

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6101341号  
(P6101341)

(45) 発行日 平成29年3月22日 (2017.3.22)

(24) 登録日 平成29年3月3日 (2017.3.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 N

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 14 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-501823 (P2015-501823)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
 (65) 公表番号 特表2015-510942 (P2015-510942A)  
 (43) 公表日 平成27年4月13日 (2015.4.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/032575  
 (87) 国際公開番号 W02013/142382  
 (87) 国際公開日 平成25年9月26日 (2013.9.26)  
 審査請求日 平成28年3月15日 (2016.3.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/614, 274  
 (32) 優先日 平成24年3月22日 (2012.3.22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514185622  
 オスコテック、インコーポレーテッド  
 OSCOTEC, INC.  
 大韓民国 463-400 ギョンギード  
 、ソンナム、ブンダング、サンピョン  
 ドン、コリア バイオ パーク 694-  
 1、タワー エー、9ス フロアー  
 9th Floor, Tower A, K  
 ore Bio Park 694-1  
 , Samyeong-dong, Bun  
 dang-gu, Seongnam, Gy  
 eonggi-Do 463-400,  
 Republic of Korea  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

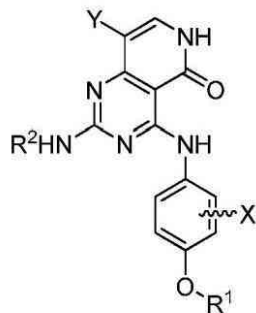
(54) 【発明の名称】 置換ピリドピリミジン化合物およびFLT3阻害剤としてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



式 (I)

式中：

R<sup>1</sup> は、R<sup>3</sup> で置換されていてもよい、アリール、アリールアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、または C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルメチルであり；

R<sup>3</sup> は独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、または CF<sub>3</sub> であり；

Xは、H、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>、またはCF<sub>3</sub>であり；  
 Yは、クロロ、ブromo、ヨード、-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルまたはフェニルであり；  
 R<sup>2</sup>は、C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル、ここで該C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキルは、該C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキル環において1つまたは2つの窒素を有しており、かつ窒素においてR<sup>5</sup>で置換されている、であり；および  
 R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルまたはC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、ここで該C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい、である、  
 で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が、R<sup>3</sup>により置換されていてもよい、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、またはシクロペンチルメチルを表す、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

R<sup>2</sup>が、窒素においてR<sup>5</sup>で置換されているピペリジンを表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>5</sup>が、メチル、エチル、トリフルオロエチル、またはイソプロピルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

8-ブromo-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-4-(4-フェノキシフェニル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンまたは8-ブromo-4-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)アミノ)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項6】

Yがブromoを表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Xが、H、フッ素またはメチルを表す、請求項1～4および6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

8-ブromo-4-(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)アミノ)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン塩酸塩である、請求項7に記載の化合物。

30

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物の、立体異性化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、薬学的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含む、医薬処方物。

【請求項11】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、細胞におけるFLT3活性の阻害方法のための医薬処方物であって、該方法が、有効量の該化合物または該薬学的に許容し得る塩を細胞に接触させて、FLT3活性を阻害することを含む、前記医薬処方物。

40

【請求項12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、血液学的悪性疾患の処置方法のための、医薬処方物であって、該血液学的悪性疾患が、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、および骨髄増殖性疾患(MPD)からなる群から選択され、該方法が、有効量の該化合物または該薬学的に許容し得る塩を必要としている対象に投与することを含む、前記医薬処方物。

50

## 【請求項 1 3】

化合物が単独でまたは 1 つまたは 2 つ以上の追加の治療剤と併用で投与される、請求項 1 2 に記載の医薬処方物。

## 【請求項 1 4】

化合物が、静脈内投与、皮下投与、吸入、経口投与、直腸投与、非経口、硝子体内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、局所投与、眼投与、点眼投与、口腔内投与、気管内投与、気管支投与、または舌下投与により投与される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬処方物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

## 関連出願

本願は、米国仮特許出願No. 61/614,274、出願日 2012 年 3 月 22 日、に対する利益および優先権を主張し、その内容をその全体で参照により本明細書に組み入れる。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

F L T 3 ( F M S 様チロシンキナーゼ 3、F l k 2 としても公知である ) はタイプ I I 受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) ファミリーのメンバーであり、造血幹細胞の増殖および分化において重要な役割を果たしている。この受容体の活性化突然変異 ( activating mutation ) または過剰発現は、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性リンパ性白血病 ( A L L )、マスト細胞症および消化管間質腫瘍 ( G I S T ) において所見される。活性化突然変異に加えて、過剰発現した野生型 F L T 3 による自己分泌リガンド刺激および傍分泌リガンド刺激は、悪性表現型の原因となり得る。

20

## 【0003】

F L T 3 に対するリガンドは骨髄間質細胞および他の細胞により発現し、他の成長因子とともに相乗作用し、幹細胞、前駆細胞、樹状細胞、およびナチュラルキラー細胞の増殖を刺激する。F L T 3 は、骨髄増殖性などの前がん疾患、例えば血小板血症、本態性血小板増加症 ( E T )、血管新生骨髄化生、骨髄線維症 ( M F )、骨髄化生を伴う骨髄線維症 ( M M M )、慢性特発性骨髄線維症 ( I M F )、および真性多血症 ( P V )、血球減少、ならびに前悪性骨髄異形成症候群などに関係してきた。血液学的悪性疾患は、白血病、リンパ腫 ( 非ホジキンリンパ腫 )、ホジキン病 ( ホジキンリンパ腫とも呼ばれる )、および骨髄腫、例えば、急性リンパ性白血病 ( A L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性前骨髄球性白血病 ( A P L )、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、慢性好中球性白血病 ( C N L )、急性未分化白血病 ( A U L )、未分化大細胞リンパ腫 ( A L C L )、前リンパ球性白血病 ( P M L )、若年性骨髄単球性白血病 ( J M M L )、成人 T 細胞 A L L、3 系統骨髄異形成を伴う A M L ( A M L / T M D S )、混合系統白血病 ( M L L )、骨髄異形成症候群 ( M D S s )、骨髄増殖性疾患 ( M P D )、多発性骨髄腫 ( M M ) および骨髄性肉腫を含む。F L T 3 の異常発現が、急性骨髄性白血病 ( A M L )、3 系統骨髄異形成を伴う A M L ( A M L / T M D S )、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、および骨髄異形成症候群 ( M D S ) を含む、成人性および小児性白血病、において記録されてきた。

30

40

## 【0004】

F L T 3 受容体はまた大部分の樹状細胞前駆体において発現し、該受容体の刺激により、これらの前駆体の増殖および樹状細胞 ( D C ) への分化が引き起こされる。樹状細胞は、自己反応性免疫応答を含む T 細胞媒介性免疫応答の主要なイニシエーターであるため、F L T 3 阻害は D C 媒介性炎症性および自己免疫性応答を下方制御するための機構である。一研究により、F L T 3 阻害剤 C E P - 701 が、実験用自己免疫脳脊髄炎 ( E A E )、多発性硬化症のマウスモデルにおけるミエリン喪失を低減させるのに効果的であると示された。高レベルの F L T 3 リガンドがランゲルハンス細胞組織球症および全身性エリテ

50

マトーデスの患者の血清において所見され、これによりこれらの自己免疫性疾患における樹状細胞前駆体の異常調節における F L T 3 シグナリングが示唆された (Rolland et al., J. Immunol., 2005, 174:3067-3071)。

#### 【 0 0 0 5 】

がん原遺伝子受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) M E R ( M E R T K、N y k、および T y r o 1 2 としても公知である) は、M E R / A X L / T Y R O 3 受容体キナーゼファミリーのメンバーである。造血系内において、M E R は樹状細胞単球 / マクロファージ、N K 細胞、N K T 細胞、巨核球、および血小板において発現する。しかし、M E R は、正常のリンパ球には発現しない。T 細胞 A L L の研究において、M E R の異所性発現はリンパ芽球性白血病およびリンパ腫の進展に寄与することが実証された。M E R R N A 発現はまた、E 2 A - P B X 1 + B - A L L において実証された。M E R は、A k t および E r k 1 / 2 などの、抗アポトーシスシグナリングタンパク質を活性化させると知られている。さらに、近年のマイクロアレイ研究により、g a s 6、M E R に対するリガンドが、血清除去の条件下で H E K - 2 9 3 細胞の生存を促進する遺伝子であると同定された。M E R の異所性発現は、小児 B 細胞 A L L において所見された。M E R の阻害により、E r k 1 / 2 活性化を阻害し、アポトーシスを促進させることにより B - A L L 細胞の i n v i t r o での細胞毒性薬の感受性を増加させ、白血病のマウスモデルにおける疾患発症を遅延させた。加えて、M E R とラパマイシン ( m T O R ) シグナリング経路の哺乳類標的との間のクロストークが発見された。M E R は近年、A L L における新規の治療標的として注目されている ( L i n g e r e t a l . , B l o o d , 2 0 0 9 , 1 1 4 ( 1 3 ) : 2 6 7 8 - 8 7 ) 。 M E R の異常発現および活性化により、白血病細胞の延命効果が提供されている。さらに、M E R の阻害により、白血病細胞の細胞毒性薬に対する感受性が強化され得る。

#### 【 0 0 0 6 】

V E G F R 3 ( 血管内皮成長因子受容体 3、また F L T 4、P C L としても公知である ) は、血管内皮成長因子 ( V E G F ) C および D に対する V E G F R 1、2、3 ファミリーのチロシンキナーゼ受容体であり、リンパ管形成およびリンパ管内皮の維持において重要な役割をする。V E G F は、血管形成および脈管形成の調節に関与するシグナリングタンパク質である。V E G F - C / V E G F R - 3 アクシス ( a x i s ) が、リンパ内皮細胞によるだけでなくさまざまなヒト腫瘍細胞によりもまた発現することもまた知られている。リンパ内皮細胞における V E G F - C / V E G F R - 3 アクシスの活性化により、腫瘍内および腫瘍周囲におけるリンパ管の形成 ( リンパ管形成 ( l y m p h a n o g e n e s i s ) ) が増加されることにより、転移が促進される。V E G F - C / V E G F R - 3 アクシスは、白血病細胞増殖、生存、および化学療法に対する抵抗性において決定的な役割をする。さらに、活性化 V E G F - C / V E G F R - 3 アクシスががん細胞移動性および浸潤能を増強し、いくつかのタイプの固形腫瘍、例えば胃癌、乳癌、非小細胞肺癌、頸癌、結腸直腸癌、前立腺癌、カボジ肉腫、頭頸部扁平上皮癌腫、子宮内膜癌腫および中皮腫などにおけるがん細胞転移を促進することが見出された ( S u e t a l . , B r . J . C a n c e r . 2 0 0 7 9 6 ( 4 ) : 5 4 1 - 5 ) 。

