

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5739446号
(P5739446)

(45) 発行日 平成27年6月24日(2015.6.24)

(24) 登録日 平成27年5月1日(2015.5.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 O
A61K 31/519	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	C S P
A61P 25/28	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A61P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A61P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	

請求項の数 29 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-544596 (P2012-544596)
(86) (22) 出願日	平成22年12月6日 (2010.12.6)
(65) 公表番号	特表2013-514356 (P2013-514356A)
(43) 公表日	平成25年4月25日 (2013.4.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/059046
(87) 國際公開番号	W02011/075334
(87) 國際公開日	平成23年6月23日 (2011.6.23)
審査請求日	平成25年11月15日 (2013.11.15)
(31) 優先権主張番号	61/287,924
(32) 優先日	平成21年12月18日 (2009.12.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(74) 代理人	100131934 弁理士 ▲高▼橋 宏次
(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

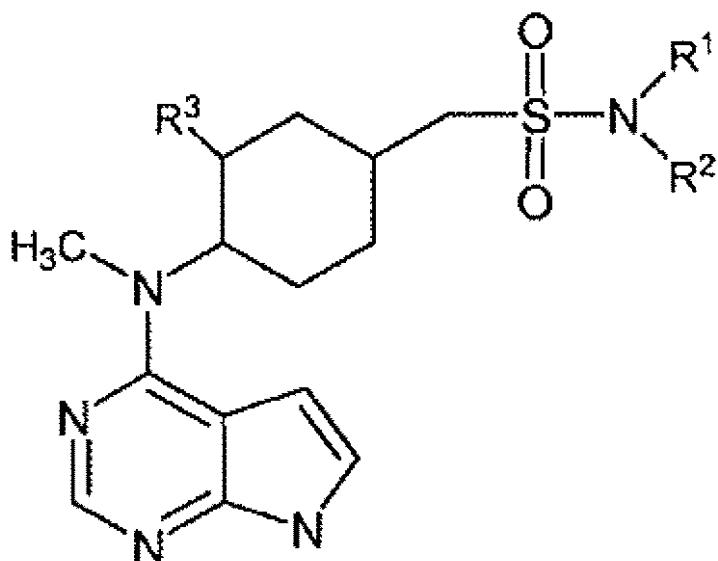
(54) 【発明の名称】 ピロロ [2, 3-d] ピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物 :

【化1】



式 I

20

または薬学的に許容できるその塩

[式中、R¹は、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

R¹が水素である場合、R²は、(C₅～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₅～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、ハロ(C₁～C₆)アルケニル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

R¹が(C₁～C₆)アルキルである場合、R²は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

ここで、(C₃～C₆)シクロアルキルは、どこに存在していても、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、R¹が水素であり、かつR²がシクロブチルである場合、前記シクロブチルは、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、シアノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、アミノスルホニルおよび(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、アミノおよび(C₁～C₆)アルキルアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁～C₆)アルキルおよびヘテロシクリル(C₁～C₆)アルキル中の(C₁～C₆)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^3 は、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される]。

【請求項2】

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、

R^1 が水素である場合、 R^2 は、($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルケニル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され。
10

R^1 が($C_1 \sim C_6$)アルキルである場合、 R^2 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラジニルメチルおよびピリジニルメチルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルは、どこに存在していても、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、 R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、前記シクロブチルは、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており。
20

フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニルおよびテトラヒドロフラニルは、どこに存在していても、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく。
30

フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項3】

R^1 が水素であり、

R^2 が、($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_5 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルケニルおよびハロ($C_1 \sim C_6$)アルケニルからなる群から選択され、

ここで、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルは、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく。
40

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

R^1 が水素であり、

R^2 が、($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_5 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルケニルおよびハロ($C_1 \sim C_6$)アルケニルからなる群から選択され、ここで、(C
50

$C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル中の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルは、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

R^1 が水素であり、

R^2 が、シクロプロピルメチルおよびトリフルオロブテニルからなる群から選択され、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

R^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^2 が、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) アルケニルからなる群から選択され、

ここで、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル中の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルは、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択される、

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

R^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^2 が、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよびヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され、

ここで、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル中の ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルは、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

R^1 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^2 が、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよびヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され、

R^3 が、水素および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択される、

請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 9】

R^1 がメチルであり、

R^2 が、メチルおよびヒドロキシエチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 10】

R^1 が、水素および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され、

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル ($C_1 \sim C_6$) アル

10

20

30

40

50

キルおよび(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R¹が水素であり、かつR²がシクロブチルである場合、前記シクロブチルは、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁ ~ C₆)アルキルおよび(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R³が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項11】

R¹が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

10

R²が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R¹が水素であり、かつR²がシクロブチルである場合、前記シクロブチルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R³が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択される、

20

請求項10に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項12】

R¹が水素である、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項13】

R¹が(C₁ ~ C₆)アルキルである、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項14】

R¹が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R²が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

30

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R¹が水素であり、かつR²がシクロブチルである場合、前記シクロブチルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項11に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項15】

40

R¹が水素であり、

R²が、シクロプロピル、フルオロフェニルシクロペンチル、ヒドロキシプロピルシクロヘキシルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチルからなる群から選択され、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項11に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項16】

R¹が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、フェニル、フェニル(C₁ ~ C₆)アルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

50

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁ ~ C₆)アルキルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆)アルキル中の(C₁ ~ C₆)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項17】

R¹が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、フェニルおよびフェニル(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁ ~ C₆)アルキル中の(C₁ ~ C₆)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択される、

請求項16に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項18】

R¹が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、フェニルおよびフェニル(C₁ ~ C₄)アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁ ~ C₄)アルキル中の(C₁ ~ C₄)アルキルは、フルオロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項17に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項19】

R¹が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R²が、フェニルおよびフェニル(C₁ ~ C₄)アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁ ~ C₄)アルキル中の(C₁ ~ C₄)アルキルは、フルオロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

請求項18に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項20】

R¹が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、

ここで、ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、
 請求項16に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項21】

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、
 R^2 が、3～12員環ヘテロシクリルおよび3～12員環ヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、
 ここで、ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 10

ヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、
 請求項20に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項22】

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、
 R^2 が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニル、テトラヒドロフラニル、インドリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、インダゾリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピリジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピリミジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラゾリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびテトラヒドロフラニル($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、
 20

ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニル、テトラヒドロフラニルは、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

インドリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、インダゾリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピリジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピリミジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラジニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラゾリル($C_1 \sim C_6$)アルキル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびテトラヒドロフラニル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 30

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、
 請求項21に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項23】

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、
 R^2 が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され、
 40

ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリルおよび3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b] [1,4]ジオキセピニルは、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、
 請求項21に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項24】

R^1 が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 50

R^2 が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され、

ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリルおよび3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニルは、クロロ、メチル、メトキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される。

請求項 2 3 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 25】

N - (シクロプロピルメチル) - 1 - { c i s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリ } メタンスルホンアミド ;

1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (3 , 4 , 4 - トリフルオロブト - 3 - エン - 1 - イル) メタンスルホニアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } メタンスルホンアミド ;

N - [(6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] - N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) メタンスルホンアミド ;

N - メチル - 1 - { *trans* - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (ピラジン - 2 - イルメチル) メタンスルホンアミド :

N, N-ジメチル((1R, 4R)-4-(メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)メタンスルホンアミド：

N-シクロプロピル-1-[trans-4-[メチル(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ]メタンスルホンアミド：

N - [trans - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) シクロヘキシリ] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリ } メタンスルホンアミド :

tert-ブチル(3-[[(trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル]メチル)スルホニル]アミノ]シクロブチル)カルバメート:

N - [(1 R , 2 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } メタンスルホンアミド :

N - (1 - ベンジルシクロブチル) - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } メタンスルホンアミド

1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - [(1 S , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] メタヌスリホンアミド :

4 - (2 - { [({ t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) スルホニル] アミノ } エチル) ベンゼンスルホニアミド

スルボンニア下、
ニルス・カーリー、トマス・カーリー、アントン・カーリー、

7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (4 - メチルフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) プロピル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } メタンスルホンアミド ;

N - { 2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (2 - フェニルエチル) メタンスルホンアミド ;

N - ベンジル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [4 - (シアノメチル) フェニル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (4 - シアノフェニル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (3 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7

H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (2 - フルオロ - 4 - イソプロピルフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [3 - (2 - メトキシフェニル) プロピル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

1 - { cis - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (2 - フェニルエチル) メタンスルホンアミド ;

N - ベンジル - 1 - { cis - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - { cis - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) メタンスルホンアミド ;

1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - 1H - ピラゾール - 5 - イルメタンスルホンアミド ;

N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - 1H - インドール - 5 - イル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - 1H - インダゾール - 5 - イル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド ;

N - [(2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) メチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル }

ル} メタンスルホンアミド；

N - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] メタンスルホンアミド；

N - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [(4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；および

N - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、ヤヌスキナーゼ媒介性状態の治療用医薬組成物。

【請求項 2 8】

ヤヌスキナーゼ媒介性状態が、アルツハイマー病、関節炎、自己免疫性甲状腺障害、がん、糖尿病、白血病、T 細胞前リンパ球性白血病、リンパ腫、骨髄増殖性障害、ループス、多発性骨髄腫、多発性硬化症、変形性関節症、敗血症、前立腺がん、T 細胞自己免疫疾患、炎症性疾患、慢性および急性同種移植片拒絶反応、骨髄移植、脳卒中、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー、気管支炎、ウイルス性疾患、または I 型糖尿病および糖尿病による合併症である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

ヤヌスキナーゼ媒介性状態が、喘息、クローン病、ドライアイ、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患、臓器移植拒絶反応、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、薬学的に活性なピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン化合物および類似体を提供する。そのような化合物は、ヤヌスキナーゼ (JAK) を阻害するために有用である。本発明は、そのような化合物を含む組成物、化合物を作製するための方法、ならびに JAK によって媒介される状態を治療および予防するための方法も対象とする。

【背景技術】

【0 0 0 2】

タンパク質キナーゼは、チロシンおよびセリン / トレオニンキナーゼに大きく分類される、タンパク質中の特異的残基のリン酸化を触媒する酵素のファミリーである。突然変異、過剰発現、または不適切な調節、調節異常もしくは調節解除、および成長因子またはサイトカインの過剰産生または産生不足によって生じる不適切なキナーゼ活性は、がん、心血管疾患、アレルギー、喘息および他の呼吸器疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患

10

20

30

40

50

、代謝障害、ならびにアルツハイマー病等の神経性および神経変性障害を含むがこれらに限定されない多くの疾患に関与するとされている。不適切なキナーゼ活性は、前述のおよび関係する疾患に關する細胞成長、細胞分化、生存、アポトーシス、有糸分裂誘発、細胞周期制御および細胞移動性に関して様々な生物学的細胞応答を引き起こす。

【0003】

このように、タンパク質キナーゼは、治療的介入の標的として重要なクラスの酵素として出現した。特に、細胞タンパク質チロシンキナーゼのJAKファミリー（Jak1、Jak2、Jak3およびTyk2）は、サイトカインシグナル伝達において中心的役割を果たしている（Kissellevaら、Gene、2002、285、1、Yamaokaら、Genome Biology 2004、5、253）。受容体に結合すると、サイトカインがJAKを活性化し、次いでこれがサイトカイン受容体をリン酸化し、それにより、シグナル伝達分子、とりわけ、最終的に遺伝子発現に至るシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）ファミリーのメンバーのためのドッキング部位を作り出す。多数のサイトカインがJAKファミリーを活性化することが公知である。これらのサイトカインは、IFNファミリー（IFN-アルファ、IFN-ベータ、IFN-オメガ、リミチン、IFN-ガンマ、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22）、gp130ファミリー（IL-6、IL-11、OSM、LIF、CNTF、NNT-1/BSF-3、G-CSF、CT-1、レプチン、IL-12、IL-23）、ガンマCファミリー（IL-2、IL-7、TSLP、IL-9、IL-15、IL-21、IL-4、IL-13）、IL-3ファミリー（IL-3、IL-5、GM-CSF）、一本鎖ファミリー（EPO、GH、PRL、TPO）、受容体チロシンキナーゼ（EGF、PDGF、CSF-1、HGF）、およびGタンパク質共役受容体（AT1）を含む。10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

