

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513716
(P2025-513716A)

(43)公表日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)		
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	C S P	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00			
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00			
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00			
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	
			(全85頁)				
			最終頁に続く				

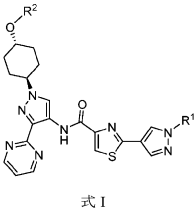
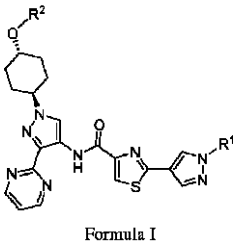
(21)出願番号	特願2024-556188(P2024-556188)	(71)出願人	500456969
(86)(22)出願日	令和5年3月22日(2023.3.22)		ライジェル・ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年10月30日(2024.10.30)		・インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/015889		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
(87)国際公開番号	WO2023/183377		0 8 0, サンフランシスコ, サウス ヴ
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		ェターランス ブールバード 1 1 8 0
(31)優先権主張番号	63/322,955	(74)代理人	100102978
(32)優先日	令和4年3月23日(2022.3.23)		弁理士 清水 初志
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100205707
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 小寺 秀紀
		(74)代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74)代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74)代理人	100142929

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I R A K阻害剤としてのピリミドー２－イルーピラゾール化合物

(57)【要約】

開示される実施形態は、新規のインターロイキン受容体関連キナーゼ（I R A K）阻害剤化合物及びそのような化合物を含む組成物に関する。化合物は、式 I（I）による構造を有し得る。化合物及び組成物を作製及び使用する方法も開示される。本開示の化合物及び／または組成物は、I R A Kに関連する疾患または状態を治療または予防するために使用され得る。

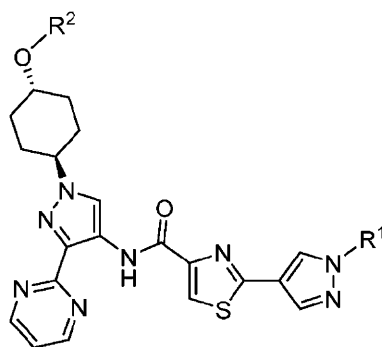


【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I



式 I

による構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：
式中、

R^1 が、H、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アル
キルホスホラミデート、またはアルキルホスフェートであり、

R^2 が、 C_{1-6} アルキルである。

【請求項 2】

R^1 が、H、アルキル、または $-アルキルOP(O)(OR)_2$ であり、式中、各 OR
が、 $-OH$ 、 $-O$ アルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ アラルキル、また
は $-O-M^+$ であり、式中、 M^+ が、単一の正電荷を有する対イオンである、請求項 1 に
記載の化合物。

【請求項 3】

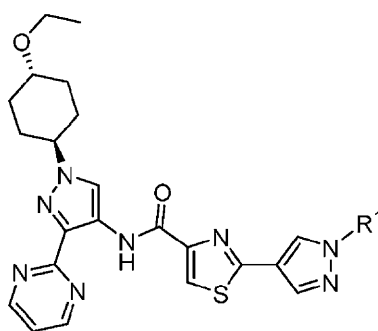
R^1 が、 $-CH(CH_3)OP(O)(OR)_2$ または $-CH_2OP(O)(OR)_2$
である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

式 II



式 II

による構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する、請求項 1～4
のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、H である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、 $-CH_2OP(O)(OR)_2$ である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、 $-CH_2OP(O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})_2$ である、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R^1 が、 $-CH_2OP(O)(O^-M^+)_2$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が、 $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

遊離塩基形態であり得る、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

塩共結晶である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 15】

前記塩共結晶が、酒石酸塩共結晶またはトリス塩共結晶である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

I-1: $N-(1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})-2-(1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{チアゾール}-4\text{-カルボキサミド}$ 、

I-2: $(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{メチル二水素ホスフェート}$ 、

30

I-3: ナトリウム $(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{メチルホスフェート}$ 、

I-4: $N-(1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})-2-(1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{チアゾール}-4\text{-カルボキサミド酒石酸塩}$ 、

I-5: $(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{メチル水素ホスフェート 1, 3-ジヒドロキシ}-2-(\text{ヒドロキシメチル})\text{プロパン}-2\text{-アミニウム (トリス塩)}$ 、

40

I-6: $1-(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{エチル二水素ホスフェート}$ 、

I-7: ナトリウム $1-(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{エチルホスフェート}$ 、または

I-8: $1-(4-(4-((1-((1r, 4r)-4\text{-エトキシシクロヘキシル})-3-(\text{ピリミジン}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})\text{カルバモイル})\text{チアゾール}-2\text{-イル})-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル})\text{エチル水素ホスフェート 1, 3-ジ}$

50

ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム(トリス塩)から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項18】

IRAK酵素を阻害するための方法であって、前記酵素を、有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項19】

接触させることが、前記化合物を対象に投与することを含む、請求項18に記載の方法。

10

【請求項20】

IRAK阻害剤が指示される疾患または状態について対象を治療するための方法であって、有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物または請求項17に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項21】

前記疾患または状態が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性障害、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、過剰増殖性障害、移植、精子運動性、赤血球欠乏、移植片拒絶反応、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節障害、鎌状赤血球疾患、化学物質もしくは放射線誘発性肺損傷、出血熱、またはそれらの組み合わせを含む、請求項20に記載の方法。

20

【請求項22】

前記疾患または状態が、再生不良性貧血、アトピー性皮膚炎、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、原発性胆汁性肝硬変、膿皮症、硬化性胆管炎、全身性若年性特発性関節炎、化膿性汗腺炎、サイトカイン放出症候群、または骨髓異形成症候群(MDS)を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型真性糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、膵臓炎、カポジ肉腫、骨髓異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、請求項20に記載の方法。

30

【請求項24】

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱及び感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性及び過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、ニキビ、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病と関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、粉塵喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息及び気道過敏、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患及び血栓症によって引き起こされる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、熱傷と関連する腸病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランーバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発神経炎、単発神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球癆、再生不良性貧血、無形成貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、

40

50

悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の防止もしくは発毛 (hair germination) の提供ならびに／または発毛 (hair generation) 及び育毛 (hair growth) の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症及びセザリール症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患時に起こる器官の虚血性再灌流傷害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線照射によって引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物によって引き起こされる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、硝子体瘢痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ性火傷、皮膚炎多形紅斑 (dermatitis erythema multiforme)、線状IgA水疱性皮膚炎、及びセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、環境汚染によって引き起こされる疾患、老化、発がん、癌腫の転移、及び高山病、ヒスタミンもしくはロイコトリエン-C4放出によって引き起こされる疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝壊死、毒素によって引き起こされる壊死、ウイルス性肝炎、ショックもしくは無酸素症、B-ウイルス性肝炎、非A／非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の急性増悪、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、がん、老人性認知症、パーキンソン病、外傷、CRS、ARDS、AKI、または慢性細菌感染である、請求項21に記載の方法。

10

20

【請求項25】

前記疾患または状態が、真性多血症を除く骨髓増殖性新生物 (MPN)、PDGFRA再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PDGFRB再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、FGFR1再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PCM1-JAK2を伴う骨髓／リンパ系新生物、骨髓異形成性／骨髓増殖性新生物 (MDS/MPN)、骨髓肉腫、ダウン症候群に関連する骨髓増殖、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、及び／またはTリンパ芽球性白血病／リンパ腫から選択されるリンパ系新生物を含む、請求項20に記載の方法。

30

【請求項26】

前記リンパ系新生物が、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性好中球性白血病 (CNL)、原発性骨髓線維症 (PMF)、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、またはそれらの組み合わせから選択される骨髓増殖性新生物である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記リンパ系新生物が、慢性骨髓性白血病である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記リンパ系新生物が、慢性骨髓単球性白血病、異型慢性骨髓性白血病 (aCML)、若年性骨髓単球性白血病 (JMML)、環状鉄芽球及び血小板増加症を伴うMDS/MPN (MDS/MPN-RS-T)、またはそれらの組み合わせから選択される骨髓異形成／骨髓増殖性新生物である、請求項25に記載の方法。

40

【請求項29】

前記リンパ系新生物由来の前記対象を特定することを更に含む、請求項25に記載の方法。

【請求項30】

前記リンパ系新生物が慢性骨髓単球性白血病であり、

前記対象を特定することが、 $1 \times 10^9 / L$ 以上の持続性末梢血単球増加と白血球 (WBC) 分画の10%以上を占める単球とを有する対象を特定することを含み、

PDGFRA、PDGFRB、及びFGFR1遺伝子並びにPCM1-JAK2融合遺

50

伝子の再構成が観察されない、
請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記治療方法が、IRAK 阻害剤が指示される疾患または状態を治療するための方法である、請求項 31 に記載の使用のための化合物。

【請求項 33】

前記疾患または状態が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性障害、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、過剰増殖性障害、移植、精子運動性、赤血球欠乏、移植片拒絶反応、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節障害、鎌状赤血球疾患、化学物質もしくは放射線誘発性肺損傷、出血熱、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 31 または請求項 32 に記載の使用のための化合物。

10

【請求項 34】

インビボ治療用の医薬の製造における、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 17 に記載の組成物の使用。

【請求項 35】

前記医薬が、IRAK 阻害剤が指示される疾患または状態を治療するための医薬である、請求項 34 に記載の化合物または組成物の使用。

20

【請求項 36】

前記疾患または状態が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性障害、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、過剰増殖性障害、移植、精子運動性、赤血球欠乏、移植片拒絶反応、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節障害、鎌状赤血球疾患、化学物質もしくは放射線誘発性肺損傷、出血熱、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 34 または請求項 35 に記載の化合物または組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022 年 3 月 23 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 322, 955 号の先の出願日の利益を主張し、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

分野

本開示は、例えば、インターロイキン受容体関連キナーゼ (IRAK) を阻害するための、ならびに IRAK に関連する疾患及び状態を治療するための、ピラゾール化合物、ならびに当該化合物を作製及び使用するための方法の実施形態に関する。

【背景技術】

40

【0003】

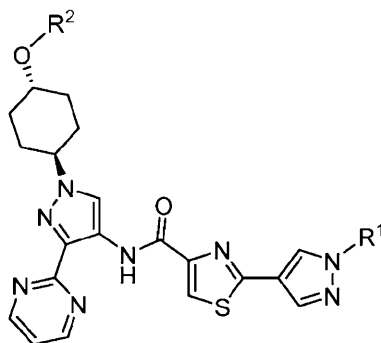
インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ (IRAK) は、トール様受容体 (TLR) 及びインターロイキン-1 受容体 (IL-1R) シグナル伝達プロセスなどのシグナル伝達プロセスの重要なメディエーターである。IRAK は、炎症、アポトーシス、及び細胞分化を制御するシグナル伝達ネットワークの調節に関与している。4 つの IRAK 遺伝子は、ヒトゲノム (IRAK1、IRAK2、IRAK3 及び IRAK4) において識別されており、研究は、異なる、非冗長な生物学的役割を明らかにしている。IRAK1 及び IRAK4 は、キナーゼ活性を示すことが示されている。

【発明の概要】

【0004】

50

式 I による構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する化合物の実施形態が、本明細書に開示される。



式 I

式 I に関しては、 R^1 が、H、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホラミデート、またはアルキルホスフェート、例えば、H、アルキル、または -アルキル OP(O)(OR)₂、例えば、-CH(CH₃)OP(O)(OR)₂ または -CH₂OP(O)(OR)₂ であり、式中、各 OR が、-OH、-Oアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oアラルキル、または -O-M⁺ であり、式中、M⁺ が、単一の正電荷を有する対イオンであり、 R^2 が、C₁-6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、C₁-4 アルキルである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 II による構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

【0005】

一実施形態において、 R^1 は、H である。別の実施形態において、 R^1 は、C₁-6 アルキルである。更なる実施形態において、 R^1 は、-CH₂OP(O)(OR)₂ であり、かつ -CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂OP(O)(OC₁₋₆アルキル)₂、または -CH₂OP(O)(O-M⁺)₂、例えば、-CH₂OP(O)(O-Na⁺)₂ であり得る。更なる実施形態において、 R^1 は、-CH(CH₃)OP(O)(OR)₂ であり、かつ -CH(CH₃)OP(O)(OH)₂、-CH(CH₃)OP(O)(OC₁₋₆アルキル)₂、または -CH(CH₃)OP(O)(O-M⁺)₂、例えば、-CH(CH₃)OP(O)(O-Na⁺)₂ であり得る。

【0006】

化合物は、遊離塩基形態、または塩形態、例えば、共結晶形態、例えば、酒石酸塩共結晶またはトリ塩共結晶であり得る。

【0007】

本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的組成物もまた、本明細書に開示される。

【0008】

IRAK 酵素を阻害するための方法は、本明細書に開示される。この方法は、酵素を、有効量の本明細書に開示される化合物と接触させることを含み得る。いくつかの実施形態において、酵素に接触させることは、化合物を対象に投与することを含む。

【0009】

IRAK 阻害剤が指示される疾患または状態の対象を治療するための方法もまた、本明細書に開示される。この方法は、有効量の本明細書に開示の化合物またはその薬学的組成物を、対象に投与することを含み得る。疾患または状態は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性障害、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、過剰増殖性障害、移植、精子運動性、赤血球欠乏、移植片拒絶反応、肺損傷、呼吸器疾患、虚

10

20

30

40

50

血状態、細菌感染、ウイルス感染、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態において、疾患または状態は、再生不良性貧血、アトピー性皮膚炎、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、原発性胆汁性肝硬変、膿皮症、硬化性胆管炎、全身性若年性特発性関節炎、化膿性汗腺炎、サイトカイン放出症候群、または骨髓異形成症候群（MDS）を含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、疾患または状態は、リンパ系新生物を含む。リンパ系新生物は、真性多血症を除く骨髓増殖性新生物（MPN）、PDGFR α 再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PDGFR β 再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、FGFR1再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PCM1-JAK2を伴う骨髓／リンパ系新生物、骨髓異形成性／骨髓増殖性新生物（MDS／MPN）、骨髓肉腫、ダウン症候群に関連する骨髓増殖、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、及び／またはTリンパ芽球性白血病／リンパ腫から選択されるリンパ系新生物から選択され得る。いくつかの実施形態において、リンパ系新生物は、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、原発性骨髓線維症（PMF）、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、またはそれらの組み合わせから選択される骨髓増殖性新生物である。ある特定の実施形態において、リンパ系新生物は、慢性骨髓性白血病である。

10

【0011】

任意の実施形態において、本方法は、リンパ系新生物由来の対象を特定することを更に含み得る。ある特定の実施形態において、リンパ系新生物は、慢性骨髓単球性白血病であり、対象を特定することは、 1×10^9 / L以上の持続性末梢血単球増加及び白血球（WBC）分画の10%以上を占める単球を有する対象を特定することを含み、PDGFR α 、PDGFR β 、またはFGFR1遺伝子及びPCM1-JAK2融合遺伝子の再構成が観察されない。

20

【0012】

技術の前述及び他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0013】

詳細な説明

30

I. 定義

以下の用語及び方法の説明は、本開示をより良好に説明し、本開示の実施において当業者を導くために提供される。「a」、「an」、及び「the」という単数形は、文脈で明確に別段指示されない限り、1つまたは2つ以上を指す。「または」という用語は、別段文脈が明確に示されない限り、記述される代替的な要素の単一の要素、または2つ以上の要素の組み合わせを指す。本明細書で使用される場合、「含む（comprises）」は、「含む（includes）」を意味する。したがって、「AまたはBを含む」は、追加の要素を除外せずに「A、B、またはA及びBを含む」ことを意味する。本明細書で引用された特許及び特許出願を含む全ての参考文献は、参照により組み込まれる。

【0014】

40

別段の指示がない限り、本明細書または特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量、割合、温度、時間などの特性を表す全ての数値は、「約」という用語によって修正されるものとして理解されるべきである。したがって、別段の指示がない限り、黙示的または明示的に示される数値パラメータは、標準的な試験条件／方法下で求められる所望の特性及び／または検出の限界に依存し得る近似値である。考察される先行技術から実施形態を直接的かつ明示的に区別する場合、実施形態の数値は、「約」という語が記載されない限り、近似値ではない。

【0015】

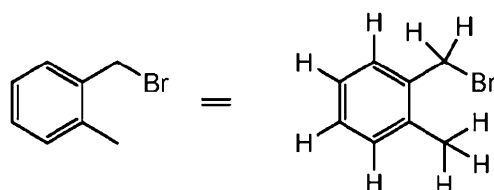
別段説明されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記

50

載されるものと類似または同等の方法及び材料が本開示の実施または試験に使用され得るが、好適な方法及び材料が以下に記載される。材料、方法、及び実施例は、例示的であるにすぎず、限定することを意図するものではない。

【0016】

化学構造が描示または説明されている場合、別段明らかに記述されない限り、全ての炭素は、水素を含むとみなされるので、各炭素は、4の原子価に一致する。例えば、以下の概略図の左側の構造には、暗示された9個の水素原子が存在する。9個の水素原子は、右側の構造に描示されている。



10

【0017】

場合によっては、構造内の特定の原子は、水素または水素原子を有する、例えば、 $-CH_2CH_2-$ としてテキスト形式では記載される。有機構造の記載に簡潔性及び簡素性を提供するために、前述の記載技法が化学分野では一般的であることが当業者によって理解されるであろう。

20

【0018】

当業者は、定義が、特定の化合物を更に説明するために組み合わせられ得ることを理解するであろう。例えば、ヒドロキシ脂肪族は、ヒドロキシ($-OH$)基で置換された脂肪族基を指し、ハロアルキルアリールは、アルキル基で置換されたアリール基を指し、アルキル基もハロゲンで置換され、アリールは置換基の塩基名であるため、親構造への結合点はアリール部分を通じている。

【0019】

本明細書で使用される場合、例えば、「置換アリール C_{1-8} アルキル」という用語における「置換」という用語は、全ての続く修飾語句を指し、置換が、アリール C_{1-8} アルキル基の、「 C_{1-8} アルキル」部分、「アリール」部分、または両方の部分に生じ得る。また例として、アルキルは、置換シクロアルキル基を含む。

30

【0020】

「置換」は、指定された基または部分を修飾するために使用される場合、指定された基または部分のうちの少なくとも1個、おそらく2個以上の水素原子が、以下に定義されるのと同じかまたは異なる置換基で独立して置き換えられることを意味する。特定の実施形態において、基、部分、または置換基は、「非置換」または「置換」のいずれかとして明示的に定義されない限り、置換または非置換であり得る。したがって、本明細書に指定される基のうちのいずれも、非置換または置換であり得る。特定の実施形態において、置換基は、置換されるものとして明示的に定義されてもされなくてもよいが、置換されていてもよいことが依然として企図される。例えば、「アルキル」置換基は、非置換または置換であり得るが、「非置換アルキル」は置換され得ない。

40

【0021】

一実施形態において、置換される基は、1つの置換基、2つの置換基、置換基、または4つの置換基を有する。

【0022】

追加的に、基または部分が置換された置換基で置換されている実施形態において、そのような置換された置換基の入れ子は3つまでに制限され、それによってポリマーの形成を防止する。したがって、親構造に結合している、それ自体が第3の基の置換基である第2

50

の基の置換基である第1の基を含む基または部分において、第1の（最も外側の）基は、非置換の置換基でのみ置換され得る。例えば、 $-(\text{ヘテロアリール}-1)-(\text{ヘテロアリール}-2)-(\text{ヘテロアリール}-3)$ を含む基において、ヘテロアリール-3は、それ自体が置換されていない置換基でのみ置換され得る。

【0023】

「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル基、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはシクロアルキニルなどのそれらの環式バージョンを含み、直鎖及び分岐鎖の配置、ならびに同様に全ての立体異性体及び位置異性体を更に含む、実質的に炭化水素ベースの基または部分を指す。別段明示的に記述されない限り、脂肪族基は、1～25個の炭素原子、例えば、1～15、1～10、1～6、または1～4個の炭素原子を含有し、環式脂肪族は、3～25個の炭素原子、例えば、3～15、3～10、3～6、または3～4個の炭素原子を含有する。

10

【0024】

「アシル」は、Rが、H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、複素環式、または芳香族である、基 $-C(O)R$ を指す。例示的なアシル部分としては、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_6$ ハロアルキル $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アルケニル、 $-C(O)$ シクロアルケニル、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、または $-C(O)$ ヘテロシクリルが挙げられるが、これらに限定されない。具体例としては、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)Et$ 、または $-C(O)$ シクロプロピルが挙げられる。

20

【0025】

「アルキル」は、1～25個の炭素原子、典型的には1～6個の炭素原子（ C_1-C_6 アルキル）などの1～10個の炭素原子を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。アルキル部分は、置換または非置換であり得る。この用語は、別段の定めがない限り、例として、直鎖及び分岐鎖ヒドロカルビル基、シクロアルキル基、ならびに $-CH_2$ シクロプロピル基などのそれらの組み合わせを含む。シクロアルキルは、3～15個の炭素原子、典型的には、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～4個の炭素原子を有する環式脂肪族基を指す。シクロアルキル基は、単一の環（例えば、シクロヘキシル）であり得るか、または縮合、架橋、もしくはスピロ環式系などにおける複数の環を含み得、そのうちの少なくとも1つが、脂肪族であるが、但し、結合点が、シクロアルキル基の脂肪族領域の原子であることを条件とする。例示的なアルキル基としては、メチル（ CH_3 ）、エチル（ $-CH_2CH_3$ ）、*n*-プロピル（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、イソプロピル（ $-CH(CH_3)_2$ ）、*n*-ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、イソブチル（ $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ）、*sec*-ブチル（ $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ）、*tert*-ブチル（ $-C(CH_3)_3$ ）、*n*-ペンチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、ネオペンチル（ $-CH_2C(CH_3)_3$ ）、シクロプロピル、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、 $-CH_2$ シクロプロピル、 $-CH_2$ シクロブチル、 $-CH_2$ シクロペンチル、または $-CH_2$ シクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0026】

「アミド」は、基 $-N(H)$ アシル、または $-C(O)$ アミノを指す。

40

【0027】

「脂肪族」は、脂肪族部分を介して親に結合したアリール基を指す。脂肪族としては、ベンジル及びフェニルエチルなどのアラルキルまたはアリールアルキル基が挙げられる。

【0028】

「アラルキル」は、アルキル部分を介して親に結合したアリール基を指す。アラルキルとしては、ベンジル及びフェニルエチルなどの基が挙げられる。

【0029】

「アリール」は、別段指定されない限り、単一の環（例えば、フェニル）または少なくとも1つの環が芳香族である複数の縮合環（例えば、ナフチル）を有する、5～15個の

50

環原子の芳香族基を指す。複数の環を有する基であって、そのうちの少なくとも1つが芳香族であり、1つが芳香族でない基については、それにもかかわらず、そのような基は、化合物の残りの部分への結合点が、アリール基の芳香族部分の原子を介するものであることを条件として、「アリール」と称される。アリール基は、単環式、二環式、三環式、または四環式であり得る。別段記述されない限り、アリール基は、置換または非置換であり得る。

【0030】

「カルボキシル」、「カルボキシ」、または「カルボキシレート」は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ 、またはその塩を指す。

【0031】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、Rが、アリール及びヘテロアリールを含む、脂肪族、ヘテロ脂肪族、及びヘテロ環式である、基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ を指す。

【0032】

「脂環式」は、単一の環（例えば、シクロヘキシル）、または縮合、架橋、もしくはスピロ環式系などにおける複数の環を有する環式の脂肪族基を指し、そのうちの少なくとも1つが、脂肪族であるが、但し、結合点が、脂環式基の脂肪族領域の原子を介するものであることを条件とする。脂環式としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルを含む飽和及び不飽和系が挙げられる。例示的な脂環式基としては、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、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを指す。

【0034】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルキル部分を指す。例示的なハロアルキル部分は、 CF_3 である。

【0035】

「ヘテロシクリル」及び「ヘテロ環」は、芳香族及び非芳香族環系を指し、より具体的には、炭素原子及び1～5個などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む安定な3～15員環部分を指す。ヘテロシクリル部分は、単環式部分であり得るか、または二環式もしくは三環式環系などにおけるように複数の環を含み得るが、但し、環のうちの少なくとも1つが、ヘテロ原子を含有することを条件とする。そのような多環部分は、縮合または架橋環系、ならびにスピロ環式系を含むことができ、ヘテロシクリル部分の窒素、リン、炭素、ケイ素、またはイオウ原子は、任意選択的に様々な酸化状態に酸化され得る。便宜上、窒素、具体的には、限定されないが、環状芳香族窒素として定義されるものは、特定の例においてそのように明らかに定義されていないが、それらの対応するN-オキシド形態を含むことを意味する。加えて、環状窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。ヘテロ環としては、ヘテロアリールまたは芳香族ヘテロシクリル部分、及びヘテロシクロアルキルなどの部分的または完全に飽和したヘテロシクリル環である非芳香族ヘテロシクリル部分が挙げられる。

【0036】

「ヘテロアリール」は、別段指定されない限り、少なくとも1個の炭素原子、及びN、S、O、P、またはSiなどの少なくとも1個のヘテロ原子を含む、5～15個の環原子からの芳香族基または部分を指す。ヘテロアリール基または部分は、単一の環（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラゾリル）または複数の縮合環（例えば、インドリル、ベンゾピラゾリル、またはピラゾロピリジニル）を含み得る。ヘテロアリール基または部分は、例えば、単環式、二環式、三環式、または四環式であり得る。別段記述されない限り、ヘテロアリール基または部分は、置換または非置換であり得る。

【0037】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1個の炭素原子、典型的には複数の炭素原子、及び1～5個などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む安定な3～15員の非芳香族環部分を指す。ヘテロ原子（複数可）は、窒素、リン、酸素、ケイ素、またはイオウ原子（複数可）であり得る。ヘテロシクロアルキル部分は、単環式部分であり得るか、または二環式もしくは三環式環系などの複数の環を含み得るが、但し、環のうちの少なくとも1つが、ヘテロ原子を含有することを条件とする。そのような多環部分は、縮合または架橋環系、ならびにスピロ環式系を含むことができ、ヘテロシクロアルキル部分の任意の窒素、リン、炭素、ケイ素、またはイオウ原子は、明示的に除外または文脈によって除外されない限り、任意選択的に様々な酸化状態に酸化され得る。便宜上、窒素、具体的には、限定されないが、環状芳香族窒素として定義されるものは、特定の例においてそのように明らかに定義されていないが、それらの対応するN-オキシド形態を含むことを意味する。加えて、環状窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。

10

【0038】

ヘテロシクロアルキル基の例としては、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、ピロリジニル、4-ピペリドニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、モルホリニル、ジアザビシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、及びテトラヒドロピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

「ホスフェート」は、各 $-OR'$ が、独立して、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -アリール、もしくは $-O$ -アラルキルなどの $-O$ -脂肪族であるか、または $-OR'$ が、 $-O-M^+$ であり、式中、 M^+ が、本明細書に開示されるように、単一の正電荷を有する対イオンである、基 $-O-P(O)(OR')_2$ を指す。例えば、各 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ などのアルカリイオン、 $^+N(R'')_4$ などのアンモニウムイオン（各 R'' が、独立して、 H 、脂肪族、例えば、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはそれらの組み合わせであり得る）、ヘテロシクリル、もしくはアリール、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸、メグルミンなどのアミノ糖、または $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオンであり得る。アルキルホスフェートは、 $-CH_2O-P(O)(OR')_2$ または $-CH_2(CH_3)O-P(O)(OR')_2$ などの基-アルキル-ホスフェート、例えば、 $-CH_2OP(O)(O-isopropyl)_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)(O-tert-butyl)_2$ 、 $-CH_2OP(O)(O-tert-butyl)_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OCH_2OCO_2isopropyl)_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 、または $-CH_2OP(O)(O-Na^+)_2$ 、 $-CH_2OP(O)(O^-)_2Mg^{2+}$ 、または $-CH_2OP(O)(OH)(O-Na^+)$ などのその塩を指す。

20

30

【0040】

「ホスホラミデート」は、各 R' が、独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアラルキルなどの脂肪族であるか、または $-OR'$ が、 $-OM^+$ であり、式中、 M^+ が、本明細書に開示されるように、単一の正電荷を有する対イオンである、基 $-O-P(O)(OR')(N(R'_2))$ を指す。例えば、各 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ などのアルカリイオン、 $^+N(R'')_4$ などのアンモニウムイオン（各 R'' が、独立して、 H 、脂肪族、例えば、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはそれらの組み合わせであり得る）、ヘテロシクリル、もしくはアリール、アルギニンもしくはリジンなどのアミノ酸、メグルミンなどのアミノ糖、または $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオンであり得る。アルキルホスホラミデートは、基-アルキル-ホスホラミデート、例えば、 $-CH_2O-P(O)(OR')(N(R'_2))$ または $-CH_2(CH_3)O-P(O)(OR')(N(R'_2))$ 、例えば、 $-CH_2OP(O)(O-フェニル)[NHC(CH_3)CO_2isopropyl]$ 、または $-CH_2OP(O)(OH)(N(H)アルキル)$ 、またはその塩、例えば、 $-CH_2OP(O)(O-Na^+)(N(H)アルキル)$ を指す。

40

50

【0041】

「患者」または「対象」は、哺乳動物及び他の動物、具体的にはヒトを指す。したがって、開示される方法は、ヒトの療法及び獣医の用途の両方に適用可能である。

【0042】

「薬学的に許容される賦形剤」は、活性成分の製剤中に含まれる、活性成分以外の物質を指す。本明細書で使用される場合、賦形剤は、薬学的組成物の粒子内に組み込まれ得るか、または薬学的組成物の粒子と物理的に混合され得る。賦形剤は、例えば、活性剤を希釈するため、及び／または薬学的組成物の特性を変更するために使用され得る。賦形剤としては、付着防止剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、香料、甘味料、着色料、潤滑剤、流動促進剤、吸着剤、防腐剤、アジュバント、担体、またはビヒクルを挙げることができるが、これらに限定されない。賦形剤は、デンプン及び修飾デンプン、セルロース及びセルロース誘導体、糖類ならびに二糖類、多糖類、及び糖アルコールなどの糖類の誘導体、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、抗酸化剤、アミノ酸、または防腐剤であり得る。例示的な賦形剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）、トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩（ビタミンE TP GS、またはTP GSとしても知られている）、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タルトラジン、アスパルタム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウム、またはラノリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

