

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6916185号
(P6916185)

(45) 発行日 令和3年8月11日(2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月19日(2021.7.19)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/04	(2006.01) C07D 401/04
A61P 19/02	(2006.01) A61P 19/02
A61P 29/00	(2006.01) A61P 29/00
A61P 37/02	(2006.01) A61P 37/02
A61P 13/12	(2006.01) A61P 13/12

請求項の数 8 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-536252 (P2018-536252)
(86) (22) 出願日	平成29年1月12日 (2017.1.12)
(65) 公表番号	特表2019-501927 (P2019-501927A)
(43) 公表日	平成31年1月24日 (2019.1.24)
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/013100
(87) 國際公開番号	W02017/123695
(87) 國際公開日	平成29年7月20日 (2017.7.20)
審査請求日	令和2年1月6日 (2020.1.6)
(31) 優先権主張番号	62/278,085
(32) 優先日	平成28年1月13日 (2016.1.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国

最終頁に続く

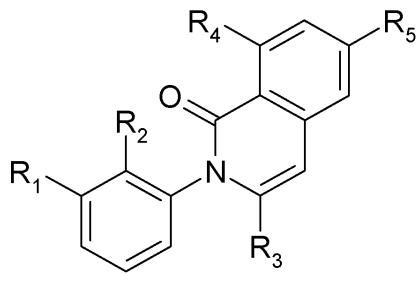
(54) 【発明の名称】 BTK阻害剤としてのイソキノロン類

(57) 【特許請求の範囲】

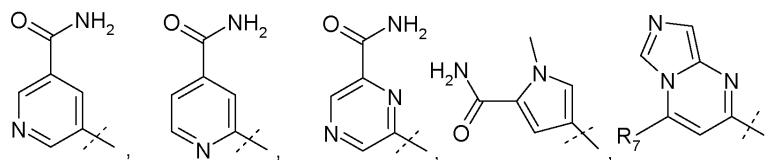
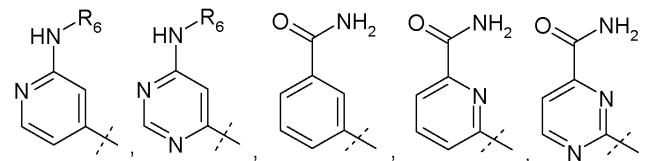
【請求項1】

式(I) :

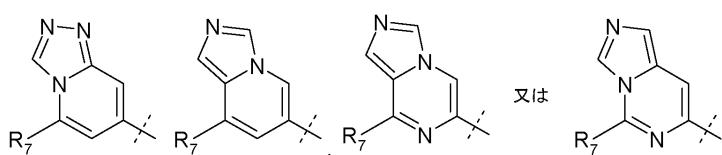
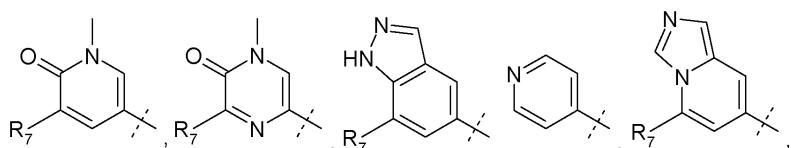
【化1】

[式中、R₁は、

【化 2】



10



20

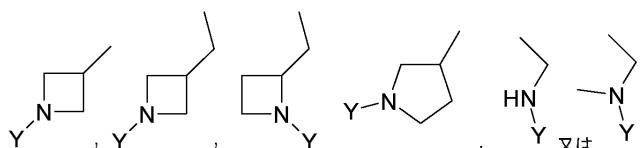
(式中、R₆は、H又はCH₃であり、そして；

R_7 は、 H 、 NH_2 、 $-NH-C_1-C_4$ アルキル又は $-NH-C_3-C_4$ シクロアルキル、又は $-NH-$ 複素環である)から選択され;

R₂は、H、F、Cl、CH₃、又はCH₃OHから選択され；

R₃ は、以下から選択され

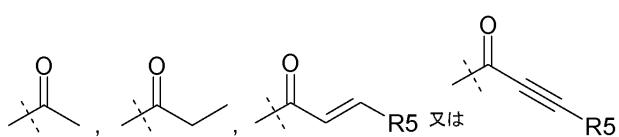
【化 3】



30

(式中、Yは、CN、

【化4】



40

である）；

R₄ は、H、F、Cl 又はOMe から選択され；

各 R₅ は、独立して、H、C_{1～4}アルキル、又はC_{3～4}シクロアルキルから選択され：

$R_1 \sim R_5$ について上記に定義された各基は、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化されていてもよい。

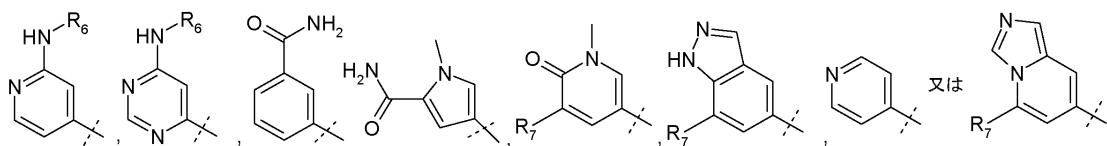
で示される化合物・

又はその薬学的に許容し得る塗覆しくは水和物。

【請求項】

50

R₁ が、
【化5】



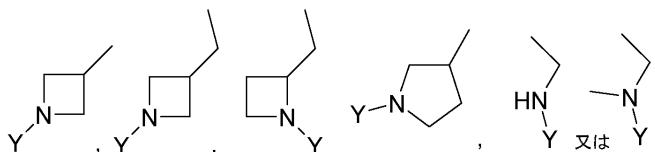
(式中、R₆ は、H 又は C₁~C₄ アルキルから選択され；

R₇ は、H、NH₂、-NH-C₁~C₄ アルキル又は -NH-C₃~C₄ シクロアルキル
、又は -NH- 複素環である) から選択され

R₂ が、H、F、Cl、CH₃、又は CH₂OH から選択され；

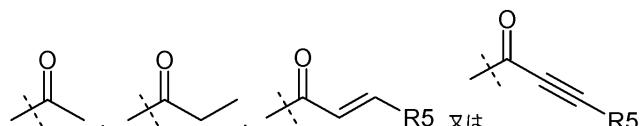
R₃ が、以下から選択され；

【化6】



(式中、Y は、CN、

【化7】



である)

R₄ が、H、F、Cl 又は OMe から選択され

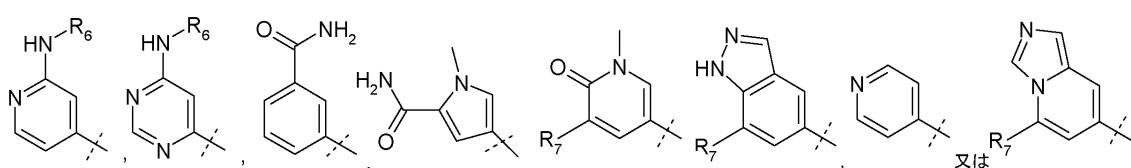
各 R₅ が、独立して、H、C₁~C₄ アルキル、又は C₃~C₄ シクロアルキルから選択され；

R₁ ~ R₅ について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化されていてもよい、請求項1に記載の化合物；
又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物。

【請求項3】

R₁ が、

【化8】



(式中、R₆ は、H 又は CH₃ であり、そして；

R₇ は、H 又は NH₂ である) から選択され；

R₂ が、H、F、Cl、CH₃ 又は CH₂OH から選択され；

R₃ が、以下から選択され

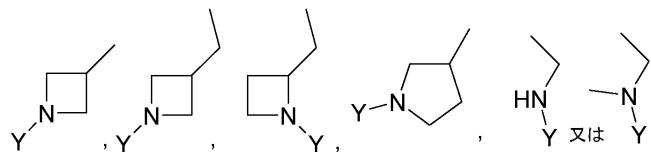
10

20

30

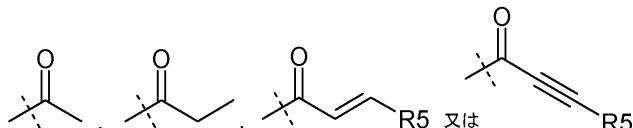
40

【化9】



(式中、Yは、CN、

【化10】



10

である)；

R₄が、H、F、Cl又はOMeから選択され；

各R₅が、独立して、H、C₁~4アルキル、又はC₃~4シクロアルキルから選択され；

R₁~R₅について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化されていてもよい、請求項1に記載の化合物；

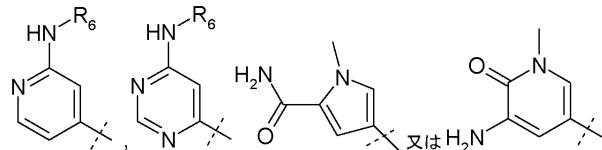
又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物。

20

【請求項4】

R₁が、

【化11】



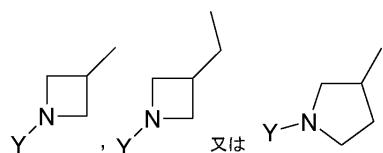
30

(式中、R₆は、H又はCH₃である)から選択され；

R₂が、CH₂OHであり；

R₃が、以下から選択され

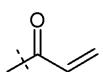
【化12】



40

(式中、Yは、

【化13】



である)；

R₄が、H又はFから選択され；

各R₅が、独立して、H、C₁~4アルキル、又はC₃~4シクロアルキルから選択され；

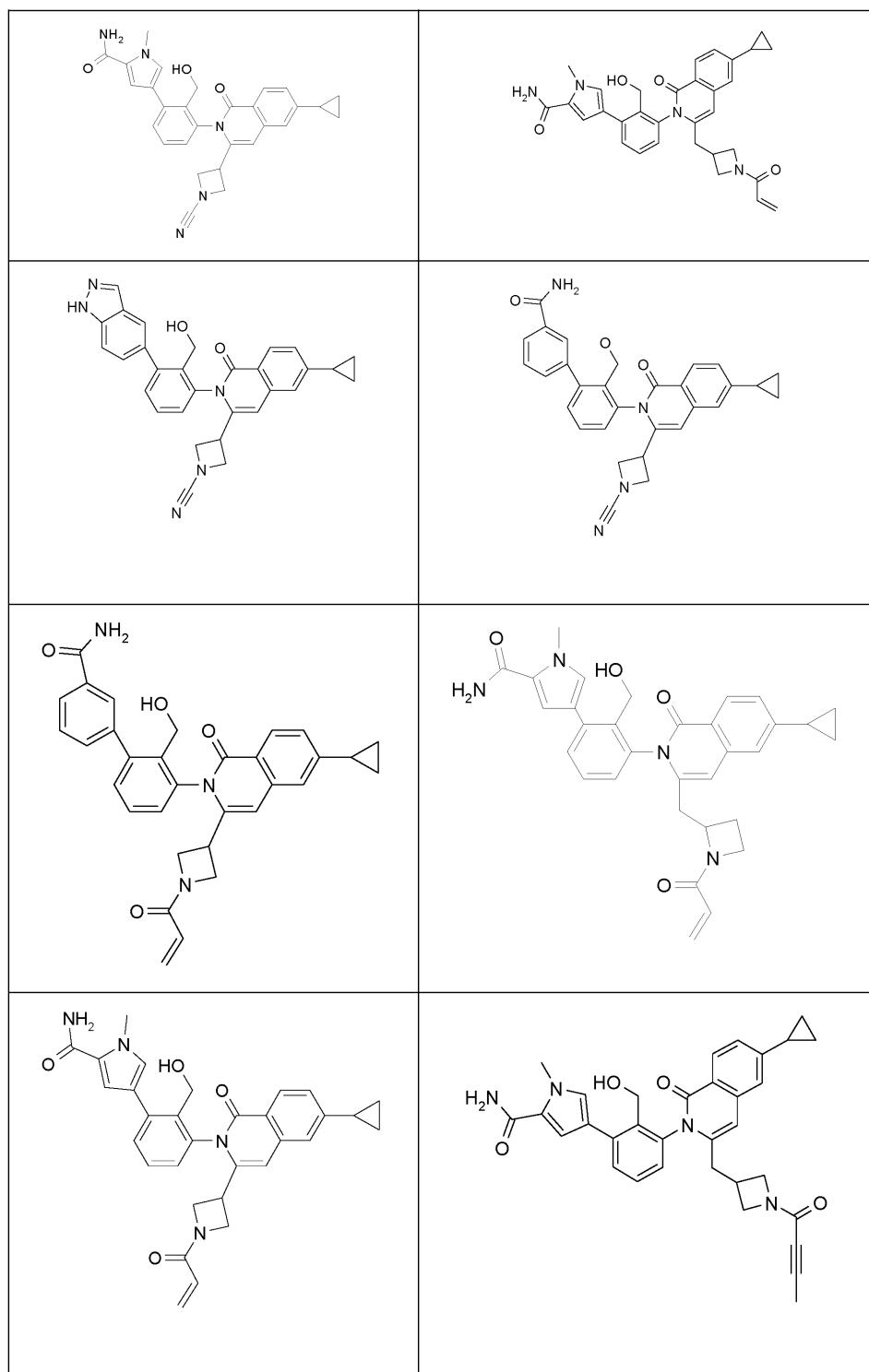
50

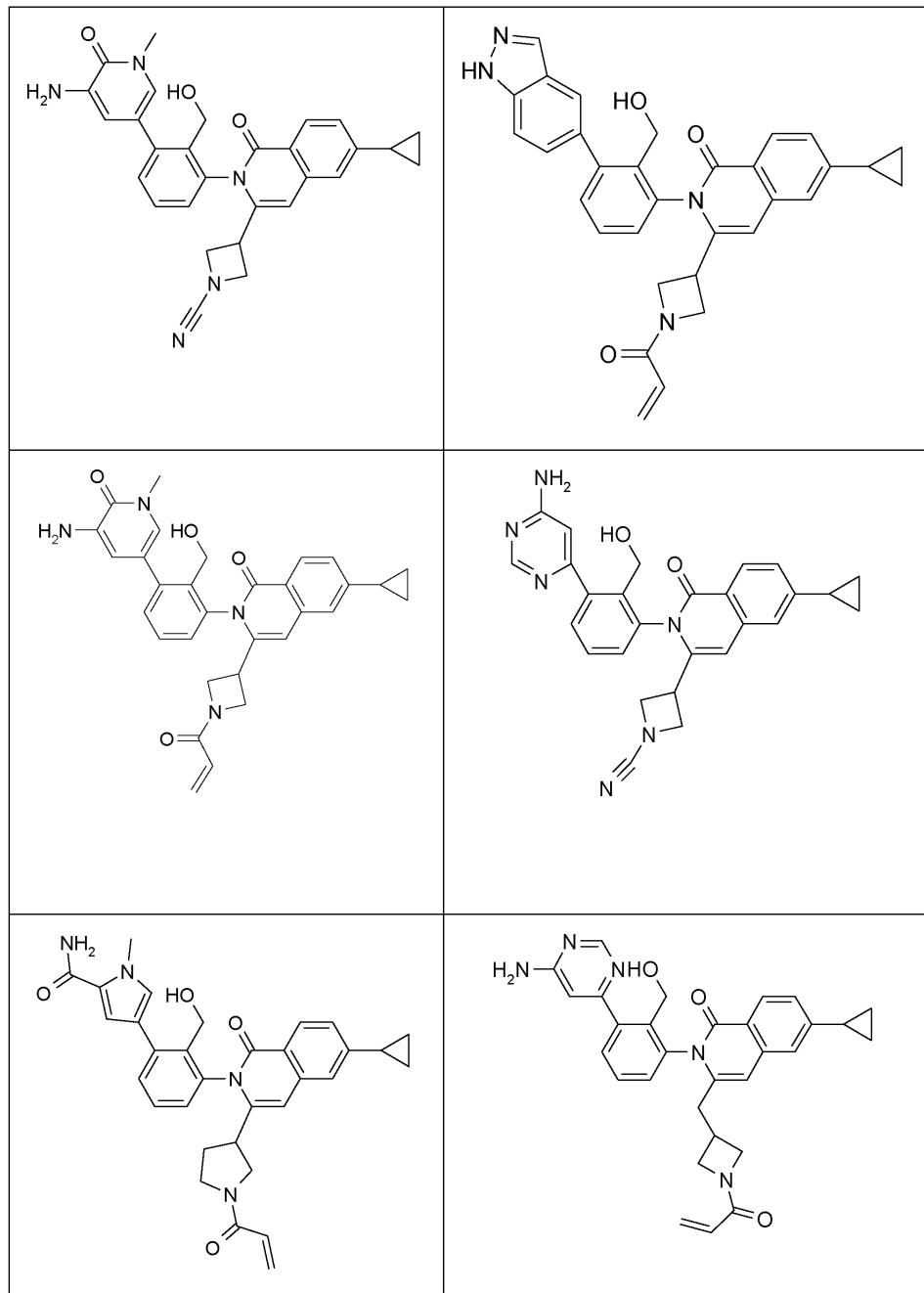
R₁ ~ R₅ について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物；
又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物。

