

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-530088

(P2023-530088A)

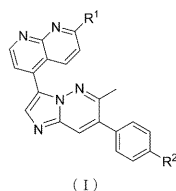
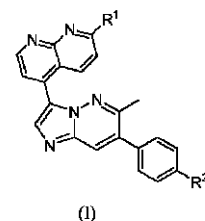
(43)公表日 令和5年7月13日(2023.7.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	453/06 (2006.01)	C 0 7 D	453/06	C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	45/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全44頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-576034(P2022-576034)				
(86)(22)出願日	令和3年6月10日(2021.6.10)				
(85)翻訳文提出日	令和4年12月9日(2022.12.9)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/036839				
(87)国際公開番号	WO2021/252781				
(87)国際公開日	令和3年12月16日(2021.12.16)				
(31)優先権主張番号	63/038,410				
(32)優先日	令和2年6月12日(2020.6.12)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	505193450 インサイト・コーポレイション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19803デラウェア州 ウィルミントン、オーガスティン・カッ トーフ1801番				
(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子				
(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康				
(72)発明者	パン, ジュン アメリカ合衆国19063ペンシルベニ ア州メディア、ノース・プロビデンス・ ロード1295、エイー101				
(72)発明者	バイ, ユー 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 A L K 2 阻害剤としての活性を有するイミダゾピリダジン化合物

(57)【要約】

式 (I) の化合物、A L K 2 活性を阻害するための、本化合物を使用する方法、及びそのような化合物を含む医薬組成物が開示される。本化合物は、がんなどのA L K 2 活性と関連する疾患または障害を処置、予防、または改善するのに有用である。

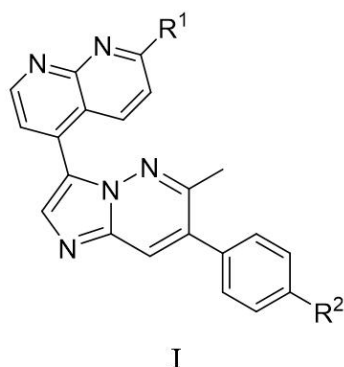


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

または、薬学的に許容されるその塩（式中、

R^1 は、1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル及び4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルから選択され、

20

R^2 は、(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル及び2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンから選択される）。

【請求項 2】

前記式 I の化合物が、

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン、

30

2-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、及び

2-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

前記化合物が、2-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、2-(4-(6-エチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3

50

ートリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ [2.2.2]オクタン、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5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、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項7】

ALK2活性を阻害する方法であって、ALK2を請求項1～5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と接触させることを含む、前記方法。

【請求項8】

ALK2活性を阻害する方法であって、請求項1～5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を患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項9】

ALK2の発現または活性に関連する疾患または障害を処置する方法であって、前記方法が、それを必要とする患者に治療有効量の請求項1～5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を投与することを含む、前記方法。

【請求項10】

患者のがんを処置する方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項1～5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を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項11】

患者のがんを処置する方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項1～5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を、さらなる治療薬と組み合わせて前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項12】

前記治療薬が、ヤヌスキナーゼ阻害剤である、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記治療薬が、ルキシソリチニブである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

患者の骨髄増殖性疾患を処置する方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項1～5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、及びヤヌスキナーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項15】

患者の骨髄増殖性疾患を処置する方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項1～5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、及びルキシソリチニブ、またはその薬学的に許容される塩を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項16】

2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-((1S, 5R)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジンである化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

請求項16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項18】

ALK2活性を阻害する方法であって、ALK2を請求項16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、前記方法。

【請求項19】

10

20

30

40

50

ALK2の発現または活性に関連する疾患または障害を処置する方法であって、前記方法が、それを必要とする患者に治療有効量の請求項16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項20】

患者のがんを処置する方法であって、前記方法が、治療有効量の請求項16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2020年6月12日に出願され、「IMIDAZOPYRIDAZINE COMPOUNDS AND USES THEREOF」と題する仮出願第63/038,410号の優先権及び利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、イミダゾピリダジン化合物ならびにそれらの組成物及び使用方法を提供する。これらの化合物は、アクチビン受容体様キナーゼ-2 (ALK2) 活性を調節し、がんを含む様々な疾患の処置に有用である。

【背景技術】

【0003】

骨形成タンパク質 (BMP) シグナル伝達は、トランスフォーミング成長因子ベータ (TGF- β) スーパーファミリーに属し、TGF- β シグナル伝達リガンドには、25を超える異なるリガンド：TGF- β 成長及び分化因子、BMP、ならびにアクチビンが含まれる。BMPリガンドの結合により、2つの構成的に活性なI型受容体セリン/スレオニンキナーゼ (BMPRII、ACTRIIA、またはACTRIIB) からなる四量体受容体複合体の集合がもたらされ、2つのI型受容体セリン/スレオニンキナーゼ (ALK1、ALK2、ALK3、またはALK6) を活性化する。さらに、活性化I型受容体は、BMP受容体応答性SMADタンパク質1/5/8をリン酸化し、co-SMAD4と関連する活性化SMAD1/5/8は、遺伝子転写を制御するために核に移行する。

(Ross, S. L., et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917、Blobe, G. C., et al. New England Journal of Medicine 2000, 342, 1350-1358)。

【0004】

BMPRキナーゼアクチビンA受容体、I型 (ACVR1) は、アクチビン受容体様キナーゼ-2 (ALK2) とも呼ばれる。これは、リガンド結合細胞外ドメインとセリン/スレオニン特異性細胞質ドメインとで構成されている。ALK2は、複数のヒト疾患を媒介することが報告されている (Massague, J., et al. Cell 2000, 103, 295-309、Taylor, K. R., et al. Cancer Research 2014, 74, 4565-4570)。ALK2及びALK3は、ヘプシジンレベルを制御し、慢性疾患の貧血に影響を与えることにおいて、重要な役割を果たすことが示されている (Andriopoulos, B., et al. Nature Genetics 2009, 41, 482-487、Steinbicker, A. U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230、Steinbicker, A. U., et al. Blood 2011, 117, 4915-4923)。ヘプシジンは、主に肝細胞で合成される小さなペプチドホルモンであり、鉄エクスポーターであるフェロポーチン (FPN1) に結合し、その内在化及び分解を誘導することにより、十二指腸の鉄吸収及び単球/マクロファージからの鉄排出の両方を低減する (Theurl, I. et al. Haematologica 2011, 96, 1761-1769、Zhao, N. et al. Journal of Clinical Investigation 2013, 123, 2337-2343)。血清ヘプシジ

10

20

30

40

50

ンレベルの上昇は、細網内皮系内の鉄の貯蔵を強化し、鉄の利用可能性の低減及び鉄が限られた状態での赤血球生成をもたらす。ヘプシジン発現の不適切な増加は、ヒトに重度の機能性鉄欠乏性貧血を引き起こし、慢性疾患の貧血（ACD）の病態生理学の中心である（Weiss, G. et al. New England Journal of Medicine 2005, 352, 1011-1023）。したがって、ALK2活性を調節する新しい化合物が必要とされている。

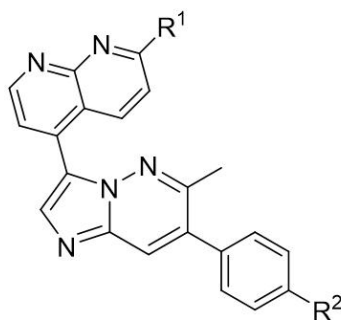
【発明の概要】

【0005】

本開示は、とりわけ、式Iの化合物：

【化1】

10



I

20

またはその薬学的に許容される塩を提供し、構成変数は、本明細書で規定される。

【0006】

本開示はさらに、2-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-5-（6-メチル-7-（4-（（1R, 5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-1,8-ナフチリジン、2-（4-（3-（7-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-1,8-ナフチリジン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）ベンジル）-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、2-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-5-（6-メチル-7-（4-（（1S, 5R）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-1,8-ナフチリジン、及び2-（4-（6-メチル-3-（7-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-1,8-ナフチリジン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）ベンジル）-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を提供する。

30

40

【0007】

本開示はさらに、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

本開示はさらに、ALK2を本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、ALK2活性を阻害する方法を提供する。

【0009】

本開示はさらに、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者のがんを処置する方法を提供する。

【0010】

50

本開示はさらに、患者のがんを処置する方法を提供し、前記方法は、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、さらなる治療薬と組み合わせて患者に投与することを含む。

【0011】

本開示はさらに、療法で使用するための、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0012】

本開示はさらに、本明細書に記載される治療方法のうちのいずれかにおいて使用するための医薬を調製するための、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

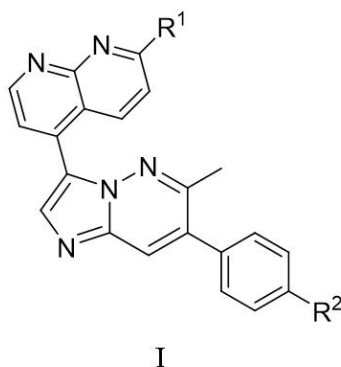
【発明を実施するための形態】

【0013】

化合物

本開示は、式 I の化合物：

【化 2】



20

または、その薬学的に許容される塩を提供し、式中、

30

R^1 は、1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル及び4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルから選択され、

R^2 は、(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル及び2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンから選択される。

【0014】

いくつかの実施形態では、 R^1 が4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルである場合、 R^2 は(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルではない。

【0015】

40

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン、

2-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、及び

2-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7

50

－イル) ベンジル) － 2 －アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンから選択される。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、

2 － (1 －エチル－ 1 H－イミダゾール－ 4 －イル) － 5 － (6 －メチル－ 7 － (4 － (1 R , 5 S) － 3 － (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4 －イル) － 3 －アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン－ 1 －イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 － b] ピリダジン－ 3 －イル) － 1 , 8 －ナフチリジン、

2 － (4 － (3 － (7 － (1 －エチル－ 1 H－イミダゾール－ 4 －イル) － 1 , 8 －ナフチリジン－ 4 －イル) － 6 －メチルイミダゾ [1 , 2 － b] ピリダジン－ 7 －イル) ベンジル) － 2 －アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、