「アジュバント」は、他の薬剤、典型的には活性成分の効果を変更する賦形剤である。アジュバントは、多くの場合、薬理的及び／または免疫学的薬剤である。アジュバントは、免疫応答を増加させることによって活性成分の効果を変更することができる。アジュバントはまた、配合物の安定剤として作用し得る。例示的なアジュバントとしては、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死滅細菌、スクアレン、洗浄剤、サイトカイン、パラフィン油、及びフロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバントなどの組み合わせアジュバントが挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「薬学的に許容される担体」は、懸濁助剤、可溶化助剤、またはエアロゾル化助剤などの担体またはビヒクルである賦形剤を指す。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005)（参照により本明細書に組み込まれる）は、1つ以上の治療的組成物及び追加の薬学的薬剤の薬学的送達に好適な、例示的な組成物及び配合物について記載している。

【0045】

一般に、担体の性質は、用いられる特定の投与様式に依存する。例えば、非経口配合物は、通常、ビヒクルとして、水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの薬学的及び生理学的に許容される流体を含む、注射可能な流体を含む。いくつかの例では、薬学的に許容される担体は、対象への（例えば、非経口、筋肉内、または皮下注射による）投与に好適であるように滅菌され得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与される薬学的組成物は、湿潤剤または乳化剤、防腐剤、及びpH緩衝剤などの、例えば、酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタンなどの少量の非毒性補助物質を

含有し得る。

【0046】

「薬学的に許容される塩」は、当業者に既知であろうように、多様な有機及び無機の対イオンに由来する化合物の薬学的に許容される塩を指し、例としてのみ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ、分子が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機酸または無機酸の塩が挙げられる。「薬学的に許容される酸付加塩」は、酸パートナーによって形成されながら、遊離塩基の生物学的有効性を保持する「薬学的に許容される塩」のサブセットである。特に、開示の化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、アジピン酸、アスパラギン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ゲンチシン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、キシナホ酸 (xinafoic acid) などの有機酸を含むがこれらに限定されない、多様な薬学的に許容される酸とともに塩を形成する。「薬学的に許容される塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基に由来する「薬学的に許容される塩」のサブセットである。例示的な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、一級、二級、及び三級アミンの塩、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミン、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂が挙げられる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。(例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19を参照されたい(参照により本明細書に組み込まれる)。特に開示の実施形態において、ピラゾール化合物は、ギ酸塩またはナトリウム塩であり得る。

【0047】

化合物または組成物に関する「有効量」は、例えば、タンパク質もしくは酵素、特にインターロイキン-1受容体関連キナーゼを阻害するのに、組織、系、対象、もしくは患者において所望の生物学的もしくは医学的応答を引き出すのに、指定された障害もしくは疾患を治療もしくは予防するのに、その症状のうちの1つ以上を改善もしくは根絶するのに、及び／または疾患もしくは障害の発生を予防するのに、特定の所望の結果を達成するのに十分な化合物または組成物の量を指す。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、所望の結果、病状及びその重症度、治療される患者の年齢などに応じて変動するであろう。

【0048】

「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機溶媒、無機溶媒、または両方の混合物であり得る。例示的な溶媒としては、限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール、N, N-ジメチルホルムアミドなどのN, N-ジ脂肪族アミドなどのアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド、水、及びそれらの

組み合わせが挙げられる。本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容されるかまたはされない溶媒と組み合わせられると、溶媒和されていない形態ならびに溶媒和形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和形態は、本明細書に開示の実施形態の範囲にある。

【0049】

本明細書で使用される「治療すること」または「治療」は、患者または対象、具体的には目的の疾患または状態を有するヒトにおける、目的の疾患または状態の治療に関し、例として、

(i) 疾患または状態を阻害すること、例えば、その発症を阻止または遅らせること、

(ii) 疾患または状態を緩和すること、例えば、疾患もしくは状態もしくはその症状の退行を引き起こすこと、あるいは

(iii) 疾患または状態を安定させること、を含むが、これらに限定されない。

【0050】

本明細書で使用される「予防すること」は、具体的には、そのような患者または対象がその状態にかかりやすいが、まだ疾患または状態を有すると診断されていない場合、疾患または状態が患者または対象で発生するのを予防することに関する。

【0051】

本明細書で使用される場合、「疾患」、「障害」、及び「状態」という用語は、交換可能に使用され得るか、または特定の疾病もしくは状態が、既知の原因となる物質を有しない可能性があり（したがって病因がまだ決定されていない）、したがってまだ疾患として認識されていないが、臨床医によって多少の特定の症状の組が識別されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認識されている点で異なり得る。

【0052】

上の定義及び以下の一般式は、許容されない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図しない。そのような許容されない置換パターンは、当業者によって容易に認識される。

【0053】

本明細書で言及される基のうちのいずれかは、本明細書で定義されるように、少なくとも1つの、場合により2つ以上の置換基によって置換されていてもよい。すなわち、置換基は、別段の文脈が示さない限り、または特定の構造式が置換を排除しない限り、本明細書に定義されるように、1つ以上の置換基によって置換された少なくとも1つの、場合により2つ以上の置換可能な水素を有する。

【0054】

当業者は、化合物が、互変異性、立体配座異性、幾何異性、及び／または光学異性の現象を呈し得ることを理解するであろう。例えば、特定の開示の化合物は、1つ以上のキラル中心及び／または二重結合を含み得、その結果として、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマー、ジアステレオマーなどの立体異性体、及びラセミ混合物などのそれらの混合物として存在し得る。別の例として、ある特定の開示される化合物は、エノール形態、ケト形態、及びそれらの混合物を含む、いくつかの互変異性形態で存在し得る。明細書及び特許請求の範囲内の様々な化合物名、式、及び化合物図は、可能な互変異性体、立体配座異性体、光学異性体、または幾何異性体の形態のうちの1つのみを表し得るので、開示される化合物が、本明細書に記載の化合物の任意の互変異性体、立体配座異性体、光学異性体、及び／または幾何異性体の形態、ならびにこれらの様々な異なる異性体の形態の混合物を包含することを理解するであろう。限定された回転、例えば、アミド結合の周り、またはピラゾール及びピリジニル環などの2つの直接結合した環の間の回転の場合、アトロプ異性体も可能であり、これはまた、本開示の化合物に具体的に含まれる。

【0055】

本開示の化合物の特定の例としては、1つ以上の不斉中心が挙げられる。したがって、これらの化合物は、異なる立体異性体形態で存在し得る。したがって、化合物及び組成物

10

20

30

40

50

は、個々の純粋なエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、またはラセミ混合物を含む立体異性体混合物として提供され得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、少なくとも90%のエナンチオマー過剰、95%のエナンチオマー過剰、97%のエナンチオマー過剰、98%のエナンチオマー過剰、99%のエナンチオマー過剰、99.5%のエナンチオマー過剰、または99.5%を超えるエナンチオマー過剰など、実質的にエナンチオ純粋な形態で合成されるか、または実質的にエナンチオ純粋な形態であるように精製される。

【0056】

任意の実施形態において、化合物、または化合物内の特定の基もしくは部分に存在する任意のまたは全ての水素は、重水素またはトリチウムで置き換えられ得る。したがって、アルキルの列挙は、存在する水素のうちの1つ～最大数が重水素で置き換えることができる場合、重水素化アルキルを含む。例えば、エチルは、 C_2H_5 、または1～5つの水素が、重水素で置き換えられる場合、 C_2H_5 であり得る。

10

【0057】

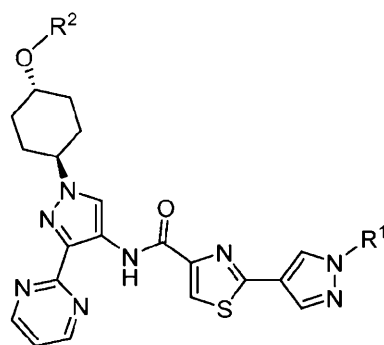
II. 化合物

化合物、化合物を作製する方法、及び化合物を使用する方法が、本明細書に開示される。一実施形態において、開示される化合物は、キナーゼ阻害剤、特にチロシンキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態において、化合物は、IL-17シグナル伝達経路などの1つ以上のサイトカインシグナル伝達経路を遮断するのに有用である。ある特定の実施形態において、開示の化合物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）経路の阻害が治療上有用である状態を治療するのに、有用である。いくつかの実施形態において、化合物は、IRAK1、IRAK2、IRAK3、及び／またはIRAK4などのIRAKタンパク質を直接阻害する。

20

【0058】

本開示の範囲内の例示的な化合物は、一般式I



式I

30

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

40

【0059】

式Iに関して、 R^1 は、H、脂肪族、アシル、ヘテロシクリル、カルボキシルエステル、アミド、アルキルホスホラミデート、またはアルキルホスフェートである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、Hではないか、または代替的に、 R^1 は、水素である。 R^1 が水素である場合、化合物は、遊離塩基であり得るか、または塩の形態であり得る。他の実施形態において、 R^1 は、アルキル、アシル、カルボキシルエステル、アミド、非芳香族ヘテロシクリル、アルキルホスホラミデート、またはアルキルホスフェートである。当業者は、 R^1 がHでない化合物が、例えば、対象に投与されるとき、 R^1 がHである化合物のプロドラッグを作用させ得ることを理解する。

【0060】

50

R^2 は、 C_{1-4} アルキルなどの C_{1-6} アルキルである。

【0061】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、エチルである。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、H、 C_{1-4} アルキルホスフェート、 C_{1-4} アルキルホスホラミデート、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^b)_2$ 、または5員もしくは6員の非芳香族ヘテロシクリルであるが、ある特定の実施形態において、 R^1 は、Hではないか、または、 R^1 は、Hであり、本化合物は、塩である。

【0063】

R^1 部分に関して、 C_{1-6} アルキル部分は、非置換であり得るか、または5員もしくは6員の非芳香族ヘテロシクリル、OH、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-OC(O)-R^c$ 、カルボキシル、もしくはそれらの組み合わせなどで置換され得、

C_{1-6} アシル部分は、非置換であり得るか、または $-C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-4}$ アルキル $-N(R^b)_2$ 、 $N(R^b)_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ アルキル、もしくはそれらの組み合わせで置換され得、

5員もしくは6員のヘテロシクリル部分は、5員もしくは6員の酸素含有ヘテロシクリルであり得、及び／またはヒドロキシル、ヒドロキシメチル、もしくはそれらの組み合わせで置換され得、あるいは、

$-C(O)O-C_{1-6}$ 脂肪族は、 $-OC(O)C_{1-4}$ アルキルもしくは $N(R^b)_2$ で置換されていてもよい $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり得るか、または $-C(O)O-C_{1-6}$ 脂肪族は、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい $-C(O)O-C_{3-6}$ シクロアルキルであり得る。

【0064】

任意の実施形態において、各 R^a は、独立して、5員非芳香族ヘテロシクリル、 $-CH_2N(R^b)_2$ で置換されたアリール、カルボキシルで置換された C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非置換 C_{1-6} アルキル、または、1つ以上の、たとえば1つ、2つ、もしくは3つの $N(R^b)_2$ 、カルボキシル、カルボキシルエステル、 $-OC_{1-6}$ アシル、 $-NHC(O)(NH_2)C_{1-6}$ アルキル、もしくは $-(OCH_2CH_2)_{1-8}N(R^b)_2$ で置換された C_{1-6} アルキルであり、

各 R^b が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、 $-N(R^g)_2$ で置換された C_{1-6} アルキル、カルボキシルエステル、もしくは5員もしくは6員の非芳香族ヘテロシクリルであるか、または2つの R^b が、それらが結合している窒素と一緒に、1つもしくは2つの $-O-$ もしくは $-N(R^g)$ で任意選択的に中断された C_{3-6} 非芳香族ヘテロシクリル部分を形成し、 R^g が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、

$-OC(O)-R^c$ が、アミノ酸に由来し、 $-OC(O)-R^c$ の $-OC(O)-$ 部分が、アミノ酸上の酸部分に対応し、 R^c が、 $-N(R^b)_2$ または窒素含有非芳香族ヘテロシクリル、例えば、5員もしくは6員の不飽和窒素含有ヘテロシクリル、例えば、ピロリジニルを含む。アミノ酸は、天然に生じるアミノ酸などの任意のアミノ酸であり得、グリシン、バリン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、またはプロリンから選択されるアミノ酸であり得る。当業者は、アミノ酸が1つ以上のキラル中心を含む場合、全てのエナンチオマー、ジアステレオマー、及び／またはそれらの混合物が企図されることを理解するであろう。例えば、アミノ酸は、L-アミノ酸、D-アミノ酸、またはそれらの混合物であり得る。いくつかの実施形態において、アミノ酸は、L-アミノ酸である。また、ある特定の実施形態において、 $-OC(O)-R^c$ は、 $-OC(O)CH(NH_2)R^d$ 、

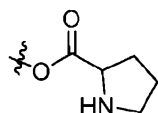
10

20

30

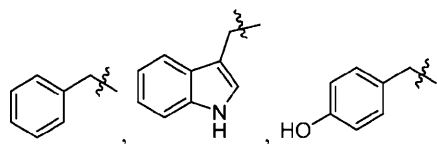
40

50



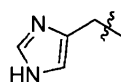
、または $-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ であり、式中、 R^d は、アミノ酸側鎖であり、及び／または H 、 $-\text{CH}_3$ 、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Et}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、

10



、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{NH})\text{NH}_2$ 、

20



、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり得る。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 H 、アルキル、または $-\text{アルキルOP}(\text{O})(\text{OR})_2$ であり、式中、各 OR は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Oアルキル}$ 、 $-\text{Oアリール}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{Oアラルキル}$ 、または $-\text{O}-\text{M}^+$ であり、式中、 M^+ が、単一の正電荷を有する対イオンである。各 OR は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}_6\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(3\sim 15\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{OC}_7\text{アラルキル}$ 、または $-\text{O}-\text{M}^+$ であり得る。いくつかの実施形態において、2つの OR 部分は、異なるが、他の実施形態において、2つの OR 部分は、同じである。

30

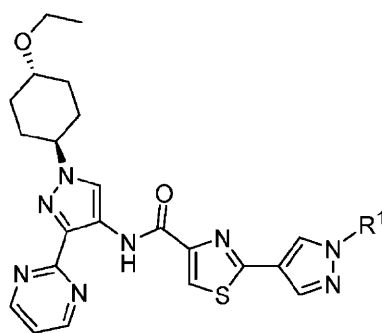
【0066】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、または H 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ などの $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ であり、ある特定の実施形態において、 R^1 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$ である。

40

【0067】

特定の実施形態において、化合物は、式IIによる構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。



式II

式IIに関して、 R^1 は、式Iに関して以前に定義されたものである。

【0068】

式I及びIIのいくつかの実施形態において、 R^1 は、Hである。

【0069】

式I及びIIの他の実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} アルキルなどのアルキルであり、メチルまたはエチルであり得る。

【0070】

式I及びIIのいくつかの他の実施形態において、 R^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキルOP(O)(OR)₂などの $-$ アルキルOP(O)(OR)₂であり、 $-CH_2OP(O)(OR)_2$ 、または $-CH(CH_3)OP(O)(OR)_2$ であり得る。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2OP(O)(OR)_2$ である。一実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ である。別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2OP(O)(OH)(O^-M^+)$ である。別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2OP(O)(O^-M^+)_2$ であり、 $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$ であり得る。また、別の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2OP(O)(OC_{1-6}$ アルキル)₂である。

【0072】

式I及びIIのいくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)OP(O)(OR)_2$ である。一実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)OP(O)(OH)_2$ である。別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)OP(O)(OH)(O^-M^+)$ である。別の実施形態において、 R^1 は、 $-CH(CH_3)OP(O)(O^-M^+)_2$ であり、 $-CH(CH_3)OP(O)(O^-Na^+)_2$ であり得る。また、別の実施形態において、 R^2 は、 $-CH(CH_3)OP(O)(OC_{1-6}$ アルキル)₂である。

【0073】

本明細書に開示される一実施形態において、化合物は、IRAK阻害部分と、IRAK阻害部分をインビボで放出または送達するための手段と、を含む。例として、 R^1 がHではないいくつかの実施形態において、 R^1 は、本明細書に開示される化合物I-1などのIRAK阻害剤を送達するための手段を含む。そのような手段を含む式I及びIIの例示的な実施形態は、本明細書に開示される式及び実施例を考慮すると、当業者には容易に明らかであろう。例として、IRAK阻害部分を送達するための手段を含む式I及びIIの実施形態としては、化合物I-2、I-3、I-6、I-7、及びI-8が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

任意の実施形態において、化合物は、遊離塩基形態であり得るか、または塩であり得る。いくつかの実施形態において、塩は、本明細書に定義される酸付加塩などであるがこれ

10

20

30

40

50

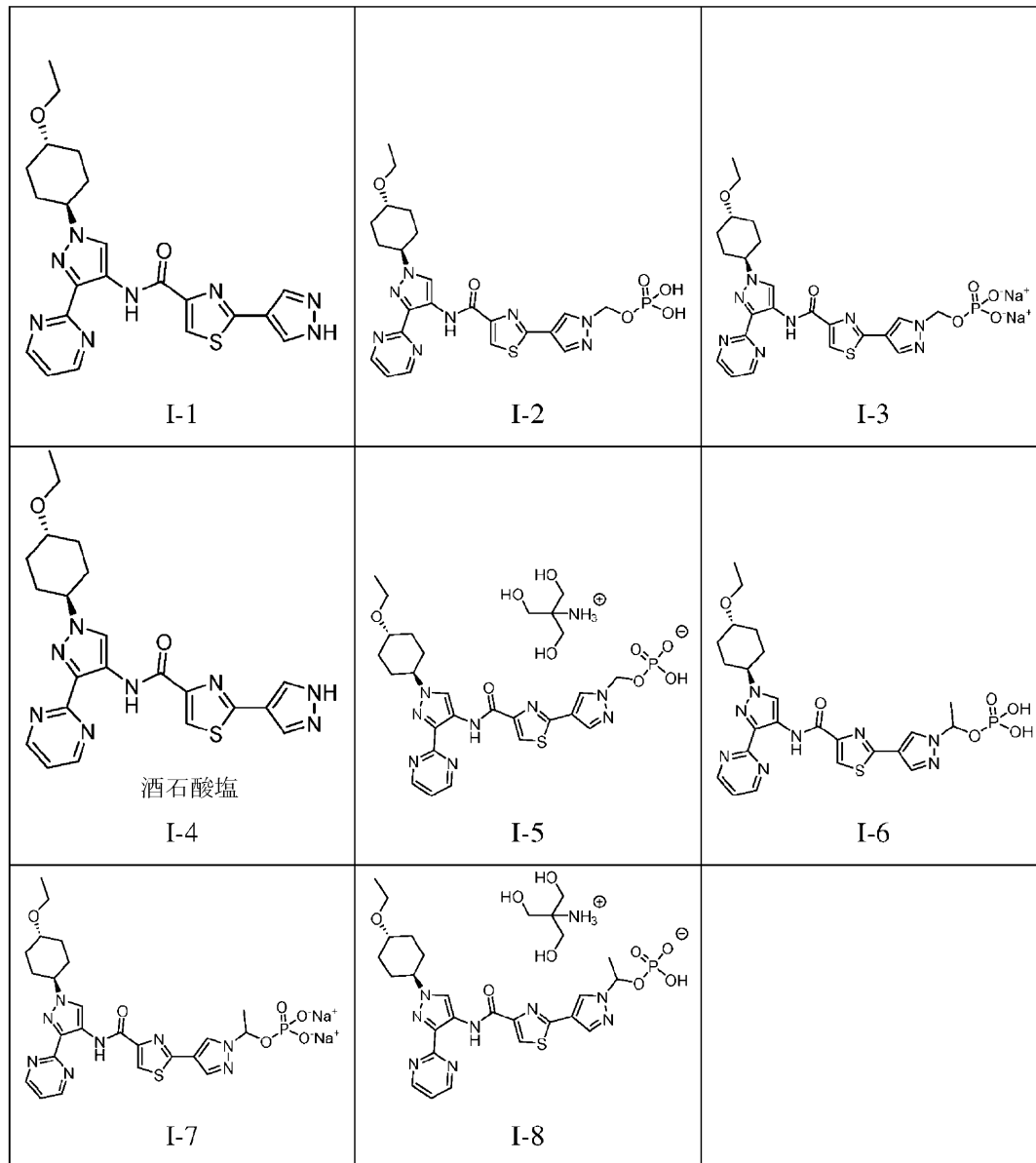
らに限定されない、酸付加塩である。特定の実施形態において、化合物は、酒石酸塩である。

【0075】

別の実施形態において、化合物は、本明細書に定義される塩基付加塩などであるがこれらに限定されない、塩基付加塩の形態である。いくつかの実施形態において、化合物は、ナトリウム塩、例えば、二ナトリウム塩、またはトリス塩である。

【0076】

式Ⅰによる例示的な化合物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない。



10

20

30

40

50

【0077】

式Ⅰによるいくつかの例示的な化合物としては、以下が挙げられる：

Ⅰ-1： N-（1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）チアゾール-4-カルボキサミド、

Ⅰ-2： （4-（4-（（1-（（1r，4r）-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール

－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルニ水素ホスフェート、

Ｉ－３： ナトリウム（４－（４－（（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチルホスフェート、

Ｉ－４： Ｎ－（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チアゾール－４－カルボキサミド酒石酸塩、

Ｉ－５： （４－（４－（（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル水素ホスフェート１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－アミニウム（トリス塩）、

Ｉ－６： １－（４－（４－（（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルニ水素ホスフェート、

Ｉ－７： ナトリウム１－（４－（４－（（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチルホスフェート、または

Ｉ－８： １－（４－（４－（（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル）－３－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル水素ホスフェート１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－アミニウム（トリス塩）。

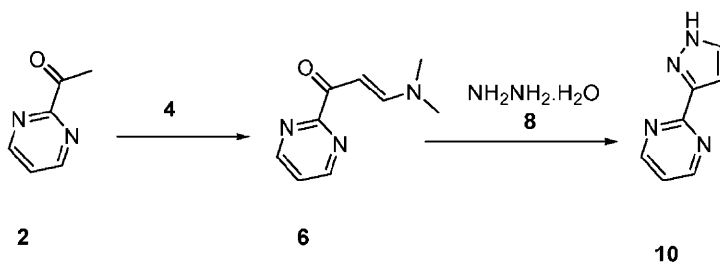
【００７８】

いくつかの実施形態において、式Ⅰ及びⅠⅠのいずれか１つに記載の化合物、またはその塩は、他のⅠＲＡＫ阻害剤と比較して、少なくとも１つの改善された特性を有する。１つ以上の改善された特性としては、融点、ガラス転移温度、流動性、及び／または安定性、例えば、熱安定性、機械的安定性、貯蔵寿命、多形性転移に対する安定性などを含むがこれらに限定されない、物理的特性；吸湿性特性、水及び／または有機溶媒中の溶解性、反応性、賦形剤及び／または送達ビヒクルとの相溶性などであるがこれらに限定されない、化学的特性、及び／またはバイオアベイラビリティ、吸収、分配、代謝、排出、細胞毒性を含む毒性、溶解速度、異なるⅠＲＡＫタンパク質、活性、及び／または半減期に対する１つのⅠＲＡＫタンパク質に対する選択性などの選択性などであるがこれらに限定されない、薬物動態学的特性が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００７９】

ⅠⅠⅠ．合成

開示されるピラゾール化合物は、以下に例示されるように、及び有機合成における当業者によって理解されるであろうように、調製され得る。例示的な合成は、スキーム１に従った以下の第１の反応ステップを含み得る。



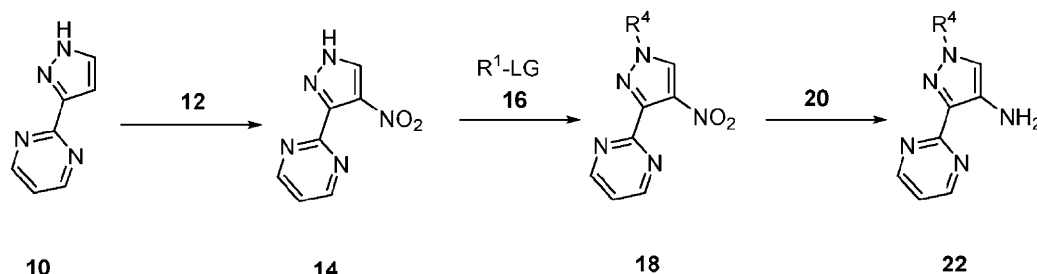
スキーム 1

【0080】

アセチル化合物 2 を、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 4 と反応させて、反応を促進するのに好適な温度で中間化合物 6 を形成する。好適な温度は、典型的には、85℃～130℃である。次いで、中間化合物 6 を、ヒドラジン水和物 8 と反応させて、ピラゾール化合物 10 を形成する。反応は、好適な溶媒、例えば、エタノール、メタノール、またはイソプロパノールなどのアルコール中で実施され、典型的には、還流するように加熱される。

【0081】

例示的な合成における第 2 の反応ステップは、スキーム 2 に従って以下に提供される。



スキーム 2

【0082】

化合物 10 は、好適な硝化試薬または試薬 12 の混合物を使用して硝化されて、化合物 14 を形成する。好適な硝化条件としては、任意選択的に硫酸の存在下で、発煙硝酸などの硝酸と化合物 10 を反応させることが挙げられる。典型的には、化合物 10 及び硝酸は、一方が他方にゆっくりと添加される。氷浴などによる冷却は、約 0℃～50℃未満、0℃～20℃、または 0℃～10℃などの好適な範囲内で反応温度を維持するために使用され得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで反応を進めることができ、反応を促進するために室温まで温めることができ得る。任意選択的に、追加の硝化試薬、または硝化試薬の混合物を添加して、完了に進む反応を促進し得る。次いで、水及び／または氷への添加などによって反応をクエンチし、生成物を水性から分離または抽出し、必要に応じて精製する。本明細書に開示される任意の反応から生成物を精製するのに好適な精製技術としては、限定されないが、結晶化、蒸留、及び／またはクロマトグラフィーが挙げられる。

【0083】

引き続きスキーム 2 を参照して、化合物 14 を化合物 16 と反応させて、化合物 18 を形成する。化合物 16 は、所望の R¹ 部分及び好適な脱離基、LG を含む。好適な脱離基としては、化合物 14 への R¹ 部分の付加を促進するために脱離基としての役割を果たす任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、限定されないが、ハロゲン、典型的にはブromo、クロロまたはヨード、ならびにトシル酸塩またはメシル酸塩基が挙げられる。化合物 14 を、好適な溶媒中、かつ典型的には塩基の存在下で、化合物 16 と反応させる。好適な溶媒としては、非プロトン性溶媒など、反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。好適な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸塩、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸セシウムの反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は、必要に応じて、50℃、100℃以上などに加熱され得るか、または反応は、室温で進行し得る。次いで、化合物 18 を反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

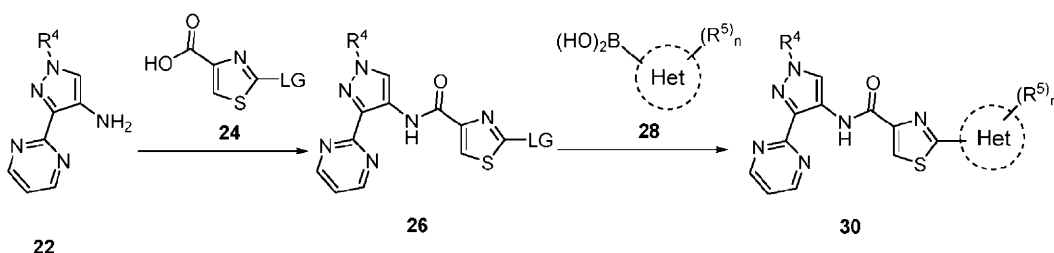
【0084】

次いで、化合物 18 を、ニトロ部分をアミンに還元するのに好適な還元剤 20 と反応させる。好適な還元剤としては、パラジウム触媒などの触媒の存在下での水素ガス、任意選択的に、ニッケル触媒などの触媒の存在下での水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素、酢酸中の金属亜鉛、または水もしくは水及び酸中の鉄粉が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、水素ガスは、炭素触媒上のパラジウムの存在下で、及び酢酸エチルまたはメタノールなどの好適な溶媒中で使用される。いくつかの実施形態において、還元剤及び／または技術の組み合わせが、使用される。例えば、還元は、第 1 の還元剤及び／または技術を含む第 1 の方法を使用して最初に実行され得るが、生成物の混合物をもたらす。第 1 の方法が、繰り返され得、及び／または第 2 の還元剤及び／または技術を含む第 2 の方法が、実行され得る。反応が完了すると、LC-MS、TLC、または HPLC などの分析技術によって示されるように、生成化合物 22 を単離し、必要に応じて精製する。

10

【0085】

例示的な反応配列の第 3 のステップは、スキーム 3 に従って以下に提供される。



20

スキーム 3

【0086】

化合物 22 をカルボン酸 24 と反応させて、化合物 26 を形成する。カルボン酸 24 は、任意の好適な方法によって活性化され、次いで、化合物 22 上のアミンと反応する。好適な活性化方法としては、塩化チオニルで処理することによって、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキソヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) などの塩基で処理することによって、カルボニルジイミダゾール (CDI) で処理することによって、またはジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) などのカルボジイミドで処理することによって、酸塩化物を形成することが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0087】