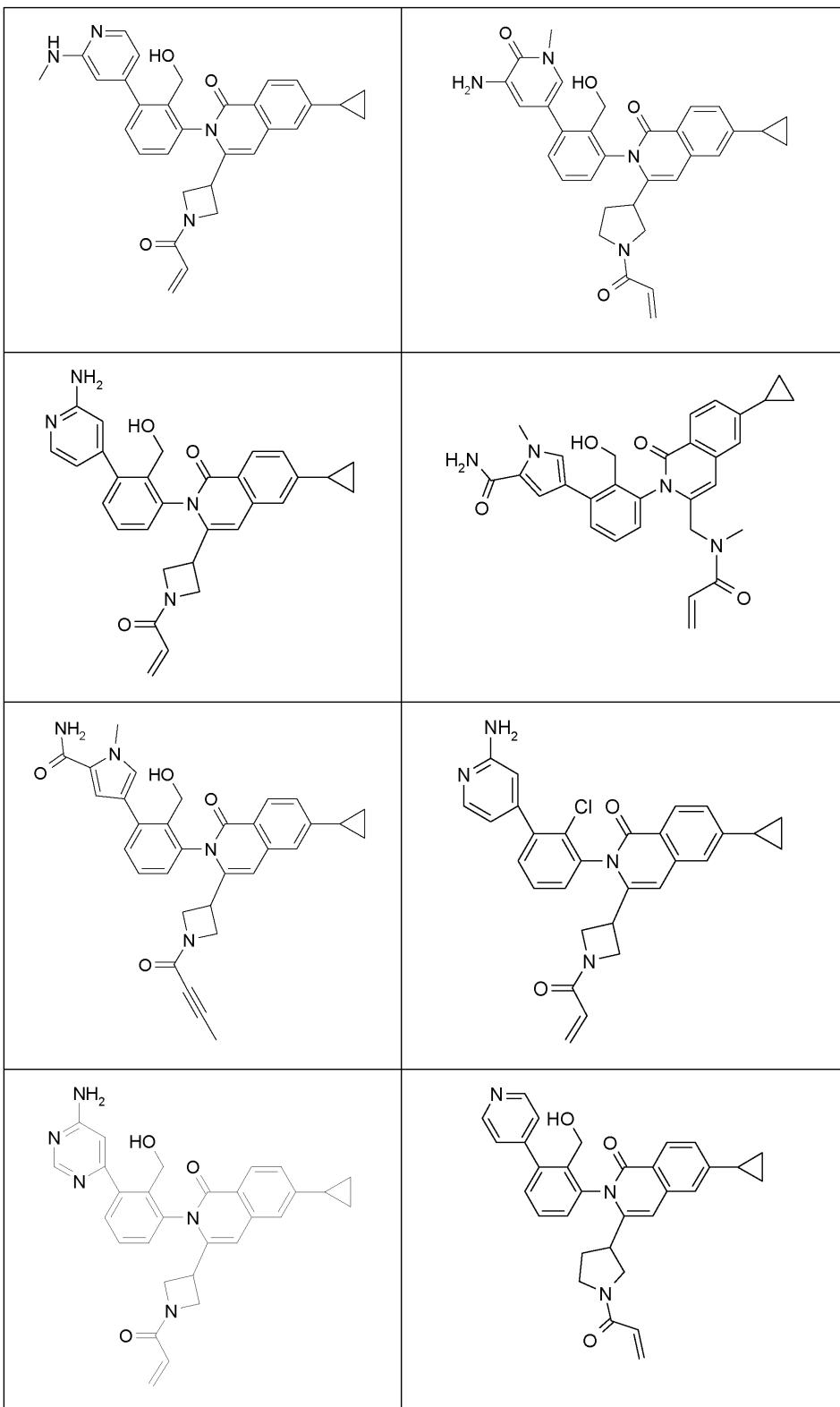
【請求項5】

以下の表に示される化合物のいずれかから選択される化合物：

【表1】





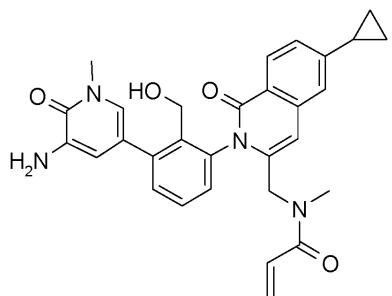
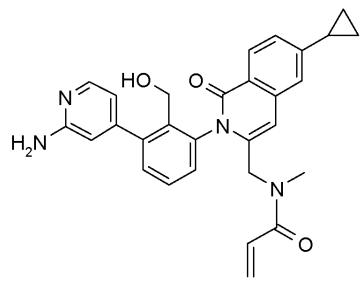


10

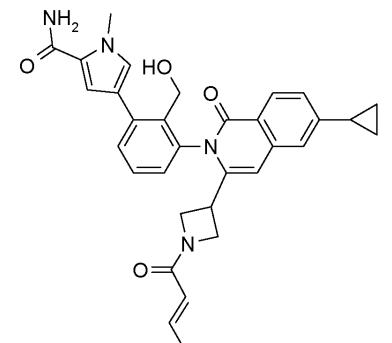
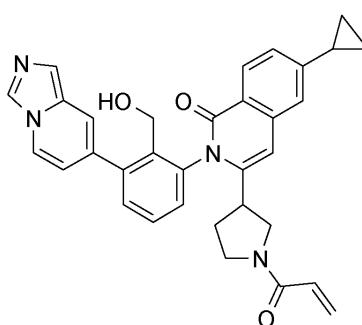
20

30

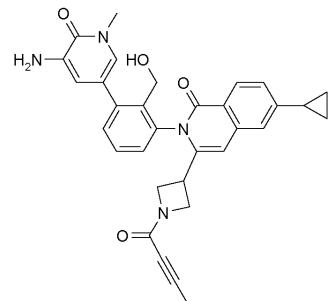
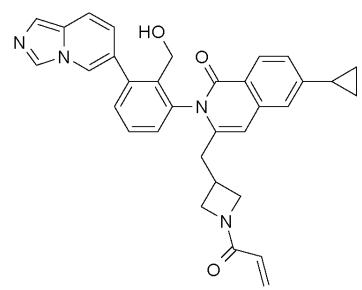
40



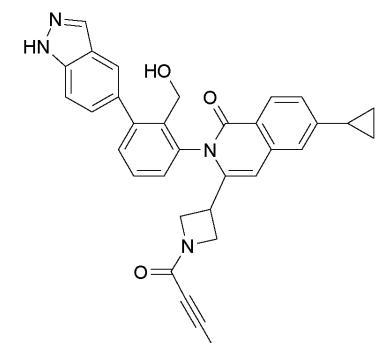
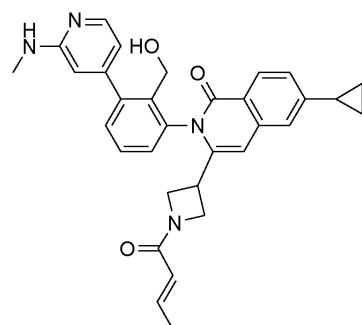
10



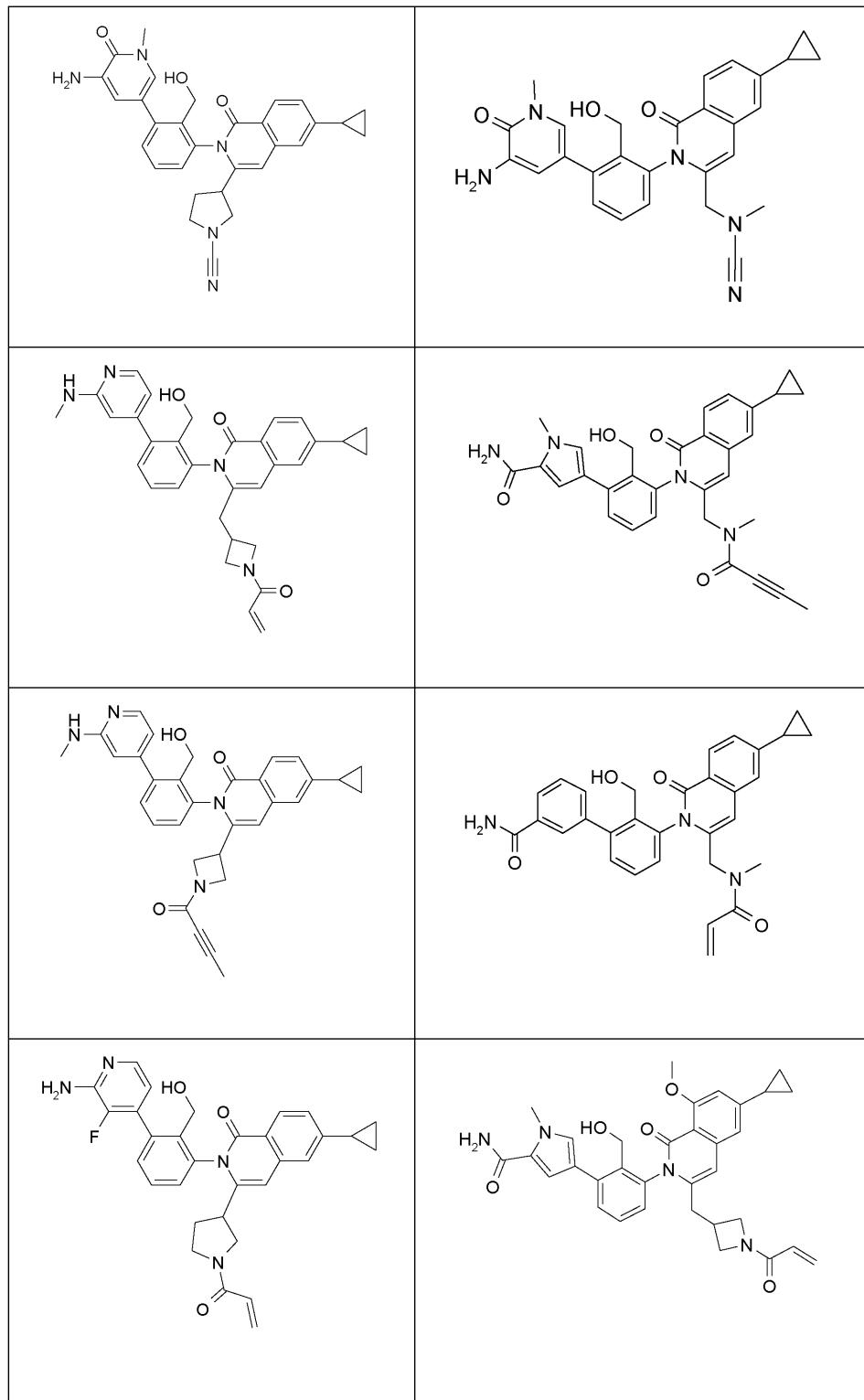
20

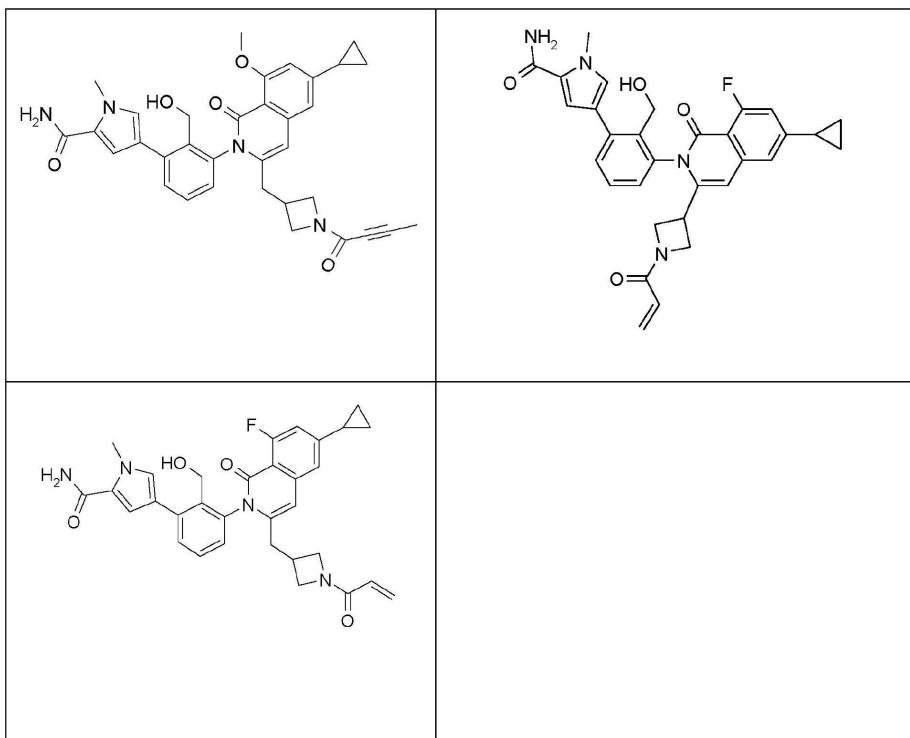


30



40





10

20

30

又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物。

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、血管炎、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、及びブドウ膜炎からなる群より選択される少なくとも 1 つの疾患を処置するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、血管炎、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、及びブドウ膜炎からなる群より選択される少なくとも 1 つの疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[発明の背景]

1. 技術分野

本発明は、BTKを阻害する新規化合物及び医薬としてのそれらの使用に関する。

【0002】

2. 背景情報

ヒト酵素のプロテインキナーゼファミリーのメンバーは、特定のタンパク質のリン酸基の付加を介したそれらの翻訳後修飾に起因して、多数の異なるシグナル伝達プロセスにおいて重要な調節的役割を果たす (Hunter, Cell 1987, 50, 823-829)。ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) は、チロシンキナーゼの Tec ファミリーのメンバーであり、かつ

40

50

、B細胞の発生、活性化及び抗体産生において重大な役割を果たす。

【0003】

BTKのB細胞生物学への寄与は、ヒトのX連鎖無ガンマクロブリン血症(XLA)免疫不全において例証されており(Lindvall, Immunol. Rev. 2005, 203, 200-215において概説されている)、それは、B細胞受容体(BCR)会合後の減衰されたカルシウムシグナル伝達を呈し、プロB細胞ステージとプレB細胞ステージ間の遮断に起因して末梢において成熟B細胞を欠如し、かつ、正常な健常被験体よりも低い循環抗体レベルを有する。関節リウマチ(RA)及び多発性硬化症(MS)などの疾患におけるB細胞枯渇性抗CD20分子を用いた最近の臨床試験の結果は、B細胞が自己免疫障害を制御するための重要な介入ノード(intervention node)を提供するという仮説を支持している(Townsend, Immunol. Rev. 2010, 237, 264-283)。したがって、B細胞活性化及び増殖のBTKの阻害を介した減衰は、同様の治療的有益性を提供し得、かつ、BTK欠損マウスのコラーゲン誘発関節炎(Jansson, Clin. Exp. Immunol. 1993, 94, 459-465)及び実験的自己免疫脳炎(Svensson, Eur. J. Immunol. 2002, 32, 1939-1946及びMangla, Blood 2004, 104, 1191-1197)に対する実証された抵抗性と一致する。同様に、B細胞刺激因子B1ySに対する中和抗体を用いて観察された臨床的有効性は、全身性エリテマトーデス(SLE)の病態生理学におけるB細胞の役割を支持している(La Cava, Expert Opin. Biol. Ther. 2010, 10, 1555-1561)。SLEのネズミモデルにおける、自己抗体(抗DNA抗体を含む)の產生に対するBTKの必要性を考慮すると(Steinberg, J. Clin. Invest. 1982, 70, 587-597; Golding, J. Immunol. 1983, 130, 1043-1046; Scribner, J. Immunol. 1987, 138, 3611-3617; Seldin, J. Exp. Med. 1987, 166, 1585-1590; Takeshita, Int. Immunol. 1998, 10, 435-4444; Whyburn, J. Immunol. 2003, 171, 1850-1858)、BTK阻害剤はSLE患者に対して治療的有益性を提供し得る。
10

【0004】

骨髄性細胞内で、BTKシグナル伝達は、刺激された単球からの炎症性サイトカイン(TNFなど)の刺激された放出に必要であり(Horwood, J. Exp. Med. 2003, 197, 1603-1611)、かつ、単離された破骨細胞における最適なアクチン細胞骨格構築及び小窩の骨吸収に必要である(Danks, J. Bone Miner. Res. 2010, 26, 182-192)。BTKを欠如する骨髄由来肥満細胞は、障害のある活性化誘発脱顆粒及びサイトカイン放出を示す。自己免疫及びアレルギー障害の病因に関する多様な細胞タイプにわたるシグナル伝達プロセスにおけるBTKの役割を考慮すると、BTK活性の阻害は、RA、MS、SLE、ループス腎炎、シェーグレン症候群、血管炎、喘息及びアレルギー障害などの疾患において臨床的有益性を提供し得る。
20

【0005】

現在、種々のBTK阻害剤は、当技術分野において公知である。しかしながら、BTK阻害に高選択性である追加の新規化合物に対するニーズが依然として残っている。

【0006】

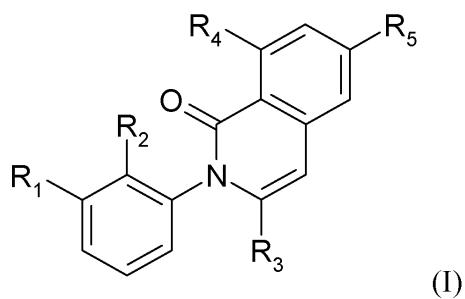
発明の概要

本発明は、新しいクラスのイソキノロン化合物、並びにそれを製造及び使用するための方法を含む。これらの化合物は、BTKに対して良好な阻害効果を示すという点で、自己免疫及びアレルギー障害の処置に有用である。
30

【0007】

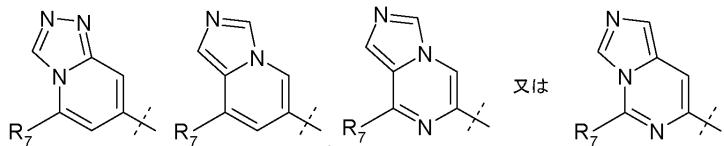
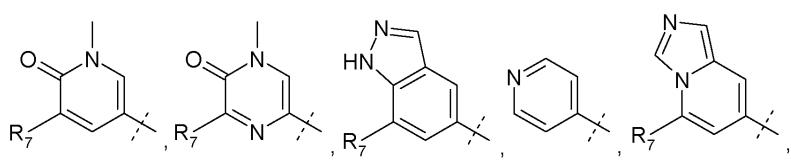
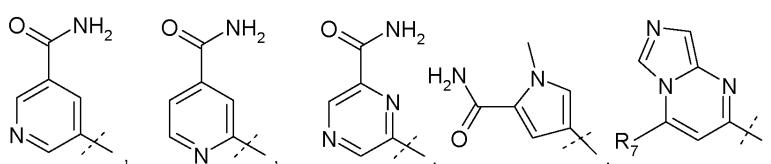
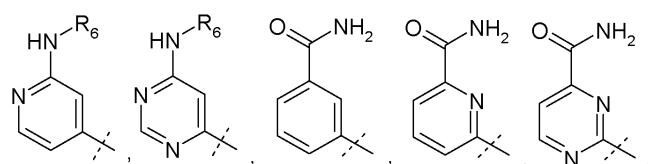
第一の一般的な実施態様において、式(I)

【化 1】



[式中、 R_1 は、

【化 2】



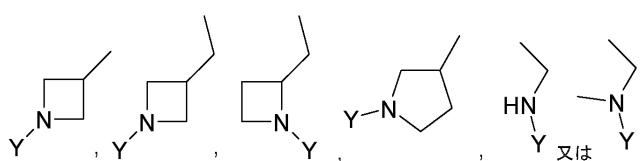
(式中、 R_6 は、H 又は CH_3 であり、そして；

R_7 は、 H 、 NH_2 、 $-NH-C_1-C_4$ アルキル又は $-NH-C_3-C_4$ シクロアルキル、又は $-NH-$ 複素環である)から選択され

