

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6043344号
(P6043344)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016.11.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/6558 (2006.01)

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C O 7 F 9/6558 C S P

A 6 1 K 31/661

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 O 1

A 6 1 P 11/00

請求項の数 12 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-510933 (P2014-510933)
(86) (22) 出願日 平成24年5月16日 (2012.5.16)
(65) 公表番号 特表2014-518870 (P2014-518870A)
(43) 公表日 平成26年8月7日 (2014.8.7)
(86) 国際出願番号 PCT/IB2012/052473
(87) 国際公開番号 W02012/156936
(87) 国際公開日 平成24年11月22日 (2012.11.22)
審査請求日 平成27年5月15日 (2015.5.15)
(31) 優先権主張番号 61/486,808
(32) 優先日 平成23年5月17日 (2011.5.17)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515115459
ノバルティス ティーアゲズントハイト
アーゲー
スイス国 バーゼル 4058, シュヴァ
ルツヴァルトアレー, 215
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100095360
弁理士 片山 英二
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100194423
弁理士 植竹 友紀子
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

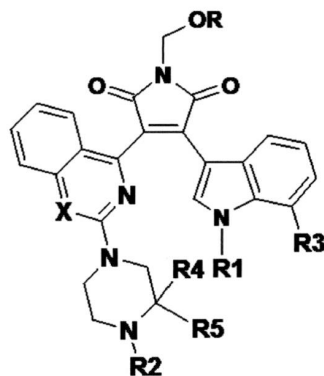
(54) 【発明の名称】 免疫学的障害の治療のための置換インドール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



(I)

[式中、

X は、C H または N であり ;

R は、 PO_3H_2 であり ;R 1 は、H または C_{1-4} アルキル であり ;R 2 は、H または C_{1-4} アルキル であり ;

R 3 は、H、C₁₋₄アルキル、CN、Hal またはOH であり；

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または C₁₋₄アルキルであるか；または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を形成する]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

【請求項 2】

X が CH であり；

R 1 が H であり；

R 2 が H または C₁₋₄アルキルであり；

R 3 が H または C₁₋₄アルキルであり；

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか；または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

【請求項 3】

X が N であり；

R 1 が H であり；

R 2 が H または C₁₋₄アルキルであり；

R 3 が H であり；

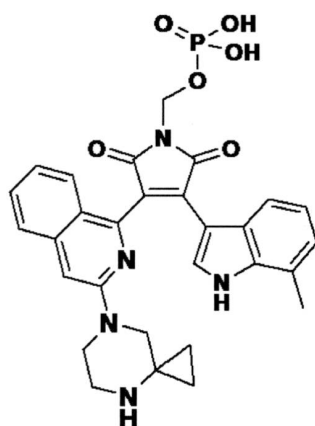
R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか；または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

【請求項 4】

式 (III)：

【化 2】



(III)

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

リン酸モノ - [3 - [3 - (4, 7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル]エステル水和物である、請求項 1 または 4 記載の化合物。

【請求項 6】

リン酸モノ - {3 - (1H - インドール - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル}エステルまたはその医薬上許容される塩である、請求項 1 または 3 記載の化合物。

【請求項 7】

P K C または他のキナーゼのメディエーターが一因となる障害または疾患の処置に使用するための、医薬組成物であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物を含む、組成物。

【請求項 8】

当該治療または予防が、T リンパ球、B リンパ球、マスト細胞、好酸球または心筋細胞が介在し得、故に、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、アテローム性動脈硬化症、脳梗塞、血管形成術のような血管損傷に起因する血管閉塞、再狭窄、線維症、血管新生、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症から選択される CNS 病、癌、A I D S、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群から選択される感染性疾患、心筋梗塞、脳卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショックから選択される虚血 / 再灌流損傷、または外傷性ショックに適応し得る、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

当該治療または予防が臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、多発性硬化症、乾癬または関節リウマチに立ち向かうものである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の治療上有効量、および第 2 の薬剤を含む、組合せ剤。

20

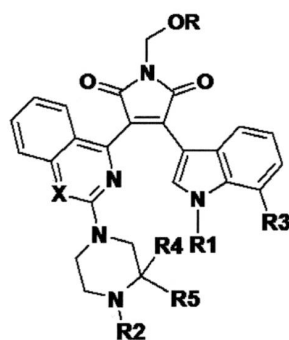
【請求項 11】

9.525、16.356、17.091、18.005、20.859 (各々、 ± 0.2) の屈折角 2 でのピークのうち、少なくとも 1 つを有する X 線粉末回折パターンを有する、リン酸モノ - [3 - [3 - (4,7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2,5 - ジオキソ - 2,5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル]エステルの結晶体。

【請求項 12】

請求項 1 で定義した式 (I) :

【化 3】



(I)

30

[式中、

X は、CH または N であり ;

R は、 PO_3H_2 であり ;

R 1 は、H ; または C_{1-4} アルキルであり ;

R 2 は、H ; または C_{1-4} アルキルであり ;

R 3 は、H ; C_{1-4} アルキル ; CN ; Hal ; または OH であり ;

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または C_{1-4} アルキルであるか ; または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

で示される化合物の製造方法であって、

40

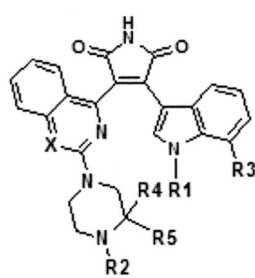
50

(a) 任意に、R₁および/またはR₂が水素である化合物の場合、下記式(Va)で示されるマレイミドを溶媒および/または塩基の存在下または不在下に二炭酸ジ-tert-ブチルで処理することによって、必要に応じてR₁および/またはR₂において水素の代わりにtert-ブトキシカルボニル基を含む下記式(Va)で示されるマレイミドを得ること；

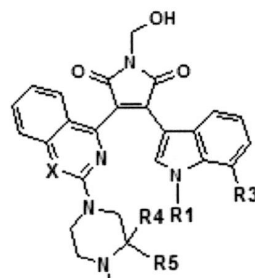
(b) 保護されていてもよい下記式(Va)で示されるマレイミドを溶媒および/または塩基の存在下または不在下にホルムアルデヒドで処理することによって、式(I)においてR = Hである下記式(Vb)で示されるアルコールを得ること；

(c) 下記式(Vb)で示されるアルコールを塩基の存在下にトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、塩基の存在下にリン酸化剤で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒の不在下または存在下に酸で処理して、一般式(I)においてR = PO₃H₂である下記式(Vc)で示される化合物を得るか、または代替工程(c)として、下記式(Vb)で示されるアルコールをリン酸エステルで直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、加水分解して、式(I)においてR = PO₃H₂である下記式(Vc)で示される化合物を得ることを含む方法。

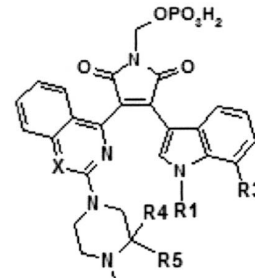
【化4】



(Va)



(Vb)



(Vc)

[上記式(Va)、式(Vb)、および式(Vc)中、XおよびR₁～R₅はそれぞれ、上記式(I)におけるXおよびR₁～R₅と同義である。]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換インドール誘導体、それらの製造法、それらの医薬としての使用、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

製剤のバイオアベイラビリティの乏しさは、しばしば、医薬的に有効な成分の制限因子となっている。この問題は、現在、特定のインドール誘導体の分野において、対応する親薬物を、該親化合物と比べて予想できない優れた効果を有すると思われるその誘導体に変換することによって取り組まれている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

発明の概要

詳しくは、本発明は、式(I)：

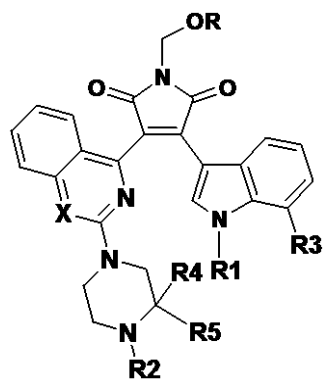
10

20

30

40

【化 1】



(I)

10

〔式中、

Xは、C HまたはNであり；

Rは、Hまたは $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；R 1は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；R 2は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；R 3は、H、 C_{1-4} アルキル、CN、HalまたはOHであり；

R 4およびR 5は、お互いに独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであるか；またはR 4
 およびR 5は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を
 形成する]

20

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【0004】

別の実施態様では、本発明は、

XがC Hであり；

Rが $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；

R 1がHであり；

R 2がHまたは C_{1-4} アルキルであり；R 3がHまたは C_{1-4} アルキルであり；

30

R 4およびR 5がお互いに独立してHであるか；またはR 4およびR 5が、それらが結
 合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を形成する、
 式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【0005】

別の実施態様では、本発明は、

XがC Hであり；

RがHであり；

R 1がHであり；

R 2がHまたは C_{1-4} アルキルであり；R 3がHまたは C_{1-4} アルキルであり；

40

R 4およびR 5がお互いに独立してHであるか；またはR 4およびR 5が、それらが結
 合する炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル基を形成する、
 式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【0006】

別の実施態様では、本発明は、

XがNであり；

Rが $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；

R 1がHであり；

R 2がHまたは C_{1-4} アルキルであり；

R 3がHであり；

50

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか；または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、
式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【 0 0 0 7 】

別の実施態様では、本発明は、

X が N であり；

R が $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；

R 1 が H であり；

R 2 が H または C_{1-4} アルキルであり；

R 3 が H であり；

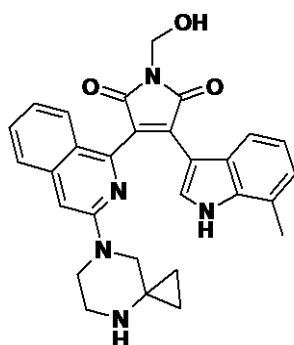
10

R 4 および R 5 がお互いに独立して H または C_{1-4} アルキルである、
式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【 0 0 0 8 】

別の実施態様では、本発明は、式 (I I)：

【 化 2 】



(I I)

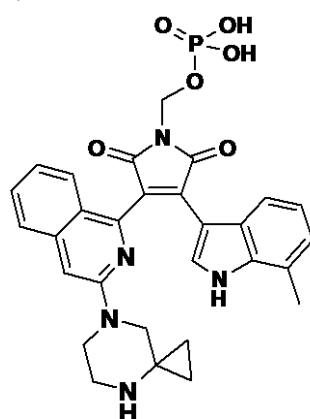
20

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【 0 0 0 9 】

別の実施態様では、本発明は、式 (I I I)：

【 化 3 】



(I I I)