次いで、化合物 26 を化合物 28 とカップリングさせて、2つの環の間に結合を形成するのに好適な任意のカップリング反応を使用して化合物 30 を形成する。上記の実施例では、ボロン酸カップリングが示されており、化合物 26 上の脱離基 LG は、典型的には、プロモまたはヨードである。他の好適なカップリング官能基としては、トリアルキルスズまたはボロン酸エステルが挙げられる。カップリング反応は、典型的には、好適な触媒の存在下で進行する。ボロン酸カップリングの場合、触媒は、典型的には、PdCl₂(dppf)₂、Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂、酢酸パラジウム、及びトリフェニルホスフィン、またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒である。反応は、ナトリウム、カリウム、または炭酸セシウムなどの塩基の存在下で実施され、ジオキサン、ジオキサン/水、または DME/エタノール/水などの好適な溶媒または溶媒混合物中で実施される。反応は、好適な温度、例えば、50℃~125℃、典型的には約 100℃で加熱し、及び／または好適な時間、例えば、1時間~3日間、6時間~24時間、または 12時間~18時間攪拌して、反応が完了するまで進行するのを

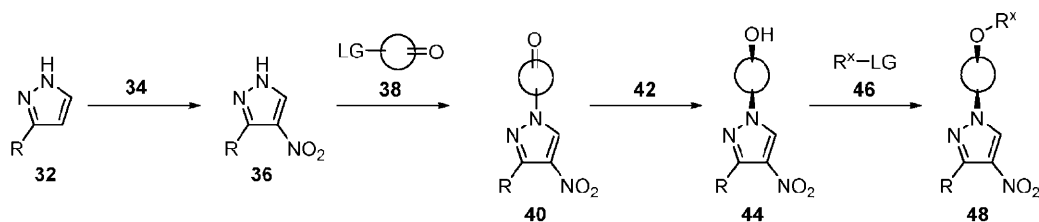
40

50

促進することができる。次いで、化合物 30 を反応混合物から単離し、好適な技術によって精製する。

【0088】

代替の例示的な合成は、スキーム 4 に従った以下の第 1 の反応ステップを含み得る。



スキーム 4

【0089】

化合物 32 は、好適な硝化試薬または試薬 34 の混合物を使用して硝化されて、化合物 36 を形成する。好適な硝化条件としては、任意選択的に硫酸の存在下で、発煙硝酸などの硝酸と化合物 32 を反応させることが挙げられる。典型的には、化合物 32 及び硝酸は、一方が他方にゆっくりと添加される。氷浴などによる冷却は、約 0℃～50℃未満、0℃～20℃、または 0℃～10℃などの好適な範囲内で反応温度を維持するために使用され得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで反応を進めることができ、反応を促進するために室温まで温めることができ得る。任意選択的に、追加の硝化試薬、または硝化試薬の混合物を添加して、完了に進む反応を促進し得る。次いで、水及び／または氷への添加などによって反応をクエンチし、生成物を水性から分離または抽出し、必要に応じて精製する。本明細書に開示される任意の反応から生成物を精製するのに好適な精製技術としては、限定されないが、結晶化、蒸留、及び／またはクロマトグラフィーが挙げられる。

【0090】

引き続きスキーム 4 を参照して、化合物 36 を化合物 38 と反応させて、化合物 40 を形成する。化合物 38 は、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環などの所望の環、及び好適な脱離基 LG を含む。好適な脱離基としては、化合物 36 への環の付加を促進するために脱離基としての役割を果たす任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、限定されないが、ハロゲン、典型的にはブromo、クロロまたはヨード、ならびにトシル酸塩またはメシル酸塩基が挙げられる。化合物 36 を、好適な溶媒中、かつ典型的には塩基の存在下で、化合物 38 と反応させる。好適な溶媒としては、非プロトン性溶媒など、反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。好適な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸塩、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸セシウムの反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は、必要に応じて、50℃、100℃以上などに加熱され得るか、または反応は、室温で進行し得る。次いで、化合物 40 を反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

【0091】

次いで、化合物 40 を、カルボニル部分をヒドロキシルに還元するのに好適な還元剤 42 と反応させる。好適な還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、または水素化アルミニウムリチウムが挙げられる、これらに限定されない。反応は、アルコール、特にメタノールまたはエタノール、THF、またはジエチルエーテルなどの、反応を促進するのに好適な溶媒中で行われる。反応は、必要に応じて、50

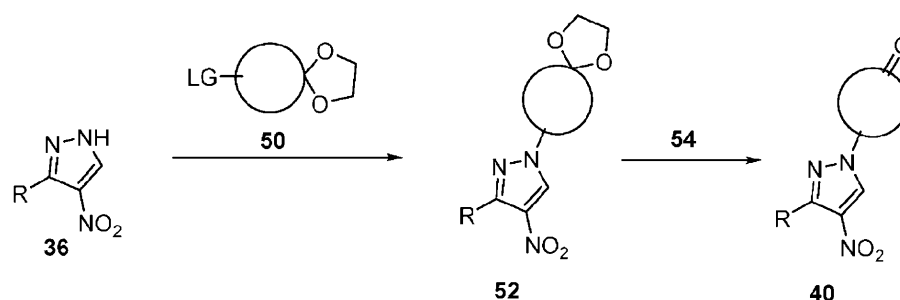
℃、100℃以上などに加熱され得るか、20℃未満、10℃未満、0℃以下などに冷却され得るか、または反応は、室温で進行され得る。反応が完了すると、LC-MS、TLCまたはHPLCなどの分析技術によって示されるように、生成化合物44を、カラムクロマトグラフィーなどの好適な技術によって、必要に応じて単離し、精製する。

【0092】

任意選択的に、化合物44を化合物46と反応させて、化合物48を形成し得る。化合物46は、所望のR^x部分及び好適な脱離基、LGを含む。好適な脱離基としては、化合物44へのR^x部分の付加を促進するために脱離基としての役割を果たす任意の基が挙げられる。好適な脱離基としては、ハロゲン、典型的にはブロモ、クロロまたはヨード、ならびにトシル酸塩またはメシル酸塩基が挙げられるが、これらに限定されない。化合物44を、好適な溶媒中で、かつ典型的には、反応を促進する塩基または他の試薬（複数可）の存在下で、化合物46と反応させる。好適な溶媒としては、非プロトン性溶媒など、反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。反応を促進する好適な塩基または試薬としては、トリフレート銀、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、水素化ナトリウム、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、化合物46を、反応物とゆっくりと組み合わせる。氷浴などによる冷却は、約0℃～50℃未満、0℃～20℃、または0℃～10℃などの好適な範囲内で反応温度を維持するために使用され得る。添加が完了した後、反応が実質的に完了するまで反応を進めることができるか、または反応を促進するために、室温まで温めることができ得るか、または反応を、例えば50℃、100℃以上に加熱され得る。反応が完了すると、LC-MS、TLCまたはHPLCなどの分析技術によって示されるように、生成化合物48を、カラムクロマトグラフィーなどの好適な技術によって、必要に応じて単離し、精製する。

【0093】

代替的に、化合物40は、スキーム5に従って、例示的な合成経路によって調製される。



【0094】

スキーム5に関して、化合物36を、化合物50と反応させて、化合物52を形成する。化合物50は、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環などの所望の環、好適な脱離基、LG、及びアセタールまたはケタールなどの保護されたカルボニル部分を含む。上記の実施例では、環状ケタール部分が示される。好適な脱離基としては、化合物36への環の付加を促進するために脱離基としての役割を果たす任意の基が挙げられ、ハロゲン、典型的には、ブロモ、クロロ、またはヨード、ならびにトシレートまたはメシレート基が挙げられるが、これらに限定されない。化合物36を、好適な溶媒中、かつ典型的には塩基の存在下で、化合物50と反応させる。好適な溶媒としては、非プロトン

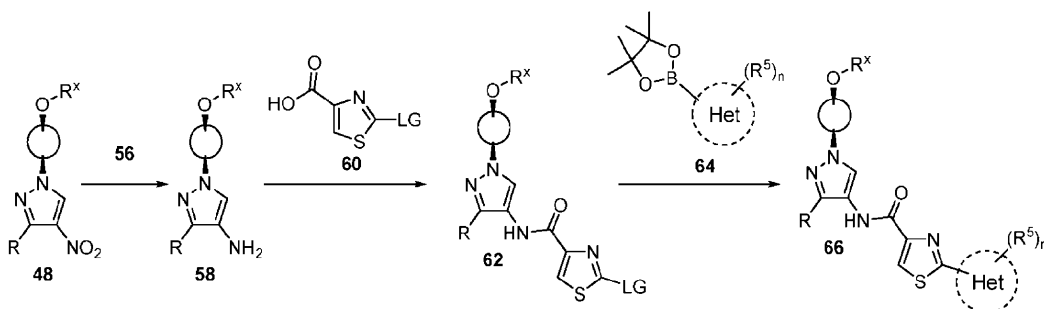
性溶媒など、反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。好適な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸塩、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸セシウムの反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は、必要に応じて、50℃、100℃以上などに加熱され得るか、または反応は、室温で進行し得る。次いで、化合物52を反応混合物から単離し、カラムクロマトグラフィーなどの好適な技術によって、必要に応じて精製する。

【0095】

次いで、化合物52を好適な試薬54と反応させて、化合物40を形成する。試薬54は、保護基を除去する、及び／またはカルボニル部分を形成するのに好適な任意の試薬であり得る。スキーム5に示される例示的な合成では、保護基は環状ケタールであり、好適な試薬54としては、限定されないが、ピリジニウムトシレート（PPTS）、パラートルエンスルホン酸、塩酸、または酢酸が挙げられる。反応は、アセトン、THF、酢酸、水、またはそれらの組み合わせなど、反応を促進するのに好適な溶媒または溶媒の混合物中で実施される。反応は、例えば、50℃、100℃以上、または必要に応じて、還流状態などに加熱され得るか、または反応は、室温で進行し得る。次いで、化合物40を反応混合物から単離し、カラムクロマトグラフィーなどの好適な技術によって、必要に応じて精製する。

【0096】

例示的な反応配列の第2のステップは、スキーム6に従って以下に提供される。



スキーム6

【0097】

次いで、化合物48を、ニトロ部分をアミンに還元するのに好適な還元剤56と反応させる。所望の生成化合物がヒドロキシル部分を含むある特定の実施形態において、化合物44は、化合物48の代わりに使用され得る。好適な還元剤としては、限定されないが、パラジウム触媒などの触媒の存在下での水素ガス、任意選択的に、ニッケル触媒などの触媒の存在下での水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素、酢酸中の金属亜鉛、または水もしくは水及び酸中の鉄粉が挙げられる。ある特定の実施形態において、水素ガスは、炭素触媒上のパラジウムの存在下で、及び酢酸エチルまたはメタノールなどの好適な溶媒中で使用される。いくつかの実施形態において、還元剤及び／または技術の組み合わせが、使用される。例えば、還元は、第1の還元剤及び／または技術を含む第1の方法を使用して最初に実行され得るが、生成物の混合物をもたらす。第1の方法が、繰り返され得、及び／または第2の還元剤及び／または技術を含む第2の方法が、実行され得る。反応が完了すると、LC-MS、TLC、またはHPLCなどの分析技術によって示されるように、生成化合物58を単離し、必要に応じて精製する。

【0098】

化合物 58 をカルボン酸 60 と反応させて、化合物 62 を形成する。カルボン酸 60 は、任意の好適な方法によって活性化され、次いで、化合物 58 上のアミンと反応する。好適な活性化方法としては、塩化チオニルで処理することによって、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキソヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) などの塩基で処理することによって、カルボニルジイミダゾール (CDI) で処理することによって、またはジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) などのカルボジイミドで処理することによって、酸塩化物を形成することが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0099】

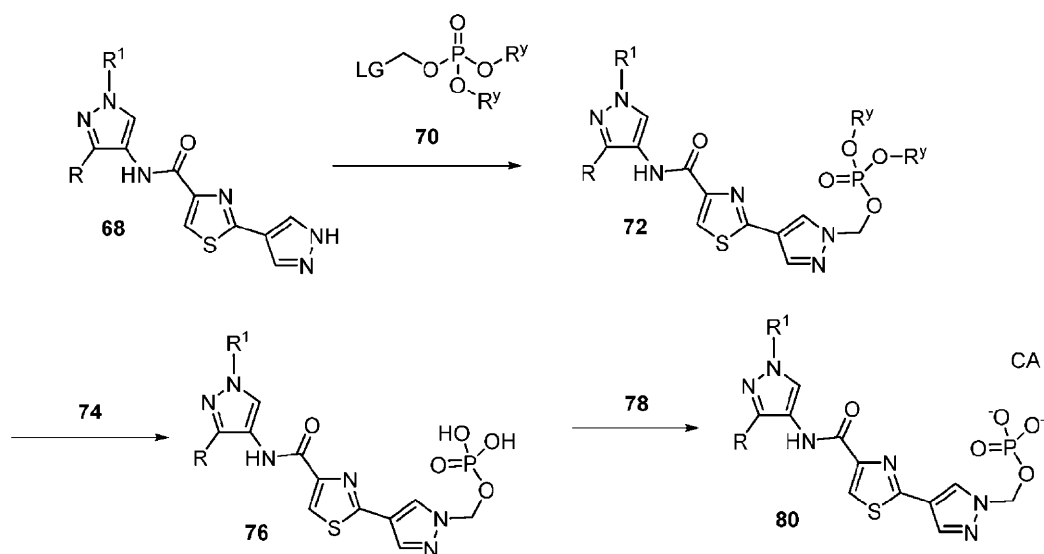
次いで、化合物 62 を化合物 64 とカップリングさせて、2つの環の間に結合を形成するのに好適な任意のカップリング反応を使用して化合物 66 を形成する。上記の実施例では、ボロン酸カップリングが示されており、化合物 62 上の脱離基 LG は、典型的には、プロモまたはヨードである。他の好適なカップリング官能基としては、トリアルキルスズまたはボロン酸が挙げられる。カップリング反応は、典型的には、好適な触媒の存在下で進行する。ボロン酸エステルまたはボロン酸カップリングの場合、触媒は、典型的には、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ 、酢酸パラジウム、及びトリフェニルホスフィン、またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒である。反応は、ナトリウム、カリウム、または炭酸セシウムなどの塩基の存在下で実施され、ジオキサン、ジオキサン/水、または DME/エタノール/水などの好適な溶媒または溶媒混合物中で実施される。反応は、好適な温度、例えば、 50°C ~ 125°C 、典型的には約 100°C で加熱し、及び/または好適な時間、例えば、1時間 ~ 3日間、6時間 ~ 24時間、または 12時間 ~ 18時間攪拌して、反応が完了するまで進行するのを促進することができる。次いで、化合物 66 を反応混合物から単離し、好適な技術によって精製する。

20

【0100】

ある特定の実施形態は、リン酸塩部分を含み得る。スキーム 7 は、ある特定のそのような実施形態の例示的な合成を提供する。

30



40

スキーム 7

【0101】

化合物 68 を化合物 70 と反応させて、化合物 72 を形成する。化合物 70 は、所望の

50

R^Y部分及び好適な脱離基、LGを含む。典型的なR^Y部分としては、アルキル、典型的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルもしくはベンチルなどの脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または複素環式が挙げられるが、これらに限定されない。2つのR^Y部分は、同じまたは異なり得る。好適な脱離基としては、ハロゲン、典型的にはブromo、クロロまたはヨード、ならびにトシル酸塩またはメシル酸塩基が挙げられるが、これらに限定されない。化合物68を、好適な溶媒中、かつ典型的には塩基の存在下で、化合物70と反応させる。好適な溶媒としては、非プロトン性溶媒など、反応を促進する任意の溶媒が挙げられる。好適な溶媒としては、DMF、THF、DMSO、アセトニトリル、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、DMA、ジオキサン、N-メチルピロリドン、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。好適な塩基としては、水素化物、典型的には水素化ナトリウム、または炭酸塩、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸セシウムの反応を促進するであろう任意の塩基が挙げられる。反応は、必要に応じて、50℃、100℃以上などに加熱され得るか、または反応は、室温で進行し得る。次いで、化合物72を反応混合物から単離し、必要に応じて精製する。

10

【0102】

次いで、化合物72を化合物74と反応させて、化合物76を形成する。化合物74は、化合物76中の酸部分を形成するのに好適な任意の化合物であり得る。化合物74は、トリフルオロ酢酸、塩酸、または臭化水素酸などの酸性試薬であり得るか、またはそれは、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、または水酸化カリウムなどの塩基性試薬であり得る。好適な溶媒としては、ジクロロメタン及びクロロホルムなどの塩素化溶媒、メタノール及びエタノールなどのアルコール、水、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。反応は、必要に応じて、50℃、100℃以上などに加熱され得るか、20℃未満、10℃未満、0℃以下などに冷却され得るか、または反応は、室温で進行され得る。反応が完了すると、LC-MS、TLCまたはHPLCなどの分析技術によって示されるように、生成化合物76を、好適な溶媒または溶媒系中において、攪拌または超音波処理などによるかき混ぜなどによる好適な技術によって、必要に応じて単離し、精製する。好適な溶媒または溶媒系としては、アセトン／水、アセトン、ジエチルエーテル、またはアルコール／水が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0103】

次いで、化合物76を化合物78と反応させて、塩化合物80を形成する。化合物78は、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、アンモニア、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、またはリジンもしくはアルギニンなどのアミノ酸などの、塩化合物80に好適な対イオンCAを提供する任意の化合物であり得る。当業者は、対イオンCAが、Na⁺、K⁺、Li⁺、またはNH₄⁺にあるような単一の正電荷を有する場合、化合物80が2つのCAイオンを含み、対イオンCAが、CA²⁺にあるような2つの正電荷を有する場合、化合物80が1つのCAイオンを含むことを理解するであろう。

30

【0104】

IV. 治療剤の組み合わせ

本開示の化合物は、単独で、互いに組み合わせて、別個の薬学的組成物中で、単一の組成物中で一緒に、または他の確立された療法の補助として、もしくは他の確立された療法と組み合わせて、使用され得る。複数の化合物は、1回投与されても、複数回投与されてもよい。別の態様において、本開示の化合物は、治療されている障害または状態に有用な他の治療剤と組み合わせて使用され得る。これらの化合物及び／または薬剤は、同じ投与経路によって、または異なる経路によって、同時に、任意の順序で連続して投与され得る。連続投与では、化合物（複数可）及び／または薬剤（複数可）は、少なくとも1つの化合物及び／または薬剤の有効期間が、少なくとも1つの他の化合物及び／または薬剤の有効期間と重複するように投与され得る。4つの構成成分を含む組み合わせの例示的な実施形態において、投与される第1の構成成分の有効期間は、第2、第3、及び第4の構成成

40

50

分の有効期間と重複し得るが、第2、第3、及び第4の構成成分の有効期間は、独立して互いに重複してもしなくてもよい。4つの構成成分を含む組み合わせの別の例示的な実施形態において、投与される第1の構成成分の有効期間は、第2の構成成分の有効期間と重複するが、第3または第4の有効期間とは重複せず、第2の構成成分の有効期間は、第1及び第3の構成成分の有効期間と重複し、第4の構成成分の有効期間は、第3の構成成分の有効期間とのみ重複する。いくつかの実施形態において、全ての化合物及び／または薬剤の有効期間は互いに重複する。

【0105】

いくつかの実施形態において、開示される化合物は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫阻害剤、グアニル酸シクラーゼ-Cアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗がん剤、抗真菌剤、またはそれらの組み合わせなどの別の治療剤とともに投与される。ある特定の実施形態において、第2の治療剤は、抗炎症剤、免疫阻害剤であり、及び／またはステロイドであり得る。

10

【0106】

抗炎症剤は、ステロイドまたは非ステロイド性抗炎症剤であり得る。ある特定の実施形態において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチル酸塩、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナミン酸、メロキシカム、ナンプメトン (nambumetone)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、免疫阻害剤は、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、抗リンパ球グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン、抗T細胞抗体、またはそれらの組み合わせである。一実施形態において、抗体は、インフリキシマブである。

20

【0107】

いくつかの実施形態において、本化合物は、抗がん剤または細胞毒性剤とともに使用され得る。抗がん及び抗新生物化合物の様々な部類としては、限定されないが、アルキル化剤、代謝拮抗剤、BCL-2阻害剤、ビンカアルキロイド (vincalkaloid)、タキサン、抗生物質、酵素、サイトカイン、白金配位錯体 (platinum coordination complexes)、プロテアソーム阻害剤、置換尿素、キナーゼ阻害剤、複数のホルモン及びホルモン拮抗薬、ならびに低メチル化剤、例えば、アザシチジン及びデシタピンなどのDNMT阻害剤が挙げられる。例示的なアルキル化剤としては、限定されないが、メクロロタミン (mechlorethamine)、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、スルホン酸アルキル (例えば、ブスルファン)、及びカルムスチンが挙げられる。例示的な代謝拮抗剤としては、限定ではなく例として、葉酸類似体メトトレキサート；ピリミジン (pyrimidine) 類似体フルオロウラシル、シトシンアルビノシド；プリン類似体メルカプトプリン、チオグアニン、及びアザチオプリンが挙げられる。例示的なビンカアルキロイドとしては、限定ではなく例として、ビンブラスチン、ピンクリスチン、パクリタキセル、及びコルヒチンが挙げられる。例示的な抗生物質としては、限定ではなく例として、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、及びブレオマイシンが挙げられる。抗新生物剤として有効な例示的な酵素としては、L-アスパラギナーゼが挙げられる。例示的な配位化合物としては、限定ではなく例として、シスプラチン及びカルボプラチンが挙げられる。例示的な複数のホルモン及びホルモン関連化合物としては、限定ではなく例として、副腎皮質コルチコステロイドであるプレドニゾン及びデキサメタゾン；アロマターゼ阻害剤であるアミノグルテチミド、フォルメスタン、及びアナストロゾール；プロゲステン化合物であるカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン；ならびに抗エストロゲン化合物であるタモキシフェンが挙げられる。

30

40

【0108】

50

これら及び他の有用な抗がん化合物は、Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)、及び Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L. L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011) に記載されており、これらの両方が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0109】

本開示の阻害剤と組み合わせて使用され得る CTLA4 抗体の中でもとりわけ、Bristol-Myers Squibb による YERVOY (登録商標) として市販の、イピリムマブである。

10

【0110】

併用するための他の化学療法剤としては、チェックポイント経路阻害剤などの腫瘍免疫療法剤 (immunooncology agent)、例えば、ニボルマブ及びランブロリズマブなどの PD-1 阻害剤、ならびにペムブロリズマブ、MED-4736 及び MPDL3280A/RG7446 などの PD-L1 阻害剤が挙げられる。本明細書に開示の化合物と組み合わせるための追加のチェックポイント阻害剤としては、BMS-986016 (MDX-1408) などの抗LAG-3 剤が挙げられる。

【0111】

本開示の阻害剤と組み合わせるための更なる化学療法剤としては、ヒト化モノクローナル抗体であるエロツズマブ (BMS-901608) などの抗SLAMF7 剤、抗KIRモノクローナル抗体リリルマブ (BMS-986015) などの抗KIR 剤、及び完全ヒトモノクローナル抗体ウレルマブ (BMS-663513) などの抗CD137 剤が挙げられる。

20

【0112】

本開示の化合物と組み合わせて有用な追加の抗増殖化合物としては、限定ではなく例として、成長因子受容体に対する抗体 (例えば、抗Her2) ; インターフェロン- α 及びインターフェロン- γ 、インターロイキン-2、ならびにGM-CSF などのサイトカインが挙げられる。

【0113】

本化合物と組み合わせて有用な追加の化学療法剤としては、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が挙げられる。

30

【0114】

特に悪性腫瘍の治療において、本開示の化合物と組み合わせて有用であるキナーゼ阻害剤の例としては、イブルチニブなどのBtk 阻害剤 ; パルボシクリブなどのCDK 阻害剤 ; アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、及びバンデチニブ (vandetinib) などのEGFR 阻害剤 ; ترامチニブなどのMek 阻害剤 ; ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びペムラフェニブなどのRaf 阻害剤 ; アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブなどのVEGFR 阻害剤 ; ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、及びニロチニブなどのBCR-AbI 阻害剤 ; フォスタマチニブなどのSyk 阻害剤 ; ならびにルキシソリチニブなどのJAK 阻害剤が挙げられる。

40

【0115】

他の実施形態において、第2の治療剤は、以下のうちのいずれかから選択され得る :

鎮痛薬 - モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、オキシコドン、コデイン、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、トラマドール、ベンラファキシン、フルピルチン、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロモラミド、ジピパノン ;

抗生物質 - アミノグリコシド (例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、及びパロマイシン)、カルバペネム (例えば、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、シラスタチン、及びメロペネム)、セファロsporin (例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキ

50

シン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、及びセフォビプロール）、グリコペプチド（例えば、テイコプラニン、バンコマイシン、及びテラバンシチン）、リンコサミド（例えば、クリンダマイシン及びインコマイシン（*inc om y s i n*））、リポペプチド（例えば、ダプトマイシン）、マクロライド（アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、及びスペクチノマイシン）、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）、ニトロフラン（例えば、フラゾリドン及びニトロフランチン）、ペニシリン（例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、テモシリン、及びチカルシリン）、ペニシリンの組み合わせ（例えば、アモキシシリン／クラブラネート、アンピシリン／スルファクタム、ピペラシリン／タゾバクタム、及びチカルシリン／クラブラネート）、ポリペプチド（例えば、バシトラシン、コリスチン、及びポリミキシンB）、キノロン（例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジキシン酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、及びデマフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニリミド（*s u l f a n i l i m i d e*）、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、及びトリメトプリム－スルファメトキサキソール）、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、及びテトラサイクリン）、抗マイコバクテリア化合物（例えば、クロファジミン、ダブソン、カプレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン（リファンピン）、リファブチン、リファペンチン、及びストレプトマイシン）、ならびにアルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリシン／ダルホプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、及びチミダゾール（*t i m i d a z o l e*）などの他のもの；

抗体－抗TNF- α 抗体、例えば、インフリキシマブ（Remicade（商標））、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ；抗B細胞抗体、例えば、リツキシマブ；抗IL-6抗体、例えば、トシリズマブ；抗IL-1抗体、例えば、アナキンラ；抗PD-1及び／または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、BMS-936559、MPDL3280A、AMP-224、MED14736；イキセキズマブ、プロダルマブ、オフアツムマブ、シルクマブ、クレノリキシマブ、クラザキウマブ（*c l a z a k i u m a b*）、フェザキヌマブ、フレチクマブ、マブリリムマブ、オクレリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、トラリズマブ、ザノリムマブ；

抗凝固剤－ワルファリン（Coumadin（商標））、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチン、フェニンジオン、ヘパリン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、リバローキサバン、アピキサバン、ヒルジン、レピルジン、ビバリルジン、アルガトロバム（*a r g a t r o b a m*）、ダビガトラン、キシメラガトラン、バトロキシビン、ヘメンチン；

抗炎症剤－ステロイド、例えば、ブデソニド、非ステロイド性抗炎症剤、例えば、アミノサリチル酸塩（例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、及びバルサラジド）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（ロフェコキシブ、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤）、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナミン酸、メロキシカム、ナンプメトン、ナプロキセン、オキサプロジ

ン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン；

免疫阻害剤－メルカプトプリン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、及びプレドニゾンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムス、及びタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、及びアザチオプリンなどのイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼの阻害剤（IMP DH）、ならびに様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3））を含む、レシピエントの液性免疫応答をそのままに細胞免疫を阻害するように設計された薬剤、ならびに放射線。アザチオプリンは現在、S a l i x P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . から商標名A z a s a nとして入手可能であり、メルカプトプリンは現在、G a t e P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . から商標名P u r i n e t h o lとして入手可能であり、プレドニゾン及びプレドニゾロンは現在、R o x a n e L a b o r a t o r i e s , I n c . から入手可能であり、メチルプレドニゾロンは現在、P f i z e rから入手可能であり、シロリムス（ラパマイシン）は現在、W y e t h - A y e r s tから商標名R a p a m u n eとして入手可能であり、タクロリムスは現在、F u j i s a w aから商標名P r o g r a fとして入手可能であり、シクロスポリンは現在、N o v a r t i sから商標名S a n d i m m u n eとして、及びA b b o t tから商標名G e n g r a fとして入手可能であり、ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸などのIMP DH阻害剤は現在、R o c h eから商標名C e l l c e p tとして、及びN o v a r t i sから商標名M y f o r t i cとして入手可能であり、アザチオプリンは現在、G l a x o S m i t h K l i n eから商標名I m u r a nとして入手可能であり、抗体は現在、O r t h o B i o t e c hから商標名O r t h o c l o n eとして、N o v a r t i sから商標名S i m u l e c t（バシリキシマブ）として、及びR o c h eから商標名Z e n a p a x（ダクリズマブ）として入手可能であり、

グアニル酸シクラーゼ－C受容体アゴニストまたは腸分泌促進剤、例えばリナクロチドは、名称L i n z e s sとして販売されている。

【0116】

ある特定の実施形態において、第2の治療薬は、限定されないが、グルココルチコイド及び／またはミネラルコルチコイドを含む、コルチコステロイドなどのステロイドであるか、またはそれを含む。開示される化合物と組み合わせて使用するのに好適なステロイドとしては、合成及び非合成グルココルチコイドが挙げられる。開示される方法で使用するのに好適なグルココルチコイドなどの例示的なステロイドとしては、限定されないが、アルクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン（例えば、ベクロメタゾンジプロピオン酸塩）、ベタメタゾン（例えば、17－吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン酢酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、吉草酸ベタメタゾン）、ブデソニド、クロベタゾール（例えば、プロピオン酸クロベタゾール）、クロベタゾン、クロコルトロン（例えば、ピバル酸クロコルトロン）、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン（例えば、21－リン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム）、ジフロラゾン（例えば、二酢酸ジフロラゾン）、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコルト（f l u a z a c o r t）、フルクロロニド（f l u c l o r o n i d e）、フルドロコルチゾン（例えば、酢酸フルドロコルチゾン）、フルメタゾン（例えば、ピバリン酸フルメタゾン）、フルニソリド、フルオシノロン（例えば、フルオシノロンアセトニド）、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン（例えば、酢酸フルオロメトロン）、フルペロロン（例えば、酢酸フルペロロン）、フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸フルチカゾン）、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロプレドン、ハイドロコルタメート、ヒドロコルチゾン（例えば、21－酪酸ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、

ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンプロブタート (probutate)、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸ナトリウム、吉草酸ヒドロコルチゾン)、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン (mazipredone)、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン (アセボン酸メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム)、モメタゾン (例えば、フランカルボン酸モメタゾン)、パラメタゾン (例えば、酢酸パラメタゾン)、プレドニカルバート、プレドニゾロン (例えば、25-ジエチルアミノ酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、21-ヘミコハク酸プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン; ファルネシル酸プレドニゾロン、ヘミコハク酸プレドニゾロン、プレドニゾロン-21 (ベータ-D-グルクロニド)、メタスルホ安息香酸プレドニゾロン、プレドニゾロンステアグラート、テプト酸プレドニゾロン、テトラヒドロフタル酸プレドニゾロン)、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコロトール (tixocortol)、トリアムシノロン (例えば、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド (benetonide)、トリアムシノロンヘキサアセトニド、トリアムシノロンアセトニド21-パルミタート、二酢酸トリアムシノロン)、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。ステロイド、及びその塩に関する更なる情報は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16th ed. 1980)に見出され得る。

10

20

【0117】

いくつかの例では、ステロイドは、グルココルチコイドであり、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、またはそれらの組み合わせから選択され得る。特定の例では、ステロイドは、プレドニゾンであるか、またはそれを含む。別の特定の例では、ステロイドは、デキサメタゾンであるか、またはそれを含む。

【0118】

これらの様々な薬剤は、市販の薬物の形態に付随する処方情報 (2006 Edition of The Physician's Desk Referenceの配合情報も参照されたい) に指定されているように、標準的なまたは一般的な投薬量に従って使用され得、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0119】

V. 開示される化合物を含む組成物

開示される化合物は、単独で、任意の組み合わせで、及び、少なくとも1つの第2の治療剤と組み合わせるまたは少なくとも1つの第2の治療剤に対して補助的に、使用され得る。更に、開示される1つ以上の化合物、及び/または少なくとも1つの第2の治療剤は、対象への投与のための組成物を形成するのに有用な任意の好適な賦形剤と組み合わせ使用され得る。賦形剤は、対象に送達するために組成物を希釈すること、配合物の処理を容易にすること、配合物に有利な材料特性を提供すること、送達デバイスからの分散を促進すること、配合物 (例えば、抗酸化剤または緩衝液) を安定化すること、心地良いもしくは口当たりの良い味または一貫性を配合物に提供することなどの、多様な目的のために薬学的組成物に含まれ得る。薬学的に許容される賦形剤 (複数可) は、薬学的に許容される担体 (複数可) 及び/または薬学的に許容されるアジュバント (複数可) を含み得る。例示的な賦形剤としては、単糖類、二糖類、及び多糖類、糖アルコール、及びラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジットース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、またはそれらの組み合わせなどの他のポリオール; ソルビトール、ジホスファチジルコリン、及びレシチンなどの界面活性剤; 増量剤; リン酸及びクエン酸緩衝液などの緩衝液; ステアリン酸マグネシウムなどの付着防止剤; (スクロース及びラクトースなどの二糖類を含む) 糖類、(デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、(ヒドロキシプロピルセルロースなどの) セルロースエーテル) など

40

50

の) 多糖類、ゼラチン、(ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコールなどの) 合成ポリマーなどの結合剤; (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、コーンプロテインゼイン、及びゼラチンを含むセルロースエーテルなどの) コーティング; (腸溶コーティングなどの) 放出助剤; (クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びデンプングリコール酸ナトリウムなどの) 崩壊剤; (二塩基性リン酸カルシウム、植物性油脂及び油、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、ならびにステアリン酸マグネシウムなどの) 充填剤; (ミント、チェリー、アニス、ピーチ、アプrikottまたはリコリス、ラズベリー、及びバニラなどの) 香料及び甘味料; (タルクまたはシリカによって例示されるミネラル、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、またはステアリン酸によって例示される油脂などの) 潤滑剤; (ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、及びセレンウムによって例示される抗酸化剤、システイン及びメチオニンによって例示されるアミノ酸、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンによって例示されるパラベンなどの) 防腐剤; 着色料; 圧縮助剤; 乳化剤; カプセル化剤; ガム; 造粒剤; ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0120】

VI. 使用の方法

A. 疾患／障害

開示される化合物、ならびにそれらの組み合わせ及び／または組成物は、多様な疾患、状態、及び／または障害を改善、治療、及び／または予防するために使用され得る。特定の実施形態において、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ (IRAK) 経路の阻害が、治療上有用である状態を治療するのに有用であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、IRAK1、IRAK2、IRAK3、及び／またはIRAK4などのIRAKタンパク質を直接阻害する。ある特定の実施形態において、開示される化合物は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経障害、神経変性障害、アレルギー性障害、喘息、膵臓炎、多臓器不全、腎臓疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動性、赤血球欠乏、移植片拒絶反応、肺傷害、呼吸器疾患、虚血状態、ならびに細菌及びウイルス感染を治療、予防、及び／または改善するのに有用である。

20

【0121】

いくつかの実施形態において、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、アレルギー性疾患、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、I型真性糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息を治療または予防するために使用され得る。

30

【0122】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物はまた、骨髄もしくは臓器移植拒絶または移植片対宿主疾患に関連する免疫調節障害を改善、治療、及び／または予防するのに有用であり得る。本化合物で治療することができる炎症性及び免疫調節障害の例としては、臓器もしくは組織の移植、移植によってもたらされる移植片対宿主疾患、関節リウマチを含む自己免疫症候群、全身性紅斑性狼瘡を含む狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱及び感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性及び過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、ニキビ、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病と関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト-小柳-原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、

40

50

可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、粉塵喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息及び気道過敏、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患及び血栓症によって引き起こされる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性全腸炎、熱傷と関連する腸病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン＝バレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発神経炎、単発神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球癆、再生不良性貧血、無形成貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の防止もしくは発毛 (hair germination) の提供ならびに／または発毛 (hair generation) 及び育毛 (hair growth) の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患時に起こる器官の虚血性再灌流傷害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線照射によって引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物によって引き起こされる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、硝子体瘢痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ性火傷、皮膚炎多形紅斑 (dermatitis erythema multiforme)、線状IgA水疱性皮膚炎及びセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染によって引き起こされる疾患、老化、発がん、癌腫の転移、及び高山病、ヒスタミンもしくはロイコトリエン-C4放出によって引き起こされる疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝壊死、毒素によって引き起こされる壊死、ウイルス性肝炎、ショックもしくは無酸素症、B-ウイルス性肝炎、非A／非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を含むアルコール性肝臓疾患、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の急性増悪、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、がん、老人性認知症、パーキンソン病、外傷、慢性細菌感染、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎、サイトカイン放出症候群 (CRS)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性腎傷害 (AKI)、腎機能不全、または血栓症が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0123】

いくつかの実施形態において、疾患または状態は、化膿性汗腺炎、または真性多血症を除く骨髓増殖性新生物 (MPN)、PDGFR α 再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PDGFR β 再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、FGFR1再構成を伴う骨髓／リンパ系新生物、PCML-JAK2を伴う骨髓／リンパ系新生物、骨髓異形成性／骨髓増殖性新生物 (MDS／MPN)、骨髓肉腫、ダウン症候群に関連する骨髓増殖、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、及び／またはTリンパ芽球性白血病／リンパ腫から選択されるリンパ系新生物である。いくつかの実施形態において、リンパ系新生物は、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性好中球性白血病 (CNL)、原発性骨髓線維症 (PMF)、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、またはそれらの組み合わせから選択される骨髓増殖性新生物である。他の実施形態において、リンパ系新生物は、慢性骨髓単球性白血病、異型慢性骨髓性白血病 (aCML)、若年性骨髓単球性白血病 (JMML)、環状鉄芽球及び血小板増加症を伴うMDS／MPN (MDS／MPN-RS-T)、またはそれらの組み合わせから選択される骨髓異形成／骨髓増殖性新生物である。

【0124】

ある特定の実施形態において、本化合物は、神経障害性疼痛及び炎症誘発性疼痛を含む

50

神経疼痛を治療するのに有用である。

【0125】

ある特定の実施形態において、開示の化合物、開示の化合物の組み合わせ、またはそれらの薬学的組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、具体的には膿疱性乾癬、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、高免疫グロブリン血症d及び周期性発熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人発症性ステイル病、痛風、痛風フレア、偽痛風、サッフオー症候群、キャッスルマン病、敗血症、発作、アテローム性動脈硬化症、セリアック病、D I R A（Ⅰ-Ⅰ受容体拮抗薬の欠乏症）、アルツハイマー病、ハンチントン病、またはパーキンソン病の治療及び／または予防に有用である。

10

【0126】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物によって治療され得る増殖性疾患としては、良性及び悪性腫瘍、固形腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、膣、頸部、精巣、泌尿生殖器、食道、喉頭、皮膚、骨、または甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、神経芽腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、特に結腸癌腫または結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、表皮過増殖、乾癬、前立腺肥大、新生物、上皮性の新生物、腺腫、腺癌、ケラトアカントーマ、類表皮癌腫、大細胞癌腫、非小細胞肺癌腫、リンパ腫、ホジキン及び非ホジキン、乳腺癌腫、濾胞性癌腫、未分化癌腫、乳頭状癌腫、セミノーマ、メラノーマ、Ⅰ-Ⅰによる障害、M y D 8 8による障害（A B Cびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚T細胞リンパ腫または慢性リンパ性白血病）、くすぶり型または無症候性多発性骨髄腫、または血液悪性腫瘍（白血病、急性骨髄性白血病（A M L）、D L B C L、A B C D L B C L、慢性リンパ性白血病（C L L）、慢性リンパ性リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄線維症、真性多血症、カポジ肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（W M）、脾辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫を含む）が挙げられる。具体的には、本開示の化合物は、イブルチニブ耐性C L L及びイブルチニブ耐性ワルデンシュトレームマクログロブリン血症などのイブルチニブ耐性血液悪性腫瘍を含む、J A K阻害剤であるイブルチニブ耐性悪性腫瘍に耐性のあるものなどの薬物耐性悪性腫瘍の治療に有用である。

20

30

【0127】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物を使用して治療され得るアレルギー性障害の例としては、限定されないが、喘息（例えば、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支Ⅰg E媒介性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、非アレルギー性喘息、本質的喘息、真の喘息、病態生理学的障害によって引き起こされる内因性喘息、原因が不明または原因が明らかではない本質的喘息、肺気腫のような喘息、運動誘発性喘息、感情誘発性喘息、環境要因によって引き起こされる外因性喘息、冷氣誘発喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原生動物、またはウイルス感染によって引き起こされるかもしくは関連する感染性喘息、初期喘息、乳児喘鳴症候群、気管支炎、咳喘息または薬物誘発性喘息）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（A B P A）、アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、血管運動性鼻炎、後鼻漏、化膿性もしくは非化膿性副鼻腔炎、急性もしくは慢性副鼻腔炎、及び篩骨、前頭、上顎、または蝶形骨洞炎が挙げられる。

40

【0128】

別の例として、関節リウマチ（R A）は、典型的には全身の腫れ、疼痛、動きの喪失、及び標的関節の圧痛を生じる。R Aは、リンパ球が密集している、慢性的に炎症を起こした滑膜を特徴とする。典型的には1つの細胞層の厚さである滑膜は、細胞が強くなり、樹状細胞、T、B、及びN K細胞、マクロファージ、ならびに血漿細胞のクラスターを含む

50

、リンパ組織と同様の形態であると思われる。本プロセス、ならびに抗原－免疫グロブリン複合体の形成を含む多数の免疫病理学的機序は、最終的に関節の完全性の破壊を生じ、変形、機能の永久的な喪失、及び／または関節もしくはその付近の骨侵食を生じる。開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、RAのこれらの症状のうちのいずれか1つ、いくつか、または全てを治療、改善、または予防するために使用され得る。したがって、RAの背景では、化合物は、基礎となるRAに付随する治療、及び／または循環しているリウマチ因子（「RF」）の量の低減を治療が生じるかどうかに関係なく、RAに一般的に関連する症状のいずれかの低減または改善が達成されると、治療上の利益を提供するとみなされる。

【0129】

10

American College of Rheumatology (ACR) は、RAの改善及び臨床的寛解を定義する基準を開発した。そのようなパラメータであるACR20（20%の臨床的改善に関するACR基準）は、圧痛関節数及び腫脹関節数の20%の改善、ならびに以下の5つのパラメータのうち3つの20%の改善を必要とする：患者の全体的評価、医師の全体的評価、患者の疼痛の評価、障害の程度、及び急性期反応物のレベル。これらの基準は、ACR50及びACR70で、それぞれ50%及び70%の改善に対して拡張されている。他の基準としては、Pauluの基準及びX線写真の進行（例えば、Sharpスコア）が挙げられる。

【0130】

20

いくつかの実施形態において、RAを患う患者における治療上の利益は、患者がACR20を呈すると達成される。特定の実施形態において、ACRC50または更にはACR70のACR改善を達成することができる。

【0131】

サイトカイン放出症候群（CRS）は、インフルエンザなどの重篤なウイルス感染、がん免疫療法などの免疫療法のために使用される抗体の投与、ならびにオキサリプラチン及びレナリドマイドなどの非タンパク質系がん薬を含む様々な要因に起因し得る、潜在的に生命を脅かす状態である。免疫療法は、天然に存在する免疫活性化レベルを超える高レベルの免疫活性化を伴い得、CRSは、その結果として生じ得る非抗原特異的毒性である。免疫ベースの治療法がより強力になるにつれて、CRSと診断されることが増えている。CRSはまた、ハプロトドナー幹細胞移植、及び移植片対宿主疾患の設定において観察されている。Shimabukuro-Vornhagen et al., Journal for Immunotherapy of Cancer 6:56 (2018). CRSは、インターロイキン（IL）-6及びインターフェロンγを含むいくつかのサイトカインの上昇した循環レベルと関連する。Lee et al., Blood 124 (2): 188-195 (10 July 2014; Epub 29 May 2014).

30

【0132】

CRSは、典型的には、かなりの数のリンパ球及び／または骨髄細胞が活性化され、炎症性サイトカインが放出されるときに臨床的に観察される。サイトカイン放出は、化学療法もしくはバイオ療法によって誘導され得、及び／または例えば、がん治療のための免疫療法などの治療用抗体治療に関連付けられ得る。CRSをもたらし得る例示的な免疫療法としては、細胞がキメラ抗原受容体（CAR）などの組換え受容体及び／またはT細胞受容体（TCR）などの他のトランスジェニック受容体を発現する療法が挙げられるが、これらに限定されない。CAR T療法によって誘導されるCRSは、一般に、CAR T細胞の増殖のピーク時に、T細胞の注入の数日以内に生じる。Giavridis et al., Nat Med. 24 (6): 731-738 (June 2018; Epub 28 May 2018). CRSを誘導することができるCAR T療法の例としては、アキシカブタゲン シロルユーセル（YESCARTA（登録商標）として市販されている）及びチサゲンレクルユーセル（KYMRIAHA（登録商標）として市販されている）が挙げられる。

40

50

【0133】

高度に上昇したインターロイキン6（IL-6）レベルは、CRSを有する患者において、及び疾患のマウスモデルにおいても観察されており、IL-6がCRSの病態生理学において役割を有し得ることを示す。Shimabukuro-Vornhagen, J Immunother Cancer 6（1）, 56（2018）。IL-6は、2つの異なるモードを介してシグナル伝達することができる。古典的なIL-6シグナル伝達は、膜結合型IL-6受容体へのIL-6の結合を伴う。しかしながら、IL-6受容体は、細胞内シグナル伝達ドメインを有しない。代わりに、可溶性IL-6が膜結合IL-6受容体に結合した後、IL-6/IL-6受容体複合体は、その細胞内ドメインを介してシグナル伝達を開始する膜結合gp130に結合する。トランスシグナル伝達では、IL-6は、典型的にはメタロプロテイナーゼによって細胞表面から切断される、IL-6受容体の可溶性形態に結合する。得られた可溶性IL-6/IL-6受容体複合体は、gp130に結合し、したがって、膜結合IL-6受容体を発現しない細胞型においてもシグナル伝達を誘導することができる。

10

【0134】

IL-6は、CRSの主要な症状の多くに寄与する。トランスシグナル伝達を介して、IL-6は、重度のCRSの特徴的な症状、すなわち、血管漏出、及び補体の活性化、ならびに播種性血管内凝固（DIC）を誘導する凝固カスケードをもたらす。加えて、IL-6は、心筋機能不全を促進することによって、CRS患者にしばしば観察される心筋症に寄与する可能性が高い。マウスモデルでは、CRSは、CAR T細胞注入の2～3日以内に発症し、致死的であり得る。Giavridis et al., Nat Med. 24（6）: 731-738（2018）。CRS症状は、抗体治療の開始から数分または数時間以内に始まり得、40℃に達し得るか、または40℃を超え得る発熱、吐き気、疲労、頭痛、頻拍、低血圧、発疹、息切れ、及び／または筋肉痛を含み得る。しかしながら、ある特定の場において、心機能障害、成人呼吸窮迫症候群、神経学的毒性、腎不全、及び／または肝不全、及び／または播種性血管内凝固を含む、追加の、及び潜在的により重篤な合併症を発症し得る。

20

【0135】

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）（CTCAE v. 5.0, pub. November 27, 2017）には、CRSのグレーディングシステムが含まれている。

30

グレード1： 体質症状の有無にかかわらず発熱。

グレード2： 体液に反応する低血圧；40%未満のO₂に反応する低酸素症。

グレード3： 低血圧は、1つの加圧器で管理され、低酸素は、40%以上のO₂を必要とする。

グレード4： 生命を脅かす結果；緊急の介入が指示される。

グレード5： 死亡。

【0136】

対象は、CRSの徴候もしくは症状を示し得ない、及び／またはCRSを発症するリスクがあり得る。そのような実施形態において、化合物を投与することは、CRSの開始を実質的に防止するか、またはグレード2以上のCRSの開始を防止する。

40

【0137】

代替的に、対象は、CRSの少なくとも1つの徴候または症状を示し、グレード1のCRSの少なくとも1つの徴候または症状を示し得る。または、対象は、グレード3以上のCRSなどのグレード2以上のCRSの少なくとも1つの徴候または症状を示し得る。開示される化合物（複数可）は、徴候または症状の発症から24時間以内に投与され得、及び／または化合物（複数可）を投与することは、化合物（複数可）の投与前の徴候または症状の重症度と比較して、CRSの徴候または症状を改善し得、例えば、CRSのグレードを4から3、2、もしくは1、または3から2もしくは1、または2から1に低減させ

50

るなどである。代替的に、対象がCRSに関連する症状を経験しなくなるように、CRS症状が実質的にグレード1レベル未満に低減される。いくつかの実施形態において、徴候または症状は、発熱であり、40℃以上の発熱であり得る。

【0138】

開示される化合物（複数可）は、CRSが既知の、疑われる、または潜在的な副作用である第1の療法を以前に投与された対象に投与され得る。第1の療法の投与は、化合物（複数可）の投与の0日以上10日前までに開始することができる。代替的に、化合物（複数可）は、CRSが既知の、疑わしい、及び／または潜在的な副作用である第1の療法を投与されるか、または同時に投与される対象に投与され得る。第1の療法は、キメラ抗原受容体（CAR）発現療法及び／またはトランスジェニック受容体療法を含むがこれらに限定されない、細胞療法を含み得る。無細胞抗体はまた、この症候群、特に、CAMPATH 1-H、ブリナツモマブ、及び／またはリツキシマブを含むがこれらに限定されない、T細胞を活性化する抗体を誘発することが知られている。

10

【0139】

第2の治療剤、例えば、ステロイド、抗炎症剤、免疫阻害剤、またはそれらの組み合わせもまた、CRSを治療または予防するために投与され得る。ステロイドは、例えば、デキサメタゾンもしくはプレドニゾン、またはそれらの組み合わせなどのコルチコステロイドであり得る。開示される化合物（複数可）は、第2の治療剤と実質的に同時に投与され得るか、または化合物（複数可）及び第2の治療剤は、任意の順序で連続的に投与され得る。

20

【0140】

急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は、重度の息切れ、異常に速い強制呼吸、低血圧、精神錯乱、極度の疲労を特徴とする症候群である。この症候群は、5 cm H₂Oを超えるPEEPにもかかわらず、300 mmHg未満のPaO₂/FiO₂比に基づいて診断することができる（Fan et al JAMA. 319:698-71）。

【0141】

ARDSは、肺胞に液体が蓄積すると発生する。液体によって肺が十分な空気で満たされず、血流に達する酸素の量が制限され、その結果、臓器が機能するのに必要な酸素が奪われる。ARDSの症状は、その原因及び重症度によって強度が異なり得る。ARDSの特徴である重度の息切れは、通常、いくつかの呼吸器ウイルス、例えば、COVID-19及びインフルエンザ感染後、数時間から数日以内に発症する。ARDSを発症したヒトの多くは生存できず、年齢及び病気の重症度に伴い死亡のリスクが増大する。ARDSを生き延びた患者の中には、完全に回復する患者もいれば、肺に永続的な損傷を残す患者もいる。ARDSは、いくつかの刊行物では、急性肺損傷（ALI）と称され得る。

30

【0142】

急性腎傷害（AKI）、別名急性腎障害（ARI）または急性腎不全（ARF）は、例えば、患者の血液から廃棄物を排泄する能力を含む腎機能の急激な低減を特徴とする症候群である。AKIは、糸球体濾過速度、尿排出量、またはその両方の低下を特徴とする。この濾過能力の低下は、通常、腎臓によって排泄される窒素性（尿素及びクレアチニン）ならびに非窒素性廃棄物の保持、尿排出量の低減、または両方をもたらす。AKIは、因果関係において、腎前性、内因性腎、または腎後性に分類され得る。内因性腎疾患は、糸球体、尿細管、間質、及び血管の異常に更に分けることができる。AKIは、炎症反応を伴い、この反応を抑制しなければ、腎線維症及び慢性腎不全につながり得る。AKIは、通常、数時間または数日間にわたって発生し、潜在的に可逆的である。AKIは、0.3 mg/dl以上（26.4 µmol/l以上）の血清クレアチニンの絶対的増加、50%以上（ベースラインから1.5倍）の血清クレアチニンの割合の増加、または尿排出量の低減（少なくとも6時間にわたって1時間当たり0.5 ml/kg未満の乏尿が文書化されている）によって識別される、腎機能の急激な（例えば、14日以内、7日以内、72時間以内、または48時間以内）低減として特徴付けられ得る。危険因子には、例えば、大血管手術、冠動脈バイパス、または他の心臓手術を受けている、もしくはそれを有する

40

50

対象、既存のうっ血性心不全、子癇前症、子癇症、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、正常範囲を超えない糸球体濾過、肝硬変、正常範囲を超える血清クレアチニン、もしくは敗血症を有する対象、またはNSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカルネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線不透過性造影剤、もしくはストレプトゾトシンに曝露した対象が含まれる。この一覧表は、制限するものではない。

【0143】

腎機能不全としては、腎臓障害、腎臓疾患、腎機能障害、腎臓癌、事故による少なくとも1つの腎臓の欠如、外科的除去もしくは遺伝的障害、または腎臓の一方もしくは両方が適切に機能していない他の状態が挙げられるが、これらに限定されない。腎機能不全は、急性腎傷害を含み得る。

10

【0144】

血栓症は、過剰な血小板が寄与する凝固障害である。血栓症は、血管内の血栓 (thrombus) (血栓 (blood clot)) の形成を指し得る。この用語は、限定されないが、深部静脈血栓症、門脈血栓症、頸静脈血栓症、腎静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、Budd-Chiari症候群、Paget-Schroetter疾患、及び脳静脈洞血栓症を含む動脈及び静脈血栓症を包含する。いくつかの実施形態において、患者は、血栓事象の (例えば、認識された危険因子によって測定される) 一般集団と比較してリスクが高い。いくつかの実施形態において、患者は、一般集団と比較して、患者が血栓症を発症するリスクが高い1つ以上の危険因子を有する。血栓症の危険因子としては、例えば、古典的な心臓血管疾患の危険因子：脂質異常症、喫煙、糖尿病、高血圧、及び腹部肥満；強力な古典的な静脈血栓塞栓症の危険因子：外傷または骨折、主要な整形外科手術、及び腫瘍学的手術；中等度の古典的な静脈血栓塞栓症の危険因子：非腫瘍学的手術、経口避妊薬及びホルモン補充療法、妊娠及び産褥期、凝固性高進、及び以前の静脈血栓塞栓症；ならびに弱い古典的な静脈血栓塞栓症の危険因子：年齢、ベッド休養 (> 3日間)、長期旅行、及び代謝症候群が挙げられる。追加の危険因子としては、例えば、遺伝性：アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、第V因子ライデン、プロトロンビンG20210A；後天性：抗リン脂質症候群；混合性：高ホモシステイン血症、フィブリノーゲンレベルの上昇、第VII因子レベルの上昇、第IX因子レベルの上昇などの血栓症の遺伝性、後天性及び混合性凝固または代謝性危険因子が挙げられる。場合によっては、ヘパリンの使用は、例えば、ヘパリン誘発性血小板減少症 (HIT) を含む血栓症のリスクを増加させ得る。血栓症に関連する疾患及び状態としては、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死症、急性または慢性播種性血管内凝固 (DIC)、敗血症誘発性凝固障害 (SIC)、手術からの血餅形成、長時間のベッド休養、長時間の固定化、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性脳卒中、急性冠動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、広範肺塞栓症、腋窩静脈血栓症、腸骨大腿静脈血栓症、閉塞動脈カニューレ、閉塞静脈カニューレ、心筋症、肝臓の静脈閉塞性疾患、低血圧、低下した心拍出量、低下した血管抵抗、肺高血圧、肺コンプライアンスの低下、白血球減少症、血小球減少症 (例えば、免疫血小球減少症)、及び免疫血小球性浄化症が挙げられるが、これらに限定されない。血栓症のリスクを有する対象においては、血栓症のリスクがある患者の止血を維持する当業者に周知の方法を用いて、対象をモニタリングすることができる。血栓症のリスクを有する患者をモニタリングするための方法の例としては、デジタルサブトラクション血管撮影法、インビトロアッセイ、または非侵襲的方法が挙げられるが、これらに限定されない。血栓症のリスクを有する対象を識別及びモニタリングし、本方法を使用して治療するのに有用なインビトロアッセイの例としては、限定されないが、機能アッセイ及び抗体検出アッセイが挙げられる。

20

30

40

【0145】

血栓事象は、血栓症を伴う動脈または静脈の閉塞または部分的な閉塞を伴う任意の障害を指す。血栓事象としては、心筋梗塞、不安定な狭心症、脳卒中、肺塞栓症、一過性虚血発作、深部静脈血栓症、血栓性再閉塞、及び末梢血管血栓症などの血栓障害が挙げられる

50

が、これらに限定されない。血栓事象はまた、冠動脈介入手順または血栓溶解療法後に生じる血栓性再閉塞を含む。

【0146】

COVID-19は、中国の武漢で最初に出現したSARS-CoV-2（以前は2019-nCoVとして知られていた）による感染症によって引き起こされる疾患である。

【0147】

COVID-19関連ARDSは、SARS-CoV-2による感染症によって引き起こされるARDSを指す。COVID-19関連ARDSを有する患者は、COVID-19を有すると診断されたことがあり得るか、COVID-19を有する別のヒトに触れたことがあり得るか、またはその症状に基づいてCOVID-19を有する疑いがあり得る。

10

【0148】

COVID-19関連AKIは、SARS-CoV-2の感染症によって引き起こされるAKIを指す。COVID-19関連AKIを有する患者は、COVID-19を有すると診断されたことがあり得るか、COVID-19を有する別のヒトに触れたことがあり得るか、またはその症状に基づいてCOVID-19を有する疑いがあり得る。場合によっては、COVID-19関連AKIは、例えば、Battle et al. J. AM. SOC. NEPHROL. 2020, 31(7):1380-1383及びGabarre et al. Intensive Care Med. 2020, 46(7):1339-1348（これらの開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される、症状を有するAKIを含む。

20

【0149】

COVID-19関連血栓症は、SARS-CoV-2による感染症によって引き起こされる血栓症を指す。COVID-19関連血栓症を有する患者は、COVID-19を有すると診断されたことがあり得るか、COVID-19を有する別のヒトに触れたことがあり得るか、またはその症状に基づいてCOVID-19を有する疑いがあり得る。場合によっては、COVID-19関連血栓症は、例えば、Connors et al. Blood 2020, 135(23):2033-2040及びBikdeli et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2020, 75(23):2950-73（これらの開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される、症状のうちのいずれかを含む。

30

【0150】

「COVID-19に関連する」という用語は、典型的には、COVID-19に起因する／の徴候により入院から28日以内に発症する症状または適応症を指す。

【0151】

COVID-19関連ARDSについて、成功した治療は、息切れの減少、強制呼吸の低下、または呼吸速度の低下、血圧の上昇、精神錯乱の減少、及び／または疲労の減少を含み得る。治療は、予防的に、すなわち、ARDSの発症前に投与され得る。予防的治療は、ARDSを予防し、COVID-19感染を有するか、またはそれを有する疑いがあるが、ARDSの重篤な症状を有しない患者に投与することができる。例えば、予防的治療は、ARDSの他の症状を伴わない咳を有する患者に投与することができる。

40

【0152】

COVID-19関連AKIについて、成功した治療は、腎機能の増加を含み得る。腎機能は、血清クレアチニンレベル、血清クレアチンクリアランス、または血中尿素窒素レベルを測定することによって評価され得る。場合によっては、成功した治療は、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、乏尿または無尿、高窒素血症、体液バランスの回復、及び他の臓器系への改善された効果の低減を含む。治療は、予防的に、すなわち、AKIの発症前に投与され得る。予防的治療は、AKIを予防し、COVID-19感染を有するか、またはそれを有する疑いがあるが、AKIの重篤な症状を有しない患者に投与することができる。例えば、予防的治療は、AKIの他の症状を伴わずに、血清または尿クレア

50

チニンの増加、血尿、低タンパク血症、アンチトロンビンⅠⅠⅠレベルの低下、低アルブミン血症、ロイコツ尿症、またはタンパク尿のうちの1つ以上を有する患者に投与することができる。

