

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6348492号
(P6348492)

(45) 発行日 平成30年6月27日(2018.6.27)

(24) 登録日 平成30年6月8日(2018.6.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 231/38	(2006.01)	C 0 7 D 231/38	B
A61K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A61K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A61K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A61K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	

請求項の数 3 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-526696 (P2015-526696)
(86) (22) 出願日	平成25年8月8日(2013.8.8)
(65) 公表番号	特表2015-524480 (P2015-524480A)
(43) 公表日	平成27年8月24日(2015.8.24)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/054096
(87) 國際公開番号	W02014/025976
(87) 國際公開日	平成26年2月13日(2014.2.13)
審査請求日	平成28年8月2日(2016.8.2)
(31) 優先権主張番号	61/681,684
(32) 優先日	平成24年8月10日(2012.8.10)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173

(74) 代理人 110001508
特許業務法人 津国

前置審査

最終頁に続く

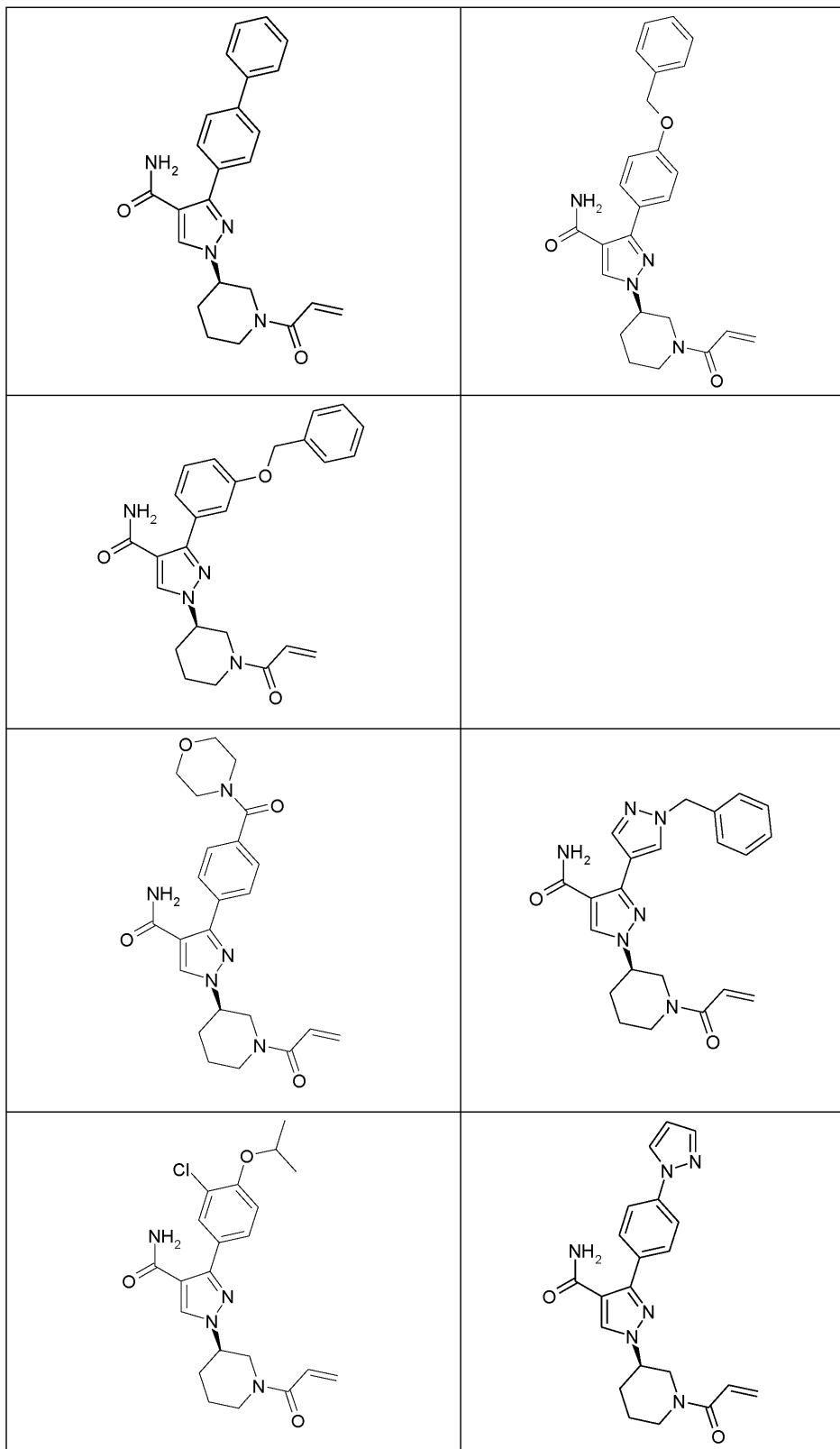
(54) 【発明の名称】 ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤としてのヘテロ芳香族化合物

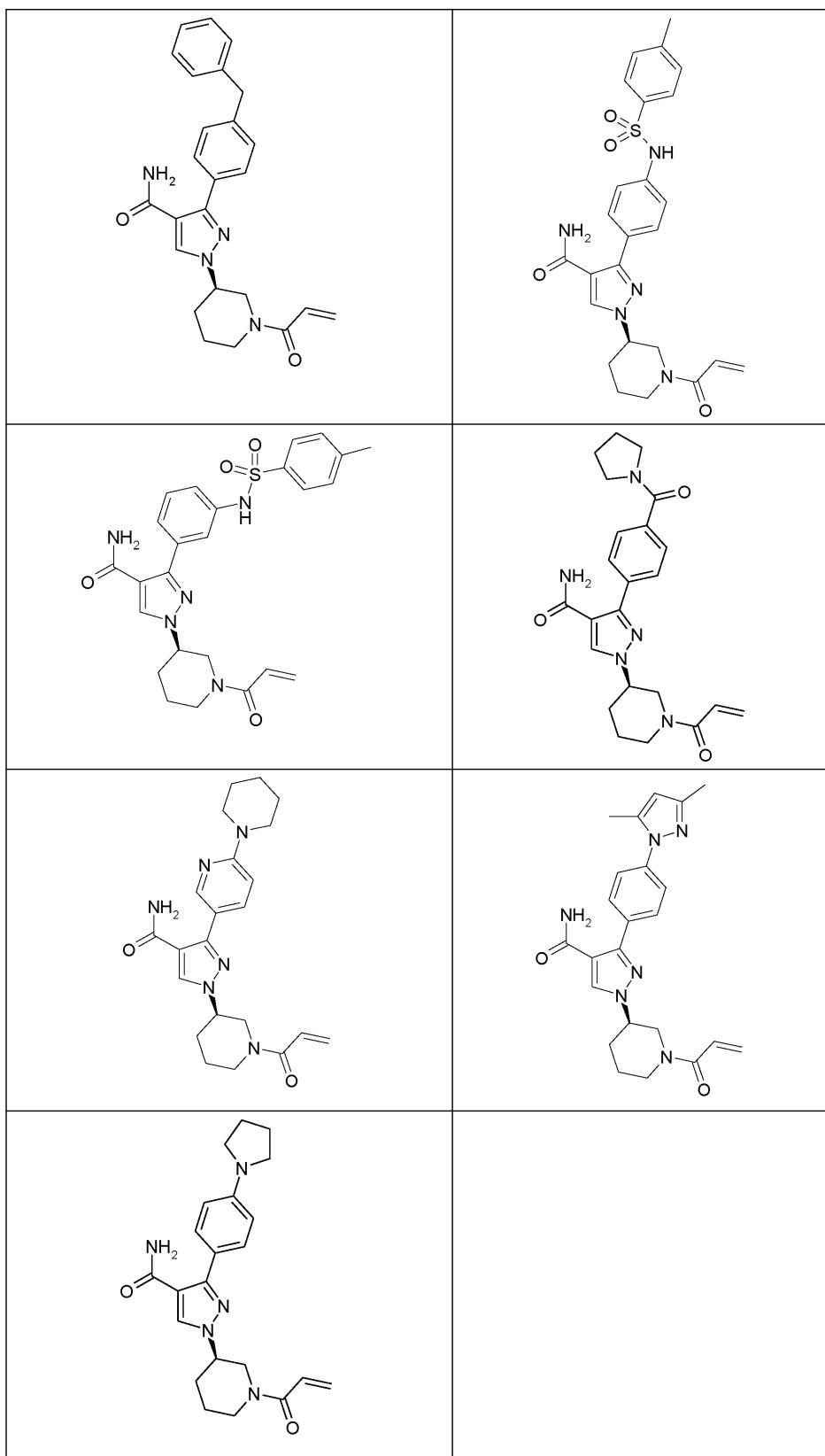
(57) 【特許請求の範囲】

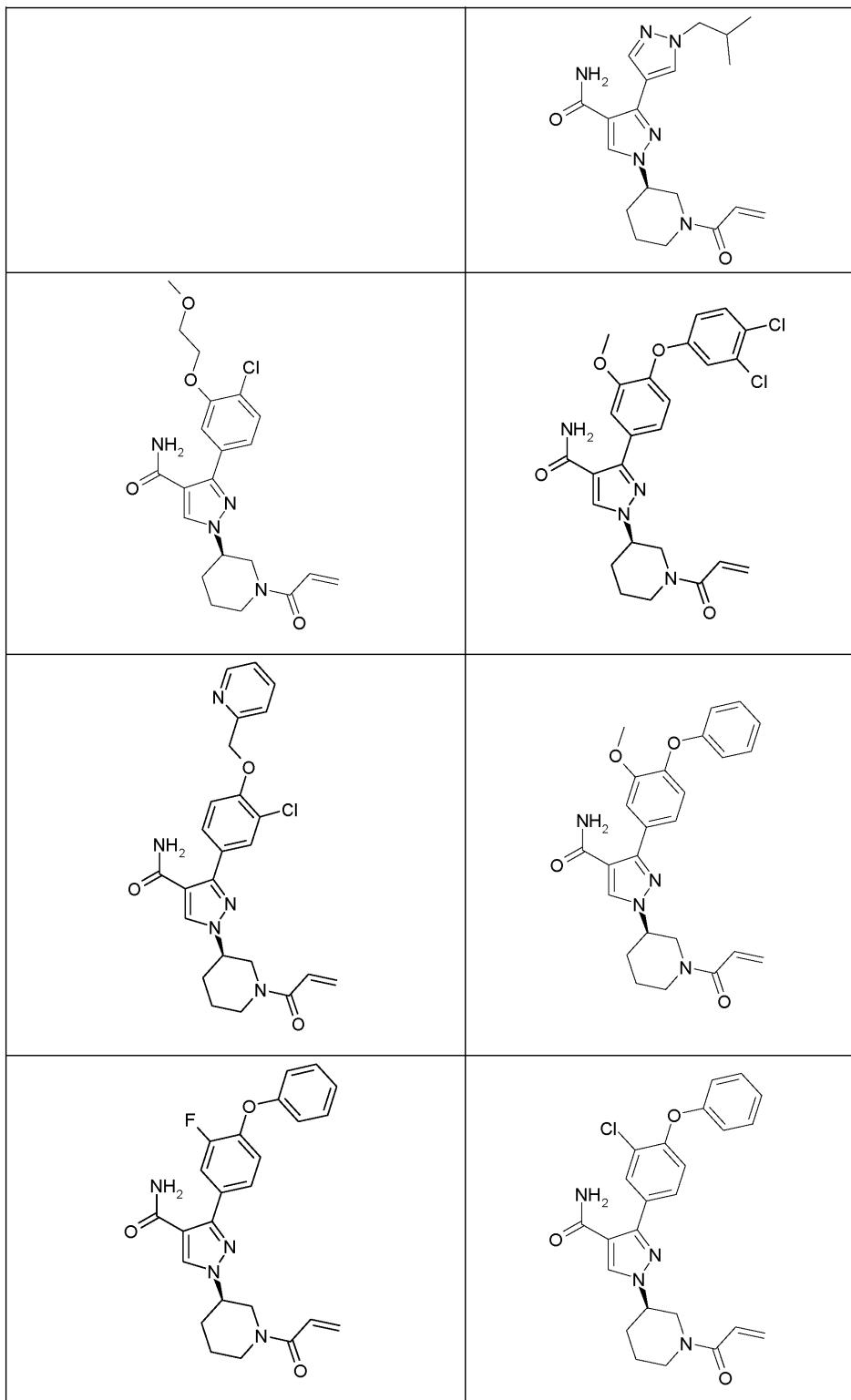
【請求項 1】

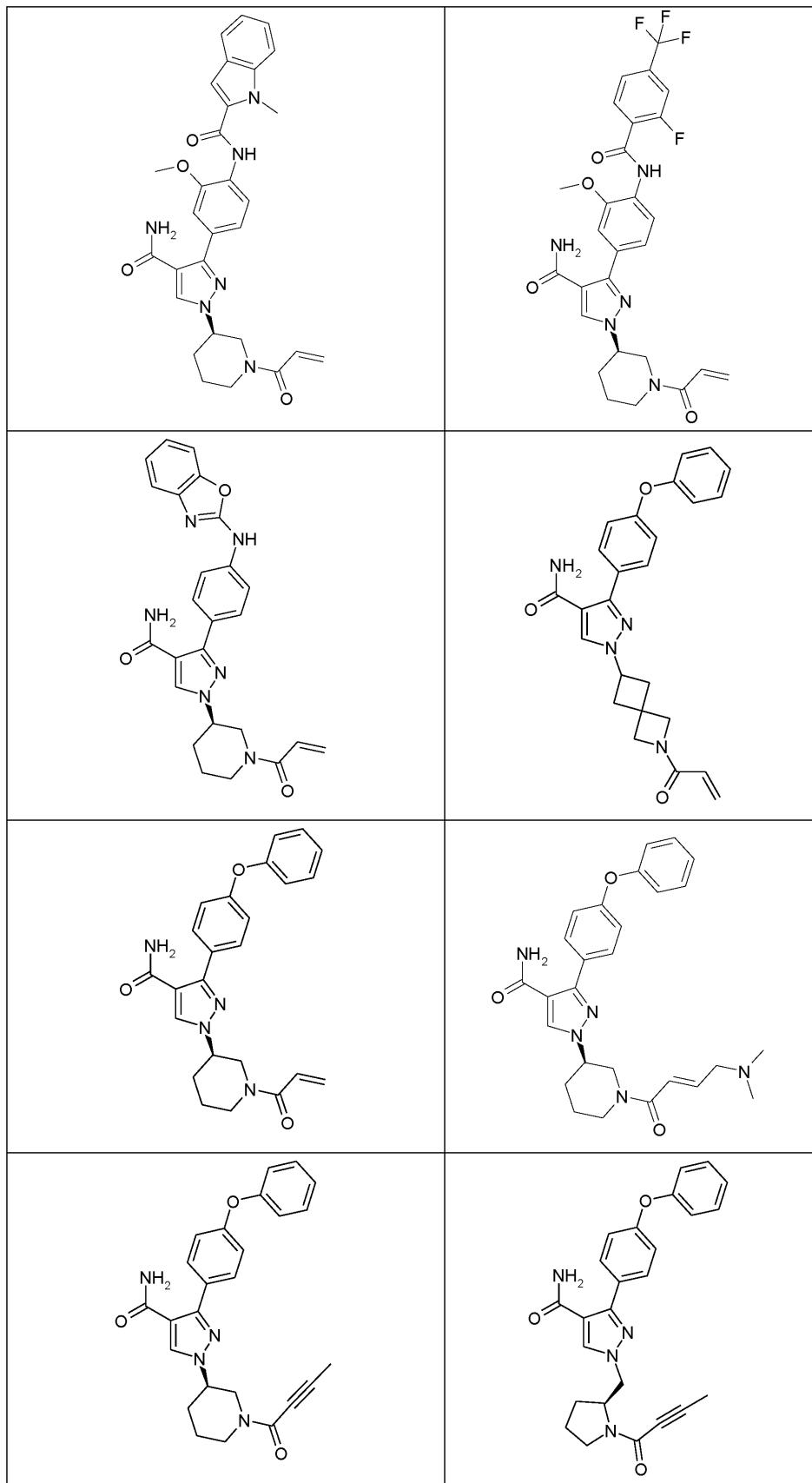
下記:

