

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6059260号
(P6059260)

(45) 発行日 平成29年1月11日 (2017. 1. 11)

(24) 登録日 平成28年12月16日 (2016. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/18 (2006. 01)

C O 7 D 498/18 C S P

A 6 1 K 31/5386 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/00 (2006. 01)

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 37/06 (2006. 01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 12 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-558733 (P2014-558733)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月18日 (2012. 12. 18)
 (65) 公表番号 特表2015-508099 (P2015-508099A)
 (43) 公表日 平成27年3月16日 (2015. 3. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/070252
 (87) 国際公開番号 W02013/126132
 (87) 国際公開日 平成25年8月29日 (2013. 8. 29)
 審査請求日 平成27年12月18日 (2015. 12. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/601, 101
 (32) 優先日 平成24年2月21日 (2012. 2. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 2 5 0
 Frankfurter Str. 2 5
 O, D-6 4 2 9 3 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 復代理人 100207343
 弁理士 木羽 邦敏

最終頁に続く

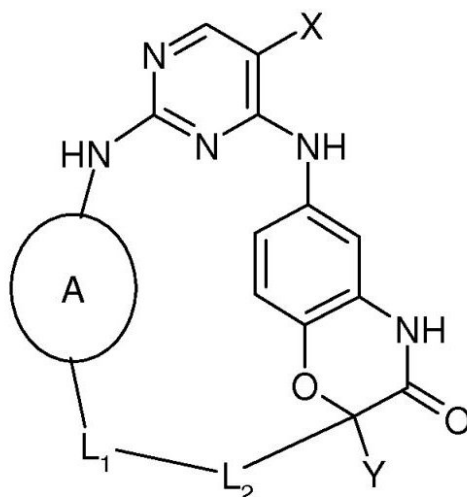
(54) 【発明の名称】 環状ジアミノピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

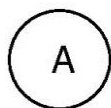
式 I

【化 1】



式中、

【化 2】



は、フェニレンまたは 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1, 6 - ジイルを示し、その各々は非置換であるか、または O A によって単置換されており、

X は、H a l を示し、

Y は、1、2、3 または 4 個の C 原子を有するアルキルを示し、

L₁ は、(CH₂)_nNR¹CO、(CH₂)_n、NH(CH₂)_n、OCH₂CHOH
、NHCO(CH₂)_n、CO(CH₂)_nNR¹、CONR²、(CH₂)_nCONR¹、O(CH₂)_pCONR¹、NR¹CONR³CHR⁴CONR¹、SO₂NR¹(CH₂)_pCONR¹ または O(CH₂)_pNR¹CO を示し、

L₂ は、O(CH₂)_p、(CH₂)_nNR¹CO、O(CH₂)_pNR¹CO、CHR⁵NR¹CO または CHR³NR⁴CO を示し、

R¹ は、H またはメチルを示し、

R² は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、2, 3 - ジヒドロ - ピラゾリル、1, 2 - ジヒドロ - ピリジルまたはテトラヒドロピラニルを示し、その各々は、非置換であるか、または A および / もしくは = O によって単置換もしくは二置換されており、

R³ および R⁴ は、一緒に 2 つ、3 つまたは 4 つの CH₂ 基を有するアルキレン鎖を示し、

R⁵ は、A またはベンジルを示し、

A は、1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子は F によって置き換えられていてもよく、かつ / またはここで 1 つもしくは 2 つの隣接していない CH および / もしくは CH₂ 基は O もしくは N によって置き換えられていてもよく、H a l は、F、Cl、Br または I を示し、

n は、0、1、2、3 または 4 を示し、

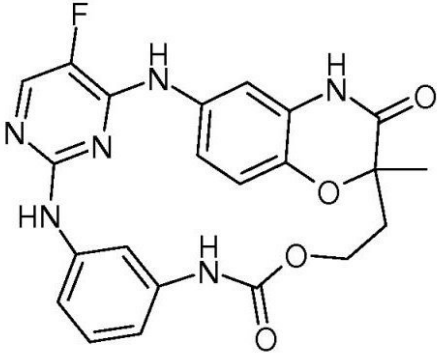
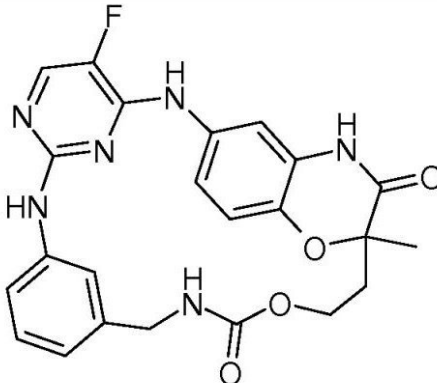
p は、1、2、3 または 4 を示す、

で表される化合物、またはそれらの薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

以下の群

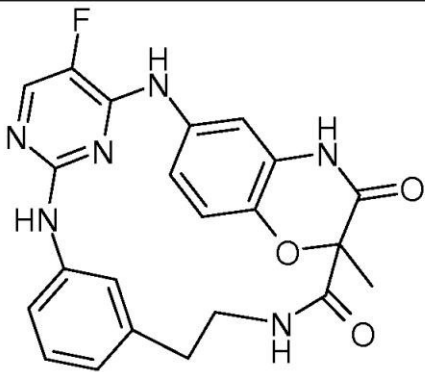
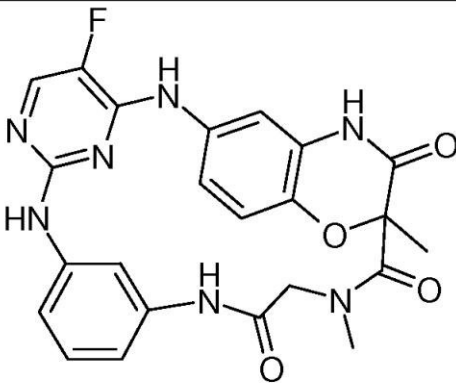
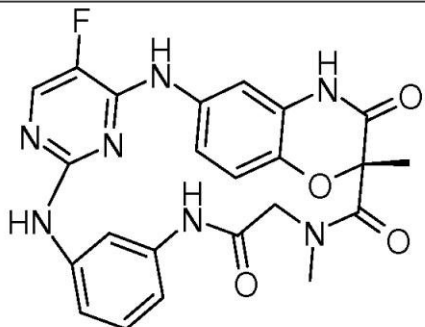
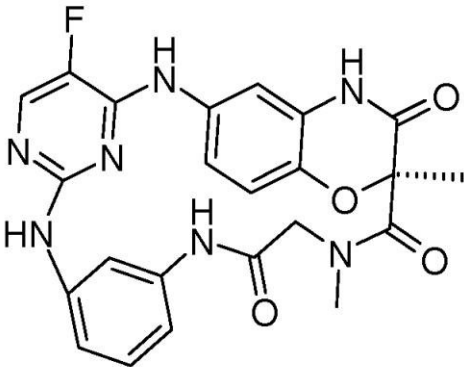
【表 1】

番号	構造
"6"	 <p>Chemical structure of compound 6: A 4-fluorophenyl ring is connected via its nitrogen atom to the 2-position of a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is also connected via its nitrogen atom to a phenyl ring. This phenyl ring is connected via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is part of a cyclic ester (lactone) system. The lactone ring is fused to a benzene ring, which is also connected to a carbonyl group. The structure is a complex polycyclic molecule with multiple nitrogen and oxygen atoms.</p>
"9"	 <p>Chemical structure of compound 9: A 4-fluorophenyl ring is connected via its nitrogen atom to the 2-position of a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is also connected via its nitrogen atom to a phenyl ring. This phenyl ring is connected via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is part of a cyclic ester (lactone) system. The lactone ring is fused to a benzene ring, which is also connected to a carbonyl group. The structure is a complex polycyclic molecule with multiple nitrogen and oxygen atoms.</p>

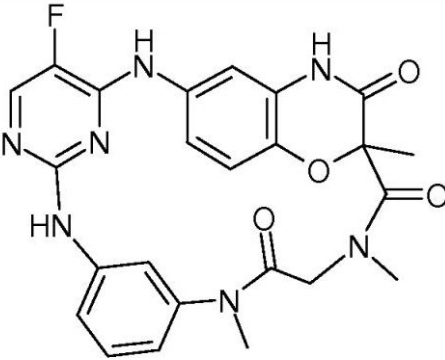
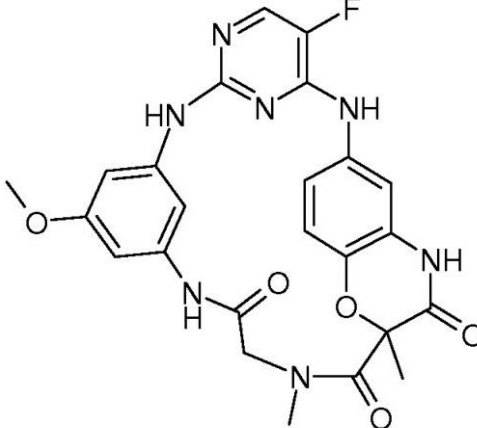
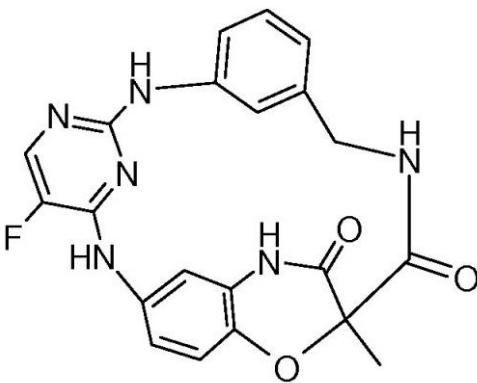
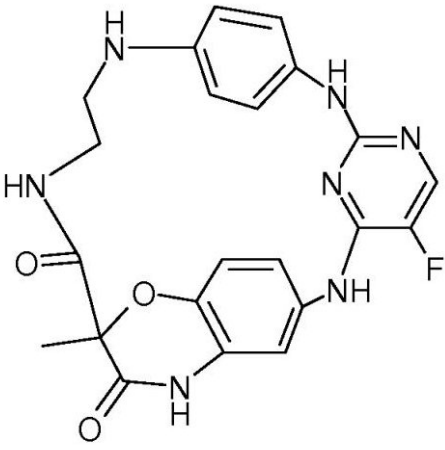
10

20

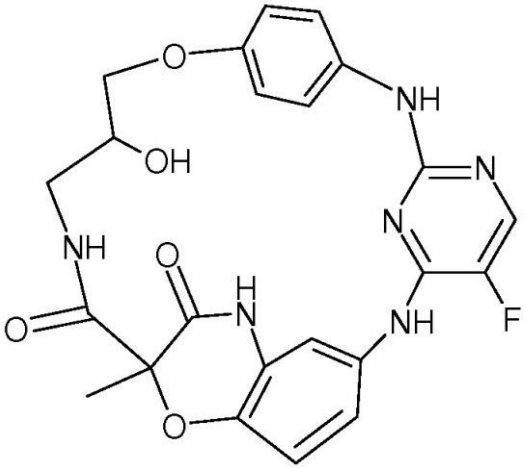
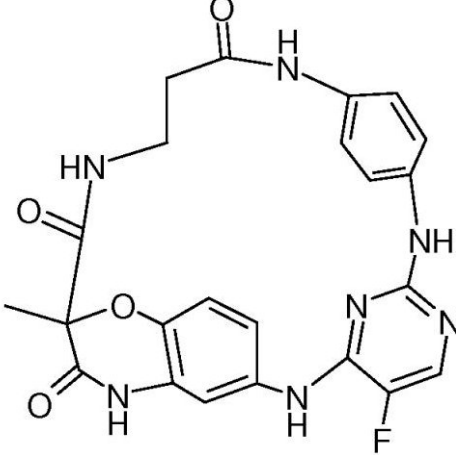
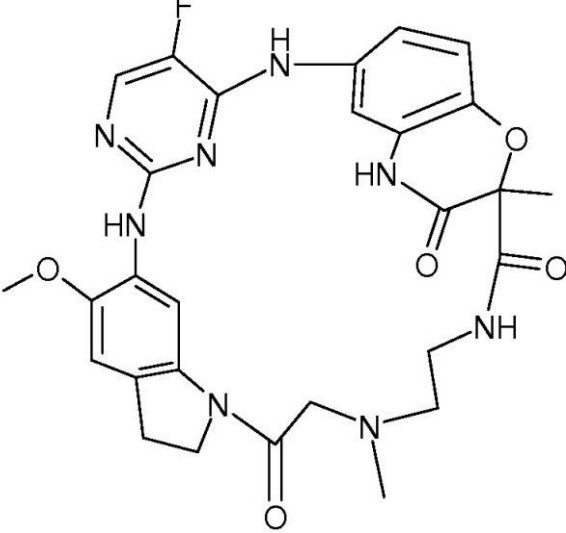
【表 2】

"12"		10
"15"		20
"16"		30
"17"		40

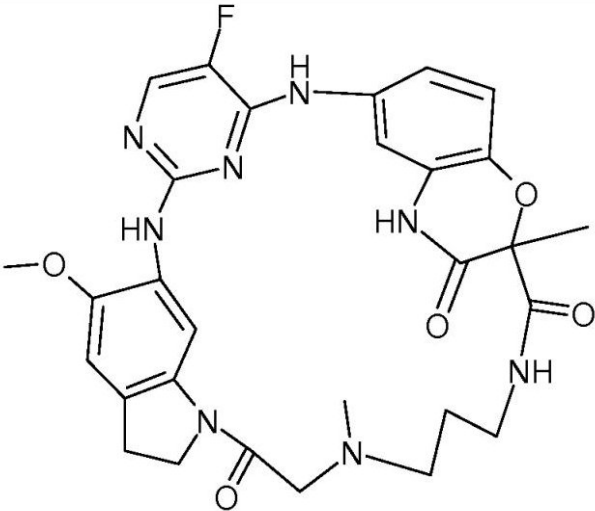
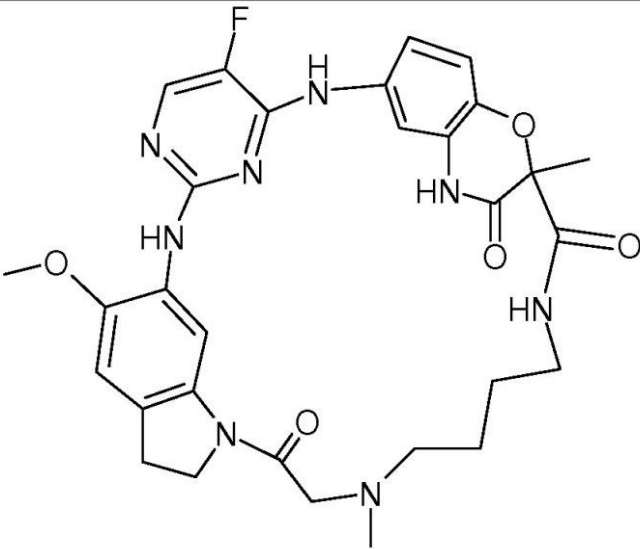
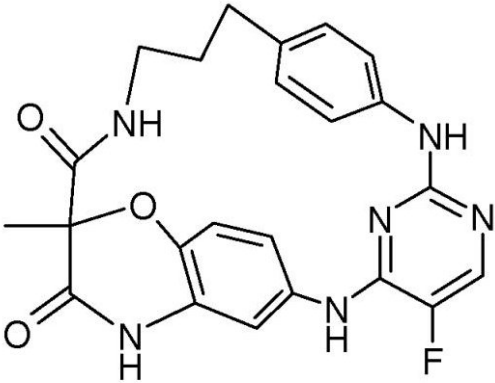
【表 3】

"B1"		10
"B2"		20
"B3"		30
"B4"		40

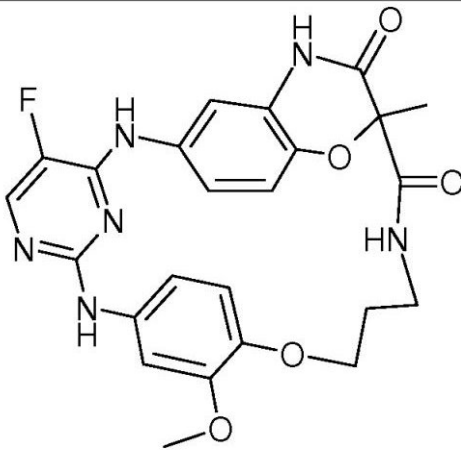
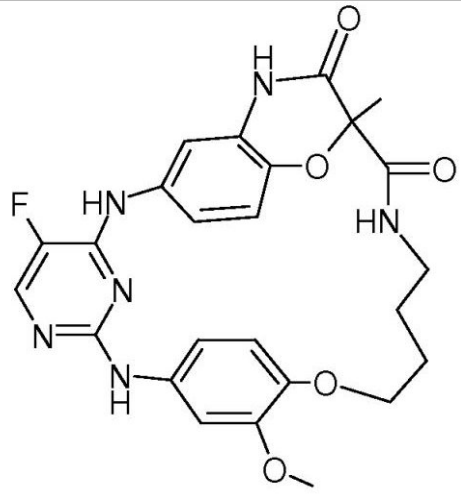
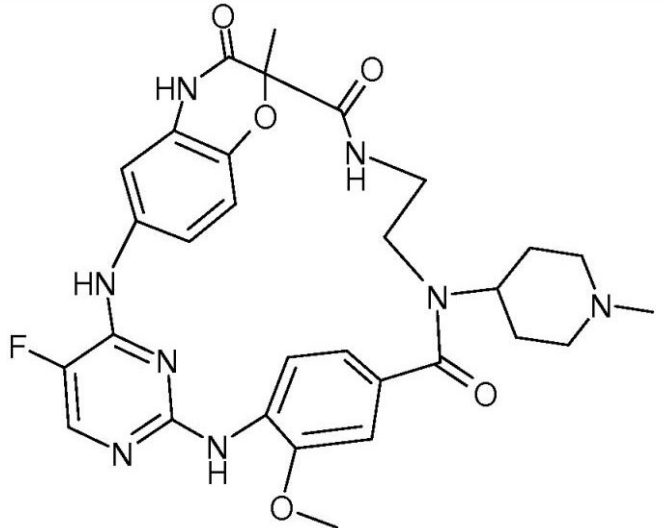
【表 4】

"B5"		10
"B6"		20
"B7"		30 40

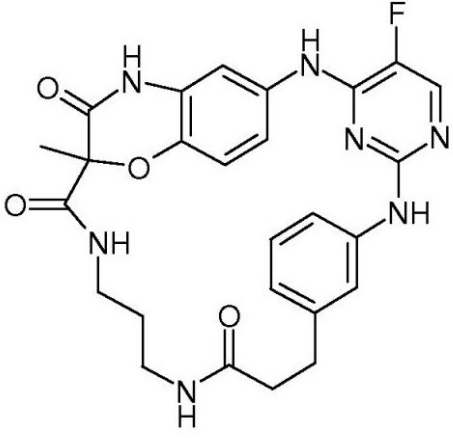
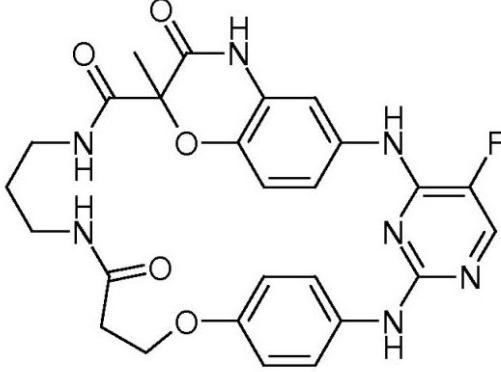
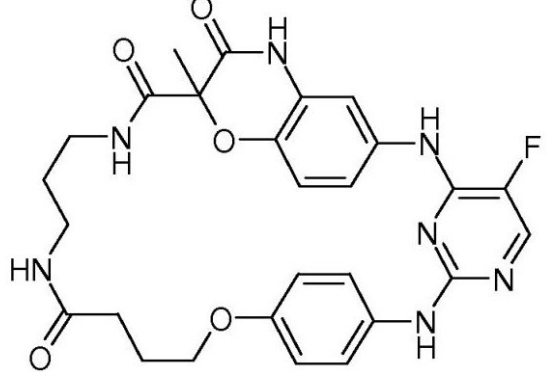
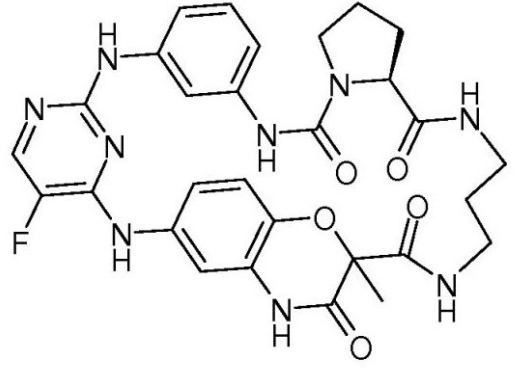
【表 5】

"B8"		10
"B9"		20 30
"B10"		40

【表 6】

"B11"		10
"B12"		20
"B13"		30 40

【表 7】

"B14"	
"B15"	
"B16"	
"B17"	