#### 【 0 0 0 7 】

A u r o r a ファミリー A、B、C の 1 つである、A u r o r a - B ( セリン / スレオニンキナーゼ 1 2 および A R K 2 としても公知である ) は細胞内セリン / スレオニンキナーゼであり、これは極性紡錘体微小管の切断を調節することに直接的に関与することが知られており、有刺分裂の間の細胞質分裂の開始のための鍵となるレギュレーターである。A u r o r a B の重要な標的はヒストン H 3 であり、これは染色体凝縮の決定的なレギュレーターである。A u r o r a キナーゼは、ヒトがんの進行と強く結びついてきている。A u r o r a A および B の過剰発現は、多くのがん、例えば前立腺癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌および甲状腺癌などにおいて観察される。急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、および慢性骨髄性白血病 ( C M L ) からのものなどの血液学的悪性細胞が、A u r o r a A および B キナーゼを異常発現することもまた見出された ( I k e z o e e t a l . , B l o o d , 2 0 0 6 , 1 0 8 : 5 6 3 a ) 。

## 【 0 0 0 8 】

GleevecおよびTarcevaなどの例を有する、タンパク質キナーゼは、広汎なヒト疾患を処置する新しい治療剤に対する、魅力的でかつ実績のある標的である。FLT-3、MER、VEGFRおよびAurora-Bキナーゼは、数々のヒトがん、特に白血病およびリンパ腫とのそれらの関連、およびこれらのがん細胞の増殖において果たすそれらの役割のために、特に魅力的である。

## 【 0 0 0 9 】

WO2011053861は、FLT3 (FMS様チロシンキナーゼ) を含むがそれらに限定されない、複数のキナーゼに対する阻害活性を示すキナーゼ阻害剤を開示する。

## 【 0 0 1 0 】

それゆえ、FLT関連疾患を処置するために有用である、FLT3に対する強力な活性、他のキナーゼに対するより高い選択性、および良好な薬物動態プロファイルを有する、さらなる化合物を同定するという必要性が依然存在する。

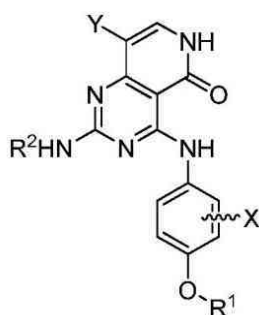
## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 1 】

発明の概要

本発明は、式Iで表される化合物、ならびにその個々の立体異性体、異性体の混合物、または薬学的に許容し得る塩

## 【 化 1 】



式 (I)

式中：

R<sup>1</sup> は、アリール、アリールアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルまたはR<sup>3</sup> で任意に置換されていてもよいC<sub>5</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルメチルであり、

R<sup>3</sup> は独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、またはCF<sub>3</sub> であり；

## 【 0 0 1 2 】

Xは、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub> またはCF<sub>3</sub> であり；

Yは、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルまたはフェニルであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルまたはC<sub>4</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクロアルキルであり、ここで該C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルは炭素原子において1つまたは2つのR<sup>4</sup> で任意に置換されていてもよく、およびここで該C<sub>4</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクロアルキルは窒素、酸素、硫黄、スルホン、またはスルホキシドからなる群から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有し、および炭素においてR<sup>4</sup> でまたは窒素においてR<sup>5</sup> で独立して置換されている；

R<sup>4</sup> は、ヒドロキシル、ヒドロキシル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ、アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、NHC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルまたはハロであり；

R<sup>5</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルまたはC(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、ここで該C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基は1 ~ 3個のフッ素原子で任意に置換されていてもよい；

または、その薬学的に許容し得る塩を提供する。

## 【 0 0 1 3 】

式 ( I ) で表される化合物は、1 種または2 種以上のタンパク質キナーゼを阻害するのに、ならびにタンパク質キナーゼにより媒介される疾患または失調、例えばがん、自己免疫性疾患、感染、心血管疾患、および神経変性疾患などを処置するのに有用である。式 ( I ) で表される化合物は、タンパク質キナーゼを阻害して F L T 3 関連性疾患を処置するのに有用である。

## 【 0 0 1 4 】

一側面において、本発明は、式 ( I ) で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物を提供する。ある態様において、かかる医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、吸入、経口投与、直腸投与、非経口投与、硝子体内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、局所投与、眼 ( optic ) 投与、点眼 ( ophthalmic ) 投与、口腔内投与、気管内投与、気管支投与、または舌下投与のために処方される。他の態様において、かかる医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、吸入剤、鼻腔用スプレー溶液、坐剤、溶液、ゲル、エマルジョン、軟膏、点眼剤または点耳剤として処方される。

10

## 【 0 0 1 5 】

一側面において、本発明は、かかる処置を必要とする対象に治療的有効量の式 ( I ) で表される化合物、その薬学的に許容し得る塩、医薬組成物または医薬を投与することを含む、細胞増殖性疾患または状態、例えばがんなどを処置する方法であって、該細胞増殖性疾患または状態が、例えば、リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、神経癌、肺癌、子宮癌または消化器癌を含む前記方法を提供する。一側面において、本発明は、式 ( I ) で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩でのがん細胞の成長の阻害方法を提供する。

20

## 【 0 0 1 6 】

もう1つの側面において、本発明は、タンパク質キナーゼ媒介性疾患または状態の処置方法であって、かかる処置を必要とする対象に治療的有効量の式 ( I ) で表される化合物または薬学的に許容し得る塩、その医薬組成物または医薬を投与することを含む前記方法を提供する。タンパク質キナーゼは、F L T 3 ( 突然変異型、例えば F L T 3 D 8 3 5 Y などを含む )、M E R、V E G F 1 および A u r o r a - B を含むが、それらに限定されない。

## 【 0 0 1 7 】

ある態様において、タンパク質媒介性疾患または状態は、炎症性疾患または炎症状態、呼吸器疾患または自己免疫疾患または状態、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、癌、乳癌、H I V 関連疾患または狼瘡である。

30

## 【 0 0 1 8 】

もう1つの側面において、本発明は、タンパク質キナーゼの阻害方法であって、それを必要とする対象に、治療的有効量の式 ( I ) で表される化合物または薬学的に許容し得る塩あるいはその医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。タンパク質キナーゼは、F L T 3、M E R、V E G F 1 および A u r o r a - B ならびに突然変異体、例えば F L T 3 - D 8 3 5 Y などを含むが、それらに限定されない。

40

## 【 0 0 1 9 】

もう1つの側面において、治療的有効量の式 ( I ) で表される化合物または薬学的に許容し得る塩を対象に投与することによる心血管疾患の処置方法を提供する。かかる心血管疾患は心臓および血管に影響を及ぼし、例えば、アテローム性動脈硬化症、不整脈、狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、心臓または血管動脈瘤、血管炎、脳卒中、四肢、器官、または組織の末梢閉塞性動脈症、器官または組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素、外科的または外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、血管収縮、血管異常、または炎症を含む。

## 【 0 0 2 0 】

50

もう1つの側面において、本発明は、対象に、治療の有効量の式(I)で表される化合物または薬学的に許容し得る塩を第2の治療剤と組み合わせて投与することによる、キナーゼ媒介性疾患または状態の処置方法を提供する。

#### 【0021】

本発明の化合物を用いるための上の方法において、式(I)で表される化合物または薬学的に許容し得る塩は、細胞または組織を含む系に投与される。ある態様において、式(I)で表される化合物、その薬学的に許容し得る塩、医薬組成物または医薬は、ヒトまたは動物対象に投与される。

#### 【0022】

本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、これらの化合物の作製方法、これらの化合物を用いることによる酵素活性、特にFLT3およびその突然変異体FLT2 D835Yキナーゼの活性の阻害方法、ならびに特にキナーゼ活性の阻害が疾患転帰に影響を及ぼし得る場合の、哺乳類における疾患または疾患兆候の処置方法に関する。

#### 【0023】

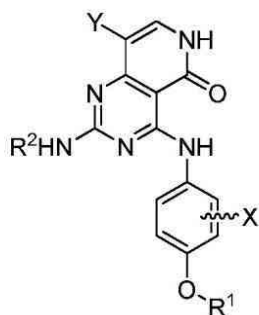
発明の詳細な説明

本発明は、1つまたは2つ以上のタンパク質キナーゼを阻害するのに、およびタンパク質キナーゼにより媒介される疾患および障害、例えば細胞増殖性疾患を処置するのに有用な、一群の4-フェニルアミノ-ピリド[4,3,-d]ピリミジン-5-オン誘導体およびその薬学的に許容し得る塩を提供する。本発明はまた、該4-フェニルアミノ-ピリド[4,3,-d]ピリミジン-5-オン誘導体の合成方法および投与方法を提供する。本発明は、少なくとも1つの該化合物をそれに対する薬学的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤とともに含む医薬処方物を提供する。本発明はまた、4-フェニルアミノ-ピリド[4,3,-d]ピリミジン-5-オン誘導体化合物の合成の間に作り出される有用な中間体を提供する。

#### 【0024】

本明細書において、タンパク質キナーゼを阻害するための式(I)を有する新規のクラスの化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、N-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護化誘導体、個々の異性体および異性体の混合物

#### 【化2】



式(I)

#### 【0025】

式中：

R<sup>1</sup>は、アリール、アリールアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはR<sup>3</sup>で任意に置換されていてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルメチルであり、

R<sup>3</sup>は独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、またはCF<sub>3</sub>であり；

Xは、F、Cl、Br、I、CH<sub>3</sub>またはCF<sub>3</sub>であり；

Yは、クロロ、ブロモ、ヨード、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルまたはフェニルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクロアルキルであり、ここ

で該  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルは炭素原子において 1 つまたは 2 つの  $R^4$  で任意に置換されていてもよく、およびここで該  $C_4 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキルは窒素、酸素、硫黄、スルホン、またはスルホキシドからなる群から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を有し、および炭素において  $R^4$  でまたは窒素において  $R^5$  で独立して置換されている；  
 $R^4$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $NHC_1 \sim C_3$  アルキル、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキルまたはハロであり；  
 $R^5$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキルまたは  $C(O)C_1 \sim C_3$  アルキルであり、ここで該  $C_1 \sim C_3$  アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子で任意に置換されていてもよい；  
あるいはその薬学的に許容し得る塩を開示する。

10

**【0026】**

ある態様において、 $R^1$  は、フェニル、ベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルを表す。

ある態様において、 $R^3$  は、フッ素、塩素、 $CH_3$ 、またはイソプロピルを表す。

ある態様において、 $R^3$  は、H、メチルまたはFを表す。

一態様において、Y は、クロロ、ブromo、ヨード、メチル、またはフェニルを表す。さらなる態様において、Y は、クロロまたはブromoを表す。

ある態様において、 $R^5$  は、メチルを表す。ある態様において、 $R^2$  は、ピロリジニル、またはピペリジニルを表す。ある態様において、 $R^2$  は、N - メチルピロリジニルまたは N - メチルピペリジニルを表す。

20

ある態様において、 $R^6$  は、ヒドロキシル、ヒドロキシル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $NHC_1 \sim C_3$  アルキル、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキルまたはハロを表す。ある態様において、 $R^6$  は、ヒドロキシル、アミノ、または N - メチルアミノを表す。

**【0027】**

単独でまたはより大きな部分、例えば「アリールアルキル」または「シクロアルキル」などの一部として用いられる、用語「アルキル」は、1 ~ 15 個の炭素原子または 1 ~ 8 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の炭化水素ラジカルを指し（特に明記しない限り）、例えばメチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、iso - ペンチル、n - ヘキシルなどを含む。アルキルは、非置換であるか、または 1 つまたは 2 つ以上の好適な置換基で置換されていることができる。

30

**【0028】**

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の炭化水素環基を指し、例えば、シクロプロピル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロブチル、アダマンチル、ノルピナニル、デカリニル、ノルボルニル、シクロヘキシル、シクロペンチルなどを含む。シクロアルキル基は、非置換であるか、または 1 つまたは 2 つ以上の好適な置換基で置換されていることができる。

**【0029】**

用語「ヘテロ」は、環系における少なくとも 1 つの炭素原子員の、少なくとも 1 つのヘテロ原子、例えば窒素、硫黄、および酸素などでの置き換えを指す。

40

**【0030】**

用語「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子および水素原子ならびに窒素、硫黄、酸素、スルホン、またはスルホキシドから選択される、少なくとも 1 つのヘテロ原子、好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、非芳香族単環式または多環式の環を意味する。ヘテロシクロアルキル基は、環状基において 1 つまたは 2 つ以上の炭素 - 炭素二重結合または炭素 - ヘテロ原子二重結合を、環状基がそれらの存在により芳香性とならない限りで有することができる。

**【0031】**

ヘテロシクロアルキル基の例は、アゼチジニル、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリ

50



ジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニルなどを含む。ヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、あるいは1つまたは2つ以上の好適な置換基で置換されていることができる。

【0032】

本明細書で用いられる、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。

本明細書で用いられる、用語「アルコキシ」は、酸素を介して結合する上のアルキル基を指し、その例はメトキシ、エトキシ、*i*so-プロポキシ、*tert*-ブトキシなどを含む。加えて、アルコキシはまた、ポリエーテル、例えば-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>などを指す。アルコキシは、非置換であるか、あるいは1つまたは2つ以上の好適な置換基で置換されていることができる。

10

【0033】

本明細書で用いられる、用語「アリール」は、非置換または置換芳香族単環式または多環式の基を指し、例えば、フェニルおよびナフチルを含む。

用語「アリール」はまた、非芳香族炭素環式のまたはヘテロ環式の基へと縮合したフェニル環を含む。用語「アリール」は、「アリール環」、「芳香族基」、および「芳香環」と互換的に用いられ得る。ヘテロアリール基は4~14個の原子を有し、このうちの1~9個は酸素、硫黄および窒素からなる群から独立して選択される。ヘテロアリール基は、5~8員の芳香族基に1~3個のヘテロ原子を有する。アリールまたはヘテロアリールは、単環式のまたは多環式の芳香族基であることができる。典型的なアリールおよびヘテロアリール基は、例えば、フェニル、キノリニル、インダゾイル、インドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、3-クロロフェニル、2,6-ジブロモフェニル、ピリジル、ピリミジニル、3-メチルピリジル、ベンゾチエニル、2,4,6-トリブロモフェニル、4-エチルベンゾチエニル、フラニル、3,4-ジエチルフラニル、ナフチル、4,7-ジクロロナフチル、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾールなどであることができる。アリールまたはヘテロアリールは、非置換であるかあるいは1つまたは2つ以上の好適な置換基で置換されていることができる。

20

【0034】

本明細書で用いられる、用語「ハロアルキル」は、ハロゲン原子で置き換えられた1つまたは2つ以上の水素原子を有する任意のアルキルラジカルを指す。ハロアルキルの例は、-CF<sub>3</sub>、-CFH<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Hなどを含む。

30

本明細書で用いられる、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、-OHを指す。

本明細書で用いられる、用語「アミノ」は、-NH<sub>2</sub>を指す。

本明細書で用いられる、用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキルラジカルの任意のヒドロキシル派生物を指す。用語「ヒドロキシアルキル」は、水酸基で置き換えられた1つまたは2つ以上の水素原子を有する任意のアルキルラジカルを含む。

【0035】

本明細書で用いられる、「置換基」は、対象の分子内で原子へと共有結合する分子部分を指す。例えば、環置換基は、環員である原子（好ましくは炭素または窒素原子）へと共有結合する部分、例えばハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基または他の基などであってもよい。芳香族基の置換基は、一般的には、環炭素原子へと共有結合する。用語「置換」は、分子構造における水素原子を置換基で、指定された原子の原子価が超過しないように、かつ化学的に安定な化合物（つまり、単離され、特徴付けられ、および生物学的活性に関して試験されることができ）が置換により生じるように、置き換えることを指す。

40

【0036】

上に記載したとおり、ある基は非置換であるかまたは1つまたは2つ以上の好適な置換基で水素以外により、1つまたは2つ以上の利用可能な位置、典型的には1位、2位、3位、4位または5位において、1つまたは2つ以上の好適な基（これらは同一でも異なっ

50

ていてもよい)により置換されることができる。ある基は、置換されるとき、1つ、2つ、3つまたは4つの独立して選択される置換基で置換されている。好適な置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノなどを含む。

#### 【0037】

本明細書で用いられる、用語「キナーゼ」は、一覧のプロテインキナーゼ、FLT3、MER、Aurora-B、VEGF1、およびそれらの突然変異体、例えばFLT3 D835Yなどを指すが、それらに限定されない。本明細書に記載されるキナーゼを含有するキナーゼアッセイは、キナーゼ阻害剤をそれらの選択性に関し生化学的に分析するために商業的に利用可能である。ある態様において、キナーゼは哺乳類キナーゼ、例えばヒトキナーゼなどである。

10

#### 【0038】

本明細書で用いられる、用語「皮膚科学的障害」は、皮膚障害を指す。かかる皮膚科学的障害は、皮膚の増殖性または炎症性障害、例えばアトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、接触性皮膚炎、湿疹、川崎病、酒さ、シェーグレンラールソー症候群、および蕁麻疹を含むが、それらに限定されない。

#### 【0039】

本明細書で用いられる、用語「呼吸器疾患」は、呼吸に関連する器官、例えば鼻、喉、喉頭、気管、気管支、および肺に影響を及ぼす疾患を指す。呼吸器疾患は、喘息、成人呼吸窮迫症候群およびアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床喘息、夜間喘息、アレルゲン誘発性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス過呼吸、小児発症喘息、成人発症喘息、咳変喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、例えば慢性気管支炎または肺気腫、肺高血圧症、間質性肺線維症および/または気道炎症および嚢胞性線維症、および低酸素症を含むが、それらに限定されない。

20

#### 【0040】

本明細書で用いられる、用語「がん」は、非制御様式で増殖する傾向にあり、およびある場合においては、転移する傾向にある、細胞の異常成長を指す。がんのタイプは、固形腫瘍、例えば以下のもの、膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織(リンパ腫)、卵巣、膵臓または他の内分泌器官(甲状腺)、前立腺、皮膚(メラノーマ)または血液学的腫瘍(白血病など)を含むがそれらに限定されない。

30

#### 【0041】

本明細書で用いられる、用語「炎症性障害」は、疼痛(dolor、有害物質の発生および神経の刺激から)、発熱(calor、血管拡張から)、発赤(rubor、血管拡張および血流増加から)、腫脹(腫瘍、液体の過剰な流入または制限された流出から)の1つまたは2つ以上の兆候、および部分的または完全、一過性または永久的でありうる機能喪失を特徴とする疾患または状態を指す。炎症は多くの形態をとり、以下の1つまたは2つ以上である炎症を含むが、それらに限定されない：急性、接着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変、びまん性、播種性、滲出性、線維索性、線維化性、局所性、肉芽腫性、過形成性、肥厚性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、形成性(plastic)、湿性(productive)、増殖性、偽膜性、化膿性、硬化性、漿液産生性(seroplastic)、漿液性、単純性、特異性、亜急性、化膿性、毒性、外傷性、および/または潰瘍性。炎症性障害はさらに、血管(多発性動脈炎、側頭動脈炎)；関節(関節炎：結晶性、骨性、乾癬性、反応性、リウマチ、ライター)；消化管；皮膚(皮膚炎)；または多臓器および組織(全身性エリテマトーデス)に影響を及ぼすものを含むが、それらに限定されない。

