

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年7月2日 (2015.7.2)

【公表番号】特表2014-518870(P2014-518870A)

【公表日】平成26年8月7日 (2014.8.7)

【年通号数】公開・登録公報2014-042

【出願番号】特願2014-510933(P2014-510933)

【国際特許分類】

C 07D 401/14 (2006.01)

A 61K 31/496 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 21/02 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 31/00 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

A 61P 31/18 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61K 31/661 (2006.01)

C 07F 9/6558 (2006.01)

【F I】

C 07D 401/14 C S P

A 61K 31/496

A 61P 9/10

A 61P 9/10 1 0 1

A 61P 11/00

A 61P 13/12

A 61P 21/02

A 61P 25/00

A 61P 25/28

A 61P 31/00

A 61P 31/04

A 61P 31/18

A 61P 35/00

A 61P 37/06

A 61P 43/00 1 1 1

A 61K 31/661

C 07F 9/6558

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月15日 (2015.5.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

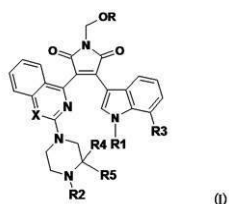
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



[ 式中、

X は、C H または N であり ;

R は、H または  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり ;R 1 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であり ;R 2 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であり ;R 3 は、H、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、C N、H a l または O H であり ;

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であるか ; または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する ]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

## 【請求項 2】

X が C H であり ;

R が H であり ;

R 1 が H であり ;

R 2 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であり ;R 3 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であり ;

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか ; または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

## 【請求項 3】

X が N であり ;

R が  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり ;

R 1 が H であり ;

R 2 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキル であり ;

R 3 が H であり ;

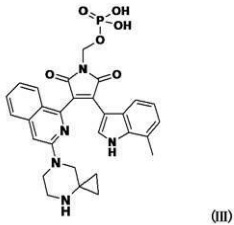
R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか ; または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

## 【請求項 4】

式 (I I I) :

## 【化 2】



で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

リン酸モノ - [3 - [3 - (4, 7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル]エステル水和物である、請求項 1 または 4 記載の化合物。

## 【請求項 6】

3 - [3 - (4, 7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2, 5 - ジオンまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

## 【請求項 7】

リン酸モノ - {3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル}エステルまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 または 3 記載の化合物。

## 【請求項 8】

P K C または他のキナーゼのメディエーターが一因となる障害または疾患の処置に使用するための、医薬組成物であって、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物を含む、組成物。

## 【請求項 9】

当該治療または予防が、T リンパ球、B リンパ球、マスト細胞、好酸球または心筋細胞が介在し得、故に、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、アテローム性動脈硬化症、脳梗塞、血管形成術のような血管損傷に起因する血管閉塞、再狭窄、線維症（特に、肺であるが、腎線維症のような他のタイプの線維症も）、血管新生、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、C N S 病、例えば、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症、癌、感染性疾患、例えば、A I D S、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血 / 再灌流損傷、例えば、心筋梗塞、脳卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、または外傷性ショックに適応し得る、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

当該治療または予防が臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、多発性硬化症、乾癬または関節リウマチに立ち向かうものである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の治療上有効量、および第 2 の薬剤を含む、組合せ、例えばキット。

## 【請求項 12】

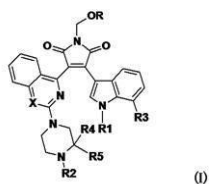
好ましくは、特に図 1 および / または表 1 に示されるような、9.525、16.356、17.091、18.005、20.859（各々、±0.2）の屈折角 2 でのピークのうち、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つ、より好ましくは 3 つ、さらに好ましくは 4 つ、

特に 5 つ、最も好ましくは全てを有する X 線粉末回折パターンを有する、リン酸モノ - [ 3 - [ 3 - ( 4 , 7 - ジアザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 7 - イル ) - イソキノリン - 1 - イル ] - 4 - ( 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル ] エステル、特にその一水和物、の結晶体。

【請求項 13】

請求項 1 で定義した式 ( I ) :

【化 3】



[ 式中、

X は、C H または N であり ;