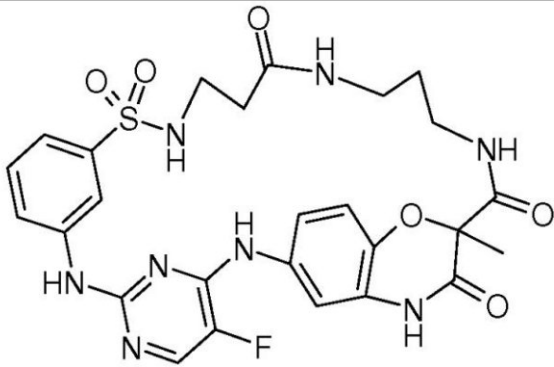
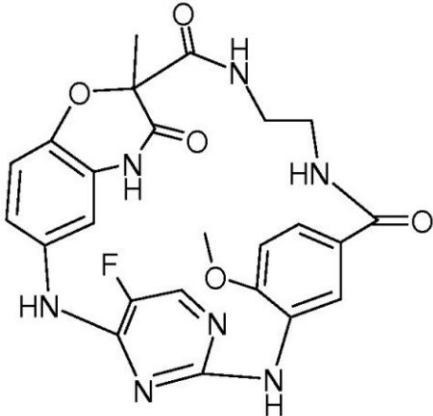
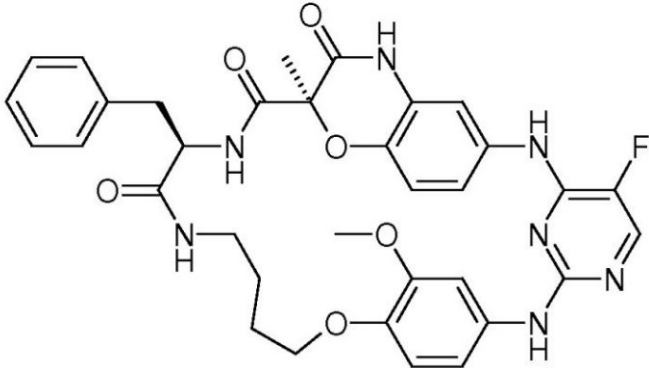
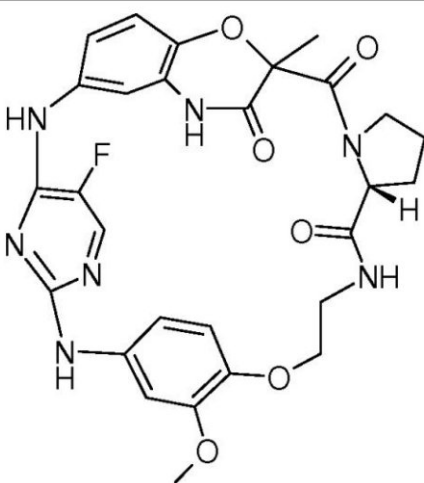
10

20

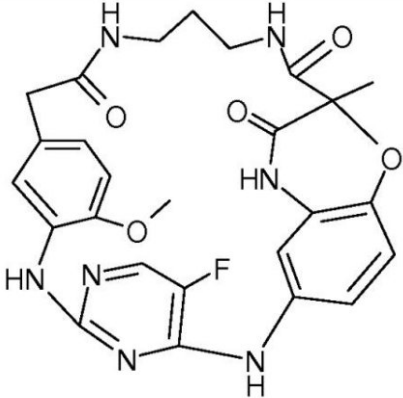
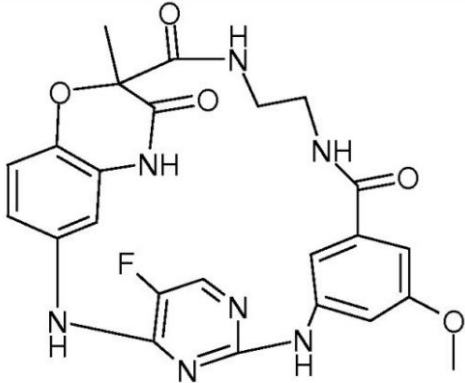
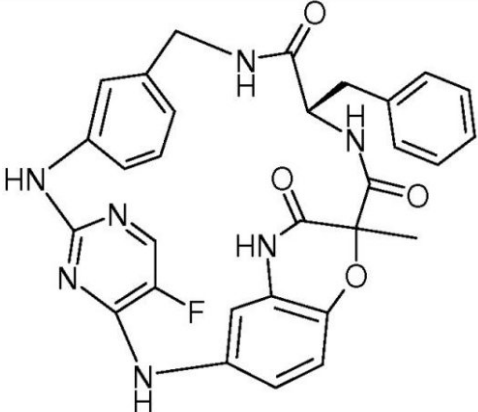
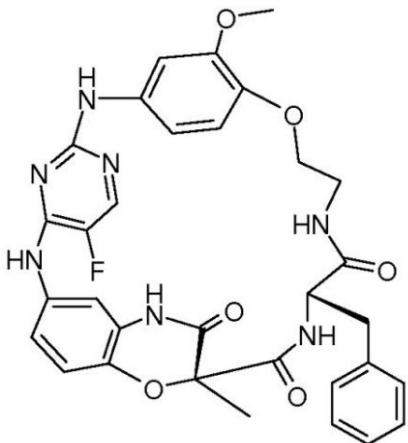
30

40

【表 8】

"B18"		10
"B19"		20
"B20"		30
"B21"		40

【表 9】

"B22"	
"B23"	
"B24"	
"B25"	

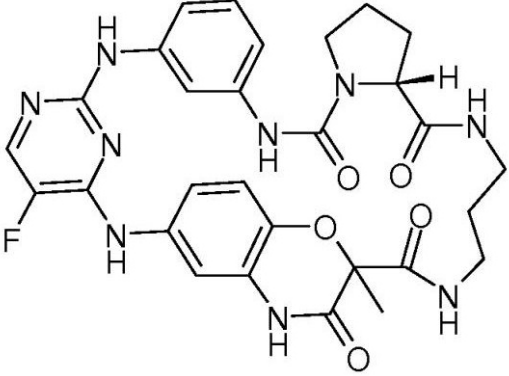
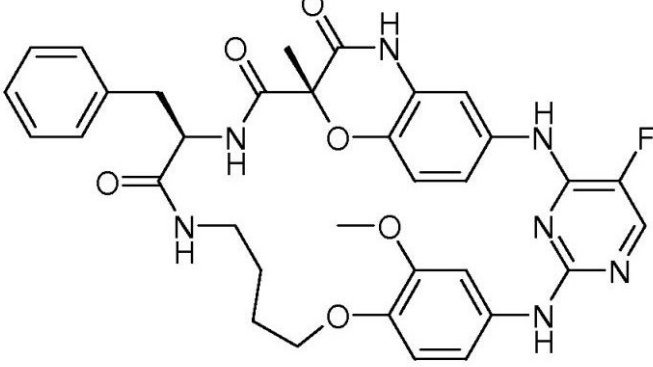
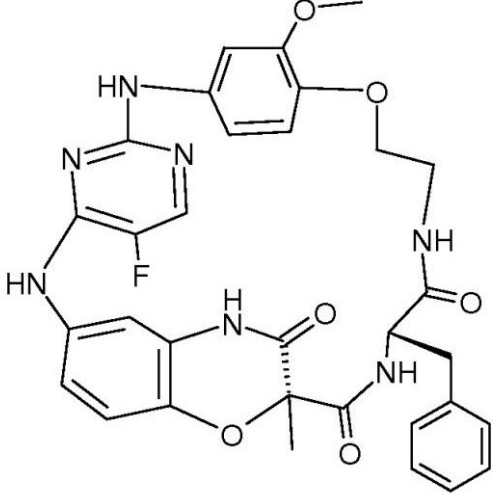
10

20

30

40

【表 10】

"B26"	
"B27"	
"B28"	

10

20

30

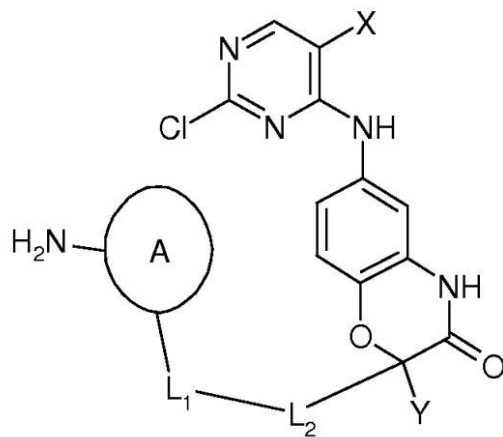
から選択された、請求項 1 に記載の化合物、それらの薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 3】

請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体の製造方法であって、式 I I

40

【化 3】

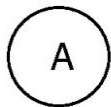


II

10

式中、

【化 4】



20

式中、
 【化 4】
 L₁、L₂、X および Y は、請求項 1 において示した意味を有する、
 で表される化合物を環化する、

あるいは

前記環化に加え、さらに、その塩の 1 種に変換する
 ことを特徴とする、前記方法。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体
 もしくは立体異性体、またはあらゆる比率のそれらの混合物の少なくとも 1 種、および任
 意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 5】

30

炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓性状態
 、がん、感染症、神経変性疾患、神経炎症性疾患、心血管病もしくは、メタボリック状態
 の処置および／または防止のための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

がんの処置および／または防止のための請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物であって
 、ここで処置するべきがんが固形腫瘍、血液腫瘍または免疫系の腫瘍である、医薬組成物
 。

【請求項 7】

固形腫瘍が上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、
 前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む骨、胚組
 織腫瘍を含む生殖細胞、および／または肺の腫瘍の群に由来する、単球性白血病、肺腺癌
 、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒
 色腫の群に由来する、請求項 6 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8】

関節リウマチ、全身性ループス、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血傷害、巨細胞性
 動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性線維症、乾癬、シェーグレン症候群および移植器
 官拒絶の群から選択された疾患の処置および／または防止のための、請求項 4 または 5 に
 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

アルツハイマー病、ダウン症候群、アミロイドーシス - オランダ型を有する遺伝性脳出

50

血、脳アミロイド血管症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病およびパーキンソン病の群から選択された疾患の処置および／または防止のための、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

リーシュマニア、らい菌、結核菌および／またはマイコバクテリウム・アビウムを含むマイコバクテリア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C 型肝炎ウイルスの群から選択された疾患の処置および／または防止のための、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはあらゆる比率のそれらの混合物の少なくとも 1 種、ならびに少なくとも 1 種のさらなる医薬活性材料を含む医薬組成物。

10

【請求項 1 2】

(a) 有効量での請求項 1 または 2 に記載の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、またはあらゆる比率のそれらの混合物ならびに

(b) 有効量でのさらなる医薬活性成分
の別箇のパックからなるセット (キット) 。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【 0 0 0 1】

本発明の背景

本発明は、価値のある特性、特に、医薬の調製に使用することができる特性を有する新規化合物の発見を目的とした。

【 0 0 0 2】

本発明は、化合物に、ならびにキナーゼ、特にチロシンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、調節および／または調整における化合物の使用に、さらにはこれらの化合物を含む医薬組成物に、ならびにキナーゼ誘発性疾患を処置するための化合物の使用に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3】

30

タンパク質キナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化および細胞生存を含む、ほぼすべての細胞プロセスを調節するため、それらは、様々な病態に対する治療介入のための魅力的な標的である。例えば、タンパク質キナーゼが極めて重要な役割を果たす細胞周期制御および血管新生は、これらに限定されないが、がん、炎症性疾患、異常な血管新生およびそれらに関連する疾患、アテローム性動脈硬化、黄斑変性、糖尿病、肥満、ならびに痛みなどの、多数の疾患状態に関連する細胞プロセスである。

【 0 0 0 4】

マスト細胞の活性化に続くシグナリング経路において重大な事象の 1 つは、チロシンキナーゼ S y k の活性化である。マスト細胞は、炎症誘発性メディエーターおよびサイトカインを放出することにより、喘息およびアレルギー性疾患において決定的な役割を果たす。I g E の高親和性受容体である F c R J の、抗原を介する凝集は、マスト細胞の活性化という結果をもたらす。これによって、ヒスタミン、プロテアーゼ、ロイコトリエンおよびサイトカインを含むメディエーターの放出をもたらす一連のシグナリング事象が引き起こされる。これらのメディエーターは、増大した血管透過性、粘液産生、気管支収縮、組織分解および炎症を引き起こし、よって、ぜんそくおよびアレルギー性疾患の病因ならびに兆候において重大な役割を果たす。S y k キナーゼは、全ての後続シグナリングの中心的なイニシエーターとして作用し、メディエーターの放出をもたらす。シグナリング経路における S y k キナーゼの決定的な役割は、S y k キナーゼの阻害剤として機能する S y k キナーゼの S H 2 ドメインを含有するタンパク質による、メディエーター放出の完全な阻害により、実証された (J. A. Taylor et al, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157

40

50

(1995))。

【 0 0 0 5 】

S y k (脾臓チロシンキナーゼ (Spleen-Tyrosine-Kinase)) は、とりわけ Z A P 7 0、P y k 2、A b l、T i e 2、K D R および H E R を含む細胞内チロシンキナーゼのサブファミリーに属する 7 2 k D a の非受容体チロシンキナーゼである。S y k は、F c R (F c R I、I I、I I I F、F c R I、F c R) および B C R シグナリングの主要なレギュレーターであり、造血系のいたるところに、ならびに、線維芽細胞、破骨細胞、肝細胞、上皮細胞および神経細胞において発現される。S Y K は、C 末端キナーゼドメインに加えて、2 つの S H 2 ドメインと 1 0 を超える自己リン酸化部位とを呈する¹。

【 0 0 0 6 】

S Y K は、その両方の S H 2 ドメインにより、リン酸化された I T A M (単球、マクロファージ、マスト細胞、好中球および B 細胞に発現された、F c R I、I I A、I I I A、F c R、F c R I および B C R などの免疫受容体に存在する、I T A M s (免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)) に特異的にリクルートされ、マスト細胞、B 細胞、マクロファージ、単球、好中球、好酸球、NK 細胞、D C 細胞、血小板および破骨細胞のそれらの受容体の活性化により引き起こされる免疫受容体シグナリングを特異的に仲介する^{1, 2}。

【 0 0 0 7 】

B C R 架橋の際、I g / I g の細胞質尾部の I T A M モチーフのチロシン残基は、S r c ファミリーキナーゼ L y n によりリン酸化され、S Y K に対するドッキング部位が生じ、よって、B C R 免疫複合体にリクルートされる。その後、S Y K は、S r c ファミリーキナーゼ L y n によりリン酸化され、活性化される。活性化の際、S Y K は、アダプタータンパク質 B L N K をリン酸化し、B T K および P L C₂ の両方のそれぞれの S H 2 ドメインを介したその相互作用を可能とする。S Y K リン酸化されひいては活性化された B T K は、今度は、P L C₂ をリン酸化し、活性化させ、I P₃ 形成、C a²⁺ 動員、P K C および M A P K の活性化、ならびにその結果として、N F A T、A P - 1 および N F B の転写因子活性化を招き、B 細胞の活性化および表面マーカー発現、サイトカインの放出、生存および増殖という結果をもたらす³。マスト細胞において、アレルゲン活性化 F c R I は、L Y N および F Y N にリン酸化され、S Y K をリクルートし、S Y K は今度は L Y N にリン酸化され、さらに自己リン酸化し、完全に活性化されるようになる。

【 0 0 0 8 】

活性化 S Y K は、2 つのアダプター分子 N T A L および L A T をリン酸化し、P L C₁、v a v、および P I 3 K の p 8 5 調節サブユニットなどの S H 2 含有タンパク質とのより多くのドッキング部位を作り出し、その結果、マスト細胞の脱顆粒化およびサイトカイン産生がもたらされる⁴。マスト細胞のシグナル伝達における S y k の決定的な役割は、ヒトドナーからの脱顆粒することができない好塩基球 (循環マスト細胞) の 1 0 ~ 1 5 % が低減した量の S y k タンパク質を有するという再現性のある観察により確認されている^{5, 6}。加えて、S Y K は破骨細胞の骨吸収活性に必要とされる。v₃ インテグリンによる破骨細胞の刺激の際、S Y K は、おそらく c - S r c により、D A P - 1 2 / F c R I I 依存性機構においてリン酸化のものとなり、S P L - 7 6 および V a v 3 リン酸化とそれに続く細胞骨格再構築とがもたらされる。S Y K 欠損破骨細胞は不活性であり、不完全な細胞骨格再構築を示す。これに相関し、S Y K 欠損胚は、欠陥的な骨格量を示す^{7, 8}。

【 0 0 0 9 】

リンパ節における B C R 媒介性 B 細胞活性化、ならびに、関節における樹状細胞、単球、マクロファージ、好中球およびマスト細胞の F c R を媒介性活性化は、リウマチ性関節炎 (R A) の間に生じる細胞病態生理学的機構の不可欠な要素である。

【 0 0 1 0 】

さらに、破骨細胞の活性化によって、この病理学の特質である、骨と軟骨との破壊がも

10

20

30

40

50

たらされる⁹。したがって、SYKシグナリングは、関節炎の進展の間に、炎症の周囲とその部位との両方において、要となる役割を果たすというべきである¹⁰。実際に、経口利用可能なSyk阻害剤R406(Rigelにより開発された)は、臨床スコアの有意な改善を誘導し、RAのマウスモデルにおいて血清サイトカイン濃度ならびに骨びらんを有意に減少させた^{11, 12}。さらに、この阻害剤は、ヒトのRA第II相試験において、有効性(ACRスコア改善)および良好な忍容性を示した^{13, 14, 15}。

【0011】

SLEにおいて、B細胞は、自己抗体の産生を介する病因に本質的に寄与し、その結果、免疫複合体形成、Fc受容体の刺激、最終的には、炎症の過剰かつ慢性的な活性化をもたらす。SLEのマウスモデルにおいて、Syk阻害剤による処置によって、クラススイッチした(class-switched)胚中心、辺縁帯、新たに形成されたB細胞および濾胞性B細胞の数の減少、したがって、疾患の緩和効果がもたらされる¹⁸。

【0012】

胸腺細胞および未感作T細胞において、TCRシグナルが細胞内チロシンキナーゼZAP-70により伝達されるが、複数の研究によって、分化したエフェクターT細胞、例えば多発性硬化症(MS)または全身性エリテマトーデス(SLE)の病態生理学に關与するものなどが、TCRゼータ鎖の下方調節、TCR/CD3チェーンの同時上方調節、およびFcRとのその相互作用を示すことが、示される。それらの研究により、エフェクター細胞におけるTCR/CD3/FcRガンマ複合体が、ZAP-70、チロシンキナーゼの代わりに、Sykをリクルートし活性化させることが示されている。TCRシグナリングにおけるこの生理的なスイッチは、未感作T細胞でも記憶T細胞でもなく、もっぱらエフェクターT細胞において生じる^{16, 17, 18}。そこで驚くほどのことではないが、SYK阻害剤は、SLEのマウスモデルにおいて、疾患の進行を遅らせること、および、生存を改善することを示した^{17, 18, 19, 20, 21}。

【0013】

SYK阻害剤はまた、喘息、アレルギー、多発性硬化症、ならびに、他の疾患、例えば血小板減少性紫斑病およびT細胞またはB細胞リンパ腫などにおける使用も見出されるかもしれない^{1, 10, 14, 22-35}。罹患前NZB/WマウスをSyk阻害剤で処置することにより、軽減した糸球体硬化、尿細管損傷、タンパク尿およびBUNレベルにより実証される、腎疾患進展を阻止した¹⁸。

【0014】

参考文献

1 . Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* 21, 148-154 (2000).

2 . Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* 43, 48-55.

3 . Lindvall, J.M., et al. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).

4 . Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 6, 218-230 (2006).

5 . Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* 125, 112-115 (2007).

6 . Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 104, 279-284 (1999).

【0015】

7 .Zou, W., et al. Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 176, 877-888 (2007).

8 .Reeve, J.L., et al. SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* 183, 1804-1812 (2009).

9 .Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373, 659-672 (2009).

10 .Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 13, 743-762 (2004).

11 .Braselmann, S., et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).

【 0 0 1 6 】

12 .Pine, P.R., et al. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).

13 .Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31, 47-57 (2009).

14 .Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 12, 174-185 (2009).

15 .Weinblatt, M.E., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).

16 .Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* 170, 4189-4195 (2003).

【 0 0 1 7 】

17 .Krishnan, S., et al. Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* 181, 8145-8152 (2008).

18 .Bahjat, F.R., et al. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 58, 1433-1444 (2008).

19 .Smith, J., et al. A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).

20 .Enyedy, E.J., et al. Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44, 1114-1121 (2001).

21 .Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 43, 32-47.

【 0 0 1 8 】

22 .Smith, J., et al. A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.

23 .Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in Fc epsilonRI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* 262, 28-34.

24 .Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B

10

20

30

40

50

. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 113, 3154-3160 (2009).

25 . Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase : a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 641-659 (2008).

【 0 0 1 9 】

26 . Friedberg, J.W., et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115, 2578-2585.

27 . Gao, C., et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).

28 . Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc γRI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* 182, 1397-1403 (2009).

29 . Chen, L., et al. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 111, 2230-2237 (2008).

30 . Ponzoni, M., et al. Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).

【 0 0 2 0 】

31 . Pechloff, K., et al. The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 207, 1031-1044 (2009).

32 . Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* 149, 508-517 (2010).

33 . Wilcox, R.A., et al. Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* 24, 229-232 (2009).

34 . Feldman, A.L., et al. Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1139-1143 (2008).

35 . Wang, L., et al. Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 63, 4724-4730 (2003).