R_2 は、H、F、Cl、CH₃、又はCH₂OHから選択され；

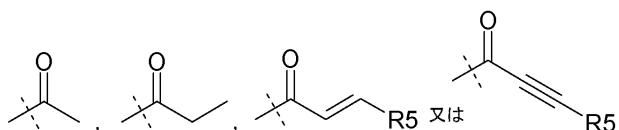
R₃ は、以下から選択され；

5



(式中、Yは、CN、

【化4】



である)

R₄ は、H、F、Cl 又はOMe から選択され

各R₅ は、独立して、H、C₁~4 アルキル、又はC₃~4 シクロアルキルから選択され;

R₁~R₅ について上記に定義された各基は、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される]

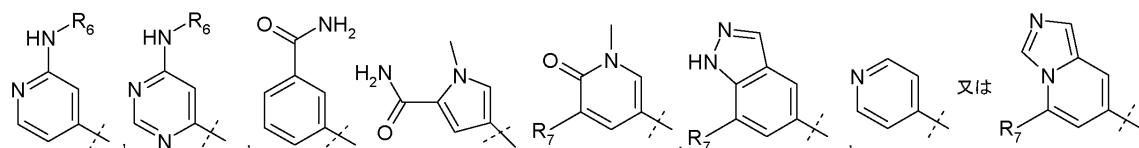
で示される化合物; 又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0008】

さらなる実施態様において、本明細書上記の実施態様に係る式(I)で示される化合物であって:

R₁ が、

【化5】



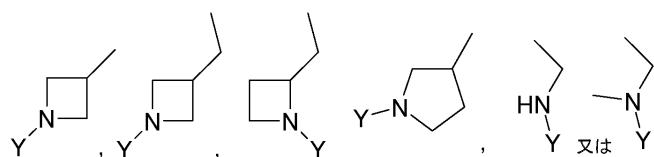
(式中、R₆ は、H 又はCH₃ であり、そして;

R₇ は、H、NH₂、-NH-C₁~4 アルキル又は-NH-C₃~4 シクロアルキル、又は-NH-複素環である)から選択され

R₂ が、H、F、Cl、CH₃、又はCH₂OH から選択され;

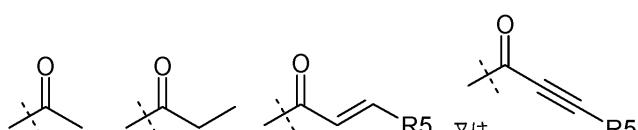
R₃ が、以下から選択され;

【化6】



(式中、Y は、CN、

【化7】



である)

R₄ が、H、F、Cl 又はOMe から選択され

各R₅ が、独立して、H、C₁~4 アルキル、又はC₃~4 シクロアルキルから選択され;

R₁~R₅ について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される、化合物; 又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0009】

10

20

30

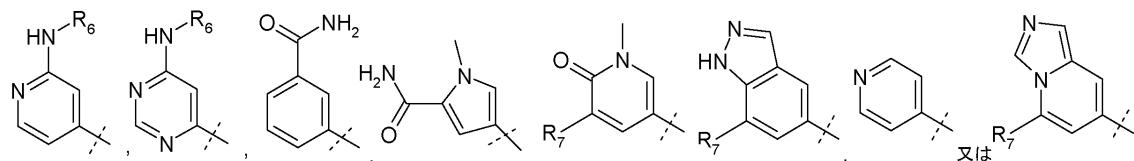
40

50

さらなる実施態様において、本明細書上記の実施態様に係る式(I)で示される化合物であって：

R₁ が、

【化8】



10

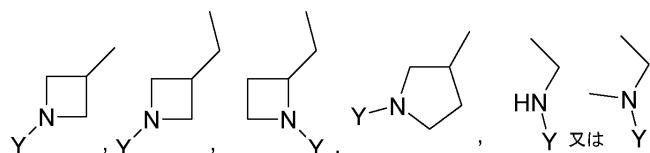
(式中、R₆は、H又はCH₃であり、そして；

R₇は、H又はNH₂である)から選択され

R₂が、H、F、Cl、CH₃又はCH₂OHから選択され；

R₃が、以下から選択され；

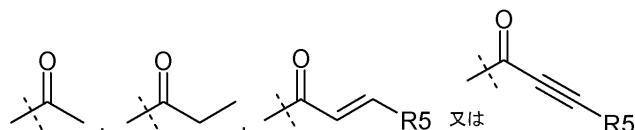
【化9】



20

(式中、Yは、CN、

【化10】



である)

R₄が、H、F、Cl又はOMeから選択され

30

各R₅が、独立して、H、C₁~4アルキル、又はC₃~4シクロアルキルから選択され；

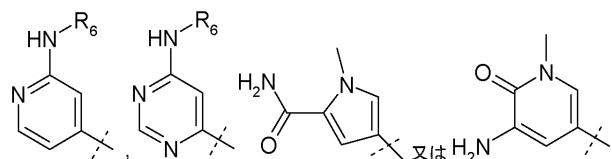
R₁~R₅について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される、化合物；又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0010】

さらなる実施態様において、本明細書上記の実施態様に係る式(I)で示される化合物であって：

R₁が、

【化11】



40

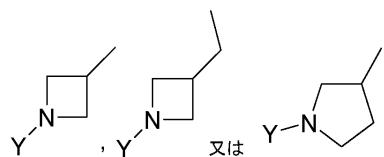
(式中、R₆は、H又はCH₃である)

から選択され、そして；

R₂が、CH₂OHであり；

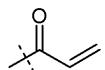
R₃が、以下から選択され；

【化12】



(式中、Yは、

【化13】



10

である)

R₄が、H又はFから選択され

各R₅が、独立して、H、C₁~₄アルキル、又はC₃~₄シクロアルキルから選択され;

R₁~R₅について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される、化合物;又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0011】

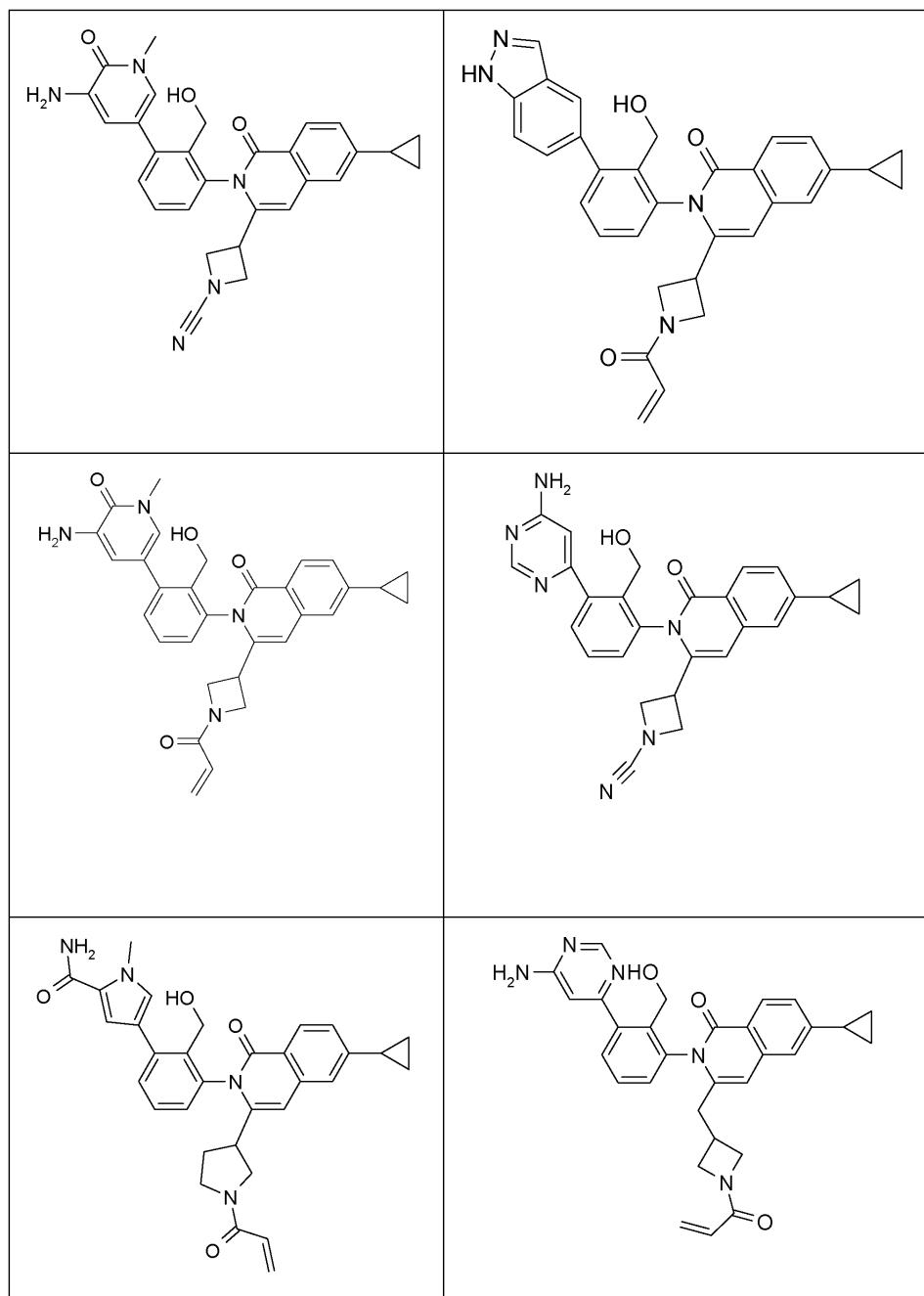
20

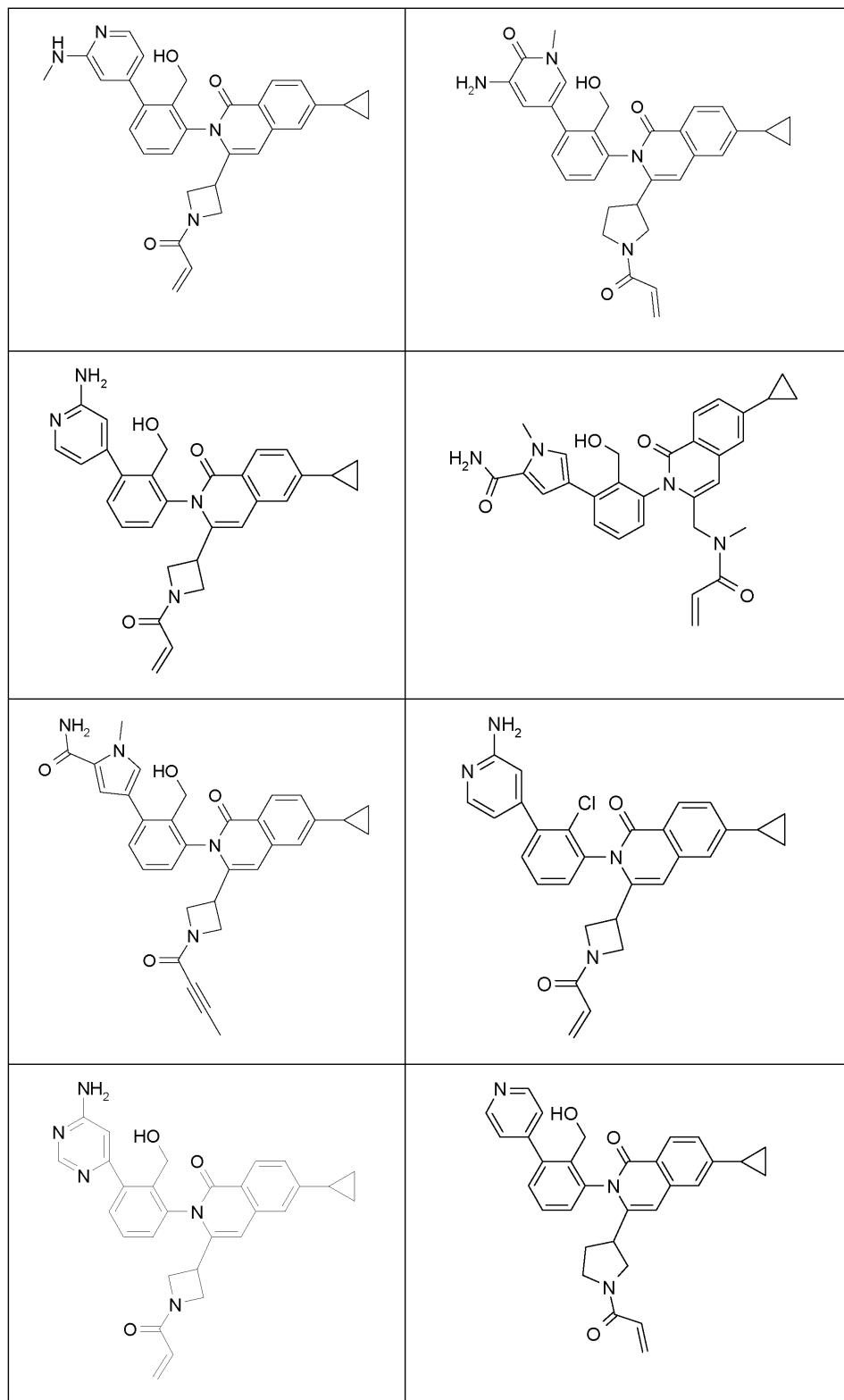
さらなる実施態様において、本明細書に記載の一般スキーム、例及び方法に照らして製造される、本明細書上記の実施態様に係る式(I)で示される化合物、例えば以下の表に示される化合物が提供される。

