

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-531449

(P2014-531449A)

(43) 公表日 平成26年11月27日 (2014. 11. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 H	4 C 0 5 0
C 0 7 D 487/04 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04 1 4 3	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519 Z N A	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-531222 (P2014-531222)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月20日 (2012. 9. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月15日 (2014. 5. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/068504
 (87) 国際公開番号 W02013/041605
 (87) 国際公開日 平成25年3月28日 (2013. 3. 28)
 (31) 優先権主張番号 11182020.5
 (32) 優先日 平成23年9月20日 (2011. 9. 20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

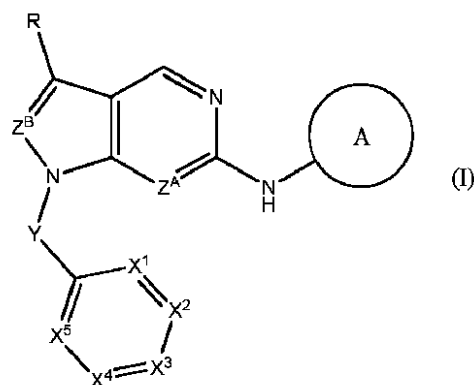
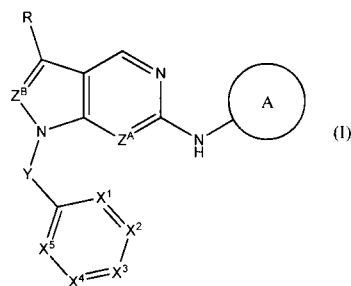
(71) 出願人 508085534
 セルゾーム リミティッド
 イギリス国, ミドルセックス州, プレント
 フォード, グレート ウェスト ロード,
 9 8 0
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋
 (74) 代理人 100137497
 弁理士 大森 未知子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのピラゾロ [4, 3-c] ピリジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :



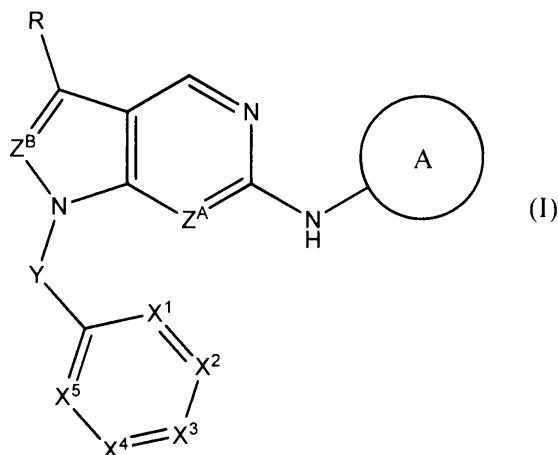
の化合物に関し、式中、 $X^1 \sim X^5$ 、 Y 、 Z^A 、 Z^B 、 R および A は、明細書本文および請求項に記載の意味を有する。この化合物は、免疫学的、炎症性、自己免疫性、アレルギー性の障害および免疫学的なことが関係している疾患の治療または予防のためのキナーゼ阻害剤として有用である。本発明は、この化合物を含む医薬組成物および薬剤としてのその使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

R は H または F であり、

Z^A および Z^B は独立して、CH および N からなる群から選択され、

20

環 A はフェニル、ナフチル、芳香族 5 ~ 6 員ヘテロシクリルまたは芳香族 9 ~ 11 員ヘテロビシクリルであり、環 A は 1 つ以上の R¹ で置換されていてもよく、

各 R¹ は独立してハロゲン、CN、C(O)OR²、OR²、C(O)R²、C(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂N(R²R^{2a})、S(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂R²、S(O)R²、N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})、SR²、N(R²R^{2a})、NO₂、OC(O)R²、N(R²)C(O)R^{2a}、N(R²)S(O)₂R^{2a}、N(R²)S(O)R^{2a}、N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R²R^{2a})、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたは C₂₋₆ アルキニルであり、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