【 0 0 2 1 】

S y k は、マスト細胞に加えて、B細胞などの他の造血細胞で発現し、そこで、未成熟B細胞の成熟循環B細胞への移行に必要なシグナルを伝達するのに不可欠な役割を果たすと考えられている (M. Turner et al, *Immunology Today*, 21: 148 (2000))。B細胞は、紅斑性狼瘡 (O. T. Chan et al., *Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999)) およびリウマチ性関節炎 (A. Gause et al, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)) などのいくつかの炎症状態において重要な役割を果たすと報告されている。

【 0 0 2 2 】

S y k はまた、神経毒性産物の産生をもたらすベータアミロイドおよびプリオン原繊維において、シグナリングカスケードの因子であると報告された (C. K. Combs et al., *J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999))。さらに、S y k の阻害剤は、これら神経毒性産物の産生を阻止した。よって、フロピリジン誘導体は、アルツハイマー病および関連する神経炎症性の疾患の処置において、潜在的に有用であろう。他の報告 (Y. Kuno et al., *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)) により、S y k が悪性進行において重要な役割を果たすことが

実証されている。T E L - S y k 融合タンパク質は、造血細胞を形質転換させることが見出され、造血器悪性腫瘍の病因における役割を示唆した。したがって、フロピリジン誘導体は、あるタイプのがんの処置に有用であるかもしれない。

【 0 0 2 3 】

造血器悪性腫瘍に関与する他のタンパク質チロシンキナーゼには、A B L (A B L 1)、A R G (A B L 2)、P D G F R、P D G F a R、J A K 2、T R K C、F G F R 1、F G F R 3、F L T 3 および F R K が含まれる。

【 0 0 2 4 】

ヤヌスキナーゼ (J A K) は、J A K 1、J A K 2、J A K 3 および T Y K 2 からなるチロシンキナーゼのファミリーである。J A K は、サイトカインシグナリングにおいて決定的な役割を果たす。J A K ファミリーのキナーゼの下流の基質には、シグナル伝達性転写因子 (S T A T) タンパク質が含まれる。J A K / S T A T シグナリングは、多くの異常な免疫応答、例えば、アレルギー、喘息、自己免疫疾患、例えば移植 (同種移植片) 拒絶など、リウマチ性関節炎、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの仲介において、ならびに、固形悪性腫瘍および血液悪性腫瘍、例えば白血病およびリンパ腫などに関係してきた (J A K / S T A T 経路への薬剤介入についての総括は、Frank, Mol. Med. 5, 432:456 (1999), and Seidel et al, Oncogene 19, 2645-2656 (2000) を参照)。J A K 2 は、真性赤血球増加症 (P V)、本態性血小板血症、慢性特発性骨髓線維症、骨髓化生を伴う骨髓線維症、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群および全身性マスト細胞病などの骨髓増殖性疾患 (M P D) の処置に強い効力を有する、十分に有効な標的である。

【 0 0 2 5 】

F m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) は、F L K - 2 (fetal liver kinase 2) および S T K - 1 (stem cell kinase 1) としても知られ、造血系幹細胞の増殖および分化において重要な役割を果たす。F L T 3 受容体キナーゼは、正常な造血細胞、胎盤、生殖腺、および脳において発現する。しかしながら、この酵素は、骨髓性患者の、および急性リンパ芽球性白血病細胞画分の 8 0 % より多い細胞において、極めて高い水準で発現する。さらに、該酵素はまた、リンパの急性転化における慢性骨髓性白血病の患者の細胞においても見出すことができる。F L T 3 キナーゼが、急性骨髓性白血病 (A M L) の 3 0 % で、ならびに一部の急性リンパ性白血病 (A L L) においてもまた、突然変異していることが報告されている (Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003))。F L T 3 における最も一般的な活性化突然変異は、膜近傍の領域内の遺伝子内縦列重複であるのに対し、キナーゼドメインの点突然変異、挿入、または欠失はまれである。これら変異 F L T 3 キナーゼのいくつかは、構成的に活性である。F L T 3 突然変異は、予後不良に関連する (Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004))。1 2 種よりも多い公知の F L T 3 阻害剤が開発され、いくつかは A M L に対して有望な臨床効果を示した (Levis et al Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005))。

【 0 0 2 6 】

小分子 F L T 3 阻害剤のいくつかは、F L T 3 を活性化する突然変異を有する細胞株においてアポトーシスを誘発すること、および、突然変異体 F L T 3 を骨髓細胞で発現するマウスの生存期間を延長させることにおいて、有効であることが報告されている (Levis et al, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly et al, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg et al, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee et al, Blood, 100, 2941-2949 (2002))。

【 0 0 2 7 】

特に、本発明は、化合物に、ならびに、S y k によるシグナル伝達の阻害、調節および/または調整において役割を果たす化合物の使用に関する。

【 0 0 2 8 】

したがって、チロシンキナーゼ、特に S y k によりシグナル伝達を特異的に阻害、調節

10

20

30

40

50

および/または調整する小化合物の合成が望ましく、かつ本発明の目的でもある。

さらに、この発明の目的は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳癌および悪性黒色腫を予防および処置するための新規化合物を合成することである。驚くべきことに、本発明者らは、SYK、BTK、KDR、Src、Zap70、Fak、Pyk2、Flt3もしくはJakを選択的に阻害するか、または、これらのキナーゼの選択物を阻害するフロピリジンを同定した。

【0029】

さらに、式Iで表される化合物は、セリンキナーゼGCN2を阻害する。

固形腫瘍のがん処置の多くの戦略は、腫瘍のできる限りの外科的除去、ならびに、それに続く放射線治療およびより特異的にがん細胞経路を標的とする細胞毒性剤または阻害剤による化学療法による、残存するすべての腫瘍細胞の根絶に焦点を合わせている。しかしながら、かかるアプローチの成功は制限されており、かつ、しばしば持続しない。

【0030】

これは、主に、かかる細胞毒性剤の治療域が狭いこと(特異性および副作用)と、細胞毒性剤または他の阻害剤により加えられる選択圧に対するがん細胞の適応能力とに起因する。初期の処置に対する耐性を獲得した少数の腫瘍(幹)細胞の生き残りは、腫瘍の再成長の種を生じさせるのに十分であり得る。これらの再発は、最も多くの場合において、初発腫瘍の処置と比較して処置するのがより困難である。結果として、腫瘍細胞を標的にすることにおいてより成功するためには、腫瘍細胞の多数の生き残りと逃避機構とを、並行して標的とすることが必要になるかもしれない(Muller & Predegast 2007)。

【0031】

悪性度の進展は、細胞生理の大幅な上昇(roll up)を伴う。このプロセスの間、成長阻害シグナルに対する不死化または非感受性の基礎となるいくつかの性質が、がん細胞により獲得される。さらに、腫瘍細胞はまた、微小環境およびその先への相互作用をも修正する。後者の領域は、免疫監視機構から逃避する腫瘍細胞の戦略を含む(Muller & Predegast 2007)。免疫監視は、悪性腫瘍の成長を制限するばかりか、[Dunn et al. 2004]に概説されているように、免疫応答を回避するための機構の進化を引き起こす選択圧も提供する。腫瘍発生率を上昇させるのに十分であることは頻繁に観察されており[Shankaran et al. 2001]、免疫回避が、腫瘍の休眠対進行に影響を及ぼし、浸潤および転移を促進し、治療応答に対して負の影響を与えるものと考えられる。

【0032】

免疫逃避が、腫瘍微小環境内の代謝性変化に重要な接点を有することが、いくつかの機構研究により発見された。ここで、抗原に対する免疫寛容を仲介するのにおいて重要な役割は、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)およびアルギナーゼI(ARG)のそれぞれの酵素によりなされる、必須アミノ酸トリプトファンおよびアルギニンの異化に関連する(Bronte and Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller and Prendergast, 2007; Munn and Mellor, 2007; Popovic et al., 2007)。

【0033】

IDOは、トリプトファンからキヌレニンへの分解を触媒する一本鎖のオキシドレダクターゼである。IDOは、過剰な食物トリプトファンの異化ではなく、局所環境中のトリプトファンレベルの調整に参与する。がん患者におけるトリプトファン異化の上昇は、トリプトファンまたは異化生成物の有意に変化した血清濃度に現れ、これは、腫瘍および流入領域リンパ節において共通して上昇したIDOに相関した。いくつかの刊行物によると、IDO過剰発現は、がんの予後不良に関連する[Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006]。

【0034】

T細胞はIDO活性化に優先的に感受性であるようであるため、トリプトファンを枯渇しているとき、それらは分割できず、その結果それらに提示された抗原により活性化ものとなることができない。MunnおよびMellorならびに共同研究者らが、IDOが、T細胞の活性化を抑制することによって、および、腫瘍抗原に対する末梢寛容を生じさ

10

20

30

40

50

せることによって、免疫を調整することを、明らかにした (Mellor and Munn, 2004)。これらの機構は、腫瘍細胞によりその微小環境周辺に、または、腫瘍流入領域リンパ節にリクルートされた免疫細胞の破壊を包含する。ここで、抗原提示細胞により捕捉された腫瘍抗原は、適応免疫系に交差提示される。直接的な寛容原性に加えて、成熟 DC は、調節性 T 細胞 (Treg) を増殖させる能力を有する [Moser 2003]。

【 0 0 3 5 】

トリプトファン異化に加え、アルギニンの転換は、腫瘍状態微小環境において増加し、腫瘍の成長および発育の間アルギナーゼの活性化についての役割が、多数の報告により示されている。腫瘍浸潤骨髄性細胞において、アルギニンは、アルギナーゼ I (ARG1)、アルギナーゼ II (ARG2) により、尿素およびオルニチンに変換され、誘導型一酸化炭素シンターゼ (NOS2) によりシトルリンおよび一酸化窒素 (NO) へ酸化される。

10

【 0 0 3 6 】

増大した ARG 活性は、結腸癌、乳癌、肺癌および前立腺癌を有する患者において、頻繁に観察され [Cederbaum 2004]、前立腺癌で所見される ARG および NOS の過剰発現と相関する [Keskinen et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]。浸潤性のマクロファージにおける ARG 活性が、抗原特異的 T 細胞応答および CD3 受容体の発現を損なうことが示された。さらに、腫瘍関連骨髄性細胞において、ARG および NOS の蓄積的な活性は、最終的にアポトーシスを引き起こす、抗原特異的 T リンパ球に対する阻害シグナルを生成することができる [Bronte 2003 a ; 2003b]。

20

【 0 0 3 7 】

両方の、IDO と ARG 関連性メカニズムは、各アミノ酸濃度の枯渇濃度を感知する時点で、併合される。アミノ酸枯渇の間、general control nonderepressible 2 (GCN2) と呼ばれる eIF2 キナーゼ eIF2AK4 は、細胞内で蓄積した脱アシル化 tRNA と相互作用する。結果として、GCN2 は、自己阻害性配座から活性配座へ変化し、さらに自己リン酸化により活性化すると想定される。唯一公知の基質タンパク質 eIF2a は、その後、リン酸化のものとなり、結果として、翻訳開始のための複合体が阻害される [Harding et al. 2000]。これによって、一般的な cap 依存性翻訳開始、および、これにより対応するタンパク質産生が減少する。他方、これによって、activating transcription factor 4 (ATF4) を介する主に cap 非依存性の開始により、ストレスに関連する標的遺伝子の特異的な発現が誘導される。各ストレス応答タンパク質、例えばアミノ酸代謝における酵素などを発現することによって、細胞は、特定の細胞ストレスを相殺するように努める [Wek et al. 2006]。

30

【 0 0 3 8 】

ストレスが持続する場合、同じ経路は、プロアポトーシスの転写因子である CCAAT /エンハンサー結合タンパク質相同タンパク質 (CHOP) の転写を介する細胞死を進行するようオンオフするだろう [Oyadomari 2004]。トリプトファン枯渇が、T 細胞において GCN2 依存性ストレスシグナリング経路をトリガーし、eIF2a のリン酸化と、細胞成長阻止をもたらす翻訳開始とを変更することが示された (Munn et al. 2005)。Sharma, et al. [2007] は、成熟 Treg の直接的 IDO 誘発性および GCN2 依存性活性化について刊行した。同様に、Fallarino et al [2006] は、CD4 + CD25 - 細胞の、IL-10 および TGF を産生する CD25 + FoxP3 + Treg への、GCN2 に依存した変換を発見した。Rodriguez et al. [2007] は、TCR シグナリングと組み合わせた、トリプトファンまたはアルギニンの枯渇を介する GCN2 経路の活性化が、CD3 鎖の下方調節、細胞周期停止およびアネルギーをもたらすことを特定した。

40

【 0 0 3 9 】

重要なことに、GCN2 経路は、腫瘍の免疫逃避に重要であるだけでなく、腫瘍生存を直接調整するのに積極的な役割も果たす。Ye et al [2010] は、前記転写因子 ATF4 がヒト固形腫瘍中で過剰発現し、このことが腫瘍進行における重要な機能を示唆することを発見した。アミノ酸およびグルコースの枯渇は、固形腫瘍で所見される典型的なストレス

50

であり、アミノ酸合成および輸送に関与する A T F 4 標的遺伝子を上方調節する G C N 2 経路を活性化した。G C N 2 活性化 / 過剰発現および増加したリン酸 - e I F 2 a は、正常組織と比較してヒトおよびマウスの腫瘍で観察され、A T F 4 または G C N 2 発現の抑止は、腫瘍成長を *in vivo* で有意に阻害した。G C N 2 - e I F 2 a - A T F 4 経路が、腫瘍細胞における代謝恒常性を維持するのに重大であるとの結論が下された。

【 0 0 4 0 】

全ての現存する生態は、適応機構により腫瘍の免疫逃避に完全にブレーキをかけるのに格好の A R G / I D O 経路に干渉する。G C N 2 機能の妨害は、I D O および A R G の 2 つの経路が併合され、ならびに腫瘍代謝を直接的に妨げる追加の機会を提供するため、ここでは特に関心のあるものである。

10

【 0 0 4 1 】

いくつかの経路阻害剤は、免疫モジュレーターであると既に考えられている。これらの阻害剤は、I D O または A R G タンパク質の酵素機能に主に対処する (Muller and Scherle, 2006)。アルギナーゼの阻害剤である N - ヒドロキシ - n o r - L - A r g の適用により、マウスにおける s . c . 3 L L 肺癌の成長が阻止される [Rodriguez 2004]。N O を供与するアスピリン様の N C X 4 0 1 6 (2 - (アセチルオキシ) 安息香酸 3 - (ニトロオキシメチル) フェニルエステル) は、骨髄細胞の阻害酵素活性に干渉すると報告されている。経口的に投与された N O アスピリンは、担癌宿主の免疫状態を正常化し、腫瘍抗原特異的 T リンパ球の数および機能を増大し、がんワクチン接種により引き出された抗腫瘍免疫の予防有効性および治療有効性を高めた (DeSanto 2005)。

20

【 0 0 4 2 】

基質類似体 1 メチル - トリプトファン (1 M T) および関連分子は、がん背景および他の設定において、I D O を標的化するために広く使用される。Friberg et al. (2002) および Uyttenhove et al. (2003) による研究により、I D O を過剰発現する腫瘍の成長を 1 M T が制限することができることが実証された。しかしながら、1 M T は、いくつかの腫瘍モデルにおいて腫瘍退縮を引き起こすことができず、これは、I D O の阻害が単剤治療として適用されたときはわずかな抗腫瘍効率のみであることを示唆する。

【 0 0 4 3 】

対照的に、1 M T と様々な細胞毒性化学療法剤との併用処置は、単剤療法のいずれにもほとんど反応しなかった定着 M M T V - n e u / H E R 2 腫瘍の退縮を引き起こした [Muller et al 2005a]。処置前に、マウスから C D 4 + または C D 8 + の T 細胞を免疫枯渇すると、このモデルで観察された併用の有効性が喪失したところ、このことにより 1 M T が、T 細胞媒介性抗腫瘍免疫の活性化により間接的に作用したという予測が裏付けられた。I D O を標的にすることが 1 M T の作用不可欠であるという重要な証拠が、遺伝的に I D O を欠損したマウスにおいて 1 M T が抗腫瘍活性を欠如することの実証により提供された [Hou et al., 2007]。

30

【 0 0 4 4 】

G C N 2 の阻害は、アミノ酸飢餓誘発性免疫エディティング (immunoediting) の 2 つの経路分岐を併合することを可能とし、いずれかの分岐の阻害を逃れるための腫瘍に対する選択肢を低減させるであろう。さらに、上で詳述したとおり、G C N 2 の阻害は、単剤療法または他の抗がんアプローチとの併用治療の有効性を高め得る腫瘍代謝を妨害する機会を、同時に提供する。

40

【 0 0 4 5 】

文献：

1 . Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.

2 . Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of Indole

50

amine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1144-1151.

3 .Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nat Rev Immunol 5: 641-654.

4 .Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzone, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. J. Immunol. 170:270-278.

5 .Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzone, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. Trends Immunol. 24:302-306

10

6 .Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla, § Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 March 15; 102(11): 4185-4190

【 0 0 4 6 】

7 .Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? Mol. Genet. Metab. 81:S38-44.

8 .Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. JBC 282 (9): 6653, 2007.

20

9 .Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity 2004, 21, 137-148.

1 0 .Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. J. Immunol. 176: 6752, 2006.

1 1 .Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. Int. J Cancer 101: 151-155

30

1 2 .Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. Mol Cell. 2000 Nov;6(5):1099-108.

1 3 .Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of Indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. Cancer Res 67: 792-801.

1 4 .Keskinen, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. Cancer Detect. Prev. 25:76-79.

40

【 0 0 4 7 】

1 5 .Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. Nat Rev Immunol 4: 762-774.

1 6 .Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? Immunity 2003, 19, 5-8.

1 7 .Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. Nat. Rev. Cancer. 6:613, 2006.

1 8 .Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. Curr Cancer Drug Targets 7: 31-40.

50

19 . Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of Indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319.

20 . Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.

21 . Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 22:633, 2005

10

【 0 0 4 8 】

22 . Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihar, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039.

23 . Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* 2004 Apr;11(4):381-9.

24 . GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900

20

25 . Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.

26 . Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004

27 . Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*. 109:1568, 2007.

【 0 0 4 9 】

30

28 . Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.

29 . Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via Indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007.

30 . Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274

40

31 . Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122.

32 . Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.

33 . Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumor cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 2010 Jun 16;29(12):2082-96.

【 0 0 5 0 】

50

本発明による化合物およびそれらの塩が、良好な忍容性を示しつつも極めて価値のある薬理学的特性を有することを見出した。

本発明は、特に、S y kによるシグナル伝達を阻害、調節および/または調整する式Iで表される化合物に、これら化合物を含む組成物に、ならびに、S y k誘発性疾患および愁訴の処置のためのそれらの使用方法に関する。

【0051】

さらに、式Iで表される化合物は、S y kの活性または発現を単離および調査するために使用することができる。加えて、それらは、調節されないか、または妨害されたS y k活性に関連する疾患の診断方法において使用するのが特に好適である。

宿主または患者は、任意の哺乳類種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査の対象とされ、ヒトの疾患の処置のためのモデルを提供する。

【0052】

本発明による化合物での処置に対する特定の細胞の感受性は、in vitro試験で決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、抗I g Mなどの活性剤が、表面マーカーの発現などの細胞内応答を誘発できるようにするに十分な期間、通常約1時間～1週間、様々な濃度の本発明による化合物と組み合わせる。in vitroでの試験は、血液または生検試料からの培養細胞を使用して実行することができる。発現した表面マーカーの量は、該マーカーを認識する特異抗体を使用したフローサイトメトリーにより評価される。

【0053】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者状態などに依存して変動する。治療量は、典型的には、標的組織における望ましくない細胞集団をかなり低減しつつも、患者の生存性を維持するのに十分なものである。処置は、一般に、かなりの低減、例えば負荷細胞における少なくとも約50%の低減が生じるまで継続され、本質的に所望でない細胞が体内で検出されなくなるまで継続してもよい。

【0054】

シグナル伝達経路の同定およびさまざまなシグナル伝達経路間の相互作用の検出のために、さまざまな科学者が、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhawaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93）およびトランスジェニック動物のモデル（例えばWhite et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072）を開発した。シグナル伝達カスケードにおけるあるステージを決定するために、相互作用する化合物を用いて、シグナルを調整することができる（例えばStephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。本発明による化合物はまた、動物および/または細胞培養モデルにおいて、あるいは本出願において言及される臨床疾患において、キナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として使用することができる。

【0055】

キナーゼ活性の測定は、当業者に周知の技術である。基質、例えばヒストン（例えばAlessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338）または塩基性ミエリンタンパク質を使用するキナーゼ活性の決定のための一般的な試験系が、論文に記載されている（例えばCampos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535）。

【0056】

キナーゼ阻害剤の同定のために、さまざまなアッセイ系が利用可能である。シンチレーション近接アッセイ（Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19）およびフラッシュプレートアッセイにおいて、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化をA T Pで測定する。阻害性化合物の存在下において、減少した放射性シグナルが検出可能であるか、または検出可能なものが全くない。さらに、均質時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（H T R - F R E T）および蛍光偏光（F P）技術は、アッセイ方法として好適である（Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214）。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

他の非放射性 E L I S A アッセイ方法は、特異的なホスホ抗体（ホスホ - A B ）を使用する。ホスホ - A B は、リン酸化基質にのみ結合する。この結合は、ペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ二次抗体を使用する化学発光により検出することができる（Ross et al., 2002, Biochem. J.）。

【 0 0 5 8 】

従来技術

他の大環状ピリミジン誘導体は、オーロラキナーゼ阻害剤として WO 2010/028116 A1 に開示されている。

【 発 明 の 概 要 】

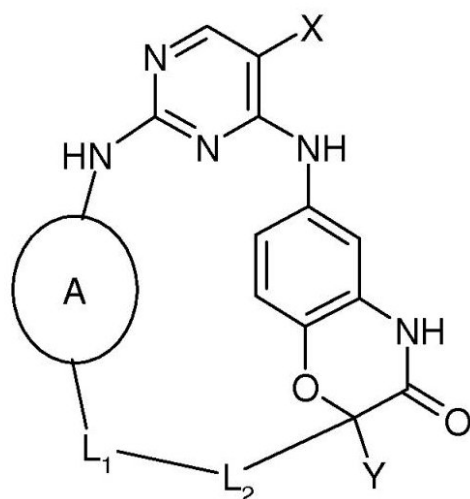
10

【 0 0 5 9 】

発明の概要

本発明は、式 I

【 化 1 】



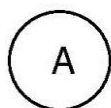
20

I

式中、

30

【 化 2 】



は、フェニレンまたは 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1, 6 - ジイルを示し、その各々は非置換であるか、または O A によって単置換されており、

X は、H a l を示し、

Y は、1、2、3 または 4 個の C 原子を有するアルキルを示し、

40

【 0 0 6 0 】

L_1 は、 $(CH_2)_n NR^1 CO$ 、 $(CH_2)_n$ 、 $NH(CH_2)_n$ 、 OCH_2CHOH 、 $NHCO(CH_2)_n$ 、 $CO(CH_2)_n NR^1$ 、 $CONR^2$ 、 $(CH_2)_n CONR^1$ 、 $O(CH_2)_p CONR^1$ 、 $NR^1 CONR^3 CHR^4 CONR^1$ 、 $SO_2 NR^1 (CH_2)_p CONR^1$ または $O(CH_2)_p NR^1 CO$ を示し、

L_2 は、 $O(CH_2)_p$ 、 $(CH_2)_n NR^1 CO$ 、 $O(CH_2)_p NR^1 CO$ 、 $CHR^5 NR^1 CO$ または $CHR^3 NR^4 CO$ を示し、

