

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7012534号

(P7012534)

(45)発行日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(24)登録日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

Z M D

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 4 (全68頁)

(21)出願番号 特願2017-549326(P2017-549326)

(86)(22)出願日 平成28年3月18日(2016.3.18)

(65)公表番号 特表2018-512413(P2018-512413  
A)

(43)公表日 平成30年5月17日(2018.5.17)

(86)国際出願番号 PCT/CN2016/000149

(87)国際公開番号 WO2016/145935

(87)国際公開日 平成28年9月22日(2016.9.22)

審査請求日 平成31年2月22日(2019.2.22)

(31)優先権主張番号 201510119944.5

(32)優先日 平成27年3月19日(2015.3.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 516323275

チョーチアン ディーティーアールエム  
バイオファーマ コーポレーション リミ  
テッド中華人民共和国 チョーチアン 3 1 1 4  
2 2, ハンチョウ, フーヤン ディスト  
リクト, ビルディング 6, フロア 1 2  
ディーエイチ, ルーム 1 2 5 5, イン  
フー イノベーション センター, フーシ  
エン ロード ナンバー 9

(74)代理人 100095832

弁理士 細田 芳徳

(72)発明者 フー, ウェイ

中華人民共和国 シャンハイ 2 0 0 2 3  
3 ハイスン ファーマシューティカルズ  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌および自己免疫疾患を治療するための最適化された組合せ療法およびその使用

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物のラパマイシン標的(mTOR)キナーゼ阻害剤および免疫調節薬と組み合わせての、B細胞悪性疾患の治療のための医薬の製造におけるブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤の使用であって、該BTK阻害剤が、表1に示される化合物3またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容され得る塩であり；該mTORキナーゼ阻害剤が、エベロリムスまたはその薬学的に許容され得る塩であり；該免疫調節薬が、ボマリドミドまたはその薬学的に許容され得る塩である、使用。

## 【請求項 2】

哺乳動物のラパマイシン標的(mTOR)キナーゼ阻害剤および免疫調節薬と組み合わせての、B細胞悪性疾患の治療のための医薬の製造におけるブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤の使用であって、該BTK阻害剤が、イブルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩であり；該mTORキナーゼ阻害剤が、エベロリムスまたはその薬学的に許容され得る塩であり；該免疫調節薬が、ボマリドミドまたはその薬学的に許容され得る塩である、使用。

## 【請求項 3】

該医薬が、mTORキナーゼ阻害剤もしくは免疫調節薬またはその両方をさらに含む、請求項 1 または 2 記載の使用。

## 【請求項 4】

B細胞悪性疾患が、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン

血症(WM)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)からなる群より選択される、請求項1～3いずれか記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、複数のフッ素で置換されたピラゾロピリミジン化合物および合成方法、ならびにブルトンチロシンキナーゼ活性の阻害の有効成分として本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物および該阻害の方法の新規の一連のものに関する。本発明はまた、インビトロでの腫瘍細胞成育可能性およびインビボ腫瘍の阻害のための種々の薬物の最適化された組合せに関する。最適化された組合せは、単一標的薬剤よりも効果的に腫瘍生存を阻害し得る相乗効果を有し、特定の腫瘍を完全に消失させる。単一標的薬剤と比較して、最適化された組合せは薬物耐性および癌の再発を良好に回避し得る。最適化された組合せは、低用量のためにより安全であり、良好な治療効果のために治療サイクルを短縮し得る。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

組合せ化学療法についての毒性化学療法(例えば、CHOP)、抗体(例えば、リツキシマブ)、化学療法と抗体療法の組合せ(R-CHOP)、ならびに刺激性的抗癌性免疫療法(PD-1およびPD-L1抗体)およびキメラ抗原受容体T細胞療法(CAR-T)から、抗癌治療が開発されている。患者の寿命および生活の質は向上されているが、癌の複雑さのために、1つの経路またはシグナル伝達経路における変化は、無効な治療または疾患の再発を引き起こし得る。低分子標的化療法には長期間の毎日投与が必要であり、薬物投与をやめた場合、癌の跳ね返りまたは再発が起こり得る。抗体および化学療法の送達方法は複雑である。抗体と化学療法の組合せは、相加的または相乗的な効果を有し得るが、まれに癌の治療を生じる。標的化療法と免疫抗癌療法またはキメラ抗原受容体T細胞免疫療法(CAR-T)の併用療法が開発されているが、安全性の課題を有し得る。経口療法は、例えば重大な副作用が生じた場合に投与をすぐに停止できるという多くの利点を有する。抗体および細胞療法について、重大な副作用を制御することは困難である。現在、単一標的療法または2つの経路を標的化する組合せ療法は、いくつかの制限を有するので、癌治療の臨床的な効果(全体的な応答速度、ORR)は、大部分が部分的な応答(PR)または安定な疾患(SD)、およびまれに完全な応答(CR)である。これらの治療は通常、患者の寿命を数か月だけ伸ばす。また、複雑な細胞療法または抗体と化学療法の組合せは、安全性の問題を有し得る。そのうえ、これらの治療は病院設定に限定される。これらの前述の不利な点は癌治療に高コストをもたらすだけでなく、治療および治療コンプライアンスについての患者の希望に影響を及ぼし、患者の大部分への癌治療の拡大の障害となる。さらに、単一経路を標的とする治療の値段は患者当たりUS\$100,000～200,000であり、併用療法の値段は2倍以上になる。これらの高価な治療の開発は維持できない。そのため、患者と市場の両方がよりよい組合せ療法を探索する必要がある。副作用がより少なく治療サイクルが短い、より効果的な新規の組合せ療法が期待されている。適切な診断の補助がある場合に、最適化された組合せ療法(個人向けの医学または正確な医学)により癌のサブタイプを治療し得るか、または薬剤耐性のより良好な制御が可能になる。

【0003】

第1のブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤であるイブルチニブは、マンツル細胞リンパ腫(MCL)および慢性リンパ球性白血病の治療のために米国食品医薬品局により承認され、良好な結果を示したが、臨床的な治療により、薬物耐性を引き起こすC481および他の変位が生じた(Furman et al: Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia, N Engl J Med, 2014, 2352)。さらに、イブルチニブの薬物動態学は患者間で大きく異なり(Marostica et al: Population pharmacokinetic [sic] model of Ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies, Cancer C

10

20

30

40

50

hemother Pharmacol (2015) 75: 111-121)、ラットおよびイヌのAUCにおいて毒物動態学試験により見られたAUCは低い1000h\*ng/mL(雄ラット、40mg/kg)および3300h\*ng/mL(雌ラット、40mg/kg)および1780h\*ng/mL(雄イヌ、24mg/kg)および1850h\*ng/mL(雌イヌ、24mg/kg)である(FDA's NDA Application Number 205552Orig1s000\_pharmacological review)。BTKは、下流の細胞内応答についての細胞表面上のB細胞受容体(BCR)刺激に関連するB細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす。BTKは、B細胞の発生、活性化、増殖および生存の重要な調節因子である。

【 0 0 0 4 】

ラパマイシン(mTOR)キナーゼ阻害剤の哺乳動物標的であるエベロリムスは、乳癌、膵臓癌、腎細胞癌、腎臓血管筋脂肪腫および結節硬化症の治療のために米国食品医薬品局により承認された。mTORタンパク質の機構は明確に解明されている。mTORは、複雑なシグナル伝達経路における細胞成長、増殖、代謝およびアポトーシスの重要な制御因子である。また、臓器移植によってもmTORが活性化されるので、エベロリムスは低用量で、臓器移植拒絶の治療に使用される。

10

【 0 0 0 5 】

免疫調節薬(IMiD)であるボマリドミドは、多発性骨髄腫(MM)の治療のために、2013年に米国食品医薬品局により承認された。ボマリドミドおよびそのアナログIMiDは、細胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12およびGM-CSFを阻害する。IMiDは、抗脈管形成、抗増殖およびプロアポトーシスの特性を有し、さらにTリンパ球を刺激して、T細胞増殖、T細胞サイトカイン産生およびT細胞傷害性を誘導し、そのためにT細胞の抗癌活性が上がる。

20

【 0 0 0 6 】

ベネトクラクスまたはABT-199は、臨床試験におけるB細胞リンパ腫2(Bcl-2)の新規の特異的阻害剤である。Bcl-2タンパク質はアポトーシスにおいて重要な役割を果たす。ABT-199は、腫瘍崩壊症候群(TLS)を引き起こし、臨床試験において患者の死をもたらした。

【 0 0 0 7 】

メトトレキサート(MTX)は、抗葉酸抗新形成薬で、関節リウマチ薬であり、主に、ジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害により細胞合成を阻害し、細胞の成長および増殖を阻害する。

【 0 0 0 8 】

BTKは、プロテインチロシンキナーゼのTecファミリーの一員である。BTKは、特有のN末端ドメイン、すなわちプレクストリン相同(PH)、Tec相同(TH)相同領域、Src相同3(SH3)ドメイン、Src相同2(SH2)ドメインおよび触媒性ドメイン、ならびにチロシンキナーゼまたはキナーゼドメインのSrc相同1(TKまたはSH1)ドメインからなる(Akinleye et al: Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development, Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:59)。Bリンパ球の正常な発生において、異なる領域におけるBTK遺伝子の正確な発現は、B細胞の機能および種々のシグナル伝達経路において重要な役割を果たす。

30

【 0 0 0 9 】

BTKは、成長因子、B細胞抗原、ケモカインおよび先天的免疫受容体を含む複数の受容体の下流で機能し、それにより細胞の増殖、生存、分化、運動性、脈管形成、サイトカイン産生および抗原提示を含む多岐にわたる細胞プロセスを開始させる。そのため、BTKは多くの造形細胞シグナル伝達経路において重要な役割を果たし、B細胞の活性化、発生、生存およびシグナル伝達に重要である(Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr Opin Immunol, 1997, 9(3): 309-18)。

40

【 0 0 1 0 】

B細胞がその免疫応答および炎症性応答に免疫調節効果を有することを明らかにする証拠がある。例えば、CD20抗体リツキシマブ(リツキシサン)は、B細胞の消費によるタンパク質に基づく治療剤であり、慢性リンパ球性白血病などの自己免疫疾患および関節リウマチなどの炎症性疾患の治療として使用される。そのため、B細胞の活性化において役割を果たすプロテインキナーゼは、B細胞関連疾患に有用である。

50

## 【 0 0 1 1 】

自己免疫疾患におけるBTXの役割の証拠は、BTK欠損マウスおよびBTK過剰マウスのモデルにより提供されている(Kil LP, et al: Bruton ' s tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. Am J Blood Res 2013, 3(1): 71-83.)。慢性リンパ球性白血病(CLL)のマウスモデルにおいて、BTK欠損マウスは完全に慢性リンパ球性白血病を停止し、BTK過剰発現は、白血病を促進させて死亡を増加させた。

## 【 0 0 1 2 】

公知のBTK阻害剤の選択性は理想的ではなく、BTKだけでなく、種々の他のキナーゼ(ETK、EGF、BLK、FGR、HCK、YES、BRKおよびJAK3など)も阻害して、より多くの副作用を引き起こし得る。より良い選択的阻害剤は、より少ない副作用を引き起こし得る。

10

## 【 0 0 1 3 】

公知のBTK阻害剤は、効果および副作用にも影響を及ぼし得る種々の誘導体を生じる。BTK阻害剤の薬物動態学も向上し得ることも知られている。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 4 】

発明の説明

本発明は、自己免疫疾患、過敏症疾患、炎症性疾患および癌を治療または阻害するための、BTK阻害剤を含む治療方法に関する。本明細書に記載される有効用量は、式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)

20

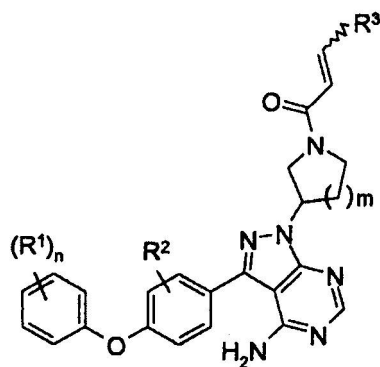
30

40

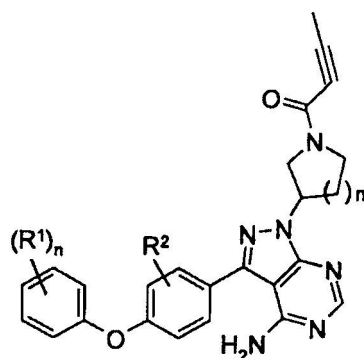
50



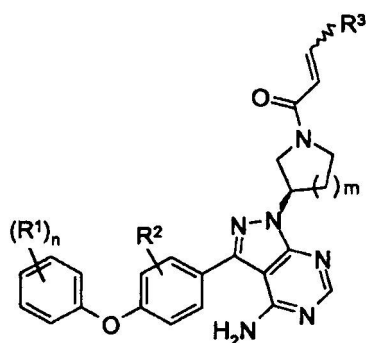
## 【化 1】



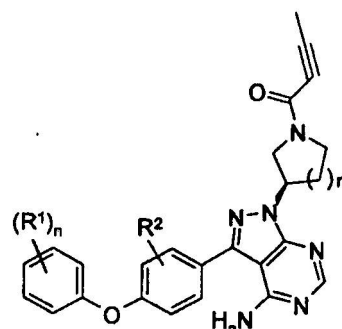
(I)



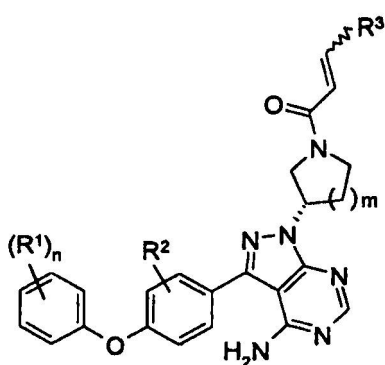
(II)



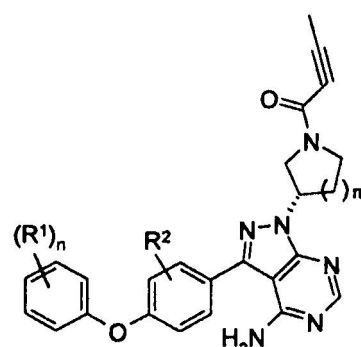
(Ia)



(IIa)



(Ib)



(IIb)

(式中、

R<sup>1</sup>はフッ素であり、nは1、2、3または4であり、

R<sup>2</sup>はフッ素であり、mは1または2であり、

R<sup>3</sup>は水素または重水素である)

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

## 【0015】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、酸または塩基により形成される塩をいい、限定されないが、(a)酸付加塩：無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸および他の有機酸)および有機酸(例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸およびサリチル酸)、(b)亜鉛、カルシウム、ナトリウム、カリウム等の金属カチオンにより形成される塩基付加塩が挙げられる。

## 【0016】

## 合成スキーム

本発明は、本明細書に開示される例および態様を例示する。本発明の特定の態様は、開示される態様ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびそれらの個々のジアステレオマーまたはその塩の群から選択される。

【0017】

合成方法の発明は、積極的に調べられている。ピラゾロピリミジン化合物の合成のための新規の方法は成功裡に設計された(スキーム1~2および具体的な反応例を参照)。

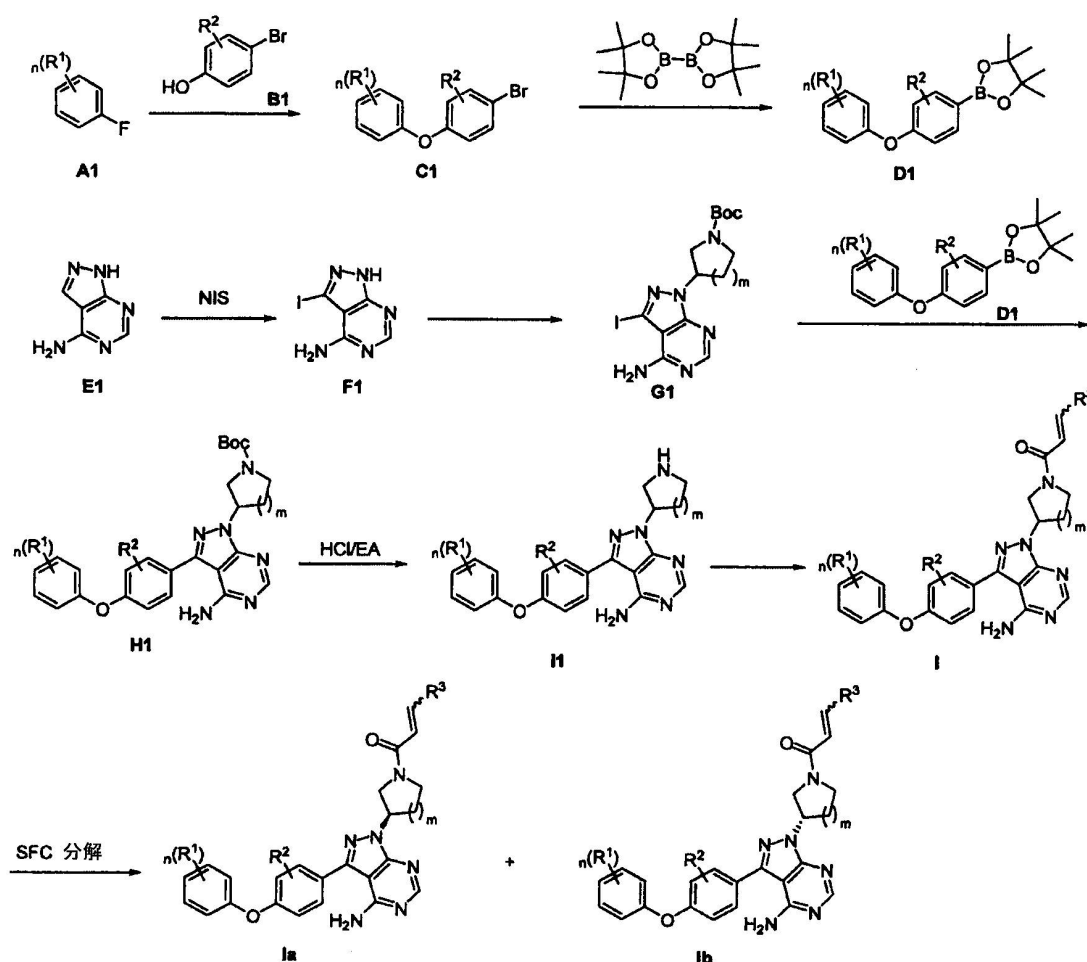
【0018】

そうではないと特定されなければ、以下の反応スキームおよび記載において、R1、R2、R3、m、nは、上述のものと同じ意味を有する。

【0019】

【化2】

スキーム 1



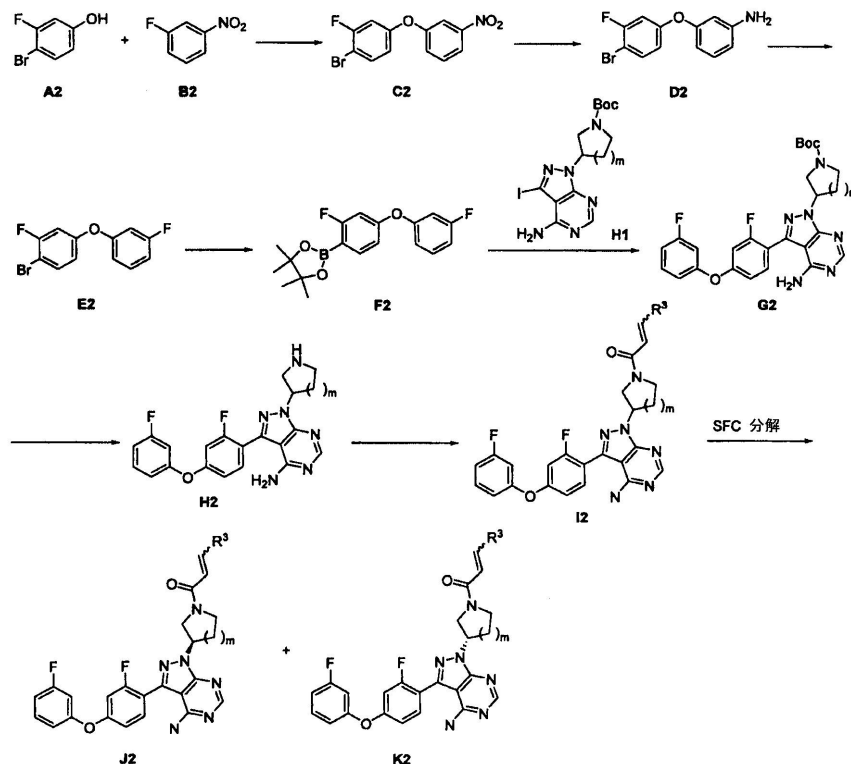
フルオロ置換開始材料A1を置換フェノールB1で処理して、塩基性条件(例えば、炭酸カリウム)下、適切な溶媒(例えば、DMF)中で中間体C1を生成した。次いで、中間体C1を、ビス(ピナコラート)二ホウ素と反応させ、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、塩基性条件(例えば、酢酸カリウム)下、適切な触媒(例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))により中間体D1を得た。1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンのNISによるヨード化で中間体F1を形成し、次いでMitsunobu反応または置換反応により中間体G1を得た。中間体G1を、先に得られた化合物D1で処理して、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、塩基性条件(例えば、リン酸カリウム)下で適切な触媒(例えば、Pd-118)により中間体H1を得た。中間体H1のBoc脱保護により、酸性条件下