30

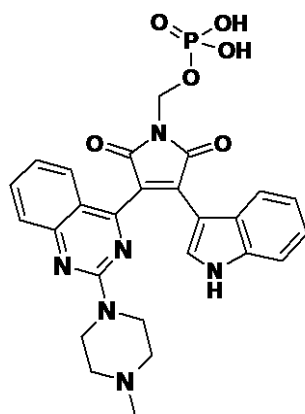
40

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物に関する。

【 0 0 1 0 】

別の実施態様では、本発明は、式 (I V)：

【化 4】



(I V)

10

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1】

【図 1】図 1 は、リン酸モノ - [3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル] エステルの結晶性一水和物（実施例 1 の一水和物）の X 線回折図を示す。

20

【図 2】図 2 は、実施例 1 の結晶性一水和物の吸水プロファイルを示す [5 0 % R H で 6 時間平衡、次いで、1 0 % R H ずつで、5 0 % R H ~ 9 0 % R H ~ 0 % R H ~ 9 0 % R H ~ 0 % R H ~ 5 0 % R H の R H サイクル 2 回] 。 R H = 相対湿度。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2】

従来技術

N. Fotouhi et al. (E P 1 , 2 2 4 , 1 8 1) は、ピロール環の化学的変更が多数の可変記号によって構成されており、メチレンヒドロキシ基またはメチレンホスフェート基を含有することもある、置換ピロール誘導体を記載している。

30

【 0 0 1 3】

定義

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」（またはハロ）という用語は、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素を表し、特に、フッ素、塩素を表す。

【 0 0 1 4】

本明細書で用いる場合、「アルキル」という用語は、炭素原子を 4 個まで有する、完全に飽和した直鎖または分枝炭化水素部分を表す。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、iso - ブチル、tert - ブチルおよび同類のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 1 5】

本明細書で用いる場合、「アルコキシ」という用語は、アルキル - O - を表し、ここで、アルキルは、本明細書において上記にて定義されている。アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 - プロポキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ - 、シクロヘキシルオキシ - および同類のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。典型的には、アルコキシ基は、炭素原子 1 ~ 4 個を有する。

【 0 0 1 6】

本明細書で用いる場合、「シクロアルキル」という用語は、炭素原子 3 ~ 6 個、特に 3 ~ 5 個、特に 3 ~ 4 個または 3 個の、飽和または不飽和の単環式炭化水素基を表す。

【 0 0 1 7】

50

本明細書で用いる場合、「塩」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を表す。「塩」としては、特に、「医薬上許容される塩」が挙げられる。「医薬上許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持するが、典型的には生物学的にまたはその他の面で望ましくない塩を表す。本発明の化合物は、多くの場合、アミノ基および/またはカルボキシル基またはこれらに類似の基によって酸性塩および/または塩基性塩を形成することができる。

【0018】

医薬上許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成され得、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロミド/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、クロリド/塩酸塩、クロロテオフィリン塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨージド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

10

【0019】

塩を誘導し得る無機酸としては、例えば、塩酸、シュウ酸、硫酸、硝酸、リン酸および同類のものが挙げられる。

20

【0020】

塩を誘導し得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸および同類のものが挙げられる。医薬上許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成され得る。

【0021】

塩を誘導し得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩、および周期表のⅠ列～ⅩⅠⅠ列の金属が挙げられる。ある実施態様では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅から誘導され；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。

30

【0022】

塩を誘導し得る有機塩基としては、例えば、第一、第二および第三アミン、置換アミン（天然の置換アミンを包含する）、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂、および同類のものが挙げられる。ある種の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンゾアゼチジン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが挙げられる。

【0023】

40

本発明の医薬上許容される塩は、親化合物、塩基性部分または酸性部分から、慣用的な化学的方法によって合成され得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態と適当な塩基（例えば、Na、Ca、MgまたはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩または同類のもの）の化学量論量との反応、またはこれらの化合物の遊離塩基形態と適当な酸の化学量論量との反応によって製造され得る。このような反応は、典型的には、水もしくは有機溶媒またはこれらの混合物中にて行われる。一般的に、実施可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水溶媒の使用が望ましい。さらなる好適な塩は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (

50

Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に列挙されている。

【0024】

本明細書に記載されているいずれの式も、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことを意図している。同位体標識化合物は、1個以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子と置き換わること以外は、本明細書に記載の式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられ、それぞれ、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が挙げられる。本発明は、本明細書に記載のような様々な同位体標識化合物を包含し、例えば、 ^3H および ^{14}C のような放射性同位体が存在するもの、または ^2H および ^{13}C のような非放射性同位体が存在するものを包含する。このような同位体標識化合物は、代謝研究(^{14}C を用いる)、反応速度論研究(例えば、 ^2H または ^3H を用いる)、検出または画像化技術、例えば、薬物または基質の組織分布アッセイを包含する陽電子放射型断層撮影法(PET)または単一光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)、または患者の放射線療法において、有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、特に、PETまたはSPECT研究に望ましい。本発明の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に代えることによって、スキームまたは下記実施例および製造例に記載の手順を行うことによって製造され得る。

10

【0025】

また、重い同位体、特にジウテリウム(すなわち、 ^2H またはD)との置き換えは、より大きな代謝安定性、例えば、インピボ半減期の増加もしくは必要用量の減少、または治療指数の向上によってもたらされる、ある種の治療上の利点を提供することができる。これに関連して、ジウテリウムは、本発明の化合物の置換基とみなされると解される。このような重い同位体(特にジウテリウム)の濃度は、同位体濃縮係数によって定義される。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で用いる場合、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物における置換基がジウテリウムを示す場合、このような化合物は、各々指定されたジウテリウム原子の同位体濃縮係数が少なくとも3500(各々指定されたジウテリウム原子でのジウテリウム組み込み率52.5%)、少なくとも4000(ジウテリウム組み込み率60%)、少なくとも4500(ジウテリウム組み込み率67.5%)、少なくとも5000(ジウテリウム組み込み率75%)、少なくとも5500(ジウテリウム組み込み率82.5%)、少なくとも6000(ジウテリウム組み込み率90%)、少なくとも6333.3(ジウテリウム組み込み率95%)、少なくとも6466.7(ジウテリウム組み込み率97%)、少なくとも6600(ジウテリウム組み込み率99%)、または少なくとも6633.3(ジウテリウム組み込み率99.5%)である。

20

30

【0026】

本発明の同位体標識化合物は、一般的に、当業者に公知の慣用技術によって、または従来使用されている非標識試薬に代えて適当な同位体標識試薬を使用して実施例および製造例に記載の方法と類似の方法によって製造され得る。

【0027】

本発明の医薬上許容される溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体置換され得るもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOであるものが挙げられる。

40

【0028】

本発明の化合物、例えば、水素結合の供与体および/または受容体として作用する能力を有する基を含有する式(I)で示される化合物は、好適な共結晶形成剤を用いて共結晶を形成する能力を有し得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって式(I)で示される化合物から製造され得る。このような手順は、式(I)で示される化合物を溶液中にて結晶化条件下で共結晶形成剤と共に粉砕、加熱、共昇華、共溶解または接触させ、それにより形成された共結晶を単離することを含む。好適な共結晶形成剤としては、WO 2004/078163に記載のものが挙げられる。したがって、本発明は、さらに、

50

式 (I) で示される化合物を含む共結晶を提供する。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いる場合、「医薬上許容される担体」という用語は、当業者に知られているような、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味料、フレーバー剤、色素および同類のもの、ならびにこれらの組合せを包含する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照）。いずれの慣用的な担体も、活性成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物の「治療上有効量」という用語は、対象体の生物学的反応または医学的反応（例えば、酵素活性またはタンパク質活性の低下または抑制）の発揮、または症状の寛解、または状態の緩和、または疾患の進行の緩和もしくは遅延、または疾患の予防などをもたらす本発明の化合物の量を表す。一の非限定的実施態様では、「治療上有効量」という用語は、患者へ投与された場合に、(1) (i) プロテインキナーゼCによって媒介されるか、または(i i) プロテインキナーゼC活性に伴って生じるか、または(i i i) プロテインキナーゼCの活性（正常または異常）によって特徴付けられる、状態、障害または疾患を少なくとも部分的に緩和するか、抑制するか、予防するか、および/または寛解するのに有効な；または(2) プロテインキナーゼCの活性を低下させるかまたは抑制するのに有効な；または(3) プロテインキナーゼCの発現を減少させるかまたは抑制するのに有効な、本発明の化合物の量を表す。別の非限定的実施態様では、「治療上有効量」という用語は、細胞、または組織、または非細胞生物材料、または媒体へ投与された場合、プロテインキナーゼCの活性を少なくとも部分的に低下させるかまたは抑制するのに有効な；またはプロテインキナーゼCの発現を少なくとも部分的に減少させるかまたは抑制するのに有効な、本発明の化合物の量を表す。

20

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いる場合、「対象体」という用語は、動物を表す。典型的には、該動物は、哺乳動物である。対象体は、また、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、サカナ、トリおよび同類のものを表す。ある種の実施態様では、該対象体は、霊長類である。さらに別の実施態様では、対象体はヒトである。

30

【 0 0 3 2 】

本明細書で用いる場合、「抑制する」、「抑制」または「抑制すること」という用語は、所定の状態、症状または障害または疾患の軽減または抑制、または生物活性または過程のベースライン活性の有意な低下を表す。

【 0 0 3 3 】

本明細書で用いる場合、いずれかの疾患または障害を「処置する」、「処置すること」またはいずれかの疾患または障害の「処置」という用語は、一の実施態様では、当該疾患または障害を寛解すること（すなわち、当該疾患またはその少なくとも1つの臨床症状の発症を緩和にすることまたは抑止することまたは軽減させること）を表す。別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」または「処置」とは、患者が認識し得ないものを包含する少なくとも1つの身体的パラメーターを軽減することかまたは寛解することを表す。さらに別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」または「処置」とは、疾患または障害を、身体的に調節すること（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理的に調節すること（例えば、身体的パラメーターの安定化）またはその両方をいう。さらに別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」または「処置」とは、当該疾患または障害の発生または発症または進行の予防または遅延をいう。

40

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いる場合、対象体は、かかる対象体がかかる処置により、生物学的に、医

50

学的に、または生活の質において利益を得る場合に、該処置を必要とするものである。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いる場合、本発明に関して（特に、特許請求の範囲に関して）使用される用語は、本明細書において他に指摘されない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、単数および複数のどちらでもあることを意図される。

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載の方法は全て、本明細書において他に指摘されない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、いずれかの適切な順序で行われ得る。本明細書に記載のいかなる例または例示的な用語（例えば、「のような」）の使用も、単に本発明をより良く説明することを意図しており、他に主張される発明の範囲に制限を課すものではない。