【0153】

COVID-19関連血栓症について、成功した治療は、対象の凝固プロファイルの改善、または対象が危険にさらされている凝固プロファイルの悪化の予防、減速、遅延、または阻止を含み得る。凝固プロファイルは、例えば、D-二量体、第ⅠⅠ因子、第Ⅴ因子（例えば、第Ⅴライデン因子）、第ⅤⅠⅠ因子、第ⅤⅠⅠⅠ因子、第ⅠⅩ因子、第ⅩⅠ因子、第ⅩⅠⅠ因子、第ⅩⅠⅠⅠ因子、F／フィブリン分解産物、トロンビン-アンチトロンビン111複合体、フィブリノゲン、プラスミノゲン、プロトロンビン、及びフォン

10

【0154】

敗血症は、感染症に対する免疫応答の調節不全によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能障害の臨床症候群である。敗血症の重症型である「敗血症性ショック」は、組織灌流の臨界的低減、肺、腎臓、及び肝臓を含む複数の臓器の急性不全を特徴とする。免疫能力のある患者の一般的な原因には、多くの異なる種のグラム陽性及びグラム陰性細菌が含まれる。免疫不全の患者は、原因として珍しい細菌種または真菌種を有し得る。徴候には、発熱、低血圧、乏尿、及び精神錯乱が含まれる。診断は、主に感染を示す培養結果と臨床的に組み合わせられ、早期発見及び治療が重要である。治療は、積極的な輸液蘇生、抗生物質、感染または壊死した組織の外科的切除及び排膿、ならびに支持療法である。

20

【0155】

インフルエンザ（*influenza*）は、一般に「インフルエンザ（*flu*）」として知られている疾患である。インフルエンザは、4つの別々のグループであるインフルエンザA、インフルエンザB、インフルエンザC、及びインフルエンザDに分けることができるウイルスのグループによって引き起こされ、これらは、それらのヌクレオタンパク質（*nucleoprotein*）及びマトリックスタンパク質に基づいて分離される。インフルエンザは、ウイルス性呼吸器感染症を引き起こし、発熱、鼻風邪、咳、頭痛、不快感を引き起こす。

30

【0156】

インフルエンザA、B、及びCは全て、ヒトに感染するが、ヒトインフルエンザD感染症の症例は記録されていない。一方、インフルエンザCは、インフルエンザA、B、またはCに感染した個人に見られる典型的なインフルエンザ疾患を引き起こさない。

【0157】

インフルエンザA株は、2つの表面タンパク質、ヘマグルチニン（H）及びノイラミニダーゼ（N）に基づいて更に分類される。18の異なるヘマグルチニンサブタイプ及び11の異なるノイラミニダーゼサブタイプ（それぞれ、H1～H18及びN1～N11）がある。潜在的に198の異なるインフルエンザAサブタイプの組み合わせが存在するが、実際には、131のサブタイプしか検出されていない。ヒトの体内で日常的に流行しているインフルエンザA型ウイルスの現在のサブタイプは、A（H1N1）及びA（H3N2）を含む。

40

【0158】

インフルエンザに関連するサイトカイン放出関連状態は、肺及び／または腎臓における高レベルのサイトカイン放出をもたらすインフルエンザに関連する任意の状態を指す。サイトカイン放出関連状態としては、限定されないが、インフルエンザ関連ARDS、イン

50

フルエンザ関連 A K I、インフルエンザ関連血栓症、インフルエンザ関連敗血症、インフルエンザ関連敗血症性ショックなどが挙げられる。

【0159】

インフルエンザ関連 A R D S は、インフルエンザ感染症によって引き起こされる A R D S である。インフルエンザ関連 A R D S を有する患者は、インフルエンザ感染症を有すると診断されたことがあり得るか、インフルエンザ感染症を有する別のヒトに触られたことがあり得るか、またはその症状に基づいてインフルエンザ感染症を有する疑いがあり得る。

【0160】

インフルエンザ関連 A K I は、インフルエンザ感染症によって引き起こされる A K I である。インフルエンザ関連 A K I を有する患者は、インフルエンザ感染症を有すると診断されたことがあり得るか、インフルエンザ感染症を有する別のヒトに触られたことがあり得るか、またはその症状に基づいてインフルエンザ感染症を有する疑いがあり得る。場合によっては、インフルエンザ関連 A K I は、例えば、B a t t l e e t a l . J . A M . S O C . N E P H R O L . 2 0 2 0 , 3 1 (7) : 1 3 8 0 - 1 3 8 3 及び G a b a r r e e t a l . I n t e n s i v e C a r e M e d . 2 0 2 0 , 4 6 (7) : 1 3 3 9 - 1 3 4 8 (これらの開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載される、症状を有する A K I を含む。

【0161】

インフルエンザ関連血栓症は、インフルエンザ感染症によって引き起こされる血栓症である。インフルエンザ関連血栓症を有する患者は、インフルエンザ感染症を有すると診断されたことがあり得るか、インフルエンザ感染症を有する別のヒトに触られたことがあり得るか、またはその症状に基づいてインフルエンザ感染症を有する疑いがあり得る。場合によっては、インフルエンザ関連血栓症は、例えば、C o n n o r s e t a l . B l o o d 2 0 2 0 , 1 3 5 (2 3) : 2 0 3 3 - 2 0 4 0 及び B i k d e l i e t a l . J . A m . C o l l . C a r d i o l . 2 0 2 0 , 7 5 (2 3) : 2 9 5 0 - 7 3 (これらの開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載される、症状のうちのいずれかを含む。

【0162】

インフルエンザ関連敗血症は、インフルエンザ感染症によって引き起こされる敗血症である。インフルエンザ関連敗血症を有する患者は、インフルエンザ感染症を有すると診断されたことがあり得るか、インフルエンザ感染症を有する別のヒトに触られたことがあり得るか、またはその症状に基づいてインフルエンザ感染症を有する疑いがあり得る。場合によっては、インフルエンザ関連血栓症は、例えば、F l o r e s c u e t a l . V i r u l e n c e . 2 0 1 4 J a n 1 ; 5 (1) : 1 3 7 - 1 4 2 及び G u e t a l . E u r R e s p i r R e v . 2 0 2 0 J u l 2 1 ; 2 9 (1 5 7) : 2 0 0 0 3 8 (これらの開示はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載される、症状のうちのいずれかを含む。

【0163】

「インフルエンザに関連する」という用語は、インフルエンザ感染症の入院／徴候から 28 日以内に発症する症状または適応症を指す。

【0164】

インフルエンザ関連 A R D S について、成功した治療は、息切れの減少、強制呼吸の低下、または呼吸速度の低下、血圧の上昇、精神錯乱の減少、及び／または疲労の減少を含み得る。治療は、予防的に、すなわち、A R D S の発症前に投与され得る。予防的治療は、A R D S を予防し、インフルエンザ感染症を有するか、またはそれを有する疑いがあるが、A R D S の重篤な症状を有しない患者に投与することができる。例えば、予防的治療は、A R D S の他の症状を伴わない咳を有する患者に投与することができる。

【0165】

インフルエンザ関連 A K I について、成功した治療は、腎機能の増加を含み得る。腎機

10

20

30

40

50

能は、血清クレアチニンレベル、血清クレアチニークリアランス、または血中尿素窒素レベルを測定することによって評価され得る。場合によっては、成功した治療は、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、乏尿または無尿、高窒素血症、体液バランスの回復、及び他の臓器系への改善された効果の低減を含む。治療は、予防的に、すなわち、AKIの発症前に投与され得る。予防的治療は、AKIを予防し、インフルエンザ感染症を有するか、またはそれを有する疑いがあるが、AKIの重篤な症状を有しない患者に投与することができる。例えば、予防的治療は、AKIの他の症状を伴わずに、血清または尿クレアチニンの増加、血尿、低タンパク血症、アンチトロンビンIIIレベルの低下、低アルブミン血症、ロイコツ尿症、またはタンパク尿のうちの1つ以上を有する患者に投与することができる。

10

【0166】

インフルエンザ関連血栓症について、成功した治療は、対象の凝固プロファイルの改善、または対象が危険にさらされている凝固プロファイルの悪化の予防、減速、遅延、または阻止を含み得る。凝固プロファイルは、例えば、D-二量体、第II因子、第V因子（例えば、第Vライデン因子）、第VII因子、第VII因子、第IX因子、第XI因子、第XII因子、第XIII因子、F／フィブリン分解産物、トロンビン-アンチトロンビン111複合体、フィブリノゲン、プラスミノゲン、プロトロンビン、及びフォンヴィレブランド因子のうちの1つ以上の対象の血清レベルを含む1つ以上の凝固パラメータの測定によって評価され得る。凝固プロファイルについて測定され得る追加の凝固パラメータとしては、例えば、プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間、活性化部分血栓形成時間（aPTT）、アンチトロンビン活性、血小板数、タンパク質Cレベル、及びタンパク質Sレベルが挙げられる。加えて、C反応性タンパク質のレベルはまた、治療前に患者において評価され得、上昇した場合、これは、患者における血栓症のリスクの増加に関する更なる指標として使用され得る。

20

【0167】

インフルエンザ関連敗血症または敗血症性ショックについて、成功した治療は、発熱の低減、高もしくは中程度に高い心拍（例えば、頻拍）の低減、発汗（sweating）（すなわち、発汗（diaphoresis））の低減、精神錯乱の減少及び／または疲労の減少、及び／または息切れの減少、強制呼吸の低下、または呼吸速度の低下、を含み得る。治療は、予防的に、すなわち、敗血症または敗血症性ショックの発症前に投与され得る。予防的治療は、敗血症または敗血症性ショックを予防し、インフルエンザ感染症を有するか、またはそれを有する疑いがあるが、敗血症または敗血症性ショックの重篤な症状を有しない患者に投与することができる。例えば、予防的治療は、敗血症または敗血症性ショックの他の症状を伴わない咳を有する患者に投与することができる。

30

【0168】

更に、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、鎌状赤血球疾患を治療するために、特に、疾患に現れる免疫学的応答を低減するために使用され得る。いくつかの実施形態において、対象は、以下の症状、すなわち、貧血、鎌状赤血球危機、血管閉塞性危機、脾臓閉塞性危機（splenic sequestration crisis）、脾臓閉塞性危機（splenic sequestration crises）、急性胸部症候群、急性胸部症候群、再生不良性危機、溶血性危機、指炎、肺炎、呼吸器感染症、骨髄塞栓、または無気肺のうちの1つ以上を示し得る。

40

【0169】

鎌状赤血球症（SCD）は、典型的には遺伝性の血液疾患の群である。最も一般的なタイプは、赤血球に見られる酸素担持タンパク質ヘモグロビンの異常をもたらす鎌状赤血球貧血として知られている。これにより、ある特定の状況下では剛性のある鎌状の形状になる。鎌状赤血球疾患の問題は、典型的には、生後約5～6カ月で始まり、痛みの発作（鎌状赤血球危機として知られている）、貧血、手足の腫れ、細菌感染症、及び脳卒中など、多くの健康上の問題が発生し得る。人々が年をとるにつれて、長期的な痛みが生じ得る。

【0170】

50

鎌状赤血球症は、人がヘモグロビンを作るβ-グロビン遺伝子（HBB）の2つの異常なコピーを各親から1つずつ受け継ぐときに発生する。その遺伝子は、11番染色体に存在する。各ヘモグロビン遺伝子の正確な変異に応じて、いくつかの亜型が存在する。攻撃は、温度変化、ストレス、脱水、及び高地によって引き起こされる可能性がある。

【0171】

鎌状赤血球症を有する人々のケアには、ワクチン接種及び抗生物質による感染予防、多量の水分摂取、葉酸補給、及び鎮痛薬が含まれ得る。他の措置には、輸血及び薬物ヒドロキシカルバミド（ヒドロキシ尿素）が含まれ得る。少数の人々は、骨髄細胞の移植によって治療することができる。鎌状赤血球症患者は、以下の症状を呈することがある。

【0172】

鎌状赤血球危機： 「鎌状赤血球危機（sickle cell crisis）」または「赤血球の鎌状化危機（sickling crisis）」という用語は、SCDを有する対象で発生するいくつかの独立した急性の状態を記述するために使用され得、これは、血管閉塞性危機、再生不良性危機、脾臓閉塞性危機、溶血性危機など、多くの種類のものであり得る貧血及び危機をもたらす。鎌状赤血球危機のほとんどのエピソードは、5～7日間続く。感染、脱水、及びアシドーシス（これらは全て赤血球の鎌状化になる傾向がある）がトリガーとして機能し得るが、ほとんどの場合、素因は特定されていない。

【0173】

血管閉塞性危機： 血管閉塞性危機は、毛細血管を閉塞し、臓器への血流を制限する鎌状赤血球によって引き起こされ、虚血、疼痛、壊死、及びしばしば臓器損傷を引き起こす。これらの危機の頻度、深刻度、期間は、大きく異なる。痛みを伴う危機は、水分補給、鎮痛剤、及び輸血で治療され、疼痛管理には、危機が落ち着くまで一定の間隔でオピオイドを投与する必要がある。より軽度の危機に対しては、対象のサブグループは、ジクロフェナクまたはナプロキセンなどの非ステロイド性抗炎症薬を管理する。より深刻な危機に対しては、ほとんどの対象がオピオイドの静脈内投与による対象内管理を必要とする。このような状況では、対象制御鎮痛装置が一般的に使用される。陰茎または肺などの臓器にかかわる血管閉塞性危機は、緊急事態とみなされ、赤血球輸血で治療される。無気肺の発症を最小限に抑えるために深呼吸を促すテクニックであるインセンティブスパイロメトリが推奨される。

【0174】

脾臓閉塞性危機： 鎌状赤血球は、血管の狭窄を引き起こし、欠陥細胞を除去する機能が低下するため、鎌状赤血球症では脾臓が頻繁に冒される。通常、鎌状赤血球貧血の個人では、小児期の終わりまでに梗塞が発生する。この脾臓の損傷は、封入された生物による感染のリスクを高め、適切な脾臓機能を欠いている人には、予防的な抗生物質及びワクチン接種が推奨される。

【0175】

脾臓閉塞性危機は、急性で痛みを伴う脾臓の腫大で、脾臓内に赤血球が捕捉されることによって引き起こされ、ヘモグロビン濃度が急激に低下し、血液量減少性ショックを起こす可能性がある。閉塞性危機は、緊急事態とみなされる。治療しないと、対象は、循環不全のために1～2時間以内に死亡する可能性がある。管理は、支援的であり、時には輸血を伴う。これらの危機は、一時的なもので、3～4時間続き、1日続く可能性がある。

【0176】

急性胸部症候群： 急性胸部症候群は、胸痛、発熱、肺浸潤、または局所異常、呼吸器症状、または低酸素血症の少なくとも2つの徴候または症状によって定義される。これは、2番目に多い合併症であり、SCDを有する対象の死亡の約25%を占めている。ほとんどの症例は、血管閉塞性危機を呈し、その後、急性胸部症候群を発症する。それにもかかわらず、約80%の人が急性胸部症候群中に血管閉塞性危機を起こす。

【0177】

再生不良性危機： 再生不良性危機は、対象のベースライン貧血の急性悪化の例であり、顔色が青白くなり、心拍数が速くなり、疲労が生じることである。この危機は、通常、

10

20

30

40

50

パルボウイルス B 19 によって引き起こされ、パルボウイルスは赤血球前駆体に侵入し、その中で増殖して破壊することによって、赤血球の産生に直接影響を及ぼす。パルボウイルス感染症は、2～3日間、赤血球の産生をほぼ完全に防ぐ。健常者であれば、このようなことはほとんど問題にならないが、SCD 対象では赤血球の寿命が短くなるため、生命を脅かす事態が突然起こる。網状赤血球数は、疾患中に劇的に低下し（網状赤血球減少症を引き起こす）、赤血球の急速な回転は、ヘモグロビンの減少につながる。この危機が消えるまでには4～7日かかる。ほとんどの対象は、支援的に管理することができ、一部の対象は輸血を必要とする。

【0178】

溶血性危機： 溶血性危機は、ヘモグロビンレベルの急性加速低下である。赤血球は、より速い速度で分解する。これは、共存する G 6 P D 欠乏症を有する人々において特に一般的である。鎌状赤血球疾患における溶血性危機の別の影響は、赤血球、白血球、及び血小板に対する酸化的ストレスである。骨髓に十分な赤血球産生がない場合、体が受け取り、処理し、輸送する酸素は、体の抗酸化物質と不均衡になる。細胞内の酸素反応性種に不均衡があり、適切に酸素化されていない、または形成されていない赤血球のより多くの産生につながる。酸化的ストレスは、組織内の酸素の不均衡のために貧血につながり得る。管理は、支援的であり、時には輸血を伴う。

10

【0179】

加えて、最も初期の臨床症状のうちの1つは、早ければ生後6カ月で発現する指炎であり、鎌状赤血球形質を有する小児に発生する可能性がある。危機は、最大1カ月続き得る。肺炎及び肺内の赤血球の鎌状化は両方とも、急性胸部症候群の症状を生じ得ることを考慮し、対象は、両方の状態について治療される。これは、痛みを伴う危機、呼吸器感染、骨髓塞栓、またはおそらく無気肺、アヘン剤投与、または手術によって引き起こされ得る。造血器潰瘍も発生し得る。

20

【0180】

更に、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、肺損傷を治療するために使用され得る。肺損傷は、化学物質または放射線誘発性の肺損傷であり得る。

【0181】

いくつかの実施形態において、対象は、吸入され得るか、または肺刺激剤に曝露されることが予想され得る。いくつかの実施形態において、対象は、吸入され得るか、または窒息剤を吸入することが予想され得る。肺薬剤、または窒息剤は、対象の呼吸能力を妨げるように設計された化学剤である。これらの化合物は、一般に、肺内の液体の蓄積を引き起こすことによって作用し、その後、窒息につながる。これらの薬剤の吸入は、喉の灼熱感、咳、嘔吐、頭痛、胸の痛み、胸の圧迫感、ならびに呼吸不全及び循環不全を引き起こす。そのような薬剤の例としては、塩素ガス、クロロピクリン（P S）、ジホスゲン（D P）、ホスゲン（C G）、二硫化デカフルオライド、ペルフルオロイソブテン、アクロレイン、及びピフェニルシアノアルシンが挙げられる。ホスゲン誘発性急性肺損傷（P - A L I）は、一般に、短期間のホスゲン吸入に関連する。長期間の曝露は、慢性的な低換気、難治性肺浮腫、及び他の関連する肺損傷を引き起こし、最終的に A R D S を引き起こし得る。化学性肺炎は、化学物質のガスを吸い込んだり、ある特定の化学物質を吸い込んで窒息したりすることによる肺の炎症または呼吸困難である。

30

40

【0182】

更に、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、急性吸入損傷（A I I）及び電子タバコ、または蒸気、製品使用関連肺損傷（E V A L I）を治療または予防するために使用され得る。

【0183】

他の実施形態において、対象は、電離放射線に曝露されているか、または曝露されると予想される。これらの実施形態において、対象は、放射線誘発性肺損傷（R I L I）を有し得るか、またはそれを発症すると予想され得る。いくつかの実施形態において、対象は

50

、放射線肺炎または放射線肺線維症を有し得る。これらの実施形態において、対象は、胸部放射線療法を受けた可能性があるか、またはそれを受けており、放射性薬剤を吸入した可能性があるか、または電離放射線に直接曝露した可能性がある。例えば、対象は、例えば、放射性薬剤を吸入した可能性があるか、または核兵器の結果として電離放射線に直接曝露した場合があるか、または原子力発電所で漏れた可能性がある。

【0184】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物はまた、エボラウイルス病、A l k h u r m a 出血熱、チャパレ出血熱、クリミアコンゴ出血熱、ハンタウイルス肺症候群（H P S）、腎症候群を伴う出血熱（H F R S）、キャサヌール森林病（K F D）、ラッサ熱、ルジョ出血熱、マールブルク出血熱、オムスク出血熱、リフトバレー熱、黄熱、または重度のデング熱（デング出血熱）などのデング熱を含む出血熱、またはその症状を治療または予防するためにも使用され得る。

【0185】

B. 配合及び投与

開示の1つ以上の活性化合物を含む薬学的組成物は、混合、溶解、造粒、糖衣作製、粉末化、乳化、カプセル化、捕捉、または凍結乾燥プロセスなどの任意の好適な方法によって製造され得る。1つ以上の生理学的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、アジュバント、または助剤を使用して、組成物を配合して、薬学的に使用され得る調製物を提供することができる。

【0186】

活性化合物（複数可）は、薬学的組成物自体で、または水和物、溶媒和物、N-オキシド、もしくは薬学的に許容される塩の形態で配合され得る。典型的には、このような塩は、対応する遊離酸及び塩基よりも水溶液中でより可溶性であるが、対応する遊離酸及び塩基よりも低い溶解度を有する塩も形成され得る。

【0187】

開示される化合物（複数可）を含む薬学的組成物は、例えば、局所、眼、経口、頬、全身、鼻、静脈内もしくは腹腔内などの注射、経皮、直腸、膣などを含む実質的に任意の投与様式に好適な形態、または吸入もしくは吹送による投与に好適な形態をとることができる。

【0188】

局所的投与の場合、活性化合物（複数可）（またはその水和物、溶媒和物、N-オキシド、もしくは薬学的に許容される塩）は、当該技術分野で既知の溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして配合され得る。

【0189】

全身性配合物としては、注射による投与用に設計されたもの、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内、または腹腔内注射、ならびに経皮、経粘膜経口、または肺投与用に設計されたものが挙げられる。

【0190】

有用な注射可能な調製物としては、水性または油性ビヒクル中の活性化合物（複数可）の滅菌懸濁液、溶液、またはエマルションが挙げられる。組成物はまた、懸濁剤、安定剤、及び／または分散剤などの配合剤も含有し得る。注射用の配合物は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器で提示され得、添加された防腐剤を含有し得る。

【0191】

代替的に、注射可能な配合物は、使用前に、限定されないが、滅菌された発熱物質を含まない水、緩衝液、デキストロース溶液などを含む、好適なビヒクルで再構成するための粉末形態で提供され得る。この目的のために、活性化合物（複数可）は、凍結乾燥などの任意の当技術分野で既知の技法によって乾燥され、使用前に再構成され得る。

【0192】

経粘膜投与では、浸透する障壁に適した浸透剤が配合物に使用される。そのような浸透剤は、当該技術分野で既知である。

10

20

30

40

50

【0193】

経口投与では、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、またはリン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；及び／または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて従来手段によって調製されたトローチ、錠剤、またはカプセルの形態をとることができる。錠剤は、例えば、糖、フィルム、または腸溶コーティングを用いて、当該技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。

10

【0194】

経口投与のための液体調製物は、例えば、エリキシル剤、溶液、シロップ、もしくは懸濁液の形態をとり得るか、またはそれらは、使用前に水もしくは他の好適なビヒクルでの構成のための乾燥産物として提供され得る。そのような液体調製物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用油脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophore（商標）、または分別植物油）；及び防腐剤（例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて従来手段によって調製され得る。調製物はまた、必要に応じて、緩衝塩、防腐剤、香味剤、着色剤、及び甘味剤を含有し得る。

20

【0195】

経口投与用の調製物は、周知のように、活性化合物の制御放出を与えるように好適に配合され得る。

【0196】

頬側投与の場合、組成物は、従来方法で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとり得る。

【0197】

直腸及び膣の投与経路では、活性化合物（複数可）は、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来坐剤ベースを含有する溶液（停留浣腸用）坐薬または軟膏として配合され得る。

30

【0198】

経鼻投与または吸入もしくは吹込による投与では、活性化合物（複数可）、水和物、溶媒和物、N-オキシド、または薬学的に許容される塩は、加圧パックまたは好適な推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フルオロカーボン、二酸化炭素、または他の好適なガスを使用したネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で便利に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器または吹込器に使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンで構成されたカプセル及びカートリッジ）は、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末ベースとの粉末混合物を含有して配合され得る。

40

【0199】

薬学的組成物は、滅菌注射水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上述したこれらの好適な分散剤または湿潤剤ならびに懸濁剤を使用して、既知の技術に従って配合され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液であり得る。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。

【0200】

本開示によれば、開示される化合物（複数可）、それらの溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ（複数可）の形態はまた、例えば、米国特許第6,241,969号、米国特許第6,060,069号、米国特許第6,238,64

50

7号、米国特許第6,335,316号、米国特許第5,364,838号、米国特許第5,672,581号、WO96/32149、WO95/24183、米国特許第5,654,007号、米国特許第5,404,871号、米国特許第5,672,581号、米国特許第5,743,250号、米国特許第5,419,315号、米国特許第5,558,085号、WO98/33480、米国特許第5,364,833号、米国特許第5,320,094号、米国特許第5,780,014号、米国特許第5,658,878号、同第5,518,998号、同第5,506,203号、米国特許第5,661,130号、米国特許第5,655,523号、米国特許第5,645,051号、米国特許第5,622,166号、米国特許第5,577,497号、米国特許第5,492,112号、米国特許第5,327,883号、米国特許第5,277,195号、米国特許公開第20010041190号、米国特許公開第20020006901号、及び米国特許公開第20020034477号を含む、当該技術分野で既知の様々な吸入デバイス及び方法のうちのいずれかによっても送達され得る。

10

【0201】

活性化合物（複数可）の形態を投与するために使用され得るデバイスの中には、例えば、定量吸入器、液体ネブライザー、乾燥粉末吸入器、噴霧器、熱蒸発器などの当該技術分野で周知のものが含まれる。特定の2,4-ピリミジンジアミン化合物の投与のための他の好適な技術としては、電気流体力学的エアロゾライザーが挙げられる。

【0202】

加えて、吸入デバイスは、好ましくは、使いやすいという意味で実用的であり、好都合に運ぶのに十分に小さく、複数の用量を提供することが可能であり、耐久性がある。市販の吸入デバイスのいくつかの具体例は、Turbohaler (Astra, Wilmington, DE)、Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Ultraventネブライザー (Mallinckrodt)、Acorn IIネブライザー (Marquest Medical Products, Totowa, NJ)、Ventolin定量吸入器 (Glaxo, Research Triangle Park, NC) などである。一実施形態において、開示される化合物（複数可）、それらの溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ（複数可）は、乾燥粉末吸入器または噴霧器によって送達され得る。

20

30

【0203】

当業者が認識するように、開示される化合物（複数可）、それらの溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ（複数可）の形態の配合物、送達される配合物の量、及び単回用量の投与の持続時間は、用いられる吸入デバイスのタイプ及び他の要因に依存する。ネブライザーなどのいくつかのエアロゾル送達システムでは、システムが活性化される投与の頻度及び時間の長さは、主に、エアロゾル中の開示される化合物（複数可）の濃度に依存する。例えば、より短い投与期間は、ネブライザー溶液中の開示される化合物（複数可）のより高い濃度で使用され得る。定量吸入器などのデバイスは、より高いエアロゾル濃度を生成することができ、いくつかの実施形態において、所望の量の活性化合物を送達するためにより短い期間操作することができる。乾燥粉末吸入器などのデバイスは、所定の量の薬剤がデバイスから排出されるまで活性剤を送達する。このタイプの吸入器では、所与の量の粉末中の開示される化合物（複数可）、それらの溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ（複数可）の量は、単回投与で送達される用量を決定する。開示される化合物（複数可）の配合物は、選択された吸入デバイスで所望の粒径を得るように選択される。

40

【0204】

乾燥粉末吸入器からの投与のための開示される化合物の配合物は、典型的には、開示される化合物（複数可）を含有する細かく分割された乾燥粉末を含み得るが、粉末はまた、増量剤、緩衝液、担体、賦形剤、別の添加剤なども含み得る。添加剤は、例えば、特定の粉末吸入器からの送達に必要であるように粉末を希釈すること、配合物の処理を促進する

50

こと、配合物に有利な粉末特性を提供すること、吸入デバイスからの粉末の分散を促進すること、配合物（例えば、抗酸化剤または緩衝液）に安定化すること、配合物に味を提供することなどのために、乾燥粉末配合物に含まれ得る。典型的な添加剤としては、単糖、二糖、及び多糖；糖アルコール及び他のポリオール、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、またはそれらの組み合わせ；界面活性剤、例えば、ソルビトール、ジホスファチジルコリン、またはレシチンなどが挙げられる。

【0205】

開示される方法は、吸入による投与に好適な開示される化合物（複数可）を含む薬学的組成物を実施することができる。例えば、乾燥粉末配合物は、上記の刊行物のうちのいずれかに記載され、参照により本明細書に明示的に組み込まれるような従来の技術を使用して、いくつかの方法で製造することができ、例えば、Bakerらの米国特許第5,700,904号を参照のこと、その開示全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。下気道での最大の堆積に適したサイズ範囲の粒子は、微粉化、フライス加工などによって作製することができる。また、液体配合物は、緩衝液または他の賦形剤を含む適切なpHで、水などの好適な溶媒中に化合物を溶解させることによって製造することができる。

10

【0206】

市販の点鼻スプレーデバイスを使用した経鼻投与に好適な水性懸濁液配合物の特定の場合は、以下の成分、すなわち活性化合物（0.5 20 mg/mL）；塩化ベンザルコニウム（0.1 0.2 mg/mL）；ポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80、0.5 5 mg/mL）；カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは微結晶性セルロース（1 15 mg/mL）；フェニルエタノール（1 4 mg/mL）；及びデキストロース（20 50 mg/mL）を含む。最終懸濁液のpHは、約pH5～pH7の範囲に調整することができ、約pH5.5のpHが典型的である。

20

【0207】

吸入を介した化合物の投与に好適な水性懸濁液の別の具体例は、20 mg/mLの開示される化合物（複数可）、1%（v/v）のポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80）、50 mMのクエン酸塩及び／または0.9%の塩化ナトリウムを含有する。

【0208】

点眼投与では、活性化合物（複数可）は、眼への投与に好適な溶液、エマルション、懸濁液などとして配合され得る。眼に化合物を投与するのに好適な様々なビヒクルは、当該技術分野において既知である。特定の非限定的な例は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,261,547号、同第6,197,934号、同第6,056,950号、同第5,800,807号、同第5,776,445号、同第5,698,219号、同第5,521,222号、同第5,403,841号、同第5,077,033号、同第4,882,150号、及び同第4,738,851号に記載されている。