【0012】

【表 1】

		10
		20
		30
		40



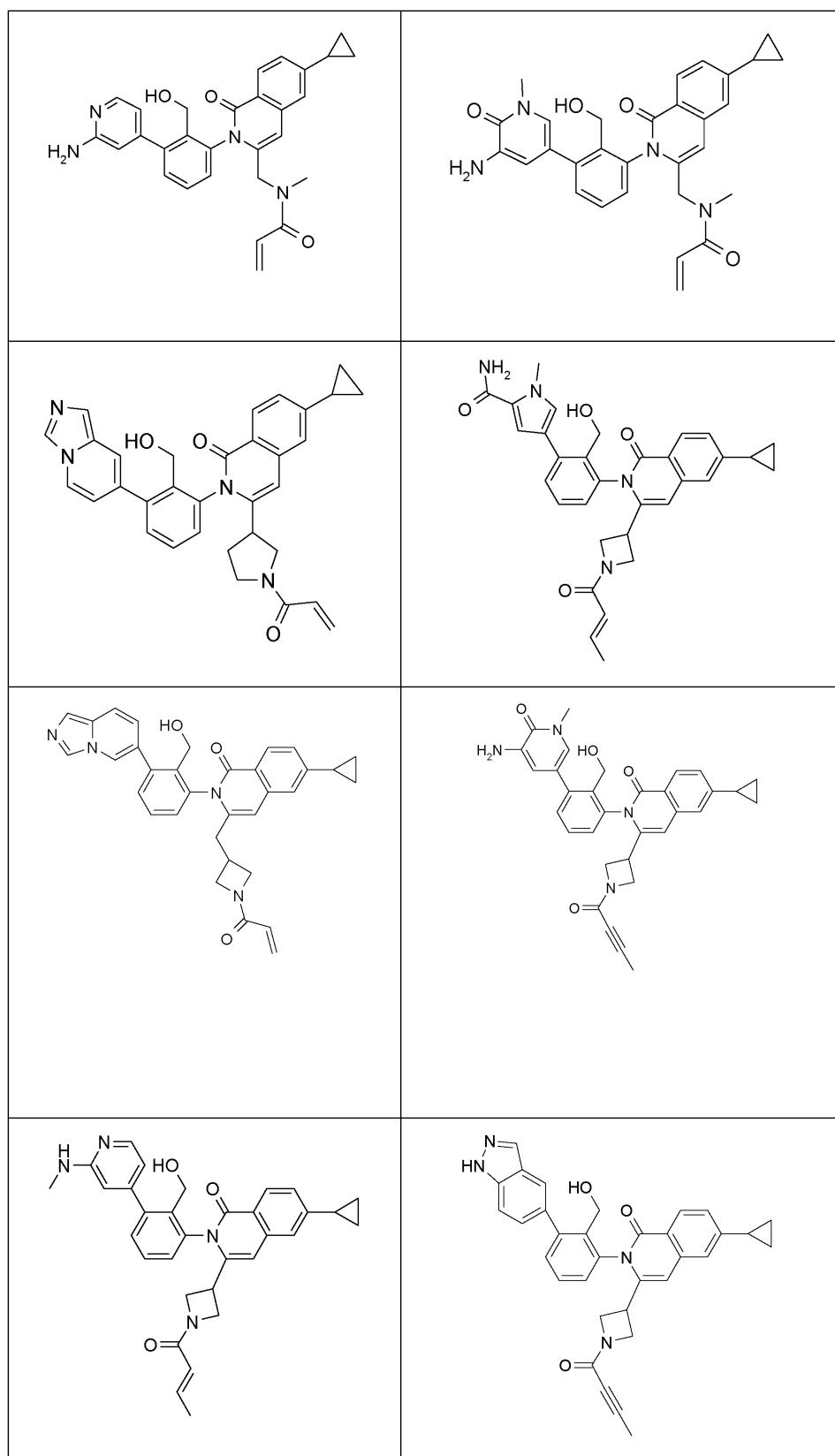


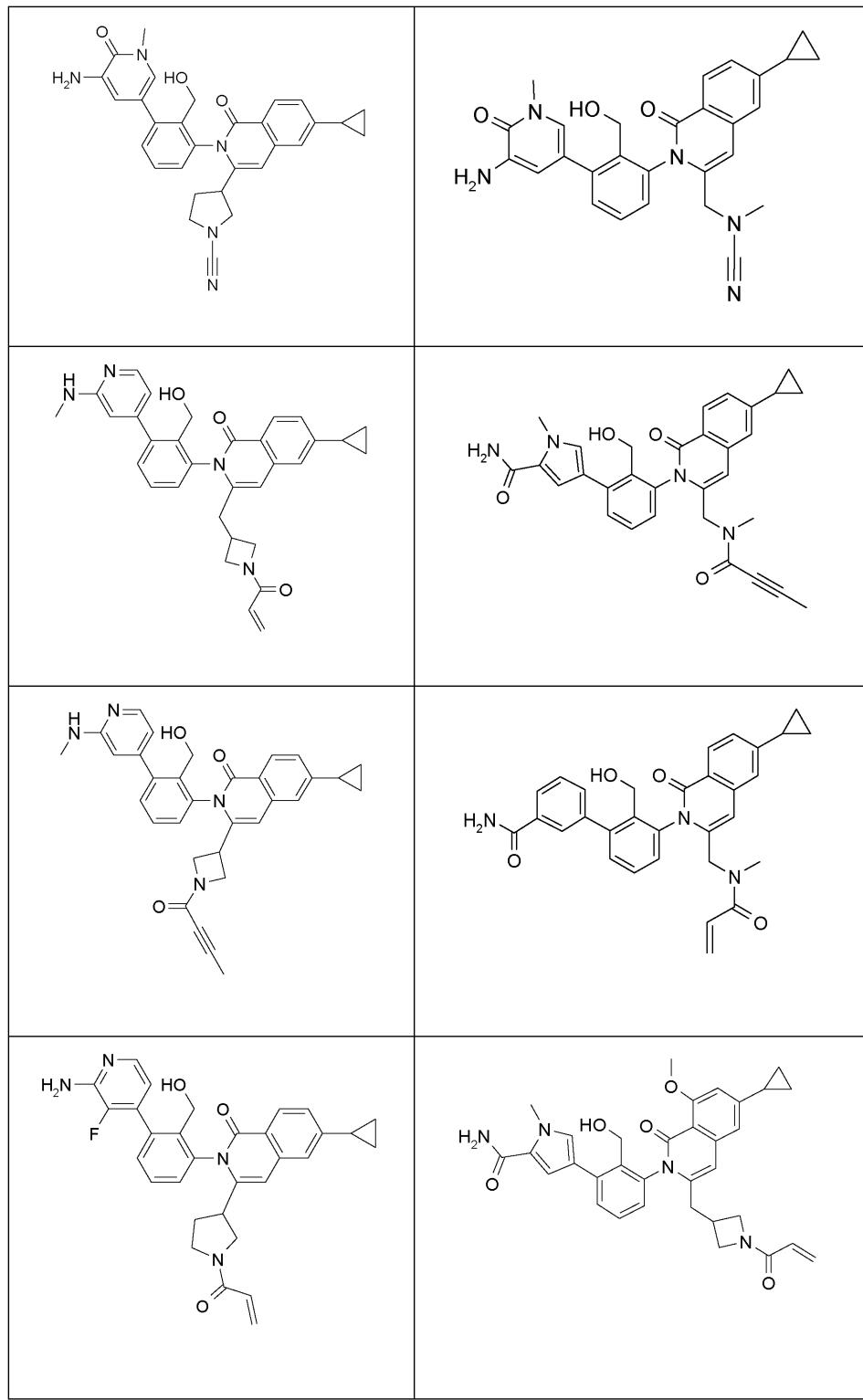
10

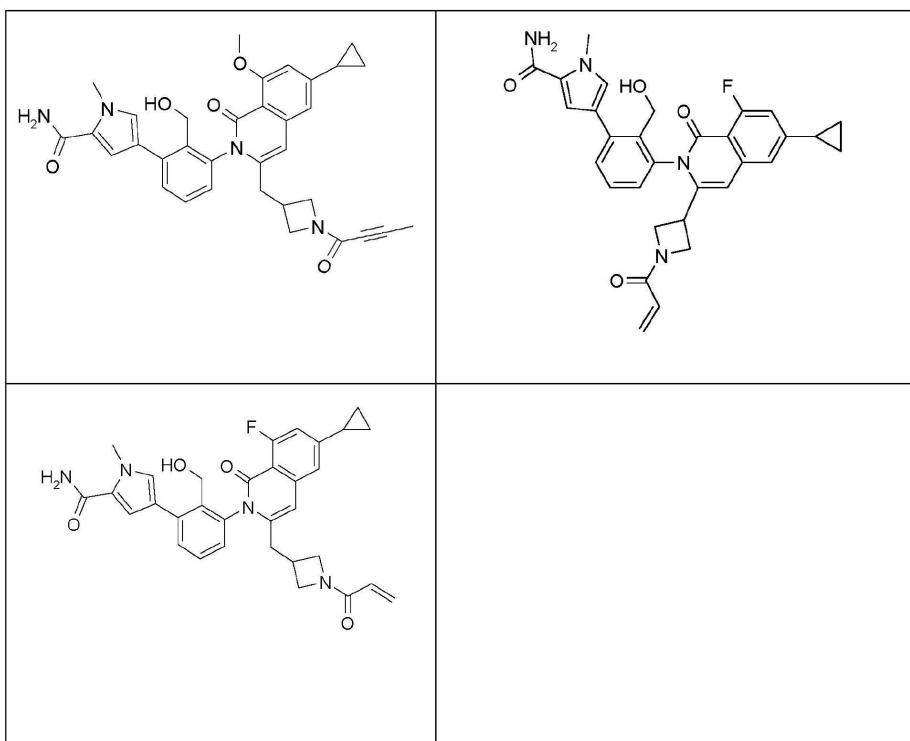
20

30

40







10

20

又はその薬学的に許容し得る塩。

【0013】

第二の一般的な実施態様において、治療有効量の第一の一般的な実施態様に係る化合物若しくはその関連する実施態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物を含む医薬組成物が提供される。

【0014】

第三の一般的な実施態様において、患者における関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、血管炎、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癐性関節炎、強直性脊椎炎又はブドウ膜炎から選択される疾患を処置する方法であって、該患者に、治療有効量の第一の一般的な実施態様に係る化合物若しくはその関連する実施態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物を投与することを含む方法が提供される。

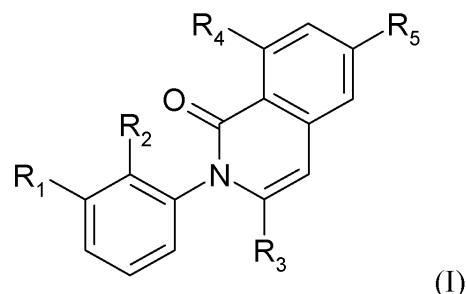
30

【0015】

発明の詳細な説明

第一の一般的な実施態様において、式(I)

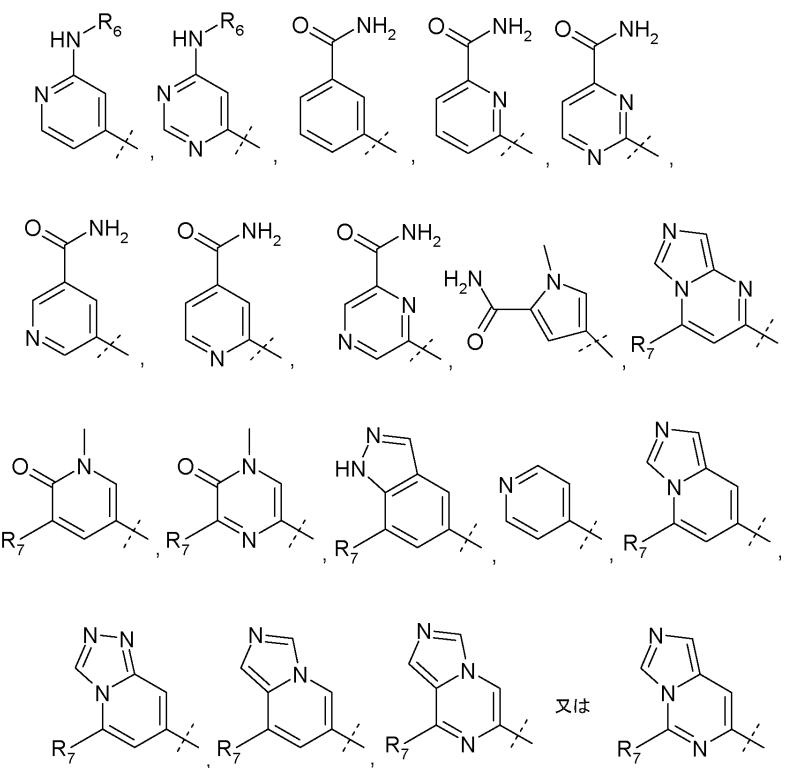
【化14】



40

[式中、R₁は、

【化15】



10

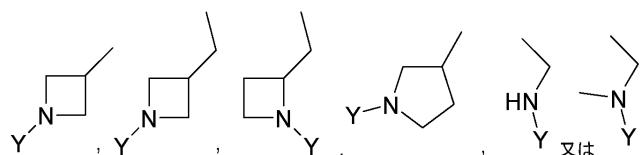
(式中、 R_6 は、H又は CH_3 であり、そして；

R_7 は、H、 NH_2 、-NH-C₁-₄アルキル又は-NH-C₃-₄シクロアルキル、又は-NH-複素環である)から選択され

R_2 は、H、F、Cl、 CH_3 、又は CH_2OH から選択され；

R_3 は、以下から選択され；

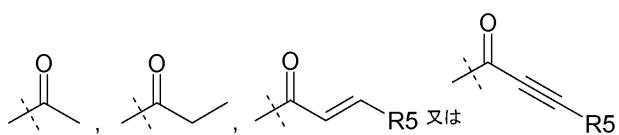
【化16】



30

(式中、Yは、CN、

【化17】



40

である)

R_4 は、H、F、Cl又はOMeから選択され

各 R_5 は、独立して、H、C₁-₄アルキル、又はC₃-₄シクロアルキルから選択され；

R_1 ～ R_5 について上記に定義された各基は、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0016】

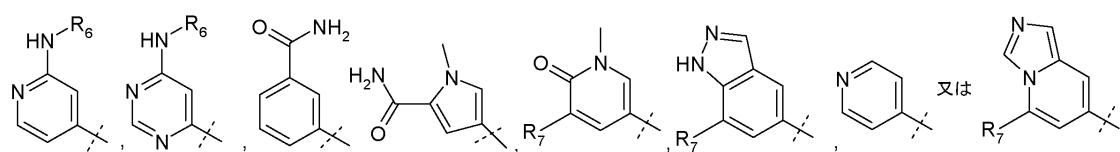
さらなる実施態様において、本明細書上記の実施態様に係る式(I)で示される化合物

50

であって：

R₁ が、

【化 18】



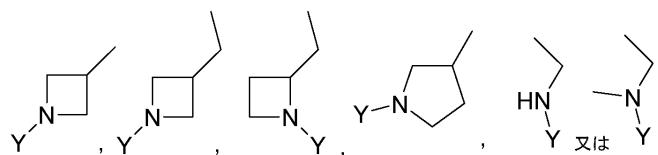
(式中、R₆ は、H 又は C₁~C₃ であり、そして；

R₇ は、H、NH₂、-NH-C₁~C₄ アルキル又は -NH-C₃~C₄ シクロアルキル 10
、又は -NH- 複素環である) から選択され

R₂ が、H、F、Cl、CH₃、又は CH₂OH から選択され；

R₃ が、以下から選択され；

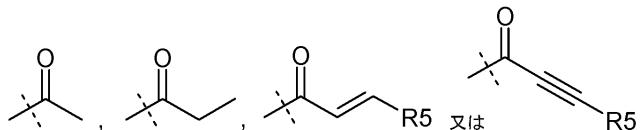
【化 19】



20

(式中、Y は、CN、

【化 20】



である)

R₄ が、H、F、Cl 又は OMe から選択され

各 R₅ が、独立して、H、C₁~C₄ アルキル、又は C₃~C₄ シクロアルキルから選択され； 30

R₁~R₅ について上記に定義された各基が、可能な場合、部分的に又は完全にハロゲン化される、化合物；又はその薬学的に許容し得る塩若しくは水和物が提供される。

【0017】

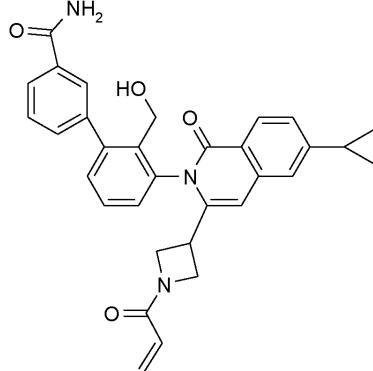
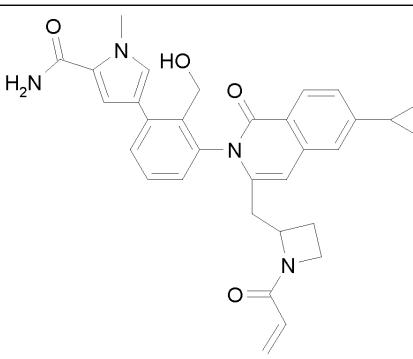
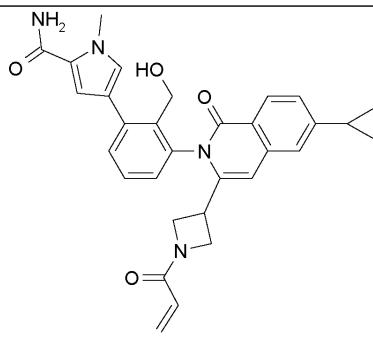
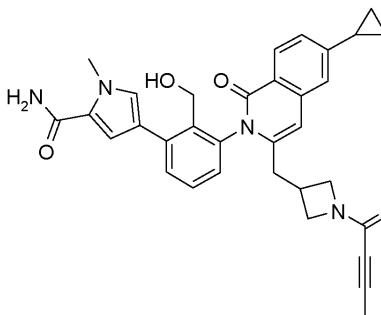
本発明は、本明細書に記載の一般スキーム、例及び方法に照らして製造される、表 I における製造された化合物を提供する。

【0018】

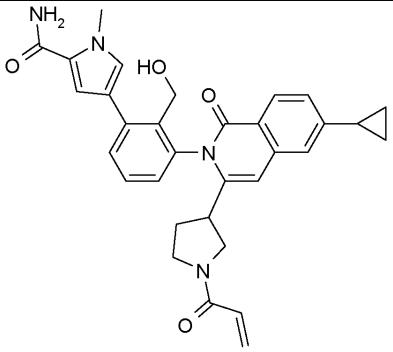
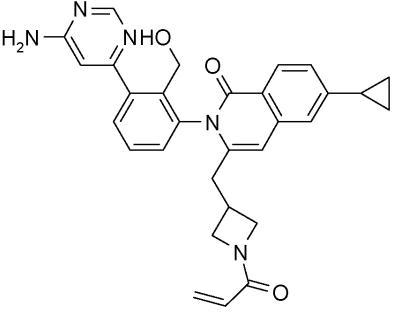
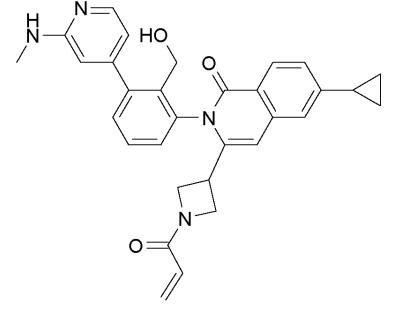
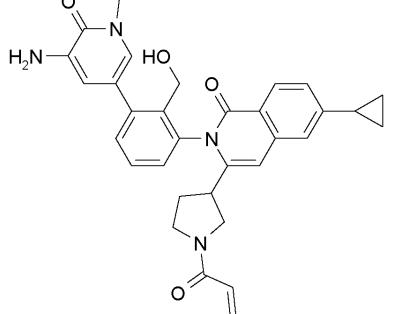
【表 2】

化合物及び生物学的活性の表

実施例	構造	BTK IC ₅₀ (nM)	HPLC 法	RT (分)	m/z
1		0.7	A	1.91	492.2 (M-H)
2		4.0	B	0.8	537.3 (M+H)
3		1.9	A	2.1	486.0 (M-H)
4		5.0	A	1.89	489.3 (M-H)

5		5.2	A	1.66	518.3 (M-H)	10
6		3.9	A	1.82	535.2 (M-H)	20
7		0.7	A	1.54	523.3 (M+H)	30
8		11	B	0.84	549.3 (M+H)	40

9		2.6	A	1.74	492.2 (M-H)	10
10		3.1	A	1.84	515.2 (M-H)	20
11		1.9	A	1.47	521.0 (M-H)	30
12		3.3	B	0.97	463.2 (M-H)	40

					10
13		2.4	B	0.78, 0.82	537.3 (M+H)
14		19	A	0.57	508.2 (M+H)
15		4.2	A	1.02	507.3 (M+H)
16		20	A	1.55, 1.66	537.3 (M+H)

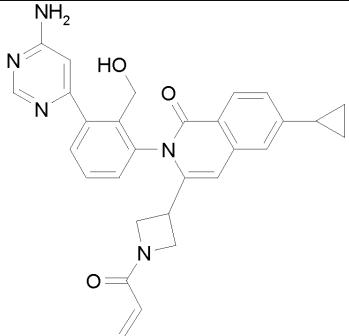
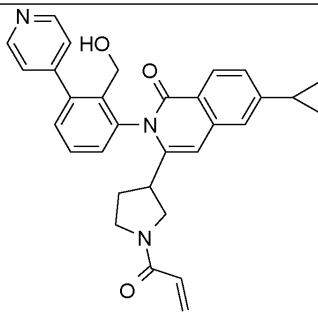
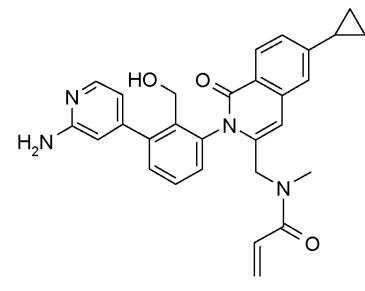
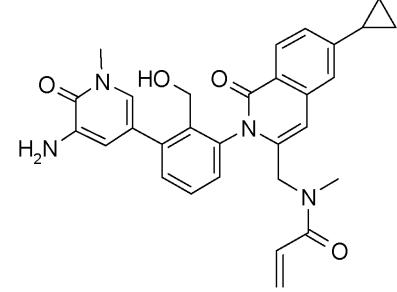
17		0.9	A	0.94	491.9 (M-H)
18		59	B	0.78	511.2 (M+H)
19		64	A	1.93	533.3 (M-H)
20		8.9	A	0.95	497.2 (M+H)

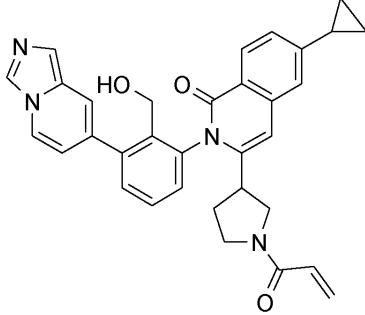
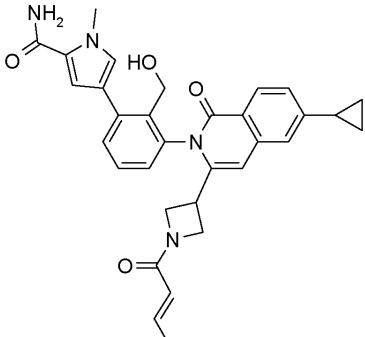
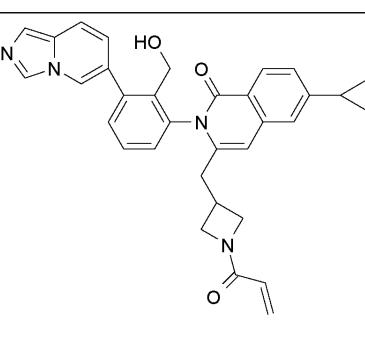
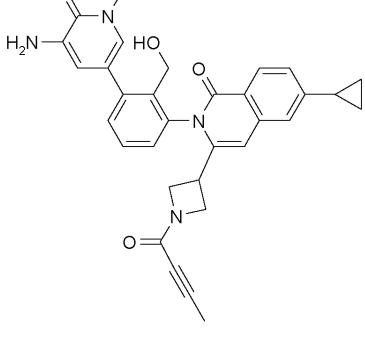
10