でアミンI1を得た。中間体I1を求電子性試薬と反応させ、アミドJ1を形成した。J1がラセミ化合物である場合、SFCキラル分解により光学的に活性な化合物 K1およびL1を得ることができた。

【 0 0 2 0 】

【 化 3 】

スキーム 2



3-フルオロ-4-ブロモフェノールを1-フルオロ-3-ニトロベンゼンと反応させ、適切な溶媒(例えば、DMF)中、塩基(例えば、炭酸カリウム)により中間体C2を得た。得られたニトロ化合物C2を、適切な還元剤(例えば、鉄粉末および塩化アンモニウム)により、適切な溶媒(例えば、エタノールおよび水)中でアミンD2に還元し、次いで硝酸ナトリウムおよびピリミジンフッ化水素で処理し、フルオロ置換中間体E2を得た。次いで、中間体E2をビス(ピナコラート)ニホウ素と反応させ、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、塩基性条件(例えば、酢酸カリウム)下、適切な触媒(例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))により中間体F2を得た。中間体H1を上で得られた化合物F2で処理して、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、塩基性条件(例えば、リン酸カリウム)下、適切な触媒(例えば、Pd-118)により中間体G2を得た。中間体G2のBoc脱保護により、酸性条件下でアミンH2を得た。中間体H2を求電子性試薬と反応させて、アミドI2を形成した。I2がラセミ化合物である場合、SFCキラル分解により光学的に活性な化合物J2およびK2を得ることができた。

【 0 0 2 1 】

10

20

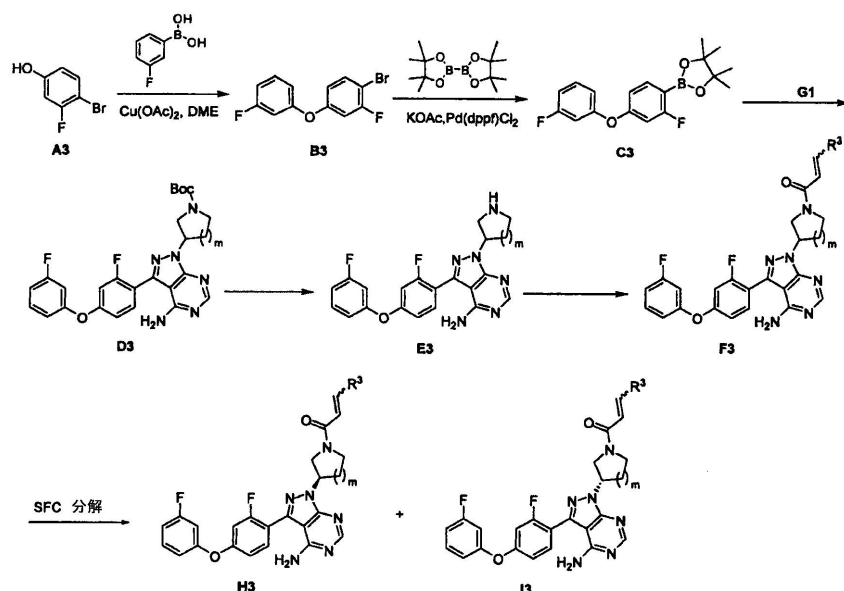
30

40

50

## 【化 4】

スキーム 3



10

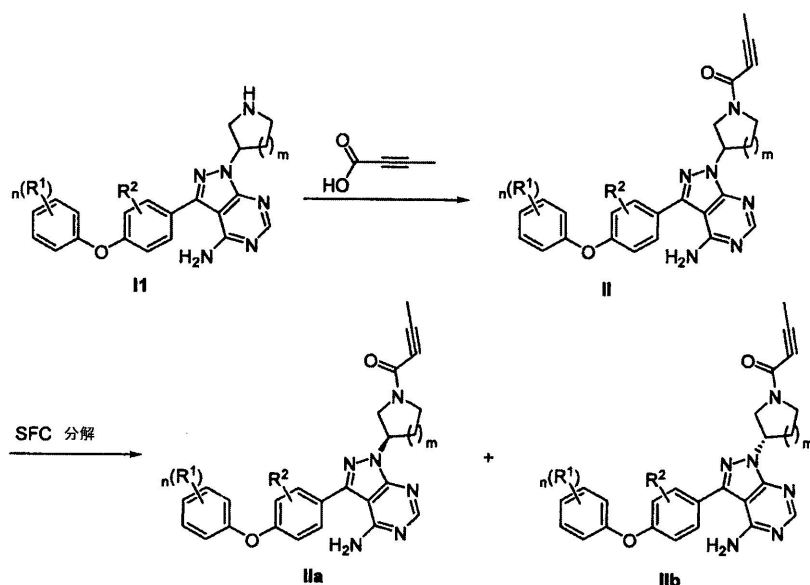
3-フルオロ-4-ブロモフェノールを3-フルオロフェニルホウ酸と反応させ、適切な触媒(例えば、酢酸銅)により中間体B3を生成した。次いで、中間体B3をビス(ピナコラート)ニホウ素と反応させ適切な触媒(例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))により中間体C3を得た。中間体G1を先に得られたC3で処理して、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、塩基性条件(例えば、酢酸カリウム)下で、適切な触媒(例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II))により、中間体D3を得た。中間体D3のBoc脱保護により酸性条件下でアミンE3を得た。中間体E3を求電子性試薬と反応させ、アミドF3を形成した。F3がラセミ化合物である場合、SFCキラル分解により光学的に活性な化合物H3およびI3を得ることができた。

20

【 0 0 2 2 】

## 【化 5】

スキーム 4



30

40

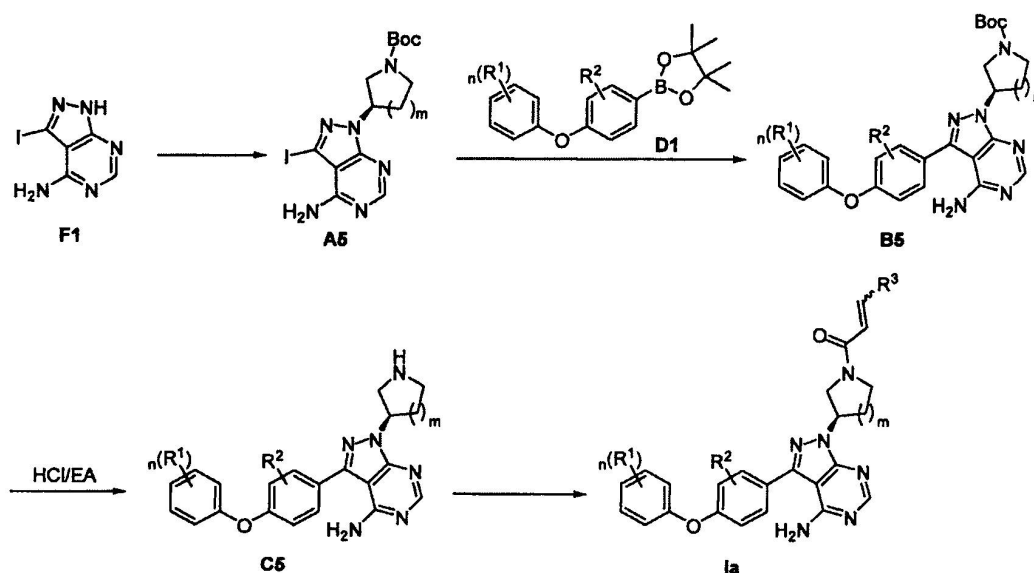
アミン化合物I1をブチン酸と反応させ、化合物IIを生じ得る。化合物IIがラセミ化合物である場合、SFCキラル分解により光学的に活性な化合物IIaおよびIIbを得ることができる。

【 0 0 2 3 】

50

## 【化6】

スキーム5

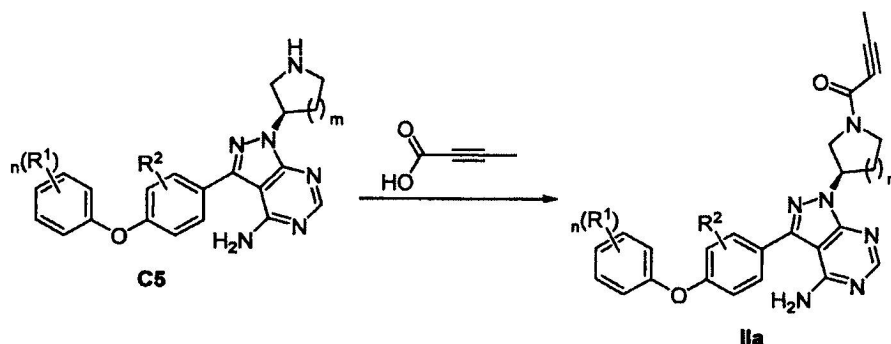


光学的に活性な中間体A5を、中間体F1から Mitsunobu 反応または置換反応により形成した。適切な塩基例えば、リン酸カリウムおよび適切な触媒(例えば、Pd-118) の存在下で、中間体A5を適切な溶媒、例えば1,4-ジオキサンおよび水中、ホウ酸エステルD1と反応させ、中間体B5を生じ得る。酸性条件下での中間体B5のBoc保護によりアミン化合物C5を得た。アミン化合物A5を求電子性試薬と反応させ、化合物Iaを生じ得る。

【0024】

## 【化7】

スキーム6



アミン化合物C5を2-ブチン酸と反応させ、化合物IIaを生じ得る。

【0025】

本発明は、式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)に示される構造を有する化合物、およびそのエナンチオマー、そのジアステレオマー、またはそれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0026】

本発明の式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)の化合物は、1つ以上の安定な同位体または放射性同位体を含み、該同位体としては、限定されないが、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ などが挙げられる。

【0027】

本発明は、 $^1\text{H}$ の同位体である $^2\text{H}$ をBTK阻害剤に導入する最初のケースである。

【0028】

式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)の化合物のビニル基の二重結合の末端にある<sup>1</sup>Hを<sup>2</sup>Hと置換して、二重結合の酸化/還元により生じる薬物の不活性化を低減し得る。

【0029】

本発明は、式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)で表される化合物、そのエナンチオマーおよびそのジアステレオマーの調製のための方法を提供する。

【0030】

本発明は、BTKの活性を調節し、BTKの活性に関連のある疾患を治療または阻害するための方法を提供する。本発明の化合物は、BTKの活性を阻害することが確認された。本発明は、以下の疾患の治療および/または予防のための医薬有効成分としての式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)および(IIb)の化合物を提供し、これらの疾患は、

(1)自己免疫疾患、例えば慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に関連する悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、全身性脈管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎など、

(2)血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギーなどの免疫障害、

(3)角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎などの炎症性疾患、

(4)限定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患を含む癌

を含むが限定されない望ましくないサイトカインシグナル伝達により引き起こされる。

【0031】

BTX活性の阻害により利益を得る他の疾患としては限定されないが、脳腫瘍、膀胱癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、頭部および頸部癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、腎臓癌、食道癌、前立腺癌、甲状腺癌、骨癌、皮膚癌、結腸癌、女性の生殖管の腫瘍、リンパ腫、多発性骨髄腫(MM)、精巣癌などが挙げられる。

【0032】

本発明の方法は、請求項1～2から選択される化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与する工程を含む。

【0033】

標準的な薬学的実施によると、本発明の化合物(BTK阻害剤)は、医薬製剤中、単独で使用され得るか、または医薬的組合せ中1つ以上のさらなる薬物と共に使用され得、該医薬製剤は、BTK阻害剤を含み、さらなる薬物は、同じまたは異なる投与経路および同じまたは異なる投与時間を有し得る。本発明のさらなる薬物としては(限定されないが)：

チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アキシチニブ、ダサチニブ、イコチニブ)、

トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、トポテカン)、

プロテインキナーゼC阻害剤(例えば、AEB-071)、

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)、

抗T細胞免疫グロブリン(例えば、AtGam)、

抗IL-2受容体抗体(例えば、ダクリズマブ)、

アミド(CTX)、イホスファミド(IFO)、アドリアマイシン(ADM)、ダウノルビシン(DNR)

、ビンクリスチン(VCR)、ビンブラスチン(VBL)、エトポシド(VP16)、ベルメール(Vumon)、カルボプラチン(CBP)およびメトトレキサート(MTX)シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、アザチオプリン、ブレキナール、レフルノミド、LEA-29Y、抗CD3抗体(例えば、OKT3)、アスピリン、

B7-CD28ブロック分子(例えば、ベラタセプト、アバタセプト)、

CD40-CD154ブロック分子(抗CD40抗体)、

CD40-CD154ブロック分子(抗CD40抗体)、

CD40-CD154ブロック分子(抗CD40抗体)、

10

20

30

40

50

アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカムおよび抗炎症性ステロイド(例えば、プレドニゾロンまたはデキサメタゾン)が挙げられ、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤としては、限定されないがイブルチニブ、化合物3、化合物5、ACP-196 (Acerta Pharma)、BGB-3111 (BeiGene)、AVL-292 (Celgene)、ONO-4059 (One Pharmaceutical)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical)、RN486 (Roche)、CNX-774、CGI-11746など、全ての公知のものが挙げられる。

【0034】

mTOR阻害剤としては、限定されないがエベロリムス、ラパマイシン、XL388、GDC-0349、AZD2014、AZD8055、GSK105965、MLN0128、リダフォリムスなど、全ての公知のものが挙げられる。

【0035】

免疫調節薬(IMiD)としては、限定されないが、サリドマイド、レプリミド、ポマリドミド、CC-122およびCC-220など、全ての公知のものが挙げられる。

【0036】

PI3Kキナーゼ阻害剤としては、限定されないがBTG226、PF-05212384 (Gedatolisib)、GDC-0980 (Apatolisib)、GSK2126458、BEZ235、IPI-145(デュベリシブ(Duvelisib))、CAL-101(イデラリシブ)など、全ての公知のものが挙げられる。

【0037】

Bcl-2阻害剤としては、限定されないがABT-199(ベネトクラクス)、BI-97C1 (sabutoclax)など、全ての公知のものが挙げられる。

【0038】

TOPK阻害剤としては、OTS964 (Oncotherapy Science)に限定されない全ての公知のものが挙げられる。

【0039】

JAK3キナーゼ阻害剤としては、トファシチニブに限定されない全ての公知のものが挙げられる。

【0040】

JAK1/2キナーゼ阻害剤としては、ルキシソリチニブに限定されない全ての公知のものが挙げられる。

【0041】

ALKキナーゼ阻害剤としては、クリゾチニブ、セリチニブおよびCH5424802(アレクチニブ)に限定されない全ての公知のものが挙げられる。

【0042】

本発明はまた、インビトロおよびインビボ動物腫瘍モデルにおける種々の特定の医薬組成物の最適化およびスクリーニングに関する。腫瘍細胞を殺傷し得る化合物または医薬組成物は、薬物動態学的問題のための動物腫瘍モデルにおいて必ずしも有効であるわけではない。そのため、動物の腫瘍阻害データなしで、インビトロ阻害データ単独では化合物または医薬組成物の薬物能力を示すことはできない。本発明は、薬物動態学の不確実性を回避するために(腹腔内注射または静脈内注射よりもむしろ)経口胃管栄養投与を採用し、種々の動物腫瘍モデルにおける種々の化合物および医薬組成物を最適化およびスクリーニングして薬物能力評価を達成する。

【0043】

既存の技術は、ALK阻害剤およびBTK阻害剤がインビトロの腫瘍細胞の阻害に相乗的な効果を有することを求めるが、本発明は、ALK阻害剤(セリチニブ)およびBTK阻害剤イブルチニブが相乗的な効果を有さないという反対の結果を示す。

【0044】

既存の技術はまた、JAK2阻害剤およびBTK阻害剤がインビトロの腫瘍細胞の阻害に相乗的な効果を有することを求めるが、本発明は、JAK1/2阻害剤(ルキシソリチニブ)およびBTK阻害剤、またはmTOR阻害剤、または免疫調節薬が相乗的な効果を有さないだけでなく、TMD-8腫瘍細胞の阻害を何ら有さないという反対の結果を示す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 5 】

本発明には、単一標的薬物よりも優れる「二種混合(二合一)」および「三種混合(三合一)」医薬的組合せ(医薬組成物または医薬的組合せ)が開示される。「二種混合」および「三種混合」の医薬的組合せは、より低い用量で、相乗的な効果を有する。本発明における医薬的組合せの製剤は、インビトロおよびインビボアッセイについて本明細書に開示される特定の比に限定されない。

