

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-503006

(P2017-503006A)

(43) 公表日 平成29年1月26日 (2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 5 O
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-554766 (P2016-554766)	(71) 出願人	511283918
(86) (22) 出願日	平成26年11月26日 (2014.11.26)		ファーマサイエンス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月24日 (2016.5.24)		PHARMASCIENCE INC.
(86) 国際出願番号	PCT/CA2014/000848		カナダ、エイチ4ピー・2ティ4、ケベック、
(87) 国際公開番号	W02015/077866		アヴニユ・ロワイヤルムン6111番
(87) 国際公開日	平成27年6月4日 (2015.6.4)	(74) 代理人	100114775
(31) 優先権主張番号	2,834,528		弁理士 高岡 亮一
(32) 優先日	平成25年11月26日 (2013.11.26)	(74) 代理人	100121511
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)		弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
		最終頁に続く	

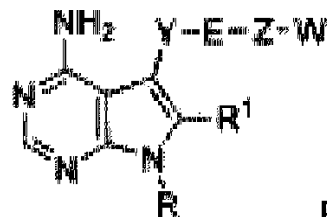
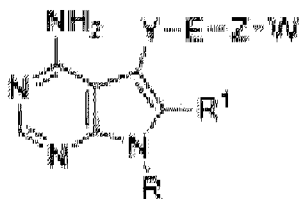
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

本発明は、タンパク質キナーゼ阻害剤の新規なファミリーに関するものであり、より具体的には、本発明は、T e cまたはS r cプロテインキナーゼファミリーのメンバーの阻害剤に関する。本発明はほかに、上記化合物を調製する工程、上記化合物を含む医薬組成物のほか、プロテインキナーゼ活性が関与する増殖性、炎症性、感染性または自己免疫性の疾患、障害または病態の治療におけるその使用に関する。より具体的には、本発明は式1の化合物に関するものである。

【選択図】なし

【化1】



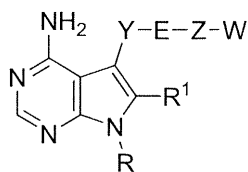
Formula 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



式 I

10

の化合物であって、式中、

R が、

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

からなる群より選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル (heterocycl)、アリールまたはヘテロアリールが、任意選択で置換されており、

20

R<sup>1</sup> が、

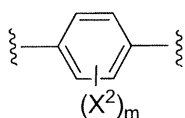
- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリルまたは
- 6) ハロゲン

からなる群より選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、任意選択で置換されており、

30

Y が

## 【化 2】



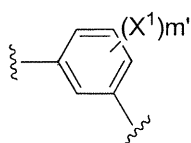
であり、

E が酸素であり、

Z が

40

## 【化 3】



であり、

W が、

- 1) -OCH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> または
- 2) -CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>

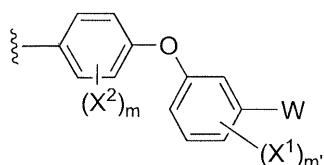
から選択され、R<sup>2</sup> は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール

50

であり、

Y - E - Z - W が

【化 4】



であり、

$X^1$  および  $X^2$  は、独立して水素またはハロゲンであり、

$m$  は 0 ~ 4 の整数であり、

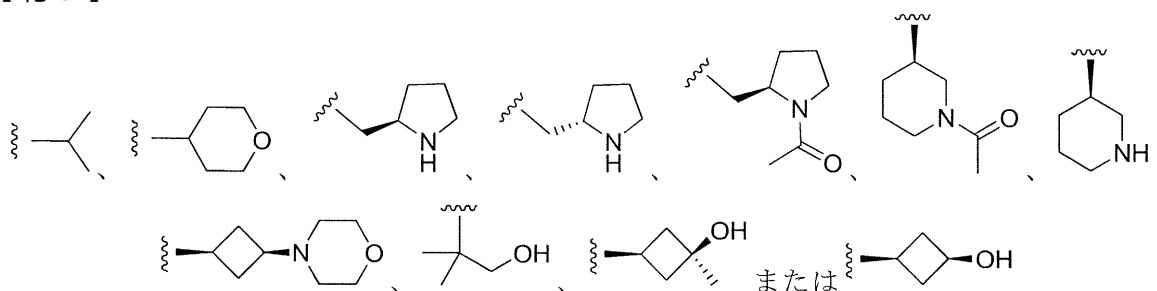
$m'$  は 0 ~ 4 の整数である、

化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物。

【請求項 2】

R が、

【化 5】



20

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

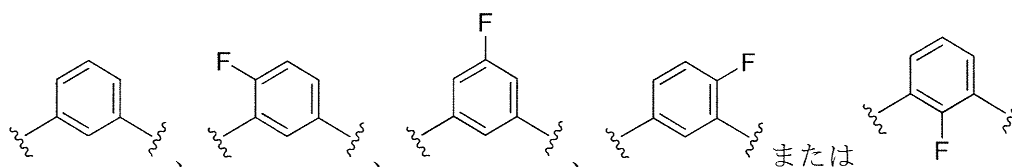
【請求項 3】

$R^1$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が、

【化 6】

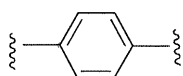


からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y が

【化 7】



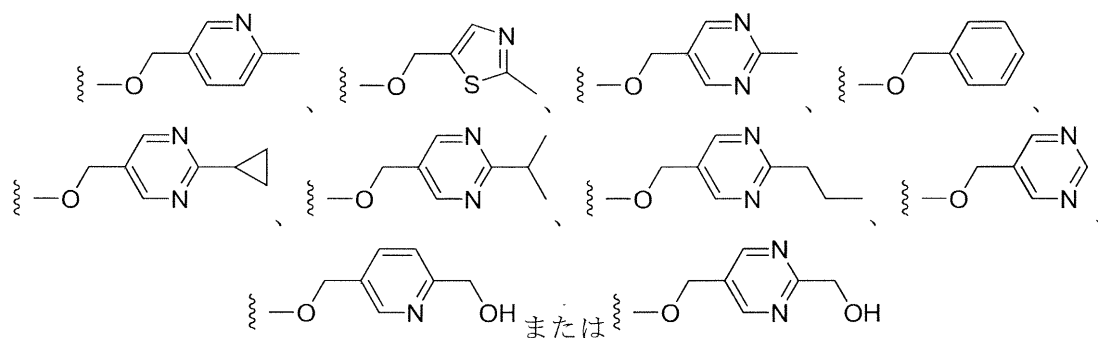
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

W が、

40

## 【化 8】



10

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

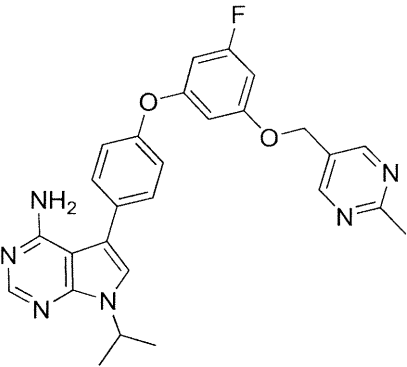
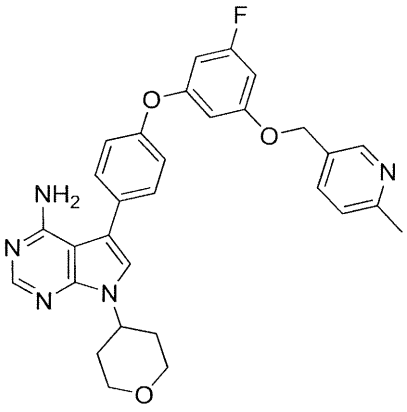
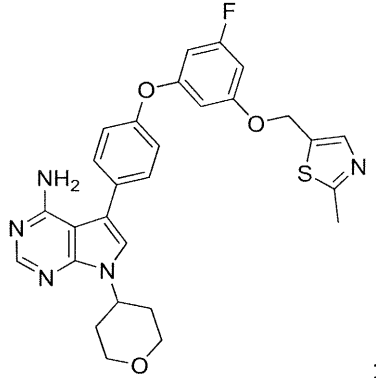
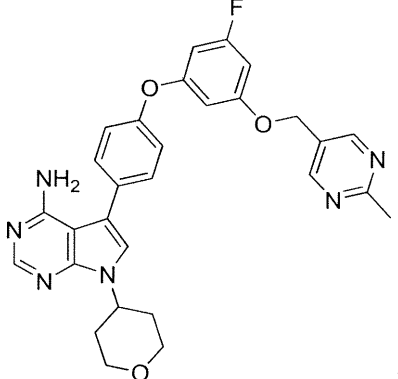
## 【請求項 7】

## 【表 1】

化合物	構造
1	
2	

20

30

3	 ;
4	 ;
5	 ;
6	 ;

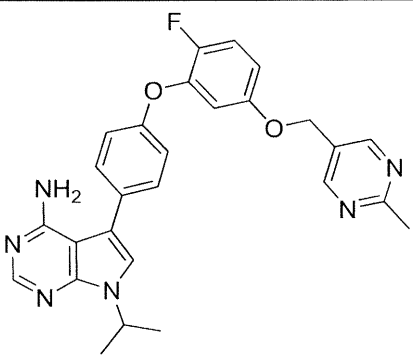
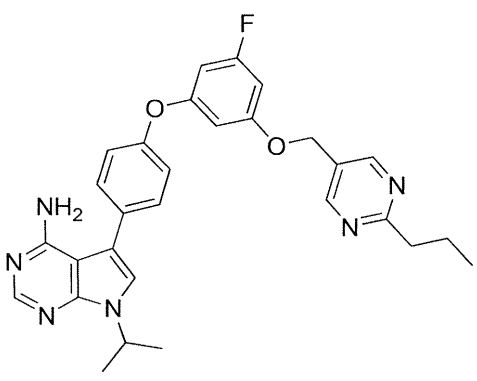
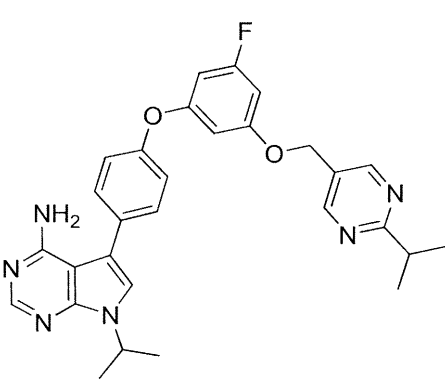
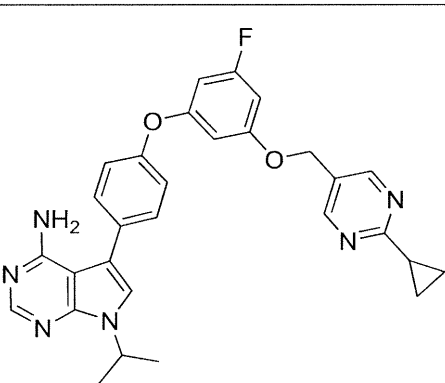
10

20

30

40

40

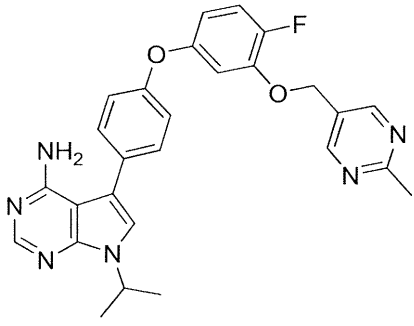
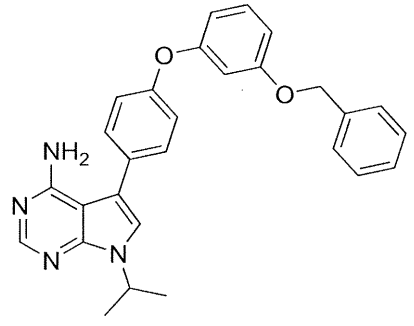
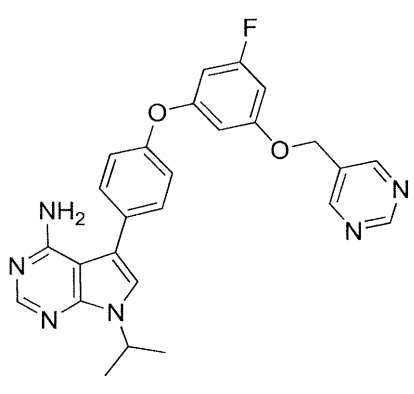
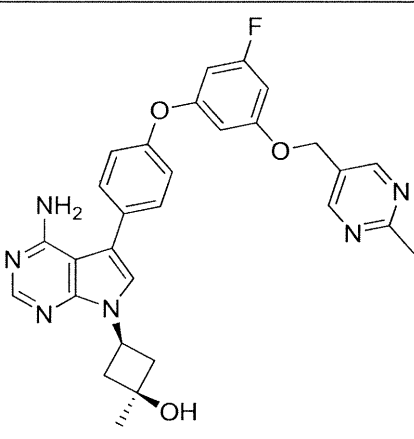
11	 ;
12	 ;
13	 ;
14	 ;

10

20

30

40

15	 ;
16	 ;
17	 ;
18	 ;

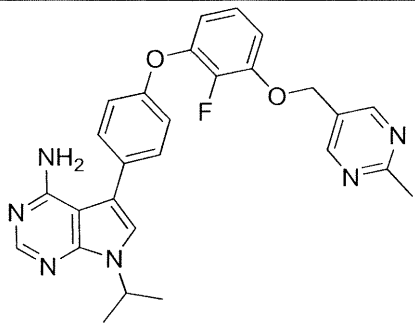
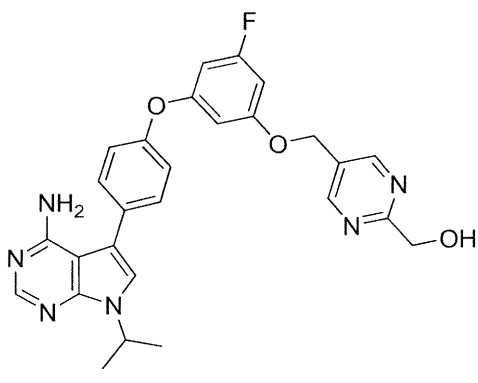
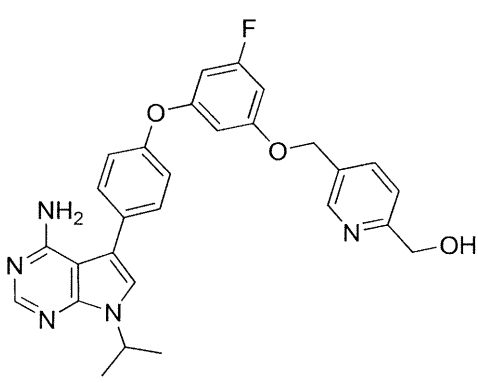
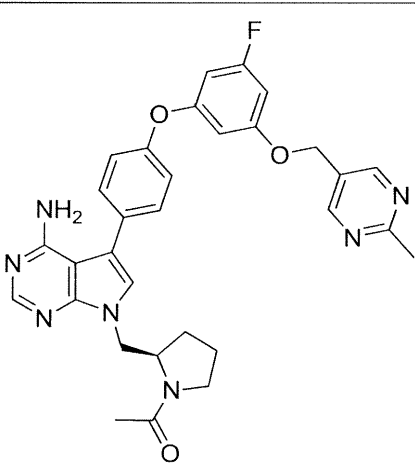
10

20

30

40



19	
20	
21	
22	

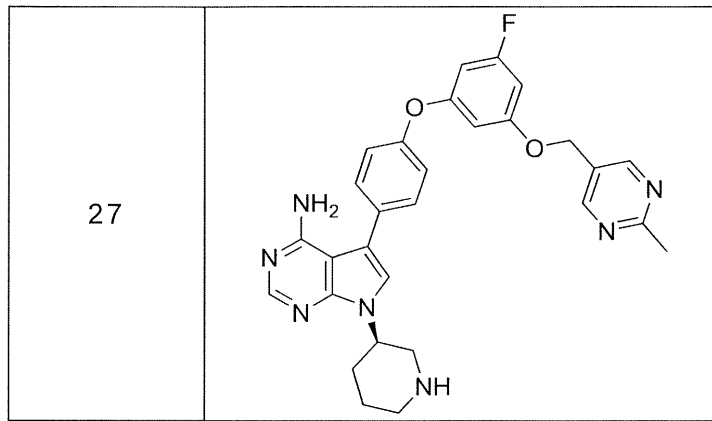
10

20

30

40

40

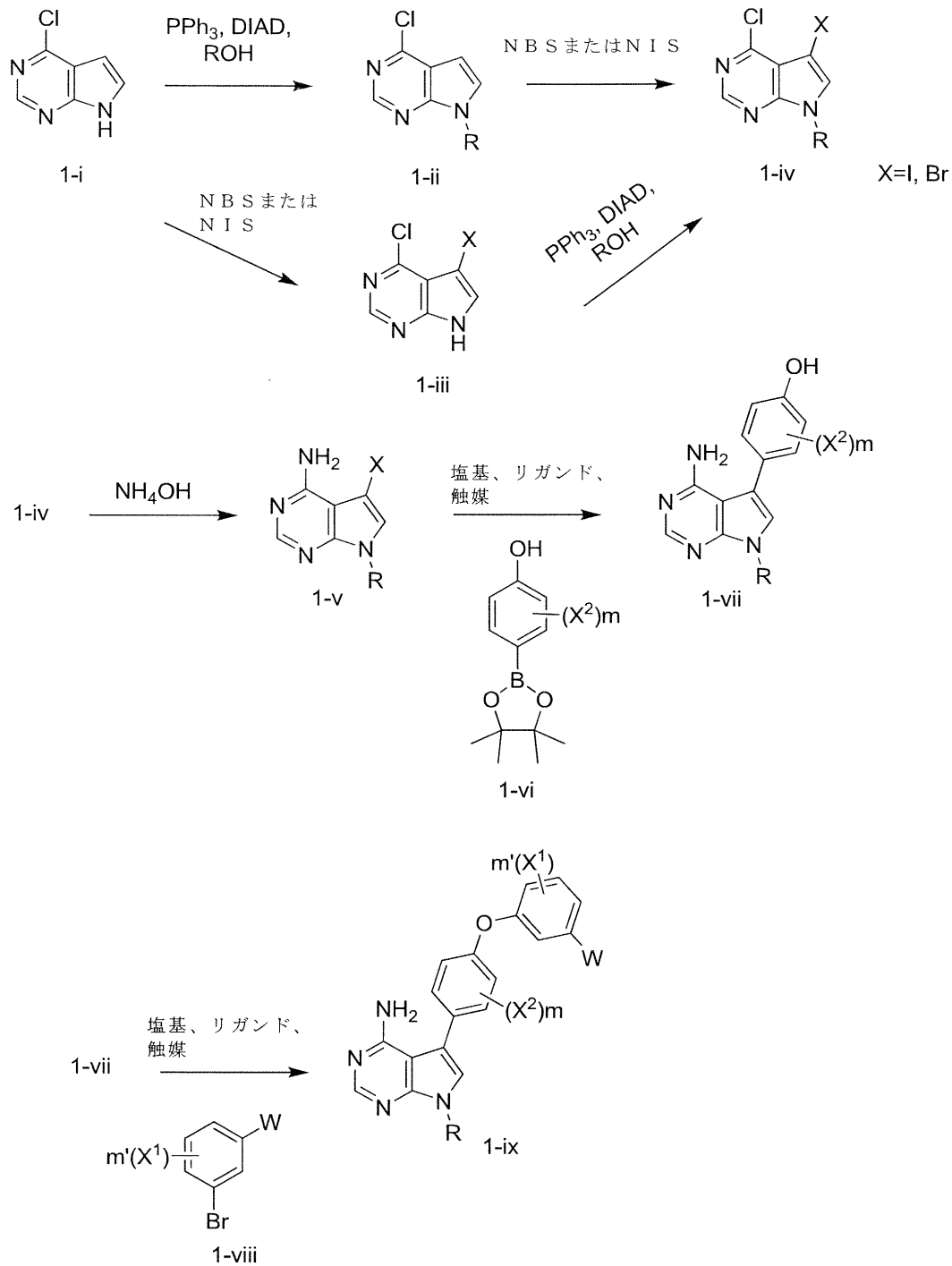


10

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 8】

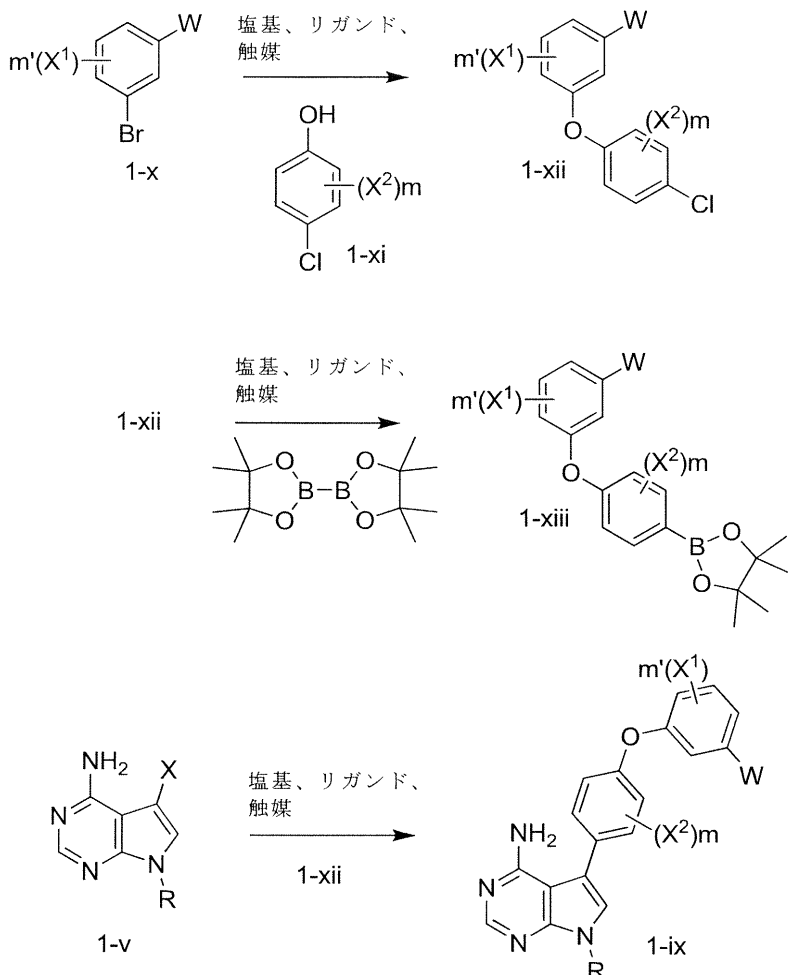
## 【化 9】



を含む、式 I の化合物を調製する工程。

## 【請求項 9】

## 【化 1 0】



10

20

を含む、式 I の化合物を調製する工程。

## 【請求項 1 0】

治療に使用するための式 I 化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

30

## 【請求項 1 1】

増殖疾患、炎症性疾患、感染性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

前記増殖性疾患が癌である、請求項 1 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

プロテインキナーゼの阻害剤として使用する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

T e c キナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 1 5】

S r c キナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物は、B t k キナーゼ活性の阻害に関連する。

50

## 【請求項 17】

増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患または感染性疾患を治療する薬剤の調製に使用するための、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 18】

エストロゲン受容体モジュレーター；アンドロゲン受容体モジュレーター；レチノイド受容体モジュレーター；細胞毒性薬；アドリマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンまたは白金誘導体を含む抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、TNF ブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンを含む抗炎症剤；プレニルタンパク質転移酵素阻害剤；HMG-CoA 還元酵素阻害剤；HIV プロテアーゼ阻害剤；逆転写酵素阻害剤；ソラフェニブ、スニチニブ、バゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む免疫調節剤または免疫抑制剤；チアゾリジンジオンを含むPPAR-α アゴニスト；PPAR-α アゴニスト；本来備わっている多剤耐性の阻害剤；赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；5-HT<sub>3</sub> 受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1 受容体アンタゴニスト、H<sub>1</sub> ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；好中球減少症治療のための薬剤；免疫賦活剤；プロテアソーム阻害剤；HDAC 阻害剤；プロテアソームのキモトリプシン様活性の阻害剤；E3 リガーゼ阻害剤；インターフェロン α、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)を含めた免疫系のモジュレーターまたはサイトカイン、インターロイキン、TNF の放出を誘導するか、TRAIL を含めた細胞死受容体リガンドの放出を誘導し得る電離放射線照射(UVB)；細胞死受容体TRAILまたはヒト化抗体HGS-ETR1もしくはHGS-ETR2を含めたTRAIL アゴニストのモジュレーター；セチルコリンエステラーゼ(cetylcholinesterase)阻害剤、MAO 阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルブロッカーまたはリルゾールから選択される神経栄養因子；抗コリン剤またはドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB 阻害剤、COMT 阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；ベータブロッカー、ACE 阻害剤、利尿剤、硝酸、カルシウムチャネルブロッカーまたはスタチンを含む心血管疾患の治療剤；副腎皮質ステロイド剤、コレステラミンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子を含む血液障害の治療剤；ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト(etanercept)またはインフリキシマブを含む免疫不全障害の治療剤；トルバスタチン(torvastatin)、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピバスタチンを含めたHMG-CoA 還元酵素阻害剤から選択される薬剤と組み合わせて、あるいは放射線照射もしくは少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせて、または逐次的に、増殖性の障害または病的状態の治療に使用するための、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

請求項 10～18 のいずれか 1 項に記載の使用するための化合物であって、前記薬剤が、細胞死受容体アゴニストと併用して増殖性の障害または病的状態を治療するためのものである、化合物。

## 【請求項 20】

関節炎または免疫過敏症の予防または治療に使用するための、請求項 1～18 のいずれ

か 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

自己免疫性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

感染性疾患または炎症の予防または治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

血栓症、心臓発作または脳卒中の予防または治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤または補形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

チロシンキナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

S r c キナーゼファミリーのメンバーに関連するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物であって、プロテインキナーゼ媒介性の疾患が、B t k キナーゼ活性の阻害に関連する、医薬組成物。

【請求項 2 8】

チロシンキナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に単独で、または少なくとも 1 つの薬学的に許容される薬剤と組み合わせて使用するための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

癌；乾癬または皮膚障害；ウイルス性障害；心血管疾患：再狭窄または心筋症；C N S 障害；糸球体腎炎または関節リウマチ；ホルモン関連疾患；代謝障害；脳卒中；脱毛症；肺気腫；炎症性疾患；感染性疾患または真菌疾患、マラリアまたは寄生虫障害を含めた増殖性疾患、炎症性疾患または自己免疫性疾患の治療または予防に使用するための、請求項 2 4 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