R は、H または  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり ;

R 1 は、H ; または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり ;

R 2 は、H ; または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり ;

R 3 は、H ;  $\text{C}_{1-4}$  アルキル ; C N ; H a l ; または O H であり ; and

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであるか ; または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

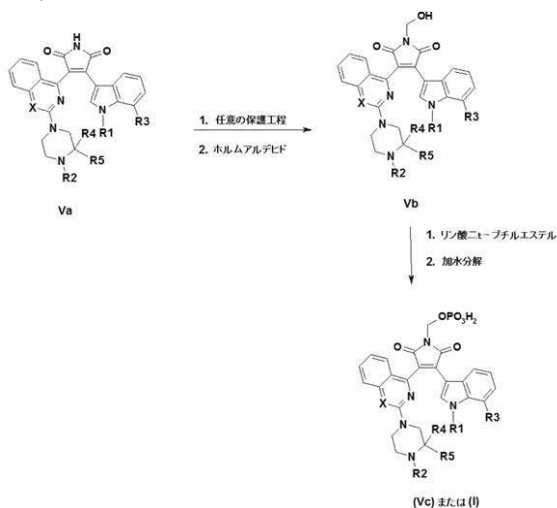
で示される化合物の製造方法であって、

( a ) 任意に、R 1 および / または R 2 が水素である化合物の場合、式 ( V a ) で示されるマレイミドを T H F またはジクロロメタンのような溶媒および / またはトリエチルアミンのような塩基の存在下または不在下にて例えば二炭酸ジ - tert - ブチルで処理することによって、必要に応じて R 1 および / または R 2 において水素の代わりに tert - ブトキシカルボニル基を含む式 ( V a ) で示されるマレイミドを得ること ;

( b ) 保護されていてもよい式 ( V a ) で示されるマレイミドを溶媒および / または炭酸カリウムのような塩基の存在下または不在下にて例えばホルムアルデヒドで処理することによって、R = H である式 ( V b ) で示されるアルコールを得ること ;

( c ) 任意に、式 ( V b ) で示されるアルコールを典型的には塩基 ( 例えば、D B U またはトリメチルアミン ) の存在下にて例えばトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、典型的には塩基 ( 例えば、D B U またはトリメチルアミン ) の存在下にてリン酸化剤 ( 例えばリン酸エステル、例えばリン酸ジ - tert - ブチルエステル ) で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒 ( 例えば、T H F、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたは同類のもの ) の不在下または存在下にて適当な酸 ( 例えば、塩酸または T F A ) で処理して、一般式 ( I ) で示される最終生成物を得るか、または代替工程 ( c ) として、式 ( V b ) で示されるアルコールをリン酸エステル ( 例えばリン酸二 tert - ブチルエステル ) で、例えばミツノブ反応条件下にて直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、例えばトリフルオロ酢酸で例えばジクロロメタン中にて加水分解して、式 ( I ) で示される最終生成物を得ることを含む方法。

## 【化 4】



## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

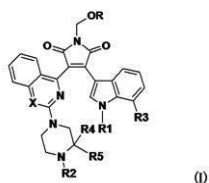
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

別の実施態様では、式 (I) :

## 【化 13】



[ 式中、X は、CH または N であり；R は、H または  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり；R1 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；R2 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；R3 は、H、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、CN、Hal または OH であり；R4 および R5 は、お互いに独立して、H、または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであるか；または R4 および R5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する ]