30

R²、R^{2a}、R^{2b} は独立して H、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

R³ はハロゲン、CN、C(O)OR⁴、OR⁴、C(O)R⁴、C(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂N(R⁴R^{4a})、S(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂R⁴、S(O)R⁴、N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b})、SR⁴、N(R⁴R^{4a})、NO₂、OC(O)R⁴、N(R⁴)C(O)R^{4a}、N(R⁴)S(O)₂R^{4a}、N(R⁴)S(O)R^{4a}、N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)C(O)OR^{4a}、OC(O)N(R⁴R^{4a})または T¹ であり、

40

R⁴、R^{4a}、R^{4b} は独立して H、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T¹ は C₃₋₇ シクロアルキル、飽和 4 ~ 7 員ヘテロシクリルまたは飽和 7 ~ 11 員ヘテロビシクリルであり、T¹ は 1 つ以上の R¹⁰ で置換されていてもよく、これらの R¹⁰ は同じであるかまたは異なり、

Y は (C(R⁵R^{5a}))_n であり、

50

n は 0、1、2、3 または 4 であり、

R^5 、 R^{5a} は独立して H および非置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、または共同でオキソ (= O) を形成し、

あるいは、 R^5 、 R^{5a} は連結されて非置換 C_{3-7} シクロアルキルを形成してもよく、

X^1 は $C(R^6)$ または N であり、 X^2 は $C(R^{6a})$ または N であり、 X^3 は $C(R^{6b})$ または N であり、 X^4 は $C(R^{6c})$ または N であり、 X^5 は $C(R^{6d})$ または N であり、ただし、N であるのは、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち、最多でも 2 つであり、

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は独立して R^{6e} 、H、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^7$ 、 OR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$ 、 $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$ 、 SR^7 、 $N(R^7R^{7a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^7$ 、 $N(R^7)C(O)R^{7a}$ 、 $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$ 、 $N(R^7)S(O)R^{7a}$ 、 $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$ 、 $N(R^7)C(O)OR^{7a}$ 、 $OC(O)N(R^7R^{7a})$ 、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{11} で置換されていてもよく、これらの R^{11} は同じであるかまたは異なり、ただし R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} の 1 つは R^{6e} であり、

R^{6e} は $N(R^7)C(O)C(R^{11a}) = C(R^{11b}R^{11c})$ 、 $N(R^7)S(O)_2C(R^{11a}) = C(R^{11b}R^{11c})$ または $N(R^7)C(O)C(R^{11a})$ であり、

あるいは、対 R^6/R^{6a} 、 R^{6a}/R^{6b} の 1 つは連結されて環 T^3 を形成してもよく、

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は独立して H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^8 で置換されていてもよく、これらの R^8 は同じであるかまたは異なり、

R^8 はハロゲン、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ または T^2 であり、

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は独立して H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{12} で置換されていてもよく、これらの R^{12} は同じであるかまたは異なり、

R^{10} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、オキソ (= O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、 $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるか

10

20

30

40

50

または異なり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{14} で置換されていてよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{11} 、 R^{12} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{15}$ 、 OR^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 SR^{15} 、 $N(R^{15}R^{15a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ 、 $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ および T^2 からなる群から選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} は独立してH、ハロゲン、CN、 OR^{15} 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1つ以上の R^{14} で置換されていてよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は独立してH、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

R^{14} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{16}$ 、 OR^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2R^{16}$ 、 $S(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 SR^{16} 、 $N(R^{16}R^{16a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ または $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$ であり、

R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{16b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T^2 はフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリルまたは7～11員ヘテロビシクリルであり、 T^2 は1つ以上の R^{17} で置換されていてよく、これらの R^{17} は同じであるかまたは異なり、

T^3 はフェニル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクリルであり、 T^3 は1つ以上の R^{18} で置換されていてよく、これらの R^{18} は同じであるかまたは異なり、

R^{17} 、 R^{18} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{19}$ 、 OR^{19} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{19}$ 、 $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2R^{19}$ 、 $S(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 SR^{19} 、 $N(R^{19}R^{19a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ 、 $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{20} で置換されていてよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{19} 、 R^{19a} 、 R^{19b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルお

10

20

30

40

50

よび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{20} で置換されていてもよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{20} はハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^{21}$ 、 OR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 SR^{21} 、 $N(R^{21}R^{21a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ または $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$ であり、