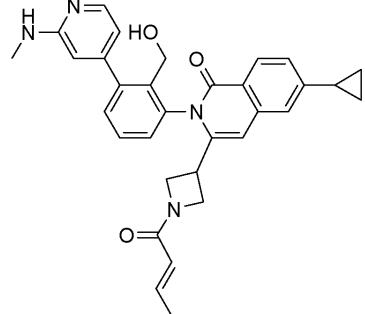
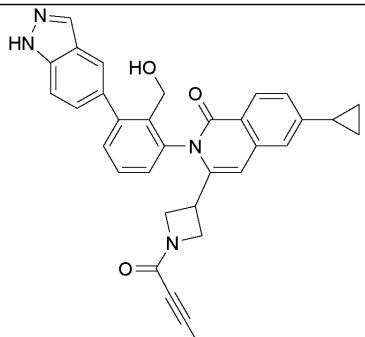
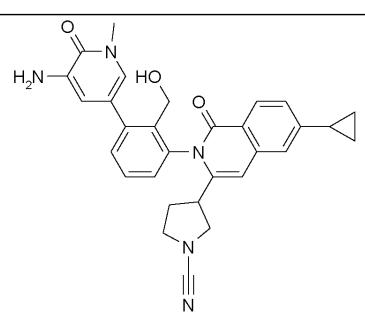
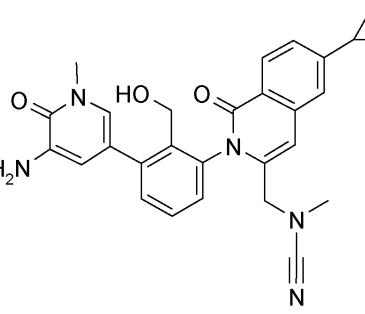
20

30

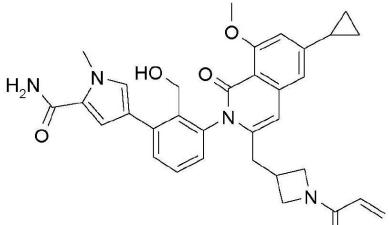
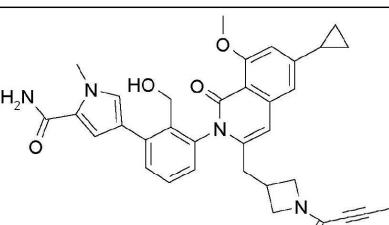
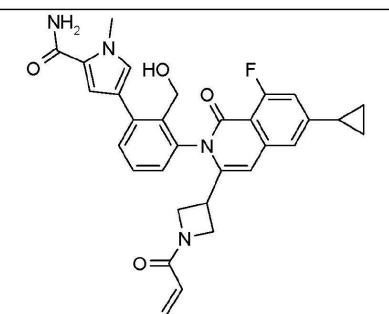
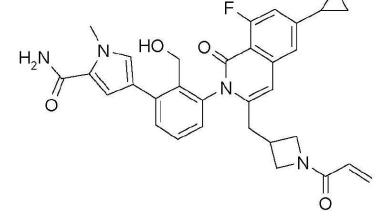
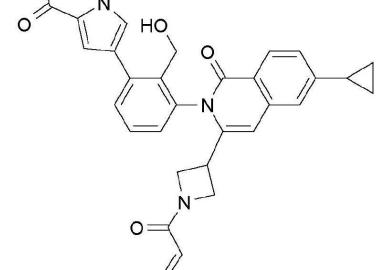
40

					10
21		0.48	A	0.89	492.2 (M-H)
22		37	A	0.93, 1.02	492.0 (M+H)
23		120	B	0.51	481.2 (M+H)
24		140	B	0.77	511.2 (M+H)

25		160	A	1.05	531.0 (M+H)
26		230	B	0.83	537.2 (M+H)
27		310	A	1.12	531.4 (M+H)
28		310	A	1.67	533.2 (M-H)

29		440	B	0.56	521.0 (M+H)
30		450	A	1.96	527.2 (M-H)
31		480	A	1.63, 1.71	506.2 (M-H)
32		490	B	0.76	482.2 (M+H)

33		510	B	0.54	521.2 (M+H)
34		530	B	0.81	523.2 (M+H)
35		530	B	0.56	519.2 (M+H)
36		580	B	0.78	508.2 (M+H)
37		620	B	0.71, 0.74	525.3 (M+H)

38		250	A	1.71	567.3 (M+H)	10
39		110	B	0.84, 0.87	549.2 (M+H)	20
40		0.42	B	0.77	541.1 (M+H)	30
41		0.71	A	1.85	555.3 (M+H)	40
42		560	B	0.8	523.2 (M+H)	

43		0.56	B	0.8	523.2 (M+H)
----	--	------	---	-----	-------------

10

*化合物42及び43は、実施例7のアトロブ異性体である

又はその薬学的に許容し得る塩。

【0019】

本発明はさらに、式(I)で示される化合物の代謝物、及びプロドラッグに関する。

【0020】

本発明はさらに、式(I)で示される化合物の無機又は有機の酸又は塩基との薬学的に許容し得る塩に関する。

【0021】

別の態様において、本発明は、医薬としての、式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩)に関する。

【0022】

別の態様において、本発明は、患者の処置のための方法における使用のための、式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩)に関する。

【0023】

別の態様において、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー障害の処置における使用のための、式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩)に関する。

【0024】

別の態様において、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー障害の処置のための医薬組成物を調製するための、式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩)の使用に関する。

20

【0025】

別の態様において、本発明は、自己免疫疾患及びアレルギー障害の処置のための方法であって、治療有効量の式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩の1つ)を患者に投与することを含む方法に関する。

【0026】

別の態様において、本発明は、活性物質として1以上の式(I)で示される化合物(又はその薬学的に許容し得る塩)を場合により慣用の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて含有する医薬調製物に関する。

30

【0027】

定義

ここで具体的に定義されない用語は、本開示全体及び文脈全体に照らして当業者に明らかである意味を有する。

40

【0028】

特に指定のない限り、本明細書において使用される通り、以下の定義が適用される：

【0029】

接頭語C_{x-y}(式中、x及びyは各々、自然数を表す)の使用は、直接関連して特定及び言及される鎖若しくは環構造又は鎖及び環構造の組み合わせ全体が、最大y個及び最少x個の炭素原子から構成され得ることを示す。

50

【0030】

アルキルは、直鎖（非分岐）及び分岐の両形態で存在し得る、一価の飽和炭化水素鎖を示す。アルキルが置換されている場合、その置換は、全ての水素担持炭素原子上で、各場合において単置換又は多置換によって互いに独立して起こり得る。

【0031】

例えば、用語「C₁ - C₄ アルキル」は、例えば、H₃C - 、H₃C - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) - 、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - 、H₃C - C(CH₃)₂ - を含む。

【0032】

アルキルのさらなる例は、メチル(Me ; -CH₃)、エチル(Et ; -CH₂CH₃)、1-プロピル(n-プロピル; n-Pr ; -CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr ; イソ-プロピル; -CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-ブチル; n-Bu ; -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(イソ-ブチル; i-Bu ; -CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(sec-ブチル; sec-Bu ; -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル; t-Bu ; -C(CH₃)₃)などである。

【0033】

プロピル、ブチルなどの用語によって、いかなるさらなる定義がなくとも、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基（全ての異性体形態が含まれる）が意味される。

【0034】

アルキル基は、ハロゲン化されると、ハロアルキル基となる。ハロアルキルは、アルキルから、炭化水素鎖の1以上の水素原子を、互いに独立して、ハロゲン原子（同じであっても異なっていてもよい）によって置き換えることによって誘導される。ハロアルキルがさらに置換される場合、その置換は、全ての水素担持炭素原子上で、各場合において単置換又は多置換の形態で互いに独立して起こり得る。

【0035】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CHFCF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CHFC₂H₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF₂CH₂CH₃、-CHFC₂CH₂CH₃、-CH₂CF₂CH₂CH₃などである。

【0036】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素原子に関する。

【0037】

この本明細書上記のセクションにおいて定義された全ての環式系及び非環式系は、可能な場合かつ他に指示のない限り、場合により部分的に又は完全にハロゲンされると理解されるものとする。

【0038】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：具体的に指示のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通して、所与の化学式又は名称は、互変異性体、並びに全ての立体、光学及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E / Z 異性体、アトロブ異性体など）及びそのラセミ体、並びに別々のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、アトロブ異性体の混合物、又は前述の形態のいずれかの混合物（そのような異性体及びエナンチオマーが存在する）、並びにその薬学的に許容し得る塩を含む塩を包含するものとする。本発明の化合物及び塩は、非溶媒和形態で、並びに薬学的に許容し得る溶媒（水、エタノールなど）との溶媒和形態で存在することができる。一般に、水和物などの溶媒和形態は、本発明の目的のために、非溶媒和形態と等価であると見なされる。

【0039】

本発明からの化合物のアトロブ異性体の例は、以下である：

10

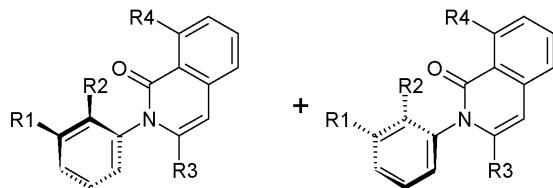
20

30

40

50

【化21】



【0040】

本発明の化合物はまた、それらの同位体で標識された形態も含む。本発明の組み合わせの活性剤の同位体で標識された形態は、前記活性剤の1以上の原子が通常天然に見いだされる原子の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子又は原子群によって置換されている事実以外は、前記活性剤と同一である。商業的に容易に入手可能でありかつ本発明の組み合わせの活性剤へ十分に確立されている手順に従って組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Cを含む。上述した同位体及び/又は他の原子の他の同位体の1以上を含有する、本発明の組み合わせの活性剤、そのプロドラッグ、又は薬学的に許容し得る塩は、本発明の範囲内にあると企図される。

【0041】

塩：語句「薬学的に許容し得る」は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織との接触における使用に適しかつ妥当なベネフィット/リスク比に見合う、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指すために用いられる。

【0042】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容し得る塩」は、親化合物がその酸又は塩基塩を製造することによって改変された、開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容し得る塩の例は、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩；などを含む。

【0043】

例えば、そのような塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストル酸塩(esterate)、エシリ酸塩(esylate)、フマル酸塩、グルセブト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycolylarsenate)、ヘキシルレスカルシン酸塩(hexylresorcinate)、ヒドロバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシリ酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシリ酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインを含む。

【0044】

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

【0045】

本発明の薬学的に許容し得る塩は、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から、慣用

10

20

30

40

50

の化学的方法によって合成され得る。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を十分量の適切な塩基又は酸と、水中又は有機希釈剤（エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル、又はそれらの混合物のような）中で反応させることによって調製され得る。

【0046】

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

【0047】

いくつかの略語表記及びそれらの構造対応を、以下に列挙する：

【0048】

例えは、

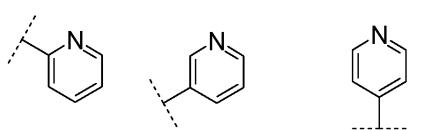
【化22】



10

のような表示において、実線は、環系が、炭素原子1、2又は3を介して分子に連結してよく、したがって、以下の表示と等価であることを意味する。

【化23】



20

【0049】

本発明の目的のための治療有効量とは、病気の症状を除去することができる若しくはこれらの症状を緩和することができる、又は処置される患者の生存期間を延長する、物質の量を意味する。

【0050】

【表3】

略語のリスト

Ac	アセチル	
ACN	アセトニトリル	
aq	水性（水溶液）	
ATP	アデノシン三リン酸	
Bn	ベンジル	10
Bu	ブチル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
cat	触媒	
conc	濃縮	
d	日	
TLC	薄層クロマトグラフィー	20
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	30
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
ESI	エレクトロンスプレーイオン化	
Et	エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	40

EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O – (7–アザベンゾトリアゾール–1–イル) – N, N, N', N' –テトラメチル–ウロニウムヘキサフルオロホスファート
Hep	ヘプタン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i	イソ
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
mCPBA	3–クロロペルオキシ安息香酸
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析法
NBS	N–ブロモースクシンイミド
NIS	N–ヨードースクシンイミド
NMM	N–メチルモルホリン
NMP	N–メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	入手不可
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Pyr	ピリジン

10

20

30

40

rac	ラセミ	
Rf (R_f)	保持因子	
RP	逆相	
RT	保持時間 (HPLC)	
rt	周囲温度	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	10
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル	
TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート	
tBu	tert-ブチル	20
TEA	トリエチルアミン	
temp.	温度	
tert	第三級	
Tf	トリフラート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMP	2,2,6,6-テトラメチルピペリジン	30
TMS	トリメチルシリル	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
Ts	p-トルソル	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	
UV	紫外線	

【0051】

40

本発明の特徴及び利点は、本発明の基本原理をその範囲を制限することなく例によって示す、以下の詳細な例から明らかとなろう：

【0052】

本発明に係る化合物の調製

一般合成法

最適な反応条件及び反応時間は、使用される特定の反応物に応じて変動し得る。他に規定のない限り、溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は、合成例のセクションに提供される。中間体及び生成物は、シリカゲルクロマトグラフィー、再結晶及び/又は逆相HPLC (R HPLC) によって精製され得る。個別のエナンチオマーは、キラルHPLCを使用したラセミ生成物の分割によって

50

得られ得る。R H P L C 精製法は、0 . 1 % ギ酸又は0 . 1 % T F A を含有する水中0 ~ 100 % アセトニトリルを使用し、かつ、以下のカラムの1つを使用した：

【0053】

a) Waters Sunfire OBD C18 5 μm 30 × 150 mm カラム
 b) Waters X Bridge OBD C18 5 μm 30 × 150 mm カラム
 c) Waters ODB C8 5 μm 19 × 150 mm カラム
 d) Waters Atlantis ODB C18 5 μm 19 × 50 mm カラム
 e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μm 30 × 100 mm カラム
 f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μm 30 × 100 mm カラム

10

【0054】

H P L C 法：

分析用 L C / M S 分析法 A :

E S I + / - イオンモード 80 ~ 1000 Da

カラム：C S H C18 2 . 1 × 50 mm、粒径 1 . 7 μm

勾配：

【表4】

時間 (分)	95 % 水 / 5 % ACN (0. 05 % ギ酸)	ACN (0. 05 % ギ酸)	流速 (ml / 分)
0	90	10	0.8
4.45	0	100	0.8
4.58	0	100	0.8

20

【0055】

分析用 L C / M S 分析法 B :

E S I + / - イオンモード 80 ~ 1000 Da

カラム：C S H C18 2 . 1 × 50 mm、粒径 1 . 7 μm

勾配：

【表5】

時間 (分)	95 % 水 / 5 % ACN (0. 05 % ギ酸%)	ACN (0. 05 % ギ酸)	流速 (ml / 分)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.70	0	100	0.8

40

【0056】

本発明に係る化合物は、本明細書以下に記載される合成法によって調製され、その中で、一般式の置換基は、本明細書上記に与えられた意味を有する。これらの方は、本発明

50

の例示として意図されるもので、その主題及びこれらの例に請求される化合物の範囲を限定するものではない。出発化合物の調製が記載されない場合は、これらは、商業的に入手可能か又は本明細書に記載される公知の化合物若しくは方法と同様に調製され得る。文献に記載される物質は、公開された合成法に従って調製される。

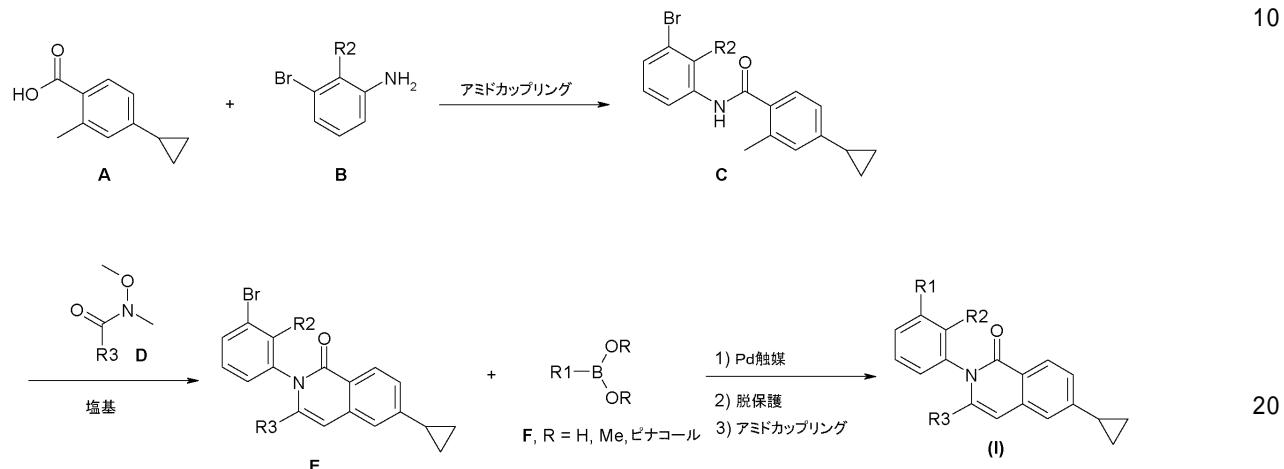
【0057】

式Iで示される化合物は、以下のスキームIa及びIbに示される通り調製され得る。

【0058】

スキームIa：

【化24】



【0059】

スキームIaでは、カルボン酸(carboxylic acid)AとアニリンBを、標準的なアミドカップリング条件を使用して一緒にカップリングし、アミドCを与える。アミドCを、塩基、続いてワインレブアミドDで処理し、イソキノリンEを与える。イソキノリンE及びボロン酸又はボロン酸エステルFを、パラジウム触媒クロスカップリング反応、続いて、保護基の脱保護及び最終アミドカップリングに供して、一般式(I)で示される化合物を与える。