40

#### 【0042】

本明細書で用いられる、用語「循環器疾患」は、心臓または血管または両方に影響を及ぼす疾患を指し、アテローム性動脈硬化症、不整脈、狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、心臓または血管動脈瘤、血管炎、脳卒中、四肢、器官、または組織の末梢閉塞性動脈症、臓器

50

または組織の虚血後の再灌流傷害、内毒素、外科的、または外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、血管収縮、血管異常、または炎症を含むがそれらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

本明細書で用いられる、用語「阻害剤」は、本明細書に記載される1つまたは2つ以上のキナーゼを阻害する化合物を指す。例えば、用語「F L T 3 阻害剤」は、F L T 3 受容体を阻害する、またはシグナリング効果を低減させる化合物を指す。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いられる、用語「薬学的に許容し得る」は、本明細書に記載される化合物の生物学的活性または特性を損なわせない材料、例えば担体または希釈剤などを指す。かかる材料は、好ましくない生物学的効果を引き起こしたり、含有されている組成物のあらゆる成分に有害な様式で相互作用したりすることなく、一個体に投与される。

本明細書で用いられる、用語「薬学的に許容し得る塩」は、それが投与される生命体に著しい刺激を引き起こさず、かつ本明細書中に記載の化合物の生物学的活性および特性を無効にしない化合物の処方物を指す。

【 0 0 4 5 】

本明細書で用いられる、用語「医薬組合せ」は、1つより多い活性材料の混合または組み合わせの結果生じる産物を意味する。

本明細書で用いられる、用語「医薬組成物」は、本明細書で記載される化合物の、他の化学成分、例えば担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および/または賦形剤などとの組み合わせを指す。

本明細書で用いられる、用語「プロドラッグ」は、in vivoで活性薬物または「親」薬物へと変換される薬剤を指す。

【 0 0 4 6 】

本明細書で用いられる、用語「タンパク質キナーゼ媒介性疾患」または「不適切なプロテインキナーゼ活性により媒介される障害または疾患または状態」は、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼにより媒介されるまたは調整される全ての疾患状態を指す。かかる疾患状態は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、水疱性障害、膠原病、接触性皮膚炎湿疹、川崎病、酒さ、シェーグレンラール症候群、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸症候群、H I V、狼瘡、リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、神経癌、肺癌、子宮癌、消化管癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、骨粗鬆症、骨減少症、骨軟化症、骨線維症、ページェット病、糖尿病、血管増殖性障害、眼疾患、心血管疾患、再狭窄、線維症、アテローム性動脈硬化症、不整脈、狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、心臓または血管動脈瘤、血管炎、脳卒中、末梢閉塞性動脈症、臓器または組織の虚血後の再灌流障害、内毒素性、外科的または外傷性ショック、高血圧、心臓弁膜症、心不全、異常血圧、血管収縮、血管異常、移植拒絶ならびにウイルスおよび真菌感染症などの感染症を含むが、それらに限定されない。

【 0 0 4 7 】

本明細書で用いられる、用語「キナーゼ媒介性疾患」または「キナーゼ媒介性疾患」または「不適切なキナーゼ活性により媒介される障害または疾患または状態」は、キナーゼ機構により媒介または調節される全ての疾患状態を指す。例えば「F L T 3 媒介性疾患」は、F L T 3 機構により媒介または調節される全ての疾患状態を指す。かかるF L T 3 媒介性疾患は、白血病、例えば急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性白血病（A L L）など、炎症性疾患、呼吸器疾患、自己免疫疾患、多発性硬化症、他の骨髄増殖性障害またはF L T 3 キナーゼの異常に増加したレベルに関連する状態などを含むが、それらに限定されない。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いられる、用語「M E R 媒介性疾患」または「不適切なM E R 活性により

10

20

30

40

50

媒介される失調または疾患または状態」は、M E R キナーゼ機構により媒介または調節される任意の疾患状態を指す。かかる疾患状態は、A M L、A L L、固形腫瘍、他の増殖性障害または異常に増加したレベルのM E R キナーゼに関連する状態を含むが、それらに限定されない。

【0049】

本明細書で用いられる、用語「V E G F R 3 媒介性疾患」または「不適切なV E G F R 3 活性により媒介される障害または疾患または状態」は、V E G F R キナーゼ機構により媒介または調節される任意の疾患状態を指す。かかる疾患状態は、A M L、A L L、固形腫瘍、他の増殖性障害、または異常に増加したレベルのV E G F R 3 キナーゼに関連する状態を含むが、それらに限定されない。

10

【0050】

本明細書で用いられる、用語「A u r o r a B 媒介性疾患」または「不適切なA u r o r a B 活性により媒介される障害または疾患または状態」は、A u r o r a B キナーゼ機構により媒介または調節される任意の疾患状態を指す。かかる疾患状態は、A M L、A L L、固形腫瘍、他の増殖性障害、または異常に増加したレベルのA u r o r a B キナーゼに関連する状態を含むが、それらに限定されない。

【0051】

本明細書で用いられる、用語「治療的有効量」の用語は、かかる量を施与されていない対応する対象と比較して、疾患、障害または副作用の改善された処置、治癒、予防、または寛解、または疾患または障害の進行速度の低下を生じる化合物の任意の量を指す。該用語はまたその範囲内に、正常の生理学的機能を強化するのに有効な量を含む。

20

【0052】

本明細書で用いられる、用語「処置する (treat)」、「処置している (treating)」または「処置 (treatment)」は、疾患または状態徴候を緩和する、和らげるまたは寛解する、追加の兆候を予防する、潜在する徴候の代謝的原因を寛解するまたは予防する、疾患または状態を阻害する、疾患または状態の進行を停止する、疾患または状態を軽減する、疾患または状態の退行を引き起こさせる、疾患または状態により引き起こされた状態を軽減する、あるいは疾患または状態の兆候を予防的および/または治療的のいずれかで停止させる方法を指す。

【0053】

本明細書で用いられる、用語「溶媒和物」は、溶質 (本発明において、式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩) および溶媒により形成された可変化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためのかかる溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害してはならない。好適な溶媒の非限定的な例は、水、アセトン、メタノール、エタノールおよび酢酸を含む。好ましくは、用いられる溶媒は、薬学的に許容し得る溶媒である。好適な薬学的に許容し得る溶媒の非限定的な例は、水、エタノールおよび酢酸を含む。

30

【0054】

本明細書で用いられる、用語「対象」または「患者」は、哺乳類および非哺乳類を包含する。哺乳類の例は、ヒト、チンパンジー、類人猿サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモットなどを含むが、それらに限定されない。

40

【0055】

本明細書で用いられる、用語、対象化合物の「投与」または「投与する」は、本発明の化合物および/またはそのプロドラッグを、処置を必要とする対象へと提供することを指す。

本明細書で用いられる、用語「担体」は、本明細書に記載される化合物の細胞または組織への取り込みを促進する化学化合物または薬剤を指す。

【0056】

本明細書で用いられる処方物、組成物または原料に関する、本明細書で用いられる用語「許容し得る」は、処置される対象の全般的な健康に持続性の有害な作用を有しないこと

50

を意味する。

本明細書で用いられる、用語「希釈剤」は、送達前に本明細書に記載される化合物を希釈するために用いられる化学化合物を指す。希釈剤はまた、本明細書に記載される化合物を安定化させるために用いることができる。

#### 【0057】

本明細書で用いられる、用語「有効量」または「治療的有效量」は、処置される疾患または状態の1つまたは2つ以上の兆候をある程度軽減させるであろう、投与される本明細書に記載される化合物の十分量を指す。結果は、徴候 (signs)、徴候 (symptoms)、または病因、あるいは生物系の任意の他の所望の変化の低減および/または緩和であることができる。例えば、治療的使用に関する「有効量」は、疾患兆候における臨床的に有意な低下を提供するのに必要な本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における好適な「効果的」な量は、例えば用量漸増試験などの技術を用いて決定され得る。例示のみの様式で、治療効果的な量の本発明の化合物は、例えば、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日の範囲であり得る。

#### 【0058】

##### I. ヒトタンパク質キナーゼ

タンパク質キナーゼは、広汎な種類の細胞プロセスの調節および細胞機能に対する制御の維持において中心的役割を果たす。タンパク質キナーゼはリン酸化のプロセスを触媒および調節し、それによってキナーゼはさまざまな細胞外シグナルに応答してタンパク質または脂質標的に向かってリン酸基に共有結合する。かかる刺激の例は、ホルモン、神経伝達物質、成長因子および分化因子、細胞周期事象、環境ストレスおよび栄養ストレスを含む。細胞外刺激は、細胞成長、遊走、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関連する1つまたは2つ以上の細胞応答に影響を及ぼし得る。

#### 【0059】

本発明の化合物は、キナーゼパネルに対してスクリーニングされ、パネル上の少なくとも1つの活性を阻害する。キナーゼの例は、FLT3、MER、Aurora-B、VEGF1、および変異体例えばFLT3 D835Yキナーゼなどを含むが、それらに限定されない。そのようなものとして、本発明の化合物または組成物は、かかるキナーゼに関連する疾患または障害の病理および/または徴候が寄与する疾患または障害の処置に有用である。かかる疾患または障害は、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、卵巣癌、ヒト腺様嚢胞癌、非小細胞肺癌、分泌性乳癌腫、先天性線維肉腫、先天性中胚葉性腎腫、急性骨髄性白血病、乾癬、転移、癌関連疼痛および神経芽腫、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、がん、心血管疾患、呼吸器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、およびホルモン関連疾患、良性および悪性増殖性障害、免疫系の不適切な活性化に起因する疾患、神経系の不適切な活性化に起因する疾患、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性による脈絡膜血管新生、乾癬、関節炎、変形性関節症、慢性関節リウマチ、関節炎における滑液パンプス侵襲、多発性硬化症、重症筋無力症、糖尿病、糖尿病性血管障害、未熟児網膜症、小児血管腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、胃癌および膵臓癌、乾癬、線維症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、自己免疫疾患、アレルギー、呼吸器疾患、喘息、移植拒絶、炎症、血栓症、網膜血管増殖、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、骨疾患、移植または骨髄移植拒絶反応、狼瘡、慢性膵臓炎、悪液質、敗血症性ショック、線維増殖性および分化性皮膚疾患または障害、中枢神経系疾患、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳または脊髄損傷後の神経損傷および軸索変性に関連する障害または状態、急性または慢性のがん、眼疾患、ウイルス感染、心臓疾患、肺 (lung) または肺性 (pulmonary) 疾患または腎臓 (kidney) または腎 (renal) 疾患および気管支炎を含むがそれらに限定されない。

#### 【0060】

本明細書に記載される化合物は、キナーゼ活性の阻害剤であり、不適切なキナーゼ活性に関連する障害の処置において、特に、キナーゼにより媒介される疾患状態の処置および予防において、治療的恩恵を有する。それゆえ、本発明の化合物は、調節および、特にキナーゼが役割を果たすシグナル伝達カスケードを阻害する方法を提供する。該方法は一般的に、本明細書に記載される有効量の化合物、プロドラッグ、許容し得る塩、水和物、溶媒和物、N - オキシドおよび/または組成物を対象に投与することをまたはキナーゼを発現する細胞に接触させ、シグナル伝達カスケードを調節または阻害することを含む。かかる方法はまた、特定のキナーゼシグナル伝達カスケードの活性化により引き起こされる下流プロセスまたは細胞性応答を調節する、特に阻害するために用いられる。該方法はまた、in vitro背景またはin vivo背景において、キナーゼ依存性シグナル伝達カスケードの活性化により特徴付けられる、引き起こされる、または関連する疾患の処置または予防に対する治療的アプローチとして実践される。

10

#### 【0061】

#### 2. 医薬組成物

式(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、N - オキシド、プロドラッグおよび異性体など、本明細書において提供される化合物の治療的使用のために、かかる化合物は治療的有效量で、単独でまたは医薬組成物の一部分として投与される。従って、本明細書において、式(I)で表される化合物、その薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物などの、本明細書において提供される少なくとも1種の化合物、ならびに1種または2種以上の薬学的に許容し得る塩、希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。加えて、かかる化合物および組成物は、単独で、あるいは1種または2種以上の追加の治療剤と組み合わせ投与される。

20

#### 【0062】

かかる化合物および組成物の投与方法は、静脈内投与、吸入、経口投与、直腸投与、非経口、硝子体内投与、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、局所投与、眼科的投与(ophthalmic administration)、口腔内投与、気管内投与、気管支投与、舌下投与または眼投与(optic administration)を含むが、それらに限定されない。本明細書で提供される化合物は、公知の薬学的処方物、例えば経口投与用の錠剤、カプセルまたはエリキシル、直腸投与用の坐剤、非経口または筋肉内投与用の滅菌溶液または懸濁液、局所投与用のローション、ゲル、軟膏またはクリームの様式で投与される。

30

#### 【0063】

治療的有效量は、とりわけ、兆候の示される疾患、疾患の重篤度、対象の年齢および相対的な健康、投与される化合物の効力、投与様式および所望の処置に応じて変化するであろう。必要とされる用量はまた、投与の様式、処置すべき独特な状態および所望される効果に応じて変化するであろう。

#### 【0064】

薬学的に許容し得る塩形態は、薬学的に許容し得る酸性/アニオン性または塩基性/カチオン性塩を含む。薬学的に許容し得る酸性/アニオン性塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシル酸塩、フマル酸塩、グリセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、およびトリエチオジド塩を含む。薬学的に許容し得る塩基性/カチオン性塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、N - メチル - D - グルカミン塩、L - リジン塩、L - アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩およびトリエ

40

50

タノールアミン塩を含む。

【0065】

薬学的に許容し得る酸付加塩は、式(I)で表される化合物の遊離塩基形態の、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、またはヘキサン酸を含むがそれらに限定されない好適な無機酸または有機酸との反応により形成される。式(I)で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩(formarate)、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩)またはヘキサン酸塩を含むことができるかまたは、であることができる。

10

【0066】

本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態は、それぞれ、対応する塩基付加塩または酸付加塩形態から製造してもよい。例えば、酸付加塩形態にある本発明の化合物は、好適な塩基(例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処置することにより対応する遊離塩基へと変換され得る。塩基付加塩形態にある本発明の化合物は、好適な酸(例えば、塩酸など)で処理することにより対応する遊離酸へと変換され得る。

20

【0067】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法により製造され得る(例えば、さらなる詳細に関し、Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, 1985を参照されたい;その全体の教示を、参照により本明細書に組み入れる)。

本発明の化合物の保護化誘導体は、当業者に公知の手段により作製され得る。保護基の創出および除去に利用可能な技術の詳細な記載は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999において見ることができ、その全体の教示を参照により本明細書に組み入れる。

30

【0068】

本発明の化合物は、化合物のラセミ混合物の光学的に活性な分割剤との反応により一対のジアステレオ異性化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な光学異性体を回収することにより、それらの個々の立体異性体として製造し得る。光学異性体の分解(resolution)は、本発明の化合物の共有結合光学異性誘導体を用いて、または分解性(dissociable)複合体(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)を用いることにより、実行し得る。ジアステレオマーは独特な物性(例えば、融点、沸点、溶解性、反応性、など)を有し、これらの非類似性を活用して容易に分離し得る。ジアステレオマーは、クロマトグラフィにより、あるいは溶解性の相違に基づいて分離/分解技術により、分離し得る。そして光学的に純粋な光学異性体は、分割剤とともに、ラセミ化を生じさせない任意の実用手段により、回収される。立体異性体のそれらのラセミ混合物からの化合物の分割に適用可能な技術のより詳細な説明は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981において見つけることができ、その全体の教示を参照により本明細書に組み入れる。

40

【0069】

本発明の医薬組成物における使用のための好適な薬学的に利用可能な担体、希釈剤、アジュバント、または賦形剤は、例えばコリドンまたはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖などで作られた錠剤(被覆錠剤)、カプセル(ゼラチン)、溶液(水溶液または水-エタノール溶液)、活性物質を含有するシロップ、エマルションまたは吸入可能な粉体(種々の単糖類、例えばラクトースまたはグルコース、塩およびこれら

50

の賦形剤の互いの混合物の)およびエアロゾル(高圧ガス含有または吸入溶液フリー)を含む。

【0070】

用いられ得る賦形剤は、例えば、水、薬学的に許容し得る有機溶媒、例えばパラフィン(例えば、石油留分)など、植物油(例えば、落花生油またはゴマ油)、単官能基または多官能基アルコール(例えば、エタノールまたはグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末など(例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末(例えば、高分散性ケイ酸およびケイ酸塩)、糖(例えば、ショ糖、乳糖およびブドウ糖)、乳化剤(例えば、リグニン、使用済み亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びヨウ化ポリビニルピロリドン)及び潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム)を含む。

10

【0071】

式(I)で表される化合物は、本明細書においておよび実施例において記載される方法により作製される。ある態様において、式(I)で表される化合物は以下のようにして製造される：(a)任意に、本発明の化合物を薬学的に許容し得る塩へと変換する；(c)任意に、塩形態の本発明の化合物を非塩形態へと変換する；(d)任意に、非酸化形態の本発明の化合物を薬学的に許容し得るN-酸化物へと変換する；(e)任意に、異性体の混合物から本発明の化合物の個々の異性体を分割する；(f)任意に、本発明の非誘導体化合物を薬学的に許容し得るプロドラッグ誘導体へと変換する；および(g)任意に、本発明の化合物のプロドラッグ誘導体をその非誘導体化形態へと変換する。

20

【0072】

本明細書に引用される全ての特許、公開出願および引例の教示は、その全体を参照により組み入れる。

【0073】

実施例

本発明はさらに、本発明による式(I)で表される化合物の製造を説明する以下の実施例により例証される。実施例は説明の目的のみのためのものであり、本発明をいかなる様式においても限定することを意図しないし、またそのように解釈されるべきではない。当業者は、変形および修飾形が本発明の範囲を変更することなく、なされることができると考えるであろう。

30

【0074】

液体クロマトグラフィ質量分析(LC-MS)法：

1. 試料を、室温で流速1.5 mL/分で実行するZorbax Eclipse XDB-C18(3.5 μ)逆相カラム(4.6 × 50 mm)を有するAgilent Technologies 6120 MSDシステム上に流す。

2. 移動相は、溶媒A(水/0.1%ギ酸)および溶媒B(アセトニトリル/0.1%ギ酸)：95%/5%~0%/100%(A/B)を5分間用いる。

3. 質量分析(m/z)をエレクトロスプレーイオン化(ESI)を用いて記録した。

4. イオン化データを最も近い整数へと丸めた。

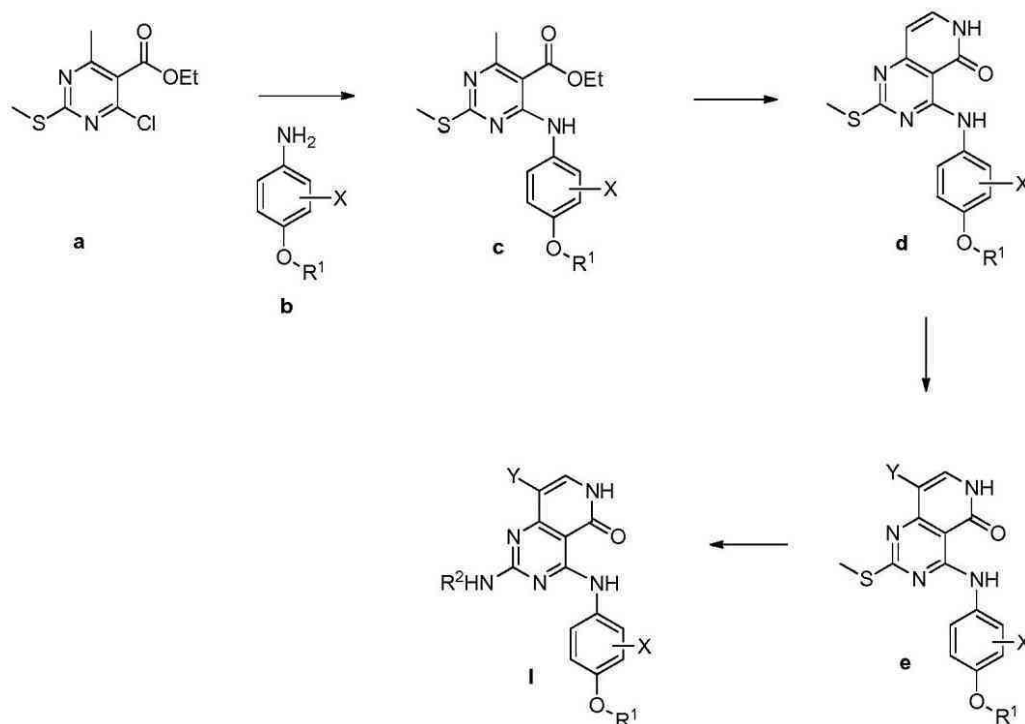
【0075】

40

本発明は、PCT公開番号W02011053861に記載されるように製造することができる、化合物aから出発する、式(I)で表される化合物に製造方法(スキーム1)を提供する。



## 【化 3】



10

20

## スキーム 1.

## 【 0 0 7 6 】

化合物 c は、化合物 a を化合物 b とともに酸性条件下で反応させることにより製造した（スキーム 1 を参照）。そして、化合物 c を N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMF / DMA）、次いでエタノール中のアンモニアで処理し、化合物 d を産出した。化合物 e の製造は、N - ハロスクシンイミドを用いることにより成し遂げた。化合物 e を無機酸化剤で酸化し、対応するスルホンを形成させた。該スルホン化合物に有機塩基の存在下でさまざまなアミン  $R^2NH_2$  とともにカップリング反応を行い、式（I）で表される化合物を提供した。化合物（238）の詳細な合成反応条件を、以下に記載する。

30

## 【 0 0 7 7 】

4 - （（4 - （3 - フルオロフェノキシ）フェニル）アミノ） - 6 - メチル - 2 - （メチルチオ）ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル（238c）； 40 ml の反応バイアルを、10 ml 酢酸中の a（1.85 g、7.52 mmol）、および 4 - （3 - フルオロフェノキシ）アニリン（1.65 g、8.10 mmol）でチャージした。100 °C で 2 時間攪拌後、揮発物を減圧下で除去し、茶色残渣を産出した。残渣を塩化メチレンに溶解させ、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮し、（239c）を茶色残渣として得た。得られた粗製生成物を精製せずに次のステップで用いた。

40

## 【 0 0 7 8 】

4 - メチル - 2 - （メチルチオ） - 6 - （4 - フェノキシフェニルアミノ）ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル（222c）； （222c）を例（238c）の方法により 4 - フェノキシベンゼンアミンから製造した。

## 【 0 0 7 9 】

4 - （（4 - （3 - フルオロフェノキシ）フェニル）アミノ） - 2 - （メチルチオ）ピリミジン[4,3-d]ピリミジン - 5（6H） - オン（238d）； 粗製残渣（238c）を DMF（5 ml）に溶解させた。これに、ジメチル酢酸 N, N - ジメチルホルムアミド（DMF / DMA、15 mmol、1.93 mL）を室温で添加した。反応混合物を 130 °C で 16 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、茶色残渣を産出した。残渣を塩化メ

50

チレンに溶解させ、水で洗浄した。分離した有機層を濃縮して、茶色油を提供した。生じた油状残渣を、40 mL 反応バイアル中の熱エタノール中に溶解させた。これに、30 % aq. 水酸化アンモニウム (2 mL) 溶液を添加し、そしてバイアルをよくキャップし、100 で 4 h 撹拌した。反応物を室温へと冷却し、固形沈殿を形成した。得られた固形物をろ過により収集し、エタノールで洗浄し、1.58 g の 238 d を橙色固体として産出した (3 ステップに対し 53 %)。

【0080】

8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( メチルチオ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ( 238 e ) ; 40 mL の反応バイアルを 15 mL の DMF 中の 238 d , ( 1.00 g、2.53 mmol ) で 10  
チャージした。透明になるまで混合物を穏やかに加熱し、室温にまで冷めるようにした。混合物に N - プロモスクシンイミド ( NBS、498 mg、2.80 mmol ) を添加し、1 h、rt で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、橙色固体を産出した。溶媒を減圧下で除去し、橙色固体を産出した。得られた固体をろ過により収集し、アセトニトリルで洗浄し、1.04 g ( 87 % ) の所望の生成物 238 e を提供した。

【0081】

8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ( 238 ) ; 40 mL の反応バイアルを 15 mL DMF 中の 238 e ( 0.90 g、1.90 mmol ) でチャージした。クリアな溶液を - 10 へと冷却した 20  
。これに、m - CPBA ( 1.48 g、6.00 mmol ) を - 10 で添加した。反応物を室温へと温まるようにし、そして追加して 30 min、RT で撹拌した。混合物に TEA ( 0.83 mL、6.00 mmol ) を添加し、1 - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 685 mg、6.00 mmol ) を添加し、そして室温で 1 時間、LC - MS で反応をモニタリングしながら撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、薄茶色油状残渣を産出した。残渣を塩化メチレンに溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、固体を産出した。固体を最小量の塩化メチレンに溶解させ、過剰の n - ヘキサンで処置し、淡黄色固体を産出した。得られた固体をろ過により収集し、n - ヘキサンですすぎ、そして空气中で乾燥させ、淡黄色固体を産出した。固体を DCM およびメタノールの混合物に溶解させた。クリアな溶液に 30  
ジオキサン中の 4 N HCl ( 12.0 mL ) を添加し、そして室温で 6 時間撹拌した。溶液を減圧下で除去し、所望の生成物を産出した ( 238、90 % 収率 )。

【0082】

8 - プロモ - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシフェニルアミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ( 226 ) ; ( 238 ) の方法により ( 226 c ) から製造した。

【数 1】

MS (ESI) m/z 521 [M+1]<sup>+</sup>, 523

[M+3]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.62(s, 0.7H), 11.42(s, 0.3H), 11.09(b, 1H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.32-7.39(m, 2H), 7.02-7.14(m, 5H), 5.79(d, J=7.32Hz, 0.7H), 5.43(d, J=7.04Hz, 0.3H), 3.88(m, 0.3H), 3.75(m, 0.7H), 2.90(m, 2H), 2.01-2.37(m, 7H), 1.66(m, 2H).

【0083】

10

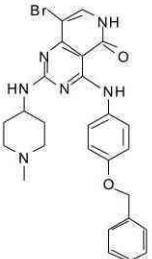
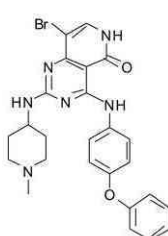
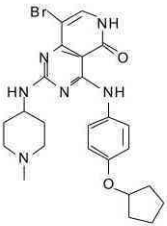
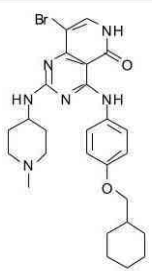
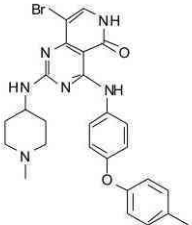
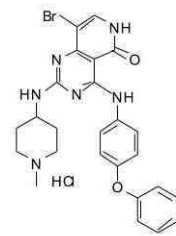
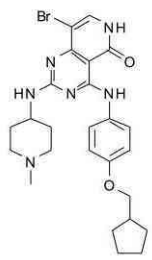
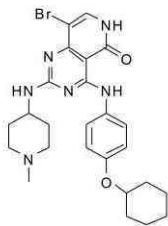
20

30

40

【表 1 - 1】

表 1.

No	構造	MS (ESI+) <i>m/z</i>	No	構造	MS (ESI+) <i>m/z</i>
221		535	222		521
223		513	224		541
225		535	226		521
227		527	228		527

【 0 0 8 4 】

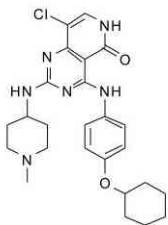
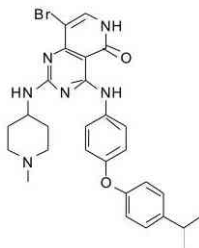
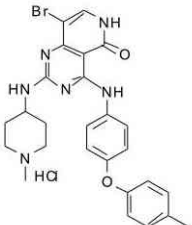
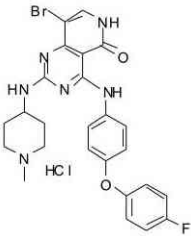
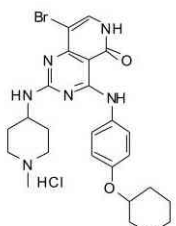
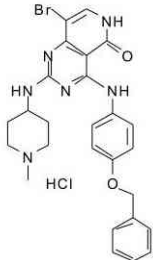
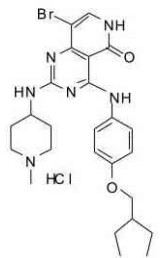
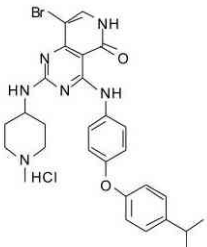
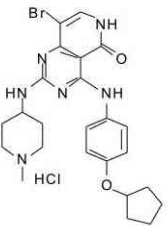
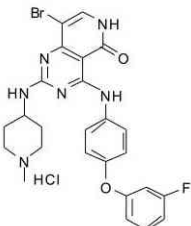
10

20

30

40

【表 1 - 2】

229		483	230		563
231		535	232		539
233		527	234		535
235		527	236		563
237		513	238		539

【 0 0 8 5 】

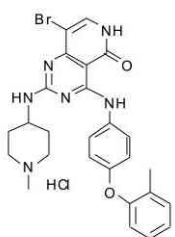

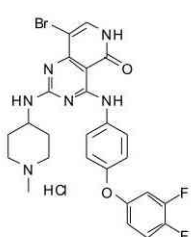
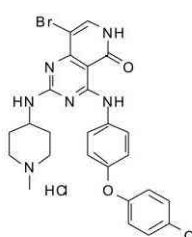
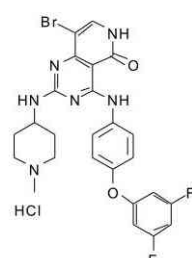
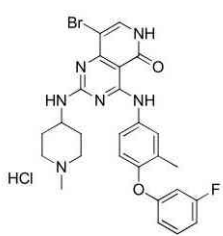
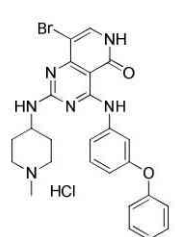
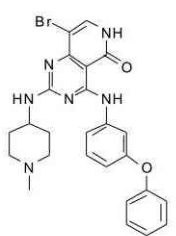
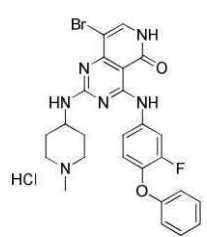
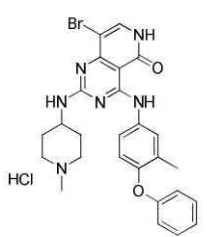
10

20

30

40

【表 1 - 3】

239		535	240		539
241		557	242		555
243		557	244		553
245		521	246		521
247		539	248		535

【 0 0 8 6 】

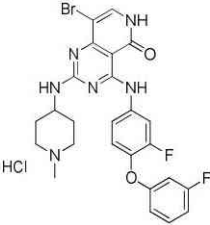
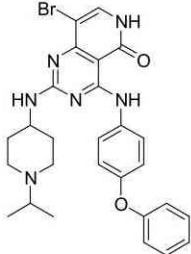
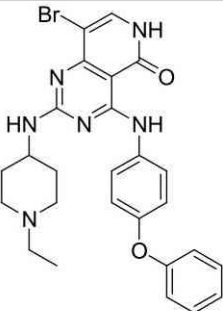

10

20

30

40

【表 1 - 4】

249		557	250		549
251		535	252		589

## 【 0 0 8 7 】

表 1 は、式 ( I ) で表される化合物の構造を示す。式 ( I ) で表される特定の化合物は、以下のとおり命名される：4 - ( ( 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 8 - プロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロペンチルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロヘキシルメトキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - ( p - トリルオキシ ) フェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロペンチルメトキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロヘキシルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - クロロ - 4 - ( ( 4 - ( シクロヘキシルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( 4 - イソプロピルフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン；

## 【 0 0 8 8 】

8 - プロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - ( p - トリルオキシ ) フェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩；8 - プロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロヘキシルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピ

リミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 4 - ( ( 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 8 - ブロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロペンチルメトキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 4 - イソプロピルフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( シクロペンチルオキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - ( o - トリルオキシ ) フェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ;

10

20

# 【 0 0 8 9 】

8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 4 - クロロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 3 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 3 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 3 - フルオロ - 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; 8 - ブロモ - 4 - ( ( 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニル ) アミノ ) - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩 ; および 8 - ブロモ - 2 - ( メチル ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩、8 - ブロモ - 2 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシフェニルアミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン、8 - ブロモ - 2 - ( 1 - エチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) - 4 - ( 4 - フェノキシフェニルアミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン、8 - ブロモ - 4 - ( 4 - フェノキシフェニルアミノ ) - 2 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン。

30

40

# 【 0 0 9 0 】

生物学的アッセイ

1 . キナーゼ阻害アッセイ

50

本発明の化合物をアッセイして、F L T 3 および J A K 2 を限定せずに含むキナーゼを阻害するそれらの能力を測定した。

F L T 3 は、タイプ I I I 受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) ファミリーのメンバーである。F L T 3 に対するリガンドは骨髄間質細胞および他の細胞により発現され、他の成長因子とともに相乗効果を与え、幹細胞、前駆細胞、樹状細胞、およびナチュラルキラー細胞の増殖を刺激する。F L T 3 は、前悪性障害である造血障害、例えば骨髄増殖性障害、例えば A M L および A L L などにおいて関与してきた。

#### 【 0 0 9 1 】

J A K 2 は、タイプ I I シトシン受容体ファミリー (例えば、インターフェロン受容体)、G M - C S F 受容体ファミリー ( I L - 3 R、I L - 5 R および G M - C S F - R )、g p 1 3 0 受容体ファミリー (例えば、I L - 6)、および単鎖受容体 (例えば、E p o - R、T p o - R、G H - R、P R L - R) のメンバーによるシグナリングに関与してきた。T E L ( E T V 6 ) ( T E L - J A K 2 ) および P C M 1 遺伝子との J A K 2 遺伝子融合は、白血病患者において所見されてきている。さらに、J A K 2 における変異は、真性多血症、本態性血小板血症、および他の骨髄増殖性疾患に関与してきている。6 1 7 位におけるバリンのフェニルアラニンへの変化である、この変異は、造血細胞を成長因子、例えばエリスロポエチンおよびトロポポエチンなどに対し、より感受性にさせる。

#### 【 0 0 9 2 】

方法

#### 酵素学的 F L T 3 および J A K 2 キナーゼ活性の阻害

本発明の化合物を最初に、貯蔵のために 1 0 0 % D M S O ( CALBIOCHEM (登録商標) ) に希釈し、キナーゼバッファーとし、1  $\mu$  M ~ 1 0  $\mu$  M の範囲の化合物濃度を作り出した。本発明の化合物の連続希釈物を 9 6 ウェルプレート ( GREINER BIOSCIENCES (登録商標) ) 中にそれぞれ 6  $\mu$  L で分注した。切断ヒト F L T 3 野生型、変異 D 8 3 5 Y、および J A K 2 ( CARNA BIOSCIENCES (登録商標) ) をキナーゼバッファー中に希釈し、化合物溶液に添加し、3 0 分間室温で前培養した。次に、A T P ( TEKNOVA (登録商標) ) および基質溶液 ( PerkinElmer (登録商標) ) の提唱する製造基質、例えば F L T 野生型および変異型 D 8 3 5 Y に対して Ulight (登録商標) -TK ペプチドおよび J A K 2 に対して Ulight (登録商標) -JAK1 ( PERKINELMER (登録商標) ) を、化合物溶液および酵素を含有するウェルへと添加した (それぞれ 1 2  $\mu$  L )。

#### 【 0 0 9 3 】

反応混合物を、1 時間培養した。培養後に、E D T A、水および Lance 検出バッファ ( PERKINELMER (登録商標) ) で作成した停止溶液を添加し (それぞれ 1 2  $\mu$  L )、リン酸化を停止させた。停止溶液の添加および 5 分の振とう後、ユウロピウム標識抗体 ( PerkinElmer (登録商標) ) の提唱された製造基質、例えば、F L T 3 および J A K 2 に対して P T 6 6 )、水、および Lance 検出バッファを含有する検出溶液を反応混合物へと添加し (それぞれ 1 2  $\mu$  L )、再び 5 0 分間培養した。基質リン酸化は、検出溶液の添加および 5 0 分間の培養後に測定された 6 6 5 n m 発光の関数であった。

#### 【 0 0 9 4 】

結果

式 ( I ) で表される化合物は、有用な薬理学的特性を呈した。本明細書で用いられる、阻害活性の能力 ( n M ) を記載する方法は、表 2 に示される、5 0 % の阻害活性の値 ( I C <sub>50</sub> ) である。参照化合物、A C 2 2 0 ( Quizartinib, Ambit )、P K C 4 1 2 ( Mido staurin, Novartis ) および スタウロスポリン ( 汎キナーゼ阻害剤 ) を F L T 3 に対して用いて、式 ( I ) で表される化合物の阻害活性を判断した。参照化合物、スタウロスポリン、汎キナーゼ阻害剤を J A K 2 に対して独立して用いて、式 ( I ) で表される化合物の選択性および阻害性を判断した。

#### 【 0 0 9 5 】

例えば、式 ( I ) で表される化合物 2 3 8、つまり 8 - ブロモ - 4 - ( 4 - ( 3 - フルオロフェノキシ ) フェニルアミノ ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピ

10

20

30

40

50



リド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン塩酸塩は、FLT3野生型ならびにAML患者において所見されるFLT3のキナーゼドメインにおいて生じる最も頻度の高い変異体である変異体D835Yのキナーゼ活性の強い阻害を示した。生化学的アッセイにおけるその効力は、臨床的に開発されたFLT3阻害剤、AC220およびPKC412のものよりも優れている。さらにそれは、JAK2キナーゼに対する素晴らしい選択性を示し、これは参照PKC412よりも優れている。表2は、式(I)で表される代表的な化合物による、FLT3およびJAK2のIC50値を示す。表2に示されるように、参照化合物、スタウロスポリンおよびPKC-412は多数効力性(multi-potent)であり、キナーゼ横断的に選択性がないことが示唆され、一方で本発明の化合物は参照化合物よりも良好な効力および良好な選択性を示す。さらに、本発明の化合物はまた、アスタリスクにより表示される、WO2011053861およびPCT/US2010/056583の先行技術に記載されるものよりも、良好な選択性を示す。

10

#### 【0096】

表2に示されるように、化合物\*8および\*136は、PKC-412に類似する多数キナーゼ阻害活性を示す。PKC-412はまた、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)および上皮成長因子受容体(EGFR)の周知のアンタゴニストである。総括すると、これらのデータにより、従前報告された化合物と比較して選択性を、ならびに公知のFLT3阻害剤、AC220およびPKC-412と比較してFLT3野生型およびD835Y変異型における阻害能を顕著に改善することが示唆される。