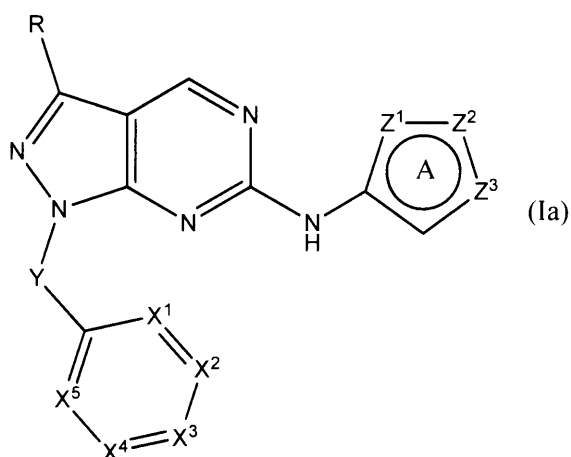
R^{21} 、 R^{21a} 、 R^{21b} は独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる]

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

式 (I) の環 A、 Z^A 、 Z^B が、式 (Ia) :

【化 2】

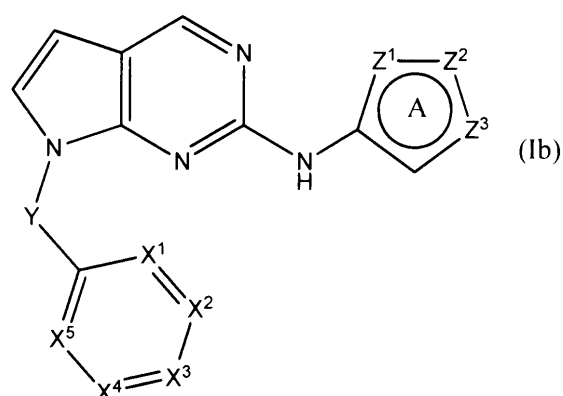


を与えるように定義され、環 A が芳香族 5 員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも 1 つは N であり、 R 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項 1 で定義した通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I) の環 A、 Z^A 、 Z^B 、 R が、式 (Ib) :

【化 3】



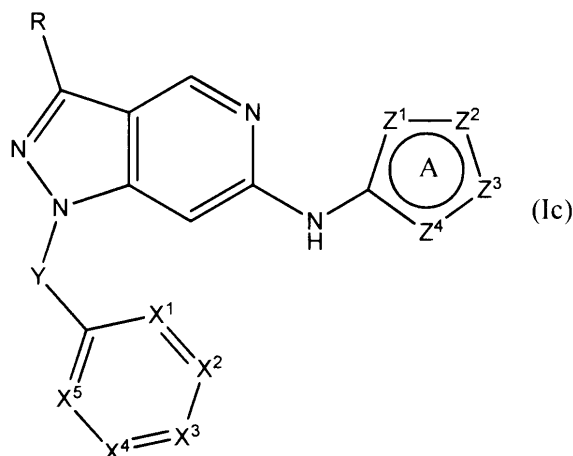
を与えるように定義され、環 A が 5 員芳香族複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立

して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも1つは N であり、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項1で定義した通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式(I)の環A、 Z^A 、 Z^B が、式(Ic)：

【化4】



10

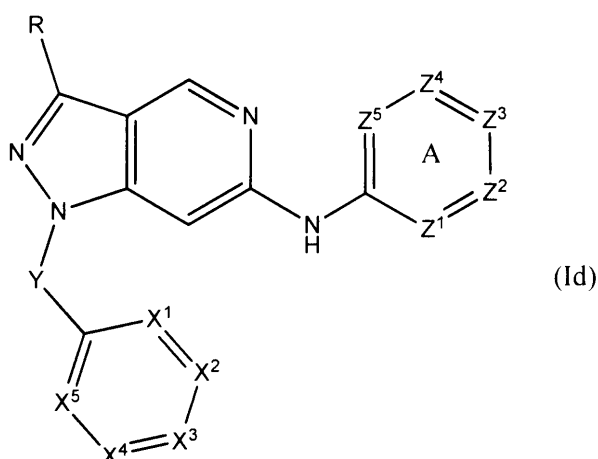
を与えるように定義され、環Aが芳香族5員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は独立して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも1つは N または $N(R^1)$ であり、 R 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項1で定義した通りである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