30

【0209】

長期送達では、活性化合物（複数可）は、移植または筋肉内注射による投与のためのドーパ製剤として配合され得る。活性成分は、好適なポリマー、もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）、もしくはイオン交換樹脂とともに配合され得るか、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として配合され得る。代替的に、経皮吸収用に活性化合物（複数可）をゆっくりと放出する接着ディスクまたはパッチとして製造された経皮送達システムが使用され得る。この目的のために、浸透向上剤を使用して、活性化合物（複数可）の経皮浸透を促進することができる。好適な経皮パッチは、例えば、米国特許第5,407,713号、同第5,352,456号、同第5,332,213号、同第5,336,168号、同第5,290,561号、同第5,254,346号、同第5,164,189号、同第5,163,899号、同第5,088,977号、同第5,087,240号、同第5,008,110号、及び同第4,921,475号に記載されており、これらは、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0210】

50

代替的に、他の薬学的送達システムが用いられ得る。リポソーム及びエマルションは、活性化合物（複数可）を送達するために使用され得る送達ビヒクルの周知の例である。また、ジメチルスルホキシド（DMSO）などのある特定の有機溶媒が用いられ得るが、通常は毒性がより高いという代償を伴う。

【0211】

薬学的組成物は、所望される場合、活性化合物（複数可）を含有する1つ以上の単位剤形を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイス内に存在し得る。パックは、例えば、ブリストアパックなどの金属箔またはプラスチック箔を含み得る。パックまたはディスペンサー装置は、投与のための説明書を伴い得る。

【0212】

10

C. 投薬量

開示される化合物または開示される化合物の組み合わせは、一般に、意図された結果を達成する有効量、例えば、特定の状態を治療、予防、または改善する有効量で使用されるであろう。開示される化合物（複数可）またはそれらの組成物は、治療上の利益を達成するために治療的に、または予防上の利益を達成するために予防的に投与され得る。治療上の利益は、治療中の基礎障害の根絶もしくは改善、及び／または患者が依然として基礎障害に苦しんでいる可能性があるにもかかわらず、患者が感覚的もしくは状態的改善を報告するような、基礎障害と関連する症状のうちの1つ以上の根絶もしくは改善を意味する。例えば、アレルギーを患っている患者への化合物の投与は、基礎アレルギー反応が根絶または改善された場合だけでなく、患者がアレルゲンへの曝露後のアレルギーに関連する症状の重症度または期間の減少を報告する場合にも、治療上の利益を提供する。別の例として、喘息の背景における治療上の利益としては、喘息発作の発症後の呼吸の改善、または喘息エピソードの頻度もしくは重症度の低減が挙げられる。治療上の利益としてはまた、改善が実現されているかどうかに関係なく、疾患の進行を停止または遅らせることが挙げられる。

20

【0213】

当業者によって既知のように、開示の化合物の好ましい投薬量は、年齢、体重、一般的な健康状態、及び治療されている患者または対象の状態の重症度を含む、様々な要因に依存し得る。投薬量はまた、吸入によって投与される場合、個人の性別及び／または個人の肺活量に合わせて調整する必要があるし得る。投薬量はまた、2つ以上の状態を患う個人、または肺活量及び正常な呼吸能力に影響を与える追加の状態、例えば、肺気腫、気管支炎、肺炎、及び呼吸器感染を有する個人に合わせて調整され得る。開示される化合物（複数可）またはそれらの組成物の投薬量、及び投与の頻度はまた、開示される化合物（複数可）が状態の急性エピソードの治療用に配合されるか、または障害の予防的治療用に配合されるかどうかによって依存するであろう。当業者は、特定の個人に最適な用量を決定することが可能であろう。

30

【0214】

予防的投与では、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、前述の状態のうちの1つを発症するリスクのある患者または対象に投与され得る。例えば、患者または対象が特定の薬物にアレルギーがあるかどうかは不明である場合、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物を、薬物の投与前に投与して、薬物に対するアレルギー反応を回避または改善することができる。代替的に、予防的投与を使用して、基礎障害を有すると診断された患者の症状の発症を回避または改善することができる。例えば、開示される化合物（複数可）またはそれらの組成物は、アレルゲンへの予想される曝露の前にアレルギー患者に投与することができる。開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物はまた、障害の発症を予防するために、上記の疾患のうちの1つに対する既知の薬剤に繰り返し曝露される健康な個人に予防的に投与することができる。例えば、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、個人がアレルギーを発症するのを予防するために、ラテックスなどの、アレルギーを誘発することが知られているアレルゲンに繰

40

50

り返し曝露される健康な個人に投与することができる。代替的に、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、喘息エピソードの重症度を軽減するか、または完全に回避するために、喘息発作を誘発する活動に参加する前に、喘息を患う患者に投与することができる。

【0215】

有効投与量は、最初にインビトロアッセイから推定され得る。例えば、対象で使用するための初期投与量は、インビトロアッセイで測定した特定の化合物のIC₅₀またはEC₅₀以上である活性化合物の循環血液または血清濃度を達成するように配合され得る。特定の化合物の生物学的利用能を考慮して、そのような循環血液濃度または血清濃度を達成する投薬量を計算することができる。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press、及びそこに引用されている参考文献は、有効な投薬量に関する追加のガイダンスを提供する。

10

【0216】

いくつかの実施形態において、開示される化合物は、IRAKタンパク質などのキナーゼタンパク質に関して、0超～10 μM、0超～5 μM、0超～1 μM、0超～0.5 μM、0超～0.1 μM、または0超～0.05 μMなどの0超～20 μMのEC₅₀を有する。

【0217】

初期投薬量はまた、動物モデルなどのインビボデータから推定され得る。上記の様々な疾患を治療または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当技術分野で周知である。過敏症またはアレルギー反応の好適な動物モデルは、Foster, (1995) Allergy 50 (21 Suppl): 6-9, discussion 34-38及びTumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107 (6): 1025-1033に記載されている。アレルギー性鼻炎の好適な動物モデルは、Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50 (11): 1037-42、Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24 (3): 238-244、及びSugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48 (1): 1-7に記載されている。当業者は、そのような情報を適応させて、ヒトへの投与に好適な投薬量を決定することができる。

20

【0218】

開示される化合物の投薬量は、典型的には、0.0001 mg/kg/日、または0.001 mg/kg/日、または0.01 mg/kg/日、最大少なくとも約100 mg/kg/日などの、約0 mg超/kg/日の範囲であろう。より典型的には、投薬量（または有効量）は、0.01 mg/kg～約0.5 mg/kg、または約0.05 mg/kg～約0.15 mg/kgなどの、少なくとも1日1回の投与当たり約0.0025 mg/kg～約1 mg/kgの範囲であり得る。1日の総投薬量は、典型的には、1日当たり0.5 mg/kg～約10 mg/kg、または1日当たり約0.7 mg/kg～約2.5 mg/kg/日などの、1日当たり約0.1 mg/kg～約5 mg/kg、または～約20 mg/kgの範囲である。投薬量は、他の要因の中でもとりわけ、開示の化合物の活性、その生物学的利用能、投与様式、及び上に考察された様々な要因に応じて、より高くまたはより低くなり得る。

30

40

【0219】

投薬量及び投薬間隔は、治療上の効果または予防上の効果を維持するのに十分である、開示される化合物の血漿レベルを提供するように、個人に合わせて調整され得る。例えば、化合物は、他のもののの中でもとりわけ、投与様式、治療されている特定の徴候、及び処方する医師の判断に応じて、1日1回、1日複数回、1週間に1回、1週間に複数回（例えば、1日おきに）、1カ月に1回、1カ月に複数回、または1年に1回投与され得る。

50

当業者は、過度の実験を行わずに、有効な局所的投薬量を最適化することが可能であろう。

【0220】

開示される化合物のうちの1つ以上を含む組成物は、典型的には、0超～最大99%までの総重量パーセントの開示の化合物、または複数の化合物、及び／または他の治療剤を含む。より典型的には、開示される化合物のうちの1つ以上を含む組成物は、約1～約20総重量パーセントの開示の化合物及び他の治療剤、ならびに約80～約99重量パーセントの薬学的に許容される賦形剤を含む。典型的な毎日の投与は、100～300mg／日、例えば、100、150、200、250、または300mg／日の範囲であり得る。投与は、1日1回または2回以上、例えば、100mgまたは150mgが1日2回であり得る。したがって、本明細書に開示される化合物を含む薬学的剤形は、50～300mgの開示される化合物、例えば、50、100、150、200、250、300mgの開示される化合物を含有し得る。

10

【0221】

好ましくは、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはそれらの組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療上または予防上の利益を提供するであろう。開示される化合物の毒性は、標準的な薬学的手順を使用して決定することができる。毒性作用と治療上の（または予防上の）効果との間の用量比は、治療指数である。高い治療指数を呈する開示の化合物が好ましい。

20

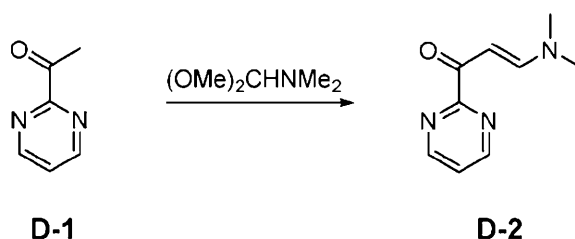
【実施例】

【0222】

VII. 実施例

実施例1

3-（ジメチルアミノ）-1-（ピリミジン-2-イル）プロプ-2-エン-1-オン（D-2）



30

1-（ピリミジン-2-イル）エタン-1-オン（D-1、5g、40.95mmol）の1，1-ジメトキシ-N，N-ジメチルメタンアミン（11mL、81.9mmol）溶液を、90℃で一晩攪拌した。LCMSによってモニタリングされるように、反応が完了した。揮発物を真空中で除去し、粗生成物を更に精製することなく、次の反応で使用した。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 8.89（d，J = 4.9 Hz，2H），8.00（d，J = 10.3 Hz，1H），7.35（dd，J = 4.9，4.9 Hz，1H），6.39（d，J = 10.3 Hz，1H），3.20（s，3H），3.00（s，3H）；LRMS（M+H）m/z 178.2。

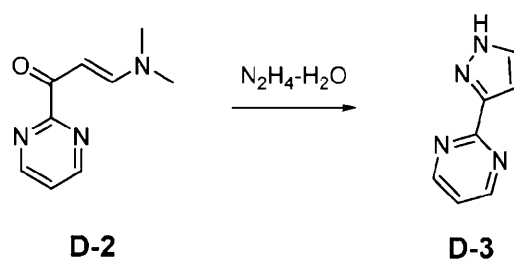
40

【0223】

実施例2

2-（1H-ピラゾール-3-イル）ピリミジン（D-3）

50



10

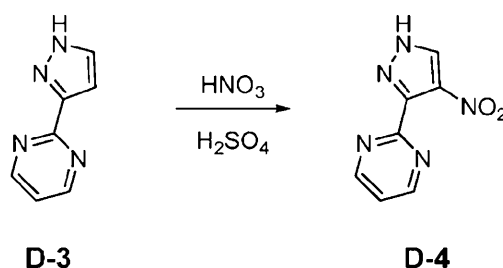
ヒドラジン-水和物溶液（64～65%の水溶液、2.8 mL、約0.9当量）を、氷浴中で冷却しながら、3-(ジメチルアミノ)-1-(ピリミジン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン（D-2、41 mmol）のEtOH（15 mL）溶液に添加した。3時間還流した後、LCMSによってモニタリングされるように、反応が完了した。揮発物を真空中で除去し、粗生成物を更に精製することなく、次の反応で使用した。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 11.20（br s，1H），8.79（d，J = 4.9 Hz，2H），7.71（d，J = 2.0 Hz，1H），7.22（dd，J = 4.9，4.9 Hz，1H），7.08（d，J = 2.0 Hz，1H）；LRMS（M+H）m/z 147.1。

20

【0224】

実施例3

2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン（D-4）



30

90%の発煙硝酸（3.8 mL、81.9 mmol）を、氷浴中で冷却しながら、2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン（D-3、約41 mmol）の濃H₂SO₄（10 mL）懸濁液に滴加した。硝酸を完全に添加した後、混合物を70℃で一晩攪拌した。LCMSによってモニタリングされるように、反応が完了した。室温まで冷却した後、混合物を慎重に氷水に注いだ。pHをNaOH水溶液で8に調整し、生成物をEtOAc（100 mL×5）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー精製後、化合物2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン（D-4）を、オフホワイト色の固体として5.6 g（3ステップで収率71.5%）を得た；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 11.26（br s，1H），8.90（d，J = 4.9 Hz，2H），8.28（s，1H），7.40（dd，J = 4.9，4.9 Hz，1H）；LRMS（M+H）m/z 192.1。

40

【0225】

代替手順：

2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン（D-3、32.6 g、223 mmol）の濃H₂SO₄（200 mL）懸濁液に、発煙硝酸（100 mL）を滴加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を慎重に氷上に注ぎ、27 NのNaOH水溶液を添加

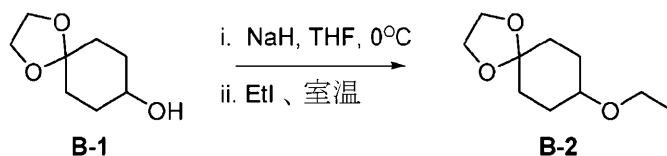
50

して、pHを6に調節した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジンを、オフホワイト色の固体として29.2g(収率69%)を得た。

【0226】

実施例4

8-エトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(B-2)



10

テトラヒドロフラン(500mL)中の1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカノールB-1(158g、1.0mol、1.0当量)の溶液を、テトラヒドロフラン(500mL)中のヘキサン洗浄水素化ナトリウム(鉱油中の60%懸濁液48g、1.2mol、1.2当量)の懸濁液に、0°Cで添加した。反応物を0°Cで15分間、及び室温で4時間攪拌した後、0°Cに冷却し、ヨードエタン(104.5mL、1.3mol、1.3当量)を添加した。反応物を0°Cで10分間攪拌し、室温で14時間攪拌した。NH₄Cl(約100mL)を慎重に添加することによって、反応をクエンチした。反応物を濃縮して、テトラヒドロフランを除去し、濃縮物をEtOAc(800mL)と水(600mL)との間で分配した。水相をEtOAc(300mL)で抽出した。合わせた有機物を、NaHCO₃(500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物(177g、95%)をオレンジ色の油として得、これを精製せずに使用した。¹H nmr(400MHz, CD₃Cl) δ 3.90, 3.89(4H, 2d AB系, J 2.5 Hz, OCH₂CH₂O), 3.44(2H, q, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.35(1H, tt, J 7.5, 3.0 Hz, H-8), 1.82-1.74(4H, m, 4HのH-6, H-7, H-9, H-10), 1.70-1.63(2H, m, 2HのH-6, H-7, H-9, H-10), 1.54-1.47(2H, m, 2HのH-6, H-7, H-9, H-10), 1.15(3H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)。

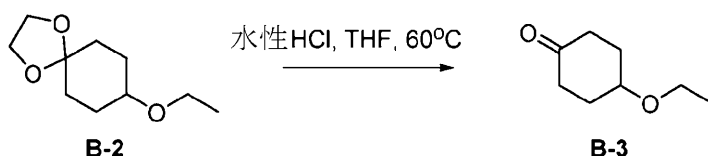
20

30

【0227】

実施例5

4-エトキシシクロヘキサン-1-オン(B-3)



40

塩酸(3M溶液450mL)を、テトラヒドロフラン(450mL)中のジオキサランB-2(177g、952mmol)の溶液に添加した。反応物を60°Cで20時間激しく攪拌した。NMR分析は、75%の完了を示唆した。更なる塩酸(4M溶液100mL)を添加し、反応物を60°Cで更に24時間攪拌した後、冷却し、濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。有機物を、EtOAc(3×400mL)で抽出した。合わせた有機物を、ブライン(400mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物(142.2g、理論的収量135.1g)をオレンジ色の油として得た。

50

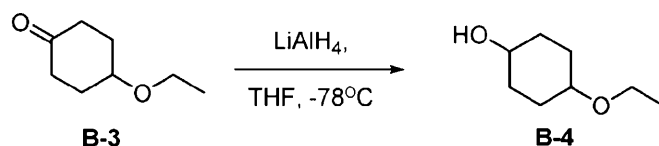
; ^1H nmr (400 MHz, CD_3Cl) δ 3.71 (1H, m, シクロヘキサン H-4), 3.55 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 2.58 (2H, ddd, J 15.5, 10.5, 6.0 Hz, 2Hのシクロヘキサン H-2, H-6), 2.25 (2H, m, 2Hのシクロヘキサン H-2, H-6), 2.10-2.02 (2H, m, 2Hのシクロヘキサン H-3, H-5), 1.98-1.90 (2H, m, 2Hのシクロヘキサン H-3, H-5), 1.24 (3H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)。

【0228】

実施例 6

(1s, 4s) - 4-エトキシシクロヘキサン-1-オール (B-4)

10



テトラヒドロフラン (300 mL) 中のケトン B-3 (146.2 g、1.0 当量) の溶液を -78°C まで冷却した。リチウム水素化アルミニウム (テトラヒドロフラン中 1 M 溶液 400 mL、400 mmol、0.4 当量) を 90 分間にわたって滴加した。反応物を、 -78°C で更に 30 分間攪拌し、反応物を、最初に -78°C で NaOH (1 M、300 mL) を滴加することによってクエンチした後、冷浴から除去した。ゲルが得られた。反応物を、EtOAc (400 mL) で希釈し、攪拌した後に、デカンテーションして、ゲルを除去した。デカンテーションした有機物を、ロッシェル塩 (400 mL) で洗浄し、水相を EtOAc (200 mL) で逆抽出した。合わせた有機物をロッシェル塩 (300 mL) 及びブライン (400 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、精製せずに表題化合物 (131.1 g) をオレンジ色の油として得た。 ^1H nmr (400 MHz, CD_3Cl) δ 3.74 (1H 主, m, シクロヘキサン H-1), 3.68 (1H 副, m, シクロヘキサン H-1), 3.48 (2H 副, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.47 (2H 副, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.37 (1H 主, tt, J 6.5, 3.0 Hz, H-4), 3.25 (1H 副, m, H-4), 1.99 (1H, m, 1Hの H-2, H-3, H-5, H-6), 1.81 (2H, m, 2Hの H-2, H-3, H-5, H-6), 1.73-1.51 (5H, m, 5Hの H-2, H-3, H-5, H-6), 1.19 (3H 主, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.19 (3H 副, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3)。

20

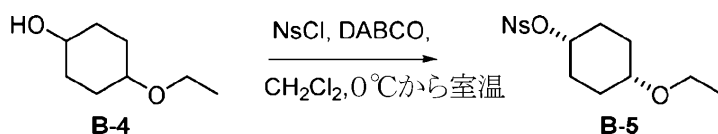
30

【0229】

実施例 7

(1r, 4r) - 4-エトキシシクロヘキシル 4-ニトロベンゼンスルホネート (B-5)

40



ジクロロメタン (800 mL) 中の 4-エトキシシクロヘキサン-1-オール B-4 (1s, 4s ジアステレオマー及び 1r, 4s ジアステレオマーの約 2:1 の比率として 112.9 g、782.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、1, 4-ジアザビシクロ [2

50

． 2． 2] オクタン (105.4 g、939.5 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加した。4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (190.8 g、861.2 mmol、1.1 当量) を、1 時間にわたって 0℃ で少しずつ添加し、反応物を 16 時間にわたって室温に加熱した。反応物を、CH₂Cl₂ (400 mL) で希釈し、NaHCO₃ (1 L)、水 (1 L)、及びブライン (1 L) で洗浄した。有機物を、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた固体を、酢酸エチル及びヘキサンから粉碎して、160.8 g の 4-エトキシシクロヘキシル 4-ニトロベンゼンスルホネート (1 r, 4 r 及び 1 s, 4 s の混合物として) をオフホワイト色の固体として得た; ¹H nmr (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.39 (2 H, d, J 9.0 Hz, 2 H の C₆H₄NO₂), 8.11 (2 H, d, J 9.0 Hz, 2 H の C₆H₄NO₂), 4.75 (1 H 主, tt, J 7.5, 3.5 Hz, H-1), 4.70 (1 H 副, m, H-1), 3.45 (2 H 副, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.44 (2 H 主, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.34 (1 H, tt, J 6.5, 3.0 Hz, H-4), 1.99-1.88 (3 H, m, 3 H の H-2, H-3, H-5, H-6), 1.80-1.71 (1 H, m, 1 H の H-2, H-3, H-5, H-6), 1.67-1.56 (3 H, m, 3 H の H-2, H-3, H-5, H-6), 1.48-1.40 (1 H, m, 1 H の H-2, H-3, H-5, H-6), 1.17 (3 H 主, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (3 H 副, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃)。

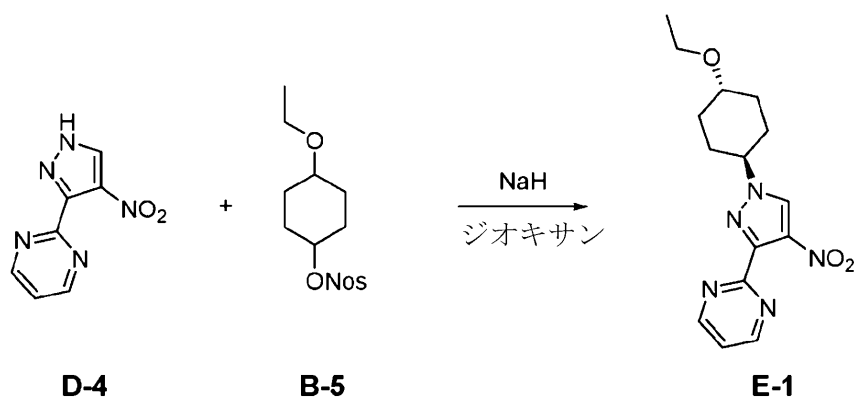
10

【0230】

実施例 8

20

2- (1- (トランス-4-エトキシシクロヘキシル) -4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン (E-1)



30

窒素雰囲気下で、氷浴で冷却しながら、NaH (鉱物油中に 60% 分散液、1.68 g、42 mmol) を、2- (4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン (D-4、5.73 g、30 mmol) の 1, 4-ジオキサン (150 mL、0.2 M) 懸濁液に少量ずつ添加した。氷浴を除去した後、懸濁液を 25℃ で攪拌した。3 時間後、化合物 4-エトキシシクロヘキシル 4-ニトロベンゼンスルホネート (B-5、11.86 g、36 mmol、シス/トランス比を 2 以上) を添加し、反応混合物を 100℃ で穏やかな還流で攪拌した。19 時間後、別の約 0.4 当量 (5 g) の B-5 を添加し、反応を継続した。反応の進行を LC-MS によってモニタリングし、それを 4 日目に停止した。室温に冷却した後、反応物を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、ジオキサンの大部分を、減圧下で回転蒸発によって除去した。生成物を、EtOAc (150 mL) で抽出し、これを、ブラインで更に洗浄した。有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を、減圧下で回転蒸発によって除去した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、続いてヘキサン-EtOAc からの粉碎によって精製した (8 mL-2 mL、35℃、一晚、次いで、室温で沈殿物として収集した)。化合物 2-

40

50

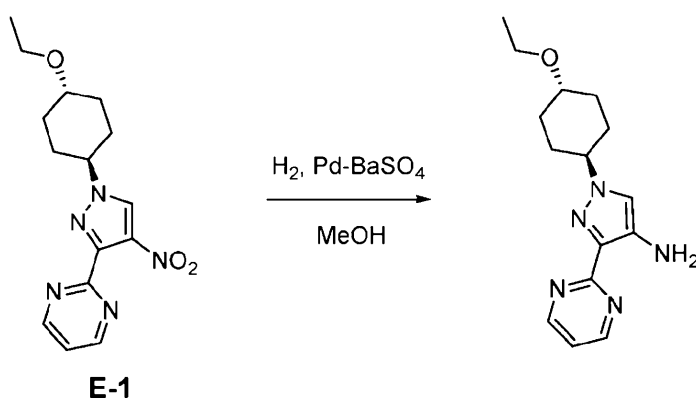
(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン(E-1)を、オフホワイト色の固体として1.98g(収率21%)得た;¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.89(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.24(s, 1H), 7.37(dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 4.27(tt, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 3.55(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.35(tt, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 2.35-2.29(m, 2H), 2.26-2.20(m, 2H), 1.94-1.83(m, 2H), 1.50-1.40(m, 2H), 1.22(t, J = 7.0 Hz, 3H); LRMS(M+H) m/z 318.3。

【0231】

10

実施例9

1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン



20

Parrフラスコ内で、15psiの水素下で、2-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン(E-1、974.2mg、3.07mmol)及びPd-BaSO₄(BaSO₄上5%のPd、450mg)のMeOH(30mL)溶液を、室温で4時間振盪させた。LC-MSによってモニタリングされるように、反応が完了した。窒素雰囲気下で、反応混合物をセライトパッドを通過させ、これをMeOHで更に洗浄した。濾液を収集し、溶媒を真空中で除去した。化合物1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを淡黄色固体として得た(更に精製することなく次の反応で使用した)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.75(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.09-7.06(m, 2H), 4.56(brs, 2H), 4.20(tt, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.54(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33(tt, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.26-2.17(m, 4H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.47-1.36(m, 2H), 1.21(t, J = 7.0 Hz, 3H); LRMS(M+H) m/z 288.3。

30

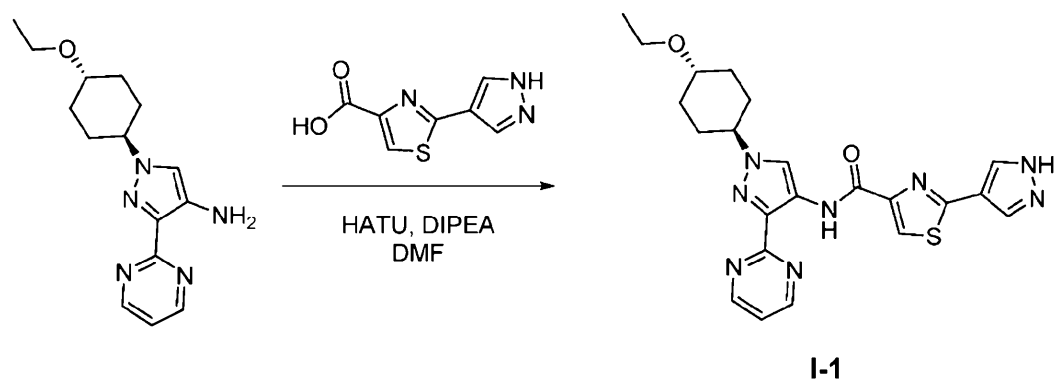
40

【0232】

実施例10

N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(I-1)

50



2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボン酸(599.2mg、3.07mmol)を、氷浴中で冷却しながら、1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(3.07mmol)のDMF(12mL)溶液に添加し、続いてHATU(1.28g、3.38mmol)を30分後に添加した。更に1時間後、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(DIPEA、1.6mL、9.2mmol)を滴加した。氷浴を除去し、混合物を、室温で16時間攪拌した。反応物を、NaHCO₃飽和水溶液(300mL)を滴加することによってクエンチし、1時間後に、沈殿物を濾過によって収集し、H₂Oで洗浄し、次いで真空中で乾燥させた。黄色の固体(約1.17g)を得て、CH₂Cl₂-MeOH(10:1)に溶解させた。次いで、溶液をシリカゲルパッドに通し、より暗い色の不純物を除去した。化合物N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(I-1)を、淡黄色固体として1.10g(収率77%)を得た；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 12.04(s, 1H), 11.10(vbrs, 1H), 8.90(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.49(s, 1H), 8.16(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.23(dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 4.34(tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.56(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37(tt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.29(m, 2H), 2.25 - 2.20(m, 2H), 2.00 - 1.89(m, 2H), 1.51 - 1.41(m, 2H), 1.22(t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C NMR(101MHz, クロロホルム-d) δ 161.47, 160.21, 158.35, 157.15, 150.29, 136.25, 132.67, 122.71, 121.86, 119.89, 118.68, 117.15, 76.33, 63.62, 61.83, 31.09, 31.01, 15.65；LRMS(M+H) m/z 465.4。

【0233】

化合物を更に精製することなく使用して、酒石酸塩／共結晶を作製し、プロドラッグ合成を行った。更に、必要に応じて、化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーまたはRP-HPLCによって更に精製する。

【0234】

実施例11

I-1の代替合成

A. 2-ブロモ-N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(E-2)

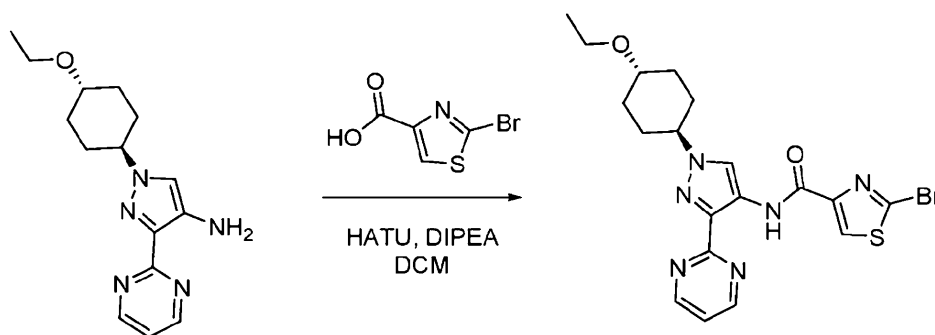
10

20

30

40

50



E-2

2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (298 mg、1.43 mmol) 及び HATU (572 mg、1.50 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液を、室温で15分間攪拌した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.623 mL、3.58 mmol) を、氷浴中で冷却しながら添加し、続いて、1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン (452 mg、1.576 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を添加した。反応混合物を、室温で17時間攪拌し、その後、LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応物を、 NaHCO_3 飽和水溶液を添加することによってクエンチし、攪拌を30分間継続した。2層を分離し、有機層を NaHCO_3 飽和水溶液で再び洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を、減圧下で回転蒸発によって除去した。シリカゲルクロマトグラフィーの後、化合物 2-ブロモ-N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (E-2) を白色固体として 581.1 mg (収率 85%) を得た； ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.33 (tt, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.36 (tt, $J = 10.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)；LRMS (M+H) m/z 477.3, 479.3。