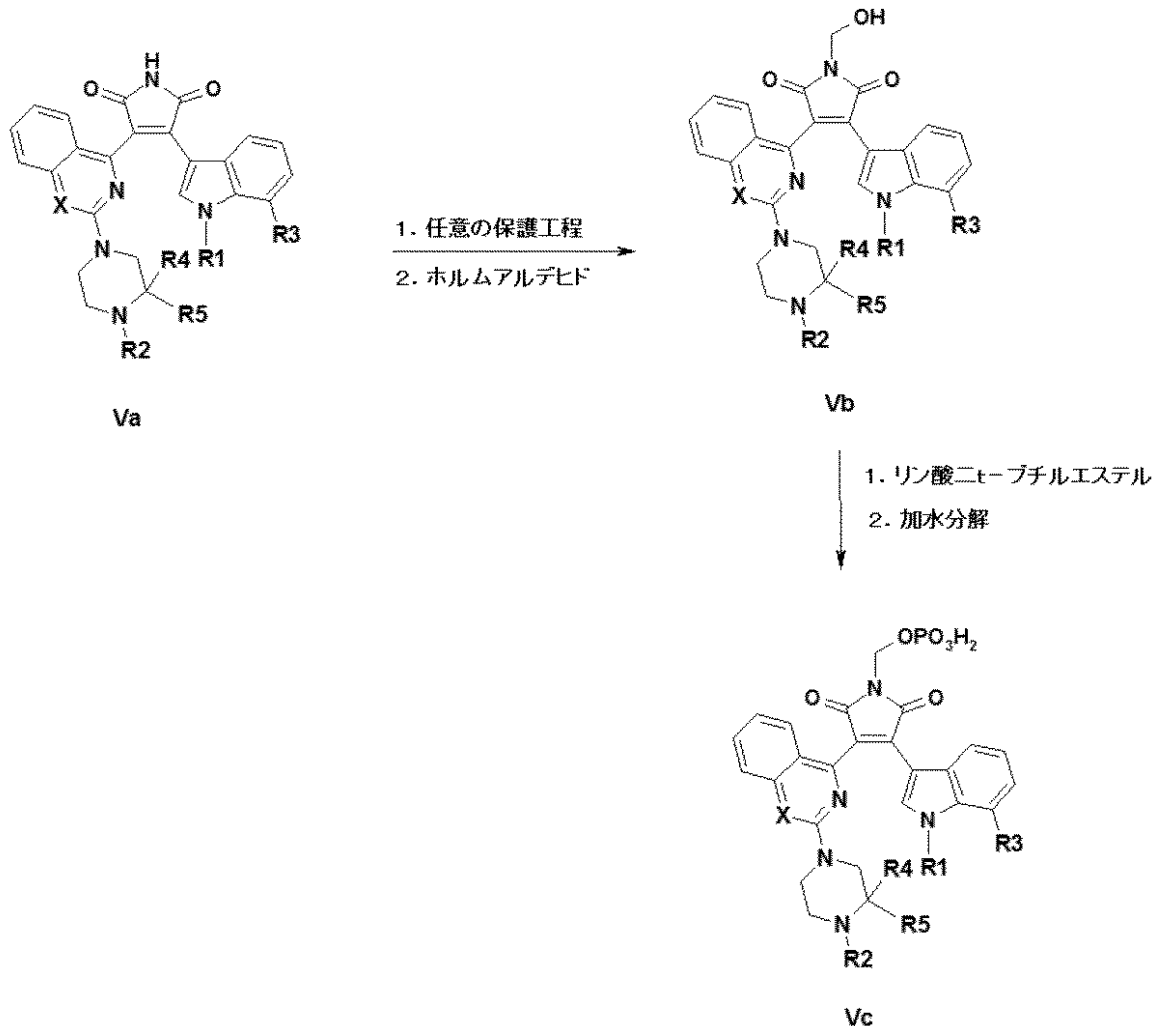
【 0 0 3 7 】

製造方法

本発明は、下記の方法によって、例えば、溶媒または塩基、例えば炭酸カリウムの存在下または不在下にて式（V a）で示されるマレイミドを式（V b）で示されるアルコールに、例えばホルムアルデヒドを用いて変換することによって、また、例えば式（V a）〔式中、可変記号X、R、R 1、R 2、R 3、R 4およびR 5は式（I）について与えられた意味を有する〕で示される化合物中に遊離および反応性アミノ基が存在する場合に所望により上記反応の前に最先端の反応に従って保護基（例えば、tert - ブトキシカルボニル基）を導入することによって、製造され得る。

【 0 0 3 8 】

【 化 5 】



【 0 0 3 9 】

式（V b）で示されるアルコールを、例えばトリクロロメチルアセトニトリルおよび適

当な塩基（例えば、DBU）を用いて、反応性エステルに変換してもよく、次いで、適当な溶媒（例えば、非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル）の存在下または不在下で適当なリン酸化剤（例えば、リン酸二tert-ブチルエステル）と反応させることができ、次いで、例えばトリフルオロ酢酸を用いて、例えばジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン中にて、加水分解させて最終生成物Vcを得ることができる。

【0040】

別法として、式(Vb)で示されるアルコールを、リン酸エステル（例えばリン酸二tert-ブチルエステル）と、例えばミツノブ反応条件下にて、直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、これを、例えばトリフルオロ酢酸を用いて、例えばジクロロメタン中にて、加水分解して、最終生成物Vcを得ることができる。

10

【実施例】

【0041】

実験パート：

出発物質の製造方法が詳しく記載されていない場合、当該化合物は、公知のものであるか、または、当該技術分野で知られている方法と同様に、または下記のように、製造される。

【0042】

下記の実施例は、本発明を例示するものであり、如何なる限定も伴わない。

【0043】

略語：

20

【表1】

b s	幅広い一重項
d	二重項
DMSO	ジメチルスルホキシド
d.n.	投与量標準化
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー
MeOH	メタノール
MS	質量分析
m	多重項
NMR	核磁気共鳴
p.o.	経口
r.t.	室温
s	一重項
t	三重項
TFA	トリフルオロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフィー
UPLC	超高压液体クロマトグラフィー

30

40

【0044】

全ての化合物の化学名は、AutoNom（登録商標）を用いて命名した。

【0045】

NMRスペクトルは、室温で、Bruker Avance DPX 400分光計にて記録した。

【0046】

用いたLCMS法：

LC法1(Rt⁽¹⁾)：保持時間(Rt)は、勾配液(溶媒A：水+0.1%ギ酸、溶媒B：アセトニトリル；t=0分：99%A、1%B；t=1分 98%A、2%B；t=

50

2.25分 1%A、99%B； $t = 4.5$ 分 0%A、100%B)を適用するWaters BEH C18 $1.7\mu\text{m}$ $2.1 \times 50\text{mm}$ カラム(流速 = $0.7\text{mL}/\text{分}$ ；検出 $240 \sim 350\text{nm}$ ；DAD)を用いて、Waters ZQ 2000質量分析計と連結したWaters Acquity UPLCシステムにて得られた。

【0047】

LC法2 ($R_t^{(2)}$)：保持時間 (R_t) は、勾配液 ($\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ ギ酸 + 3.75mM 酢酸アンモニウム) / ($\text{CH}_3\text{CN} + 0.04\%$ ギ酸) $90/10 \sim 5/95$ を溶媒流として $1.2\text{mL}/\text{分}$ で 1.7 分間にわたって、次いで、 $5/95$ を溶媒流として $1.4\text{mL}/\text{分}$ で 0.7 分間にわたって、 40°C のオープン温度で適用するAscentis (登録商標) ExpressカラムC18 $2.7\mu\text{m}$ 、 $30 \times 2.1\text{mm}$ (Supelco) を有するAgilent HPLCシステムにて得られた。検出法UV $214 \sim 350\text{nm}$ - MS。

10

【0048】

精製法：

分取逆相Gilson HPLC

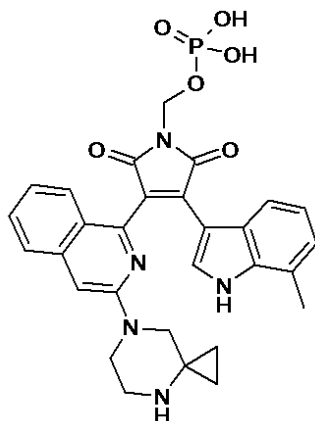
Column SunFire prep C18 OBD $5\mu\text{m}$ 、 $30 \times 100\text{mm}$ (WATERSから)。移動相として $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFAおよびアセトニトリル + 0.1% TFAを用いた。検出法UV $220 \sim 400\text{nm}$

【0049】

実施例1：リン酸モノ-[3-[3-(4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタ-7-イル)-イソキノリン-1-イル]-4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル]エステル

20

【化6】



30

7-{1-[1-(ジ-tert-ブトキシ-ホスホリルオキシメチル)-4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-イソキノリン-3-イル}-4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.90g 、 2.42mmol) の $1,2$ -ジクロロエタン (50mL) 中溶液にアルゴン下にて 0°C で TFA (8.27g 、 72.5mmol) を添加した。該反応混合物を、UPLC-MS が出発物質の完全な変換を示すまでアルゴン下にて 0°C で 3.5 時間撹拌した。該反応混合物を $1,2$ -ジクロロエタン (50mL) で希釈し、減圧濃縮して、粗製生成物を赤色固体として得た。該粗製反応生成物を MeOH に溶解し、結晶化が始まるまで徐々に減圧濃縮した。ペンタンを添加し、該固体を濾過し、 Et_2O で洗浄した。粗製生成物を DMSO に懸濁した後、 30 分間音波処理することにより、さらなる精製を行った。該固体を濾過し、 Et_2O で洗浄し、高真空下 ($< 1\text{mmHg}$) にて乾燥させて、標記化合物を暗赤色固体として得た。 ^1H -NMR (400MHz , DMSO- d_6) : 12.10 (s, 1H)、 8.08 (d, 1H)、 7.65 - 7.61 (m, 2H)、 7.44 (t, 1H)、 7.20 (s, 1H)、 7.06 (t, 1H)、 6.74 (d, 1H)、 6.43 (t, 1H)、 6.00 (d, 1H)、 5.29 (d, 2

40

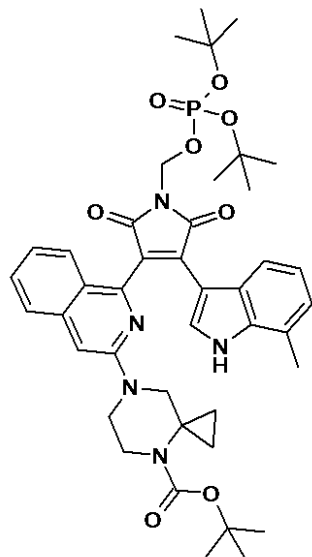
50

H)、3.87-3.01(m, 6H)、2.37(s, 3H)、0.97-0.62(m, 4H)。³¹P-NMR(162MHz, DMSO-d₆): -6.0。LCMS:[M+1]⁺=574.0、Rt⁽¹⁾=1.77分、Rt⁽²⁾=0.71分。