## 【 0 0 4 6 】

本発明はまた、細胞の生長、増殖、生存およびアポトーシスを制御する複数の重要なシグナル伝達回路に基づいた医薬的組合せの組合せの最適化に関する。単一標的療法は、しばしば、薬物効果の低減をもたらしかつ疾患の再発を引き起こす、遺伝子変異により生じる薬物耐性をもたらす。医薬的組合せは、薬物耐性を解消し、より良好な治療効果を達成し得るかまたは疾患を治療し得る。本発明は、医薬的組合せが腫瘍細胞に対して相乗的效果および合成的致死能力を有することを示す。医薬的組合せの活性は、単一標的薬物よりも100倍高い。単一標的薬物を比較すると、医薬的組合せは、経口胃管栄養投与により、かなり低い用量(例えば: 1/18の化合物3(Btk阻害剤)+1/6のエベロリムス(mTOR阻害剤)+1/6のボマリドミド(IMiD))で種々の異種移植片モデルにおいても顕著な効果を示し、単一標的薬物よりもかなり良好な治療効果を有する。「二種混合」医薬的組合せは、15日の治療サイクルで完全な腫瘍後退を生じ、「三種混合」医薬的組合せは、より短い治療サイクル(9日)で完全な腫瘍後退を生じる。さらに、腫瘍は、投与の停止後12日以内に跳ね返らずに、これは単一標的治療よりも有意に良好であった。単一標的治療は長期間の治療を必要とするだけでなく、しばしば腫瘍跳ね返り、薬物耐性および癌の再発を伴う。最適化された医薬的組合せは、組合せの用量がそれぞれの単一薬物よりもかなり低く、同時に組合せがより顕著な効果を示すために、単一標的薬物よりも良好な安全性およびより広範な治療ウィンドウを有する。上述の医薬的組合せの本発明における特有の性質は、難治性の癌を有する患者に新たな望みをもたらし得る。

## 【 0 0 4 7 】

本発明において、BTK阻害剤濃度が10nMほどに低い「三種混合」医薬的組合せは、95%もの腫瘍細胞成育可能性を阻害した。これは予期されないことであり、既存の発明では考えられないかまたはもたらされなかったものである。細胞成育可能性の阻害は、48時間のインキュベーション後に試験した。インキュベーション時間を72~96時間に増やした場合、医薬組成物はさらに強力な細胞成育可能性の阻害を示す。本発明は、インビトロでの細胞成育可能性の阻害は、インビボでの腫瘍のものと相関したことを示した。インビトロでの細胞成育可能性の阻害は、インビボでの腫瘍阻害を予想し得る。インビトロでの細胞成育可能性の効果的な阻害は、最低濃度(例えば、10nM)で腫瘍の後退または完全な消失をもたらし得る。本明細書に開示される医薬組成物は、10nMの低濃度で腫瘍細胞を効果的に阻害し殺傷し得、本発明が非常に大きな臨床用途を有することを確実にする。患者の治療において、腫瘍細胞における組合せの薬物濃度は、容易に10~100nMに到達し得るので、より良い治療効果を生じる。現在、単一標的治療または二経路組合せ治療は、1000nMの化合物濃度で腫瘍細胞の成長の阻害において効果的である。例えば、ABT-199は、1000nM、100nMおよび10nMで、37.6%、18.8%および11.1%のそれぞれ、TMD-8細胞成育可能性を阻害した。ABT-199およびBTK阻害剤(化合物3)の「二種混合」組成物は、85.97%、79.99%および65.36%のそれぞれでTMD-8細胞成育可能性を阻害した。ABT-199、BTK阻害剤(化合物3)およびPI3K阻害剤の「三種混合」組成物は、95.56%、95.30%および94.62%のそれぞれでTMD-8細胞成育可能性を阻害した。ABT-199、化合物3(Btk阻害剤)およびmTOR阻害剤エベロリムスを含む「三種混合」医薬組成物はまた、93.44%、94.73%および94.65%のそれぞれでTMD-8細胞成育可能性を効果的に阻害した。本発明の超相乗効果は既存の技術では考えられないかまたはもたらされないものである。

## 【 0 0 4 8 】

本発明は、(1)ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤、mTORキナーゼ阻害剤および免疫

10

20

30

40

50



調節薬(IMiD)の「三種混合」組合せ、これは最良の組合せの1つである、他の2つの最良の「三種混合」組合せ、(2)ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤、mTORキナーゼ阻害剤およびBcl-2阻害剤、(3)ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤、PI3K阻害剤およびBcl-2阻害剤を提供する。第2の最良の医薬的組合せは、ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤およびmTORキナーゼ阻害剤を含む「二種混合」医薬的組合せ、ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤およびボマリドミド(IMiD)を含む「二種混合」医薬的組合せ、ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤およびTOPK阻害剤を含む「二種混合」医薬的組合せ、TOPK阻害剤およびPI3K阻害剤を含む「二種混合」医薬的組合せならびにブルトンチロシンキナーゼ(Btk)阻害剤およびPI3K阻害剤を含む「二種混合」医薬的組合せである。

【0049】

10

本発明は、いくつかの組合せが相乗的な阻害効果を有し、いくつかは相乗的效果を有さず、逆の効果であり得ることを示す。シグナル伝達経路は、過多で、交差し、複雑である。複数のシグナル経路を同時に阻害し得る組合せはかなり複雑である。そのため、本発明の3つの最良の「三種混合」組合せの超相乗効果は、既存の技術では考えられないかまたはもたらされないものである。

【0050】

本発明は、インビトロでの細胞成育可能性の阻害、インビボおよび種々の腫瘍モデルでの腫瘍阻害の最適化のための方法を提供し、医薬的組合せの薬物可能性の評価課題を解決する。

【0051】

20

本発明は、経口胃管栄養投与による動物腫瘍モデルにおいて、「三種混合」医薬組成物(ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、mTORキナーゼ阻害剤および免疫調節薬(IMiD))および「二種混合」(ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤およびmTORキナーゼ阻害剤)のみが、完全な腫瘍消失をもたらし得、投与の停止後腫瘍の跳ね返りが観察されなかったことを示す。他の組合せは腫瘍の増殖のみを阻害し、腫瘍の増殖を阻害するためには継続的に投与しなければならなかった。エベロリムス単一療法は、高用量で腫瘍の完全な消失をもたらした得たが、投与後に腫瘍は迅速に跳ね返り、これは単一標的治療の欠点である。本発明はこの欠点を解決し、個々の症例で癌を治療することが期待される。

【0052】

30

本発明は、感受性のTMD-8腫瘍モデルにおける医薬的組合せの顕著な阻害効果を証明するだけでなく、非感受性のDoHH2腫瘍モデルおよび抵抗性で難治性のWSU-DLCL腫瘍モデルのそれぞれで良好な阻害効果を提供する。「三種混合」医薬的組合せの有効性は依然として最良であるが、後者の2つのモデルでは腫瘍は完全には消失しなかった。例えば、化合物EZ-6438(ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2阻害剤)は、Epizymeの報告による非常に高用量(480mg/kg/日)で、マウスへの胃管栄養法により、WSU-DLCL腫瘍モデルと同様の効果を達成し得るが、本発明の「三種混合」組合せはわずか21mg/kg/日である。

【0053】

本発明は初めて、複数標的組合せ療法がより効果的で、単一薬物の用量を大きく低減することを示す。そのため、それぞれの薬物の副作用をさらに低減し得、組合せ治療をかなり安全でより効果的なものにし得る。

40

【0054】

本発明の複数標的組合せ療法は、B細胞により引き起こされる悪性リンパ腫および白血病、ならびにT細胞により引き起こされる癌および固形腫瘍を治療するために使用され得る。

【0055】

本発明の複数標的組合せは、関節リウマチおよび他の自己免疫疾患を治療するためにも使用され得る。

【0056】

本発明はまた、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、mTOR阻害剤および免疫調節薬(IMiD)を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

50

## 【0057】

本発明はまた、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、mTOR阻害剤およびBcl-2阻害剤を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

## 【0058】

本発明はまた、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、PI3K阻害剤およびBcl-2阻害剤を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

## 【0059】

本発明はまた、Btk活性を制御し、BTK活性に関連する疾患を治療または阻害する薬物の調製のための式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)および(IIb)の化合物の使用を提供する。

## 【0060】

本発明はまた、Btk活性を制御し、Btk活性に関連する疾患を治療または阻害する薬物の調製のための、式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)および(IIb)の化合物、mTORキナーゼ阻害剤および/または免疫調節薬(IMiD)の使用を提供する。

## 【0061】

本発明はまた、BTK活性を制御し、BTK活性に関連する疾患を治療または阻害する薬物の調製のための、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、mTORキナーゼ阻害剤および免疫調節薬(IMiD)から選択される2つまたは3つの化合物を含む組成物の使用を提供する。

## 【0062】

本発明はまた、BTK活性を制御し、BTK活性に関連する疾患を治療または阻害する薬物の調製のための、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、mTORキナーゼ阻害剤およびBcl-2阻害剤を含む組成物の使用を提供する。

## 【0063】

本発明はまた、BTK活性を制御し、BTK活性に関連する疾患を治療または阻害する薬物の調製のための、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、PI3Kキナーゼ阻害剤およびBcl-2阻害剤を含む組成物の使用を提供する。

## 【0064】

医薬の調製について一般的に使用される担体、賦形剤および他の添加剤を、式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)および(IIb)の1つまたは2つ以上の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含む医薬組成物を調製するために使用してもよい。

## 【0065】

投与形態は、経口剤型、例えば錠剤、丸薬、カプセル剤、顆粒、散剤、エマルジョン、シロップ、懸濁液、液体製剤、または非経口剤型、例えば静脈内注射もしくは筋内注射、坐剤、皮下剤、経皮剤、点鼻剤、吸入剤であり得る。個々の患者の症状、年齢、性別等を、化合物の用量を適切に決定するために考慮すべきである。一般的に、経口投与の場合、化合物の成人患者への日用量、単一用量または1日に2~4回の分割用量は、約0.001mg/kg~100mg/kgである。患者の症状に従った静脈内投与の場合、一般的に成体患者の日用量は、1日に1回~複数回で、0.0001mg/kg~10mg/kgである。さらに、吸入投与を使用する場合、一般的に、成体患者への日用量は、1日に1回以上で0.0001mg/kg~1mg/kgである。

## 【0066】

本発明において、経口投与のための固形組成物は、錠剤、散剤、顆粒等であり得る。かかる固形組成物において、少なくとも1つの不活性賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム等)を有する1つ以上の有効物質が混合された。従来の方法によると、組成物は、滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルナトリウムデンプン)および溶解補助剤などの不活性な添加剤を含んでもよい。必要な場合は、錠剤または丸剤を糖コーティングまたは胃もしくは腸コーティング剤で被覆してもよい。

## 【0067】

経口投与のための液体組成物としては、薬学的に許容され得るエマルジョン、溶液、懸濁

10

20

30

40

50

液、シロップ、エリキシルおよび一般的に使用される不活性希釈剤(例えば、精製水、エタノール)が挙げられる。不活性希釈剤に加えて、該組成物はまた、可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤および甘味剤、矯味矯臭剤、矯味矯臭剤および保存剤などの添加剤を含み得る。

【0068】

非経口投与のための注射としては、滅菌の水性または非水性液体製剤、懸濁剤およびエマルジョンが挙げられる。使用し得る希釈水溶液としては(例えば)、注射用水および生理食塩水が挙げられる。使用され得る非水性希釈液としては(例えば)、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(例えばオリーブ油)、アルコール(例えば、エタノール)およびポリソルベート80が挙げられる。かかる組成物はさらに、等張性剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、およびかかる添加剤を含み得る。組成物を滅菌する方法に殺菌剤または光の照射を追加することが、細菌保持フィルターを通した濾過に使用され得る。また、これらの組成物は、使用前に滅菌固形組成物に作製されて、その後溶解液または懸濁液としての使用前に滅菌水または滅菌溶媒が注射のために添加され得る。

10

【0069】

吸入剤および点鼻剤などの経粘膜剤は、固体、液体または半固体状態で使用され得、従来の公知の方法によると、これらの経粘膜剤を調製するために使用され得る。例えば、必要に応じて、賦形剤(例えば、ラクトースおよびデンプン)、pH調整剤、保存剤IJ、界面活性剤、滑剤IJ、安定化剤および濃化剤等が添加され得る。投与のために適切な吸入または吹送デバイスを使用し得る。例えば、公知のデバイスまたは噴霧器と共に計量された用量吸入デバイスを使用し得、化合物は、粉末製剤を投与した後、単独または混合物として使用され得る。また、化合物は、薬学的に許容され得る担体と合わせた後、溶液または懸濁液として投与され得る。乾燥粉末吸入器等は、単一用量または複数用量のために使用され得、乾燥粉末または粉末含有カプセルを使用し得る。さらに、適切なプロペラント(例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカンまたは二酸化炭素などの適切な気体)の使用により投与される形態において、圧縮エアロゾルスプレーも使用され得る。

20

【0070】

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. BTK 阻害剤の代表的な化合物

化合物	構造	名称	M+1
1		1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン	531
2		1-[(S)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-トリフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン	531
3		1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン	517
4		1-[(S)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン	517
5		1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン	463

10

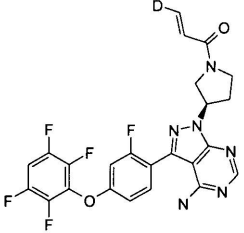
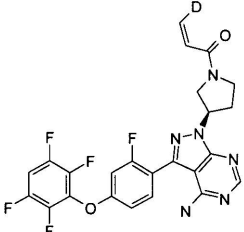
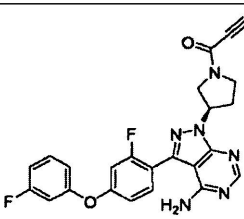
20

30

40

50

【表 1 - 2】

6		(E)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン	518
7		(Z)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン	518
7x		1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン	475

注意: 構造と名称の間に違いがある場合は構造が優先される。

## 【図面の簡単な説明】

【 0 0 7 1】

【図 1】図 1-A: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける腫瘍体積に対する化合物1および3の抗腫瘍効果。図 1-B: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける腫瘍重量に対する化合物1および3の抗腫瘍効果。

【図 2】図 2: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 3】図 3: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、8、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 4】図 4: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、16およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 5】図 5: SCIDマウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 6】図 6: SCIDマウスのDoHH-2リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 7】図 7: SCIDマウスのDoHH-2リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 8】図 8: 耐性ESU-DLCL2 マウスモデルにおける化合物3および9の抗腫瘍効果。

【図 9】図 9: 耐性ESU-DLCL2マウスモデルにおける化合物3、14、15およびそれらの組合せの抗腫瘍効果。

【図 10】図 10: マウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、15およびそれらの「三種混合」組合せの抗腫瘍効果。

【図 11】図 11: マウスのDoHH-2リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、14、15および化合物9、14、15ならびにそれらの「三種混合」組合せの抗腫瘍効果。

【図 12】図 12: マウスのTMD-8リンパ腫異種移植片モデルにおける化合物3、8、12ならびにそれらの「二種混合」および「三種混合」組合せの抗腫瘍効果。

【図 13】図 13: 足の体積-アジュバント誘導関節炎。

【図 14】図 14: 組織病理学-アジュバント誘導関節炎。

10

20

30

40

50

【図 15】図15：臨床的見解-コラーゲン誘導関節炎。

【図 16】図16：組織病理学-コラーゲン誘導関節炎。

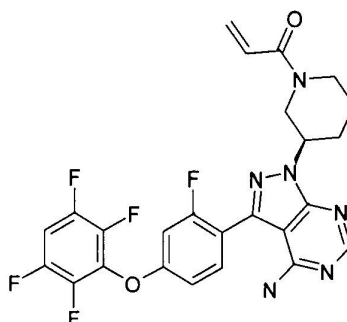
【実施例】

【0072】

実施例1

化合物1および化合物2

【化8】

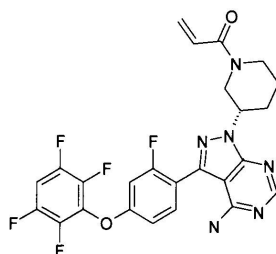


10

1-[(R)-3-[4-amino-3-[2-fluoro-4-(2,3,5,6-trifluorophenoxy)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]propan-2-one

【化9】

20

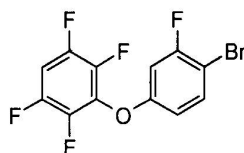


1-[(S)-3-[4-amino-3-[2-fluoro-4-(2,3,5,6-trifluorophenoxy)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]propan-2-one

30

工程A:

【化10】



3-(4-bromo-3-fluorophenoxy)-1,2,4,5-tetrafluorobenzene

手順:

炭酸カリウム(68.0g、492.1mmol、2.0当量)および化合物1,2,3,4,5-ペンタフルオロフェニル(49.6g、295.3mmol、1.2当量)を、DMF(500mL)中3-フルオロ-4-ブロモフェノール(47.0g、246.1mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応物を100 で12時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(300mL)に溶解し、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、表題の化合物を得た(78g、収率:93%)。

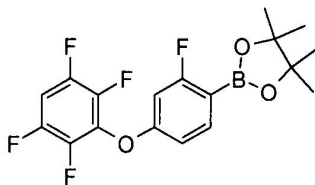
40

【0073】

工程B:

50

## 【化 1 1】



2-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

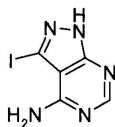
手順：

3-(4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼン(73g、215.3mmol、1.0当量)、ビスホウ酸ピナコラート(65.6g、258.4mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(31.6g、322.9mmol、1.5当量)および(dppf)PdCl<sub>2</sub>(9.4g、12.8mmol、0.06当量)を1,4-ジオキサン(1L)に添加した。得られた混合物を、窒素下、80℃で14時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル)で精製して、表題の化合物を得た(60g、収率：72%)。

【 0 0 7 4 】

工程C:

【化 1 2】



3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

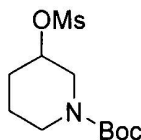
手順：

NIS (250g、1.11mol、1.5当量)を、DMF(800mL)中1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(100g、0.74mol、1.0当量)の溶液に添加した。反応物を窒素下、80～85℃で16時間撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ液をエタノール(1000mLx3)で洗浄し、表題の化合物を得た(184g、収率：95%)。

【 0 0 7 5 】

工程D:

【化 1 3】



tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

手順：

トリエチルアミン(15g、150mmol、3.0当量)およびメタンスルホニルクロライド(6.3g、55mmol、1.1当量)を連続して、ジクロロメタン(100mL)中3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート(10.0g、50mmol、1.0当量)の溶液に0℃で滴下した。反応物を20℃で1時間撹拌し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン(200mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た(13g、収率：95%)。

【 0 0 7 6 】

工程E:

10

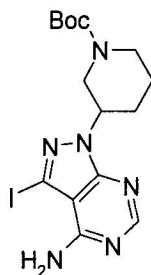
20

30

40

50

## 【化 1 4】



10

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

手順：

炭酸セシウム(20.2g、62mmol、2.0当量)および3-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(13g、46.5mmol、1.5当量)を、DMF(50mL)中0 で3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジン-4-アミン(8.1g、31mmol、1.0当量)の溶液に添加した。