【 0 0 6 1 】

R^1 は、H またはメチルを示し、

R^2 は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、2, 3 - ジヒドロ

50

- ピラゾリル、1, 2 - ジヒドロ - ピリジルまたはテトラヒドロピラニルを示し、その各々は、非置換であるか、またはAおよび/もしくは=Oによって単置換もしくは二置換されており、

R³ および R⁴ は、一緒に2つ、3つまたは4つのCH₂基を有するアルキレン鎖を示し、

R⁵ は、Aまたはベンジルを示し、

【0062】

Aは、1～10個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～7個のH原子はFによって置き換えられていてもよく、かつ/またはここで1つもしくは2つの隣接していないCHおよび/もしくはCH₂基はOもしくはNによって置き換えられていてもよく、Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

nは、0、1、2、3または4を示し、

pは、1、2、3または4を示す、

で表される化合物、ならびにそれらの薬学的に使用可能な溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0063】

本発明はまた、これら化合物の光学活性体（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに、水和物および溶媒和物にも関する。

さらに、本発明は、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

【0064】

用語、溶媒和物は、それらの相互引力により形成された、化合物上への不活性溶媒分子の付加物(adduction)を意味するものとする。溶媒は、例えば、一もしくは二水和物またはアルコールである。

用語、薬学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明による化合物の塩、ならびにまたプロドラッグ化合物を意味するものとする。

【0065】

本明細書中において用いられ、および別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件(in vitroまたはin vivo)下で加水分解、酸化または別の反応がなされ、活性化化合物、特に式Iで表される化合物を提供する、式Iで表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、生体加水分解性(biohydrolyzable)部分、例えば生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバマート、生体加水分解性カルボナート、生体加水分解性ウレイドおよび生体加水分解性ホスファート類似物などを含む式Iで表される化合物の誘導体および代謝産物を含む。ある態様において、カルボキシル官能基を有するプロドラッグ化合物は、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボキシラートエステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって、簡便に形成される。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えばBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) およびDesign and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)に記載されるものなどを使用して製造することができる。

【0066】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者もしくは医師に、探索されているか、または所望されている生物学的または医学的応答を引き起こさせる医薬のまたは薬学的に活性な成分の量を示す。

【0067】

加えて、表現「治療有効量」は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の転帰を有する量を表す：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の、改善された処置、治癒、予防または排除、あるいはまた、疾患、愁訴または障害の進行の低減。

表現「治療有効量」はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効である量も包含

10

20

30

40

50

する。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、式 I で表される化合物の混合物、例えば 2 種のジアステレオマーの、例えば 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の比率での混合物の使用に関する。

これらは、特に好ましくは立体異性化合物の混合物である。

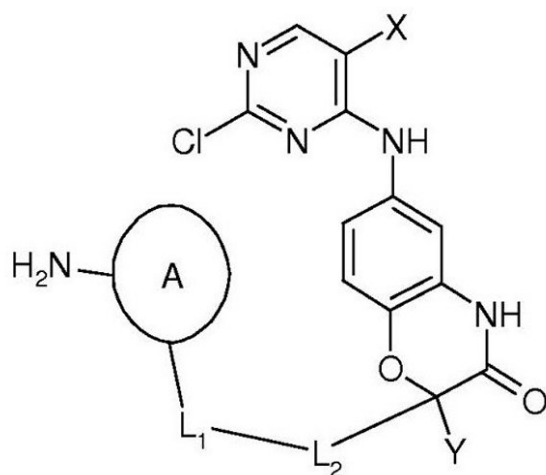
【 0 0 6 9 】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体に言及する。異性体の濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水性溶液中にあるかによって異なり得る。

【 0 0 7 0 】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩に、ならびに式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に使用可能な塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、式 I I

【 化 3 】

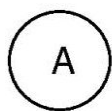


II

【 0 0 7 1 】

式中、

【 化 4 】



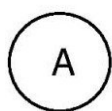
L_1 、 L_2 、X および Y は、請求項 1 において示した意味を有する、で表される化合物を環化し、かつ / あるいは

式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 種に変換することを特徴とする、前記方法に関する。

【 0 0 7 2 】

本明細書中で、明示的に別段の定めをした場合を除き、ラジカル

【 化 5 】



L_1 、 L_2 、X および Y は、式 I に示した意味を有する。

【 0 0 7 3 】

A は、アルキルを示し、これは非分岐（直鎖状）または分岐であり、1、2、3、4、

10

20

30

40

50

5、6、7、8、9または10個のC原子を有する。Aは、好ましくはメチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにはまたペンチル、1-、2-もしくは3-メチルブチル、1,1-、1,2-もしくは2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-もしくは4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-もしくは3,3-ジメチルブチル、1-もしくは2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-もしくは1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。

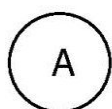
【0074】

Aは、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5または6個のC原子を有するアルキル、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは1,1,1-トリフルオロエチルを示す。

さらに、Aは、例えば、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 CH_2NHCH_2 または NHCH_2CH_3 を示す。

【0075】

【化6】



は、好ましくは、1,3-もしくは1,4-フェニレンまたは2,3-ジヒドロ-インドール-1,6-ジイルを示し、その各々は、非置換であるか、またはOAによって単置換されている。

Yは、特に好ましくはメチルを示す。

R^2 は、特に好ましくはピペリジニルまたはピロリジニルを示し、その各々は、非置換であるか、またはAによって単置換されている。

【0076】

Halは、好ましくはF、ClまたはBrならびにIを示し、特に好ましくはFまたはClを示す。

本発明を通して、1回以上現れるすべてのラジカルは、同じであっても異なってもよい、すなわち、互いに独立している。

式Iで表される化合物は、1個または2個以上のキラル中心を有してもよく、よって、様々な立体異性体の形態に現れ得る。式Iはこれらすべての形態を包含する。

【0077】

さらに、式Iで表される化合物、およびそれらの製造のための出発材料もまた、正確には、論文に記載されているそれ自体知られている方法で（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的学術書において）、調製する。ここで、ここではより詳細に言及されていない、それ自体知られている変形の使用もまたなされ得る。

【0078】

式IIで表される出発化合物は、知られている。しかし、それらが新規である場合、それらは、それ自体知られている方法で製造することができる。

式Iで表される化合物は、好ましくは、式IIで表される化合物を環化させることによって得ることができる。

【0079】

使用される条件に依存して、反応時間は、数分間～14日間であり、反応温度は、約-30°～140°、通常は0°～100°、特に約60°～約90°である。

【0080】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素類、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン

10

20

30

40

50

もしくはキシレンなど；塩素化炭化水素類、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタンなど；アルコール類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノールなど；エーテル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサンなど；グリコールエーテル類、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ダイグライム）など；ケトン類、アセトンもしくはブタノンなど；アミド類、アセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）など；ニトリル類、アセトニトリルなど；スルホキシド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）など；二硫化炭素類；カルボン酸類、ギ酸もしくは酢酸など；ニトロ化合物類、ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなど；エステル類、酢酸エチルなど、または、該溶媒の混合物である。

10

【0081】

特に好ましいのは、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロ酢酸および/またはそれらの混合物である。

【0082】

薬学的な塩および他の形態

本発明による当該化合物は、それらの最終非塩形態で 사용할 ことができる。一方で、本発明はまた、当該技術分野において知られている手順によりさまざまな有機および無機の酸ならびに塩基から誘導され得る、それらの薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用も包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、ほとんどの部分が、従来の方法により製造される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合、その好適な塩の1つは、その化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより、形成され得る。

20

【0083】

かかる塩基は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムなど；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなど；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウム・エトキシドおよびナトリウム・プロポキシドなど；ならびに、さまざまな有機塩基類、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチル-グルタミンなどである。式Iで表される化合物のアルミニウム塩も同様に含まれる。式Iで表されるある化合物の場合、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機酸および無機酸、例えばハロゲン化水素、例えば、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素のなど、他の鉱酸およびその対応する塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルスルホン酸塩、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩およびモノアリアルスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびその対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などの、と処置することによって形成され得る。

30

【0084】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギナート(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素化物、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクテル酸塩（粘液酸からのもの）、ガラクトuron酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素化物、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩

40

50

、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは限定を表さない。

【0085】

さらに、本発明による化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩を含むが、これが限定を表すことは意図されない。前述した塩のうち、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩類ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属類カルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する式Iで表される化合物の塩は、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン、ならびに天然由来の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)などを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

【0086】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、薬剤、例えばハロゲン化($C_1 \sim C_4$)アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル；ジ($C_1 \sim C_4$)アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；ハロゲン化($C_{10} \sim C_{18}$)アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにハロゲン化アリール($C_1 \sim C_4$)アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどを使用して四級化され得る。本発明による水溶性化合物と油溶性化合物の両方が、かかる塩を使用して製造され得る。

【0087】

好ましい前述の薬学的な塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これが限定を表すことは意図されない。

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0088】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を十分量の所望の酸と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離塩基は、塩形態を塩基と接触させ、慣用の様式で遊離塩基を単離することにより、再生させることができる。遊離塩基形態は、特定の物性例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離塩基形態に対応する。

【0089】

前述のように、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属類またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどと形成される。好ましい金属類は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである

。好ましい有機アミン類は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

【0090】

本発明による酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態を十分量の所望の塩基と接触させ、慣用の様式で塩を形成させることにより製造される。遊離酸は、塩形態を酸と接触させ、慣用の様式で遊離酸を単離することにより、再生され得る。遊離酸形態は、特定の物性、例えば極性溶媒中での溶解性などに関し、その対応する塩形態と、ある点において異なる；しかしながら、本発明の目的に対し、塩は、他の点においては、そのそれぞれの遊離の酸形態に対応する。

10

【0091】

本発明による化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成させることができる1個より多い基を含む場合、本発明はまた、多重塩をも包含する。典型的な多重塩形態は、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、二メグルミン塩、二リン酸塩、二ナトリウム塩および三塩酸塩を含むが、これが制限を表すことは意図されない。

【0092】

上で述べたことに関し、本発明に関連する表現「薬学的に許容し得る塩」は、特に、この塩形態が、以前に使用されていた活性成分の遊離体または活性成分のあらゆる他の塩形態と比較して、活性成分に薬物速度論的特性を付与する場合に、式Iで表される化合物をその塩の1つの形態で含む活性材料を意味するものとする。活性材料の薬学的に許容し得る塩はまた、従前有していなかった所望の薬物速度論的特性を有するこの活性成分を初めて提供することもでき、また体内での治療効果に関し、この活性材料の薬力学に対して正の影響すら有することができる。

20

【0093】

同位体

さらに、式Iで表される化合物がその同位体で標識されたその形態を含むことが意図される。式Iで表される化合物の同位体標識された形態は、化合物の1個または2個以上の原子が通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実以外は、この化合物と同一である。

30

【0094】

容易に商業的に入手でき、周知の方法によって式Iで表される化合物に包含させることができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl を含む。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1種または2種以上を含む式Iで表される化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容し得る塩が、本発明の一部であることが意図される。

【0095】

式Iで表される同位体標識した化合物を、多数の有益な方法において使用することができる。例えば、放射性同位体、例えば ^3H または ^{14}C などが包含された式Iで表される同位体標識化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、つまりトリチウム（ ^3H ）および炭素 14 （ ^{14}C ）は、単純な調製および優れた検出能のために特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素（ ^2H ）の式Iで表される化合物中への包含は、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性のために治療的利点を有する。

40

【0096】

より高い代謝安定性は、増加したin vivoでの半減期またはより低い投与量へと直接的に転換され、これは、ほとんどの状況下での本発明の好ましい態様を表す。式Iで表される同位体標識化合物は、本文中の合成スキームおよび関連する記載に、例の部に、ならびに製造の部に開示した手順を、容易に利用可能な同位体標識反応体により非同位体方式反

50

応体を置き換えて実行することによって、製造することができる。

【0097】

重水素 (^2H) をまた、化合物の酸化的代謝を一次的な速度論的同位体効果によって操作するための目的で、式 I で表される化合物に包含させることができる。一次的な速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応のための速度の変化であり、それは次に、この同位体交換の後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換の結果、通常化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、したがって律速的な結合破壊の速度の低下が生じる。

【0098】

結合破壊が多生成物反応の配位に沿った鞍点領域において、またはその近辺で生じる場合には、生成物分布比を、実質的に変化させることができる。説明のために：重水素が炭素原子に交換可能でない位置において結合する場合には、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度差が、典型的である。この速度差を酸化を受けやすい式 I で表される化合物に成功に適用する場合には、*in vivo* でこの化合物のプロフィールを大幅に修正し、改善された薬物動態学的特性をもたらすことができる。

【0099】

治療薬を発見し、開発する場合には、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、同時に所望の *in vitro* 特性を保持することを試みる。乏しい薬物動態学的プロフィールを有する多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいことを推測することが、合理的である。

【0100】

現在利用可能な *in vitro* での肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての有用な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する式 I で表される重水素化された化合物の合理的な設計が可能になる。

【0101】

式 I で表される化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改良が、それによって得られ、*in vivo* 半減期 ($t/2$)、最大の治療効果における濃度 (C_{max})、用量反応曲線および F の下の面積 (AUC) の増加の点において；ならびに低下したクリアランス、用量および物質コストの点において定量的に表すことができる。

【0102】

以下は、上記のものを例示することを意図する：酸化的代謝のための攻撃の複数の潜在的な部位、例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する式 I で表される化合物を、水素原子の様々な組み合わせが重水素原子によって置き換えられ、したがってこれらの水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として製造する。半減期決定によって、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度の程度の好ましく、かつ正確な決定が可能になる。このようにして、基本化合物の半減期を、このタイプの重水素 - 水素交換の結果 100% までによって延長することができることが決定される。

【0103】

式 I で表される化合物における重水素 - 水素交換をまた使用して、所望されない有毒な代謝産物を減少させるかまたは消失させるための出発化合物の代謝産物範囲の好ましい修正を達成することができる。例えば、有毒な代謝産物が酸化的炭素 - 水素 (C-H) 結合切断によって生じる場合には、重水素化された類似体が、特定の酸化が律速ステップでない場合であっても所望されない代謝産物の産生を大幅に減少させるかまたは消失させるであろうことを合理的に推測することができる。重水素 - 水素交換に関しての最先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 および Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 に見出され得る。

【0104】

さらに、本発明は、式 I で表される化合物および / またはその薬学的に許容され得る誘導体、溶媒和物および立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物の少なくとも 1 種、ならびに任意に、賦形剤および / またはアジュバントを含む医薬に関する。

【0105】

医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投与単位の形態で投与され得る。かかる単位は、例えば、0.5 mg ~ 1 g、好ましくは 1 mg ~ 700 mg、特に好ましくは 5 mg ~ 100 mg の本発明による化合物を含み得、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態に応じるか、または、医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投薬単位の形態で投与され得る。好ましい投薬単位処方物は、先に示されるように、活性成分の 1 日用量または部分用量、あるいはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬処方物は、薬学の分野において一般的に知られている方法を使用して製造され得る。

10

【0106】

医薬処方物は、任意の所望する好適な方法を介する投与に適合され得、例えば、経口（口腔または舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）の方法による。かかる製剤は、薬学の分野で知られているあらゆる方法を使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製され得る。

【0107】

経口投与に適合させた医薬処方物を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡 (edible foam) または泡食品 (foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョン、などの別個の単位として投与することができる。

20

【0108】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の成分を、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズの粉末状にし、それを類似の方法で粉末状にした、例えばデンプンまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

30

【0109】

カプセルは、前記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造される。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えてもよい。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えてもよい。

【0110】

加えて、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素も、同様に混合物中に組み入れてもよい。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ - ラクトースなど、トウモロコシから作られる甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどを含む。これらの剤形に使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

40

【0111】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するか、または乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤が得ることにより処方される。

50

粉末混合物は、前記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど、溶解遅延剤、例えばパラフィンなど、吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム塩などおよび/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸ニカルシウムなどと混合することにより調製される。粉末混合物は、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などにより湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物は、打錠機に通され、砕かれて顆粒を形成する不均一な形状の塊が得られ得る。

【0112】

10

顆粒は、錠剤の型に付着することを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化され得る。潤滑化された混合物は、次に圧縮され、錠剤が得られる。本発明による化合物はまた、自由に流動する(free-flowing)不活性賦形剤と組み合わせられて、次に直接圧縮され、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤が得られ得る。セラックシーリング層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素は、異なる投薬単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加され得る。

【0113】

例えば、溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体は、所定の量が予め特定された量の化合物を含むような、投与単位の形態で調製され得る。シロップは、水溶液中で好適なフレーバー剤とともに化合物を溶解させることにより調製することができ、一方、エリキシルは、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製される。懸濁液は、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方され得る。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存料、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンなどのフレーバー添加剤あるいは他の人工甘味料なども、同様に添加され得る。

20

【0114】

経口投与のための用量単位製剤を、所望の場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。製剤をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

30

【0115】

式Iで表される化合物、および、それらの塩、それらの溶媒和物、ならびに、生理学的官能性誘導体はまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態でも投与され得る。リポソームは、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成され得る。

【0116】

式Iで表される化合物、および、それらの塩、それらの溶媒和物、ならびに、生理学的官能性誘導体はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてのモノクローナル抗体を使用して送達され得る。化合物はまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合され得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。化合物は、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよび架橋または両親媒性の、ヒドロゲルのブロックコポリマーなどと結合されていてもよい。

40

【0117】

50

経皮投与に適合された医薬処方物を、独立した膏薬として、レシピエントの表皮との広範かつ密接な接触のために、投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、膏薬からイオン泳動により、送達することができる。

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方することができる。

【0118】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための製剤の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を有するクリームとして得ることができる。

10

【0119】

眼への局所適用に適合された医薬処方物には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか、または懸濁された点眼剤が含まれる。

口腔中の局所適用に適合された医薬処方物には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが含まれる。

直腸投与に適合された医薬処方物を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【0120】

20

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬処方物には、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な処方物には、水または油中の活性成分溶液が含まれる。

【0121】

吸入による投与に適合された医薬処方物には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが含まれる。

腔内投与に適合された医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー処方物として投与することができる。

30

【0122】

非経口投与に適合された医薬処方物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより処方物は処置されるべきレシピエントの血液と等張とされる水性および非水性の滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。処方物は、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数回投与容器で投与されることができ、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されることができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要とされるようにできる。レシピに従って調製された注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

40

【0123】

特に前述した構成成分に加え、製剤にはまた、特定のタイプの製剤に関し、当該技術分野において通常の他の剤も含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な製剤には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

【0124】

式Iで表される化合物の治療有効量は、複数の因子に応じて、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な疾患、その重症度、処方物の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、本発明による化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の0.1～100mg/kgの範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の1～10mg/kg

50

の範囲である。よって、70 kgの体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常70～700 mgであり、ここで、この量を、1日当たり単回用量でまたは通常1日あたり一連の部分用量（例えば2、3、4、5または6など）で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。それらの塩もしくは溶媒和物、または、それらの生理学的に機能的な誘導体の有効量は、本発明による化合物自体の有効量の割合として決定され得る。類似の用量も前述の他の疾患の処置に好適であると想定され得る。

【0125】

開示された式Iで表される化合物は、RA（リウマチ性関節炎）の処置のための薬剤などの、他の公知の治療剤と組み合わせて投与することができる。本明細書で用いられる、用語「RAの処置のための薬剤」は、RAを処置する目的で、RAを有する患者に投与される任意の薬剤に関する。

10

以下の医薬は、好ましくは、式Iで表される化合物と併用されるが、排他的にはない：

【0126】

1. NSAID（非ステロイド系抗炎症薬）および鎮痛剤
2. グルココルチコイド（低経口用量）
3. 従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）
 - メトトレキサート
 - レフルノミド
 - スルファサラジン
 - ヒドロキシクロロキン
 - アザチオプリン
 - シクロスポリン
 - ミノサイクリン
 - 金

20

【0127】

4. 生物学的反応修飾物質（BRM） 炎症プロセスに関与する標的分子/免疫細胞、および以下の剤を含む：

- TNF阻害剤
 - エタネルセプト（Enbrel）
 - インフリキシマブ（Remicade）
 - アダリムマブ（Humira）
- B細胞指向性療法
 - リツキシマブ（Rituxan）
- T細胞/B細胞共活性化シグナル阻害剤
 - アバタセプト（Orencia）
- IL-1受容体アンタゴニスト
 - アナキンラ（Kineret）

30

【0128】

40

【表 1】

	作用の機構
ゴリムマブ	TNFに対する完全ヒト化モノクローナル抗体
セルトリズマブペゴール	ポリエチレングリコールが付着したFab部のみを有する抗TNF剤
トシリズマブ	可溶性IL-6受容体に結合し、IL-6受容体を膜に発現する、ヒト化モノクローナル抗IL-6抗体
オクレリズマブ	B細胞を激減させる、ヒト化第二世代抗CD20抗体
オフアツムマブ	ヒトモノクローナル抗CD20 IgG1抗体
デノスマブ	核因子- κ Bの受容体アクチベーターに結合し阻害する、完全ヒト化モノクローナル抗体
TRU-015	CD20に対するタンパク質治療法の新規クラス
経口小分子 (JAK、Syk、MAPキナーゼ インヒビター)	細胞質の標的
免疫寛容原(dnaJP1)	T細胞の寛容化に基づく免疫治療

10

20

【0129】

このタイプの併用処置は、処置の個々の成分の同時の、連続の、または別個の施与により、達成され得る。このタイプの併用製品は、本発明による化合物を用いる。

本発明は、さらに、式 I で表される少なくとも 1 種の化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも 1 種のさらなる医薬活性材料とを含む医薬に関する。

【0130】

本発明はさらに、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物および生理学的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0131】

本発明はまた、

(a) 有効量の式 I で表される化合物、および / または、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物およびその立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、

(b) 有効量のさらなる医薬活性材料の個別のパックからなるセット(キット)にも関する。

30

【0132】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどを含む。セットは、例えば、それぞれが、有効量の式 I で表される化合物および / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、溶解されたか、または凍結乾燥された形態での有効量のさらなる医薬活性材料を含む、小分けされたアンプルを含む。