【0235】

B. N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (I-1)

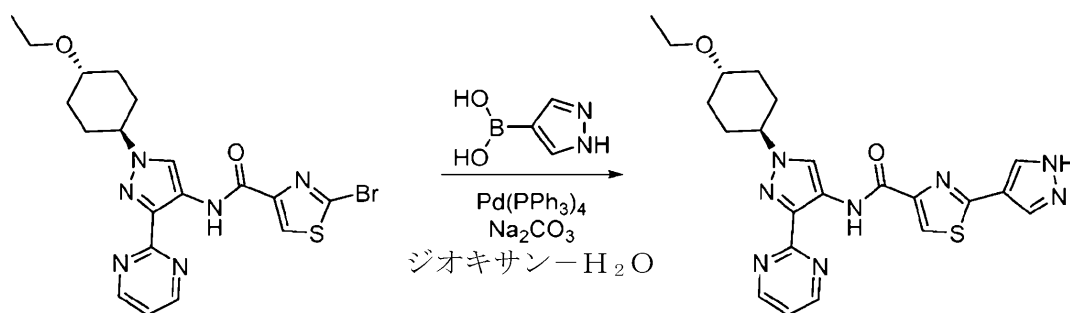
10

20

30

40

50



10

E-2

2-ブロモ-N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(E-2、477.4mg、1mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(279.8mg、2.5mmol)、 Na_2CO_3 (318mg、3mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28mg、0.02mmol)の1,4-ジオキサン- H_2O (4mL-1mL)懸濁液を脱気し、次いで3回窒素で再充填した。混合物を、窒素雰囲気下、90℃で21.5時間加熱し、その後、LC-MSは、反応が完了したことを示した。ジオキサンの大部分を、減圧下で回転蒸発によって除去し、自由流動性のある固体が出現するまで、粗生成物を水及び NaHCO_3 飽和水溶液と混合した。固体を濾過によって収集し、 H_2O で洗浄し、次いで、週末にわたって35℃でヘキサン-EtOAc-EtOH(1mL-3mL-0.5mL)中で攪拌した。固体生成物を濾過によって収集し、氷冷ヘキサン-EtOAc(約1:1)で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド(I-1)を、薄いベージュ色の固体として287.1mg(収率62%)を得た； ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 12.04(s, 1H), 11.10(v br s, 1H), 8.90(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.49(s, 1H), 8.16(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.23(dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 4.34(tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.56(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37(tt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 2.33-2.29(m, 2H), 2.25-2.20(m, 2H), 2.00-1.89(m, 2H), 1.51-1.41(m, 2H), 1.22(t, J = 7.0 Hz, 3H)；LRMS($M+H$) m/z 465.4。

20

30

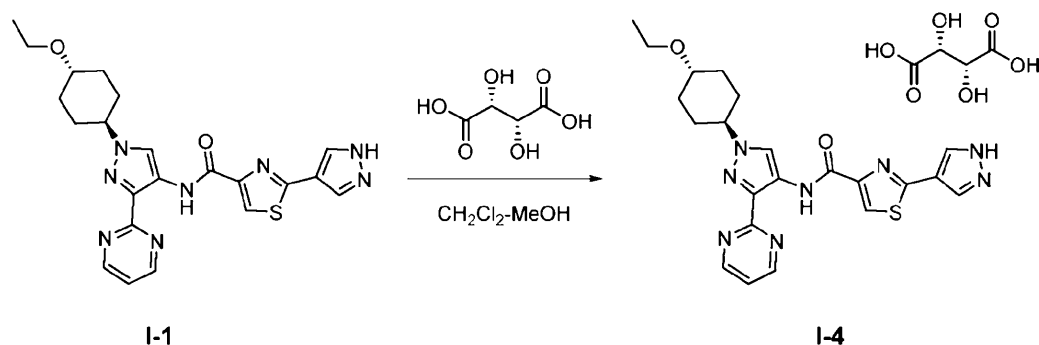
【0236】

実施例12

40

N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド(2R, 3R)-2,3-ジヒドロキシスクシン酸(I-4；I-1の酒石酸塩／共結晶)

50



N-（1-（トランス-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（1H-ピラゾール-4-イル）オキサゾール-4-カルボキサミド（I-1、1.10g、2.37mmol）及び（L）-酒石酸（177.9mg、1.19mmol）のCH₂Cl₂-MeOH（12mL-1mL）溶液を、35℃で18時間攪拌した。別の12mLのCH₂Cl₂を添加し、更に5時間攪拌を続けた。室温に冷却した後、沈殿物を濾過によって収集し、氷冷CH₂Cl₂で洗浄し、真空中で乾燥させた。生成物を、淡黄色固体として702.7mgを得た；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 13.41（br s, 1H）, 12.68（br s, 2H）, 11.93（s, 1H）, 8.98（d, J = 4.9 Hz, 2H）, 8.52（v br s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.31（s, 1H）, 8.13（v br s, 1H）, 7.49（dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H）, 5.08（br s, 2H）, 4.39 - 4.31（m, 3H）, 3.50（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 3.41 - 3.31（m, H₂Oで重複, 1H）, 2.13 - 2.06（m, 4H）, 1.96 - 1.86（m, 2H）, 1.41 - 1.32（m, 2H）, 1.12（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C NMR（101MHz, DMSO-d₆）δ 173.14, 161.27, 160.61, 157.55, 157.31, 149.07, 135.61, 132.61, 123.08, 121.86, 120.21, 119.46, 115.64, 75.64, 72.13, 62.58, 60.34, 30.60, 30.50, 15.67；LRMS（M+H）m/z 465.5。

【0237】

濾液について： 溶媒を除去した後、材料を、CH₂Cl₂-MeOH（12mL-1mL）に再溶解し、追加の（L）-酒石酸（177.9mg、1.19mmol）を添加した。同様の反応及び後処理手順の後、別の作物の生成物を淡黄色固体として280.9mgを得、1番目の作物と同じ¹H NMRである。

【0238】

合計： 983.6mg、収率68%。

【0239】

実施例13

ジ-tert-ブチル（（4-（4-（（1-（トランス-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）オキサゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）ホスフェートtert-ブチル（（4-（4-（（1-（トランス-4-エトキシシクロヘキシル）-3-（ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）水素ホスフェート

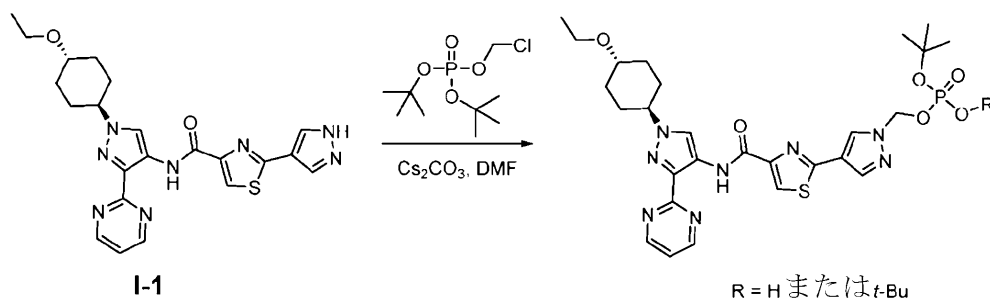
10

20

30

40

50



10

Cs_2CO_3 (495 mg、1.52 mmol) を、N-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (I-1、470.6 mg、1.01 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に室温で添加した。10 分後、ジ-tert-ブチル (クロロメチル) ホスフェート (524 mg、2.03 mmol) を添加した。22 時間後、LC-MS 上の主なピークは、所望の生成物 (m/z 687.7 ($M+H$)) であり、化合物 I-1 の 5% 未満が残っていた。氷浴で冷却しながら、反応物を、水 (60 mL) を滴加することによってクエンチし、室温で攪拌を続けた。3 時間後、生成物を CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 2) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空中で除去した。薄茶色の油が得られ、主にモノ-*t*-Bu 生成物であるように見えた：635 mg； ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.97 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.01 – 8.00 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.32 (tt, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.37 (tt, $J = 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.45 (s, 部分的に重複, 9H), 1.51 – 1.36 (m, 部分的に重複, 2H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)； ^{31}P NMR (162 MHz, クロロホルム-*d*) δ -5.03；LRMS ($M+H$) m/z 631.6。【0240】

20

水層を、1N HCl (水性) で pH 2 に調整し、沈殿物を収集し、これを H_2O で更に洗浄して、55.3 mg の鮮黄色の固体を得、これは、主に LCMS によって酸であった。

30

【0241】

類似の後処理手順を用いた異なる反応から、有機層からジ-*t*-Bu 生成物を得た： ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.08 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.34 (tt, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.37 (tt, $J = 10.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.24 – 2.20 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 4H), 1.50 – 1.41 (m, 部分的に重複, 2H), 1.44 (s, 部分的に重複, 18H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)；LRMS ($M+H$) m/z 687.7)。

40

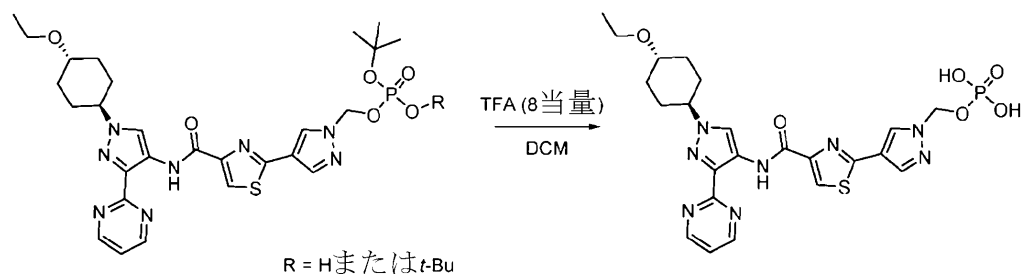
【0242】

実施例 14

(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-

50

2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(I-2)



I-2

トリフルオロ酢酸(TFA)(0.613mL、8mmol)を、氷浴中で冷却しながら、tert-ブチル((4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)水素ホスフェート(635mg、1mmol)のCH₂Cl₂(7mL)溶液に添加し、室温で攪拌を続けた。2時間後、LC-MSは、反応が完了したことを示した。揮発物を真空中で除去し、淡褐色油を得た。粗生成物を、アセトン-H₂O(10:1、12mL)中、35℃で15時間懸濁した。固体を濾過によって収集し、アセトンで洗浄し、次いで室温で1時間、CH₂Cl₂(5mL)に更に懸濁した。沈殿物を濾過によって収集し、CH₂Cl₂で洗浄し、真空中で乾燥させた。化合物(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(I-2)を、淡黄色固体として277.6mg(収率52%)を得た;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.97(s, 1H), 11.62(v br s, 1H), 9.02(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.63(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.20(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 5.92(d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.35(tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.50(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37(tt, J = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 2.13-2.07(m, 4H), 1.96-1.85(m, 2H), 1.41-1.31(m, 2H), 1.12(t, J = 7.0 Hz, 3H);³¹P NMR(162 MHz, DMSO-d₆) δ -2.17; LRMS(M+H) m/z 575.5。

【0243】

実施例15

ナトリウム(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート(I-3)

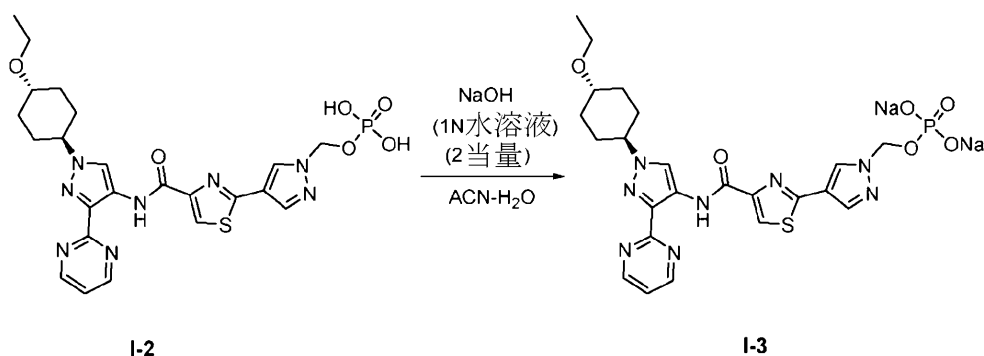
10

20

30

40

50



10

1 N NaOH 溶液 (0.9 mL、0.9 mmol) を、氷浴中で冷却しながら、pH = 8 が得られるまで、(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート (I-2、258.5 mg、0.45 mmol) の CH₃CN (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 懸濁液に滴加した。室温で更に 10 分間攪拌を継続し、溶媒を凍結乾燥によって除去した。化合物ナトリウム (4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチルホスフェート (I-3) を、クリーム色固体として 278 mg (収率 99%) を得た；¹H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (br t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；³¹P NMR (162 MHz, 酸化重水素) δ 2.10；LRMS (M+H) m/z 575.4。

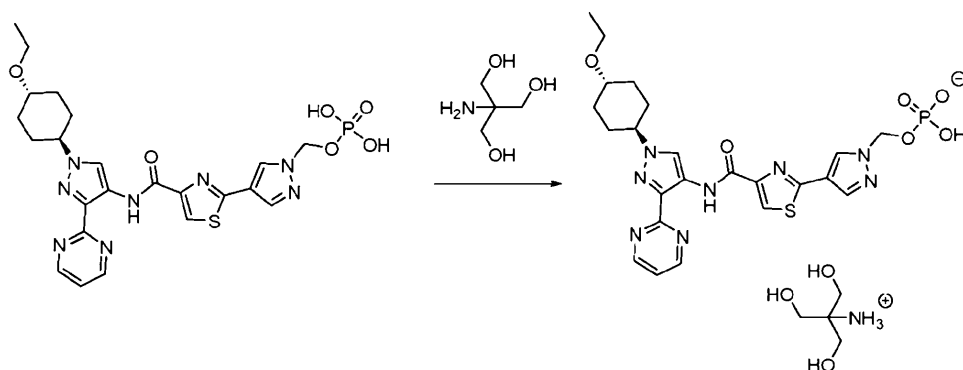
20

30

【0244】

実施例 16

1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム (4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル水素ホスフェート (I-5)



40

50

(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル二水素ホスフェート(I-2、25 mg、0.0435 mmol)のi-PrOH-H₂O(0.2 mL-0.2 mL)懸濁液に、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール(5.4 mg、0.044 mmol)を添加し、薄い懸濁液を30℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、追加のi-PrOH(0.2 mL、次いで最大0.5 mL)を添加し、混合物は、自由流動性のある沈殿物はなく濁ったままであった。減圧下で回転蒸発によって、ほとんどの有機溶媒を除去した後、混合物を、白色固体が現れるまでi-PrOH-ACN-H₂O中に再懸濁した。濾過後、収集した(吸湿性)固体を水に溶解し、溶媒を真空中で除去した。表題化合物1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム(4-(4-(1-(トランス-4-エトキシシクロヘキシル)-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル水素ホスフェート(I-5)を、オフホワイト色の固体として15.2 mg(収率50%)を得た;¹H NMR(400 MHz, 酸化重水素) δ 8.45(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.13(dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 5.68(d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.11(br t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.72-3.67(m, 8H), 3.58(tt, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.28-2.25(m, 2H), 2.20-2.17(m, 2H), 1.86-1.77(m, 2H), 1.49-1.40(m, 2H), 1.23(t, J = 7.0 Hz, 3H);³¹P NMR(162 MHz, 酸化重水素) δ 0.18; LRMS(M+H) m/z 576.1。

10

20

【0245】

実施例17

THP-1細胞(IFN γ でプライミングした)におけるLPS誘導IL23p19アッセイ

材料及び装置

THP-1細胞(ATCC、Cat#TIB-202)、ジメチルスルホキシド(DMSO)(Sigma-Aldrich、Cat#D2650)、RPMI1640(Cellgro、Cat#10-040-CM)、ウシ胎児血清(Sigma、Cat#F4135)、ウシ血清由来アルブミン(BSA)(Sigma-Aldrich、Cat#A7906)、LPS(血清型K-235、Sigma、製品番号L2143)、IFN γ (Peprotech、Cat#300-02)、捕捉抗体: ヒトIL-23p19 ELISA(e-Bioscience、Cat#14-7238-85)、検出抗体: 一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12(p40/p70)(e-Bioscience、Cat#13-7129-85)、二次HRPコンジュゲートストレプトアビジン(R&D Systems、Cat#DY998)、1×PBST洗浄緩衝液(PBS-Tween錠)(VWR International、Cat#80058-558)、ELISAブロッキング緩衝液(1%BSA含有PBS)、ELISA希釈緩衝液(1%BSA含有PBS)、384ウェル平底、MaxiSorp黒色イムノプレート(Thermo Scientific、Cat#12-565-346)、384ウェル平底、白色組織培養プレート(Thermo Scientific、Cat#12-565-343)、Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate(Thermo Scientific、Cat#37070)、Cell Titer Glo試薬(Promega、Cat#G7573)、陽性対照、IKK2VI阻害剤(Calbiochem、Cat#401483)、AquaMax 4000プレートウォッシャー(Molecular Devices)、ルミノメーター、Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter。

30

40

50

【0246】

方法

THP-1細胞刺激：

1日目に、384ウェルプレート中の50K／ウェルのTHP-1細胞を播種し、10%FBS含有RPMI培地中、IFN γ (50ng/mL)で約18時間プライミングした。2日目に、化合物をDMSO中で5mMから3倍希釈で連続希釈し、次いで、10%FBS含有RPMI培地中で1:125希釈した。384ウェル組織培養プレート中、50 μ L／ウェルの2倍の化合物を、50 μ L／ウェルのTHP-1細胞 (IFN γ でプライミングした) に2重で添加した。細胞を化合物とともに37℃、5%CO₂で1時間ブレインキュベートした後、10 μ L／ウェルの11 $\times$ LPSを添加して、最終濃度1 μ g/mL LPSとした。3日目に、37℃、5%CO₂で18時間刺激した後、アッセイプレートを遠心分離し、70 μ L／ウェルの上清を回収した。70 μ L／ウェルの上清中のIL-23p19タンパク質をサンドイッチELISAによって測定し、25 μ L／ウェルのCell Titer Glo試薬を残りの細胞に添加して、化合物毒性を測定した。

10

【0247】

ヒトIL-23p19サンドイッチELISA：

Maxisorp immuno ELISAプレートを、PBS (2.5 μ g/mL)中の25 μ L／ウェルの抗IL-23p19捕捉抗体により室温で一晩プレコーティングした。1 $\times$ PBSTで洗浄した後、プレートを100 μ L／ウェルのPBS中1%BSAを使用して、室温で2時間ブロックした。プレートを1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、70 μ L／ウェルの上清を添加した。プレートを、振盪しながら、室温で2時間インキュベートし、1 $\times$ PBSTで3回洗浄した。1%BSA含有PBS (100ng/mL)中の25 μ L／ウェルのビオチン標識抗IL-12 (p40/p70) 検出抗体を添加し、プレートを、振盪しながら、室温で2時間インキュベートした。1 $\times$ PBSTで3回洗浄した後、1%BSA含有PBS中の25 μ L／ウェルのストレプトアビジン-HRP (1:200)を添加し、プレートを、振盪しながら、室温で20分間インキュベートした。プレートを1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、25 μ L／ウェルのSuper Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrateを添加した。プレートをルミノメーターで読み取り、化学発光値を曲線当てはめ、EC₅₀計算、及びデータベース保存のためにAthena (Rigel)に入力した。結果を、表1に示す。

20

30

【0248】

実施例18

DC細胞を使用した化合物スクリーニング

材料

ヒトPBMC細胞 (全細胞、Cat No. PB002)

10%FBS含有RPMI増殖培地

IFN γ (Peprotech、Cat No. 300-02)

GM-CSF (Peprotech、Cat No. 300-03) 及びIL4 (Peprotech Cat No. 200-04)

40

白色透明底96ウェルプレート (Fisher、Cat No. 07-200-587、Corning #3903)

Sigma Aldrich (Cat No. L2018-5MG)からのLPS (PBS中の2.5mg/mLのストックを作製)

Cell Titer Glo試薬 (Promega、Cat No. G7573)

陽性対照、IKK2VI阻害剤 (Calbiochem、Cat No. 401483)

【0249】

プロトコル

1. PBMCのDC細胞への分化：

50

供給業者から得られたヒトPBMC細胞（4億個）を、15mlのRPMI培地（10% FBS）を含有するT-175フラスコに移し、37℃で2時間インキュベートした。2時間後、浮遊細胞を含む培地を注意深く吸引し、GMCSF（100 ng/ml）及びIL4（20 ng/ml）を含有する12mlの新鮮なRPMI培地（10% FBS）を添加し、フラスコを37℃のインキュベーター中で7日間維持した。

【0250】

3日後、新鮮なGMCSF（100 ng/ml）及びIL4（20 ng/ml）を、フラスコに添加し、インキュベーションを継続した。7日後、完全に分化した細胞を、スピンドアウン（1200 rpm/5分）により回収し、培地を吸引した。細胞を、50 ng/mlのIFN γ （1000 U/ml）を含有する新鮮なRPMI培地（10% FBS）中に懸濁し、次いで、白色透明底96ウェルプレート上に播種（100 μ l中50 K/ウェル）し、37℃のインキュベーター中に24時間放置した。

10

【0251】

2. 化合物の添加：

24時間のインキュベート後、ウェルごとに2倍濃縮した試験化合物を含有する100 μ lのRPMI培地を、上記の細胞培養培地に添加し（最終濃度が1倍になる）、プレートを37℃で1時間プレインキュベートした後、LPSを刺激した。

【0252】

1時間の化合物プレインキュベーション後、10 μ l/ウェルのRPMI培地中20倍濃縮したLPS溶液を添加して、最終濃度1 μ g/mlとした。混合物を振盪し、プレートを37℃で更に18時間インキュベートした。

20

【0253】

155 μ lの上清を各ウェルから注意深く（先端がウェルの底に触れないように）回収し、細胞培養プレートの残りの50 μ l/ウェルに、50 μ lのCell Titer Glo 試薬を添加した。混合物を、振盪機上で1～2分間インキュベートし、プレートの発光強度を読み取って、化合物の細胞毒性を判定した。上で回収した細胞培養上清を用いて、IL23 ELISA（65 μ l上清）及びIL10 ELISA（90 μ l上清）を下記のように実施した。

【0254】

実施例 19

30

ヒトIL-23（p19/p40）ELISAプロトコル（e-Biosciences）

材料：

96ウェル高結合不透明白色プレート（Pierce、Cat No. 15042）；

1×PBS；1×TBST洗浄緩衝液；

ブロッキング液： PBS中0.5%カゼイン（BDH、Cat No. 440203H）；

希釈液： PBS中1%BSA（10%BSA、Fisher、Cat No. 37525）；

捕捉抗体： ラット抗ヒトIL-23（p19）（e-Biosciences、Cat No. 14-7238-85）；

40

検出抗体： 一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12（p40/p70）（e-biosciences、Cat No. 13-7129-85）；

二次HRPコンジュゲートストレプトアビジン（R&D Systems、Cat No. DY998）；

rHuman-IL-23（e-biosciences、Cat No. 34-8239）（推奨出発濃度=5 ng/ml、RPMI細胞培養培地中）；

細胞培養上清（65 μ l、IFN γ （50 ng/ml～1000 U/ml）でプライミングし、0.01% SACで刺激したTHP-1細胞から）；

SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent

50

substrate [Pierce, Cat No. 37069]。

【0255】

プレートのコーティング：

10.5mlのPBSに、50μlの抗IL23 (p19)を添加し、捕捉抗体 (2.5μg/ml)を添加した。混合物をよく混合し、100μlのコーティング溶液を、Pierce製の96ウェル白色プレートの各ウェルに添加した。ウェルにカバーをし、4℃で一晩インキュベートした。

【0256】

プレートのブロッキング：

抗IL23 (p19)抗体コーティングしたプレートをTBSTを使用して2回洗浄し (プレートウォッシャーを使用して)、200μlの0.5%カゼインを使用し、振盪しながら、室温で1.5～2時間ブロックした。

【0257】

上清の添加及び検出：

プレートをTBSTを使用して2回洗浄し、上清を上のプレブロック/IL23 (p19)抗体コーティングした96ウェルプレートに移し (65μl/ウェル)、振盪しながら、室温で1.5時間インキュベートした。

【0258】

プレートをTBST (プレートウォッシャー)を使用して4回洗浄し、11mlの1%BSA/PBS溶液 (1～5000希釈)中2μlのビオチン標識抗IL-12 (p40/p70)抗体から調製した100μl/ウェルの検出抗体溶液を添加した。プレートを、振盪しながら、室温で1時間インキュベートした。

【0259】

再度、プレートをTBSTで4回洗浄し、100μlのHRP標識ストレプトアビジン (R&D Systems) 溶液 (10μl/10ml 1%BSA溶液)を添加し、プレートを、振盪しながら、室温で更に45分間インキュベートした。

【0260】

45分後、プレートをTBSTで4回洗浄し、100ul/ウェルのPierce製Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (3.5mL A+3.5mL B+3.5mL MQ水)を添加した。プレートを1～2分間振盪し、次いでプレートリーダーで読み取った。

【0261】

実施例20

IRAK4 ADP-GLOアッセイ

材料

IRAK4キナーゼ酵素 (Signalchem、I12-10G-20)、0.1M DTT (Signalchem、D86-09B)、MBP Substrate (Signalchem、M42-51N)、ADP Glo (Promega、V9101)、1M MgCl₂ (Teknova、M03304)、1M トリス-HCl pH7.4 (Teknova、T1074)、BSA (Sigma (A3059)、蒸留H₂O

【0262】

装置

Wallac Victor 2 1420 Multilabel Counter

【0263】

方法

ADP-Glo (商標) 試薬を周囲温度で解凍した。キナーゼ検出緩衝液を凍結乾燥キナーゼ検出基質と混合することによって、キナーゼ検出試薬を調製し、確保した。

【0264】

蒸留H₂O中で、100mMのMgCl₂、200mMのトリス-HCl、及び0.5mg/mlのBSAの最終濃度で、5倍の反応キナーゼ緩衝液のストック体積を、最終p

10

20

30

40

50

H 7 . 4 で作製した。1 0 0 μ M の D T T の最終濃度を含有する、2 倍のワーキングストック体積の反応キナーゼ緩衝液を作製した。

【0 2 6 5】

I R A K 4 酵素の構成成分を氷上で解凍した。（2 倍の緩衝液から希釈した）1 倍のキナーゼ反応緩衝液で希釈した I R A K 4 を 5 . 0 n g / μ l で調製した。（2 倍の緩衝液から希釈した）1 倍のキナーゼ反応緩衝液で、2 5 0 μ M のワーキングストック A T P アッセイ溶液を調製した。

【0 2 6 6】

化合物を、D M S O で 2 5 0 μ M から 4 倍の連続希釈で 8 ポイントに希釈した。次いで、9 6 ウェルプレート内で、2 倍の反応緩衝液で 1 : 5 に希釈した。1 . 0 μ l を、3 8 4 ウェルプレートに 2 重で移した。2 μ l の希釈した活性 I R A K 4 を添加し（カラム 1 には添加しない）、2 倍の反応緩衝液を、カラム 1 . 1 μ l に添加し、1 m g / m l の M B P 基質の原液を添加した 注釈： M B P を等量の A T P 混合物と組み合わせ、次いで、2 μ l / ウェルで添加することができる。最終反応体積は、5 μ l であった。

10

【0 2 6 7】

プレートを遠心分離し、反応混合物を室温で 6 0 分間または 3 0 $^{\circ}$ C で 3 0 分間インキュベートした。

【0 2 6 8】

5 μ l の A D P - G l o （商標）試薬を添加することによって、反応を終了させ、残りの A T P を枯渇させた。3 8 4 ウェルプレートを遠心分離し、次いで反応混合物を周囲温度で更に 4 0 分間インキュベートした。

20

【0 2 6 9】

1 0 μ l のキナーゼ検出試薬を添加した。プレートを遠心分離し、次いで反応混合物を周囲温度で更に 3 0 分間インキュベートした。

【0 2 7 0】

3 8 4 ウェル反応プレートは、W A L L A C プレートリーダー（L u m i n e s c e n c e 0 . 1 s ）を使用して読み取った。

【0 2 7 1】

実施例 2 1

I R A K 1 A D A P T A アッセイ

30

材料

●バーコード付き C o r n i n g 、低容量、白色 3 8 4 ウェルプレート（C o r n i n g C a t . # 4 5 1 2 ）

●試験化合物： 試験化合物は、ウェル中の 1 % D M S O （最終）でスクリーニングされる。1 0 点滴定の場合、3 倍連続希釈 1 0 μ M 。

●基質／キナーゼ混合物： 2 倍の I R A K 1 / ヒストン H 3 （1 - 2 0 ）ペプチド混合物を、5 0 m M の H E P E S p H 7 . 5 、0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、1 0 m M の M g C l ₂ 、1 m M の E G T A 中で調製する。

●A T P 溶液： 全ての A T P 溶液は、水中で 4 倍のワーキング濃度に希釈される。

●見かけの A T P K_m は、基質が入手できない場合を除き、放射線測定アッセイを使用して事前に決定され、その場合、A d a p t a アッセイが実施される。

40

●検出混合物： 検出混合物は、T R - F R E T 希釈緩衝液中で調製される。検出混合物は、E D T A （3 0 m M ）、E u - 抗 A D P 抗体（6 n M ）、及び A D P トレーサーからなる。検出混合物は、5 ~ 1 5 0 μ M の A T P についてのトレーサーの E C ₆₀ 濃度を含有する。