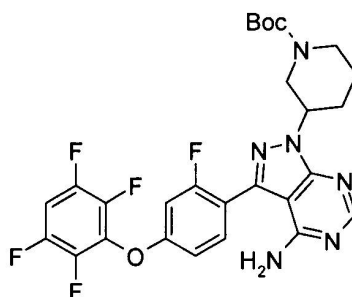
反応物を80 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル)で精製し、表題の化合物を得た(5g、収率：25%)。

【 0 0 7 7】

20

工程F:

【化 1 5】



30

tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

手順：

Tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.6g、17.1mmol、1.0当量)、2-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(8.6g、22.3mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(7.3g、34.2mmol、2.0当量)およびPd-118 (0.56g、0.855mmol、0.05当量)を、1,4-ジオキサン/水(5/1、v/v、240mL)の混合物に添加した。反応物を、窒素雰囲気下、60 で12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(300mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mLx4)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離(溶離液：酢酸エチル)で精製し、表題の化合物を得た(6.8g、収率：69%)。

40

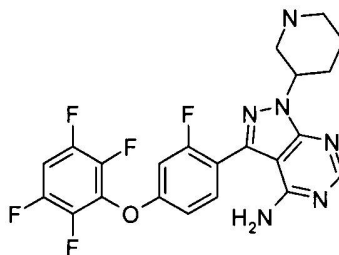
【 0 0 7 8】

工程G:

50



## 【化 1 6】



3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

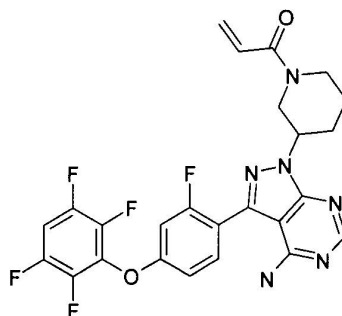
手順：

HCl/EA (20mL、4mol/L)を、酢酸エチル(50mL)中0 でtert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(6.8g、11.8mmol)の溶液に添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、濃縮して、表題の化合物の塩酸塩を得た(5.2g、収率：86%)。

【 0 0 7 9】

工程H:

【化 1 7】



20

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロポ-2-エン-1-オン

30

手順：

トリエチルアミン(887mg、8.7mmol、3.0当量)および塩化アクリロイル(0.26g、2.9mmol、1.0当量)を連続して、ジクロロメタン(10mL)中3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.5g、2.9mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応物を0 で1時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、水(30mLx2)および飽和ブライン(30mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル:酢酸エチル=1:0~1:1)で精製して、表題の化合物を得た(0.94g、収率：64%)。

40

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC): RT=3.130分; m/z=531.1 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

【化 1 8】

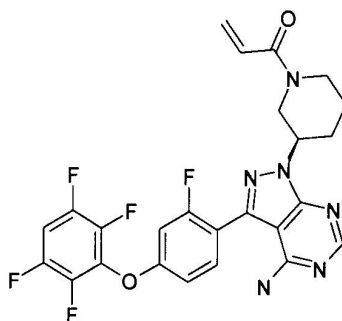
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.65 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 0.5H), 3.67-3.60 (m, 0.5H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 0.5H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H).

【 0 0 8 0】

50

工程I:

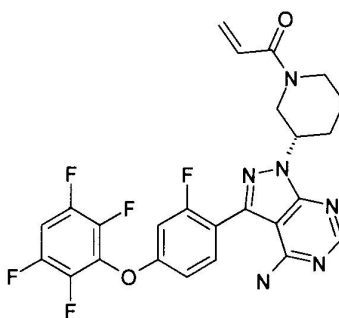
【化 1 9】



10

1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

【化 2 0】



20

1-[(S)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

手順:

1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン(750mg)をSFCキラル分解(CO<sub>2</sub>:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH(0.2%DEA)、v/v、200ml/分)で分離して、化合物1、1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン(280mg、ee: 100%)および化合物2、1-[(S)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン(330mg、ee: 98%)を得た。

30

分光学データ:

化合物1:

LC/MS (方法: UFLC): RT=3.002分; m/z=531.1 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

【化 2 1】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.62-6.54 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.21-4.17 (m, 0.5H), 4.04-4.01 (m, 0.5H), 3.76-3.71 (m, 0.5H), 3.40-3.35 (m, 0.5H), 3.22-3.15 (m, 0.5H), 2.93-2.87 (m, 0.5H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 2H).

40

化合物2:

LC/MS (方法: UFLC): RT=3.006分; m/z=531.1 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

50

## 【化 2 2】

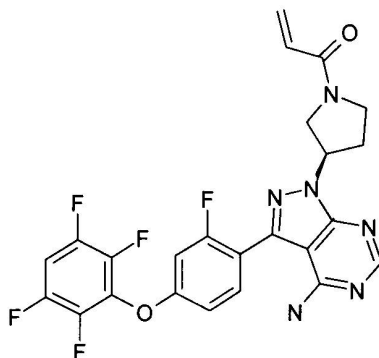
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.85-6.63 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 1H), 5.77-5.61 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 1.5H), 3.90-3.85 (m, 0.5H), 3.51-3.45 (m, 0.5H), 3.34-3.17 (m, 1.5H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).

## 【 0 0 8 1】

実施例2

化合物3

## 【化 2 3】

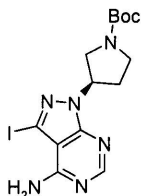


1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

方法1:

工程A:

## 【化 2 4】



(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

手順:

DIAD(27.6g、137.5mmol、1.5当量)を、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(720mL)中0℃で、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(24g、92mmol、1.0当量)、(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(26g、137.5mmol、1.5当量)およびPPh<sub>3</sub>(36g、137.5mmol、1.5当量)の混合物に滴下した。反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、アセトニトリル(200mL)を残渣に添加した。混合物を室温で2時間攪拌してろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル(20mL)で洗浄して乾燥させ、表題の化合物を得た(25g、収率:63%)。

## 【 0 0 8 2】

工程B:

10

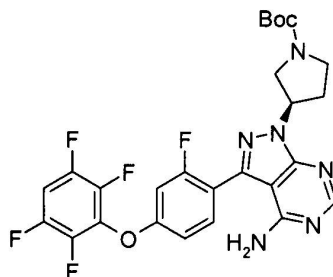
20

30

40

50

## 【化 2 5】



10

(3R)-tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

手順：

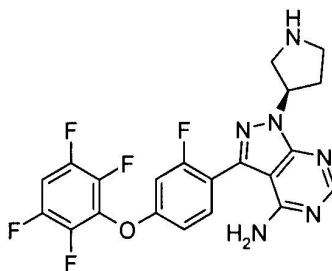
(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(25g、58mmol、1.0当量)、2-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(30g、75.4mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(25g、116mmol、2.0当量)およびPd-118 (750mg、1.16mmol、0.02当量)を、1,4-ジオキサン/水(5/1、v/v、600mL)の混合物に添加した。反応物を60℃で一晩、窒素雰囲気下で撹拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣に水(300mL)を添加して、酢酸エチル(300mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、表題の化合物を得た(60g、粗製)。

20

【 0 0 8 3】

工程C:

【化 2 6】



30

3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

HCl/EA (100mL、4mol/L)を、酢酸エチル(100mL)中0℃で(3R)-tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(60g、粗製)の溶液に添加した。反応物を室温で1時間撹拌し乾燥まで濃縮し、表題の化合物の塩酸塩を得た。水(500mL)を反応フラスコに添加し、酢酸エチル(300mLx3)で抽出した。水相をpH=9に調整し、次いで酢酸エチル(300mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た(24g、2工程収率：90%)。

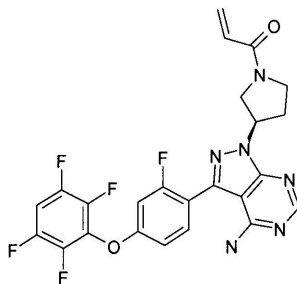
40

【 0 0 8 4】

工程D:

50

## 【化 2 7】



10

1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

手順：

NaOH (10%、94mL)をテトラヒドロフラン(470mL)中-5 で、3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(23.5g、50.75mmol、1.0当量)の溶液に添加し、次いで塩化アクリロイル(5.97g、66mmol、1.3当量)を滴下した。反応を-5 で1時間攪拌し、飽和ブライン(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(200mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル:酢酸エチル=1:3 ~ 1:1)で精製した。得られた生成物をメタノール(500mL)に溶解してろ過した。水(1500mL)を攪拌したる液に添加して、2時間攪拌してろ過した。ろ過ケーキを減圧下で乾燥させて、表題の化合物を得た(16.5g、収率：63%)。

20

【 0 0 8 5】

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC): RT=3.764分; m/z = 517.0 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

【化 2 8】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 2H).

30

【 0 0 8 6】

方法2:

手順：

NaOH(216mg、5.40mmol、2.5当量)をテトラヒドロフラン(50mL)および水(10mL)中0 で3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.0g、2.16mmol、1.0当量)の溶液に添加し、次いでテトラヒドロフラン(10mL)中クロロプロピニルクロライド(288mg、2.27mmol、1.05当量)の溶液を滴下した。反応物を0 で1時間攪拌し、次いで60 で12時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和ブライン(10mL)を添加し、次いで酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル:酢酸エチル=1:3 ~ 1:1)で精製して化合物3を得た(0.8g、収率：71%)。

40

【 0 0 8 7】

方法3:

手順：

(R)-[3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン(100g、0.26mmol、1.0当量)、2-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(120mg、0.31mmol、1.2当量)、炭酸ナトリウム(55mg、0.52mmol、2.0当量)およびPd(PP

50

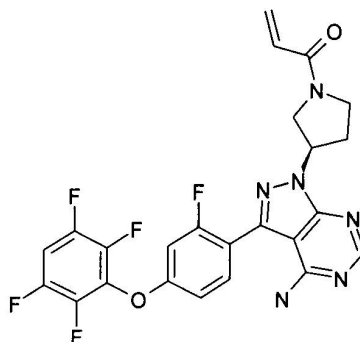
h<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30mg、0.026mmol、0.01当量)を1,4-ジオキサン/水(5mL、1/1、v/v)の混合物に添加した。反応物をマイクロ波照射下80℃で30分撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをC18カラム上、HPLC分離(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、溶離液勾配10%~100%(体積比))で精製した。揮発性溶媒を除去した後、所望の画分を凍結乾燥して表題の化合物を得た(38mg、収率：28%)。

【0088】

方法4:

化合物3および化合物4

【化29】

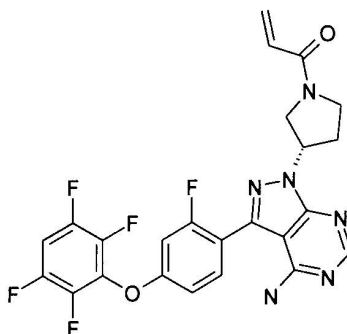


10

20

1-[(R)-3-[4-amino-3-[2-fluoro-4-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pyrrolidin-1-yl]propan-2-one

【化30】

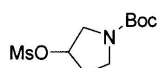


30

1-[(S)-3-[4-amino-3-[2-fluoro-4-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pyrrolidin-1-yl]propan-2-one

工程A:

【化31】



40

tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

手順:

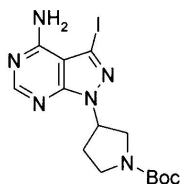
トリエチルアミン(35g、346mmol、2.1当量)をジクロロメタン(200mL)中0℃で、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(30.0g、163mmol、1.0当量)の溶液に添加し、次いでメチルクロライド(36.6g、321mmol、1.9当量)を滴下した。反応物を0℃で3時間撹拌し、水(20mL)でクエンチし、水(100mLx2)および飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題の化合物を得た(45.6g、収率：100%)。

【0089】

工程B:

50

## 【化 3 2】



tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

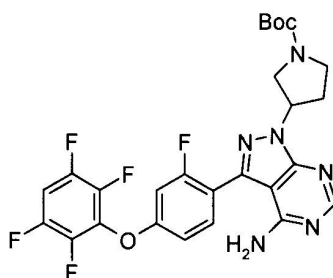
手順：

炭酸セシウム(37g、115mmol、3.0当量)および化合物3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(10g、38mmol、1.0当量)を、DMF(300mL)中tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(35g、134mmol、3.5当量)の溶液に添加した。反応物を85℃で12時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル:酢酸エチル=1:1)で精製して、表題の化合物を得た(7.0g、収率：44%)。

【 0 0 9 0 】

工程C:

## 【化 3 3】



tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

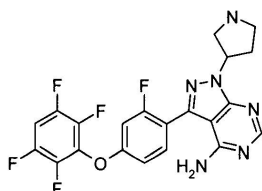
手順：

Tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(8g、18mmol、1.0当量)、2-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(10.7g、27mmol、1.5当量)、リン酸カリウム(7.6g、36mmol、2.0当量)およびPd-118(1.2g、1.8mmol、0.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(180mL、5/1、v/v)の混合物に添加した。反応物を窒素下に置き、60℃で14時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル:石油エーテル= 1:1)で精製して、表題の化合物を得た(2.5g、収率：25%)。

【 0 0 9 1 】

工程D:

## 【化 3 4】



3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-(ピロリジン-3-イル)-

## 1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順：

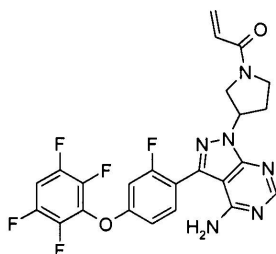
HCl/EA (20mL、4mol/L)を、ジクロロメタン(20mL)中0 でtert-ブチル3-[2-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(2.5g、4.4mmol)の溶液に添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで圧力下で濃縮し、表題の化合物の塩酸塩を得た(2.2g、収率：100%)。

【 0 0 9 2 】

工程E:

【化 3 5 】

10



## 1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

20

手順：

トリエチルアミン(1.4g、12.8mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(50mL)中3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(2.2g、4.4mmol、1.0当量)の溶液に添加し、次いで塩化アクリロイル(0.38g、4.2mmol、0.95当量)を0 で滴下した。反応物を0 で1時間攪拌し、水(30mL)でクエンチした。水相をメチレンクロライド(30mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル)で精製して、表題の化合物を得た(1.0g、収率：45%)。

【 0 0 9 3 】

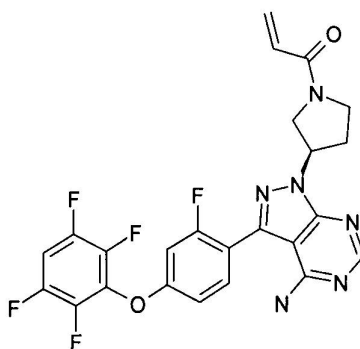
30

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC): RT = 2.810分; m/z=517.1 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

工程F:

【化 3 6 】



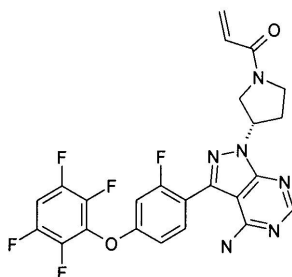
40

## 1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

50



## 【化 3 7】



10

1-[(S)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

手順：

ラセミ化合物1-[3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オンをSFCキラル分解で分離し、化合物3(270mg)および化合物4(320mg)を得た。

分光光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT=2.808分；m/z=517.1 [M+H]<sup>+</sup>；総運転時間=7分。

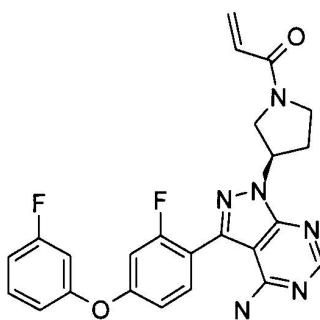
【0094】

実施例3

化合物5

【化 3 8】

20

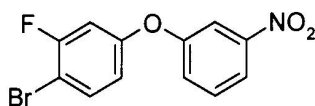


30

1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

工程A：

【化 3 9】



40

1-(3-フルオロ-4-ブロモ-2-ニトロフェノキシ)-3-ベンゼン

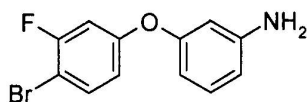
手順：

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(29.6g、210mmol、1.0当量)および炭酸カリウム(58g、420mmol、2.0当量)を、DMF(400mL)中3-フルオロ-4-ブロモフェノール(40g、210mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応物を窒素雰囲気下、90℃で12時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、水(300mL)を残渣に添加して、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、表題の化合物を得た(65g、収率：100%)。

工程B：

50

## 【化 4 0】



## 3-(3-フルオロ-4-ブromo-フェノキシ)ベンゼンアミン

手順：

塩化アンモニウム(28g、525mmol、2.5当量)および鉄粉末(58.8g、1.05mol、5.0当量)を、エタノール(300mL)および水(60mL)中1-ブromo-2-フルオロ-4-(3-ニトロフェノキシ)ベンゼン(65g、210mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応溶液を窒素下で12時間

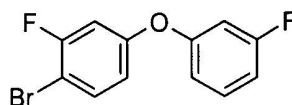
10

かん流した。室温に冷却した後、混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得て、これをHPLC C18逆相カラム(移動相:アセトニトリル/水/0.7% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、溶離液勾配10%~100%(体積比))で精製した。揮発性溶媒の除去後、所望の画分を凍結乾燥して、表題の化合物を得た(19g、収率：23%)。

【 0 0 9 5】

工程C:

## 【化 4 1】



20

## 1-ブromo-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン

手順：

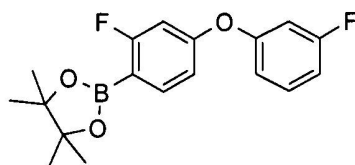
3-(3-フルオロ-4-ブromo-フェノキシ)ベンゼンアミン(9g、32mmol、1.0当量)を部分的に、-10℃でピリジン-フッ化水素(30mL)に添加した。得られた反応混合物を0℃で30分攪拌して、-10℃に冷却し、次いで硝酸ナトリウム(2.42g、35mmol、1.1当量)を滴下した。反応物を20℃で30分攪拌し、次いで60℃で14時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を冷エタノール(50mL)に注ぎ、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(50mL)で希釈して、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル)で精製して、表題の化合物を得た(5.8g、収率：64%)。

30

【 0 0 9 6】

工程D:

## 【化 4 2】



40

## 2-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

手順：

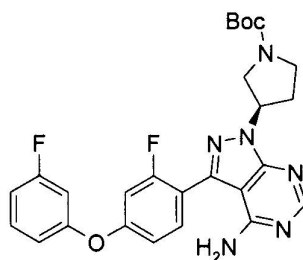
1-ブromo-2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼン(5.8g、20mmol、1.0当量)、ビスホウ酸ピナコラート(6.1g、24mmol、1.2当量)、酢酸カリウム(3.9g、40mmol、2.0当量)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.89g、1.2mmol、0.06当量)を1,4-ジオキサン(100mL)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下、85℃で14時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル)で精製して、表題の化合物を得た(6.5g、収率：100%)。

50

【 0 0 9 7 】

工程E:

【化 4 3 】



10

(3R)-tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

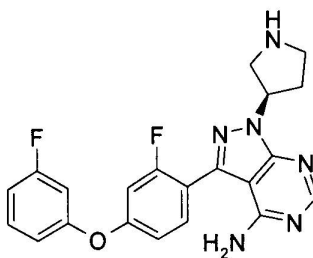
手順:

(R)-tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(6.5g、15.0mmol、1.0当量)、2-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.5g、19.6mmol、1.3当量)、リン酸カリウム(6.4g、30.1mmol、2.0当量)およびPd-118 (0.25g、0.39mmol、0.01当量)を、1,4-ジオキサン/水(16mL、1/1、v/v)の混合物に添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、85℃で12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル)で精製して、表題の化合物を得た(4.2g、収率: 55%)。

20

工程F:

【化 4 4 】



30

3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

手順:

HCl/EA (10mL、4mol/L)を、ジクロロメタン(15mL)中で(3R)-tert-ブチル3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(4.2g、8.27mmol)の溶液に添加した。反応を室温で1時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、表題の化合物の塩酸塩を得た(3.7g、収率: 92%)。

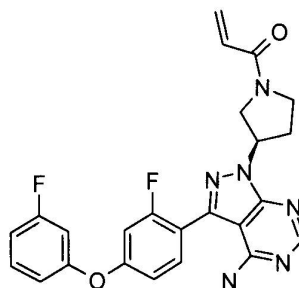
40

【 0 0 9 8 】

工程G:

50

## 【化 4 5】



10

1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]プロポ-2-エン-1-オン

手順：

水酸化ナトリウム(10%、15.3mL)および塩化アクリロイル(0.67g、7.44mmol、0.9当量)を連続して、テトラヒドロフラン(20mL)中0 で3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(3.7g、8.27mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応を室温で10分攪拌して、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)でクエンチし、ジクロロメタン(30mLx3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：石油エーテル:酢酸エチル=1:0 ~ 1:1)で精製して、表題の化合物を得た(2.5g、収率：65%)。

20

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC): RT=3.178分; m/z=463.0 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

## 【化 4 6】

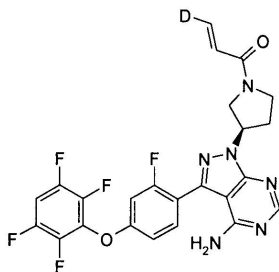
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 4H), 6.41-6.39 (m, 2H), 5.69-5.55 (m, 3H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H).