ヒト対象または動物対象のキナーゼ活性の調節に使用するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

ヒトまたは動物の細胞または組織におけるプロテインキナーゼ活性の阻害に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

ヒト対象または動物対象の増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患または感染性疾患の治療のための薬剤の製造における、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物の使用。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または前記化合物に対する検出可能な標識

10

20

30

40

50

もしくはアフィニティータグを含む、プローブ。

【請求項 34】

前記検出可能な標識が、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位元素含有部分またはビオチンからなる群より選択される、請求項 33 に記載のプローブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤の新規なファミリー、同化合物を調製する工程、同化合物を含む医薬組成物およびキナーゼ機能に関連する増殖性、炎症性、自己免疫性または感染性の疾患、障害または病態の治療へのその使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、真核細胞の細胞内および膜貫通型シグナル伝達タンパク質の一大グループである (Manning G. ら、(2002) Science、298:1912-1934)。これらの酵素は、ATP の末端 (ガンマ) リン酸を標的タンパク質の特異的アミノ酸残基に転移することに関与している。標的タンパク質の特異的アミノ酸残基がリン酸化されると、その活性が調節されて、細胞のシグナル伝達および代謝に大きな変化をもたらされ得る。プロテインキナーゼは細胞膜、細胞質ゾルおよび核などの細胞小器官にみられ、代謝、細胞の増殖と分化、細胞シグナル伝達、免疫応答の調節および細胞死を含めた多数の細胞機能の媒介に関与している。セリンキナーゼは標的タンパク質のセリンまたはトレオニン残基を特異的にリン酸化する。チロシン受容体キナーゼなどのチロシンキナーゼも同様に、標的タンパク質のチロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーには、Tec、Src、Abl、Jak、Csk、Fak、Syk、Fer、Ack ならびに EGFR、FGFR、VEGFR、RET および Eph を含めた受容体チロシンキナーゼサブファミリーが含まれる。

20

【0003】

キナーゼは、健康および疾患に関連する重要な生物学的過程を制御する。さらに、様々なプロテインキナーゼの異常な活性化または過剰な発現は、良性および悪性の増殖を特徴とする多数の疾患および障害ならびに免疫系の不適切な活性化に起因する疾患の機序に関与する (Kyttaris V. C. , Drug Des. Devel. Ther. 2012, 6:245-50 および Fabbro D. ら、Methods Mol. Biol. , 2012, 795:1-34)。このため、選択されたキナーゼまたはキナーゼファミリーの阻害剤は、特に限定されないが、固形腫瘍、血液系悪性腫瘍、血栓、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ブドウ膜炎、冠動脈 血管症、全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶反応、アレルギー、皮膚筋炎、天疱瘡などを含めた癌、血管疾患、自己免疫性疾患および炎症病態の治療に有用であるものと思われる。

30

【0004】

Tec キナーゼは、例外はあるものの、ほとんどが造血系起源の細胞に発現する非受容体チロシンキナーゼのファミリーである (Bradshaw J. M. Cell Signal, 2010, 22:1175-84)。Tec ファミリーには、Tec、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、誘導性 T 細胞キナーゼ (Itk)、休止リンパ球キナーゼ (Rlk / Txk) および骨髄発現キナーゼ (Bmx / Etk) が含まれる。Btk は、B 細胞受容体のシグナル伝達のほか、B 細胞の発生および活性化の調節に重要である (W. N. Khan ら、Immunity, 1995, 3:283-299 および Satterthwaite A. B. ら、Immunol. Rev. 2000, 175:120-127)。ヒトの BTK をコードする遺伝子の変異は、B 細胞の成熟障害、免疫グロブリンおよび末梢 B 細胞レベルの低下、T 細胞依存性免疫応答の低下を含めた免疫機能の低下を特徴とする X 連鎖無ガンマグロブリン血症を引き起こす (Rosen F. S. ら、

40

50



N. Engl. J. Med., 1995, 333: 431 - 440; および Lindvall J. M. ら, Immunol. Rev. 2005, 203: 200 - 215)。Btk は Src ファミリーキナーゼによって活性化され、PLC ガンマをリン酸化して、B 細胞の機能および生存にいくつかの作用を及ぼす。さらに、Btk は、マクロファージ、肥満細胞および好中球による免疫複合体認識に応答したシグナル伝達に重要である。このほか、Btk の阻害はリンパ腫細胞の生存に重要であり (Herman SEM. Blood, 2011, 117: 6287 - 6289)、リンパ腫の治療に Btk の阻害が有用であり得ることが示唆される。このため、Btk および関連するキナーゼの阻害剤は、抗炎症剤だけでなく、抗癌剤としても大きな関心を集めている。Btk はほかにも、血小板機能および血栓形成に重要であり、Btk 選択的阻害剤が有用な抗血栓剤となり得ることが示唆されている (Liu J. Blood, 2006, 108: 2596 - 603)。

10

#### 【0005】

Tec ファミリーのまた別のメンバー Bmx は、炎症、心血管疾患および癌にいくつかの役割を果たしている (Cenni B. ら, Int. Rev. Immunol. 2012, 31: 166 - 173) ほか、膠芽腫幹細胞の自己再生および腫瘍形成能にも重要である (Guryanova O. A. ら, Cancer Cell 2011, 19: 498 - 511)。このため、Bmx 阻害剤は、癌、心血管疾患および炎症を含めた様々な疾患の治療に有用であるものと思われる。

#### 【0006】

チロシンキナーゼの SRC ファミリーには、cSRC、Lyn、Fyn、Lck、Hck、Fgr、Blk、Syk、Yrk および Yes が含まれる。cSRC は癌に関連するシグナル伝達経路に大いに関与し、多くの場合、ヒト悪性腫瘍に過剰発現する (Kim L. C. ら, (2009) Nat. Rev. Clin. Oncol. 6: 587 - 9)。cSRC は増殖因子受容体チロシンキナーゼのシグナル伝達下流に関与して細胞周期の進行を調節するものであり、cSRC 阻害は癌細胞増殖に影響を及ぼすことが示唆される。さらに、Src 阻害剤または Hck のダウンレギュレーションにより、腫瘍細胞がイムノトキシンに対して感受性になる (Lui X. F., Mol. Cancer Ther. 2013, Oct. 21)。

20

#### 【0007】

SRC ファミリーのメンバーの阻害は、免疫機能を調節するよう設計された治療に有用であり得る。Lck を含めた SRC ファミリーのメンバーは、遺伝子調節事象を引き起こす T 細胞受容体のシグナル伝達を調節して、サイトカイン放出、生存および増殖をもたらす。このため、Lck の阻害剤は、移植片拒絶および T 細胞性自己免疫性疾患への適用の可能性を秘めた有用な免疫抑制剤になり得る (Martin ら, Expert Opin. Ther. Pat. 2010, 20: 1573 - 93)。Src ファミリーのメンバー HCK はサイトカイン産生の調節に関与しており、このキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療に有用であり得る (Smolinska M. J. ら, J. Immunol. 2011; 187: 6043 - 51)。さらに、Src ファミリーのキナーゼ Fgr は肥満細胞および IgE 媒介性アナフィラキシーの活性化に極めて重要であり、このキナーゼはアレルギー性疾患の有望な治療標的であることが示唆される (Lee J. H. ら, J. Immunol. 2011; 187: 1807 - 15)。

30

40

#### 【0008】

小分子阻害剤を用いたキナーゼの阻害により、様々な疾患、障害および病態の治療での使用に承認されたいくつかの治療薬をもたらすことに成功を収めている。本明細書では、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーを開示する。さらに、化合物置換の変更がキナーゼの選択性、ひいてはその薬剤の生物学的機能に影響を及ぼし得ることを示す。

#### 【発明の概要】

#### 【0009】

本発明は、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーに関する。このクラスの化合物には、プロテインキナーゼ Tec または Src ファミリーのメンバーに対する阻害活性があること

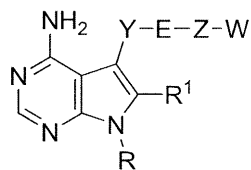
50

がわかっている。

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様は、式 I :

【 化 1 】



式 I

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物に関するものであり、式中、

R は、

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル、
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

20

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており；

R<sup>1</sup> は、

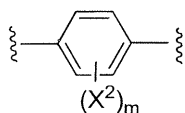
- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリルまたは
- 6) ハロゲン

30

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、任意選択で置換されており；

Y は

【 化 2 】



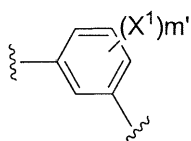
であり；

E は酸素であり；

40

Z は

【 化 3 】



であり；

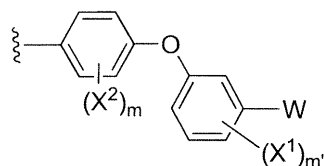
W は、

- 1) - OCH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> または
- 2) - CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>

50

であり、 $R^2$  は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールであり；  
 $Y - E - Z - W$  は

【化 4】



であり；

$X^1$  および  $X^2$  は、独立して水素またはハロゲンであり；

$m$  は 0 ~ 4 の整数であり、

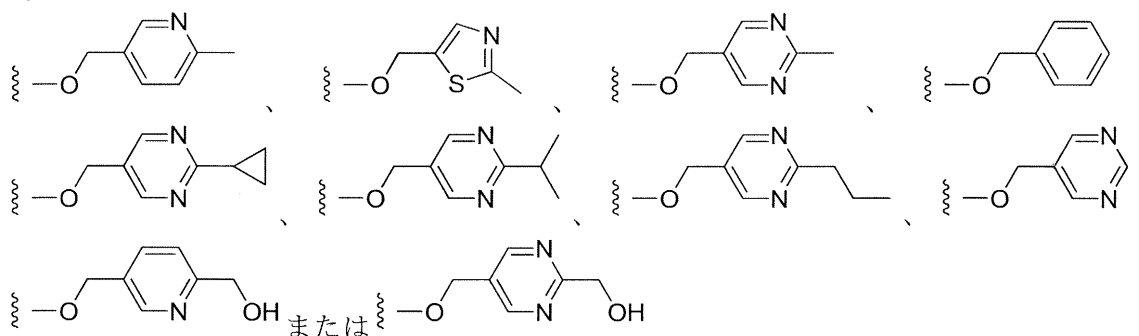
$m'$  は 0 ~ 4 の整数である。

【0011】

本発明の他の実施形態は、

$W$  が、

【化 5】

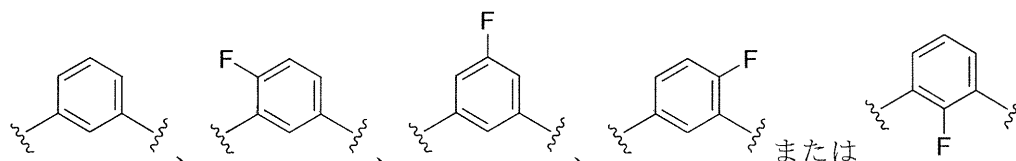


からなる群より選択される、式 I の化合物を含む。

【0012】

別の実施形態は、 $Z$  が、

【化 6】

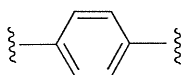


からなる群より選択される、式 I の化合物を含む。

【0013】

本発明の別の実施形態は、 $Y$  が、

【化 7】



である、式 I の化合物を含む。

【0014】

好ましい実施形態は、 $R^1$  が水素である、式 I の化合物を含む。

【0015】

本発明の別の実施形態は、 $R$  が、

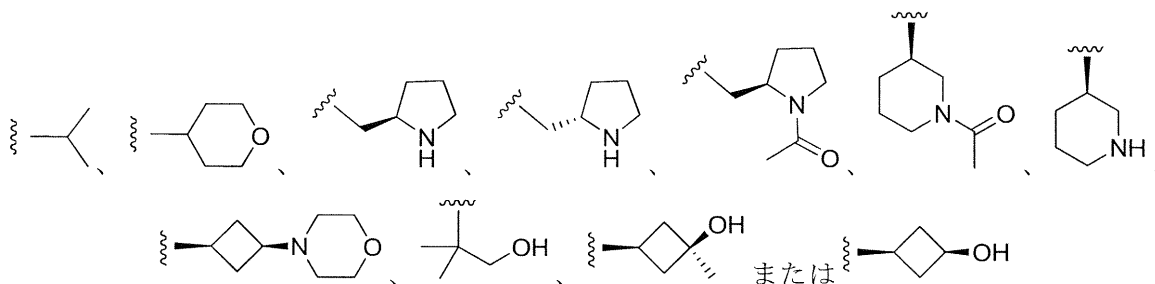
10

20

30

40

【化 8】

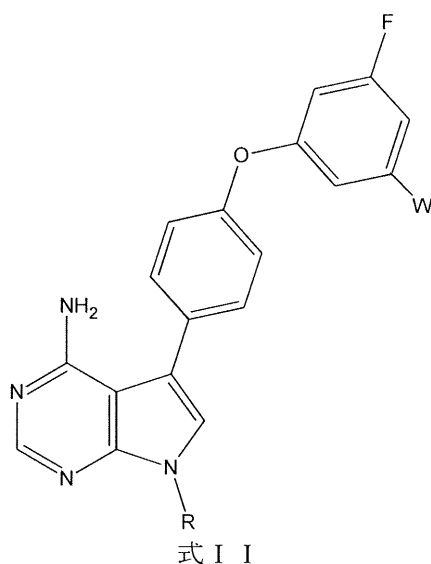


からなる群より選択される、式 I の化合物を含む。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の実施形態は、式 I I :

## 【化 9】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物を含み、式中

R は、

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル、
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており；

W は、

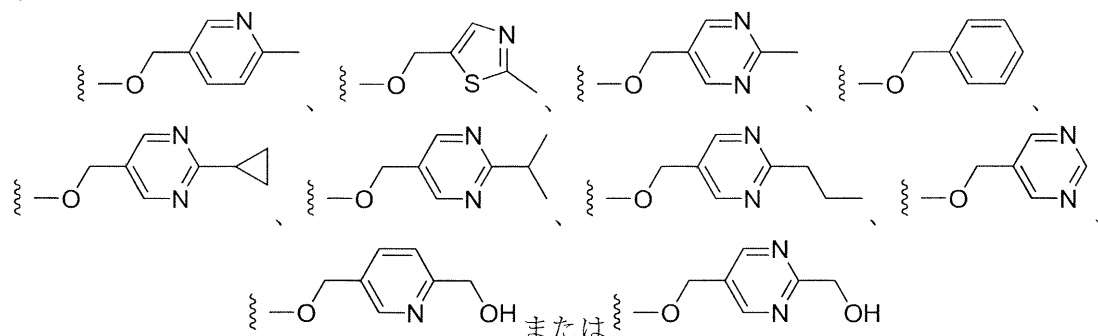
- 1) - OCH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> または  
2) - CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>

であり、 $R^2$  は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールである。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の実施形態は、Wが、

## 【化 1 0】



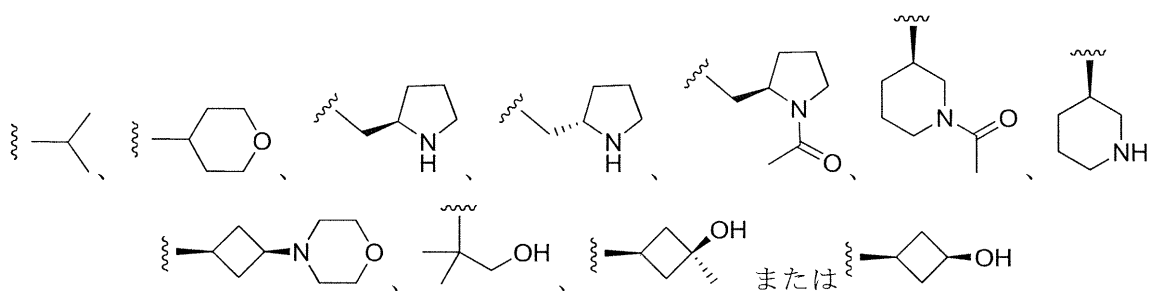
10

からなる群より選択される、式 I I の化合物を含む。

## 【0 0 1 8】

本発明の別の実施形態は、R が、

## 【化 1 1】



20

からなる群より選択される、式 I I の化合物を含む。

## 【0 0 1 9】

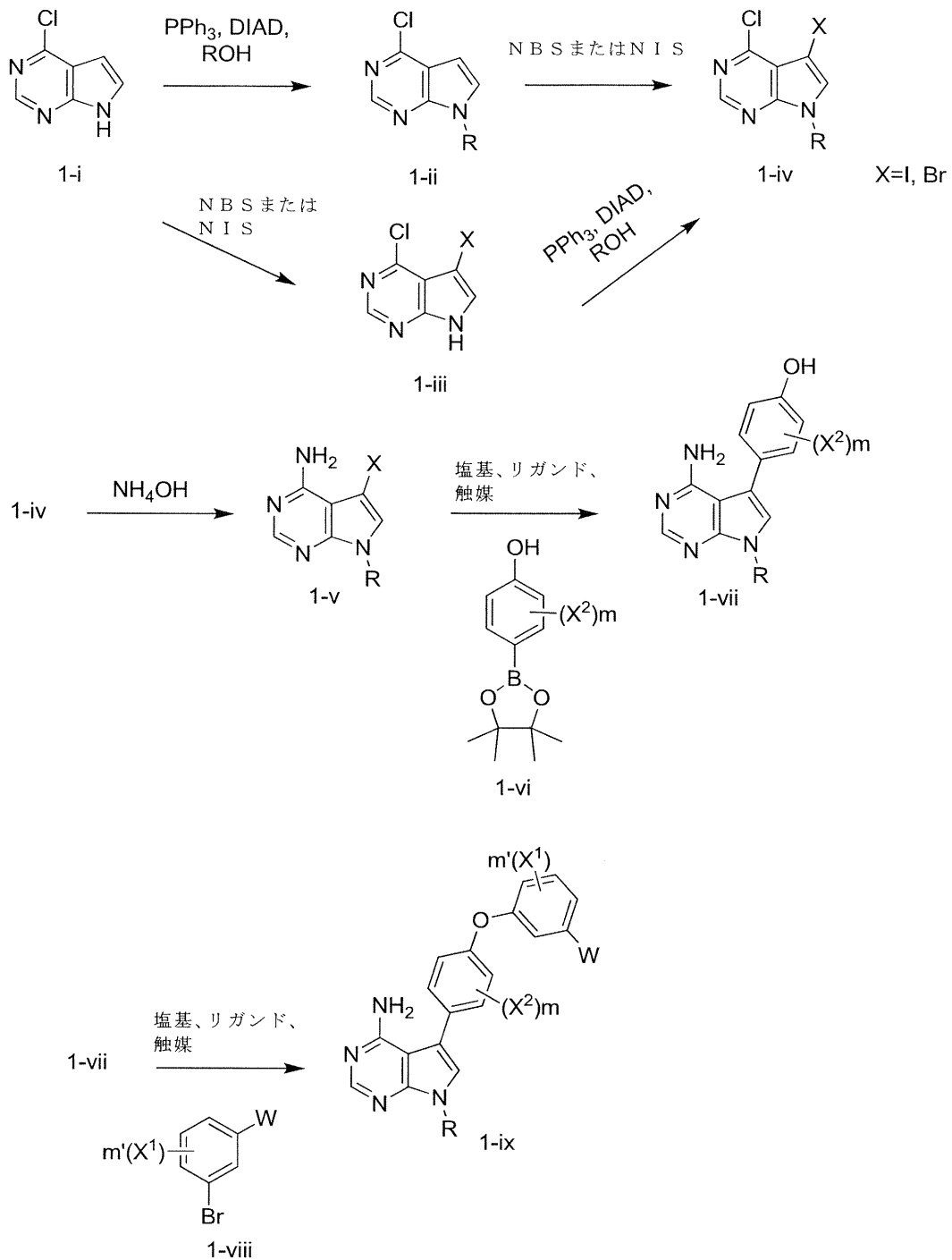
本発明の別の態様は、本明細書で定義される本発明の化合物あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物あるいは本明細書で定義される医薬組成物を作製する工程に関連する中間体およびその合成を提供する。

## 【0 0 2 0】

別の態様では、本発明は、式 I または式 I I の化合物を調製する工程に関するものであり、この工程は、

30

## 【化 1 2】



10

20

30

40

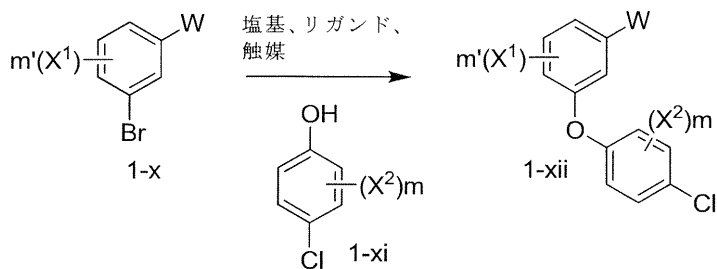
を含む。

## 【0021】

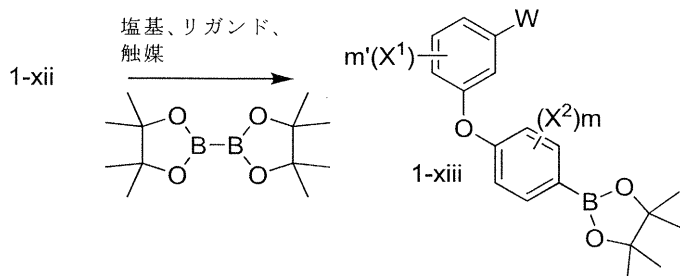
本発明の別の態様は、式 I または式 II の化合物を調製する工程を提供し、この工程は

、

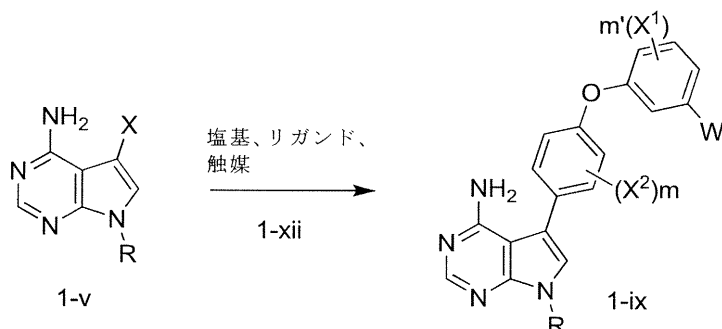
## 【化 1 3】



10



20



を含む。

## 【0022】

本発明の別の態様は、式 I もしくは式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤または補形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

30

## 【0023】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物あるいは本明細書で定義される医薬組成物に関する。

## 【0024】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または病態に罹患している対象の治療に使用するための、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは本明細書で定義される医薬組成物に関する。

40

## 【0025】

本発明の別の態様は、プロテインキナーゼの阻害剤としての、より具体的には T e c キナーゼファミリーのメンバーの阻害剤としての式 I もしくは式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物の使用を提供する。

## 【0026】

本発明のさらなる態様は、プロテインキナーゼの阻害剤としての、より具体的には S r c キナーゼファミリーの阻害剤としての式 I もしくは式 I I の化合物またはその薬学的に

50

許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物の使用を提供する。

【0027】

本発明の別の態様は、プロテインキナーゼの阻害剤としての、より具体的には、疾患が、Btkキナーゼ活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態である場合の阻害剤としての式Iまたは式IIの化合物の使用を提供する。

【0028】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または病態に罹患している対象に使用する薬剤の製造における、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

10

【0029】

本発明のさらなる態様は、増殖性疾患、炎症性疾患、感染性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用する医薬組成物の製造に使用するための化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0030】

本発明の別の態様は、増殖性障害、炎症性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用するための、本発明で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、増殖性障害、炎症性疾患または自己免疫性疾患は癌である。より具体的にはヒト癌である。

20

【0031】

本発明のさらなる態様は、癌などの増殖性障害の治療に使用するための薬剤の製造における化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0032】

本発明の別の態様は、エストロゲン受容体モジュレーター；アンドロゲン受容体モジュレーター；レチノイド受容体モジュレーター；細胞毒性薬；アドリマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンまたは白金誘導体を含む抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンを含む抗炎症剤；プレニルタンパク質転移酵素阻害剤；HMG-CoA還元酵素阻害剤；HIVプロテアーゼ阻害剤；逆転写酵素阻害剤；ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む免疫調節剤または免疫抑制剤；チアゾリジンジオンを含むPPAR-アゴニスト；PPAR-アゴニスト；本来備わっている多剤耐性の阻害剤；赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、H1ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；好中球減少症治療のための薬剤；免疫賦活剤；プロテアソーム阻害剤；HDAC阻害剤；プロテアソームのキモトリプシン様活性の阻害剤；E3リガーゼ阻害剤；インターフェロンアルファ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)を含めた免疫系のモジュレーターまたはサイトカイン、インターロイキン、TNFの放出を誘導するか、TRAILを含めた細胞死受容体リガンドの放出を誘導し得る電離放射線照射(UVB)；細胞死受容体TRAILまたはヒト化抗体HGS-ETR1もしくはHGS-ETR2を含めたTRAILアゴニストのモジュレーター；セチルコリンエステラーゼ(cetylcholinesterase)阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャンネルブロッカーまたはリルゾールから選択される神経栄養因子；抗コリン剤またはドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、COMT阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；ベータブロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸、カルシウムチャンネルブロッカーまたはスタチンを含む心血管

30

40

50



疾患の治療剤；副腎皮質ステロイド剤、コレステラミンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子を含む血液障害の治療剤；ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト ( e t a r n e c e p t ) またはインフリキシマブを含む免疫不全障害の治療剤；トルバスタチン ( t o r v a s t a t i n ) 、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピタバスタチンを含めた H M G - C o A 還元酵素阻害剤から選択される薬剤と組み合わせて、あるいは放射線照射もしくは少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせて、または逐次的に、増殖性、炎症性または自己免疫性の疾患または障害状態の治療に使用するための式 I または式 I I の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体または生物学的に活性な代謝産物を提供する。