40

【0133】

本明細書で使用される「処置する」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全体でまたは一部の緩和、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延または停止、あるいは、疾患もしくは障害を発症するリスクがある対象における該疾患もしくは該障害の阻止(prevention)または予防(prophylaxis)を意味する。

【0134】

式(I)で表される化合物に関係する用語「有効量」は、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部を緩和すること、あるいは、それらの症状のさらなる進行もしくは

50

悪化を遅らせることまたは止めること、あるいは、炎症状態、免疫学的状態、がん、メタボリック状態、あるいは、キナーゼもしくはキナーゼ経路、一態様において、Syk、FLT-3、JAK1および/またはJAK2および/またはJAK3および/またはBTK経路、の阻害によって処置可能または予防可能な状態などの本明細書に開示される疾患を有する対象もしくは該疾患を発症するリスクがある対象において疾患もしくは障害の阻止または予防を可能にする量を意味し得る。一態様において、式Iで表される化合物の有効量は、例えばin vitroまたはin vivoなどでの細胞におけるキナーゼを阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式(I)で表される化合物は、細胞中のキナーゼを、非処置の細胞中のキナーゼの活性と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または99%阻害する。例えば医薬組成物中の、式(I)で表される化合物の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルであってもよい；例えば、経口投与および非経口投与の両方のための単位投薬において、対象の体重の約0.005 mg/kg ~ 対象の体重の約10 mg/kg。

10

【0135】

使用

本発明の化合物は、哺乳動物に対して、特にヒトに対して、チロシンキナーゼ誘発性疾患の処置における薬学活性材料として好適である。

本発明は、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳がんおよび悪性黒色腫の処置または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用を包含する。。

20

炎症性疾患の例は、リウマチ性関節炎、乾癬、接触皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

【0136】

哺乳動物におけるチロシンキナーゼ誘発性疾患もしくはチロシンキナーゼ誘発性状態の処置および/または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用もまた包含され、ここで、この方法について、治療的有效量の本発明による化合物を、かかる処置を必要とする疾患の哺乳動物に投与する。治療量は、特定の疾患に従って変動し、過度の努力なしに当業者により決定することができる。

30

本発明はまた、網膜血管化の処置または防止のための医薬の調製における、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用も包含する。

【0137】

「チロシンキナーゼ誘発性疾患または状態」という表現は、1種または2種以上のチロシンキナーゼの活性に依存する病態を指す。チロシンキナーゼは、増殖、付着および遊走ならびに分化を含む、さまざまな細胞活性のシグナル伝達経路に、直接的または間接的のいずれかで、関与する。チロシンキナーゼ活性に関連する疾患は、腫瘍細胞の増殖、固形腫瘍の成長を促進する病的血管新生、眼性血管新生（糖尿病性網膜症、年齢により誘発される黄斑変性など）および炎症（乾癬、リウマチ性関節炎など）を含む。

40

【0138】

本発明は特に、Sykの阻害、調節および/または調整が役割を果たす疾患の処置に使用するための、式Iで表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に、関する。

本発明は特に、Sykの阻害に使用するための、式Iで表される化合物、および、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に、関する。

【0139】

本発明は、増殖性、自己免疫、抗炎症性または感染性疾患障害を処置する方法であって

50

、その必要のある対象に、治療的有効量の式 I で表される化合物を投与することを含む、前記方法に関する。

【 0 1 4 0 】

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんであり、投与が少なくとも 1 種の他の活性薬剤の投与と同時、連続的または交互においてである方法に関する。

【 0 1 4 1 】

式 I で表される開示した化合物を、抗がん剤を含む他の既知の治療薬と組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用する用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的のためにがんを有する患者に投与されるあらゆる剤に関する。

10

【 0 1 4 2 】

本明細書中で定義する抗がん処置を、単独の療法として適用してもよく、または本発明の化合物に加えて、慣用の手術または放射線療法または化学療法を含んでもよい。かかる化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の 1 種または 2 種以上を含んでもよい：

【 0 1 4 3 】

(i) 医学的腫瘍学において使用する抗増殖 / 抗悪性腫瘍 / DNA 損傷剤およびそれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン、例えば 5 - フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲムシタピン）；抗腫瘍抗生物質（例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）；有糸分裂阻害薬（例えばビンカルカルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシンおよびビノレルビン、ならびにタキソイド、例えばタキソールおよびタキソテール）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエビボドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトセシン）ならびに細胞分化剤（例えば全トランス型レチノイン酸、13 - シスレチノイン酸およびフェンレチニド）；

20

【 0 1 4 4 】

(i i) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン (antioestrogen)（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン (droloxifene) およびヨードキシフェン (iodoxyfene)）、エストロゲン受容体下方調節剤 (downregulator)（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン（例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRH アンタゴニストまたは LHRH アゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害薬（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン）ならびに 5 還元酵素の阻害剤、例えばフィナステリド；

30

【 0 1 4 5 】

(i i i) 癌細胞侵入を抑制する剤（例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）；

40

【 0 1 4 6 】

(i v) 成長因子機能の阻害剤、例えばかかる阻害剤は、成長因子抗体、成長因子レセプター抗体（例えば抗 *erbB2* 抗体 *トラストズマブ* [HerceptinTM] および抗 *erbB1* 抗体 *セツキシマブ* [C225]）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば EGF R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ、AZD1839)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ、OSI - 7

50

74) および 6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (C I 1033))、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤を含む。

【 0 1 4 7 】

(v) 抗血管新生薬、例えば血管内皮成長因子の効果を抑制するもの (例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ [AvastinTM]、化合物、例えば公表された国際特許出願 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 および WO 98/13354 に開示されているもの) および他の機構によって作動する化合物 (例えばリノミド (linomide)、インテグリン v 3 機能およびアンジオスタチンの阻害剤)、

10

【 0 1 4 8 】

(v i) 血管損傷剤、例えばコンブレタスタチン A 4 ならびに国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 および WO 02/08213 に開示されている化合物) ;

【 0 1 4 9 】

(v i i) アンチセンス療法、例えば上に列挙した標的に向けられるもの、例えば I S I S 2503、抗 R a s アンチセンス ;

【 0 1 5 0 】

(v i i i) 例えば異常な遺伝子、例えば異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 もしくは B R C A 2 の置換のためのアプローチ、G D E P T (遺伝子に向けられた酵素プロドラッグ療法) アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロ還元酵素を使用するもの、および化学療法または放射線療法に対する患者耐性を増加させるためのアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法を含む、遺伝子療法アプローチ ; ならびに

20

【 0 1 5 1 】

(i x) 例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるための ex-vivo および in vivo アプローチ、例えばサイトカイン、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T 細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、トランスフェクトした免疫細胞、例えばサイトカインでトランスフェクトした樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞系を使用するアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

30

【 0 1 5 2 】

以下の表 1 からの医薬を、好ましくは、しかし排他的でなく式 I で表される化合物と組み合わせる。

【 0 1 5 3 】

【表 2】

表1		
アルキル化剤	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオデパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン 白金カルボキシフタレート テトラプラチン オルミプラチン(Ormiplatin) イブロプラチン	カルボプラチン ZD-0473(AnorMED) ロバプラチン(Aeterna) サトラプラチン(Johnson Matthey) BBR-3464(Hoffmann-La Roche) SM-11355(Sumitomo) AP-5280(Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトレキセート イダトレキセート(Idatrexate)	トムデックス(Tomodex) トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン(SuperGen) クロファラビン(Bioenvision) イロフルベン(Irofulven)(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン(Ethynylcytidine)(Taiho)
トポイソメラーゼ阻害薬	アムサクリン エビルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン(CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン トポテカン デクスラゾキサン(TopoTarget) ピクサントロン(Novuspharmna) レベッカマイシン類縁体(Exelixis) BBR-3576(Novuspharmna)	ルビデカン(SuperGen) エキサテカンメシレート(Exatecan mesylate)(Daiichi) キナメド(Quinamed)(ChemGenex) ギマテカン(Gimatecan)(Sigma-Tau) ジフロモテカン(Diflomotecan)(Beaufour-Ipsen) TAS-103(Taiho) エルサミトルシン(Elsamitrucin)(Spectrum) J-107088(Merck & Co) BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong Kun Dang) KW-2170(Kyowa Hakko)

10

20

30

【 0 1 5 4 】

【表 3】

抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン(アクチノマイシンD) ドキシソルビシン(アドリアマイシン) デオキシソルビシン バルルビシン ダウノルビシン(ダウノマイシン) エビルビシン テラルビシン(Therarubicin) イダルビシン ルビダゾン(Rubidazon) プリカマイシン ポルフィロマイシン シアノモルホリノドキシソルビシン (Cyanomorpholinodoxorubicin) ミトキサントロン(Novantron)	アモナフィド(Amonafide) アゾナフィド(Azonafide) アントラピラゾール(Anthrapyrazole) オキサントラゾール(Oxantrazole) ロソキサントロン(Losoxantrone) 硫酸ブレオマイシン(Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)	10
有糸分裂阻害薬	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10 (NCI) リゾキシシン(Rhizoxin)(Fujisawa) ミボプリン(Mivobulin) (Warner-Lambert) セマドチン(Gemadotin)(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エボシロンB(Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067(Tularik) クリプトフィシン 52(Eli Lilly) ビンフルニン(Vinflunine)(Fabre) アウリスタチン(Auristatin)PE (Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) タキソブレキシシン(Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチンA4(BMS) イソホモハリコンドリ (Isohomohalichondrin)-B(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB(Prescient NeuroPharma) アザエボチロン(Azaepothilon)B(BMS) BNP-7787(BioNumerik) CA-4-プロドラッグ(OXiGENE) ドラスタチン-10(NrH) CA-4 (OXiGENE)	20
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン(Atamestane) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)	30

【 0 1 5 5 】

【表 4】

チミジル酸シンターゼ 阻害剤	ペムトレキセド [®] (Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	ノラトレキセド(Nolatrexed)(Eximias) CoFactor (商標)(BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン(PharmaMar) グルホスファミド(Baxter International) アルブミン+32P(Isotope Solutions) チメクタシン(Thymectacin) (NewBiotics) エドトレオチド(Edotreotid) (Novartis)	マホスファミド [®] (Mafosfamide)(Baxter International) アパジコン(Apaziquone)(Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン(Paligent)
ファルネシルトランスフェ ラーゼ阻害剤	アルグラビン(Arglabin)(NuOncology Labs) イオナファルニブ(Ionafarnib)(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	チピファルニブ(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール(Perillyl alcohol)(DOR BioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール(Tariquidar)(Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダール(Zosuquidar)三塩酸 塩(Eli Lilly) ビリコダール(Biricodar)ニクエン酸 塩(Vertex)
ヒストンアセチルトランス フェラーゼ阻害剤	タセジナリン(Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ビパロイルオキシメチル (Titan) デブシペプチド [®] (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼ 阻害剤 リボヌクレオシドレダク ターゼ阻害剤	ネオバスタット(Neovastat)(Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトレート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Tezacitabine)(Aventis) ディドックス(Didox) (Molecules for Health)
TNF-アルファアゴニスト/ アンタゴニスト	ビルリジン(Virulizin)(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド [®] (Revimid)(Celgene)
エンドセリン-A受容体 アンタゴニスト	アトラセンタン(Atrasentan)(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸受容体アゴ ニスト	フェンレチニド(Fenretinide)(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	アリトレチノイン(Ligand)

10

20

【 0 1 5 6 】

【表 5】

免疫調節物質	インターフェロン オンコファージ(Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバックス(Synchrovax)ワクチン (CTL Immuno) メラノーマワクチン(CTL Immuno) p21-RAS ワクチン(GemVax)	デキソソーム(Dexosome)療法(Anosys) ペントリックス(Pentrix)(Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌ワクチン(Intercell) ノレリン(Norelin)(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-アレチン(Alethin)(Dovetail) CLL-テラ(Thera)(Vasogen)
ホルモン剤および 抗ホルモン剤	エストロゲン 共役エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデネストロール(idenestrol) カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジェチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユープロレリン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミタン P-04(Novogen) 2-メトキシエストラジオール(EntreMed) アルゾキシフェン(Arzoxifen) (Eli Lilly)
光学的性剤	タラボルフィン(Light Sciences) セラルックス (Theralux)(Theratechnologies) モテキサフィン(Motexafin)-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd-バクテリオフェオホルビド (bacteriopheophorbide)(Yeda) ルテチウムテキサフィリン(Lutetium - texaphyrin)(Pharmacyclics) ヒペリチン(Hypericin)
チロシナーゼ阻害剤	イマチニブ(Novartis) レフルノミド(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ(Oncogene Science) カネルトジニブ(Canertjib)(Pfizer) スクアラミン(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ(Vatalanib)(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリド(Kahalide)F(PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール(Phenoxodiol)O トラスツズマブ(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

10

20

30

【表 6】

種々の剤	SR-27897 (CCK-A 阻害剤、Sanofi-Synthelabo) トクラデシン(Tocladesine)(サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ(Alvocidib)(CDK阻害剤、Aventis) CV-247(COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54 (COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell(商標)(CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原(ガストリン阻害剤、Aphton) エファプロキシラル(酸素添加剤、Allos Therapeutics) PI-88(ヘパラーゼ阻害剤、Progen) テスミルフェン(Tesmilifen)(ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences) ヒスタミン(ヒスタミン-H2受容体アゴニスト、Maxim) チアゾプリン(IMPDH 阻害剤、Ribapharm) シレンギチド(Cilengitide)(インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA) SR-31747(IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth) エクシスリンド(Exisulind)(PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways) AG-2037 (GART 阻害剤、Pfizer) WX-UK1(プラスミノゲンアクチベーター阻害剤、Wilex) PBI-1402 (PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences) ボルテゾミブ(プロテアソーム阻害剤、Millennium) SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma) TLK-286(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ阻害剤、Telik) PT-100(成長因子アゴニスト、Point Therapeutics) ミドスタウリン(Midostaurin)(PKC阻害剤、Novartis) プリオスタチン-1 (PKC 刺激剤、GPC Biotech) CDA-II(アポトーシスプロモーター、Everlife) SDX-101(アポトーシスプロモーター、Salmedix) セフラトニン(Ceflatonin)(アポトーシスプロモーター、ChemGenex)	BCX-1777 (PNP 阻害剤、BioCryst) ランピルナーゼ(Ranpirnase)(リボスクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン(Galarubicin)(RNA合成阻害剤、Dong-A) チラパザミン(還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン(還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン(NF-κB阻害剤、Encore) 3CPA (NF-κB阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール(Seocalcitol)(ビタミンD受容体アゴニスト、Leo) 131-I-TM-601 (DNAアンタゴニスト、TransMolecular) エフロールニチン(ODC阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロニック酸(Minodronic acid)(破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インジスラム(p53 刺激剤、Eisai) アブリジン(Aplidin)(PPT 阻害剤、PharmaMar) リツキシマブ(CD20 抗体、Genentech) ゲムツズマブ(CD33 抗体、Wyeth Ayerst) PG2(造血プロモーター、Pharmagenesis) Immunol(商標)(トリクロサン口腔洗浄、Endo) トリアセチルウリジン(ウリジンプロドラッグ、Wellstat) SN-4071(肉腫剤、Signature BioScience) TransMID-107(商標)(免疫毒素、KS Biomedix) PCK-3145(アポトーシスプロモーター、Procyon) ドラニダゾール(アポトーシスプロモーター、Pola) CHS-828(細胞傷害性薬物、Leo) トランスレチノイン酸(分化剤(differentiator)、NIH) MX6(アポトーシスプロモーター、MAXIA) アポミン(Apomin)(アポトーシスプロモーター、ILEX Oncology) ウロシジン(Urocidine)(アポトーシスプロモーター、Bioniche) Ro-31-7453(アポトーシスプロモーター、La Roche) ブロスタリシン(Brostallicin)(アポトーシスプロモーター、Pharmacia)
------	---	--

10

20

30

【0158】

本発明は特に、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、喘息、アレルギー性鼻炎、ITP、多発性硬化症、白血病、乳癌、悪性黒色腫の処置に使用するための、式Iで表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

40

【0159】

本発明は特に、炎症性疾患、免疫疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患、リウマチ性疾患、血栓性疾患、がん、感染症、神経変性疾患、神経炎症性疾患、心血管病または代謝性疾患を処置または防止するための方法であって、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を、それらを必要とする対象に投与することを含む、該方法に関する。

【0160】

50

もう1つの側面において、キナーゼを発現する細胞において該キナーゼを阻害する方法であって、有効量の式Iで表される化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を、該細胞に接触させることを含む該方法を、本明細書において提供する。一態様において、キナーゼは、Syk、FLT3、JAK1もしくはJAK2もしくはJAK3またはBTK、あるいはそれらの突然変異体もしくはイソフォーム、あるいは、それらの2種または3種以上の組み合わせである。

【0161】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な免疫学的な疾患には、限定されないが、ベーチェット症候群、非アレルギー性のマスト細胞疾患（例えばマスト細胞症、アナフィラキシーの処置）、強直性脊椎炎、変形性関節症、リウマチ性関節炎（RA）、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、グレーブス病、移植片拒絶、体液性移植片拒絶、非体液性移植片拒絶、細胞性移植片拒絶、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、特発性血小板減少性紫斑病、糖尿病、細菌感染症、寄生虫感染症、寄生蠕虫感染症またはウイルス感染に対する免疫応答、湿疹、皮膚炎、移植片対宿主病、グッドパスチャー症候群、新生児溶血性疾患、自己免疫溶血性貧血、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、チャージ-ストラウス症候群、ヴェグナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、血清病、混合性クリオグロブリン血症、IgM抗体に関連する末梢性神経障害、顕微鏡的多発血管炎、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、線維化性の疾患（先天的もしくは適応的な免疫系または局所的な間葉細胞に依存したものなど）または原発性胆汁性肝硬変症が含まれる。

【0162】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な自己免疫疾患には、限定されないが、自己免疫溶血性貧血（AIHA）、ベーチェット症候群、クローン病、タイプI糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変症、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、またはヴェグナー肉芽腫症が含まれる。

【0163】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なアレルギー性の疾患には、限定されないが、アナフィラキシー、花粉症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、粘膜障害、組織障害および特定の胃腸障害が含まれる。

【0164】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的なリウマチ性の疾患には、限定されないが、リウマチ性関節炎、痛風、強直性脊椎炎、または変形性関節炎が含まれる。

【0165】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な炎症性の疾患には、限定されないが、非ANCA（抗好中球細胞質自己抗体）血管炎（例えば、ここでSyk機能は、好中球の付着、漏出および/または活性化に関連する）、乾癬、喘息、アレルギー性リウマチ、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、皮膚の掻痒、アナフィラキシー、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、痛風、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、腸管抗原に対するアレルギー（グルテン性腸症）、糖尿病（例えば、タイプI糖尿病およびタイプII糖尿病）および肥満が含まれる。いくつかの態様において、炎症性の疾患は、例えば、乾癬、蕁麻疹、皮膚の掻痒、湿疹、強皮症、または皮膚炎などの、皮膚疾患である。他の態様において、炎症性の疾患は、例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、または成人/急性呼吸窮迫症候群（ARDS）などの炎症性肺疾患である。他の態様において、炎症性の疾患は、例えば、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、または痙攣性結腸などの胃腸の疾患である。

【0166】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な感染には、限定されないが、細菌、寄生虫、プリオン、ウイルス感染または蠕虫感染が含まれる。

【0167】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的ながんには、限定されないが、頭、首、眼、口腔、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系、固形腫瘍および血液媒介腫瘍のがんが含まれる。

【0168】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な心血管疾患は、限定されないが、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、および、脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、胃腸、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓または脳に対する虚血性障害などのその影響である。

【0169】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な代謝性の疾患には、限定されないが、肥満および糖尿病（例えばタイプIおよびタイプII糖尿病）が含まれる。特定の態様において、インスリン抵抗性を処置または防止する方法を本明細書に提供する。ある態様において、糖尿病（例えばタイプII糖尿病）を引き起こすインスリン抵抗性を処置または防止する方法を本明細書に提供する。他の態様において、X症候群またはメタボリック・シンドロームを処置または防止する方法を本明細書に提供する。他の態様において、タイプII糖尿病、タイプI糖尿病、遅発性タイプI糖尿病、尿崩症（例えば、神経原性尿崩症、腎性尿崩症、口渇誘発尿崩症、または黄体ホルモン尿崩症）、真性糖尿病、妊娠糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、成人発症型糖尿病、若年性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトosis傾向の糖尿病、糖尿病前症（例えばグルコース代謝の障害）、嚢胞性線維症に関連する糖尿病、ヘモクロマトーシスおよびケトosis抵抗性の糖尿病を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

【0170】

式Iで表される化合物が処置または防止に有効である代表的な神経変性疾患および神経炎症性疾患には、限定されないが、ハンチントン病、アルツハイマー病、ウイルス（例えばHIV）または細菌関連性脳炎および損傷が含まれる。

もう1つの態様において、線維症および障害を処置または防止する方法を本明細書に提供する。特定の態様において、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪線維症および脂肪性肝炎を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

【0171】

他の態様において、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および虚血性脳卒中などの血栓事象に関連する疾患を処置または防止する方法を本明細書に提供する。

【0172】

本発明は特に、炎症性状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓症状態、癌、感染症、神経変性疾患、神経炎症疾患(neuroinflammatory disease)、心血管疾患および代謝状態の処置および/または防止のための使用のための、式Iで表される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関し、当該方法は、その必要のある対象に有効な量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む。

【0173】

さらに、本発明は特に、がんの処置および/または予防のための使用のための化合物に関し、ここで処置すべきがんは、固形腫瘍または血液および免疫系の腫瘍である。

【0174】

さらに、本発明は特に、がんの処置および/または予防のための使用のための化合物に

10

20

30

40

50

関し、ここで腫瘍は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および／または慢性リンパ性白血病の群から生じる。

【 0 1 7 5 】

さらに、本発明は特に、がんの処置および／または予防のための使用のための化合物に関し、ここで固形腫瘍は、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む骨、胚組織腫瘍を含む生殖細胞、および／または肺の腫瘍の群から、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒色腫の群に由来する。