【0060】

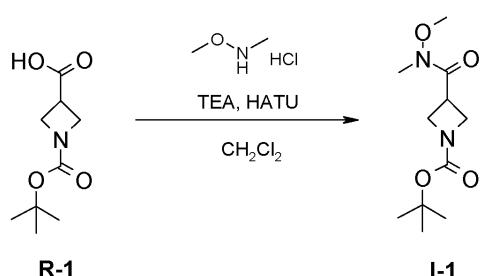
30

合成例

方法1

中間体I-1の合成

【化25】



【0061】

CH_2Cl_2 (8000mL)中のR-1(50g, 250mmol)及びHATU(104g, 270mmol)の溶液を、TEA(135mL, 1000mmol)で処理する。混合物を16時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、そして、相セパレーターに通して濾過する。有機物を収集し、そして、揮発性物質を真空下で除去して、粗残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘプタン中12%EtOAc ~ 100%EtOAc)によって精製して、I-1(46g, 76%) m/z 245.1 [M+H]を与える。

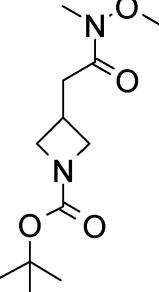
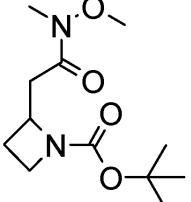
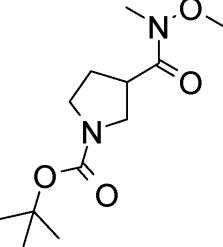
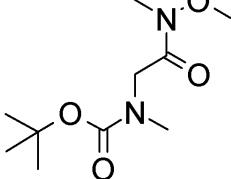
50

【0062】

以下の中間体を、対応するカルボン酸から同様にして調製する：

【0063】

【表6】

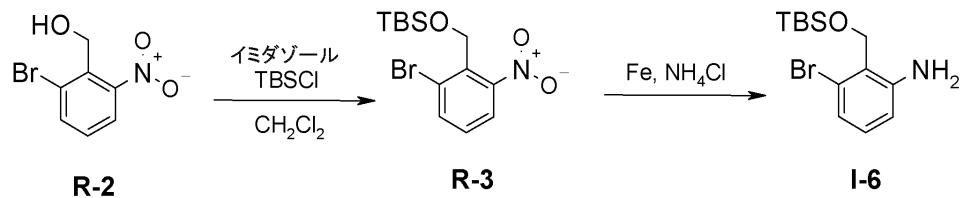
構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-2	259.1 [M+H] 10
	I-3	259.1 [M+H] 20
	I-4	259 [M+H] 30
	I-5	233.1 [M+H]

【0064】

方法2

中間体I-6の合成

【化26】



【0065】

CH₂Cl₂ (200mL) 中の R-2 (19g, 82mol) の溶液に、イミダゾール (

50

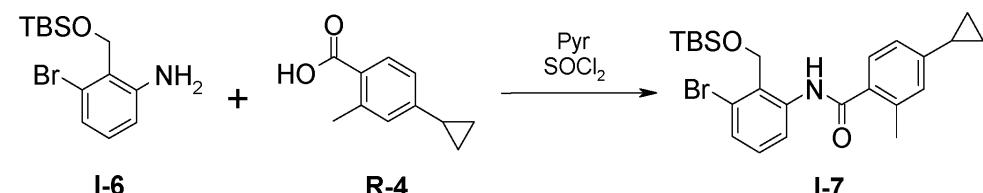
11.1 g、164 mol) 及び T B S C 1 (18.5 g、123 mmol) を加える。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで濾過する。濾液を収集し、そして、揮発性物質を真空下で除去する。残留物を E t A O c で希釈し、水、1N H C l 水溶液及びブラインで洗浄し、次いで N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(S i O 2 、ヘプタン～ヘプタン中15% E t O A c)によって精製して、I - 6 (28 g、99%) m/z 346.0 [M+]を与える。

【0066】

方法3

中間体 I - 7 の合成

【化27】



【0067】

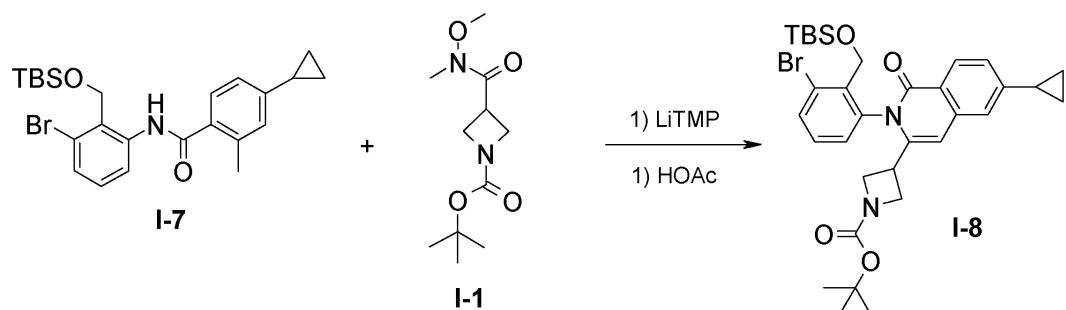
R - 4 (3.5 g、20 mmol) に塩化チオニル (20 mL) を加える。混合物を70 で2時間加熱し、次いで、塩化チオニルを真空下で除去する。得られた酸塩化物を P y r (16 mL) に溶解し、I - 6 (7.5 g、24 mmol) で処理し、そして、周囲温度で1時間攪拌する。次いで、混合物を1N H C l 水溶液で酸性化し、E t O A c で抽出し、飽和 N a H C O 3 水溶液、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(S i O 2 、ヘプタン～ヘプタン中50% E t O A c)によって精製して、I - 7 (8 g、85%) を与える。

【0068】

方法4

中間体 I - 8 の合成

【化28】



【0069】

T H F (600 mL) 中の T M P (27 mL、158 mmol) の溶液を -20 に冷却し、ヘプタン中2.7M n - B u L i 溶液 (53 mL) で処理する。混合物を10分間攪拌し、次いで、T H F (80 mL) 中の I - 7 (15 g、31.6 mmol) の溶液を滴下する。混合物を -20 で30分間攪拌し、次いで、T H F (50 mL) 中の I - 1 (15.5 g、63 mmol) の溶液で処理する。混合物を周囲温度まで放温し、そして、1時間攪拌する。混合物を、飽和 N H 4 C l 水溶液で処理し、E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を酢酸 (200 mL) に溶解し、85 で1時間加熱し、次いで、真空下で濃縮して、残留物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィー(S i O 2 、H e p ~ H e p 中20% E t O A c)によって精製して、I - 8 (9.0 g、45%) m/z 641.2 [M+H] を与える。

【0070】

以下の中間体を、I - 2 ~ I - 5 から同様にして調製する：

10

20

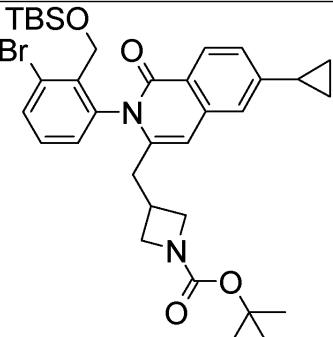
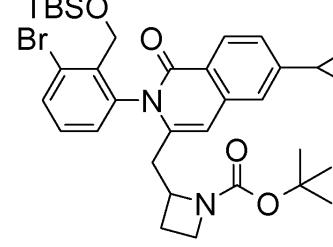
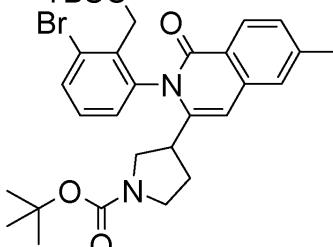
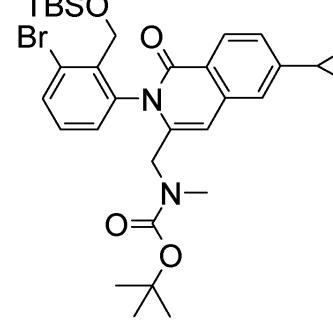
30

40

50

【0071】

【表7】

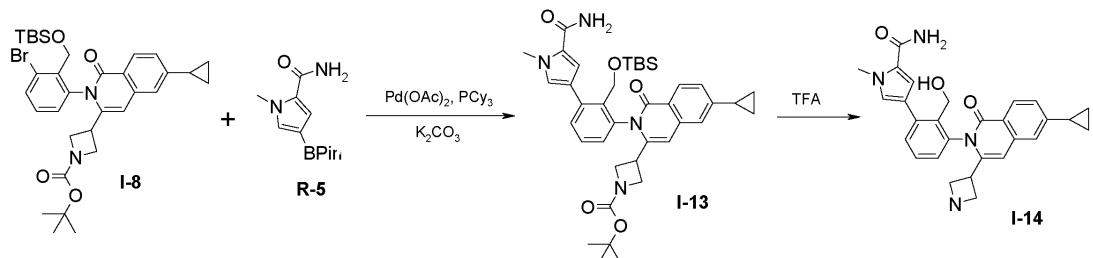
構造	中間体	<i>m/z</i>
	I-9	655.3 [M+H] 10
	I-10	655.3 [M+H] 20
	I-11	655.3 [M+H] 30
	I-12	629.1 [M+H] 40

【0072】

方法5

中間体I-14の合成

【化29】



【0073】

DME (120mL) 及び水 (30mL) 中の I - 8 (9.0 g、14 mmol)、R - 5 (5.3 g、21 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (1.2 g、4.2 mmol)、及び炭酸カリウム (3.9 g、28 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (0.44 g、2.0 mmol) を加える。混合物を 100 で 1.5 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、水 (100mL) でトリチュレートする。固体を濾過し、水 (10mL) ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッショクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) によって精製して、I - 13 (5.5 g、57%) m/z 683.6 [M + H] を与える。

【0074】

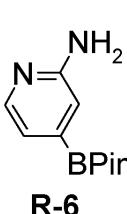
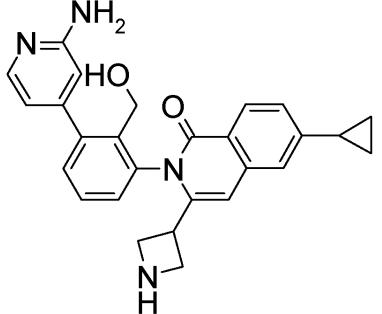
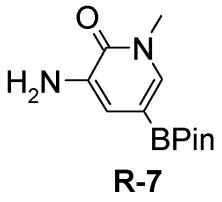
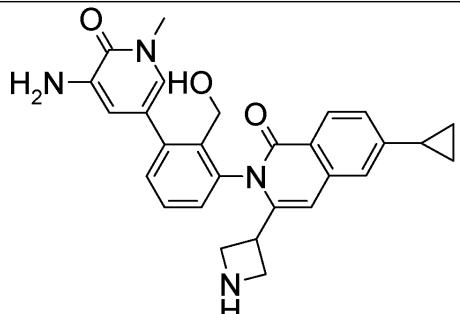
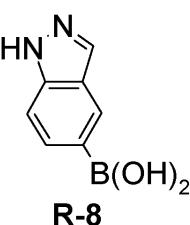
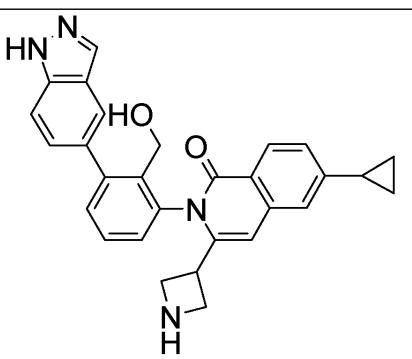
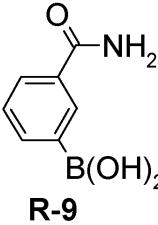
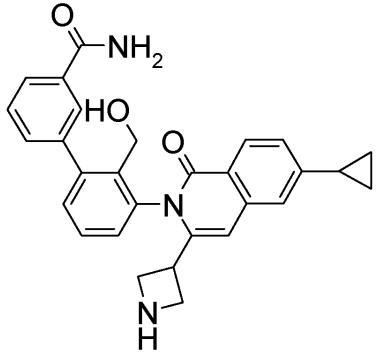
TFA (10mL) 中の I - 13 (5.5 g) の溶液を周囲温度で 1 時間攪拌する。揮発性物質を真空下で除去して、CH₂Cl₂ (100mL) に溶解し、1M NaOH 水溶液 (20mL) で処理する。混合物を 1 時間攪拌し、次いで、層を分離する。水性物を CH₂Cl₂ 中 10% MeOH で抽出し、そして、全ての有機物を合わせ、真空下で濃縮して、I - 14 (4.1 g、79%) m/z 565.3 [M + H] を与える。

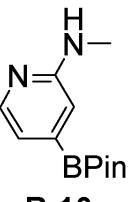
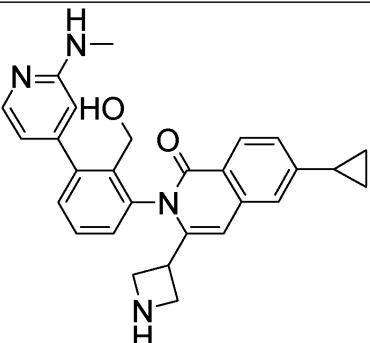
【0075】

以下の中間体を、表に列挙される対応するボロン酸エステル又はボロン酸から同様にして調製する：

【0076】

【表 8】

試薬	構造	中間体	<i>m/z</i>
 R-6		I-15	439.1 [M+H]
 R-7		I-16	469.3 [M+H]
 R-8		I-17	463.2 [M+H]
 R-9		I-18	466.2 [M+H]

		I-19	453.3 [M+H]
---	---	------	----------------

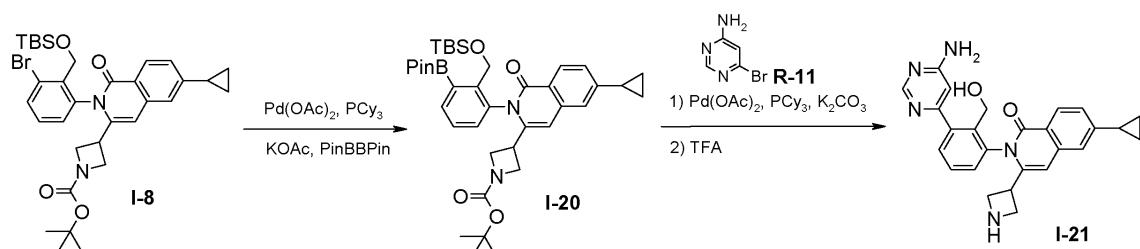
10

【0077】

方法 6

中間体 I - 21 の合成

【化30】



20

【0078】

バイアルに I - 8 (1.00 g、1.56 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.19 g、4.69 mmol)、酢酸パラジウム (18 mg、0.08 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (26 mg、0.09 mmol) 及び酢酸カリウム (0.61 g、6.25 mmol) を投入し、次いで、ジオキサン (15 mL) に懸濁する。混合物を 100 °C で 4 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、真空下で濃縮する。残留物を EtOAc と水とで分液し、有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物をフラッショクロマトグラフィー (SiO₂、Hept ~ EtOAc) によって精製して、I - 20 (1.0 g、93%) m/z 687.4 [M + H] を与える。

30

【0079】

DME (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の I - 20 (1.10 g、1.12 mmol)、R - 11 (195 mg、1.12 mmol)、酢酸パラジウム (76 mg、0.34 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (189 mg、0.67 mmol)、及び炭酸カリウム (465 mg、3.36 mmol) の混合物を 100 °C で 4 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、真空下で濃縮する。残留物を EtOAc と水とで分液し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッショクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中 0 ~ 8% MeOH) によって精製して、残留物を与え、これを TFA (4 mL) に溶解し、そして、3 時間攪拌する。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶解し、1 M NaOH 水溶液で洗浄し、次いで、有機物を分離し、収集し、そして、真空下で濃縮して、I - 21 (400 mg、81%) m/z 440.2 [M + H] を与える。

40

【0080】

以下の中間体を、対応する中間体から同様にして製造した：

【0081】

【表9】

プロモ中間体	構造	中間体	<i>m/z</i>
I-9		I-22	454.2

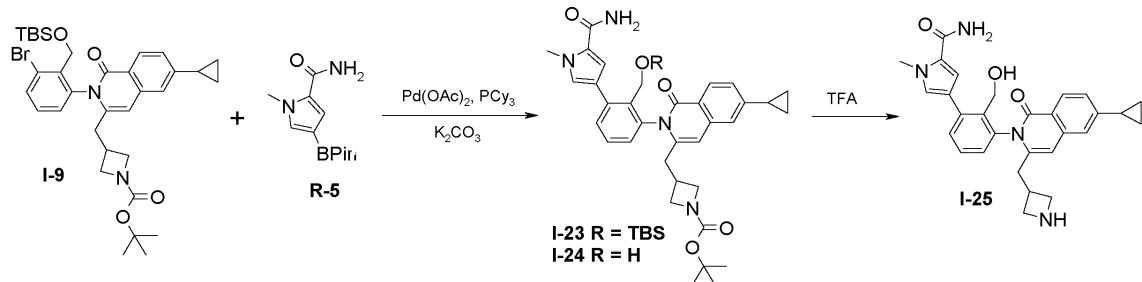
10

【0082】

方法7

中間体I-25の合成

【化31】



20

【0083】

DME (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の I-9 (0.50 g, 0.77 mmol)、R-5 (0.29 g, 1.1 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (43 mg, 0.15 mmol)、及び炭酸カリウム (0.21 g, 1.5 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (17 mg, 0.08 mmol) を加える。混合物を 100 °C で 1 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、水 (100 mL) でトリチュレートする。固体を濾過し、水 (10 mL) ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) によって精製して、I-23 (280 mg, 53%) m/z 697.4 [M + H] 及び I-24 (185 mg, 42%) m/z 583.3 [M + H] を与える。

30

【0084】

単離した I-23 (280 mg) 及び I-24 (185 mg) の両方の混合物を TFA (2 mL) に溶解し、そして、周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮する。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、1 M NaOH 水溶液で洗浄し、有機物を収集し、そして、濃縮して、I-25 (266 mg, 84%) m/z 483.2 [M + H] を与える。