10

#### 【0033】

より好ましくは、薬剤は、細胞死受容体アゴニストと組み合わせた増殖性の障害または病的状態の治療のためのものである。

#### 【0034】

本発明の別の態様は、癌、骨髄増殖性疾患、肺線維症、肝線維症、心血管疾患：心肥大、心筋症、再狭窄；血栓症、心臓発作または脳卒中；脱毛症、肺気腫；アテローム性動脈硬化症、乾癬または皮膚障害、狼瘡、多発性硬化症、黄斑変性症、喘息、反応性シノビオチデス ( s y n o v i o t i d e s ) 、ウイルス性障害；CNS障害；自己免疫性障害；糸球体腎炎または関節リウマチ；ホルモン関連疾患、代謝障害；炎症性疾患；感染性疾患または真菌疾患、マラリアまたは寄生虫障害から選択される疾患または障害の治療に使用するための、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。

20

#### 【0035】

本発明の別の態様は、キナーゼ活性の阻害による関節炎、腱鞘巨細胞腫、色素性絨毛結節性滑膜炎およびその他の反応性シノビオチデス ( s y n o v i o t i d e s ) 、骨転移の形成および進行、急性骨髄性白血病またはヒト癌もしくは選択される癌のサブセット、例えば乳腺腫瘍と胃癌の治療のための薬剤の製造に使用するための、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。

30

#### 【0036】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼ活性に関連する疾患または病態を治療する方法であって、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは本明細書で定義される医薬組成物を対象に治療有効量投与することを含む方法に関する。

#### 【0037】

別の態様では、本発明は、増殖性障害を治療する方法であって、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を対象に治療有効量投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、増殖性障害は癌である。

40

#### 【0038】

本発明の別の態様は、キナーゼ機能を調節する方法であって、細胞と、所与のキナーゼまたは T e c ファミリーキナーゼに属するキナーゼの酵素活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物とを接触させて、キナーゼ機能を調節することを含む、方法を提供する。

#### 【0039】

本発明のさらなる態様は、キナーゼ機能を調節する方法であって、細胞と、所与のキナーゼまたは S r c ファミリーのキナーゼの酵素活性を調節するのに十分な量の本発明の化

50

合物とを接触させて、キナーゼ機能を調節することを含む、方法を提供する。

【0040】

本発明の別の態様は、*in vitro*または*in vivo*で細胞の増殖または生存を阻害する方法であって、細胞と、有効量の本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む方法を提供する。

【0041】

一実施形態では、本発明は、細胞または組織にプロテインキナーゼ阻害作用を生じさせる方法であって、細胞または組織と、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む方法を提供する。

【0042】

他の実施形態では、本発明は、*in vivo*でプロテインキナーゼ阻害作用を生じさせる方法であって、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む方法を提供する。投与は、非経口または経口投与などを含めた任意の適切な経路によるものであってよい。用量は任意の適切な量であってよく、例えば、非経口または経口投与の投与単位は、式Iもしくは式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を約50mg～約5000mg含有し得る。本発明の化合物は1日1～4回投与され得る。用量0.01～100mg/(kg体重・日)の本発明の化合物を上記組成物を投与する患者に投与し得る。

【0043】

本発明の化合物は単独で使用しても、1つまたは複数の他の治療剤と併用してもよい。併用は、治療薬の個々の成分を同時に、逐次的にまたは別個に投与することによって達成し得る。このような併用製品では、上記の用量範囲内の本発明の化合物と、承認されている用量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤とを用いる。

【0044】

本発明の別の態様は、標的キナーゼ機能を調節する方法を提供する。この方法は、  
a)細胞と、標的キナーゼ機能を調節するのに十分な量の本発明の化合物とを接触させて、

b)標的キナーゼ活性およびシグナル伝達を調製すること  
を含む。

【0045】

本発明はさらに、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を合成する方法を提供する。

【0046】

本発明の別の態様は、式Iまたは式IIの化合物を含み、検出可能な標識またはアフィニティタグで標識されたプローブを提供する。換言すれば、プローブは、検出可能な標識と共有結合した式Iまたは式IIの化合物の残基を含む。このような検出可能な標識としては、特に限定されないが、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位元素含有部分またはビオチンが挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0047】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

本発明は新規なキナーゼ阻害剤に関する。この化合物は、SrcまたはTecキナーゼファミリーのメンバーを含めたプロテインキナーゼの阻害剤としての活性を有することがわかっている。

【0048】

本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される希釈剤、担体または補形剤とともに含む、医薬組成物に製剤化され得る。

【0049】

「薬学的有効量」という用語は、対象の予防および治療のための組成物の量であって、プロテインキナーゼ活性に関連する疾患、障害または病態の治療に有効な任意の量を指す

10

20

30

40

50

。

## 【 0 0 5 0 】

## 医薬組成物

本発明では、式 I、式 II、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物あるいは本発明の化合物の混合物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される補形剤、希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物が提供される。

## 【 0 0 5 1 】

医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤またはシロップ剤）；非経口投与（例えば、皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳内、眼内への注射または注入）に適した従来の医薬形態；坐剤、経直腸または経膣；経気管支、経鼻、局所、パッカル、舌下、経皮または点滴注入製剤、吸入または吹送剤、点眼剤または液体エアゾール剤であり得る。選択する投与経路に関係なく、化合物は、当業者に公知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化され得る。

10

## 【 0 0 5 2 】

剤形製剤を開発するにあたっては、核となる補形剤の選択が極めて重要である。最終的な剤形のいくつかの側面、例えば活性医薬品成分（API）の性質、意図する API の送達方法（即放、調節放出、徐放、長時間放出、遅延放出など）および製造工程などを考慮に入れなければならない。

20

## 【 0 0 5 3 】

本発明による式 I または式 II の化合物（または本発明の化合物の組合せ）と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される補形剤、例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、コーティング剤、シクロデキストリンまたは緩衝剤とを含み、適切な放出剤形の製剤化に使用するための医薬組成物の非限定的なリストには、「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」、「徐放」もしくは「即放」、「口腔内崩壊錠」または「徐放非経口デポ剤」医薬組成物がある。

## 【 0 0 5 4 】

多数存在する「制御放出」医薬組成物、特に「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」または「徐放」組成物には様々な剤形が存在する。制御放出医薬組成物の例には、即放医薬組成物、腸溶性コーティング医薬組成物、パルス放出医薬組成物または徐放医薬組成物がある。

30

## 【 0 0 5 5 】

経口「制御放出医薬組成物」は、少なくとも 1 つの活性医薬品成分を含み、少なくとも 1 つの薬学的に許容されるフィルム形成ポリマーと、任意選択で少なくとも 1 つの薬学的に許容される補形剤とを用いて製剤化された医薬組成物を意味し、この場合、医薬組成物は pH 依存性または pH 依存性の再現可能な放出プロファイルを示す。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書で言及される「経口制御放出医薬組成物」という用語は、投与時に比較的一定した速度で有効成分を放出し、24 時間にわたって有効成分の血漿中濃度が時間の経過とともに変化することなく治療範囲内に維持される、経口医薬組成物を意味するものと定義され、「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」または「徐放」組成物を包含する。

40

## 【 0 0 5 7 】

本明細書で言及される「調節放出」という用語は、錠剤からの薬物の放出が何らかの方法で調節されていることを意味する。これは通常、薬物を頻繁に服用する必要がなくなり、ひいては服薬遵守が改善されるように、薬物の放出速度を遅くすることである。放出を調節することによって得られるその他の利益としては、薬物放出が制御され、血中濃度のピーク値およびトラフ値が小さくなり、ひいてはピーク効果が減少し、治療効果の確度が上昇する時間が長くなる点がある。

## 【 0 0 5 8 】

50

「持続放出」という用語は、ある用量の薬剤を長時間にわたって送達するように設計された薬物に適用される用語を意味する。この目的のために最もよく用いられる手段には、微小な薬物のペレットを含み、ペレットを覆う油、油脂、ミツロウまたは樹脂の厚さおよび性質に応じて消化管内で様々な速度で薬物を放出する、可溶性軟カプセルがある。ほかに、薬物を含浸させた多孔性プラスチックの担体と、薬物を徐々に浸出させる消化管液の浸入を促進する界面活性剤とからなるシステムがある。このほか、長時間にわたって投薬するために、薬物および徐放薬物顆粒の懸濁物を含有する液体と結合するイオン交換樹脂が用いられる。

【 0 0 5 9 】

「パルス放出」という用語は、所定の時間間隔で1用量またはそれ以上の用量の薬物が最大用量と最小用量の間を上下しながら送達されることを意味する。これは、1つまたは複数の明瞭なピークまたは谷を有する用量放出プロファイルによって表され得る。ただし、パルス放出が2つ以上あれば、見かけ上または事実上一定の重なり合った、全体的な、または複合的な放出プロファイルが生じ得る。パルス放出が必要とされる場合としては、薬物の胃内または初回通過代謝での分解を回避することを望む場合が挙げられる。パルス放出は、多微粒子をpH依存性および/またはバリア膜コーティングシステムでコーティングした後、所望の放出プロファイルが得られるようにその多微粒子を配合することにより達成され得る。

【 0 0 6 0 】

「遅延放出」という用語は、薬物の投与との関係で放出が開始されることを指す。「遅延」は、薬物の放出が遅らされ、投与後ある程度の時間、通常、比較的長時間、例えば1時間より長く経過してから（例えば、時間のずれ）開始または誘発されることを意味する。

【 0 0 6 1 】

「即放」という用語は、経口医薬組成物を投与したとき、短時間のうちに、通常、投与45分後までに有効成分が放出されることを意味する。即放薬物送達システムのための経口製剤は、速度を制御する特徴、例えば特殊コーティングをはじめとする技術などを全く用いずに崩壊し、その薬学的に有効な成分を放出するように設計された従来型の薬物送達システムである。

【 0 0 6 2 】

「口腔内崩壊錠」(ODT)という用語は、崩壊時間が60秒未満であり、口内感触が良好で、破砕性が1%を超えない錠剤を指す。口腔内崩壊錠(ODT)は、特に小児患者、高齢患者および施設入居患者または化学療法による嘔気のある患者の服薬遵守を改善させる。

【 0 0 6 3 】

本発明に用い得る経口剤形としては、錠剤、顆粒剤、球状体もしくはカプセルに入ったペレットまたは任意の他の適切な固体形態が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

「デポ製剤」は、式Iもしくは式IIの分子またはその組合せあるいはその薬学的に許容される塩、誘導體、異性体、多形、溶媒和物、水和物、類似体、鏡像異性体、互変異性型または混合物の投与部位からの吸収を遅らせ、多くの場合、1回で数日または数週間、患者の体内の分子または活性代謝物を治療レベルで維持するように製剤化され得る。あるいは、デポ製剤は、慢性投薬を必要とする患者に便利なものとなり得る。本発明の分子を消化管に曝露させずに送達することによる。さらに、デポ製剤は、その低頻度の投与レジメンおよび利便性により服薬遵守が向上し得る。患者の服薬遵守を向上させるデポ製剤のさらなる特徴としては、注射部位における局所耐性があるほか、投与が容易であるという点がある。

【 0 0 6 5 】

しかし、剤形は、患者の症状、年齢および体重、治療または予防の対象となる障害の性状および重症度、投与経路ならびに薬物の形態によって異なる。一般に成人ヒト患者では

10

20

30

40

50

、1日投与量として化合物0.01~2000mgが推奨され、この用量を1回用量または分割用量で投与し得る。少なくとも1つの担体材料と組み合わせて単一の剤形にすることができる有効成分の量は一般に、治療効果が得られる化合物の量になる。

【0066】

所与の患者に治療効果の点で最も効果的な結果が得られる投与の時間または組成物の量は、具体的な化合物の活性、薬物動態およびバイオアベイラビリティ、患者の生理的状态（年齢、性別、疾患の種類および段階、全般的な健康状態、所与の剤形に対する奏効ならびに薬剤のタイプを含む）、投与経路などに左右される。

【0067】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応をはじめとする問題点または合併症を生じず、妥当な利益/リスク比に見合ったりガン

10

【0068】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という語句は、薬学的に許容される材料、組成物または賦形剤、例えば液体または固体の充填剤、希釈剤、補形剤、溶媒または封入材料などを意味する。各担体は、有効成分を含めた製剤の他の成分との適合性があり、患者に対して無傷害性で無害であるという意味で許容されるものでなければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、(1)ラクトース、グルコースまたはスクロースなどの糖；(2)コーンスターチ、バレイシ

ョデンプンおよび置換または非置換 - シクロデキストリンなどのデンプン；(3)セル

ロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセル

ロースまたは酢酸セルロースなど；(4)トラガント末；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)カカオ脂または坐剤ワックスなどの補形剤；(9)ラッカセイ油、綿

実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油またはダイズ油などの油；(10)プロピレングリコールなどのグリコール；(11)グリセリン、ソルビトール、マン

ニトールまたはポリエチレングリコールなどのポリオール；(12)オレイン酸エチルま

たはラウリン酸エチルなどのエステル；(13)寒天；(14)水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；(15)アルギン酸；(16)無発熱物質水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル溶液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩

衝液；および(21)医薬製剤に使用されるその他の無毒で適合性のある物質が挙げられ

る。

20

30

【0069】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物(1つまたは複数)の比較的毒性の低い無機および有機酸付加塩を指す。このような塩は、化合物(1つまたは複数)を最終的に単離および精製する過程で*in situ*で調製することも、あるいは遊離塩基形態の精製化合物(1つまたは複数)を別個に適切な有機酸または無機酸と反応させて形成された塩を単離することによって調製することも可能である。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、

トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル

酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩およ

びアミノ酸塩などが挙げられる(例えば、Berger(1977)“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 66:1-19を参照されたい)。

40

【0070】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。フッ素が好ましいハロゲンである。

【0071】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野で周知の従来の医薬品添加物を用いて従来の方法

50

により得ることができる。

【0072】

他の場合には、本発明の化合物は、1つまたは複数の酸性官能基を含むものであってよく、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。例えば、アンモニアまたは薬学的に許容される有機第一級、第二級または第三級アミンと薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩を形成することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる（例えば、B e r g e r を参照されたい）。

10

【0073】

本明細書で使用される「アフィニティータグ」という用語は、本発明の化合物またはプロテインキナーゼドメインのいずれかと結合しており、溶液からその結合体を抽出することを可能にする、リガンドまたは基を意味する。

【0074】

「アルキル」という用語は、置換または非置換飽和炭化水素基を指し、トリフルオロメチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含めた直鎖アルキルおよび分岐鎖アルキル基がこれに含まれる。代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。

20

【0075】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、長さおよび可能な置換の点で上記のアルキルと類似しているが、それぞれ二重結合または三重結合を少なくとも1つ含む、置換または非置換不飽和脂肪族基を指す。代表的なアルケニル基としては、ビニル、プロペン-2-イル、クロチル、イソペンテン-2-イル、1, 3-ブタジエン-2-イル、2, 4-ペンタジエニルおよび1, 4-ペンタジエン-3-イルが挙げられる。代表的なアルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、3-プロピニルおよび3-ブチニルが挙げられる。特定の好ましい実施形態では、アルキル置換基は、例えば炭素原子を1~6個有する、低級アルキル基である。同様に、アルケニルおよびアルキニルは好ましくは、例えば炭素原子を2~6個有する、低級アルケニル基および低級アルキニル基を指す。本明細書で使用される「アルキレン」は、(1価ではなく)空の原子価を2つ有するアルキル基、例えば-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~10</sub>およびその置換変形物などを指す。

30

【0076】

「アルコキシ」という用語は、酸素が結合したアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

「エーテル」は、2つの炭化水素が酸素によって共有結合したものである。したがって、アルキルがエーテルになるアルキルの置換基はアルコキシであるか、アルコキシに類似したものである。

40

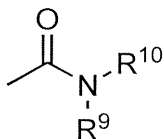
【0077】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されてエーテルを形成するアルキル基を指す。

【0078】

「アミド」という用語は、当該技術分野ではアミノ置換カルボニルとして知られるものであり、一般式：

## 【化 1 4】



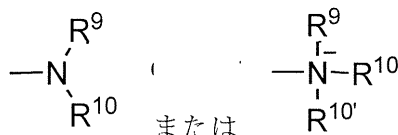
で表すことができる部分を包含し、式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  は上で定義された通りである。アミドの好ましい実施形態は、不安定であり得るイミドを含まない。

## 【0079】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当該技術分野で知られているものであり、非置換アミンおよび置換アミンの両方ならびにその塩、例えば、一般式：

10

## 【化 1 5】



で表すことができる部分を指し、式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{10'}$  は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、 $(\text{CH}_2)_p - \text{R}^8$  を表すか、結合している N 原子と一緒にになった  $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  が、環構造の 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成させ； $\text{R}^8$  は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたはポリシクリルを表し；p は 0 またはであるか、1 ~ 8 の整数である。好ましい実施形態では、 $\text{R}^9$  または  $\text{R}^{10}$  のうち一方のみがカルボニルであってよく、例えば、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  および窒素は一緒になってイミドを形成しない。さらに好ましい実施形態では、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  (および任意選択で  $\text{R}^{10'}$ ) は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニルまたは  $(\text{CH}_2)_p - \text{R}^8$  を表す。ある特定の実施形態では、アミノ基は塩基性である、すなわち、プロトン化型の  $\text{pK}_a$  が 7.00 以上である。

20

## 【0080】

本明細書で使用される「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基、例えば  $(\text{CH}_2)_p - \text{Ar}$  を指す。

## 【0081】

本明細書で使用される「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基、例えば  $(\text{CH}_2)_p - \text{Het}$  を指す。

30

## 【0082】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である 5 員、6 員または 7 員の置換または非置換単環芳香族基を包含する。「アリール」という用語はほかに、2 つの隣接する環が炭素を 2 個以上共有する 2 つ以上の環を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン、アントラセンまたはフェナントレンが挙げられる。

40

## 【0083】

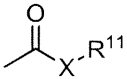
本明細書で使用される「炭素環」および「カルボシクリル」という用語は、環の各原子が炭素である置換または非置換の非芳香族環を指す。「炭素環」および「カルボシクリル」という用語はほかに、2 つの隣接する環が炭素を 2 個以上共有する 2 つ以上の環を有し、少なくとも 1 つの環が炭素環であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。代表的な炭素環基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニルまたは 3 - シクロヘキセン - 1 - イル、シクロヘプチルが挙げられる。

## 【0084】

「カルボニル」という用語は、当該技術分野で知られているものであり、一般式：

50

## 【化 16】



で表すことができる部分を包含し、式中、Xは結合であるか、酸素または硫黄を表し、 $\text{R}^{11}$ は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^8$ または薬学的に許容される塩を表す。Xが酸素であり、 $\text{R}^{11}$ が水素でない場合、上式は「エステル」を表す。Xが酸素であり、 $\text{R}^{11}$ が水素である場合、上式は「カルボン酸」を表す。

## 【0085】

「ヘテロアリール」という用語は、環構造がヘテロ原子を1～4個含む、置換または非置換芳香族5～7員環構造、より好ましくは5～6員環を包含する。「ヘテロアリール」という用語はほかにも、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環を有し、少なくとも1つの環がヘテロ芳香族であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンまたはピリミジンなどが挙げられる。

10

## 【0086】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素または硫黄である。

20

## 【0087】

「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語は、環構造がヘテロ原子を1～4個含む、置換または非置換非芳香族3～10員環構造、より好ましくは3～7環を指す。「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語はほかにも、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環を有し、少なくとも1つの環が複素環であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。ヘテロシクリル基としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトンまたはラクタムが挙げられる。

30

## 【0088】

本明細書で使用される「炭化水素」という用語は、 $=\text{O}$ 置換基も $=\text{S}$ 置換基も持たず、炭素原子を介して結合している基であって、通常、少なくとも1つの炭素-水素結合と、主として炭素主鎖を有するが、任意選択でヘテロ原子を含み得る基を指す。したがって、本願の目的には、メチル、エトキシエチル、2-ピリジルおよびトリフルオロメチルのような基はヒドロカルビルであると見なすが、アセチル(結合炭素上に $=\text{O}$ 置換基を有する)およびエトキシ(炭素ではなく酸素を介して結合している)などの置換基はヒドロカルビルであるとは見なさない。ヒドロカルビル基としては、特に限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはその組合せが挙げられる。

40

## 【0089】

「ポリシクリル」または「多環式」という用語は、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリル)を指し、例えば、環は「融合環」である。多環の各環は置換されていても置換されていなくてもよい。

## 【0090】

本明細書で使用される「プローブ」という用語は、検出可能な標識またはアフィニティータグで標識されており、プロテインキナーゼドメインと共有結合または非共有結合により結合することができる、本発明の化合物を意味する。例えば、プローブが非共有結合している場合、それを被験化合物に置き換え得る。例えば、プローブが共有結合している場

50



合、それを用いて架橋付加物を形成し、それを被験化合物により定量化および阻害し得る。

【0091】

「置換（されている）」という用語は、主鎖の1つまたは複数の原子上の水素が置換基に置き換わっている部分を指す。「置換」または「～で置換されている」には、このような置換が、置換される原子および置換基によって許容される原子価に従うものであり、その置換により安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に転換されることのない化合物が生じるという暗黙の条件が含まれることが理解されよう。本明細書で使用される「置換（されている）」という用語は、有機化合物の許容されるあらゆる置換基を包含するものとする。幅広く解釈すれば、許容される置換基は、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が包含される。許容される置換基は、しかるべき有機化合物に対して、1つであっても複数であってもよく、また同じものであっても異なるものであってもよい。本発明の目的には、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の価数を満たす水素置換基および/または本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセタートまたはチオホルマートなど）、アルコキシル、ホスホリル、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフィドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げ得る。当業者には、適切な場合、炭化水素鎖上で置換されている部分そのものが置換されていることもよいことが理解されよう。

10

20

【0092】

本発明の化合物はほかにも、中間体または最終化合物中に存在する原子のあらゆる同位体を含む。同位体としては、原子番号は同じであるが質量数が異なる原子が挙げられる。例えば、水素の同位体としては、ジウテリウムおよびトリチウムが挙げられる。

【0093】

治療への使用および適用

本発明の化合物はプロテインキナーゼ活性の阻害剤である。

30

【0094】

本発明の一態様は、細胞のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記細胞に本明細書で定義される式Ⅰもしくは式Ⅱの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0095】

さらなる態様では、本発明は、*in vitro*または*in vivo*でプロテインキナーゼを阻害する方法であって、細胞と、有効量の本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む、方法を提供する。

【0096】

本発明のさらなる態様は、ヒトまたは動物対象のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記対象に本明細書で定義される式Ⅰもしくは式Ⅱの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効量投与することを含む方法を提供する。

40

【0097】

一実施形態では、プロテインキナーゼは、以下の群：T e c、S r c、A b l、J a k、C s k、F a k、S y k、F e r、A c k キナーゼまたは受容体プロテインキナーゼから選択される。好ましくは、プロテインキナーゼはT e cまたはS r c キナーゼファミリーに属するものである。特定の実施形態では、プロテインキナーゼはブルトン型チロシンキナーゼ（B t k）である。

【0098】

50

本発明の化合物は、１つまたは複数のプロテインキナーゼ標的が関与する疾患または病態の治療に適している。

【００９９】

一実施形態では、化合物は、上記のプロテインキナーゼ標的のうちの１つが媒介する増殖性障害の抑制に適している。

【０１００】

他の実施形態では、化合物は、T e cキナーゼ標的が媒介する増殖性障害の抑制に適している。

【０１０１】

他の実施形態では、化合物は、S r cキナーゼ標的が媒介する増殖性障害の抑制に適している。

【０１０２】

「増殖性障害」という用語は、本明細書では広義に使用され、有害な細胞増殖の制御を必要とする任意の障害、例えば、制御されない細胞増殖を原因とする癌をはじめとする障害、例えば、乾癬などの皮膚障害、特定のウイルス性障害、再狭窄もしくは心筋症などの特定の心血管疾患、特定のC N S障害、糸球体腎炎もしくは関節リウマチなどの自己免疫性障害、ホルモン関連疾患、代謝障害、脳卒中、脱毛症、肺気腫、炎症性疾患または真菌疾患もしくはマラリアなどの寄生虫障害のような感染性疾患などを包含する。上記の疾患では、本発明の化合物は、必要に応じて所望の細胞内でアポトーシスを誘導するか、静止を維持し得る。

【０１０３】

「プロテインキナーゼ媒介性疾患」は、本明細書では、プロテインキナーゼが媒介する事象によって誘発される異常な細胞応答に関連して使用される。さらに、様々なプロテインキナーゼの異常な活性化または過剰な発現は、良性および悪性の増殖を特徴とする多数の疾患および障害の機序に関与する。このような疾患としては、特に限定されないが、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、自己免疫性疾患、骨疾患、癌、心血管疾患、炎症性疾患、ホルモン関連疾患、代謝疾患、神経疾患および神経変性疾患が挙げられる。したがって、キナーゼファミリーの阻害剤は、特に限定されないが、固形腫瘍、血液系悪性腫瘍、血栓、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ブドウ膜炎、冠動脈血管症、全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶反応、アレルギーおよび皮膚筋炎を含めた癌、血管疾患、自己免疫性疾患および炎症性病態の治療に適するものと思われる。

【０１０４】

一実施形態では、式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物は、細胞の増殖、細胞の生存、ウイルス複製、心血管障害、神経変性、自己免疫、代謝障害、脳卒中、脱毛症、炎症性疾患または感染性疾患に関与する宿主細胞のキナーゼの１つまたは複数に阻害することによって作用する。

【０１０５】

一実施形態では、増殖性障害は癌である。癌は、慢性リンパ球性白血病(C L L)、リンパ腫、白血病、乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、膵癌、卵巣癌、扁平上皮癌、頭部もしくは頸部の癌、子宮内膜癌または食道癌からなる群より選択され得る。

【０１０６】

本発明の別の実施形態では、感染性疾患は、原虫がヒトまたは動物に寄生することによって引き起こされる疾患を包含する。このような動物病原性およびヒト病原性の原生動物は、細胞内で活動するアピコンプレクサ門または肉質鞭毛虫門の寄生虫、特にトリパノソーマ(T r y p a n o s o m a)、マラリア原虫(P l a s m o d i a)、リーシュマニア(L e i s h m a n i a)、バベシア(B a b e s i a)またはタイレリア(T h e i l l e r i a)、クリプトスポリジウム(C r y p t o s p o r i d i a)、肉胞子虫(S a c r o c y s t i d a)、アメーバ(A m o e b i a)、コクシジウム(C o c c i d