【0 2 7 2】

I R A K 1 方法

1 . 1 0 0 n L - 1 0 0 % D M S O 中の 1 0 0 倍の試験化合物

2 . 2 . 4 μ L - 3 0 m M の H E P E S

3 . 2 . 5 μ L - 4 倍の A T P 溶液

50

4. 5 μL - 2 倍の基質／キナーゼ混合物

最終的な 10 μL のキナーゼ反応は、32.5 mM の HEPES、pH 7.5、0.005 % の BRIJ-35、5 mM の MgCl_2 、0.5 mM の EGTA 中、3.17 ~ 42 ng の IRAK1 及び 100 μM のヒストン H3 (1-20) ペプチドからなる。

5. 30 秒のプレート振動

6. 1000 x g で 1 分間の遠心分離

7. 室温で 60 分間のキナーゼ反応インキュベーション

8. 5 μL - 検出混合物

9. 30 秒プレート振動

10. 1000 x g で 1 分間の遠心分離

11. 室温で 60 分間の検出混合平衡

12. 蛍光プレートリーダーで読み取り、データを分析

10

【0273】

実施例 22

IRAK4 Z'-LYTE アッセイ

材料

●バーコード付き Corning、低容量 NBS、黒色 384 ウェルプレート (Corning Cat. # 4514)

●試験化合物：試験化合物は、ウェル中の 1 % DMSO (最終) でスクリーニングされる。10 点滴定の場合、3 倍連続希釈が、10 μM から行われる。

20

●ペプチド／キナーゼ混合物：2 倍の IRAK4 / Ser / Thr 07 混合物を、50 mM の HEPES pH 7.5、0.01 % BRIJ-35、10 mM の MnCl_2 、1 mM の EGTA、2 mM の DTT、0.02 % NaN_3 中で調製する。

●ATP 溶液：全ての ATP 溶液は、キナーゼ緩衝液 (50 mM の HEPES pH 7.5、0.01 % BRIJ-35、10 mM の MgCl_2 、1 mM の EGTA) 中で 4 倍のワーキング濃度に希釈される。見かけの ATP K_m は、Z'-LYTE (登録商標) アッセイを使用して、事前に決定される。

●開発試薬溶液：開発試薬は、開発緩衝液で 1 : 45000 に希釈される。

【0274】

一般的な方法

30

1. 100 nL - 100 % DMSO 中の 100 倍の試験化合物

2. 2.4 μL - キナーゼ緩衝液

3. 5 μL - 2 倍のペプチド／キナーゼ混合物

4. 2.5 μL - 4 倍の ATP 溶液

最終的な 10 μL のキナーゼ反応は、50 mM の HEPES pH 7.5、0.01 % BRIJ-35、5 mM の MgCl_2 、5 mM の MnCl_2 、1 mM の EGTA、1 mM の DTT、0.01 % NaN_3 中の 3.45 ~ 63.6 ng の IRAK4 及び 2 μM の Ser / Thr 07 からなる。

5. 30 秒のプレート振動

6. 室温で 60 分間のキナーゼ反応インキュベーション

40

7. 5 μL - 開発試薬溶液

8. 30 秒のプレート振動

9. 室温で 60 分間の開発反応インキュベーション

10. 蛍光プレートリーダーで読み取り、データを分析

【0275】

アッセイの結果を、表 1 に示す。

【0276】

(表 1) インビトロでの結果

50

	IL23-p19 ELISA、 THP1-IFN γ 、 LPS、10pt EC ₅₀ (μ M)	IL23-p19 ELISA、 樹状、 LPS、10pt EC ₅₀ (μ M)	IRAK4 ADP-Glo キナーゼ、8pt EC ₅₀ (μ M)	IRAK1 ADP-Glo キナーゼ、8pt EC ₅₀ (μ M)	IRAK4 Z'- LYTE アッセイ EC ₅₀ (μ M)	IRAK1 ADAPTA アッセイ EC ₅₀ (μ M)
I-1	0.008	0.18	0.007	0.0081	0.006	0.004
I-2	0.011		0.0464	3.909		
I-3	0.0544		0.1284	0.0618		
I-4	0.0025		0.0188	0.0281		

10

【0277】

実施例 23

I-1のための血漿タンパク質結合

実験の手順

脳及び血漿薬物結合は、迅速な平衡透析（Rapid Equilibrium Dialysis）（RED）デバイスを使用して平衡透析によって実施された。簡潔に述べると、500 μ Lの緩衝生理食塩水に対して、300 μ Lの血漿または脳ホモジネート（1脳／3緩衝液）含有薬物（5 μ M）を平衡化した（4～18時間）。インキュベーション後、血漿／脳ホモジネート及び緩衝液中の薬物の濃度を、LC-MS/MSによって決定した。

20

【0278】

回収値

回収率は、インキュベーション後の50 μ Lの血漿及び50 μ Lの緩衝液中の薬物総量を測定し、その値をインキュベーションしなかった血漿試料50 μ L中の薬物の量と比較することによって算出される。タンパク質結合アッセイについては、薬物を血漿に添加し、この血漿を透析装置の一方の側に添加し、もう一方に緩衝液を添加した。平衡装置の血漿チャンバをファイリングした後、50 μ Lの血漿アリコートと50 μ Lの緩衝液と混合し、次いで停止試薬でクエンチした。

30

薬物回収 = （薬物緩衝液 + 薬物血漿）／（初回血漿中薬物）

【0279】

より低い回収率は、装置への結合への損失の血漿中の薬物の加水分解（すなわち、アミド加水分解）から生じ得る。

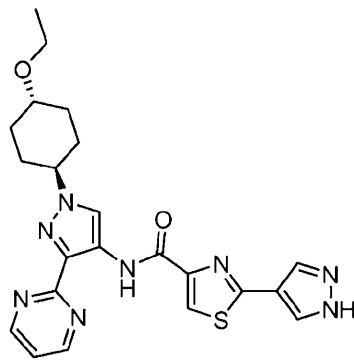
【0280】

遊離薬物

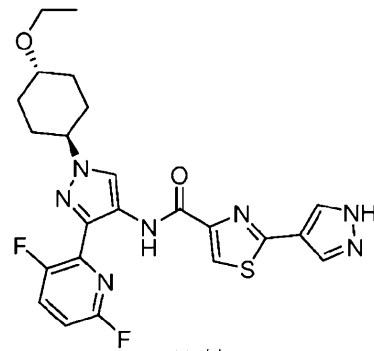
血漿及び脳内のより高い遊離薬物は、より多くの薬物が標的と相互作用することを可能にする。

40

50



I-1



比較-1

遊離薬物の観点から、化合物 I-1 は、ラット、イヌ、サル、及びヒトタンパク質において、比較-1 よりも約 6 倍多く遊離していた。

【0281】

マウスの回復は、加水分解に起因して低く、これは、マウスにおける他の同様の試験と同等であった。

【0282】

(表2) 血漿タンパク質結合結果

	比較-1		I-1	
	結合%	回収(%)	結合%	回収(%)
イヌ	99.0	77.2	93.4	70.7
ラット	99.3	68.3	96.3	73.9
ヒト	99.6	75.5	97.0	77.1
サル	99.7	71.6	98.3	104*
マウス	97.8	10	91.5	23.6

*の結果は、実験誤差により、100%を超えているように思われる。

【0283】

比較-1と比較したI-1によるラット脳ホモジネート結合の2回の実行。I-1は、比較-1よりもラット脳で約10倍多く遊離している。

比較-1 0.102%及び0.114%

I-1 1.06%及び1.43%

【0284】

実施例24

全血アッセイ

化合物 I-1 は、インビトロアッセイにおいて、比較-1と同様の生化学的効力を示した(比較-1の構造については実施例23を参照されたい)が、I-1は、細胞において、及び全血の存在下で実施されるアッセイにおいて、有意に強力である。

【0285】

(表3) インビトロアッセイ

10

20

30

40

50

化合物	IRAK4 IC ₅₀ (μM)		
	ADP-Glo (n>=3)	Z'LYTE (n=1)	Adapta (n=1)
I-1	0.007 ± 0.004	0.006	0.004
比較-1	0.006 ± 0.006	0.015	0.014

【 0 2 8 6 】

(表 4) 全血アッセイ中の遊離画分

化合物	ラット	ヒト
I-1	3.7%	3.0%
比較-1	0.7%	0.4%

10

【 0 2 8 7 】

全血アッセイにおける I-1 のより大きな効力は、血漿遊離画分によって駆動される。また、遊離画分率は、種間で一貫している。

【 0 2 8 8 】

TLR 及び IL-1R 依存性サイトカイン放出に対する化合物 I-1 の効果を評価するために、複数の細胞型を単離し、化合物 I-1 または比較-1 の存在下で刺激した。結果を、表 5 に提供する。

20

【 0 2 8 9 】

(表 5) 細胞アッセイ

化合物	細胞アッセイ IC ₅₀ (μM)			
	IL23 (LPS、 THP-1)	TNFα (PBMC、 レシキモド)	TNFα (DC、 Gard)	平均
I-1	0.008	0.003	0.005	0.005
比較-1	0.063	0.015	0.019	0.032

30

【 0 2 9 0 】

上記の細胞アッセイで得られた結果は、化合物 I-1 が、複数の細胞型における TLR- 及び IL-1R- 依存性サイトカイン産生の強力な阻害剤であることを実証する (表 5) 。化合物 I-1 は、ヒト THP-1 細胞による TLR 4 誘導性 IL-23 及び TNF-α 産生を阻害する。ヒト原発性樹状細胞 (DC) において、化合物 I-1 は、TLR 4 誘導性 IL-23 産生、TLR 7 及び TLR 2 誘導性 TNF-α 産生をブロックする。化合物 I-1 はまた、ヒト PBMC における TLR 7 依存性サイトカイン産生及びマウスマクロファージにおける TLR 4 依存性サイトカイン産生の強力な阻害剤である。加えて、化合物 I-1 は、一次ヒト内皮細胞におけるサイトカイン IL-6 の IL-1β 誘導性産生を強力に阻害する。化合物 I-1 は、IRAK1 / 4 キナーゼ活性の阻害を通じて、複数の一次ヒト細胞型における TLR 及び IL-1R 依存性炎症性サイトカイン産生を広範に阻害する。更に、化合物 I-1 は、複数の細胞型における TLR- 及び IL-1R 依存性シグナル伝達のより強力な阻害剤である。

40

【 0 2 9 1 】

アッセイプロトコル： TLR 4 及び TLR 2 は、THP-1 細胞においてサイトカインを誘導した。

50

【0292】

材料

- ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich、Cat # D2650)
- 胎児ウシ血清 (Sigma、Cat # F4135)
- RPMI 1640 (Cellgro、Cat # 10-040-CM)
- THP-1 (ATCC、Cat # TIB-202)
- 組換えヒトIFN- γ (Peprotech、Cat # AF-300-02)
- Escherichia coli K-235からのLipopolysaccharides (LPS) (Sigma-Aldrich、Cat # L2018) 10
- LTA (InvivoGen、Cat No. tlr1-pslta)
- 抗ヒトIL-23p19 (eBioscience、Cat # 14-7238-85)
- ビオチン抗ヒトIL-12 (p40/70) (eBioscience、Cat # 13-7129-85)
- ウシ血清由来アルブミン (BSA) (Sigma-Aldrich、Cat # A7906)
- 1×PBST洗浄緩衝液 (PBS-Tween 錠) (VWR International、Cat # 80058-558)
- ELISAブロッキング緩衝液 (2% BSA含有PBS) 20
- ELISA希釈緩衝液 (PBST中0.2% BSA)
- ヒトTNF- α DuoSet ELISAキット (R&D Systems、Cat # DY210)
- CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存能アッセイ (Promega、Cat # G7571)
- 96ウェル平底、白色透明底、組織培養プレート (Costar 3903)
- 96ウェル平底、MaxiSorp黒色イムノプレート (Thermo Scientific、Cat # 12-566-24)
- Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific、Cat # 37070) 30

【0293】

装置

- Scan Washer 400プレートウォッシャー (Molecular Devices)
- ルミノメーター、Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter

【0294】

方法

THP-1細胞 (100 μ L / ウェルで100K) を、25 ng / mLのIFN- γ で、37℃、5% CO₂で18時間プライミングした。化合物をDMSO中で2.5 mMから4倍希釈で連続希釈し、次いで、10% FBS含有RPMI 1640完全培地中で1:125希釈した。100 μ L / ウェルの2倍の化合物を、96ウェルの平底白色組織培養プレート中の100 μ L / ウェルのIFN- γ でプライミングしたTHP-1と混合した。細胞を化合物とともに37℃、5% CO₂で1時間ブレインキュベートした後、10 μ L / ウェルの21×LPSを添加して、LPSにおいては最終濃度1 μ g / mLとした。細胞を、37℃、5% CO₂で18時間、LPSで刺激した。遠心分離後、マルチチャンネルピペットを使用して100 μ L / ウェルの上清を抽出した。上清中のIL-23p19またはTNF- α タンパク質を、サンドイッチELISAによって測定した。残りのIFN- γ でプライミングしたTHP-1細胞ペレットを使用して、細胞生存アッセイを実施し、化合物細胞毒性を決定した。プレートをルミノメーターで読み取り、化学発光値を 40 50

曲線当てはめ、EC₅₀計算、及びデータベース保存のためにAthena (Rigel)に入力した。

【0295】

前述のようにIFN- γ でプライミングしたTHP1細胞を、更に18時間、37℃、5%CO₂でLTAで刺激した(RPMI培地中、ウェル当たり10 μ Lの20倍濃縮したLTA溶液により、最終濃度4 μ g/mLを得た)。上清(155 μ L/ウェル)を回収して、TNF- α を測定した。TNF- α を、キットプロトコルに従ってヒトTNF- α DuoSet ELISAキットを使用して、ELISAによって定量した。

【0296】

ヒトIL-23p19サンドイッチELISA:

Maxisorp immuno ELISAプレートを、PBS (2.4 μ g/mL)中の100 μ L/ウェルの抗IL-23p19捕捉抗体により室温で一晩プレコーティングした。1 $\times$ PBSTで洗浄した後、プレートを300 μ L/ウェルのPBS中1%BSAを使用して、室温で2時間ブロックした。プレートを、1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、100 μ L/ウェルの上清を添加した。プレートを、振盪しながら、室温で2時間インキュベートした。プレートを1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、0.1%BSA含有PBS中の100 μ L/ウェルのビオチン抗ヒトIL-12 (p40/70)検出抗体(10ng/mL)を添加した。プレートを、振盪しながら、室温で2時間インキュベートした。プレートを、1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、0.1%BSA含有PBS中の100 μ L/ウェルのストレプトアビジン-HRP (1:200)を添加した。プレートを、振盪しながら、室温で20分間インキュベートした。プレートを、1 $\times$ PBSTで3回洗浄し、100 μ L/ウェルのSuper Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrateを添加した。プレートをルミノメーターで読み取り、化学発光値を曲線当てはめ、EC₅₀計算、及びデータベース保存のためにAthena (Rigel)に入力した。

【0297】

アッセイプロトコル: ヒト末梢血単核細胞(PBMC)におけるTLR7誘導性TNF- α 。

【0298】

材料

●Corning (商標) Costar (商標) 96ウェル、細胞培養処理した、U字型底マイクロプレート (Fisher、Cat# 07-200-95)

●ヒトPBMC (全細胞、Cat# PB002)

●レシキモド (InvivoGen、Cat No. tlrl-r848)

●ヒトTNF- α DuoSet ELISAキット (R&D Systems、Cat# DY210)

●組換えヒトIFN- β (Peprotech、Cat# 300-02BC)

●10%FBS含有RPMI

●Axygen 96ウェル、1.1mL、無菌 (VWR International、Cat# 47734-788)

【0299】

方法

ヒト末梢血単核球(PBMC)を、10%FCS含有する100 μ LのRPMI中にウェル当たり100,000個の細胞で播種し、37℃、5%CO₂で8ng/mLのIFN- β で一晩プライミングした。化合物を、DMSO中で3倍希釈で2mMから連続希釈し、次いで、10%FBS (2 $\times$ ストック)含有RPMI 1640完全培地中で1:100希釈した。PBMCを、ウェル当たり2倍の濃縮された試験化合物を含有する100 μ LのRPMI培地 (0.5%最終DMSO濃度)を添加することによって、37℃、5%CO₂で試験化合物で1時間プレインキュベートした。

【0300】

10

20

30

40

50

レシキモド刺激：

PBMCを、更に18時間、37℃、5%CO₂でレシキモドで刺激した(RPMI培地中、ウェル当たり10μlの21倍濃縮したレシキモド溶液により、最終濃度0.1μg/mlを得た)。ウェル当たり100μLの上清を回収して、TNF-αを測定した。TNF-αを、製造業者のプロトコルに従ってDuoSet ELISAキットを使用して定量した。

【0301】

アッセイプロトコル： ヒト一次単球由来樹状細胞(DC)におけるTLR誘導性サイトカイン。

【0302】

材料

●ジメチルスルホキシド(DMSO)(Sigma-Aldrich、Cat#D2650)

●胎児ウシ血清(Sigma、Cat#F4135)

●ヒトPBMC細胞(全細胞、Cat No. PB002)

●10%FBS含有RPMI増殖培地

●IFN-γ(Peprotech、Cat No. 300-02)

●GMCSF(Peprotech、Cat No. 300-03)及びIL4(Peprotech Cat No. 200-04)

●白色透明底96ウェルプレート(Fisher、Cat No. 07-200-587、Corning #3903)

●Sigma Aldrich(Cat No. L2018-5MG)からのLPS(PBS中の2.5mg/mlのストックを作製)

●Escherichia coli K-235からのLipopolysaccharides(LPS)(Sigma-Aldrich、Cat#L2018)

●ガルジキモド新しいイミダゾキノリン化合物(InvivoGen、Cat#tlrl-gdqs)

●抗ヒトIL-23p19(eBioscience、Cat#14-7238-85)

●ビオチン抗ヒトIL-12(p40/70)(eBioscience、Cat#13-7129-85)

●ウシ血清由来アルブミン(BSA)(Sigma-Aldrich、Cat#A7906)

●1×PBST洗浄緩衝液(PBS-Tween錠)(VWR International、Cat#80058-558)

●ELISAブロッキング緩衝液(2%BSA含有PBS)

●ELISA希釈緩衝液(PBST中0.2%BSA)

●ヒトTNF-α DuoSet ELISAキット(R&D Systems、Cat#DY210)

●Cell Titer Glo試薬(Promega、Cat No. G7573)

●陽性対照、IKK2VI阻害剤(Calbiochem、Cat No. 401483)

【0303】

装置

●Scan Washer 400プレートウォッシャー(Molecular Devices)

●ルミノメーター、Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter

【0304】

方法

樹状細胞の分化とIFN γ -プライミング:

ヒト末梢血単核球 (PBM C) (4 億個) を、15 m l の R P M I 培地 (10 % F B S) を含有する T-175 フラスコ中に、37 °C、5 % C O₂ で2時間接着させて、単球を捕捉した。

【0305】

2 時間後、浮遊細胞を含む培地を注意深く除去し、G M-C S F (100 n g / m l) 及び I L-4 (20 n g / m l) を含有する12 m l の新鮮な R P M I 培地 (10 % F B S) を、接着性単球に添加した。単球を、37 °C、5 % C O₂ で7日間分化させ、3日後に新鮮な G M-C S F 及び I L-4 を補充した。

【0306】

分化した樹状細胞 (D C) を、遠心分離 (1200 r p m / 5 分) によって回収した。D C を、白色透明底96ウェルプレート内の100 μ L / ウェルの新鮮な R P M I 培地 (10 % F B S) 中、50 K / ウェルで50 n g / m l の I F N- γ (1000 U / m l) で、37 °C、5 % C O₂ で24時間プライミングした。

【0307】

化合物のプレインキュベーション:

化合物を D M S O 中で2.5 m M から4倍希釈で連続希釈し、次いで、10 % F B S 含有 R P M I 1640 完全培地中で1:125希釈した。プライミングした D C を、ウェル当たり2倍の濃縮された試験化合物を含有する100 μ L の R P M I 培地 (0.5 % 最終 D M S O 濃度) を添加することによって、37 °C、5 % C O₂ で試験化合物で1時間プレインキュベートした。

【0308】

L P S 刺激:

D C を、更に18時間、37 °C、5 % C O₂ で L P S で刺激した (R P M I 培地中、ウェル当たり10 μ L の20倍濃縮した L P S 溶液により、最終濃度1 μ g / m l を得た)。

【0309】

上清 (155 μ L / ウェル) を回収して、E L I S A (65 μ L - 上清) によって I L-23 を測定した。C e l l T i t e r G l o 試薬 (50 μ L / ウェル) を、細胞培養プレートの残りの50 μ L / ウェルに添加し、振盪機上で1~2分間インキュベートし、プレートの発光強度を読み取って、化合物の細胞毒性を判定した。化学発光値を曲線当てはめ、E C₅₀ 計算、及びデータベース保存のために A t h e n a (R i g e l) に入力した。

【0310】

ガルジキモド刺激:

D C を、更に18時間、37 °C、5 % C O₂ でガルジキモドで刺激した (R P M I 培地中、ウェル当たり10 μ L の20倍濃縮したガルジキモド溶液により、最終濃度4 μ g / m l を得た)。上清 (155 μ L / ウェル) を回収して、T N F- α を測定した。T N F- α を、キットプロトコルに従って、E L I S A によって定量した。

【0311】

全血アッセイ:

化合物 I-1 及び比較-1 の効力に対する全血の効果を評価するために、化合物を、ヒト血液中の T L R 依存性サイトカイン放出に対するそれらの阻害可能性について評価した。健康なボランティアから採血した新鮮な末梢血を試験化合物でインキュベートし、L P S またはガルジキモドで一晩刺激した。遠心分離後に血清を単離し、T N F- α 及び I L-6 を E L I S A によって測定した。結果を、表6に示す。

【0312】

アッセイプロトコル: L P S は、ヒト血液中の T N F- α を誘導した。

【0313】

材料

10

20

30

40

50

●RPMI1640 (Cellgro、Cat#10-040-CM)

●胎児ウシ血清 (Sigma、Cat#F4135)

●Escherichia coli K-235からのLipopolysaccharides (Sigma-Aldrich Chemicals、Cat#L2018-5MG)

●BD Vacutainerヘパリンナトリウムチューブ (BD Cat# 4191982)

●96ウェルポリスチレンプレート (Fisher Cat# 12-565-500)

●ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich、Cat# D2650)

●ヒトサイトカインMAGNETICパネル： 磁気 (EMD Millipore Corp. Cat#HCYTOMAG-60K-02)

【0314】

装置

Luminex Flexmap 3d

【0315】

方法

健康なボランティアの全血を、ヘパリンナトリウムを含有するVacutainerに回収し、各ウェルに40 μ Lの血液をプレートした。化合物を、DMSO中で3倍希釈で2mMから連続希釈し、次いで、10%FBS含有培地中で1:100希釈した。50 μ Lの2倍の化合物を、各ウェルに2重でウェルごとに添加し、1時間インキュベートした。10 μ LのLPSを、0.5ng/mlの最終濃度で各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートさせた。

【0316】

100 μ LのPBSを、各ウェルに添加し、1000RPMで10分間遠心分離した。25 μ Lの上清を採取し、TNF- α をLuminex Flexmap 3dで測定した。

【0317】

アッセイプロトコル： ヒト血液中のガルジキモド誘導性IL-6は、ヒト血液中のTNF- α を誘導した。

【0318】

材料

●RPMI1640 (Cellgro、Cat#10-040-CM)

●胎児ウシ血清 (Sigma、Cat#F4135)

●ガルジキモド (InvivoGen、Cat#tlrl-gdqs)

●BD Vacutainerヘパリンナトリウムチューブ (BD Cat# 4191982)

●96ウェルポリスチレンプレート (Fisher Cat# 12-565-500)

●ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich、Cat# D2650)

●ヒトサイトカインMAGNETICパネル： IL6磁気 (EMD Millipore Corp. Cat#HCYTOMAG-60K-02)

【0319】

装置

Luminex Flexmap 3d

【0320】

方法

健康なボランティアの全血を、ヘパリンナトリウムを含有するVacutainerに回収し、各ウェルに40 μ Lの血液を播種した。化合物を、DMSO中で3倍希釈で2mMから連続希釈し、次いで、10%FBS含有培地中で1:100希釈した。ウェル当た

10

20

30

40

50

り 50 μ L の 2 倍の化合物を、各ウェルに 2 重で添加し、1 時間インキュベートした。10 μ L のガルジキモドを、4 μ g / mL の最終濃度で各ウェルに添加し、細胞を一晩インキュベートした。

【0321】

100 μ L の PBS を、各ウェルに添加し、1000 RPM で 10 分間遠心分離し、上清 25 μ L を採取し、IL-6 を Luminex Flexmap 3d によって測定した。

【0322】

(表 6) ヒト全血アッセイ

化合物	ヒト全血アッセイ (IC ₅₀) (μ M)		
	IL-6 Gard	TNF α LPS	平均
I-1	0.124	0.224	0.174
比較-1	1.400	1.399	1.400

10

【0323】

化合物 I-1 は、ヒト全血の存在下で試験した場合、細胞ベースのアッセイにおいて炎症性シグナル伝達をブロックすることにおいてより大きな効力を示し、比較-1 よりも少ない効力を失う。

20

【0324】

実施例 25

プロドラッグ化合物 I-3

【0325】

(表 7) 化合物 I-3 のバイオアベイラビリティ

種	化合物 I-3 のバイオアベイラビリティ(%F)
マウス	34
ラット	12
サル	71
イヌ	53

30

【0326】

化合物 I-3 のバイオアベイラビリティは、検出された親化合物 I-1 の量として測定され、それによって、化合物 I-3 がインビボで I-1 のプロドラッグとして機能することが実証された。

【0327】

開示される発明の原理が適用され得る多くの可能な実施形態を考慮して、例示された実施形態が、技術の単なる好ましい例であり、技術の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことが認識されるべきである。むしろ、技術の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。したがって、これらの特許請求の範囲の範囲及び趣旨内に入る全てのものを当社の技術として主張する。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/015889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/14 A61K31/506 C07F1/00 A61P35/00 A61P37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07F A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/172560 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 27 October 2016 (2016-10-27) abstract II-179; pages 48,50; examples claims -----	1-36
A	WO 2021/041898 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 4 March 2021 (2021-03-04) abstract examples claims -----	1-36
A	WO 2018/089199 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; LI HUI [US] ET AL.) 17 May 2018 (2018-05-17) abstract examples claims -----	1-36
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2023		Date of mailing of the international search report 10/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, Elke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/015889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016172560 A1	27-10-2016	AU 2016252869 A1	12-10-2017
		BR 112017022349 A2	10-07-2018
		CA 2980800 A1	27-10-2016
		CL 2017002640 A1	01-06-2018
		CN 107438603 A	05-12-2017
		CN 113750094 A	07-12-2021
		CO 2017010583 A2	05-01-2018
		DK 3286181 T3	06-04-2021
		EA 201791927 A1	31-05-2018
		EP 3286181 A1	28-02-2018
		ES 2861351 T3	06-10-2021
		HK 1251561 A1	01-02-2019
		HR P20210433 T1	30-04-2021
		HU E054042 T2	30-08-2021
		JP 6835739 B2	24-02-2021
		JP 7050879 B2	08-04-2022
		JP 2018513177 A	24-05-2018
		JP 2021020924 A	18-02-2021
		KR 20170138457 A	15-12-2017
		LT 3286181 T	26-04-2021
		NZ 735761 A	25-03-2022
		PE 20180118 A1	18-01-2018
		PH 12017501925 A1	05-03-2018
		PL 3286181 T3	02-08-2021
		PT 3286181 T	05-04-2021
		SG 102019126568 A	27-02-2020
		SG 112017077528 A	29-11-2017
		SI 3286181 T1	30-07-2021
		US 2016311839 A1	27-10-2016
		US 2018208612 A1	26-07-2018
		US 2018208613 A1	26-07-2018
		US 2019153006 A1	23-05-2019
		US 2022289776 A1	15-09-2022
		WO 2016172560 A1	27-10-2016
		ZA 201706545 B	19-12-2018
WO 2021041898 A1	04-03-2021	AR 119857 A1	19-01-2022
		AU 2020335903 A1	24-03-2022
		BR 112022003564 A2	17-05-2022
		CA 3152264 A1	04-03-2021
		CN 114364674 A	15-04-2022
		CO 2022002993 A2	19-04-2022
		CR 20220085 A	19-04-2022
		EC SP22014379 A	31-05-2022
		EP 4003990 A1	01-06-2022
		IL 290882 A	01-04-2022
		JP 2022545542 A	27-10-2022
		KR 20220054626 A	03-05-2022
		PE 20220970 A1	10-06-2022
		TW 202122393 A	16-06-2021
		US 2021061798 A1	04-03-2021
		US 2022306620 A1	29-09-2022
WO 2018089199 A1	17-05-2018	WO 2021041898 A1	04-03-2021
		CA 3041587 A1	17-05-2018
		CN 110099899 A	06-08-2019
		DK 3532470 T3	20-02-2023
		EP 3532470 A1	04-09-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No
Information on patent family members			PCT/US2023/015889
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ES 2939232 T3	20-04-2023
		JP 7170634 B2	14-11-2022
		JP 2019537577 A	26-12-2019
		JP 2023011795 A	24-01-2023
		PT 3532470 T	28-02-2023
		US 2018111923 A1	26-04-2018
		US 2019300518 A1	03-10-2019
		US 2021179601 A1	17-06-2021
		US 2023062818 A1	02-03-2023
		WO 2018089199 A1	17-05-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
			A 6 1 P	3/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

- 弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
- 弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100188433
- 弁理士 梅村 幸輔
- (74)代理人 100128048
- 弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
- 弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
- 弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100214396
- 弁理士 塩田 真紀
- (74)代理人 100121072
- 弁理士 川本 和弥
- (74)代理人 100221741
- 弁理士 酒井 直子
- (74)代理人 100114926
- 弁理士 枝松 義恵
- (72)発明者 マウン ジャック
- アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド内
- (72)発明者 チェン イェン
- アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ショー サイモン
- アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド内
- (72)発明者 スウィーニー デイヴィッド

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 マスダ エステバン
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ヴェテランズ ブール
バード 1 1 8 0 ライジェル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド内
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA06 GA10 GA16 MA01 MA04 MA17
MA23 MA35 MA37 MA52 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA59
ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC21
ZC41