JAK1、JAK2、JAK3および/またはTyk2を含むJAK酵素を有効に阻害する代替化合物が依然として必要である。20

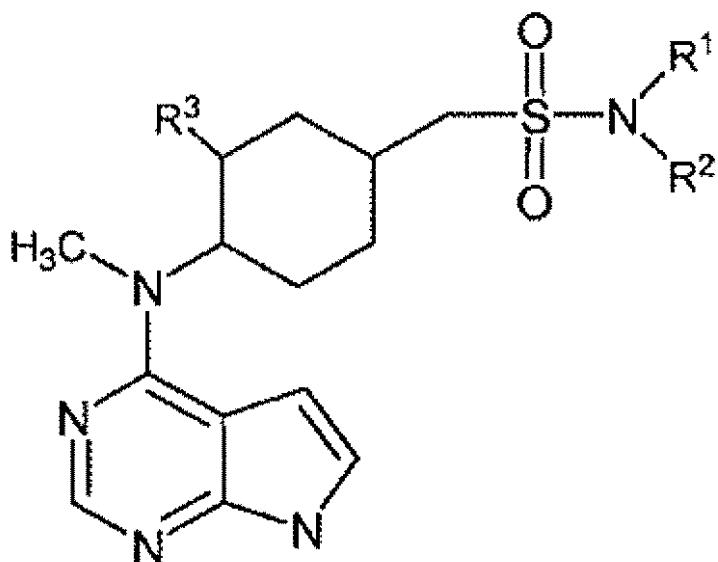
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、1つには、式I：

【0006】

【化1】



10

式I

20

の構造の範囲内に概して入る化合物または薬学的に許容できるその塩 [式中、

R¹ は、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R¹ が水素である場合、R² は、(C₅ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₅ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルケニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルケニル、フェニル、フェニル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R¹ が (C₁ ~ C₆) アルキルである場合、R² は、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルケニル、フェニル、フェニル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルは、どこに存在していても、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、フェニル、フェニル(C₁ ~ C₆) アルキルおよび(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、R¹ が水素であり、かつR² がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁ ~ C₆) アルキルおよび(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、アミノスルホニルおよび(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、アミノおよび(C₁ ~ C₆) アルキルアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁ ~ C₆) アルキルおよびヘテロシクリル(C₁ ~ C₆) アルキル中の(C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上

40

50

の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される] を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明は、例としてのみ挙げられる下記の記述からより慎重に理解されよう。本発明は、ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物のクラスを対象とする。特に、本発明は、JAKの阻害剤として有用なピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を対象とする。本発明はそのように限定されないが、下記の考察および以下で提供する例を通して、本発明の種々の態様の理解が得られるであろう。

10

【0008】

定義

下記は、本明細書において使用される種々の用語の定義の一覧である。

【0009】

記号

【0010】

【化2】



は、結合点を表す。

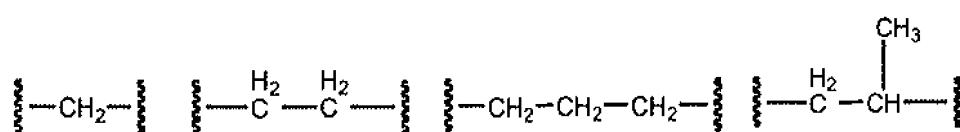
20

【0011】

用語「アルキル」は、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組合せを有する炭化水素基を指す。アルキル基は、一価、二価または環式の基であってよい。一価アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等である。二価アルキル基の例は、

【0012】

【化3】



30

等を含む。環式アルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。

【0013】

用語「アルコキシ」は、アルキル-O-を意味し、ここで、アルキルは上記で定義した通りである。そのような置換基の例は、メトキシ(CH_3-O-)、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を含む。

【0014】

用語「シクロアルキル」は、3から約20個までの炭素原子を含有する、好ましくは3から8個までの炭素原子を含有する飽和カルボシクリル置換基を意味する。シクロアルキルは、単環式環であっても縮合多環であってもよい。そのようなシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等の単環構造、またはアダマンタニル等の多環構造を含む。

40

【0015】

用語「アリール」は、6から14個までの炭素環原子を含有する芳香族カルボシクリルを意味する。アリールという用語は、単環および多環の両方を内包する。アリールの例は、フェニル、ナフタレニルおよびインデニル等を含む。

【0016】

50

用語「アリールアルキル」は、アリールで置換されているアルキルを意味し、ここで、アルキルおよびアリールは上記で定義した通りである。

【0017】

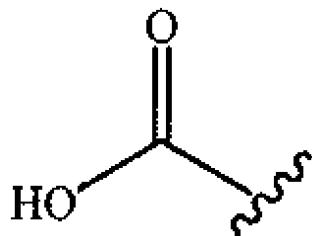
用語アルキルアミノ」は、アルキル置換アミノを意味する。該用語は、モノアルキルおよびジアルキル置換の両方を内包する。

【0018】

用語「カルボキシ」は $\text{O} \text{H} - \text{C}(\text{O}) -$ を意味し、これはまた

【0019】

【化4】



10

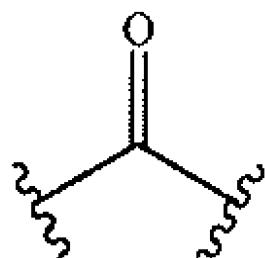
と表されてもよい。

【0020】

記号「 $\text{C}(\text{O})$ 」はカルボニルを表し、これはまた

【0021】

【化5】



20

と表されてもよい。

30

【0022】

用語「オキソ」は、二重結合酸素を意味し、=Oと表されてもよい。

【0023】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $\text{O} \text{H} -$ を意味する。

【0024】

用語「ヒドロキシアルキル」は、1個以上のヒドロキシで置換されているアルキルを意味し、ここで、ヒドロキシおよびアルキルは上記で定義した通りである。

【0025】

用語「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0026】

用語「オキシ」は、エーテル置換基を意味し、-O-と表されてもよい。

40

【0027】

用語「スルホニル」は $\text{S} \text{O}_2 -$ を意味する。

【0028】

用語「チオ」は $\text{HS} -$ を意味する。

【0029】

用語「アルキルチオ」はアルキル置換チオであり、

【0030】

【化6】

アルキル—S—

とも表され、ここで、チオおよびアルキルは上記で定義した通りである。

【0031】

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ置換アルキルであり、例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等を含む。 10

【0032】

用語「ハロアルキル」は、1個以上のハロで置換されているアルキルであり、例は、フルオロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル等を含む。

【0033】

用語「ヘテロシクリル」は、合計3から14個の環原子を含有する、不飽和、飽和または部分飽和環構造を意味する。環原子の少なくとも1個はヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素または硫黄）であり、残りの環原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から独立に選択される。

【0034】

ヘテロシクリルは、典型的には3から7個までの環原子、より典型的には3から6個までの環原子、さらに一層典型的には5から6個の環原子を含有する、単環であってよい。ヘテロシクリルは、2または3個の縮合環であってもよい。ヘテロシクリルの例は、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、フリル、インドリル、インダゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリジニル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、チアモルホリニル、トリアゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、2,7ジアザスピロ[4.5]デカニル等を含む。 30

【0035】

置換基がある群から「独立に選択される」と記載されている場合、各置換基は他とは独立して選択される。したがって、各置換基は、他の置換基（複数可）と同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0036】

用語「家畜」は、食品もしくは纖維等の製品を作製するための、またはその労働力としての、農業環境で養育または飼育される動物を指す。いくつかの実施形態において、家畜は、哺乳動物、例えばヒトによる消費に適している。家畜動物の例は、ウシ、ヤギ、ウマ、ブタ、子ヒツジを含むヒツジ、およびウサギ等の哺乳動物、ならびにニワトリ、アヒルおよびシチメンチョウ等の鳥類を含む。 40

【0037】

用語「コンパニオンアニマル」は、ペットまたは家庭動物を指す。コンパニオンアニマルの例は、イヌ、ネコ、ハムスター、モルモット、スナネズミ等を含むげっ歯類、ウサギ、フェレットおよび鳥類を含むがこれらに限定されない。

【0038】

語句「治療的に有効な」は、代替療法と典型的に関連する有害な副作用を回避しながら、障害を予防する、またはその重症度を改善する、薬剤の能力を指示している。語句「治療的に有効な」は、語句「治療、予防または回復に有効な」と同等であると理解されるべきであり、いずれも、代替療法と典型的に関連する有害な副作用を回避しながら、がん、心血管疾患、または疼痛および炎症の重症度、ならびに発生頻度において、各薬剤単独で 50

の治療を上回る改善の目標を達成する、併用療法において使用するための各薬剤の量として適することが意図されている。

【0039】

「治療すること」または「治療」は、疾患、障害もしくは状態に関連する症状の軽減、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の停止を意味する。患者の疾患および状態に応じて、用語「治療」は、本明細書において使用される場合、治癒的、緩和的および予防的治療の1つまたは複数を含み得る。治療は、本発明の医薬製剤を他の療法と組み合わせて投与することも含み得る。本発明の化合物を、他の薬物および／または療法と併用して投与してもよい。

【0040】

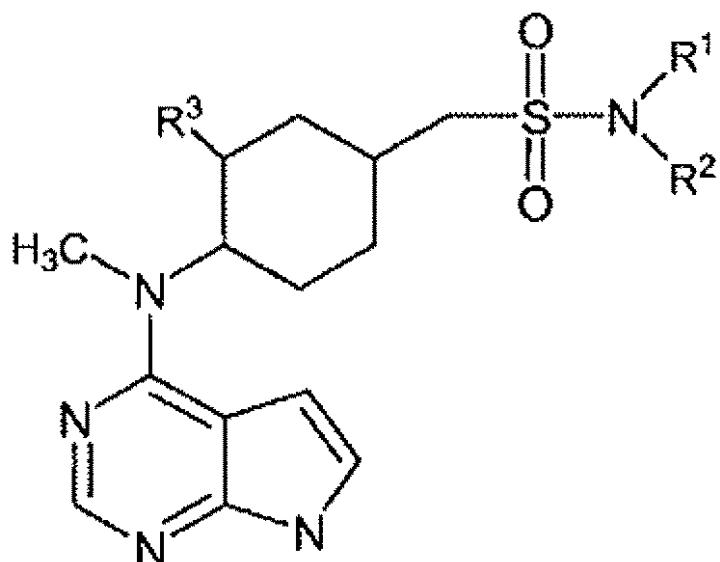
10

本発明の化合物

その多くの実施形態の中でも、本発明は、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩：

【0041】

【化7】



20

30

式I

〔式中、

R¹は、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

R¹が水素である場合、R²は、(C₅～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₅～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、ハロ(C₁～C₆)アルケニル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

R¹が(C₁～C₆)アルキルである場合、R²は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択され、

ここで、(C₃～C₆)シクロアルキルは、どこに存在していても、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アル

40

50

コキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、 R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、アミノスルホニルおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、アミノおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される]を含む。

【0042】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、

R^1 が水素である場合、 R^2 は、($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_5 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルケニル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され、

R^1 が($C_1 \sim C_6$)アルキルである場合、 R^2 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ピラジニルメチルおよびピリジニルメチルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルは、どこに存在していても、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、 R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニルおよびテトラヒドロフラニルは、どこに存在していても、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキル中の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0043】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が水素であり、

R²が、(C₅～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₅～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニルおよびハロ(C₁～C₆)アルケニルからなる群から選択され、ここで、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル中の(C₃～C₆)シクロアルキルは、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択される、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0044】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が水素であり、

R²が、(C₅～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₅～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニルおよびハロ(C₁～C₆)アルケニルからなる群から選択され、ここで、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル中の(C₃～C₆)シクロアルキルは、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0045】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が水素であり、

R²が、シクロプロピルメチルおよびトリフルオロブテニルからなる群から選択され、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0046】

一実施形態において、本発明は、

N - (シクロプロピルメチル) - 1 - {cis - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド、および1 - {trans - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル} - N - (3,4,4 - トリフルオロブタ-3-エン-1-イル)メタンスルホンアミド

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0047】

一実施形態において、本発明は、

R¹が(C₁～C₆)アルキルであり、

R²が、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルケニルおよびハロ(C₁～C₆)アルケニルからなる群から選択され、ここで、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル中の(C₃～C₆)シクロアルキルは、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から選択される、

10

20

30

40

50

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0048】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が(C₁~C₆)アルキルであり、

R²が、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

ここで、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル中の(C₃~C₆)シクロアルキルは、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0049】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が(C₁~C₆)アルキルであり、

R²が、(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

R³が、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0050】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹がメチルであり、

R²が、メチルおよびヒドロキシエチルからなる群から選択され、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0051】

一実施形態において、本発明は、

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } メタンスルホンアミド；

N - [(6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] - N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } メタンスルホンアミド；

N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) メタンスルホンアミド；

N - メチル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシリル } - N - (ピラジン - 2 - イルメチル) メタンスルホンアミド；および

N, N - ジメチル((1R, 4R) - 4 - (メチル (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) メタンスルホンアミドからなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0052】

一実施形態において、本発明は、

R¹が、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルは、ヒド

10

20

40

50

ロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、ハロフェニル、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0053】