10

20

30

40

50

ia) またはトリコモナス (*Trichomonadia*) であるのが好ましい。本発明の化合物は、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) を原因とする熱帯熱マラリア、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) もしくは卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) を原因とする三日熱マラリアの治療または四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*) を原因とする四日熱マラリアの治療に特に適している。これらの化合物はほかに、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*) を原因とするトキソプラズマ症、例えば戦争イソスポーラ (*Isospora belli*) を原因とするコクシジウム症、サルコシスティス・スイホミニス (*Sarcocystis suis hominis*) を原因とする腸肉胞子虫症、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) を原因とする赤痢、クリプトスポリジウム・パルバ (*Cryptosporidium parvum*) を原因とするクリプトスポリジウム症、トリパノソーマ・クルージ (*Trypanosoma cruzi*) を原因とするシャーガス病、ブルーストリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*)、ローデシアトリパノソーマ (*Trypanosoma rhodesiense*) またはガンビアトリパノソーマ (*Trypanosoma gambiense*) を原因とする睡眠病、皮膚型または内臓型をはじめとするリーシュマニア症の治療に適している。本発明はこのほか、ウシ東沿岸熱の原因となる病原体タイレリア・パルバ (*Theileria parva*)、アフリカのナガナ牛病の原因となる病原体であるコンゴトリパノソーマ (*Trypanosoma congolense*) またはトリパノソーマ・ビバックス (*Trypanosoma vivax*)、ブルーストリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*)、スーラ病の原因となるトリパノソーマ・ブルセイ・エバンシ (*Trypanosoma brucei evansi*)、ウシおよびスイギュウのテキサス熱の原因となる病原体バベシア・ビゲミナ (*Babesia bigemina*)、ヨーロッパのウシバベシア症およびイヌ、ネコまたはヒツジのバベシア症の原因となる病原体バベシア・ボビス (*Babesia bovis*)、ヒツジ、ウシまたはブタの肉胞子虫症の原因となる病原体であるサルコシスティス・オビカニス (*Sarcocystis ovis canis*) またはサルコシスティス・オビフェリス (*Sarcocystis ovifelis*)、ウシおよび鳥類のクリプトスポリジウム症の原因となる病原体クリプトスポリジウム (*Cryptosporidia*)、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタおよび鳥類、特にニワトリおよびシチメンチョウのコクシジウム症の原因となる病原体であるエイメリア (*Eimeria*) 種またはイソスポーラ (*Isospora*) 種のような動物病原性の原生動物に感染した動物の治療に適している。本発明の化合物は、コクシジウム症もしくはマラリア感染症の治療またはこれらの疾患の治療のための薬物もしくは飼料の調製に使用するのが特に好ましい。このような治療は、予防的なものであっても治療的なものであってもよい。マラリアの治療には、上で定義されるタンパク質キナーゼ阻害剤を他の抗マラリア剤と併用し得る。記載される本発明の化合物はさらに、ウイルス感染症またはニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*) を原因とするその他の感染症に使用し得る。これらの化合物は、効果的な治療のために単独で使用しても、1つまたは複数の薬剤と併用してもよい。

#### 【0107】

Tec キナーゼは、例外はあるものの、ほとんどが造血系起源の細胞に発現する非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。Tec ファミリーには、Tec、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、誘導性T細胞キナーゼ (Itk)、休止リンパ球キナーゼ (Rlk / Txk) または骨髄発現キナーゼ (Bmx / Etk) が含まれる。

#### 【0108】

Btk は Src ファミリーキナーゼによって活性化され、PLC ガンマをリン酸化して、B細胞の機能および生存にいくつかの作用を及ぼす。さらに、Btk は、マクロファージ、肥満細胞および好中球による免疫複合体認識に応答したシグナル伝達に重要である。このほか、Btk の阻害はリンパ腫細胞の生存に重要であり (Herman SEM, B

10

20

30

40

50

lood, 2011, 117: 6287-6289)、リンパ腫の治療にBtkの阻害が有用であり得ることが示唆される。Tecファミリーのまた別のメンバーBmxは、癌、心血管疾患および炎症を含めた様々な疾患の治療に適するものと思われる。これらの化合物は、治療に単独で使用しても、1つまたは複数の薬剤と併用してもよい。

#### 【0109】

本発明のさらなる態様では、式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物は、細胞キナーゼの阻害剤、抗炎症剤、抗癌剤または抗血栓剤として作用する。

これらの化合物は、癌、炎症性疾患、感染性疾患または血栓の治療に単独で使用しても、1つまたは複数の薬剤と併用してもよい。

#### 【0110】

より具体的には、本発明の化合物は、特に癌、新生物をはじめとする増殖性の疾患または障害の治療に使用する少なくとも1つの化学療法剤と併用することができる。

#### 【0111】

式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物は、特に限定されないが、以下のものと併用することができる：

1. アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、白金誘導体からなる群より選択される抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンを含む抗炎症剤；

2. プレニルタンパク質転移酵素阻害剤；

3. ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；

4. シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む群から選択される免疫調節剤または免疫抑制剤；

5. チアゾリジンジオンなどのPPAR-アゴニスト；

6. PPAR-アゴニスト；

7. 本来備わっている多剤耐性の阻害剤；

8. 赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；

9. 5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、H<sub>1</sub>ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；

10. 好中球減少症治療のための薬剤；

11. 免疫賦活剤；

12. プロテアソーム阻害剤；

13. HDAC阻害剤；

14. プロテアソームのキモトリプシン様活性の阻害剤；

15. E3リガーゼ阻害剤；

16. インターフェロンアルファ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)を含めた免疫系のモジュレーター、またはインターロイキン、TNFなどのサイトカインの放出を誘導するか、TRAILなどの細胞死受容体リガンドの放出を誘導することができる電離放射線照射(UVB)；

17. 放射線療法と併用または逐次使用する、細胞死受容体TRAILまたはヒト化抗体HGS-ETR1もしくはHGS-ETRを含めたTRAILアゴニストのモジュレーター；

18. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗癌薬

10

20

30

40

50

剤，イオンチャネルブロッカーまたはリルゾールを含む神経栄養因子；

19．抗コリン剤、ドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、COMT阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；

20．ベータブロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸、カルシウムチャネルブロッカーまたはスタチンを含む心血管疾患の治療剤；

21．副腎皮質ステロイド剤、コレステラミンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；

22．ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；

23．副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子を含めた血液障害の治療剤；

24．ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト (e t a r n e c e p t) またはインフリキシマブを含む免疫不全障害の治療剤；あるいは

25．トルバスタチン (t o r v a s t a t i n)、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピタバスタチンを含むHMG-CoA還元酵素阻害剤。

#### 【0112】

本明細書に明記される通り、本発明の範囲内にあるキナーゼが媒介する増殖性障害に対する効果は、*in vitro*細胞アッセイ、例えば、Btkキナーゼ阻害アッセイおよび脾臓細胞増殖アッセイで、精製キナーゼを*in vitro*で阻害するか、細胞の増殖または生存を阻害する能力によって示され得る。これらのアッセイについては、記載される実施例でさらに詳細に説明する。

#### 【0113】

本発明は、ヒトまたは動物対象に式Iまたは式IIの化合物（またはその組合せ）を経皮投与、経直腸投与、非経口投与または経口投与することを含む。投与単位は、任意の適切な量、例えば約10mg～約5000mgの式I、式IIの化合物、その組合せ（あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその組合せ）を含有し得る。好ましくは、経口投与の投与単位は、ヒトの個々の状態に応じて50mg～500mg含有し得る。

#### 【0114】

本発明の化合物は1日1～4回投与され得る。用量0.01～100mg/(kg体重・日)の本発明の化合物を上記組成物を投与する患者に投与し得る。用量は、幅広い制限の範囲内で変化し得るものであり、個々の各場合の個々の状態に合わせるべきものである。上記の用途では、投与様式、治療の対象となる具体的な病態および所望の効果に応じて、しかるべき用量は変化する。好ましくは、1～50mg/(kg体重・日)の用量を用い得る。

#### 【0115】

本発明の一実施形態では、大型哺乳動物、例えばヒトに適した用量を推算すると、約10mg～3g/日を1日1回または2～4回などの数回分に分割して経口投与するか、徐放形態で投与する程度になる。局所送達には、皮膚の浸透性、疾患の種類および重症度に応じて、また製剤のタイプおよび適用頻度に応じて、局所適用によって治療効果を生じさせるのに十分な薬剤中の活性化合物の濃度は異なり得る。好ましくは、本発明による薬剤中の活性化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体または生物学的に活性な代謝産物の濃度は1μmol/L～100mmol/Lの範囲内にある。

#### 【0116】

##### 固有の略記

MS 質量分析

10

20

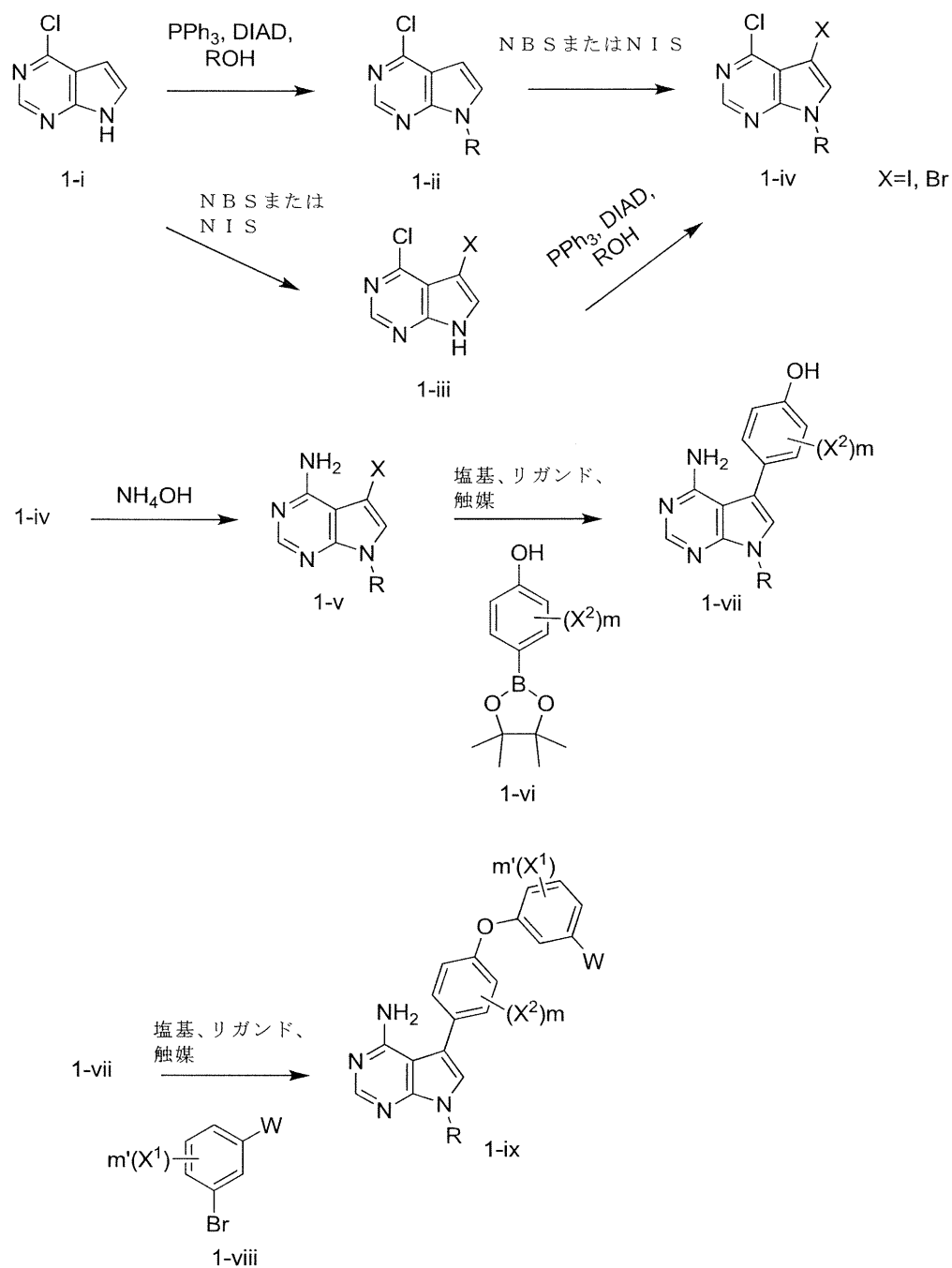
30

40

50

m l	ミリリットル	
μ l	マイクロリットル	
mmol	ミリモル	
THF	テトラヒドロフラン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
MeOH	メタノール	
HCl	塩化水素	
NaH	水素化ナトリウム ( 鉱油中 60% )	
CuI	ヨウ化銅 ( I )	10
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
TEA	トリエチルアミン	
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
iPrOH	イソプロピルアルコール	
NBS	N - ブロモスクシンイミド	
NIS	N - ヨードスクシンイミド	
BBr <sub>3</sub>	三臭化ホウ素	20
PPTS	p - トルエンスルホン酸ピリジニウム	
NaBH <sub>4</sub>	水素化ホウ素ナトリウム	
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Ac <sub>2</sub> O	無水酢酸	
TFA	トリフルオロ酢酸	
DIBALH	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DME	エチレングリコールジメチルエーテル	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート	
CaCl <sub>2</sub>	塩化カルシウム	30
(Cy) <sub>3</sub> P	トリクリクロヘキシルホスフィン ( tricyclohexylphosphine )	
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン	
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[ 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 )	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )	
【 0117 】		
一般的合成方法		
以下に記載する合成方法を説明し、出発物質の調製に用いる方法に言及するにあたって、提案される反応条件は、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間および後処理の方法を含め、いずれも当業者によって選択され得ることを理解するべきである。		40
【 0118 】		
本発明のさらなる実施形態では、本発明に記載される化合物の調製に有用な一般的合成方法 ( 1 つまたは複数 ) が提供される。		
【 0119 】		
一般的合成方法 A :		

## 【化 1 7】



スキーム 1 a

## 【 0 1 2 0】

一般的合成方法 B：

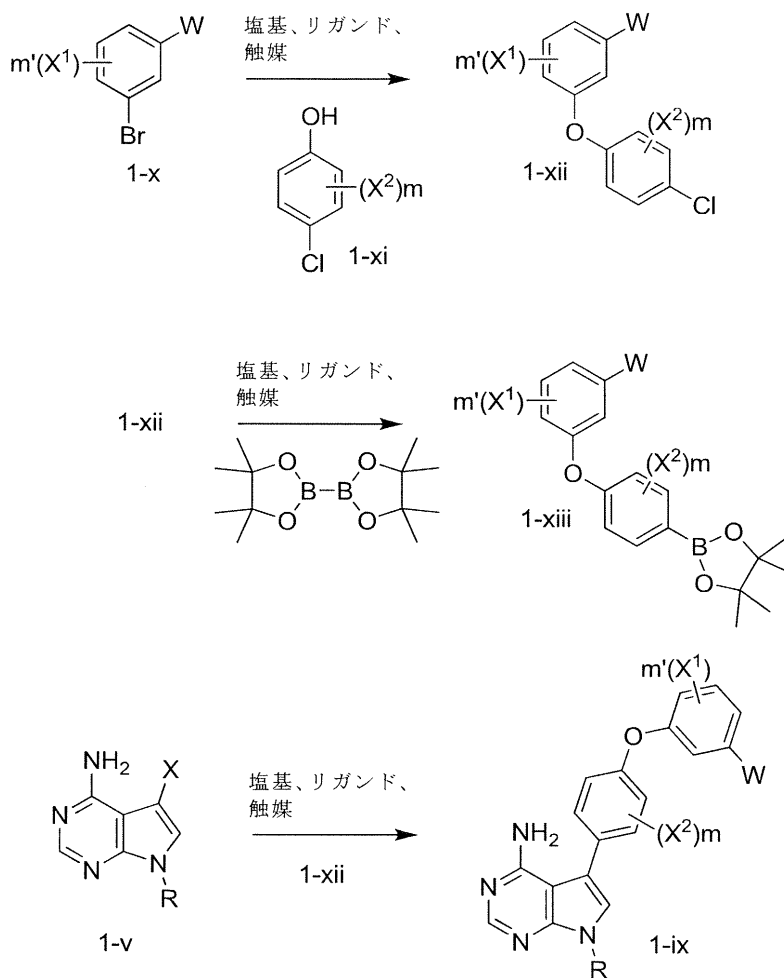
10

20

30

40

## 【化 1 8】



スキーム 1 b

## 【実施例】

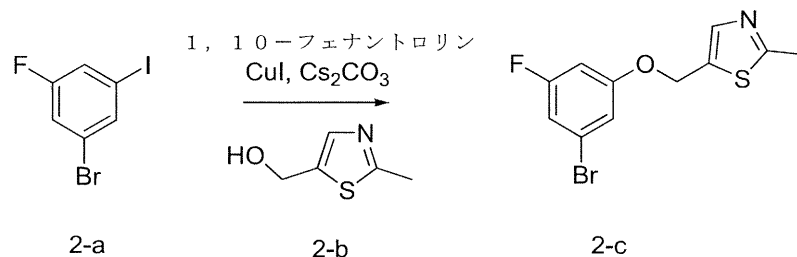
## 【0121】

以下の合成方法は、本発明の化合物の調製に用いる化学反応の代表的なものを示すことを意図するものであって、限定を意図するものではない。

## 【0122】

中間体 2 - c の合成：

## 【化 1 9】



スキーム 2

1, 4 - ジオキサン (12.5 ml) に 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゼン 2 - a (7.5 g、25.0 mmol) を溶かした溶液に (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メタノール 2 - b (3.5 g、27.5 mmol)、1, 10 - フェナントロリ

10

20

30

40

50

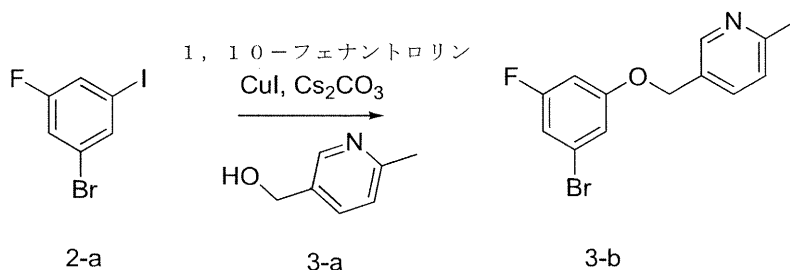


ン ( 9 0 1 m g 、 5 . 0 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 4 7 6 m g 、 2 . 5 0 m m o l ) および炭酸セシウム ( 1 1 . 4 0 g 、 3 5 . 0 m m o l ) を加えた。反応物を 1 1 0 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、放置状態で凝固するベージュ色の油として中間体 2 - c を得た。

【 0 1 2 3 】

中間体 3 - b の合成 :

【 化 2 0 】



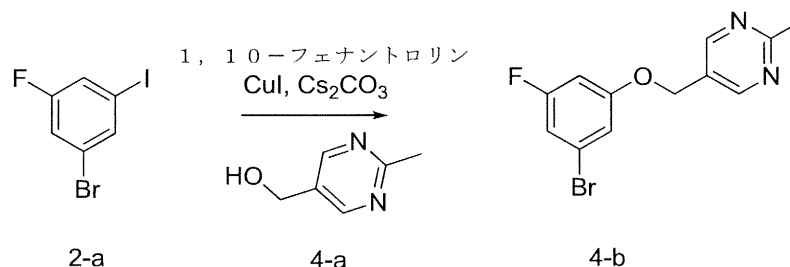
スキーム 3

トルエン ( 8 . 3 m l ) に 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゼン 2 - a ( 5 . 0 g 、 1 6 . 6 2 m m o l ) を溶かした溶液に ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メタノール 3 - a ( 2 . 2 5 g 、 1 8 . 2 8 m m o l ) 、 1 , 1 0 - フェナントロリン ( 5 9 9 m g 、 3 . 3 2 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 3 1 6 m g 、 1 . 6 6 m m o l ) および炭酸セシウム ( 7 . 5 8 g 、 2 3 . 2 6 m m o l ) を加えた。反応物を 1 1 0 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 3 - b をベージュ色の固体として得た。

【 0 1 2 4 】

中間体 4 - b の合成 :

【 化 2 1 】



スキーム 4

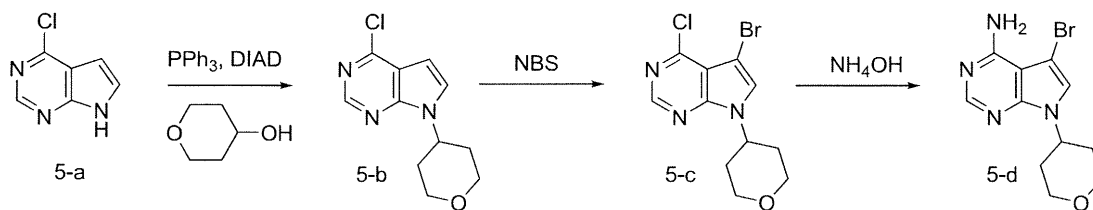
トルエン ( 8 . 3 m l ) に 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゼン 2 - a ( 5 . 0 g 、 1 6 . 6 2 m m o l ) を溶かした溶液に ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メタノール 4 - a ( 2 . 2 6 g 、 1 8 . 2 8 m m o l ) 、 1 , 1 0 - フェナントロリン ( 5 9 9 m g 、 3 . 3 2 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 3 1 6 m g 、 1 . 6 6 m m o l ) および炭酸セシウム ( 7 . 5 8 g 、 2 3 . 2 6 m m o l ) を加えた。反応物を 1 1 0 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮

した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 4 - b をベージュ色の固体として得た。

【 0 1 2 5 】

中間体 5 - d の合成：

【 化 2 2 】



スキーム 5

段階 1：中間体 5 - b

THF (150 mL) に 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 5 - a ( 3 . 0 g 、 1 9 . 5 4 m m o l ) およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール ( 2 . 9 9 g 、 2 9 . 3 m m o l ) を溶かした溶液にトリフェニルホスフィン ( 6 . 7 g 、 2 5 . 4 m m o l ) および D I A D ( 4 . 9 m l 、 2 5 . 4 m m o l ) を順次加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 5 - b をベージュ色のゴム状物質として得た。

【 0 1 2 6 】

段階 2：中間体 5 - c

DMF ( 2 6 . 3 m l ) に中間体 5 - b ( 2 . 5 g 、 1 0 . 5 m m o l ) に溶かし 0 まで冷却した溶液に、N - プロモスクシンイミドの 0 . 7 N DMF ( 1 6 . 5 m l 、 1 1 . 5 m m o l ) 溶液を徐々に加えた。反応混合物を 0 で 1 5 分間攪拌した。水 ( 7 0 m l ) を加え、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 5 - c をベージュ色の固体として得た。

【 0 1 2 7 】

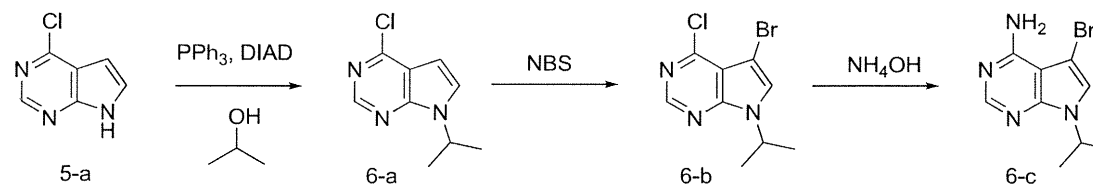
段階 3：中間体 5 - d

i P r O H ( 4 1 . 4 m l ) に中間体 5 - c ( 2 . 6 g 、 8 . 2 m m o l ) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム ( 5 6 . 0 m l ) を加えた。反応混合物を 9 0 で 3 6 時間攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を水で研和し、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 5 - d をベージュ色の固体として得た。

【 0 1 2 8 】

中間体 6 - c の合成：

【 化 2 3 】



スキーム 6

段階 1：中間体 6 - a

THF ( 1 0 0 m l ) に 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 5 - a ( 3 . 0 g 、 1 9 . 5 4 m m o l ) および 2 - プロパノール ( 1 . 5 g 、 2 6 . 0 m m o l ) を溶かした溶液にトリフェニルホスフィン ( 4 . 4 g 、 1 6 . 9 m m o l ) および D I A D ( 3 . 3 m l 、 1 6 . 9 m m o l ) を順次加えた後、溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 6 - a をベージュ色のゴム状物質として得た。

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

段階 2 : 中間体 6 - b

D M F ( 2 6 . 8 m l ) に中間体 6 - a ( 2 . 1 g 、 1 0 . 7 m m o l ) を溶かし 0 まで冷却した溶液に、N - ブロモスクシンイミドの 0 . 7 N D M F ( 1 6 . 8 m l 、 1 1 . 8 m m o l ) 溶液を加えた。反応混合物を 0 で 1 5 分間攪拌した。水 ( 7 0 m l ) を加え、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 6 - b をベージュ色の固体として得た。

【 0 1 3 0 】

段階 3 : 中間体 6 - c

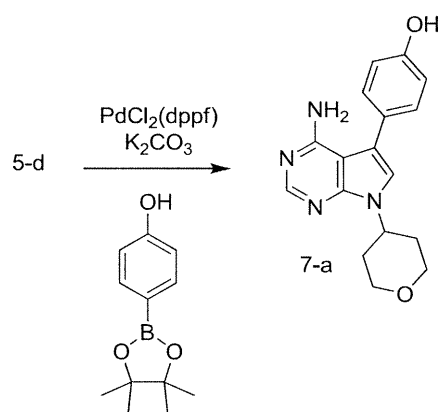
i P r O H ( 1 2 . 9 m l ) に中間体 6 - b ( 2 . 6 g 、 9 . 2 m m o l ) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム ( 1 8 . 0 m l ) を加えた。反応混合物を 9 0 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を水で研和し、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 6 - c をベージュ色の固体として得た。

10

【 0 1 3 1 】

中間体 7 - a の合成 :

【 化 2 4 】



20

スキーム 7

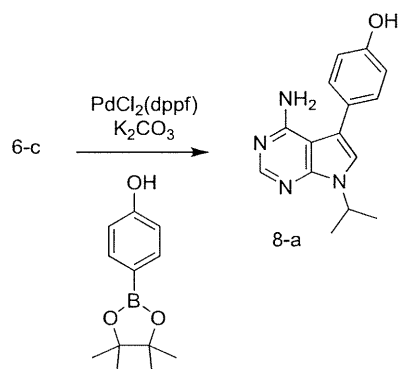
D M E ( 4 8 m l ) に中間体 5 - d ( 2 . 3 g 、 7 . 7 m m o l ) を溶かした溶液に炭酸カリウム ( 3 . 3 g 、 2 3 . 9 m m o l ) 、水 ( 1 1 . 9 m l ) および 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノール ( 1 . 9 g 、 8 . 9 m m o l ) を加えた。混合物を脱気し、窒素下で P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 4 2 8 m g 、 0 . 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を 9 0 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 7 - a を褐色の固体として得た。