式(I)のA、 Z^A 、 Z^B が、式(Id)：

【化5】



30

を与えるように定義され、環Aにおける Z^1 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^2 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^3 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^4 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^5 は $C(R^1)$ または N であり、ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 のうち、 N であるのは最多で2つであり、

40

2つの隣接する R^1 は連結されて、 $Z^1 \sim Z^5$ を含む環と共に芳香族二環式環 T^0 を形成してもよく、

T^0 は芳香族9～11員ヘテロビシクリル、ナフチル、インデニルまたはインダニルであり、 T^0 は1つ以上の R^{1a} で置換されていてもよく、これらの R^{1a} は同じであるかまたは異なり、

R^{1a} はハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^2$ 、 OR^2 、オキソ(=O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)_2N$

50

($R^2 R^2 a$)、 $S(O)N(R^2 R^2 a)$ 、 $S(O)_2 R^2$ 、 $S(O) R^2$ 、 $N(R^2)S(O)_2 N(R^2 a R^2 b)$ 、 $N(R^2)S(O)N(R^2 a R^2 b)$ 、 SR^2 、 $N(R^2 R^2 a)$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2 a$ 、 $N(R^2)S(O)_2 R^2 a$ 、 $N(R^2)S(O)R^2 a$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2 a R^2 b)$ 、 $N(R^2)C(O)OR^2 a$ 、 $OC(O)N(R^2 R^2 a)$ 、 T^1 または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは 1 つ以上の R^3 で置換されていてもよく、これらの R^3 は同じであるかまたは異なり、 R 、 R^1 、 R^2 、 $R^2 a$ 、 $R^2 b$ 、 R^3 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項 1 で定義した通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R が H である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

Y が CH_2 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^6 、 $R^6 a$ 、 $R^6 b$ 、 $R^6 c$ 、 $R^6 d$ のうちの 0 個または 1 つが N である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^6 、 $R^6 a$ 、 $R^6 b$ 、 $R^6 c$ 、 $R^6 d$ が独立して $R^6 e$ 、 H 、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、ただし、 R^6 、 $R^6 a$ 、 $R^6 b$ 、 $R^6 c$ 、 $R^6 d$ の 1 つは $R^6 e$ である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} が独立して H および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-4} アルキルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^6 a$ が $R^6 e$ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^6 e$ が $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHC(O)CH=C(CH_3)_2$ 、 $NHS(O)_2 CH=CH_2$ または $NHC(O)CCH$ である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A がピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、フェニルまたはピリジル環である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

同じであるかまたは異なる 0、1 または 2 個の R^1 が H 以外のものである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 が C_{1-4} アルキルであり、1 または 2 個の R^3 で置換されていてもよく、これらの R^3 は同じであるかまたは異なる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 がハロゲン、 CN 、 OR^4 、 $C(O)N(R^4 R^4 a)$ または $C(O)T^1$ である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

$N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド$ 、
 $N-(2-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド$ 、

10

20

30

40

50

N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) プロピオルアミド、
N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) エテンスルホンアミド、

N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) メタクリルアミド、
3 - メチル - N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ブト - 2 - エンアミド、

10

N - (3 - ((2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) フェニル) エテンスルホンアミド、

N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド、

N - (3 - ((2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド、および

N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な担体と共に、任意で 1 種以上の他の医薬組成物と組み合わせて含んでなる、医薬組成物。

【請求項 19】

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

30

J A K 3、B T K、B L K、I T KまたはT E Cに関連した疾患または障害を治療または予防する方法で使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

移植拒絶反応の免疫学的、炎症性、自己免疫性若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植片対宿主病を治療または予防する方法で使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 22】

増殖性疾患を治療または予防する方法において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 23】

J A K 3、B T K、B L K、I T KまたはT E Cに関連した疾患および障害を治療または予防するための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 24】