【表 1 6】







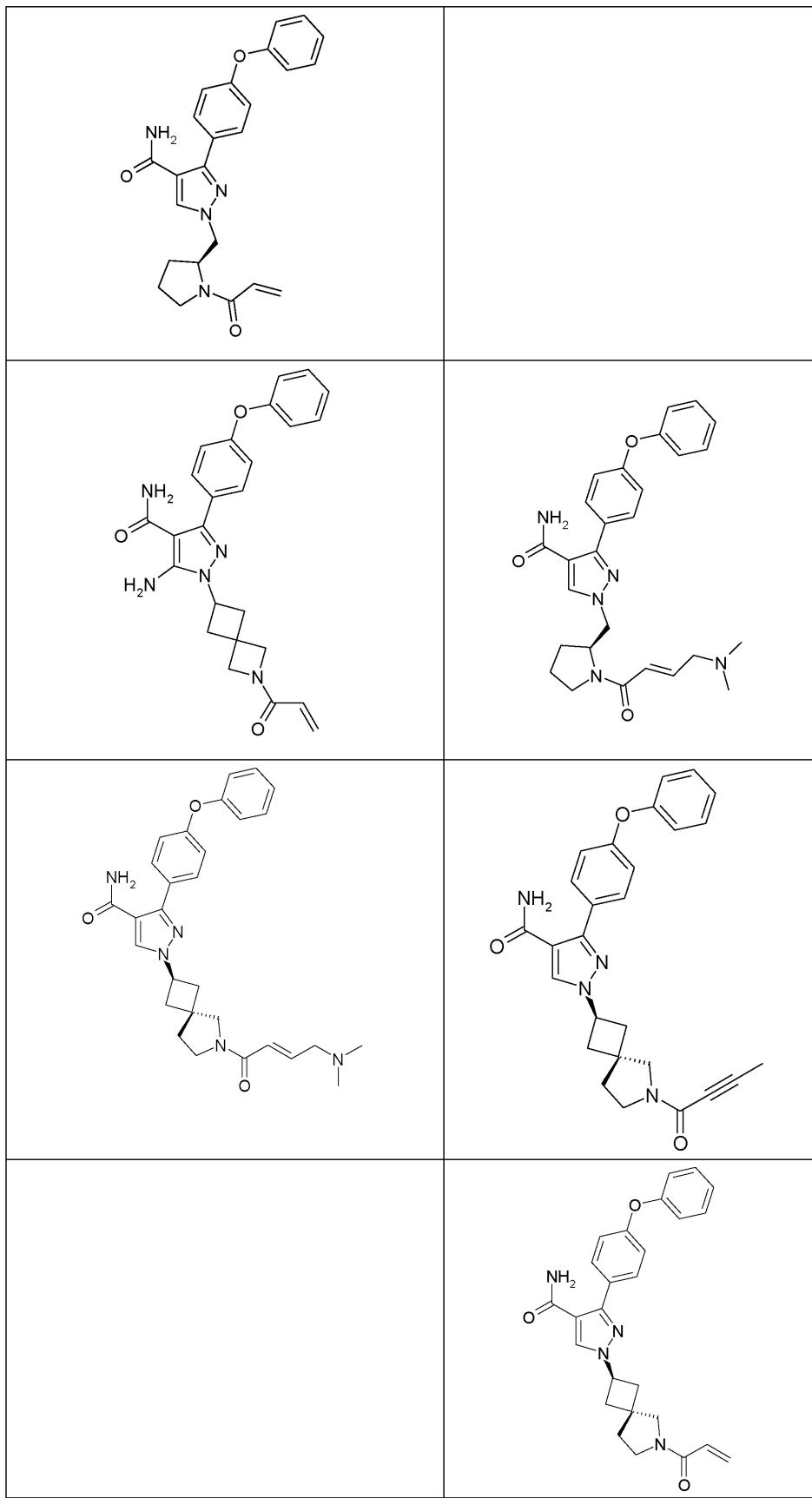


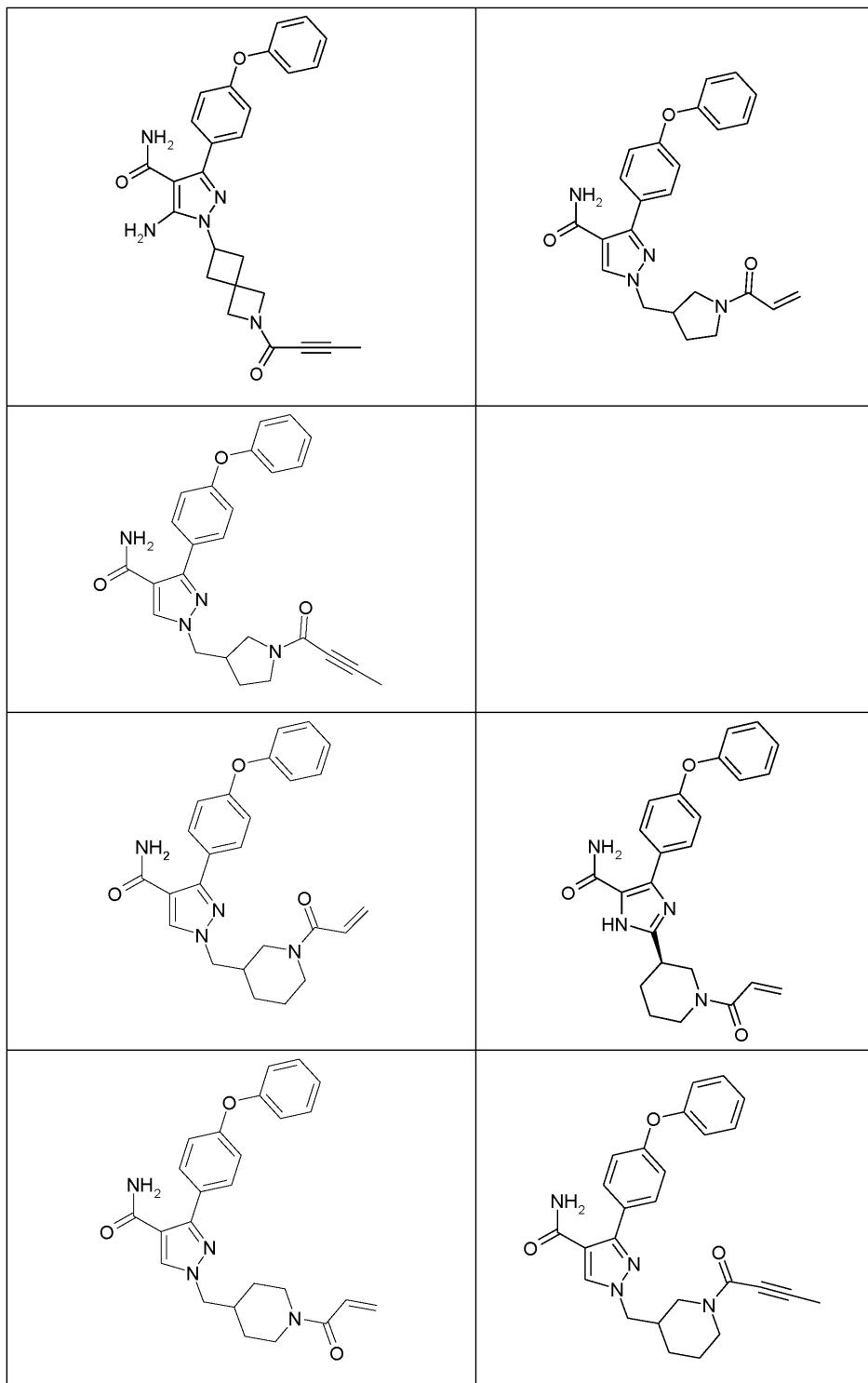
10

20

30

40



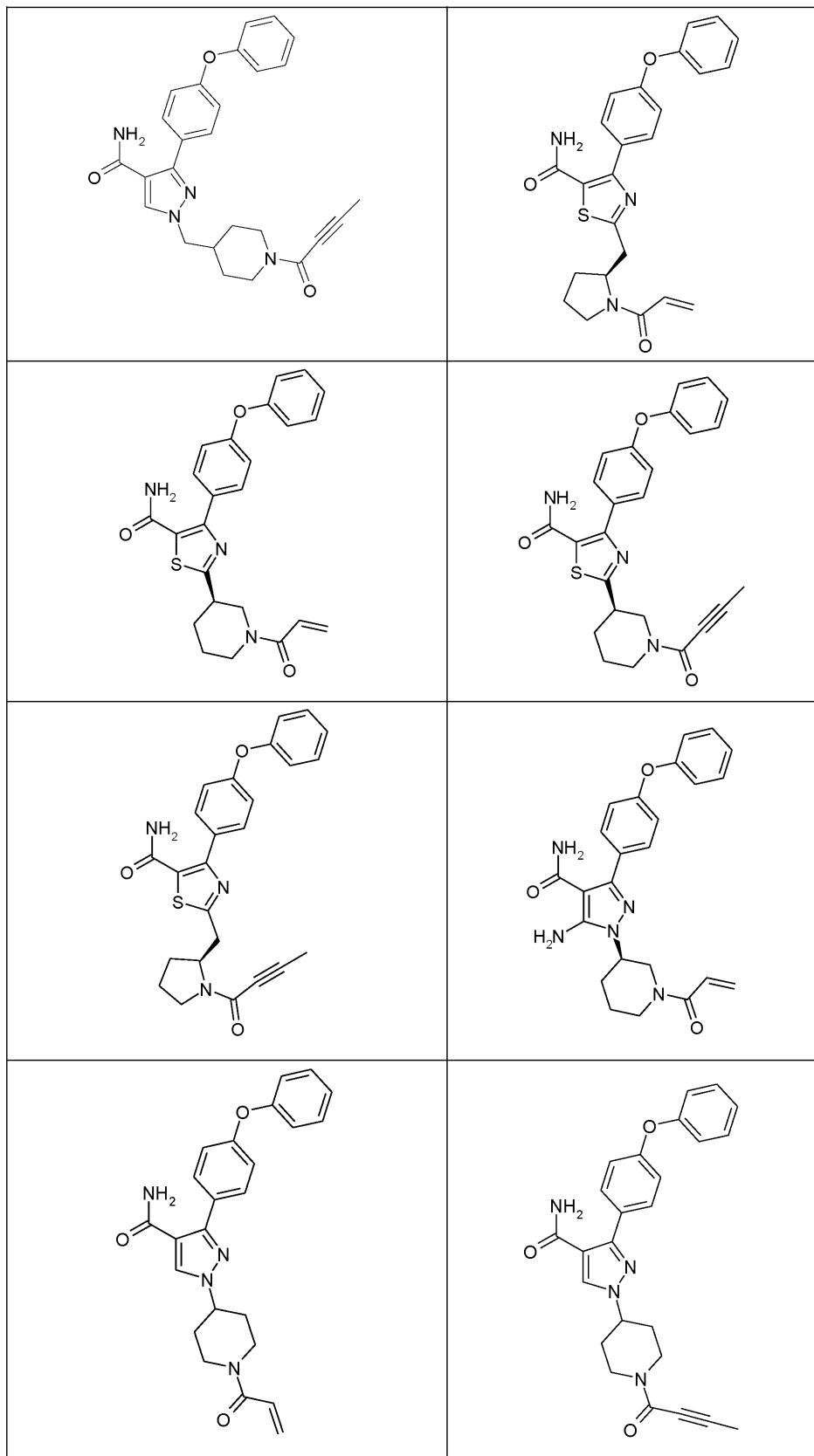


10

20

30

40

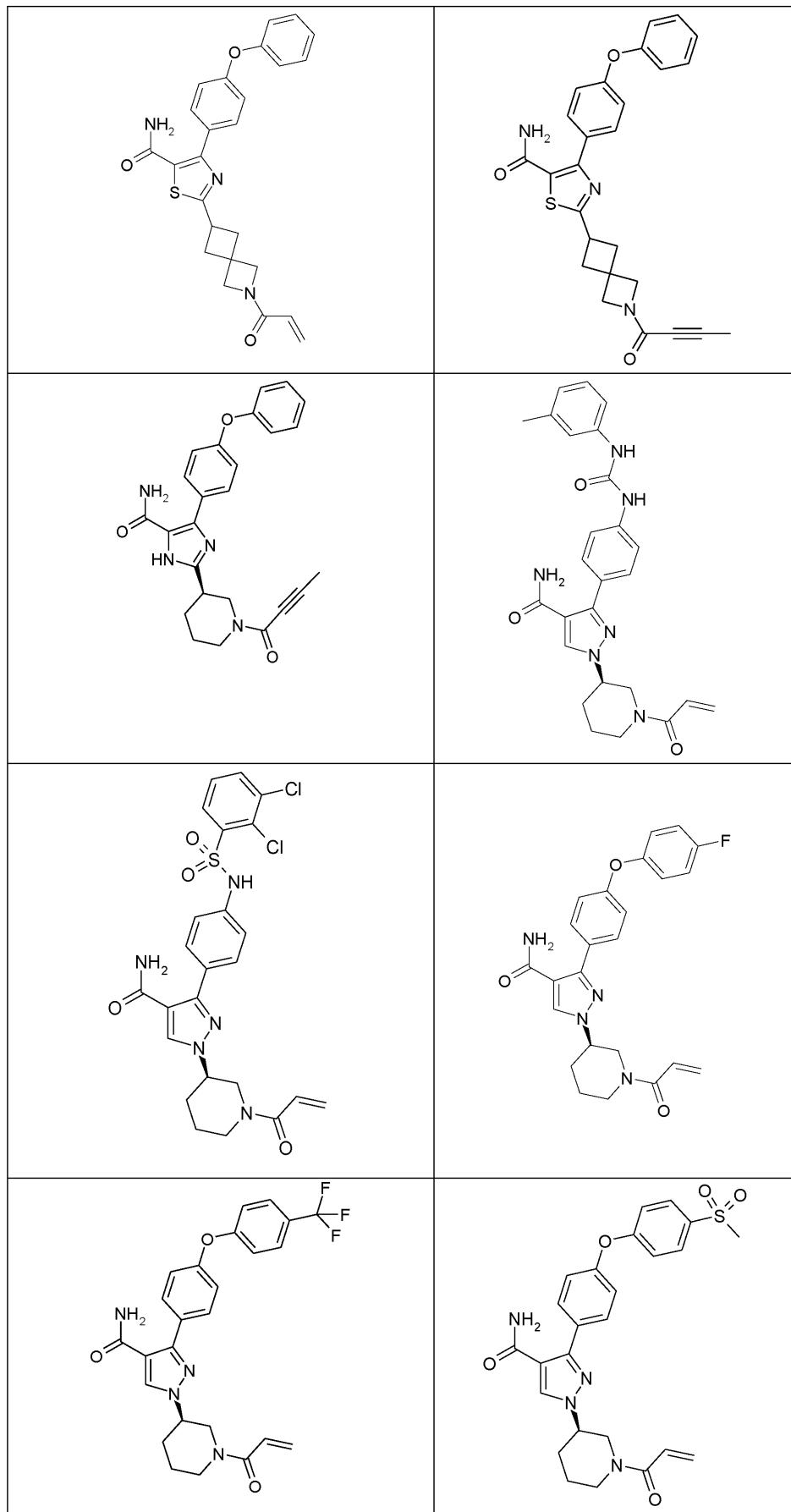


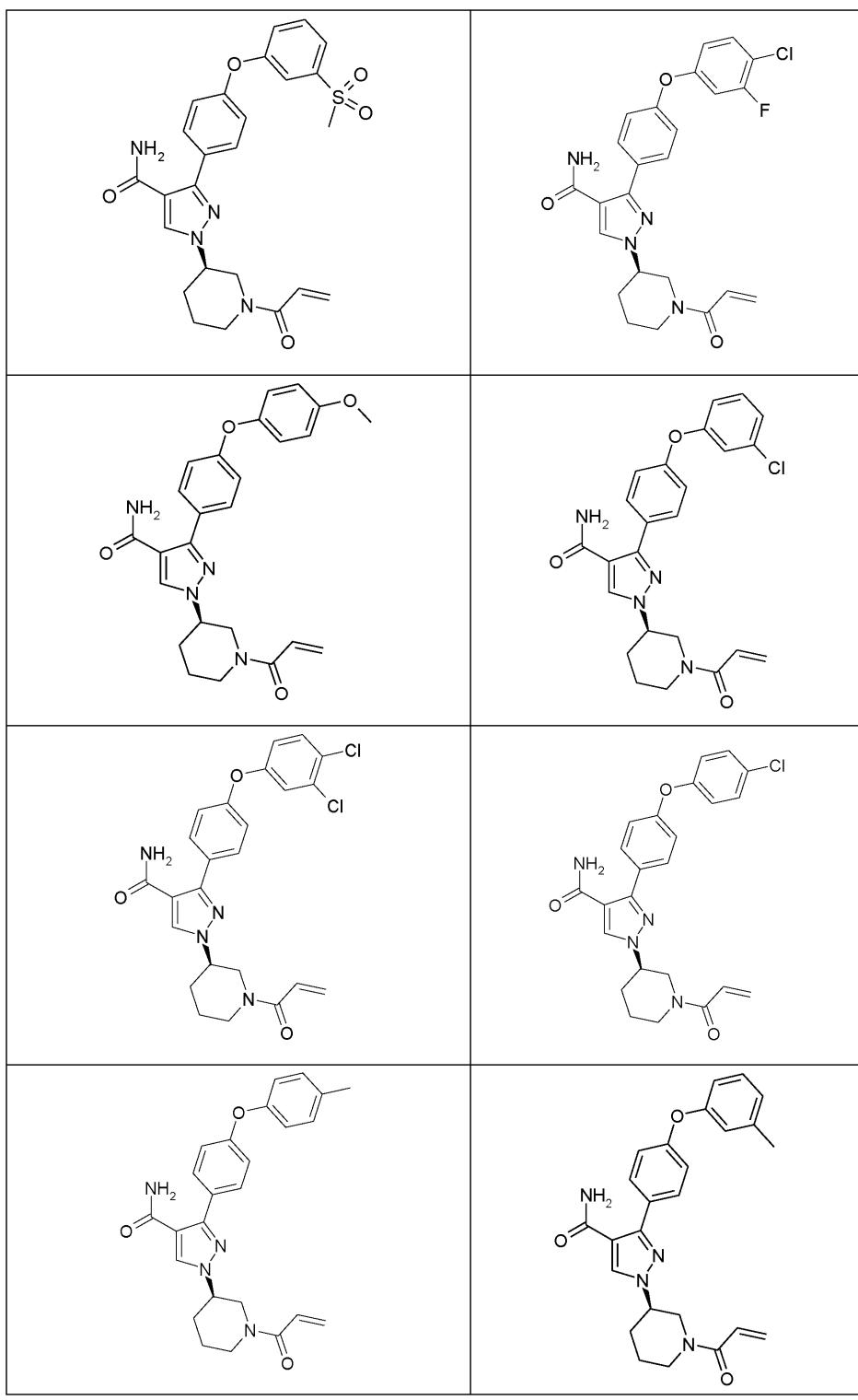
10

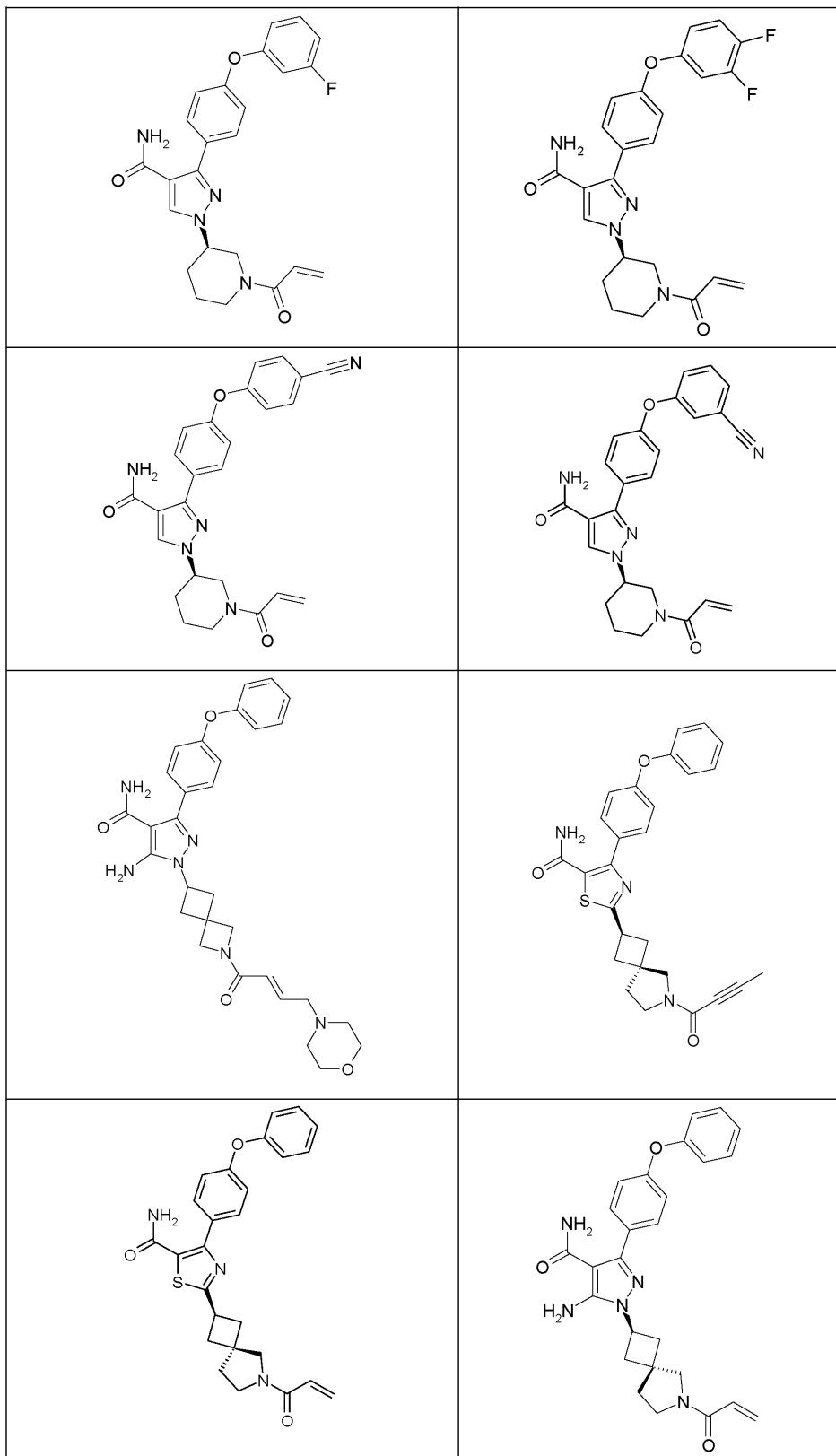
20

30

40





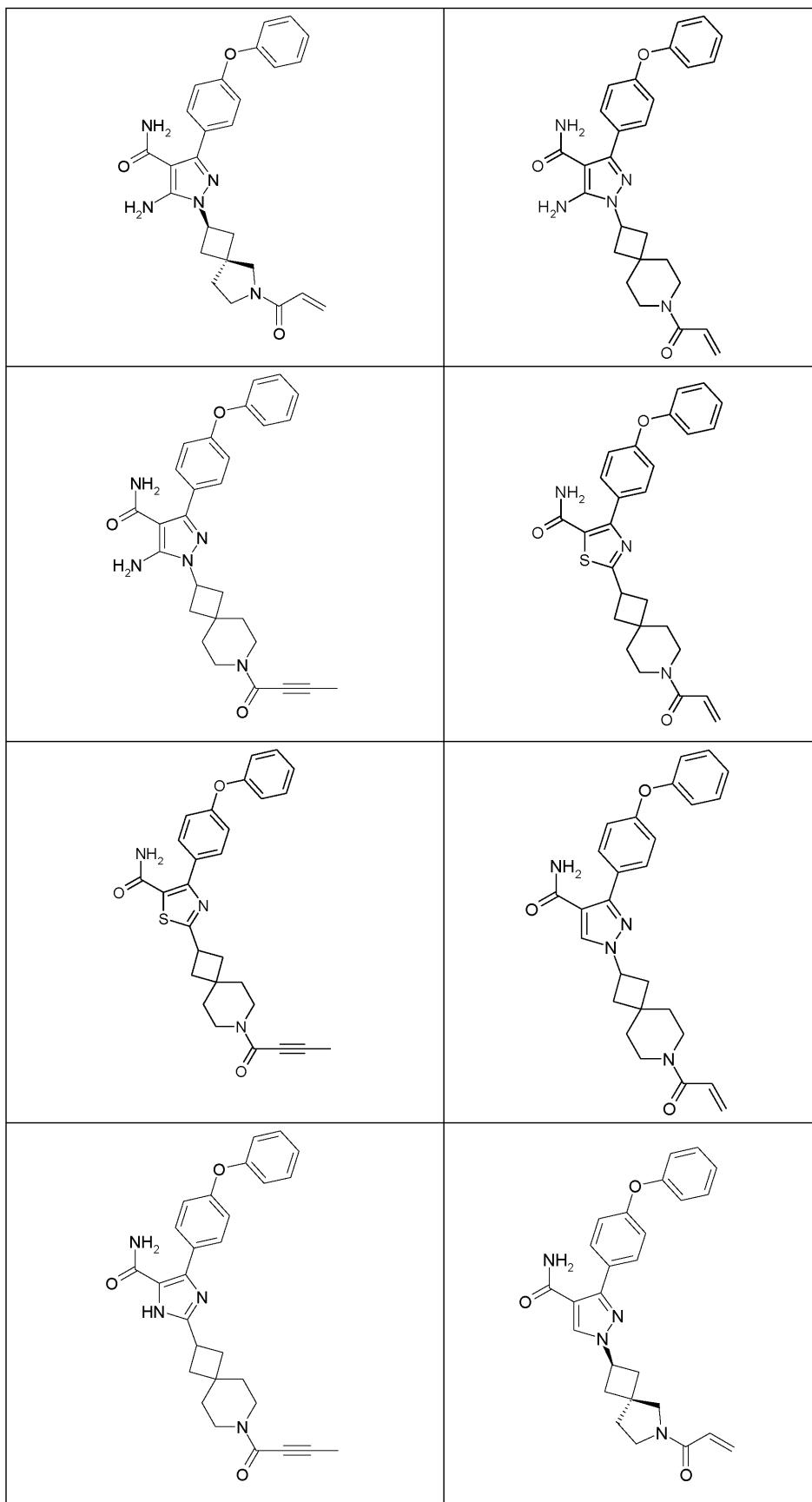


10

20

30

40

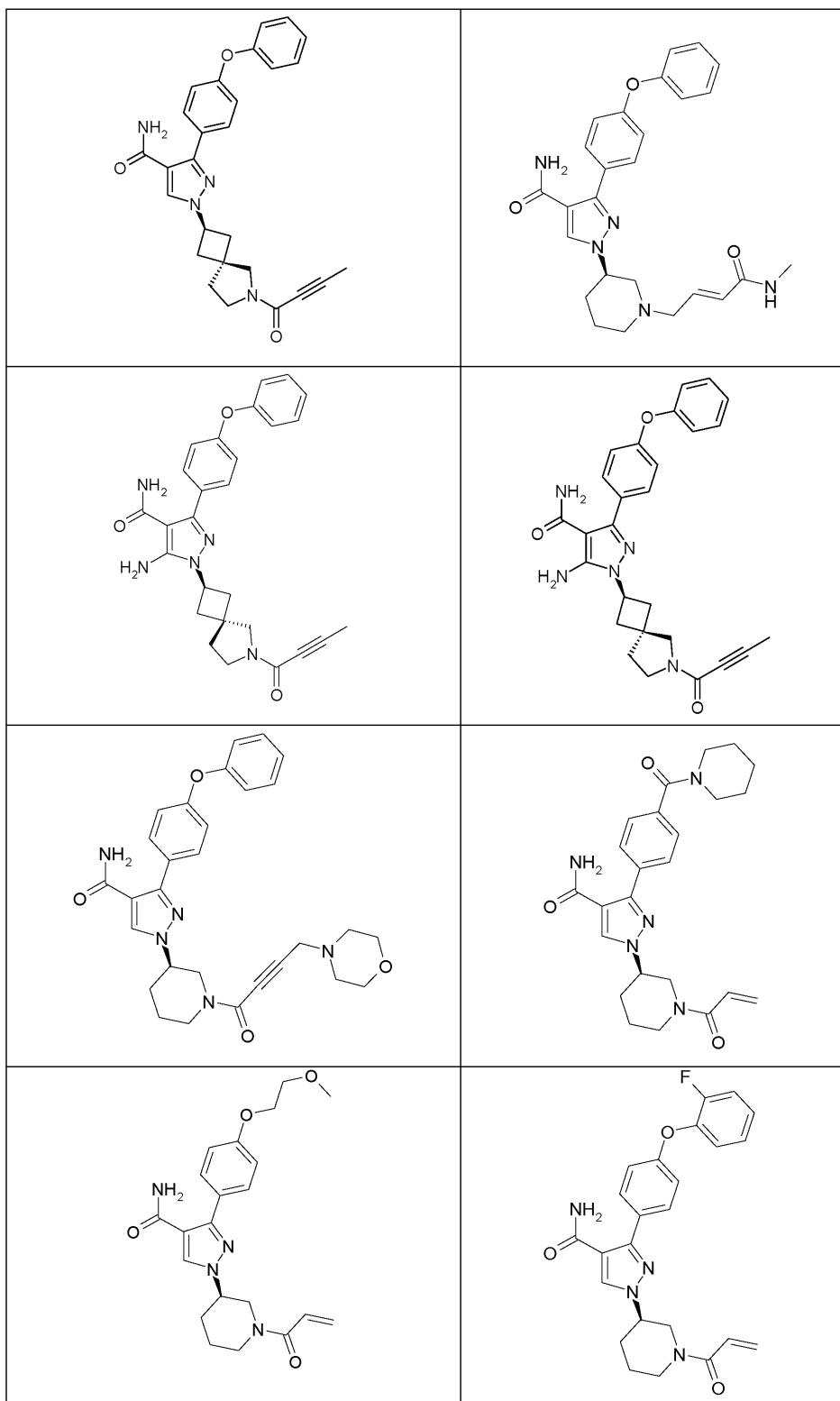


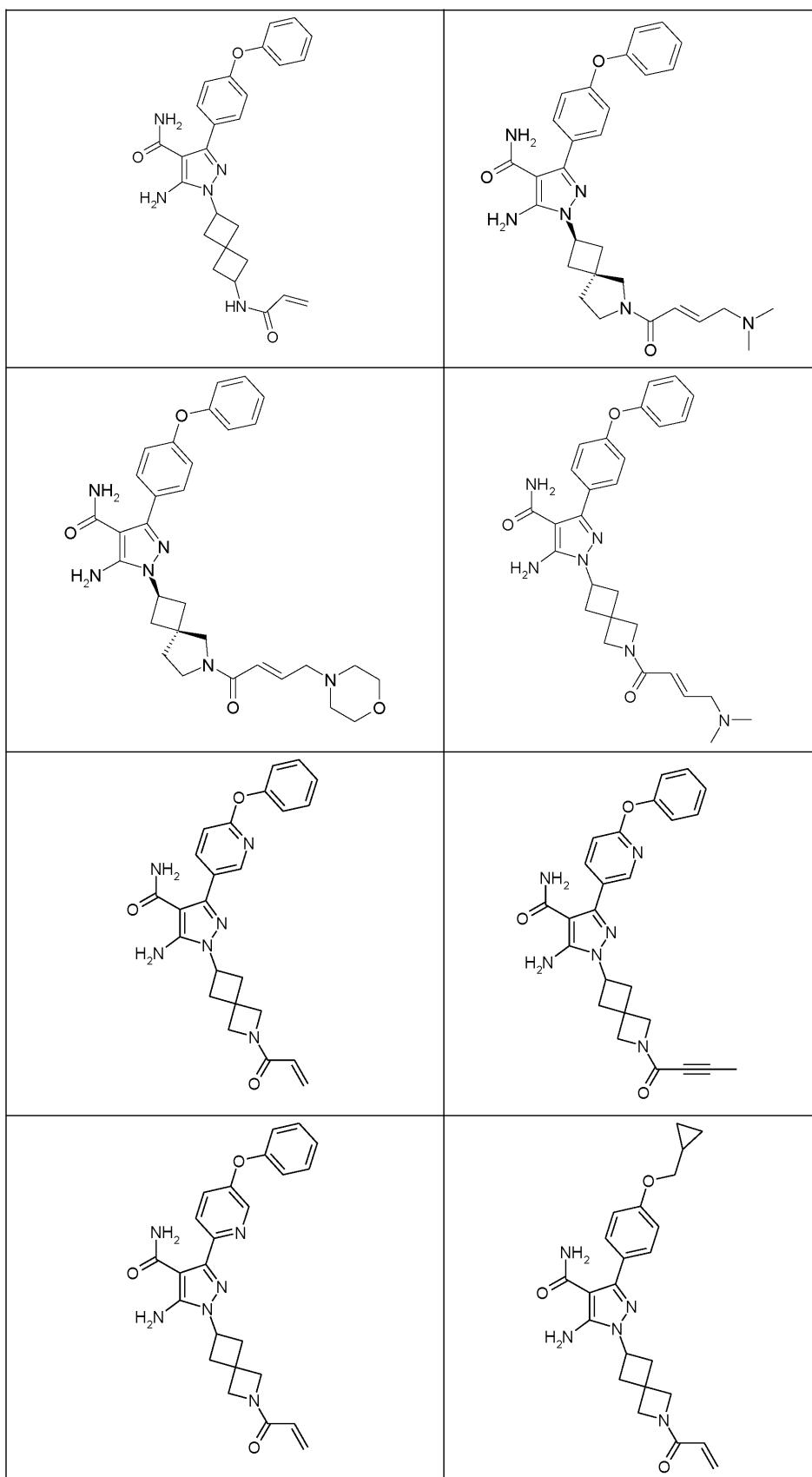
10

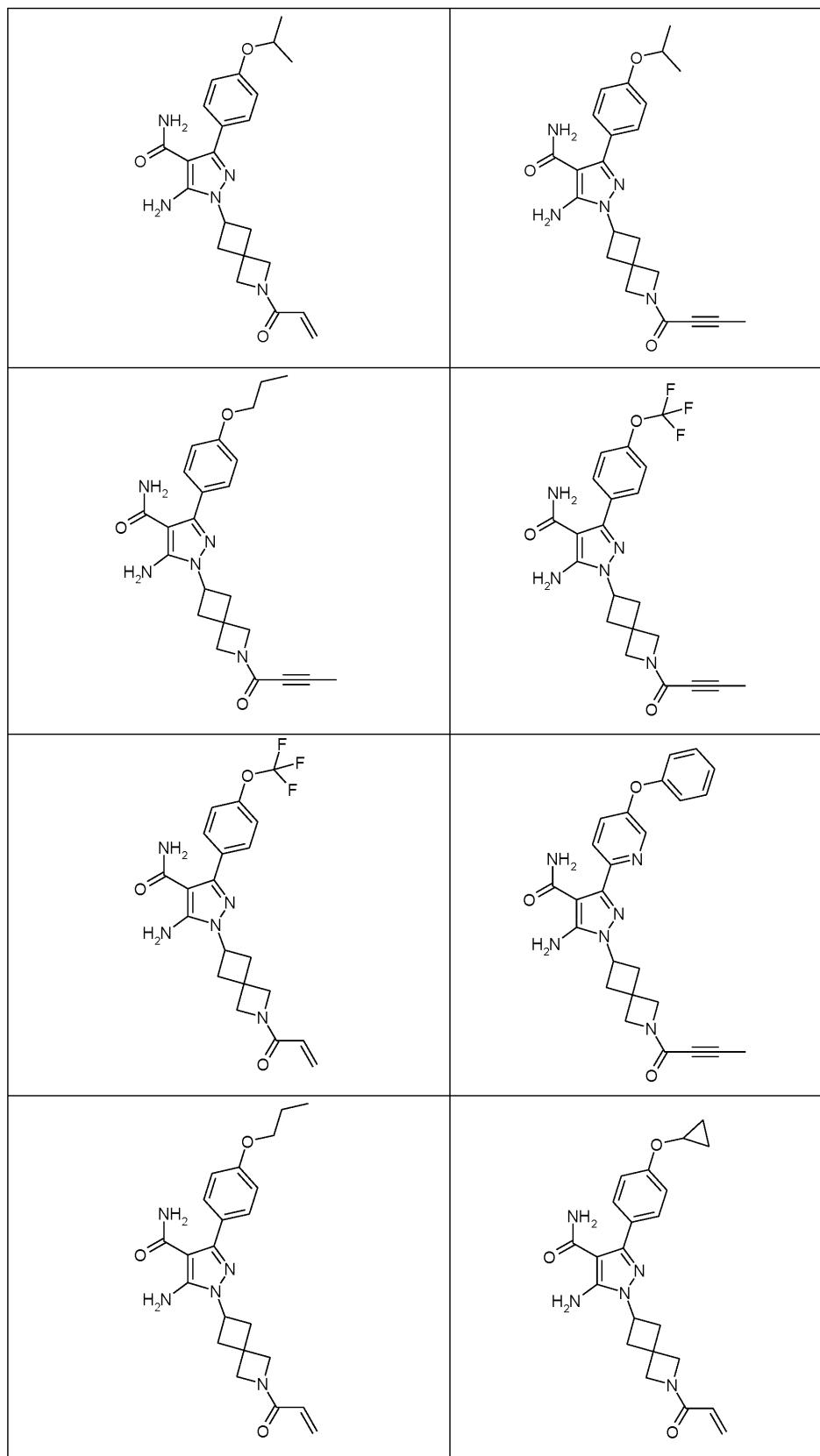
20

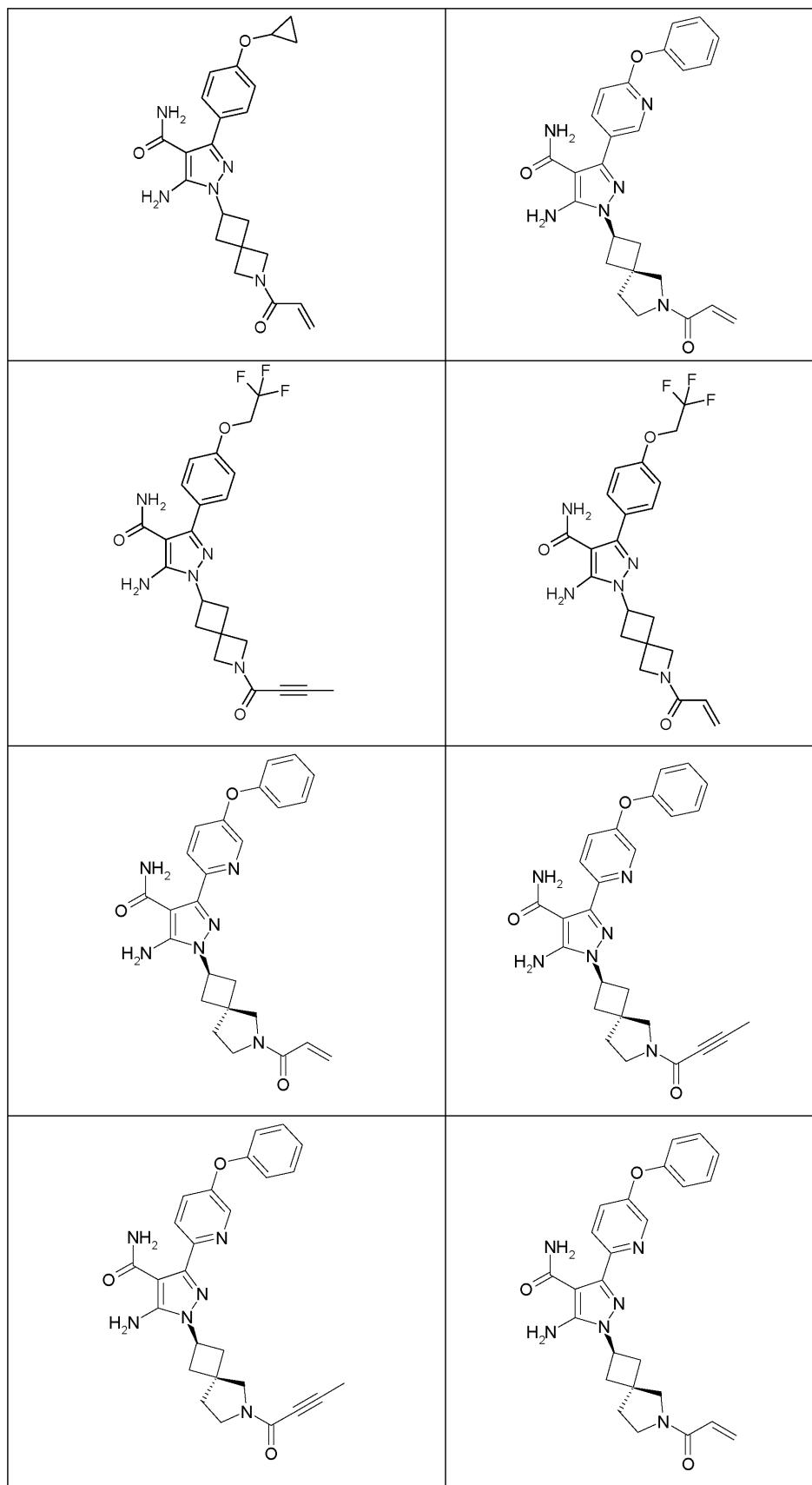
30

40







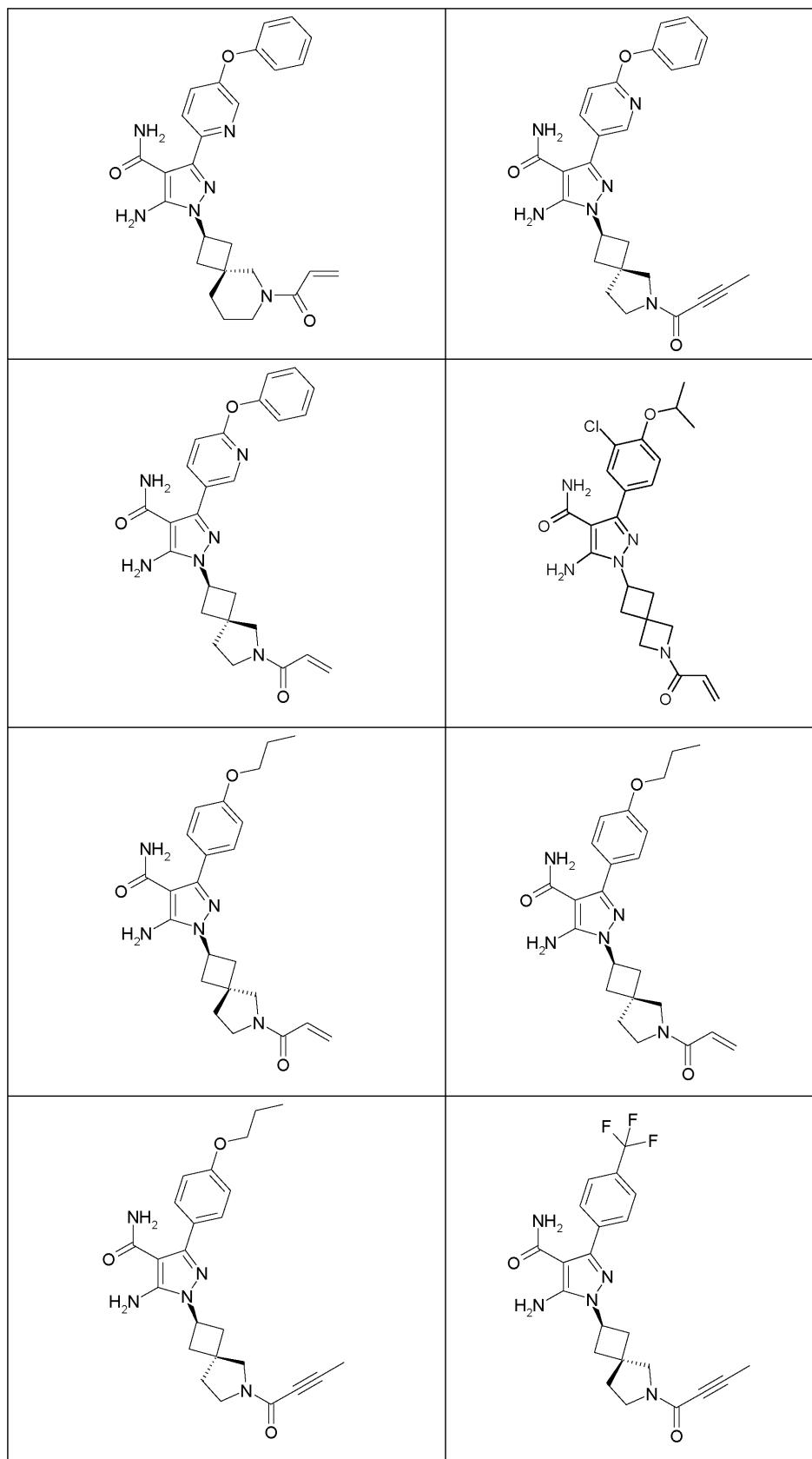


10

20

30

40

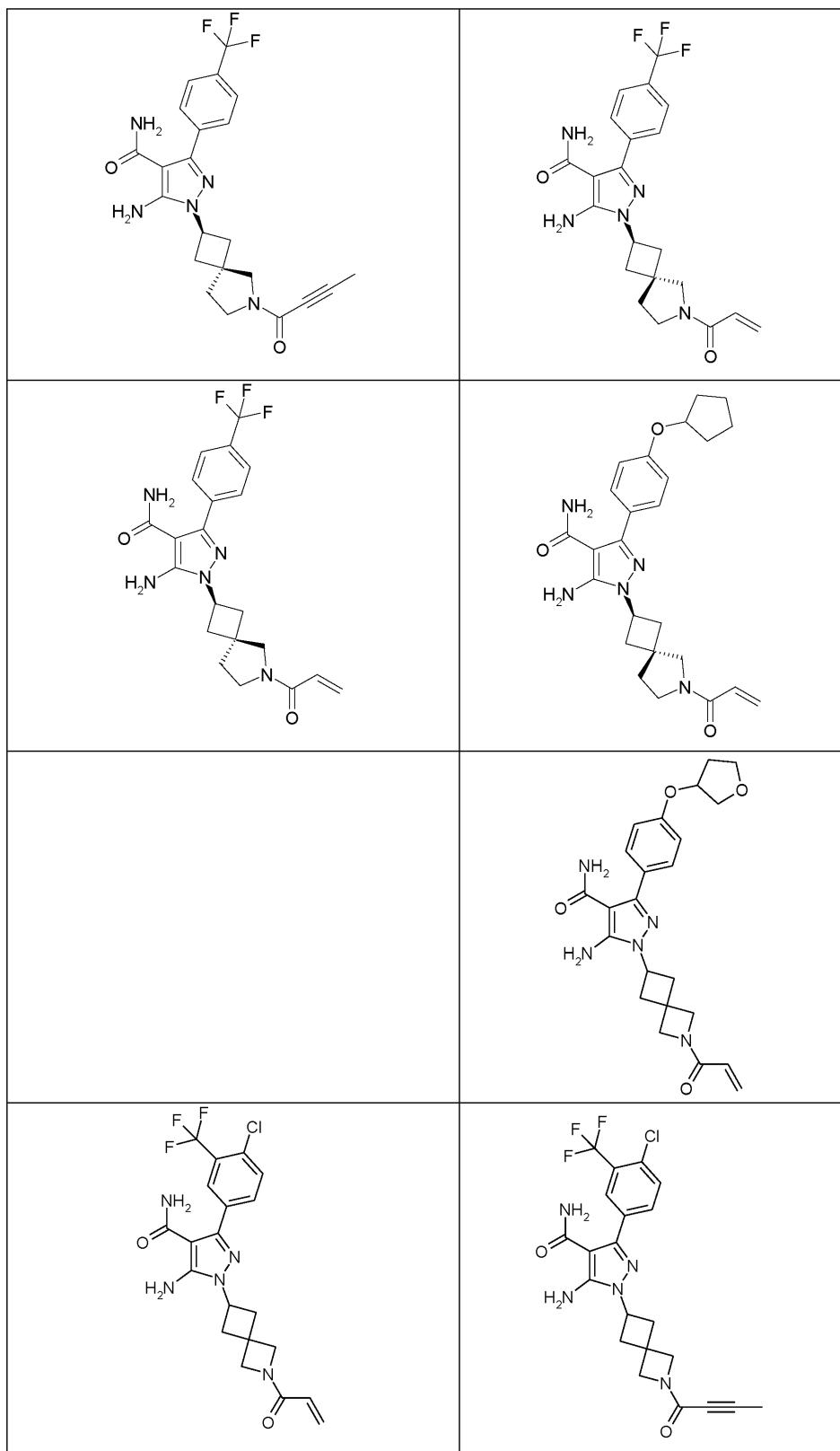


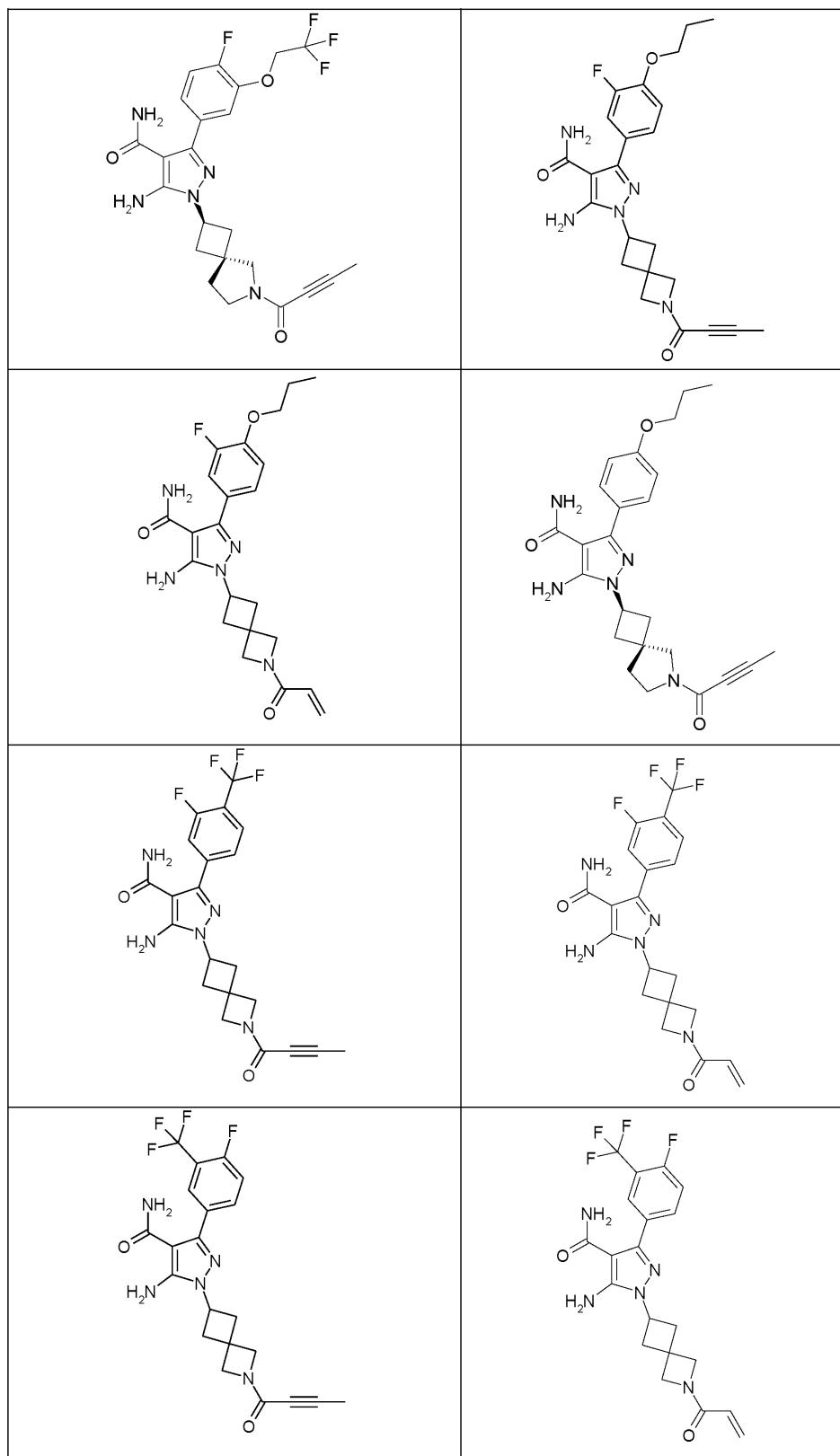
10

20

30

40



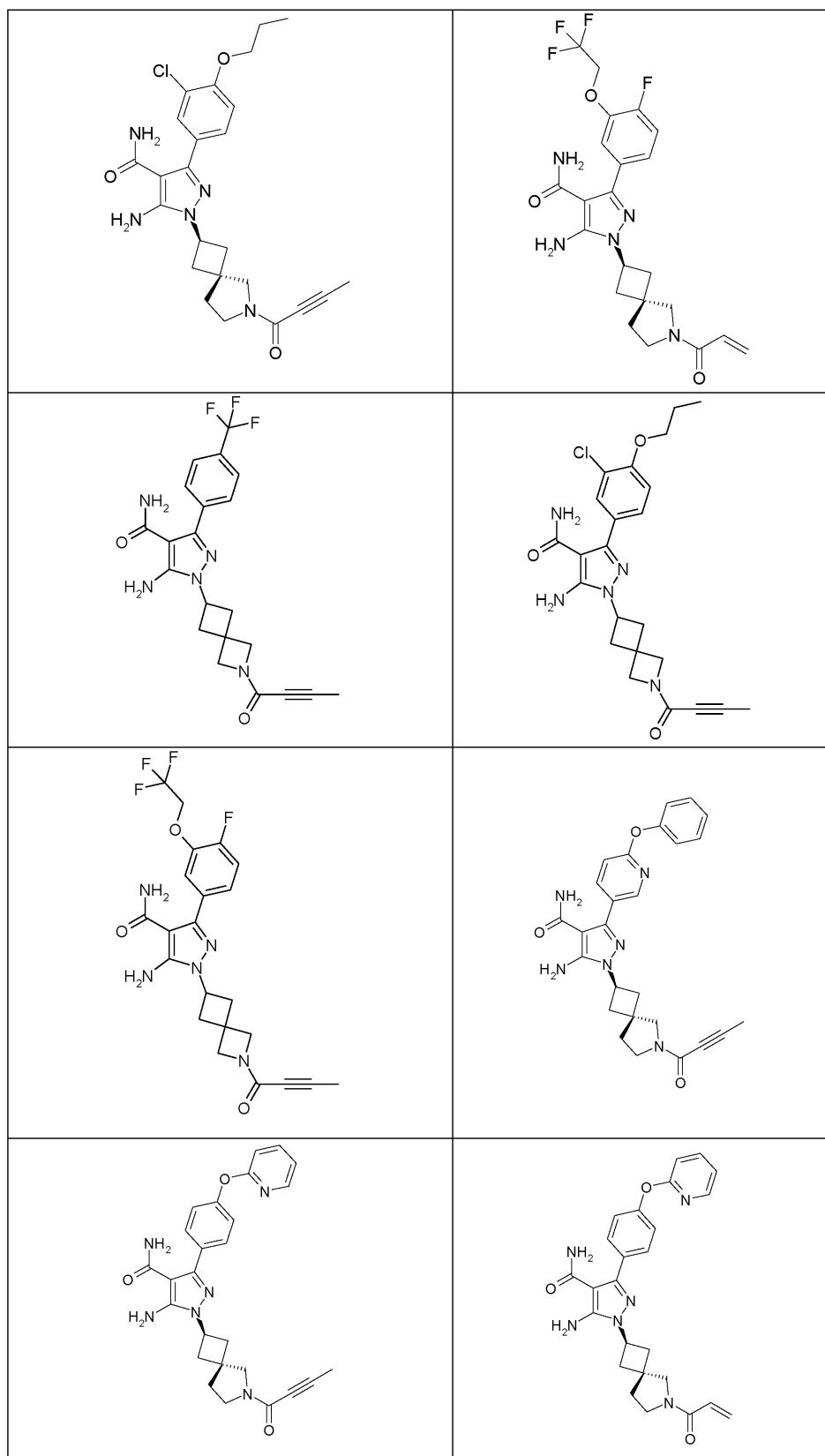


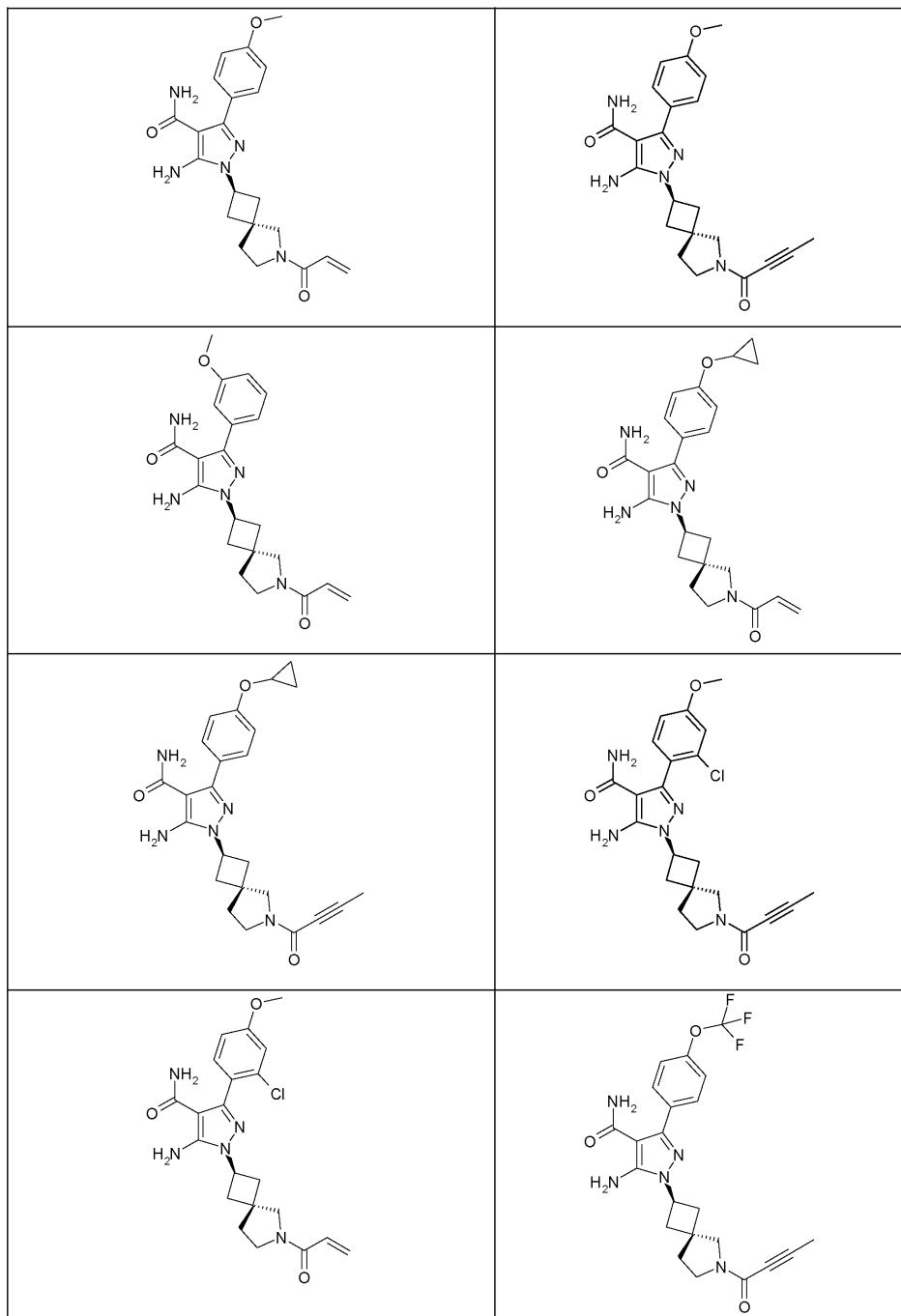
10

20

30

40

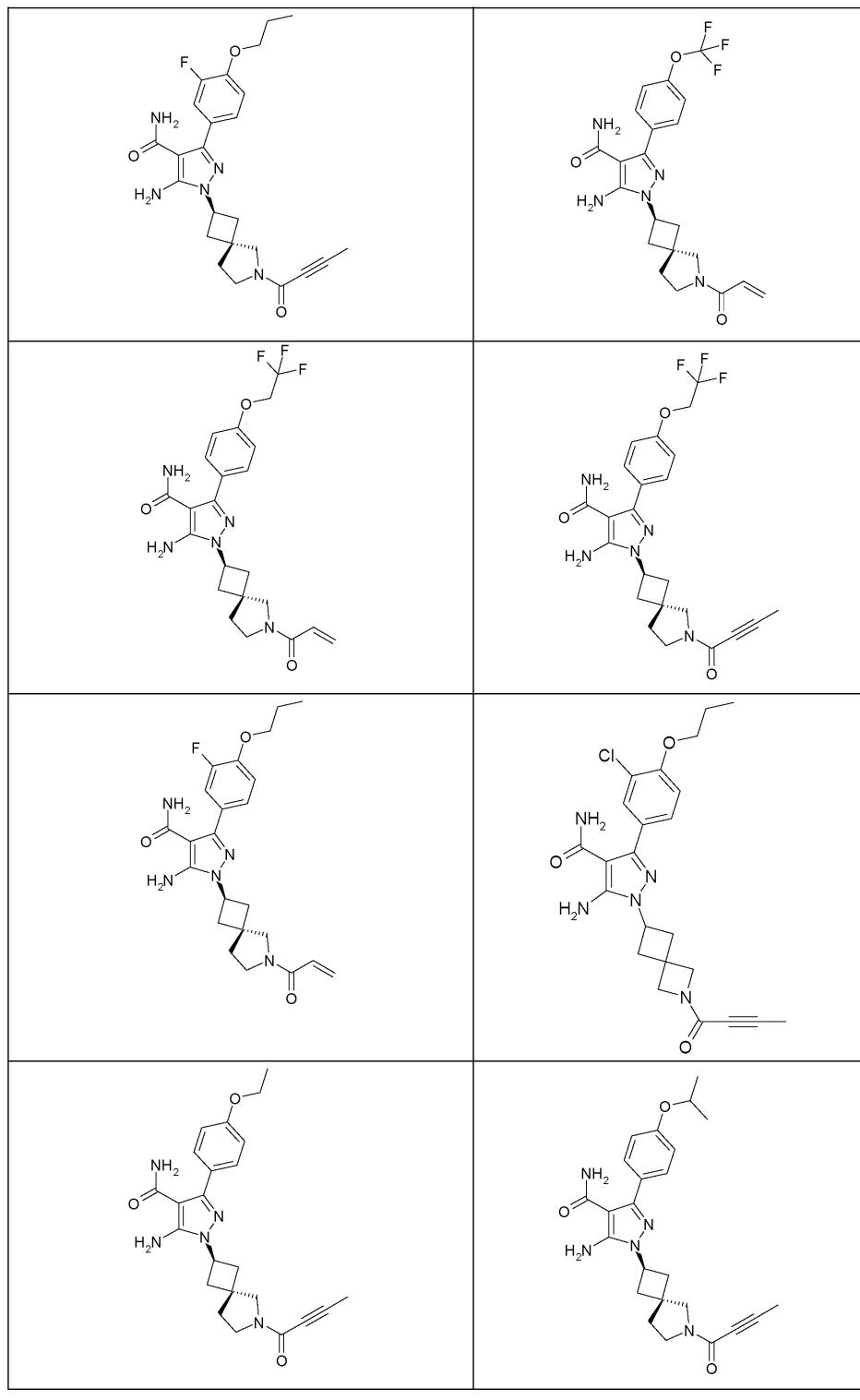




10

20

30



10

20

30

40

より選択される化合物、又はその互変異性体、それらの光学異性体、それらの混合物、それらの溶媒和、それらの水和物及び薬学的に許容しうるそれらの塩。

【請求項 2】

治療的に有効な量の請求項 1 記載の化合物、その互変異性体、それらの光学異性体、それらの混合物、それらの溶媒和、それらの水和物又は薬学的に許容しうるそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項 3】

関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosis)、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B 細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性

50

関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びブドウ膜炎から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の請求項1記載の化合物、その互変異性体、それらの光学異性体、それらの混合物、それらの溶媒和、それらの水和物又は薬学的に許容しうるそれらの塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

出願データ

本願は、2012年8月10日に出願された米国仮出願番号 61/681,684に基づく利益を請求するものである。

10

【0002】

発明の背景

1. 技術分野

本発明は、BTKを阻害する新規化合物及び医薬としてのその使用に関する。

【0003】

2. 背景情報

ヒト酵素のプロテインキナーゼファミリーのメンバーは、リン酸基の付加を介しての特定のタンパク質の翻訳後修飾のため、多数の異なるシグナル伝達過程において重要な調節性の役割を果たしている (Hunter, Cell, 1987 50, 823-829)。ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) は、チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバーであり、B細胞の発生、活性化及び抗体産生において決定的な役割を果たしている。