【 0 1 7 6 】

さらに、本発明は特に、関節リウマチ、全身性ループス、喘息、多発性硬化症、骨関節炎、虚血傷害、巨細胞性動脈炎、炎症性腸疾患、糖尿病、嚢胞性線維症、乾癬、シェーグレン症候群および移植器官拒絶の群から選択された疾患の処置および／または防止のための使用に関する。

【 0 1 7 7 】

さらに、本発明は特に、アルツハイマー病、ダウン症候群、アミロイドーシス - オランダ型を有する遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ハンチントン病、パーキンソン病の群から選択された疾患の処置および／または防止のための使用のための化合物に関する。

【 0 1 7 8 】

さらに、本発明は特に、リーシュマニア、らい菌、結核菌および／またはマイコバクテリアウム・アビウム、リーシュマニア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウィルス、エプスタイン・バーウイルス、単純ヘルペスウイルス、C型肝炎ウイルスを含むマイコバクテリアの群から選択された疾患の処置および／または防止のための使用のための化合物に関する。

【 0 1 7 9 】

以下の略語は、それぞれ下記の定義を参照する：

a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、m g (ミリグラム)、M H z (メガヘルツ)、m i n . (分)、m m (ミリメートル)、m m o l (ミリモル)、m M (ミリモラー)、m . p . (融点)、e q (定量的)、m L (ミリリットル)、L (マイクロリットル)、A C N (アセトニトリル)、A c O H (酢酸)、C D C l ₃ (重水素化クロロホルム)、C D ₃ O D (重水素化メタノール)、C H ₃ C N (アセトニトリル)、c - h e x (シクロヘキサン)、D C C (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、D C M (ジクロロメタン)、D I C (ジイソプロピルカルボジイミド)、D I E A (ジイソプロピルエチル - アミン)、D M F (ジメチルホルムアミド)、D M S O (ジメチルスルホキシ)、D M S O - d ₆ (重水素化ジメチルスルホキシド)、E D C (1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド)、E S I (エレクトロスプレーイオン化)、E t O A c (酢酸エチル)、E t ₂ O (ジエチルエーテル)、E t O H (エタノール)、H A T U (ジメチルアミノ ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスファート)、H P L C (高速液体クロマトグラフィ)、i - P r O H (2 - プロパノール)、K ₂ C O ₃ (炭酸カリウム)、L C (液体クロマトグラフィ)、M e O H (メタノール)、M g S O ₄ (硫酸マグネシウム)、M S (質量分析)、M T B E (メチル t e r t - ブチルエーテル)、N a H C O ₃ (重炭酸ナトリウム)、N a B H ₄ (水素化ホウ素ナトリウム)、N M M (N - メチルモルホリン)、N M R (核磁気共鳴)、P y B O P (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、R T (室温)、R t (保持時間)、S P E (固相抽出)、T B T U (2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、T E A (トリエチルアミン)、T F A (トリフルオロ酢酸)、T H F (テトラヒドロフラン)、T L C (薄層クロマトグラフィ)、U V (紫外)。

【 0 1 8 0 】

in vitroアッセイの説明S Y Kフラッシュプレートアッセイ

キナーゼアッセイを、(例えばトップカウント(Topcount)測定では)384ウェルのフラッシュプレートアッセイ、または(リードシーカー(LEADseeker)測定では)384ウェルイメージ(Image) - フラッシュプレートアッセイのいずれかとして実施する。

【0181】

2.5 nMのSYK、400 nMのビオチン-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKKおよび10 μMのATP(0.3 μCiの33P-ATP/ウェルを添加された)を、試験化合物とともにまたは試験化合物なしで、50 μlの全量(60 mMのHepes、10 mMのMgCl₂、1.2 mMのジチオスレイトール、0.02%のBrij 35、0.1%のBSA、pH 7.5)で、30 で1時間インキュベートする。反応を、25 μlの200 mMのEDTAで停止する。30 で30 Min後、液を除去し、各ウェルを、100 μlの0.9%塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。非特異的な反応を、0.1 μMのスタウロsporinの存在下で、決定する。放射能を、それぞれトップカウント(フラッシュプレートを使用する場合)またはリードシーカー(イメージ-フラッシュプレートを使用する場合)で測定する。結果(例えばIC₅₀値)を、IT部門(例えば、Symyx Assay Explorer、Genedata Screener)により提供されるプログラムツールで算出する。

10

【0182】

in vivoアッセイ

20

C I A

コラーゲン誘発関節炎(CIA)を誘導するために、オスDBA/1マウスに、500 μlのプリスタン、~21日に、i.p.注入する。0日に、マウスを、フロイント完全アジュバント(CFA)中100 μgのニワトリII型コラーゲン(CII)により、0日に耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。21日に、マウスに、PBS中可溶性CIIを、i.p.追加免疫(100 μg)を行う。Syk阻害剤の投薬は予防的である：0日に開始し、10日までおよび20日にブーストを開始する前まで継続し、30日まで継続する。化合物を、3、10および30 mg/kgの用量で、1日に2回経口的に投与する。

【0183】

30

体重および臨床スコアを、毎日記録する。関節炎重症度を、個々の肢において、炎症のアセスメントに基づく臨床スコア化システムを使用して格付けする。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0~4の範囲である。

【0184】

G I A

グルコース-6-ホスファートイソメラーゼ誘発関節炎(GIA)を誘導するために、メスDBA/1マウスに、フロイント完全アジュバント(CFA)中100 μgのG6PIにより、0日に耳介とその裏側の一部位とに分けて経皮的に免疫する。Syk阻害剤の投薬は、0日に予防的に開始し、14日まで継続する。化合物を、3、10および30 mg/kgの用量で、1日に2回経口的に投与する。

40

【0185】

体重および臨床スコアを、毎日記録する。関節炎の重症度は、個々の肢において、炎症のアセスメントに基づく臨床スコア化システムを使用して格付けする。この臨床スコアのスケールは、個々の肢それぞれにつき0~4の範囲である。

【0186】

本明細書中で、温度はすべて で示す。以下の例において、「慣用のワークアップ」は、次を意味する：必要ならば水を加え、必要ならばpHを2と10との間の値に調整し、最終生成物の構成によるが、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィで、または再結晶化で、精製する。シリカゲルでのR_f値；溶離液：酢酸エチル/メ

50

タノール 9 : 1。

質量分析 (MS) : EI (電子衝突イオン化) M^+
 FAB (高速原子衝撃) $(M + H)^+$
 ESI (エレクトロスプレーイオン化) $(M + H)^+$

【0187】

APCI-MS (大気圧化学イオン化 - 質量分析) $(M + H)^+$ 。

質量分析 (MS) : EI (電子衝突イオン化) M^+
 FAB (高速原子衝撃) $(M + H)^+$
 ESI (エレクトロスプレーイオン化) $(M + H)^+$

m.p. = 融点

10

【0188】

LCMS方法: カラム: ZORBAX SbC8 30*4.6mm、3.5um

移動相 A: 水 + 0.03% TFA 移動相 B: ACN + 0.05% TFA 勾配: 2.5
 分において 5 ~ 95% の B 流量: 2.0 ml/min 波長: UV1: 220nm、
 UV2: 254nm

質量走査: 100 ~ 900 da

【0189】

GCN2: アッセイの原理 & 条件

このアッセイは、セリンキナーゼ GCN2 (general control non-derepressible-2)
 の活性を定量化するものである。

20

このキナーゼは、細胞のストレス代謝に関与する。それは、飢餓 (アミノ酸欠失) により活性化される。その天然の基質は、翻訳因子、eIF2a (真核生物開始因子2アルファサブユニット) であり、該因子は、細胞においてアミノ酸がボトルネックになった場合に GCN2 により活性化 (リン酸化) される。これによって、順に、タンパク質合成が中断される。GCN2 が阻害された結果、この機構が停止する: 細胞は、「飢餓」ストレスによりタンパク質産生を停止することができない。

【0190】

前記アッセイを、2つのステップ: 酵素反応および検出のステップ、で行う。最初のステップにおいて、GCN2 を、10 μM の ATP および 80 nM の GFP 標識基質の eIF2アルファと、室温でインキュベートする。

30

酵素反応を、EDTA の添加により停止する。リン酸化 eIF2アルファの量を、TR-FRET (Lanthascreen) により決定する: 複合体は、抗体と、340 nm で FRET を励起することができる GFP 標識リン酸 - eIF2a とからなるように形成される。

GCN2 活性は、520 nm の発光波長 (リン酸ペプチドに感受性のある波長 = GFP の発光) での蛍光ユニットの、495 nm (参照波長 = テルビウムキレートの発光) での該ユニットに対する比率に直接的に比例する。

【0191】

酵素反応における最終濃度

Hepes, pH 7.0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0.1 %
DMSO	1 %
ATP	10 μM
DTT	2 mM
GFP - eIF2a	80 nM (基質)
GCN2	30 nM (酵素)

40

【0192】

アッセイの手順

4 μL 酵素溶液 (アッセイ緩衝液中)

50

1.5 μ L	化合物 (c m p d 希釈緩衝液 / 6.3% D M S O 中)
インキュベート	R T で 20 m i n
4 μ L	基質 / A T P ミックス (アッセイ緩衝液中)
インキュベート	R T で 90 m i n
10 μ L	停止 / 検出ミックス (抗体希釈緩衝液中)
インキュベート	R T で 60 m i n
読み出し	Lanthascreen 340 / 495 / 520

【0193】

分析機器の標準的記載

^1H NMR を、重水素化溶媒の残留シグナルを内部基準として使用して、Joel 400 MHz 分光計上に記録した。化学シフト () を、残留溶媒シグナル (D M S O - d_6) における ^1H NMR について $= 2.49 \text{ ppm}$) に相対させて、ppm において報告する。 ^1H NMR データを、以下のように報告する：化学シフト (水素の多重度、結合定数および数)。多重度を、以下のように略す：s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項)、br (ブロード)。

【0194】

L C M S 方法：

カラム：Xbridge C8、 $4.6 \times 50 \text{ mm}$ 5 μ m

移動相 A：水 + 0.1% の T F A

移動相 B：A C N + 0.1% の T F A

勾配：3.5 分において 5 ~ 95% の B

流量：0.8 mL / m i n

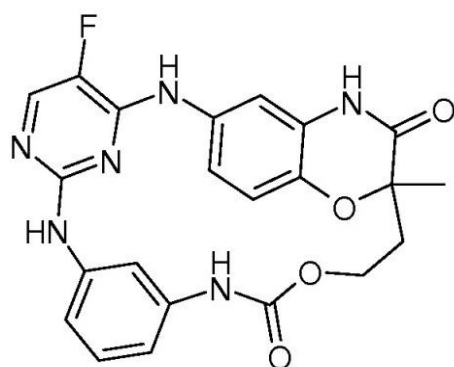
波長：254 nm

質量走査：100 - 900 da

【0195】

例 1

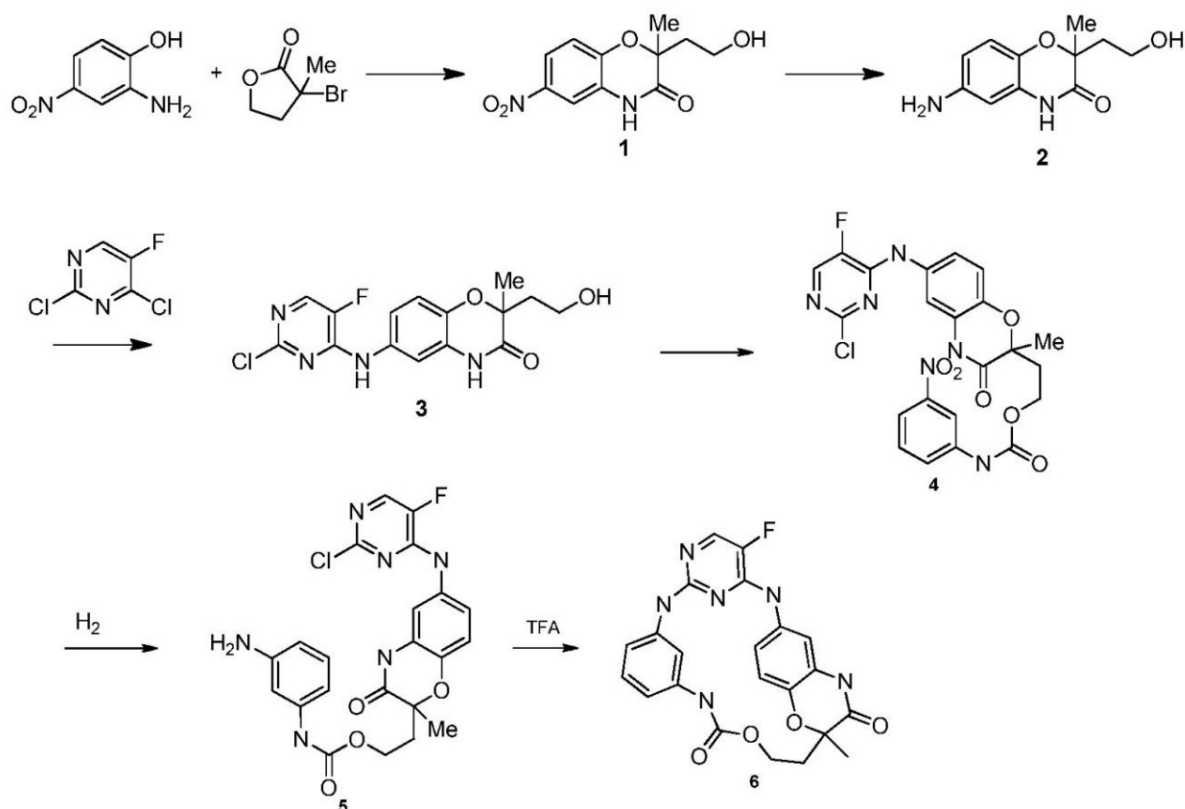
【化 7】



"6"

の製造を、以下のスキームと同様にして行う：

【化 8】



【 0 1 9 6 】

1 . 1 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (1) の製造

2 - アミノ - 4 - ニトロフェノール (1 . 0 0 g ; 6 . 4 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) をベンゼン (5 . 0 0 m l) に溶解した溶液に、0 (氷浴) で、トリメチルアルミニウム (3 . 5 7 m l ; 7 . 1 4 m m o l ; 1 . 1 0 当量 ; ヘキサン中 2 . 0 0 M) を加える。反応混合物を 4 5 分間攪拌し、次に 3 - ブロモ - 3 - メチルジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (0 . 7 3 m l ; 6 . 4 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) をジクロロメタン (5 . 0 0 m l) に溶解した溶液を加え、得られた溶液を室温に放置して加温する。加温することで、反応フラスコを 6 5 に 1 5 時間加熱し、次に氷浴によって 0 に再び冷却する。

【 0 1 9 7 】

冷却したフラスコに、1 N H C l (a q) をゆっくり加えて、反応を停止し、それをさらに 3 0 分間攪拌する。反応混合物を、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物を、次に A C N に溶解し、次に炭酸カリウム (0 . 3 7 m l ; 6 . 4 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) と共に一晩加熱還流させ、それを、セライト (celite) プラグを通して濾過し、フラッシュクロマトグラフィーを通して精製することで、2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (0 . 9 8 g , 6 0 . 1 %) を得た。

【化 9】

Jeol ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

7.95, 7.86, 7.86, 7.84, 7.84, 7.73, 7.73, 7.16, 7.14, 3.17, 3.16, 2.89, 2.73, 1.47.

LCMS: rt 2.35; m/z 252.96.

【 0 1 9 8 】

1 . 2 6 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (2) の製造

メタノール (1 0 . 0 0 m l) に溶解した 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (9 8 3 . 3 0 m g ; 3 . 9 0 m m o l ; 1 . 0 0 当量) を含むフラスコを、H - C u b e に、1 0 % の P d / C カートリッジを使用して、毎分 1 m L で、3 0 C での完全な H ₂ モード通過させる。生成物が、溶離剤の濃縮で定量的に得られ、さらなる反応において直接使用する ; L C M S : r t 0 . 2 4 m i n ; m / z 2 2 3 . 0 6 。

【 0 1 9 9 】

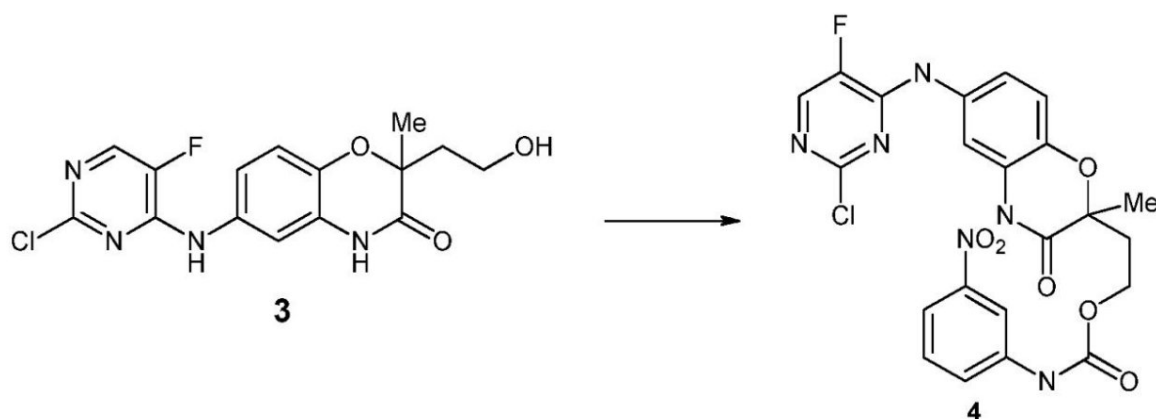
1 . 3 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (3) の製造

攪拌棒を装備した清潔な丸底フラスコ中に、2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (5 0 0 . 0 0 m g ; 2 . 9 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) および 6 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (2) (0 . 7 3 g ; 3 . 2 9 m m o l ; 1 . 1 0 当量) を、テトラヒドロフラン (3 0 m L) に溶解する。攪拌した溶液に、トリエチルアミン (0 . 4 6 m l ; 3 . 2 9 m m o l ; 1 . 1 0 当量) を加える。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌する。完了に際して、反応混合物を残留物に濃縮し、最小量のジクロロメタンに溶解し、ジクロロメタン中の 0 ~ 1 0 % のメタノールの勾配を使用してフラッシュクロマトグラフィーで精製して、6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (3) (2 4 3 . 8 m g ; 0 . 6 9 m m o l ; 2 3 . 1 %) を得る ; L C M S : r t 2 . 8 2 m i n ; m / z 3 5 3 . 0 9 。

【 0 2 0 0 】

1 . 4 2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - ニトロフェニル) カルバメート (4) の製造

【 化 1 0 】



攪拌棒を装備した丸底フラスコ中で、3 - ニトロアニリン (7 8 . 3 1 m g ; 0 . 5 7 m m o l ; 2 . 0 0 当量) を、T H F に溶解する。この混合物に、N , N - ジエチルエタンアミン (0 . 0 8 m l ; 0 . 5 7 m m o l ; 2 . 0 0 当量) を加え、続いて 4 - ニトロフェニルクロリドカーボネート (1 1 4 . 2 8 m g ; 0 . 5 7 m m o l ; 2 . 0 0 当量) を、シリンジを介して加える。反応混合物を 3 0 分間放置して攪拌する。反応フラスコに、6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - オン (3) (1 0 0 . 0 0 m g ; 0 . 2 8 m m o l ; 1 . 0 0 当量) を、1 m L のジメチルホルムアミド中加入する。

【 0 2 0 1 】

反応を、周囲温度で 1 6 時間攪拌する。反応粗製物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、ブライン溶液で抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗

製の粘性油とし、それを、ヘキサン中の 0 ~ 100 % の酢酸エチルの勾配、続いて酢酸エチル中の 0 ~ 25 % のメタノールの勾配を使用してフラッシュクロマトグラフィーで精製して、2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - ニトロフェニル) カルバメート (4) (35 . 9 mg ; 0 . 07 mmol ; 24 . 5 %) をオフホワイト固体として得る。

【化 1 1】

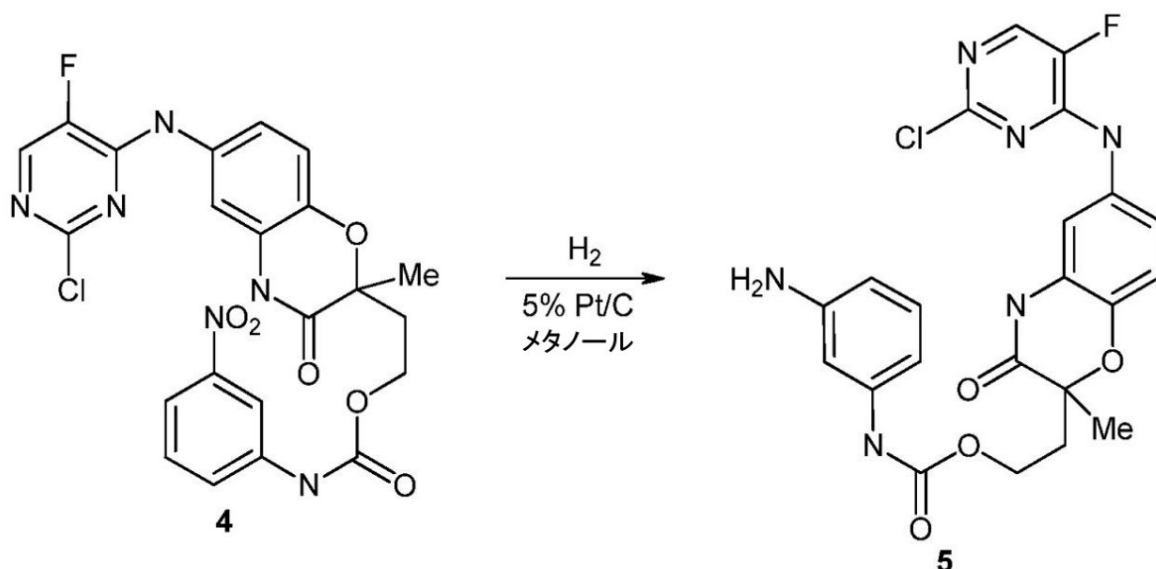
Jeol ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53, 8.53, 7.84, 7.84, 7.83, 7.83, 7.82, 7.82, 7.81, 7.73, 7.73, 7.72, 7.71, 7.71, 7.70, 7.54, 7.54, 7.52, 7.52, 7.50, 7.50, 4.22, 4.18, 3.15, 1.94, 1.42, 1.16, 1.15, 1.13. LCMS: rt 3.57 min; m/z 517.15.