2 － (4 － (6 －メチル－ 3 － (7 － (4 －メチル－ 2 H－ 1 , 2 , 3 －トリアゾール－ 2 －イル) － 1 , 8 －ナフチリジン－ 4 －イル) イミダゾ [1 , 2 － b] ピリダジン－ 7 －イル) ベンジル) － 2 －アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、及び、

2 － (4 －メチル－ 2 H－ 1 , 2 , 3 －トリアゾール－ 2 －イル) － 5 － (6 －メチル－ 7 － (4 － ((1 S , 5 R) － 3 － (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4 －イル) － 3 －アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン－ 1 －イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 － b] ピリダジン－ 3 －イル) － 1 , 8 －ナフチリジンから選択される。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、本開示は、 2 － (4 －メチル－ 2 H－ 1 , 2 , 3 －トリアゾール－ 2 －イル) － 5 － (6 －メチル－ 7 － (4 － ((1 S , 5 R) － 3 － (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4 －イル) － 3 －アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン－ 1 －イル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 － b] ピリダジン－ 3 －イル) － 1 , 8 －ナフチリジン、またはその薬学的に許容される塩である化合物を提供する。

【 0 0 1 8 】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において説明される本開示のある特定の特徴を、単一の実施形態において組み合わせで提供することもできることがさらに理解される (一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される) 。逆に、簡潔性のために単一の実施形態の文脈において説明される本開示の様々な特徴を、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。したがって、式 (I) の化合物の実施形態として記載される特徴は、任意の好適な組み合わせで組み合わせることができることが企図される。

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載の化合物は、非対称であり得る (例えば、 1 つ以上の立体中心を有する) 。エナンチオマーやジアステレオマーなどの全ての立体異性体が、特に明記されていない限り意図されている。非対称に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発材料から光学活性形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなど、当該技術分野において既知である。オレフィン、 C = N 二重結合などの多くの幾何異性体は、本明細書に記載の化合物中に存在することもでき、全てのそのような安定した異性体が、本発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランスの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離され得る。

【 0 0 2 0 】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知である多数の方法のうちのいずれかによって実施され得る。 1 つの方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または β－カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸の D 形態及び L 形態などの光学活性酸である。分別晶析法に好適な他の分割剤には、 α－メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態 (例えば、 S 及び R 形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態) 、 2－フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、 N－メチルエフェ

10

20

30

40

50

ドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサンなどが含まれる。

【0021】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上への溶出によって実施され得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

【0022】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、(R)配置を有する。その他の実施形態では、化合物は、(S)配置を有する。複数のキラル中心を有する化合物では、特に明記しない限り、化合物中のキラル中心のそれぞれは、独立して、(R)または(S)であってよい。2つのキラル中心を有する化合物は、例えば、(R, R)、(R, S)、(S, R)、または(S, S)配置を有し得る。

10

【0023】

本開示の化合物には、互変異性型も含まれる。互変異性型は、隣接する二重結合と単結合の交換と、同時にプロトンが移動することによって得られる。互変異性型には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例示的なプロトトロピック互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンがヘテロ環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-、及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性型は平衡状態であり得るか、または適切な置換によって1つの形態に立体的に固定され得る。

20

【0024】

本開示の化合物には、中間体または最終化合物において発生する原子の全ての同位体も含まれ得る。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本開示の化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における1つ以上の水素原子を、重水素で置き換えるか、または置換してもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の重水素原子を含む。有機化合物中に同位体を含めるための合成法は、当該技術分野では周知のものである(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な試験において使用することができる。

30

40

【0025】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療利益、例えば、インビボでの半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらす可能性があり、したがって、場合によっては、好ましい場合がある。(A. Keres et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210, R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい)。

【0026】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、示された構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。この用語はまた、例えば、合

50

成的、生物学的プロセス（例えば、代謝または酵素変換）、またはそれらの組み合わせによる調製方法に関係なく、本開示の化合物を指すことを意味する。

【0027】

全ての化合物及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質（例えば、水和物及び溶媒和物）と一緒に見出され得るか、または単離され得る。固体状態である場合、本明細書に記載の化合物及びその塩は、様々な形態で発生し得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとり得る。化合物は、多形体または溶媒和物などの任意の固体形態であり得るため、別段の明確な指示がない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

【0028】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離には、例えば、本開示の化合物が濃縮された組成物が含まれ得る。実質的な分離には、本開示の化合物またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%を含有する組成物が含まれ得る。

【0029】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【0030】

本明細書で使用される「周囲温度」及び「室温」という表現は、当該技術分野で理解されており、一般に、温度、例えば、反応が実施される室温付近である反応温度、例えば、約20℃～約30℃の温度を指す。

【0031】

本発明には、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、開示される化合物の誘導体を指し、親化合物は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性培地が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002) にみられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物には、N-オキシド型が含まれる。

【0032】

合成

本開示の化合物（その塩を含む）は、既知の有機合成手法を使用して調製され得、以下

10

20

30

40

50

のスキームにおけるものなどの、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成され得る。

【0033】

本明細書に提供される化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者により容易に選択され得る好適な溶媒中で実施することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【0034】

本明細書に提供される化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学的性質については、例えば T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999) において見出され得、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0035】

反応は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法に従ってモニターされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H もしくは ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析などによって、またはクロマトグラフィ、例えば、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィ（TLC）などによってモニターされ得る。

【0036】

本明細書に開示される化合物は、文献で知られている調製経路に従って、及び様々な可能な合成経路に従って、当業者によって調製され得る。本出願の化合物を調製するための例示的な合成方法を、以下のスキームに提供する。

【0037】

スキーム1に示される手順に従って一連のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7を調製することができる。アミノピリダジン3は、ジクロロピリダジン1をジフェニルメタンイミンでパラジウム触媒アミノ化（Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367-6370）した後、酸性条件下で加水分解することにより得ることができる。アミノピリダジン3と2-クロロアセトアルデヒドとの付加環化により、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン4が得られ、これはNISによる処理によって、対応するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンヨウ化物5に変換することができる。ボロン酸またはエステル $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$ との鈴木カップリング（J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075）により化合物6が得られ、これはさらに好適なボロン酸またはエステル $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$ でさらに鈴木カップリングさせることによって、所望のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7に変換させることができる。あるいは、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン4のボロン酸またはエステル $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$ との鈴木カップリングによって化合物8を得、これはNISで処理することにより化合物9に変換することができる。イミダゾ[1, 2-b]ピリダジンヨウ化物9は、その後、好適なボロン酸またはエステル $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$ と鈴木カップリングさせることによって所望のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7に変換することができる。

10

20

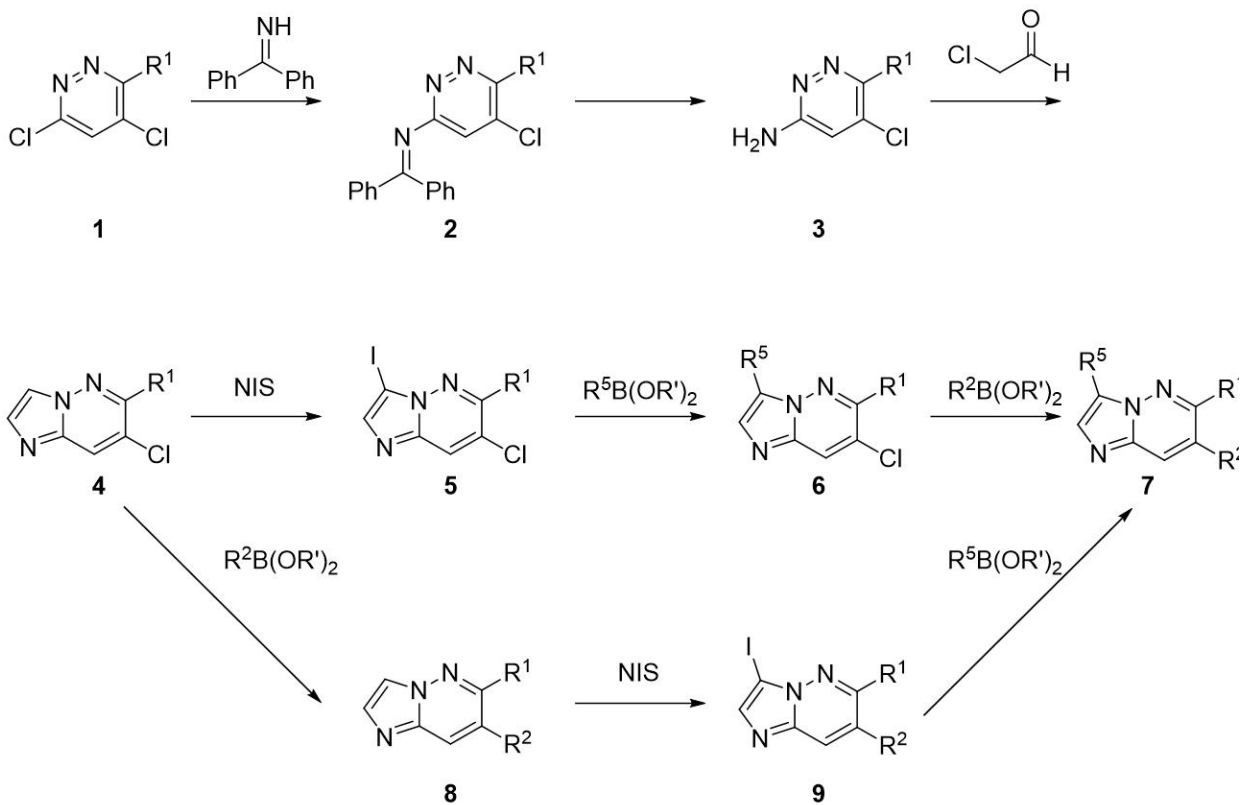
30

40

50

【化 3】

スキーム 1



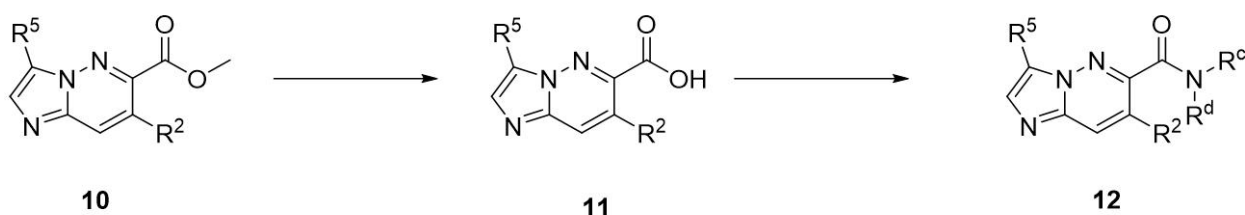
【0038】

スキーム 2 に示される手順に従って一連のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド誘導体 12 を調製することができる。スキーム 1 に示される手順に従って調製されたメチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート 10 は、加水分解によって対応する酸 11 に変換することができる。酸 11 は、その後、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、または N, N, N', N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) などであるがこれらに限定されないアミド化カップリング試薬を使用して、適切なアミンとカップリングすることにより、所望のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド誘導体 12 に変換することができる。