40

【0085】

以下の中間体を、対応する中間体から同様にして調製する：

【0086】

【表 10】

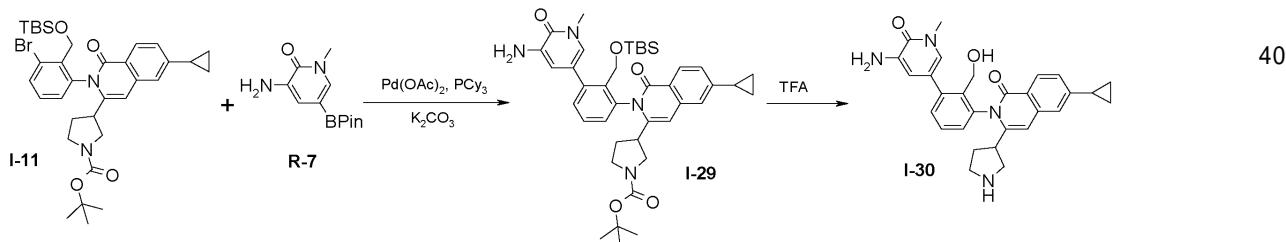
プロモ中間体	構造	中間体	<i>m/z</i>
I-10		I-26	454.2 10
I-11		I-27	483.4 20
I-12		I-28	457.2 30

【0087】

方法 8

中間体 I - 30 の合成

【化32】



【0088】

ジオキサン (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の I - 11 (460 mg, 0.70 mmol)、R - 7 (264 mg, 1.1 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (120 mg, 0.42 mmol) 及び炭酸カリウム (292 mg, 2.1 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (47 mg, 0.21 mmol) を加える。混合物を 100 °C で 1 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、

そして、水(100mL)でトリチュレートする。固体を濾過し、水(10mL)ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Hep中12~100%EtOAc)によって精製して、I-29(330mg、67%) m/z 697.4 [M+H]を与える。

【0089】

I-29(330mg)をTFA(2mL)に溶解し、そして、周囲温度で3時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮する。残留物をCH₂Cl₂に溶解し、1M NaOH水溶液で洗浄し、有機物を収集し、そして、濃縮して、I-30(230mg) m/z 483.2 [M+H]を与える。

【0090】

以下の中間体を、表に列挙される対応するボロン酸エステル又はボロン酸から同様にして調製する：

【0091】

【表11】

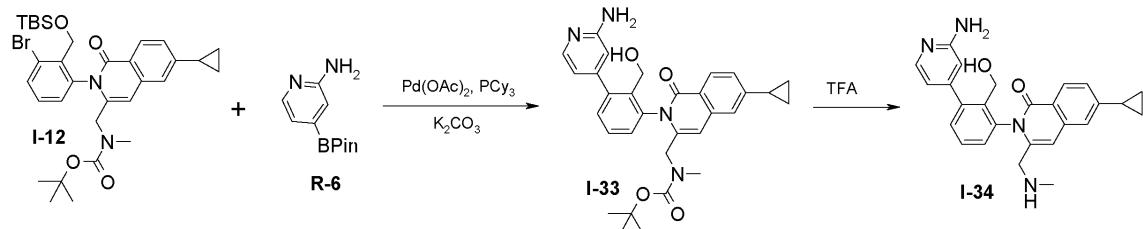
試薬	構造	中間体	m/z
 R-12		I-31	438.0 [M+H]
 R-13		I-32	469.3 [M+H]

【0092】

方法9

中間体I-34の合成

【化33】



【0093】

DME(8mL)及び水(2mL)中のI-12(800mg、1.3mmol)、R-6(330mg、1.5mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン(71mg、0.26mmol)、及び炭

10

20

30

40

50

酸カリウム (350 mg、2.5 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (29 mg、0.13 mmol) を加える。混合物を100 °C で1時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、水 (15 mL) でトリチュレートする。固体を濾過し、水 (10 mL) ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) によって精製して、I-23 (280 mg、53%) m/z 697.4 [M+H]⁺ 及び I-33 (260 mg、39%) m/z 527.3 [M+H]⁺ を与える。

[0 0 9 4]

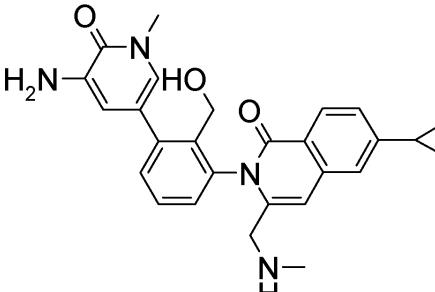
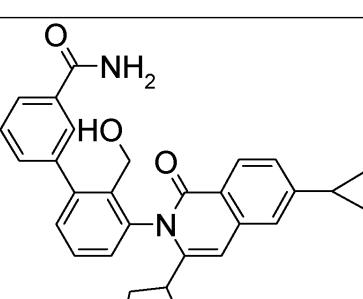
I-33 (260mg) を CH₂Cl₂ (10mL) に溶解し、ジオキサン中 4.0M HCl 溶液 (5mL) で処理する。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、I-34 (230mg, 99%) m/z 427.2 [M + H]⁺を与える。

[0 0 9 5]

以下の中間体を、対応するボロン酸エステル又はボロン酸から同様にして調製する：

〔 0 0 9 6 〕

【表12】

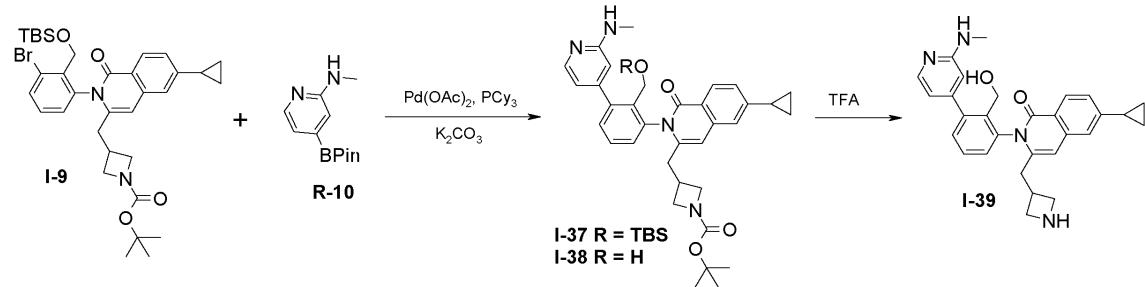
試薬	構造	中間体	<i>m/z</i>
R-7		I-35	457.2
R-9		I-36	454.2

【 0 0 9 7 】

方法 1 0

中間体 I - 39 の合成

【化 3 4】



【 0 0 9 8 】

D M E (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の I - 9 (8 0 0 mg、 1 . 2 mmol) 、 R - 1 0 (4 3 0 mg、 1 . 8 mmol) 、トリシクロヘキシリホスフィン (1 0 0 mg、 0 . 3 7 mmol) 、及び炭酸カリウム (3 4 0 mg、 2 . 5 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (3 8 mg、 0 . 1 7 mmol) を加える。混合物を 1 0 0 °で 1 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、水 (1 5 mL) でトリチュレートする。固体を濾過し、水 (1 0 mL) ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 、 EtOAc) によって精製して、I - 3 7 (3 5 0 mg、 4 2 %) m/z 6 8 1 . 4 [M + H] 及び I - 3 8 (2 0 0 mg、 2 9 %) m/z 5 6 7 . 3 [M + H] を与える。

【 0 0 9 9 】

単離した I - 3 7 (2 8 0 mg) 及び I - 3 8 (1 8 5 mg) の両方の混合物を TFA (5 mL) に溶解し、そして、周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮する。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、1M NaOH 水溶液で洗浄し、有機物を収集し、そして、濃縮して、I - 3 9 (1 3 0 mg、 3 5 %) m/z 4 6 7 . 2 [M + H] を与える。

【 0 1 0 0 】

以下の中間体を、対応するボロン酸エステルから同様にして調製する：

【 0 1 0 1 】

【表 1 3 】

試薬	構造	中間体	m/z
R-13		I-40	477.3

20

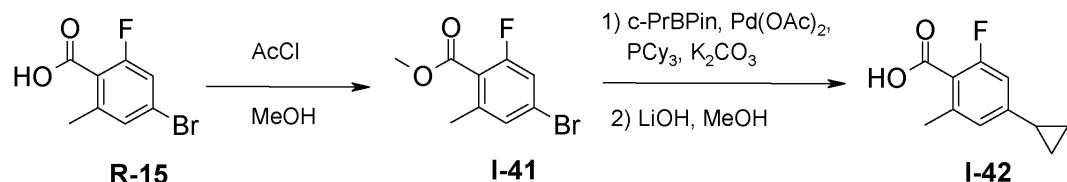
30

【 0 1 0 2 】

方法 1 1

中間体 I - 4 2 の合成

【 化 3 5 】



40

【 0 1 0 3 】

MeOH (2 0 0 mL) 中の R - 1 5 (1 0 g、 4 3 mmol) の溶液に、塩化アセチル (3 0 mL) を加える。溶液を周囲温度で 1 日攪拌し、次いで、塩化アセチル (1 5 mL) で処理し、そして、5 5 °で 2 日間攪拌する。揮発性物質を真空下で除去し、次いで、残留物を EtOAc に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、I - 4 1 (1 0 g、 9 9 %) m/z 2 4 9 . 5 [M + H] を与える。

【 0 1 0 4 】

D M E (4 0 0 mL) 及び水 (1 0 0 mL) 中のエステル I - 4 1 (1 0 g、 4 0 mmol) 、 c - P r B P i n (1 0 . 2 g、 6 1 mmol) 、酢酸パラジウム (1 . 4 g、 6 . 1 mmol) 、トリシクロヘキシリホスフィン (1 . 7 g、 6 . 1 mmol) 及び炭酸カリウム (1 7 g、 50

121 mmol) を 120 °C で 16 時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷まし、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep~Hep 中 50% EtOAc) によって精製して、残留物を与える。これを MeOH (100 mL) に溶解し、2M NaOH 水溶液 (55 mL) で処理する。混合物を 80 °C で 1 時間加熱し、次いで、有機物を真空中で除去し、1M HCl 水溶液で処理する。固体を濾過し、水で洗浄し、収集し乾燥させて、I-42 (5.2 g, 66%) m/z 195.0 [M+H] を与える。

【0105】

方法 1 2

I-44 の合成

【化 3 6】



【0106】

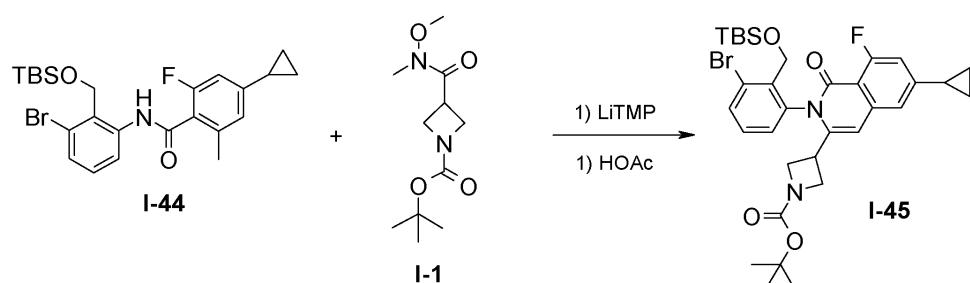
酸 I-42 (775 mg, 3.99 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、DMF (0.1 mL) で処理し、次いで、0 °C に冷却し、そして、塩化オキサリル (0.41 mL, 4.79 mmol) を加える。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去する。残留物を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、I-6 (1.26 g, 3.99 mmol) 及び DIPEA (2.1 mL) で処理する。混合物を 14 時間攪拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去して、EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep 中 0~50% EtOAc) によって精製して、I-43 (1.50 g, 76%) m/z 494.2 [M+H] を与える。

【0107】

方法 1 3

I-45 の合成

【化 3 7】



【0108】

THF (3 mL) 中の TMP (0.66 mL, 3.9 mmol) の溶液を -15 °C に冷却し、ヘプタン中 2.5 M n-BuLi 溶液 (1.25 mL) で処理する。混合物を 10 分間攪拌し、次いで、THF (3 mL) 中の I-44 (640 mg, 1.3 mmol) の溶液を滴下する。混合物を -20 °C で 30 分間攪拌し、次いで、THF (4 mL) 中の I-1 (635 mg, 2.6 mmol) の溶液で処理する。混合物を周囲温度まで放温し、そして、1 時間攪拌する。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を酢酸 (15 mL) に溶解し、85 °C で 3 時間加熱し、次いで、真空中で濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮して、残留物を与える。これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep~Hep 中 70% EtOAc) に

10

20

30

40

50

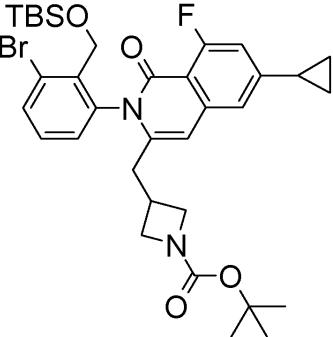
よって精製して、I - 45 (440 mg, 52%) m/z 659.3 [M + H] を与える。

【0109】

以下の中間体を、I - 2 から同様にして調製する：

【0110】

【表14】

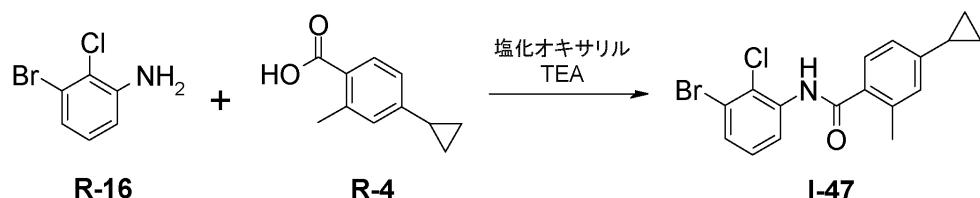
構造	中間体	m/z
	I-46	657.3 [M+H]

【0111】

方法 14

I - 47 の合成

【化38】



【0112】

酸 R - 4 (7.5 g, 43 mmol) を CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解し、DMF (1.0 mL) で処理し、次いで、0 に冷却し、そして、塩化オキサリル (4.3 mL, 51 mmol) を加える。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、揮発性物質を真空下で除去する。残留物を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、R - 16 (8.8 g, 43 mmol) 及び TEA (1.7 mL) で処理する。混合物を 14 時間攪拌し、次いで、揮発性物質を真空下で除去して、EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Hep 中 6% EtOAc) によって精製して、I - 47 (8.4 g, 54%) m/z 366.1 [M + H] を与える。

【0113】

方法 15

I - 48 の合成

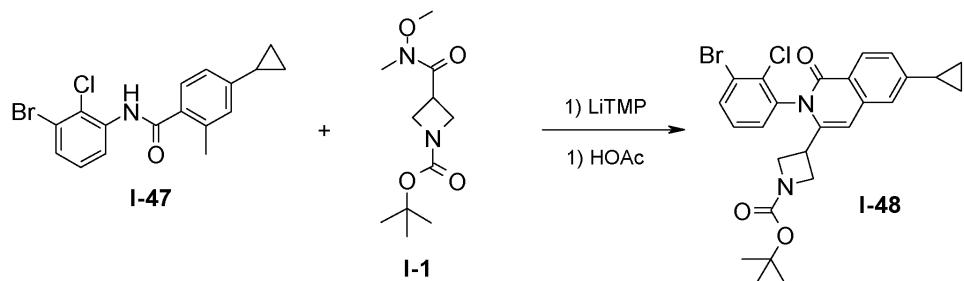
10

20

30

40

【化39】



【0114】

THF (70 mL) 中の TMP (4.7 mL, 27 mmol) の溶液を -20 に冷却し、ヘプタン中 2.7 M n-BuLi 溶液 (9.1 mL) で処理する。混合物を 10 分間攪拌し、次いで、THF (10 mL) 中の I-47 (2.0 g, 5.5 mmol) の溶液を滴下する。混合物を -20 で 30 分間攪拌し、次いで、THF (10 mL) 中の I-1 (2.7 g, 11 mmol) の溶液で処理する。混合物を周囲温度まで放温し、そして、1 時間攪拌する。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を酢酸 (50 mL) に溶解し、85 で 3 時間加熱し、次いで、真空中で濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮して、残留物を与える。これをフラッショクロマトグラフィー (SiO₂, Hep ~ Hep 中 20% EtOAc) によって精製して、I-48 (0.95 g, 33%) m/z 531.1 [M+H] を与える。

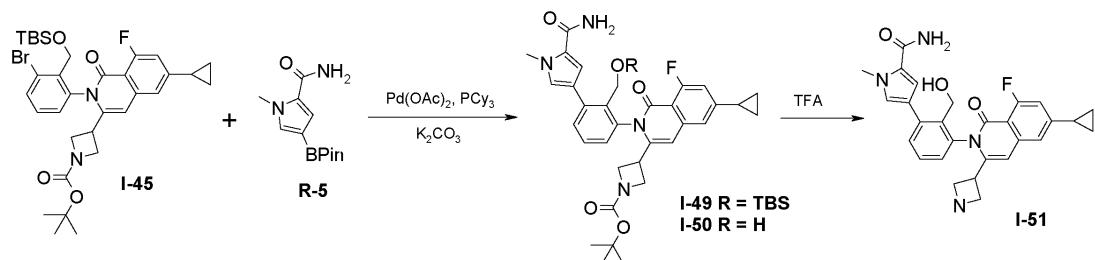
10

【0115】

方法 16

I-51 の合成

【化40】



20

30

【0116】

DME (5 mL) 及び水 (2 mL) 中の I-45 (120 mg, 0.18 mmol)、R-5 (68 mg, 0.27 mmol)、トリシクロヘキシリホスフィン (15 mg, 0.055 mmol)、及び炭酸カリウム (50 mg, 0.37 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (6 mg, 0.026 mmol) を加える。混合物を 100 で 1.5 時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷まし、そして、水 (10 mL) でトリチュレートする。固体を濾過し、水 (10 mL) ですすぎ、収集し乾燥させ、次いで、フラッショクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc) によって精製して、I-49 (52 mg, 41%) m/z 701.4 [M+H] 及び I-50 (18 mg, 17%) m/z 587.2 [M+H] を与える。

40

【0117】

TFA (5 mL) 中の I-49 (52 mg) 及び I-50 (18 mg) の溶液を周囲温度で 1 時間攪拌する。揮発性物質を真空中で除去して、EtOAc (15 mL) に溶解し、水 (10 mL) 中、炭酸カリウム (100 mg) で処理する。混合物を一晩攪拌し、次いで、層を分離する。水性物を EtOAc で抽出し、全ての有機物を合わせ、そして、真空中で濃縮して、I-51 (48 mg, 99%) m/z 487.1 [M+H] を与える。