10

【 0 2 0 2 】

1 . 5 2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - アミノフェニル) カルバメート (5) の製造

【化 1 2】



20

30

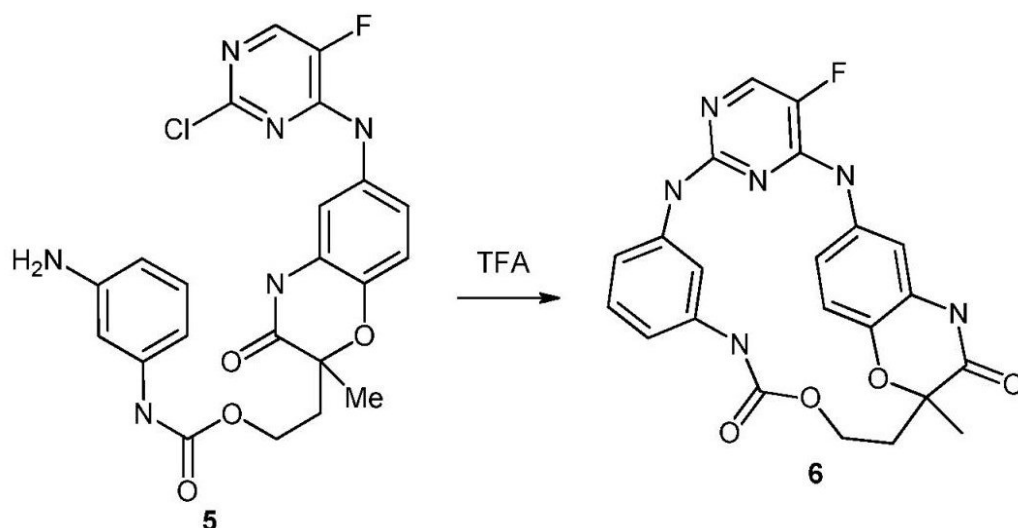
2 - 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イルエチル (3 - ニトロフェニル) カルバメート (4) (144 . 70 mg ; 0 . 28 mmol ; 1 . 00 当量) を、メタノール (35 . 00 ml) に溶解し、次に 5 % の Pt / C カートリッジを装備した H - Cube 反応器に 1 mL / min で、30 で完全な H_2 モードで通過させる。所望の生成物を、0 . 1 % のトリフルオロ酢酸改質剤を有する水中の 10 ~ 50 % のアセトニトリルの勾配を使用して分取 HPLC によって精製して、白色粉末、2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - アミノフェニル) カルバメート (5) (15 . 2 mg ; 0 . 3 mmol ; 11 . 2 %) を得る。LCMS: rt 3 . 70 min ; m / z 518 . 12。

40

【 0 2 0 3 】

1 . 6 大環状化合物 (6) を得るための 2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - アミノフェニル) カルバメート (5) の環化

【化 1 3】



10

凝縮器および攪拌棒を装備した2つ首フラスコ中に、アセトニトリル(45 mL)、ジメチルホルムアミド(5 mL)およびトリフルオロ酢酸(3.56 mg; 0.03 mmol; 1.00 当量)を加えた。反応容器を還流とした。反応容器に、アセトニトリル(5 mL)中の2-(2-{[2-(3-アミノフェニル)エチル]アミノ}エチル)-6-[(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-メチル-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(6)(59.9 mg; 0.13 mmol; 1.00 当量)を、シリンジポンプを介して滴加した。反応を16時間放置して還流させ、次に粗製物を濃縮し、0.1%のトリフルオロ酢酸改質剤を有する水中の10~40%のアセトニトリルを使用して分取HPLCによって精製して、所望の生成物6(9.6 mg; 0.02 mmol; 68.3%)を得た。

20

【化 1 4】

Jeol ^1H NMR (400 MHz, メタノール- D_3) δ 9.07, 8.37,

8.02, 8.01, 7.23, 7.23, 7.21, 7.19, 7.06, 7.05, 7.04, 6.92, 6.90, 6.78, 6.77, 6.75, 6.74, 6.73, 4.43, 4.40, 4.38, 4.19, 4.18, 4.17, 4.16, 4.15, 4.15, 2.99, 2.85, 2.65, 1.67;

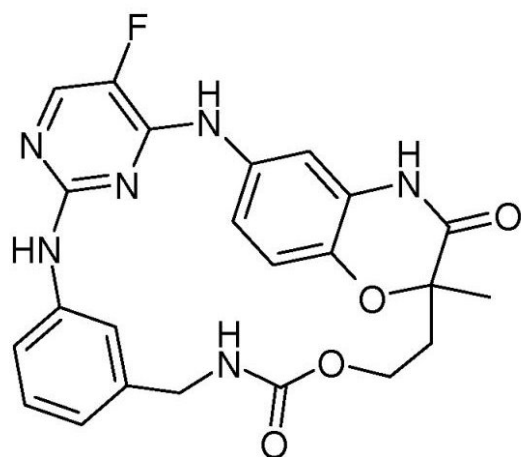
30

LCMS: rt 2.35 min; m/z 451.20.

【 0 2 0 4】

例 2

【化 1 5】



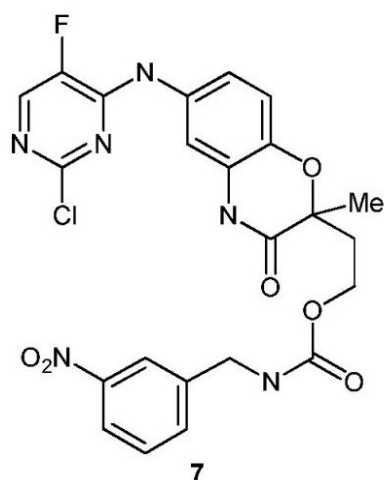
"9"

10

の製造

2.1 2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - ニトロベンジル) カルバメート (7) の製造

【化 1 6】



7

20

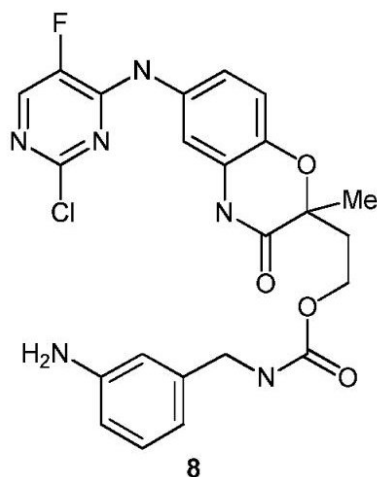
30

(7) の製造を、(4) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：92.3 mg (0.17 mmol ; 61.3 %) ; LCMS : rt 2.98 min ; m/z 530.90。

【0205】

2.2 2 - { 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル } エチル (3 - アミノベンジル) カルバメート (8) の製造

【化 17】



10

(7) から出発する (8) の製造を、(5) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：74.2 mg (0.15 mmol；85.2%)；LCMS: rt 2.72；m/z 500.90。

【0206】

2.3 (8) から出発する (9) の製造を、(6) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：3.1 mg (0.01 mmol；4.5%)；

20

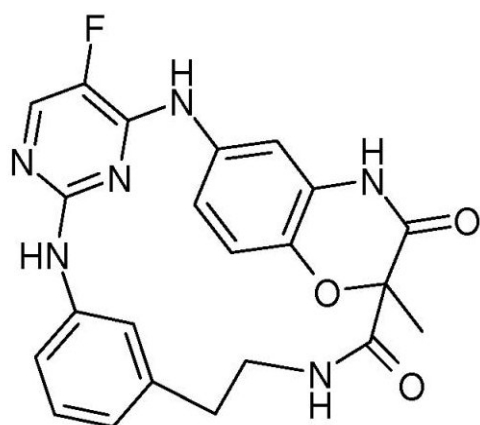
【化 18】

Jeol ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_3) δ 8.04, 8.03, 7.30, 7.29, 7.25, 7.19, 7.16, 7.14, 7.03, 6.99, 6.93, 4.40, 4.40, 4.25, 4.21, 4.19, 2.65, 1.62, 1.54, 1.28; LCMS: rt 2.57 min; m/z 465.18.

【0207】

例 3

【化 19】



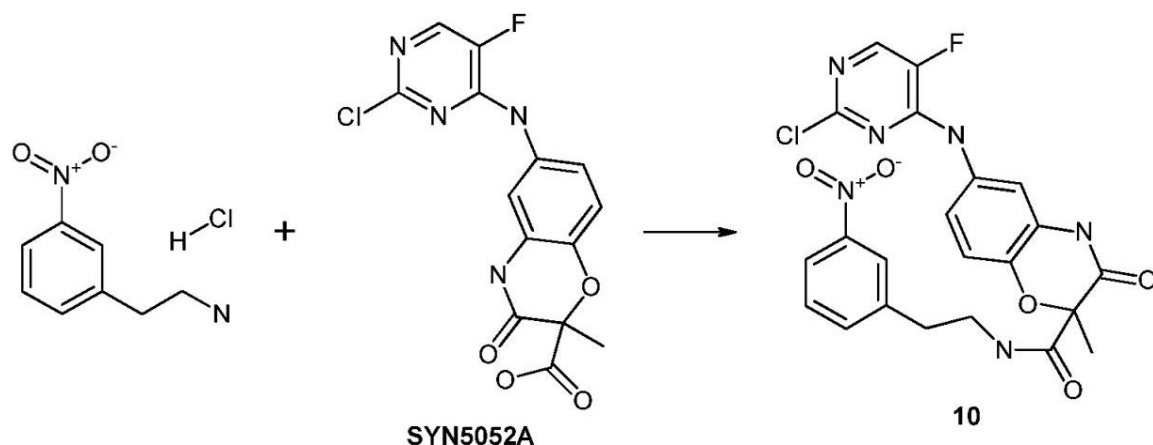
30

40

の製造

3.1 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - N - [2 - (3 - ニトロ - フェニル) エチル] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボキサミド (10) の製造

【化 2 0】



10

2 - (3 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (1 0 0 . 0 0 m g ; 0 . 4 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) 、 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボン酸 (S Y N 5 0 5 2 A) (1 7 4 . 0 6 m g ; 0 . 4 9 m m o l ; 1 . 0 0 当量) 、 o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - n , n , n ' , n ' - テトラ - メチルウロニウムヘキサフルオロ - リン酸塩 (3 7 5 . 2 8 m g ; 0 . 9 9 m m o l ; 2 . 0 0 当量) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 3 2 m l ; 1 . 9 7 m m o l ; 4 . 0 0 当量) を、攪拌棒を装備したシンチレーションバイアル中に配置する。混合物を、D M F (3 . 0 0 m l) 中に吸収させる。反応混合物を 1 6 時間攪拌する。

20

【 0 2 0 8】

完了に際して、反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m l) で希釈し、ブライン溶液で抽出する。有機層を、次に硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、0 . 1 % トリフルオロ酢酸改質剤を有する水中の 1 0 ~ 5 0 % アセトニトリルの勾配を使用して分取 H P L C によって精製して、6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - N - [2 - (3 - ニトロフェニル) エチル] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボキサミド (1 0) (2 2 6 . 4 m g ; 0 . 4 5 m m o l ; 9 1 . 6 %) を得る；

30

【化 2 1】

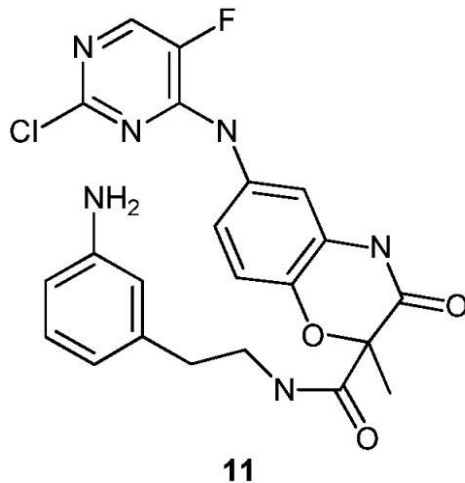
Jeol ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_3) δ 8.11, 8.10, 7.99, 7.98, 7.44, 7.42, 7.37, 7.35, 7.34, 7.17, 7.17, 7.15, 7.14, 6.98, 6.96, 4.10, 4.08, 3.57, 3.56, 3.12, 2.85, 2.84, 2.82, 2.80, 2.03, 2.00, 1.68, 1.36, 1.34, 1.25, 1.23, 1.21;
LCMS: rt 3.19 min; m/z 501.12.

40

【 0 2 0 9】

3 . 2 N - [2 - (3 - アミノフェニル) エチル] - 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボキサミド (1 1) の (1 0) からの製造

【化 2 2】



10

(1 1) の製造を、(5) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：23 . 1 m g (0 . 0 5 m m o l ; 1 0 . 9 %) ；

【化 2 3】

Jeol ^1H NMR (400

20

MHz, メタノール- d_3) δ 8.35, 8.11, 8.10, 7.40, 7.39, 7.34, 7.32, 7.23, 7.22, 7.20, 7.20, 7.11, 7.08, 7.06, 6.99, 6.97, 3.43, 3.39, 3.38, 3.36, 2.74, 2.72, 2.70, 2.65, 1.66; LCMS: rt 2.03 min; m/z 471.18.

【 0 2 1 0 】

1 . 3 (1 1) から出発する(1 2) の製造を、(6) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：2 . 1 m g (0 . 0 0 4 m m o l ; 1 2 . 2 %) ；

【化 2 4】

^1H NMR (Jeol 400 MHz, メタノール- d_3) δ 8.27, 8.26, 8.24, 8.06, 8.05, 7.43, 7.41, 7.37, 7.34, 7.34, 7.23, 7.21, 7.19, 7.16, 7.16, 7.14, 7.14, 6.98, 6.96, 6.86, 6.84, 3.44, 3.44, 3.43, 3.42, 3.41, 3.39, 3.37, 3.36, 3.34, 3.33, 3.31, 2.67, 2.65, 2.64, 1.66;

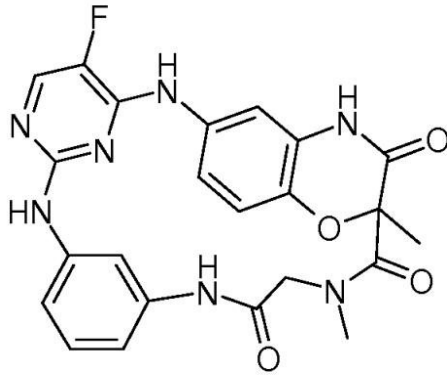
30

LCMS: rt 0.65 min; m/z 435.18.

【 0 2 1 1 】

例 4

【化 2 5】



"15"

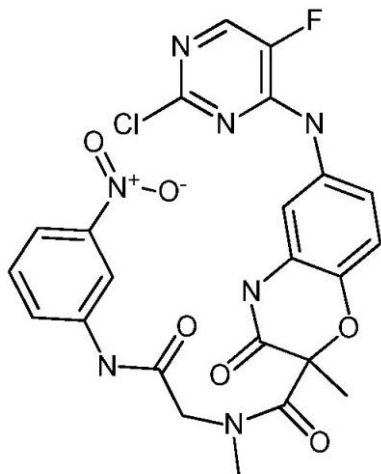
10

の製造

4.1 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - N , 2 - ジメチル - N - { 2 - [(3 - ニトロフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボキサミド (1 3)

の製造

【化 2 6】



13

20

30

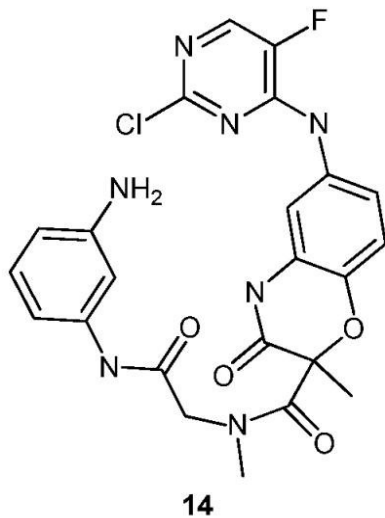
(1 3) の製造を、(1 1) の製造において記載した手順と同様にして行う ; 収量 : 3 4 1 . 5 m g (0 . 6 3 m m o l ; 7 1 . 9 %) ; L C M S : r t 3 . 3 7 m i n ; m / z 5 4 3 . 9 7 .

【 0 2 1 2 】

4.2 N - { 2 - [(3 - アミノフェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 6 - [(2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - N , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - カルボキサミド (1 4) の製造

40

【化 2 7】



10

(1 4) の製造を、(5) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：4 2 m g (0 . 0 8 m m o l ; 4 4 . 6 %) ；

【化 2 8】

^1H NMR (Jeol 400 MHz, メタノール- d_3) δ 8.07, 8.06, 7.99, 7.44, 7.44, 7.40, 7.39, 7.23, 7.23, 7.21, 7.20, 7.06, 7.04, 7.04, 7.03, 7.02, 7.02, 7.01, 4.10, 4.08, 3.33, 2.98, 1.72;

20

LCMS: rt 2.54 min; m/z 513.81.

【 0 2 1 3】

4 . 3 (1 5) の (1 4) から出発する製造を、(6) の製造において記載した手順と同様にして行う；収量：9 . 5 m g (0 . 0 2 m m o l ; 3 3 . 9 %) ；

【化 2 9】

Jeol ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_3) δ 9.38, 9.29, 8.40, 8.05, 8.04, 7.67, 7.37, 7.37, 7.25, 7.23, 7.17, 6.91, 6.77, 6.63, 6.61, 5.55, 5.51, 5.47, 4.38, 4.34, 4.02, 3.98, 3.94, 3.51, 2.88, 2.85, 1.93, 1.86, 1.67;

30

LCMS: rt 2.44 min; m/z 478.19.

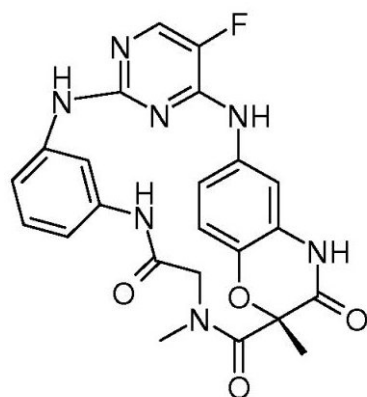
【 0 2 1 4】

例 5

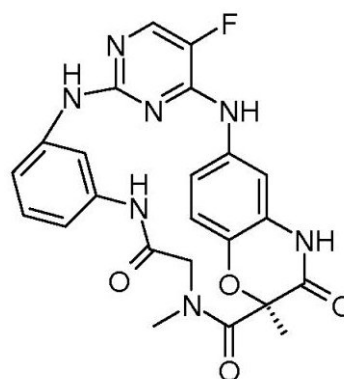
「 1 6 」 および 「 1 7 」 の製造

40

【化 3 0】



"16"



"17"

10

ラセミ体 15 (43 mg) を、3 mL のメタノール + 0.5 % のジエチルアミンに溶解する。鏡像異性体を、SFC クロマトグラフィー (Minigram SFC、250 mm × 4.6 mm Chiralcel OJ-H カラム、定組成溶離剤: CO₂ + 30 % の 2 - プロパノール + 0.5 % のジエチルアミン、流量: 5 mL/min) によって分離する。注入溶媒中でのラセミ体の沈殿により: ラセミ体を、より多量の注入溶媒に数回再溶解する。数回の試行において、SFC のオートサンプラー (autosampler) 管類は、化合物沈殿により詰まる。オートサンプラーの注入針および他の管類を清浄にし、注入を継続する。この方法の使用によって、3 つの画分を採集する。第 1 の画分は注射溶媒ピーク (メタノール) であり、第 2 の画分は 10.6 mg の第 1 の溶出する鏡像異性体 16 であり、第 3 の画分は 8 mg の第 2 の溶出する鏡像異性体 17 である。いずれの化合物の絶対配置も、決定されない。

20

【0215】

以下の化合物を、同様にして製造した。

【表 7】

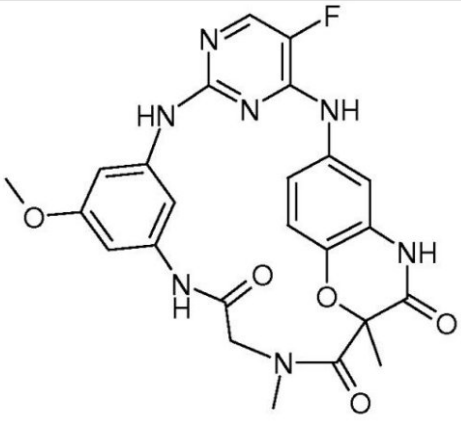
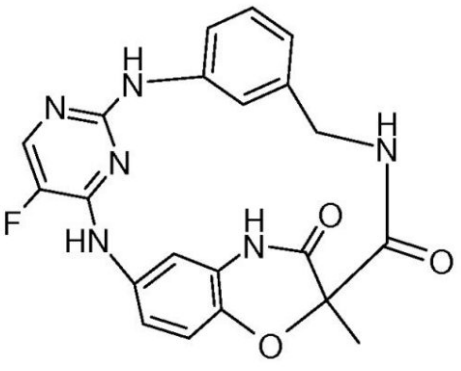
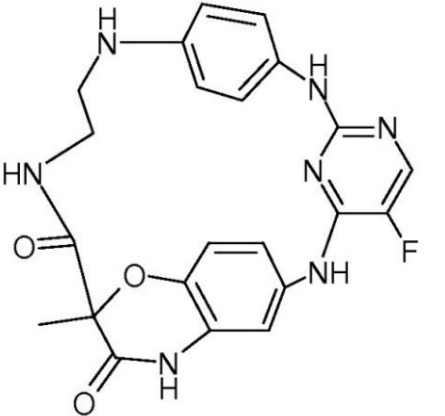
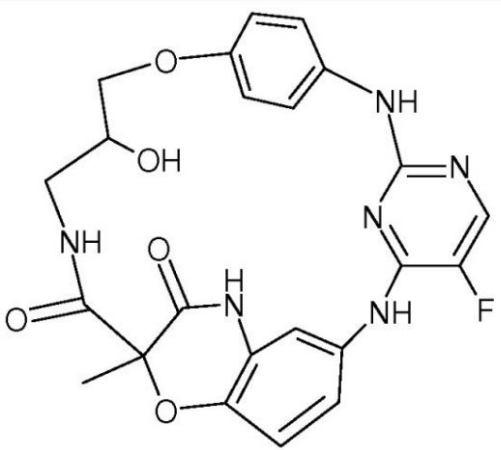
化合物 番号	構造および／または名称 分析データ	HPLC [min] / MS [M+1]
"B1"		