## 【 0 0 9 9】

実施例 4

化合物 6

## 【化 4 7】

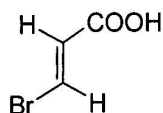


40

(E)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン

工程A:

## 【化 4 8】



(E)-3-ブromoアクリル酸

手順：

50

プロピオール酸(1g、14.28mmol、1.0当量)およびHBr(40%水溶液、1.7mL、0.88当量)の混合物を140 で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。得られた粗生成物を水(4mLx3)から結晶化して、表題の化合物を得た(0.76g、収率：35%)。

分光学データ：

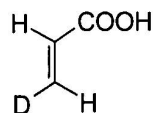
【化49】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 14$  Hz, 1H).

【0100】

工程B:

【化50】



(E)-3-重水素アクリル酸

手順：

Na-Hg (6g、49.67mmol、2.5当量)を、 $\text{D}_2\text{O}$  (30mL)中0～5 で(E)-3-ブromoアクリル酸(3g、19.87mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応を室温で36時間撹拌した。水相を1M塩酸でpH=5に調整し、ジエチルエーテル(20mLx5)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た(0.52g、収率：36%)。

分光学データ：

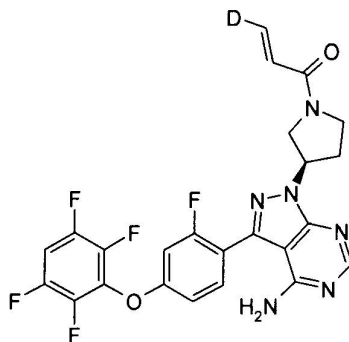
【化51】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H).

【0101】

工程C:

【化52】



(E)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン

手順：

(E)-3-重水素アクリル酸(76mg、1.08mmol、1.0当量)、HATU(530mg、1.40mmol、1.3当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(419mg、3.24mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(50mL)中3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、1.08mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応を室温で12時間撹拌し、濃縮し、粗生成物を得て、これをC18逆相カラム中のHPLC-分離(装置：LC 8A & Gilson 215、画分回収カラム：S

10

20

30

40

50

ynergi Max-RP 150\*30mm\*4u、移動相A：水(0.5% HCl)、移動相B：アセトニトリル、流速：30mL/分、勾配B：36%～37%、0～17分)で精製した。揮発性溶媒を除去した後、所望の画分を凍結乾燥して、表題の化合物の塩酸塩を得た(76mg、収率：13%)。

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT=2.765分；m/z=518.1 [M+H]<sup>+</sup>；総運転時間=7分。

【化53】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1.5H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 0.5H), 2.63-2.49 (m, 2H).

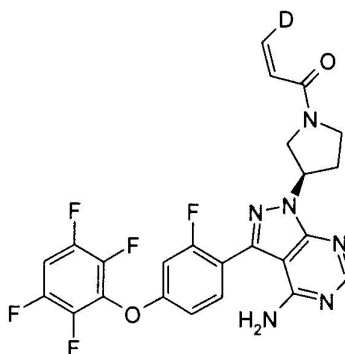
10

【0102】

実施例5

化合物7

【化54】

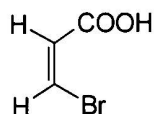


20

(Z)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン

工程A:

【化55】



30

(Z)-3-ブromoアクリル酸

手順：

プロピオール酸(1g、14.28mmol、1.0当量)およびHBr(40%水溶液、1.7mL、0.88当量)の混合物を55℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で留去した。得られた粗生成物を石油エーテル(4mLx3)から結晶化して、表題の化合物を得た(0.3g、収率：14%)。

分光学データ：

【化56】

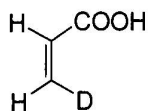
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

40

【0103】

工程B:

【化57】



(Z)-3-重水素アクリル酸

50

手順：

Na-Hg(6g、49.67mmol、2.5当量)を、D<sub>2</sub>O(30mL)中0～5 で(Z)-3-ブロモアクリル酸(3g、19.87mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応物を室温で36時間撹拌した。水相を、1M塩酸でpH=5に調整し、次いでジエチルエーテル(20mLx5)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た(0.34g、収率：23%)。

分光学データ：

【化58】

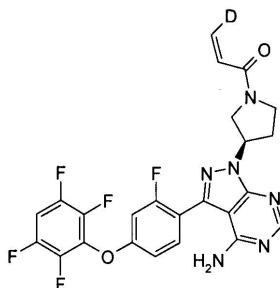
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H).

10

【0104】

工程C:

【化59】



20

(Z)-1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-3-重水素-プロポ-2-エン-1-オン

手順：

(Z)-3-重水素アクリル酸(151mg、2.16mmol、1.0当量)、HATU (1.06g、2.80mmol、1.3当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(838mg、6.48mmol、3.0当量)を、ジクロロメタン(50mL)中3-[2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル]-1-[(R)-ピロリジン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1.0g、2.16mmol、1.0当量)の溶液に添加した。反応を室温で12時間撹拌し、濃縮して粗生成物を得て、これをC18逆相カラム上のHPLC-分離(装置：LC 8A & Gilson 215、画分回収カラム：Synergi Max-RP 150\*30mm\*4u、移動相A：水(0.5% HCl)、移動相B：アセトニトリル、流速：30mL/分、勾配B：36%～37%、0～17分)で精製した。揮発性溶媒を除去した後、所望の画分を凍結乾燥して表題の化合物の塩酸塩を得た(228mg、収率：20%)。

30

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC): RT=2.775分; m/z=518.1 [M+H]<sup>+</sup>; 総運転時間=7分。

【化60】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.71-6.61 (m, 1H), 5.80-5.73 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1.5H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 0.5H), 2.67-2.56 (m, 2H).

40

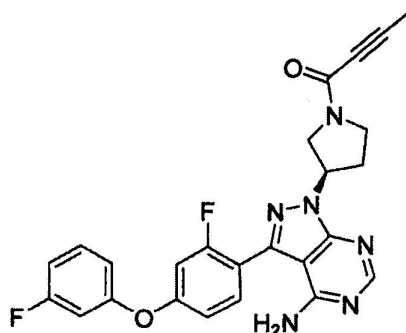
【0105】

実施例6

化合物7x

50

## 【化 6 1】



10

1-[(R)-3-[4-アミノ-3-[2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピロリジン-1-イル]-ブチル-2-イン-1-オン

手順：

2-ブチン酸(41.17mg、489.72umol、1.00当量)、HATU (93.10g、244.86umol、0.50当量)およびDIPEA (75.95mg、587.66umol、102.64uL、1.20当量)を、ジクロロメタン(5.0mL)中、連続して3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(200.00g、489.72umol、1.00当量)の溶液に添加した。反応物を15～18 で2時間攪拌し、次いで濃縮して回転乾燥機で乾燥させて粗生成物を得、これをC18逆相カラム上のHPLC(移動相：アセトニトリル/水/0.5% HCl、勾配溶出22%～52%(体積比))で精製した。揮発性成分を減圧下、蒸発により除去した後、所望の画分を凍結乾燥して、表題の化合物の塩酸塩を得た(82mg、収率：33%)。

20

分光学データ：

LC/MS (方法：UFLC)：RT=3.057分；m/z=475.0 [M+H]<sup>+</sup>；総運転時間=7分。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.92 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 5H), 6.58 (br, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.22-3.74 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 3H)。

## 【0106】

インビトロアッセイ

30

BTKキナーゼ活性の阻害アッセイ：

BTK野生型標準HTRFアッセイの酵素反応混合物は、1nM BTK野生型、1μM ビオチン-TK1ペプチド、30μM ATPおよび50mM HEPESをバッファ中に含んだ。室温で60分間酵素反応を行った。5μlの0.2M EDTAを添加して反応をクエンチし、次いで阻害剤(5L)を2nM抗体および62.5nM XL665の終濃度で添加した。プレート室温で60分間インキュベートして、次いでEnvisionプレートリーダーで読んだ。読み出しを(Min速度)/(Max-Min)\*100%の式で阻害速度%に変換した。その後、試験化合物のIC50データを4つのパラメータ曲線適合を使用して作成した。

## 【0107】

腫瘍細胞活性の阻害アッセイ：

40

腫瘍細胞(TMD-8、DoHH2およびWSU-DLCL2)を96ウェルプレートに移して接着させた。一晩後、ブランクバッファおよび選択された濃度(0.01nM～100μM)の試験化合物溶液を添加した。48時間後、CellTiter-Goを添加して細胞を溶解した。発光シグナルの記録および細胞成育可能性のパーセント阻害の計算を行った。

## 【0108】

インビボアッセイ

雄SDラットにおける薬物動態学的試験：24時間以内の薬物動態学的試験のために雄SDラットを2つの群：静脈内投与および経口投与に分けた。それぞれの群には3匹の動物を有する。静脈内投与群について、投与前、投与後0.0833時間、0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間の時点で血液試料を採取し、経口投与群について、投与

50



前、投与後0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間の時点で血液試料を採取した。採血後、HPLC-MS/MSを適用して、化合物の血漿濃度を決定した。静脈内群の計算した薬物動態学的パラメータには、平均血漿クリアランス(CLP)、定常状態での分布の見かけ上の平均体積(Vdss)、0~24時間曲線下面積(AUC)、0~24時間平均滞留時間(MRT)、半減期(T1/2)が含まれ、経口群の計算した薬物動態学的パラメータには、平均ピーク濃度(Cmax)、0~24時間曲線下面積(AUC)、0~24時間平均滞留時間(MRT)、試験についての平均相対バイオアベイラビリティが含まれる。

【0109】

ビーグル犬における薬物動態学的試験：24時間以内の薬物動態学的試験のためにビーグル犬を2つの群：静脈内投与(1キログラム当たり1mg)および経口投与(1キログラム当たり3mg)に分けた。それぞれの群には3匹の動物を有する。静脈内投与群について、投与前、投与後0.033時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間の時点で血液試料を採取し、経口投与群について、投与前、投与後0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、3時間、6時間、9時間、24時間の時点で血液試料を採取した。採血後、HPLC-MS/MSを適用して化合物の血漿濃度を決定した。静脈内群の計算した薬物動態学的パラメータには、平均血漿クリアランス(CLP)、定常状態での分布の見かけ上の平均体積(Vdss)、0~24時間曲線下面積(AUC)、0~24時間平均滞留時間(MRT)、半減期(T1/2)が含まれ、経口群の計算した薬物動態学的パラメータには、平均ピーク濃度(Cmax)、0~24時間曲線下面積(AUC)、0~24時間平均滞留時間(MRT)、試験についての平均相対バイオアベイラビリティが含まれる。

【0110】

動物TMD-8、DoHH2またはWSU-DLCL2腫瘍阻害モデルにおける単一療法および組合せ療法：

実験結果には、感受性(TMD-8)、難治性(DoHH-2)および多剤耐性(WSU-DLCL2)腫瘍モデルに対する相乗効果の共投与の効果が、薬物の単一阻害効果よりも良好な効果を示したことが示される。

【0111】

異種移植片モデル評価化合物(3、9、14および表に列挙される他の化合物)において雌CB-17SCIDマウスを使用し、医薬の合わせた抗腫瘍効果を評価した。TMD-8、DoHH2、WSU-DLCL2腫瘍細胞を、熱不活性化ウシ胎仔血清培地を含む10% RPMI-1640に播種し、37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下で培養した。腫瘍細胞は日常業務的に1週間に2回継代培養した。細胞が指数関数期まで成長した際に、細胞を回収して腫瘍接種のために数えた。それぞれのマウスの右側に、0.2mL PBS懸濁腫瘍細胞(10 x 10<sup>6</sup>)およびマトリゲル(1/1)を皮下的に接種した。投与の開始時に、平均腫瘍体積は、約100~200mm<sup>3</sup>であった。それぞれの群は、1つの組成物について6~10匹のマウスからなった。試験群(対照群、単一薬物群、共投与群を含む)は、所定用量の投与を経口的に、連続して14日または21日間受けた。実験中、マウスの腫瘍体積および体重は、2日毎または3日毎に1回測定した。

【0112】

コラーゲン誘導関節炎モデル：

阻害効果を評価するための化合物3および化合物14の組合せを用いたインビボコラーゲン誘導関節炎モデル評価に、雄DBA/1マウスを使用した。マウスは、対照群、溶媒対照群および5つの処理群の8の処理群に分けた。全てのマウス(正常群を除く)は、0および21日目に、200µgウシコラーゲン(II型)で免疫した。ブースター免疫の7日後(28日目)、動物は、平均臨床スコア約1で疾患の症状を示し始めた。同じ日に、免疫したマウスを無作為的に、7つの群：化合物3(1.5mpk)および化合物14(0.15mpk)を1日に2回共投与；化合物3(4.5mpk)および化合物14(0.45mpk)を1日に2回組み合わせて投与；化合物3(1.5mpk)および化合物14(0.15mpk)を1日に1回共投与；化合物3(1.5mpk)の1日に1回の単一療法；化合物14(1.5mpk)の1日に1回の単一療法；陽性対照群(0.2mg/kgデキサメタゾン)に分け、投与を開始した。2週間の経口投与、体重および臨床スコアの記録。試験の終わりに、動物を安楽死させて、組織病理学的分析のための後肢を回収した。

## 【 0 1 1 3 】

アジュバント関節炎モデル：

化合物3および化合物14の組合せ療法のインビボ阻害効果を評価するために、ラットにおけるコラーゲン誘導関節炎モデルに雌Lewisラットを使用した。全てのラット(対照群を除く)は0日目に、左後肢に、免疫のためのフロイント完全アジュバント(CFA)を注射した。免疫の6日後、ラットのいくつかは、赤みおよび腫れなどの関節炎の臨床的な症状を示し始めた。13日目に、動物を、7つの群：溶媒対照群；化合物3(5mpk)および化合物14(0.5mpk)の1日に2回の共投与；化合物3(15mpk)および化合物14(1.5mpk)の1日に2回の共投与；化合物3(30mpk)および化合物14(3mpk)の1日に1回の共投与；化合物3(5mpk)の1日に2回の単一療法；化合物14(0.5mpk)の1日に2回の単一療法；陽性対照群(化合物11、3mpk、1日に2回)の組合せにより再度免疫して、投与を開始した。3週間の経口投与、1日おきの体重、臨床スコアおよび足の体積の記録。試験の終わりに、動物を殺して、組織病理学的分析のためのHE染色のために右後肢を回収した。

10

## 【 0 1 1 4 】

## 【表 2】

表 2. 本発明の実施例の化合物による BTK 活性阻害のデータ

実施例	BTK IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	BTK IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	BTK IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.002	2	0.023	3	0.0005
4	0.021	5	0.001		

20

## 【 0 1 1 5 】

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. TMD-8 細胞株に対する個々の化合物の阻害(Inh%)

化合物	化合物名 (機構)	Inh%	100 uM	10 uM	1uM	0.1uM	0.01uM
3	化合物 3 (BTK)	AVG	99.69	74.93	61.66	59.59	46.07
		SD	0.10	0.64	3.97	1.49	1.60
3	化合物 3 (BTK)	AVG			55.05	52.40	51.66
		SD			3.47	2.17	1.21
6	化合物 6 (BTK)	AVG	99.38	62.52	60.21	52.99	32.29
		SD	0.09	1.58	3.62	3.53	5.50
7	化合物 7 (BTK)	AVG	99.32	62.89	58.57	58.68	33.85
		SD	0.13	2.18	0.90	2.20	3.05
8	イデラリシブ (PI3K)	AVG	96.79	87.69	68.92	48.83	29.44
		SD	0.27	1.07	2.87	1.35	3.83
9	イブルチニブ (BTK)	AVG	99.93	81.41	66.11	59.14	56.16
		SD	0.01	2.27	2.07	1.77	2.47
10	ルキシソリチニ ブ (JAK1/2)	AVG			100.78	-5.53	0.05
		SD			0.05	10.51	10.00
11	トファシチニ ブ	AVG			6.66	1.31	6.02

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

	(JAK3)	SD			7.59	8.82	14.08
12	ABT-199 ペネトクラク ス (Bcl-2)	AVG			37.55	18.81	11.12
		SD			3.83	5.60	2.80
13	OTS-964 (TOPK)	AVG			101.20	49.10	8.71
		SD			0.08	4.49	10.40
14	エベロリムス (mTOR)	AVG			68.59	67.64	65.55
		SD			1.71	2.76	2.35
15	ボマリドミド (IMiD)	AVG			76.84	61.69	45.12
		SD			1.03	2.34	1.26
16	レナリドミド (IMiD)	AVG			94.21	21.04	7.43
		SD			0.46	5.67	2.61
17	ラパマイシン (mTOR)	AVG			64.99	59.83	58.71
		SD			2.77	1.45	2.37
18	メトトレキサ ート (抗葉酸)	AVG			39.55	32.04	-8.45
		SD			0.71	3.05	6.02
19	セリチニブ (ALK)	AVG					
		SD					