患者 / 患者に治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、J A K 3、B T K、B L K、I T KまたはT E Cに関連した疾患および障害からなる群から選択される 1 つ以上の病態を、それを必要としている哺乳動物の患者 / 患者において治療する、制御する、進行遅延させる、または予防する方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シグナル伝達、増殖、サイトカイン分泌等の細胞活動を調節するにあたってタンパク質キナーゼ活性を調節するのに有用な、薬学的に許容可能な塩を含めた新規な分類のキナーゼ阻害剤に関する。より具体的には、本発明では、キナーゼ活性、特にJAK3、BTK、BLK、ITKおよびTEC活性並びに上述したような細胞活動に関係したシグナル伝達経路を阻害する化合物を提供する。さらに、本発明は上記の化合物を含む、例えば免疫学的、炎症性、自己免疫性またはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植拒絶反応または移植片対宿主病を治療または予防するための医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

キナーゼはタンパク質、脂質、糖、ヌクレオシドおよび他の細胞代謝産物のリン酸化を触媒し、また真核細胞の生理の全ての局面において重要な役割を果たす。特に、タンパク質キナーゼおよび脂質キナーゼは、細胞外メディエータまたは刺激、例えば増殖因子、サイトカインまたはケモカインに応答した細胞の活性化、増殖、分化および生存を制御するシグナル伝達事象に関与している。一般に、タンパク質キナーゼは、チロシン残基を優先的にリン酸化するものと、セリンおよび/またはスレオニン残基を優先的にリン酸化するものという2つの群に分類される。チロシンキナーゼには、膜貫通増殖因子受容体、例えば上皮増殖因子受容体(EGFR)および細胞質非受容体型キナーゼ、例えばTECキナーゼ、ヤヌスキナーゼ(JAK)が含まれる。

20

【0003】

TECファミリーのキナーゼには5つのメンバー(TEC、BTK、ITK、RLK、BMX)が含まれ、これらは主に造血細胞で発現し、また免疫受容体、例えば高親和性IgE受容体(FcRI)、T細胞抗原受容体(TCR)、B細胞受容体(BCR)を介したシグナル伝達において中心的な役割を果たす。TECファミリーのメンバーは、共通のタンパク質ドメイン構成を有する。TECファミリーのメンバーは、アミノ末端プレクストリン相同(PH)ドメイン、1つまたは2つのプロリンリッチ領域を有するTEC相同ドメイン、SRC相同3(SH3)および2(SH2)タンパク質相互作用ドメイン並びにカルボキシ末端キナーゼドメインを有する。TECファミリーキナーゼの活性化には幾つかのステップ、すなわちプレクストリン相同ドメインを介した細胞膜へのリクルートメント、SRCファミリーキナーゼによるリン酸化および免疫受容体シグナル伝達複合体近傍へとタンパク質を移動させるタンパク質との相互作用を必要とする(Schwartzberg et al., 2005, Nature Reviews Immunology 5, 284-295)。

30

【0004】

TECファミリーキナーゼは、B細胞の発生および活性化に必須である。変異したBTKを有する患者はB細胞発生における遮断を示し、その結果、B細胞および形質細胞をほぼ完全に欠くこととなり、免疫グロブリンレベルは低下し、液性免疫応答が損なわれる。

【0005】

加えて、TECキナーゼは、高親和性IgE受容体(FcRI)を介したマスト細胞活性化に関与している。ITKおよびBTKはマスト細胞で発現し、FcRI架橋によって活性化される。気道経路でアレルゲンに曝露されると、ITK欠損マウスにおいて、急性期および遅延型の両方の炎症性アレルギー反応は著しく低下する。重要なのは、野生型レベルのアレルゲン特異的IgEおよびIgG1であるにも関わらず、気道マスト細胞の脱顆粒が損なわれることである(Forssell et al., 2005, Am. J. Respir. Cell Mol. Bio. 32, 511-520)。

40

【0006】

T細胞は3つのTECキナーゼ(ITK、RLK、TEC)を発現し、これらはT細胞受容体(TCR)の下流で活性化され、またTCRシグナル伝達に関与している。Itkタンパク質をコードしている遺伝子を欠失させた遺伝子操作マウスの研究からは、Itk

50

の生理学および病態生理学的な機能に関する重要な情報が得られる。I t k 欠損 (I t k ^{-/-}) マウスはTヘルパー2 (T_H2) 細胞応答において特異的な欠陥を有し、またアレルギー性喘息のモデルにおいて病状は軽い。逆に、T_H2 細胞媒介性疾患であるアトピー性皮膚炎の患者のT細胞ではI T K 発現が増加する。このため、T_H2 細胞媒介性疾患の治療ターゲットとしてI T K が示唆されている (Schwartzberg et al., 2005, *Nature Reviews Immunology* 5, 284-295)。

【 0 0 0 7 】

創薬において最近注目を浴びている別のキナーゼ群が、非受容体型チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ (J A K) ファミリーである。哺乳動物において、このファミリーには4つのメンバー: J A K 1、J A K 2、J A K 3、チロシンキナーゼ2 (T Y K 2) が含まれる。各タンパク質は、キナーゼドメインおよび触媒的に不活性な偽キナーゼドメインを有する。J A K タンパク質はサイトカイン受容体に、そのアミノ末端 F E R M (バンド - 4 . 1、エズリン、ラディキシン、モエシン) ドメインを介して結合する。サイトカインがその受容体に結合した後、J A K は活性化され、受容体をリン酸化することでシグナル伝達分子、特にシグナル伝達性転写因子 (S t a t) ファミリーのメンバー用のドッキング部位を作り出す (Yamaoka et al., 2004. *The Janus kinases (Jaks). Genome Biology* 5(12): 253)。

【 0 0 0 8 】

哺乳動物において、J A K、J A K 2 および T Y K 2 は広範に発現する。対照的に、J A K 3 は主に造血細胞で発現し、発現は細胞の発生および活性化によって高度に調整されている (Musso et al., 1995. 181(4):1425-31)。

【 0 0 0 9 】

J A K 欠損細胞株および標的遺伝子破壊マウスの研究は、サイトカインシグナル伝達における J A K の必要不可欠な重複しない機能を明らかにした。J A K 1 ノックアウトマウスは周産期致死表現型を示し、これは吸乳を阻む神経学的作用に関係すると考えられる (Rodig et al., 1998. *Cell* 93(3):373-83)。J A K 2 遺伝子の欠失は、赤血球生成における異常の結果、胎齢 12 . 5 日目に胚性致死に至る (Neubauer et al., 1998. *Cell* 93(3):397-409)。興味深いことに、J A K 3 の欠損は、常染色体劣性重症複合免疫不全症 (S C I D) のヒトにおいて初めて確認された (Macchi et al., 1995. *Nature* 377(6544):65-68)。J A K 3 ノックアウトマウスも S C I D を呈するが、非免疫性の欠陥を示さず、これは免疫抑制剤としての J A K 3 の阻害剤の作用がインビボでは制限され、従って免疫抑制のための有望な薬剤となることを示唆している (Papageorgiou and Wikman 2004, *Trends in Pharmacological Sciences* 25(11):558-62)。

【 0 0 1 0 】

急性巨核芽球性白血病 (A M K L) の患者では、J A K 3 に関する活性化突然変異が観察されている (Walters et al., 2006. *Cancer Cell* 10(1):65-75)。これらの J A K 3 突然変異型は、B a / F 3 細胞を形質転換して因子独立的に増殖させ、またマウスモデルにおいて巨核芽球性白血病の特徴を誘発させ得る。

【 0 0 1 1 】

J A K 3 の阻害に関係した疾患および障害については、例えば国際公開第 0 1 / 4 2 2 4 6 号および第 2 0 0 8 / 0 6 0 3 0 1 号のパンフレットに更に記載されている。

【 0 0 1 2 】

幾つかの J A K 3 阻害剤は文献で報告されており、これらは医療分野で有用となり得る (O' Shea et al., 2004. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(7):555-64)。ある強力な J A K 3 阻害剤 (C P - 6 9 0 5 5 0) が臓器移植の動物モデル (Changelian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888) および臨床試験 (Pesu et al., 2008. *Immunol. Rev.* 223, 132-142 で概説されている) で有効性を示すと報告された。C P - 6 9 0 5 5 0 阻害剤は J A K 3 キナーゼに対して選択的ではなく、J A K 2 キナーゼをほぼ等効力で阻害する (Jiang et al., 2008, *J. Med. Chem.* 51(24):8012-8018)。J A K 2 の阻害は貧血を引き起こし得ることから、J A K 2 より高い効力で J A K 3 を阻害する選択的 J A K 3 阻害剤は