30

【 0 1 3 2 】

中間体 8 - a の合成 :

【 化 2 5 】



40

スキーム 8

D M E ( 5 8 m l ) に中間体 6 - c ( 2 . 4 g 、 9 . 4 m m o l ) を溶かした溶液に炭

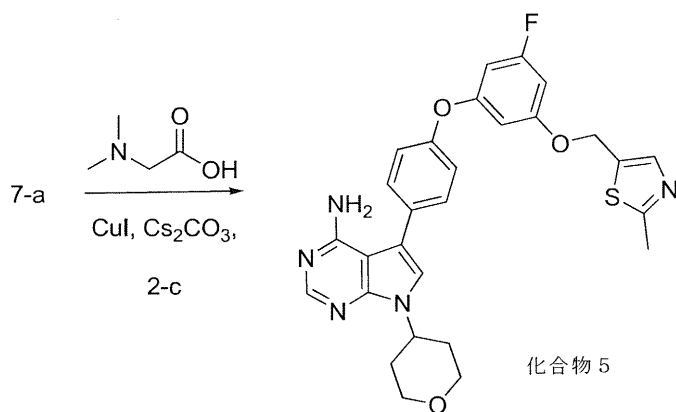
50

酸カリウム (4.0 g、29.2 mmol)、水 (14.5 ml) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (2.4 g、10.8 mmol) を加えた。混合物を脱気し、窒素下で  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (347 mg、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 8-a を褐色の固体として得た。

【0133】

化合物 5 の合成：

【化26】



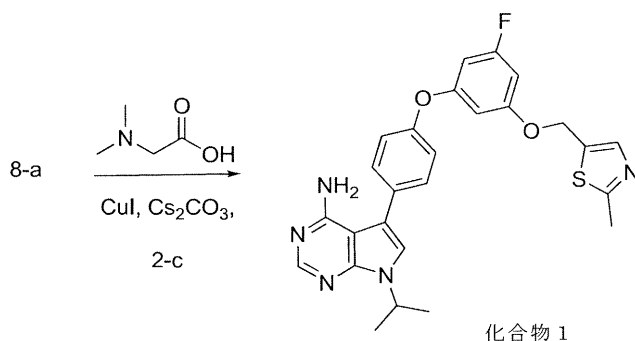
スキーム 9

1,4-ジオキサン (1.0 ml) に中間体 7-a (210 mg、0.7 mmol)、中間体 2-c (245 mg、0.8 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (209 mg、2.0 mmol)、炭酸セシウム (882 mg、2.7 mmol) およびヨウ化銅 (I) (129 mg、0.7 mmol) を溶かした溶液を圧力容器中、110 で36時間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 5 をベージュ色の固体として得た。MS (m/z)  $M + H = 532.3$

【0134】

化合物 1 の合成：

【化27】



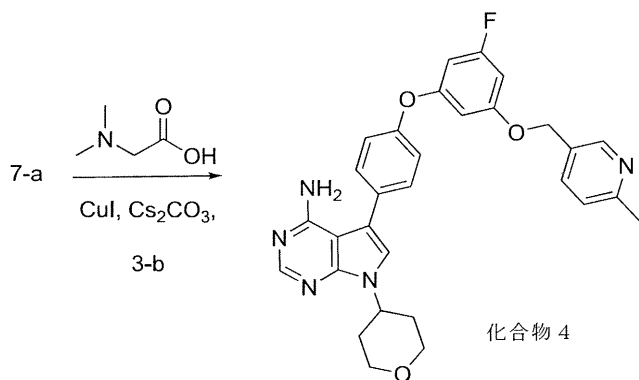
スキーム 10

1,4-ジオキサン (1.0 ml) に中間体 8-a (200 mg、0.7 mmol)、中間体 2-c (270 mg、0.9 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (115 mg、1.2 mmol)、炭酸セシウム (729 mg、2.2 mmol) およびヨウ化銅 (I) (71 mg、0.4 mmol) を溶かした溶液を圧力容器中、110 で36時間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 1 をベージュ色の固体として得た。MS (m/z)  $M + H = 490.2$

## 【 0 1 3 5 】

化合物 4 の合成：

## 【 化 2 8 】



10

スキーム 1 1

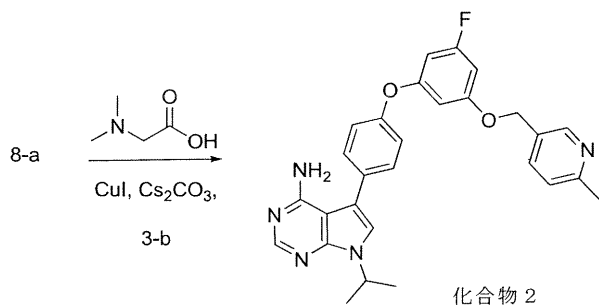
1, 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m l ) に中間体 7 - a ( 2 1 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) 、  
 中間体 3 - b ( 2 4 0 m g 、 0 . 8 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 2 0 9 m g  
 、 2 . 0 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 8 8 2 m g 、 2 . 7 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I )  
 ( 1 2 9 m g 、 0 . 7 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 3 6 時間加  
 熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲル  
 に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 4 をベージュ  
 色の固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 5 2 6 . 3

20

## 【 0 1 3 6 】

化合物 2 の合成：

## 【 化 2 9 】



30

スキーム 1 2

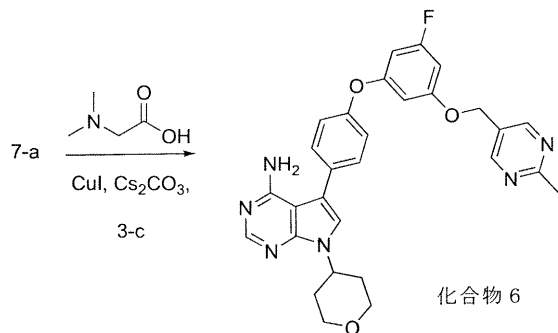
1, 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m l ) に中間体 8 - a ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) 、  
 中間体 3 - b ( 2 6 5 m g 、 0 . 9 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 1 1 5 m g  
 、 1 . 2 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 7 2 9 m g 、 2 . 2 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I )  
 ( 7 1 m g 、 0 . 4 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 3 6 時間加熱  
 した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲル  
 に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 2 をベージュ  
 色の固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 4 8 4 . 2

40

## 【 0 1 3 7 】

化合物 6 の合成：

## 【化 3 0】



10

## スキーム 1 3

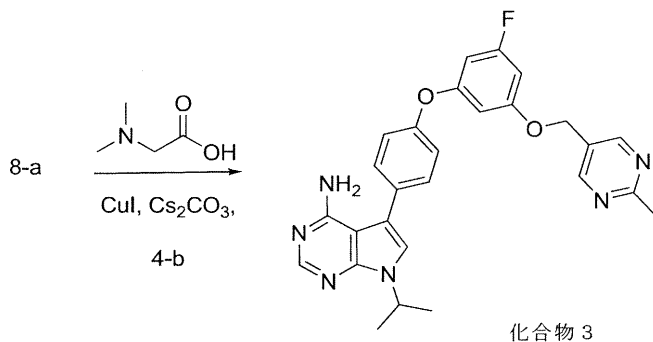
1, 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m l ) に中間体 7 - a ( 2 1 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) 、  
 中間体 3 - c ( 2 4 1 m g 、 0 . 8 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 2 0 9 m g  
 、 2 . 0 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 8 8 2 m g 、 2 . 7 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I  
 ) ( 1 2 9 m g 、 0 . 7 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 3 6 時間加熱  
 した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲル  
 に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 6 をベージュ  
 色の固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 5 2 7 . 2

20

## 【 0 1 3 8 】

化合物 3 の合成：

## 【化 3 1】



30

## スキーム 1 4

1, 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m l ) に中間体 8 - a ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 m m o l ) 、  
 中間体 4 - b ( 2 6 6 m g 、 0 . 9 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 1 1 5 m g  
 、 1 . 2 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 7 2 9 m g 、 2 . 2 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I  
 ) ( 7 1 m g 、 0 . 4 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 3 6 時間加熱  
 した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲル  
 に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 3 をベージュ  
 色の固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 4 8 5 . 2

40

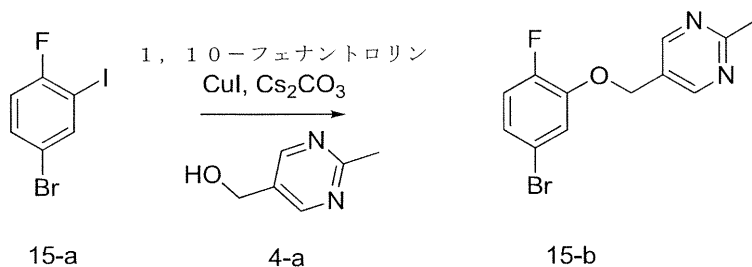
## 【 0 1 3 9 】

化合物 1 7 は、市販の出発物質から出発して、化合物 1 0 と同様の方法で得られる。

## 【 0 1 4 0 】

中間体 1 5 - b の合成：

## 【化 3 2】



スキーム 15

10

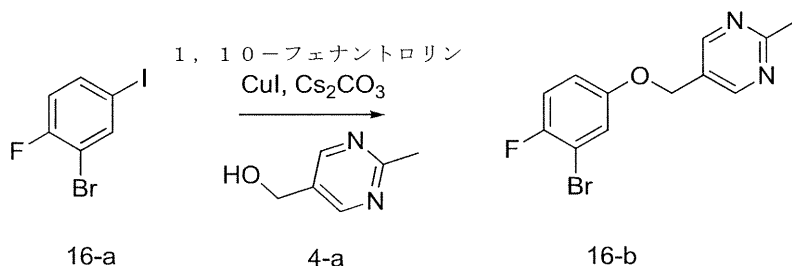
トルエン (5.4 ml) に 1 - フルオロ - 3 - ブロモ - 2 - ヨードベンゼン 15 - a (5.0 g、15.4 mmol) を溶かした溶液に (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール 4 - a (1.5 g、12.1 mmol)、1, 10 - フェナントロリン (396 mg、2.2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (209 mg、1.1 mmol) および炭酸セシウム (5.0 g、15.4 mmol) を加えた。反応物を 110 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 15 - b を黄色の油として得た。

20

## 【0141】

中間体 16 - b の合成：

## 【化 3 3】



スキーム 16

30

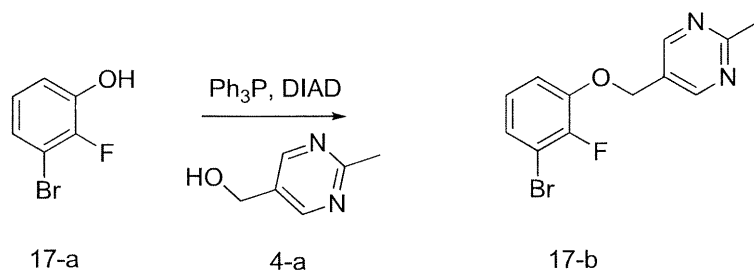
トルエン (5.5 ml) に 2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン 16 - a (3.3 g、11.0 mmol) を溶かした溶液に (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール 4 - a (1.5 g、12.1 mmol)、1, 10 - フェナントロリン (396 mg、2.2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (209 mg、1.1 mmol) および炭酸セシウム (5.0 g、15.4 mmol) を加えた。反応物を 110 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 16 - b を黄色の固体として得た。

40

## 【0142】

中間体 17 - b の合成：

## 【化 3 4】



スキーム 17

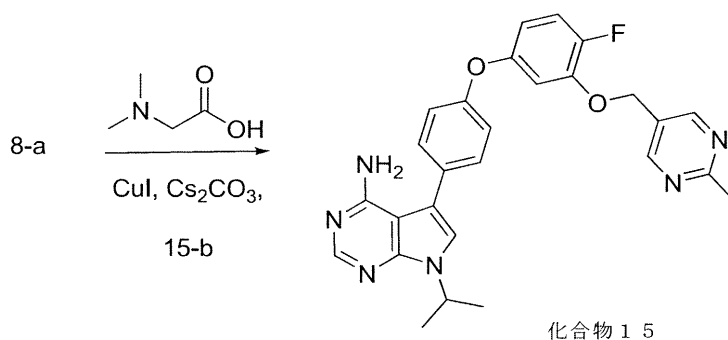
10

THF (3.9 ml) に 3 - ブロモ - 2 - フルオロフェノール 17 - a (750 mg、3.9 mmol) および (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール 4 - a (487 mg、3.9 mmol) を溶かした溶液にトリフェニルホスフィン (1.5 g、5.9 mmol) および DIAD (1.2 ml、6.3 mmol) を順次加えた。次いで、反応物を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 17 - b をベージュ色の固体として得た。

## 【0143】

化合物 15 の合成：

## 【化 3 5】



20

スキーム 18

30

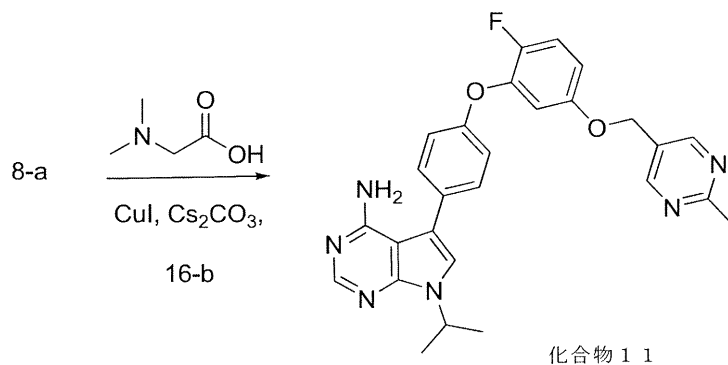
1,4 - ジオキサン (1.0 ml) に中間体 8 - a (100 mg、0.4 mmol)、中間体 15 - b (111 mg、0.4 mmol)、N,N - ジメチルグリシン (115 mg、1.2 mmol)、炭酸セシウム (486 mg、1.5 mmol) およびヨウ化銅 (I) (71 mg、0.4 mmol) を溶かした溶液を圧力容器中、110 で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 15 を白色の固体として得た。MS (m/z) M + H = 485.1

## 【0144】

化合物 11 の合成：



## 【化 3 6】



10

スキーム 19

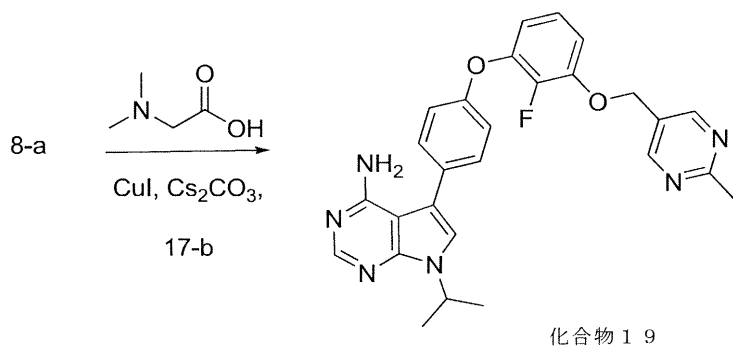
1, 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m l ) に中間体 8 - a ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l ) 、  
 中間体 1 6 - b ( 1 1 1 m g 、 0 . 4 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 1 1 5 m  
 g 、 1 . 2 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 4 8 6 m g 、 1 . 5 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 7 1 m g 、 0 . 4 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 2 日間加熱  
 した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲル  
 に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 1 1 を白色の  
 固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 4 8 5 . 1

20

## 【 0 1 4 5 】

化合物 1 9 の合成：

## 【化 3 7】



30

スキーム 20

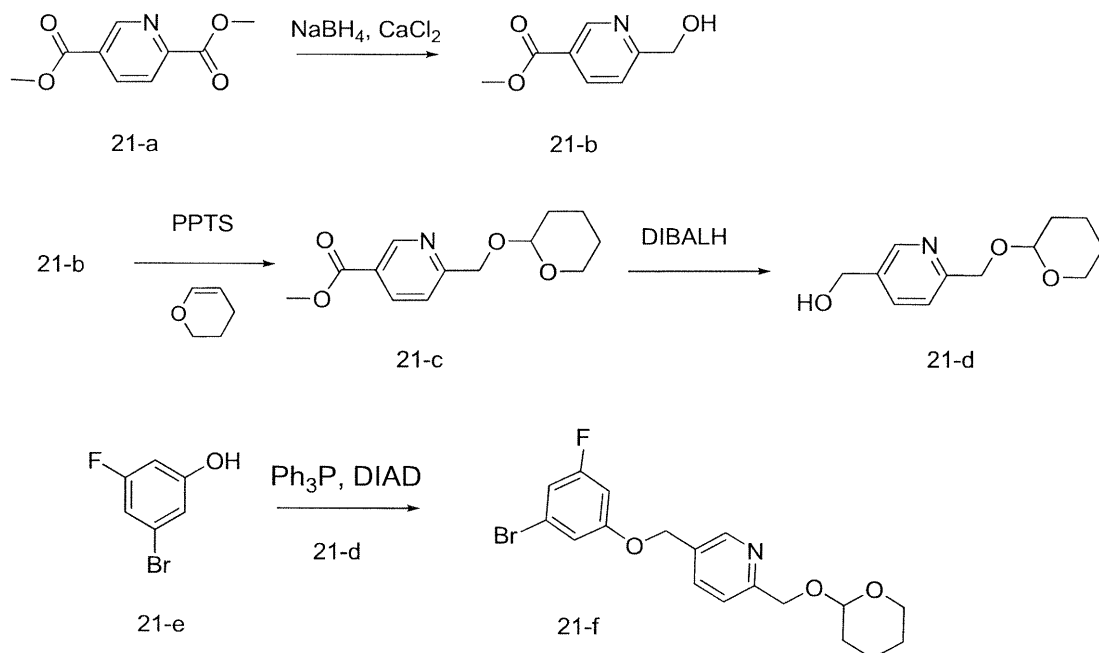
1, 4 - ジオキサン ( 0 . 6 m l ) に中間体 8 - a ( 7 2 m g 、 0 . 3 m m o l ) 、 中  
 間体 1 7 - b ( 8 0 m g 、 0 . 3 m m o l ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 8 3 m g 、 0  
 . 8 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 3 5 1 m g 、 1 . 1 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 5 1 m g 、 0 . 3 m m o l ) を溶かした溶液を圧力容器中、 1 1 0 ° で 2 日間加熱した後  
 、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着  
 させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 1 9 を白色の泡状物  
 質として得た。MS ( m / z ) M + H = 4 8 5 . 1

40

## 【 0 1 4 6 】

中間体 2 1 - f の合成：

## 【化 3 8】



10

スキーム 2 1

20

## 段階 1：中間体 2 1 - b

THF (110 mL) とエタノール (110 mL) の混合物にジメチルピリジン - 2, 5 - ジカルボキシレート 2 1 - a (13.0 g、66.6 mmol) を溶かした溶液に塩化カルシウム (29.6 g、266 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応物を 0℃ まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (3.78 g、100 mmol) を一部ずつ添加した。添加完了後、反応物を室温で一晩攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液およびジクロロメタンを加え、有機層を分離し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 2 1 - b を黄色の固体として得た。

30

## 【0 1 4 7】

## 段階 2：中間体 2 1 - c

ジクロロメタン (203 mL) に中間体 2 1 - b (1.70 g、10.17 mmol) を溶かした溶液に 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (4.28 g、50.8 mmol) および PPTS (2.56 g、10.17 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 2 1 - c を白色の固体として得た。

## 【0 1 4 8】

## 段階 3：中間体 2 1 - d

THF (51 mL) に中間体 2 1 - c (2.56 g、10.17 mmol) を溶かし 0℃ まで冷却した溶液に DIBALH の 1.0 M ヘキサン (23.39 mL、23.39 mmol) 溶液を滴加した後、反応物を 0℃ で 1.5 時間および室温で一晩攪拌した。水 (1.0 mL) を徐々に加え、次いで 15% NaOH (3.5 mL) および水 (2.3 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 2 1 - d を黄色の油として得た。

40

## 【0 1 4 9】

## 段階 4：中間体 2 1 - f

THF (13.2 mL) に中間体 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェノール 2 1 - e (2.5 g、13.2 mmol) および中間体 2 1 - d (3.2 g、14.5 mmol) を溶か

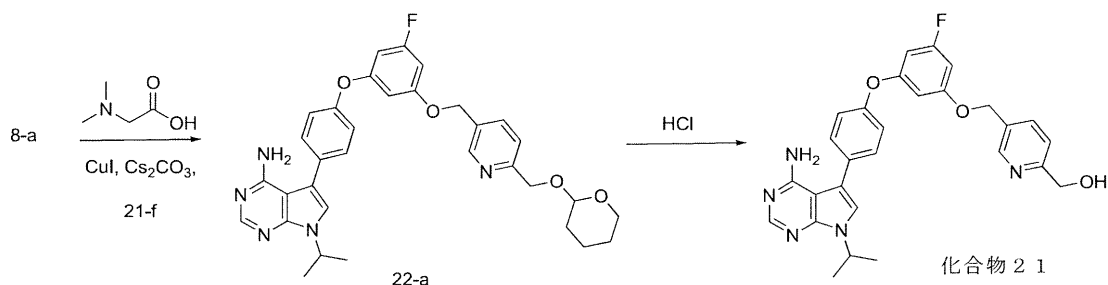
50

した溶液にトリフェニルホスフィン (5.2 g、19.7 mmol) および DIAD (4.26 g、21.1 mmol) を室温で順次加えた後、反応物を一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 21-f を黄色の油として得た。

【0150】

化合物 21 の合成：

【化39】



10

スキーム 22

段階 1：中間体 22-a

1,4-ジオキサン (1.1 ml) に中間体 8-a (125 mg、0.5 mmol)、中間体 21-f (203 mg、0.5 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (144 mg、1.4 mmol)、炭酸セシウム (607 mg、1.9 mmol) およびヨウ化銅 (I) (89 mg、0.5 mmol) を溶かした溶液を圧力容器中、110 で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 22-a をベージュ色の油として得た。

20

【0151】

段階 2：化合物 21

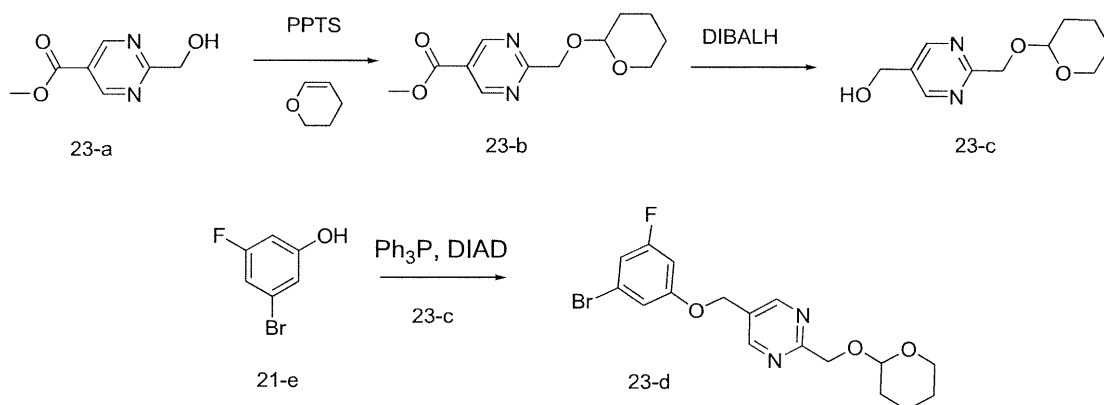
MeOH (1.6 ml) に中間体 22-a (24 mg、0.04 mmol) を溶かした溶液に 3N HCl (0.9 ml、2.9 mmol) を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。0.1% HCl / メタノール勾配で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 21・2HCl を白色の固体として得た。MS (m/z) M + H = 500.2

30

【0152】

中間体 23-d の合成：

【化40】



40

スキーム 23

段階 1：中間体 23-b

ジクロロメタン (60 mL) に中間体 23-a (500 mg、2.9 mmol) を溶かした溶液に 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.3 g、14.9 mmol) および PPTS (747 mg、2.9 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。水を加え、

50

有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体23-bを白色の固体として得た。

【0153】

段階2：中間体23-c

THF (14 ml) に中間体23-b (730 mg、2.9 mmol) を溶かし0℃まで冷却した溶液にDIBALHの1.0Mヘキサン (12.1 ml、12.1 mmol) 溶液を滴加した後、反応物を0℃で1.5時間および室温で一晩攪拌した。水 (0.5 ml) を徐々に加え、次いで15% NaOH (0.5 ml) および水 (1.2 ml) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応物をセライトでろ過し、減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体23-cを黄色の油として得た。

10

【0154】

段階3：中間体23-d

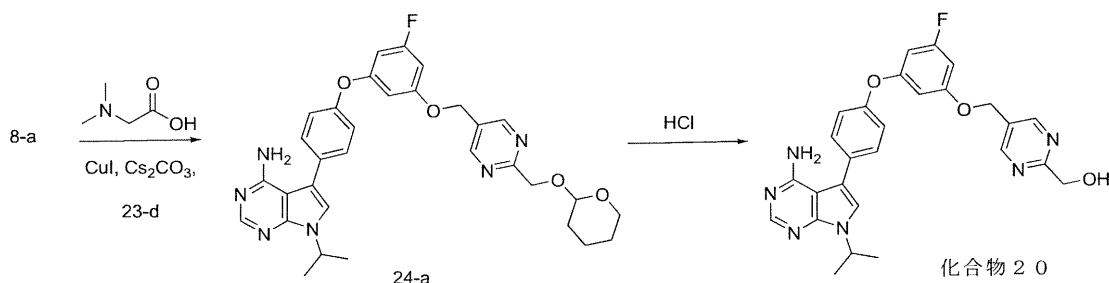
THF (1.0 ml) に中間体3-プロモ-5-フルオロフェノール21-e (170 mg、0.9 mmol) および中間体23-c (200 mg、0.9 mmol) を溶かした溶液にトリフェニルホスフィン (351 mg、19.7 mmol) およびDIAD (277  $\mu$ l、1.4 mmol) を室温で順次加えた後、反応物を一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体23-dを白色の固体として得た。

20

【0155】

化合物20の合成：

【化41】



30

スキーム24

段階1：中間体24-a

1,4-ジオキサン (2.0 ml) に中間体8-a (215 mg、0.8 mmol)、中間体23-d (350 mg、0.9 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (248 mg、2.4 mmol)、炭酸セシウム (1.0 g、3.2 mmol) およびヨウ化銅 (I) (143 mg、0.8 mmol) を溶かした溶液を圧力容器中、110℃で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体24-aをベージュ色の油として得た。

【0156】

段階2：化合物20

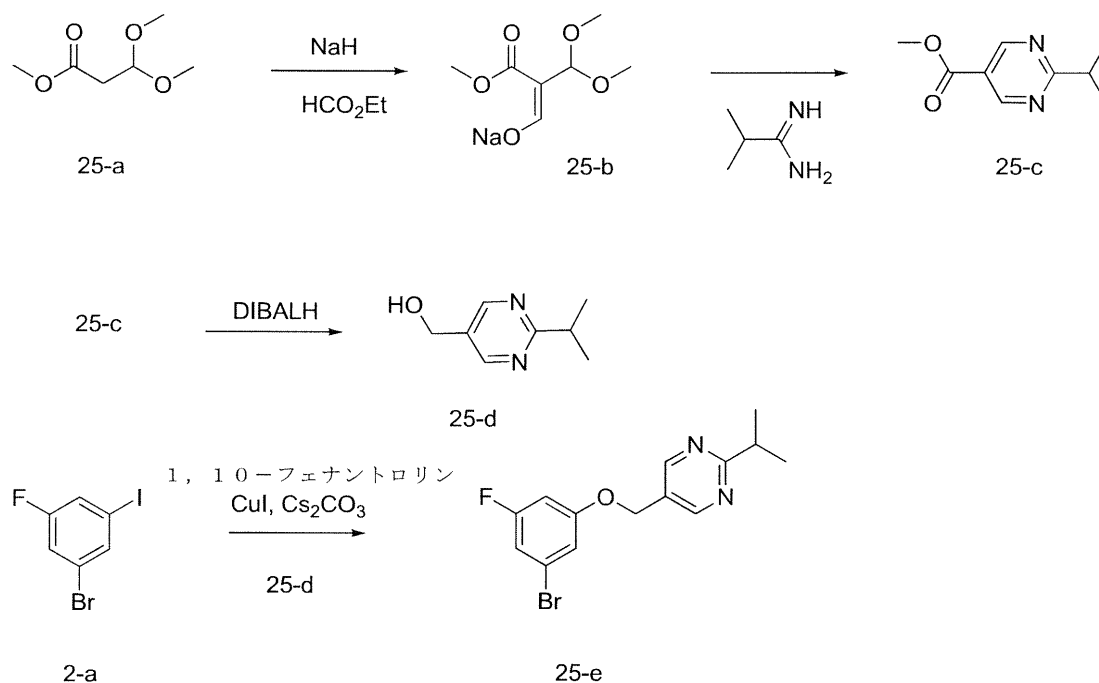
MeOH (2.6 ml) に中間体24-a (39 mg、0.07 mmol) を溶かした溶液に3N HCl (1.6 ml、4.7 mmol) を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。0.1% HCl / メタノール勾配で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物20・2HClをベージュ色の固体として得た。MS (m/z) M + H = 501.1

40

【0157】

中間体25-eの合成：

## 【化 4 2】



スキーム 25

## 段階 1：中間体 25 - b

乾燥 DME (12.0 ml) に 3,3-ジメトキシプロピオナート 25 - a (2.4 ml、16.9 mmol) を溶かした溶液にギ酸エチル (3.4 ml、42.2 mmol) および鉱油に溶かした 60% NaH (877 mg、21.9 mmol) を順次加え、反応物を 45 の予熱浴中、水素が発生するまで (5 分間) 加熱した。次いで、反応物を氷/水浴で冷却し、一晩かけて室温まで徐々に温めた。減圧下で揮発性物質を除去し、残渣をジエチルエーテルで研和し、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 25 - b をベージュ色の固体として得た。

## 【0158】

## 段階 2：中間体 25 - c

乾燥 DMF (17.5 ml) に中間体 25 - b (2.0 g、10.1 mmol) およびイソブチリミドアミド (756 mg、8.8 mmol) を溶かした溶液を 100 で 1 時間加熱した後、室温まで冷却した。水およびジクロロメタンを加え、有機層を分離し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物を塩化アンモニウムの飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 25 - c を無色の油として得た。

## 【0159】

## 段階 3：中間体 25 - d

乾燥 THF (37.7 ml) に中間体 25 - c (1.7 g、9.4 mmol) を溶かし、-15 まで冷却した溶液にジイソブチルアルミニウムヒドライドの 1M THF (20.7 ml、20.7 mmol) 溶液を加えた後、反応物を 1 時間攪拌した。水 (0.8 ml) を徐々に滴加し、次いで 15% NaOH (0.85 ml) および水 (2.0 ml) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、MgSO<sub>4</sub> を加え、混合物をセライトでろ過し、EtOAc で洗浄し、ろ液を減圧下で減少させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 25 - d を無色の油として得た。

## 【0160】

## 段階 4：中間体 25 - e

トルエン (2.5 ml) に 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゼン 2 - a (1.5 g、5.1 mmol) を溶かした溶液に中間体 25 - d (860 mg、5.6 mmol)

10

20

30

40

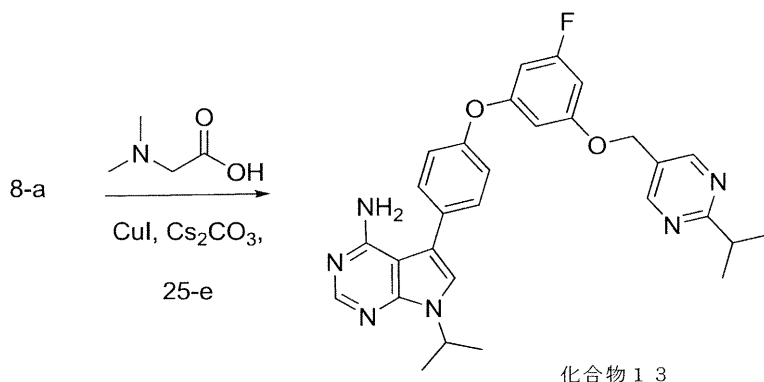
50

1)、1,10-フェナントリン(185mg、1.0mmol)、ヨウ化銅(I)(98mg、0.5mmol)および炭酸セシウム(2.3g、7.2mmol)を加えた。反応物を110で2日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体25-eを黄色の固体として得た。

【0161】

化合物13の合成：

【化43】



スキーム26

1,4-ジオキサン(0.9ml)に中間体8-a(90mg、0.3mmol)、中間体25-e(109mg、0.3mmol)、N,N-ジメチルグリシン(104mg、1.0mmol)、炭酸セシウム(437mg、1.3mmol)およびヨウ化銅(I)(64mg、0.3mmol)を溶かした溶液を圧力容器中、110で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物13を白色の固体として得た。MS(m/z)M+H=513.1。

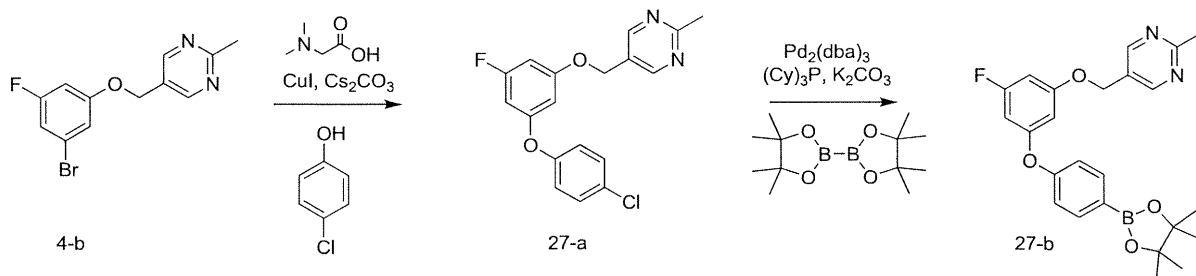
【0162】

化合物12および化合物14は、市販の出発物質から出発して、化合物13と同様の方法で得られる。

【0163】

中間体27-bの合成：

【化44】



スキーム27

段階1：中間体27-a

ジオキサン(14.4ml)に中間体4-b(1.5g、5.0mmol)、4-クロロフェノール(681mg、5.3mmol)、N,N-ジメチルグリシン(1.5g、15.1mmol)、炭酸セシウム(8.2g、25.2mmol)およびヨウ化銅(I)(961mg、5.0mmol)を溶かした溶液を110で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をシリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体27-aを無色の油として得た。

【0164】

10

20

30

40

50

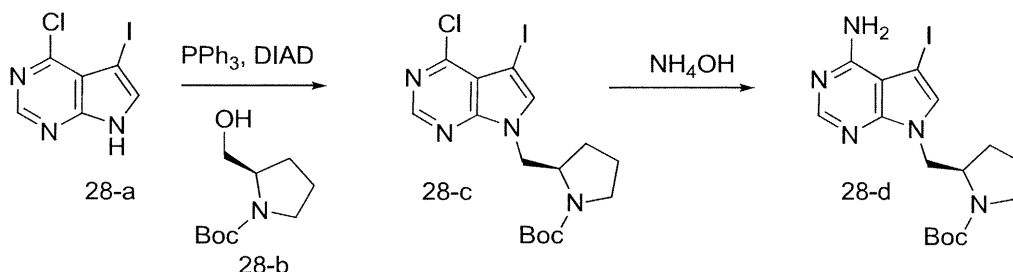
段階 2 : 中間体 27 - b

脱気した中間体 27 - a ( 5 . 3 g、15 . 4 mmol )、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ ( 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ) ( 4 . 7 g、18 . 4 mmol )、酢酸カリウム ( 4 . 5 g、46 . 1 mmol ) およびトリシクロヘキシルホスフィン ( 862 mg、3 . 1 mmol ) の溶液に窒素下で  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( 1 . 4 g、1 . 5 mmol ) を加えた。反応物を圧力容器中、110 で2日間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をセライトでろ過し、シリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 27 - b を無色の油として得た。

【0165】

中間体 28 - d の合成 :

【化 45】



スキーム 28

段階 1 : 中間体 28 - c

THF ( 27 . 5 mL ) に中間体 28 - a ( 392 mg、2 . 5 mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 1 . 2 g、4 . 6 mmol ) を溶かした溶液に中間体 28 - b ( 792 mg、3 . 9 mmol ) および DIAD ( 904  $\mu$ l、4 . 6 mmol ) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 28 - c をベージュ色の油として得た。

【0166】

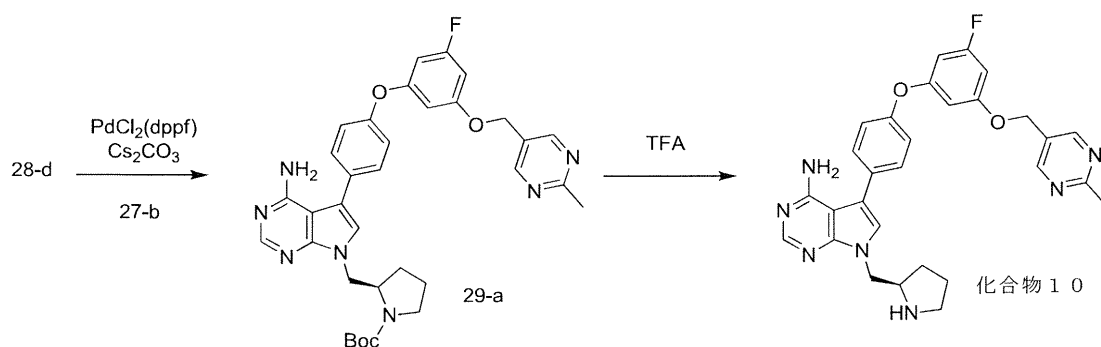
段階 2 : 中間体 28 - d

iPrOH ( 30 mL ) に中間体 28 - c ( 1 . 6 g、3 . 5 mmol ) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム ( 40 mL ) を加えた。反応混合物を 90 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を水で研和し、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 28 - d をベージュ色の固体として得た。

【0167】

化合物 10 の合成 :

【化 46】



スキーム 29

段階 1 : 中間体 29 - a

DME ( 3 . 6 mL ) および水 ( 0 . 9 mL ) に中間体 28 - d ( 300 mg、0 . 7 mmol )、中間体 27 - b ( 354 mg、0 . 8 mmol ) および炭酸セシウム ( 66

10

20

30

40

50

2 mg、2.0 mmol) を溶かし脱気した溶液に  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg、0.07 mmol) を加え、反応物を圧力容器中、100 で一晩加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をシリカゲルに吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 29 - a を白色の固体として得た。

【0168】

段階 2 : 化合物 10

TFA (3 ml) に中間体 29 - a (159 mg、0.2 mmol) を溶かした溶液を 15 分間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去して、化合物 10・2 TFA を白色の固体として得た。

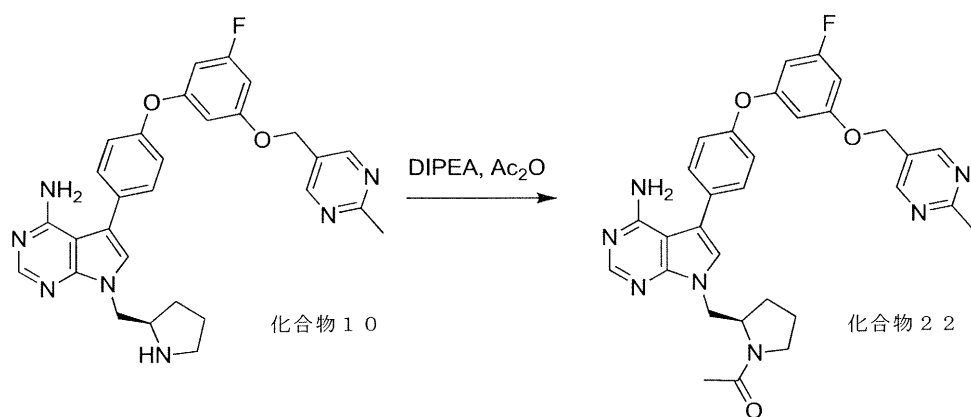
【0169】

化合物 8 は、市販の出発物質から出発して、化合物 10 と同様の方法で得られる。

【0170】

化合物 22 の合成 :

【化 47】



スキーム 30

ジクロロメタン (3 ml) に化合物 10 (170 mg、0.3 mmol) を溶かした溶液に DIPEA (282  $\mu\text{l}$ 、1.6 mmol) および無水酢酸 (356  $\mu\text{l}$ 、0.3 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 22 を白色の固体として得た。MS ( $m/z$ )  $M + H = 568.1$ 。

【0171】

中間体 31 - h の合成 :

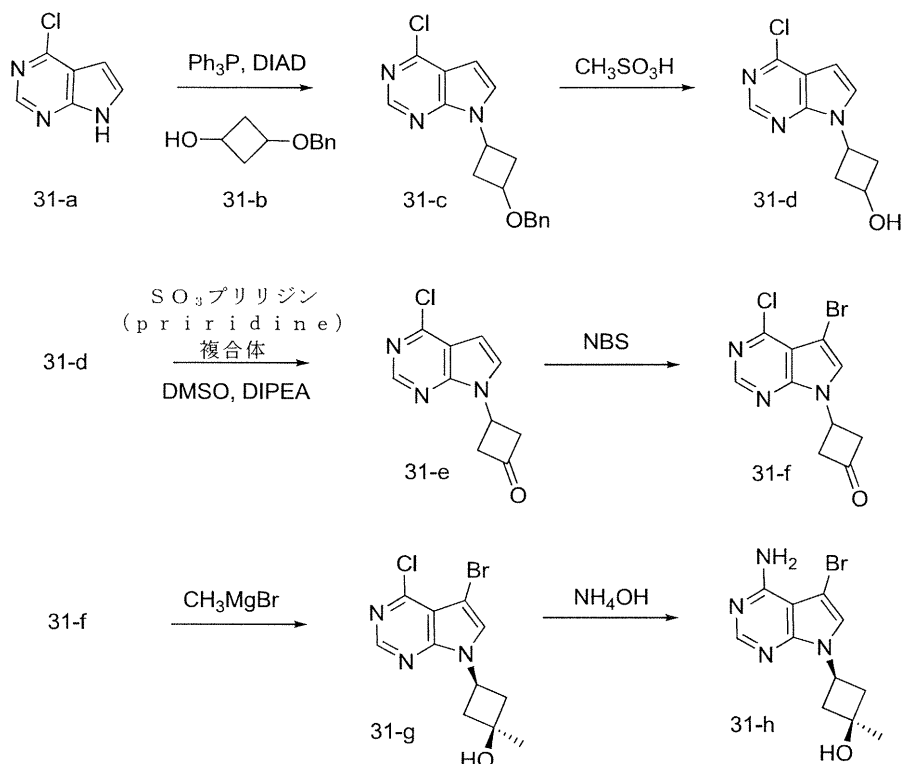
10

20

30



## 【化 4 8】



スキーム 31

## 段階 1：中間体 31 - c

THF (12.7 mL) に 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 31 - a (392 mg、2.5 mmol) および中間体 31 - b (500 mg、2.8 mmol) を溶かした溶液にトリフェニルホスフィン (2.0 g、7.6 mmol) および DIAD (1.5 mL、7.6 mmol) を順次加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 5 - c をベージュ色の油として得た。

## 【0172】

## 段階 2：中間体 31 - d

メタンスルホン酸 (7 mL) およびクロロホルム (14 mL) に中間体 5 - c (680 mg、2.2 mmol) を溶かした溶液を室温で一晩攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 5 - d をベージュ色の油として得た。

## 【0173】

## 段階 3：中間体 31 - e

ジクロロメタン (22.3 mL) に中間体 31 - d (500 mg、2.2 mmol) を溶かし 0℃ まで冷却した溶液に、DIPEA (1.6 mL、8.9 mmol)、DMSO (3.0 mL) に  $\text{SO}_3$  ピリジン複合体 (1.0 g、6.7 mmol) を溶かした溶液を順次加えた後、反応物を 0℃ で一晩攪拌した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、1N HCl で洗浄し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 31 - e をベージュ色の油として得た。

## 【0174】

## 段階 4：中間体 31 - f

DMF (5.6 mL) に中間体 31 - e (500 mg、2.2 mmol) を溶かし 0℃ まで冷却した溶液に N - プロモスクシンイミドの 0.7N DMF (3.5 mL、2.5 mmol) 溶液を徐々に加えた。反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した。水を加え、沈殿

10

20

30

40

50

が形成されてから、ろ過により収集した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 31-f をベージュ色の固体として得た。

【0175】

段階 5：中間体 31-g

次いで、THF (2.1 ml) に中間体 31-f (260 mg、0.8 mmol) を溶かし、-78℃ まで冷却した溶液にメチルマグネシウムブロミドの 1 M THF (1.7 ml、1.7 mmol) 溶液を窒素下で徐々に加えた。反応混合物を -78℃ で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を徐々に加えることにより反応を停止させ、室温まで温めた。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 31-g を白色の固体として得た。

10

【0176】

段階 6：中間体 31-h

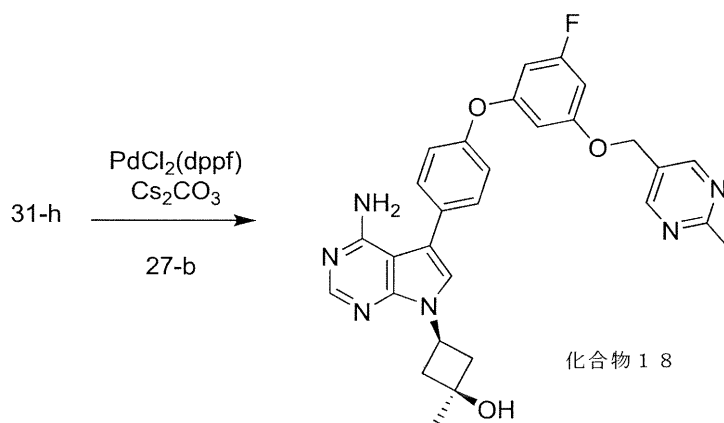
iPrOH (2.0 ml) に中間体 31-g (260 mg、0.8 mmol) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム (2.0 ml) を加えた。反応混合物を 90℃ で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を水で研和し、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 31-h をベージュ色の固体として得た。

【0177】

化合物 18 の合成：

【化 49】

20



30

スキーム 32

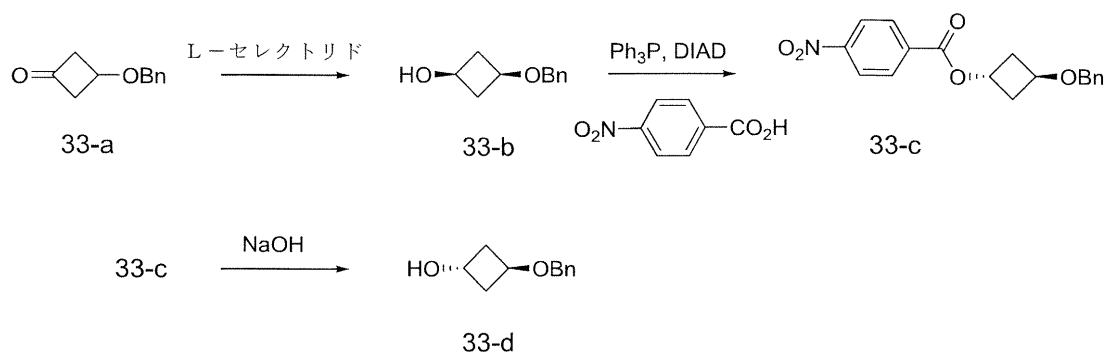
DME (4.2 ml) および水 (1.0 ml) に中間体 31-h (234 mg、0.8 mmol)、中間体 27-b (412 mg、0.9 mmol) および炭酸セシウム (770 mg、2.4 mmol) を溶かし脱気した溶液に  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (58 mg、0.08 mmol) を加え、反応物を圧力容器中、100℃ で一晩加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をシリカゲルに吸着させた。0.1% ギ酸/メタノール勾配で溶出させる逆相クロマトグラフィーによる精製によって、化合物 18 を白色の固体として得た。MS ( $m/z$ )  $M + H = 527.1$ 。

40

【0178】

中間体 33-d の合成：

## 【化 5 0】



10

スキーム 33

## 段階 1：中間体 33 - b

THF (28.4 ml) に 3 - (ベンジルオキシ)シクロブタノン 33 - a (5.0 g、28.4 mmol) を溶かし、-78℃ まで冷却した溶液に L - セレクトリドの 1.0 M THF (31.2 ml、31.2 mmol) 溶液を加え、反応物を -78℃ で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液を徐々に加えた。混合物を 0℃ まで冷却し、30% の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 (4 ml) を滴加した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 33 - b を無色の油として得た。

20

## 【0179】

## 段階 2：中間体 33 - c

THF (71.0 ml) に中間体 33 - b (5.0 g、28.4 mmol)、4 - ニトロ安息香酸 (7.1 g、42.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (11.2 g、42.6 mmol) を溶かし 0℃ まで冷却した溶液に DIAD (8.3 ml、42.6 mmol) を滴加した。次いで、反応物を室温で一晩攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 33 - c を黄色の固体として得た。

## 【0180】

## 段階 3：中間体 33 - d

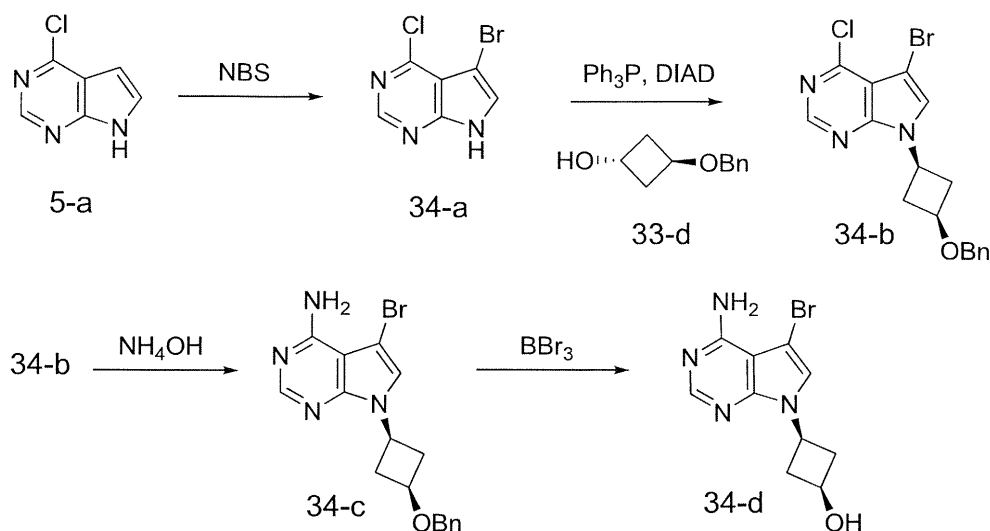
1, 4 - ジオキサン (13.1 ml) に中間体 33 - c (3.9 g、11.8 mmol) を溶かした溶液に 2 M の水酸化ナトリウム水溶液 (23.6 ml、47.2 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 33 - d を黄色の油として得た。

30

## 【0181】

中間体 34 - d の合成：

## 【化 5 1】



スキーム 3 4

## 段階 1 : 中間体 3 4 - a

DMF (81.0 ml) に 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 5 - a (5.0 g、32.6 mmol) を溶かし 0 まで冷却した溶液に N - ブロモスクシンイミド (6.4 g、35.8 mmol) を少量ずつ添加した。添加完了後、反応物を室温で 15 分間攪拌した。水を加え、沈殿が形成されてから、ろ過により収集して、中間体 3 4 - a を白色の固体として得た。

## 【 0 1 8 2 】

## 段階 2 : 中間体 3 4 - b

THF (32.0 ml) に中間体 3 4 - a (2.9 g、12.7 mmol)、中間体 3 3 - d (2.5 g、14.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (5.0 g、19.1 mmol) を溶かし 0 まで冷却した溶液に DIAD (3.7 ml、19.1 mmol) を滴加した。添加完了後、反応物を室温で 3 日間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 3 4 - b を白色の固体として得た。

## 【 0 1 8 3 】

## 段階 3 : 中間体 3 4 - c

iPrOH (2.0 ml) に中間体 3 4 - b (3.3 g、8.5 mmol) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム (3.3 ml) を加えた。反応混合物を圧力容器中、90 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 3 4 - c を黄色の固体として得た。

## 【 0 1 8 4 】

## 段階 4 : 中間体 3 4 - d

ジクロロメタン (84 ml) に中間体 3 4 - c (3.1 g、8.4 mmol) を溶かし -78 まで冷却した溶液にホウ素の 1 M ジクロロメタン (12.6 ml、12.6 mmol) 溶液を加え、反応物を -78 で 30 分間、次いで、完了まで室温で攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液を徐々に加え、沈殿が形成されてから、ろ過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 3 4 - d を白色の固体として得た。

## 【 0 1 8 5 】

化合物 2 6 の合成 :

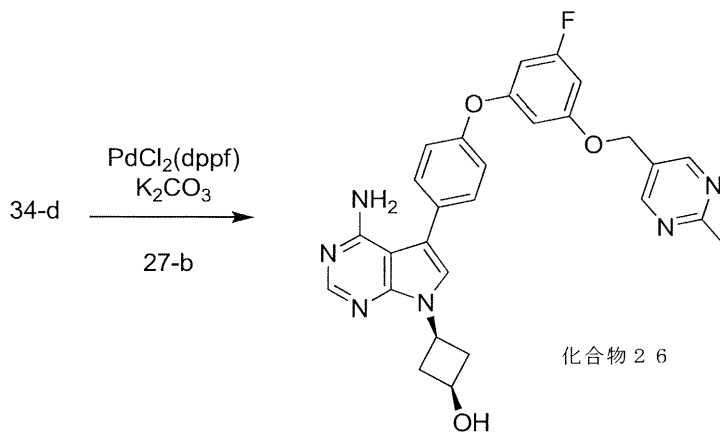
10

20

30

40

## 【化 5 2】



10

スキーム 35

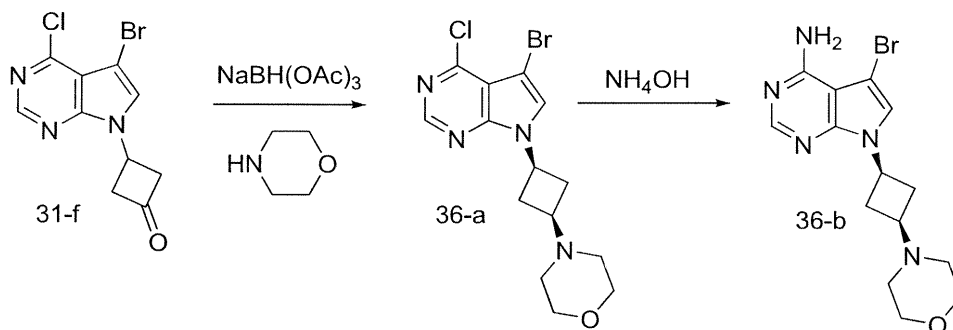
DME (9.4 ml) および水 (2.3 ml) に中間体 34-d (500 mg、1.8 mmol)、中間体 27-b (925 mg、2.1 mmol) および炭酸カリウム (732 mg、5.3 mmol) を溶かし脱気した溶液に  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (129 mg、0.2 mmol) を加え、反応物を圧力容器中、100 で 2 時間加熱した後、室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。0.1% ギ酸 / メタノール勾配で溶出させる逆相クロマトグラフィーによる精製によって、化合物 26 を白色の固体として得た。MS (m/z)  $M + H = 513.2$ 。

20

## 【0186】

中間体 36-b の合成：

## 【化 5 3】



30

スキーム 36

段階 1：中間体 36-a

THF (25.3 ml) に中間体 31-f (760 mg、2.5 mmol) を溶かし 0 まで冷却した溶液にモルホリン (218  $\mu\text{l}$ 、2.5 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.2 g、5.7 mmol) を加え、反応物を室温まで徐々に温め、一晚攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。 $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液およびジクロロメタンを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 36-a を白色の固体として得た。

40

## 【0187】

段階 2：中間体 36-b

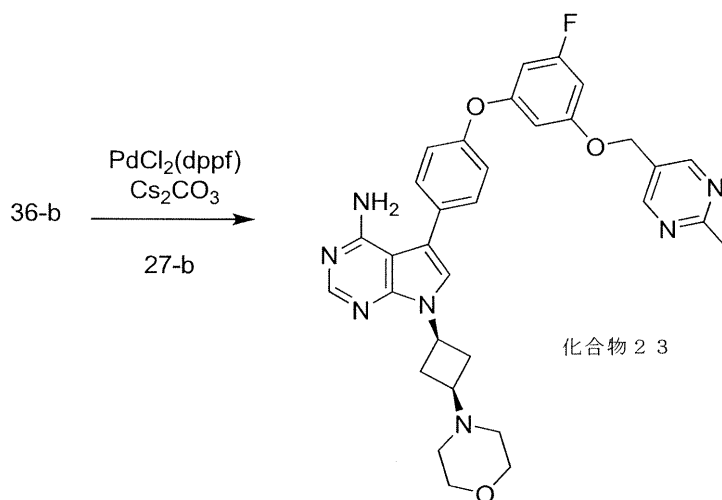
iPrOH (3.5 ml) に中間体 36-a (940 mg、2.5 mmol) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム (4.9 ml) を加えた。反応混合物を圧力容器中、90 で一晚攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 36-b を白色の固体として得た。

50

【 0 1 8 8 】

化合物 2 3 の合成：

【 化 5 4 】



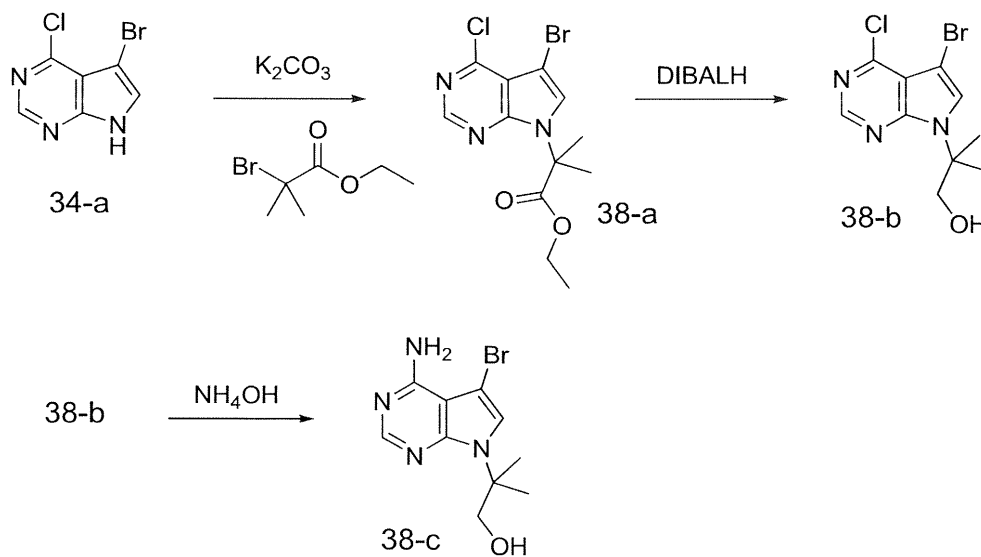
スキーム 3 7

DME ( 1 . 1 m l ) および水 ( 0 . 3 m l ) に中間体 3 6 - b ( 7 5 m g 、 0 . 2 m m o l ) 、 中間体 2 7 - b ( 1 0 2 m g 、 0 . 2 m m o l ) および炭酸セシウム ( 2 0 8 m g 、 0 . 6 m m o l ) を溶かし脱気した溶液に  $PdCl_2(dppf)$  ( 1 6 m g 、 0 . 0 2 m m o l ) を加え、反応物を圧力容器中、100 で一晩加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチルを加え、反応物をシリカゲルに吸着させた。0 . 1 % ギ酸 / メタノール勾配で溶出させる逆相クロマトグラフィーによる精製によって、化合物 2 3 をベージュ色の固体として得た。MS ( m / z ) M + H = 5 8 2 . 2 。

【 0 1 8 9 】

中間体 3 8 - c の合成：

【 化 5 5 】



段階 1：中間体 3 8 - a

DMF ( 5 . 4 m l ) に中間体 3 4 - a ( 2 5 0 m g 、 1 . 1 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 9 7 m g 、 2 . 1 m m o l ) を溶かした溶液を室温で 2 週間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 3 8 - a を白色の固体として得た。

## 【 0 1 9 0 】

段階 2 : 中間体 3 8 - b

THF ( 1 . 3 m l ) に中間体 3 8 - a ( 2 2 3 m g 、 0 . 6 m m o l ) を溶かし 0 まで冷却した溶液に D I B A L - H ( 2 . 6 m l 、 2 . 6 m m o l ) を加え、反応物を一晩攪拌した。水 1 0 0  $\mu$  l および 1 5 % N a O H 水溶液 1 0 0  $\mu$  l を徐々に加えた。5 分間攪拌した後、水 2 6 0  $\mu$  l を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、M g S O <sub>4</sub> を加え、混合物をセライトでろ過し、E t O A c で洗浄し、ろ液を減圧下で減少させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 3 8 - b を無色の油として得た。

## 【 0 1 9 1 】

段階 3 : 中間体 3 8 - c

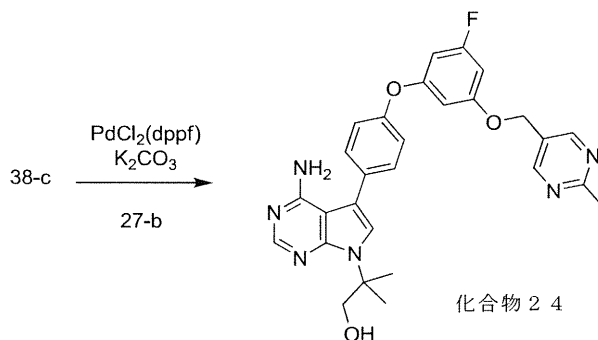
i P r O H ( 1 . 6 m l ) に中間体 3 8 - b ( 1 9 0 m g 、 0 . 6 m m o l ) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム ( 1 . 6 m l ) を加えた。反応混合物を圧力容器中、9 0 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 3 8 - c を白色の固体として得た。

10

## 【 0 1 9 2 】

化合物 2 4 の合成 :

## 【 化 5 6 】



20

スキーム 3 9

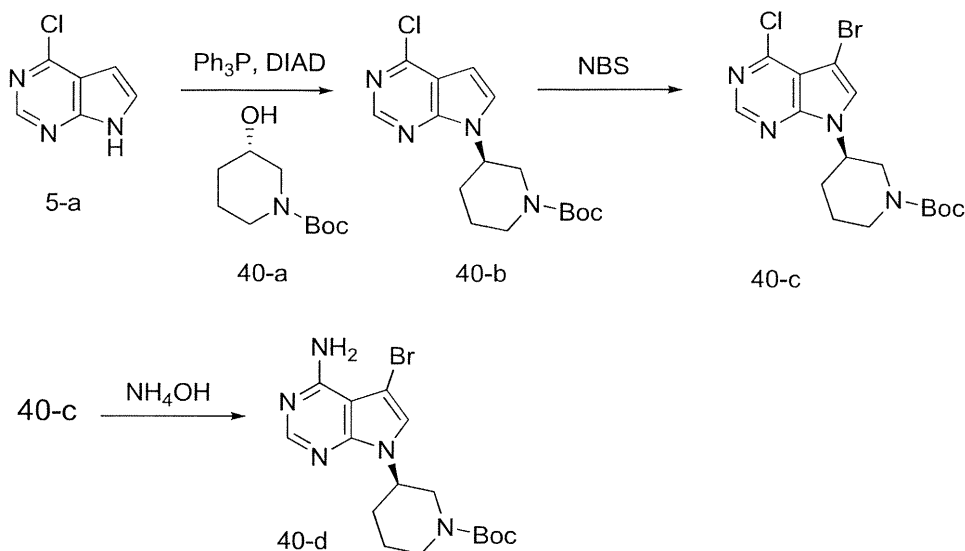
D M E ( 2 . 8 m l ) および水 ( 0 . 7 m l ) に中間体 3 8 - c ( 1 5 0 m g 、 0 . 5 m m o l ) 、中間体 2 7 - b ( 3 2 1 m g 、 0 . 7 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 1 8 m g 、 1 . 6 m m o l ) を溶かし脱気した溶液に P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 3 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l ) を加え、反応物を圧力容器中、1 0 0 で一晩加熱した後、室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。0 . 1 % ギ酸 / メタノール勾配で溶出させる逆相クロマトグラフィーによる精製によって、化合物 2 4 をベージュ色の固体として得た。M S ( m / z ) M + H = 5 1 5 . 2 。

30

## 【 0 1 9 3 】

中間体 4 0 - d の合成 :

## 【化 5 7】



## 段階 1：中間体 40 - b

THF (52.1 ml) に 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 5 - a ( 2.0 g、13.0 mmol ) , ( S ) - tert - ブチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート 40 - a ( 5.2 g、26.0 mmol ) およびポリマー担持トリフェニルホスフィン ( 3 mmol / g ) ( 26.0 mmol ) を溶かした溶液に DIAD ( 5.0 ml、26.0 mmol ) を加え、反応物を室温で 3 日間攪拌した後、ろ過した。ろ液を減圧下で減少させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 40 - b をベージュ色の泡状物質として得た。

10

## 【 0 1 9 4 】

## 段階 2：中間体 40 - c

DMF ( 26.0 ml ) に中間体 40 - b ( 3.5 g、10.4 mmol ) を溶かし 0 まで冷却した溶液に N - プロモスクシンイミド ( 2.0 g、11.4 mmol ) を少量ずつ加えた。添加完了後、反応物を室温で 15 分間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 40 - c をベージュ色の泡状物質として得た。

30

## 【 0 1 9 5 】

## 段階 3：中間体 40 - d

ジオキサン ( 21.0 ml ) に中間体 40 - c ( 3.5 g、8.4 mmol ) を溶かした溶液に水酸化アンモニウム ( 21.0 ml ) を加えた。反応混合物を圧力容器中、90 で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 40 - d を白色の固体として得た。

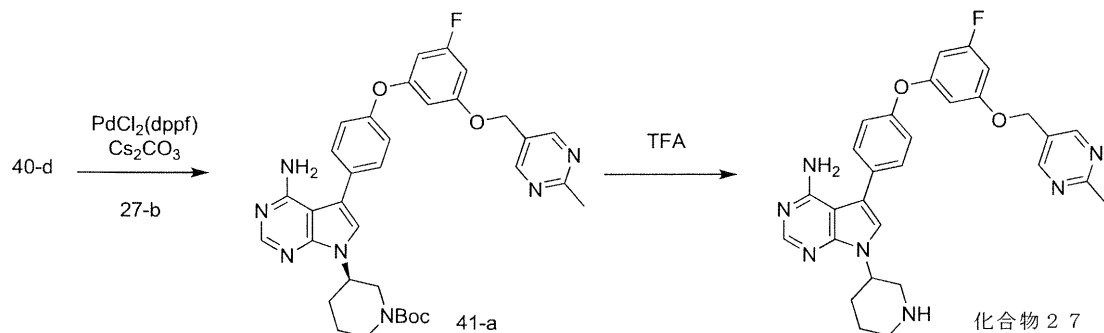
40

## 【 0 1 9 6 】

化合物 27 の合成：



## 【化 5 8】



スキーム 4 1

## 段階 1：中間体 4 1 - a

DME (3.4 ml) および (0.8 ml) に中間体 40-d (250 mg、0.6 mmol)、中間体 27-b (385 mg、0.9 mmol) および炭酸カリウム (262 mg、1.9 mmol) を溶かし脱気した溶液に  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (46 mg、0.06 mmol) を加え、反応物を圧力容器中、100 で一晩加熱した後、室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 41-a をベージュ色の泡状物質として得た。

## 【0197】

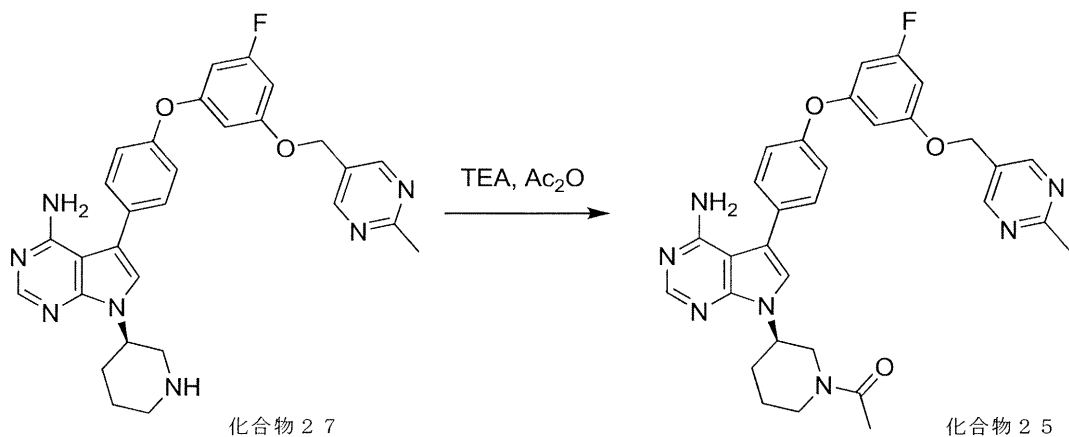
## 段階 2：化合物 2 7

メタノール (0.5 ml) に中間体 41-a (100 mg、0.2 mmol) を溶かした溶液に HCl の 4N 1, 4 - ジオキサン (1 ml) 溶液を加え、反応物を完了まで室温で攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去して、化合物 27・3HCl を白色の固体として得た。MS (m/z)  $M+H=526.2$ 。

## 【0198】

## 化合物 2 5 の合成：

## 【化 5 9】



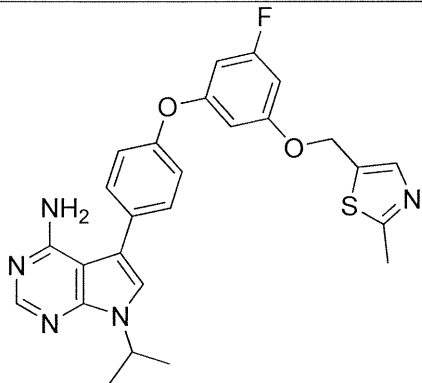
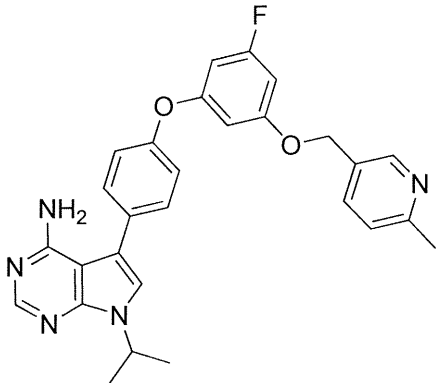
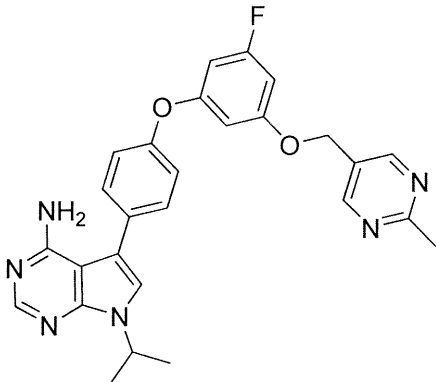
スキーム 4 2

ジクロロメタン (1.5 ml) に化合物 27 (100 mg、0.1 mmol) を溶かし 0 まで冷却した溶液にトリエチルアミン (87  $\mu\text{l}$ 、0.6 mmol) および 1.0 M 無水酢酸溶液 (156  $\mu\text{l}$ 、0.15 mmol) を順次加え、反応物を 0 で 1 時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 25 を白色の固体として得た。MS (m/z)  $M+H=568.2$ 。

## 【0199】

【表 1】

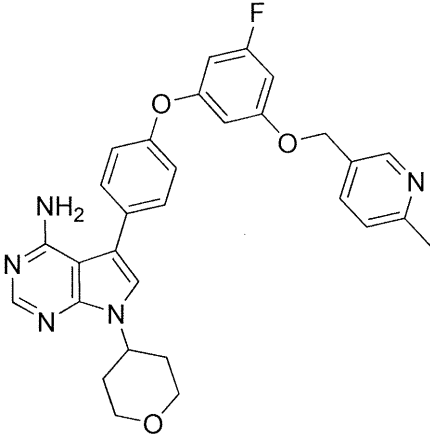
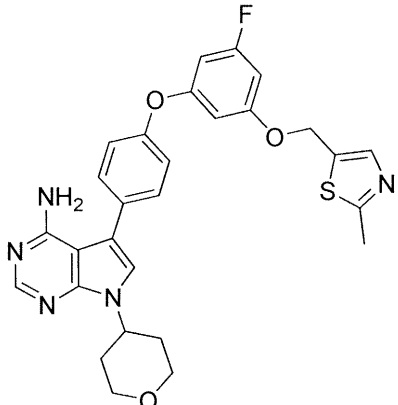
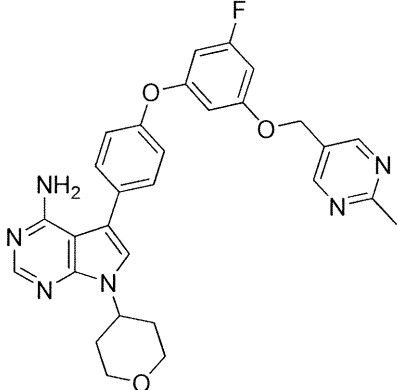
式 1 の化合物の例

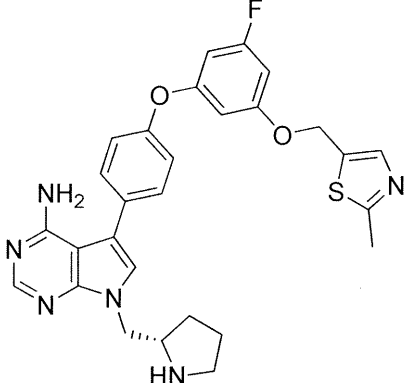
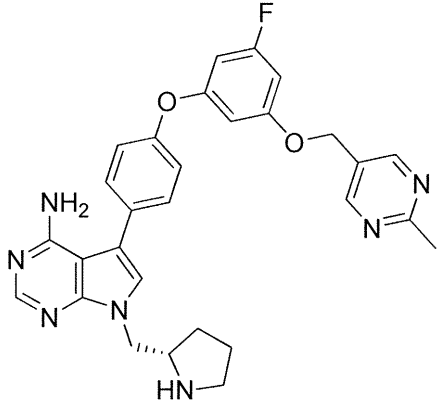
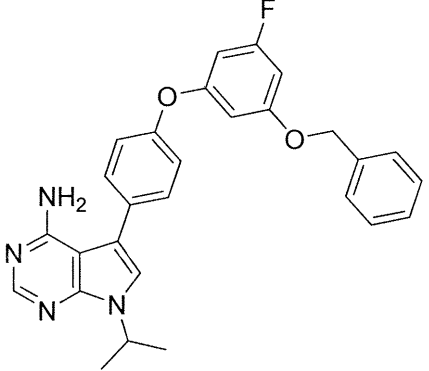
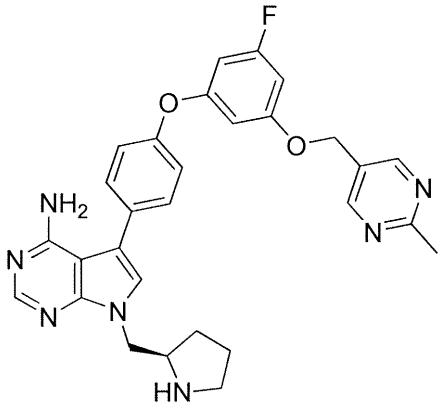
化合物	構造	MS (m/z)
1		$[M+H]^+ = 490.2;$
2		$[M+H]^+ = 484.2;$
3		$[M+H]^+ = 485.2;$

10

20

30

4		$[M+H]^+ = 526.3;$	10
5		$[M+H]^+ = 532.3;$	20
6		$[M+H]^+ = 527.2;$	30

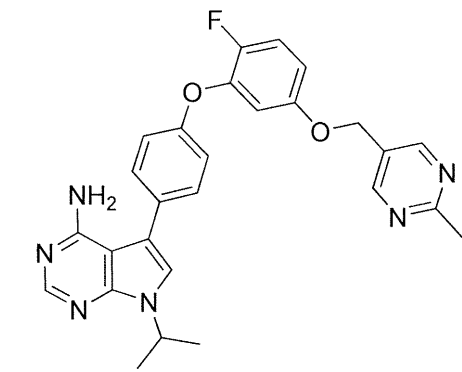
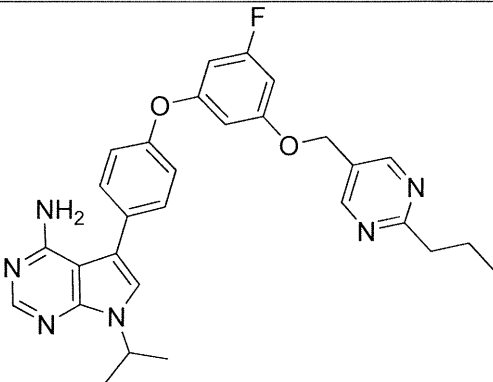
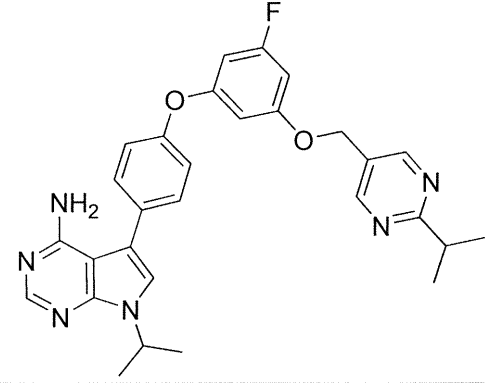
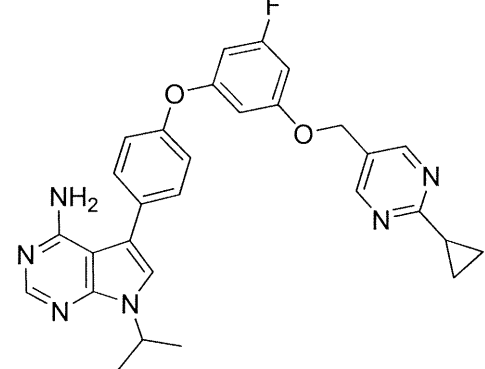
7		$[M+H]^+ = 531.2;$
8		$[M+H]^+ = 526.2;$
9		$[M+H]^+ = 469.0;$
10		$[M+H]^+ = 526.1;$