【0118】

50

以下の中間体を、対応するプロモ中間体から同様にして調製する：

【0119】

【表15】

プロモ中間体	構造	中間体	<i>m/z</i>
I-46		I-52	501.3 [M+H]

10

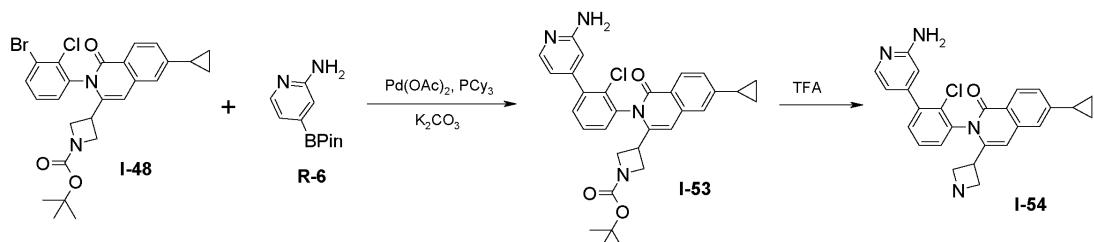
【0120】

方法17

I-54の合成

【化41】

20



【0121】

DME (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の I-48 (450 mg, 0.85 mmol)、R-6 (374 mg, 1.7 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (48 mg, 0.17 mmol)、及び炭酸カリウム (350 mg, 2.5 mmol) の溶液に、酢酸パラジウム (19 mg, 0.085 mmol) を加える。混合物を 100 °C で 1.5 時間加熱し、次いで、揮発性物質を真空下で除去する。残留物を EtOAc で抽出し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中 0 ~ 5% MeOH) によって精製して、I-53 (140 mg, 30%) m/z 543.3 [M+] を与える。

30

【0122】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の I-53 (140 mg) の溶液を TFA (2 mL) で処理し、周囲温度で 1 時間攪拌する。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を CH₂Cl₂ で抽出し、1 M NaOH 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、真空下で濃縮して、I-54 (100 mg, 88%) m/z 443.01 [M+H] を与える。

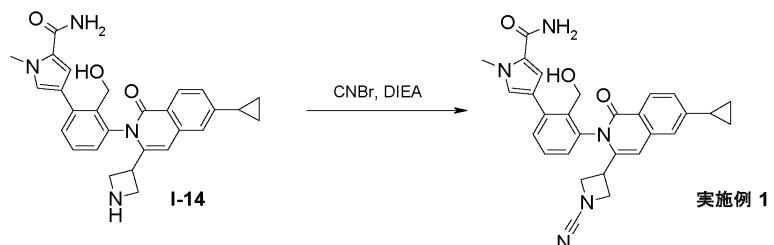
40

【0123】

方法18

実施例1の合成

【化 4 2】



[0 1 2 4]

CH2Cl2 (2 mL) 中の I - 14 (75 mg, 0.16 mmol) の溶液に、DIEA (0.9 mL, 0.48 mmol) 及び CNBr (0.5 mL, 0.15 mmol) を加える。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、R HPLC によって直接精製して、実施例 1 (18 mg, 23%) を与える。

[0 1 2 5]

以下の化合物を、対応するアミン中間体から同様にして調製する。

【 0 1 2 6 】

【表 1 6】

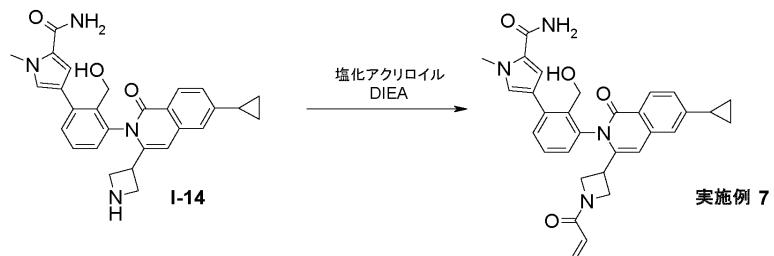
実施例	アミン中間体
3	I-17
4	I-18
9	I-16
12	I-21
31	I-30
32	I-35

【 0 1 2 7 】

方法 19

実施例 7 の合成

【化 4 3】



【 0 1 2 8 】

CH_2Cl_2 (30 mL) 中の I-14 (4.5 g, 7.7 mmol) の溶液を、DIEA (2.7 mL, 15 mmol)、続いて塩化アクリロイル (0.53 mL, 6.5 mmol) で処理する 50

。混合物を0.5時間攪拌し、次いで、EtOAc(100mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、ブライൻで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc中0~5%MeOH)によって精製して、残留物を与える、これをEtOAcでトリチュレートして、固体を与える。

【0129】

以下の化合物を、対応するアミン中間体から同様にして調製する。

【0130】

【表 17】

実施例	アミン中間体	
2	I-25	10
5	I-18	
6	I-26	
10	I-17	
11	I-16	
13	I-27	20
14	I-22	
15	I-19	
16	I-30	
17	I-15	30
18	I-28	
20	I-54	
21	I-21	
22	I-31	40

23	I-34
24	I-35
25	I-32
26	I-14
27	I-40
29	I-19
33	I-39
36	I-36
37	I-33

10

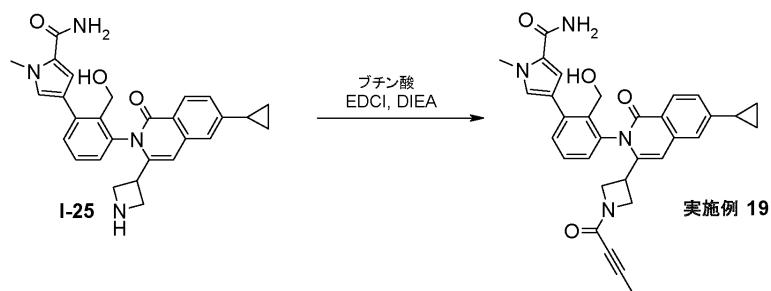
20

【0131】

方法20

実施例19の合成

【化44】



【0132】

DMF (1mL) 中の I - 25 (75mg、0.16mmol)、ブチニ酸 (12mg、0.14mmol) 及び E D C I (4.6mg、0.024mmol) の溶液に、D I E A (110μL) を加える。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、R H P L C によって精製して、実施例 19 (14mg、16%) を与える。

40

【0133】

以下の化合物を、対応するアミン中間体から同様にして調製する。

【0134】

【表 1 8】

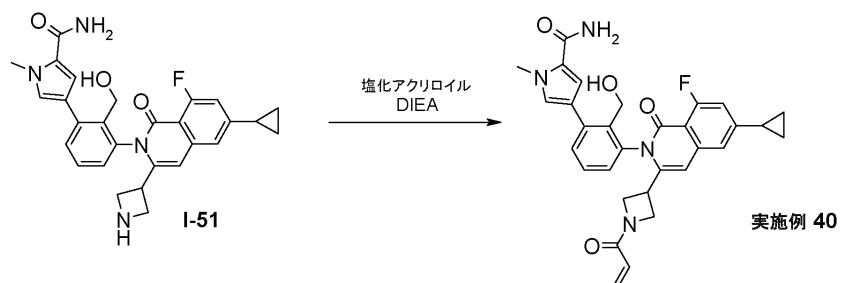
実施例	アミン中間体
8	I-25
28	I-16
30	I-17
34	I-28
35	I-19
39	I-26

(0 1 3 5)

方法 2.1

実施例 4 0 の合成

【化 4 5】



〔 0 1 3 6 〕

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の I - 51 (40 mg, 0.082 mmol) の溶液を、DIEA (30 μL , 0.16 mmol)、続いて塩化アクリロイル (6 μL , 0.070 mmol) で処理する。混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで、EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして、濃縮する。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc 中 0~5% MeOH) によって精製して、実施例 40 (24 mg, 54%) を与える。

【 0 1 3 7 】

以下の化合物を、対応するアミン中間体から同様にして調製する。

【 0 1 3 8 】

【表19】

実施例	アミン中間体
38	I-52
41	I-52

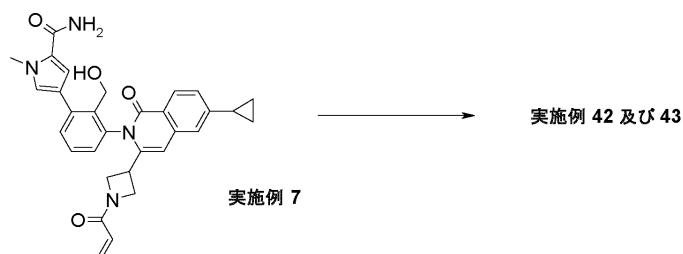
10

【0139】

方法22

実施例42及び43を提供する実施例7の分割

【化46】



20

【0140】

実施例7(100mg、190mmol)を、ChromegaChiral CCS(ES Industries、5ミクロン、250×30mm、勾配：超臨界二酸化炭素中の35%MeOH(4mMアンモニア)：アセトニトリルを80g/分で15分間、温度40°、圧力140bar)で分離して、実施例42(保持時間10.0分)39mg及び実施例43(保持時間13.1分)41mgを与える。

【0141】

生物学的特性の説明

BTK v. EGFR阻害アッセイ

30

BTK Lanthscreen(登録商標)Eu Kinase結合アッセイ：

Lanthscreen(登録商標)Eu Kinase結合アッセイ(Life Technologies)を実施して、BTKに結合する試験化合物の能力を定量化した。アッセイは、Alexa Fluor647標識Kinase Tracer #236の、ヒト完全長Hisタグ化BTK(Life Technologies cat #PV3587)のATP結合部位への結合及び置換とユウロピウム標識抗His抗体を使用したTR-FRET検出に基づく。アッセイを、384ウェル低容量NBS黒色プレート(Corning)で組み立て、2nM BTKとDMSO中様々な濃度の試験化合物を、50mM HEPES、pH 7.4、10mM MgCl₂、1mM EGTA、100μM Na₃VO₄及び0.01%Brij 35からなるアッセイ緩衝液中、28°Cで30分間プレインキュベートした。次いで、2nMのEu抗His抗体及び30nM Kinase Tracerを加え、28°Cで60分間インキュベートした。インキュベーションに続いて、TR-FRETシグナルをEnvisionプレートリーダーで読み取った(励起:340nm;発光:615及び665nm)。665:615nmの発光比を計算し、対照及びプランクウェルに対するPOCに変換した。

40

【0142】

ODN2006及び抗hIgDで共刺激したB細胞におけるIL-6産生の阻害

初代CD19+B細胞(AIICells #PB010F)を融解し、384ウェル組織培養プレート内、10%HI FBSを含有するRPMI中、20,000細胞/ウェルでプレーティングする。細胞を試験化合物(終濃度0.5%DMSO)で処理し、37°C、5%CO₂で1時間インキュベートする。次いで、細胞を、5ug/mLヤギF(ab')2抗ヒトIgD(SouthernBiotech #2032)及び2uM ODN2006(InvivoGen #tIRI-2006)で刺

50

激し、37℃、5%CO₂で18～24時間インキュベートする。Meso Scale Discovery kit # K211AKB-6を使用して上清中のIL-6を測定する。

【0143】

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

A431細胞(ATCC # CRL-1555 FZ)を融解し、384ウェル組織培養処理プレート内、10%FBSを含有するDMEM中、15,000細胞/ウェルでプレーティングする。37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした後、細胞を試験化合物(終濃度1%DMSO)で処理し、37℃、5%CO₂で16時間インキュベートする。EGF(Millipore, 01-107)を終濃度60ng/mLで加え、10分間インキュベートする。培地を除去し、細胞を溶解し、そして、ホスホEGFRを測定する(Meso Scale Diagnostics, N31CB-1)。

【0144】

自己免疫障害の処置のために使用され得る本発明の好ましい化合物は、EGFRなどの他の関連キナーゼを超える高選択性なBTK阻害を示した。本明細書に記載される化合物は、細胞アッセイにおいて測定したところEGFRに対して広範な選択性を示す(初代CD19⁺細胞におけるIL-6産生によって測定されるBTK活性; A431細胞におけるEGFRリン酸化によって測定されるEGFR活性)。表IIを参照のこと。

【0145】

【表20】

表II

10

20

30

40

実施例	B細胞 IL-6 IC ₅₀ (nM)	A431 p-EGFR IC ₅₀ (nM)
1	4.3	4700
2	36	>10000
5	100	>10000
6	16	4500
7	5.6	>10000
8	96	>10000
11	21	>10000
12	28	4500
13	12	>10000
14	85	>10000
15	8.8	>10000
16	92	>10000
17	3.7	>10000
18	160	>10000
20	37	3200
21	1.9	>10000
40	4.6	>10000
43	3.6	>10000

【0146】

治療用途

50

それらの生物学的特性に基づいて、本発明に係る式(Ⅰ)で示される化合物、又はそれらの互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、それらの混合物及び上述した形態の全ての塩は、BTKに対して良好な阻害効果を示すという点で、自己免疫及びアレルギー障害を処置する上で好適である。

【0147】

そのような疾患は、例えば：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、血管炎、強皮症、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性湿疹、B細胞リンパ腫、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、炎症性腸疾患、移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びブドウ膜炎を含む。

【0148】

式(Ⅰ)で示される化合物は、それら単独で、又は本発明に係る少なくとも1つの他の活性物質と組み合わせて、かつ/又は、場合によりまた少なくとも1つの他の薬理学的活性物質と組み合わせて使用され得る。他の薬理学的活性物質は、免疫調節剤、抗炎症剤、又は化学療法剤であり得る。そのような薬剤の例は、限定されないが、シクロホスファミド、ミコフェノラート(MMF)、ヒドロキシクロロキン、グルココルチコイド、コルチコステロイド、免疫抑制剤、NSAID、非特異的及びCOX-2特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、腫瘍壞死因子受容体(TNF)受容体アンタゴニスト並びにメトトレキサートを含む。

【0149】

好適な調製物は、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、液剤、特に注射(皮下、静脈内、筋肉内)及び注入用液剤、エリキシル剤、乳剤又は分散性粉末剤を含む。薬学的活性化合物の含量は、組成物全体の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち以下に規定される投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。規定される投与量は、必要に応じて、1日に数回与えられ得る。

【0150】

好適な錠剤は、例えば、活性物質と、公知の賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくは乳糖などの不活性希釈剤、トウモロコシデンプン若しくはアルギン酸などの崩壊剤、デンプン若しくはゼラチンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはタルクなどの滑沢剤、及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース若しくはポリ酢酸ビニルなどの放出を遅延させるための薬剤とを混合することによって得られ得る。錠剤はまた、いくつかの層を含み得る。

【0151】

コーティング錠は、適宜、錠剤と同様に生産されたコアを、錠剤コーティングに通常使用される物質、例えばコリドン(collidone)若しくはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによって調製され得る。遅延放出を達成する又は配合禁忌を防ぐために、コアはまた多数の層から構成され得る。同様に、錠剤コーティングは、おそらくは錠剤について上述した賦形剤を使用して、遅延放出を達成するために多数の層から構成され得る。

【0152】

本発明に係る活性物質又はその組み合わせを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、サッカリン、シクラマート、グリセロール若しくは糖などの甘味料、及び香味増強剤、例えばバニリン又はオレンジ抽出物などの香味料を追加で含有し得る。これらはまた、懸濁補助剤又は増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物、又は保存料、例えばp-ヒドロキシベンゾアートも含有し得る。

【0153】

注射及び注入用液剤は、通常の方法で、例えば、等張剤、p-ヒドロキシベンゾアートなどの保存料、又はエチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩などの安定剤を添加し、場合により乳化剤及び/又は分散剤を使用して調製されるが、水が希釈剤として使用される場合は、例えば、有機溶媒が場合により溶媒和剤又は溶解助剤として使用され、注射

10

20

30

40

50

用バイアル若しくはアンプル又は点滴ボトルに移され得る。

【0154】

1以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質と乳糖又はソルビトールなどの不活性担体とを混合し、これをゼラチンカプセル中にパッケージングすることによって調製され得る。

【0155】

好適な坐剤は、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体などの、この目的のために提供される担体と混合することによって製造され得る。

【0156】

使用され得る賦形剤は、例えば、水、薬学的に許容し得る有機溶媒、例えばパラフィン類（例えば、石油留分）、植物油（例えば、ラッカセイ油又はゴマ油）、単官能又は多官能アルコール類（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高分散性ケイ酸及びケイ酸塩）、糖類（例えば、甘蔗糖、乳糖及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。10

【0157】

調製物は、通常の方法によって、好ましくは経口又は経皮経路によって、最も好ましくは経口経路によって投与される。経口投与のために、錠剤は、当然ながら、上述した担体とは別に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムなどの添加物を、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチンなどの種々の添加物と共に含有し得る。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクなどの滑沢剤が打錠プロセスに同時に使用され得る。水性懸濁剤の場合、活性物質は、上述した賦形剤に加えて、種々の香味増強剤又は着色剤と組み合わせられ得る。20

【0158】

非経口使用のために、好適な液体担体との活性物質の液剤が使用され得る。

【0159】

静脈内使用のための投与量は、1時間当たり1～1000mg、好ましくは1時間当たり5～500mgである。30

【0160】

しかしながら、投与量は、時として、体重、投与の経路、薬物に対する個々の反応、その製剤の性質及び薬物が投与される時間又は間隔に応じて、規定された量から外れることが必要な場合もある。したがって、いくつかの場合では、投与量は、上に与えられた最少用量よりも少ない量で使用されることも十分にあり得るが、他の場合では、その上限を超えないなければならない場合もある。大量を投与するとき、これらを1日にわたり分散される多数のより少ない用量に分割することが望ましい場合もある。

【0161】

本出願に引用される全ての特許及び非特許文書又は文献は、参照によってそれらの全体が本明細書に組み入れられる。40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 105
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/14 C S P
C 0 7 D 217/24 (2006.01)	C 0 7 D 401/10
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/24
	C 0 7 D 471/04 108X

(72)発明者 ボサナック , トッド

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

(72)発明者 ベントツィーン , イエルク

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

(72)発明者 バーク ,マイケル・ジエイソン

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

(72)発明者 ディサルボ , ダレン・トッド

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

(72)発明者 マオ , ワン

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

(72)発明者 ソリマンザデー , フアリバ

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

(72)発明者 ウエストブルック , ジョン

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

(72)発明者 シヨン, ツアオミン

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

審査官 布川 莉奈

(56)参考文献 特表2015-531781 (JP, A)

国際公開第2015/033888 (WO, A1)

特表2015-514749 (JP, A)

特表2014-520079 (JP, A)

特表2012-519200 (JP, A)

特表2011-524404 (JP, A)

特表2011-511027 (JP, A)

国際公開第2015/050703 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS / REGISTRY (STN)