20

【0004】

B細胞の生物学に対するBTKの寄与は、ヒトにおけるX連鎖無ガンマクロプリン血症 (XLA) 免疫不全において例示され (Lindvall, Immunol Rev 2005, 203, 200-215において概説されている。)、その免疫不全はBCRの関与による、減らされたカルシウムシグナル伝達を呈し、プロ及びプレB細胞段階間の遮断により、末梢における成熟B細胞を欠き、正常で健康な被験者よりも低レベルの循環抗体を有する。関節リウマチ (RA) 及び多発性硬化症 (MS) などの疾患におけるB細胞を減少させる抗CD20分子による最近の臨床試験の結果は、B細胞が、自己免疫障害を制御するための重要な介在ノードを提供するとの仮説を支持する (Townsend et al. 2010)。BTKの阻害を介するB細胞活性化及び増殖の減弱化自体は、同様の治療上の利益をもたらすことができ、コラーゲン誘発関節炎 (Jansson, 1993, Clin Exp Immunol 94, 459-xxx) 及び実験的自己免疫性脳炎 (Svensson et al. 2002及びMangla et al 2004) に対するBTK欠損マウスの、示された抵抗性と一致している。同様に、B細胞刺激因子BlySに対する中和抗体で観察された臨床的有効性が、全身性エリテマトーデス (SLE) の病態生理におけるB細胞の役割を支持する (La Cava 2010)。SLEのマウスモデルにおける抗DNA抗体を含む自己抗体産生のためにBTLが必要であることを考慮すると (Steinberg et al., 1982; Golding et al., 1983; Scribner et al., 1987; Seldin et al., 1987; Satterthwaite et al., 1998; Takeshita et al., 1998; Whyburn et al., 2003)、BTK阻害剤は、SLE患者に治療上の利益をもたらしうる。

30

【0005】

骨髄細胞内では、刺激された単球からのTNFなどの炎症性サイトカインの、刺激された放出 (Horwood, J Exp Med, 2003, 1603-xxx)、ならびに単離された破骨細胞における最適なアクチン細胞骨格組織形成化 (actin cytoskeletal organization) 及び小窓骨再吸収 (lacunar bone resorption) (Danks 2011, J Bone and Mineral Research, 26 182-192)のために、BTKシグナル伝達が必要である。BTKを欠く骨髄由来肥満細胞は、障害のある、活性化誘導される脱顆粒とサイトカイン放出を示す (参考文献)。自己免疫及びアレルギー性疾患の発病に関連している多様な種類の細胞を介するシグナル伝達過程におけるBTKの役割を考慮すると、BTK活性の阻害は、RA、MS、SLE、喘息

40

50

及びアレルギー性疾患などの疾患において臨床的な利益をもたらしうる。

【0006】

発明の概要

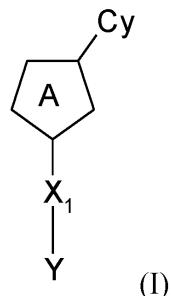
本発明は、新規な種類の複素芳香環化合物、ならびにそれを製造し、使用する方法を含む。これらの化合物は、それらがBTKについて、良好な阻害作用を示す自己免疫及びアレルギー性疾患の処置に有用である。

【0007】

発明の詳細な説明

第一の一般的態様では、式(I)：

【化1】

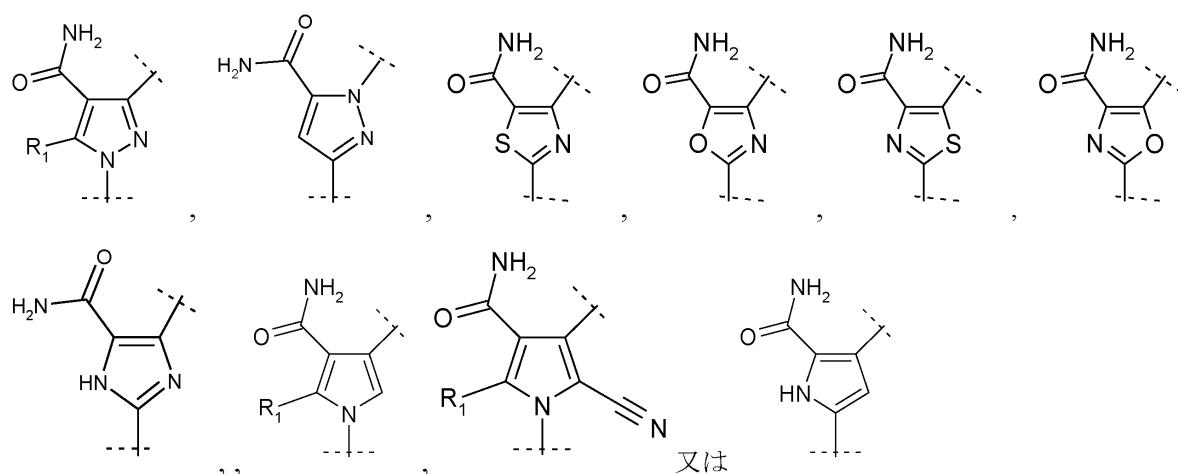


10

[式中、

環Aは、

【化2】



30

であり；

R₁は、N(R₃)₂又は水素であり；

Cyは、アリール又はヘテロアリールであり、それぞれは、R₂により置換されており、そして場合により、ハロゲン、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₄アルコキシにより置換されており；

R₂は、

L-Ar、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシから選択され、Ar、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシのそれぞれは、場合により、ハロゲン、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、R₃-S(O)_m-、-CN、-C(O)-N(R₃)₂又はC₁₋₄アルコキシにより置換されており；

Lは、結合、O、>C(O)、-(CH₂)_n-、-O-(CH₂)_n-、-N(R₃)₂、-N(R₃)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-N(R₃)₂、-C(O)-N(R₃)₂、-C(O)-N(R₃)-(CH₂)_n-、-N(R₃)-C(O)-N(R₃)₂

40

50

R_3) -、 -N(R_3) -C(=O) -、 -S(=O)_m -N(R_3) -及び-N(R_3) -S(=O)_m -から選択されるリンカーであり、ここで各L中の-CH₂-は、C₁₋₃アルキルで置き換えられている1~2個の水素を有することができ、当該C₁₋₃アルキル基は、場合により、環化してC₃₋₆シクロアルキル環を形成することができ；

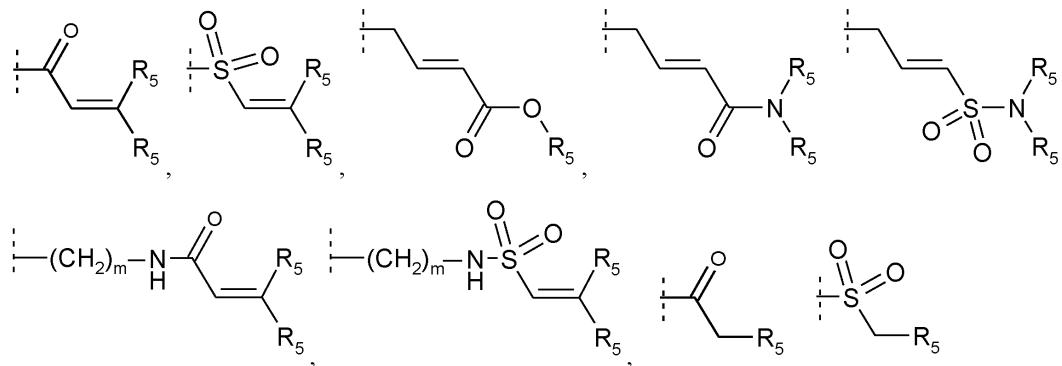
A_rは、炭素環、複素環又はヘテロアリールであり；

X₁は、結合、-(CH₂)_n-から選択されるリンカーであり；

Yは、場合により、0~1個の環窒素原子を含むC_{7-C10}スピロ環、窒素含有単環もしくは二環式複素環、炭素環、アリールから選択され、それぞれは、一つのR₄で置換されており；

R₄は、

【化3】

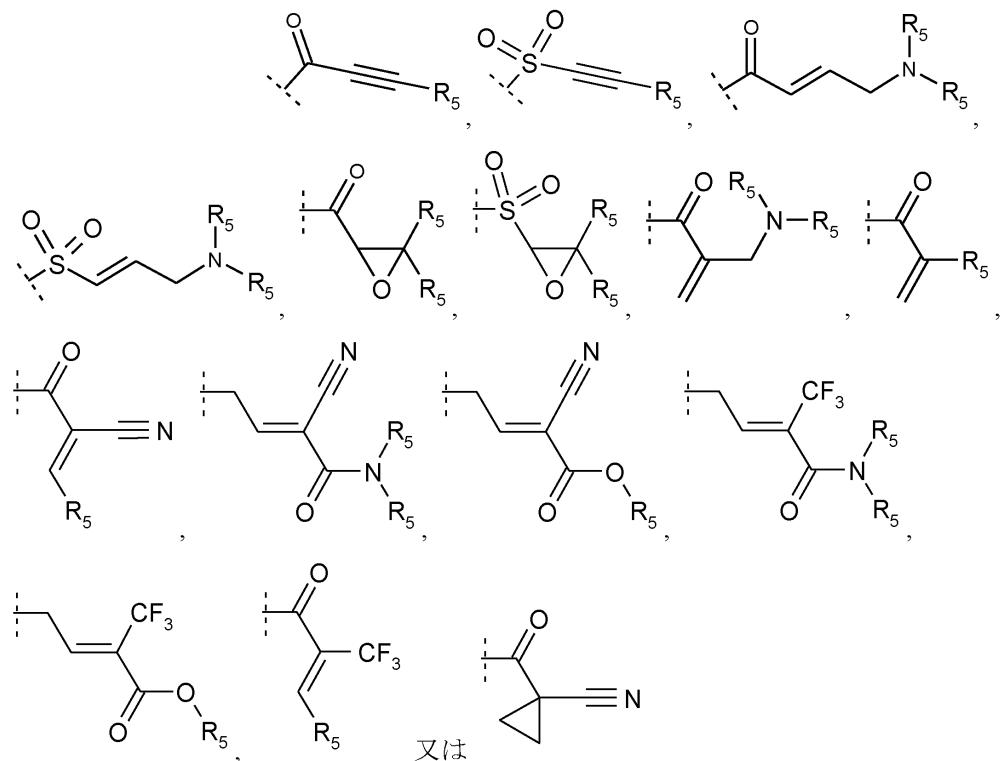


10

20

(ここで、R₅は、水素であることはできない)、

【化4】



30

40

であり；

それぞれのnは、独立して、1~4であり；

それぞれのmは、独立して、0~2であり；

それぞれのR₃は、独立して、水素又はC₁₋₄アルキルから選択され；

50

それぞれの R₅ は、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ アルキル C₁ ~ C₄ アルコキシ、-(CH₂)_n-複素環及び複素環から選択され、それぞれの複素環は、場合により、ハロゲン、OH又はR₃-S(O)_m-により置換されており；

Cy、R₁ ~ R₅、X₁ 及びYについて上記で定義された各基は、可能であれば、部分的に又は完全にハロゲン化されうる】

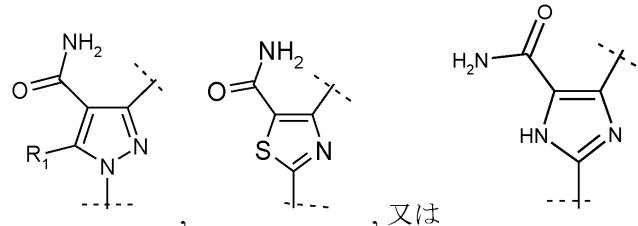
の化合物

又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0008】

更なる態様では、上記の態様であって、環Aが、

【化5】



, 又は

である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

20

【0009】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

Cyが、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり、それは、R₂により置換されており、そして場合により、F、Cl又はC₁ ~ C₄ アルコキシにより置換されており；

R₂が：

L-Ar及びC₁ ~ C₃ アルコキシから選択され、Ar及びC₁ ~ C₃ アルコキシのそれは、場合により、F、Cl、C₁ ~ C₄ アルキル、R₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(R₃)及びC₁ ~ C₃ アルコキシにより置換されており；

Lが、結合、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH-及
-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-及び
-N(R₃)-S(O)_m-から選択されるリンカーであり；

Arが、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニルである、

式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0010】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

Cyが、フェニル又はピリジニルであり、それは、R₂により置換されており、場合により、F、Cl又はC₁ ~ C₂ アルコキシにより置換されており；

R₂が：

L-Ar及びC₁ ~ C₃ アルコキシから選択され、Ar及びC₁ ~ C₃ アルコキシのそれは、場合により、F、Cl、C₁ ~ C₄ アルキル、CH₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(R₃)及び(又は)C₁ ~ C₂ アルコキシにより置換されており；

Lが、結合、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH-及
-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-及び
-N(R₃)-S(O)_m-から選択されるリンカーであり；

Arが、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル又はピペリジニルである、

40

50

式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0011】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

Cyが、フェニル又はピリジニルであって、それぞれが、R₂により置換されており、場合により、F、Cl又はC_{1～2}アルコキシにより置換されており；

R₂が：

L-Ar及びC_{1～3}アルコキシから選択され、Ar及びC_{1～3}アルコキシのそれぞれは、場合により、F、Cl、C_{1～4}アルキル、CH₃-S(=O)₂-、-CN、-C(=O)-NH(CH₃)又はC_{1～2}アルコキシにより置換されており；

Lが、結合、O、>C(=O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-C(=O)-NH-CH₂-、-NH-C(=O)-NH-及び-N(H)-S(=O)₂-から選択されるリンカーであり；

Arが、フェニル、ピリジニル、ベンゾオキサゾリル又はピペリジニルである、

式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

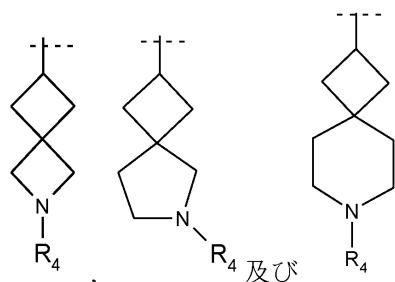
【0012】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

X₁が、結合及び-(CH₂)_n-から選択されるリンカーであり；

Yが、

【化6】



20

から選択されるスピロ環；

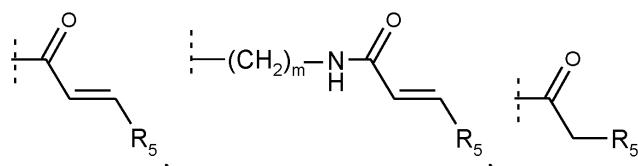
ピペリジニル及びピロリジニルから選択される複素環；ならびに

フェニル(それぞれの複素環又はフェニルは、一つのR₄により置換されている)；

から選択され；

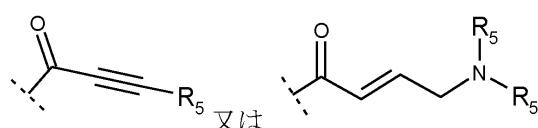
R₄が、

【化7】



30

【化8】



40

(ここで、R₅は、水素であることはできない、

それぞれのR₄は、場合により、ハロゲン化されている)

であり；

それぞれのR₅が、独立して、水素、C_{1～3}アルキル、ハロC_{1～3}アルキル、C₁

50

C_{1-3} アルキル C_{1-3} アルコキシ、 $-CH_2-$ 複素環及び複素環から選択され、それぞれの複素環は、場合により F、Cl、OH 又は $CH_3-S(O)_2-$ により置換されており、それぞれの複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル及び 1,4-オキサゼパンから選択される。

式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0013】

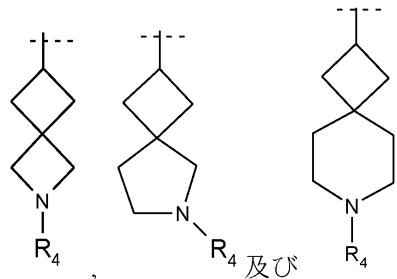
更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

X_1 が、結合及び $-(CH_2)_n-$ から選択されるリンカーであり；

Y が、

【化9】

10



から選択されるスピロ環；

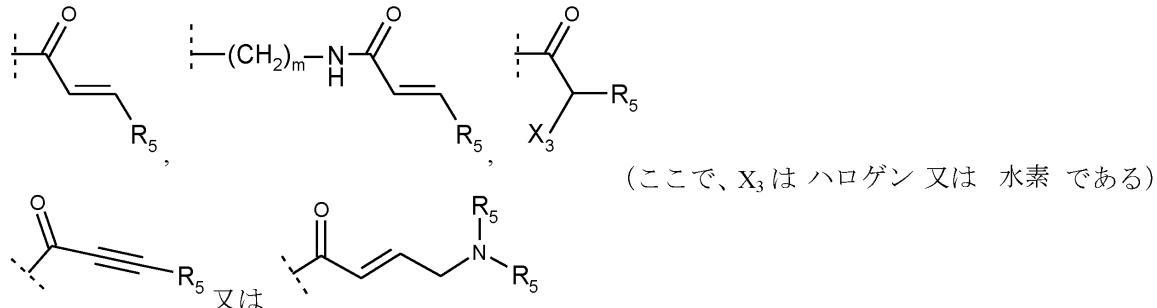
20

ピペリジニル及びピロリジニルから選択される複素環；ならびに

フェニル（それぞれの複素環又はフェニルは、一つの R_4 により置換されている）；
から選択され；

R_4 が、

【化10】



30

であり、

それぞれの R_5 が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} アルキル C_{1-3} アルコキシ、 $-CH_2-$ 複素環及び複素環から選択され、それぞれの複素環は、場合により、F、Cl、OH 及び $CH_3-S(O)_2-$ により置換されており、それぞれの複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル及び 1,4-オキサゼパンから選択される。

40

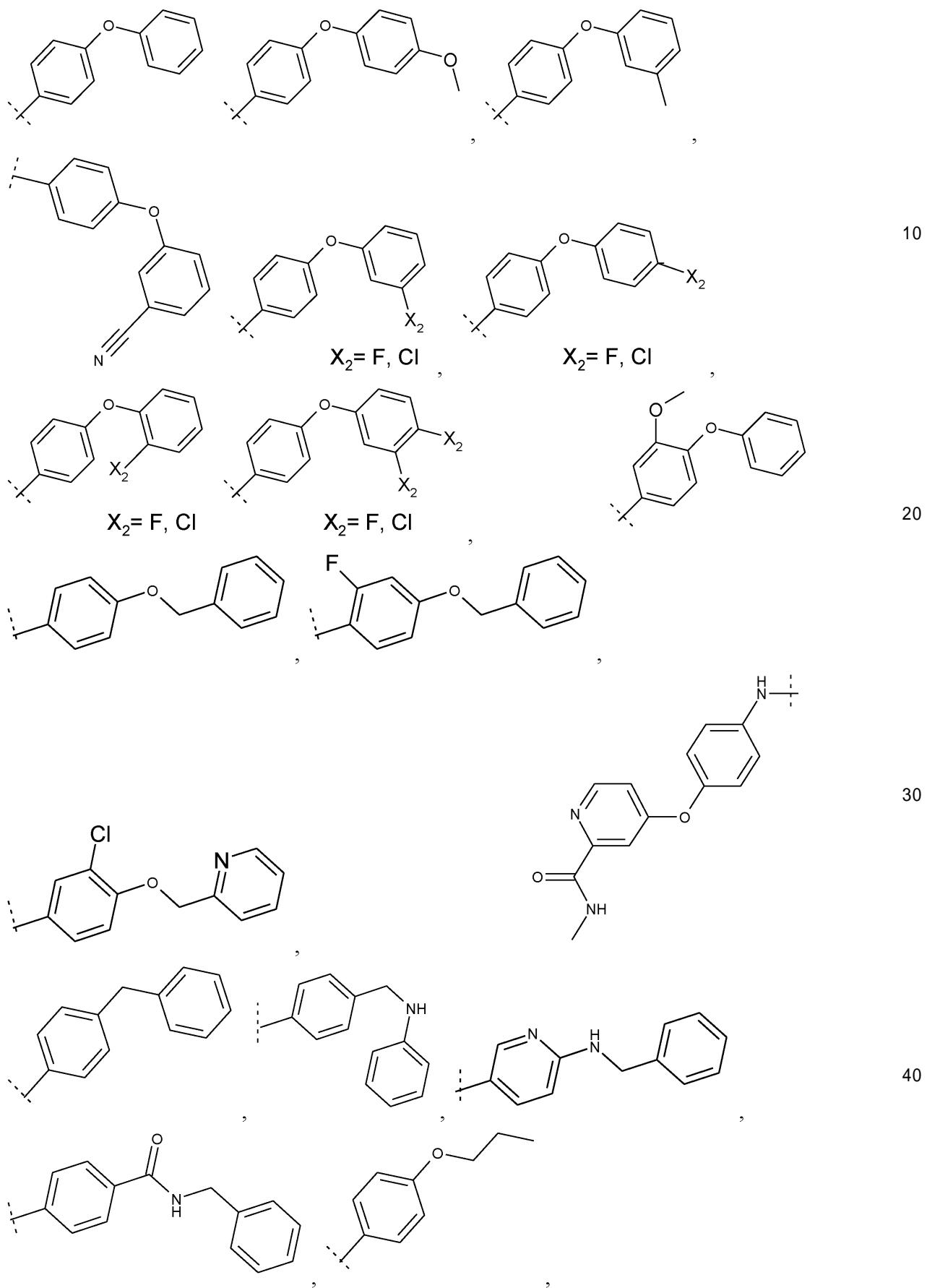
式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

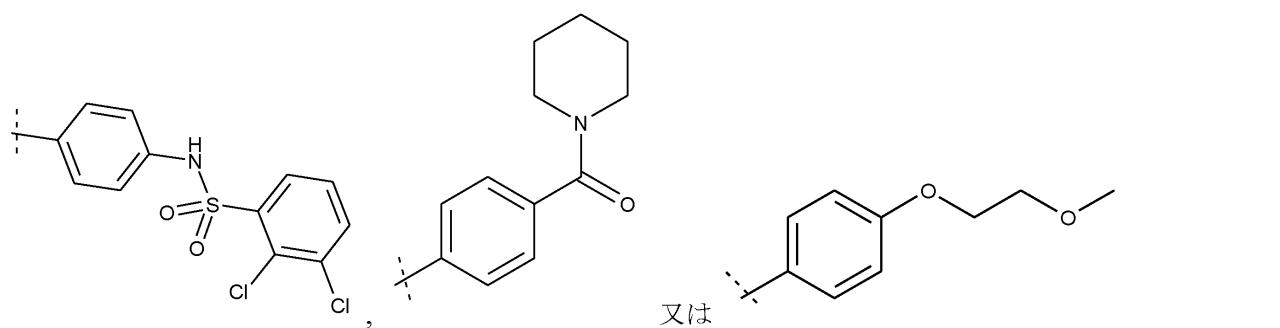
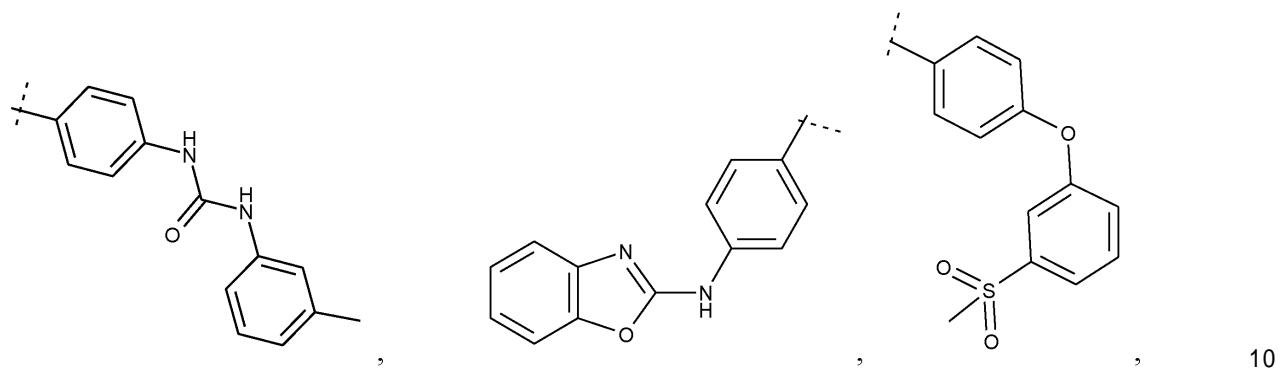
【0014】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

C_y が、

【化 11】



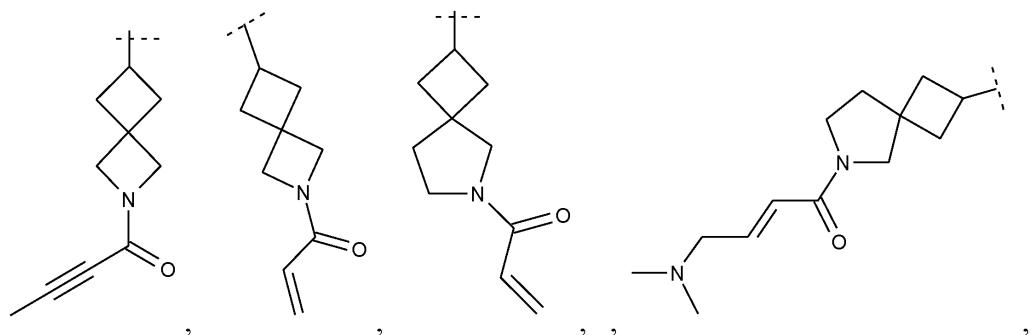


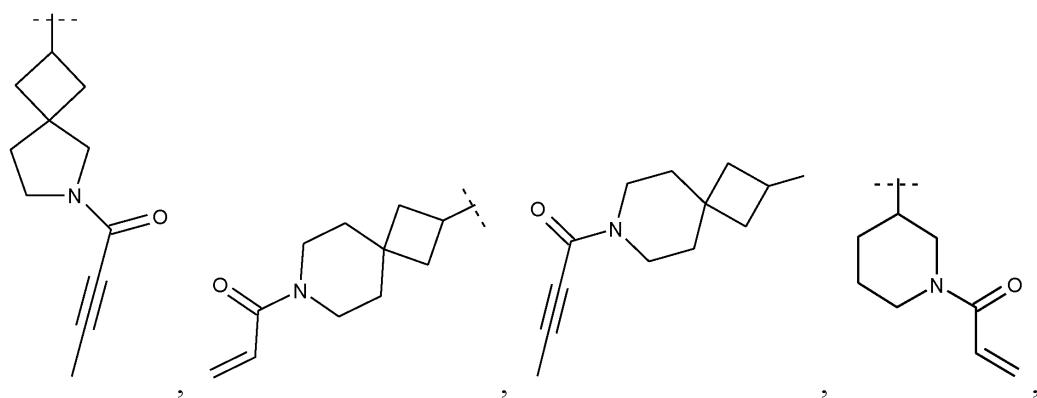
である、式(Ⅰ)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0015】

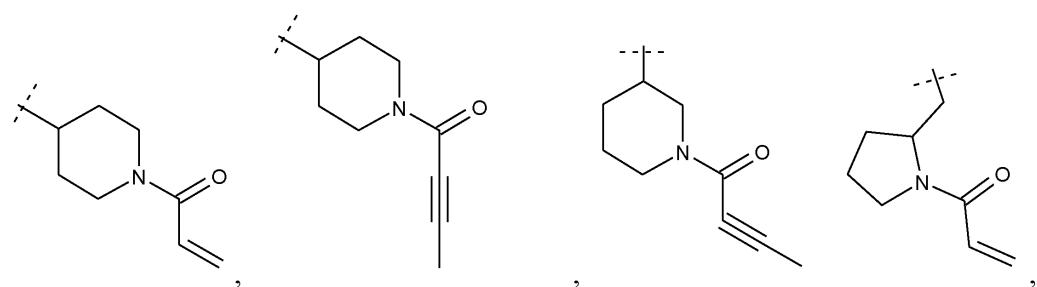
更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、
X-Yは、

【化12】

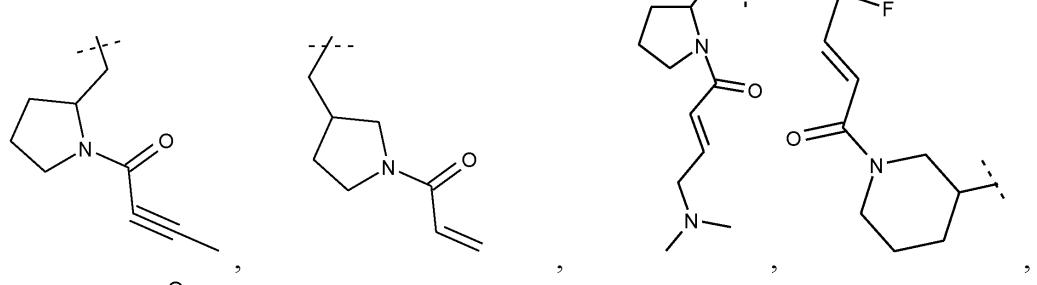




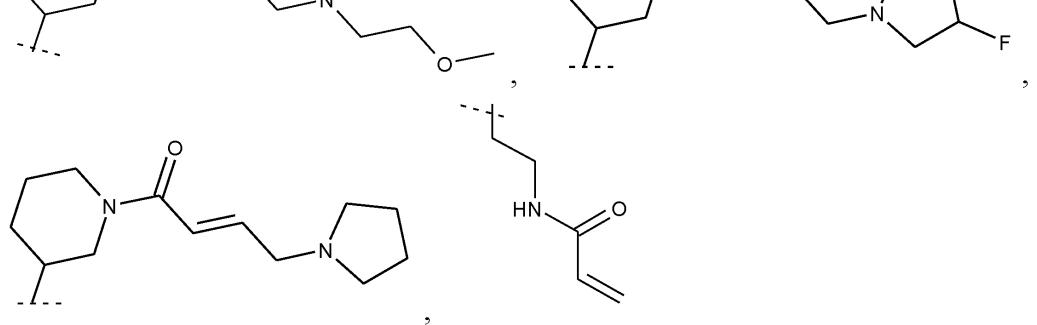
10



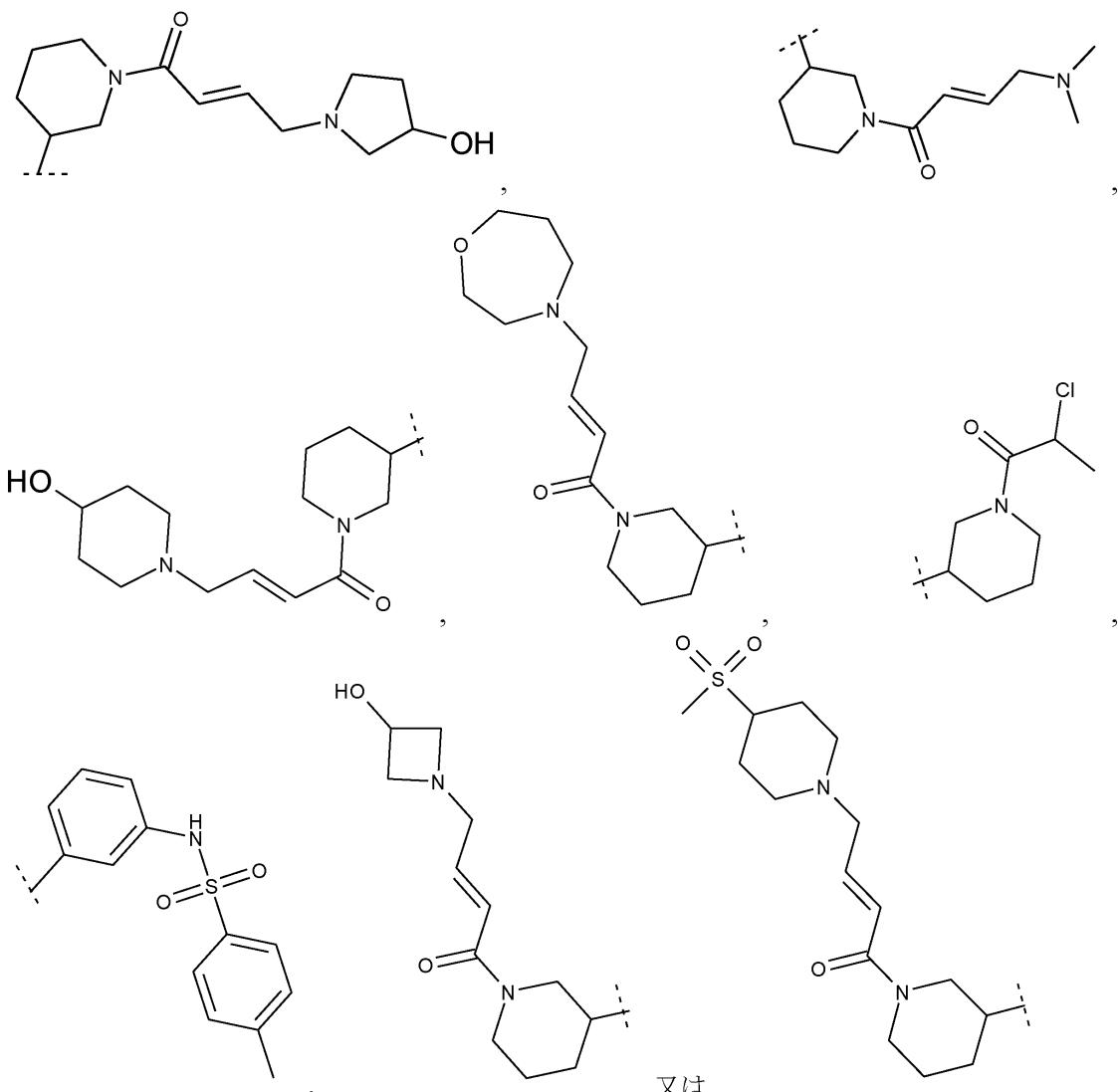
20



30



40

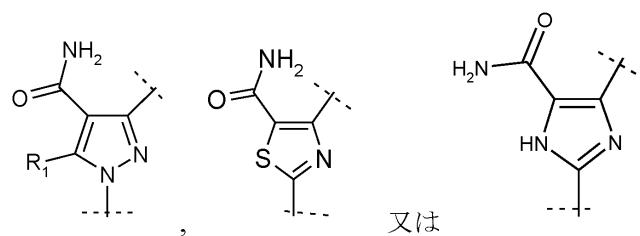


である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0016】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、環Aが、

【化13】

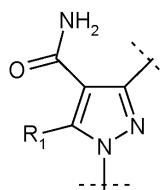


である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0017】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、環Aが、

【化14】

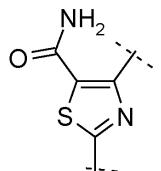


である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0018】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、環Aが、

【化15】



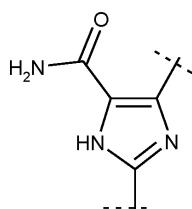
である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

20

【0019】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、環Aが、

【化16】



である式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

30

【0020】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

R2が、L-Arであり；

Lが、結合、O及び-O-(CH2)n-から選択されるリンカーであり；

nが、1~3であり；

Arが、炭素環又は複素環である、

式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0021】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

40

Arが、C3~5シクロアルキル又はテトラヒドロフラニルであり；

n=1である、

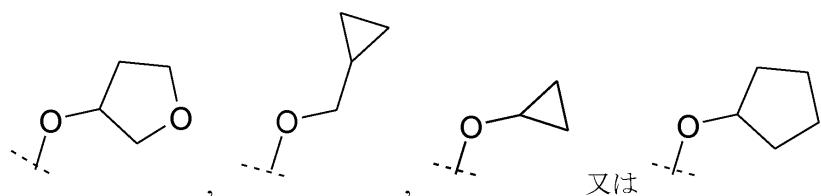
式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

【0022】

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

L-Arが、

【化17】



又は

である、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

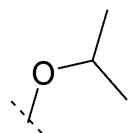
【0023】

10

更なる態様では、上記の態様のいずれかであって、

R_2 が、

【化18】



, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCF₃ 又は -OCH₂CF₃

である、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

20

【0024】

別の態様では、本発明は、表Iで製造された化合物を提供し、これらは、一般スキーム、実施例及び当該技術において知られた方法を参照することにより製造されうる。

【0025】

【表 1】

化合物及び生物学的活性の表

実施例	構造	BTK IC50 (nM)	HPLC 法	RT (分)	$m/z[M+H]^+$
1		2600	A	4.13	401.2
2		33	A	4.08	431.3

10

20

30

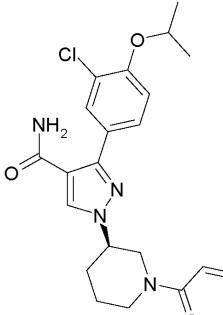
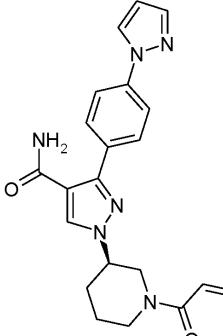
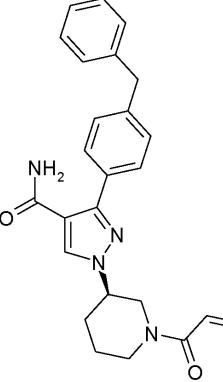
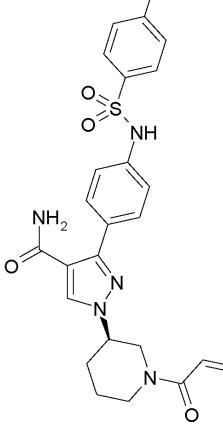
3		810	A	4.06	431.3
4		-	A	2.56	382.4
5		-	A	2.59	438.4
6		-	A	2.75	405.4

10

20

30

40

7		-	A	2.83	417.3
8		-	A	2.61	391.2
9		14	A	4.11	415.3
10		-	A	4.14	494.3

11		5500	A	2.80	494.2
12		-	A	2.67	422.3
13		-	A	2.56	409.3
14		7800	A	2.81	419.4

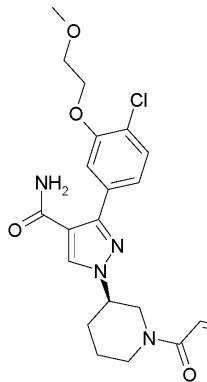
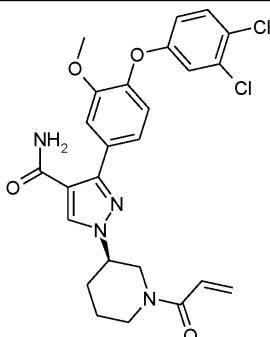
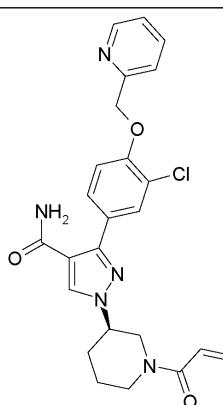
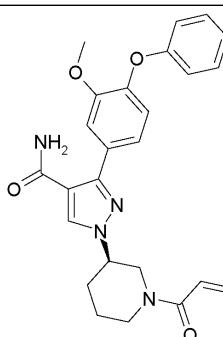
10

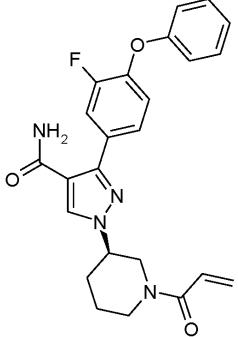
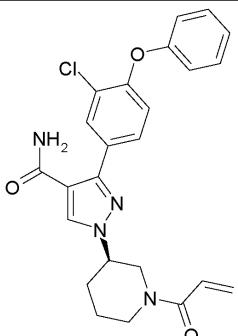
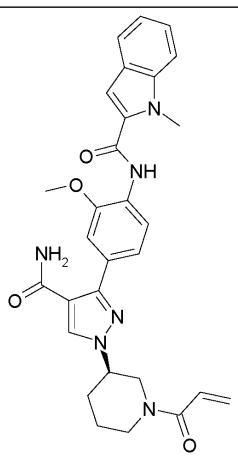
20

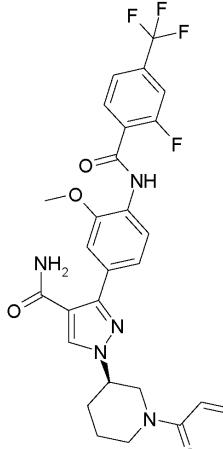
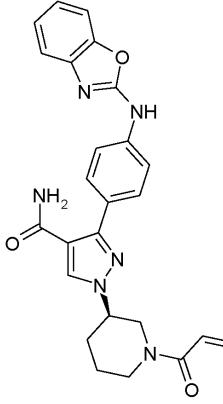
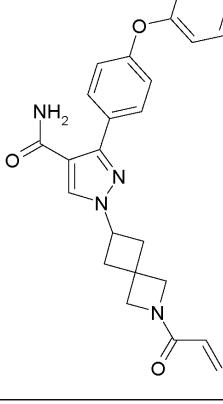
30

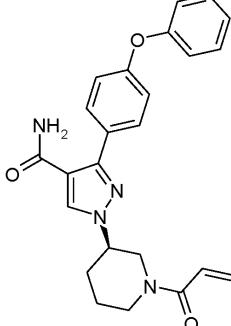
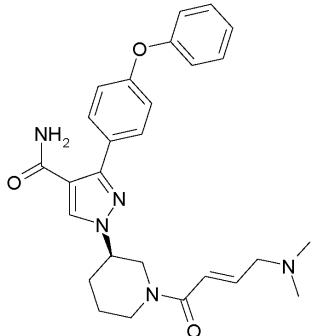
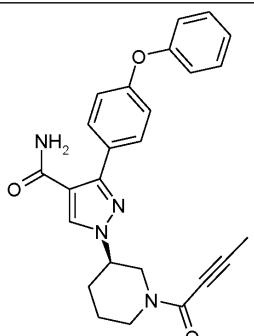
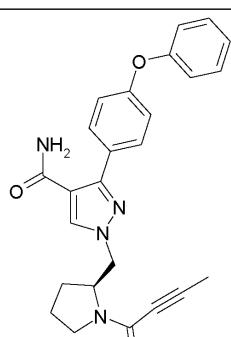
40

15		-	A	2.89	394.4
16		580	A	2.77	365.3
17		4800	A	2.60	418.4
18		-	A	2.72	371.4

19		-	A	2.84	433.3
20		30	A	3.03	515.2
21		98	A	2.85	466.3
22		7.6	A	2.91	447.3

23		10	A	2.97	435.3	10
24		9.4	A	3.02	451.3	20
25		5.1	A	3.03	527.3	30

26		22	A	3.03	560.3	10
27		300	A	2.84	457.3	20
28		3.5	A	2.85	429.3	30

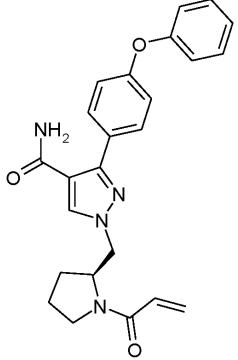
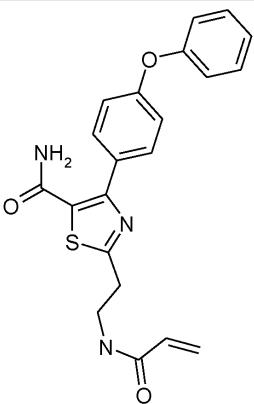
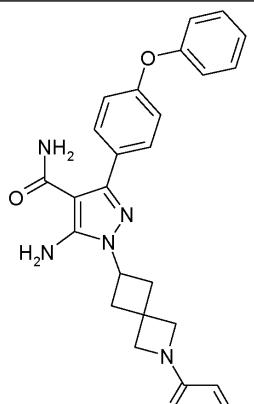
29		3.2	A	2.83	417.3
30		57	A	2.54	474.35
31		80	A	2.86	429.35
32		150	A	2.81	429.35

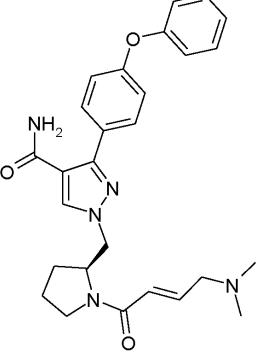
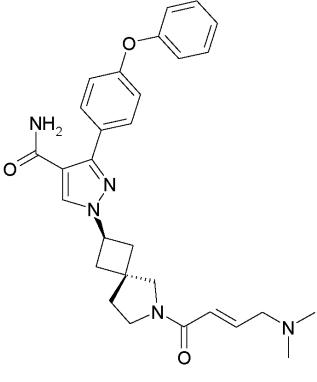
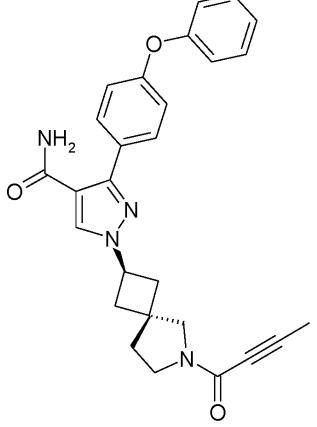
10

20

30

40

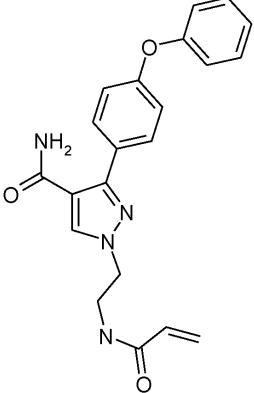
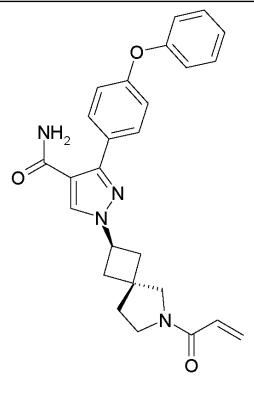
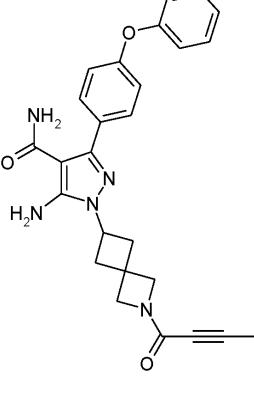
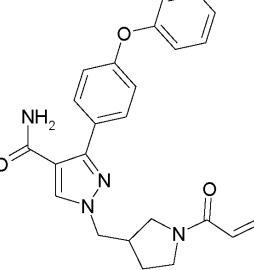
33		9.7	A	2.83	417.35	10
34		21	A	2.78	394.35	20
35		0.77	A	2.96	444.3	30

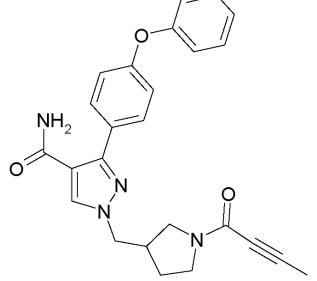
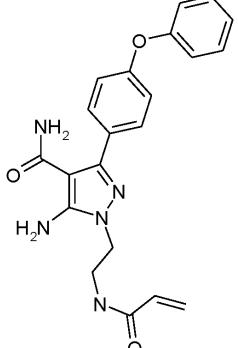
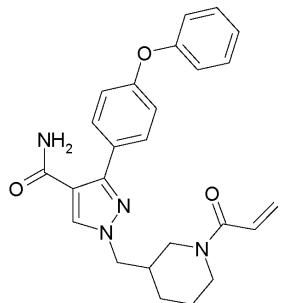
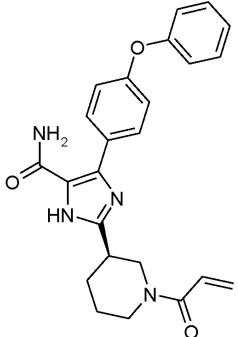
36		230	A	2.67	474.3
37		38	A	2.51	500.3
38		13	A	2.84	455.3

10

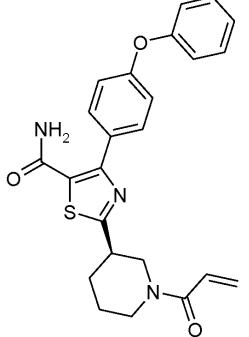
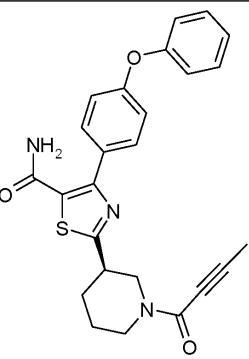
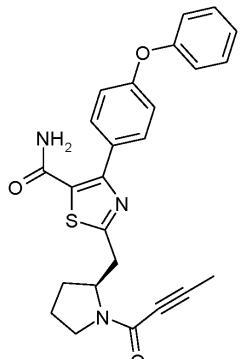
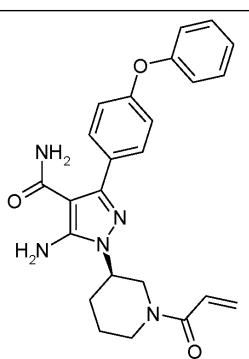
20

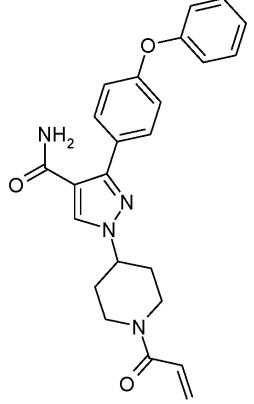
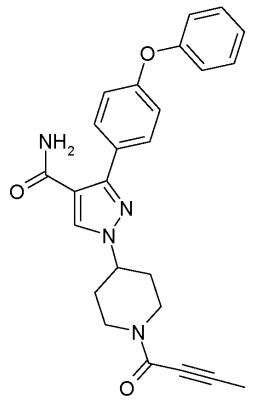
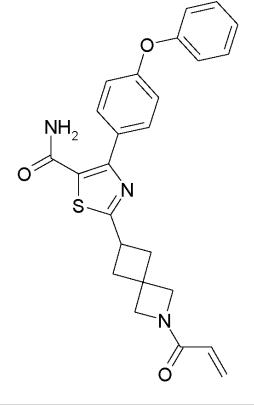
30

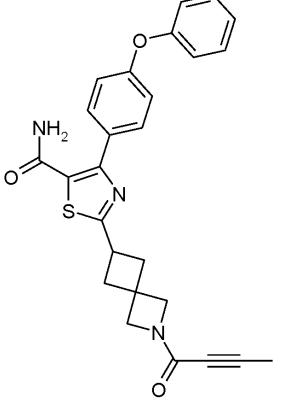
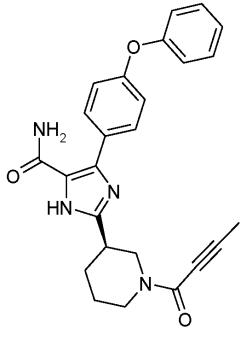
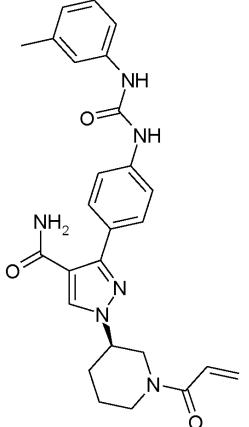
39		290	A	2.65	377.2
40		4.9	A	2.89	443.2
41		0.73	A	2.99	456.3
42		64	A	2.92	417.4

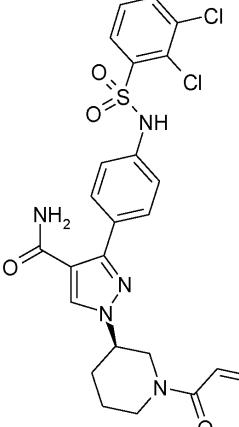
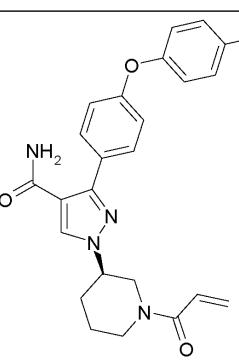
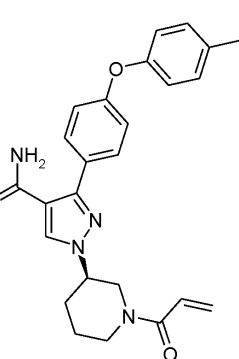
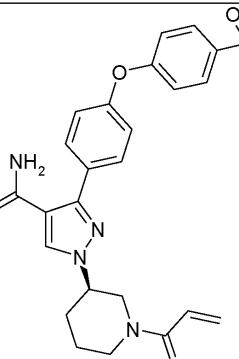
43		51	A	2.93	429.4
44		1	A	2.68	392.4
45		10	A	2.83	431.4
46		1.2	A	2.85	417.4

47		10	A	2.84	431.4	10
48		90	A	2.97	443.4	
49		180	A	2.96	443.4	20
50		3	A	2.98	434.3	30

51		1.7	A	3.00	434.3	10
52		18	A	3.02	446.3	20
53		14	A	3.00	446.3	30
54		0.73	A	3.00	432.4	40

55		6.6	A	2.93	417.4	10
56		15	A	2.95	429.4	20
57		3.2	A	2.99	446.3	30

58		1.1	A	3.01	458.3	10
59		8.9	A	2.75	429.4	20
60		41	A	2.82	473.4	30

61		780	A	2.86	548.1	10
62		93	A	2.97	435.3	20
63		660	A	3.08	485.3	30
64		6500	A	2.79	495.1	40

65		330	B	0.65	495.1
66		43	A	3.10	469.2
67		38	A	2.95	447.3
68		41	A	3.08	451.4

10

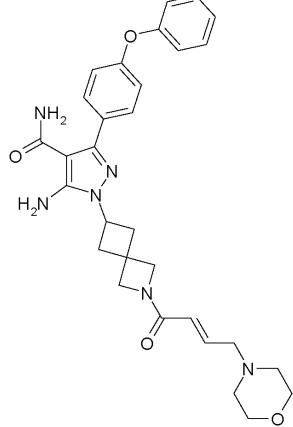
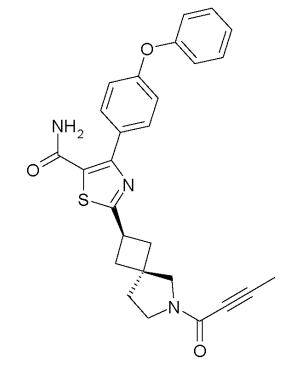
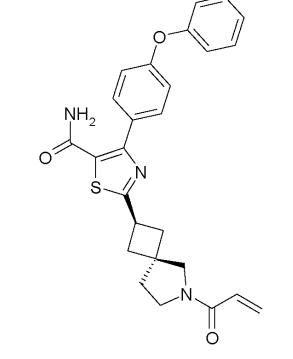
20

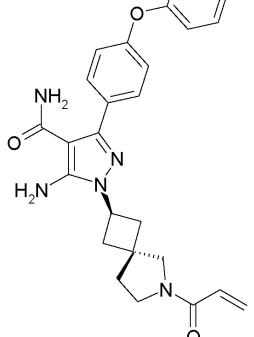
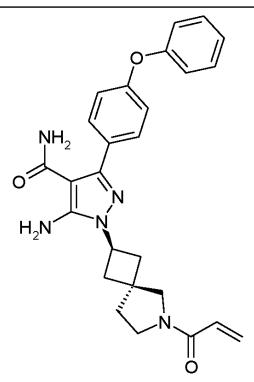
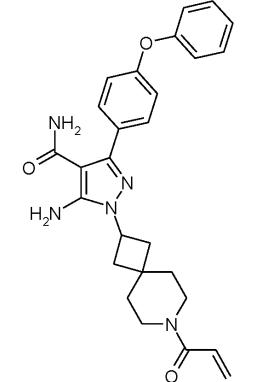
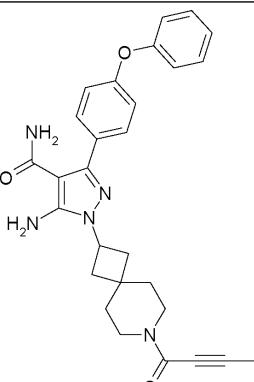
30

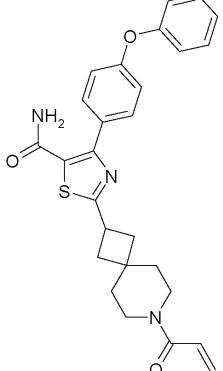
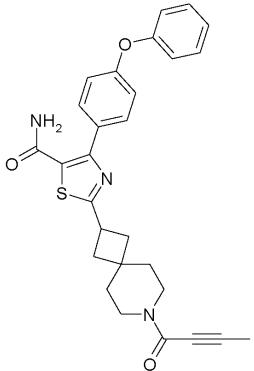
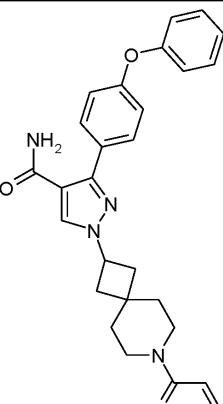
40

69		43	A	3.20	485.3	10
70		45	A	3.07	451.3	
71		14	A	3.04	431.4	20
72		4	A	3.04	431.4	30

73		9.3	A	3.00	435.3	10
74		-	A	2.89	453.3	20
75		6600	A	2.91	442.3	20
76		61	A	2.92	442.4	30

77		1.9	A	2.72	543.3
78		2.1	A	2.95	472.2
79		6.4	A	3.05	460.2

80		0.93	A	3.04	458.4	10
81		0.79	A	2.91	458.3	20
82		2	A	2.95	472.2	30
83		2.1	A	2.99	484.3	40

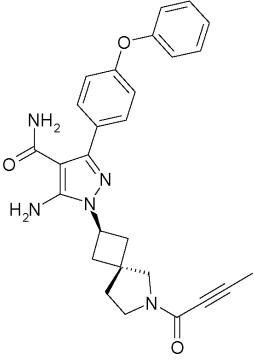
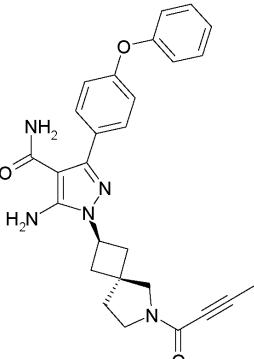
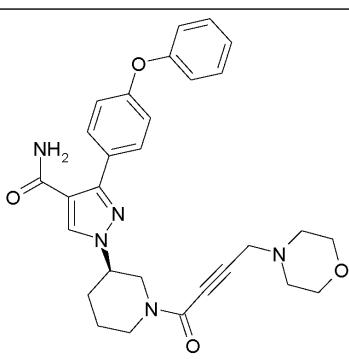
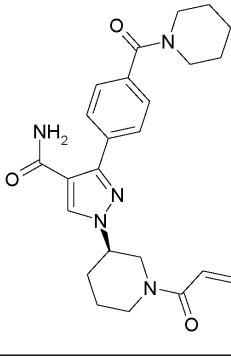
84		52	A	3.10	474.2
85		300	A	3.11	486.2
86		95	A	3.03	457.4

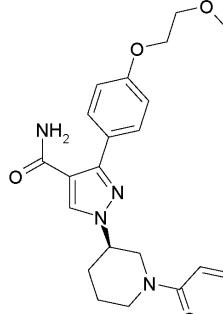
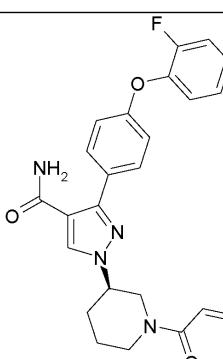
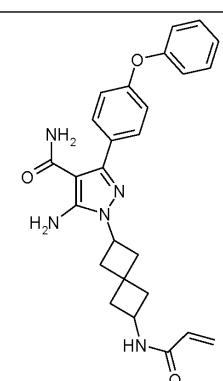
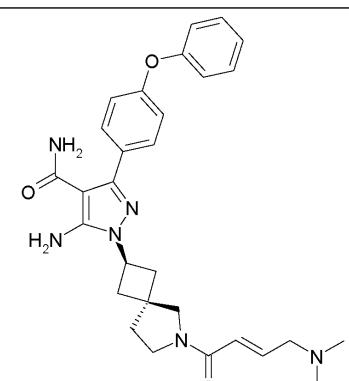
10

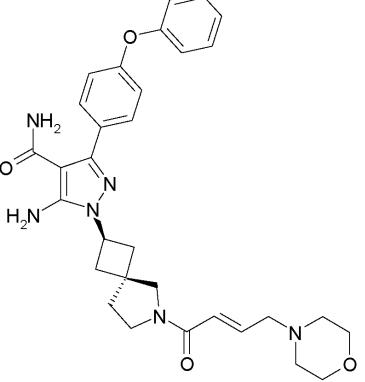
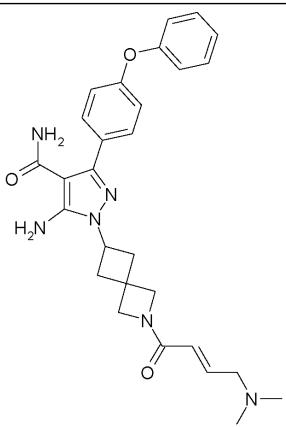
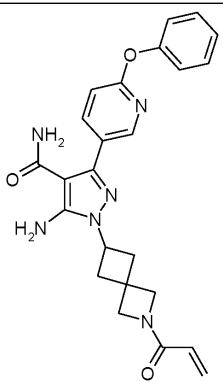
20

30

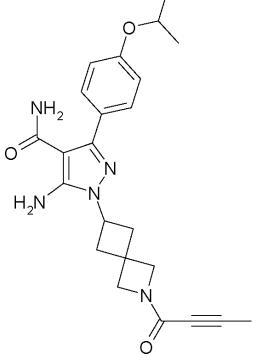
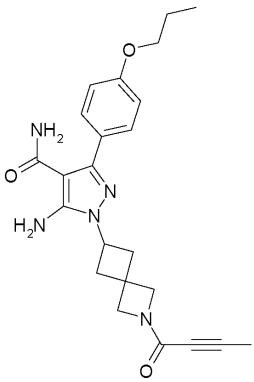
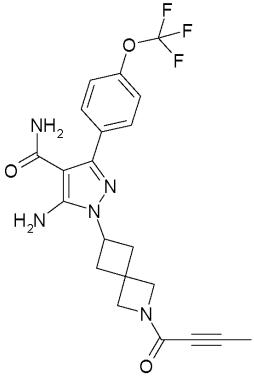
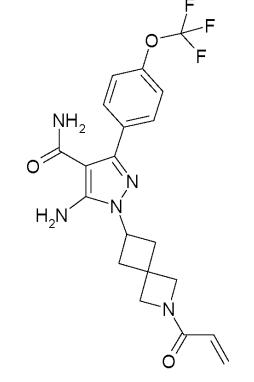
87		4.3	A	2.87	469.3	10
88		21	A	2.96	443.4	20
89		34	A	2.98	455.3	30
90		90	B	0.55	460.1	40

91		0.79	A	2.94	470.3	10
92		0.89	A	2.88	470.3	20
93		33	A	2.80	514.3	30
94		8200	A	2.75	436.3	40

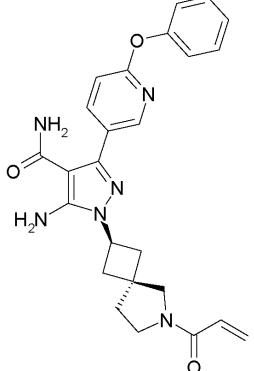
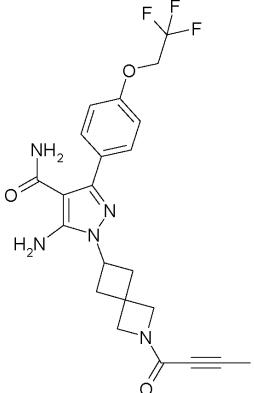
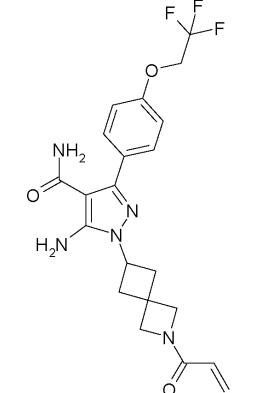
95		1600	A	2.71	399.3
96		4.8	A	2.95	435.3
97		0.8	A	2.93	458.3
98		0.7	A	2.69	515.4

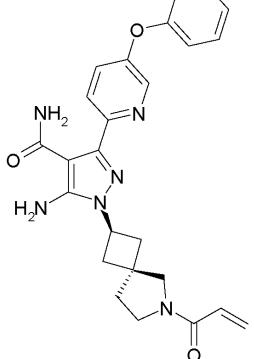
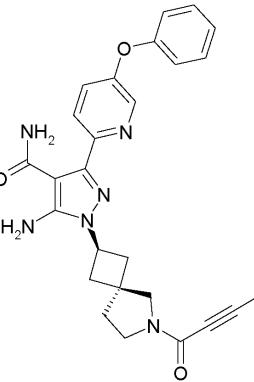
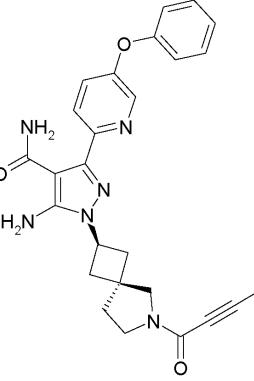
99		3.2	A	2.76	557.3	10
100		0.8	A	2.63	501.3	20
101		9.2	A	2.71	445.4	30

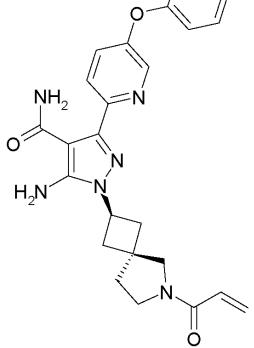
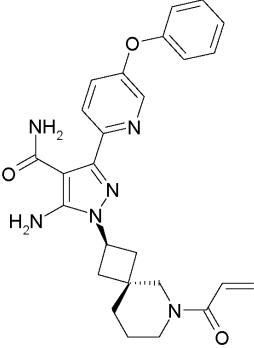
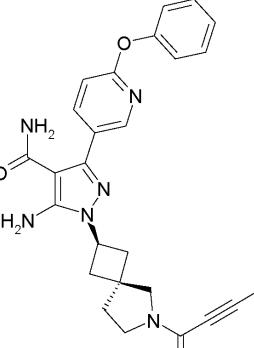
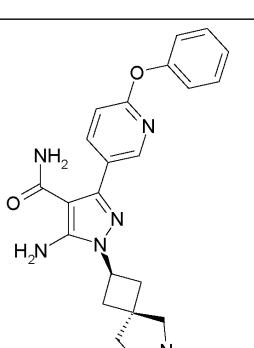
102		2.7	A	2.83	457.3	10
103		2.8	A	3.13	445.2	20
104		19	A	2.79	422.4	30
105		13	A	2.77	410.3	40

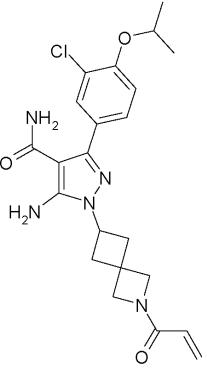
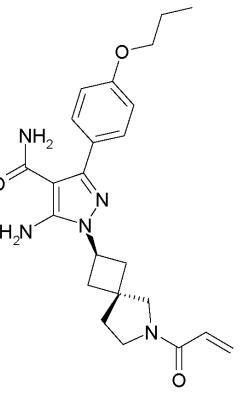
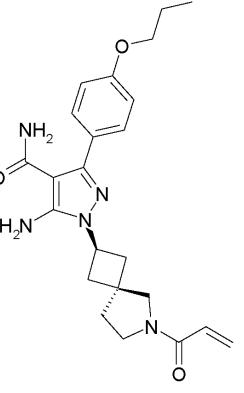
106		13	A	2.81	422.4	10
107		3.3	A	2.81	422.4	20
108		14	A	2.75	448.3	30
109		24	A	2.86	436.3	40

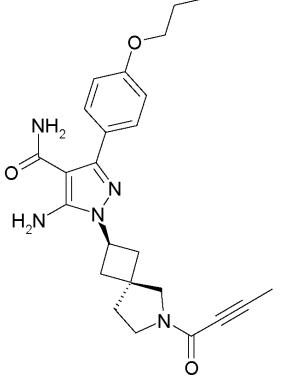
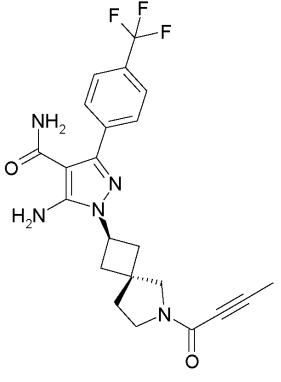
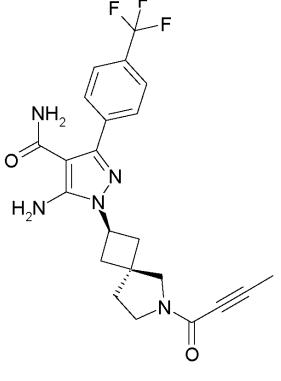
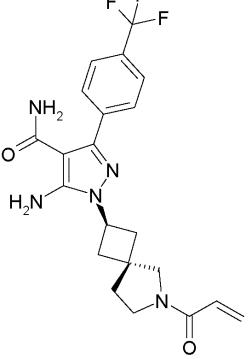
110		0.87	A	3.09	457.3	10
111		16	A	2.77	410.4	20
112		6.7	A	2.82	408.4	30
113		4.3	A	2.85	420.4	40

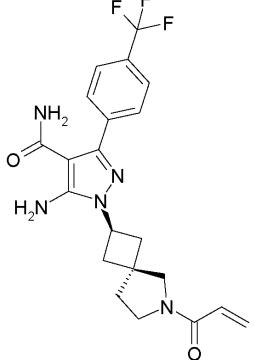
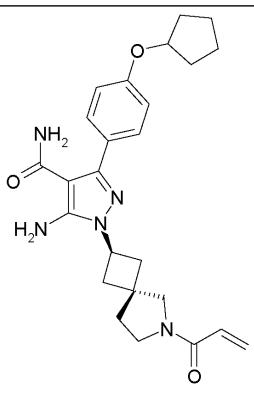
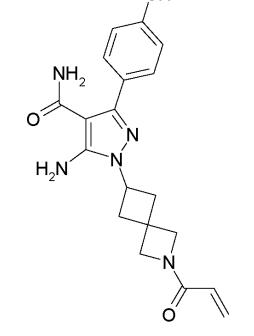
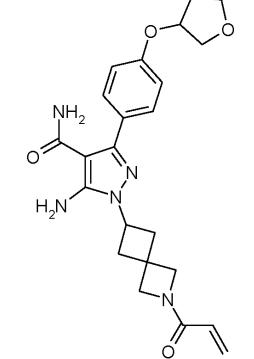
114		3.4	A	2.87	459.3	10
115		3.5	A	2.82	462.3	20
116		12	A	2.78	450.3	30

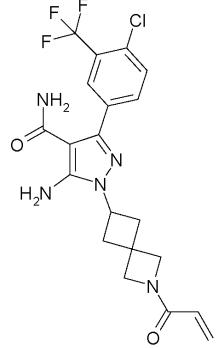
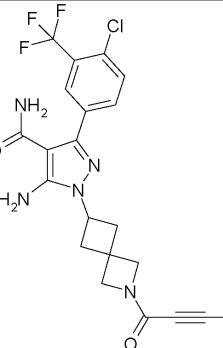
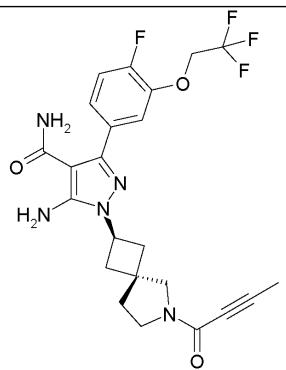
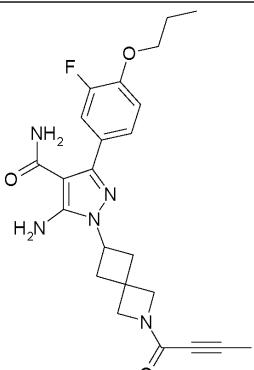
117		1.1	A	3.52	459.2	10
118		0.5	A	3.49	471.2	20
119		11	A	3.25	471.3	30

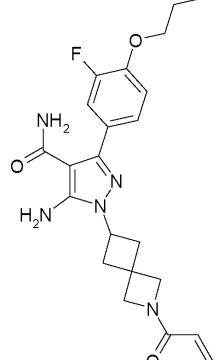
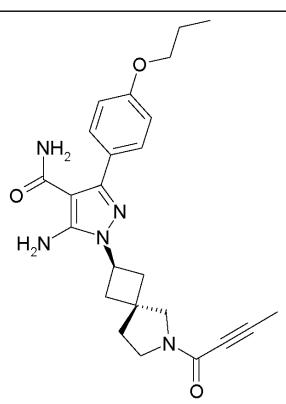
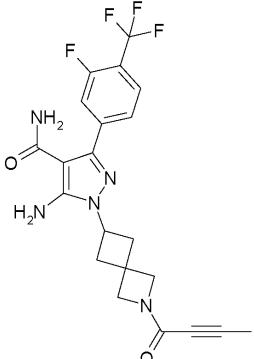
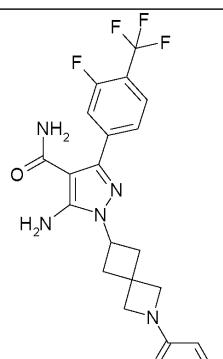
120		3.5	A	3.29	459.2	10
121		0.2	A	3.13	472.2	20
122		17	A	2.91	471.3	30
123		9.1	A	2.88	459.3	40

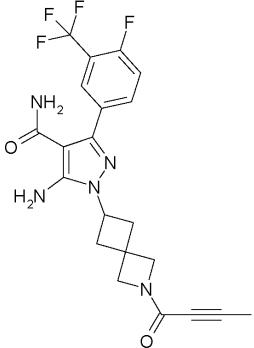
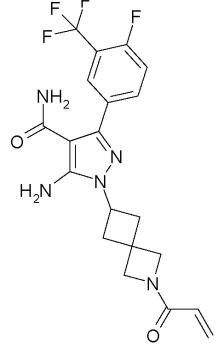
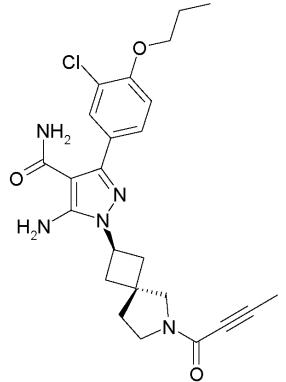
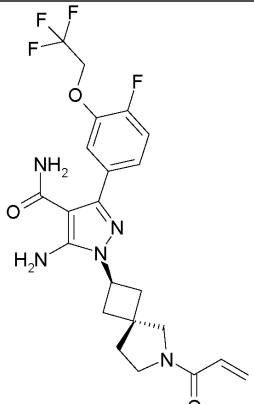
124		10	B	1.73	444.1
125		7.5	B	0.85	424.0
126		28	A	2.98	424.3

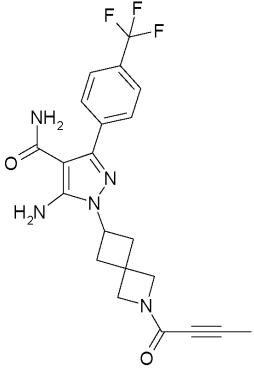
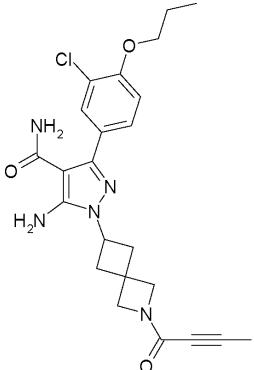
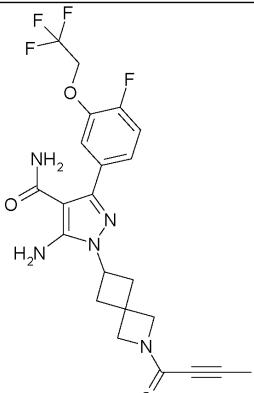
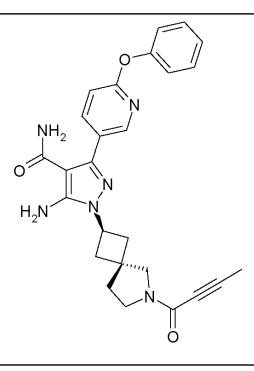
127		15	B	0.86	436	10
128		0.9	A	3.02	446.4	20
129		29	B	0.85	446.1	30
130		6.4	A	3	434.4	40

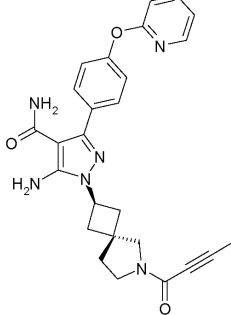
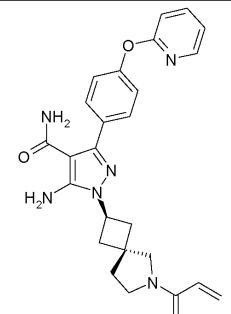
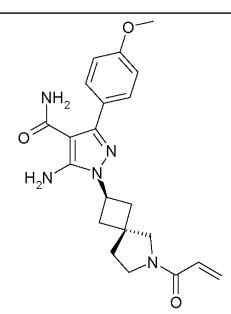
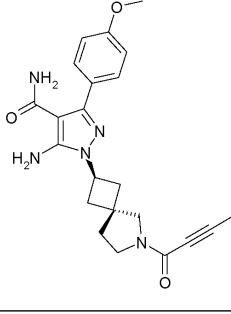
131		28	B	0.80	433.9	10
132		1.9	B	1.02	451.5	20
133		8.4	A	2.64	368.3	30
134		120	B	0.59	438.3	40

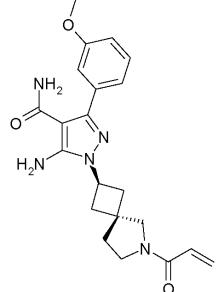
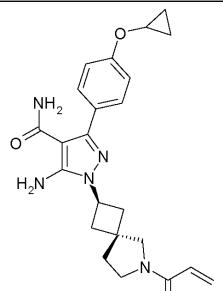
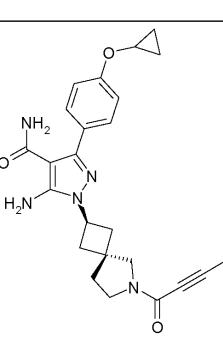
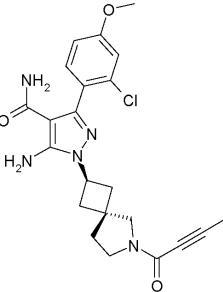
135		26	A	2.83	454.3	10
136		14	B	0.91	466	20
137		1.6	B	0.89	494.1	30
138		2.2	B	0.86	440.1	40

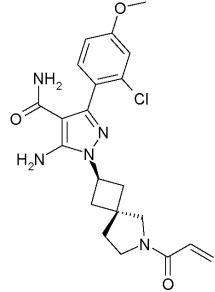
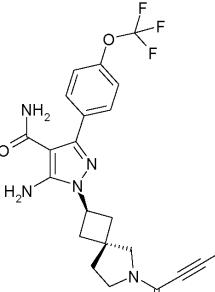
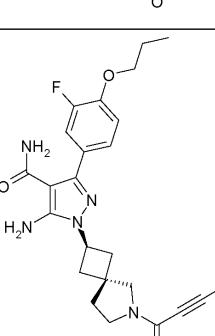
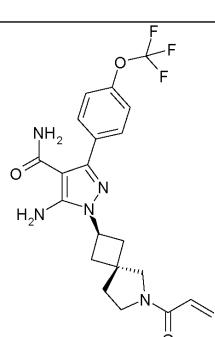
139		16	B	0.56	428.1	10
140		0.9	B	0.90	436.2	20
141		14	B	0.87	450.0	30
142		29	B	0.82	438.0	40

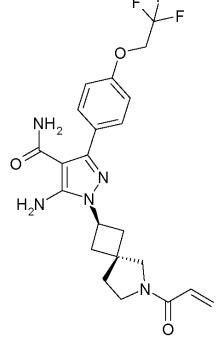
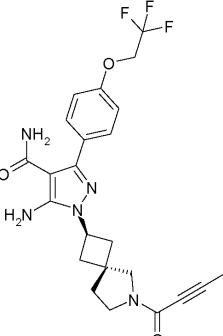
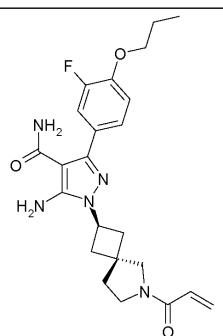
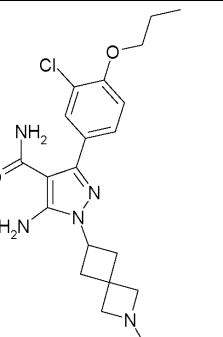
143		37	B	0.85	450.0	10
144		72	B	0.80	438.1	20
145		3.5	A	3.17	458.4	30
146		22	A	2.95	482.4	40

147		9.2	B	0.84	432.0	10
148		3.0	A	3.03	456.3	20
149		100	B	0.78	480.4	30
150		0.8	B	0.83	471.2	40

151		0.7	B	0.78	471.3	10
152		1.5	B	0.73	459.3	
153		2.3	B	0.68	396.1	20
154		0.6	B	0.71	408.3	30

155		7.3	B	0.69	396.2	10
156		16	B	0.70	420.4 [M-H] ⁺	20
157		2.0	B	0.86	434.6	20
158		6.3	B	0.80	442.1	30

159		20	B	0.75	430.2
160		1.4	B	0.87	462.1
161		1.1	B	0.87	454.462.8
162		9.2	B	0.91	450.2

163		4.8	B	0.86	464.5	10
164		0.5	B	0.90	476.2	20
165		15	B	0.89	440.2 [M-H] ⁺ 443.2	20
166		6.6	B	1.06	420.3	30

167		0.9	B	0.75	422.2
168		1.2	B	0.84	436.3

10

20

又は薬学的に許容しうるその塩。

【0026】

本発明は、更に、式(I)の化合物の代謝物及びプロドラッグに関する。

【0027】

本発明は、更に、式(I)の化合物の、無機又は有機の酸又は塩基との薬学的に許容しうる塩に関する。

【0028】

別の観点では、本発明は、医薬としての、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩に関する。

【0029】

別の観点では、本発明は、患者の処置のための方法において使用するための、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩に関する。