20

#### 【0097】

WO2011053861に記載される化合物\*8および\*136は、JAK2を含むさまざまな試験されたキナーゼに対する多数阻害活性を示した。特にそれらは、10mg/kgの経口投与後のラットにおいて薬物曝露を示さず、それらが消化管において吸収されず、体から極めて迅速に排泄されたことを示唆した。

#### 【0098】

#### 【表2】

**表2は式(I)で表される代表的な化合物によるFLT3およびJAK2の生化学的阻害を説明する。**

化合物ID	FLT3野生型	JAK2	FLT3-D835Y	化合物ID	FLT3野生型	JAK2	FLT3-D835Y
PKC-412	15.4	116	24.2	223	0.6	153	0.3
スタウロスポリン	0.2	0.9	0.3	225	0.3	1521	1.6
*8	0.2	12.7	1.0	226	1.2	281	0.2
*136	0.1	3.9	0.3	228	0.1	129	0.6
*203	0.2	391	18.5	233	0.1	173	0.3
246	0.1	260	1.7	240	1.2	599	1.3
221	0.1	290	0.4	238	1.4	845	0.4
241	1.6	1,050	0.6				

30

\*3化合物 番号8、136および203は、WO2011053861およびPCT/US2010/056583に記載される。

40

全てのデータは、IC50値で一覧する。

#### 【0099】

#### 2. 細胞生存能アッセイ：FLT3-ITD-陽性細胞の阻害

本発明の化合物を、ヒト急性白血病細胞株(MV4-11)におけるFLT3-ITD(内部タンデム複写(Internal Tandem Duplication))の阻害に対するそれらの効果に関して試験する。FLT3は主に、未成熟造血前駆細胞においてならびに成熟骨髓細胞において発現する。それは、KIT、FMS、およびPDGFRを含む、タイプIII受容体チロシンキナーゼ(RTK)ファミリーに属する。それはFLに結合することにより活

50

性化され、増加したキナーゼ活性ならびに S T A T 5、R a s、および P I 3 キナーゼを含む下流シグナリング経路の活性化を誘導する。

#### 【 0 1 0 0 】

膜近傍ドメインにおける F L T 3 - I T D 変異は、急性骨髄性白血病 ( A M L ) において最も頻繁に観察される分子欠陥である。F L T 3 - I T D はリガンド依存性二量体化、自己リン酸化および構造活性化を誘発し、造血細胞を形質変換することができる。臨床的には、F L T 3 - I T D は、増加白血球数 ( increased leukocytosis )、増加芽球数、増加した再発率、低下した無病生存率、および乏しい全生存に公知である。それゆえ、F L T 3 - I T D は、A M L 治療のための魅力的な分子標的である。

#### 【 0 1 0 1 】

10

##### 方法

本発明の化合物を、M V 4 - 1 1 細胞に対する細胞生存効果に関して試験した。細胞生存能アッセイのために、ヒト F L T 3 - I T D を発現する M V 4 - 1 1 細胞を American T ype Culture Collection ( ATCC, Manassas, VA ) から獲得した。この細胞株を、鉄添加 1 0 ウシ胎児血清 ( BCS; Hyclone ( 登録商標 ) ) 含有 Roswell Park Memorial Institute ( R P M I ) 培地 ( HyClone ( 登録商標 ) ) で維持した。M V 4 - 1 1 細胞を 9 6 ウェル培養プレート中に  $2 \times 10^4$  細胞で播種し、そして連続希釈した化合物を添加した。3 7 での 7 2 時間培養期間後に、細胞生存能を、生存細胞からの A T P の定量化に基づく ATP l i t e 1 ステップアッセイ ( Perkin-Elmer ( 登録商標 ) ) を用いて測定した。CellTiter Aqu

20

eous アッセイ ( Promega ( 登録商標 ) ) もまた、直交アッセイとして平行して実行した。I C <sub>50</sub> 値は、非線形回帰を用いて計算し、処置細胞対非処置対照細胞の発光または吸光における 5 0 % 低減のために必要な濃度として定義した ( Prism ( 登録商標 ) Software ) 。

#### 【 0 1 0 2 】

##### 結果

式 ( I ) で表される代表的な化合物の I C <sub>50</sub> 阻害データを、表 3 に示す。式 ( I ) で表される化合物は、I C <sub>50</sub> 濃度における 1 0 n M よりも少ない阻害を呈した。具体的には、化合物 2 3 7、8 - プロモ - 4 - ( 4 - ( シクロペンチルオキシ ) フェニルアミノ ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩は、F L T 3 I T D 誘発性 M V 4 - 1 1 癌細胞株において参照 P K C - 4 1 2 により呈されるものよりも大きな阻害レベルを呈した。かかる強力な抗腫瘍活性により、本発明の化合物は、参照化合物および先行技術 ( P C T ファイル番号 : PCT/US2010/056583 ) に記載されるアスタリスクにより表示される化合物 2 0 3 よりもよい治療的価値がある。

30

#### 【 0 1 0 3 】

## 【表 3】

表 3. 式 (I) で表される代表的な化合物による  
F L T 3 - I T D 誘発性細胞株による細胞生存率

化合物 ID	MV4-11 細胞 (IC <sub>50</sub> )	化合物 ID	MV4-11 細胞 (IC <sub>50</sub> )
PKC-412	3.2		
*203	5.8	226	1.3
228	0.8	228	0.8
233	1.4	235	1.6
237	0.5	238	1.9
246	1.4	241	0.9
221	2.4	240	0.5

\*番号化合物は WO2011053861 および PCT/US2010/ 056583 において記載されていた。

## 【 0 1 0 4 】

## 3. 異種移植モデル：前臨床有効性モデル

本発明の化合物が十分な *in vivo* 有効性を示すかどうかを試験するために、それらを M V 4 - 1 1 癌細胞株を用いる異種移植マウスモデルにおいて試験した。

## 【 0 1 0 5 】

## 方法

本発明の化合物を、F L T 3 - I T D の M V 4 - 1 1 細胞株を用いる異種移植マウスモデルにおいて試験した。6 週齢の B a l b / C ヌードマウスの全てのオス動物をコーンコブ含有プラスチックケージ ( 4 ~ 6 マウス / ケージ ) に収容し、病原体フリー施設 ( 2 0 ~ 2 5 、 3 0 ~ 7 0 % 湿度 ) 中に 1 2 時間明 : 暗周期で維持した。M V 4 - 1 1 細胞懸濁液での皮下注射により、腫瘍モデルを確立した。平均腫瘍容積がおよそ 4 0 0 m m <sup>3</sup> に達したとき ( ~ 5 週腫瘍移植後 ) 、担癌マウスを 2 群に割り当てた ( それぞれ 9 マウス ) 。 3 0 m g / k g 毎日の化合物 2 3 8 処置を開始し、2 8 日間継続する。ビヒクル 2 0 % ヒドロキシ - シクロデキストリンを用いた。腫瘍容積を週あたり 2 回で測定した。適用できる場合には、それぞれの群に対する % 腫瘍退縮 ( percent tumor regression ( P T R ) ) を以下の式により計算するであろう：

$$P T R = 1 0 0 \times ( \text{腫瘍容積}_{\text{初期}} - \text{腫瘍容積}_{\text{最終}} ) / ( \text{腫瘍容積}_{\text{初期}} )$$

## 【 0 1 0 6 】

## 結果

式 ( I ) で表される代表的な化合物 2 3 8 は、表 4 において、たった 4 日処置後に 7 4 . 6 % 腫瘍退縮を、および結果的には化合物処置の 1 1 日後に完全な腫瘍退縮を示す。この結果により、代表的な化合物は異種移植マウスモデルにおいて非常に強力な抗腫瘍活性であることを示唆し、本発明の化合物は d y s 調節および / または過剰活性 F L T 3 誘発性疾患、例えば A M L および A L L などに対する大いなる治療オプションであることが示唆されている。

## 【 0 1 0 7 】

## 【表 4】

表 4

腫瘍容量の平均(mm<sup>3</sup>)

処置日数	1	4	7	11	14	17	21	25	28
ビヒクル対照	310.3	525.7	874.7	1341	1736	2301	2764	3279	3813
238 30 mg/kg	312.8	79.4	27.6	0	0	0	0	0	0

10

## %腫瘍退縮(P T R %)

処置日数	1	4	7	11	14	17	21	25	28
238 30 mg/kg	-	74.6	91.2	100	100	100	100	100	100

## 【 0 1 0 8 】

本明細書において一覽される全ての特許、特許出願、および出版物の内容は、本明細書中に参照により組み入れる。

20

## 【 0 1 0 9 】

本発明がその例示的態様へと示されおよび記載されたが、添付の特許請求の範囲に包含される発明の範囲から逸脱せずに、形式および詳細における変更をその中でなし得ることが、当業者により理解されるであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
		A 6 1 P 37/02

(72)発明者 キム, ホン ウ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02141、ケンブリッジ、5 ストリート 112

(72)発明者 イ, ヒ, キュ  
大韓民国 435-756 ギョンギ-ド、グンボ、オグム-ドン、サミック ソウォル アパートメント 379-1401

(72)発明者 ソン, ホ-ジュン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01810、アンドーヴァー、アルジラ ロード 141

(72)発明者 イ, ジェキュ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01845、ノース アンドーヴァー、エルム ストリート 19

(72)発明者 コ, ジョン, ソン  
大韓民国 421-200 ギョンギ-ド、プチョン、オジュン-ク、ウォンジョン 1 ドン 300、ハンソル アpartment #404

(72)発明者 キム, ジュン-ホ  
大韓民国 463-737 ギョンギ-ド、ソンナム、ブンダン-グ、イメドン、ヒョサン アpartment #707-501

(72)発明者 キム, セ, ウォン  
大韓民国 463-927 ギョンギ-ド、ソンナム、ブンダン-グ、ヤタブ-ドン、ビュクサン アpartment #611-702

(72)発明者 イ, イン, ヨン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02478、ベルモント、ヒル ロード 23

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2011/053861(WO, A1)  
特表2011-510990(JP, A)  
国際公開第2009/023978(WO, A1)  
特表2012-500204(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
CAplus/REGISTRY(STN)