10

いくつかの実施形態において、本発明は、

R^1 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され、

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R^3 が、水素および($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0054】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^1 が水素である、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0055】

20

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^1 が($C_1 \sim C_6$)アルキルである、式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0056】

30

いくつかの実施形態において、本発明は、

R^1 が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^1 が水素であり、かつ R^2 がシクロブチルである場合、該シクロブチルは、ヒドロキシプロピル、フェニル、フルオロフェニル、フェニルメチルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されており、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0057】

40

いくつかの実施形態において、本発明は、

R^1 が水素であり、

R^2 が、シクロプロピル、フルオロフェニルシクロペンチル、ヒドロキシプロピルシクロヘキシルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチルからなる群から選択され、

R^3 が、水素およびメチルからなる群から選択される、

50

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0058】

一実施形態において、本発明は、

N - シクロプロピル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [trans - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) シクロヘキシル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

tert - ブチル (3 - { [({ trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) スルホニル] アミノ } シクロブチル) カルバメート；

N - [(1R , 2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - (1 - ベンジルシクロブチル) - 1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；および

1 - { trans - 4 - [メチル (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - [(1S , 2R) - 2 - フェニルシクロプロピル] メタンスルホンアミド

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0059】

一実施形態において、本発明は、

R¹ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R² が、フェニル、フェニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル (C₁ ~ C₆) アルキルおよびヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル中の (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0060】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R² が、フェニルおよびフェニル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル (C₁ ~ C₆) アルキル中の (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

10

20

30

40

50

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、

R²が、フェニルおよびフェニル(C₁~C₄)アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁~C₄)アルキル中の(C₁~C₄)アルキルは、フルオロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

10

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R²が、フェニルおよびフェニル(C₁~C₄)アルキルからなる群から選択され、

ここで、フェニルは、どこに存在していても、シアノ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシおよびアミノスルホニルからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

フェニル(C₁~C₄)アルキル中の(C₁~C₄)アルキルは、フルオロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³が、水素およびメチルからなる群から選択される、

式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

20

【0063】

一実施形態において、本発明は、

4 - (2 - { [({ t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メチル) スルホニル] アミノ} エチル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

30

N - [2 - (2,4 - ジメチルフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

N - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

N - (2,2 - ジフルオロ-2 - フェニルエチル) - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

N - [2 - (4 - メチルフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

40

N - [2 - フルオロ-2 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

N - [2 - フルオロ-2 - (3 - フルオロフェニル) プロピル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスルホンアミド；

N - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ] シクロヘキシリル} メタンスル

50

ホンアミド；

N - [2 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } メタンスルホンアミド；

N - { 2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (2 - フェニルエチル) メタンスルホンアミド；

N - ベンジル - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [4 - (シアノメチル) フェニル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - (4 - シアノフェニル) - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (3 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (2 - フルオロ - 4 - イソプロピルフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [3 - (2 - メトキシフェニル) プロピル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

1 - { c i s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - (2 - フェニルエチル) メタンスルホンアミド；

N - ベンジル - 1 - { c i s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；および

N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - { c i s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

- d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル} メタンスルホンアミドからなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0064】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R² が、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル中の (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択される、

式 I による構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R² が、3 ~ 12員環ヘテロシクリルおよび 3 ~ 12員環ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、ヘテロシクリルは、どこに存在していても、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル中の (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択される、

式 I による構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0066】

いくつかの実施形態において、本発明は、

R¹ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

R² が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジオキセピニル、テトラヒドロフラニル、インドリル (C₁ ~ C₆) アルキル、インダゾリル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピリジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピリミジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピラジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピラゾリル (C₁ ~ C₆) アルキル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジオキセピニル (C₁ ~ C₆) アルキルおよびテトラヒドロフラニル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され、

ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジオキセピニル、テトラヒドロフラニルは、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

インドリル (C₁ ~ C₆) アルキル、インダゾリル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピリジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピリミジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピラジニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ピラゾリル (C₁ ~ C₆) アルキル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジオキセピニル (C₁ ~ C₆) アルキルおよびテトラヒドロフラニル (C₁ ~ C₆) アルキル中の (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R³ が、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択される、

式 I による構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0067】

いくつかの実施形態において、本発明は、

10

20

40

50

R¹ が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択され、
 R² が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され、
 ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニルおよびテトラヒドロフラニルは、八口、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 R³ が、水素および(C₁ ~ C₆)アルキルからなる群から選択される。 10
 式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は、
 R¹ が、水素およびメチルからなる群から選択され、
 R² が、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、インドリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロフラニルメチルおよびピリジニルエチルからなる群から選択され、
 ここで、インドリル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニルおよびテトラヒドロフラニルは、クロロ、メチル、メトキシおよびアミノからなる群から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、
 R³ が、水素およびメチルからなる群から選択される。 20
 式Iによる構造を有する化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【0069】

一実施形態において、本発明は、
 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル} - N - (ピリジン-3-イルメチル)メタンスルホンアミド；
 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル} - N - 1H - ピラゾール-5-イルメタンスルホンアミド； 30
 N - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド；
 N - 1H - インドール-5-イル - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド；
 N - (6-クロロピリジン-3-イル) - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド；
 N - 1H - インダゾール-5-イル - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド； 40
 N - (3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル) - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド；
 N - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド；
 N - (6-メチルピリジン-3-イル) - 1 - {trans-4-[メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド； 50

ミド；

N - [(2 - メチル - 1 H - インドール - 5 -イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [(5 - メチルピラジン - 2 -イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } - N - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 -イルメチル] メタンスルホンアミド；

N - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 -イル) エチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；

N - [(4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 -イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド；および

N - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 -イル) メチル] - 1 - { t r a n s - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩を含む。

【 0 0 7 0 】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、医薬組成物を含む。

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、本発明は、そのような治療を必要とする対象における、ヤヌスキナーゼ媒介性状態の治療のための方法であって、該対象に、ある量の式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含み、該化合物の量が、該ヤヌスキナーゼ媒介性状態の治療に有効である方法を含む。

【 0 0 7 2 】

一実施形態において、該ヤヌスキナーゼ媒介性状態は、アルツハイマー病、関節炎、自己免疫性甲状腺障害、がん、糖尿病、白血病、T 細胞前リンパ球性白血病、リンパ腫、骨髄増殖性 (m y l e o p r o l i f e r a t i o n) 障害、ループス、多発性骨髄腫、多発性硬化症、変形性関節症、敗血症、前立腺がん、T 細胞自己免疫疾患、炎症性疾患、慢性および急性同種移植片拒絶反応、骨髄移植、脳卒中、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー、気管支炎、ウイルス性疾患、または I 型糖尿病および糖尿病による合併症である。

【 0 0 7 3 】

一実施形態において、該ヤヌスキナーゼ媒介性状態は、喘息、クローン病、ドライアイ、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患、臓器移植拒絶反応、乾癬、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される。

【 0 0 7 4 】

式 I の化合物の薬学的に許容できる塩は、その酸付加塩および塩基塩を含む。

【 0 0 7 5 】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシリ酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシリ酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2 - ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩

10

20

30

40

50

、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩を含む。

【0076】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例は、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオールアミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩を含む。

【0077】

酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成され得る。適切な塩についての総説は、Hand book of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、StahlおよびWermuth著(Wiley-VCH、2002)を参照されたい。10

【0078】

式Iの化合物の薬学的に許容できる塩は、3つの方法の1つまたは複数によって：(i)式Iの化合物を所望の酸もしくは塩基と反応させることによって、(ii)式Iの化合物の適切な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによって、または所望の酸もしくは塩基を使用し、適切な環式前駆体、例えばラクトンもしくはラクタムを開環することによって、または、(iii)適切な酸もしくは塩基との反応により、または適切なイオン交換カラムを利用し、式Iの化合物の1種の塩を別の塩に変換することによって、調製できる。3つの反応はいずれも、典型的には溶液中で行われる。得られた塩を、析出させ、濾過によって収集してよく、または溶媒の蒸発によって回収してもよい。得られた塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々であり得る。20

【0079】

本発明の化合物は、完全非晶質から完全結晶の範囲にわたる、固体状態の連続体で存在し得る。用語「非晶質」は、材料が分子レベルで長距離秩序を欠き、温度に応じて、固体または液体の物理的特性を呈し得る状態を指す。典型的には、そのような材料は、特有のX線回折パターンを生じさせず、固体の特性を呈するが、より正式には液体として記載される。加熱すると、状態変化、典型的には二次（「ガラス転移」）を特徴とする、固体から液体特性への変化が発生する。用語「結晶」は、材料が分子レベルで規則正しい内部構造を有し、明確なピークを持つ特有のX線回折パターンを生じさせる固相を指す。そのような材料は、十分に加熱すると液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相変化、典型的には一次（「融点」）を特徴とする。30

【0080】

本発明の化合物は、非溶媒和および溶媒和形態でも存在し得る。用語「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールとを含む分子錯体を記載するために使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0081】

現在認められている有機水和物の分類体系は、単離部位、チャネルまたは金属イオン配位水和物を定義するものであり、Polymorphism in Pharmaceutical Solids、K.R.Morris著(H.G.Brittain編、Marel Dekker、1995)を参照されたい。単離部位水和物は、有機分子を介在させることにより、水分子が互いの直接接触から単離されているものである。チャネル水和物において、水分子は格子チャネル中にあり、そこで他の水分子に隣接している。金属イオン配位水和物において、水分子は金属イオンと結合している。40

【0082】

溶媒または水が密接に結合している場合、錯体は湿度とは無関係に明確な化学量論を有することになる。しかしながら、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物のように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有量は湿度および乾燥条件に依存することになる。50

そのような事例では、非化学量論が基準となる。

【0083】

薬物および少なくとも1種の他の成分が化学量論的または非化学量論的量で存在している多成分錯体（塩および溶媒和物以外）も、本発明の範囲内に含まれる。この種の錯体は、クラスレート（薬物-ホスト包接錯体）および共結晶を含む。後者は、典型的には、非共有結合性相互作用によって一緒に結合された中性分子構成要素の結晶錯体として定義されるが、中性分子と塩との錯体であってもよい。共結晶は、溶融結晶化によって、溶媒からの再結晶によって、または成分と一緒に物理的に粉碎することによって調製でき、Chem Commun. 17, 1889~1896, O. Almåsson および M. J. Zaworotko著(2004)を参照されたい。多成分錯体の一般的な総説については、J Pharm Sci. 64(8), 1269~1288, Halebian著(1975年8月)を参照されたい。10

【0084】

本発明の化合物は、適切な条件にさらされている場合、中間状態（中間相または液晶）で存在することもある。中間状態は、眞の結晶状態と眞の液体状態（溶融または溶液のいずれか）との間の中間体である。温度変化の結果として発生するメソモルフィズムは「サーキュラトロピック」として記載され、水または別の溶媒等の第二の成分の添加によって生じるものは「リオトロピック」として記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性を有する化合物は「両親媒性」として記載され、イオン(-COO⁻Na⁺、-COO⁻K⁺または-SO₃⁻Na⁺等)または非イオン(-N⁻N⁺(CH₃)₃等)極性頭部基を保有する分子からなる。さらなる情報については、Crystals and the Polarizing Microscope, N.H. Hartshorne および A. Stuart著、第4版(Edward Arnold, 1970)を参照されたい。20

【0085】

以後、式Iの化合物へのすべての言及は、その塩、溶媒和物、多成分錯体および液晶への、ならびに、その塩の溶媒和物、多成分錯体および液晶への言及を含む。

【0086】

本発明の化合物は、以後定義する通りのすべての多形およびその晶癖、プロドラッグおよびその異性体（光学、幾何および互変異性体を含む）を含む、以上に定義した通りの式Iの化合物、ならびに式Iの同位体標識化合物を含む。30

【0087】

指示されている通り、式Iの化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内である。故に、それ自体は薬理活性をほとんどまたは全く有し得ない式Iの化合物のある特定の誘導体は、体内または体表面に投与されると、例えば加水分解開裂によって、所望の活性を有する式Iの化合物に変換することができる。そのような誘導体を「プロドラッグ」と称する。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、第14巻、ACS Symposium Series(T. Higuchi および W. Stella)ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987(E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association)において見ることができる。40

【0088】

本発明に従うプロドラッグは、例えば、式Iの化合物中に存在する適切な官能基を、例えばDesign of Prodrugs、H. Bundgaard著(Elsevier, 1985)において記載されている通りの「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分で置き換えることによって生成することができる。

【0089】

本発明に従うプロドラッグのいくつかの例は、(i)式Iの化合物がカルボン酸官能基(-COOH)を含有する場合、そのエステル、例えば、式(I)の化合物のカルボン酸50