で示される化合物の製造方法であって、

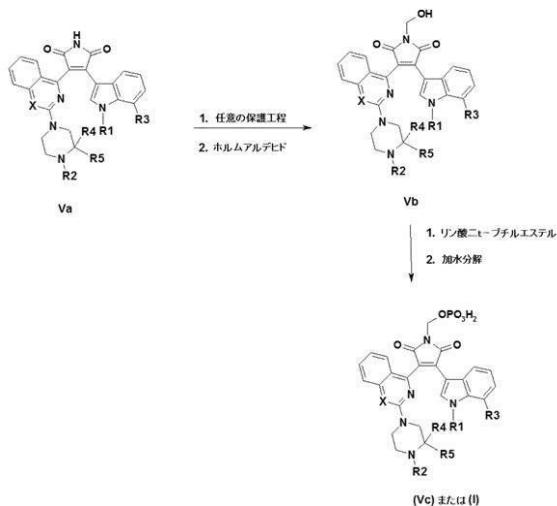
(a) 任意に、R1 および / または R2 が水素である化合物の場合、式 (Va) で示されるマレイミドを THF またはジクロロメタンのような溶媒および / またはトリエチルアミンのような塩基の存在下または不在下にて例えば二炭酸ジ-tert-ブチルで処理することによって、必要に応じて R1 および / または R2 において水素の代わりに tert-ブトキシカルボニル基を含む式 (Va) で示されるマレイミドを得ること；

(b) 保護されていてもよい式 (Va) で示されるマレイミドを溶媒および / または炭酸カリウムのような塩基の存在下または不在下にて例えばホルムアルデヒドで処理することによって、R = H である式 (Vb) で示されるアルコールを得ること；

(c) 任意に、式 (Vb) で示されるアルコールを典型的には塩基 (例えば、DBU またはトリメチルアミン) の存在下にて例えばトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、典型的には塩基 (例えば、DBU またはトリメチルアミン) の存在下にてリン酸化剤 (例えばリン酸エステル、例えばリン酸ジ-tert-ブチルエステル) で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒 (例えば、THF、ジクロロメタ

ン、ジクロロエタンまたは同類のもの)の不在下または存在下にて適当な酸(例えば、塩酸またはTFA)で処理して、一般式(I)で示される最終生成物を得るか、または代替工程(c)として、式(Vb)で示されるアルコールをリン酸エステル(例えばリン酸二tert-ブチルエステル)で、例えばミツノブ反応条件下にて直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、例えばトリフルオロ酢酸で例えばジクロロメタン中にて加水分解して、式(I)で示される最終生成物を得ることを含む方法が提供される。

【化14】

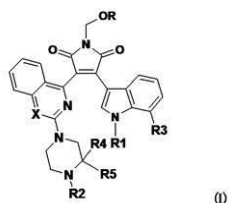


以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[ 1 ]

式 ( I ) :

【化1】



[ 式中、

X は、CH または N であり；

R は、H または  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり；

R1 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R2 は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R3 は、H、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、CN、Hal または OH であり；

R4 および R5 は、お互いに独立して、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであるか；または R4 および R5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

[ 2 ]

X が CH であり；

R が H であり；

R1 が H であり；

R2 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R3 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか ; または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

[ 1 ] に記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物

。

[ 3 ]

X が N であり ;

R が  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり ;

R 1 が H であり ;

R 2 が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり ;

R 3 が H であり ;

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか ; または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

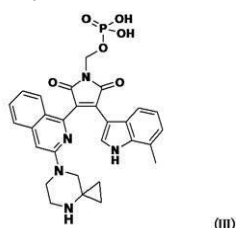
[ 1 ] に記載の式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物

。

[ 4 ]

式 ( I I I ) :

【化 2】



で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物である [ 1 ] に記載の化合物。

[ 5 ]

リン酸モノ - [ 3 - [ 3 - ( 4 , 7 - ジアザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 7 - イル ) - イソキノリン - 1 - イル ] - 4 - ( 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル ] エステル水和物である、 [ 1 ] または [ 4 ] に記載の化合物。

[ 6 ]

3 - [ 3 - ( 4 , 7 - ジアザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 7 - イル ) - イソキノリン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - 4 - ( 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピロール - 2 , 5 - ジオンまたはその医薬上許容される塩である、 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物

。

[ 7 ]

リン酸モノ - { 3 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - キナゾリン - 4 - イル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル } エステルまたはその医薬上許容される塩である、 [ 1 ] または [ 3 ] に記載の化合物。

[ 8 ]

特に P K C または他のキナーゼのメディエーターが一因となる障害または疾患の処置に使用するための、医薬として使用するための [ 1 ] ~ [ 7 ] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

[ 9 ]

P K C 活性化が一因となるかまたは関与する疾患または症状の治療または予防を必要とする対象体における当該治療または予防の方法であって、該対象体に [ 1 ] ~ [ 7 ] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の有効量を投与する

ことを含む、方法。

[ 1 0 ]

当該治療または予防が、Tリンパ球、Bリンパ球、マスト細胞、好酸球または心筋細胞が介在し得、故に、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、アテローム性動脈硬化症、脳梗塞、血管形成術のような血管損傷に起因する血管閉塞、再狭窄、線維症（特に、肺であるが、腎線維症のような他のタイプの線維症も）、血管新生、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、CNS病、例えば、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症、癌、感染性疾患、例えば、AIDS、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血/再灌流損傷、例えば、心筋梗塞、脳卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、または外傷性ショックに適応し得る、[ 8 ]に記載の使用のための化合物または[ 9 ]に記載の処置方法。

[ 1 1 ]

当該治療または予防が臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、多発性硬化症、乾癬または関節リウマチに立ち向かうものである、[ 8 ]に記載の使用のための化合物または[ 9 ]に記載の処置方法。

[ 1 2 ]

[ 1 ] ~ [ 7 ] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の治療上有効量、および第 2 の薬剤を含む、組合せ、例えばキット。

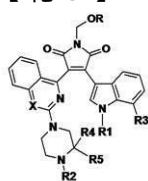
[ 1 3 ]

好ましくは、特に図 1 および / または表 1 に示されるような、9.525、16.356、17.091、18.005、20.859（各々、 $\pm 0.2$ ）の屈折角 2 $\theta$  でのピークのうち、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つ、より好ましくは 3 つ、さらに好ましくは 4 つ、特に 5 つ、最も好ましくは全てを有する X 線粉末回折パターンを有する、リン酸モノ - [ 3 - [ 3 - ( 4 , 7 - ジアザ - スピロ [ 2.5 ] オクタ - 7 - イル ) - イソキノリン - 1 - イル ] - 4 - ( 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル ] エステル、特にその一水和物、の結晶体。

[ 1 4 ]

[ 1 ] で定義した式 ( I ) :

【化 3】



(I)

[ 式中、

X は、CH または N であり；

R は、H または  $\text{PO}_3\text{H}_2$  であり；

R 1 は、H；または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R 2 は、H；または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

R 3 は、H； $\text{C}_{1-4}$  アルキル；CN；Hal；または OH であり；and

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであるか；または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

で示される化合物の製造方法であって、

( a ) 任意に、R 1 および / または R 2 が水素である化合物の場合、式 ( Va ) で示されるマレイミドを THF またはジクロロメタンのような溶媒および / またはトリエチルアミンのような塩基の存在下または不在下に例えば二炭酸ジ - tert - ブチルで処理すること



によって、必要に応じて R 1 および / または R 2 において水素の代わりに tert - ブトキシカルボニル基を含む式 ( V a ) で示されるマレイミドを得ること ;

( b ) 保護されていてもよい式 ( V a ) で示されるマレイミドを溶媒および / または炭酸カリウムのような塩基の存在下または不在下にて例えばホルムアルデヒドで処理することによって、 R = H である式 ( V b ) で示されるアルコールを得ること ;

( c ) 任意に、式 ( V b ) で示されるアルコールを典型的には塩基 ( 例えば、 D B U またはトリメチルアミン ) の存在下にて例えばトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、典型的には塩基 ( 例えば、 D B U またはトリメチルアミン ) の存在下にてリン酸化剤 ( 例えばリン酸エステル、例えばリン酸ジ - tert - ブチルエステル ) で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒 ( 例えば、 T H F、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたは同類のもの ) の不在下または存在下にて適当な酸 ( 例えば、塩酸または T F A ) で処理して、一般式 ( I ) で示される最終生成物を得るか、または代替工程 ( c ) として、式 ( V b ) で示されるアルコールをリン酸エステル ( 例えばリン酸二 tert - ブチルエステル ) で、例えばミツノブ反応条件下にて直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、例えばトリフルオロ酢酸で例えばジクロロメタン中にて加水分解して、式 ( I ) で示される最終生成物を得ることを含む方法。

#### 【化 4】