注意: この表の化合物 3、6、7、8～19 は、それぞれの示される「中国語または英語の化合物名」に対応し、化合物 3、6 および 7 は本発明の実施例の化合物をいい、一方化合物 8～19 は先行技術の対応する化合物をいう。記載の都合上、対応する化合物に識別番号を付す。そのため、これ以降の化合物の識別番号は同じ意味を有する。

【 0 1 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. TMD-8 細胞株に対する「二種混合」組成物の阻害(Inh%)

化合物@濃度	Inh%	3 @1 uM	3 @0.1 uM	3 @0.01 uM
14 @0.1 uM	AVG	65.94	67.20	66.17
	SD	1.41	0.73	1.64
15 @0.1 uM	AVG	53.25	49.26	30.27
	SD	3.19	0.67	2.67
8 @0.1 uM	AVG	68.05	64.71	63.56
	SD	2.04	2.50	5.10
13 @0.1 uM	AVG	82.60	68.80	77.27
	SD	3.50	2.64	1.91
17 @0.1 uM	AVG	75.73	80.41	75.12
	SD	0.53	1.29	6.22
12 @0.1 uM	AVG	85.97	79.99	65.36
	SD	1.50	1.54	0.83
18 @0.1 uM	AVG	59.93	46.58	35.68
	SD	2.77	6.76	5.94
化合物@濃度	Inh%	8 @1 uM	8 @0.1 uM	8 @0.01 uM
14 @0.1 uM	AVG	81.20	67.95	58.69
	SD	0.33	1.59	1.08
15 @0.1 uM	AVG	76.96	42.58	24.14
	SD	0.95	7.50	3.94
13 @0.1 uM	AVG	95.76	83.60	75.38
	SD	0.31	0.53	3.51
3 @0.1 uM	AVG	86.26	80.21	73.01
	SD	2.25	2.87	2.46
化合物@濃度	Inh%	13 @1 uM	13 @0.1 uM	13 @0.01 uM
8 @0.1 uM	AVG	99.31	47.73	48.71
	SD	0.06	2.52	4.50
14 @0.1 uM	AVG	99.46	59.47	60.30
	SD	0.11	0.73	1.44
15 @0.1 uM	AVG	99.09	8.82	12.97
	SD	0.17	3.93	4.84
3 @0.1 uM	AVG	99.16	97.60	52.43
	SD	0.42	0.19	1.07

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物@濃度	Inh%	15 @1 uM	15 @0.1 uM	15 @0.01 uM
8 @0.1 uM	AVG	80.19	43.34	42.81
	SD	1.25	5.76	3.81
14 @0.1 uM	AVG	61.84	57.04	58.46
	SD	1.62	1.70	0.32
13 @0.1 uM	AVG	71.75	30.72	1.36
	SD	0.35	7.16	5.17
3 @0.1 uM	AVG	96.92	70.04	49.93
	SD	0.19	4.46	5.42
化合物@濃度	Inh%	18 @1 uM	18 @0.1 uM	18 @0.01 uM
14 @0.1 uM	AVG	54.43	52.67	56.87
	SD	0.70	2.71	2.27
3 @0.1 uM	AVG	46.90	42.73	34.99
	SD	2.34	2.91	1.26
化合物 @濃度	Inh%	9 @1 uM	9 @0.1 uM	9 @0.01 uM
14 @0.1 uM	AVG	71.04	58.89	56.54
	SD	2.52	9.71	13.33
19 @0.1 uM	AVG	52.60	43.68	33.70
	SD	3.67	4.16	1.51
18 @0.1 uM	AVG	55.19	42.42	32.13
	SD	2.63	3.32	3.08

## 【 0 1 1 7 】

表4から、「二種混合」医薬的組合せは、腫瘍細胞成育可能性に対して有意な阻害を示したことが分かる。これらのうち、化合物8+化合物13、化合物14+化合物13、化合物15+化合物13および化合物3+化合物13の医薬的組合せはTMD-8細胞成育可能性に非常に効果的な阻害を示した。

## 【 0 1 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. TMD-8 細胞株に対する「三種混合」組成物の阻害(Inh%)

化合物@濃度	Inh%	3 @1 uM	3 @0.1 uM	3 @0.01 uM
14 @0.1 uM +	AVG	76.42	80.77	83.22
	SD	4.50	1.38	0.37
17 @0.1 uM +	AVG	89.89	85.62	88.57
	SD	0.72	7.68	3.37
14 @0.1 uM +	AVG	93.44	94.73	94.65
	SD	0.55	0.92	1.11
8 @0.1 uM +	AVG	95.56	95.30	94.62
	SD	0.40	0.10	0.06
18 @0.1 uM +	AVG	66.44	71.70	58.27
	SD	8.75	1.91	2.80
化合物@濃度	Inh%	15 @1 uM	15 @0.1 uM	15 @0.01 uM
14 @0.1 uM +	AVG	92.74	82.66	75.17
	SD	0.38	1.90	2.48
化合物@濃度	Inh%	8 @1 uM	8 @0.1 uM	8 @0.01 uM
14 @0.1 uM +	AVG	87.17	79.06	59.45
	SD	1.70	0.73	2.16
化合物@濃度	Inh%	13 @1 uM	13 @0.1 uM	13 @0.01 uM
15 @0.1 uM +	AVG	98.97	22.27	-19.34
	SD	0.28	34.18	11.80
15 @0.1 uM +	AVG	99.30	29.58	-3.32
	SD	0.15	27.38	11.27
15 @0.1 uM +	AVG	99.33	19.51	-1.30
	SD	0.11	48.40	6.76
化合物@濃度	Inh%	10 @1 uM	10 @0.1 uM	10 @0.01 uM
15 @0.1 uM +	AVG	24.40	-6.35	-0.77
	SD	5.84	5.66	18.61
15 @0.1 uM +	AVG	16.26	2.31	-6.21
	SD	2.14	1.28	4.86
15 @0.1 uM +	AVG	-0.86	0.98	-2.40
	SD	6.50	5.87	1.06
化合物@濃度	Inh%	9 @1 uM	9 @0.1 uM	9 @0.01 uM

【表 5 - 2】

18 @0.1 uM +	AVG	72.55	66.59	64.76
	SD	0.22	11.12	8.34
15 @0.1 uM +	AVG	82.81	86.91	78.60
	SD	1.05	1.41	13.08

【 0 1 1 9 】

表5から、「三種混合」医薬的組合せは、腫瘍細胞成育可能性に対して有意な阻害効果を

10

20

30

40

50

示したことが分かる。これらのうち、化合物3+化合物14+化合物12の医薬的組合せおよび化合物3+化合物8+化合物12の医薬的組合せは、BTK阻害剤の濃度が10nMと低い場合であっても、腫瘍細胞成育可能性に対して95%までの高い阻害効果を示した。

【0120】

【表6】

表6. 耐性 WSU-DLCL2 細胞株に対する個々の化合物および「三種混合」組成物の阻害(Inh%)

化合物@濃度	Inh%	1 uM	0.1 uM	0.01 uM
3	AVG	41.04	-1.36	-10.06
	SD	7.73	2.59	11.14
15	AVG	46.61	-8.32	-14.53
	SD	1.15	4.49	13.72
14	AVG	55.35	46.71	40.81
	SD	1.67	0.53	2.67
化合物@濃度	Inh%	3	3	3
15 @0.1 uM + 14 @0.1 uM	AVG	83.76	63.69	56.67
	SD	1.33	4.19	4.36

10

20

【0121】

表6から、化合物3+化合物15+化合物14の「三種混合」医薬的組合せは、多剤耐性WSU-DLCL2細胞の細胞成育可能性に対して優れた阻害効果を示し、それぞれの単一標的薬物よりも有意に良好であったことが分かる。

【0122】

【表7】

表7. DoHH-2 細胞株に対する個々の化合物および「三種混合」組成物の阻害 (Inh%)

化合物@濃度	Inh%	1uM	0.1uM	0.01uM
3	AVG	49.93	34.83	15.58
	SD	2.72	0.70	5.54
15	AVG	51.32	6.75	-7.95
	SD	3.86	8.77	1.57
14	AVG	60.33	59.17	51.80
	SD	3.52	1.68	3.35
化合物@濃度	Inh%	3	3	3
15 @0.1 uM + 14 @0.1 uM	AVG	78.75	81.87	71.87
	SD	0.45	1.02	6.47

30

40

【0123】

表7から、化合物3+化合物15+化合物14の「三種混合」医薬組成物は、難治性DoHH-2細胞の細胞成育可能性に対して優れた阻害効果を示し、それぞれの単一標的薬物よりも有意に良好であったことが分かる。

【0124】

50



## 【表 8】

表 8. TMD-8 細胞株に対する異なる割合を有する組成物の阻害 (Inh%)

化合物比 化合物@濃度	Inh%	1.0 uM	0.1 uM	0.01 uM
<b>3 + 14</b> (19:1 モル比)	AVG	72.97	71.71	66.64
	SD	0.93	1.49	0.83
<b>3 + 14 + 15</b> (19:1:37 モル比)	AVG	97.08	89.29	67.75
	SD	0.52	1.30	1.12
<b>3 + 14 + 15</b> (1:1:1 モル比)	AVG	97.16	91.23	80.09
	SD	0.17	0.85	0.96
<b>3 + 14 + 15</b> (50:1:1 モル比)	AVG	78.21	72.73	63.34
	SD	2.26	1.21	0.97
<b>3 + 14 + 15</b> (10:1:1 モル比)	AVG	88.09	77.18	68.76
	SD	0.70	1.66	2.12
<b>14 @0.1 uM</b> + <b>15 @0.1 uM</b>		<b>3 @1 uM</b>	<b>3 @0.1 uM</b>	<b>3 @0.01 uM</b>
	AVG	85.33	88.83	87.78
	SD	0.78	0.71	2.36

10

20

## 【 0 1 2 5 】

表8から、種々の割合の「三種混合」医薬的組合せは、TMD-8細胞の細胞成育可能性に対して有意な阻害効果を示したことが分かる。

## 【 0 1 2 6 】

## 【表 9】

表 9. ラットにおける化合物 3 の PK パラメータ

群	1		2	
投与経路	IV		PO	
用量レベル	2 mg/kg		10 mg/kg	
	AVG	SD	AVG	SD
<b>C<sub>0</sub> または C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	1390	247	641	191
<b>T<sub>max</sub>(hr)</b>	--	--	1.33	0.753
<b>T<sub>1/2</sub>(hr)</b>	0.787	0.0895	1.71	0.489
<b>Vdss(L/kg)</b>	1.61	0.339	--	--
<b>CL(mL/分/Kg)</b>	20.2	5.60	--	--
<b>AUC<sub>0-last</sub> (hr*ng/mL)</b>	1740	421	3230	1120
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (hr*ng/mL)</b>	1740	420	3260	1140
バイオアベイラビリティ(%) <sup>a</sup>	--	--	37.1	--

30

40

## 【 0 1 2 7 】

50

## 【表 1 0】

表 10. イヌにおける化合物 3 の PK パラメータ

群	1		2	
投与経路	IV		PO	
用量レベル	2 mg/kg		5 mg/kg	
	AVG	SD	AVG	SD
C <sub>0</sub> または C <sub>max</sub> (ng/mL)	663	79.5	189	53.3
T <sub>max</sub> (hr)	--	--	1.17	0.408
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.27	0.873	2.92	1.22
Vdss(L/kg)	4.24	0.370	--	--
CL(mL/分/Kg)	34.6	5.58	--	--
AUC <sub>0-last</sub> (hr*ng/mL)	977	181	650	247
AUC <sub>0-inf</sub> (hr*ng/mL)	987	183	574	123
バイオアベイラビリティ(%) <sup>a</sup>	--	--	26.2	--

## 【 0 1 2 8】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1】

表 11. ラットにおける化合物 3 の TK パラメータ

用量レベル (mg/kg)	日	性別	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (h*ng/mL)
40	1	雄	2160	2.0	13700
		雌	2660	1.0	17300
	28	雄	2090	2.0	15400
		雌	2970	1.0	17300
100	1	雄	2740	2.0	21700
		雌	3700	4.0	28900
	28	雄	3990	2.0	30300
		雌	3830	1.0	29600
200	1	雄	4220	2.0	37600
		雌	4680	4.0	65200
	28	雄	4540	2.0	45100
		雌	5490	8.0	60200

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

## 【表 1 2】

表 12. イヌにおける化合物 3 の TK パラメータ

用 量 レ ベ ル (mg/kg)	日	性別	Cmax (ng/ml)	Tmax(h)	AUC <sub>0-24h</sub> (h*ng/mL)
15	1	雄	746 ± 18.1	2.0 (1.0-2.0)	3550 ± 562
		雌	685 ± 212	1.0 (1.0-2.0)	2930 ± 980
	28	雄	576 ± 145	2.0 (2.0-2.0)	3260 ± 732
		雌	687 ± 123	2.0 (1.0-2.0)	3730 ± 549
45	1	雄	1240 ± 381	2.0 (1.0-2.0)	6480 ± 1670
		雌	1220 ± 431	2.0 (2.0-2.0)	6220 ± 3000
	28	雄	1470 ± 538	2.0 (2.0-4.0)	9170 ± 3810
		雌	1060 ± 263	2.0 (2.0-4.0)	8130 ± 1490
105	28	雄	2700 ± 769	2.0 (2.0-2.0)	16400 ± 5410
		雌	2420 ± 670	2.0 (2.0-4.0)	17300 ± 2830
150	1	雄	2460 ± 858	4.0 (1.0-8.0)	22900 ± 13900
		雌	1850 ± 605	2.0 (1.0-4.0)	11200 ± 5990

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 13 - 1】

表 13: 動物腫瘍モデルの腫瘍細胞に対する個々の薬物および医薬的組合せの投与の阻害効果

図	治療のコース	化合物(mg/kg)	腫瘍阻害(%)
図 1	胃管栄養法、1 日に 2 回、14 日	対照群	--
		1 (10 mg/kg)	56
		1 (30 mg/kg)	77
		3 (10 mg/kg)	64
		3 (30 mg/kg)	82
		3 (90 mg/kg)	93
図 2	胃管栄養法、1 日に 2 回、14 日	対照群	--
		3 (10 mg/kg)	63
		3 (30 mg/kg)	89
		15 (30 mg/kg)	24
		3 (10 mg/kg) 15 (30 mg/kg)	95
図 3	胃管栄養法、1 日に 2 回、21 日	対照群	--
		3 (5 mg/kg)	90
		3 (10 mg/kg)	96
		15 (10 mg/kg)	-8
		8 (10 mg/kg)	26
		3 (5 mg/kg) 15 (10 mg/kg)	82
		3 (10 mg/kg) 15 (10 mg/kg)	89
		3 (5 mg/kg) 8 (10 mg/kg)	95
		3 (10 mg/kg) 8 (10 mg/kg)	98
		3 (5 mg/kg) 15 (10 mg/kg) 8 (5 mg/kg)	94

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

		3 (10 mg/kg) 15 (10 mg/kg) 8 (10 mg/kg)	94
		15 (10 mg/kg) 8 (10 mg/kg)	86
図 4	胃管栄養法、1 日に 2 回、21 日	対照群	--
		3 (10 mg/kg)	77
		16 (10 mg/kg)	16
		16 (30 mg/kg)	42
		14 (1 mg/kg)	97 (17 日目の腫瘍増 殖跳ね返り)
		14 (3 mg/kg)	99 (19 日目の腫瘍増 殖跳ね返り)
		3 (10 mg/kg) 14 (1 mg/kg)	100 (15 日後に腫瘍増 殖跳ね返りなし)
		3 (10 mg/kg) 14 (3 mg/kg)	100 (15 日後に腫瘍増 殖跳ね返りなし)
		3 (10 mg/kg) 16 (10 mg/kg)	72
		3 (10 mg/kg) 16 (30 mg/kg)	80
図 5	胃管栄養法、1 日に 2 回、21 日	対照群	--
		3 (5 mg/kg)	33
		3 (5 mg/kg) 15 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	100 (9 日目に腫瘍は 完全に消失、跳ね返 りなし)
図 10	胃管栄養法、1 日に 2 回、14 日	対照群	--
		3 (5 mg/kg) 15 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	100 (10 日目に腫瘍は 完全に消失、跳ね返 りなし)
		3 (10 mg/kg) 15 (1 mg/kg)	100 (10 日目に腫瘍は 完全に消失、跳ね返 りなし)

10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

		<b>14</b> (0.5 mg/kg)	
		<b>3</b> (20 mg/kg)	100 (10 日目に腫瘍は
		<b>15</b> (1 mg/kg)	完全に消失、跳ね返
		<b>14</b> (0.5 mg/kg)	りなし)
図 7	胃管栄養法、1 日に 2 回、21 日	対照群	--
		<b>3</b> (5 mg/kg)	15.9
		<b>3</b> (5 mg/kg)	80.3
		<b>15</b> (5 mg/kg)	
図 6	胃管栄養法、1 日に 2 回、21 日	<b>14</b> (0.5 mg/kg)	
		対照群	--
		<b>3</b> (5 mg/kg)	28.8
		<b>3</b> (10 mg/kg)	20.1
		<b>3</b> (30 mg/kg)	35.6
		<b>3</b> (5 mg/kg)	58.3
図 8	胃管栄養法、1 日に 2 回、28 日	<b>14</b> (0.5 mg/kg)	
		<b>3</b> (5 mg/kg)	79.4
		<b>15</b> (5 mg/kg)	
		<b>14</b> (0.5 mg/kg)	
		対照群	--
図 9	胃管栄養法、1 日に 2 回、18 日	<b>9</b> (30 mg/kg)	24
		<b>3</b> (10 mg/kg)	22
		<b>3</b> (30 mg/kg)	30
		<b>3</b> (45 mg/kg)	32
		対照群	--
		<b>3</b> (5 mg/kg)	4
図 9	胃管栄養法、1 日に 2 回、18 日	<b>3</b> (10 mg/kg)	7
		<b>3</b> (30 mg/kg)	23
		<b>3</b> (5 mg/kg)	44
		<b>14</b> (0.5 mg/kg)	
		<b>3</b> (5 mg/kg)	50

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

		<b>15</b> (5 mg/kg) <b>14</b> (0.5 mg/kg)	
図 11	胃管栄養法、1 日に 2 回、14 日	対照群	--
		<b>3</b> (5 mg/kg) <b>15</b> (5 mg/kg) <b>14</b> (0.5 mg/kg)	63
		<b>9</b> (4.3 mg/kg) <b>15</b> (5 mg/kg) <b>14</b> (0.5 mg/kg)	67
図 12	胃管栄養法、1 日に 2 回、14 日	対照群	--
		<b>3</b> (5 mg/kg)	75
		<b>12</b> (5 mg/kg)	12
		<b>8</b> (10 mg/kg)	48
		<b>3</b> (5 mg/kg) <b>12</b> (5 mg/kg)	86
		<b>8</b> (10 mg/kg) <b>12</b> (5 mg/kg)	37
		<b>12</b> (5 mg/kg) <b>14</b> (0.5 mg/kg)	77
		<b>3</b> (5 mg/kg) <b>12</b> (5 mg/kg) <b>14</b> (0.5 mg/kg)	100
		<b>3</b> (5 mg/kg) <b>12</b> (5 mg/kg) <b>8</b> (10 mg/kg)	89