官能基の水素が、(C₁ ~ C₈)アルキルによって置き換えられている化合物、(i i)式Iの化合物がアルコール官能基(-OH)を含有する場合、そのエーテル、例えば、式Iの化合物のアルコール官能基の水素が、(C₁ ~ C₆)アルカノイルオキシメチルによって置き換えられている化合物、および(i i i)式Iの化合物が第一級または第二級アミノ官能基(-NH₂または-NHR、ここでR-H)を含有する場合、そのアミド、例えば、場合によって、式Iの化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が、(C₁ ~ C₁₀)アルカノイルによって置き換えられている化合物を含む。上述の例および他のプロドラッグ型の例に従う置き換え基(replacement group)のさらなる例は、前述の参考文献において見ることができる。その上、式Iのある特定の化合物は、それ自体が式Iの他の化合物のプロドラッグとして作用し得る。

10

【0090】

式Iの化合物の代謝産物、すなわち、薬物の投与時にインビボで形成される化合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明に従う代謝産物のいくつかの例は、(i)式Iの化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体(-CH₃-CH₂OH)、(i i)式Iの化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体(-OR-OH)、(i i i)式Iの化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体(-NR¹R²-NHR¹または-NHR²)、(i v)式Iの化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級誘導体(-NHR¹-NH₂)、(v)式Iの化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体(-Ph-PhOH)、および(v i)式Iの化合物がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体(-CONH₂-COOH)を含む。

20

【0091】

1個以上の不斉炭素原子を含有する式Iの化合物は、2つ以上の立体異性体として存在し得る。式Iの化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス/トランス(またはZ/E)異性体が考えられる。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性化(「互変異性」)が起こり得る。これは、例えば、イミノ、ケトもしくはオキシム基を含有する式Iの化合物中ではプロトン互変異性の形態を、または芳香族部分を含有する化合物中ではいわゆる原子価互変異性の形態をとり得る。要するに、単一の化合物が複数種の異性を呈し得るということになる。

30

【0092】

複数種の異性を呈する化合物およびその1つまたは複数の混合物を含む、式Iの化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性形態もまた本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性、例えばd-乳酸もしくはL-リジン、またはラセミ、例えばd L-酒石酸もしくはd L-アルギニンである酸付加塩または塩基塩も含まれる。

【0093】

シス/トランス異性体は、当業者に周知の従来の技術、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。

【0094】

個々の鏡像異性体の調製/単離のための従来の技術は、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割を含む。

40

【0095】

代替として、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと、または、式Iの化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、L-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸等の塩基もしくは酸と反応させてもよい。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段によって対応する純粋な鏡像異性体(複数可)に変換することができる。

【0096】

本発明のキラル化合物(およびそのキラル前駆体)は、0から50体積%まで、典型的

50

には2%から20体積%までのイソプロパノールと、0から5体積%までのアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンとを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いる不斉樹脂上でのクロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用して、鏡像異性的に富化された形態で取得することができる。溶離物の濃縮により、富化混合物が得られる。

【0097】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2つの異なる種類の結晶が考えられる。第一の種類は、両方の鏡像異性体を含有する1つの均質な形態の結晶が等モル量で生成される、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第二の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2つの形態の結晶が等モル量で生成される、ラセミ混合物または集塊である。ラセミ混合物中に存在する結晶形態はいずれも同一の物理的特性を有するが、真のラセミ体と比較して異なる物理的特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者に公知の従来の技術によって分離することができ、例えば、*Stereochemistry of Organic Compounds*、E. L. ElielおよびS. H. Wilen著（Wiley、1994）を参照されたい。

【0098】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が自然界において優勢な原子質量または質量数とは異なる原子によって置き換えられている、式Iの薬学的に許容できる同位体標識化合物をすべて含む。本発明の化合物への包含に適した同位体の例は、²Hおよび³H等の水素、¹¹C、¹³Cおよび¹⁴C等の炭素、³⁶S等の塩素、¹⁸F等のフッ素、¹²³Iおよび¹²⁵I等のヨウ素、¹³Nおよび¹⁵N等の窒素、¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸O等の酸素、³²P等のリン、ならびに³⁵S等の硫黄の同位体を含む。式Iのある特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および/または基質組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、それらの組み込みの容易性および即時の検出手段を考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素、すなわち²H等のより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または必要用量の減少をもたらし得るため、一部の状況において好ましい場合がある。¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³N等の陽電子放射同位体による置換は、基質受容体占有率を調査するための陽電子放射断層撮影法（PET）研究において有用となり得る。式Iの同位体標識化合物は、概して、当業者に公知である従来の技術によって、または、先に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用し、添付の実施例および調製において記載されているプロセスに類似したプロセスによって調製できる。

【0099】

本発明に従う薬学的に許容できる溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体で置換されていてよいもの、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOを含む。

【0100】

以上に定義した式Iの中間化合物、そのすべての塩、溶媒和物および錯体、ならびに、式Iの化合物について以上に定義した通りのその塩のすべての溶媒和物および錯体も本発明の範囲内である。本発明は、前述の種のすべての多形およびその晶癖を含む。

【0101】

本発明に従って式Iの化合物を調製する場合、この目的のための特徴の最良の組合せを提供する式Iの化合物の形態を常法に従って選択することが当業者に公開されている。そのような特徴は、中間体形態の融点、溶解度、処理可能性および収率、ならびに結果として単離時に生成物を精製し得る容易性を含む。

【0102】

医薬組成物

本明細書において記載されている1種または複数の化合物、または薬学的に許容できるその塩もしくは互変異性体を、薬学的に許容できる担体、添加剤、結合剤、賦形剤等と混

10

20

30

40

50

合することによって調製できる、様々な J A K 関連状態を治療するまたは回復させるための組成物も提供される。本発明の医薬組成物は、中でも、従来の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、乳化または湿式粉碎プロセス等、当技術分野において周知の方法によって製造され得る。組成物は、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセルシロップ剤、坐剤、注射剤、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤または液剤の形態であってよい。本組成物は、例えば、経口投与、経粘膜投与、経直腸投与、局所投与または皮下投与、および髄腔内、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、眼内または脳室内注射による、種々の投与ルート用に製剤化され得る。本発明の化合物（複数可）を、持続放出製剤としての注射等、全身的にではなく局所的に投与してもよい。下記の剤形は、例として挙げられるものであり、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

10

【0103】

経口、口腔および舌下投与では、散剤、懸濁剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ剤およびカプレット剤が固体剤形として許容できる。これらは、例えば、本発明の 1 種もしくは複数の化合物、または薬学的に許容できるその塩もしくは互変異性体を、デンプンまたは他の添加物等の少なくとも 1 種の添加物または添加剤と混合することによって調製され得る。適切な添加物または添加剤は、スクロース、ラクトース、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは準合成のポリマーもしくはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、および / またはポリビニルピロリドンである。場合により、経口剤形は、不活性賦形剤、またはステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、またはパラベンもしくはソルビン酸等の保存剤、またはアスコルビン酸、トコフェロールもしくはシステイン等の酸化防止剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、香味剤または着色剤等、投与に役立つ他の原料を含有し得る。加えて、識別のために染料または顔料を添加してよい。錠剤および丸剤を、当技術分野において公知の適切なコーティング材料でさらに処理してよい。

20

【0104】

経口投与用の液体剤形は、水等の不活性賦形剤を含有し得る、薬学的に許容できる乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、スラリー剤および液剤の形態であってよい。医薬製剤は、油、水、アルコール、およびこれらの組合せ等であるがこれらに限定されない滅菌液を使用し、液体懸濁剤または液剤として調製され得る。経口または非経口投与では、薬学的に適切な界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤を添加してよい。

30

【0105】

上記で注記した通り、懸濁剤は油を含み得る。そのような油は、ピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、および油の混合物を含むがこれらに限定されない。懸濁調製物は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸のエステル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドも含有し得る。懸濁剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコール等であるがこれらに限定されないアルコールを含み得る。ポリ(エチレングリコール)等であるがこれに限定されないエーテル、鉛油およびワセリン等の石油炭化水素、ならびに水を、懸濁剤において使用してもよい。

40

【0106】

化合物は、皮膚または粘膜に、局所的に、真皮（内）にまたは経皮的に投与することもできる。この目的のための典型的な製剤は、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、撒布剤、包帯剤、泡沫剤、フィルム剤、皮膚パッチ剤、ウエハーゼ剤、インプラント剤、スポンジ、纖維、絆創膏およびマイクロ乳剤を含む。リポソームを使用してもよい。典型的な担体は、アルコール、水、鉛油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含む。浸透促進剤を組み込んでもよく、例えば、J Pharm Sci. 88 (10), 955 ~ 958、Finnin および Morgan 著 (1999年10月) を参照されたい。

50

【0107】

局所投与の他の手段は、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、フォノフォレーシス、ソノフォレーシスおよび顕微針または無針（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）等）注射による送達を含む。

【0108】

局所投与用の製剤は、即時および／または調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤は、遅延、持続、パルス、制御、標的およびプログラム放出を含む。

【0109】

経鼻投与では、医薬製剤は、適切な溶媒、ならびに、場合により、安定剤、抗菌剤、酸化防止剤、pH調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティー（biavailabilty）調節剤およびこれらの組合せ等であるがこれらに限定されない他の化合物を含有するスプレー剤またはエアゾール剤であってよい。エアゾール製剤用の推進剤は、圧縮空気、窒素、二酸化炭素、または炭化水素ベースの低沸点溶媒を含み得る。本発明の化合物（複数可）は、ネプライザー等からエアゾールスプレー提示の形態で好都合に送達される。10

【0110】

注射用剤形は、概して、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して調製され得る水性懸濁剤または油懸濁剤を含む。注射用形態は、溶液相、または溶媒もしくは賦形剤を用いて調製される懸濁剤の形態であってよい。許容できる溶媒またはビヒクルは、滅菌水、リングル液または等張生理食塩水を含む。代替として、滅菌油を溶媒または懸濁化剤として用いてよい。概して、天然または合成油、脂肪酸、モノ、ジまたはトリグリセリドを含む油または脂肪酸は、不揮発性である。20

【0111】

注射では、医薬製剤は、上述した通りの適切な溶液での再構成に適した粉末であってよい。これらの例は、フリーズドライ、回転乾燥もしくは噴霧乾燥粉末、非晶質粉末、顆粒、沈殿物または粒子を含むがこれらに限定されない。注射では、製剤は、安定剤、pH調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティー調節剤およびこれらの組合せを場合により含有し得る。化合物は、ボーラス注射または持続注入等の注射による非経口投与用に製剤化され得る。注射用の単位剤形は、アンプル内または複数回用量容器内にあってよい。30

【0112】

経直腸投与では、医薬製剤は、腸管、S状結腸曲および／または直腸中における化合物の放出のための、坐剤、軟膏剤、浣腸剤、錠剤またはクリーム剤の形態であってよい。経直腸坐剤は、1種もしくは複数の本発明の化合物、または該化合物の薬学的に許容できる塩もしくは互変異性体を、通常の保存温度では固相で存在し、直腸内等の体内で薬物を放出するのに適した温度では液相で存在する適切なビヒクル、例えばココアバターまたはポリエチレングリコールと混合することによって調製される。軟ゼラチン型の製剤および坐剤の調製において、油を用いてもよい。ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロース等の懸濁化剤、ならびに緩衝剤および保存剤も含有し得る懸濁製剤の調製において、水、生理食塩水、デキストロース水溶液および関係する糖溶液、ならびにグリセロールを用いてよい。40

【0113】

上述した代表的な剤形の他に、薬学的に許容できる添加剤および担体（carriers）が概して当業者に公知であり、故に、本発明に含まれる。そのような添加剤および担体は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Pub. Co.、New Jersey (1991)において記載されている。

【0114】

本発明の製剤は、短時間作用型、高速放出型、長時間作用型および持続放出型となるよう設計され得る。故に、医薬製剤は、制御放出用または徐放用に製剤化されてもよい。

【0115】

50

20

30

40

50

本組成物は、例えば、ミセルもしくはリポソーム、または他の何らかのカプセル化形態も含んでもよく、長期の保存および／または送達効果を提供するために長期放出形態で投与されてもよい。したがって、医薬製剤を、ペレットまたはシリンダーに圧縮し、デポー注射剤として、またはステント等のインプラント剤として、筋肉内または皮下に埋め込んでよい。そのようなインプラント剤は、シリコーンおよび生分解性ポリマー等の公知の材料を用い得る。

【0116】

組成物は、投与方法に応じて、例えば、約0.1重量%から約90重量%以上までの活性材料を含有し得る。組成物が投薬量単位を含む場合、各単位は、例えば、約0.1から500mg以上までの活性成分を含有し得る。成人治療に用いられる場合の投薬量は、投与のルートおよび頻度に応じて、例えば1日当たり約0.1から1000mgまでの範囲となり得る。

【0117】

具体的な投薬量は、JAK関連状態の状態、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食習慣、投薬間隔、投与ルート、排泄率、ならびに薬物の組合せに応じて調整され得る。有効量を含有する上記剤形は、いずれも十分に常法に従う実験の限度内であり、したがって、十分に本発明の範囲内である。概して、総日用量は、典型的には、単回または分割用量で、約1mg/kg/日から約500mg/kg/日までの範囲となり得る。典型的には、ヒト用の投薬量は、単回または複数回用量で、1日当たり約5mgから約100mgまでの範囲となり得る。

【0118】

治療有効用量または量は、投与ルートおよび剤形に応じて変動し得る。本発明のいくつかの組成物は、高い治療指數を呈する製剤である。治療指數は、LD₅₀とED₅₀との比として表現され得る毒性効果と治療効果との用量比である。LD₅₀は、母集団の50%の致死用量であり、ED₅₀は、母集団の50%において治療的に有効な用量である。LD₅₀およびED₅₀は、動物細胞培養または実験モデルにおける標準的な薬学的手順によって決定できる。

【0119】

単独の、または、シクロスボリンA、ラパマイシン、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、ミコフェノレート（例えばCellcept（登録商標）、Myfortic（登録商標）等）、アザチオプリン、ブレキナル、デオキシスペルグアリン、レフルノミド、スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニスト（例えばフィンゴリモド、KRP-203等）、LEA-29Y、抗IL-2受容体抗体（例えばダクリズマブ等）、抗CD3抗体（例えばOKT3等）、抗T細胞免疫グロブリン（immunoglobulin）（例えばAntiGamm等）、アスピリン、CD28-B7遮断分子（例えばベラタセプト、アバタセプト等）、CD40-CD154遮断分子（例えば抗CD40抗体等）、タンパク質キナーゼC阻害剤（例えばAEB-071等）、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、メトトレキサート、抗炎症ステロイド（例えばプレドニゾロンまたはデキサメタゾン）もしくはPCT出願第PCT/IB2007/002468号において開示されているものを含み得るがこれらに限定されない1種もしくは複数の追加の薬剤と組み合わせた、化合物(I)等のJAK阻害剤の医薬調製物。これらの組合せは、同じまたは別個の剤形の一部として、同じまたは異なる投与ルートを介して、同じまたは異なる投与スケジュールで、標準的な医薬実務に従って投与され得る。

【0120】

包装材内に収納された提供化合物を含む医薬組成物と、本明細書において記載されている通り、JAK関連状態を治療するために前記医薬組成物を使用できることを指示するラベルまたは添付文書とを含む製造品も提供される。

【0121】

治療方法

一実施形態において、本発明は、哺乳動物、すなわちヒトまたは非ヒト哺乳動物等の対

10

20

30

40

50

象において、JAKに関連する状態を治療または予防する方法であって、有効量の1種または複数の本明細書において記載されている化合物を該対象に投与するステップを含む方法を提供する。JAK関連状態は、JAK1、JAK2、JAK3および/またはTyk2に関係し得る。治療され得る適切な非ヒト対象は、家庭内または野生動物、イヌ、ネコ等のコンパニオンアニマル、ウマ、雌ウシおよび他の反すう動物、ブタ、家禽、ウサギ等を含む家畜、靈長類、例えば、アカゲザルおよびカニクイ(*cynomolgus*)ザル(カニクイ(*crab-eating*)またはオナガザルとしても公知である)を含むマカク、マーモセット、タマリン等のサル、チンパンジーおよびオランウータンを含む類人猿、ならびにラット、マウス、スナネズミ、モルモット等のげっ歯類を含む。一実施形態において、化合物は、場合により薬学的に許容できる担体中、薬学的に許容できる形態で投与される。

【0122】

JAK/STATシグナル伝達は、アレルギー、喘息、移植片(同種移植片)拒絶反応等の自己免疫疾患、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症等の多くの異常免疫応答の媒介、ならびに白血病およびリンパ腫等の固形および血液悪性腫瘍に関与するとされている。JAK/STAT経路の薬学的介入の総説については、Frank、(1999)、Mol. Med. 5:432:456およびSeidelら、(2000)、Oncogene 19:2645~2656を参照されたい。

【0123】

JAK3は特に、様々な生物学的プロセスに関与するとされている。例えば、IL-4およびIL-9によって誘発されるマウス肥満細胞の増殖および生存は、JAK3およびガンマ鎖シグナル伝達に依存することが示されている。Suzukiら、(2000)、Blood 96:2172~2180。JAK3は、IgE受容体媒介性肥満細胞脱顆粒応答においても重大な役割を果たしており(Malaviyaら、(1999)、Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807~813)、JAK3キナーゼの阻害は、アナフィラキシーを含むI型過敏性反応を予防することが示されている(Malaviyaら、(1999)、J. Biol. Chem. 274:27028~27038)。JAK3阻害は、同種移植片拒絶反応に対する免疫抑制を招くことも示されている(Kirken、(2001)、Transpl. Proc. 33:3268~3270)。JAK3キナーゼは、関節リウマチ(Muller-Ladnerら、(2000)、J. Immunol. 164:3894~3901)、家族性筋萎縮性側索硬化症(Trieuら、(2000)、Biochem. Biophys. Res. Commun. 267:22~25)、白血病(Sudbeckら、(1999)、Clin. Cancer Res. 5:1569~1582)、T細胞リンパ腫の一形態である菌状肉腫(Nielsenら、(1997)、Prac. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764~6769)および異常な細胞成長(Yuら、(1997)、J. Immunol. 159:5206~5210、Cattell-Falconeら、(1999)、Immunity 10:105~115)の初期および後期段階に関わる機序にも関与するとされている。

【0124】

JAK3を含むJAKキナーゼは、小児がんの最も一般的な形態である急性リンパ性白血病に罹患した小児由来の初代白血病細胞において多量に発現し、研究により、ある特定の細胞におけるSTAT活性化とアポトーシスを調節するシグナルとの相関関係が示された(Demoulinら、(1996)、Mol. Cell. Biol. 16:4710~6; Jurlanderら、(1997)、Blood 89:4146~52; Kanekoら、(1997)、Clin. Exp. Immun. 109:185~193; およびNakamuraら、(1996)、J. Biol. Chem. 271:19483~8)。該キナーゼは、リンパ球の分化、機能および生存にとって重要であることも公知である。JAK-3は特に、リンパ球、マクロファージおよび肥満細胞の機能において不可欠な役割を果たしている。このJAKキナーゼの重要性を前提として、JAK3に対

10

20

30

40

50

して選択的なものを含む JAK 経路を調節する化合物は、リンパ球、マクロファージまたは肥満細胞の機能が関わっている状態を治療するために有用となり得る (Kudlaczら、(2004) Am. J. Transplant 4: 51~57、Changeliang (2003) Science 302: 875~878)。

【0125】

JAK 経路の標的化、または JAK キナーゼ、特に JAK3 の調節が治療的に有用であることが企図されている状態は、関節炎、喘息、自己免疫疾患、がんまたは腫瘍、糖尿病、ある特定の眼疾患、障害または状態、炎症、腸炎、アレルギーまたは状態、神経変性疾患、乾癬、移植拒絶反応、およびウイルス感染を含む。JAK3 の阻害に有益となり得る状態を以下でさらに詳細に論じる。

10

【0126】

したがって、記載されている化合物、薬学的に許容できる塩および医薬組成物を使用して、下記のような様々な状態を治療することができる。

【0127】

いくつかの実施形態において、本発明の方法および組成物は、関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、線維筋痛、脊椎関節症 (spondyloarthropathies)、痛風性関節炎、腰部脊椎関節症、手根管症候群、乾癬性関節炎、スクレロドーマ (sclerodoma)、イヌ股関節形成不全、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、変形性関節症、腱炎および滑液包炎等、結合組織および関節障害の治療を包含する。

【0128】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、アルツハイマー病、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血、外傷性負傷によって引き起こされる神経変性疾患、AIDS の神経学的合併症、脊髄損傷、ならびにいくつかの末梢神経障害および神経変性障害等、神経炎症および神経変性障害の治療を包含する。

20

【0129】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、単一臓器または単一細胞型自己免疫障害と称されるものを含む自己免疫疾患または障害、例えば、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性萎縮性胃炎の悪性貧血、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性精巣炎、グッドパスチャーリー症候群、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性劇症肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性糸球体症、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡、ならびに、コーガン症候群、ウェゲナー肉芽腫、自己免疫性脱毛症および甲状腺炎を含む、O 細胞 (液性) ベースまたは T 細胞ベースであってよい追加の自己免疫疾患の治療を包含する。

30

【0130】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、I 型糖尿病、若年発症糖尿病および糖尿病による合併症を含む糖尿病の治療を包含する。

【0131】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、消化管 / 胃腸管がん、結腸がん、肝がん、皮膚がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、リンパ腫、白血病 (急性骨髓性白血病および慢性骨髓性白血病を含む)、T 細胞前リンパ球性白血病、腎臓がん、肺がん、筋肉がん、骨がん、膀胱がん、脳腫瘍、転移性黒色腫、カボジ肉腫、骨髄腫 (多発性骨髄腫を含む)、骨髄増殖性障害、増殖性糖尿病網膜症、および血管新生関連障害 (固形腫瘍を含む) を含むがんまたは腫瘍の治療を包含する。

40

【0132】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気道過敏性、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、囊胞性線維症、肺水腫、肺塞栓症、肺炎、肺サルコイドーシス、珪肺症、肺線維症、呼吸器不全、急性呼吸窮迫症候群および肺気腫等の呼吸器障害の治療を包含す

50

る。

【0133】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、エプスタイン・バーウイルス、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘帯状疱疹ウイルスおよびヒトパピローマウイルス等のウイルス感染の治療を包含する。

【0134】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、座瘡、乾癬、湿疹、熱傷、ツタウルシ、アメリカツタウルシ、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、搔痒および強皮症等の皮膚障害の治療を包含する。

【0135】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、アレルギー反応、アレルギー性皮膚炎、再発性気道閉塞、ウマ肺胞性肺気腫、炎症性気道疾患および耳炎の治療を包含する。

10

【0136】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、手術後の疼痛および腫脹、手術後の感染、ならびに手術後の炎症等、手術による障害の治療を包含する。

【0137】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、膵島移植拒絶反応、骨髄移植拒絶反応、移植片対宿主病、骨髄、軟骨、角膜、心臓、椎間板、島、腎臓、肢、肝臓、肺、筋肉、筋芽細胞、神経、膵臓、皮膚、小腸または気管等の臓器および細胞移植拒絶反応、慢性および急性同種移植片拒絶反応、ならびに異種移植を含む、移植拒絶反応の治療を包含する。

20

【0138】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、下痢、便秘、赤痢、潰瘍性大腸炎、胃食道逆流、胃潰瘍、胃静脈瘤、潰瘍、胸焼け、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎および肥満細胞症等の胃腸障害の治療を包含する。

【0139】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、網膜症、ブドウ膜炎、眼球光恐怖症、眼組織への急性損傷、結膜炎、加齢黄斑変性糖尿病性網膜症、網膜剥離、緑内障、卵黄様黄斑ジストロフィー2型、脳回転状網膜脈絡膜萎縮、結膜炎、角膜感染、フックスジストロフィー、虹彩角膜内皮症候群、円錐角膜、格子状ジストロフィー、地図・点・指紋状ジストロフィー、眼ヘルペス、翼状片、近視、遠視、白内障、角結膜炎、春季力タル、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォート・小柳・原田症候群、乾性角結膜炎(ドライアイ)、小水疱、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、および眼性新血管形成等の眼科障害の治療を包含する。

30

【0140】

他の実施形態において、本発明の方法および組成物は、慢性疼痛、急性疼痛、関節痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、異痛、痛覚過敏、灼熱痛、月経痛、腎臓結石、頭痛、片頭痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、歯痛、重症筋無力症、多発性硬化症、サルコイドーシス、ベーチェット症候群、筋炎、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症、負傷後に発生する腫脹、閉鎖性頭部外傷、子宮内膜症、血管炎、敗血症、グルタミン酸神経毒性または低酸素症、脳卒中における虚血／再灌流傷害、心筋虚血、腎虚血、心臓発作、脳卒中、心臓肥大、冠動脈疾患、アテローム硬化症および動脈硬化、臓器低酸素症、ならびに血小板凝集、脳卒中等を含むがこれらに限定されない疼痛の治療を包含する。

40

【0141】

JAK阻害に関連し、治療され得る疾患および障害の追加例は、WO2007/077949、米国特許出願第US2007/0259904号、同第US2007/0207995号、同第US2007/0203162号および同第US2006/029331

50

1号において開示されているものを含む。

【0142】

本明細書において記載されている化合物を、臓器移植拒絶反応の予防のために予防的に使用してもよい。例えば、本発明の化合物および医薬製剤を、臓器移植手術等の外科手術手技の前、最中および／または後に投与してよい。

【0143】

別の実施形態は、JAK-1、JAK-2、JAK-3および／またはTyk-2を含むJAK酵素を阻害する方法であって、JAK酵素を、非治療的量または治療有効量いずれかの本化合物の1種または複数と接触させるステップを含む方法を提供する。そのような方法は、インビポまたはインビトロで行うことができる。インビトロでの接触は、種々の量または濃度の選択された酵素に対する1種または複数の化合物の効能を決定するためのスクリーニングアッセイを伴い得る。治療有効量の1種または複数の化合物とのインビポでの接触は、該接触が発生する動物における、記載されている状態の治療または臓器移植拒絶反応の予防を伴い得る。JAK酵素および／または宿主動物に対する1種または複数の化合物の効果を決定または計測することもできる。JAK活性を決定するための方法は、実施例において記載されているもの、およびWO99/65908、WO99/65909、WO01/42246、WO02/00661、WO02/096909、WO2004/046112またはWO2007/012953において開示されているものを含む。

【0144】

化学合成

本発明の化合物の調製のための代表的手順を、以下のスキームにおいて概説する。出発材料は、購入してもよく、当業者に公知の方法を使用して調製してもよい。同様に、種々の中間体の調製も、当技術分野において公知の方法を使用して達成できる。以下の実施例によって実証される通り、本発明によって包含される化合物を生成するために、出発材料を変え、追加ステップを用いてもよい。加えて、典型的には、様々な溶媒および試薬を使用して、上記の転換を達成することができる。さらに、ある特定の状況では、反応を実施する順序を変更することが有利となり得る。上記の転換を達成するためには、反応基の保護が必要な場合もある。一般に、保護基の必要性、およびそのような基を結合させ、除去するために必要な条件は、有機合成の当業者には明らかとなるであろう。保護基が用いられる場合、概して脱保護が必要とされることになる。適切な保護基、ならびにProtecting Groups in Organic Synthesis、GreeneおよびWuts著に記載されているもの等の保護および脱保護のための方法論は、当技術分野において公知であり、理解されている。

【0145】

本明細書において記載されている化合物は、本願の実施例において説明される通りに合成され得る。

【0146】

一般的合成手順1

本明細書において記載されている化合物は、下記の一般的スキームIに従って合成することもできる。

【0147】

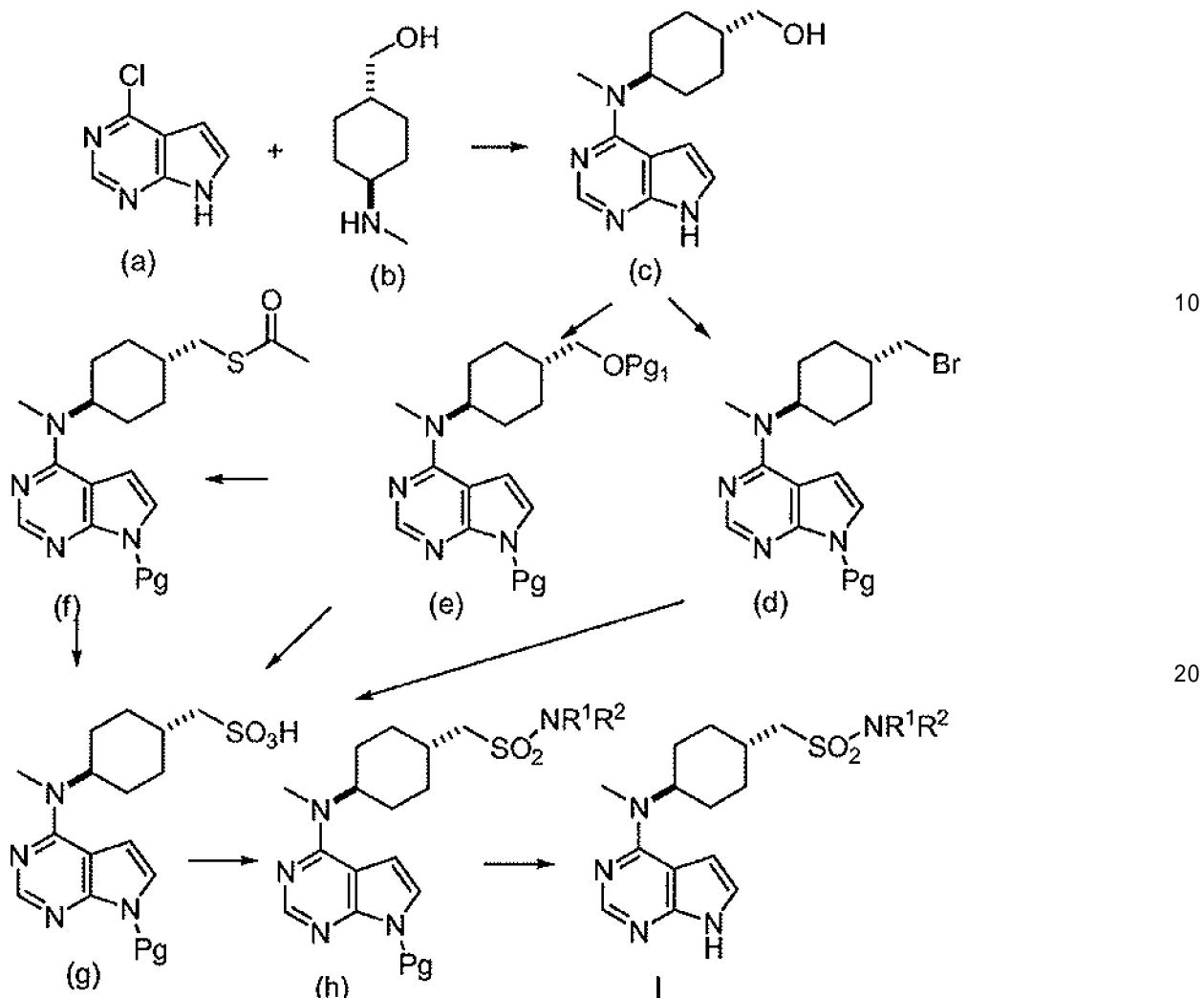
10

20

30

40

【化 8】



【0148】

いくつかの合成法において、本発明の化合物の合成中、官能基を保護および脱保護することが必要な場合がある。本願において、保護基は、PgまたはPg₁等、文字Pg单独でまたは数字表示を加えて指示される。当業者であれば、化合物の保護および脱保護が、例えば「Protective Groups in Organic Synthesis」TW GreeneおよびPGM Wuts著、John Wiley & Sons Inc (1999)ならびにその中の参考文献において記載されている通りの従来の方法によって達成され得ることを認識する。

【0149】

スキームIにおいて、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(a)は市販品を入手できる(GL Synthesis, Inc., Worcester, MA)。4-[(メチルアミノ)-シクロヘキシリ]-メタノール(b)は、テトラヒドロフラン等の非プロトン性無水溶媒中で行うことができる水素化アルミニウムリチウム等の還元剤での処理により、対応するカルボン酸、4-[(tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸から取得できる。(a)から(b)への変換は、典型的には約0から60°の間の温度範囲で行うことができ、反応の完了には数時間を要し得る。

【0150】

スキームIに示す通り、構造(c)の化合物は、トリエチルアミンおよび/または炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下、極性非プロトン性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン水溶液および/またはジメチルスルホキシド等の適切な溶媒中にお

ける、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(a)と4-[メチルアミノ]-シクロヘキシル]メタノール(b)との反応によって合成され得る。この反応は、最大約90°の昇温で行うことができ、反応は最大数時間以上にわたって行うことができる。

【0151】

構造(d)の化合物は、構造(c)の化合物から、上記に示した通りに合成され得る。例えば、構造(d)の化合物は、塩化メチレン等の極性非プロトン性溶媒中、臭化チオニルまたは三臭化リン等の臭素化試薬を使用して非保護シクロヘキシルメチルブロミドを得、これに塩化トシリル等の適切な保護試薬を添加して構造(d)の保護化合物を生じさせ得ることで合成できる。

10

【0152】

構造(e)の化合物は、構造(c)の化合物から、保護プロセスを使用して調製され得る。例えば、PgおよびPg1がいずれもトシリルである場合、(e)は、1ステップ反応において、塩化メチレン等の極性非プロトン性溶媒、D MAP等の触媒、およびトリエチルアミン等の弱塩基の存在下、構造(c)の非保護化合物を塩化トシリルで処理すると調製できる。

【0153】

構造(f)の化合物は、構造(e)の化合物から、適切な求核試薬を使用するS-アルキル化によって合成され得る。故に、保護基(Pg1)がトシリルまたはメシリル等の適切なヒドロキシル保護基である構造(e)の化合物を、ジメチルスルホキシドまたはN-メルピロリジン等の極性溶媒中、チオ酢酸カリウムと反応させて、構造(f)の化合物を生じさせることができる。この反応は、最大75°の昇温で行うことができ、最大2時間以上にわたって起こり得る。

20

【0154】

構造(g)の化合物は、式(f)の化合物から、酸化手順によって合成され得る。酸化ステップは本スキームにとって重大なものではなく、多くの酸化条件、例えば、「Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Oxidising and Reducing Agents」、S.D.BurkeおよびR.L.Danheiser編において記載されているものが当業者に公知である。いくつかの実施形態において、水で湿らされていてもよい構造(f)の化合物をギ酸で処理し、続いて過酸化水素をゆっくり添加してよい。そのような反応は、室温で攪拌しながら、最大約15時間以上にわたって行われ、構造(g)の化合物を生じさせることができる。代替として、Oxone(登録商標)(DuPont)を酢酸等の極性溶媒中で用いてよい。一実施形態において、反応は酢酸カリウムの存在下で実施され、式(g)の化合物のカリウム塩が生成される。

30

【0155】

構造(g)の化合物は、構造(e)の化合物から、極性溶媒中、亜硫酸ナトリウム等の適切な硫黄求核試薬で処理すると直接合成できる。代替として、構造(g)の化合物は、構造(d)の化合物から、亜硫酸ナトリウムで求核置換すると合成できる。

【0156】

40

N,N-ジメチルホルムアミド等の極性共溶媒を加えた塩化メチレン等の極性非プロトン性溶媒中、塩化チオニル等の塩素化剤での式(g)のスルホン酸の処理により、適切な塩素化合物を提供することができる。この反応は、還流条件下で行うことができる。次いで、塩素化合物を、テトラヒドロフラン等の非プロトン性無水溶媒中で、未希釈のガス状形態であつてよい適切なアミンと反応させるか、またはテトラヒドロフラン等の非プロトン性無水溶媒に溶解して、構造(h)の化合物を生成することができる。いくつかの実施形態において、この反応は室温で行うことができる。場合により、トリエチルアミン等の無水弱塩基を使用して、反応中に生じた塩酸を除去してもよい。

【0157】

本発明の式Iaの化合物は、Pgが適切な保護基である式(h)の化合物から、当業者

50

に公知の脱保護手順によって調製され得る。例えば、保護基 (P g) がトシリである場合、適切な脱保護条件は、メタノールまたはイソプロパノール等のプロトン性溶媒ならびに場合によりテトラヒドロフランおよび水等の混和性共溶媒中における、水酸化リチウムまたは水酸化カリウム等の塩基との反応を伴う。この脱保護反応は、ほぼ室温で数時間以上にわたって行うことができ、それにより、式 I a の脱保護アミンを生成することができる。

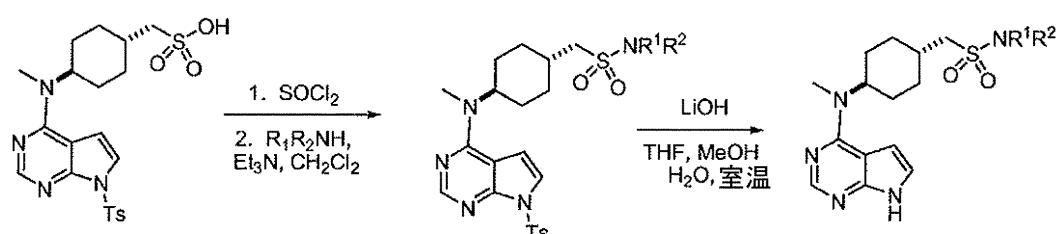
【0158】

一般的合成手順 2

本明細書において記載されている化合物は、下記の一般的スキーム 2 に従って合成した。

【0159】

【化9】



10

20

【0160】

実施例において、Ts は、下記の構造を有するトシリ基を指し、ここで、

【0161】

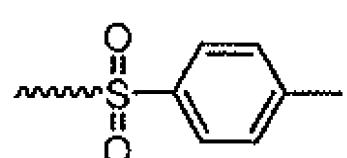
【化10】



は、結合点：

【0162】

【化11】



30

を指示する。

【0163】

ステップ 1：((1r, 4r)-4-(メチル(7-トシリ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)メタンスルホン酸 (4.2 g, 8.75 mmol)、ジクロロメタン (80 mL) および N, N'-ジメチルホルムアミド (300 μL) で満たした 250 mL の丸底フラスコに、塩化チオニル (10 mL) を 22 ~ 28 ℃ で 10 分間かけてゆっくり添加した (反応は発熱性であり、添加中にガスが発生した)。反応混合物を 3 時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、N₂ 下で終夜攪拌した。溶媒のほとんどを、減圧下、次いで高真空下で少なくとも 2 時間蒸発させて乾燥褐色固体を生じさせ、これを全く精製することなく直ちに次のステップに使用した。

40

【0164】

ステップ 2：2 mL (125 μmol) の、無水 N, N'-ジメチルホルムアミド中のステップ 1 から新たに調製したスルホニルクロリド (0.0625 M) を、200 μmol の適切なアミン、R₁R₂NH で満たしたバイアルに添加し、続いて 100 μL のトリエチルアミンを添加した。反応混合物を室温で 16 時間振とうした後、溶媒を減圧下で蒸発させた。2 mL の 5% Na₂CO₃ および 2 mL の酢酸エチルの溶液をバイアルに添加

50

した。混合物をボルテックスし、遠心分離した。有機相を収集し、減圧下で濃縮乾固した。

【0165】

ステップ3：試料を1mLのMeOH / THF / H₂O (2 / 2 / 1, v / v / v)に再溶解した。0.1mLの2N水酸化リチウム (200 μmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、試料を1.5mLのジメチルスルホキシドで希釈し、HPLCによって精製した。

【実施例】

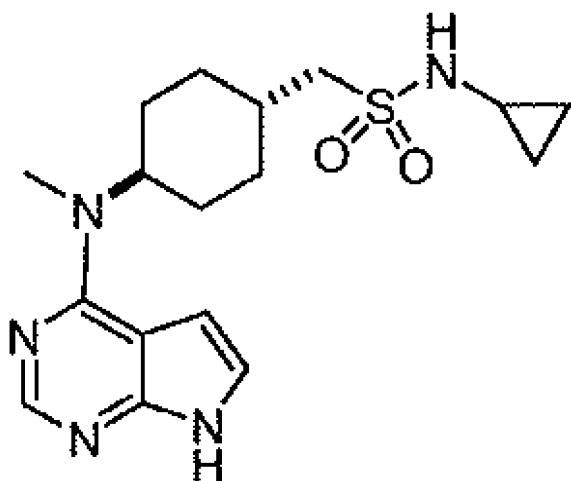
【0166】

(実施例1)

10

【0167】

【化12】



20

N - シクロプロピル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド

ステップ1：N - シクロプロピル - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミドの合成

30

Trans - 4 - (メチル (7 - トシリル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシル) メタンスルホン酸 (0.5 g, 1.04 mmol) を、ジクロロメタン (4 mL) および N , N' - ジメチルホルムアミド (50 μL) の溶液に懸濁した。系を窒素でフラッシュし、塩化チオニル (0.38 mL, 5.22 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 40 ~ 45 度で 2 時間加熱し、真空濃縮し、残留物をクロロホルム (5 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.3 mL) 、続いてクロロホルム (5 mL) 中の (3R) - 3 - ピロリジノール (60 mg, 1.0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を、窒素下室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、真空濃縮した。残留物を、テトラヒドロフラン (3 mL) 、メタノール (3 mL) および水 (1 mL) の混合物に溶解した。水酸化リチウム (50 mg, 2.08 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、水を添加した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。生成物を白色固体 (201 mg, 53 %) として単離した。LCMS m/z 364.2 (C₁₇H₂₅N₅O₂S の M+H 計算値は 363.4 である) . LCMS (C - 18 カラム、勾配溶離 10 分クロマトグラフ、95 : 5 から 5 : 95 水 / アセトニトリル、保持時間 3.38 分) 。

40

【0168】

表1中の化合物は、一般的合成手順1に従って合成した。

【0169】

【表1 - 1】

表1

実施例	構造	化合物名	低分解能LCMS (M+H) [M+H] [M+H] [M+H]
2		4-(2-[(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonyl)benzenesulfonamide	507.1
3		N-[2-(4-hydroxybenzyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	444
4		N-[2-(2,4-dimethylphenyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	456
5		N-[2-(2-methoxybenzyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	458
6		N-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	464
7		N-[2-(4-methylphenyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	442
8		N-[2-(4-fluorophenyl)-1-(trans-4-[methyl-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methyl]amino)cyclohexylmethyl]sulfonylamine	478

【表1-2】

実施例	構造	化合物名	低分解能LCMS (M+H) ⁺
9		N-[2-(フルオロ-2-(3-フルオロ-2-フルオロフェニル)エチル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシル}-メタ ンスルホンアミド	478
10		N-[2-(3-メトキシフェニル)-エチル]-1-{trans-4-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シ クロヘキシル}-メタンスルホンアミド	458.2
11		N-[2-(フルオロ-2-(4-フルオロ-2-フルオロフェニル)エチル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシル}-メタ ンスルホンアミド	464
12		1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシル}-N-{2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]エチル}-メタ ンスルホンアミド	496
13		N-[2-{2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリ ミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	514

10

20

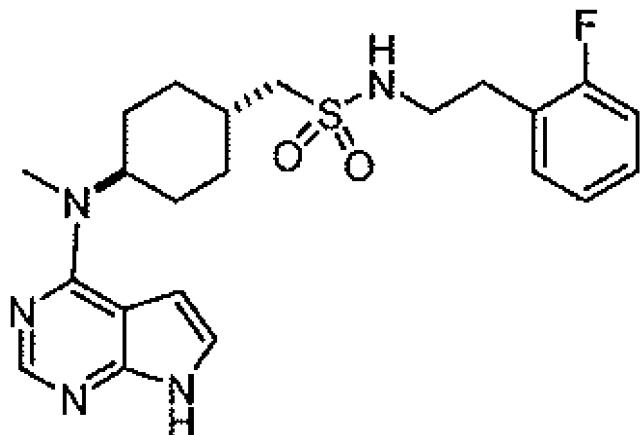
30

【0171】

(実施例14)

【0172】

【化13】



40

N - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - { trans - 4 - [メチル (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロヘキシル } メタンスルホンアミド

ステップ1：((1r,4r)-4-(メチル(7-トシリル-7H-ピロ口[2,3-

50

d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリ) メタンスルホン酸 (4.2 g、8.75 mmol)、ジクロロメタン (80 mL) および N, N' - ジメチルホルムアミド (300 μL) で満たした 250 mL の丸底フラスコに、塩化チオニル (10 mL) を 22 ~ 28 で 10 分間かけてゆっくり添加した (反応は発熱性であり、添加中にガスが発生した)。反応混合物を 3 時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、N₂ 下で終夜攪拌した。溶媒のほとんどを、減圧下、次いで高真空下で少なくとも 2 時間蒸発させて乾燥褐色固体を生じさせ、これを全く精製することなく直ちに次のステップに使用した。

【0173】

ステップ 2 : 2 mL (125 μmol) の、無水 N, N' - ジメチルホルムアミド中のステップ 1 から新たに調製したスルホニルクロリド (0.0625 M) を、200 μmol の (2 - フルオロフェニル) エチルアミンで満たしたバイアルに添加し、続いて 100 μL のトリエチルアミンを添加した。反応混合物を室温で 16 時間振とうした後、溶媒を減圧下で蒸発させた。2 mL の 5% Na₂CO₃ および 2 mL の酢酸エチルの溶液をバイアルに添加した。混合物をボルテックスし、遠心分離した。有機相を収集し、減圧下で濃縮乾固した。試料を 1 mL の MeOH / THF / H₂O (2 / 2 / 1, v / v / v) に再溶解した。0.1 mL の 2 N 水酸化リチウム (200 μmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、試料を 1.5 mL のジメチルスルホキシドで希釈し、HPLC によって精製した。LCMS m/z 446.3 (C₂₂H₂₈FN₅O₂S の M+H 計算値は 446.5 である)。

【0174】

表 2 中の化合物は、一般的合成手順 2 に従って合成した。

【0175】

10

20

【表2-1】

表2

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H)
15		1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-N-(2-フェニルエチル)メタンスルホンアミド	428.1
16		N-ベンジル-1-{trans-4-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	414.6
17		N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1-{trans-4-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	382.3
18		N-(4-メトキシベンジル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド	444.5
19		1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-メタンスルホンアミド	415.5
20		N-[4-(シアノメチル)フェニル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}メタンスルホンアミド	439.1
21		N-(4-シアノフェニル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	425.4
22		1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-N-1H-ピラゾール-5-イル-メタンスルホンアミド	390.5

【0176】

【表 2 - 2】

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H)
23		N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	404.5
24		N-1H-インドール-5-イル-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	439.4
25		N-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	435.1
26		N-1H-インダゾール-5-イル-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	440.1
27		N-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	472.4
28		N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	431.5
29		N-[(6-アミノピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	444.5
30		N-(6-メチルピリジン-3-イル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	415.4

【0177】

【表 2 - 3】

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H) ⁺
31		N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	462.35
32		1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-N-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]-メタンスルホンアミド	440.35
33		N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	446.35
34		N-[(2-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	467.15
35		N-メチル-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-メタンスルホンアミド	429.35
36		N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	462.35
37		N-[trans-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)シクロヘキシル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	464.25
38		N-[2-(2-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピラジン-2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}-メタンスルホンアミド	488.25

【表 2 - 4】

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H)
39		N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	480.25
40		N-[3-(2-メトキシフェニル)-2-((2-メトキシフェニル)メチル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	472.35
41		tert-ブチル(3-[(trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシリル]メチル)スルホニル]アミノシクロブチル)-カルバメート	493.35
42		N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-エチル]-1-{trans-4-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	496.55
43		N-メチル-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-シクロヘキシリル}-N-(ピラジン-2-イルメチル)-メタンスルホンアミド	430.45
44		N-(1-ベンジルシクロブチル)-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	468.65
45		N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	430.35
46		N-[(1R,2R)-2-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	486.55

【表 2 - 5】

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H)
47		1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-N-[2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-メタンスルホンアミド	408.35
48		1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-N-(3,4,4-トリフルオロブト-3-エン-1-イル)メタンスルホンアミド	432.35
49		N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-メタンスルホンアミド	382.15
50		N-[2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-メタンスルホンアミド	443.45
51		N-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-メタンスルホンアミド	444.45
52		N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{trans-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-メタンスルホンアミド	432.35
53		1-{cis-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-N-(2-フェニルエチル)-メタンスルホンアミド	428.0
54		N-ベンジル-1-{cis-4-[メチル(7H-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリ}-メタンスルホンアミド	414.5

【表 2 - 6】

実施例	構造	化合物名	低分解能 LCMS (M+H)
55		N-(シクロプロピルメチル)-1-{cis-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	378.1
56		N-(4-メトキシベンジル)-1-{cis-4-[メチル(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシリル}-メタンスルホンアミド	444.5

【0181】

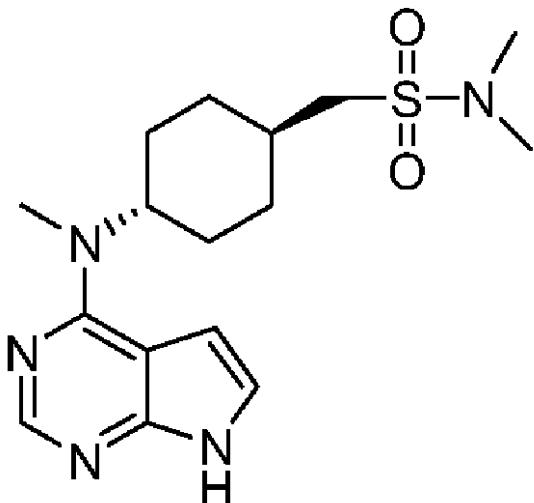
(実施例 57)

【0182】

【化14】

10

20



30

N, N - デミチル ((1R, 4R) - 4 - (メチル (7H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) - メタンスルホンアミド