【0050】

7-{1-[4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-イソキノリン-3-イル}-4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化7】



10

20

7-{1-[1-ヒドロキシメチル-4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-イソキノリン-3-イル}-4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.30g、12.30mmol)のアセトニトリル(60mL)中溶液にアルゴン下にて室温でDBU(0.374g、0.371mL、2.46mmol)のトリクロロアセトニトリル(17.8g、12.3mL、123mmol)中溶液を滴下した。該反応混合物を、TLC(SiO₂、EtOAc/シクロヘキサン 6:4)が完全な変換を示すまで室温で5時間撹拌した。該反応混合物を減圧下にて蒸発乾固させ、残留物をアセトニトリル(60mL)に懸濁させた。リン酸ジ-tert-ブチルエステル(3.36g、15.99mmol)を添加し、該反応混合物を、TLC(SiO₂、EtOAc/シクロヘキサン 6:4)が反応の完了を示すまでアルゴン下にて室温で約3.5時間撹拌した。該反応混合物を減圧濃縮し、残留物をEtOAcと水とに分配した。層を分取し、有機相を水(5回)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、赤色固体を得た。粗製生成物をFCC(Biotage SP4TMシステム、SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 20:80)によって精製して、標記化合物を赤色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.03(s, 1H)、8.08(d, 1H)、7.70-7.65(m, 2H)、7.47(t, 1H)、7.11(s, 1H)、7.11-7.07(m, 1H)、6.77(d, 1H)、6.44(t, 1H)、5.97(d, 1H)、5.39(d, 1H)、3.49-3.08(m, 6H)、2.39(s, 3H)、1.45(s, 18H)、1.41(s, 9H)、0.87-0.56(m, 4H)。³¹P-NMR(162MHz, DMSO-d₆): -12.1。LCMS:[M+1]⁺=786.4、Rt⁽¹⁾=2.53分、Rt⁽²⁾=1.62分。

30

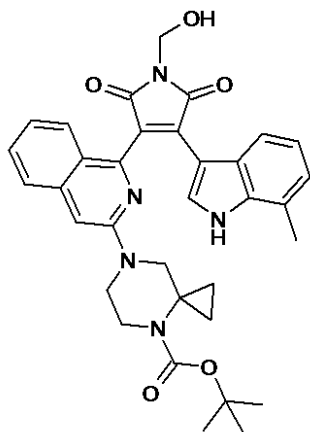
40

【0051】

7-{1-[1-ヒドロキシメチル-4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル]-イソキノリン-3-イル}-4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

50

【化 8】



10

7 - { 1 - [4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - イソキノリン - 3 - イル } - 4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3 . 0 0 g 、 5 . 3 2 m m o l) の MeOH (2 5 m L) 中溶液にアルゴン下にて室温でホルムアルデヒドの 3 7 % 水溶液 (9 . 5 g 、 8 . 7 2 m L 、 1 1 7 m m o l) を添加した。該反応混合物を 8 5 に加熱し、4 時間撹拌した。該反応混合物を連続撹拌下にて室温に冷却し、濾過した。該固体を氷水で洗浄し、高真空下 (< 1 m m H g) にて乾燥させて、標記化合物を暗赤色結晶として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d 6) : 1 1 . 9 6 (s , 1 H) 、 8 . 0 5 (s , 1 H) 、 7 . 6 9 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 、 7 . 4 7 (t , 1 H) 、 7 . 1 2 - 7 . 0 6 (m , 2 H) 、 6 . 7 6 (d , 1 H) 、 6 . 4 2 (t , 1 H) 、 6 . 0 1 (d , 1 H) 、 5 . 0 0 (d , 2 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 1 0 (m , 6 H) 、 2 . 3 9 (s , 3 H) 、 1 . 4 1 (s , 9 H) 、 0 . 8 9 - 0 . 5 7 (m , 4 H) 。 LCMS : [M] ⁺ = 5 9 3 . 7 、 R t ⁽¹⁾ = 2 . 3 4 分。

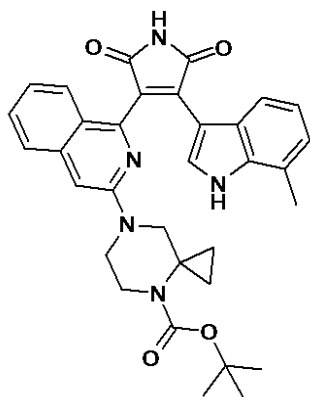
20

【 0 0 5 2 】

7 - { 1 - [4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - イソキノリン - 3 - イル } - 4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

30

【化 9】



40

二炭酸ジ - tert - ブチル (2 . 7 7 g 、 1 0 . 8 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 1 8 g 、 2 1 . 6 m m o l) をアルゴン下にて室温で 3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2 , 5 - ジオン (5 . 0 g 、 1 0 . 8 m m o l) の THF (5 0 m L) 中溶液に添加した。該反応混合物を 1 6 時間撹拌し、減圧濃縮した。残留物を N H ₄ C l 飽和水溶液と C H ₂ C l ₂ とに分配した。層を分配し、水層を C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた有機層を N a H C O ₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物を橙色の固体として得た。¹H - NMR (4 0 0

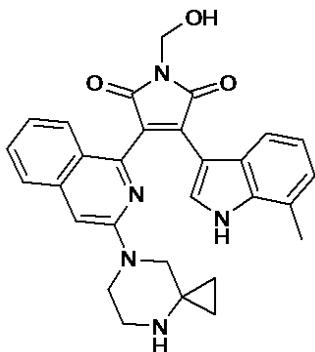
50

MHz, DMSO-d₆) : 11.88 (s, 1H)、11.15 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.68 - 7.65 (m, 2H)、7.46 (t, 1H)、7.09 (t, 1H)、7.06 (s, 1H)、6.73 (d, 1H)、6.41 (t, 1H)、6.01 (d, 1H)、3.48 - 3.16 (m, 6H)、2.38 (s, 3H)、1.40 (s, 9H)、0.87 - 0.54 (m, 4H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 563.9、R_t⁽¹⁾ = 3.51 分、R_t⁽¹⁾ = 2.36 分、R_t⁽²⁾ = 1.37 分。

【0053】

実施例 2 : 3 - [3 - (4,7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - 4 - (7 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2,5 - ジオン

【化10】

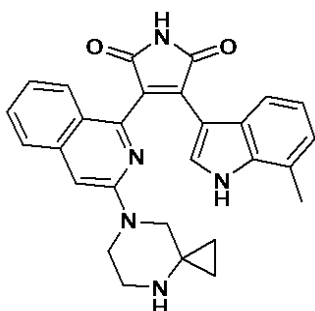


7 - {1 - [1 - ヒドロキシメチル - 4 - (7 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - 2,5 - ジオキソ - 2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル] - イソキノリン - 3 - イル} - 4,7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (500 mg、0.842 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (5 mL) 中溶液に TFA (1.44 g、0.973 mL、12.7 mmol) をアルゴン下にて 0 で添加した。該反応混合物をアルゴン下にて 0 で 1 時間撹拌した後、さらなる TFA (0.768 g、0.52 mL、6.74 mmol) を添加した。0 で 1.5 時間撹拌し続けた。該反応混合物を減圧下にて蒸発乾固させ、粗製生成物を MeOH から結晶化させて、標記化合物を赤色固体として、TFA 塩を暗赤色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.01 (d, 1H)、9.06 (bs, 2H)、8.11 (d, 1H)、7.71 - 7.66 (m, 2H)、7.51 (t, 1H)、7.27 (s, 1H)、7.14 (t, 1H)、6.77 (d, 1H)、6.45 - 6.39 (m, 2H)、5.92 (d, 1H)、5.00 (d, 2H)、3.84 - 3.54 (m, 6H)、2.39 (s, 3H)、0.96 - 0.67 (m, 4H)。LCMS : [M + 1]⁺ = 493.7、R_t⁽¹⁾ = 1.84 分。

【0054】

実施例 3 : 3 - [3 - (4,7 - ジアザ - スピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2,5 - ジオン

【化11】



10

20

30

40

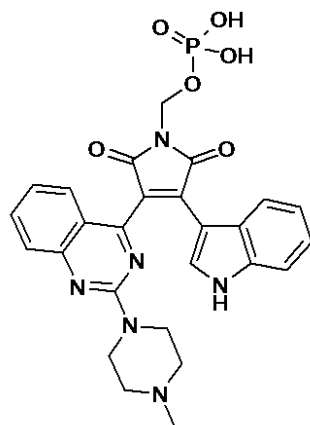
50

標記化合物の合成は、W O 0 3 0 8 2 8 5 9 において実施例 6 9 として記載されている。

【 0 0 5 5 】

実施例 4 : リン酸モノ - { 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル } エステル

【 化 1 2 】



10

アルゴン下にて、リン酸ジ - tert - ブチルエステルクロロメチルエステル (1 . 2 4 g 、 4 . 8 1 m m o l) および Cs_2CO_3 (3 . 1 4 g 、 9 . 6 3 m m o l) を 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - ピロール - 2 , 5 - ジオン (2 . 0 g 、 4 . 0 1 m m o l) のアセトン (4 0 m L) 中溶液に添加した。該反応混合物をアルゴン下にて 5 0 ° で 1 6 時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。残留物を Et O A c と NH_4Cl 飽和水溶液とに分配し、層を分取し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。減圧濃縮して、粗製生成物を赤色の泡沫体として得た。該粗製生成物を上記逆相 G i l s o n H P L C によって精製した。所望のフラクションを真空濃縮した後、赤色固体を得た。U P L C - M S は、t - ブチルエステル基の部分開裂が生じたことを示した。このようにして得られた混合物 (2 8 0 m g) を 1 , 2 - ジクロロエタン (4 m L) とアセトニトリル (2 . 0 m L) との混合物に溶解した。T F A (1 4 5 m g 、 9 8 μ L 、 1 . 2 7 m m o l) を添加し、得られた溶液をアルゴン下にて 0 ° で 3 時間攪拌し、U P L C - M S は、出発物質の完全な変換が生じたことを示した。該反応混合物を 1 , 2 - ジクロロエタン (4 . 0 m L) で希釈し、減圧濃縮して、粗製生成物を赤色固体として得た。該粗製反応生成物を Me O H (3 m L) に溶解し、結晶化が開始されるまで徐々に減圧濃縮した。結晶を濾過し、Et₂O およびペンタンで洗浄して、標記化合物を橙色の固体として得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 2 . 2 7 (s , 1 H) 、 8 . 2 1 (s , 1 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 6 6 (m , 2 H) 、 7 . 5 8 (d , 1 H) 、 7 . 4 0 (d , 1 H) 、 7 . 1 4 (t , 1 H) 、 7 . 0 2 (t , 1 H) 、 6 . 6 5 (t , 1 H) 、 6 . 2 4 (d , 1 H) 、 5 . 3 4 (d , 2 H) 、 4 . 1 4 - 3 . 7 2 (b s , 4 H) 、 3 . 0 0 - 2 . 7 3 (b s , 4 H) 、 2 . 6 0 (s , 3 H) 。³¹P - N M R (1 6 2 M H z , D M S O - d 6) : - 2 . 7 。 L C M S : [M] ⁺ = 5 4 8 . 6 、 R t ^(1) = 1 . 7 2 分、R t ^(2) = 0 . 7 3 分。

20

30

40

【 0 0 5 6 】

実施例 1 の化合物の結晶体の製造 :

リン酸モノ - [3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル] エステル (実施例 1) 2 g をエタノール 8 0 0 m l と水 2 0 0 m l との混合物中に分散させた。この懸濁液を室温 3 日間攪拌した。その後、該懸濁液を焼結ガラスフィルターで濾過し、このようにして得た結晶を通常の大気流にて乾燥させた。これらの結晶 1 g に 8 0 % エタノール / 2 0 % 水 (v o l / v o l

50

)の溶液4mlを添加し、得られた混合物を大気圧下にて蒸発乾固させて、実施例1の化合物の一水和物を得た。

【0057】

図1

上記結晶性一水和物のX線回折図を図1に示し、角度 2θ に対するピークを表1に記載する。

【0058】

【表2】

表1. 実施例1の結晶性一水和物のX線回折パターンの主なピーク

角度 2θ	d値 Å	強度 カウント	カウント%	強度	強度%
8.506	10.38645	8.506	10.38645	5215	26.0
9.525	9.27790	9.525	9.27790	7052	35.2
13.793	6.41501	13.793	6.41501	4245	21.2
14.926	5.93044	14.926	5.93044	3513	17.5
15.172	5.83502	15.172	5.83502	3360	16.8
15.413	5.74440	15.413	5.74440	3384	16.9
16.356	5.41519	16.356	5.41519	6738	33.6
17.091	5.18400	17.091	5.18400	20046	100
18.005	4.92268	18.005	4.92268	10587	52.8
19.224	4.61338	19.224	4.61338	6442	32.1
20.859	4.25526	20.859	4.25526	9742	48.6
22.433	3.96009	22.433	3.96009	5332	26.6
23.316	3.81209	23.316	3.81209	5751	28.7
25.792	3.45140	25.792	3.45140	8574	42.8
27.402	3.25222	27.402	3.25222	3930	19.6
27.712	3.21657	27.712	3.21657	3575	17.8
28.091	3.17398	28.091	3.17398	4187	20.9
30.521	2.92662	30.521	2.92662	2899	14.5
31.502	2.83768	31.502	2.83768	3756	18.7

【0059】

したがって、別の実施態様では、本発明は、好ましくは、特に図1に示されるような、9.525、16.356、17.091、18.005、20.859(各々、 ± 0.2)の屈折角 2θ でのピークのうち、少なくとも1つ、好ましくは2つ、より好ましくは3つ、さらに好ましくは4つ、特に5つ、最も好ましくは全てを有するX線粉末回折パターンを有する、リン酸モノ-[3-[3-(4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタ-7-イル)-イソキノリン-1-イル]-4-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル]エステル、特にその一水和物、の結晶体を提供する。

【0060】

【表 3】

表2. アモルファスおよび結晶性の実施例1の化学的安定性

化合物	固体状態	初期純度 (%)	温度 [°C]	曝露時間	純度 [°C]
実施例1	アモルファス	98.5	50	1週間	95.8
実施例1	アモルファス	98.5	80	1週間	89.7
実施例1	結晶性一水和物	100	50	1週間	100
実施例1	結晶性一水和物	100	80	1週間	100

【0061】

10

DSC (示差走査熱量測定) および TGA (熱重量分析) で示された熱イベントをまとめた表

【表 4】

温度範囲[°C]	イベント
30~125	水分の損失
225~265	分解

【0062】

図 2

結晶性の実施例1の一水和物の吸水プロファイルを図2に示す。下記の湿度にさらす：50%RHで6時間平衡、次いで、10%RHずつで、50%RH~90%RH~0%RH~90%RH~0%RH~50%RHのRHサイクル2回(RH=相対湿度)。

20

【0063】

製剤のパート

本発明の化合物、例えば、遊離形または医薬上許容される塩もしくは水和物形態の式(I)、(II)、(III)または(IV)で示される化合物および同類のものは、下記の試験、例えば、インビトロ試験およびインビボ試験に記載されるような有益な薬理的性質を示し、したがって、治療に用いられる。

【0064】

A. インビトロ

30

1. プロテインキナーゼC および アッセイ

下記の方法に従って、種々のPKCアイソタイプに対する本発明の化合物の活性を試験した。アッセイは全て、384ウェルマイクロタイタープレートにて行われた。各アッセイプレートは、40種類の試験化合物について8段階の段階希釈、および参照化合物としてスタウロsporinの2種類の16段階の段階希釈に加えて16の高対照および16の低対照を含んだ。液体処理工程およびインキュベーション工程は、Innovadyne Nanodrop Expressを装備した自動化ワークステーションで行われた。

1ウェルにつき50nLの化合物の90%DMSO中溶液を添加して、該アッセイプレートを調製した。1ウェルにつき4.5μLの2×ペプチド/ATP溶液および1ウェルにつき4.5μLの2×酵素溶を滴下して、キナーゼ反応を開始させた。キナーゼ反応の間の試薬の最終濃度は、下記のとおりであった：50mM HEPES、pH7.5、1mM DTT、0.02% Tween 20、0.02% BSA、0.6%DMSO、10mM -グリセロホスフェート、および10μM オルトバナジン酸ナトリウム。PKCアッセイおよびPKCアッセイで使用されたペプチド基質は、Dy495-X5-ME-Mpr-RFARKGSLRQKNV-COOHであった。どちらの酵素も、昆虫細胞内で発現された全長ヒト組換えタンパク質であった。(スイス国バーゼルのInvitrogen AG)。他の成分は、各キナーゼアッセイに特異的に調節された：PKC：12pM酵素、17μM ATP、1μMペプチド基質、7mM MgCl₂、0.2mM CaCl₂。PKC：29pM酵素、70μM ATP、1μMペプチド基質、7mM MgCl₂、0.2mM CaCl₂。

40

50

キナーゼ反応を30分で60分間インキュベートし、次いで、1ウェルにつき16 μ lの停止液(100mM HEPES pH7.5、5%DMSO、0.1%Caliperコーティング試薬、10mM EDTA、および0.015%Brij 35)を添加して停止させた。

読み取りのために、キナーゼ反応を停止させたプレートにCaliper LC3000ワークステーションに移した。Caliperマイクロフルイディック移動度シフト技術を用いてリン酸化ペプチドおよび非リン酸化ペプチドを分取し、形成されたホスホペプチドの量からKinase活性を算出した。

【0065】

【表5】

アッセイ	実施例1	実施例3
PKC α (IC ₅₀ (nM))	1677	0.4
PKC θ (IC ₅₀ (nM))	462	0.2

10

【0066】

上記試験結果および下記試験結果は、本発明の化合物のプロドラッグ概念を支持し得る。

【0067】

2. 骨髄細胞増殖(BM)アッセイ

CBAマウス由来の骨髄細胞(平底組織培養マイクロタイタープレート中 2.5×10^4 細胞/ウェル)を、増殖因子および段階希釈化合物の供給源としての10%FCS、100U/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン(スイス国バーゼルのGibco BRL)、50 μ M 2-メルカプトエタノール(スイス国ブーフスのFluka)、WEHI-3条件培地(7.5% v/v)およびL929条件培地(3% v/v)を含有するRPMI培地100 μ L中にてインキュベートした。試験化合物につき二重に7つの3倍希釈工程を行った。4日間のインキュベーション後、1 μ Ci ³H-チミジンを添加した。さらに4時間のインキュベーション期間の後、細胞を収穫し、標準的な手順に従って、取り込まれた³H-チミジンを決定した。条件培地は、以下のとおり調製した。WEHI-3細胞(ATCC TIB68)およびL929細胞(ATCC CCL1)をRPMI培地中にてコンフルエンスとなるまでそれぞれ4日間および1週間増殖させた。細胞を収穫し、同培養フラスコ中にて、WEHI-3細胞については1%FCS含有培地C(Schreier and Tess 1981)およびL929細胞についてはRPMI培地中にて再懸濁させ、2日間(WEHI-3)または1週間(L929)、インキュベートした。上清を回収し、0.2 μ mで濾過し、アリコートに分けて-80で貯蔵した。試験化合物を含まない培養物、WEHI-3およびL929上清を含まない培養を低対照として使用した。全ての値から低対照値を差し引いた。いかなる試料も用いない高対照は、100%増殖とした。各試料による阻害パーセントを算出し、50%阻害に必要な濃度(IC₅₀値)を決定した。

【0068】

【表6】

	実施例1	実施例3
IC ₅₀ (nM)	6741 \pm 1117	1672 \pm 256

40

【0069】

B. インピボ:

実施例1の化合物の投与

実施例1の化合物の単一用量(3.0mg/kg)を3匹の雄性ビーグル犬に経口投与した。化合物1を、結晶性一水和物のメチルセルロース(0.5%):Tween 80(1%)(90:10)中水性懸濁液として投与した。静脈穿刺によって一定間隔で採血し、該試料を最大24時間分析した。実施例1、2および3の化合物を経時的に定量的に

50

評価し、結果を下記の表に示す：

【 0 0 7 0 】

【表 7】

時間 (時)	化合物 1 (nM)	化合物 2 (nM)	化合物 3 (nM)
0	—	—	—
0.083	—	10.0	15.0
0.25	3.1	39.6	166.7
0.5	1.1	31.3	757.4
0.75	—	19.1	1198.0
1	—	6.3	1308.3
2	—	7.7	1118.6
3	—	1.0	958.9
4	—	—	762.0
7	—	—	403.1
24	—	—	67.9

10

【 0 0 7 1 】

実施例 1 の経口投与後の 1、2 および 3 についての重要な薬物動態学的パラメーター (20
平均値 ± 標準偏差 (n = 3))。

【表 8】

パラメーター	化合物 1	化合物 2	化合物 3
C _{max} d. n. (nM)	—	15 ± 8	441 ± 165
T _{max} (時)	—	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.1
AUC d. n. (nM・時)	—	低	3350 ± 1402

30

【 0 0 7 2 】

実施例 3 の化合物の投与

実施例 3 の化合物を、絶食した 6 匹の雄性ビーグル犬にハードゼラチンカプセル剤で一
酢酸塩として経口投与した。イヌ 1 匹につき 100 mg の名目用量を投与し、8.9 ~ 1
1.3 mg / kg (当該イヌの体重は、8.9 ~ 11.3 kg の範囲である) の用量とした
。静脈穿刺によって採血し、最大で 32 時間試料採取した。3 についての生化学分析決定
を行った結果を下記の表に示す：

【 0 0 7 3 】

【表 9】

時間 (時)	化合物 3 (nM)
0	—
0.25	177
0.5	936
1	2155
2	2548
3	2000
4	1898
6	1486
8	1238
24	276
32	116

10

【0074】

上記の経口投与後の化合物 3 の重要な薬物動態学的パラメーター（平均値または範囲）

【表 10】

パラメーター	化合物 3
C_{\max} d. n. (nM)	323
T_{\max} (時)	0.5–2
AUC d. n. (nM・時)	2790

20

【0075】

物理化学セクション

溶解性の評価

室温での人工胃液および人工腸液における実施例 1 の化合物の溶解性

30

【表 11】

培地	溶解度 [mg/mL]	最終 pH
人工胃液 (SGF) pH2	0.04	2.22
絶食状態での人工腸液 (FaSSIF) pH6.5	0.1	6.59
摂食状態での人工腸液 (FeSSIF) pH5.8	0.13	6.05

【0076】

人工胃液における実施例 3 の化合物（遊離形態 / 酢酸塩形態）の溶解性：

40

【表 1 2】

培地	遊離形態		酢酸塩形態	
	溶解度 [mg/ml]	最終 p H	溶解度 [mg/ml]	最終 p H
人工胃液 (S G F) p H 2	0.1 2	—	0.1 5	5.4 5
絶食状態での人工腸液 (F a S S I F) p H 6.5	0.0 3	—	0.0 5	3.9 7
摂食状態での人工腸液 (F e S S I F) p H 5.8	0.2 8	—	0.5 5	6.5

10

【0 0 7 7】

安定性の評価

3 7 での人工胃液および人工腸液中での実施例 1 の化合物の安定性：

【表 1 3】

培地	時間 (時)	実施例 1 の化合物の面積%
人工胃液 (S G F) p H 2	0	9 5.9
	1	9 5.5
	2.5	9 5.3
	4.2	9 5.6
	7	9 5.6
絶食状態での人工腸液 (F a S S I F) p H 6.5	0	9 5.1
	1	9 3.8
	2.5	9 2.3
	4.2	9 0.5
	7	8 7.7
摂食状態での人工腸液 (F e S S I F) p H 5.8	0	9 5.0
	1	9 4.9
	2.5	9 4.8
	4.2	9 4.8
	7	9 4.8

20

30

【0 0 7 8】

3 7 での人工胃液および人工腸液中での実施例 3 の化合物 (遊離形態 / 酢酸塩形態) の安定性：

【表 14】

培地	時間 (時)	遊離形態 実施例 3 の化合物の 面積%	酢酸塩 実施例 3 の化合物の 面積%
人工胃液 (SGF) pH 2	0	98.8	100
	1	98.6	96.4
	2.5	98.1	93.2
	4	97.9	92.4
	7	97.9	90.0
絶食状態での人工腸液 (FaSSIF) pH 6.5	0	100	100
	1	100	98.6
	2.5	100	98.7
	4	90.7	95.1
	7	82.5	88.5
摂食状態での人工腸液 (FeSSIF) pH 5.8	0	100	100
	1	100	99.1
	2.5	100	98.9
	4	99.2	98
	7	98.7	97.5

10

20

【0079】

利用能のセクション

本発明の化合物は、典型的には、PKC、または他のキナーゼのメディエーターが一因となる障害または疾患、例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、マスト細胞、好酸球または心筋細胞が介在する疾患または障害の予防または治療に有用であり、故に、典型的には、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、アテローム性動脈硬化症、脳梗塞、血管形成術のような血管損傷に起因する血管閉塞、再狭窄、線維症（特に、肺であるが、腎線維症のような他のタイプの線維症も）、血管新生、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、CNS病、例えば、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症、癌、感染性疾患、例えば、AIDS、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血/再灌流損傷、例えば、心筋梗塞、脳卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、または外傷性ショックに適応する。

30

【0080】

本発明の化合物は、また、急性または慢性の炎症性疾患または障害または自己免疫疾患、例えば、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、閉塞性気道疾患（喘息、内因性喘息、外因性喘息、埃喘息、特に慢性または難治性喘息（例えば、遅発型喘息および気道過敏症）、気管支喘息を含む気管支炎、小児喘息のような症状を含む）、関節リウマチ、変形性関節症、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群ループス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病およびそれに伴う合併症、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、掌蹠膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、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、じんま疹、血管浮腫、血管炎、紅斑症、非皮膚性好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎、アテローム性動脈硬化症、結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春期カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、シェーグレン症候群、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼球天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼症、重症眼内炎、ロイコトリエンB4介在疾患のような粘膜または血管炎症、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症により生じた血管損傷、心臓肥大、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（例えばクローン

40

50

病または潰瘍性大腸炎)、壊死性腸炎、間質性腎炎を含む腎臓疾患、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシー、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病および神経根障害から選ばれる神経疾患、強皮症、ウェグナー肉芽腫症およびシェーグレン症候群を含む膠原病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変症および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫肝臓疾患、肝臓部分切除術、急性肝臓壊死(例えば毒素、ウイルス肝炎、ショックまたは無酸素症により生じた壊死)、肝硬変、劇症肝炎、膿疱性乾癬、ベーチェット病、活性慢性肝炎、エバンス症候群、花粉症、特発性上皮小体機能低下症、アジソン病、自己免疫萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、またはリウマチ熱の治療および/または予防に有用である。

【0081】

10

本発明の化合物は、また、腫瘍の治療に有用であり、この例には乳癌、尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、表皮癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、神経芽細胞腫、頭部および/または頸部癌または膀胱癌、または広義の意味での腎臓癌、脳の癌または胃癌、特に(i)乳房腫瘍、表皮腫瘍、例えば表皮頭部および/または頸部腫瘍または口部腫瘍;肺腫瘍、例えば小細胞または非小細胞肺腫瘍;胃腸腫瘍、例えば結腸直腸腫瘍;または泌尿生殖器腫瘍、例えば前立腺癌(特に耐ホルモン性前立腺癌);または(ii)別の化学療法での治療では効果がない増殖性疾患;または(iii)多剤耐性により別の化学療法での治療では効果がない腫瘍がある。

【0082】

20

当該化合物は、また、血液およびリンパ系腫瘍(例えばホジキン病、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、AIDS関連リンパ腫、悪性免疫増殖性疾患、多発性骨髄腫および悪性形質細胞腫、リンパ性白血病、急性または慢性骨髄性白血病、急性または慢性リンパ球性白血病、単球性白血病、特定の細胞タイプの別の白血病、不特定の細胞タイプの白血病、別のおよび不特定のリンパ球性悪性新生物、造血性および関連する組織、例えばびまん性大細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫または皮膚T細胞リンパ腫)の治療にも有用である。骨髄癌としては、例えば急性または慢性骨髄白血病が挙げられる。

【0083】

腫瘍、腫瘍疾患、がん腫またはがんが言及される場合は、腫瘍および/または転移の場所がどこであっても、本来の臓器または組織および/または別の場所への転移もまた、代替としてまたは追加として意味される。

30

【0084】

好ましくは、本発明の化合物は、特に、Tリンパ球が介在する疾患または障害、例えば、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、多発性硬化症、乾癬、または関節リウマチの予防および/または治療に有用である。

【0085】

製剤のバイオアベイラビリティの乏しさは、非常によく、医薬的に有効な成分の制限因子となっている。さらにまた、バイオアベイラビリティは、種依存性である。例えば、マウス、ラットまたはイヌまたは同類のものにおいて吸収性に優れた薬物が、ヒトにおいて適正なバイオアベイラビリティとなり得ない場合がある。本発明は、特にヒトにおいて、親化合物の有益なバイオアベイラビリティを提供する式(I)で示されるプロドラッグ化合物を提供する。例えば、実験セクション(セクションB、インビボ)において示されるように、実施例1の化合物は、例えば、投与直後(例えば、約1時間後)に主要成分として血液中にて検出され得る実施例3の化合物に変換され、故に、親化合物への有効かつ有益な変換を示す。

40

【0086】

上記の使用について、必要な用量は、もちろん、投与様式、処置しようとする特定の症状および所望の効果によって変わるであろう。一般に、体重1kgにつき約0.02~25mgの一日量で全身的に得られる満足のいく結果が示される。大型哺乳動物、例えば、ヒトにける所定の一日量は、典型的には、約0.2mg~約2gの範囲で、好都合には、

50

例えば 1 日 4 回までの分割量でまたは遅延形態で、投与され得る。経口投与に適した単位投与形態は、典型的には、活性成分を約 0.1 ~ 500 mg 含有し得る。

【0087】

本発明の化合物は、いずれかの慣用経路によって、特に非経口的に、例えば注射用液剤または懸濁剤の剤形で、または経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の剤形で、または局所的に、例えばローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の剤形で、または経鼻剤形もしくは坐剤剤形で、投与され得る。局所投与は、例えば、皮膚に対してであり得る。局所投与のさらなる剤形は、眼に対するものであり得る。本発明の化合物を少なくとも 1 種類の医薬上許容される担体または希釈剤と合わせて含有する医薬組成物は、医薬上許容される担体または希釈剤と混合することによって慣用的な方法で製造され得る。

10

【0088】

本発明の化合物は、遊離形態または医薬上許容される塩の形態または水和物の形態、例えば上記したような形態で投与され得る。このような塩または水和物は、慣用的な方法で製造され得、典型的には、遊離化合物と同程度の活性を示し得る。

【0089】

上記にしたがって、本発明は、また、以下のものを提供する：

(1) 医薬として使用するための本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物；

(2) PKC 阻害剤として使用するための、例えば上記の特定適応症のいずれかに使用するための、本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物；

20

(3) 本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物を、1 種類以上の医薬上許容される希釈剤または担体と一緒に含有する、例えば上記適応症のいずれかに使用するための、医薬組成物；

(4) 本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の有効量を対象体に投与することを含む、PKC 活性化が一因となるかまたは関与している疾患または症状の治療方法または予防方法、例えば治療を必要としている対象体における上記の特定適応症のいずれかの治療方法；

(5) 上記で示されるような、PKC 活性化が一因となるかまたは関与している疾患または症状の治療用または予防用医薬の製造のための、本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の使用。

30

【0090】

組合せ

本発明の化合物は、唯一の活性成分として、または、例えば免疫抑制療法もしくは免疫調節療法における、他の薬物、または、例えば急性または慢性の同種移植片または異種移植片拒絶反応または炎症性疾患または自己免疫疾患の治療または予防のための、他の抗炎症剤、化学療法剤または抗感染症薬、例えば抗ウイルス薬、例えば抗レトロウイルス薬または抗生物質と、例えばアジュバントとして、組み合わせ、投与され得る。

【0091】

例えば、本発明の化合物は、下記のものと一緒に組み合わせ使用することができる：カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン A、ISA247 または FK506；mTOR 阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、CCI779、ABT578、TAF93、AP23573、AP23464、AP23841、bアイオリムス7またはバイオリムス9；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えば ABT-281、ASM981 など；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸または塩；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシシスパガリンまたはその免疫抑制性ホモログ、アナログもしくは誘導体；PKC 阻害剤、例えば WO02/38561 または WO03/82859 に記載されているもの、例えば実施例 56 または 70 の化合物；S1P 受容体アゴニストまたは調節剤、例えばリン酸化されていてもよい FTY720 また

40

50

はそのアナログ、例えばリン酸化されていてもよい 2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]エチル - 1, 3 - プロパンジオールまたは 1 - { 4 - [1 - (4 - シクロヘキシル - 3 - トリフルオロメチル - ベンジルオキシイミノ) - エチル] - 2 - エチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸またはその医薬上許容される塩；免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば、白血球受容体、例えば M H C、C D 2、C D 3、C D 4、C D 7、C D 8、C D 25、C D 28、C D 40、C D 45、C D 52、C D 58、C D 80、C D 86 またはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体；他の免疫調節化合物、例えば、C T L A 4 の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組換え結合分子、例えば非 - C T L A 4 タンパク質配列と結合した C T L A 4 の少なくとも細胞外部分またはその変異体、例えば C T L A 4 I g (例えば指定 A T C C 6 8 6 2 9) またはその変異体、例えば L E A 2 9 Y；接着分子阻害剤、例えば L F A - 1 アンタゴニスト、I C A M - 1 アンタゴニストまたは I C A M - 3 アンタゴニスト、V C A M - 4 アンタゴニストまたは V L A - 4 アンタゴニスト、例えばナタリズマブ (A N T E G R E N (登録商標))；または抗ケモカイン抗体または抗ケモカイン受容体抗体、または低分子量ケモカイン受容体抗体、例えば抗 M C P - 1 抗体。

【 0 0 9 2 】

本発明の化合物は、また、他の抗増殖剤と組み合わせて使用することができる。かかる抗増殖剤としては、下記のもものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

(i) アロマターゼ阻害剤、例えばステロイド類、特にエキセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに、特に、非ステロイド類、特にアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、および特にレトロゾール；

(i i) 抗エストロゲン、例えばタモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェン；

(i i i) トポイソメラーゼ I 阻害剤、例えばトボテカン、イリノテカン、9 - ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシンコンジュゲート P N U - 1 6 6 1 4 8 (W O 9 9 / 1 7 8 0 4 の化合物 A 1)；

(i v) トポイソメラーゼ I I 阻害剤、例えばアントラサイクリン系薬剤、ドキソルピシン (リポソーム製剤、例えば C A E L Y X TM を含む)、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン、アントラキノン系薬剤、ミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシン系薬剤、エトポシドおよびテニポシド；

(v) 微小管活性剤、例えばタキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ビンカルカロイド類、例えば、ビンブラスチン、特に硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビン、ディスコデルモリド、およびエポチロン類、例えばエポチロン B または D；

(v i) アルキル化化合物、例えばシクロホスファミド、イフォスファミドおよびメルファラン；

(v i i) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；

(v i i i) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

(i x) C O X - 2 阻害剤、例えば、セレコキシブ (C e l e b r e x (登録商標))、ロフェコキシブ (V i o x x (登録商標)) およびルミラコキシブ (C O X 1 8 9)；

(x) M M P 阻害剤；

(x i) m T O R 阻害剤；

(x i i) 抗新生物代謝拮抗剤、例えば 5 - フルオロウラシル、テガフル、カベシタピン、クラドリピン、シタラピン、リン酸フルダラピン、フルオロウリジン、ゲムシタピン、6 - メルカプトプリン、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、エダトレキサートおよびかかる化合物の塩類、さらにまた Z D 1 6 9 4 (R A L T I T R E X E D TM)、L Y 2 3 1 5 1 4 (A L I M T A TM)、L Y 2 6 4 6 1 8 (L O M O T R E X O L TM) および O G T 7 1 9；

(x i i i) プラチン化合物、例えばカルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチン；

10

20

30

40

50

(xiv) タンパク質キナーゼ活性を低減する化合物およびさらに抗血管形成化合物、例えば (i) 血管内皮増殖因子 (VEGF) (b) 上皮増殖因子 (EGF)、c-Src、プロテインキナーゼC、血小板由来増殖因子 (PDGF)、Bcr-Abl チロシンキナーゼ、c-Kit、Flt-3 およびインスリン様増殖因子 I 受容体 (IGF-IR) およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK); (ii) イマチニブ、ミドスタウリン、IressaTM (ZD1839)、CGP75166、パタラニブ、ZD6474、GW2016、CHIR-200131、CEP-7055/CEP-5214、CP-547632 および KRN-633; (iii) サリドマイド (THALOMID)、セレコキシブ (Celebrex)、SU5416 および ZD6126;

(xv) ギナドレリンアゴニスト、例えばアバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリン;

(xvi) 抗アンドロゲン、例えばピカルタミド (CASODEXTM);

(xvii) ベンガミド類;

(xviii) ビスホスホネート類、例えばエチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸;

(xix) 抗増殖性抗体、例えばトラスツマブ (HerceptinTM)、トラスツマブ-DM1、エルロチニブ (TarcevaTM)、ペバシズマブ (AvastinTM)、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、PRO64553 (抗CD40) および 2C4 抗体;

(xx) テモゾロミド (TEMODAL (登録商標));

(xxi) スタチン系薬剤。

【0093】

コード番号、一般名および商品名によって同定される活性薬剤の構造は、標準的概説書 "The Merck Index" の現行版からまたはデータベース、例えば Patents International (例えば IMS World Publications) から取り得る。

【0094】

上記に従って、本発明は、さらに以下のものを提供する:

(6) 治療上有効量の a) 式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物および b) 第 2 の薬剤を、例えば付随してまたは順次に、共投与することを含む上記で定義した方法 (ここで、第 2 の薬剤は、例えば上記の特定適応症のいずれかに使用するためのものである);

(7) 治療上有効量の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物および第 2 の薬剤を含む組合せ剤、例えばキット (ここで、第 2 の薬剤は、例えば上記のものである)。

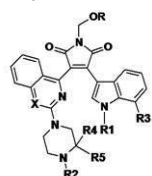
【0095】

本発明の化合物が他の免疫抑制剤/免疫調節剤、抗炎症剤または抗新生物剤 (例えば、上記のもの) と組み合わせて投与される場合、共投与される薬剤の投与量は、もちろん、使用される併用薬剤の種類、または使用される特定の薬剤、または処置される症状などに応じて変わるであろう。

【0096】

別の実施態様では、式 (I):

【化 13】



(I)

10

20

30

40

50

[式中、X は、C H または N であり；R は、H または PO_3H_2 であり；R 1 は、H または C_{1-4} アルキルであり；R 2 は、H または C_{1-4} アルキルであり；R 3 は、H、 C_{1-4} アルキル、C N、H a l または O H であり；R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H、または C_{1-4} アルキルであるか；または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する]

で示される化合物の製造方法であって、

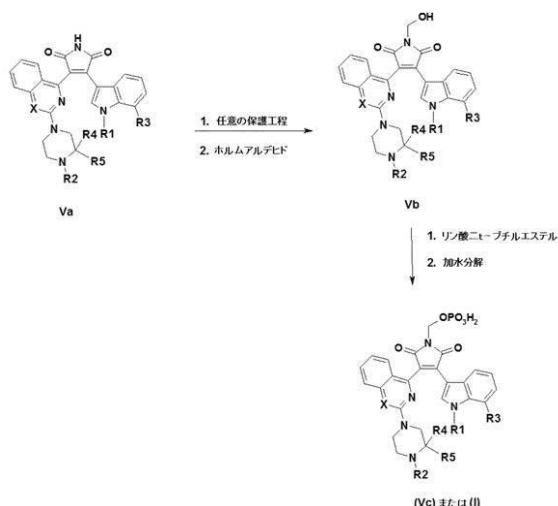
(a) 任意に、R 1 および / または R 2 が水素である化合物の場合、式 (V a) で示されるマレイミドを T H F またはジクロロメタンのような溶媒および / またはトリエチルアミンのような塩基の存在下または不在下にて例えば二炭酸ジ - tert - ブチルで処理することによって、必要に応じて R 1 および / または R 2 において水素の代わりに tert - ブトシカルボニル基を含む式 (V a) で示されるマレイミドを得ること；

(b) 保護されていてもよい式 (V a) で示されるマレイミドを溶媒および / または炭酸カリウムのような塩基の存在下または不在下にて例えばホルムアルデヒドで処理することによって、R = H である式 (V b) で示されるアルコールを得ること；

(c) 任意に、式 (V b) で示されるアルコールを典型的には塩基 (例えば、D B U またはトリメチルアミン) の存在下にて例えばトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、典型的には塩基 (例えば、D B U またはトリメチルアミン) の存在下にてリン酸化剤 (例えばリン酸エステル、例えばリン酸ジ - tert - ブチルエステル) で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒 (例えば、T H F、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたは同類のもの) の不在下または存在下にて適当な酸 (例えば、塩酸または T F A) で処理して、一般式 (I) で示される最終生成物を得るか、または代替工程 (c) として、式 (V b) で示されるアルコールをリン酸エステル (例えばリン酸二 tert - ブチルエステル) で、例えばミツノブ反応条件下にて直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、例えばトリフルオロ酢酸で例えばジクロロメタン中にて加水分解して、式 (I) で示される最終生成物を得ること

を含む方法が提供される。

【化 1 4】

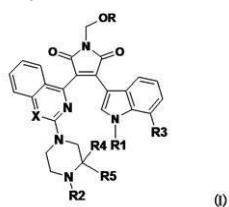


以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式 (I) :

【化 1】



[式中、

X は、C H または N であり；

R は、H または $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；R 1 は、H または C_{1-4} アルキルであり；R 2 は、H または C_{1-4} アルキルであり；R 3 は、H、 C_{1-4} アルキル、C N、H a l または O H であり；

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または C_{1-4} アルキルであるか；または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

[2]

X が C H であり；

R が H であり；

R 1 が H であり；

R 2 が H または C_{1-4} アルキルであり；R 3 が H または C_{1-4} アルキルであり；

R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか；または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

[1] に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

[3]

X が N であり；

R が $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；

R 1 が H であり；

R 2 が H または C_{1-4} アルキルであり；

R 3 が H であり；

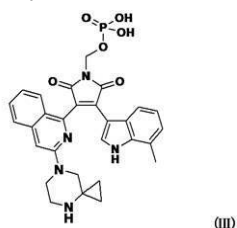
R 4 および R 5 がお互いに独立して H であるか；または R 4 および R 5 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

[1] に記載の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

[4]

式 (I I I)：

【化 2】



10

20

30

40

50

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物である [1] に記載の化合物。

[5]

リン酸モノ - [3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル] エステル水和物である、 [1] または [4] に記載の化合物。

[6]

3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2 , 5 - ジオンまたはその医薬上許容される塩である、 [1] または [2] に記載の化合物。

10

[7]

リン酸モノ - { 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル } エステルまたはその医薬上許容される塩である、 [1] または [3] に記載の化合物。

[8]

特に P K C または他のキナーゼのメディエーターが一因となる障害または疾患の処置に使用するための、医薬として使用するための [1] ~ [7] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物。

20

[9]

P K C 活性化が一因となるかまたは関与する疾患または症状の治療または予防を必要とする対象体における当該治療または予防の方法であって、該対象体に [1] ~ [7] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の有効量を投与することを含む、方法。

[10]

当該治療または予防が、T リンパ球、B リンパ球、マスト細胞、好酸球または心筋細胞が介在し得、故に、臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、アテローム性動脈硬化症、脳梗塞、血管形成術のような血管損傷に起因する血管閉塞、再狭窄、線維症（特に、肺であるが、腎線維症のような他のタイプの線維症も）、血管新生、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、C N S 病、例えば、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症、癌、感染性疾患、例えば、A I D S、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血 / 再灌流損傷、例えば、心筋梗塞、脳卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、または外傷性ショックに適応し得る、 [8] に記載の使用のための化合物または [9] に記載の処置方法。

30

[11]

当該治療または予防が臓器または組織の同種移植または異種移植の急性または慢性の拒絶反応、移植片対宿主病、宿主体移植片病、多発性硬化症、乾癬または関節リウマチに立ち向かうものである、 [8] に記載の使用のための化合物または [9] に記載の処置方法。

40

。

[12]

[1] ~ [7] いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは水和物の治療上有効量、および第 2 の薬剤を含む、組合せ、例えばキット。

[13]

好ましくは、特に図 1 および / または表 1 に示されるような、9 . 5 2 5、1 6 . 3 5 6、1 7 . 0 9 1、1 8 . 0 0 5、2 0 . 8 5 9（各々、 ± 0.2 ）の屈折角 2 でのピークのうち、少なくとも 1 つ、好ましくは 2 つ、より好ましくは 3 つ、さらに好ましくは 4 つ、特に 5 つ、最も好ましくは全てを有する X 線粉末回折パターンを有する、リン酸モノ - [3 - [3 - (4 , 7 - ジアザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - イソキノリン - 1 - イル]

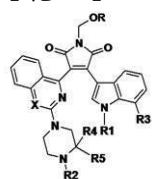
50

- 4 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - イルメチル]エステル、特にその一水和物、の結晶体。

[1 4]

[1] で定義した式 (I) :

【化 3】



(I)

10

[式中、

X は、C H または N であり；

R は、H または $\text{P O}_3\text{H}_2$ であり；

R 1 は、H；または C_{1-4} アルキルであり；

R 2 は、H；または C_{1-4} アルキルであり；

R 3 は、H； C_{1-4} アルキル；C N；H a l；または O H であり；and

R 4 および R 5 は、お互いに独立して、H または C_{1-4} アルキルであるか；または R 4 および R 5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル基を形成する、

20

で示される化合物の製造方法であって、

(a) 任意に、R 1 および / または R 2 が水素である化合物の場合、式 (V a) で示されるマレイミドを T H F またはジクロロメタンのような溶媒および / またはトリエチルアミンのような塩基の存在下または不在下にて例えば二炭酸ジ - tert - ブチルで処理することによって、必要に応じて R 1 および / または R 2 において水素の代わりに tert - ブトシカルボニル基を含む式 (V a) で示されるマレイミドを得ること；

(b) 保護されていてもよい式 (V a) で示されるマレイミドを溶媒および / または炭酸カリウムのような塩基の存在下または不在下にて例えばホルムアルデヒドで処理することによって、R = H である式 (V b) で示されるアルコールを得ること；

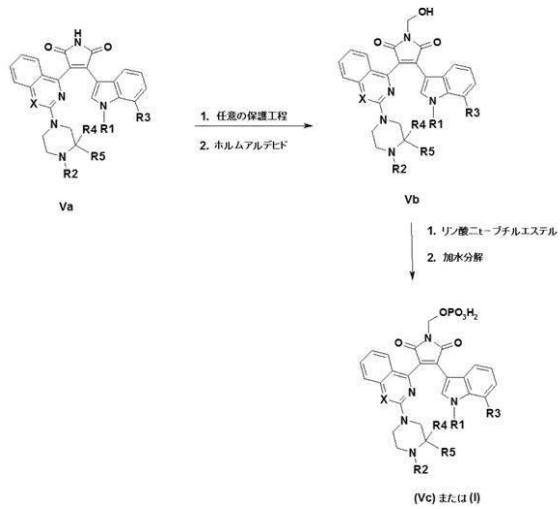
30

(c) 任意に、式 (V b) で示されるアルコールを典型的には塩基 (例えば、D B U またはトリメチルアミン) の存在下にて例えばトリクロロアセトニトリルで処理して、反応性エステルを形成し、次いで、典型的には塩基 (例えば、D B U またはトリメチルアミン) の存在下にてリン酸化剤 (例えばリン酸エステル、例えばリン酸ジ - tert - ブチルエステル) で処理し、次いで、得られたエステル中間体を溶媒 (例えば、T H F、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたは同類のもの) の不在下または存在下にて適当な酸 (例えば、塩酸または T F A) で処理して、一般式 (I) で示される最終生成物を得るか、または代替工程 (c) として、式 (V b) で示されるアルコールをリン酸エステル (例えばリン酸二 tert - ブチルエステル) で、例えばミツノブ反応条件下にて直接反応させて、リン酸エステルを得、次いで、例えばトリフルオロ酢酸で例えばジクロロメタン中にて加水分解して、式 (I) で示される最終生成物を得ること

40

を含む方法。

【化 4】



10

【図 1】

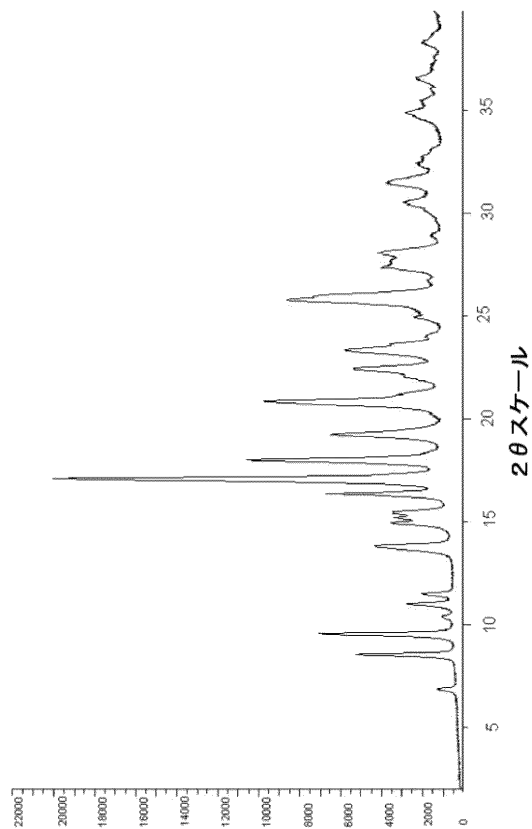


Figure 1

【図 2】

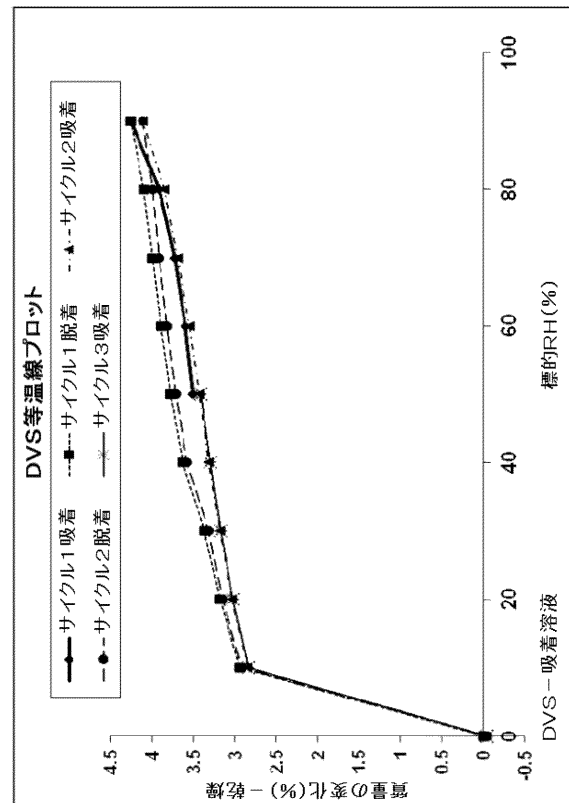


Figure 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
		A 6 1 K 31/496	

- (72)発明者 ナイジェル・グレアム・クック
スイス4 0 0 2バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 リタ・ラモス
スイス4 0 0 2バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 カラン・カメルトアン
スイス4 0 0 2バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 マウリス・ファン・エイス
スイス4 0 0 2バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表2 0 0 5 - 5 2 7 5 6 3 (J P , A)
特表2 0 0 4 - 5 1 3 1 6 8 (J P , A)
中国特許出願公開第1 0 1 8 1 2 0 9 7 (C N , A)
特表2 0 0 3 - 5 1 1 4 4 9 (J P , A)
European Journal of Pharmaceutical Sciences , 2 0 0 8 年 , vol.34 , p.110-117

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D
C 0 7 F
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)