## 【 0 1 3 1 】

表13から組み合わせた薬物投与は、腫瘍細胞に対して相乗的な効果および相加的致死能力を有したことが分かる。組み合わせた投与の治療効果は、それぞれの単一標的薬物よりもかなり良好であった。例えば、化合物3+化合物14の「二種混合」組合せの投与は、15日間の治療において、腫瘍細胞の完全な消失を生じ得た。それに対し、化合物3+化合物14+化合物15の「三種混合」組合せの投与は、より短い治療期間(9日)で腫瘍細胞の完全な消失を生じ得、投与をやめた後12日目に、腫瘍増殖の跳ね返りは観察されず、単一標的薬物よりも有意に良好な治療効果を示した。

## 【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50



## 【表 1 4】

表 14. 動物腫瘍モデルにおける体重に対する医薬的組合せの投与の影響

動物重量(g)	時間 (日)	0	2	5	7	9	12	14
対照群	AVG	22.9	22.4	22.8	23.0	23.7	23.5	23.6
	SD	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6
3 (5 mg/kg) 15 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	21.9	21.6	22.8	22.5	22.6	22.5	22.3
	SD	0.4	0.4	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6
9 (4.3 mg/kg) 15 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	22.2	21.7	22.7	22.9	23.1	22.7	22.6
	SD	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.4	0.6

10

## 【0 1 3 3】

表14から、異なる群の動物は、体重において有意差を示さなかったことが分かり、低用量レベルで薬物組合せを投与することは安全であることを示した。

## 【0 1 3 4】

## 【表 1 5】

表 15. 動物腫瘍モデルにおける体重に対する医薬的組合せ 3/14/15 の投与の影響

動物重量(g)	時間 (日)	0	2	5	7	9	12	14
対照群	AVG	21.2	21.1	21.1	21.4	21.5	21.8	21.9
	SD	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5
3 (5 mg/kg) 15 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	22.1	21.8	21.8	21.8	21.7	22.3	21.7
	SD	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7
3 (10 mg/kg) 15 (1 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	21.6	21.5	21.8	22.2	22.4	22.4	22.1
	SD	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6	0.7
3 (20 mg/kg) 15 (1 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	21.4	21.0	21.1	21.3	21.4	21.3	21.4
	SD	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6

20

30

## 【0 1 3 5】

表15から、異なる群の動物は体重において有意差を示さなかったことが分かり、低用量レベルの薬物組合せを投与することは安全であることを示した。

## 【0 1 3 6】

40

## 【表 16】

表 16. 足の体積-アジュバントにより誘導された関節炎

足の体積(mL)	時間 (日)	0	17	26	28	31	33
正常群	AVG	1.00	1.08	1.05	1.05	1.05	1.04
	SD	0.03	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02
溶媒対照	AVG	1.12	2.18	2.71	2.71	2.69	2.70
	SD	0.09	0.09	0.15	0.11	0.11	0.11
3 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	AVG	1.03	1.77*	1.65** *	1.69** *	1.63** *	1.53** *
	SD	0.02	0.07	0.08	0.08	0.08	0.07
3 (15 mg/kg) 14 (1.5 mg/kg)	AVG	1.01	1.62** *	1.45** *	1.44** *	1.34** *	1.29** *
	SD	0.02	0.10	0.11	0.10	0.09	0.08
3 (30 mg/kg) 14 (3 mg/kg)	AVG	1.01	1.63** *	1.50** *	1.45** *	1.41** *	1.38** *
	SD	0.01	0.08	0.09	0.08	0.08	0.07
3 (5 mg/kg)	AVG	1.04	1.87ns	2.29**	2.12** *	2.12** *	2.09** *
	SD	0.01	0.12	0.14	0.19	0.19	0.20
14 (0.5 mg/kg)	AVG	1.02	1.84ns	2.01** *	2.04** *	1.94** *	1.93** *
	SD	0.01	0.08	0.13	0.12	0.11	0.10
11 (3 mg/kg)	AVG	1.00	1.54** *	1.37** *	1.33** *	1.23** *	1.23** *
	SD	0.02	0.08	0.08	0.07	0.05	0.05
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001							

## 【0137】

表16から、「二種混合」医薬的組合せは個々の薬物よりも効果的であったことが分かる。

## 【0138】

10

20

30

40

50

## 【表 17】

表 17. 病理学的スコア-アジュバントにより誘導された関節炎

群	病理学的スコア(AVG±SD)				
	炎症細胞浸潤	パンス形成	軟骨傷害	骨吸収	合計スコア
正常群	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00	0.0±0.00
溶媒対照	4±0.00	4±0.00	3.8±0.13	3.7±0.15	15.5±0.27
3 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	3.5±0.22	2.8±0.25	2.6±0.27	2.8±0.29	11.7±0.96
3 (5 mg/kg) 14 (1.5 mg/kg)	2.9±0.31	1.6±0.22	1.1±0.28	2.2±0.49	7.8±1.21***
3 (30 mg/kg) 14 (3 mg/kg)	2.6±0.37	2.2±0.44	1.7±0.40	2.4±0.40	8.9±1.55***
3 (5 mg/kg) 14 (0.5 mg/kg)	3.5±0.34	3.2±0.53	2.8±0.51	3.0±0.45	12.5±1.78
11 (3 mg/kg)	1.9±0.18	0.4±0.22	0.2±0.20	0.5±0.22	3.0±0.73***
***ブランク対照に対して p<0.001、クルスカール-ウォリス検定、Dunn's ホストホック検定					

## 【0139】

表17から、「二種混合」医薬的組合せは個々の薬物よりも効果的であったことが分かる。

## 【0140】

10

20

30

40

50

## 【表 18】

表 18. 最初の免疫の 21 日目の臨床評価の平均スコア-コラーゲンにより誘導された関節炎

臨床スコア	時間(日)	21	32	39	42
正常群	AVG	0.00	0.00	0.00	0.00
	AD	0.00	0.00	0.00	0.00
ブランク対照	AVG	0.00	4.00	7.6	8.00
	AD	0.00	0.86	1.14	1.20
デキサメタゾン(0.2 mg/kg)	AVG	0.00	0.60***	0.40***	0.20***
	AD	0.00	0.34	0.22	0.20
3 (1.5 mg/kg) 14 (0.15 mg/kg) 1 日 2 回	AVG	0.00	1.60*	1.40***	1.60***
	AD	0.00	0.45	0.37	0.40
3 (4.5 mg/kg) 14 (0.45 mg/kg) 1 日 2 回	AVG	0.00	0.40***	0.2***	0.10***
	AD	0.00	0.16	0.13	0.10
3 (1.5 mg/kg) 14 (0.15 mg/kg) 1 日 1 回	AVG	0.00	1.50***	1.40***	1.60***
	AD	0.00	0.40	0.50	0.58
3 (0.15 mg/kg) 1 日 1 回	AVG	0.00	2.60	4.20***	4.00***
	AD	0.00	0.86	1.14	1.22
14 (0.15 mg/kg) 1 日 1 回	AVG	0.00	1.00	5.60	5.70*
	AD	0.00	0.54	0.82	0.80
ブランク対照に対して*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、2 要因 ANOVA、Bonferri's ポストホック検定					

10

20

30

## 【0141】

表18から、「二種混合」医薬的組合せは個々の薬物よりも効果的であったことが分かる。

## 【0142】

40

50

## 【表 19】

表 19. 病理学的スコア-コラーゲンにより誘導された関節炎

群	分析された 体の部分	病理学的スコア(平均 ± SEM)				
		炎症細胞浸 潤	パンス 形成	軟骨傷害	骨吸収	合計スコ ア
ブランク対照	左後肢	1.60±0.65	1.30±0.56	1.40±0.58	1.00±0.42	15.50±2.30
	右後肢	2.80±0.61	2.40±0.54	2.50±0.56	2.50±0.56	
デキサメタゾン (0.2 mg/kg) 1日1回	左後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00* **
	右後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	
3 (1.5 mg/kg) 14 (0.15 mg/kg) 1日2回	左後肢	0.50±0.22	0.20±0.20	0.20±0.20	0.10±0.10	1.50±0.78* **
	右後肢	0.20±0.20	0.10±0.10	0.10±0.10	0.10±0.10	
3 (4.5 mg/kg) 14 (0.45 mg/kg) 1日2回	左後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00* **
	右後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	
3 (1.5 mg/kg) 14 (0.15 mg/kg) 1日1回	左後肢	0.20±0.20	0.20±0.20	0.20±0.20	0.20±0.20	0.80±0.80* **
	右後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	
3 (0.15 mg/kg) 1日1回	左後肢	1.00±0.47	0.80±0.47	0.80±0.47	0.60±0.13	3.90±1.80* **
	右後肢	0.20±0.20	0.20±0.20	0.20±0.20	0.10±0.10	
14 (0.15 mg/kg) 1日1回	左後肢	2.10±0.64	2.00±0.67	2.00±0.67	1.80±0.61	15.90±4.50
	右後肢	2.00±0.67	2.00±0.67	2.00±0.67	2.00±0.67	
正常群	左後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00* **
	右後肢	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	
***ブランク対照に対して p<0.001、クルスカル-ウォリス検定、Dunn's ポストホック検定						

## 【0143】

表19から、「二種混合」医薬的組合せは個々の薬物よりも効果的であったことが分かる。  
本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

[1] 式(I)、(II)、(Ia)、(IIa)、(Ib)もしくは(IIb)：

10

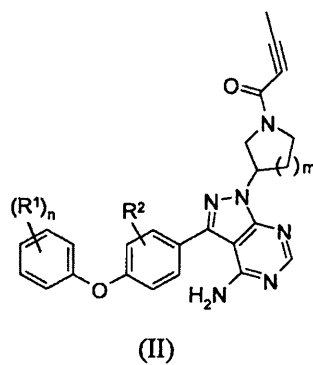
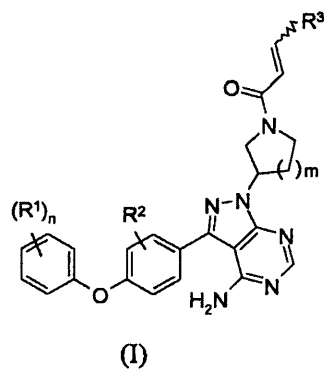
20

30

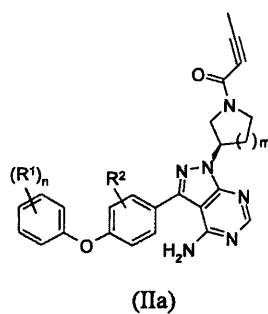
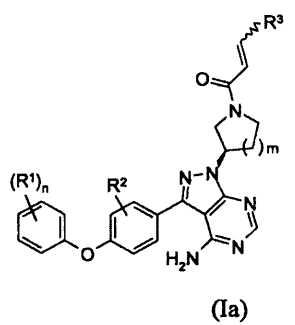
40

50

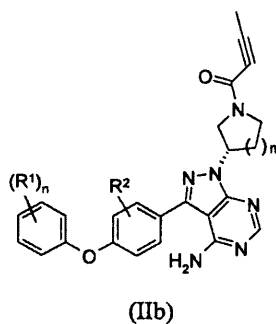
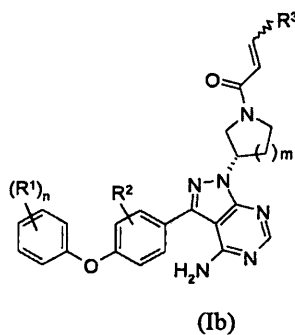
## 【化 A - 1】



10



20



30

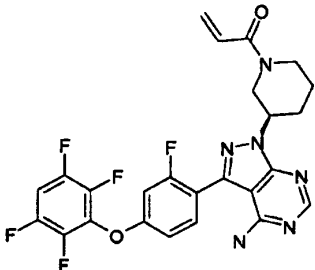
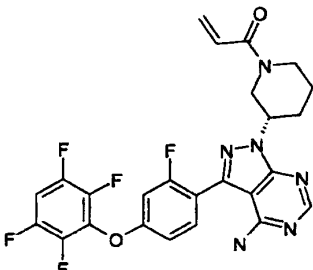
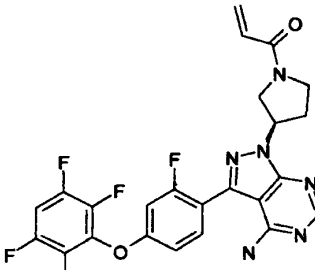
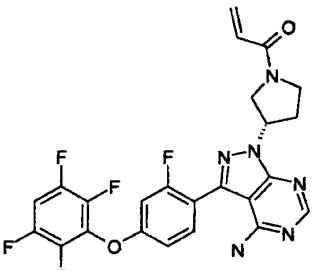
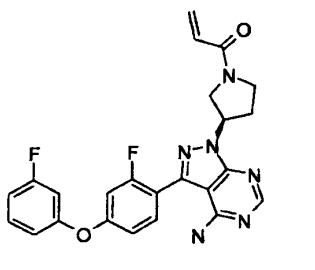
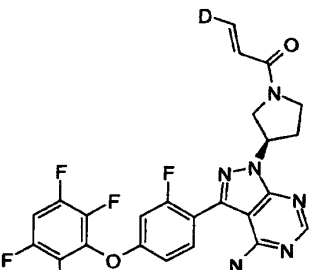
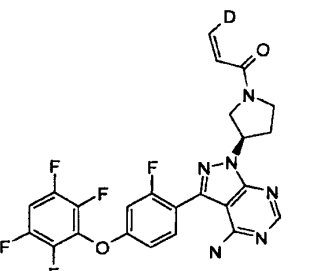
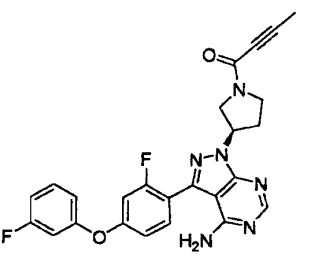
(式中、

R<sup>1</sup>はFであり、nは1、2、3または4であり、R<sup>2</sup>はFであり、mは1または2であり、R<sup>3</sup>はHまたはDである)で表される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容され得る塩。[ 2 ] 以下の表：

40

50

【表 A - 1】

化合物 1	化合物 2
	
化合物 3	化合物 4
	
化合物 5	化合物 6
	
化合物 7	化合物 7x
	

から選択される化合物、またはそのラセミ化合物もしくは薬学的に許容され得る塩。

〔 3 〕不活性な担体および〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、好ましくは〔 2 〕記載の化合物を含む医薬組成物。

〔 4 〕不活性な担体、および有効成分として〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物、好ましくは〔 2 〕記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬。

〔 5 〕患者に〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物の治療有効量を投与する工程を含む、患者においてBTK活性を阻害する方法。

〔 6 〕自己免疫疾患または障害の治療または阻害を必要とする患者に、〔 1 〕もしくは〔 2 〕記載の化合物または〔 3 〕記載の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、自

10

20

30

40

50

己免疫疾患または障害を治療または阻害する方法であって、自己免疫疾患としては、限定されないが、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に関連する悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎などの臓器特異的自己免疫疾患；全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、全身性脈管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎などの全身性自己免疫疾患が挙げられる、方法。

〔 7 〕免疫障害の治療または阻害を必要とする患者に、〔 1 〕もしくは〔 2 〕記載の化合物または〔 3 〕記載の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、免疫障害を治療または阻害する方法であって、免疫障害としては、限定されないが、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギーなどが挙げられる、方法。

10

〔 8 〕炎症性疾患または障害の治療または阻害を必要とする患者に、〔 1 〕もしくは〔 2 〕記載の化合物または〔 3 〕記載の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、炎症性疾患または障害を治療または阻害する方法であって、炎症性疾患としては、限定されないが、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎などが挙げられる、方法。

〔 9 〕癌または他の疾患の治療または阻害を必要とする患者に、〔 1 〕もしくは〔 2 〕記載の化合物または〔 3 〕記載の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、癌または他の疾患を治療または阻害する方法であって、癌または他の疾患としては、限定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患が挙げられる、方法。

20

〔 10 〕自己免疫疾患または障害を治療または阻害するための医薬の製造のための、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物の使用であって、自己免疫疾患としては、限定されないが、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に関連する悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎などの臓器特異的自己免疫疾患；全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、全身性脈管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎などの全身性自己免疫疾患が挙げられる、使用。

30

〔 11 〕免疫障害を治療または阻害するための医薬の製造のための、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物の使用であって、免疫障害としては、限定されないが、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギーなどが挙げられる、使用。

〔 12 〕炎症性疾患または障害を治療または阻害するための医薬の製造のための、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物の使用であって、炎症性疾患としては、限定されないが、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎などが挙げられる、使用。

〔 13 〕癌または他の疾患を治療または阻害するための医薬の製造のための、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物の使用であって、癌または他の疾患としては、限定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患が挙げられる、使用。

40

〔 14 〕癌または他の疾患を治療または阻害するための医薬の製造のための、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物および種々のCD20抗体を含む組成物の使用であって、癌または他の疾患としては、限定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患が挙げられる、使用

50



—

[ 1 5 ] BTK阻害剤、mTOR阻害剤および免疫調節薬(IMiD)を含む、「三種混合」医薬組成物。

[ 1 6 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤エベロリムスおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 1 7 ] [ 2 ]記載の化合物3、mTOR阻害剤エベロリムスおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 1 8 ] [ 2 ]記載の化合物5、mTOR阻害剤エベロリムスおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

10

[ 1 9 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 0 ] [ 2 ]記載の化合物3、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 1 ] [ 2 ]記載の化合物5、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびサリドマイド/レプリミド/ポマリドマミド/CC-122/CC-220などのIMiDを含む、[ 1 5 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

20

[ 2 2 ] BTK阻害剤、mTOR阻害剤およびBcl-2阻害剤を含む、「三種混合」医薬組成物。

[ 2 3 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤エベロリムスおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 4 ] [ 2 ]記載の化合物3、mTOR阻害剤エベロリムスおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 5 ] [ 2 ]記載の化合物5、mTOR阻害剤エベロリムスおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 6 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

30

[ 2 7 ] [ 2 ]記載の化合物3、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 8 ] [ 2 ]記載の化合物5、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、[ 2 2 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 2 9 ] BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤およびPI3K阻害剤を含む、「三種混合」医薬組成物。

[ 3 0 ] BTK阻害剤イブルチニブ、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤イデラリシブを含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 1 ] BTK阻害剤である[ 2 ]記載の化合物3、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤イデラリシブを含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 2 ] BTK阻害剤である[ 2 ]記載の化合物5、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤イデラリシブを含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