30

【0030】

別の観点では、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の処置において使用するための、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩に関する。

【0031】

別の観点では、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の処置のための医薬組成物を調製するための、式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の使用に関する。

【0032】

別の観点では、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の処置のための方法であって、治療的に有効な量の式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の一つを患者に投与することを含む方法に関する。

40

【0033】

別の観点では、本発明は、活性物質として、一以上の式(I)の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を、場合により、通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて含む医薬製剤に関する。

【0034】

定義

本明細書において具体的に定義されていない語は、全般的開示及び全体としての内容の観点から当業者にとって明らかである意味を有する。

50

【0035】

本明細書において使用されるように、他に記載されない限り、下記の定義が適用される。

【0036】

接頭辞 C_{x-y} (ここで、 x 及び y は、それぞれ自然数を表す) の使用は、直接関連して特定及び記載されている、鎖もしくは環構造又は鎖及び環構造の組み合わせが、全体として、最大 y 個かつ最少 x 個の炭素原子からなりうることを示す。

【0037】

アルキルは、直鎖(非分岐)及び分岐した形の両方で存在しうる一価の飽和炭化水素鎖を意味する。アルキルが置換されている場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において、一又は多置換により、すべて水素保有炭素原子上で起こりうる。

【0038】

例えば、用語「 C_{1-5} アルキル」は、例えば、 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_3)_2-CH_2-$ を含む。

【0039】

アルキルの更なる例は、メチル(Me ； $-CH_3$)、エチル(Et ； $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n -プロピル； $n-Pr$ ； $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i - Pr ；イソプロピル； $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n -ブチル； $n-Bu$ ； $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(イソブチル； $i-Bu$ ； $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(sec -ブチル； $sec-Bu$ ； $-CH(CH_3)_2CH_2$)、2-メチル-2-ブチル($tert$ -ブチル； $t-Bu$ ； $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n -ペンチル； $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル(イソペンチル； $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオペンチル； $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ヘキシル(n -ヘキシル； $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、2,3-ジメチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-ブチル($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ペンチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘプチル(n -ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n -オクチル)、1-ノニル(n -ノニル)；1-デシル(n -デシル)などで

10

20

30

40

50

ある。

【0040】

更に定義されていない場合には、用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどは、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、ここではすべての異性体型が含まれる。

【0041】

アルキルについての上記の定義は、アルキルが、別の（組み合わせた）基、例えば $C_x - y$ アルキルアミノ又は $C_x - y$ アルコキシなどの一部である場合にも適用される。

【0042】

アルキルとは違って、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子を含み、ここで少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C-C二重結合により互いに結合しており、炭素原子は、一つのC-C二重結合の一部であることができる。上記で定義した少なくとも2個の炭素原子を有するアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が、形式的に除去され、遊離の原子価が飽和して二番目の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。10

【0043】

アルケニルは、二重結合に関しては、場合により、シスもしくはトランス又はEもしくはZ配置で存在することができる。

【0044】

アルキルと違って、アルキニルは、少なくとも2個の炭素原子を含み、ここで少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C-C三重結合により互いに結合している。上記で定義した少なくとも2個の炭素原子を有するアルキルにおいて、隣接する炭素原子で、それぞれの2個の水素原子が形式的に除去され、遊離の原子価が飽和して、二つの異なる結合を形成する場合、対応するアルキニルが形成される。20

【0045】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、既に定義したアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の一つ以上の水素原子を互いに独立して、同一でも異なっていてもよいハロゲン原子と置き換えることによって誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）が更に置換される場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において一又は多置換の形で、すべて水素保有炭素原子上で起こりうる。30

【0046】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CHFCF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CHFC₂H₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF₂CH₂CH₃、-CF=CF₂、-CCl=CH₂、-CBr=CH₂、-CC-CF₃、-CHFC₂CH₃、-CHFC₂CH₂CF₃などである。

【0047】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素原子に関する。

【0048】

シクロアルキルは、サブグループである単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ-炭化水素環から構成される。系は、飽和されている。二環式炭化水素環では、二つの環は、少なくとも2個の炭素原子を共有するように一緒に結合している。40

【0049】

シクロアルキルが置換される場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において一又は多置換の形で、すべて水素保有炭素原子上で起こりうる。シクロアルキル自体は、環系のすべての適切な位置を介して、置換基として分子に結合しうる。

【0050】

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルである。

【0051】

10

20

30

40

50

対応する基は、一例である：

【0052】

【化19】



【0053】

スピロ環は、スピロ - 炭化水素環であり、1個の炭素原子（スピロ原子）が、2個の環に一緒に属している。

【0054】

アリールは、少なくとも1個の芳香族炭素環を有する、一、二又は三環式の炭素環を意味する。好ましくは、6個の炭素原子を有する単環式基（フェニル）又はもしくは10個の炭素原子を有する二環式基（2個の6員環又は1個の6員環と5員環）（2番目の環もまた、芳香族でありうるが、飽和もしくは部分飽和されうる）を意味する。

【0055】

アリールが置換される場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において、一又は多置換の形で、すべて水素保有炭素原子上で起こりうる。アリール自体は、環系のすべての適切な位置を介して、置換基として分子に結合しうる。

【0056】

アリールの例は、フェニル及びナフチルである。

【0057】

アリールについての上記の定義は、アリールが、別の（組み合わせた）基、例えば、アリールアミノ、アリールオキシ又はアリールアルキルなどの一部である場合にも適用される。

【0058】

複素環は、既に定義したシクロアルキル又はスピロ環から、炭化水素環中の1個以上の基 - C H₂ - を互いに独立して、基 - O - 、 - S - 又は - N H - と置き換えることによって誘導される環系を意味し、ここで、合計5個以下のヘテロ原子が存在することができ、2個の酸素原子の間及び2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子が存在することができ、環は全体として化学的安定性を有していないなければならない。ヘテロ原子は、場合により、すべての可能な酸化段階で存在することができる（硫黄スルホキシド - SO - 、スルホン - SO₂ - ；窒素 N - オキシド）。

【0059】

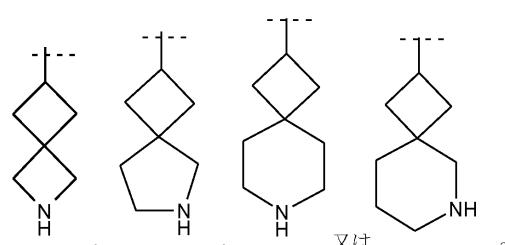
複素環が置換される場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において一又は多置換の形で、すべて水素保有炭素原子及び/又は窒素原子上で起こり得る。複素環自体は、環系のすべての適切な位置を介して、置換基として分子に結合しうる。

【0060】

複素環の例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル又は下記の複素環式スピロ環である：

【0061】

【化20】



【0062】

10

20

30

40

50

ヘテロアリールは、単環式複素芳香環又は少なくとも1個の複素芳香環を有する多環を意味し、対応するアリール又はシクロアルキルと比べて、1個以上の炭素原子の替わりに、窒素、硫黄及び酸素から互いに独立して選択される1個以上の同一又は異なるヘテロ原子を有しており、ここで、得られる基は、化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの必要条件は、ヘテロ原子及び複素芳香環系である。

【0063】

ヘテロアリールが置換される場合、置換は、互いに独立して、それぞれの場合において一又は多置換の形で、すべて水素保有炭素原子及び/又は窒素原子上で起こり得る。ヘテロアリール自体は、環系のすべての適切な位置、炭素及び窒素の両方を介して、置換基として分子に結合しうる。

10

【0064】

ヘテロアリールの例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリルなどである。

【0065】

ヘテロ原子は、場合により、すべての可能な酸化段階で存在することができる（硫黄スルホキシド-SO₂-、スルホン-SO₃-；窒素-N-オキシド）。

【0066】

炭素環は、3～12個の炭素原子を含む炭化水素環を包含する。これらの炭素環は、芳香族又は非芳香族環系のいずれかでありうる。非芳香族環系は、单もしくは多不飽和でありうる。好ましい炭素環は、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペニテニル、シクロヘキシリル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルを、非限定的に含む。

20

【0067】

本節の上記で定義したすべての環系及び非環系は、可能であり、かつ別に示されていない場合には、場合により、部分的に又は完全にハロゲン化されていると理解されるべきである。

【0068】

立体化学／溶媒和物／水和物：具体的に示されていない限り、本明細書及び付随する請求の範囲全体を通して、与えられる化学式又は名称は、そのような異性体及びエナンチオマーが存在する場合には、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体など）、ならびにそのラセミ体と、更には別々のエナンチオマーの異なる比率での混合物、ジアステレオマーの混合物、又は前述のいずれかの形態の混合物、更には薬学的に許容しうるその塩を包含するべきである。本発明の化合物及び塩は、溶媒和されていない形態、ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容しうる溶媒で溶媒和された形態で存在することができる。発明の目的のため、一般に、水和物などの溶媒和された形態は、溶媒和されていない形態と均等であると考えられる。

30

【0069】

塩：句「薬学的に許容しうる」は、本明細書では、堅実な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応又は他の問題もしくは合併症がなく、ヒト及び動物の組織との接触での使用に適しており、かつ妥当なベネフィット/リスク比に見合っている、化合物、物質、組成物及び/又は剤形について言及するために用いられる。

40

【0070】

本明細書において使用される「薬学的に許容しうる塩」は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物が、その酸又は塩基との塩を製造することによって修飾されている誘導体を指す。薬学的に許容しうる塩の例は、アミンなどの塩基性残基の鉛酸又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩；などを非限定的に含む。

50

【0071】

例えば、このような塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、Ca-エデト酸塩／エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニラート(glycolylarnilates)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン(hydramines)、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イソチオナート(isothionates)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル塩(methylbromide)、硝酸メチル塩(methylnitrate)、硫酸メチル塩(methylsulfate)、ムチン酸塩(mucates)、ナプシル酸塩(napsylate)、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクト酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩(sbacetates)、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム塩、ベンザチン、クロロブロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインを含む。
10

【0072】

更なる薬学的に許容しうる塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属由来のカチオンと形成されうる(更に、Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。
20

【0073】

本発明の薬学的に許容しうる塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から、通常の化学的方法により合成されうる。一般的には、このような塩は、これらの化合物の、遊離酸又は塩基の形態を、水中、あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルなどの有機希釀液中、又はその混合物中、十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製されうる。

【0074】

例えば、本発明の化合物を精製又は単離するために有用である、上述したもの以外の酸の塩(例えば、トリフルオロ酢酸塩)もまた、本発明の一部を含む。
30

【0075】

いくつかの略した表記及びそれらの対応する構造を、下記に挙げる：

【0076】

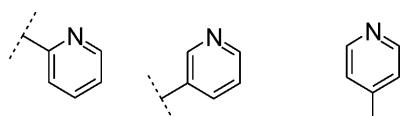
例えば、下記：

【化21】



のような表現では、実線は、環系が、炭素原子1、2又は3を介して分子に結合しえ、よって、下記表現：
40

【化22】



と同等であることを意味している。

【0077】

本発明の目的のためには、治療的に有効な量によって、疾患の症状を除去することができる、もしくはその症状を緩和することができる又は処置患者の生存期間を延長する物質の量が意味される。

【0078】

【表2】

略語の表

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
aq	水性
ATP	アデノシン三リン酸
Bn	ベンジル
Bu	ブチル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
cat	触媒
conc	濃縮された
d	日
TLC	薄層クロマトグラフィー
DIEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4- <i>N,N</i> -ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
ESI	エレクトロンスプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスファート

10

20

30

40

Hep	ヘプタン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i	イソ
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
mCPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析
NBS	N-ブロモ-スクシンイミド
NIS	N-ヨード-スクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	入手不可
PBS	リン酸緩衝食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Pyr	ピリジン
rac	ラセミ
Rf (R _f)	保持因子
RP	逆相
RT	保持時間 (HPLC)
rt	周囲温度
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル

10

20

30

40

TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボラート	
tBu	tert-ブチル	
TEA	トリエチルアミン	
temp.	温度	
tert	第三級の	10
Tf	トリフラート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシリル	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン	
Ts	p-トルエンスルホン酸	20
TsOH	p-トルエンスルホン酸	
UV	紫外線	

【0079】

本発明の特徴及び利点は、本発明の基本をその範囲を制限することなく、例として説明する下記の詳細な実施例から明らかになるであろう。

【0080】

本発明による化合物の調製一般的合成方法

最適な反応条件及び反応時間は、用いる特定の反応物質に応じて変化しうる。別途特定しない限り、溶媒、温度、圧力及びその他の反応条件は、当業者によって容易に選択される。具体的な操作は、合成実施例の節において提供される。中間体及び生成物は、シリカゲルクロマトグラフィー、再結晶及び/又は逆相HPLC (R H P L C)により精製される。個々のエナンチオマーは、キラルHPLCを用いて、ラセミ生成物の分割により得られる。R H P L C 精製法は、0.1% ギ酸又は0.1% TFAを含有する、水中0~100%のアセトニトリルをどこでも使用し、下記カラムの一つを使用する。

- a) Waters Sunfire OBD C18 5 μm 30x150 mmカラム
- b) Waters XBridge OBD C18 5 μm 30x150 mmカラム
- c) Waters ODB C8 5 μm 19x150 mmカラム
- d) Waters Atlantis ODB C18 5 μm 19x50 mmカラム
- e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μm 30x100 mmカラム
- f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μm 30x100 mmカラム

HPLC法:

分析用LC/MS分析方法A:

カラム: Thermo Scientific、Aquasill C18、50 x 2.1 mm、5 μmカラム

グラジエント:

【0081】

10

20

30

40

【表3】

時間(分)	水中の0.1%ギ酸	CAN中の0.1%ギ酸	流量(ml/分)
0	90	10	0.5
0.5	90	10	0.5
1.5	1	99	0.5
2.5	1	99	0.5
3.3	90	10	0.5
4.0	90	10	0.5

10

【0082】

分析用LC/MS分析方法B:

20

カラム: Waters BEH 2.1x50mm C18 1.7 μmカラム

グラジエント:

【0083】

【表4】

時間(分)	95%水/5%ACN(0.05%TFA)	ACN(0.05%TFA)	流量(ml/分)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.7	0	100	0.8

30

【0084】

本発明による化合物は、一般式の置換基が先に与えられた意味を有する、後に記載される合成方法により調製される。これらの方法は、本発明の主題及び請求された化合物の範囲をこれらの実施例に限定することなく、発明の説明として意図される。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは市販的に入手可能であるか、又は公知の化合物、もしくは本明細書に記載の方法と同様にして調製されうる。文献に記載の物質は、発表された合成方法により調製される。

40

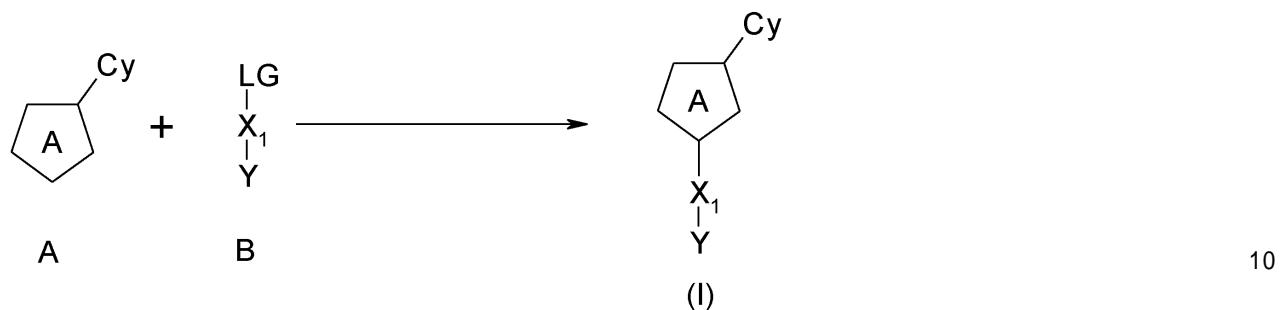
【0085】

式Iの化合物は、下記のスキームIa及びIbに示すように調製されうる。

【0086】

【化23】

スキーム 1a:



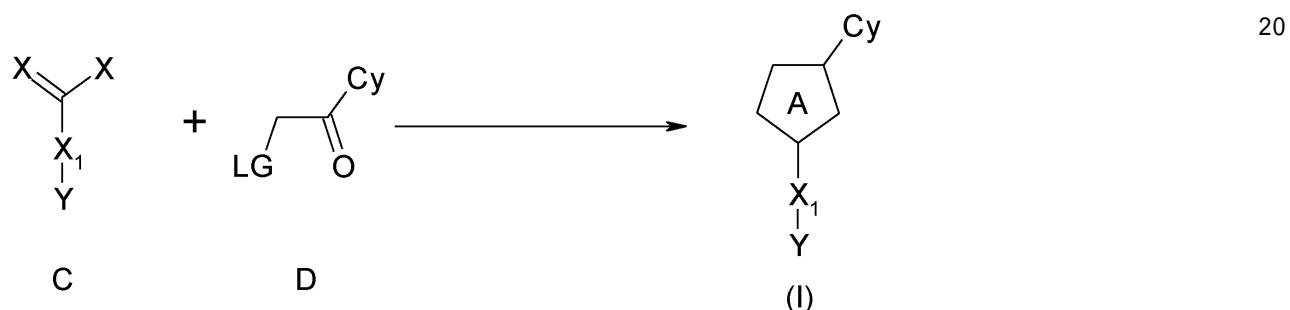
【0087】

スキーム I a では、複素環 A を、適切な塩基で処理し、脱離基 (LG) B を含む基 X₁-Y と反応させて、一般式 (I) の化合物を与える。

【0088】

【化24】

スキーム 1b:



【0089】

スキーム I b では、C (ここでは、X = O、N、S、又はNH₂) を D と縮合して、一般式 (I) の化合物を与える。 30

【0090】

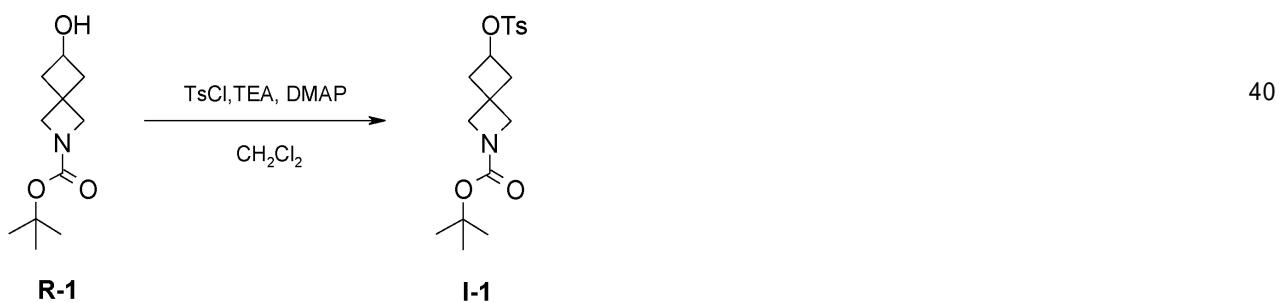
合成実施例

方法 1

中間体 I - 1 の合成

【0091】

【化25】



【0092】

C₆H₅Cl₂ 中の R - 1 (5.0 g, 23 mmol) の溶液を、TEA (6.5 mL, 47 mmol) 及び DMAP (0.57 g, 4.7 mmol) で処理する。混合物を 24 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残留物を EtOAc に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び 50

ブラインで洗浄する。有機層を集め、揮発分を真空中で除去する。粗残留物を Et₂O でトリチュレートし、固体物をろ過し、集めて、I-1 (5.6 g, 65%) m/z 367.9 [M⁺]を与える。

【0093】

下記の中間体を、同様の方法で調製した。

【0094】

【表5】

構造	中間体	m/z
	I-2	396.3 [M+H]
	I-3	356.0 [M+H]

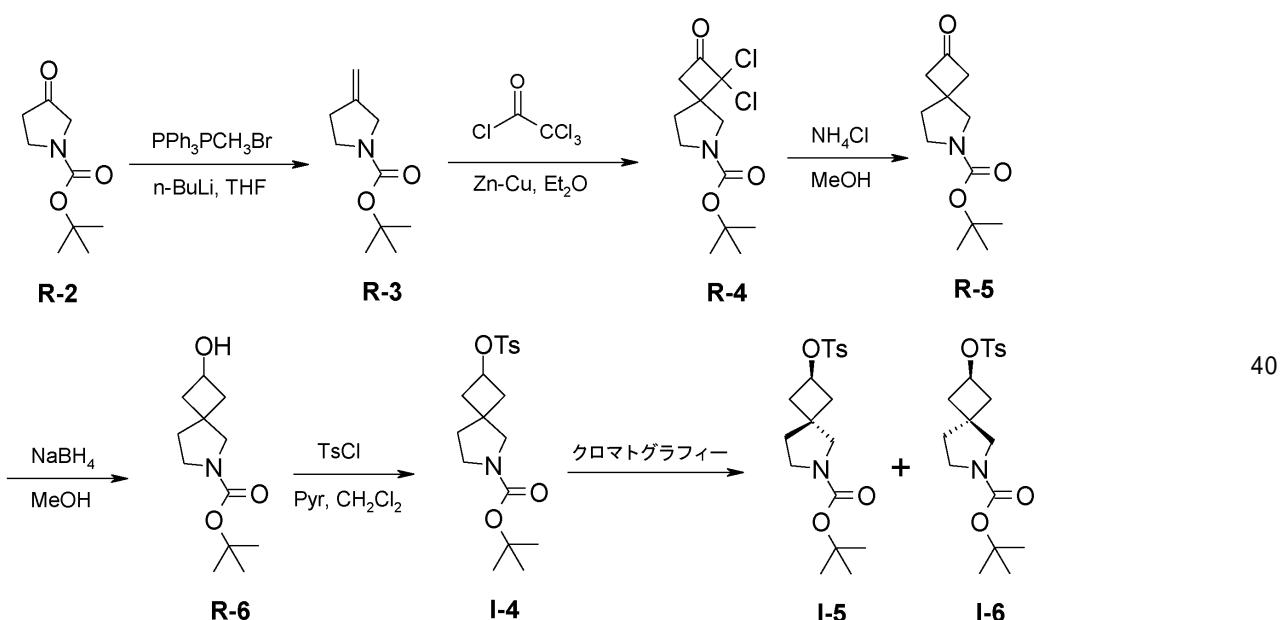
【0095】

方法2

中間体 I-4 の合成、及びジアステレオマー I-5 及び I-6 の分割

【0096】

【化26】



【0097】

THF (3.5 L) 中の PPh₃CH₃Br (578 g, 1.62 mol) の溶液に、N₂ 下、-78℃ で、n-BuLi の溶液 (600 mL, 1.5 mol) を加える。混合物を 0

10

20

30

40

50

で1時間攪拌し、次いで、THF(2.0L)中のR-2(200g、1.08mol)を0で反応混合物に加える。混合物を放置して周囲温度まで温め、1時間攪拌し、次いでH₂Oに注ぎ、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中25%EtOAc)で精製して、化合物R-3(70g、36%)を与える。

【0098】

Et₂O(150mL)中のR-3(20g、109mmol)の溶液に、N₂下、10で、Zn-Cu(56.2g、436mmol)を加える。DME(150mL)中のトリクロロアセチルクロリド(39.7g、218mmol)を加える。混合物を放置して周囲温度まで温め、2日間攪拌する。混合物を、NaHCO₃水溶液で処理し、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中25%EtOAc)で精製して、R-4(11g、34%)を与える。

【0099】

MeOH(400mL)中の飽和NH₄Cl(64.7g、1.21mol)中のR-4(35.5g、121mmol)の溶液に、Zn(79.1g、1.21mol)を加える。混合物を周囲温度で8時間攪拌する。混合物を、H₂Oで処理し、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中25%EtOAc)で精製して、R-5(19g、69%)を与える。

【0100】

THF(200mL)中のR-5(19g、84.3mmol)の混合物に、0で、NaBH₄(12.8g、337.2mmol)を加え、次いで周囲温度で6時間攪拌する。混合物をMeOH及びH₂Oで処理し、次いでEtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中50%EtOAc)で精製して、R-6(12g、63%)を産する。

【0101】

CH₂Cl₂(300mL)中のR-6(22g、96.8mmol)及びピリジン(23.2g、290.4mmol)の混合物に、0で、TSCl(27.7g、145.2mmol)を加え、次いで周囲温度で一夜攪拌する。混合物をH₂Oで処理し、EtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中40%EtOAc)で精製して、I-4(26.6g、72%)m/z 382.2 [M+H]を与える。I-4をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中40%EtOAc)で分離して、ジアステレオマーI-5(m/z 382.2 [M+H])及びI-6(m/z 382.2 [M+H])を与える。

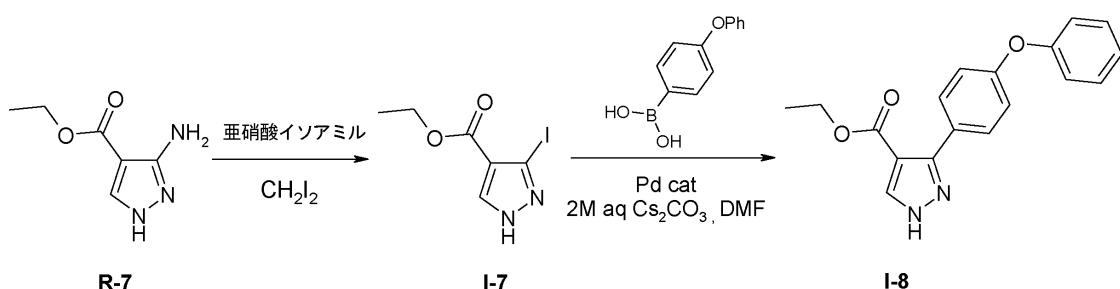
【0102】

方法3

中間体I-8の合成

【0103】

【化27】



【0104】

CH₂I₂(350mL)中のR-7(15.0g、97mmol)の溶液に、亜硝酸イソア

10

20

30

40

50

ミル(58.7g、580mmol)を加える。溶液を周囲温度で15分間攪拌し、次いで70℃で2時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いでEtOAc及び亜硫酸水素ナトリウム水溶液に分配する。有機層を集め、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(SiO₂、Hep~Hep中50%EtOAc)で精製して、I-7(13.1g、51%)m/z 266.8 [M+H]を与える。

【0105】

DMF(20mL)及び2M Cs₂CO₃水溶液(10mL)中の、I-7(2.0g、7.5mmol)、4-フェノキシフェニルボロン酸(2.0g、9.3mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル)(4-ジメチルアミノフェニル)ホスфин(ジクロロパラジウム(I)) (1.5g、2.1mmol)の溶液を、120℃で2時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いでEtOAc及びNH₄Cl水溶液に分配する。有機層を集め、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(SiO₂、Hep中10~30%EtOAc)で精製して、I-8(1.6g、69%)を与える。m/z 309.1 [M+H]

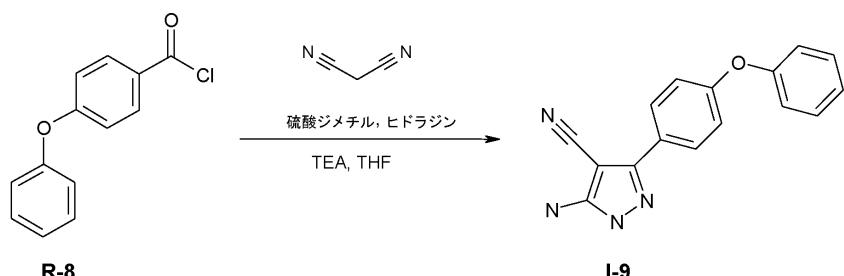
【0106】

方法4

中間体I-9の合成

【0107】

【化28】



【0108】

THF(200mL)中のマロノニトリル(malonitrile)(7.55g、114mmol)に、窒素流下、0℃で、水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散液、4.57g、114mmol)をゆっくり加える。10分後、R-8(27g、115mmol)を加え、氷浴を除去する。混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、次いで硫酸ジメチルを加え、次いで還流下で2時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、ついでトリエチルアミン及びヒドラジンを加える。混合物を還流下で2時間加熱し、次いで真空中で濃縮し、水で希釈し、EtOAc中の10%のMeOHで抽出する。有機層を集め、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(SiO₂、Hep中0~100%EtOAc)で精製して、I-9(5.7g、18%)を与える。m/z 277.5 [M+H]

【0109】

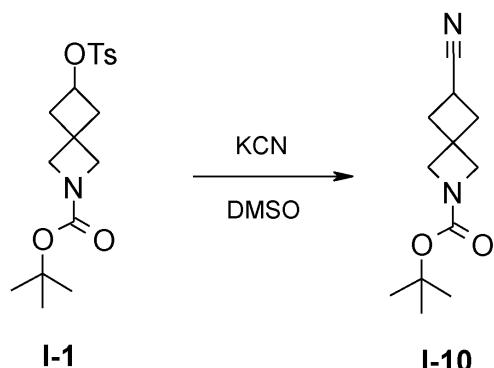
方法5

中間体I-10の合成

【0110】

40

【化29】



【0111】

DMSO (2.5 mL) 中の I - 1 (200 mg、0.54 mmol) の溶液に、KCN (71 mg、1.1 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 18 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、EtOAc 及び水に分配する。有機層を集め、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空 中で濃縮して、I - 10 (定量的、120 mg) を与えた。m/z 223.1 [M+H]

【0112】

下記の中間体を、同様の方法で調製した。

【0113】

【表6】

20

構造	中間体	m/z
	I-11	181.0 [M-tBu]
	I-12	211.1 [M+H]
	I-13	195.4 [M-tBu]

30

40

【0114】

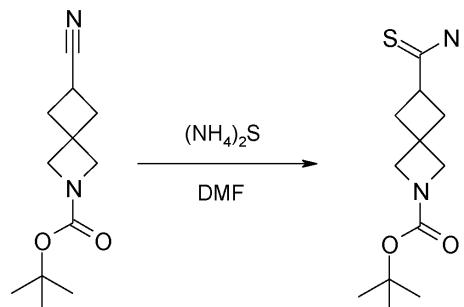
50

方法 6

中間体 I - 1 4 の合成

【 0 1 1 5 】

【 化 3 0 】



I-10

I-14

【 0 1 1 6 】

D M F (2 mL) 中の I - 1 0 (2 5 0 mg、 1 . 1 mmol) の溶液に、 2 0 % (w / w) (NH₄)₂S 水溶液 (2 mL、 5 . 9 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 7 時間攪拌し、 次いで水で希釈する。得られた白色固形物をろ過し、 集めて、 I - 1 4 (1 6 0 mg、 5 5 %) を与える。m/z 257.0 [M+H]

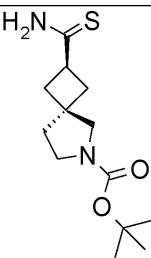
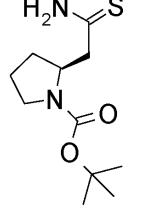
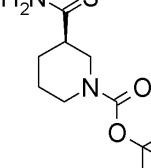
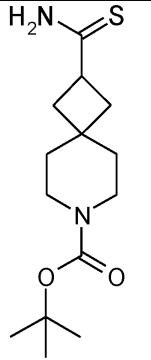
20

【 0 1 1 7 】

下記の中間体を、 同様の方法で調製した。

【 0 1 1 8 】

【表7】

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-15	271.1 [M+H] 10
	I-16	189.0 [M-tBu]
	I-17	245.0 [M+H] 20
	I-18	285.1 [M+H] 30

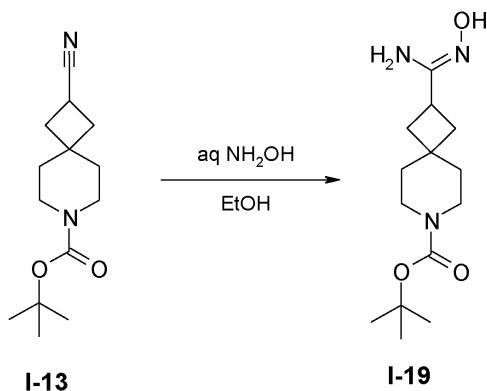
【0119】

方法7

中間体I-19の合成

【0120】

【化31】



【0121】

E t O H (8 . 4 mL) 中の I - 1 3 (4 2 2 mg、 1 . 6 9 mmol) の溶液を、 5 0 % (w / w) ヒドロキシリルアミン水溶液 (1 . 1 mL、 1 6 . 9 mmol) で処理する。溶液を 7 0 で 2 時間加熱し、次いで揮発分を真空中で除去して、 I - 1 9 (4 7 8 mg、 定量的) m/z 284.1 [M+H] を与える。

【0122】

下記の中間体を、同様の方法で調製した。

【0123】

【表8】

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-20	244.1 [M+H]

30

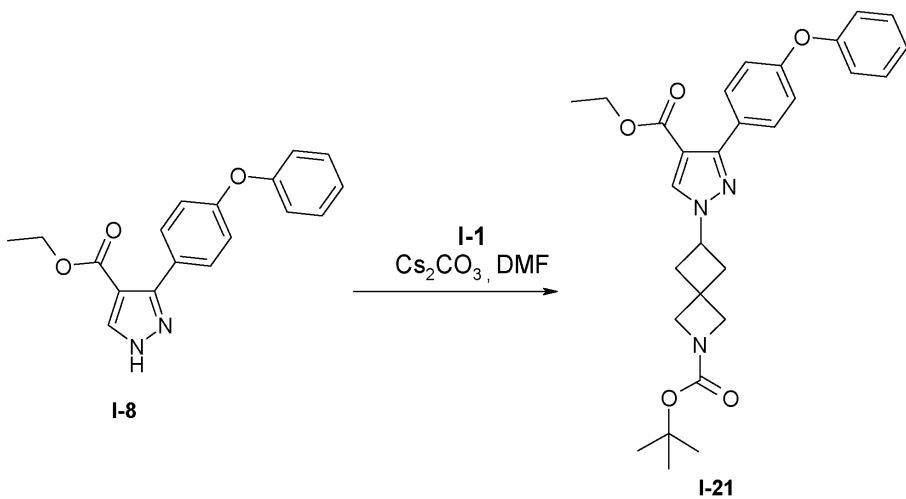
【0124】

方法8

中間体 I - 2 1 の合成

【0125】

【化32】



50

【0126】

D M F (3 mL) 中の I - 8 (2 0 0 mg、 0 . 6 5 mmol) と C s ₂ C O ₃ (4 2 3 mg、 1 . 3 0 mmol) の溶液に、 I - 1 (2 6 2 mg、 0 . 7 1 mmol) を加える。混合物を 6 0 °で 1 8 時間加熱し、次いで真空中で濃縮する。残留物をフラッショクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 H e p ~ H e p 中 5 0 % E t O A c) で精製して、 I - 2 1 (2 1 7 mg、 6 6 %) m/z 504.2 [M+H] を与える。

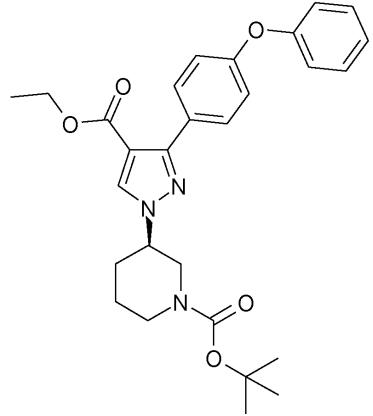
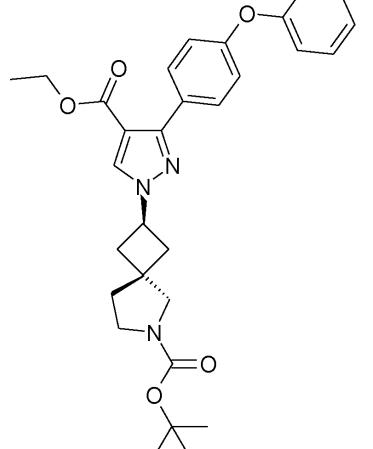
【0127】

下記の中間体を、同様に調製した。

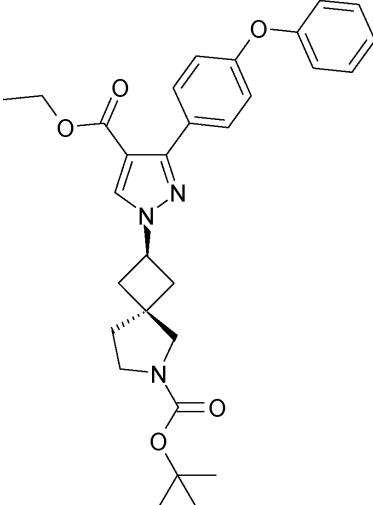
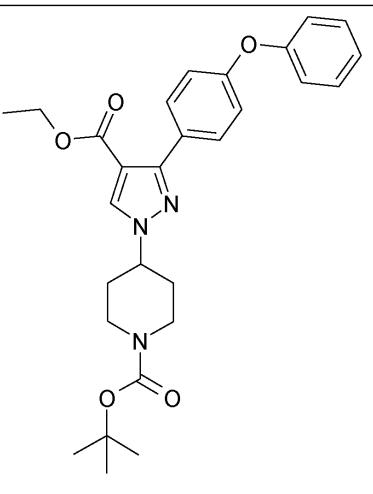
【0128】

【表9】

10

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-22	492.2 [M+H] 20
	I-23	518.2 [M+H] 30

40

	I-24	518.2 [M+H]	10
	I-25	NA	20

【 0 1 2 9 】

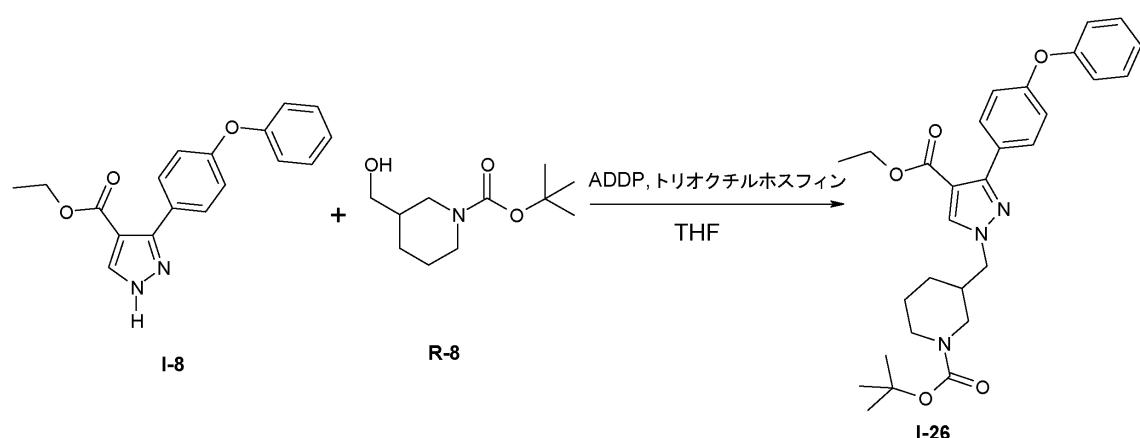
30

方法 9

中間体 I - 2 6 の合成

【 0 1 3 0 】

【 化 3 3 】



【 0 1 3 1 】

THF (40 mL) 中の I - 6 (800 mg, 2.6 mmol) の溶液に、R - 8 (650 mg, 3.0 mmol)、トリ - n - オクチルホスフィン (3.0 g, 8.0 mmol)、及び ADDP (1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン) (2.1 g, 8.2 mmol) を加える。

50

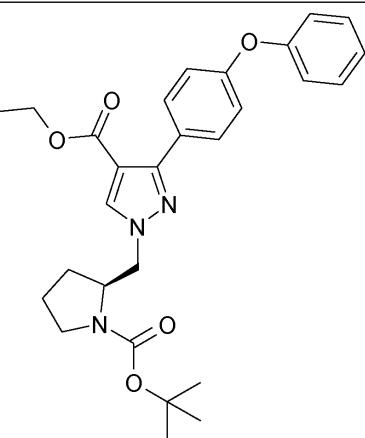
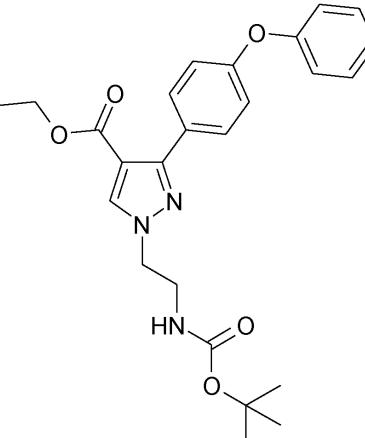
混合物を48時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残留物を、飽和NH₄Cl水溶液及びEtOAcに分配する。有機層をブライൻで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hept-Hep中30%EtOAc)で精製して、I-24(1.1g、84%)m/z 506.1 [M+H]を与える。