50

【化 4】

スキーム 2



10

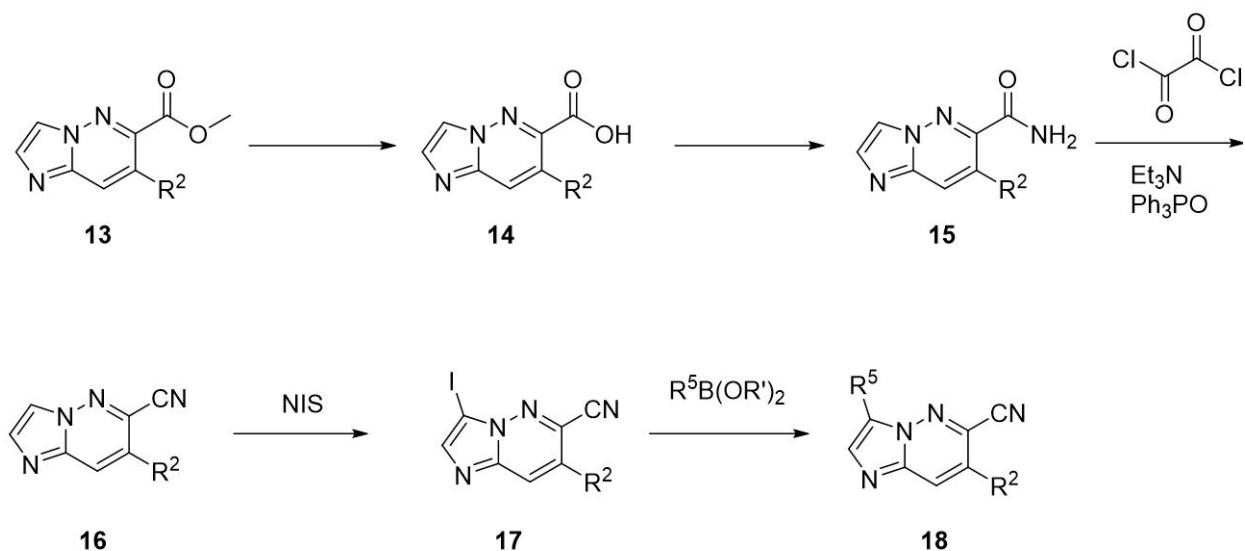
【0039】

スキーム 3 に示される手順に従って一連のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニトリル誘導体 18 を調製することができる。スキーム 1 に示される手順に従って調製されたメチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート 13 は、加水分解によって対応する酸 14 に変換することができる。酸 14 は、その後、HATU などのアミド化カップリング試薬を使用して塩化アンモニウムとカップリングすることによりイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド 15 に変換することができる。トリエチルアミン及びトリフェニルホスフィンオキシドの存在下で化合物 15 を塩化オキサリルで処理すると、化合物 16 が得られ、これは NIS で処理することにより、対応するヨウ化物 17 に変換することができる。適切なボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ との鈴木カップリングにより、所望のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニトリル誘導体 18 を得る。

20

【化 5】

スキーム 3



30

40

【0040】

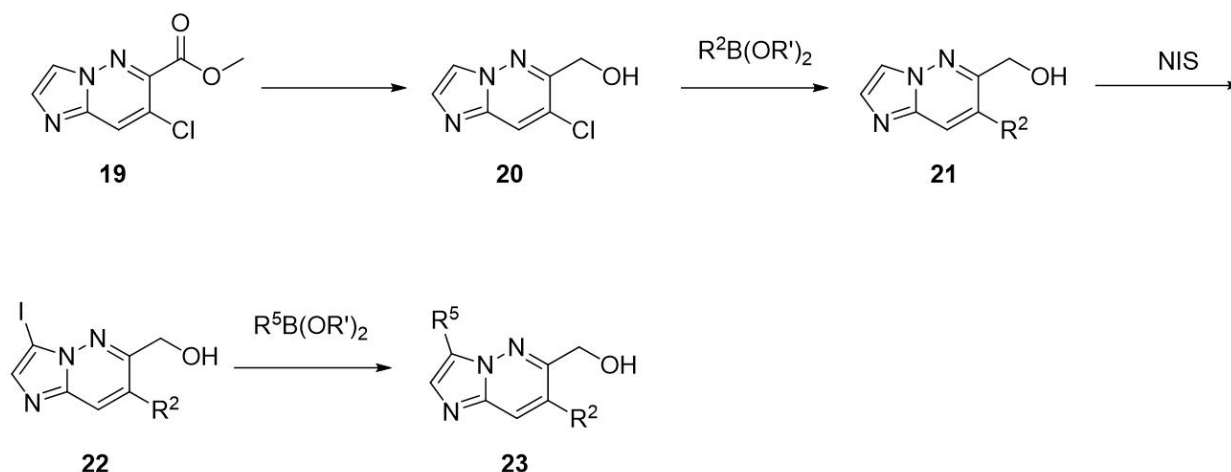
スキーム 4 に示される手順に従って一連のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド誘導体 23 を調製することができる。スキーム 1 に示される手順に従って調

50

製されたメチル 7-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート 19 は、還元によって対応するアルコール 20 に変換することができる。アルコール 20 は、その後、ボロン酸またはエステル $R^2B(OR')_2$ との鈴木カップリングを介して化合物 21 に変換することができる。化合物 21 を NIS で処理すると、対応するヨウ化物 22 が得られ、これは適切なボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ との鈴木カップリングを通じて所望のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン誘導体 23 に変換することができる。

【化 6】

スキーム 4



【0041】

本発明は、特定の実施例によってより詳細に記載される。以下の実施例は例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。当業者らは、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る様々な重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物を以下に記載する。

【0042】

使用方法

本開示は、本発明の化合物（またはその塩）を ALK2 と接触させることによって、ALK2 活性を調節する（例えば、阻害する）方法を提供する。接触はインビボまたはインビトロであり得る。いくつかの実施形態では、ALK2 活性を阻害する方法は、例えば、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。本開示の化合物は、単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、または、がんを含む疾患または障害の処置のためのアジュバントもしくはネオアジュバントとして、使用することができる。本明細書に記載の使用では、実施形態のいずれかを含む本開示の化合物のいずれかが使用されてもよい。

【0043】

骨髄線維症 (MF) では、かなりの割合の患者が、貧血を発症し、頻繁な赤血球 (RBC) 輸血に依存するようになる (Tefferi, A. et al. Mayo Clinic Proceedings 2012 87, 25-33)。MF 患者の血清ヘプシジンレベルの上昇は、ヘモグロビン (Hb) レベル、RBC 輸血の必要性の増加、及び生存率の低減と関連することが示されている (Pardanani, A. et al. American Journal of Hematology 2013, 88, 312-316)。BMP シグナル伝達は、SMAD シグナル伝達の活性化によるヘプシジン転写誘導を引き起こすことに中心的な役割を果たす。貧血マウスモデルでは、ALK2 また

はALK3のいずれかの肝臓特異的欠損が、ヘプシジン産生及び鉄過剰症の誘発を遮断し得る (Steinbicker, A. U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230)。したがって、ALK2阻害は、ヘプシジン媒介性FPN1の内化及び分解がJAK2の作用を必要としない可能性があるので、MF患者の処置においてルキシロチニブと組み合わせて有用であり得る (Ross, S. L., et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917)。ALK2阻害は、鉄代謝に対するヘプシジンの悪影響を遮断し、MF患者の貧血を改善し得る (Asshoff, M. et al. Blood 2017, 129, 1823-1830)。

【0044】

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、ヒトのまれな遺伝性骨疾患であり、患者は、軟骨内骨化による骨外性骨形成を特徴としていた (Yu, P. B., et al. Nature Medicine 2008, 14, 1363-1369、Fukuda, T. et al. Journal of Biological Chemistry 2009 284, 7149-7156)。FOP患者の95%がACVR1/ALK2に点変異を有し、古典的なFOPの応答性変異は、ALK2の細胞内グリシン及びセリンリッチ (GS) ドメインで617G>A (R206H) である (Shen, Q. et al. Journal of Clinical Investigation 2009, 119, 3462-3472)。非定型FOP患者のALK2変異は、GSドメインまたはプロテインキナーゼドメインの他のアミノ酸にもみられている (Fukuda, T. et al. Biochemical and Biophysical Research Communications 2008, 377, 905-909)。異なるALK2変異体は、外因性BMPリガンドなしでBMPシグナル伝達を構成的に活性化することが示されており、これらのALK2変異体は、リガンド刺激時にはるかに強力なBMPシグナル伝達を伝達し得る (Van Dinther, M. et al. Journal of Bone and Mineral Research 2010, 25, 1208-1215)。

【0045】

ALK2の活性化変異は、びまん性橋神経膠腫 (DIPG) でも確認されており、これは、小児集団の腹側橋の非常に攻撃的なグリア新生物である。ALK2は、DIPGで最も頻繁に変異する遺伝子のうちの1つとして報告された。ALK2は、195中46症例 (24%) で、5つの特定の残基に、非同義のヘテロ接合型細胞変異を保有することが判明した。ALK2変異を有する患者は、主に女性 (約2:1) であり、野生型DIPGと比較して、若い発症年齢 (約5歳)、長い全生存期間 (約15ヶ月) を有していた。これらのALK2変異体は、DIPGに非常に特異的であり、ALK2阻害剤LDN-19318917は、それらのALK2変異体DIPG細胞の生存率の大幅の阻害をもたらされる (Taylor, K. R. et al. Nature Genetics 2014, 46, 457-461、Buczkwicz, P. et al. Nature Genetics 2014, 46, 451-456)。