40

[ 3 3 ] BTK阻害剤イブルチニブ、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤デュベリシブ(duvelisib)を含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 4 ] BTK阻害剤である[ 2 ]記載の化合物3、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤デュベリシブを含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 5 ] BTK阻害剤である[ 2 ]記載の化合物5、Bcl-2阻害剤ABT-199およびPI3K阻害剤デュベリシブを含む、[ 2 9 ]記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 6 ] BTK阻害剤、mTOR阻害剤およびメトトレキサートを含む、「三種混合」医薬組成物。

[ 3 7 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤エベロリムスおよびメトトレキサートを

50

含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 8 ] [ 2 ] 記載の化合物3、mTOR阻害剤エベロリムスおよびメトトレキサートを含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 3 9 ] [ 2 ] 記載の化合物5、mTOR阻害剤エベロリムスおよびメトトレキサートを含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 4 0 ] BTK阻害剤イブルチニブ、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびメトトレキサートを含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 4 1 ] [ 2 ] 記載の化合物3、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびメトトレキサートを含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 4 2 ] [ 2 ] 記載の化合物5、mTOR阻害剤ラパマイシンおよびメトトレキサートを含む、[ 3 6 ] 記載の「三種混合」医薬組成物。

[ 4 3 ] BTK阻害剤およびmTOR阻害剤を含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 4 4 ] BTK阻害剤イブルチニブおよびmTOR阻害剤エベロリムスを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 4 5 ] [ 2 ] 記載の化合物3およびmTOR阻害剤エベロリムスを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 4 6 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびmTOR阻害剤エベロリムスを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 4 7 ] BTK阻害剤イブルチニブおよびmTOR阻害剤ラパマイシンを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 4 8 ] [ 2 ] 記載の化合物3 およびmTOR阻害剤ラパマイシンを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 4 9 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびmTOR阻害剤ラパマイシンを含む、[ 4 3 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 0 ] BTK阻害剤およびTOPK阻害剤を含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 5 1 ] BTK阻害剤イブルチニブおよびTOPK阻害剤OTS964を含む、[ 5 0 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 2 ] [ 2 ] 記載の化合物3およびTOPK阻害剤OTS964を含む、[ 5 0 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 3 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびTOPK阻害剤OTS964を含む、[ 5 0 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 4 ] PI3K阻害剤およびTOPK阻害剤を含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 5 5 ] PI3K阻害剤イデラリシブおよびTOPK阻害剤OTS964を含む、[ 5 4 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 6 ] PI3K阻害剤デュベリシブおよびTOPK阻害剤OTS964を含む、[ 5 4 ] 記載の「二種混合」医薬組成物。

[ 5 7 ] [ 2 ] 記載の化合物3およびPI3K阻害剤イデラリシブを含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 5 8 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびPI3K阻害剤イデラリシブを含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 5 9 ] [ 2 ] 記載の化合物3およびPI3K阻害剤デュベリシブを含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 6 0 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびPI3K阻害剤デュベリシブを含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 6 1 ] [ 2 ] 記載の化合物3およびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 6 2 ] [ 2 ] 記載の化合物5およびBcl-2阻害剤ABT-199を含む、「二種混合」医薬組成物。

[ 6 3 ] 癌または他の疾患を治療または阻害するための医薬の製造のための、[ 1 5 ] ~

[ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物の使用であって、癌または他の疾患としては、限

10

20

30

40

50

定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患が挙げられる、使用。

[ 6 4 ] 自己免疫疾患または障害の疾患を治療または阻害するための医薬の製造のための、[ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物の使用であって、自己免疫疾患としては、限定されないが、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に関連する悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎などの臓器特異的自己免疫疾患；全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、全身性脈管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎などの全身性自己免疫疾患が挙げられる、使用。

10

[ 6 5 ] 自己免疫疾患が関節リウマチである、[ 6 4 ] 記載の使用。

[ 6 6 ] 免疫障害を治療または阻害するための医薬の製造のための、[ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物の使用であって、免疫障害としては、限定されないが、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギーなどが挙げられる、使用。

[ 6 7 ] 炎症性疾患または障害を治療または阻害するための医薬の製造のための、[ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物の使用であって、炎症性疾患としては、限定されないが、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎などが挙げられる、使用。

20

[ 6 8 ] 癌または他の疾患を治療または阻害するための [ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物を使用する方法であって、癌または他の疾患としては、限定されないが、種々のB細胞悪性疾患(小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、びまん性大B細胞型リンパ腫(DLBCL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)および多発性骨髄腫(MM)を含む)、およびBTX活性の阻害により利益を得る他の疾患が挙げられる、方法。

[ 6 9 ] 自己免疫疾患または障害を治療または阻害するための [ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物を使用する方法であって、自己免疫疾患としては、限定されないが、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、インスリン依存性糖尿病、重症筋無力症、慢性潰瘍性大腸炎、慢性萎縮性胃炎に関連する悪性貧血、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、多発性脳脊髄硬化症、急性特発性神経炎などの臓器特異的自己免疫疾患；全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、全身性脈管炎、強皮症、天疱瘡、混合結合組織病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎などの全身性自己免疫疾患が挙げられる、方法。

30

[ 7 0 ] 自己免疫疾患が関節リウマチである、[ 6 8 ] 記載の方法。

[ 7 1 ] 免疫障害を治療または阻害するための [ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物を使用する方法であって、免疫障害としては、限定されないが、血清病、喘息、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギーなどが挙げられる、方法。

[ 7 2 ] 炎症性疾患または障害を治療または阻害するための [ 1 5 ] ~ [ 6 2 ] いずれか一項記載の医薬組成物を使用する方法であって、炎症性疾患としては、限定されないが、角膜炎、鼻炎、口内炎、ムンプス、咽頭炎、扁桃炎、気管炎、気管支炎、肺炎、心筋炎、胃炎、胃腸炎、胆嚢炎、虫垂炎などが挙げられる、方法。

40

## 【図面】

## 【図 1】

図 1-A

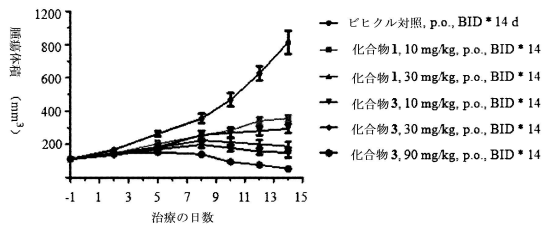
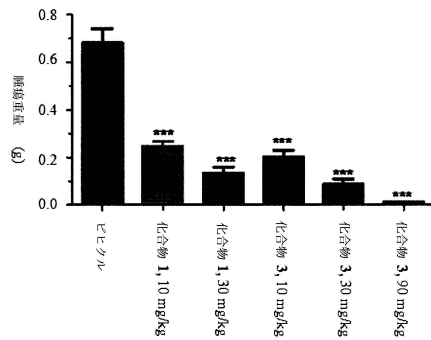


図 1-B

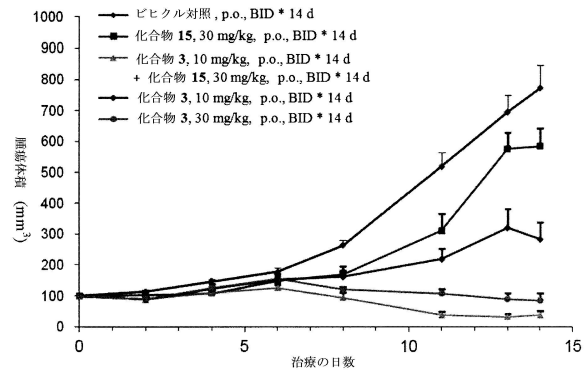


注意: 1. 治療方法: 経口胃管栄養法、1日2回

2. 治療の日数 \*14 日;

## 【図 2】

図 2

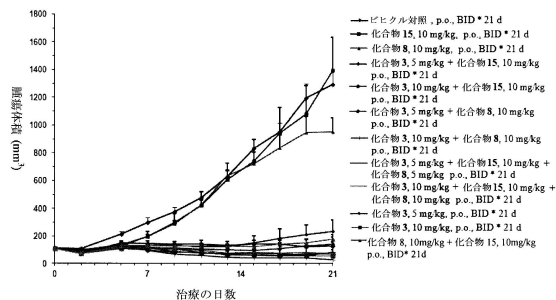


10

20

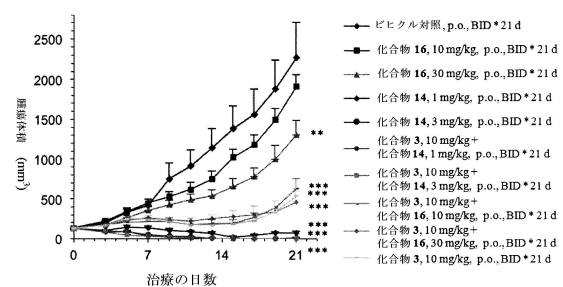
## 【図 3】

図 3



## 【図 4】

図 4



注意: 1. ●, ●, ● および ● 治療の15日後に腫瘍は消失した;  
2. ●, ●, ● および ● 薬物送達は15日後に停止した;  
3. ●, ●, ● 薬物相対の停止後に腫瘍が跳ね返った

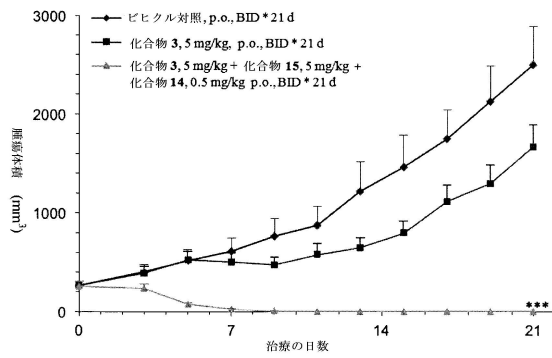
30

40

50

【図 5】

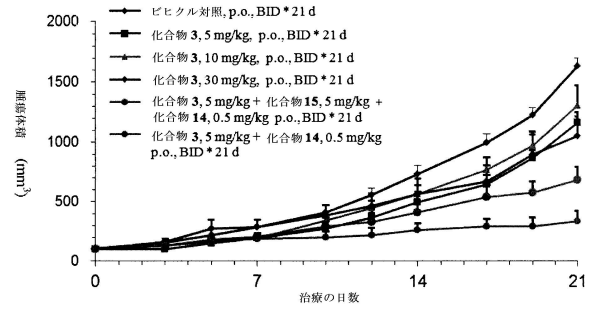
図 5



注意: 1. ▲ 治療の9日後に腫瘍は消失した。薬物送達を停止した。  
2. ▲ 薬物送達の12日後に腫瘍の跳ね返りは観察されなかった。  
3. ■ 21日間の連続薬物送達。

【図 6】

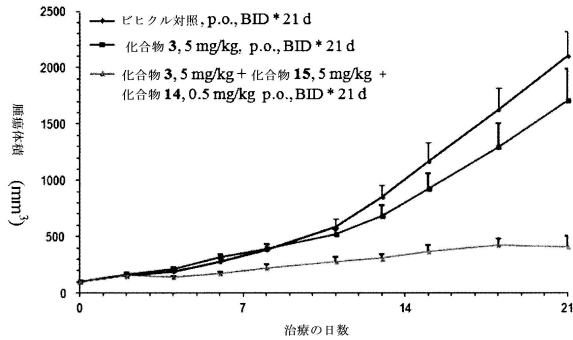
図 6



10

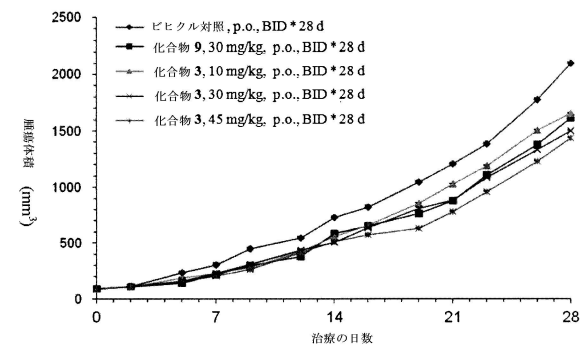
【図 7】

図 7



【図 8】

図 8



20

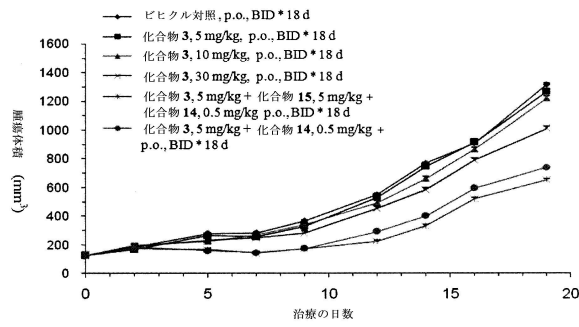
30

40

50

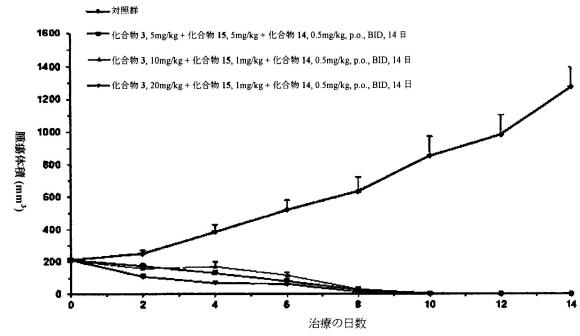
【図 9】

図 9



【図 10】

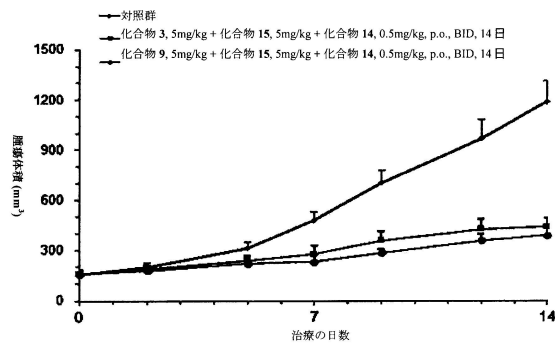
図 10



10

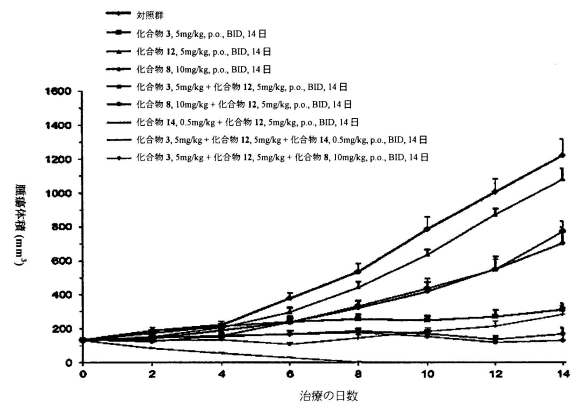
【図 11】

図 11



【図 12】

図 12



20

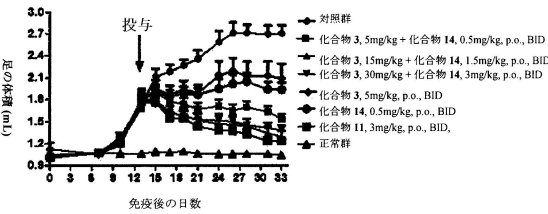
30

40

50

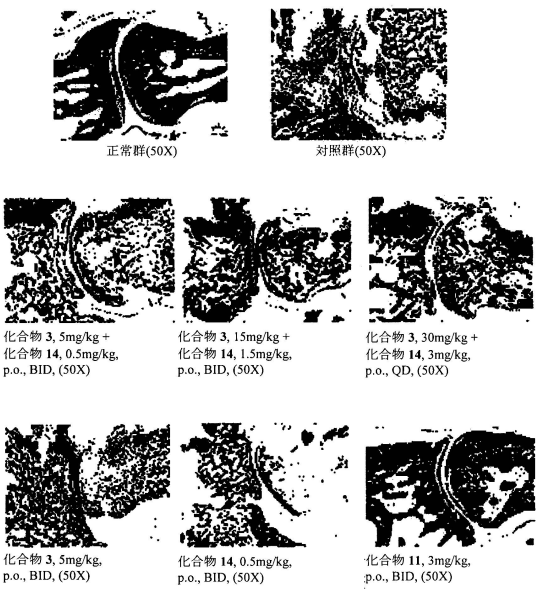
【 図 1 3 】

図 13



【 図 1 4 】

図 14

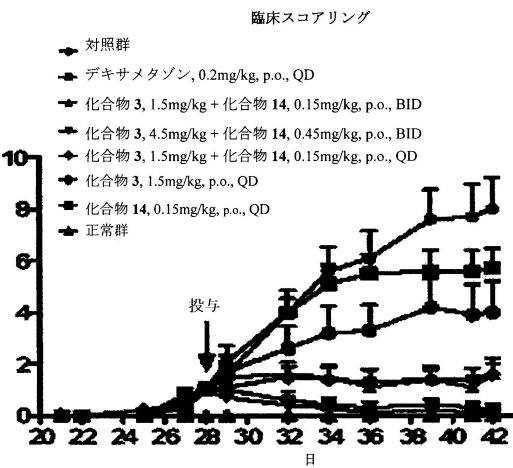


10

20

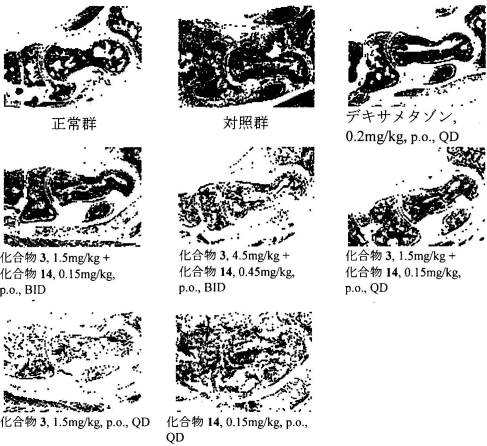
【 図 1 5 】

図 15



【 図 1 6 】

図 16



30

40

50

## フロントページの続き

フロア 4 , ビルディング 6 , ギャビン ロード ナンバー 4 7 1

審査官 山村 祥子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 1 1 0 9 ( WO , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 5 6 9 ( WO , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 4 / 1 7 2 4 2 9 ( WO , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 3 / 1 9 1 9 6 5 ( WO , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 2 / 1 5 8 7 6 4 ( WO , A 1 )  
特表 2 0 1 3 - 5 0 7 4 4 8 ( JP , A )  
国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 1 3 6 ( WO , A 2 )  
特表 2 0 1 0 - 5 0 4 3 2 4 ( JP , A )  
国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 3 9 0 ( WO , A 1 )  
米国特許第 0 8 6 7 3 9 2 5 ( US , B 1 )  
Oncotarget , 2014年 , Vol.5, No.13 , p.4990-5001  
Blood , 2004年 , Vol.104, No.13 , p.4188-4193

- (58)調査した分野 (Int.Cl. , DB 名)  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
A 6 1 K 4 5 / 0 0  
A 6 1 P  
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )