、腎臓がん、肝がん、肺がん、髄芽細胞腫、黒色腫、口腔がん、卵巣がん、膵がん、副甲状腺疾患、ペニスのがん、下垂体性腫瘍、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、喉頭がん、甲状腺がん、子宮がん、膵がん、または陰門がんから選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、乳がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この乳がんは、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性小葉性癌、または非浸潤性小葉癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、膵臓がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この膵臓がんは、腺癌、または小島細胞癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、結腸直腸がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この結腸直腸がんは、腺癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、この固形腫瘍は、大腸ポリープである。本発明のいくつかの実施形態においては、この大腸ポリープは、家族性大腸腺腫症に伴う。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、膀胱がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この膀胱がんは、移行性細胞膀胱がん、扁平上皮細胞膀胱がん、または腺癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、肺がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この肺がんは、非小細胞肺がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この非小細胞肺がんは、腺癌、扁平上皮細胞肺がん、または大細胞肺がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この肺がんは、小細胞肺がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、前立腺がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この前立腺がんは、腺癌または小細胞癌である。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、卵巣がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この卵巣がんは、卵巣上皮がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、このがんは、胆管がんである。本発明のいくつかの実施形態においては、この胆管がんは、近位胆管癌、または遠位胆管癌である。

#### 【0054】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の膵臓がんを治療する方法であって、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量のA C K阻害剤（たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的B T K阻害剤のようなB T K阻害剤）及び治療上有効な量のゲムシタビンを投与する工程を含む方法が開示される。膵臓腺癌は、細胞外基質、内皮細胞、免疫細胞、線維芽細胞及び星状細胞から成る高密度線維形成である特長を有する。この上皮及び間質の仕切りは、この疾患の攻撃的な性質及びその治療に対する抵抗性を高めているように見える。実際、この高密度の間質の線維性炎症反応は、低血液供給、低薬物輸送、及び低酸素を生じさせる。

#### 【0055】

A C K阻害剤化合物

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の線維症を治療する方法であって、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量のA C K阻害剤（たと

10

20

30

40

50

えば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的BTK阻害剤のようなBTK阻害剤)を投与する工程を含む方法が開示される。

#### 【0056】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書には、患者の膵臓がんを治療する方法であって、この治療を必要としている患者に対して、治療上有効な量のACK阻害剤(たとえば、イブルチニブのような、たとえば不可逆的BTK阻害剤のようなBTK阻害剤)及び治療上有効な量のゲムシタビンを投与する工程を含む方法が開示される。

#### 【0057】

本明細書で説明するこのACK阻害剤化合物は、この阻害剤化合物上にマイケル受容体部分と共有結合を形成できるアセチルシステインを有するキナーゼに対して選択性を有する。本発明のいくつかの実施形態においては、このシステイン残基は、この不可逆的阻害剤の結合部位部分がこのキナーゼと結合するときにアクセスできるまたはアクセスできるようになる。つまり、この不可逆的阻害剤の結合部位部分は、ACKの活性部位と結合し、不可逆的阻害剤のマイケル受容体部分はアクセスを得るか(本発明の一つの実施形態においては、この結合のステップはACKの構造変化をもたらし、システインを暴露する)、またはそうでなければシステイン残基に曝露される。その結果、システイン残基の「S」と不可逆的阻害剤のマイケル受容体の間に共有結合が形成される。その結果、この不可逆的阻害剤の結合部位部分は結合したままであるか、またはそうでなければACKの活性部位を遮断する。

10

#### 【0058】

本発明のいくつかの実施形態においては、このACKは、BTKにおけるシステイン481のアミノ酸配列位置に相同するアミノ酸配列位置におけるシステイン残基を有するBTK、BTK相同体またはチロシンキナーゼである。本発明のいくつかの実施形態においては、このACKはITKである。本発明のいくつかの実施形態においては、このACKはHER4である。本明細書で説明される阻害剤化合物は、マイケル受容体部分、結合部位部分、及びこの結合部位部分とマイケル受容体部分を結合するリンカーを含む(そして、本発明のいくつかの実施形態においては、このリンカーの構造は配座を提供し、またはそうでなければ特定のACKのために不可逆的阻害剤の選択性を改善するようにマイケル受容体部分を導く)。本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤はITK及びBTKを阻害する。

20

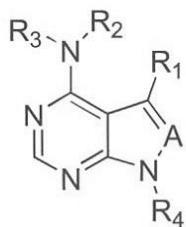
#### 【0059】

本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤は式(A)の化合物、及びその医薬的に活性を有する代謝産物、医薬的に許容される溶媒和物、医薬的に許容される塩、または医薬的に許容されるプロドラッグであり：

30

#### 【0060】

#### 【化17】



式(A)

40

式中、

Aは独立して窒素またはCR<sub>5</sub>を表し、

R<sub>1</sub>は水素、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のアルキル)、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のシクロアルキル)、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のアルケニル)、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のシクロアルケニル複素環)、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のヘテロアリール)、L<sub>2</sub>- (置換もしくは非置換のアリール)であって、L<sub>2</sub>は結合、O、S、S(=O)。

50

、  $S(=O)_2$  、  $C(=O)$  、 - (置換もしくは非置換の  $C_1 - C_6$  アルキル) 、または - (置換もしくは非置換の  $C_2 - C_6$  アルケニル) を表し、

$R_2$  および  $R_3$  は独立して水素、低級アルキル及び置換低級アルキルを表し、

$R_4$  は  $L_3 - X - L_4 - G$  を表し、

式中、  $L_3$  は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

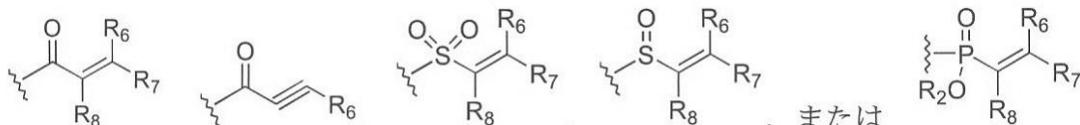
$X$  は任意であり、そして結合が存在する場合、 -  $O$  - 、 -  $C(=O)$  、  $S$  、 -  $S(=O)$  、 -  $S(=O)_2$  、 -  $NH$  - 、 -  $NR_9$  、 -  $NHC(O)$  、 -  $C(O)NH$  、 -  $NR_9C(O)$  、 -  $C(O)NR_9$  、 -  $S(=O)_2NH$  、 -  $NHS(=O)_2$  、 -  $S(=O)_2NR_9$  - 、 -  $NR_9S(=O)_2$  、 -  $OOC(O)NH$  - 、 -  $NHC(O)O$  - 、 -  $OOC(O)NR_9$  - 、 -  $NR_9C(O)O$  - 、 -  $CH=NO$  - 、 -  $ON=CH$  - 、 -  $NR_{10}C(O)NR_{10}$  - 、 ヘテロアリール、アリール、 -  $NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$  - 、 -  $OCC(=NR_{11})$  、または -  $C(=NR_{11})O$  - を表し、

$L_4$  は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、または  $L_3$  、  $X$  及び  $L_4$  は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

$G$  は

【0061】

【化18】



を表し、

式中、  $R_6$  、  $R_7$  及び  $R_8$  は水素、低級アルキルもしくは置換低級アルキル、低級ヘテロアルキルもしくは置換低級ヘテロアルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、及び置換もしくは非置換低級ヘテロシクロアルキルの中から独立して選択され、

$R_5$  は水素、ハロゲン、 -  $L_6$  - (置換もしくは非置換  $C_1 - C_3$  アルキル) 、 -  $L_6$  - (置換もしくは非置換  $C_2 - C_4$  アルケニル) 、 -  $L_6$  - (置換もしくは非置換ヘテロアリール) 、または -  $L_6$  - (置換もしくは非置換アリール) であって、  $L_6$  は結合、  $O$  、  $S$  、 -  $S(=O)$  、  $S(=O)_2$  、  $NH$  、  $C(O)$  、 -  $NHC(O)O$  、 -  $OOC(O)NH$  、 -  $NHC(O)$  、または -  $C(O)NH$  を表す) を表し、

それぞれの  $R_9$  は水素、置換もしくは非置換低級アルキル、及び置換もしくは非置換低級シクロアルキルの中から独立して選択され、

それぞれの  $R_{10}$  は独立して水素、置換もしくは非置換低級アルキル、または置換もしくは非置換低級シクロアルキルを表し、または

2個の  $R_{10}$  基は結合して5、6、7、または8員複素環を形成でき、または

$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は結合して5、6、7、または8員複素環を形成でき、または

それぞれの  $R_{11}$  は水素またはアルキルから独立して選択される。

【0062】

本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)のこの化合物はBTK阻害剤である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)のこの化合物はITK阻害剤である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)のこの化合物はITK及びBTKを阻害する。

【0063】

10

20

30

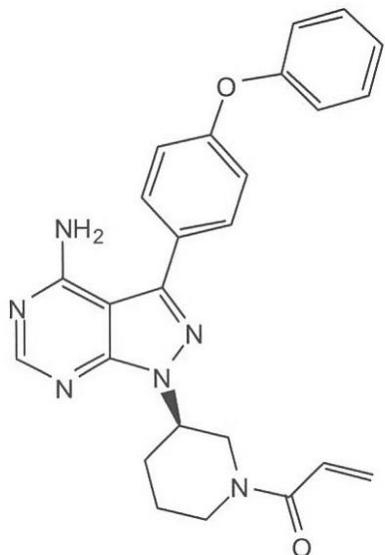
40

50

本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(つまり、PCI-32765/イブルチニブ)である。

【0064】

【化19】



10

20

イブルチニブ

【0065】

本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤は、イブルチニブ、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(同様に、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(Peking University)、RN486(Hoffmann-La Roche)、HM71224(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)、LFM-A13、BGB-3111(Beigene)、KBP-7536(KBP Biosciences)、ACP-196(Acerta Pharma)またはJTE-051(Japan Tobacco Inc.)である。

30

40

50

【0066】

本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤は、4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(4-メチル-6-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(CGI-1746)、7-ベンジル-1-(3-(ピペリジン1-イル)

50

) プロピル) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - g ] キノキサリン - 6 ( 5 H ) - オン ( C T A - 0 5 6 ) 、 ( R ) - N - ( 3 - ( 6 - ( 4 - ( 1 , 4 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル ) フェニルアミノ ) - 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル ) - 2 - メチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ( G D C - 0 8 3 4 ) 、 6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - 3 - { 1 - メチル - 5 - [ 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - 6 - オキソ - 1 、 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル } - フェニル ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( R N - 4 8 6 ) 、 N - [ 5 - [ 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ] スルファニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ] - 4 - [ ( 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イルアミノ ) メチル ] ベンズアミド ( B M S - 5 0 9 7 4 4 、 H Y - 1 1 0 9 2 ) 、 または N - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル ) - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ) チオ ) チアゾール - 2 - イル ) - 4 - ( ( ( 3 - メチルブタン - 2 - イル ) アミノ ) メチル ) ベンズアミド ( H Y 1 1 0 6 6 ) である。

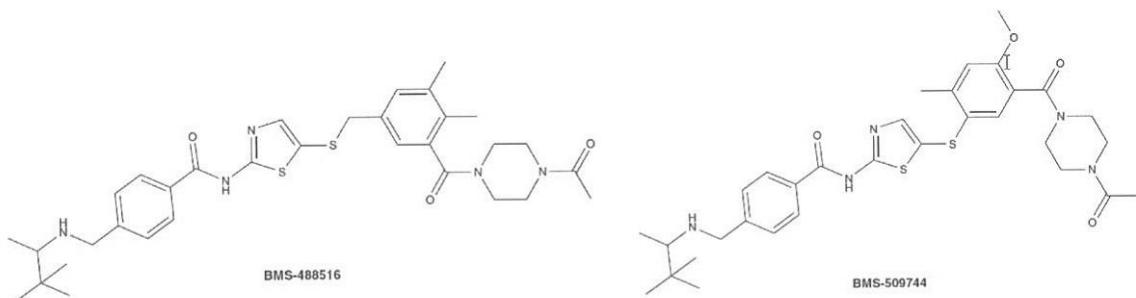
10

〔 0 0 6 7 〕

本発明のいくつかの実施形態においては、このACKは、

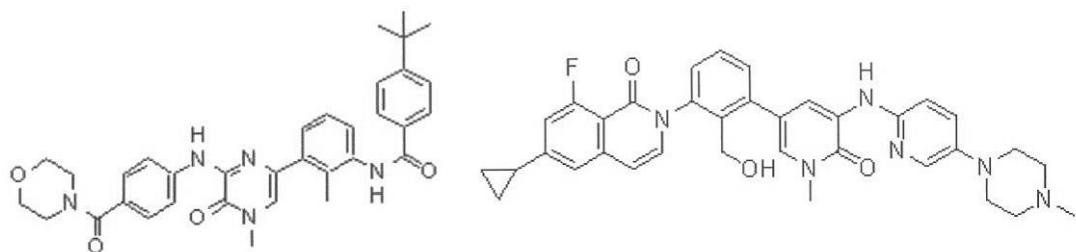
〔 0 0 6 8 〕

【化 2 0】



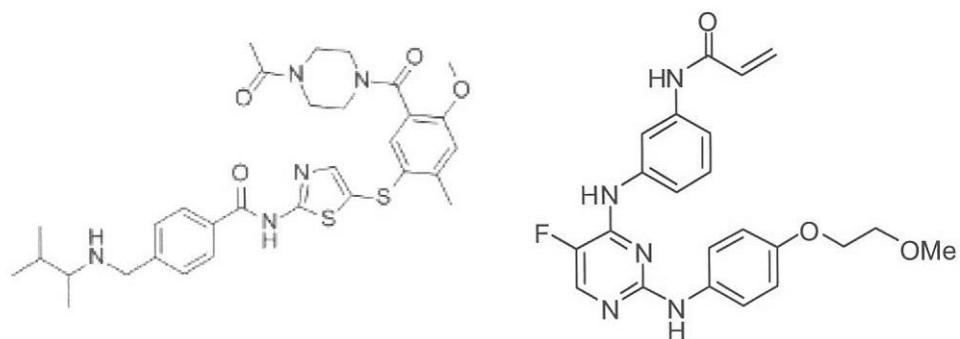
20

( 0 0 6 9 )

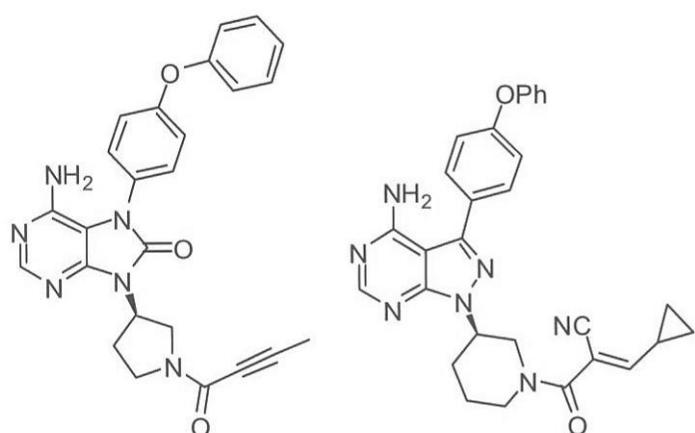


30

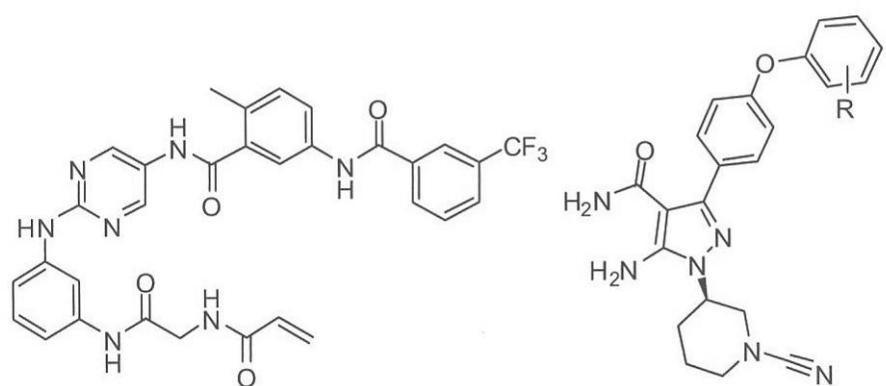
【化 2 1】



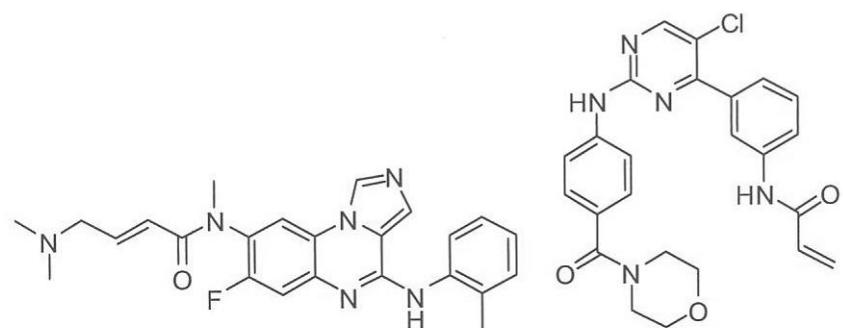
10



20



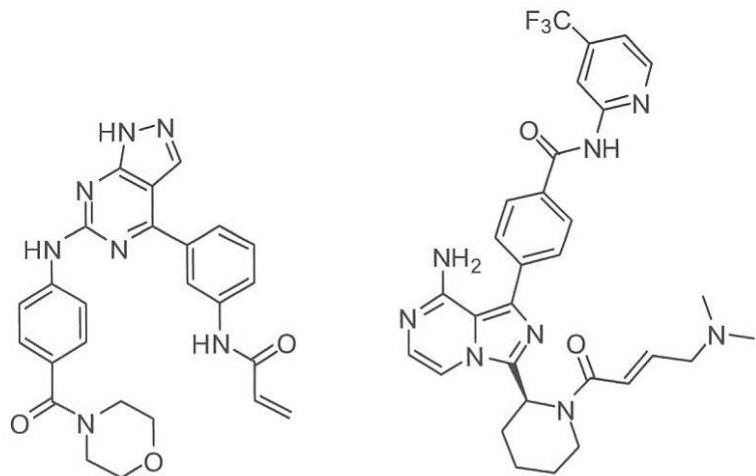
30



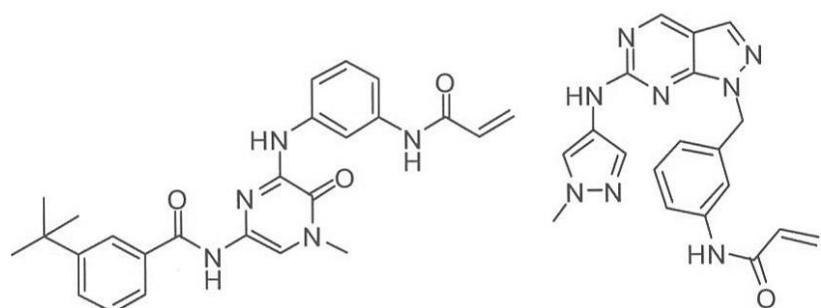
40

【0 0 7 0】

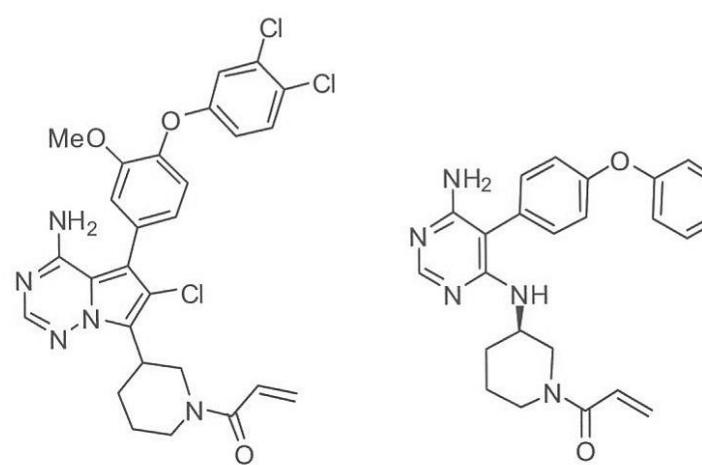
【化 2 2】



10



20

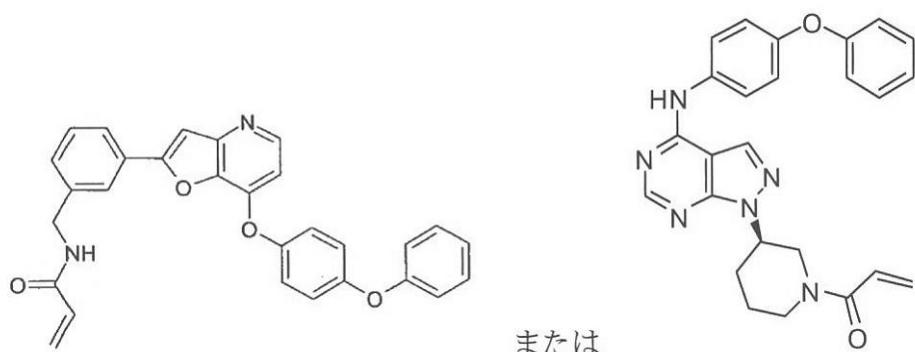


30

【 0 0 7 1 】

40

## 【化23】



10

である。

## 【0072】

## BTK阻害剤

本発明のいくつかの実施形態においては、このACK阻害剤はBTK阻害剤である。本明細書で説明されるこのBTK阻害剤化合物は、BTKにおけるシステイン481のアミノ酸配列位置に相同するチロシンキナーゼのアミノ酸配列位置にシステイン残基を有するBTK及びキナーゼに対して選択性がある。このBTK阻害剤化合物は、BTKのCys481と(たとえば、マイケル反応によって)共有結合を形成できる。

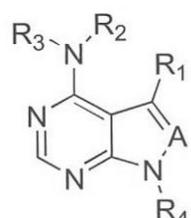
20

## 【0073】

本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤は、式(A)の構造を有する化合物またはこれらの医薬的に許容される塩であり：

## 【0074】

## 【化24】



30

式(A)

式中、

Aは窒素を表し、

R<sub>1</sub>はフェニル-O-フェニルまたはフェニル-S-フェニルを表し、

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は独立して水素を表し、

R<sub>4</sub>はL<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-Gを表し、

式中、L<sub>3</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、任意に置換もしくは非置換のアルキル、任意に置換もしくは非置換のシクロアルキル、任意に置換もしくは非置換のアルケニル、任意に置換もしくは非置換のアルキニルを表し、

40

Xは任意であり、そして結合が存在する場合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NR<sub>9</sub>-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR<sub>9</sub>C(O)-、-C(=O)NR<sub>9</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>9</sub>C(O)O-、-CH=N O-、-ON=CH-、-NR<sub>10</sub>C(O)NR<sub>10</sub>-、ヘテロアリール、アリール、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-NR<sub>10</sub>C(=NR<sub>11</sub>)-、-C(=NR<sub>11</sub>)NR<sub>10</sub>-、-OC(=NR<sub>11</sub>)、または-C(=NR<sub>11</sub>)O-を表し、

L<sub>4</sub>は任意であり、そして結合が存在する場合、置換もしくは非置換のアルキル、置換

50

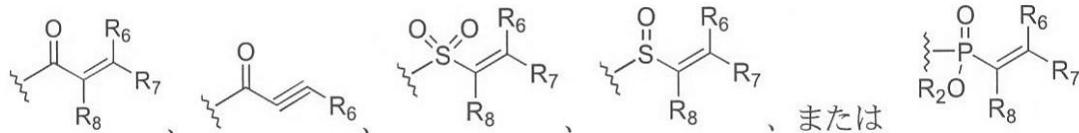
もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環を表し、

または  $L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒になって窒素を含む複素環を形成し、

$G$  は

【0075】

【化25】



10

を表し、

式中、 $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は水素、ハロゲン、CN、OH、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールの中から独立して選択され、

それぞれの  $R_9$  は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルから独立して選択され、

それぞれの  $R_{10}$  は独立して水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表し、または

2個の  $R_{10}$  基は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、または  $R_{10}$  及び  $R_{11}$  は結合して5、6、7、または8員の複素環を形成でき、または

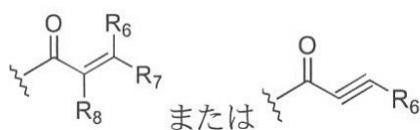
それぞれの  $R_{11}$  は水素または置換もしくは非置換のアルキルから独立して選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、 $L_3$ 、 $X$  及び  $L_4$  は一緒になって窒素を含む複素環を形成する。本発明のいくつかの実施形態においては、この窒素を含む複素環はピペリジン基である。本発明のいくつかの実施形態においては、 $G$  は

【0076】

【化26】

20

30



である。本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)のこの化合物は、1-[ (3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[3、4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン1-イル]プロパ-2-エン-1-オンである。

【0077】

本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)のこのBTK阻害剤化合物は式(B)の構造を有し、及びその医薬的に許容される活性代謝産物、医薬的に許容される溶媒和物、医薬的に許容される塩、または医薬的に許容されるプロドラッグを有し：

【0078】

40

## 【化 2 7】



式 (B)

10

式中、

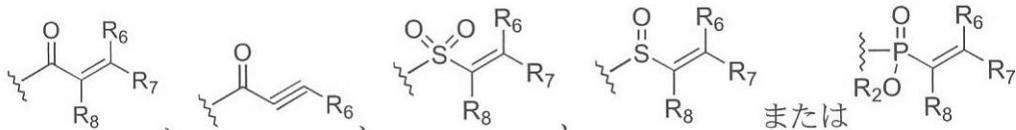
Yはアルキルもしくは置換アルキル、または4、5もしくは6員シクロアルキル環を表し、

それぞれのR<sub>a</sub>は独立して水素、ハロゲン、-C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、-L<sub>a</sub>-（置換もしくは非置換アルキル）、-L<sub>a</sub>-（置換もしくは非置換アルケニル）、-L<sub>a</sub>-（置換もしくは非置換ヘテロアリール）、または-L<sub>a</sub>-（置換もしくは非置換アリール）であって、L<sub>a</sub>は結合、O、S、-S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NH、C(O)、CH<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>、-NHCO、または-COOHを表し、  
Gは

20

## 【0 0 7 9】

## 【化 2 8】



を表し、

式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は水素、低級アルキルもしくは置換低級アルキル、低級ヘテロアルキルもしくは置換低級ヘテロアルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、及び置換もしくは非置換低級ヘテロシクロアルキルの中から独立して選択され、

30

R<sub>1~2</sub>は水素または低級アルキルを表し、または

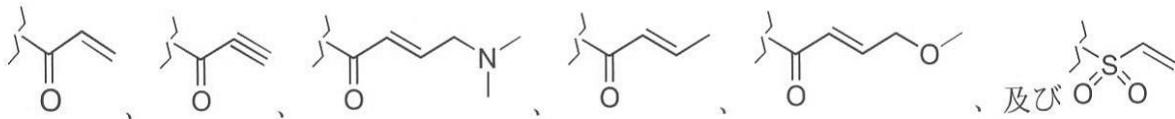
Y及びR<sub>1~2</sub>は一緒にになって4、5、または6員複素環を形成する。

## 【0 0 8 0】

本発明のいくつかの実施形態においては、Gは

## 【0 0 8 1】

## 【化 2 9】

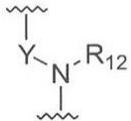


40

の中から選択される。本発明のいくつかの実施形態においては、

## 【0 0 8 2】

## 【化 3 0】

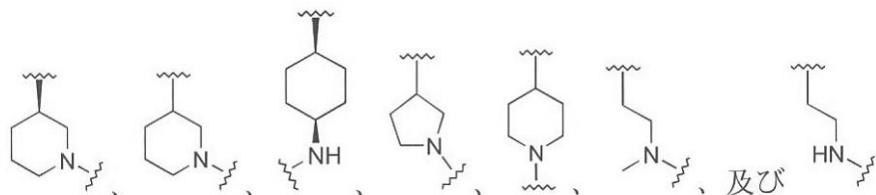


50

は、

【0083】

【化31】



10

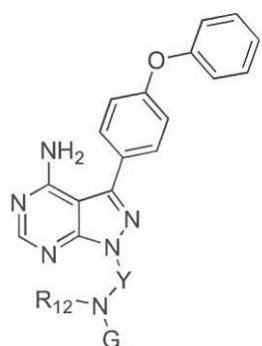
の中から選択される。

【0084】

本発明のいくつかの実施形態においては、式(B)のこのBTK阻害剤化合物は式(C)の構造を有し、及びその医薬的に許容される活性代謝産物、医薬的に許容される溶媒和物、医薬的に許容される塩、または医薬的に許容されるプロドラッグを有し：

【0085】

【化32】



20

式(C)

式中、

30

Yはアルキルもしくは置換アルキル、または4、5もしくは6員シクロアルキル環を表し、

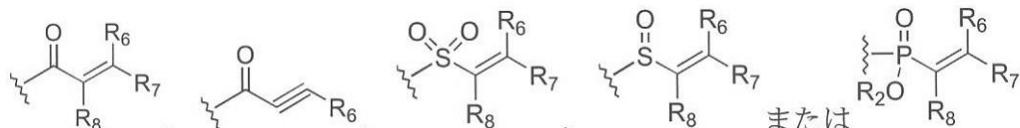
R<sub>1~2</sub>は水素または低級アルキルを表し、または

Y及びR<sub>1~2</sub>は一緒になって4、5、または6員複素環を形成し、

Gは

【0086】

【化33】



40

を表し、

式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は水素、低級アルキルもしくは置換低級アルキル、低級ヘテロアルキルもしくは置換低級ヘテロアルキル、置換もしくは非置換低級シクロアルキル、及び置換もしくは非置換低級ヘテロシクロアルキルの中から独立して選択される。

【0087】

本発明のいくつかの実施形態においては、式(A)、式(B)、または式(C)のいずれにおける「G」基は、この分子の物理学的及び生物学的特長を調整するのに使われるいずれかの基である。このような調整／修正は、この分子のマイケル受容体の化学反応性、酸性度、塩基度、親油性、可溶性、およびその他の物理学的性質を調節する基を使って行

50

うことができる。このような修正によってGに調節された物理学的及び生物学的特長は、ほんの例として挙げれば、マイケル受容体基の化学反応性、可溶性、生体内吸収性、及び生体内代謝を高めることを含む。さらには、生体内代謝は、ほんの例として挙げれば、生体内PK特性、標的外活性、cyp450相互作用に伴う潜在的毒性、薬剤間相互作用等の制御を含みうる。さらには、ほんの例として挙げれば、Gに対する修正によって、生体内でプラズマタンパク質及び脂質に結合している特定または不特定タンパク質及び組織分配の調製を通じて、化合物の生体内有効性を調節することができる。

## 【0088】

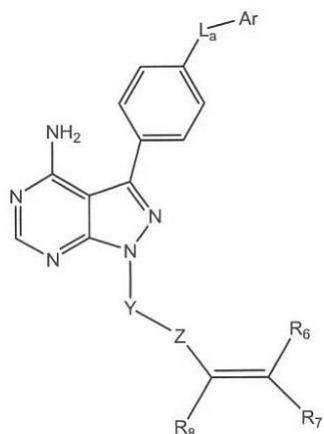
本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤化合物は式(D)の構造を有し：

10

## 【0089】

## 【化34】

20



式(D)

式中、

L<sub>a</sub>はCH<sub>2</sub>、O、NHまたはSを表し、

A<sub>r</sub>は任意に置換された芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環を表し、

Yは任意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、炭素環、ヘテロ環、またはこれらの組合せを表し、

30

ZはC(O)、OC(O)、NHC(O)、C(S)、S(O)<sub>x</sub>、OS(O)<sub>x</sub>、NH<sub>2</sub>O(O)<sub>x</sub>であって、xは1または2を表し、及び

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は水素、アルキル、ヘテロアルキル、炭素環、ヘテロ環、またはこれらの組合せから独立して選択される。

40

## 【0090】

本発明のいくつかの実施形態においては、L<sub>a</sub>はOである。

## 【0091】

本発明のいくつかの実施形態においては、A<sub>r</sub>はフェニルである。

## 【0092】

40

本発明のいくつかの実施形態においては、ZはC(O)である。

## 【0093】

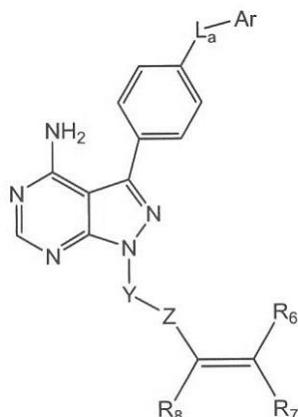
本発明のいくつかの実施形態においては、それぞれのR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>は水素である。

## 【0094】

本発明のいくつかの実施形態においては、本明細書には式(D)の化合物、及び、その医薬的に活性を有する代謝産物、医薬的に許容される溶媒和物、医薬的に許容される塩、または医薬的に許容されるプロドラッグが提供される。式(D)は以下の通りであり：

## 【0095】

## 【化 3 5】



式 (D)

10

20

30

40

50

式中、

 $L_a$  は  $C H_2$ 、O、NH または S を表し、 $A r$  は置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを表し、  
Y はアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、  
及びヘテロアリールの中から選択される任意に置換された基を表し、 $Z$  は  $C (=O)$ 、 $O C (=O)$ 、 $N H C (=O)$ 、 $C (=S)$ 、 $S (=O)_x$ 、 $O S (=O)_x$ 、 $N H S (=O)_x$  であって、 $x$  は 1 または 2 を表し、 $R_7$  及び  $R_8$  は水素、非置換  $C_1 - C_4$  アルキル、置換  $C_1 - C_4$  アルキル、非置換  $C_1 - C_4$  ヘテロアルキル、置換  $C_1 - C_4$  ヘテロアルキル、非置換  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、置換  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、非置換  $C_2 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、及び置換  $C_2 - C_6$  ヘテロシクロアルキルの中から独立して選択され、または $R_7$  及び  $R_8$  は一緒になって結合を形成し、 $R_6$  は水素、置換もしくは非置換  $C_1 - C_4$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_1 - C_4$  ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換  $C_2 - C_8$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル(アリール)、 $C_1 - C_4$  アルキル(ヘテロアリール)、 $C_1 - C_4$  アルキル( $C_3 - C_8$  シクロアルキル)、または  $C_1 - C_4$  アルキル( $C_2 - C_8$  ヘテロシクロアルキル)を表す。

## 【0096】

いずれの及びすべての実施形態について、置換基は記載された選択肢のサブセットの中  
から選択できる。たとえば、本発明のいくつかの実施形態においては、 $L_a$  は  $C H_2$ 、O、  
または NH である。本発明の別の実施形態においては、 $L_a$  は O、または NH である。  
本発明のさらに別の実施形態においては、 $L_a$  は O である。

## 【0097】

本発明のいくつかの実施形態においては、 $A r$  は置換もしくは非置換アリールである。  
本発明のさらに別の実施形態においては、 $A r$  は 6 員アリールである。本発明の別のいく  
つかの実施形態においては、 $A r$  はフェニルである。

## 【0098】

本発明のいくつかの実施形態においては、 $x$  は 2 である。本発明のさらに別の実施形態  
においては、Z は  $C (=O)$ 、 $O C (=O)$ 、 $N H C (=O)$ 、 $S (=O)_x$ 、 $O S (=O)_x$ 、  
または  $N H S (=O)_x$  である。本発明の別のいくつかの実施形態においては、  
Z は  $C (=O)$ 、 $N H C (=O)$ 、または  $S (=O)_2$  である。

## 【0099】

本発明のいくつかの実施形態においては、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は水素、非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、及び置換 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヘテロアルキルの中から独立して選択され、または R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は一緒になって結合を形成する。本発明のさらに別の実施形態においては、それぞれの R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は水素であり、または R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は一緒になって結合を形成する。

#### 【0100】

本発明のいくつかの実施形態においては、R<sub>6</sub> は水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル - N (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (アリール)、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (ヘテロアリール)、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル)、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキル) である。本発明の別のいくつかの実施形態においては、R<sub>6</sub> は水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル - N (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (アリール)、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (ヘテロアリール)、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル)、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキル) である。本発明のさらに別の実施形態においては、R<sub>6</sub> は水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、-CH<sub>2</sub> - N (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (フェニル)、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (5 または 6 員ヘテロアリール) である。本発明のいくつかの実施形態においては、R<sub>6</sub> は水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub> - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、-CH<sub>2</sub> - N (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (フェニル)、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロアリール)、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル (1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキル) である。

#### 【0101】

本発明のいくつかの実施形態においては、Y はアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換された基である。本発明の別の実施形態においては、Y は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、4、5、6 または 7 員シクロアルキル、及び 4、5、6 または 7 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換された基である。本発明のさらに別の実施形態においては、Y は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、5 または 6 員シクロアルキル、及び 1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルの中から選択される任意に置換された基である。本発明の別のいくつかの実施形態においては、Y は 5 または 6 員シクロアルキル、または 1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルである。

#### 【0102】

種々の変数について上記説明した基のいずれの組合せも、本明細書において熟慮される。本明細書において記載された化合物の置換基及び置換パターンは、化学的に安定しており、しかも本明細書に記載された技術だけでなく、この技術分野において知られている技術によって合成できる化合物を提供するために、当業者が選択することができる。

#### 【0103】

本発明のいくつかの実施形態においては、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) の BTK 阻害剤化合物は、

#### 【0104】

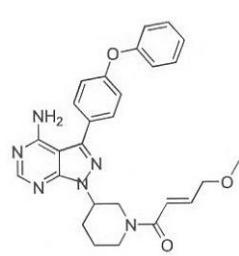
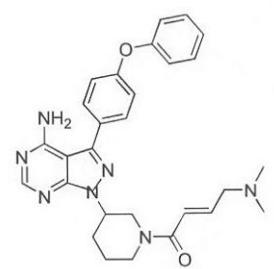
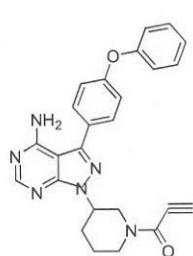
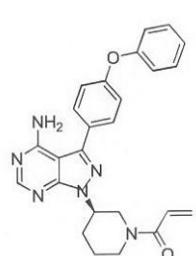
10

20

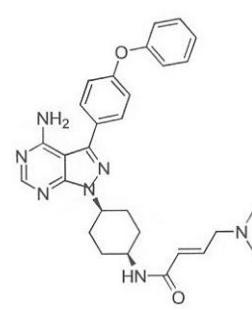
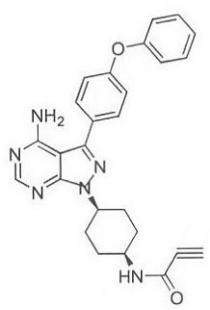
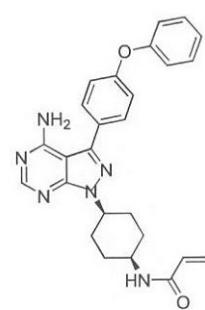
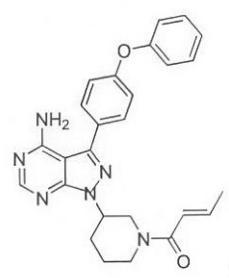
30

40

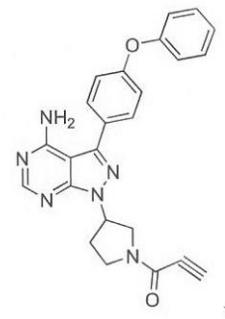
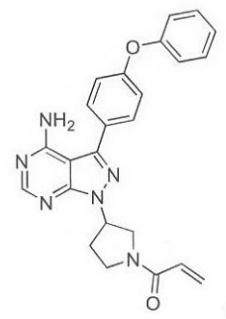
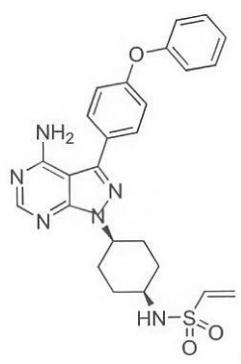
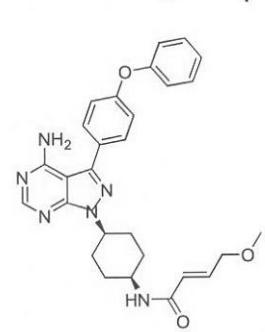
【化 3 6】



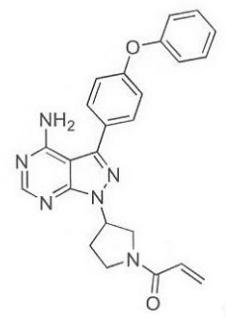
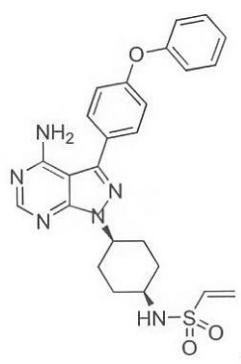
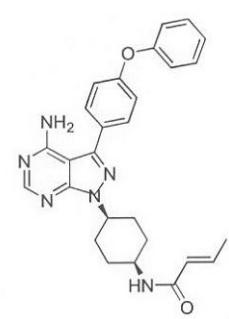
10



20



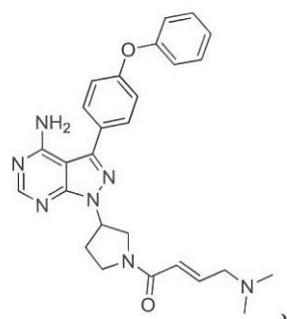
30



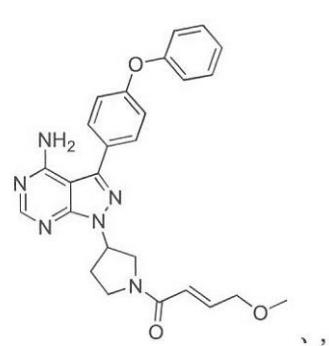
40

【 0 1 0 5 】

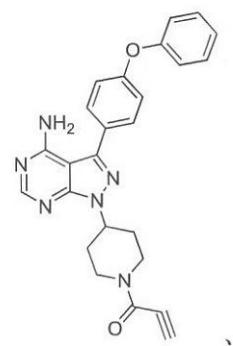
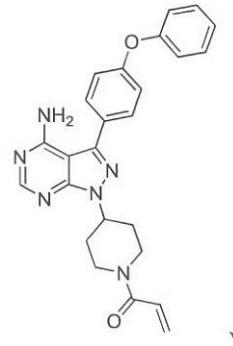
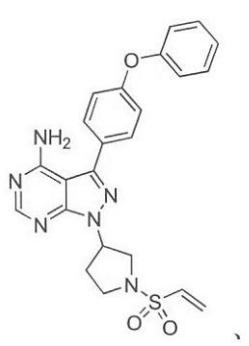
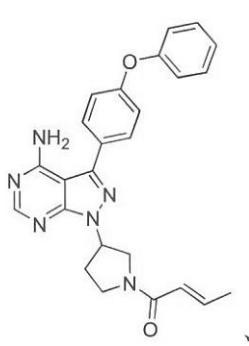
【化 3 7】



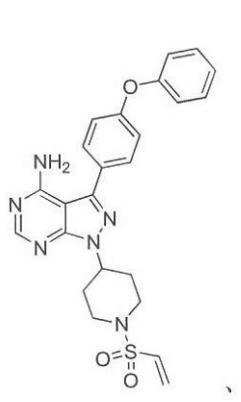
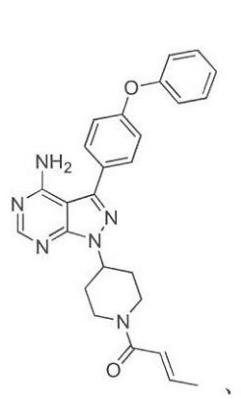
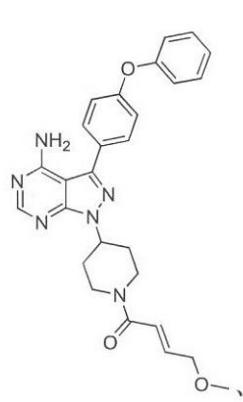
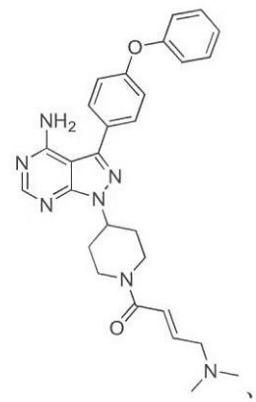
10



20



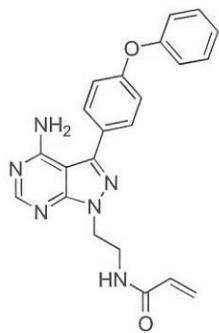
30



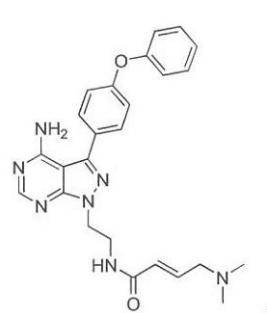
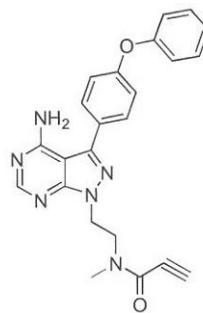
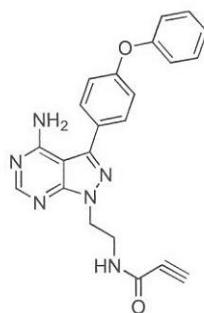
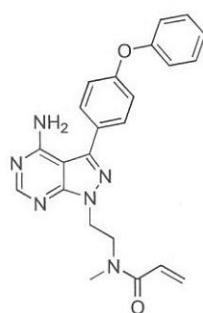
40

【 0 1 0 6 】

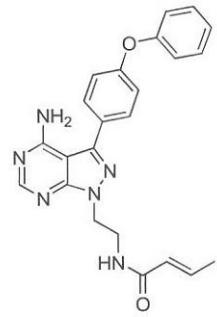
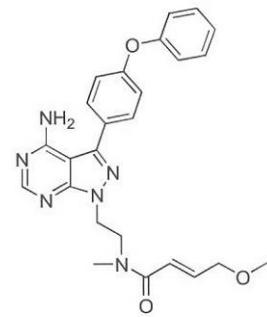
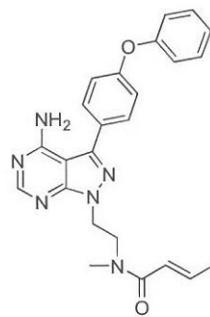
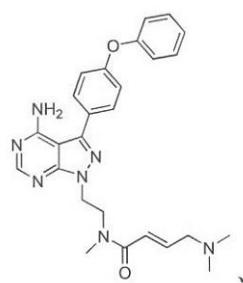
【化 3 8】



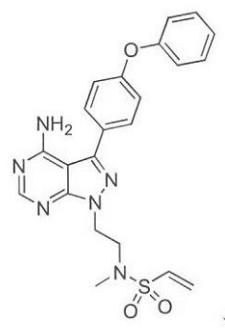
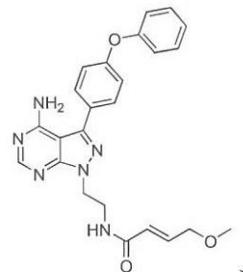
10



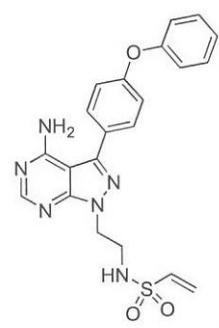
20



30



40



から成る群から選択される化合物を含むが、これらに限定されない。

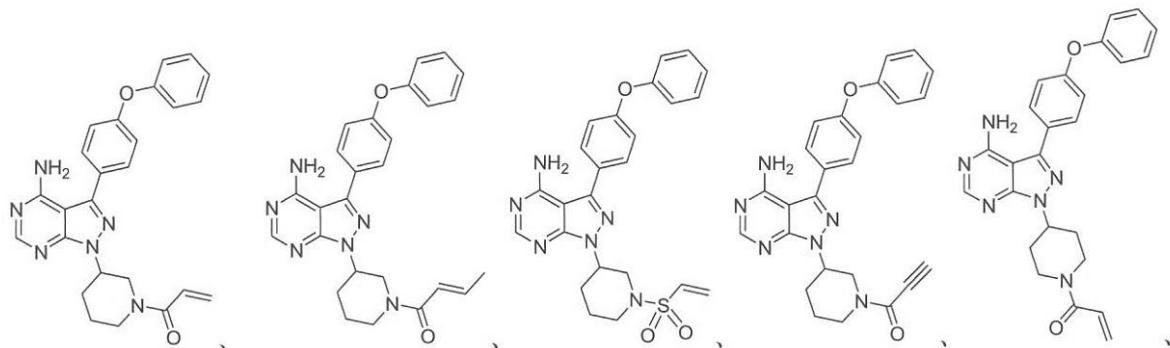
【0107】

50

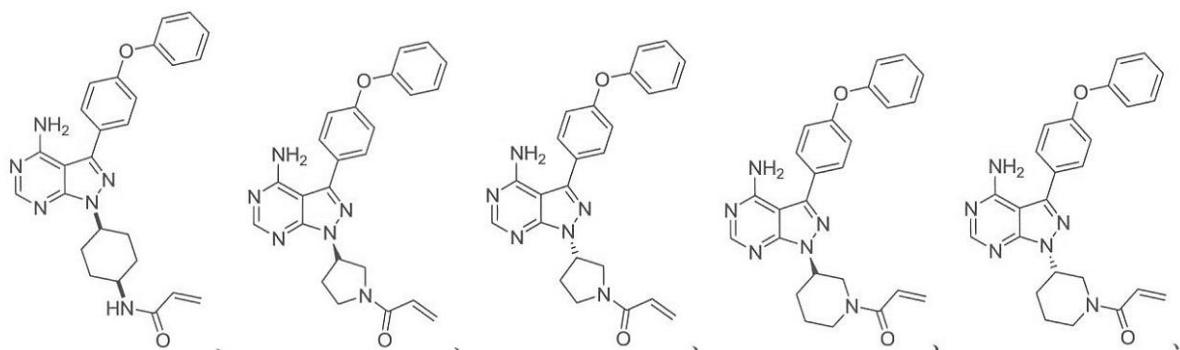
本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤化合物は、

【0108】

【化39】

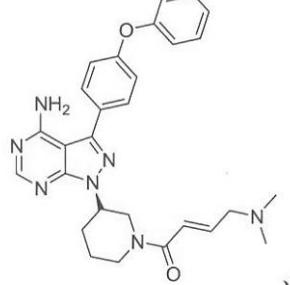


10



20

及び



30

の中から選択される。

【0109】

本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤化合物は、1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 4)、(E) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 5)、1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - スルホニルエテン (化合物 6)、1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (化合物 8)、1 - (4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 9)、N - ((1 s , 4 s) - 4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシリ) アクリルアミド (化合物 10)、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノ

40

50

キシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 11) 、 1 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 12) 、 1 - ( ( R ) - 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 13) 、 1 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 14) 、 及び ( E ) - 1 - ( 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 15) の中から選択される。

## 【0110】

本明細書を通じて、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者が選択できる。

## 【0111】

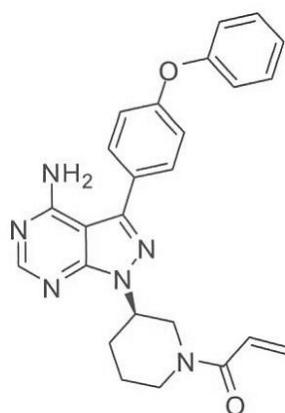
式 (A) 、または式 (B) 、または式 (C) 、または式 (D) のいずれにおける化合物も、BTK を不可逆的に抑止でき、そしてがん、自己免疫その他の炎症疾患を含むが、これらに限定されない、ブルトンチロシンキナーゼに依存するまたはブルトンチロシンキナーゼで媒介される疾患または病気を患う患者を治療するために使用できる。

## 【0112】

「イブルチニブ」または「1 - ( ( R ) - 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン」または「1 - { ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン 1 - イル} プロパ - 2 - エン - 1 - オン」または「2 - プロベン - 1 - オン、 1 [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フエノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル] - 1 - ピペリジニル - 」またはイブルチニブまたはその他のいずれの適切な名称は、以下の構造を有する化合物を意味する：

## 【0113】

## 【化40】



## 【0114】

非常に多様な医薬的に許容される塩がイブルチニブから形成されており、以下のものを含む：

- イブルチニブを有機酸と反応させて形成される酸付加塩は、脂肪族モノ酸及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシリルアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族芳香族スルホン酸、アミノ酸等を含み、たとえば、酢酸、三フルオロ酢酸、プロピオニ酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスル

10

20

30

40

50

ホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等を含む。

-イブルチニブを無機酸と反応させて形成される酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸等を含む。

#### 【0115】

イブルチニブに関する「医薬的に許容される塩」という用語は、それを投与した哺乳動物に著しい刺激を引き起こさず、しかもこの化合物の生物学的活性及び性質を著しく損なわないイブルチニブの塩をいう。

#### 【0116】

医薬的に許容される塩という場合、溶媒を添加した形態（溶媒和物）を含むものとする。溶媒和物は、溶媒の化学量論量または非化学量論量のいずれかを含み、水、エタノール、メタノール、メチルtert-ブチルエーテル（MTBE）、ジイソプロピルエーテル（DIPE）、酢酸エチル、イソプロピルアセテート、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン（MIBK）、メチルエチルケトン（MEK）、アセトン、ニトロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、ジオキサン、ヘプタン、トルエン、アニソール、アセトニトリル等のような医薬的に許容される溶媒との生成物形成またはその分離の過程で形成される。本発明の一つの態様において、溶媒和物はクラス3の溶媒を使うが、これに限定されて形成される。溶媒の分類は、たとえば、医薬品規制調和国際会議（ICH）の「不純物」：残余溶媒に関するガイドライン、Q3C（R3）（2005年11月）で定義されている。溶媒が水の場合は水和物が形成され、溶媒がアルコールの場合はアルコラートが形成される。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブの溶媒和物またはその医薬的に許容される塩は本明細書で説明する工程の間に都合よく調製または形成される。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブの溶媒和物は無水性である。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は非溶媒和の形態で存在する。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は非溶媒和の形態で存在し、無水性である。

#### 【0117】

本発明のさらに別の実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は非晶相、結晶形、粉碎形及びナノ粒子形態を含むが、これらに限定されない種々の形態で調製される。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は非晶質である。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は非晶質で無水性である。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は結晶質である。本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブまたはその医薬的に許容される塩は結晶質で無水性である。

#### 【0118】

本発明のいくつかの実施形態においては、イブルチニブは米国特許番号7,514,444に要約されているところに従い調製される。

#### 【0119】

本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤はPCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-

10

20

30

40

50

056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(同様に、CTK  
4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、  
HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4  
059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG3  
7(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(P  
eking University)、RN486(Hoffmann-La Roch  
e)、HM71224(Hanmi Pharmaceutical Company  
Limited)、LFM-A13、BGB-3111(Beigene)、KBP-7  
536(KBP Biosciences)、ACP-196(Acerta Phar  
ma)及びJTE-051(Japan Tobacco Inc)である。 10

#### 【0120】

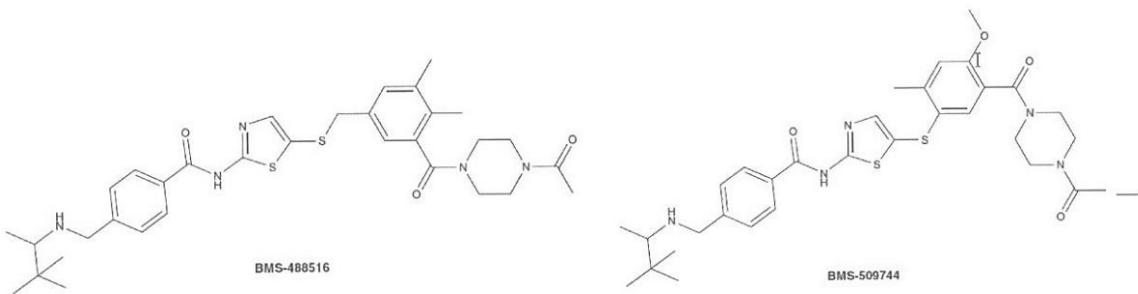
本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤は、4-(tert-ブチ  
ル)-N-(2-メチル-3-(4-メチル-6-((4-(モルホリン-4-カルボニ  
ル)フェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル  
)ベンズアミド(CGI-1746)、7-ベンジル-1-(3-(ピペラジン-1-イ  
ル)プロピル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,  
5-g]キノキサリン-6(5H)-オン(CTA-056)、(R)-N-(3-(6  
-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ-4-  
メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-  
4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(GDC-  
0834)、6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシメチル-3-{  
1-メチル-5-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルア  
ミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-フェニル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン(RN-486)、N-[5-[5-(4-アセチルピペラジン-  
1-カルボニル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル]スルファニル-1,3-チアゾ  
ール-2-イル]-4-[(3,3-ジメチルブタン-2-イルアミノ)メチル]ベンズ  
アミド(BMS-509744、HY-11092)、またはN-(5-(4-  
アセチルピペラジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)チオ)チ  
アゾ-ル-2-イル)-4-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)メチル)ベン  
ズアミド(HY11066)、またはその薬学的に許容される塩である。 20

#### 【0121】

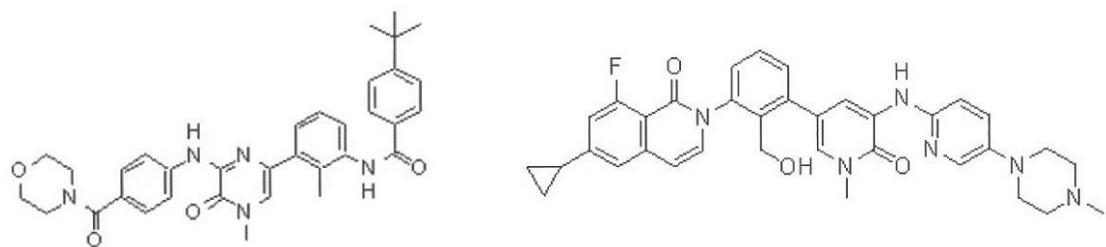
本発明のいくつかの実施形態においては、このBTK阻害剤は、

#### 【0122】

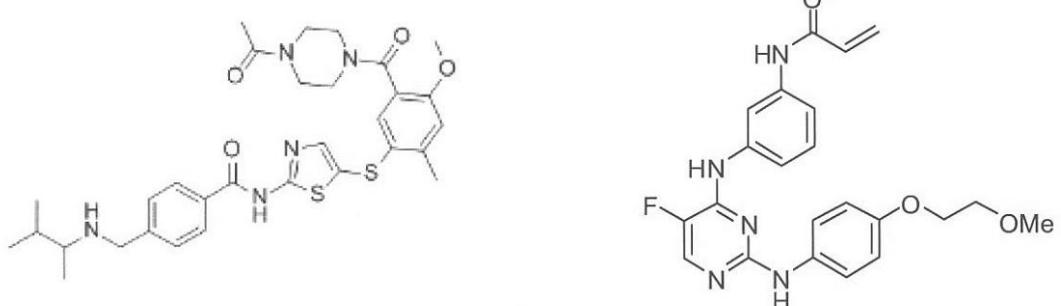
【化 4 1】



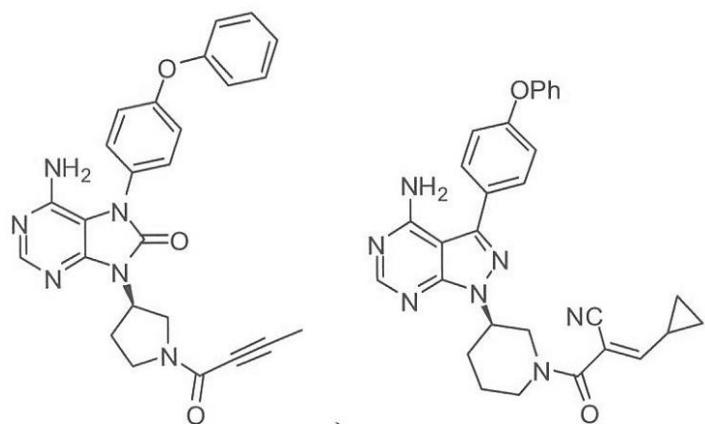
10



20



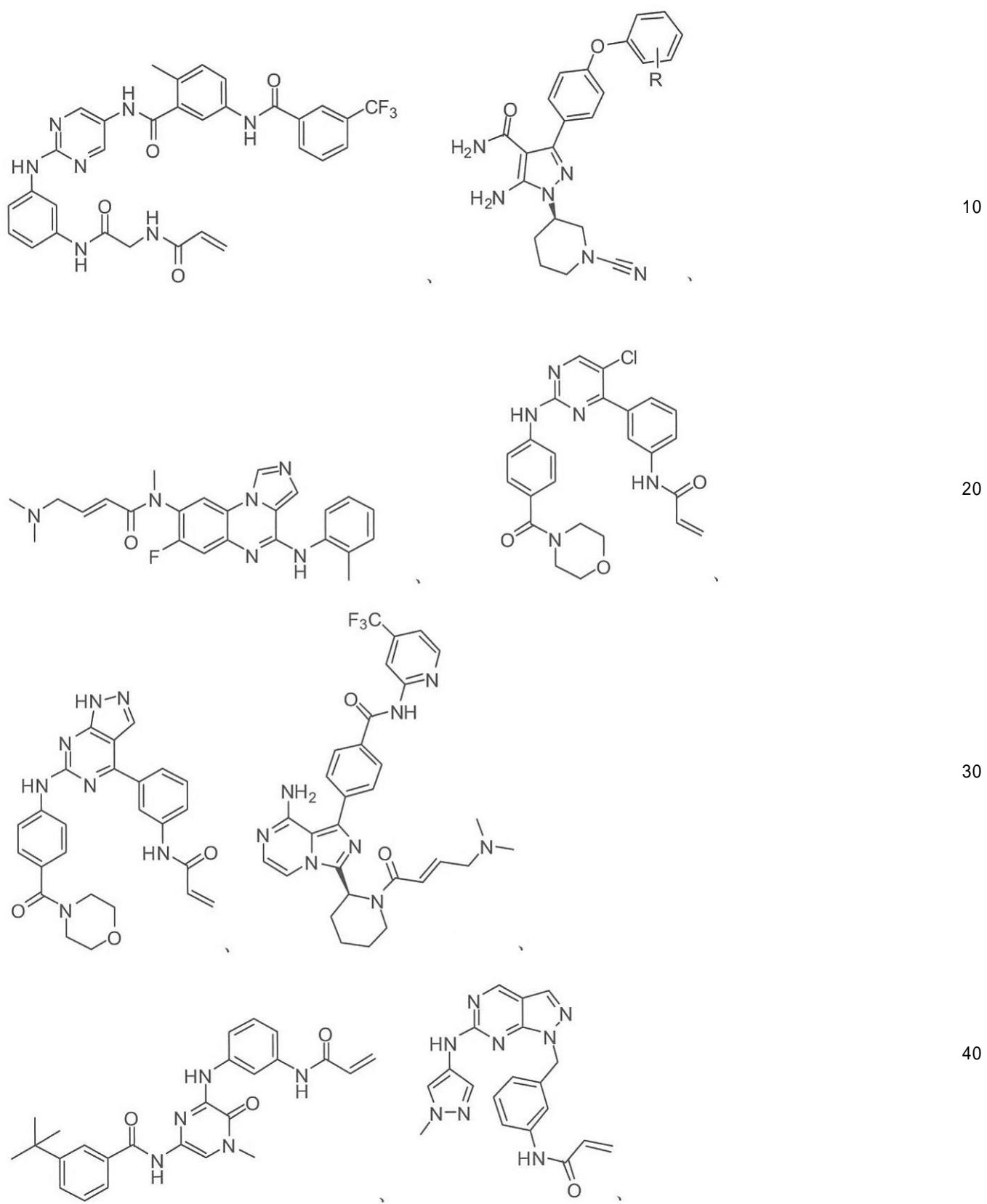
30



40

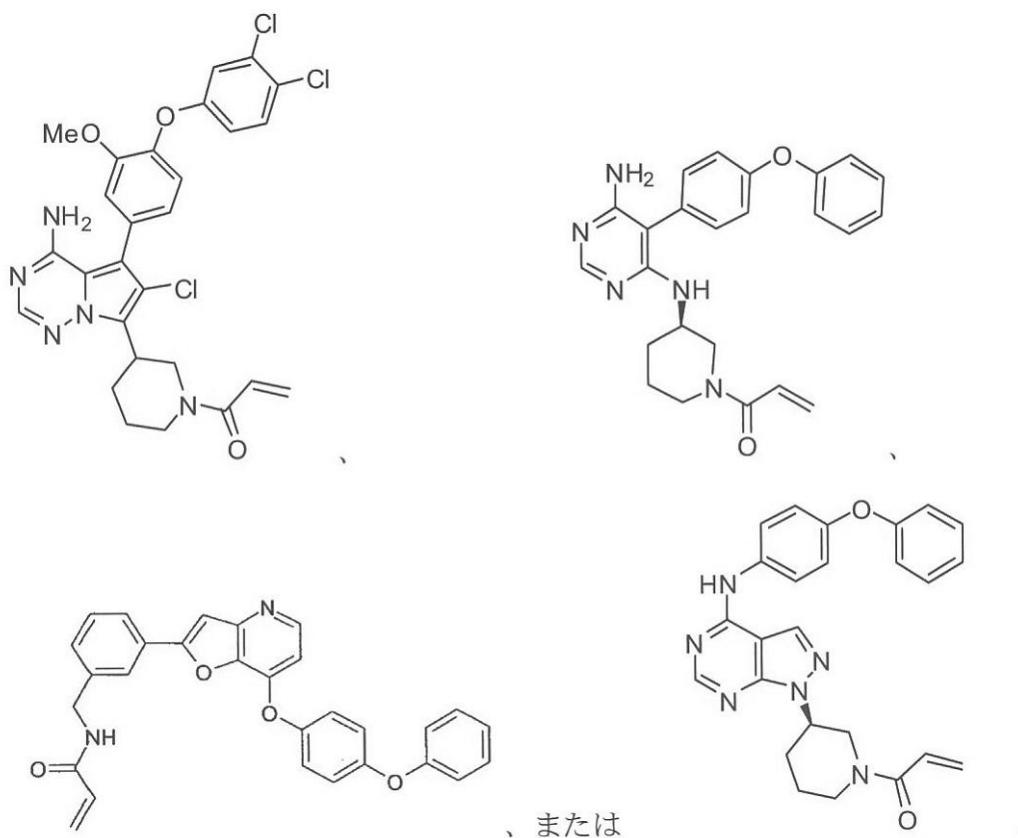
【 0 1 2 3 】

【化 4 2】



【0 1 2 4】

【化43】



またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0125】

## ITK阻害剤

本発明のいくつかの実施形態においては、ACK阻害剤はITK阻害剤である。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はITKのシステイン442に共有結合する。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2002/0500071に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2005/070420に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2005/079791に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2007/076228に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2007/058832に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2004/016610に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2004/016611に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2004/016600記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2004/016615に記載されたITK阻害剤化合物であり、その全体が参照することによって組み込まれる。本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤はWO2005/026175に記載されたITK阻害剤化合物で

10

20

30

40

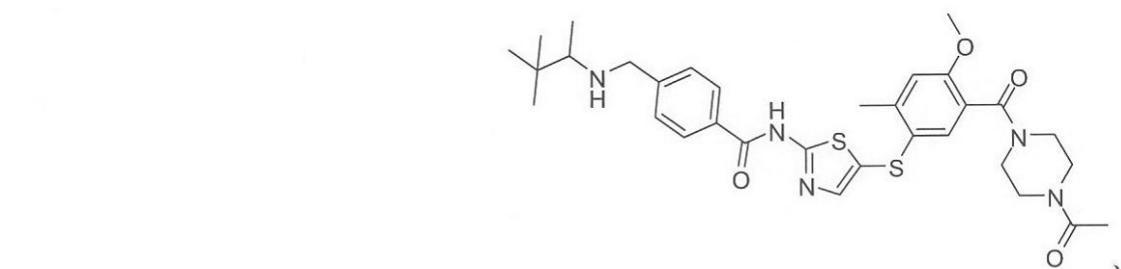
50

〔 0 1 2 6 〕

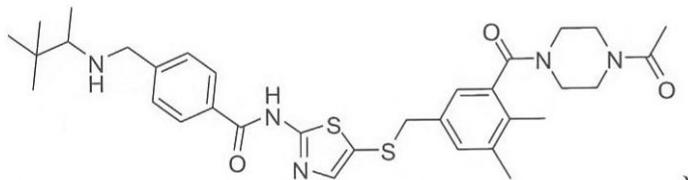
本発明のいくつかの実施形態においては、このITK阻害剤は

【 0 1 2 7 】

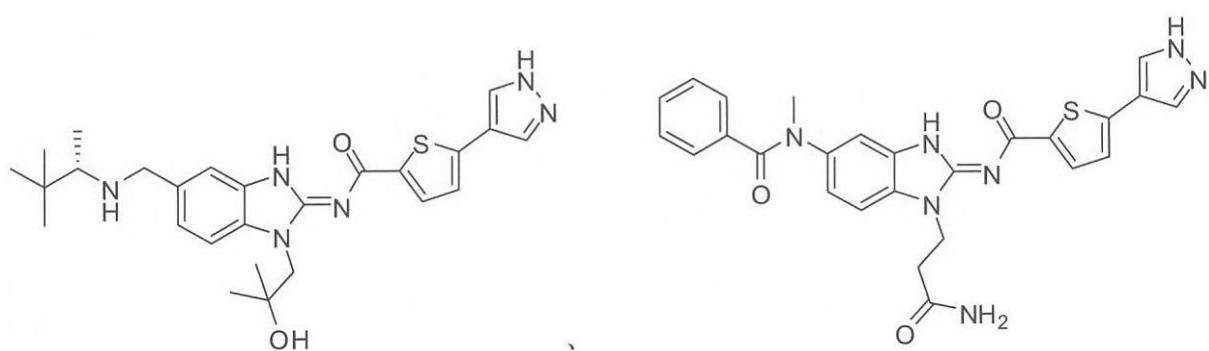
【化 4 4】



10

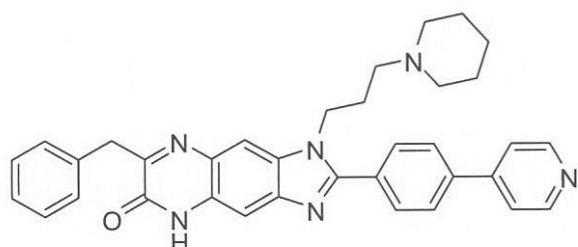
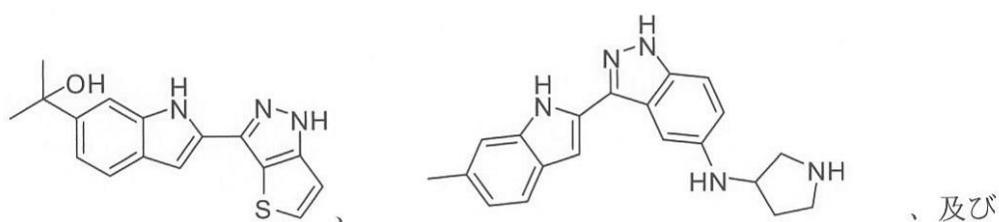
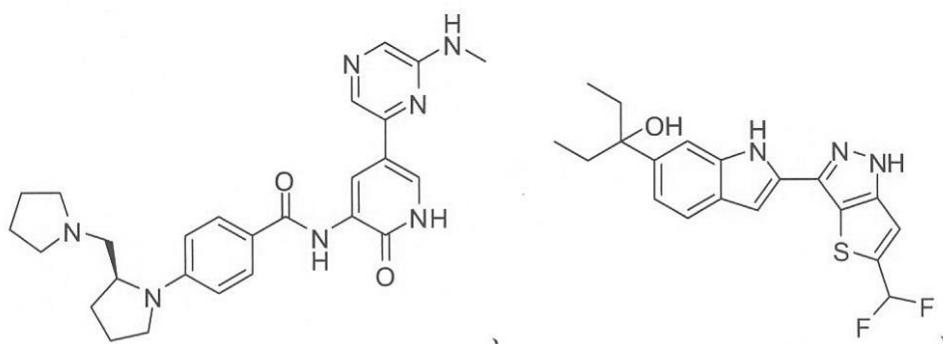


20



【0 1 2 8】

【化45】



から選択される構造を有する。

## 【実施例】

## 【0129】

実施例1：

## 【0130】

(イブルチニブとしても知られている) PCI-32765は、ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)の新規な阻害剤であり、インスリノーマのマウスモデルにおける有力な全身性の肥満細胞プロッカーであった。そこで、イブルチニブ、及びイブルチニブと追加の治療薬との組合せがPDACの前臨床モデルで研究された。

## 【0131】

免疫組織化学及びコラーゲン染色

## 【0132】

免疫組織化学分析のために、組織の試料を中性にpHを緩衝化したホルマリン中で一晩固着し、パラフィンに包埋し、そして薄片に切り分けた(5 μm)。次に、切片を脱パラフィン化し、抗原賦活化のために0.01Mのクエン酸緩衝液(pH 6.0)中で1分間再水和しマイクロ波を照射した。一次抗体(ラットモノクローナル抗-CD11b(クローンM1/70)、eBioscience; ウサギモノクローナル抗-Ki67(クローンSP6)、Neomarkers)を、ブロッキングバッファー(PBS中に、2.5%BSA、5%ヤギ血清、及び0.3%Triton X-100)中で2時間適用し、続いてVectastain ABC kit及びDAB試薬(Vector Laboratories)を用いた。Axiovert S100 TV倒立蛍光顕微鏡(Zeiss)及びOpen Lab 3.5.1 software、またはHamamatsu Orcaデジタルカメラを備えたAxiovert 100 倒立顕微鏡(Zeiss)を用いて画像を取得した。肥満細胞を、エタノールに溶解した1%のトルイ

40

50

ジンブルーを使って確認した。製造者の指示に従い、I型及びIII型コラーゲンを染色するのにピクロシリウスレッド染色キット(PolySciences, Inc.)を使った。

### 【0133】

フローサイトメトリー

### 【0134】

切除の後、PBSから分離したPDAC腫瘍を氷冷したPBS中にただちに置き、次いで鋏を使って手でその腫瘍を細かく切り、血清を含まないDulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM(Invitrogen))中で、1.25mg/mLのIV型コラゲナーゼ(Roche)、0.1%のトリプシン阻害剤、及び50U/mlのDNase I(Roche)を用いて、37、連続攪拌の下で、酵素による消化を20分間行った。次に、組織を、70μmナイロンストレーナー(BD Biosciences)を通すことによって単細胞浮遊液を調製した。PBS中で、Rat Anti-Mouse CD16/CD32mAb(1:250clone 2.4G2, BD Bioscience)を用いて、30分間、4で細胞を培養した。PBSは、生きている細胞と死んでいる細胞を区別するためにLive/Dead Aqua stain(1:250, Invitrogen)も含んでいた。次に、100μlのフルオロフォア共益抗マウス抗体(希釈、クローン)を有する、1.0%のBSA(Sigma)及び2mM EDTAを含むPBS中で、細胞を30分間培養した: PE-Cy7-CD45(1:800; 30-F11)、PerCP-Cy5.5-CD3e(1:400; 145-2C11)、PerCP-Cy5.5-CD49b(1:400; DX5)、Alexa 700-CD11b(1:400; M1/70)APC780-CD11c(1:200; N418)、eFluor 450-MHCII(1:800; M5/114.15.2)、APC-Ly6C(1:800; HK1.4)、PE-Ly6G(1:400; 1A8)、及びPE-Cy5-F4/80(1:400; BM8)(eBioscienceまたはBiologend)。次に、1.0%のBSA(Sigma)及び2mMのEDTAを含むPBSで細胞を1回洗い、次いで、氷上で30分間、BD Cytofixを用いて固着した。最後の洗浄の後、細胞はFACSDiva software(BD Biosciences)を用いたLSRIIを使ってデータを獲得するまで、4で保存された。FlowJoソフトプログラム(Tree Star Inc.)を使って分析を行った。

### 【0135】

動物研究

### 【0136】

カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)のInstitutional Animal Care and Use Committee(IACUC)及びVal d'Hebron Institute of Oncology(VHIO), BarcelonaのCEEA(Ethical Committee for the Use of Experimental Animals)によって承認されたプロトコールに従って、マウスは飼育され扱われた。

### 【0137】

すべての実験において、混合したC57BL/6-FVB/Nバックグラウンドの、生後8週間の雄と雌のp53<sup>ER/ER</sup>; LSLKRas<sup>G12D</sup>; pdx1-Creマウスを二つのグループ(処理グループと対照グループ)に無作為に分けた。処理動物の飲料水にイブルチニブ(1%の2-ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン(HP-CD)中に0.16mg/mL)を添加し、対照動物は媒体(1%のHP-CD)のみを含む水を与えられた。ゲムシタビン(75mg/kg)を週2回で3週間、腹腔内に注射し、その後1週間の休み期間を設けた。カロモグリク酸ナトリウム(10/kg)を食塩水に溶解し、腹腔内に注射したが、対照マウスは媒体のみを投与された。エン

10

20

30

40

50

ドポイント基準は、腫瘍の負担によって引き起こされる一般的な罹患率及び不活発状態に加えて、20%の体重減少として定義した。臍外性KRAS<sup>G12D</sup>発現によって引き起こされる腸の化生または皮膚粘膜乳頭腫のために安楽死させられたマウスは、生存研究から除外した。

#### 【0138】

NOD/SCIDマウスは、Charles River Laboratoryから購入された。採用した匿名のヒトのサンプルは、University Hospital Vall d'Hebronの組織生体物質の一部であった。このサンプルは、患者によって署名された同意書に基づいて収集され、その使用はこの病院の倫理委員会(CEI)によって承認されたものである。このサンプルは、入手できる患者のサンプルの中から無作為に選ばれたものである。University Hospital Vall d'Hebronですい臓除去を行った患者の腫瘍生体組織検査から異所性の異種移植片が発生した。切除したすい臓の日常的な病理学的肉眼検査によって腺癌が発見された際に、1-2mmの厚さの薄片はAntibiotic-Antimycotic(Gibco)を含む RPMI 1640培地に移され、氷の中で保存された。約30分以内に、この組織サンプルは殺菌条件の下で15mm<sup>3</sup>の小片に切断され、Matrigel(BD Biosciences)中に懸濁され動物施設のSPFエリアへ運ばれた。

2、3個の生後6週間の雌のNOD/SCIDマウスの脇腹の皮下に、腫瘍の一片を移植した。成功裏に移植した腫瘍が約750mm<sup>3</sup>の大きさに達したとき、その腫瘍を移植した。ここで説明する研究に使われた異種移植片は、第4世代の生後6週間の雌のNOD/SCIDマウスに移植され、6週間後にはキャリパーで測定できるほどの腫瘍をもった12個の群を生み出した。動物は、無作為に二つのグループに分けられた。一つはイブルチニブを投与するグループで、他は投与しないグループである。腫瘍の大きさはキャリパーによる測定で毎週を評価し、腫瘍の体積を以下の公式で計算した。

#### 【0139】

#### 【数1】

$$\text{体積} = \frac{\text{長さ} \times \text{幅}^2}{2}$$

腫瘍の体積が1500mm<sup>3</sup>に達したとき、動物は安楽死させられ、腫瘍は収集されて中性のpHに緩衝されたホルマリン中に一晩固着された。

#### 【0140】

すべての動物研究は、ARIVEのガイドライン、及び代替法の利用、使用動物数の削減、及び苦痛の軽減原則の3R法則に従って行われた。

#### 【0141】

統計

#### 【0142】

統計的分析は、両側Mann-Whitney検定(IHC計算について)、両側不対t検定(フローサイトメトリーについて)及び対数順位検定(Kaplan-Meier生存曲線について)によって行われる。図面の簡単な説明に記載されているように、標準誤差(±SEM)及び標準偏差(±SD)は、グラフに表されているか、またはすべての測定値の平均値に従う。統計的分析は、GraphPad Prism 4を使っておこなった。

#### 【0143】

PDACにおいては、イブルチニブが腫瘍微小環境に影響した。

#### 【0144】

臍臓に特定的なPDX-1によって動かされるCreリコンビナーゼ活性と相まつた、内因性KRas位置の中に挿入されたCre活性化KRas<sup>G12D</sup>対立遺伝子を抱えるAp53<sup>ER/ER</sup>; LSLKPas<sup>G12D</sup>; pdx1-Creマウスモデルが使われた。KRas突然変異と相まつたTrp53シグナル伝達の途絶は、わずか8週間以内に

10

20

30

40

50

ヒト脾臓線癌に特徴的な急速な腫瘍形成及び病理組織学上の特長を引き起こす。この段階で動物はそれらの飲料水に添加された $25\text{ mg} / \text{Kg} / \text{day}$ の投与量のイブルチニブで処理されたか、または媒体対照で処理された。動物は4週間後に安楽死させられ、脾臓が分析のために集められた。肥満細胞が腫瘍間質に動員されたが、脱顆粒はイブルチニブの投与によって効果的に抑止された。この後者の効果は、損傷を受けていないと観察された脾臓のトルイジンブルー染色によって裏付けられ、集中的で強度の染色を示した。染色された媒体で処理された肥満細胞では、細胞の境界は破壊され、その顆粒が放出されていた。さらには、イブルチニブで処理された腫瘍は、増殖速度の低下を示した（図1A、非処理動物では $67.8 \pm 29.5\%$ 、処理動物では $14.9 \pm 7.0\%$ ）。その間質もまた影響を受けており、免疫組織化学（図1B）で示され、FACS分析（図1C、左パネル）によって確認されたように、特にCD11b陽性細胞に関してはそのように云える。この後者の分析は、F4/80陽性マクロファージの顕著な減少も示している（図1C、右パネル）。この現象の理由は、IL6のような肥満細胞によって生成するいくつかのケモカインが、単球細胞の移動及びマクロファージ活性化にとって有力な刺激因子であるために、肥満細胞を抑止することがその動員を防ぐことができる事が知られているという事実を含むことができる。その上、イブルチニブによる処理は、腫瘍に存在するコラーゲンの量を減少させた（図1D）。

10

## 【0145】

イブルチニブの抗線維性効果は肥満細胞に依存した

20

## 【0146】

この線維症に対する効果が特に肥満細胞の妨害によるものであることを検証するために、二つの独立した対照実験が行われた。最初の実験では、肥満細胞の脱顆粒及び炎症誘引物質の放出の特長的なブロッカーであるクロモグリク酸ナトリウム（クロモリン）が使用された。 $p53^{ER/ER}; LSLKPasG12D; pdx1-Cre$ マウスは、生後8週間から、クロモリン $10\text{ mg} / \text{kg}$ （体重）の毎日の腹腔内（i.p.）注射を受けた。動物は、4週間後に安楽死させられ、そしてその脾臓が分析された。クロモグリク酸ナトリウムによる処理は、イブルチニブが示す抗線維性効果を再現した（図2A）。さらには、この発見は、肥満細胞がPDACに見られる腫瘍微小環境の細胞及び細胞外の活動力を悪化させることがあることを示した。

30

## 【0147】

第二の実験では、NOD/SCIDマウスの患者に由来する腫瘍の皮下の異種移植（PDX）（図2B）が使われた。これらのマウスは、B及びT細胞機能の両者に欠けている。イブルチニブによる処理は、組織の線維症の減少をもたらし（図2B）、この文脈におけるイブルチニブの活性の主要なメカニズムとして、B及びT細胞のシグナル変調を除外する。

40

## 【0148】

これらの二つの実験は、肥満細胞がコラーゲン沈着を刺激することに関わっていることを示し、このことは肥満細胞トリプターゼが星状細胞の増殖及びコラーゲン合成を促進することによって肝臓線維症を持続させうることを示すデータと一致し、肥満細胞が種々の線維症疾患の元凶でありうるという考え方とも一致する。

40

## 【0149】

イブルチニブはPDACの有効な治療法であり、標準的な医療の結果を改善した

## 【0150】

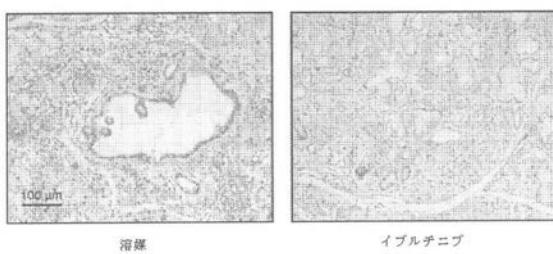
PDACでは、高密度の間質線維症は標準的な医療にとって大きな障害である。イブルチニブのみの治療効果をテストし、ゲムシタビンと組み合わせたイブルチニブの効果を評価する二つの独立した生存実験が行われた。単剤療法として、イブルチニブは処理されない対照と比較して、処理されたマウスに対してかなりの生存上の利点を付与した（図3A）。イブルチニブ+ゲムシタビンの併用処理においては、ゲムシタビンのみの場合と比較して生存上の利点は拡大し（図3B）、イブルチニブを加えることで標準的な医療の結果は改善できることを確認した。

50

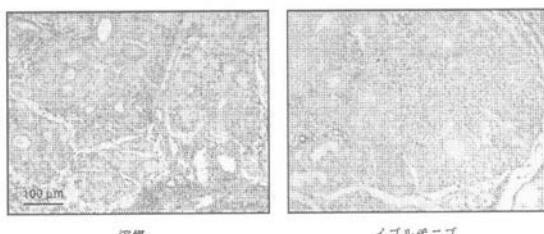
## 【0151】

本発明の好ましい実施形態を本明細書において示し説明したが、このような実施形態は例を挙げることによってのみ提供されたことは当業者にとって明らかである。多数のバリエーション、変更、及び代替が、本発明から離れることなしに当業者に起こるであろう。本発明を実施するために、本明細書で説明された本発明の実施形態の種々の代替案を採用し得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を規定するものであり、これらの請求項の範囲内の方針および構造ならびにそれらに相当するものは、請求項によってカバーされているものとする。

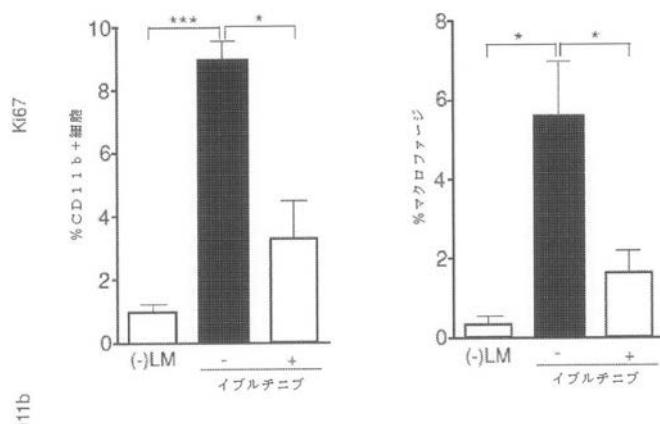
【図1A】



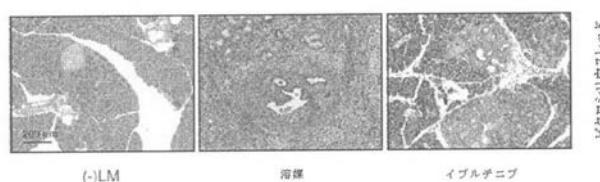
【図1B】



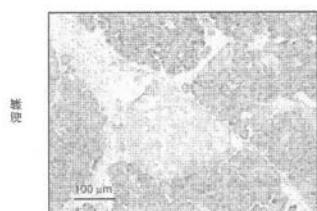
【図1C】



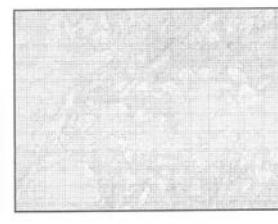
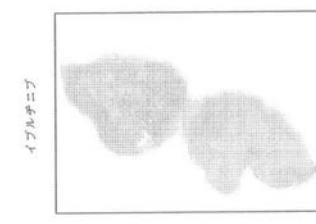
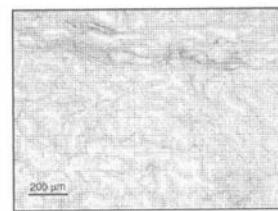
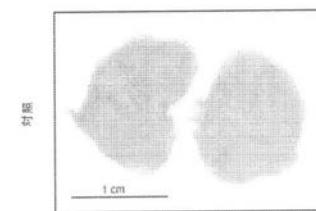
【図1D】



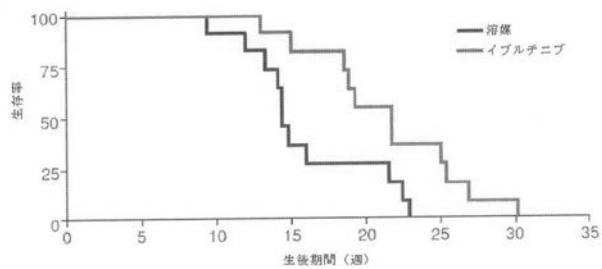
【図 2 A】



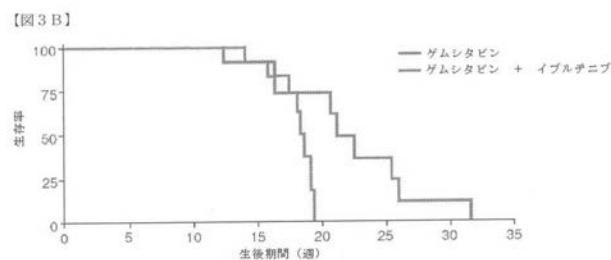
【図 2 B】



【図 3 A】



【図 3 B】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/63475
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/445; C07D 487/04; C09B 31/147 (2016.01) CPC - A61K 31/445; C07D 487/04; C09B 31/147 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8): A61K 31/445; C07D 211/00, 487/04; C09B 31/147 (2016.01) CPC: A61K 31/445; C07D 211/00, 487/04; C09B 31/147; USPC: 514/262.1, 406, 407		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> PatSeer; Google; Google Scholar; IP.com; EBSCO; Pharmacyclics LLC, Gonzalez, Masso-Valles, Soucek, 1-(S)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)prop-2-en-1-one, liver, lung, pancreas, cancer, cirrhosis, graft versus host disease, solid tumor, gemcitabine, pancreatic fibrosis, reduced, pancreatic ductal adenocarcinoma		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0336206 A1 (PHARMACYCLICS, INC) 13 November 2014; abstract; paragraphs [0005], [0048], [0170], [0259], [0420], [0447]-[0448]	1-24
Y	US 7,608,635 B2 (YING, W et al.) 27 October 2009; abstract; column 1, lines 39-40; column 3, lines 15-20; column 5, lines 30-65; column 6, lines 45-50; column 17, lines 48-53; column 18, lines 45-50	1-16
Y	VOLINIA, S et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 103, No. 7, 14 February 2006, pp. 2257-2261; abstract; page 2257, column 2, paragraph 1; page 2258, table 2	13-15
Y	MAHADEVAN, D et al. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. Molecular Cancer Therapy, Vol. 6, No. 4, April 2007, pp. 1186-1197; abstract; page 1192, column 2, paragraph 1	16-22
Y	PHILIP, PA et al. Phase II Study of Gemcitabine and Cisplatin in the Treatment of Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma. CANCER, Vol. 92, No 3, 1 August 2001, pp. 569-577; abstract; page 575, column 1, paragraph 2; page 575, column 2, paragraph 1	17, 23
Y	SHERMAN, MH et al. Vitamin D Receptor-Mediated Stromal Reprogramming Suppresses Pancreatitis and Enhances Pancreatic Cancer Therapy. Cell, Vol. 159, 25 September 2014, pp. 80-93; abstract; page 85, column 2, paragraph 1	17, 24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 17 February 2016 (17.02.2016)		Date of mailing of the international search report 28 MAR 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1 A 6 1 K 31/7068	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ソウセック , ローラ

スペイン 0 8 0 2 3 バルセロナ アビングダ・デ・ラ・レブリカ・アルゼンティーナ 9 0  
2 - 1

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB06 EA17 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36  
ZA51 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB21 ZB26 ZC75