【0046】

ALK2の発現または活性に関連する疾患または障害を処置する方法には、治療有効量の本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することが含まれ得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。本開示の本化合物を使用して処置可能ながんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含むもの、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿道の癌、腎盂の癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性CNSリンパ腫

、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、環境によって誘導されたがん、例えば、アスベストによって誘導されたがんを含むもの、及び当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物で処置可能ながんには、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸癌、及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）が含まれる。さらに、本開示には、本開示の化合物を使用して成長が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍が含まれる。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能ながんには、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）ならびに該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して処置可能な疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、泌尿生殖器癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0050】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板増加性（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性リンパ腫、ならびにパーキットリンパ腫が挙げられる。

30

【0051】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。例示的な肉腫としては、リンパ肉腫及び平滑筋肉腫も挙げられる。

【0052】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。例示的な肺癌としては、小細胞及び非小細胞癌、気管支腺腫、ならびに胸膜肺芽腫も挙げられる。

40

【0053】

例示的な消化管癌としては、食道のがん（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃のがん（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓のがん（膵外分泌癌、導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸のがん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸のがん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌が挙げられる。例示的な胃腸癌としては、胆嚢癌及び肛門癌も挙げられ

50

る。

【0054】

例示的な泌尿生殖器癌としては、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道のがん（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺のがん（腺癌、肉腫）、ならびに精巣のがん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様、及び脂肪腫）が挙げられる。例示的な泌尿生殖器癌としては、腎細胞癌及び尿路上皮癌も挙げられる。

【0055】

例示的な肝癌（liver cancer）としては、肝癌（hepatoma）（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

10

【0056】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【0057】

例示的な神経系癌としては、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）のがん、ならびに神経芽細胞腫及びレミット・ダクロス病が挙げられる。例示的な神経系癌としては、神経外胚葉腫瘍及び松果体腫瘍も挙げられる。

20

【0058】

例示的な婦人科癌としては、子宮の癌（子宮内膜癌）、子宮頸部の癌（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣の癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部の癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣の癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管の癌（癌腫）が挙げられる。例示的な神経系癌としては、神経外胚葉腫瘍及び松果体腫瘍も挙げられる。

30

【0059】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、これらに限定されないが、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれる。

【0060】

例示的な頭頸部癌としては、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮細胞癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻腔及び副鼻腔癌、甲状腺及び副甲状腺癌が挙げられる。例示的な頭頸部癌としては、眼の腫瘍、唇及び口の腫瘍、ならびに扁平上皮の頭頸部癌も挙げられる。

40

【0061】

本開示の化合物は、また、腫瘍転移の阻害に有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、PGE₂（例えば、Cox-2過剰発現腫瘍）及び／またはアデノシン（CD73及びCD39過剰発現腫瘍）を産生する腫瘍を処置するために使用されてもよい。Cox-2の過剰発現は、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、及び肺癌などの多くの腫瘍で検出されており、それは、予後不良と相関する。Cox-2の過剰発現は、患者の芽細胞だけでなく、RAJL（バーキットリンパ腫）及びU937（急性前単球性白血病）などの血液がんモデルでも報告されている。CD73は、結腸、肺、膵臓、

50

及び卵巣のものを含む様々なヒトがんで上方制御される。重要なことに、CD73のより高い発現レベルは、腫瘍の血管新生、浸潤性、及び転移と、ならびに、乳癌における患者の短い生存期間と関連する。

【0062】

交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0063】

「治療上有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医が求めている組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的または医薬的応答を引き出す、活性化化合物または医薬品の量を指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、(1)疾患の阻害、例えば、疾患、状態、または障害の病状または症状を経験または呈する個体の疾患、状態、または障害の阻害（すなわち、病状及び／または症状のさらなる発症の阻止）、ならびに、(2)疾患の改善、例えば、疾患、状態、または障害の病状または症状を経験または呈する個体の疾患、状態、または障害の改善（すなわち、病状及び／または症状の後退）、例えば、疾患の重症度の減少、のうちの1つ以上を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロシステムまたはインビボシステムにおいて示された化合物を、相互作用するのに十分な物理的近接性にあるように一緒にすることを指す。

【0066】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを発症するリスクを予防または低減させるのに、例えば、疾患、状態、または障害に罹患しやすい可能性があるが、疾患の病状または症状をまだ経験または呈していない個体の疾患、状態、または障害を発症するリスクを予防または低減させるのに、有用である。

【0067】

併用療法

1つ以上の追加の医薬品または処置方法、例えば、抗ウイルス剤、化学療法剤または他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、IL2、GM-CSFなど）、及び／またはチロシンキナーゼ阻害剤は、ALK2関連の疾患、障害、もしくは状態、または本明細書に記載の疾患または状態の処置のための本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用することができる。薬剤は、単一の剤形で本化合物と組み合わせることができ、または、薬剤は、別々の剤形として同時にまたは連続して投与することができる。

【0068】

I. 免疫チェックポイント療法

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、本明細書に記載されるがんの処置のための1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。本開示の化合物は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H

10

20

30

40

50

4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される本開示の化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0069】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫チェックポイント分子の1つ以上のアゴニスト、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られる）と組み合わせて使用することができる。

【0070】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0071】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（別名、MK-3475）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、ピディリズマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）としては、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）などの抗体治療薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、イピルミマブである。

【0072】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、INCB086550と組み合わせて使用することができる。

【0073】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗小分子PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体阻害剤である。いくつかの実施形態では、小分子PD-L1阻害剤は、米国特許公開第US20170107216号、同第US20170145025号、同第US20170174671、US20170174679号、同第US20170320875号、同第US20170342060号、同第US20170362253号、同第US20180016260号、同第US20180057486号、同第US20180177784号、同第US20180177870号、同第US20180179179号、同第US20180179197号、同第US20180179201号、及び同第US20180179202号に記載のPD-L1アッセイにおいて、1μM未満、100nM未満、10nM未満、または1nM未満のIC₅₀を有し、これらのそれぞれは、あらゆる目的のために全体が参照により組み込まれる。

【0074】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A（RG7446としても知られる）、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

【0075】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、抗PD-1／PD-L1は、MCLA-136である。

【0076】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0077】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675, 206である。

【0078】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CSF1Rの阻害剤、例えば、抗CSF1R抗体である。いくつかの実施形態では、抗CSF1R抗体は、IMC-CS4またはRG7155である。

【0079】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781、またはINCAGN2385である。

【0080】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態において、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0081】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMEDI1873である。

【0082】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562、MEDI6469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、またはBMS-986178である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0083】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態において、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0084】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体のドメインのうち1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFB受容体を標的とする。

【0085】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態において、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、epacadostat、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の例は、CB-1158である。

【0086】

10

20

30

40

50

全体にわたって提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一または連続剤形で本化合物と組み合わせることができ、または、別々の剤形として同時にまたは連続して投与することができる。

【0087】

II. がん療法

がん細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受け得る。したがって、そのような状態を処置するために、活性を調節する標的において異なる選好を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせることが有用である。本開示の化合物と組み合わせられ得る薬剤の例としては、PI3K-AKT-mTOR経路の阻害剤、Raf-MAPK経路の阻害剤、JAK-STAT経路の阻害剤、ベータカテニン経路の阻害剤、ノッチ経路の阻害剤、ヘッジホッグ経路の阻害剤、Pimキナーゼの阻害剤、ならびにタンパク質シャペロン及び細胞周期進行の阻害剤が挙げられる。複数のシグナル伝達経路（または特定のシグナル伝達経路と関与する複数の生体分子）を標的とする、細胞集団で発生する薬剤耐性の可能性が低減し、及び／または処置の毒性が低減し得る。

10

【0088】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の処置のために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤と組み合わせ使用することができる。がんの例としては、血液癌などの固形腫瘍及び液性腫瘍が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの処置のために、以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わせることができる：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、Pim、PKA、PKG、PKC、Camキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HPK、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、及びB-Raf。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの処置のために、以下の阻害剤のうちの1つ以上と組み合わせることができる。がんの処置のために本開示の化合物と組み合わせることができる阻害剤の非限定例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3、もしくはFGFR4、例えば、AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、ルシタニブ、ドビチニブ、TAS-120、JNJ-42756493、Deb101347、INCB54828、INCB62079、及びINCB63904）、JAK阻害剤またはヤヌスキナーゼ阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブトファシチニブ、INCB39110、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、またはJAK1-選択的阻害剤）、IDO阻害剤（例えば、epacadostat及びNLG919）、LSD1阻害剤（例えば、GSK2979552、INCB59872、及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、INCB50797及びINCB50465）、PI3K-ガンマ選択的阻害剤などのPI3K-ガンマ阻害剤、CSF1R阻害剤（例えば、PLX3397及びLY3022855）、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及びエクストラターミナルファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤もしくはBET阻害剤、例えば、OTX015、CPI-0610、INCB54329、及びINCB57643）ならびにアデノシン受容体拮抗薬、またはそれらの組み合わせが挙げられる。パノビノスタット及びボリノスタットなどのHDACの阻害剤。オナルツムズマブ（onartumzumab）、チバンチニブ（tivantinib）、INC-280などのc-Metの阻害剤。イブルチニブなどのBTKの阻害剤。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのmTORの阻害剤。ベムラフェニブ及

20

30

40

50

びダブラフェニブなどのRafの阻害剤。トラメチニブ、セルメチニブ、GDC-0973などのMEKの阻害剤。Hsp90の阻害剤（例えば、タネスピマイシン）、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、パルボシクリブ）、PARP（例えば、オラパリブ）、及びPimキナーゼ（LGH447、INCB053914、及びSGI-1776）は、本開示の化合物と組み合わせることもできる。

【0089】

いくつかの実施形態では、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、ルキシソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、またはJAK1選択的阻害剤を含み得る。

【0090】

いくつかの実施形態では、ヤヌスキナーゼ阻害剤は、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、またはJAK1選択的阻害剤を含み得る。

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、またはイタシチニブ）と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、骨髄増殖性疾患などのがんの処置のために、1つ以上のJAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、またはイタシチニブ）と組み合わせることができる。例えば、骨髄増殖性疾患は、骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ルキシソリチニブ、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、骨髄線維症などの骨髄増殖性疾患の処置のために、ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせることができる。