10

20

30

40

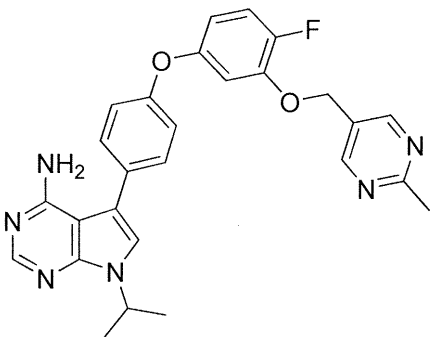
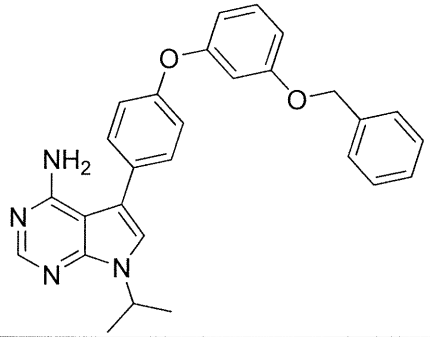
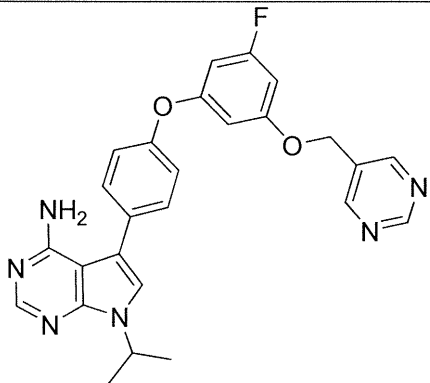
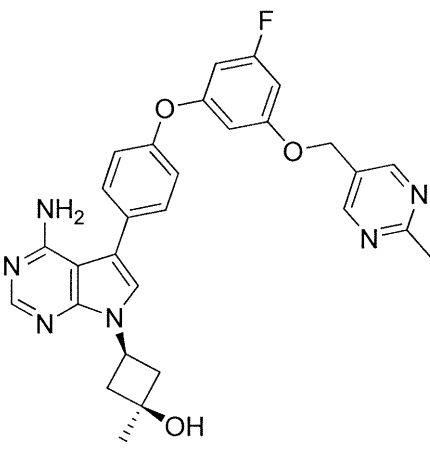
11		$[M+H]^+=485.1;$
12		$[M+H]^+=513.1;$
13		$[M+H]^+=513.1;$
14		$[M+H]^+=511.1;$

10

20

30

40

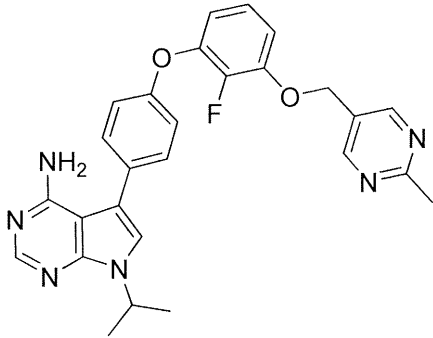
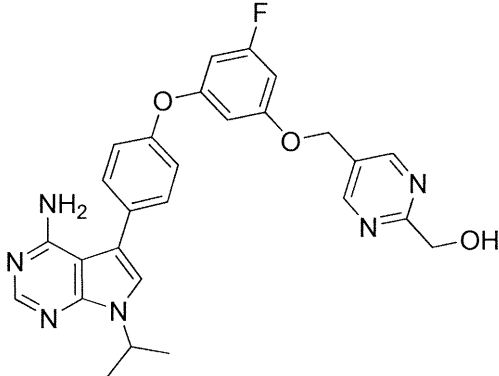
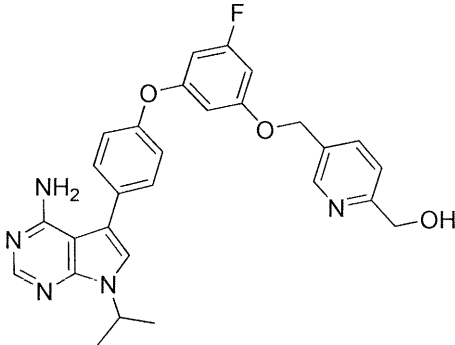
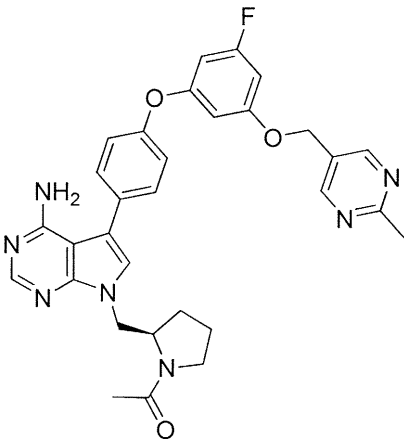
15		$[M+H]^+=485.1;$
16		$[M+H]^+=451.2;$
17		$[M+H]^+=471.1;$
18		$[M+H]^+=527.1;$

10

20

30

40

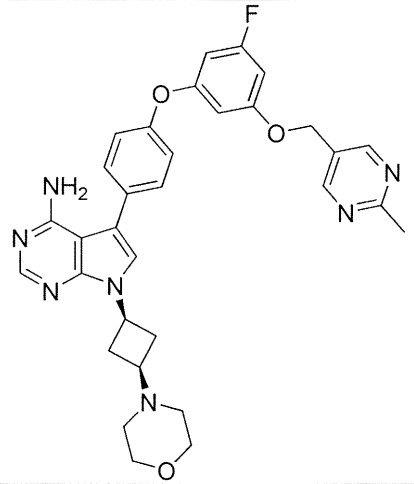
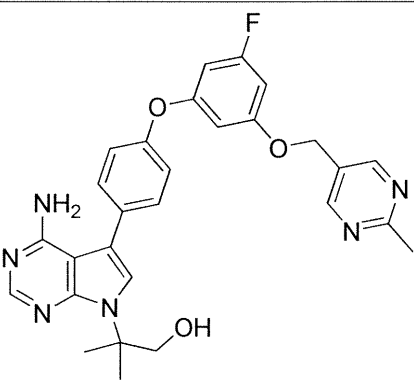
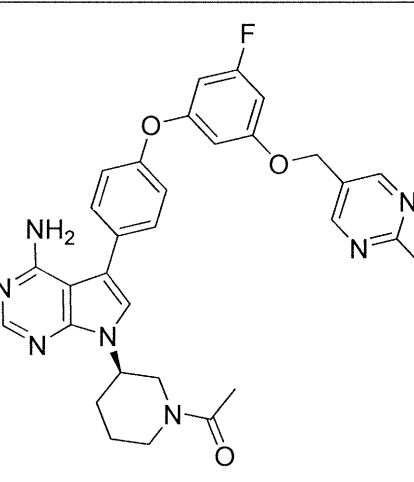
19		$[M+H]^+=485.1;$
20		$[M+H]^+=501.1;$
21		$[M+H]^+=500.2;$
22		$[M+H]^+=568.1;$

10

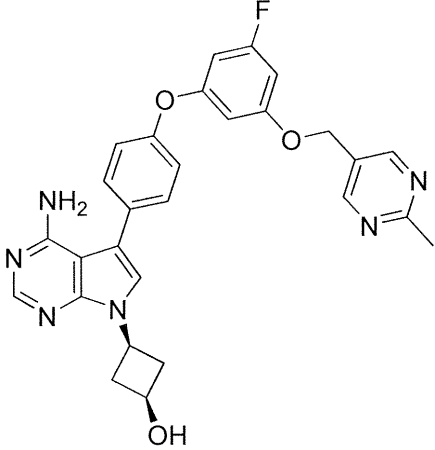
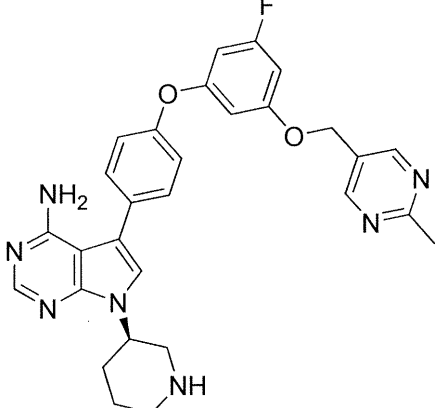
20

30

40

23		$[M+H]^+=582.2;$	10
24		$[M+H]^+=515.2;$	20
25		$[M+H]^+=568.2;$	30



26		[M+H] <sup>+</sup> =513.2 または
27		[M+H] <sup>+</sup> =526.2

10

20

30

40

50

## 【0200】

生物学的アッセイ

キナーゼ活性を測定するアッセイについて、記載される実施例でさらに詳細に説明する。

## 【0201】

キナーゼ阻害

Btkキナーゼ阻害アッセイ

方法A

ヒスチジntag付加組換えヒト完全長ブルトン型無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ (Btk) および Millipore (登録商標) 社が供給する KinEASE (商標) FP Fluorescein Green Assay の改変プロトコルを用いて、蛍光偏光法ベースのキナーゼアッセイを 384 ウェルプレートフォーマットで実施した。キナーゼ反応を 250 μM の基質、10 μM の ATP および濃度可変の被験試料の存在下、室温で 60 分間実施した。EDTA / kinase 検出試薬で反応を停止させた。500 機器で測定する蛍光偏光法により基質ペプチドのリン酸化を検出した。得られた用量反応曲線から、非線形近似曲線を用いた Graph Pad Prism (登録商標) を用いて IC<sub>50</sub> を算出した。各酵素に対する ATP の K<sub>m</sub> を実験により求め、チェン・プルソフ式を用いて K<sub>i</sub> 値を算出した (Cheng Y, Prusoff W. H. (1973) Relationship between the the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction'. Biochem Pharmacol 22 (23): 3099 - 108 を参照されたい)。K<sub>i</sub> 値を表 2 a および 2 b に報告する。

## 【0202】

## 【表 2】

表 2 a : B t k の阻害

化合物	EC <sub>50</sub> (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a
5	a
6	a
7	a
8	a
9	a
10	b
11	a
12	a
13	a
14	a
15	b
17	a
18	a
23	a

a-Ki<100nM; b-100nM<Ki<1000nM、c-Ki>1000nM

## 【0203】

## 方法 B

Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited社で実施されるKinaseProfiler放射測定プロテインキナーゼアッセイを用いて、選択した化合物のヒトBTKキナーゼ(hBTK)に対するin vitro効力を明らかにした。

## 【0204】

hBTKキナーゼは緩衝液で希釈し、化合物はいずれも、最終アッセイ濃度が50倍になるよう100%DMSOで調製した。上記のアッセイプロトコルに詳述されるように、この化合物の作業ストックを反応の第一成分としてアッセイウェルに加えた後、残りの成分を加えた。MgATPミックスの添加により反応を開始させた。キナーゼ反応を250μMの基質、10mMの酢酸マグネシウム、[ - 33P - ATP ] (比活性約500cpm/pmol、必要に応じた濃度)および濃度可変の被験試料の存在下、室温で40分間実施した。アッセイのATP濃度には見かけの濃度15μMを含めた。3%リン酸溶液の添加により反応を停止させた。次いで、反応物10μLをP30フィルターマットにスポットし、75mMリン酸で5分間、3回洗浄し、メタノールで1回洗浄した後、乾燥させてシンチレーション計数法に供した。さらに、陽性対照ウェルには、目的とする化合物以外の反応成分をすべて含めるが、溶媒効果を考慮してDMSO(最終濃度2%)をウェルに加えるほか、ブランクウェルには、反応成分をすべて含め、目的とする化合物を参照阻害剤に置き換える。これによりキナーゼ活性が打ち消され、ベースライン(残存キナーゼ活性0%)が確立される。EC<sub>50</sub>を推定することにより各化合物の効力を報告した。

## 【0205】

10

20

30

40

50

## 【表 3】

表 2 b : B t k の阻害

化合物	EC <sub>50</sub> (nM)
19	a
20	a
21	a
22	a
24	b
25	a
26	a

10

a - EC<sub>50</sub> < 100 nM; b - 100 nM < EC<sub>50</sub> < 1000 nM、c - EC<sub>50</sub> > 1000 nM。

## 【0206】

## 細胞アッセイ

## 脾細胞増殖アッセイ

抗 IgM に応答した脾細胞の増殖は B t k の阻害によって阻止することができる。6 週齢の雄 CD1 マウス (Charles River Laboratories 社) から脾細胞を採取した。マウスの脾臓を手作業で PBS 中で破壊し、70 μm セルストレーナーを用いてろ過した後、塩化アンモニウムで赤血球を溶解させた。細胞を洗浄し、脾細胞培地 (10% 熱不活性化 FBS、0.5 × 非必須アミノ酸、10 mM HEPES、50 μM ベータメルカプトエタノールを添加した HyClone RPMI) に再懸濁させ、37℃、5% CO<sub>2</sub> で 2 時間インキュベートして、付着細胞を除去した。96 ウェルプレートに浮遊細胞を 1 ウェル当たり 50,000 個播種し、37℃、5% CO<sub>2</sub> で 1 時間インキュベートした。脾細胞を 10,000 nM 曲線の式 I の化合物で 1 時間、3 連で前処理した後、2.5 μg/ml の抗 IgM F(ab')<sub>2</sub> (Jackson ImmunoResearch 社) で 72 時間、細胞増殖を刺激した。Cell Titer - Glo Luminescent Assay (Promega 社) により細胞増殖を測定した。GraphPad Prism ソフトウェアを用いて、用量反応化合物曲線から EC<sub>50</sub> 値 (賦形剤処置対照と比較した化合物存在下での 50% 増殖) を算出した。

20

30

## 【0207】

EC<sub>50</sub> 値を表 3 に報告する。

## 【0208】

## 【表 4】

表 3 : 脾細胞増殖の阻害

化合物	EC <sub>50</sub> (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a
5	a
6	a
7	b
8	b
9	b
10	b
11	b
12	b
13	b
14	b
15	b
17	a
18	a
19	a
20	b
21	a
22	b
23	a

10

20

30

40

24	a
25	a
26	a

a-EC<sub>50</sub><100 nM; b-100 nM<EC<sub>50</sub><1000 nM、c-EC<sub>50</sub>>1000 nM。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CA2014/000848</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>C07D 487/04</i> (2006.01), <i>A61K 31/519</i> (2006.01), <i>A61K 49/00</i> (2006.01), <i>A61K 51/04</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 37/06</i> (2006.01) (more IPCs on the last page)		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) CAS Database (Registry, CAPLUS, CASREACT, MARPAT), Questel Orbit (keywords: protein kinase)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2003/0153752 A1 (Hirst et al.) 14 August 2003 (14-08-2003) Abstract; Paragraphs [0291], [0035]-[0072], [0298], [0418] [0427], [0467]-[0490]; Claims	1-5, 8-34 6, 7
X A	WO 01/72751 A1 (Hirst, Gavin et al.) 04 October 2001 (04-10-2001) Abstract; page 20, lines 22-24; page 79, lines 2-3; pages 94-95; Claims	1-5, 8-34 6, 7
X A	US 2003/0187001 A1 (Calderwood et al.) 02 October 2003 (02-10-2003) Abstract; paragraphs [0052],[0053], [0057]-[0063], [0111],[0228], [0299]-[0302]; Claims	1-5, 8-34 6, 7
X A	WO 00/17203 (Hirst et al.) 30 March 2000 (30-03-2000) Abstract; page 50, lines 7-14; page 64, Scheme 1; pages 65-66; Claims	1-5, 8-34 6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 22 January 2015 (22-01-2015)		Date of mailing of the international search report 11 February 2015 (11-02-2015)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer  May Ling Nung (819) 997-2939

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CA2014/000848</b>
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	CA 2 813 299 A1 (PHARMASCIENCE INC.) 17 October 2014 (17-10-2014) The whole document	1-34
P,Y	CA 2 782 774 A1 (PHARMASCIENCE INC.) 06 January 2014 (06-01-2014) The whole document	1-34
P,Y	CA 2 779 184 A1 (PHARMASCIENCE INC.) 30 November 2013 (30-11-2013) The whole document	1-34

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International application No.  
**PCT/CA2014/000848**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2003153752A1	14 August 2003 (14-08-2003)	US2003153752A1	14 August 2003 (14-08-2003)
		US6713474B2	30 March 2004 (30-03-2004)
		AT266817T	15 May 2004 (15-05-2004)
		AU753555B2	24 October 2002 (24-10-2002)
		AU753555C	03 July 2003 (03-07-2003)
		AU2013300A	19 June 2000 (19-06-2000)
		AU6048499A	10 April 2000 (10-04-2000)
		BG105346A	31 December 2001 (31-12-2001)
		BR9913887A	23 October 2001 (23-10-2001)
		CA2344249A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		CN1335849A	13 February 2002 (13-02-2002)
		CZ20010960A3	17 October 2001 (17-10-2001)
		DE69917320D1	17 June 2004 (17-06-2004)
		DE69917320T2	16 September 2004 (16-09-2004)
		DK1135617T3	20 September 2004 (20-09-2004)
		EP1114053A1	11 July 2001 (11-07-2001)
		EP1135617A1	26 September 2001 (26-09-2001)
		EP1135617B1	12 May 2004 (12-05-2004)
		ES2216622T3	18 October 2004 (18-10-2004)
		HU0200403A2	29 June 2002 (29-06-2002)
		HU0200403A3	28 July 2004 (28-07-2004)
		ID29028A	26 July 2001 (26-07-2001)
		IL141866D0	10 March 2002 (10-03-2002)
		JP2002626500A	20 August 2002 (20-08-2002)
		NO20012762D0	05 June 2001 (05-06-2001)
		NO20012762A	25 July 2001 (25-07-2001)
		NO321521B1	15 May 2006 (15-05-2006)
		NO20011356D0	16 March 2001 (16-03-2001)
		NO20011356A	16 May 2001 (16-05-2001)
		NZ510588A	29 August 2003 (29-08-2003)
		PL346700A1	25 February 2002 (25-02-2002)
		PT1135617E	31 August 2004 (31-08-2004)
		RU2001111033A	20 May 2003 (20-05-2003)
		SK3842001A3	04 April 2002 (04-04-2002)
		TR200101186T2	22 October 2001 (22-10-2001)
		US6589666B1	08 July 2003 (08-07-2003)
		WO0017203A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		WO0032945A1	08 June 2000 (08-06-2000)
		ZA200102204A	18 March 2002 (18-03-2002)
WO0172751A1	04 October 2001 (04-10-2001)	WO0172751A1	04 October 2001 (04-10-2001)
		AU4057000A	08 October 2001 (08-10-2001)
US2003187001A1	02 October 2003 (02-10-2003)	US2003187001A1	02 October 2003 (02-10-2003)
		US7863444B2	04 January 2011 (04-01-2011)
		AT242245T	15 June 2003 (15-06-2003)
		AT310001T	15 December 2005 (15-12-2005)
		AU748884B2	13 June 2002 (13-06-2002)
		AU752474B2	19 September 2002 (19-09-2002)
		AU6047599A	10 April 2000 (10-04-2000)
		AU6829398A	12 October 1998 (12-10-1998)
		BG64282B1	31 August 2004 (31-08-2004)
		BG103785A	30 June 2000 (30-06-2000)
		BG105355A	30 November 2001 (30-11-2001)
		BR9808281A	16 May 2000 (16-05-2000)
		BR9913688A	08 January 2002 (08-01-2002)
		CA2283961A1	24 September 1998 (24-09-1998)
		CA2344262A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		CN1259950A	12 July 2000 (12-07-2000)
		CN1134439C	14 January 2004 (14-01-2004)
		CN1326457A	12 December 2001 (12-12-2001)
		CZ20010959A3	12 December 2001 (12-12-2001)



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

International application No.

**PCT/CA2014/000848**

		DE69815317D1	10 July 2003 (10-07-2003)
		DE69815317T2	07 April 2005 (07-04-2005)
		DE69928414D1	22 December 2005 (22-12-2005)
		DE69928414T2	03 August 2006 (03-08-2006)
		DK0970084T3	29 September 2003 (29-09-2003)
		EP0970084A1	12 January 2000 (12-01-2000)
		EP0970084B1	04 June 2003 (04-06-2003)
		EP1114052A1	11 July 2001 (11-07-2001)
		EP1114052B1	16 November 2005 (16-11-2005)
		ES2202827T3	01 April 2004 (01-04-2004)
		ES2253930T3	01 June 2006 (01-06-2006)
		HK1039325A1	24 February 2006 (24-02-2006)
		HU0001507A2	28 October 2000 (28-10-2000)
		HU0001507A3	28 January 2002 (28-01-2002)
		HU0200355A2	29 June 2002 (29-06-2002)
		HU0200355A3	28 July 2004 (28-07-2004)
		ID24653A	27 July 2000 (27-07-2000)
		ID28362A	17 May 2001 (17-05-2001)
		IL131562D0	28 January 2001 (28-01-2001)
		IL141867D0	10 March 2002 (10-03-2002)
		JP2001516353A	25 September 2001 (25-09-2001)
		JP2002527359A	27 August 2002 (27-08-2002)
		NO994509A	17 September 1999 (17-09-1999)
		NO994509D0	17 September 1999 (17-09-1999)
		NO313962B1	06 January 2003 (06-01-2003)
		NO20011357D0	16 March 2001 (16-03-2001)
		NO20011357A	14 May 2001 (14-05-2001)
		NZ337529A	27 October 2000 (27-10-2000)
		NZ510587A	28 November 2003 (28-11-2003)
		PL335685A1	08 May 2000 (08-05-2000)
		PL347138A1	25 March 2002 (25-03-2002)
		PT970084E	31 October 2003 (31-10-2003)
		SK125999A3	18 May 2000 (18-05-2000)
		SK3852001A3	04 March 2003 (04-03-2003)
		TR9902301T2	21 December 1999 (21-12-1999)
		TR200101395T2	21 November 2001 (21-11-2001)
		US6001839A	14 December 1999 (14-12-1999)
		WO0017202A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		WO9841525A1	24 September 1998 (24-09-1998)
		ZA200102201A	15 March 2002 (15-03-2002)
WO0017203A1	30 March 2000 (30-03-2000)	WO0017203A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		AT266817T	15 May 2004 (15-05-2004)
		AU753555B2	24 October 2002 (24-10-2002)
		AU753555C	03 July 2003 (03-07-2003)
		AU2013300A	19 June 2000 (19-06-2000)
		AU6048499A	10 April 2000 (10-04-2000)
		BG105346A	31 December 2001 (31-12-2001)
		BR9913887A	23 October 2001 (23-10-2001)
		CA2344249A1	30 March 2000 (30-03-2000)
		CN1335849A	13 February 2002 (13-02-2002)
		CZ20010960A3	17 October 2001 (17-10-2001)
		DE69917320D1	17 June 2004 (17-06-2004)
		DE69917320T2	16 September 2004 (16-09-2004)
		DK1135617T3	20 September 2004 (20-09-2004)
		EP1114053A1	11 July 2001 (11-07-2001)
		EP1135617A1	26 September 2001 (26-09-2001)
		EP1135617B1	12 May 2004 (12-05-2004)
		ES2216622T3	16 October 2004 (16-10-2004)
		HU0200403A2	29 June 2002 (29-06-2002)
		HU0200403A3	28 July 2004 (28-07-2004)
		ID29028A	26 July 2001 (26-07-2001)
		IL141866D0	10 March 2002 (10-03-2002)
		JP2002526500A	20 August 2002 (20-08-2002)
		NO20012762D0	05 June 2001 (05-06-2001)
		NO20012762A	25 July 2001 (25-07-2001)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CA2014/000848**

		NO321521B1 NO20011356D0 NO20011356A NZ510588A PL346700A1 PT1135617E RU2001111033A SK3842001A3 TR200101186T2 US6589666B1 US2003153752A1 US6713474B2 WO0032945A1 ZA200102204A	15 May 2006 (15-05-2006) 16 March 2001 (16-03-2001) 16 May 2001 (16-05-2001) 29 August 2003 (29-08-2003) 25 February 2002 (25-02-2002) 31 August 2004 (31-08-2004) 20 May 2003 (20-05-2003) 04 April 2002 (04-04-2002) 22 October 2001 (22-10-2001) 08 July 2003 (08-07-2003) 14 August 2003 (14-08-2003) 30 March 2004 (30-03-2004) 08 June 2000 (08-06-2000) 18 March 2002 (18-03-2002)
CA2782774A1	06 January 2014 (06-01-2014)	CA2782774A1 WO2014005217A1	06 January 2014 (06-01-2014) 09 January 2014 (09-01-2014)
CA2779184A1	30 November 2013 (30-11-2013)	CA2779184A1 CA2813299A1 CA2874211A1 WO2013177668A1	30 November 2013 (30-11-2013) 17 October 2014 (17-10-2014) 05 December 2013 (05-12-2013) 05 December 2013 (05-12-2013)
CA2813299A1	17 October 2014 (17-10-2014)	CA2813299A1 CA2779184A1 CA2874211A1 WO2013177668A1	17 October 2014 (17-10-2014) 30 November 2013 (30-11-2013) 05 December 2013 (05-12-2013) 05 December 2013 (05-12-2013)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CA2014/000848**

*A61P 9/10* (2006.01)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 33/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P	29/00	
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P	33/02	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P	37/02	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P	19/02	
<b>G 0 1 N 33/53 (2006.01)</b>		A 6 1 P	9/00	
<b>G 0 1 N 33/533 (2006.01)</b>		G 0 1 N	33/53	S
<b>G 0 1 N 33/534 (2006.01)</b>		G 0 1 N	33/53	U
		G 0 1 N	33/533	
		G 0 1 N	33/534	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ローレント , アレイム

カナダ国 , エイチ 4 ピー 2 ティー 4 , ケベック , モントリオール , スイート 1 0 0 , 6 1 1 1  
ロワイヤルムン アベニュー , ファーマサイエンス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ローズ , ヤニック

カナダ国 , エイチ 4 ピー 2 ティー 4 , ケベック , モントリオール , スイート 1 0 0 , 6 1 1 1  
ロワイヤルムン アベニュー , ファーマサイエンス インコーポレイテッド内

F ターム ( 参考 ) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF05 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB26 ZB38 ZC20 ZC41