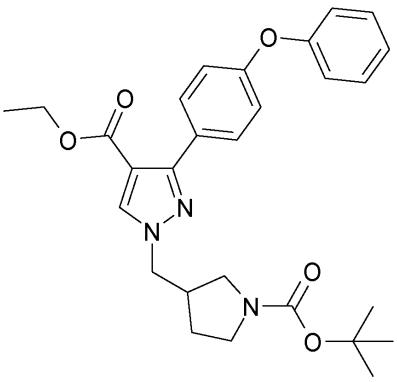
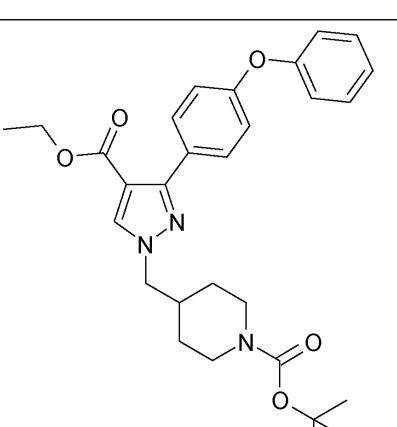
【0132】

下記の中間体を、同様に調製した。

【0133】

【表10】

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-25	NA
	I-26	NA

	I-27	417.9 [M+H]	10
	I-28	NA	20

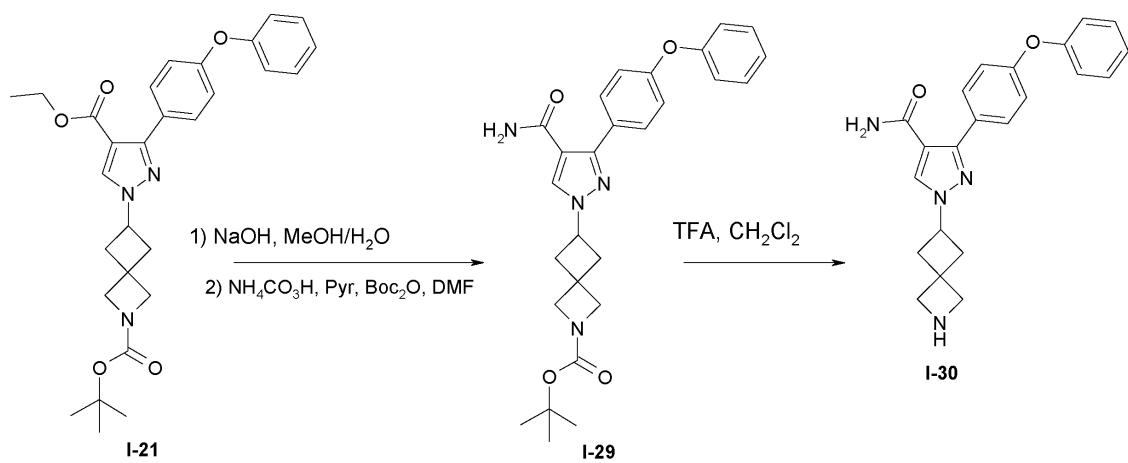
【0134】

方法 10

中間体 I - 30 の合成

【0135】

【化34】



【0136】

1 : 1 ジオキサン / 水 (8 mL) 中の I - 21 (260 mg, 0.52 mmol) の溶液を、LiOH (120 mg, 5.0 mmol) で処理する。混合物を還流下 2 時間加熱し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を、2 M HCl 水溶液で、pH = 4 まで酸性にし、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物を DMF (4 mL) に溶解し、ピリジン (80 μL, 1.0 mmol) 及び Boc 無水物 (80 mg, 1.0 mmol) で処理する。溶液を 10 分間攪拌し、次いで重炭酸アンモニウム (50

△ (95 mg、1.2 mmol) を加える。混合物を16時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物をEtOAc及び飽和NH₄Cl水溶液に分配する。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッショクロマトグラフィー(SiO₂、Hep中20~80% EtOAc、次いでCH₂Cl₂中20% MeOH)で精製して、I-29(180 mg、75%) m/z 475.0 [M+H]を与える。

【0137】

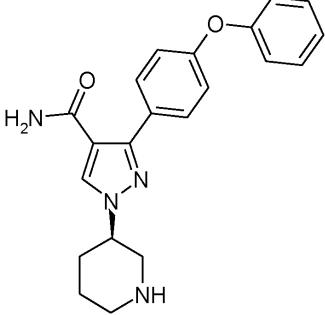
CH₂Cl₂(3 mL)中のI-29(180 mg、0.38 mmol)の攪拌溶液に、TFA(2 mL)を加える。溶液を周囲温度で3時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を飽和NaHCO₃水溶液及びEtOAcに分配する。有機層を集め、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、I-30(130 mg、92%) m/z 375.0 [M+H]¹⁰を与える。

【0138】

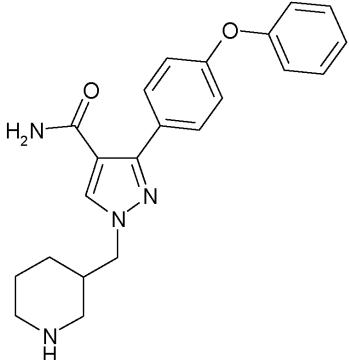
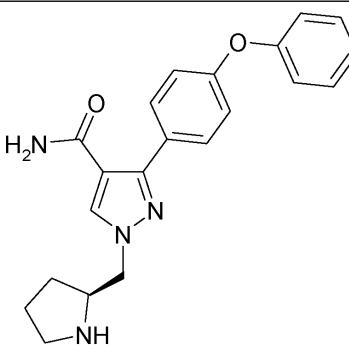
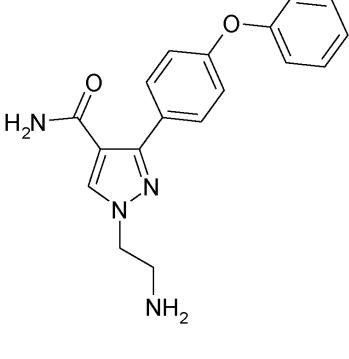
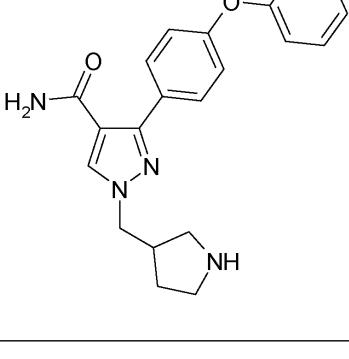
下記の中間体を、同様に調製した。

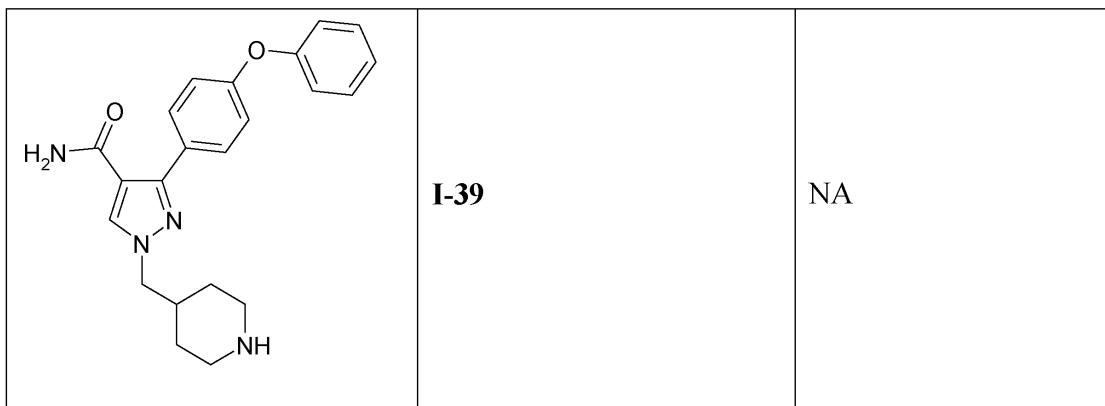
【0139】

【表11】

構造	中間体	m/z
	I-31	20

	I-32	10
	I-33	20
	I-34	30

	I-35	10
	I-36	20
	I-37	30
	I-38	40



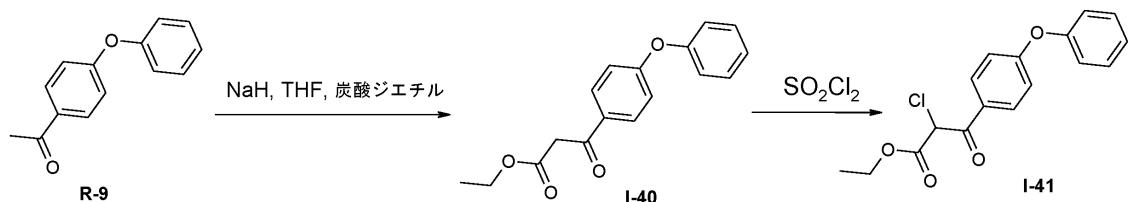
【 0 1 4 0 】

方法 1 1

中間体 I - 4 1 の合成

【 0 1 4 1 】

【化 3 5】



〔 0 1 4 2 〕

T H F (5 0 mL) 中の R - 9 (5 . 0 0 g 、 2 3 . 6 mmol) の溶液に、鉱物油中の水素化ナトリウムの 6 0 % 分散液 (1 . 4 1 g 、 3 5 . 1 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 5 分間攪拌し、次いで炭酸ジエチル (5 . 7 mL 、 4 7 . 4 mmol) を加える。反応物を、周囲温度で 3 0 分間攪拌し、次いで還流下で 2 時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いで飽和 N H 4 C l 水溶液及び E t O A c に分配する。有機層を集め、真空中で濃縮して残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー (S i O 2 、 H e p ~ H e p 中 7 0 % E t O A c) で精製して、 I - 4 0 (6 . 2 g 、 9 3 %) m/z 2 8 5 . 1 [M+H] を与える。

【 0 1 4 3 】

CH_2Cl_2 (4.6 mL) 中の I-40 (5.2 g, 18.3 mmol) の冷溶液 (0) に SO_2Cl_2 (1.5 mL, 18.3 mmol) を加える。混合物を放置して、周囲温度まで温め、30分間攪拌し、次いで水で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、I-41 (定量的) m/z 318.9 [M+H]を与える。

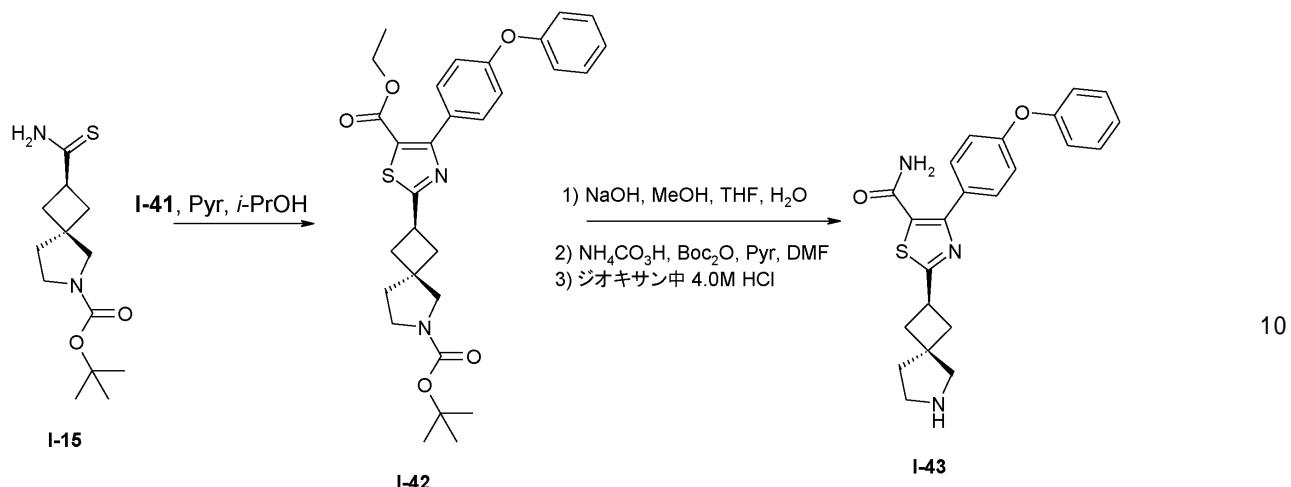
【 0 1 4 4 】

方法 1 2

中間体 I - 4 3 の合成

【 0 1 4 5 】

【化36】



【0146】

i-PrOH (15 mL) 中の I-15 (400 mg, 1.48 mmol) 及び I-41 (94.3 mg, 2.96 mmol) の溶液を、ピリジン (0.36 mL, 4.44 mmol) で処理する。混合物を 60 °C で 3 日間加熱し、そして揮発分を真空中で除去する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep ~ Hep 中 40% EtOAc) で精製して、I-42 (240 mg, 30%) m/z 535.2 [M+H] を与える。

20

【0147】

MeOH (3 mL)、THF (1 mL)、及び 5 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) 中の I-42 (240 mg, 0.45 mmol) の溶液を、60 °C で 3 時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いで 6 M HCl 水溶液で pH = 1 まで酸性化する。混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、次いでフェーズセパレーター (登録商標) でろ過し、揮発分を真空中で除去する。残留物を DMF (2 mL) に溶解し、ピリジン (324 mg, 4.1 mmol)、Boc 無水物 (327 mg, 0.45 mmol)、続いて、重炭酸アンモニウム (215 mg, 2.72 mmol) で処理する。混合物を 3 時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去して、残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂ 中 5% MeOH) で精製する。精製物を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、ジオキサン (1.1 mL) 中の 4.0 M HCl で処理する。混合物を 1 時間攪拌し、次いで揮発分真空中で除去して、残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ ~ 2.5% TEA 含有 CH₂Cl₂ 中 20% MeOH) で精製して、I-43 (134 mg, 73%) m/z 405.9 [M+H] を与える。

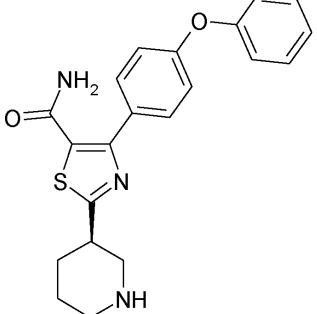
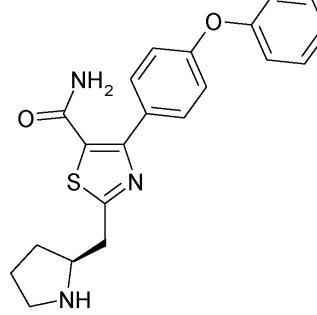
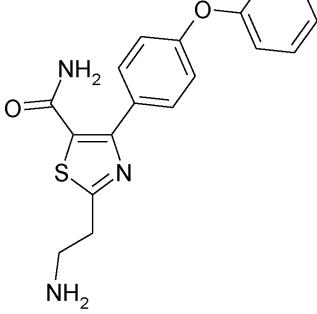
30

【0148】

下記の化合物を、同様に製造する。

【0149】

【表 1 2】

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-44	380.8 [M+H] 10
	I-45	380.4 [M+H] 20
	I-46	NA 30

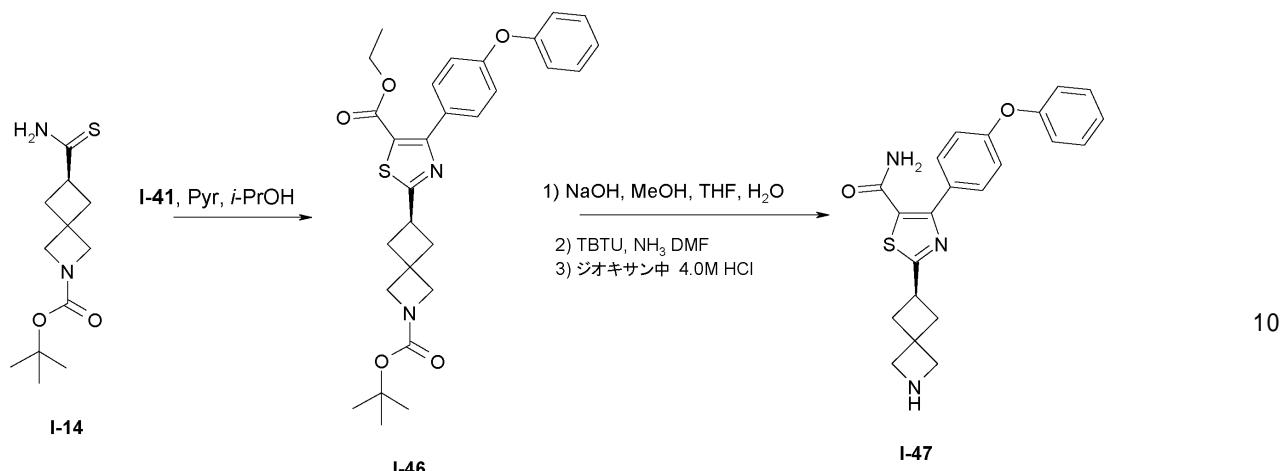
【0 1 5 0】

方法 1 3

中間体 I - 4 6 の合成

【0 1 5 1】

【化37】



【0152】

i-PrOH (6.2 mL) 中の、I-14 (160 mg, 0.62 mmol) 及び I-41 (298 mg, 0.94 mmol) の溶液に、ピリジン (0.15 mL, 1.9 mmol) を加える。溶液を 70 °C で 24 時間加熱し、次いで揮発分を真空中で除去する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep ~ Hep 中 40% EtOAc) で精製して、I-46 (144 mg, 44%) m/z 521.2 [M+H] を与える。

20

【0153】

MeOH (2 mL) 及び 3 M NaOH 水溶液 (2 mL) 中の、I-46 (144 mg, 0.28 mmol) の溶液を 65 °C で 3 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却する。固体物をろ過し、集め、乾燥し、次いで DMF (2 mL) に溶解し、TBTU (71 mg, 0.22 mmol) で処理する。混合物を 15 分間攪拌し、次いで MeOH 中の 7 M アンモニア (7 mL) で処理する。混合物を 20 分間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を水及び EtOAc に分配し、有機層を集め、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hep ~ EtOAc) で精製する。得られた化合物を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、TFA (1 mL) で処理する。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。粗生成物を CH₂Cl₂ 及び 10% (w/w) Na₂CO₃ 水溶液に分配する。有機層を集め、フェーズセパレーター（登録商標）を介してろ過し、揮発分の除去後に、I-47 (58 mg, 53%) m/z 392.1 [M+H] を与える。

30

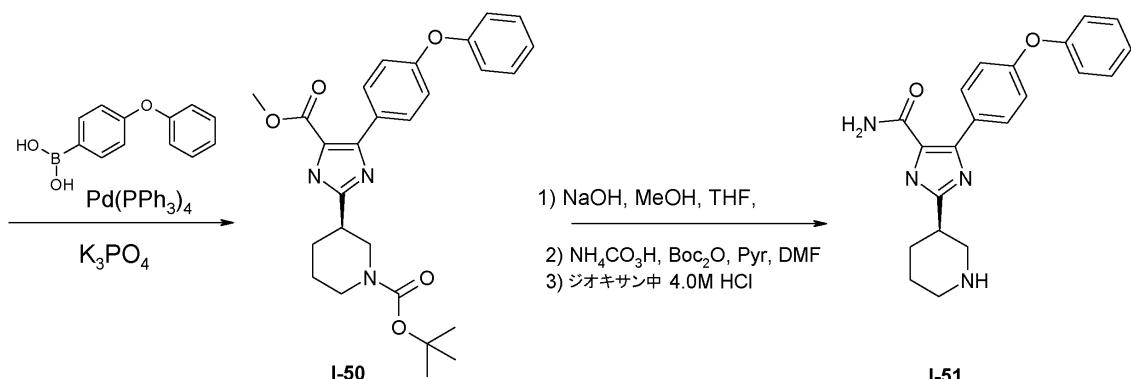
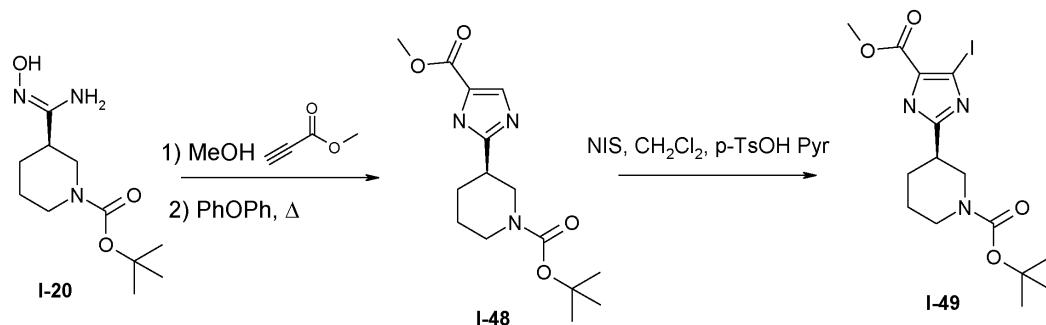
【0154】

方法 14

中間体 I-51 の合成

【0155】

【化38】



【0156】

M e O H (1 0 mL) 中の、 I - 2 0 (5 0 0 mg、 2 . 1 mmol) 及びプロピオール酸メチル (methyl propionate) (0 . 3 5 mL、 4 . 1 mmol) の溶液を、 6 5 で 4 時間加熱する。混合物を真空中で濃縮し、次いでジフェニルエーテル (2 mL) に溶解し、 2 0 0 で 1 時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、 H e p ~ E t O A c) で精製して、 I - 4 8 (3 1 7 mg、 5 0 %) m/z 310.2 [M+H] を与える。

【0157】

C H₂ C l₂ (5 mL) 中の、 I - 4 8 (3 1 7 mg、 1 . 0 mmol) 及び p - T s O H P y r (4 6 1 mg、 2 . 1 mmol) の溶液に、 N I S (4 6 1 mg、 2 . 1 mmol) を加える。混合物を暗所中、周囲温度で 2 4 時間攪拌する。混合物を飽和 N a₂ S O₃ 水溶液で処理し、次いでフェーズセパレーターを介してろ過する。有機層を集め、真空中で濃縮して、残留物を与える、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、 H e p ~ H e p 中 8 0 % E t O A c) で精製して、 I - 4 9 (3 3 9 mg、 7 6 %) m/z 436.0 [M+H] を与える。

【0158】

ジオキサン (4 mL) 中の、 I - 4 9 (3 3 9 mg、 0 . 7 8 mmol) 、 4 - フェノキシリフエニルボロン酸 (3 3 3 mg、 1 . 5 6 mmol) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9 0 mg、 0 . 0 7 8 mmol) 、 及び K₃ P O₄ (8 2 7 mg、 3 . 8 9 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、 1 0 0 で 4 5 分間加熱する。混合物を冷却し、真空中で濃縮して、残留物を与える、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、 H e p ~ H e p 中 8 0 % E t O A c) で精製して、 I - 5 0 (3 0 2 mg、 8 1 %) m/z 478.2 [M+H] を与える。

【0159】

M e O H (1 . 5 mL) 、 T H F (1 mL) 、 及び 3 M N a O H 水溶液 (3 mL) 中の、 I - 5 0 (3 7 2 mg、 0 . 7 8 mmol) の溶液を、周囲温度で 2 0 時間加熱し、次いで濃 H C l 水溶液で pH = 5 まで酸性化する。揮発分を真空中で除去し、残留物を、 C H₂ C l₂ 及び M T B E の混合物でトリチュレートする。固体物をろ過し、を集め、乾燥する。固体物を D M F (2 mL) に溶解し、ピリジン (0 . 1 mL、 1 . 2 mmol) 、 B o c 無水物 (6 9 mg、 0 . 8 7 mmol) 、 続いて、重炭酸アンモニウム (9 6 mg、 1 . 2 mmol) で処理する。混

10

20

30

40

50

化合物を16時間攪拌し、次いで水及びCH₂Cl₂に分配する。混合物を、フェーズセパレーター(登録商標)を介してろ過し、有機相を真空中で濃縮して、残留物を与える、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂～CH₂Cl₂中5%MeOH)で精製する。精製物をCH₂Cl₂(2mL)に溶解し、ジオキサン(4mL)中の、4.0M HClで処理する。混合物を2時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去して、残留物を与える、これをMTBE：EtOAcを用いたトリチュレートにより精製して、I-51(75mg、22%)m/z 393.1 [M+H]を与える。

【0160】

下記の中間体を、同様に調製する。

【0161】

【表13】

構造	中間体	m/z
	I-52	403.2 [M+H]

10

20

【0162】

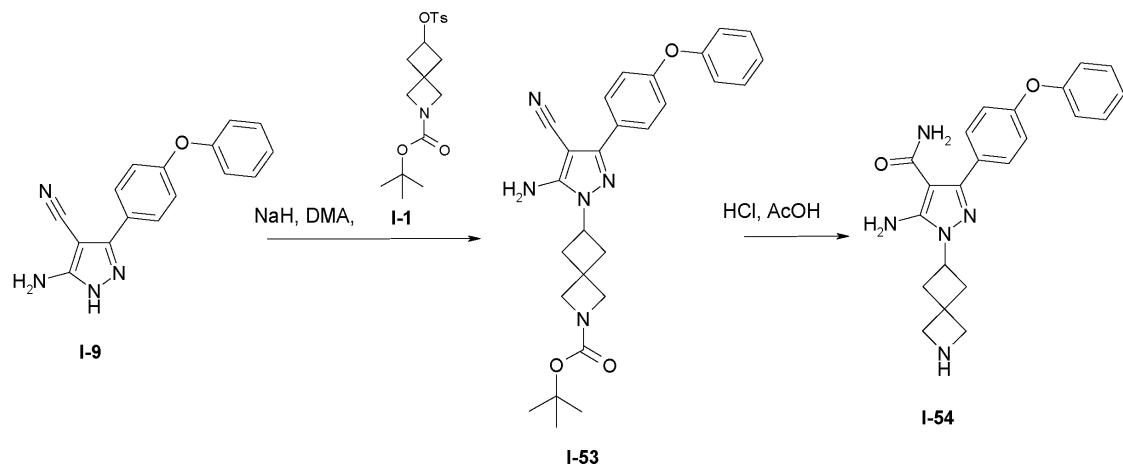
方法15

中間体I-54の合成

【0163】

30

【化39】



40

【0164】

DMF(20mL)中のI-9(1.50g、5.4mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散液、0.26g、6.5mmol)を加える。混合物を5分間攪拌し、次いでI-1(2.39g、6.5mmol)を加える。混合物を70℃で18時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却する。混合物を、EtOAc及び水に分配し、次いで有機層を集め、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラ

50

ラフィー (S i O₂、H e p ~ H e p 中 7 0 % E t O A c) で精製して、I - 5 3 (1.2 g、47%) m/z 472.2 [M+H] を与える。

【0165】

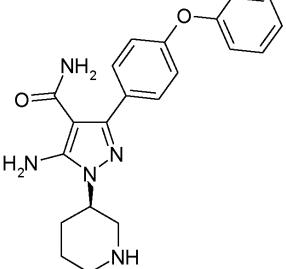
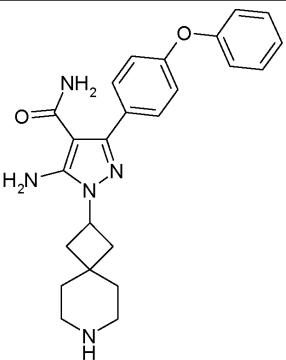
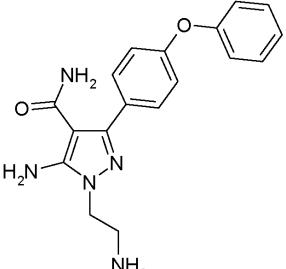
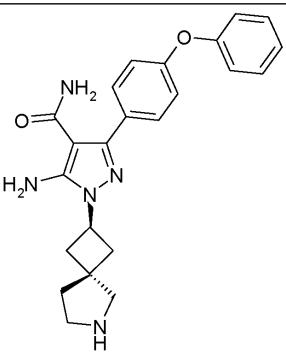
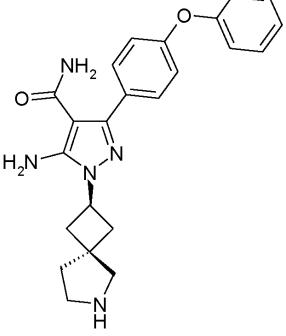
A c O H (5 mL) 及び濃 H C l 水溶液 (1 mL) 中の、I - 5 3 (1.00 g、2.2 mm ol) の溶液を、90°で10時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いで氷に注ぐ。水酸化アンモニウムの添加により、混合物を、p H 9 ~ 10まで塩基性化し、次いで E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物を R H P L C により精製して、I - 5 4 (0.39 g、48%) m/z 390.1 [M+H] を与える。

【0166】

下記の中間体を、同様に調製する。

【0167】

【表 1 4】

構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-54	378.1 [M+H] 10
	I-55	418.2 [M+H] 20
	I-56	
	I-57	404.1 [M+H] 30
	I-58	404.1 [M+H] 40

【0168】

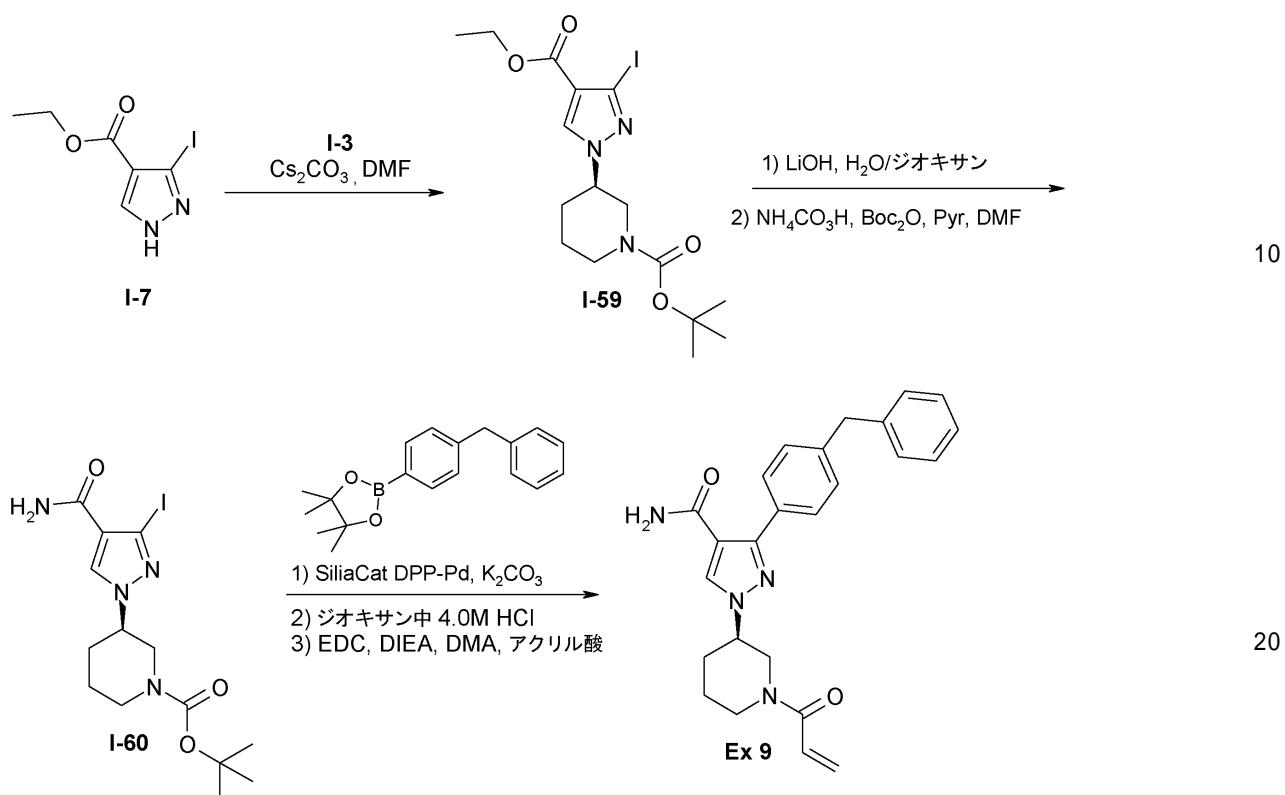
方法 1 6

50

実施例 9 の合成

【0169】

【化40】



【0170】

D M F (2 0 mL) 中の I - 7 (2 . 0 0 g、 7 . 5 mmol) の溶液に、 C s 2 C O 3 (4 . 9 g、 1 5 mmol) 及び I - 3 (4 . 0 g、 1 1 mmol) を加える。反応混合物を、 6 0 で 2 4 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却する。混合物を、 E t O A c 及び水に分配する。有機層を集め、水で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (S i O 2 、 H e p ~ H e p 中 3 0 % E t O A c) で精製して、 I - 5 9 (2 . 1 0 g、 6 2 %) m/z 445.0 [M+H] を与える。

30

【0171】

1 : 1 ジオキサン : 水 (5 0 mL) 中の、 I - 5 9 (7 . 0 0 g、 1 5 . 6 mmol) の溶液に、 L i O H (3 . 0 0 g、 1 2 5 mmol) を加える。反応混合物を、還流下、 2 時間加熱し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を、 2 N H C l 水溶液により、 p H = 4 まで酸性化し、次いで E t O A c で希釈し、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物を D M F (3 0 mL) に溶解し、 B o c 無水物 (2 . 2 2 g、 2 8 mmol) 、続いて、重炭酸アンモニウム (2 . 2 1 g、 2 8 mmol) 及びピリジン (2 . 2 mL、 2 8 mmol) で処理する。混合物を 1 6 時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を、 E t O A c 及び飽和 N H 4 C l 水溶液に分配し、次いで有機層を集め、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (S i O 2 、 H e p 中 2 0 ~ 8 0 % E t O A c 、次いで C H 2 C l 2 中 2 0 % M e O H) で精製して、 I - 6 0 (3 . 8 g、 6 1 %) m/z 421.0 [M+H] を与える。

40

【0172】

D M E (1 mL) 中の、 4 - ベンジルフェニルボロン酸ピナコールエステル (4 7 mg、 0 . 1 6 mmol) の溶液に、 D M E (1 mL) 中の、 I - 1 9 (4 5 mg、 0 . 1 1 mmol) の溶液を加える。この溶液に、 1 M K 2 C O 3 水溶液 (1 mL) 及び S i l i a C a t D P P - P d (5 0 mg、 0 . 0 1 mmol) を加える。混合物を 1 0 0 °C で 1 6 時間加熱し、次いで、真空中で濃縮する。粗生成物を R H P L C で精製して残留物を与え、これを D C E に

50

溶解し、ジオキサン（0.5mL）中の4.0M HClで処理する。混合物を16時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。DMA（0.8mL）中の、アクリル酸（7.7mg、0.11mmol）、EDC（23mg、0.12mmol）及びDIEA（35μL、0.20mmol）の溶液を残留物に加える。反応混合物を4時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去して、残留物を与える、これをRPLCで精製して、実施例9（12mg、26%）を与えた。

【0173】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

実施例1～8、10～27、94～96

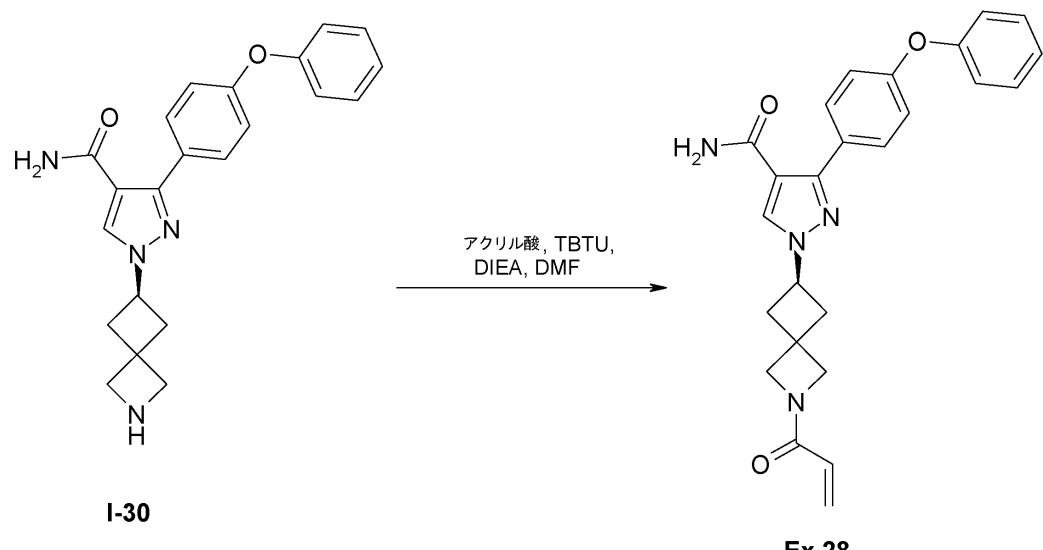
【0174】

方法17

実施例28の合成

【0175】

【化41】



【0176】

DMF（2mL）中のI-30（75mg、0.20mmol）の溶液に、DIEA（0.3mL）、TBTU（96mg、0.30mmol）、及びアクリル酸（22mg、0.30mmol）を加える。混合物を、周囲温度で12時間攪拌し、次いで水で処理する。混合物をEtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Hep中30～90%EtOAc）で精製して、実施例28（36mg、42%）を与える。

【0177】

下記の化合物を、同様に調製する。

【0178】

実施例29、33、39、42、45、47、55、88

【0179】

方法18

実施例38の合成

【0180】

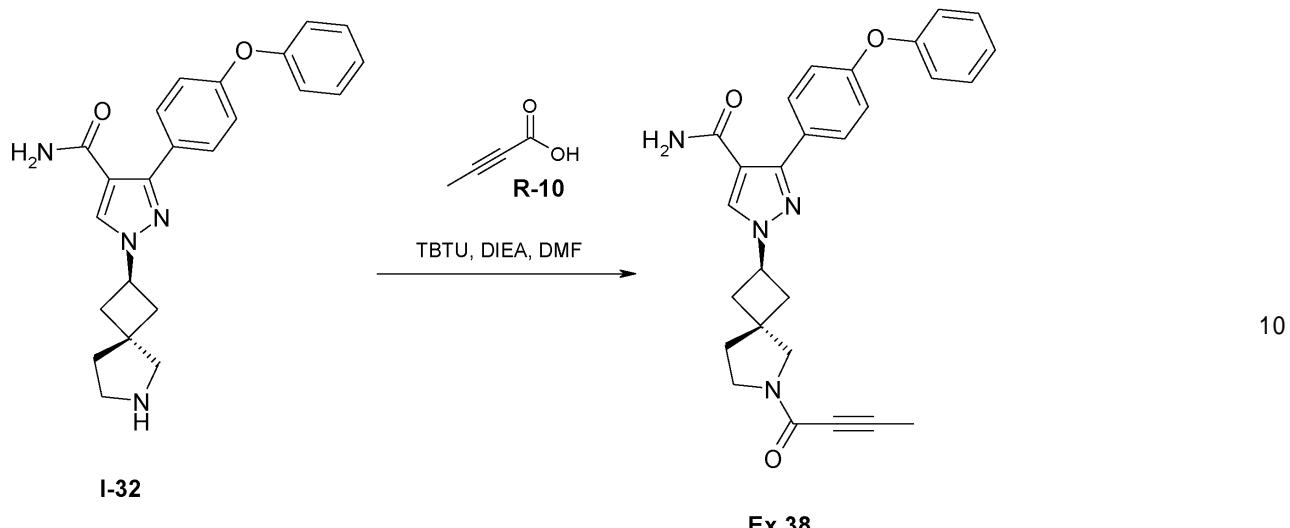
10

20

30

40

【化 4 2】



[0 1 8 1]

D M F (3 mL) 中の I - 3 2 (7 0 mg、 0 . 1 8 mmol) の溶液に、 D I E A (1 mL) 、 T B T U (1 1 6 mg、 0 . 3 6 mmol) 及び R - 1 0 (1 7 mg、 0 . 2 0 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 2 時間攪拌し、次いで水で処理する。混合物を E t O A c で抽出し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を R H P L C で精製して、実施例 3 8 (3 8 mg、 4 6 %) を与える。

[0 1 8 2]