【0092】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の処置のための1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、ベンダムスチン、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホナート、ニトロソウレア及びトリアゼン、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Cytoxan™）、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブroman、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（DEX）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドマイド（LEN）またはポマリドマイド（POM）である。

【0093】

本開示の化合物は、さらに、例えば、化学療法、照射療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または外科手術によって、がんを処置する他の方法と組み合わせて使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子T細胞転移、T細胞活性化の促進剤としてのCAR（キメラ抗原受容体）T細胞処置、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたは免疫調節性JAK1/2阻害剤などを含む小分子が挙げられる。化合物は、化学療法剤などの1つ以上の抗がん剤と組み合わせて投与することができる。例となる化学療法薬には、アバレリクス、アビラテロン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アムサクリン、アナストロゾール、アフィディコロン（aphidicolin）、ヒ素トリオキシド、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ビ

10

20

30

40

50

カルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾムビ (b o r t e z o m b i)、ボルテゾミブ、ブリバニブ、ブパルリシブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、c a m p t o s a r、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デオキシコホルマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキサフェン (d r o l o x a f i n e)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エンザルタミド、エピポドフィロトキシシン、エビルビシン、エボチロン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン (m e c l o r e t h a m i n e)、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート (n a n d r o l o n e p h e n p r o p i o n a t e)、ナベルベン (n a v e l b e n e)、ネシツムマブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ノフェツモマブ (n o f e t u m o m a b)、オセレリン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピポブロマン、プリカマイシン、ポナチニブ、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、キナクリン、ラニビズマブ、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、ラロキサフェン、レブリミド、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テガフル、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、トリプトレリン、ウラシルマスタード、バルルビシン、バンデタニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのうちのいずれかが含まれる。

10

20

30

40

50

【0094】

他の抗がん剤（複数可）としては、トラスツズマブ (H e r c e p t i n) などの抗体治療薬、C T L A - 4 などの共刺激分子に対する抗体（例、イピリムマブまたはトレメリムマブ）、4 - 1 B B、P D - 1 及び P D - L 1 に対する抗体、またはサイトカインに対する抗体 (I L - 1 0、T G F - β など) が挙げられる。がん、または、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症の処置のために本開示の化合物と組み合わせることができる P D - 1 及び／または P D - L 1 に対する抗体の例としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I - 4 7 3 6、及び S H R - 1 2 1 0 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

他の抗がん剤としては、細胞増殖障害と関連するキナーゼの阻害剤が挙げられる。これらのキナーゼには、A u r o r a - A、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 5、C D K 7、C D K 8、C D K 9、エフリン受容体キナーゼ、C H K 1、C H K 2、S R C、Y e s、F y n、L c k、F e r、F e s、S y k、I t k、B m x、G S K 3、J N K、P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 4、P D K 1、P K A、P K C、R s k、及び S G K が含まれる。

【0096】

他の抗がん剤としては、C C R 2 及び C C R 4 を含むケモカイン受容体に対するアンタ

ゴニストなどの免疫細胞遊走を遮断するものも挙げられる。

【0097】

本開示の化合物は、さらに、1つ以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と組み合わせて使用することができる。ステロイドには、17アルファエチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリウムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、及びメドロキシプロゲステロンアセターが含まれるが、これらに限定されない。

【0098】

本開示の化合物は、ロナファルニブ（SCH6636）、ティピファルニブ（R115777）、L778123、BMS214662、テザタピン（MDL101731）、SmL1、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、及びアミドックスと組み合わせて使用することもできる。

10

【0099】

本明細書に記載の化合物は、がん細胞、精製腫瘍抗原（組み換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞などの別の免疫原性薬剤と組み合わせることができる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫瘍抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び／またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

20

【0100】

本明細書に記載の化合物は、がんの処置のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトのがんに関連するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などに由来するタンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍特異的抗原、例えば、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、樹状細胞免疫化と組み合わせることができる。

30

【0101】

本開示の化合物は、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞にターゲティングする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせることができる。

【0102】

本開示の化合物は、造血起源の様々な腫瘍の処置のために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0103】

本開示の化合物と組み合わせた使用が企図される好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤、及び他の抗ウイルス薬を含み得る。

40

【0104】

適切なNRTIの例としては、ジドブジン（AZT）、ジダノシン（ddI）、ザルシタピン（ddC）、スタブジン（d4T）、ラミブジン（3TC）、アバカビル（1592U89）、アデホビルジピボキシル [ビス（POM）-PMEA]、ロブカビル（BMS-180194）、BCH-10652、エムトリシタピン [（-）-FTC]、ベーターL-FD4（ベーターL-D4Cとも呼ばれ、ベーターL-2'、3'-ジクレオキシー-5-フルオロシチデンと呼ばれる）、DAPD、（（-）-ベーターD-2，6，-

50

ジアミノブリンジオキソラン)、及びロデノシン(F d d A)が挙げられる。典型的な適切なNNRTIには、ネビラピン(BI-RG-587)、デラビラジン(BHAP、U-90152)、エファビレンツ(DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442(1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-(2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)、及び(+)-calanolide A(NSC-675451)及びBが含まれる。典型的な適切なプロテアーゼ阻害剤には、サキナビル(Ro31-8959)、リトナビル(ABT-538)、インジナビル(MK-639)、ネルフナビル(AG-1343)、アンブレナビル(141W94)、ラシナビル(BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、そしてAG-1549が含まれる。他の抗ウイルス剤としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシド、及びYissumプロジェクトNo. 11607が挙げられる。

10

【0105】

本明細書に記載の化合物は、特に、標的療法に対して原発性または後天性の耐性を出現させている患者のために、膜受容体キナーゼに対する他の薬剤と組み合わせ、またはそれらと順番に組み合わせてもよい。これらの治療薬には、EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1に対する、またはFlt-3、及びBcr-AblやEML4-Ablなどのがん関連融合プロテインキナーゼに対する阻害剤または抗体が含まれる。EGFRに対する阻害剤には、ゲフィチニブ及びエルロチニブが含まれ、EGFR/Her2に対する阻害剤には、ダコチニブ、アファチニブ、ラピチニブ及びネラチニブが含まれるが、これらに限定されない。EGFRに対する抗体には、セツキシマブ、パニツムマブ、及びネシツムマブが含まれるが、これらに限定されない。c-Metの阻害剤は、本明細書に開示の化合物と組み合わせ使用されてもよい。これらには、オナルツムズマブ、チバンチニブ、及びカプマチニブが含まれる。Abl(またはBcr-Abl)に対する薬剤には、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、及びボナチニブが含まれ、Abl(またはEML4-Abl)に対するものには、クリゾチニブが含まれる。

20

【0106】

血管新生阻害剤は、本明細書に開示の化合物と組み合わせ、いくつかの腫瘍において有効であり得る。これらには、VEGFもしくはVEGFRに対する抗体、またはVEGFRのキナーゼ阻害剤が含まれる。VEGFに対する抗体または他の治療用タンパク質には、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが含まれる。VEGFRキナーゼ及び他の抗血管新生阻害剤の阻害剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ブリバニブ、及びバンデタニブが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0107】

細胞内シグナル伝達経路の活性化は、がんで頻繁に起こり、これらの経路の構成要素を標的とする薬剤は、有効性を高め、耐性を低下させるために受容体標的剤と組み合わせられている。本明細書に記載される化合物と組み合わせることができる薬剤の例としては、PI3K-AKT-mTOR経路の阻害剤、Raf-MAPK経路の阻害剤、JAK-STAT経路の阻害剤、及びタンパク質シャペロンと細胞周期進行の阻害剤が挙げられる。

40

【0108】

PI3キナーゼに対する薬剤には、トピラリシブ、イデラリシブ、ブパルリシブが含まれるが、これらに限定されない。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのmTORの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせてもよい。他の好適な例としては、ベムラフェニブ及びダブラフェニブ(Raf阻害剤)、ならびに、トラメチニブ、セルメチニブ、及びGDC-0973(MEK阻害剤)が挙げられるが、これらに限定されない。1つ以上のJAKの阻害剤(例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ)、Hsp90の阻害剤(例えば、タネスピマイシン)、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤(例えば、パルボシクリブ)、HDACの阻害剤(例えば、パノビノスタット)、PARPの阻害剤(例えば、オラパリブ)、及びプロテアソームの阻害剤(

50

例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）は、本明細書に記載の化合物と組み合わせることもできる。いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、J A K 2 及び J A K 3 よりも J A K 1 について選択的である。

【0109】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するための他の適切な薬剤には、肺癌及び他の固形腫瘍で使用される白金ベースのダブレット（シスプラチンまたはカルボプラチン+ゲムシタビン、シスプラチンまたはカルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチンまたはカルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド）、またはゲムシタビン+パクリタキセル結合粒子（アブラキサン（登録商標））などの化学療法併用が含まれる。

10

【0110】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤には、例えば、アルキル化剤（窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素及びトリアゼンを含むがこれらに限定されない）、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（シトキサン（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドが含まれる。

【0111】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用するための他の適切な薬剤にはステロイドが含まれ、ステロイドには、17アルファ-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、及びメドロキシプロゲステロンアセタートが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0112】

本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用するための他の好適な薬剤としては、任意に、カルムスチン（BCNU）及びシスプラチンなどの他の化学療法剤を伴うダカルバジン（DTIC）、DTIC、BCNU、シスプラチン、及びタモキシフェンからなる「Dartmouthレジメン」、シスプラチン、ビンブラスチン、及びDTICの組み合わせ、またはテモゾロミドが挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、インターフェロ

30

【0113】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤には、例えば、代謝拮抗剤（葉酸拮抗薬、ピリミジン類似体、プリン類似体、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含むがこれらに限定されない）、例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビンが含まれる。

【0114】

適切な化学療法剤または他の抗癌剤にはさらに、例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ara-C、パクリタキセル（TAXOL（商標））、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン（特にIFN- α ）、エトポシド、及びテニポシドなどの特定の天然産物及びその誘導体（例えば、ピンカアルカロイド、抗癌性抗生物質、酵素、リンホカイン及びエピボドフィロトキシン）を含む。

40

【0115】

他の細胞傷害剤には、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イフォサミド、及びドロロキサフィンが含まれる。