30

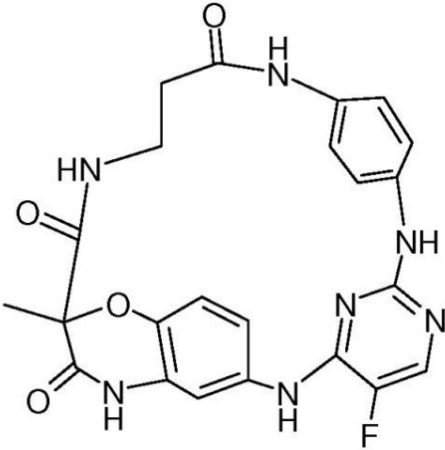
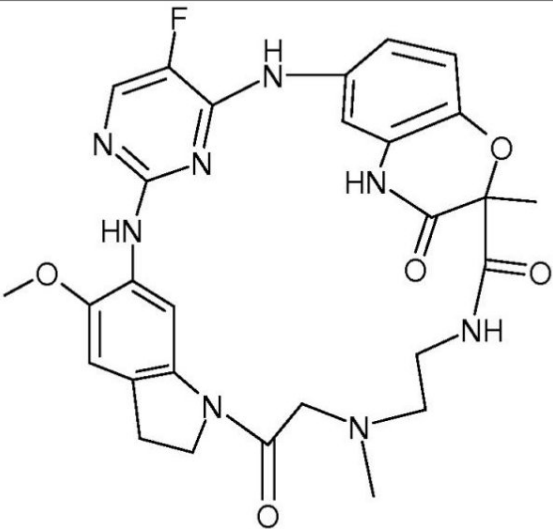
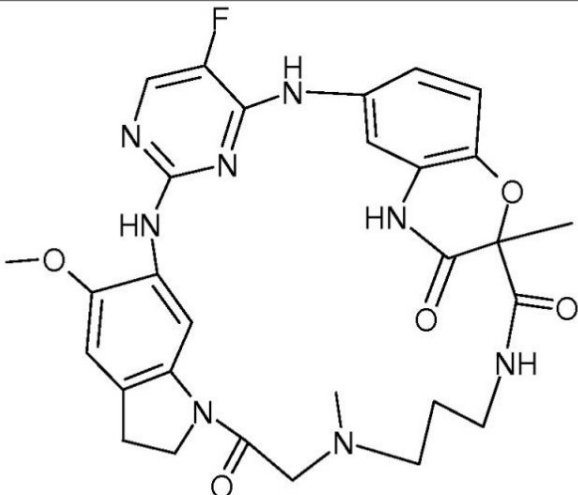
40

【0216】

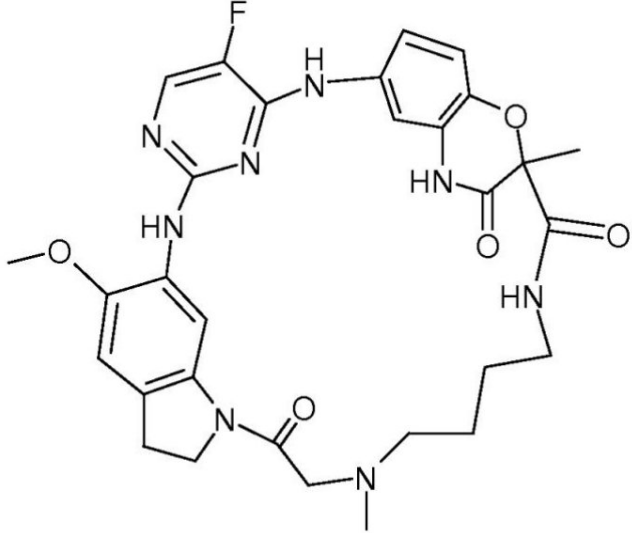
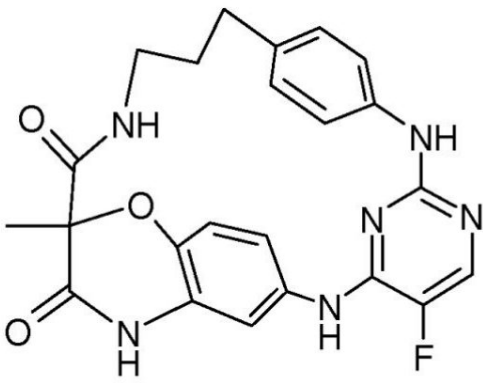
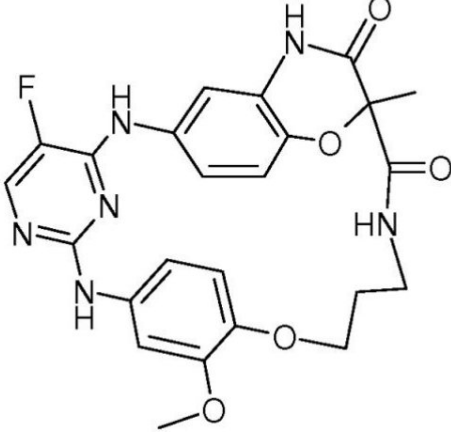
【表 8】

"B2"		
"B3"		0.76 / 421.6
"B4"		0.69 / 450.5
"B5"		0.68 / 481.9

【表 9】

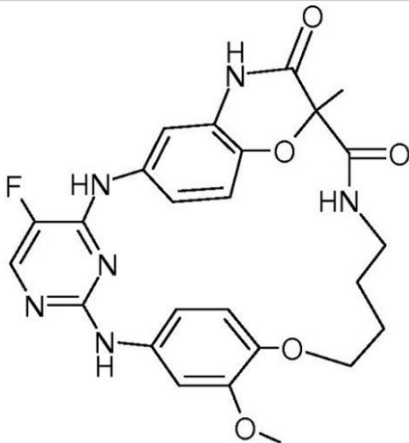
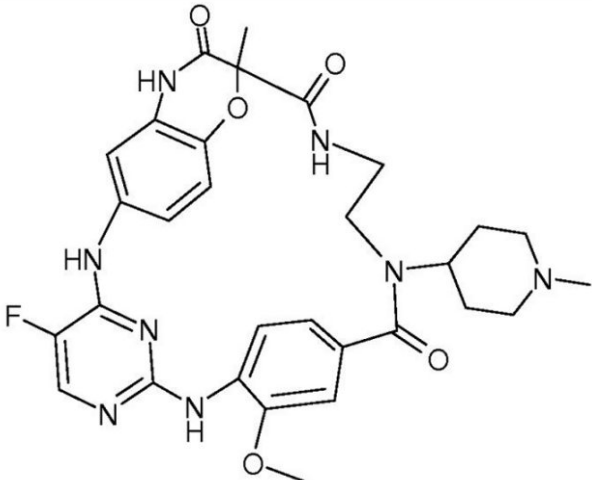
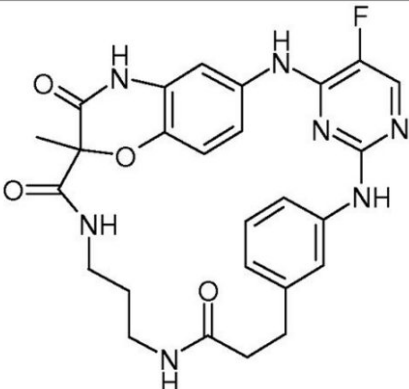
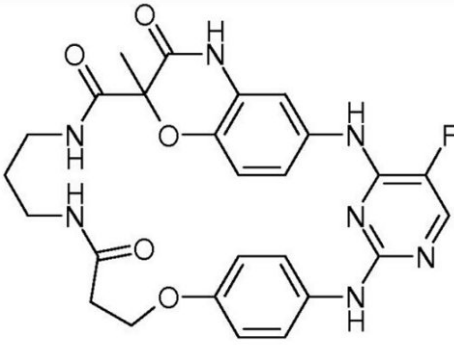
"B6"		0.65 / 478.7
"B7"		0.71 / 578.0
"B8"		0.71 / 591.9

【表 10】

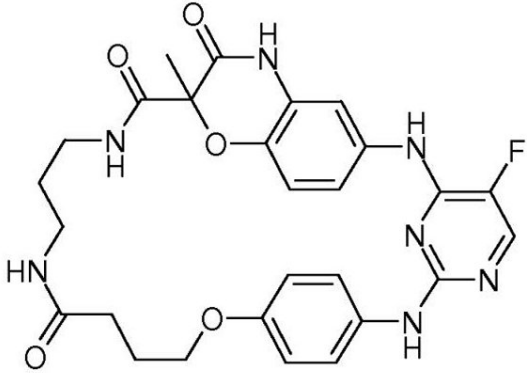
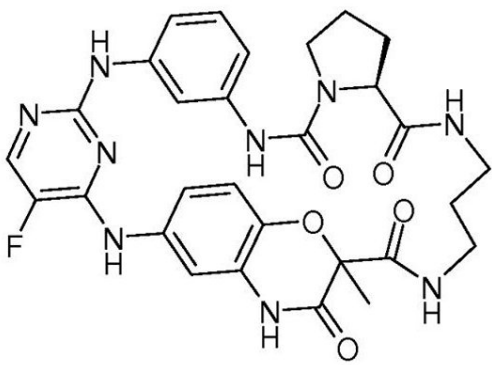
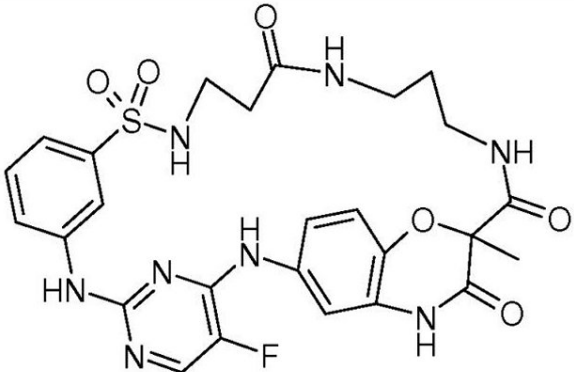
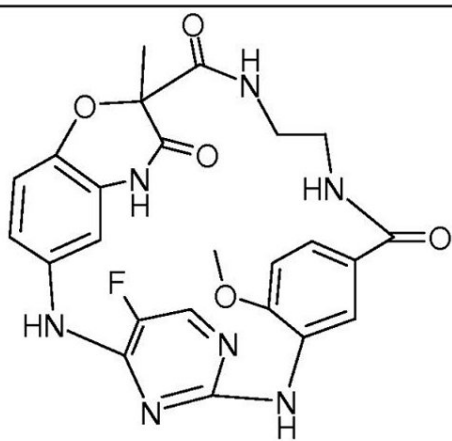
"B9"		0.68 / 606.0
"B10"		0.77 / 449.5
"B11"		0.74 / 495.6

【 0 2 1 9 】

【表 1 1】

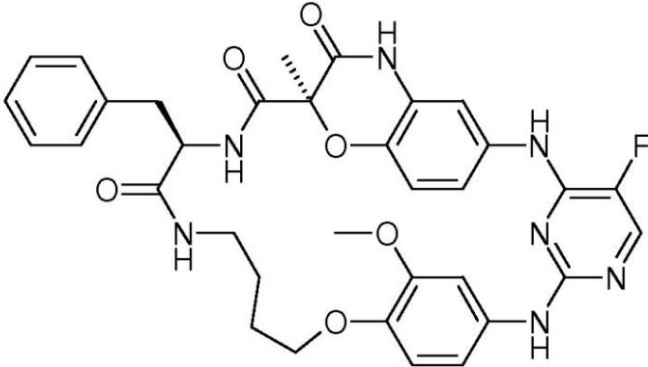
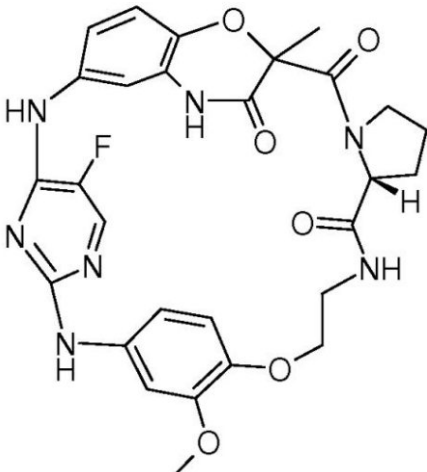
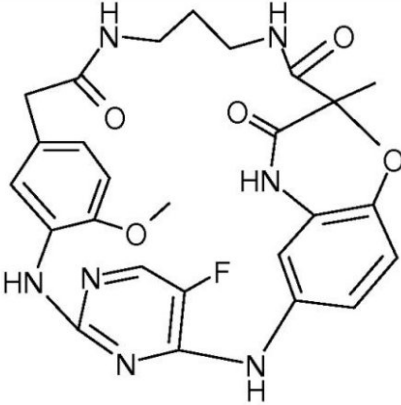
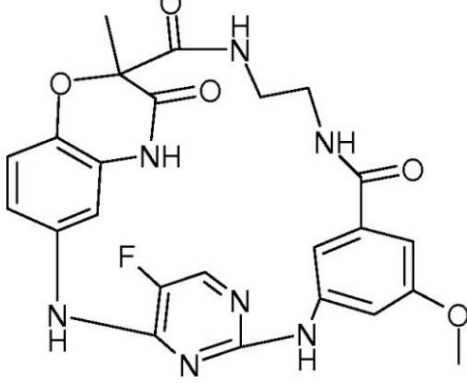
"B12"		0.79 / 509.7
"B13"		0.64 / 605.8
"B14"		0.96 / 521.0
"B15"		1.01 / 536.9

【 0 2 2 1 】

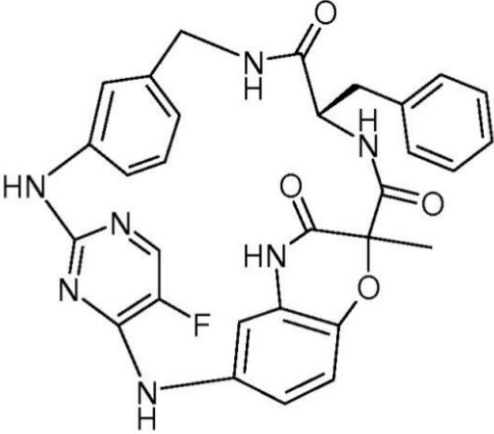
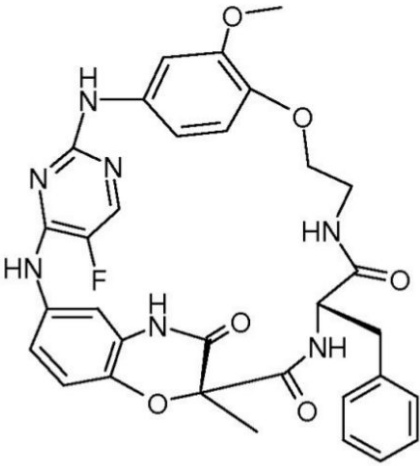
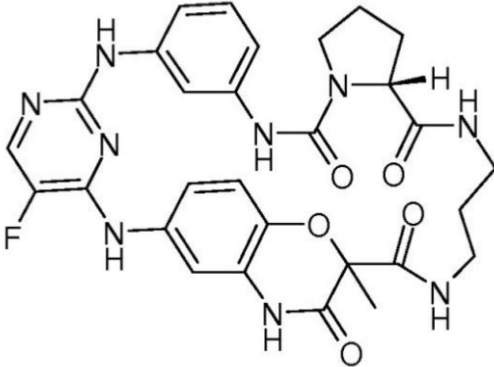
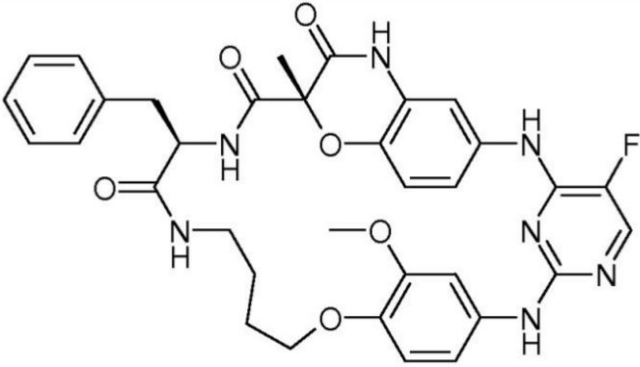
"B16"		1.05 / 551.0
"B17"		1.00 / 605.4
"B18"		1.00 / 600.1
"B19"		0.92 / 508.7

40

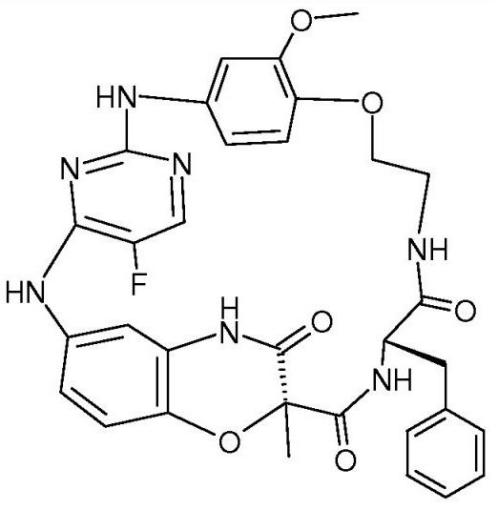
【表 1 3】

"B20"		1.21 / 657.6
"B21"		1.08 / 579.0
"B22"		0.98 / 537.0
"B23"		0.93 / 508.9

【表 1 4】

"B24"		1.20 / 569.2
"B25"		1.23 / 629.2
"B26"		0.98 / 605.3
"B27"		1.24 / 657.6

【表 1 5】

"B28"	 <p>The chemical structure of compound B28 is a complex macrocyclic molecule. It features a central benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 3,5-dimethoxyphenyl group. The other nitrogen is part of a fused benzimidazole system. A fluorine atom is attached to the benzimidazole ring. The macrocycle is completed by a chain containing an amide linkage, a chiral center (indicated by a wedge bond), and a benzyl group. The structure is drawn in a perspective view, showing the spatial arrangement of the atoms.</p>	1,22 / 629.2
-------	---	--------------

10

【 0 2 2 4 】

薬理学的データ

【表 1 6】

表1. 数種の代表的な式Iで表される化合物の

SykおよびGCN2阻害

化合物 番号	IC ₅₀ SYK (酵素 アッセイ)	IC ₅₀ GCN2 (酵素アッセイ)
"6"	A	
"9"	A	
"12"	C	C
"15"	A	B
"16"	B	C
"17"	A	B
"B1"	C	
"B2"	A	
"B3"	-21% *	
"B4"	-17%	
"B5"	C	
"B6"	-5%	
"B7"	C	
"B8"	-11%	

10

20

30

【 0 2 2 5 】

【表 17】

"B9"	-1%	
"B10"	-7%	
"B11"	C	B
"B12"	C	B
"B13"	-7%	
"B14"	-9%	
"B15"	B	
"B16"	B	
"B17"	C	
"B18"	-14%	B
"B19"	B	
"B20"	B	C
"B21"		
"B22"	-14%	
"B23"	B	B
"B24"	-23%	
"B25"	B	
"B26"		
"B27"	-40%	
"B28"	-14%	

10

20

30

IC_{50} : $< 0.3 \mu M = A$ 、 $0.3 \sim 3 \mu M = B$ 、 $3 \sim 50 \mu M = C$

* 100% の効果に相当する

40

- 50% IC_{50} に相当する

【0226】

表 1 に示される化合物は、本発明による、特に好ましい化合物である。

【0227】

以下の例は医薬に関する：

例 A：注射バイアル

100 g の式 I で表される活性材料および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N の塩酸を使用して pH 6.5 に調整し、滅菌ろ過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各々の注射バイアルは、5 mg の活性材料を含む。

50

【0228】

例B：座剤

20 g の式 I で表される活性材料と 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注ぎ入れ、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性材料を含む。

【0229】

例C：溶液

1 g の式 I で表される活性材料、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから、2回蒸留した 940 ml の水中に、溶液を調製する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液は、点眼剤の形態で用いることができる。

10

【0230】

例D：軟膏

500 mg の式 I で表される活性材料を、無菌条件下で、99.5 g のワセリンと混合する。

【0231】

例E：錠剤

式 I で表される 1 kg の活性材料、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の様式で圧縮して、錠剤を得、各錠剤が 10 mg の活性材料を含むようにする。

20

【0232】

例F：糖衣錠

錠剤を、例 E に類似させて圧縮し、続いて、慣用の様式で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【0233】

例G：カプセル

式 I で表される 2 kg の活性材料を、慣用の様式で、硬質ゼラチンカプセル中に導入し、各々のカプセルが 20 mg の活性材料を含むようにする。

【0234】

例H：アンプル

1 kg の式 I で表される活性材料を 60 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を滅菌ろ過し、アンプル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各アンプルは、10 mg の活性材料を含む。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 31/08 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 35/02	

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 ユー, ヘンリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 8 1、ウェルズリー、パーク レーン 2 5

(72)発明者 デセルム, リズベス, セレステ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 7 6、メルローズ、サウス ハイ ストリート 3
3 エー

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表2009-527496(JP,A)

特表2007-500722(JP,A)

特表2009-518443(JP,A)

特表2010-510322(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 9 8 / 1 8

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
M A R P A T (S T N)