下記の化合物を、同様に調製する。

实施例 3-1、3-2、4-3、4-8、4-9、5-6

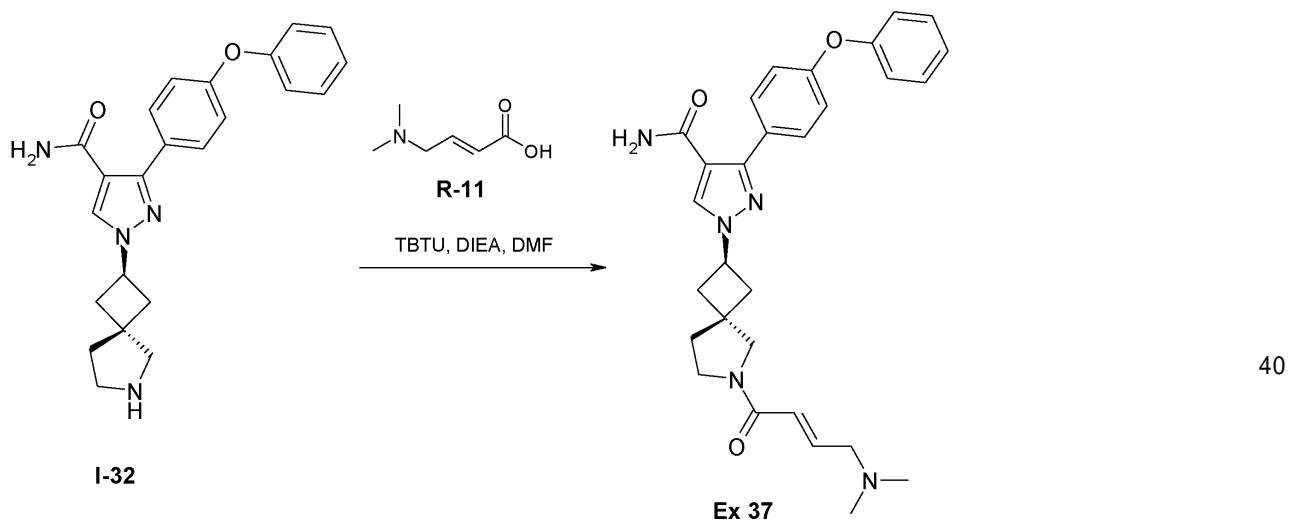
〔 0 1 8 3 〕

方法 19

実施例 3 7 の合成

[0 1 8 4]

【化 4 3】



【 0 1 8 5 】

D M F (2 mL) 中の I - 3 2 (2 5 mg、 0 . 0 6 4 mmol) の溶液に、 D I E A (0 . 4 mL) 、 T B T U (3 2 mg、 0 . 0 8 0 mmol) 及び R - 1 1 (1 0 mg、 0 . 0 8 0 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 2 時間攪拌し、次いで水で処理する。混合物を E t O A c で抽出し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 H e p 中 3 0 ~ 7 0 % E t O A c) で精製して、実施例 3

7 (5 mg、 16 %) を与える。

【 0 1 8 6 】

下記の化合物を、同様に調製する。

実施例 30、36

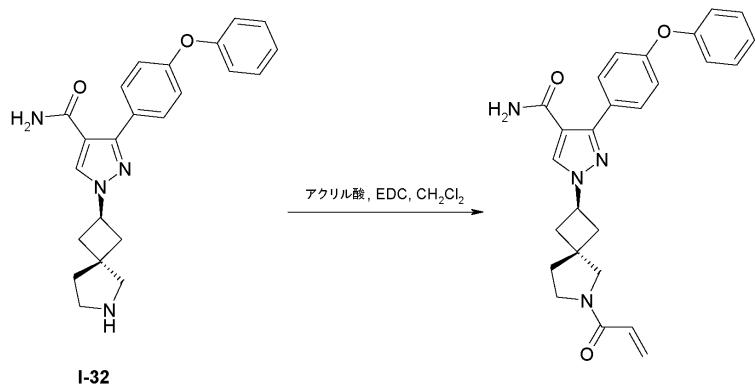
【 0 1 8 7 】

方法 20

実施例 40 の合成

【 0 1 8 8 】

【 化 4 4 】



Ex 40

20

【 0 1 8 9 】

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の I - 32 (100 mg、 0 . 26 mmol) の溶液に、 EDC (60 mg、 0 . 31 mmol) 、 続いて、 アクリル酸 (22 mg、 0 . 31 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いでフラッショクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 5 % MeOH) で直接精製して、実施例 40 (15 mg、 13 %) を与える。

【 0 1 9 0 】

下記の化合物を、同様に製造した。

実施例 86、89 (アクリル酸の替わりに R - 10 を使用)

30

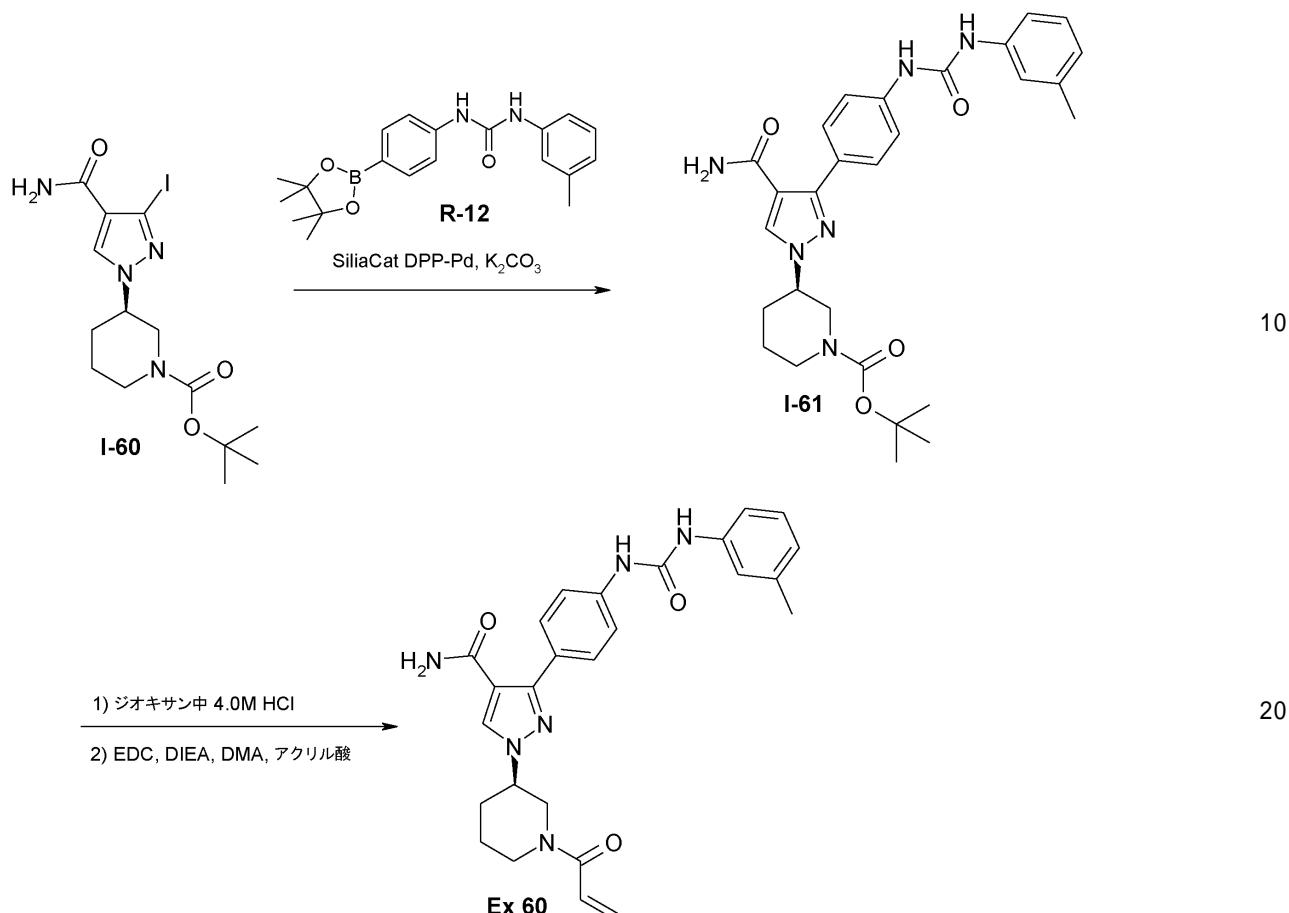
【 0 1 9 1 】

方法 21

実施例 60 の合成

【 0 1 9 2 】

【化45】



【0193】

DME (2 mL) 中の I - 60 (43 mg、0.10 mmol) の溶液に、R - 12 (65 mg、0.18 mmol)、SiliaCat DPP-Pd (50 mg、0.01 mmol) 及び炭酸カリウム (500 mg) を加える。混合物を、マイクロ波照射下、140 °C で 2 時間加熱し、次いで真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中 0 ~ 4% MeOH) で精製して、I - 61 (38 mg、72%) m/z 519.2 [M+H]⁺ を与える。

【0194】

I - 61 (38 mg、0.073 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、ジオキサン (3 mL) 中の 4.0 M HCl で処理する。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで揮発分を真空中で除去する。残留物を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、アクリル酸 (5 mg、0.073 mmol) 及び EDC (14 mg、0.073 mmol) で処理する。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで水及び CH₂Cl₂ に分配する。混合物をフェーズセパレーター (登録商標) を介してろ過し、有機層を集め、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂ 中 8% MeOH) で精製して、実施例 60 (13 mg、57%) を与える。

【0195】

下記の化合物を、同様に製造した。

実施例 61

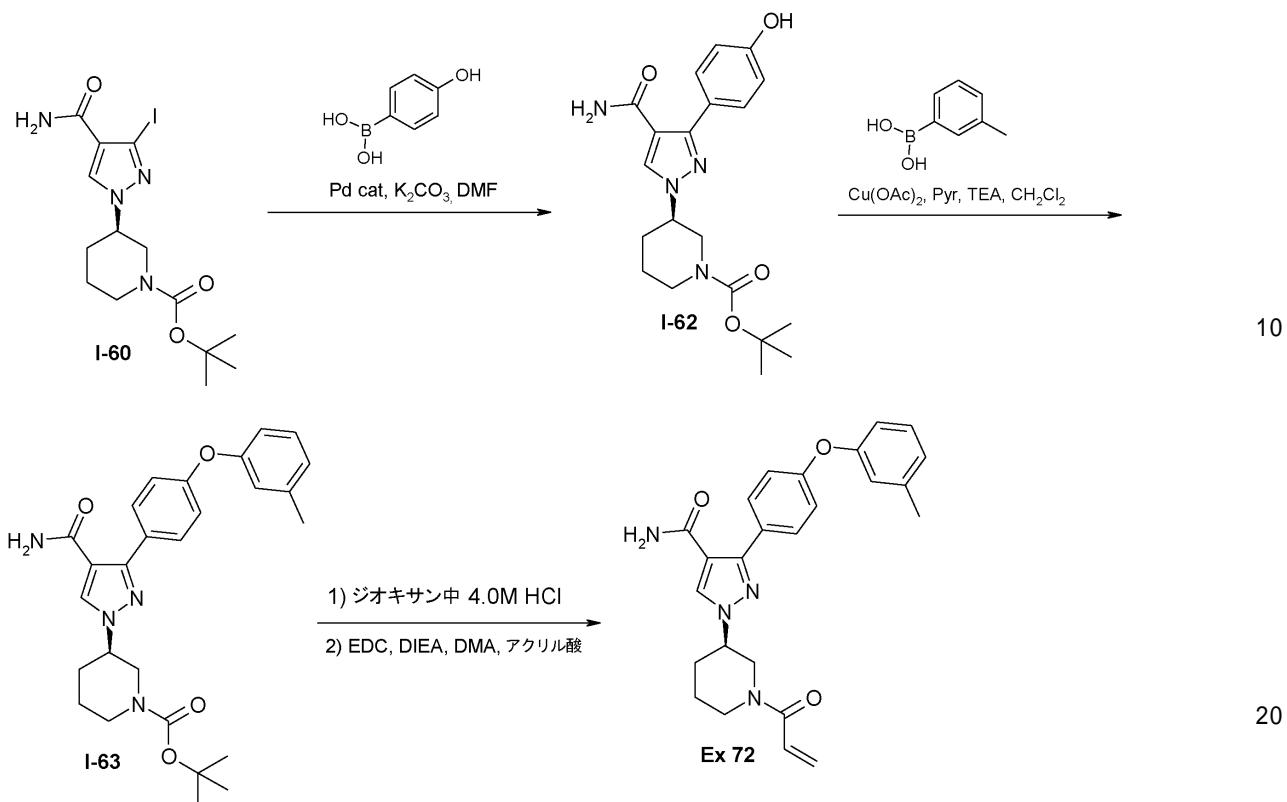
【0196】

方法 2 2

実施例 72 の合成

【0197】

【化46】



【0198】

フラスコに I - 60 (4.0 g、9.5 mmol)、4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (1.9 g、1.4 mmol)、ビス (ジ - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (0.67 g、0.95 mmol)、炭酸カリウム (2.5 g、1.8 mmol) を入れ、D M F (40 mL) 及び水 (10 mL) で処理する。混合物を、マイクロ波照射下、140 °C で 90 分間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、次いで飽和 NH₄C l 水溶液で処理し、E t O A c で抽出し、N a₂S O₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、H e p 中 20 ~ 50 % E t O A c) で精製して、I - 62 (2.0 g、54 %) m/z [M+H] を与える。

【0199】

C H₂C l₂ (7 mL) 中の I - 62 (90 mg、0.23 mmol) の溶液に、3 - トリルボロン酸 (95 mg、0.70 mmol)、C u (O A c)₂ (300 mg)、ピリジン (1 mL)、T E A (1 mL)、及び分子ふるい (4) を加える。混合物を、周囲温度で空気にさらし、12 時間攪拌する。シリカゲルパッドを介して混合物をろ過し、ろ液由来の揮発分を真空中で除去する。粗生成物を R H P L C で精製して、I - 63 (61 mg、55 %) m/z 477.1 [M+H] を与える。

【0200】

C H₂C l₂ (3 mL) 中の、I - 63 (55 mg、0.115 mmol) の溶液に、T F A (1 mL) を加える。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで飽和 N a₂C O₃ 水溶液で処理する。層を分離し、有機層由来の揮発分を真空中で除去して、残留物を与える。残留物を D M F (4 mL) に溶解し、アクリル酸 (0.6 mL) 及び E D C (38 mg、0.25 mmol) で処理する。混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで R H P L C で直接精製して、実施例 72 (17 mg、34 %) を与える。

【0201】

下記の化合物を、同様に調製する。

実施例 62 ~ 71、73 ~ 76

【0202】

30

40

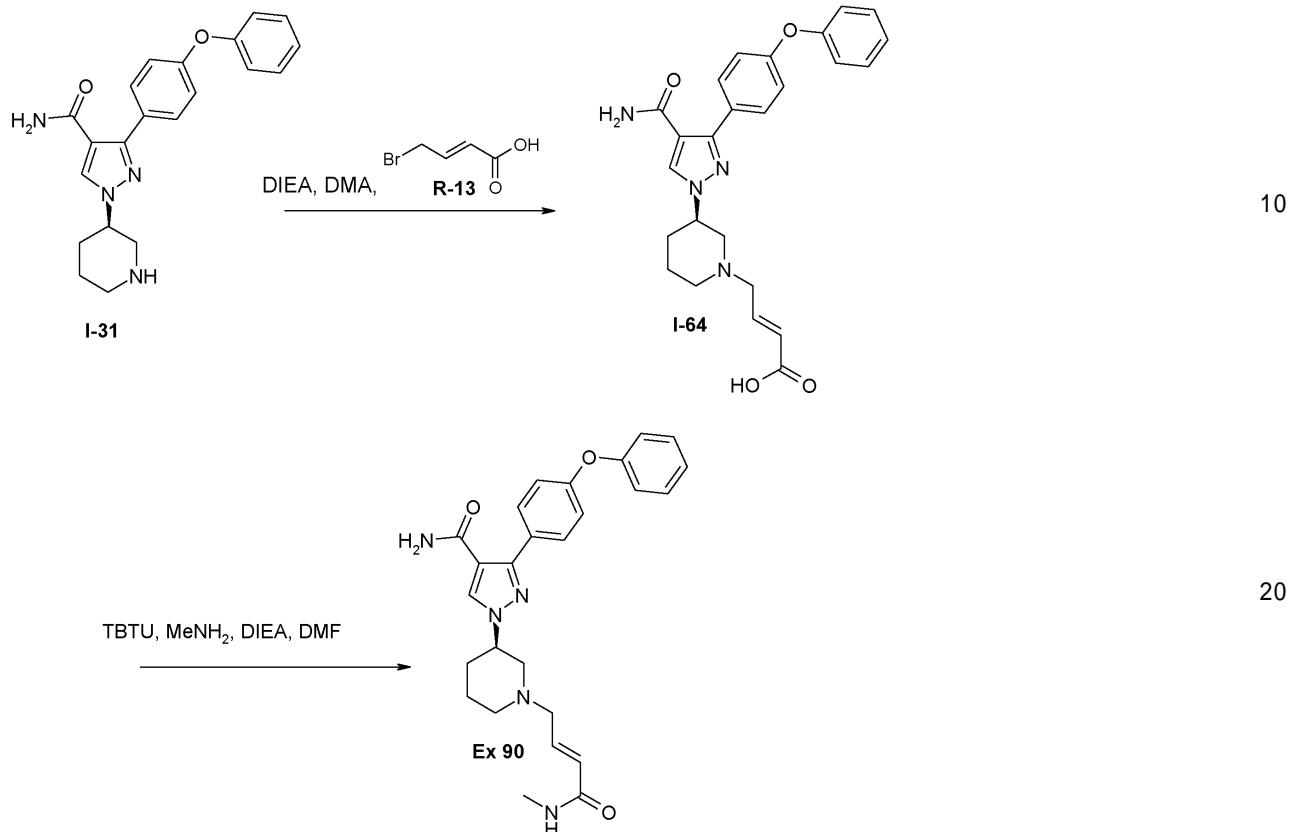
50

方法 2 3

実施例 9 0 の合成

【 0 2 0 3 】

【 化 4 7 】



【 0 2 0 4 】

D M A (3 mL) 中の、 I - 3 1 (0 . 2 0 g、 0 . 5 5 mmol) の溶液に、 D I E A (0 . 1 5 mL、 0 . 8 6 mmol) 及び R - 1 3 (0 . 1 2 g、 0 . 7 1 mmol) を加える。混合物を 5 0 で 1 8 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却する。混合物を水及び E t O A c に分配する。有機層を集め、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を R H P L C で精製して、 I - 6 4 (0 . 1 5 g、 6 2 %) m/z 447.1 [M+H] を与える。

【 0 2 0 5 】

D M F (2 mL) 中の I - 6 4 (7 0 mg、 0 . 1 6 mmol) の溶液に、 T B T U (6 0 mg、 0 . 1 9 mmol) 及び D I E A (0 . 0 6 mL、 0 . 1 9 mmol) を加える。混合物を 5 分間攪拌し、次いで T H F 中のメチルアミンの、 2 . 0 M 溶液 (0 . 2 4 mL、 0 . 4 7 mmol) で処理する。混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で処理する。混合物を E t O A c で抽出し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を R H P L C で精製して、実施例 9 0 (7 mg、 1 0 %) を与える。

【 0 2 0 6 】

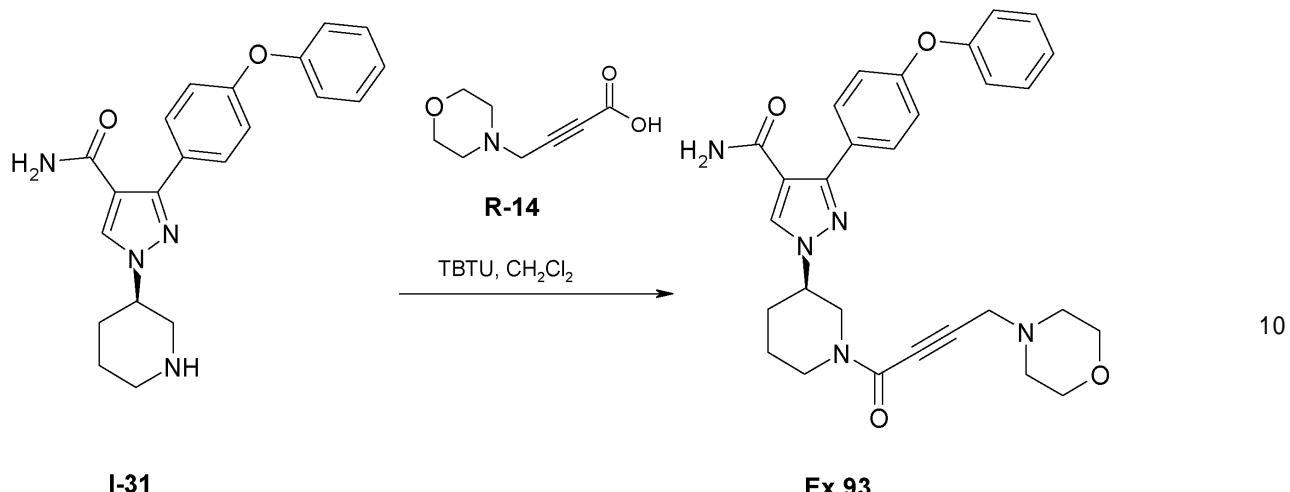
方法 2 4

実施例 9 3 の合成

【 0 2 0 7 】

40

【化 4 8】



(0 2 0 8)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の I-31 (100 mg, 0.28 mmol) の溶液に、TBTU (91 mg, 0.28 mmol) 及び R-14 (J. Med. Chem. 2001, 44, 2719-2734) に従って調製、70 mg, 0.41 mmol) を加える。混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いでろ過し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 ~ 1% 水酸化アンモニウムを伴う 10% MeOH) で精製して、実施例 93 (58 mg, 41%) を与える。

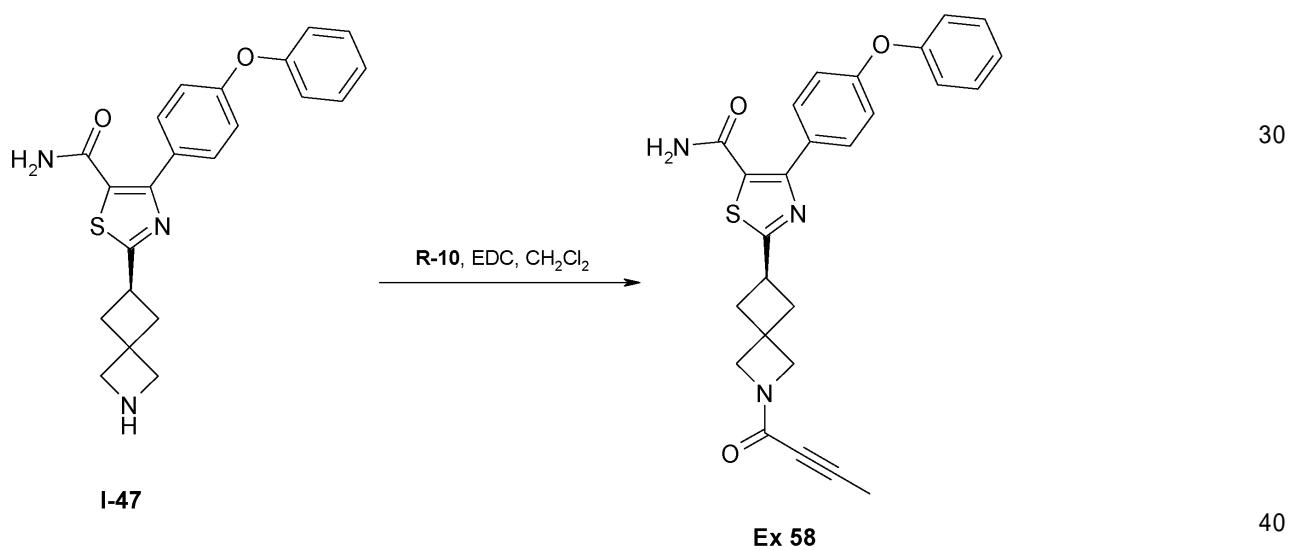
〔 0 2 0 9 〕

方法 2 5

実施例 5.8 の合成

【 0 2 1 0 】

【化 4 9】



【 0 2 1 1 】

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の I - 47 (29 mg, 0.074 mmol) の溶液に、EDC (92 mg, 0.38 mmol) 及び R - 10 (20 mg, 0.24 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで水及び CH_2Cl_2 に分配する。フェーズセパレーター（登録商標）を介して混合物をろ過し、有機層を集め、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショナルクロマトグラフィー (SiO_2 、Hep 中 20 ~ 100% EtOAc) で精製して、実施例 58 (23 mg, 68%) を与える。

【 0 2 1 2 】

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 7 8、 8 5、 5 2、 5 3

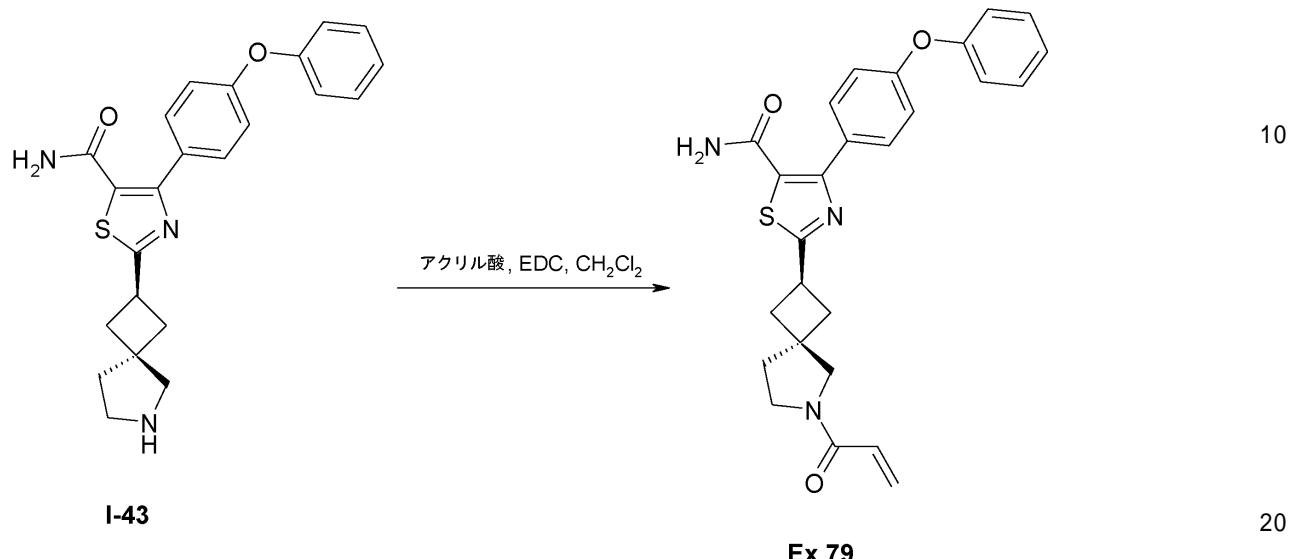
[0 2 1 3]

方法 2 6

実施例 7 9 の合成

[0 2 1 4]

【化 5 0】



(0 2 1 5)

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の I - 43 (65 mg, 0.16 mmol) の溶液に、EDC (37 mg, 0.19 mmol)、続いて、アクリル酸 (14 mg, 0.19 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 5% MeOH) で直接精製して、実施例 79 (14 mg, 19%) を与える。

(0 2 1 6)

下記の化合物を、同様に製造した。

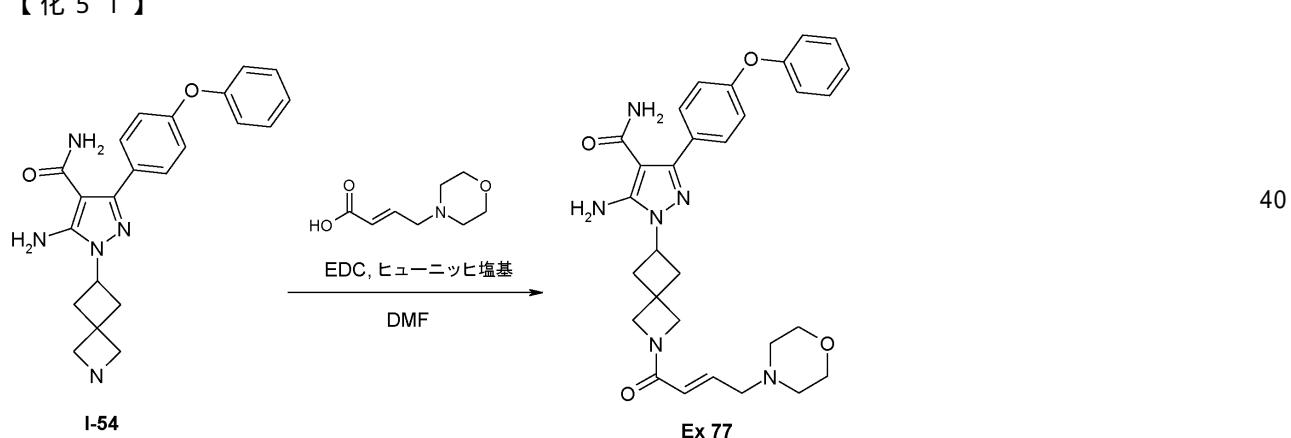
寒施例 3 4、5 0、5 1、5 7、8 4

[0 2 1 7]

方法 2 7

実施例 77 の

【 0 2 1 8



【 0 2 1 9 】

D M F (2 mL) 中の、モルホリン (3 5 mg、0 . 4 mmol) 、(E) - 4 - プロモ - ブタ - 2 - エン酸 (7 9 mg、0 . 4 8 mmol) 、及びヒューニッヒ塩基 (0 . 2 1 mL、1 . 2 mmol) の溶液を 1 8 時間攪拌する。混合物に、E D C (7 1 mg、0 . 3 7 mmol) を加える。

混合物を5分間攪拌し、次いでI-54(120mg、0.31mmol)で処理し、18時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液(4mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、次いで分取TLC(SiO₂、EtOAc中30%MeOH)で精製して、実施例77(64mg、38%)を与える。

(0 2 2 0)

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 9 8 ~ 1 0 0

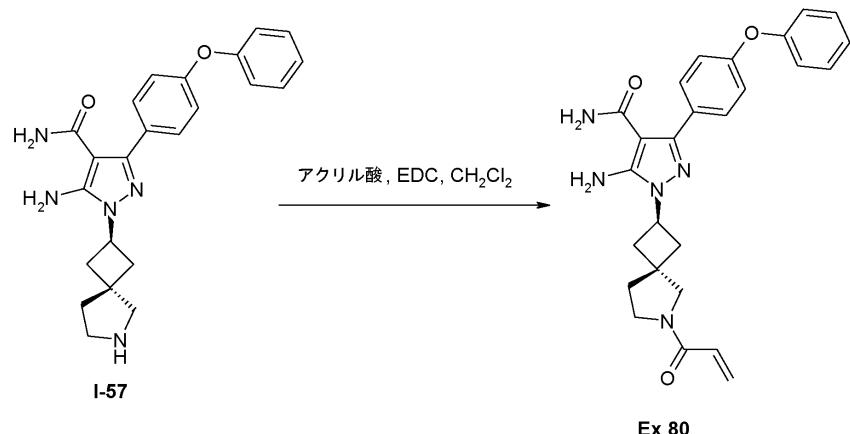
〔 0 2 2 1 〕

方法 2 8

実施例 8 0 の合成

【 0 2 2 2 】

【化 5 2】



【 0 2 2 3 】

D M F (2 mL) 中の I - 5 7 (2 0 0 mg、 0 . 5 1 mmol) の溶液を、 D I E A (1 5 0 mg、 1 . 1 mmol)、 E D C (1 3 0 mg、 0 . 6 7 mmol)、 続いて、 アクリル酸 (0 . 0 5 mL、 0 . 6 7 mmol) で処理する。溶液を 1 6 時間攪拌し、 次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で処理する。混合物を E t O A c で抽出し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、 ろ過し、 真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (S i O ₂、 E t O A c ~ E t O A c 中 1 0 % M e O H) で精製して、 実施例 8 0 (5 2 mg、 2 3 %) を与える。

[0 2 2 4]

下記の化合物を、同様に調製する。

実施例 3 5、4 4、5 4、8 1、8 2

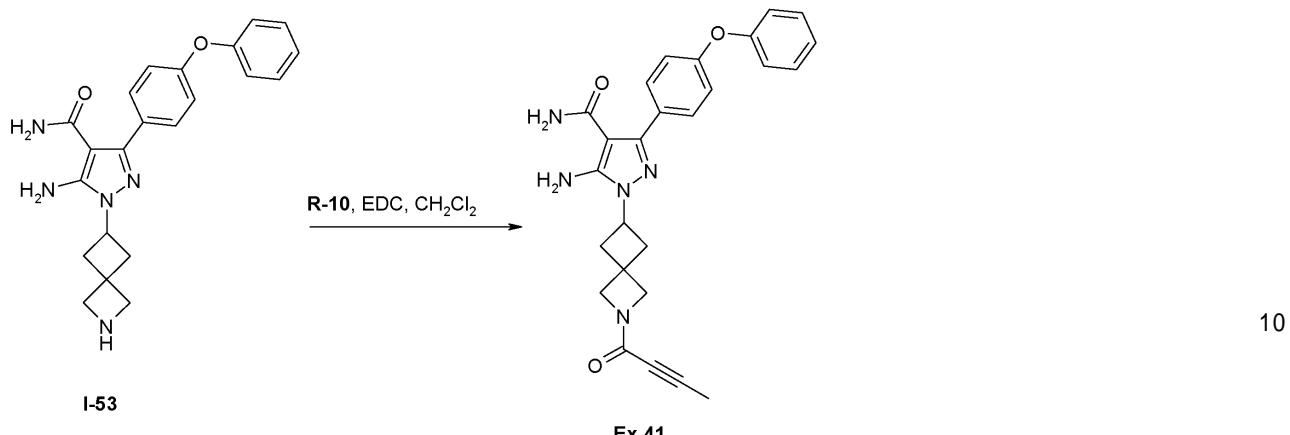
[0 2 2 5]

方法 2 9

実施例 4 1 の合成

[0 2 2 6]

【化 5 3】



(0 2 2 7)

D M F (2 mL) 中の I - 5 3 (1 0 0 mg、 0 . 2 6 mmol) の溶液に、 E D C (5 4 mg、 0 . 2 8 mmol) 及び R - 1 0 (2 3 mg、 0 . 2 8 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液及び E t O A c に分配する。有機層を集め、 N a₂ S O₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフイー (S i O₂ 、 E t O A c ~ E t O A c 中 1 0 % M e O H) で精製して、実施例 4 1 (2 4 mg、 2 1 %) を与える。

【 0 2 2 8 】

下記の化合物を、同様に調製する。

实施例 8 3、9 1、9 2

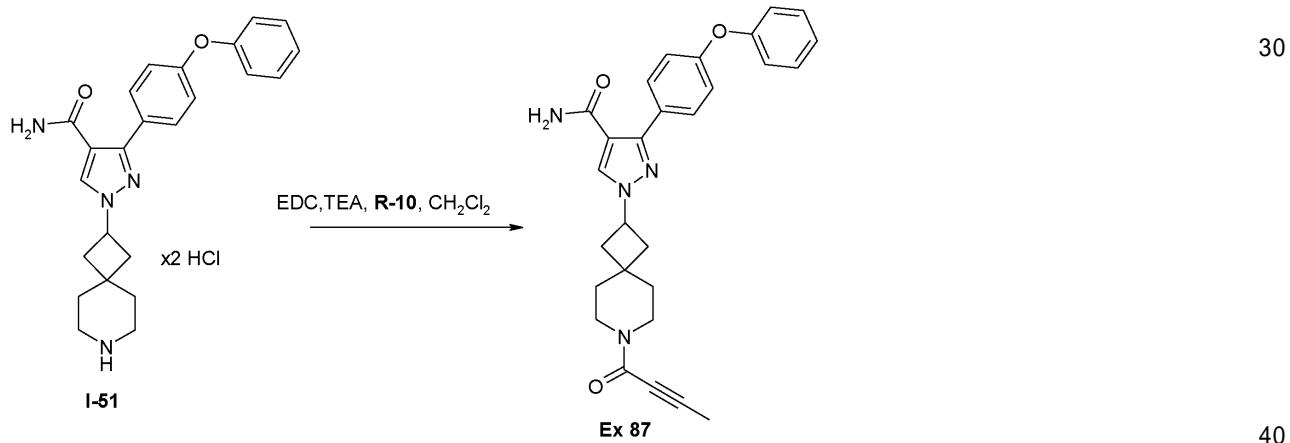
【 0 2 2 9 】

方法 3 0

実施例 8 7 の合成

【 0 2 3 0 】

【化 5 4】



【 0 2 3 1 】

CH_2Cl_2 (1.7 mL) 中の I-51 のビス HC_1 塩 (55 mg, 0.12 mmol) の溶液に、TEA (29 mg, 0.29 mmol)、EDC (34 mg, 0.17 mmol) 及び R-10 (15 mg, 0.17 mmol) を加える。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで水及び CH_2Cl_2 に分配し、次いでフェーズセパレーター（登録商標）を介してろ過する。有機層を集め、真空中で濃縮して残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 45% MeOH) で精製して、実施例 87 (25 mg、46%) を与える。

【 0 2 3 2 】

下記の化合物を、同様に調製した。

実施例 5 9、4 6 (R-10の替わりにアクリル酸を使用)

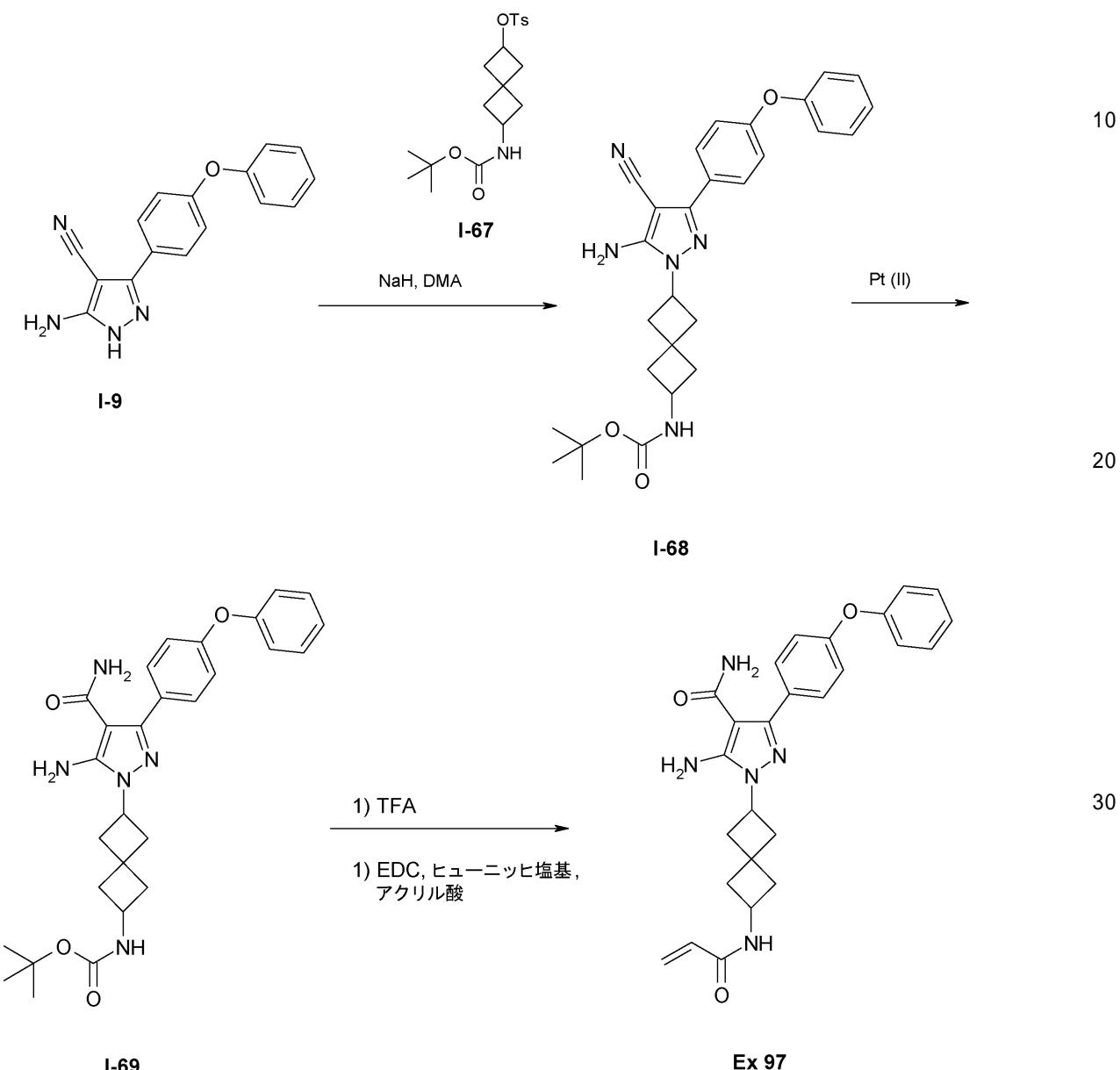
[0 2 3 3]