50

【0116】

さらに適切なものは、エピドフィロトキシンなどの細胞傷害剤、抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、シスプラチンやカルボプラチンなどの白金配位錯体、生物学的反応修飾因子、成長阻害剤、抗ホルモン治療薬、ロイコボリン、テガフル、及び造血成長因子である。

【0117】

他の抗がん剤（複数可）には、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、CTLA-4、4-1BB、PD-L1、及びPD-1抗体などの共刺激分子に対する抗体、またはサイトカイン（IL-10、TGF- β など）に対する抗体が含まれる。

【0118】

他の抗がん剤としては、CCR2及びCCR4を含むケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの免疫細胞遊走を遮断するものも挙げられる。

【0119】

他の抗癌剤には、アジュバントや養子T細胞移入などの免疫系を増強するものも含まれる。

【0120】

抗がんワクチンには、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチン、組換えウイルスが含まれる。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトのがんに関連するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などに由来するタンパク質が挙げられる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び／またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0121】

本開示の化合物は、造血起源の様々な腫瘍の処置のために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0122】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ有効に投与するための方法は、当業者らに既知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載される。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば、1996版、Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載され、この開示は、全体が記載されたように参照により本明細書に組み込まれる。

【0123】

複数の医薬品は、患者に投与される場合、同時に、別々に、連続して、または組み合わせて投与することができる（例えば、3つ以上の薬剤の場合）。

【0124】

製剤、剤形、及び投与

薬剤として用いられる場合、本開示の化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。したがって、本開示は、本明細書に記載の式（I）または式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその実施形態のいずれか、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む組成物を提供する。医薬組成物は、本明細書に記載の化合物及び本明細書に記載の1つ以上の第2の治療薬を含み得る。例えば、第2の治療薬は、ルキソリチニブなどのJAK阻害剤である。組成物は、製薬分野で周知の方法で調製することができる、局所的または全身的処置が示されるかどうか、及び、処置されるべき領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所的（経皮、表皮、眼、ならびに、鼻腔内、膣、及び直腸送達を含む粘膜への送達を含む）、経肺（例えば、ネブライザーによるものを含む散剤もしくはエアロゾル剤の吸入もしくは吹送によるもの、気管内もしくは

10

20

30

40

50

は経鼻)、経口、または非経口であってよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、または注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内、投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続かん流ポンプによるものであり得る。局所投与のための薬学的組成物及び製剤としては、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が挙げられ得る。従来の薬学的担体、水性基剤、粉末基剤、または油性基剤、増粘剤などは、必須であるか、または望ましいことがある。

【0125】

本発明には、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、活性成分として、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物も含まれる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的投与に適する。本開示の組成物を作製する際に、活性成分は、典型的に賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末、舐剤、小袋、カセット、エリキシル、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル(固体としてまたは液体媒質中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐薬、無菌注入液、ならびに無菌包装粉末の形態であり得る。

10

【0126】

製剤を調製する際は、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するために粉砕することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉砕され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中に実質的に均一な分布を提供するために、例えば、約40メッシュに粉砕することにより調整することができる。

20

【0127】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の製剤タイプに適した粒径を得るために、湿式粉砕などの既知の粉砕手順を使用して粉砕され得る。本開示の化合物の細分化された(ナノ粒子)調製物は、当該技術分野において既知のプロセス(例えば、WO2002/000196を参照のこと)によって調製することができる。

30

【0128】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、持続放出組成物である。

【0129】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスを使用して組成物を生成する。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。

【0130】

組成物は、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量(unitary dosage)として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な医薬的賦形剤に関連して所望の治療効果を生み出すように算出された既定量の活性材料を含有する。

40

【0131】

薬学的組成物を製剤化するために使用される構成成分は、高純度のものであり、実質的に潜在的に有害な汚染物質を含まない(例えば、少なくとも国の食品グレード、一般には少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬品グレード)。特にヒト消費の場合、組成物は、好ましくは米国食品医薬品局の適用規定において定義される優良製造規範の基準に従って製造または製剤化される例えば、好適な製剤は、無菌及び/または実質的に等張性であり、及び/または全ての米国食品医薬品局の優良製造規範の規定を完全に順守し得る。

50

【0132】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に、治療有効量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、処置される状態、選択した投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従って、医師が決定することが理解されるであろう。

【0133】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の前製剤組成物を形成する。これらの前製剤組成物が均質物として言及される場合、活性成分は、典型的には、組成物全体に均一に分散され、それにより、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。次いでこの固体予備処方物は、例えば、約0.1～約1000mgの本発明の活性成分を含有する上記種類の単位剤形に細分される。

10

【0134】

本発明の錠剤またはピルをコーティングまたは他の方法で化合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供する。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量及び外部用量の成分を含み得、後者は前者上のエンベロープの形態である。2つの成分は、腸溶性の層によって分離することができるため、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる。様々な材料をそのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及びセルロース酢酸塩のような材料との混合物を含む。

20

【0135】

本発明の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが含まれる。

【0136】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液体及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または鼻腔に投与され得る。

30

【0137】

局所製剤は、1つ以上の従来 of 担体を含有し得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン（登録商標）（ワセリン）等から選択される1つ以上の疎水性担体を含有し得る。クリーム of 担体組成物は、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適に、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロース等の他の構成成分との組み合わせで製剤化され得る。

40

【0138】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与様式などに応じて変化するのである。治療的用途では、組成物は、疾患の症状及びその合併症を治療または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される疾患病態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般状態などの因子に基づく

50

担当医師の判断に依存する。

【0139】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るか、または無菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥調製物は、投与前に無菌水性担体と組み合わせられる。

【0140】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、処置が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含めたいくつかの要因に応じて様々であり得る。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。

10

【0141】

標識化合物及びアッセイ法

本開示の化合物は、さらに、正常及び異常組織における生物学的プロセスの調査に有用であり得る。したがって、本発明の別の態様は、本明細書で提供される蛍光色素、スピン標識、重金属、または放射性標識化合物に関し、これらは、撮像手法だけでなく、ヒトを含む組織サンプル中のALK2タンパク質の位置特定及び数値化するための、ならびに、標識化合物の阻害結合によりALK2リガンドを同定するための、インビトロ及びインビボの両方のアッセイでも有用となる。したがって、本発明は、そのような標識化合物を含むALK2結合アッセイを含む。

20

【0142】

本発明には、さらに、本開示の同位体置換化合物が含まれる。「同位体置換」化合物は、1つ以上の原子が、同じ原子番号であるが異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えまたは置換された本開示の化合物である。本開示の化合物は、自然界にみられる天然存在度で同位体を含有してもよい。本開示の化合物は、また、例えば、特に有用な同位体（例えば、 ^2H 及び ^{13}C ）が富化されるように本開示の化合物に低い天然存在度の同位体を合成的に組み込む、自然界にみられるよりも多い量の同位体を有してもよい。これは、「放射標識」化合物は、放射性である少なくとも1つの同位体（例えば、放射性核種）、例えば、 ^3H 及び ^{14}C 、が組み込まれている化合物であることを理解すべきである。本発明の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種としては、 ^3H （トリチウムに対してTとしても書かれる）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。本放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の用途に依存するであろう。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br からなる群から選択される。インビトロALK2標識及び競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物は一般に、最も有用であろう。放射性イメージング用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br は一般に、最も有用であろう。本開示はさらに、本開示の化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法を含み得る。有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者は、開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

30

40

【0143】

本明細書に提示される化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態において、化合物は、1～2個、1～3個、1～4

50

個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中の全ての水素原子を、重水素原子に置き換えられる、すなわち置換することができる。

【0144】

有機化合物中に同位体を含めるための合成法は、当該技術分野では周知のものである（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971、The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derda u, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Ang ew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765、The Organi c Chemistry of Isotopic Labelling by Jam es R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011）。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどのさまざまな研究で使うことができる。

10

【0145】

重水素などより重い同位体への置換は、代謝安定性がより高まることに由来するある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または投薬必要量の減少など、をもたらすことができ、したがって、場合によっては、好ましくなり得る（例えば、A. Ker ekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210、R. Xu et. al. J. Label Compd. Label Compd. Radio pharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい）。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、1つ以上の治療上の利点をもたらす可能性がある。具体的には、本開示の標識化合物をスクリーニングアッセイで使って、化合物を同定及び／または評価することができる。例えば、標識された新しく合成または同定された化合物（すなわち、試験化合物）は、ALK2との接触時のその濃度変化を、標識の追跡を通じてモニタリングすることによって、ALK2タンパク質と結合するその能力について評価され得る。例えば、（標識された）試験化合物は、ALK2タンパク質（すなわち、標準化合物）と結合することが知られている別の化合物の結合を低減するその能力について評価され得る。したがって、ALK2タンパク質への結合について、試験化合物が標準化合物と競合する能力は、結合親和性と直接相関する。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は、標識され、試験化合物は、標識されない。したがって、標識された標準化合物の濃度は、標準化合物及び試験化合物の間の競合を評価するためにモニタリングされ、したがって試験化合物の相対的結合親和性が確認される。

20

30

【0146】

キット

本開示には、例えば、がんまたは感染症などの、ALK2の活性と関連する疾患または障害の処置または予防に、有用な医薬キットも含まれ、これには、治療有効量の式Iの化合物、またはその実施形態のいずれかを含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器が含まれる。当業者らには容易に明らかであるように、そのようなキットには、さらに、様々な従来の医薬キットの構成要素のうちの1つ以上、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器など、が含まれ得る。投与されるべき構成成分の量を示すインサートまたはラベルのいずれかとしての使用説明書、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分を混合するためのガイドラインもキットに含まれ得る。

40

【0147】

本発明は、特定の実施例によってより詳細に説明される。以下の実施例は例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。当業者らは、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る様々な重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイに従って、ALK2の活性を阻害することが判明している。

【実施例】

50

【0148】

本開示の化合物の実験手順が以下に提供される。調製された化合物のうちのいくつかの分取LC-MS精製を、Waters質量指向分画システムで実施した。これらのシステムを操作するための基本的な機器のセットアップ、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳細に説明されている。例えば、「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, J. Comb. Chem., 4, 295 (2002)、「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Comb. Chem., 5, 670 (2003)、及び「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと。分離された化合物は、典型的には、以下の条件下で純度チェックのために分析液体クロマトグラフィ質量分析法(LCMS)にかけられた：機器：Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm 粒径、2.1 × 5.0 mm、緩衝液：移動相A：水中0.025%のTFA、及び移動相B：アセトニトリル、流速2.0 mL/分、3分間で2%~80%のBの勾配。