ステップ1： ((1R, 4R) - 4 - (メチル (7 - トシリル - 7H - ピロ口 [2 , 3 - d] - ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) メタンスルホニルクロリド (100mg、0.20mmol) のクロロホルム (2ml) 溶液に、THF 中 2.0M デミチルアミンの溶液 (1.0ml) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。低压での回転蒸発によって揮発物を除去して、粘性油を得た。油を、少量の塩化メチレンに溶解し、シリカゲルの 10g カートリッジに適用した。カートリッジをアセトン / ヘプタン勾配で溶離し、これにより、純粋な生成物、N, N - デミチル ((1R, 4R) - 4 - (メチル (7 - トシリル - 7H ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) メタンスルホンアミドを白色固体 (76mg、75%) として提供した。

40

【0183】

ステップ2： N, N - デミチル ((1R, 4R) - 4 - (メチル (7 - トシリル - 7H ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) メタンスルホンアミドのメタノール性 (5ml) 混合物に、炭酸セシウム (97mg、0.3mmol)

50

を添加した。反応物を、セ氏50度で4時間攪拌した。反応混合物への水(10ml)の添加により、生成物が純粋な形態で沈殿した。生成物、N,N-ジメチル((1R,4R)-4-(メチル(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)メタンスルホンアミドを吸引濾過によって捕捉し、真空下で乾燥させた(36mg、66%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 - 1.47 (m, 2 H) 1.68

1.79 (m, 2 H) 1.88 - 1.97 (m, 2 H) 2.02 - 2.10 (m, 1 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.83 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 2.91 (s, 6 H) 3.26 (s, 3 H) 4.82 (br. s., 1 H) 6.57 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.98 (br. s., 1 H); m/z (CI) 352 ([M+H]⁺). 10

【0184】

生物学的評価

JAK酵素アッセイ

材料

組換えJAK1(カタログ番号PV4775)、JAK2(カタログ番号PV4210)およびJAK3(カタログ番号PV3855)は、(Invitrogen Corporation, Madison, WI)から購入した。この研究において使用したTyk2(His-Tyk2(888~1182, C936S, C1142S))は、Pfizer Laboratoriesで発現および精製された。アデノシン5'-三リン酸(ATP)は、(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO)から入手した。JAK2およびJAK3アッセイに使用したJAKtideペプチド(ペプチド配列、FITC-KGGEELYFELVKK)ならびにJAK1およびTyk2アッセイに使用したIRS-1ペプチド(ペプチド配列、5-FAM-KKSRGDYMTMQIG)は、(American Peptide Company, Sunnyvale, CA)から購入した。コーティング試薬3は、(Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)から購入した。 20

【0185】

方法

ペプチド移動度シフトアッセイを使用して、JAKtide(JAK2およびJAK3)またはIRS-1ペプチド(JAK1およびTyk2)のリン酸化を定量化した。反応は、384ウェルプレート(Matrical MP-101)中、総体積10μLで行った。反応混合物は、20mMのHEPES、pH7.4、10mMの塩化マグネシウム、0.01%のウシ血清アルブミン(BSA)、0.0005%のツイン20、ATP(JAK2およびJAK3については4μM、JAK1については40μM、ならびにTyk2については7μM)、2%のDMSOおよび1μMのペプチド基質(JAK2およびJAK3についてはJAKtide、ならびにJAK1およびTyk2についてはIRS-1ペプチド)を含有していた。化合物を100%ジメチルスルホキシド中で連続希釈し、二通りまたは四通りの11点用量応答で試験した(10μLの反応物当たり200nMの化合物/DMSOを添加した)。2nMのJAK2、1nMのJAK3、12nMのTyk2または20nMのJAK1の最終濃度まで酵素を添加することによって反応を開始した。アッセイを、JAK1については240分間、JAK2については150分間、JAK3については90分間およびTyk2については70分間実行した。20uLの140mM HEPES、22.5mM EDTAおよび0.15%コーティング試薬3を用いて、規定の時間にアッセイを停止した。(Caliper Life Sciences)製のラボチップ3000(LC3000)機器にプレートを載置して、リン酸化ペプチドの形成を計測した。(Caliper Life Sciences)製のヒツウェル解析ソフトウェア(Hits Well Analyzer Software)を使用してデータを解析して、形成された生成物の量を取得した。 40

【0186】

次いで、非阻害対照および無酵素対照に基づいて各データ点が阻害%として表現される内部アプリケーションに、データをインポートした。次いで、4パラメータロジスティック方程式（方程式1）を使用して用量応答データを当てはめて、IC₅₀を決定する。

方程式1：

【0187】

【数1】

$$y = \frac{\text{最大値}-\text{最小値}}{1 + \left(\frac{x}{\text{IC}_{50}} \right)^s} + \text{最小値}$$

10

式中、最大値は当てはめられた非阻害値であり、最小値は当てはめられた完全阻害値であり、sは傾斜因子である。

【0188】

このプロトコルを使用して、下記の結果を作成した。

【0189】

20

【表3-1】

実施例	JAK3:IC50 (μM)	JAK2:IC50 (μM)	JAK1:IC50 (μM)
1	0.224	0.0454	0.01
2	0.166	0.0149	0.00182
3	0.257	0.0286	0.00225
4	0.139	0.00917	0.00301
5	0.188	0.017	0.00378
6	0.101	0.0118	0.00422
7	0.137	0.0113	0.00444
8	0.403	0.0323	0.00605
9	0.531	0.0397	0.0105
10	0.301	0.0341	0.011
11	0.424	0.0619	0.0135
12	0.511	0.0555	0.0165
13	0.563	0.0553	0.0174
14	0.148	0.0205	0.00465
15	0.0878	0.012	0.00287
16	0.182	0.0294	0.0135
17	0.332	0.0442	0.0163
18	0.175	0.0275	0.0213
19	0.376	0.0579	0.0093
20	0.0961	0.0381	0.00958
21	0.14	0.0524	0.0103
22	0.241	0.0324	0.0152
23	0.342	0.0305	0.0186
24	0.0558	0.00455	0.00165
25	0.228	0.0574	0.0186
26	0.175	0.0394	0.019
27	0.0543	0.00747	0.00219
28	0.121	0.0222	0.00872

10

20

30

40

【0190】

【表3-2】

実施例	JAK3:IC50 (μM)	JAK2:IC50 (μM)	JAK1:IC50 (μM)
29	0.514	0.051	0.0167
30	0.221	0.0476	0.0165
31	0.154	0.019	0.00367
32	0.144	0.0236	0.00434
33	0.192	0.0242	0.00495
34	0.224	0.0247	0.00676
35	0.622	0.0761	0.00685
36	0.294	0.0414	0.0077
37	0.212	0.0333	0.00873
38	0.145	0.0554	0.00913
39	0.24	0.0306	0.00979
40	0.208	0.0298	0.0107
41	0.292	0.123	0.0116
42	0.427	0.0557	0.0145
43	0.517	0.0532	0.0149
44	0.641	0.112	0.0151
45	0.49	0.0497	0.0153
46	0.355	0.0184	0.0156
47	1.06	0.174	0.0161
48	0.267	0.066	0.0196
49	0.526	0.0642	0.0214
50	0.633	0.0806	0.0216
51	0.237	0.0202	0.0233
52	0.762	0.107	0.024
53	0.119	0.0347	0.0115
54	0.162	0.0542	0.0193
55	0.201	0.0341	0.0114
56	0.114	0.0366	0.0107
57	0.174	0.0275	0.00733

10

20

30

40

マウスコラーゲン誘発性関節炎モデル

8 ~ 10 週齢の雄 D B A / 1 マウス (18 ~ 22 g) を Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) から入手し、食物および水を自由に提供する。完全フロイントアジュvant (Sigma, St. Louis, MO) 中で乳化した 50 µg のニワトリ II 型コラーゲン (Marie Griffiths 博士、University of Utah) の皮下注射によりマウスを免疫化し、21 日後、不完全フロイントアジュvant (Sigma) 中 50 µg の同じ抗原で追加免疫する。50 mM のクエン酸一水和物、pH 3 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) を含有する 0.5% のメチルセルロース / 0.025% のツイン 20 (Sigma) に化合物を再懸濁する。経口強制飼養によってマウスにビヒクリまたは様々な用量の化合物を投与し、免疫化 35 日後から始めて毎日、疾患をモニターする。重症度を各足において 0 ~ 3 (12 / マウスの最大スコア) [ここで、0 = 無症状、1 = 足の指の赤みまたは腫脹、2 = 足全体のひどい腫脹または変形、3 = 関節強直である] でスコア付ける。各治療群についての平均重症度スコアとして表現する。疾患重症度の経時変化から曲線下面積 (AUC) を化合物の各用量について算出し、制御活性のパーセントを効能の尺度として使用する。

【0192】

本明細書において使用される場合、「a」または「an」への言及は、「1つまたは複数」を意味する。全体を通して、数字の指示がなければ、複数形および単数形は交換可能なものとして扱われるべきである。

【0193】

当業者には理解されるであろう通り、ありとあらゆる目的のために、特に書面による明細を提供するという観点から、本明細書において開示されるすべての範囲は、ありとあらゆる可能な部分範囲およびその部分範囲の組合せ、ならびに該範囲を構成する個々の値、特に整数値も包含する。収載されている任意の範囲は、同範囲を十分に記述し、少なくとも 2 等分、3 等分、4 等分、5 等分、10 等分等に細分化することができるが容易に認識され得る。非限定的な例として、本明細書において論じられる各範囲は、下部 3 分の 1、中部 3 分の 1 および上部 3 分の 1 等に容易に細分化され得る。例えば、範囲 C₁ ~ C₆ は、部分範囲 C₂ ~ C₆、C₃ ~ C₆、C₃ ~ C₅、C₄ ~ C₆ 等、ならびに、C₁ (メチル (methyl))、C₂ (エチル)、C₃ (プロピル)、C₄ (ブチル)、C₅ (ペンチル) および C₆ (ヘキシル) を個々に含む。これも当業者には理解されるであろう通り、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」、「を超える」「以上」等の言い回しはすべて、列挙されている数字を含み、その後上記で論じた部分範囲に細分化され得る範囲を指す。同じように、本明細書において開示されているすべての比率は、そのより広い比率内に入るすべての部分比率も含む。

【0194】

マーカッシュ群等、一般的な方式でメンバーと一緒にグループ化されている場合、本発明は収載されている全群を全体としてだけでなく、群の各メンバーを個々に包含し、主群のすべての可能な下位群も包含することも、当業者であれば容易に認識するであろう。加えて、あらゆる目的のために、本発明は、主群だけでなく、群メンバーの 1 つまたは複数が存在しない主群も包含する。本発明は、特許請求されている発明における群メンバーのいずれか 1 つまたは複数の明白な除外も想定している。

【0195】

当業者には理解されるであろう通り、原料の分量、分子量等の特性、反応条件等を表現しているものを含むすべての数字は近似であり、いずれの場合も用語「約」によって修飾されているものとして理解される。これらの値は、本発明の教示を利用して当業者が取得することが求められている所望の特性に応じて、変動し得る。そのような値は、そのそれぞれの試験計測値において見られる標準偏差によって必然的に生じる変動性を本質的に含有することも理解される。

【0196】

10

20

30

40

50

上記の実施形態の詳細な記述は、本発明、その原理およびその実践的用途を他の当業者に知らせることのみを意図されており、その結果、他の当業者は特定の使用の要件に最適となり得るように本発明をその多数の形態に適応させ、適用することができる。したがって、本発明は、上記の実施形態に限定されず、様々に修正され得る。

【配列表】

0005739446000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
		A 6 1 P 31/12
		A 6 1 P 29/00 1 0 5
		A 6 1 P 43/00 1 0 1
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 43/00 Z N A

(72)発明者 ジン シエ

アメリカ合衆国 6 3 0 2 1 ミズーリ州 ポールワイン市 キャッスル・パインズ・シーティ .
4 2 3

(72)発明者 ミシェル アン プロモ

アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミズーリ州 チェスターフィールド リールフット・レイク・ディ
アール . 1 4 2 4 6

(72)発明者 エリック ジョン ジャコブセン

アメリカ合衆国 6 3 0 0 5 ミズーリ州 チェスターフィールド市 レイス・パーク・シーティ
. 1 5 0 3

(72)発明者 ホーング - チフ フアング

アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミズーリ州 チェスターフィールド市 ヌーニング・ツリー・ドラ
イブ 1 1 2 6

(72)発明者 トッド マダックス

アメリカ合衆国 4 9 0 0 9 ミシガン州 カラマズー市 ヴィスタ・リッジ 5 8 5 6

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 特表2 0 0 2 - 5 1 8 3 9 3 (J P , A)

特表2 0 0 4 - 5 0 1 9 2 2 (J P , A)

国際公開第2 0 0 7 / 0 4 1 1 3 0 (WO , A 2)

国際公開第2 0 0 8 / 0 9 0 1 8 1 (WO , A 1)

国際公開第2010/020905(WO,A1)
国際公開第2011/045702(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D 487/04

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)