方法 3.1

実施例 9 7 の合成

[0 2 3 4]

【化 5 5】



[0 2 3 5]

D M F (5 mL) 中の N a H (鉱物油中 6 0 % 分散液、 1 6 0 mg、 4 . 0 mmol) の懸濁液に、 I - 9 (0 . 9 3 g、 3 . 3 5 mmol) を加える。5 分間の攪拌後、 D M F (5 mL) 中の I - 6 7 (1 . 2 8 g、 3 . 3 5 mmol) の溶液を加える。混合物を 7 0 °C で一夜加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、 E t O A c 及び水に分配する。有機層を集め、水及びブラインで洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、ヘプタン中 0 ~ 7 0 % E t O A c) で精製して、 I - 6 8 (0 . 5 9 g、 3 7 %) m/z 486.7 [M+H] を与える。

〔 0 2 3 6 〕

I-68(0.59g、1.22mmol)をEtOH(1mL)及び水(0.5mL)で希釈し、ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(I)(0.07g、0.163mmol)を加える。混合物を80°で一夜加熱

し、次いで真空中で濃縮する。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、次いでろ過し、濃縮して、I-69 (0.28 g, 45%) m/z 504.7 [M+H] を与える。

【0237】

I-69 (50 mg, 0.1 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 mL) 及び TFA (0.08 mL) に溶解する。混合物を3時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 及び飽和 NaHCO_3 水溶液に分配する。有機層を合わせ、濃縮して残留物を与える。これを、DMF (1.0 mL) 中のアクリル酸 (10 μL , 0.13 mmol)、EDC (3.5 mg, 0.18 mmol) 及びヒュニッヒ塩基 (70 μL , 0.38 mmol) の、あらかじめ攪拌しておいた (15分間) 溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) で精製して、実施例97 (5 mg, 88%) を与える。

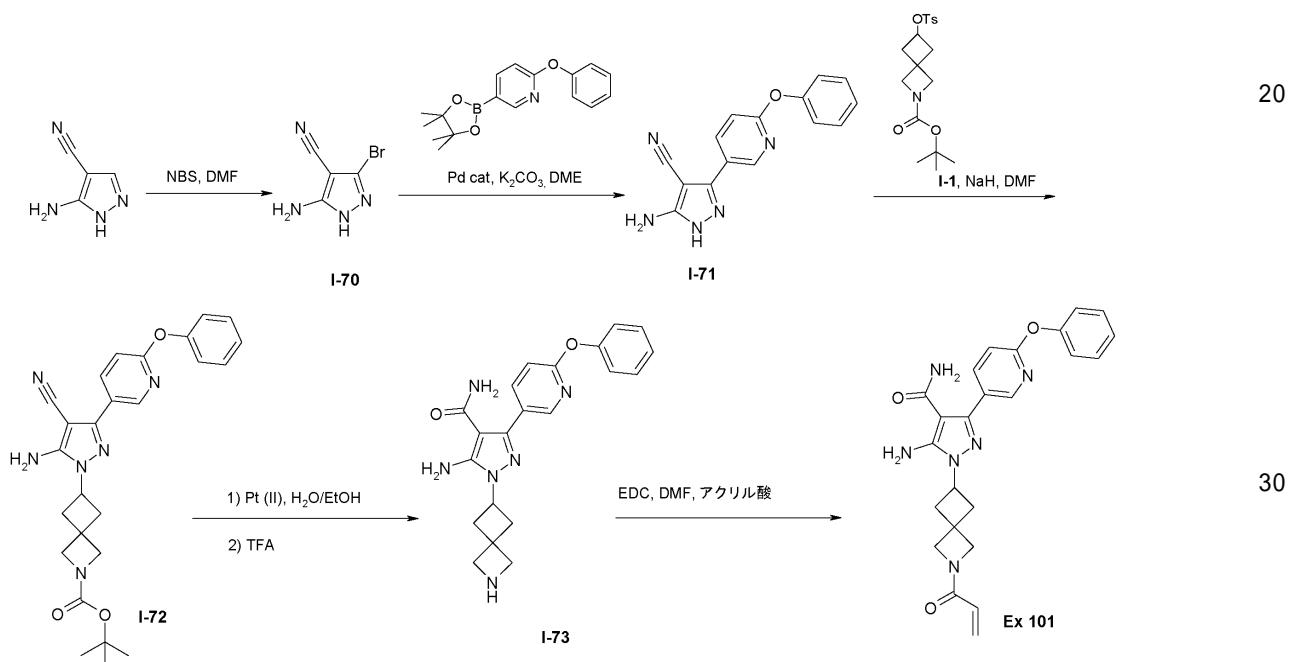
【0238】

方法32

実施例101の合成

【0239】

【化56】



【0240】

DMF (1 L) 中の 3 - アミノ - 4 - シアノピラゾール (100 g, 0.9 mol) の溶液に、NBS (197.5 g, 1.1 mol) を加え、混合物を周囲温度で 10 時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、次いで EtOAc に溶解し、ブライン (8 x) で洗浄する。有機層を集め、真空中で濃縮して、I-70 (50 g, 29%) m/z 187.0 [M⁺] を与える。

【0241】

バイアルに、I-70 (1.0 g, 5.35 mmol)、2 - フェノキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン (2.07 g, 6.95 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.62 g, 0.535 mmol) を加え、炭酸カリウム水溶液 (1.0 mL, 2.0 M) 及び DMF (6 mL) に溶解する。混合物を、マイクロ波照射下、130 °C で 3 時間、加熱する。混合物をろ過し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc) で精製して、I-71 (1.18 g, 80%) m/z 278.0 [M+H] を与える。

]を与える。

【0242】

水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散液、100mg、2.5mmol)を、DMF(7.5mL)中のI-71(530mg、1.9mmol)の溶液に加える。混合物を5分間攪拌し、次いでI-1(840mg、2.3mmol)で処理し、70で18時間加熱する。溶液を周囲温度まで冷却し、次いでEtOAc及び水に分配する。有機層を集め、乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して残留物を与える、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中0~100%EtOAc)で精製して、I-72(310mg、35%)m/z 473.2[M+H]を与える。

【0243】

I-72(0.31g、0.66mmol)をEtOH(5mL)及び水(0.5mL)で希釈し、ヒドリド(ジメチル亜ホスフィン酸kP)[水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)]白金(II)(28mg、0.066mmol)を加える。混合物を80で一夜加熱し、次いで真空中で濃縮する。残留物をCH₂Cl₂に溶解し、次いでろ過し、濃縮して残留物を与える、これをTFA(5mL)に溶解し、周囲温度で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残留物をMeOHに溶解し、アジレント(Agilent)社のStratospheres PL-HC03 MP SPE カートリッジを通過させ、真空中で濃縮して、I-73(0.25g、98%)m/z 391.2[M+H]を与える。

【0244】

I-73(110mg、0.28mmol)を、DMF(2.0mL)中のアクリル酸(21μL、0.13mmol)及びEDC(65mg、0.34mmol)の、あらかじめ攪拌しておいた(15分間)溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を合わせ、ブライൻで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc中10%MeOH)で精製して、実施例101(32mg、26%)を与える。

【0245】

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例102~103、110

【0246】

方法33

実施例122の合成

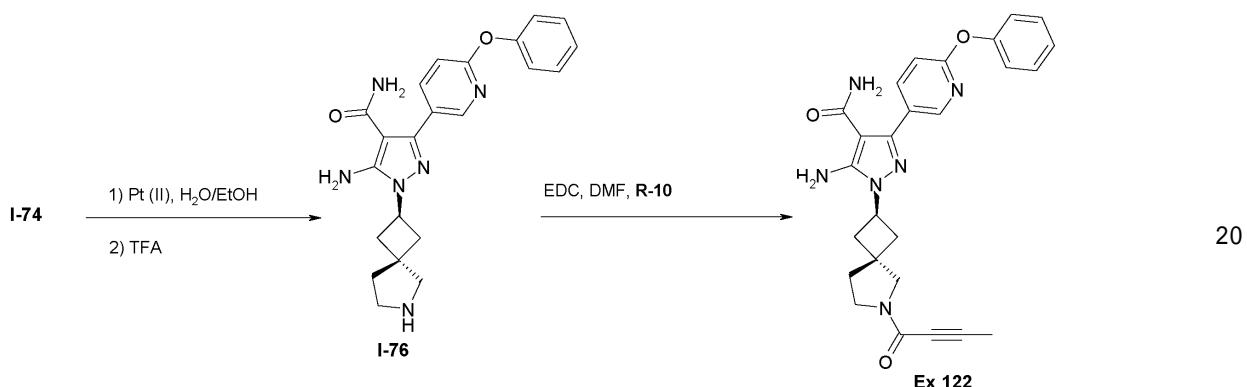
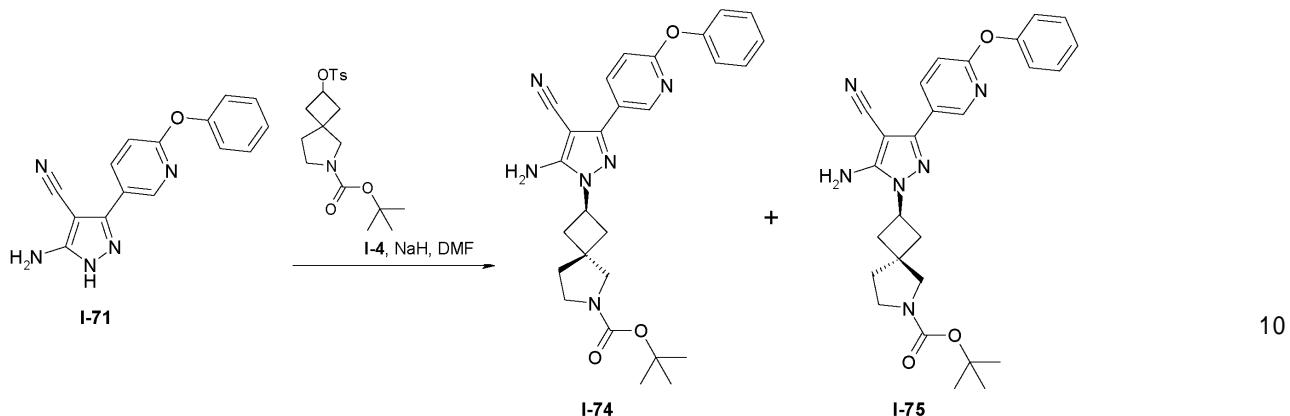
【0247】

10

20

30

【化 5 7】



【0248】

D M F (2 0 mL) 中の I - 7 1 (1 . 1 g、 3 . 9 7 mmol) の溶液に、 N a H (鉛物油中 6 0 % 分散液、 1 9 0 mg、 4 . 7 6 mmol) を加える。混合物を 5 分間攪拌し、 次いで I - 4 (1 . 8 2 g、 4 . 7 6 mmol) で処理し、 7 0 °C で 1 8 時間加熱する。混合物を冷却し、 次いで E t O A c 及び水に分配する。有機層を集め、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、 ろ過し、 真空中で濃縮して残留物を与える、 これをフラッショクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 ヘプタン中 0 ~ 8 0 % E t O A c) で精製して、 I - 7 4 (5 2 0 mg、 2 7 %) m/z 487.3 [M+H] 及び I - 7 5 (5 0 0 mg、 2 6 %) m/z 487.3 [M+H] を与える。

30

【0249】

I - 7 4 (2 5 0 mg、 0 . 5 1 4 mmol) を E t O H (5 mL) 及び水 (0 . 5 mL) で希釈し、 ヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 k P) [水素ビス (ジメチルホスフィニト - k P)] 白金 (I I) (2 2 mg、 0 . 0 5 1 mmol) を加える。混合物を 8 0 °C で一夜加熱し、 次いで真空中で濃縮する。残留物を C H ₂ C l ₂ に溶解し、 次いでろ過し、 濃縮して残留物を与える、 これを T F A (5 mL) に溶解し、 周囲温度で 3 時間攪拌し、 真空中で濃縮する。残留物を M e O H に溶解し、 アジレント (Agilent) 社の Stratospheres PL-HCO3 MP S PEカートリッジを通過させ、 真空中で濃縮して、 I - 7 6 (0 . 2 0 6 g、 9 8 %) m/z 405.3 [M+H] を与える。

40

【0250】

I - 7 6 (2 5 4 mg、 0 . 6 3 mmol) を、 D M F (2 . 0 mL) 中の R - 1 0 (6 9 mg、 0 . 8 2 mmol) 及び E D C (1 4 4 mg、 0 . 7 5 mmol) の、 あらかじめ攪拌しておいた (1 5 分間) 溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、 次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、 E t O A c で抽出する。有機層を合わせ、 ブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、 ろ過し、 真空中で濃縮する。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 E t O A c 中 1 0 % M e O H) で精製して、 実施例 1 2 2 (4 8 mg、 1 6 %) を与える。

【0251】

50

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 114、117～120、123、150～152

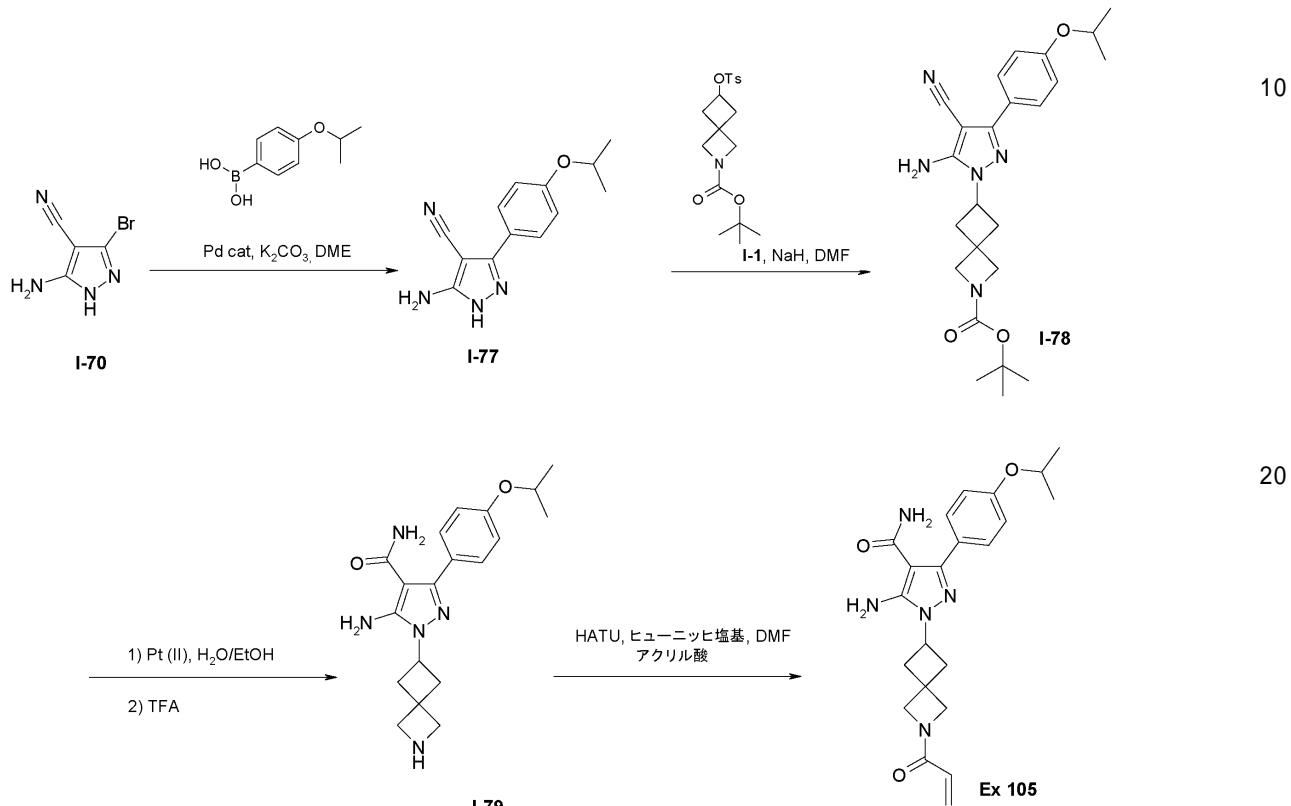
【0252】

方法 34

実施例 104 の合成

【0253】

【化 58】



【0254】

バイアルに、I-70 (0.50 g, 2.67 mmol)、4-イソプロポキシボロン酸 (0.58 g, 3.21 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.43 g, 0.37 mmol) を加え、炭酸カリウム水溶液 (4 mL, 2.0 M) 及び DME (3 mL) に溶解する。混合物を、マイクロ波照射下、130 で 3 時間加熱する。混合物をろ過し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0 ~ 80% EtOAc) で精製して、I-77 (0.473 g, 73%) m/z 243.5 [M+H] を与える。

【0255】

水素化ナトリウム (鉱物油中 60% 分散液、55 mg, 1.37 mmol) を、DMF (5 mL) 中の I-77 (300 mg, 1.24 mmol) の溶液に加える。混合物を 5 分間攪拌し、次いで I-1 (550 mg, 1.47 mmol) で処理し、70 で 18 時間加熱する。溶液を周囲温度まで冷却し、次いで EtOAc 及び水に分配する。有機層を集め、乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して残留物を与える。これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc) で精製して、I-78 (200 mg, 37%) m/z 438.6 [M+H] を与える。

【0256】

I-78 (190 mg, 0.43 mmol) を EtOH (4 mL) 及び水 (2 mL) で希釈し、ヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 kP) [水素ビス(ジメチルホスフィニト-kP)] 白金 (II) (11 mg, 0.026 mmol) を加える。混合物を 80 で一夜加熱し、次いで

30

40

50

真空中で濃縮する。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、次いでろ過し、濃縮して残留物を与える、これを CH_2Cl_2 (5 mL) 及び TFA (1 mL) に溶解し、周囲温度で一夜搅拌し、次いで真空中で濃縮する。残留物を MeOH に溶解し、アジレント社のStratospheres PL-HCO₃ MP SPE カートリッジを通過させ、真空中で濃縮して、I-79 (110 mg, 71%) を与える。

【0257】

D MF (5 mL) 中の I-79 (40 mg, 0.11 mmol) 及びアクリル酸 (10 mg, 0.14 mmol) を、D MF (2.0 mL) 中の HATU (88 mg, 0.17 mmol) 及びヒューニッヒ塩基 (60 μ L, 0.34 mmol) で処理する。混合物を一夜搅拌し、次いで真空中で濃縮する。粗生成物を R HPLC で精製して、実施例 105 (25 mg, 54%) を与える。

10

【0258】

下記の化合物を、同様に製造する。

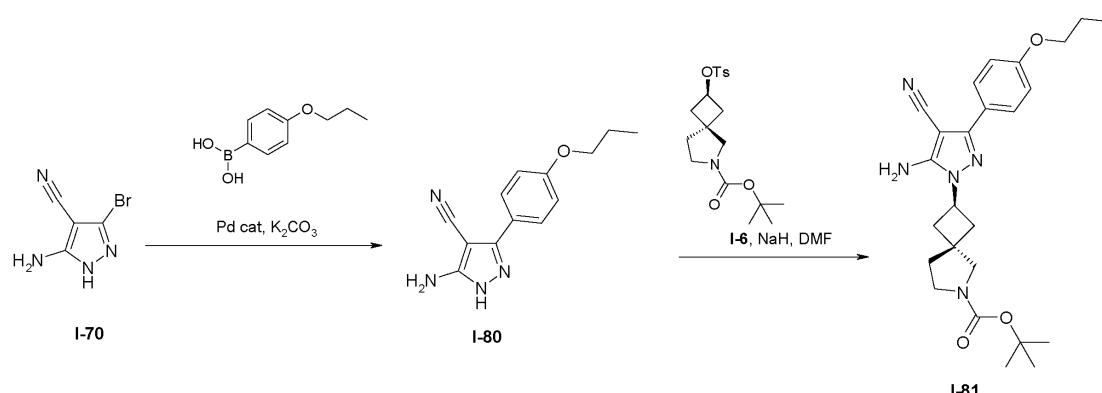
実施例 104、106~109、111~113、115~116、124、133、134~136、138~139、141~144、147~149、166

【0259】

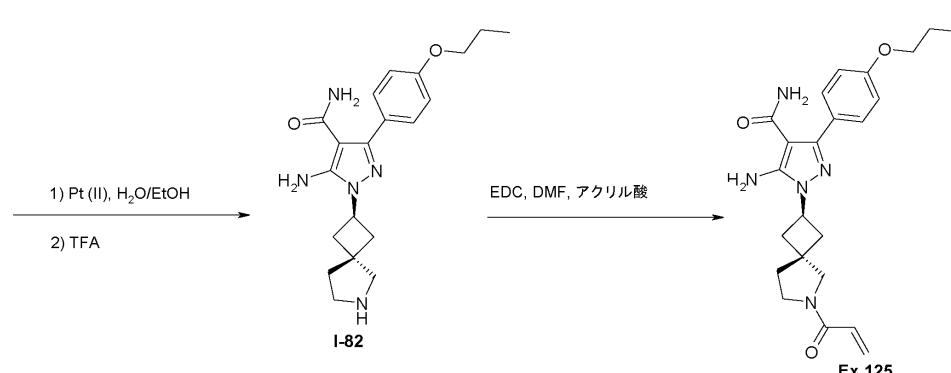
方法 35

【0260】

【化 59】



20



30

【0261】

40

バイアルに、I-70 (0.45 g, 2.41 mmol)、4-n-プロポキシボロン酸 (0.48 g, 2.65 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.28 g, 0.24 mmol) を加え、炭酸カリウム水溶液 (4.8 mL, 2.0 M) 及びジオキサン (2 mL) に溶解する。混合物を 130 °C で一夜加熱する。混合物をろ過し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中 0~6% MeOH) で精製して、I-80 (0.400 g, 69%) m/z 242.4 [M⁺] を与える。

【0262】

水素化ナトリウム (鉱物油中 60% 分散液、33 mg, 0.82 mmol) を、D MF (5 mL) 中の I-80 (200 mg, 0.74 mmol) の溶液に加える。混合物を 5 分間搅拌し、次

50

いで I - 6 (318 mg、0.82 mmol) で処理し、70°で18時間加熱する。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中35% EtOAc) で精製して、I - 81 (130 mg、39%) m/z 452.9 [M+H] を与える。

【0263】

I - 81 (130 mg、0.29 mmol) をEtOH (1.5 mL) 及び水 (0.5 mL) で希釈し、ヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 kP) [水素ビス (ジメチルホスフィニト - kP)] 白金 (II) (13 mg、0.029 mmol) を加える。混合物を80°で一夜加熱し、次いで真空中で濃縮する。残留物をEtOAcに溶解し、次いでろ過し、濃縮して残留物を与え、これをCH₂Cl₂ (1 mL) 及びTFA (1 mL) に溶解し、周囲温度で1時間攪拌し、真空中で濃縮する。残留物をMeOHに溶解し、アジレント社のStratospheres PL-HC03 MP SPE カートリッジを通過させ、真空中で濃縮して、I - 82 (80 mg、84%) を与える。

【0264】

I - 82 (130 mg、0.35 mmol) を、DMF (2.0 mL) 中のアクリル酸 (30 mg、0.42 mmol) 及びEDC (81 mg、0.42 mmol) の、あらかじめ攪拌した (15分間) 溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物をR HPLC で精製して、実施例125 (30 mg、20%) を与える。

【0265】

下記の化合物を、同様に製造する。
実施例130、132、145～146、153、155～156、159、162～163、165

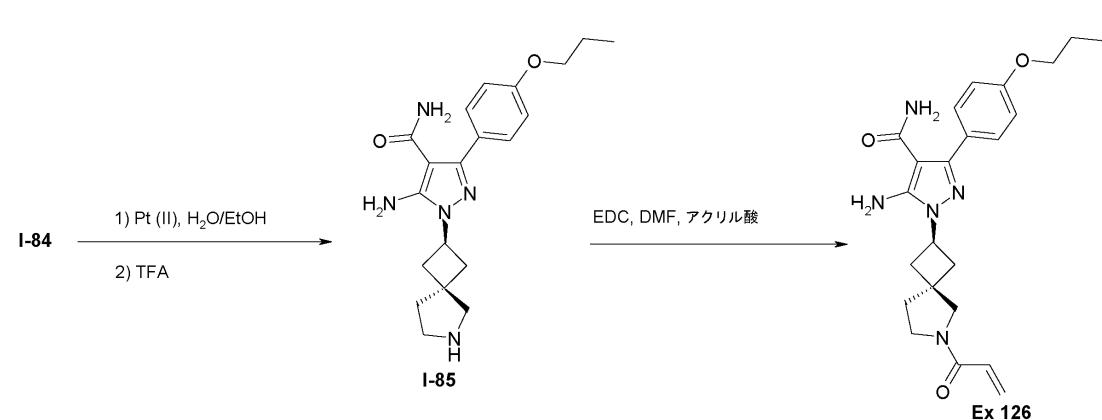
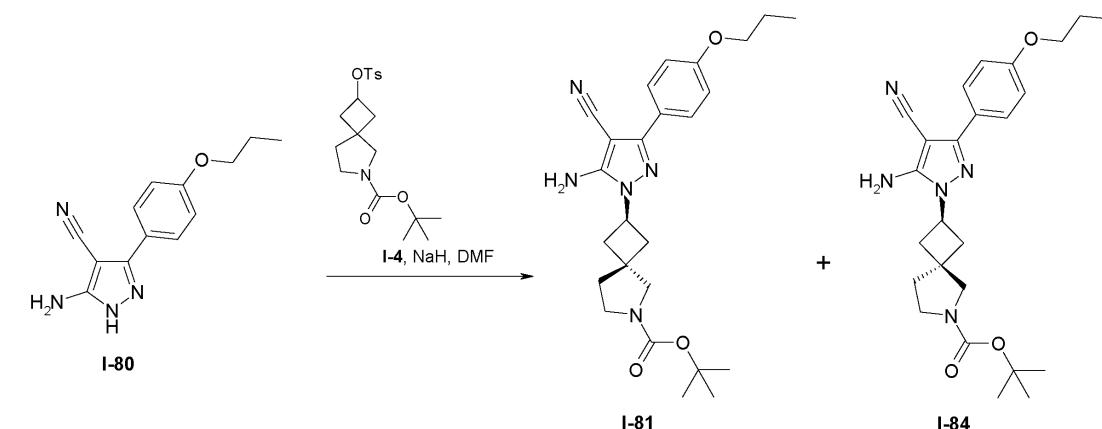
【0266】

方法36

実施例126の合成

【0267】

【化60】



10

20

30

40

50

【0268】

水素化ナトリウム（鉱物油中 60% 分散液、80mg、2.02mmol）を、DMF（5mL）中の I-80（445mg、1.84mmol）の溶液に加える。混合物を5分間攪拌し、次いで I-4（770mg、2.02mmol）で処理し、70°で18時間加熱する。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、CH₂Cl₂ 中 0~6% MeOH）で精製して、I-81（200mg、24%）及び I-84（300mg、36%）m/z 452.5 [M+H]⁺ を与える。

【0269】

I-84（300mg、0.66mmol）を EtOH（1.5mL）及び水（0.5mL）で希釈し、ヒドリド（ジメチル亜ホスフィン酸 kP）[水素ビス（ジメチルホスフィニト-kP）]白金（II）（28mg、0.066mmol）を加える。混合物を80°で72時間加熱し、次いで真空中で濃縮する。残留物を EtOAc に溶解し、次いでろ過し、濃縮して、残留物を与える、これを CH₂Cl₂（1mL）及び TFA（1mL）に溶解し、周囲温度で1時間攪拌し、真空中で濃縮する。残留物を MeOH に溶解し、アジレント社のStratospheres PL-HC03 MP SPE カートリッジを通過させ、真空中で濃縮して、I-85（270mg）を与える。

【0270】

I-85（80mg、0.22mmol）を、DMF（2.0mL）中のアクリル酸（19mg、0.26mmol）及び EDC（50mg、0.26mmol）の、あらかじめ攪拌しておいた（15分間）溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を R HPLC で精製して、実施例 126（7mg、8%）を与える。

【0271】

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 131

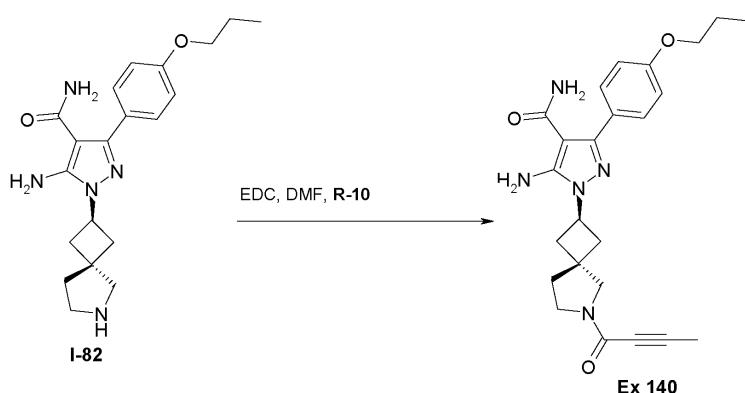
【0272】

方法 37

実施例 140 の合成

【0273】

【化 61】



【0274】

I-82（80mg、0.22mmol）を、DMF（2.0mL）中の R-10（24mg、0.28mmol）及び EDC（50mg、0.26mmol）の、あらかじめ攪拌しておいた（15分間）溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を R HPLC で精製して、実施例 140（14mg、15%）を与える。

【0275】

10

20

30

40

50

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 128、137、154、157～158、160～161、164、167～168

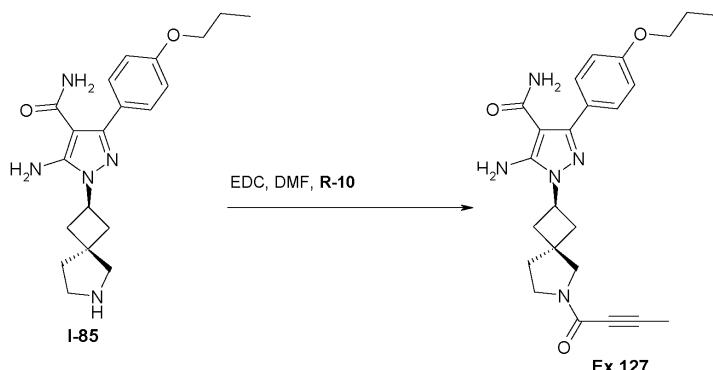
【0276】

方法 38

実施例 127 の合成

【0277】

【化62】



【0278】

I - 85 (70 mg, 0.19 mmol) を、DMF (2.0 mL) 中の R - 10 (21 mg, 0.25 mmol) 及び EDC (44 mg, 0.23 mmol) の、あらかじめ攪拌しておいた (15 分間) 溶液で処理する。混合物を一夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮する。粗生成物を HPLC で精製して、実施例 127 (13 mg, 16%) を与える。

【0279】

下記の化合物を、同様に製造する。

実施例 129

【0280】

生物学的特性に関する記載

BTK アッセイ

基質の BTK 介在リン酸化に対する試験化合物の阻害能を定量化するために、HTRF アッセイ (Cisbio KinEASE-TK cat # 62TK0PEC) を行った。アッセイは、384 ウエルプレートで構築され、そこで 6 nM の全長ヒト His 付き BTK (Life Technologies cat # PV3587) 及び各種濃度の試験化合物を、28℃ で 15 分間あらかじめインキュベートした。次いで、1 μM の T K 基質 - ビオチン及び 30 μM の ATP を加え、28℃ で更に 30 分間インキュベートした。62.5 nM のストレプトアビシン - XL665 及び T K - 抗体クリプタート [HTRG 検出緩衝液 (Cisbio cat # 62SDBRDF) 中で 1 : 100 に希釈] を加え、室温で 60 分間インキュベートすることにより、リン酸化を検出した。プレートを、Envision プレートリーダーで読み取り、蛍光を 620 nm (クリプタート) 及び 665 nm (XL665) で測定する。比率を算出し (665 / 620)、対照及びブランクのウエルに対する POC に変換する。

アッセイ緩衝液 :

50 mM HEPES (Invitrogen #15630)、0.01% Brij-35 (sigma #B4184)、10 mM MgCl₂ (Sigma M1028)、1 mM EGTA (Ambion AM9262) 及び 100 μM オルトバナジン酸ナトリウム (sodium orthovanedate) (Sigma S6508)、1 mM DTT (Sigma D5545) 及び 10 nM 補助的酵素緩衝液 (supplemental enzyme buffer) (Cisbio cat# 61SEBALB)。

【0281】

20

30

40

50

自己免疫疾患の処置に好ましい化合物は、EGFRなどの他のキナーゼを越えて（over）BTKの選択的阻害を示す。本明細書に記載の化合物は、細胞アッセイにおいて測定されるように、EGFRに対して広範な選択性を示す（始原（primary）CD19⁺細胞におけるCD69の発現により測定されるBTK活性；A431細胞におけるEGFRリン酸化により測定されるEGFR活性）。表IIを参照。

【0282】

【表15】

表II

実施例	B細胞 CD69 IC ₅₀ (nM)	A431 p-EGFR IC ₅₀ (nM)	
54	1.2	6.6	10
46	2.0	120	
161	2.1	400	
164	1.5	420	
41	1	430	
81	0.9	790	
160	4.5	1200	
78	2.5	1800	20
165	10	3700	
107	8.2	4200	
28	9	4700	
163	15	5200	
112	41	5800	
113	24	6300	30
115	7.8	6400	
40	20	>10000	
106	30	>10000	
158	58	>10000	

【0283】

CD69の発現により測定されるB細胞活性化の阻害

始原CD19⁺細胞を、健康な凍結末梢血単核細胞（AllCells, Emeryville, CA）から精製し、磁気分離により、>97%の純度で、ネガティブセレクションに付した（Stemcell Technologies, Vancouver, CA）。細胞を集め、10%FBSを含有する RPMI培地 中、2×10⁵/ウェルの濃度で、96フラットボトムプレートにプレートし、37℃で1時間安置した。細胞を、1%DMSO最終濃度で、阻害剤により二重に、又はビヒクリ対照により、37℃、5%CO₂で1時間処理した。細胞を次に12.5μg/mlのヤギF(ab')₂抗ヒトIgD（SouthernBiotech, Birmingham, AL）により、37℃、5%CO₂で18~24時間刺激した。細胞を集め、APC-CD19、クローンHIB19、及びPE-CD69、クローンFN50（BD Bioscience, San Jose, CAから購入した抗体）により染色した。BD LSRII又はBD FACsCanto Flow Cytometerを用いた流動細胞計測法によりB細胞を分析した。生存細胞をゲートし、FlowJoソフトウェアを用いてCD69のパーセントを決定した。

40

50

【0284】

上皮成長因子で刺激したA431ヒト上皮細胞におけるEGFRの自己リン酸化の阻害

A431細胞(ATCC # CRL-1555 FZ)を解凍し、10%FBSを含有するDMEM中、384ウエルの組織培養処理プレートに、15,000細胞/ウエルでプレートする。37、5%CO₂で24時間インキュベートした後、細胞を試験化合物(1%DMSO最終濃度)で処理し、37、5%CO₂で16時間インキュベートする。EGG(Millipore, 01-107)を最終濃度60ng/mLで加え、10分間インキュベートする。培地を除去し、細胞を融解し、ホスホEGFRを測定する(Meso Scale Diagnostics, N31CB-1)。

【0285】

治療的用途

10

その生物学的特性に基づき、本発明による式(I)の化合物、又はその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、これらの混合物、及び上記のすべての形態の塩は、それらがBTKについて、良好な阻害効果を示す自己免疫及びアレルギー性疾患の処置に適している。

【0286】

このような疾患は、例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びブドウ膜炎を包含する。

【0287】

20

式(I)の化合物は、それら自体で、又は本発明による他の活性物質と組み合わせて、場合により他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて用いられる。

【0288】

適切な製剤は、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、液剤、特に注射用液剤(s.c.、i.v.、i.m.)及び注入液、エリキシル剤、乳剤、又は分散性粉剤を包含する。薬学的に活性な化合物の含量は、組成物全体の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち以下に特定する投与量の範囲を達成するために十分な量であるべきである。特定する投与量は、必要に応じて1日数回投与される。

【0289】

適切な錠剤は、例えば、活性物質を、公知の賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又は乳糖などの不活性な希釈剤、トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの崩壊剤、デンプン又はゼラチンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム又はタルクなどの滑沢剤、及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、又はポリ酢酸ビニルなどの放出遅延剤と混合することにより得られる。錠剤は、数層を含むこともできる。

【0290】

30

コーティング錠は、錠剤と同様に製造されたコアを、錠剤のコーティングに通常用いられる物質、例えば、コリドンもしくはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は砂糖でコーティングすることにより調製されうる。放出遅延を達成するため、又は配合禁忌を防ぐため、コアは、多数の層を有しうる。同様に、錠剤のコーティングも、場合によっては錠剤について上述した賦形剤を用いて、放出遅延を達成するために、多数の層を有しうる。

40

【0291】

本発明による活性物質又はその組み合わせを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は砂糖などの甘味料及び香味増強剤、例えば、バニリン又はオレンジエキスなどの香味料を更に含有することができる。これらはまた、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの懸濁補助剤又は増粘剤、例えば、脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合物などの湿润剤、又はp-ヒドロキシ安息香酸エステルなどの保存料を含有することができる。

【0292】

50

注射用液剤及び注入液は、通常の方法、例えば、等張剤、p-ヒドロキシ安息香酸エステルなどの保存料、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などの安定剤を、場合により、乳化剤及び／又は分散剤を用いて、添加して、調製され、一方、水を希釈剤として用いる場合には、例えば、有機溶媒を溶媒和剤として、又は溶解補助剤として場合により、用い、注射用バイアルもしくはアンプル又は注入用ボトルに移すことができる。

【0293】

1 以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセル剤は、例えば、活性物質を乳糖又はソルビトールなどの不活性担体と混合し、ゼラチンカプセルに充填することにより調製されうる。

【0294】

適切な坐剤は、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコールもしくはその誘導体などのこの目的のために提供された担体と混合することにより製造されうる。

【0295】

使用しうる賦形剤は、例えば、水；パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一価もしくは多価アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）などの薬学的に許容しうる有機溶媒；天然鉱物粉末（例えば、カオリין、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高分散ケイ酸、及びケイ酸塩）などの担体；砂糖（例えば、ショ糖、乳糖、及びグルコース）；乳化剤（例えば、リグニン、スルファイト廃液、メチルセルロース、デンプン、及びポリビニルピロリドン）、及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、及びラウリル硫酸ナトリウム）を包含する。

【0296】

製剤は、通常の方法、好ましくは、経口又は経皮ルート、もっとも好ましくは、経口ルートで投与される。経口投与については、錠剤は、上述の担体とは別に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、及びリン酸二カルシウムなどの添加剤を、デンプン、好ましくは、バレイショデンプン、ゼラチンなどの各種添加剤と当然一緒に含有することができる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルクなどの滑沢剤を、打錠工程に同時に用いることができる。水性懸濁剤の場合は、上述の賦形剤に加えて、活性物質を、各種香味増強剤又は着色料と組み合わせることができる。

【0297】

非経口的使用のためには、活性物質と適切な液状担体の溶液を用いることができる。

【0298】

静脈内投与用の投与量は、1～1000mg / 時間、好ましくは、5～500mg / 時間の間である。

【0299】

しかし、体重、投与経路、薬物に対する個々の応答性、製剤の特性及び薬物が投与される時間又は間に応じて、特定した量から逸脱することがしばしば必要でありうる。したがって、場合によっては、上述の最小投与量未満を用いるれば十分でありえ、一方、他の場合では、上限を超える必要がありうる。大量を投与する場合には、一日を通して、多数の少量投与に分けることが望ましいであろう。

【0300】

本願において引用されたすべての特許及び非特許文献は、参照することによりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04 C S P
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06

(72)発明者 ベントツィーン , イエルク・マルティン

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ベリー , アンジェラ・カイ

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ボサナック , トッド

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 パーク ,マイケル・ジェイソン

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ディサルボ , ダレン・トッド

アメリカ合衆国、コネチカット 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 9 0 0、ピー・オー・ボックス 3 6 8、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ホーラン , ジョシュア・コートニー

アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 リヤン, シュアン
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 マオ, カン
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 マオ, ワン
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 シエン, ユエ
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ソレイマンザデー, フアリバ
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

(72)発明者 ジンデル, レニー・エム
アメリカ合衆国、コネチカット 06877-0368、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ピー・オー・ボックス 368、シー／オー・ベーリンガー・イングルハイム・ユースエイ・コーポレーション、ブイピー、アイピー・リーガル

審査官 新留 素子

(56)参考文献 国際公開第2010/055304 (WO, A1)
 特表2000-509035 (JP, A)
 特表2008-528661 (JP, A)
 特表2012-516329 (JP, A)
 特表2009-536617 (JP, A)
 特表2006-515828 (JP, A)
 国際公開第2012/021615 (WO, A1)
 特表2005-504767 (JP, A)
 特表2010-526768 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
 A61K
 A61P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)