10

20

【0149】

また、実施例に示されるMS検出器を有する逆相高速液体クロマトグラフィ(RP-HPLC)またはフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル)により、調製された化合物のいくつかを分取規模で分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィ(RP-HPLC)カラム条件は次のとおりである：

【0150】

pH=2の精製：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 粒径5 µm、30 × 100 mmカラム、移動相A：水中の0.1%のTFA (トリフルオロ酢酸) 及び移動相B：アセトニトリルで溶出させ、流速は、60 mL/分であり、文献に記載の化合物固有の方法最適化プロトコルを使用して、分離勾配を各化合物について最適化した[「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと]。

30

【0151】

pH=10の精製：Waters XBridge C₁₈ 粒径5 µm、30 × 100 mmカラム、移動相A：水中の0.15%のNH₄OH及び移動相B：アセトニトリルで溶出させ、流速は、60 mL/分であり、文献に記載の化合物固有の方法最適化プロトコルを使用して、分離勾配を各化合物について最適化した[「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照のこと]。

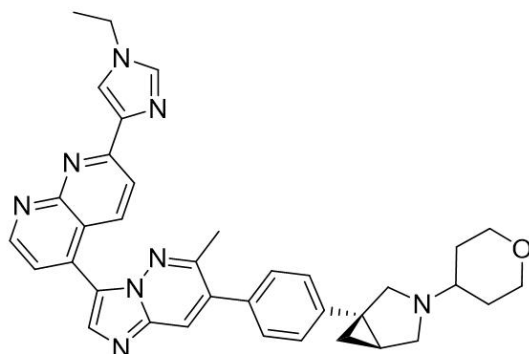
40

【0152】

実施例1.2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

50

【化 7】



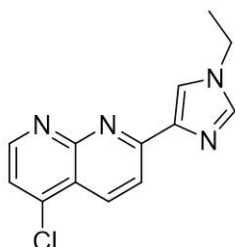
10

【0153】

ステップ1：5-クロロ-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

【化 8】

20



30

磁気攪拌棒を備えたスクリュキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (956.8 mg、4.81 mmol)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール (1048 mg、4.72 mmol)、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1117 mg、0.966 mmol) 及び炭酸セシウム (4788 mg、14.70 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで裏打ちされたセプタムで密封し、排気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン (20.0 mL) を注射器で添加し、続いて水 (3.0 mL) を添加した。混合物を70℃で6時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中0~100% EtOAc、次いでCH₂Cl₂ 中15% MeOH) で精製して、所望の生成物を黄色固体として得た (394.2 mg、32%)。C₁₃H₁₂ClN₄ (M+H)⁺ m/z に対するLCMS計算値=259.1、実測値259.1。

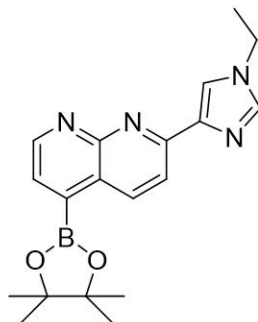
40

【0154】

ステップ2：2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

50

【化 9】



10

磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバイアルに 4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']bi[[1, 3, 2]ジオキサボロラン] (515.0 mg、2.028 mmol)、酢酸カリウム (496.8 mg、5.06 mmol)、5-クロロ-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン (394.2 mg、1.524 mmol) 及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (258 mg、0.315 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで裏打ちされたセプタムで密封し、排気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (12.0 mL) を注射器で添加した。混合物を、105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液は、更に精製することなく、次のステップで直接使用した。 $C_{19}H_{24}BN_4O_2 (M+H)^+ m/z$ に対する LCMS 計算値 = 351.2、実測値 351.2。

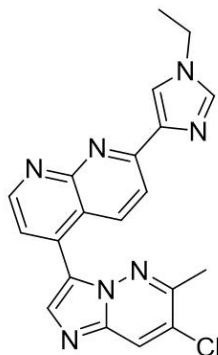
20

【0155】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン

【化10】

30



40

磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバイアルに 7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (497.4 mg、1.695 mmol)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (253 mg、0.310 mmol) 及び炭酸セシウム (1987 mg、6.10 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで裏打ちされたセプタムで密封し、排気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (

50

12.0 mL) 中の 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン (534 mg、1.525 mmol、上記のステップ 2 を参照) の溶液を注射器で添加し、続いて水 (3.0 mL) を添加した。混合物を、80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% EtOAc、次いで CH₂Cl₂ 中 0~15% MeOH) で精製して、所望の生成物を固体として得た (341.3 mg、57%)。C₂₀H₁₇ClN₇ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=390.1、実測値 390.1。

【0156】

ステップ 4: (1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン

10

【化 11】



20

ジクロロエタン (20.0 mL) 中の (1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (354.4 mg、1.488 mmol、Affinity Research Chemicals) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (534.7 mg、2.52 mmol) 及び酢酸 (330 μL、5.76 mmol)、続いてテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (318.6 mg、3.18 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を 2M K₂CO₃ (水溶液) で洗浄した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、DCM 中 0~100% の EtOAc) で精製して、所望の生成物を無色の油として得た (398.3 mg、83%)。C₁₆H₂₁BrNO (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=322.1、実測値 322.1。

30

【0157】

ステップ 5: (1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン

【化 12】



40

磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバイアルに 4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']bi[[1, 3, 2]ジオキサボロランイル] (318.8 mg、1.255 mmol)、酢酸カリウム (316.6 mg、3.23 mmol)、(1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (298.7 mg、0.927 mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (115.1 mg、0.141 mmol) を添加した。

50

バイアルをテフロンで裏打ちされたセブタムで密封し、排気し、窒素を再充填した（このプロセスを合計3回繰り返した）。1, 4-ジオキサン（12.0 mL）を注射器で添加した。混合物を、105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液は、更に精製することなく、次のステップで直接使用した。 $C_{22}H_{33}BrNO_3$ （M+H）⁺に対するLCMS計算値=370.3、実測値370.2。

【0158】

ステップ6：2-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-5-（6-メチル-7-（4-（（1R, 5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル）-1, 8-ナフチリジン

磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバイアルに5-（7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル）-2-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-1, 8-ナフチリジン（277.2 mg、0.711 mmol）、（1R, 5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン（342 mg、0.926 mmol）、ジシクロヘキシル（2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル）ホスフィン-（2'-アミノビフェニル-2-イル）（クロロ）パラジウム（1:1）（XPhos Pd G2、84 mg、0.107 mmol）及び炭酸セシウム（846.7 mg、2.60 mmol）を添加した。バイアルをテフロンで裏打ちされたセブタムで密封し、排気し、窒素を再充填した（このプロセスを合計3回繰り返した）。1, 4-ジオキサン（20.0 mL）を注射器で添加し、続いて水（2.0 mL）を添加した。混合物を、80℃で6時間加熱した。室温に冷却した後、反応物をMeOHで希釈し、prep-LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで、60 mL/分の流速で溶出）を使用して精製し、そのTFA塩として所望の生成物を得た。 $C_{36}H_{37}N_8O$ （M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値=597.3、実測値：597.3。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）δ 9.78（s、1H）、9.27（d、J=4.7 Hz、1H）、8.90（s、1H）、8.63（オーバーラップ、2H）、8.32（s、1H）、8.20（d、J=8.7 Hz、1H）、8.15（s、1H）、8.07（d、J=4.7 Hz、1H）、7.57（d、J=8.4 Hz、2H）、7.47（d、J=8.4 Hz、2H）、4.26（q、J=7.3 Hz、2H）、4.11（m、1H）、3.98（m、2H）、3.77（オーバーラップ、2H）、3.62（m、1H）、3.48（m、1H）、3.27（m、2H）、2.40（s、3H）、2.34（m、1H）、2.03（dd、J=48.7、12.3 Hz、2H）、1.69（m、2H）、1.51（t、J=7.3 Hz、3H）、1.42（m、1H）、1.25（m、1H）。

【0159】

実施例2. 2-（4-（3-（7-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-1, 8-ナフチリジン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル）ベンジル）-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

10

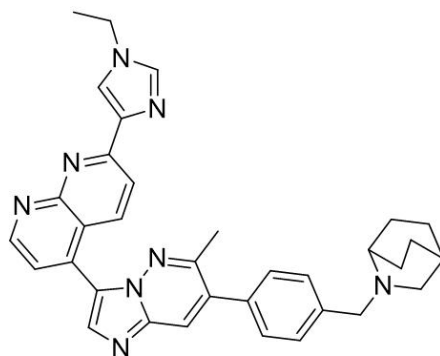
20

30

40

50

【化 1 3】



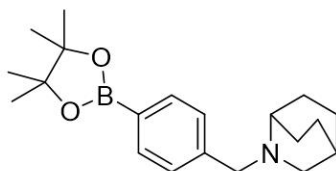
10

【0160】

ステップ1：2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

【化 1 4】

20



2-(4-(プロモメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (304.1 mg、1.024 mmol)、Cs₂CO₃ (1060.2 mg、3.25 mmol) 及び 2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン (161.8 mg、1.455 mmol) の混合物に 1,4-ジオキサン (10.0 mL) を添加した。混合物を、80℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液は、更に精製することなく、次のステップで直接使用した。C₂₀H₃₁BN₂O₂ (M + H) + m/z に対する LCMS 計算値 = 328.2、実測値 328.2。

30

【0161】

ステップ2：2-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

磁気攪拌棒を備えたスクリュキャップバイアルに 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン (257.9 mg、0.662 mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1) (XPhos Pd G2、78.1 mg、0.099 mmol) 及び炭酸セシウム (780.0 mg、2.394 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで裏打ちされたセプタムで密封し、排気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン (20.0 mL) 中の 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン (335 mg、1.024 mmol) の溶液を添加し、続いて脱気水 (2.0 mL、111 mmol)

40

50

を添加した。混合物を、80℃で6時間加熱した。室温に冷却した後、反応物をMeOHで希釈し、prep-LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水のグラジエントで、60 mL／分の流速で溶出) を使用して精製し、そのTFA塩として所望の生成物を得た。 $C_{34}H_{35}N_8$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=555.3、実測値: 555.3。¹HNMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ 9.41 (br, 1H)、9.26 (d, J=4.6 Hz, 1H)、8.78 (br, 1H)、8.61 (d, J=8.7 Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.20 (オーバーラップ、2H)、8.05 (d, J=4.6 Hz, 1H)、7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H)、4.48 (m, 2H)、4.24 (q, J=7.3 Hz, 2H)、3.35 (m, 1H)、3.30 (m, 1H)、3.08 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.31 (m, 1H)、2.02 (m, 1H)、1.95 (m, 1H)、1.82 (m, 1H)、1.79–1.57 (オーバーラップ、5H)、1.50 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

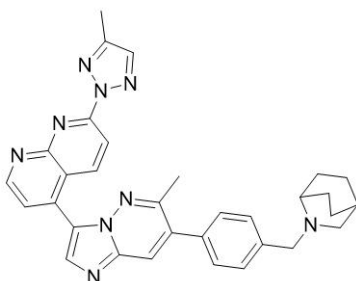
10

【0162】

実施例 3. 2 – (4 – (6 – メチル – 3 – (7 – (4 – メチル – 2 H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) – 1, 8 – ナフチリジン – 4 – イル) イミダゾ [1, 2 – b] ピリダジン – 7 – イル) ベンジル) – 2 – アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

【化 1 5】

20

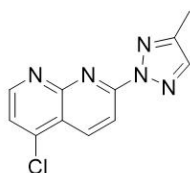


30

【0163】

ステップ 1: 5 – クロロ – 2 – (4 – メチル – 2 H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) – 1, 8 – ナフチリジン

【化 1 6】



40

磁気攪拌棒を備えた100 mLの丸底フラスコに、4 – メチル – 2 H – 1, 2, 3 – トリアゾール (エナミン、1 g、12.03 mmol)、Cs₂CO₃ (7.82 g、24.07 mmol)、及び5 – クロロ – 2 – (4 – メチル – 2 H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) – 1, 8 – ナフチリジン (1.61 g、6.55 mmol、収率54.5%)。このフラスコにアセトニトリル60 mLを添加した。フラスコをゴム隔壁で密封し、65 mLのアセトニトリルを加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。得られた溶液をCH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、次いで濃縮した。残

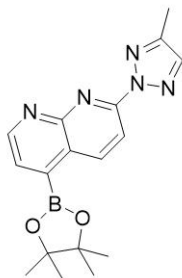
50

留物をシリカゲル（50 g、 CH_2Cl_2 中の0～100% EtOAc）で精製して、所望の生成物を黄色の泡状固体（1.61 g、収率55%）として得た。 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_5$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+m/z$ に対するLCMS計算値＝246.1、実測値246.1。

【0164】

ステップ2：2-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,8-ナフチリジン

【化17】

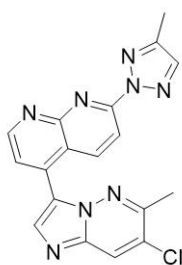


100 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-2-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-1,8-ナフチリジン（1.61 g、6.55 mmol）、酢酸カリウム（1.286 g、13.11 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.496 g、9.83 mmol）、及びPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ （0.532 g、0.655 mmol）の混合物を投入した。フラスコを密閉し、排気し、窒素を再充填した（このプロセスを合計3回繰り返した）。このフラスコに脱気した1,4-ジオキサン60 mLを加えた。この混合物を、100℃まで16時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、100 mLのDCMで希釈し、次いでセライトを通して濾過した。次いで、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BN}_5\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+m/z$ に対するLCMS計算値：＝338.2、実測値338.1。

【0165】

ステップ3：5-（7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-2-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-1,8-ナフチリジン

【化18】



磁気攪拌棒を備えた100 mLの丸底フラスコに、2-（4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,8-ナフチリジン（1.608 g、4.77 mmol）、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン（1 g、3

．41mmol)、Pd(dppf)Cl₂・DCM(0.692g、0.852mmol)、及びCs₂CO₃(3.88g、11.93mmol)を投入した。フラスコを密閉し、排気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。このフラスコに、40mLの脱気した1,4-ジオキサン及び10mLの脱気した水を添加した。この混合物を80℃まで3時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、次いでセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(50g、CH₂Cl₂中0~100%EtOAc、次いでCH₂Cl₂中0~15%MeOH)で精製して、所望の生成物を茶色の固体として得た(0.68g、53%)。C₁₈H₁₄ClN₈(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=377.1、実測値377.1。

【0166】

10

ステップ4: 2-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

この化合物は、実施例2、ステップ6に記載の手順に従い、出発材料として5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジンの代わりに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジンを使用して調製した。C₃₂H₃₂N₉(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=542.3、実測値:542.4。¹H NMR(TFA塩、600MHz、DMSO-d₆) δ 9.53(s、1H)、9.29(d、J=4.5Hz、1H)、8.70(d、J=9.0Hz、1H)、8.36-8.28(m、2H)、8.20(s、1H)、8.14(s、1H)、8.07(d、J=4.6Hz、1H)、7.76(d、J=8.1Hz、2H)、7.69(d、J=8.1Hz、2H)、4.55-4.50(m、1H)、4.46(dd、J=13.0、5.4Hz、1H)、3.38-3.29(m、2H)、3.09(dd、J=11.7、4.7Hz、1H)、2.46(s、3H)、2.42(s、3H)、2.32(brs、1H)、2.07-1.99(m、1H)、1.95(s、1H)、1.84(t、J=11.3Hz、1H)、1.79-1.58(m、5H)。

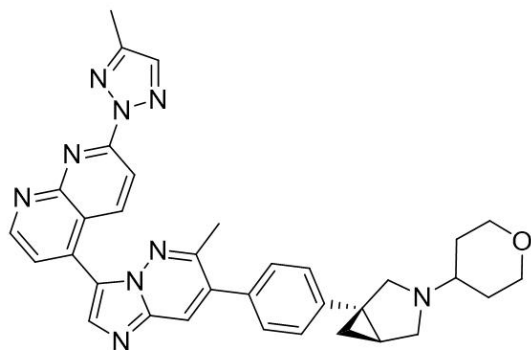
20

【0167】

実施例4. 2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-((1S,5R)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

30

【化19】



40

【0168】

この化合物は、以下を使用して、実施例1(ステップ6)に記載の手順に従って調製し

50

た。

【0169】

出発材料として5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジンの代わりに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジンを使用した。 $C_{34}H_{34}N_9O$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=584.3、実測値:584.3。

【0170】

実施例A. ALK2 HTRFアッセイ

ALK2 (aa147末端)をBPSバイオサイエンスから入手した。酵素アッセイを、最終容量8μLの白色384ウェルポリスチレンプレート内で行った。阻害剤をDMSOで連続希釈し、他の反応構成成分を添加する前にプレートウェルに添加した。50nMのLANCER Ultra ULight (商標)-DNAトポイソメラーゼ2-アルファペプチド (Perkin Elmer TRF0130)、ならびに、3μMのATPを含有するアッセイ緩衝液 (50mMのHEPES、pH7.0、10%のグリセロール、0.01%のBrj50、10mMのMgCl₂、1mMのEGTA、5mMのDTT、及び0.01%のBSA)中、25℃で、アッセイを実施した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、1%であり、ALK2の酵素濃度は、0.5nMであった。ALK2について反応を2時間進行させた後、1.5nMのLANCERウルトラユーロピウム-抗ホスホ-DNAトポイソメラーゼ2-アルファ (Thr1342)抗体 (Perkin Elmer TRF0218)と共に最終濃度20mMのEDTAを添加することにより反応を停止させた。反応物を25℃で1時間インキュベートし、PHERAstar FSプレートリーダー (BMG Labtech)で、反応を読み取った。IDBS XLFit及びGraphPad Prism5.0ソフトウェアを使用して、パーセント対照活性、対、阻害剤濃度の対数をフィッティングすることによって、IC₅₀決定を実施した。

【0171】

実施例に例示される本開示の化合物は、以下の範囲のIC₅₀値を示した: += IC₅₀ ≤ 1nM、++ = 1nM < IC₅₀ ≤ 5nM、+++ = 5nM < IC₅₀ ≤ 100nM、++++ = IC₅₀ > 100nM。

【0172】

【表1】

表1

実施例#	ALK2 IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+

【0173】

本明細書で説明されるものに加えて、本開示の様々な修正は、前述の説明から当業者には

明らかとなろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。本出願で引用された、限定されないが、全ての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/036839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D519/00 A61P35/00 A61K31/5025
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/136634 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 26 July 2018 (2018-07-26) claims; examples -----	1-20
A	COREY R. HOPKINS: "Inhibitors of the bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway: a patent review (2008-2015)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 26, no. 10, 4 August 2016 (2016-08-04), pages 1115-1128, XP055445439, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2016.1217330 the whole document -----	1-20
X,P	WO 2020/132197 A1 (INCYTE CORP [US]; PAN JUN [US] ET AL.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 48, 54-58; examples; compound VIIa -----	1-20



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

"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

11 August 2021

Date of mailing of the international search report

20/08/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/036839

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018136634 A1	26-07-2018	BR 112019014759 A2 CN 110430880 A EP 3570843 A1 JP 2020511424 A US 2020054643 A1 WO 2018136634 A1	03-03-2020 08-11-2019 27-11-2019 16-04-2020 20-02-2020 26-07-2018
WO 2020132197 A1	25-06-2020	AU 2019401649 A1 CA 3124088 A1 TW 202039502 A US 2020199131 A1 WO 2020132197 A1	08-07-2021 25-06-2020 01-11-2020 25-06-2020 25-06-2020

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 K 31/5025(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
	C 0 7 D 519/00 3 1 1	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

2. B R I J

アメリカ合衆国 1 9 7 0 3 デラウェア州クレモント、マナー・アベニュー・ノース 8 4 7

(72)発明者 ウー, リアンシン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 8 デラウェア州ウィルミントン、サッサfras・コート 1 0 8

(72)発明者 ヤオ, ウェンチン

アメリカ合衆国 1 9 3 1 7 ペンシルベニア州チャッツ・フォード、マグノリア・ウェイ 4 5

F ターム (参考)

4C072 MM02 UU01

4C084 AA19 NA05 ZB261 ZC201 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB17 MA01 MA02 MA04 NA05

NA14 ZB26 ZC20 ZC75