有利な治療特性を有し得ると予測される (Ghoreschi et al., 2009. Nature Immunol. 4, 356-360)。

【0013】

JAK3およびJAK2キナーゼ阻害活性を示すピリミジン誘導体は、国際公開第2008/009458-A号パンフレットに記載されている。JAK経路を調節するまたはJAKキナーゼ、特にJAK3を阻害する病態の治療におけるピリミジン化合物は、国際公開第2008/118822-A号および国際公開第2008/118823号のパンフレットに記載されている。

【0014】

JAK3阻害剤としてのフルオロ置換ピリミジン化合物は国際公開第2010/118986-A号パンフレットに記載されている。JAK阻害剤としてのヘテロシクリルピラゾロピリミジン類似体は国際公開第2011/048082-A号パンフレットに記載されている。

10

【0015】

ピロロピリミジン化合物が、国際公開第2009/098236-A1号、国際公開第2010/100431-A1号および国際公開第2010/129053-A2号のパンフレットに記載されている。

【0016】

ピラゾロピリミジンおよびその調製は、国際公開第2006/063820-A1号パンフレット、国際公開第2011/019780-A1号パンフレットおよびR.V. Fucini et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 18 (2008), 5648-5652から公知である。

20

【0017】

JAK阻害剤は、出願番号PCT/EP2012/056887、PCT/EP2012/064510およびPCT/EP2012/064512並びに国際公開第2012/022681-A2号の国際特許出願にも記載されている。

【0018】

JAK阻害剤は当該分野で公知であるとしても、少なくとも部分的により効果的な薬学的特性、例えば活性、特にJAK2キナーゼより優先しての選択性およびADME特性を有する追加のJAK阻害剤を提供することが求められている。

30

【発明の概要】

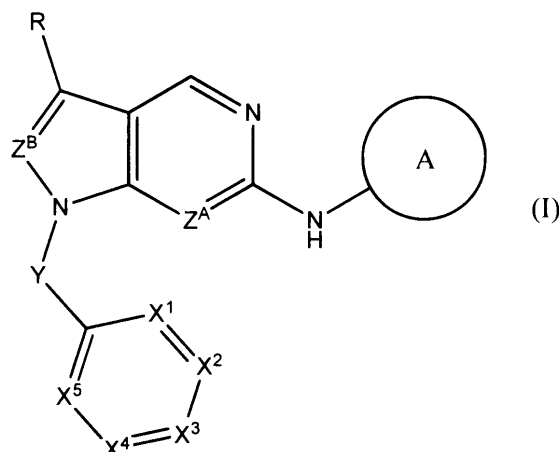
【0019】

したがって、本発明の目的は、JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した障害の治療または予防に効果的となり得る新しい分類のキナーゼ阻害剤を提供することである。

【0020】

したがって、本発明は、式(I)：

【化1】



40

50

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R は H または F であり、

Z^A および Z^B は独立して、C H および N からなる群から選択され、

環 A はフェニル、ナフチル、芳香族 5 ~ 6 員ヘテロシクリルまたは芳香族 9 ~ 11 員ヘテロシクリルであり、環 A は 1 つ以上の R¹ で置換されていてもよく、

各 R¹ は独立してハロゲン、C N、C (O) O R²、O R²、C (O) R²、C (O) N (R² R^{2 a})、S (O)₂ N (R² R^{2 a})、S (O) N (R² R^{2 a})、S (O)₂ R²、S (O) R²、N (R²) S (O)₂ N (R^{2 a} R^{2 b})、N (R²) S (O) N (R^{2 a} R^{2 b})、S R²、N (R² R^{2 a})、N O₂、O C (O) R²、N (R²) C (O) R^{2 a}、N (R²) S (O)₂ R^{2 a}、N (R²) S (O) R^{2 a}、N (R²) C (O) N (R^{2 a} R^{2 b})、N (R²) C (O) O R^{2 a}、O C (O) N (R² R^{2 a})、T¹、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルまたは C_{2 - 6} アルキニルであり、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

R²、R^{2 a}、R^{2 b} は独立して H、T¹、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルからなる群から選択され、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

R³ はハロゲン、C N、C (O) O R⁴、O R⁴、C (O) R⁴、C (O) N (R⁴ R^{4 a})、S (O)₂ N (R⁴ R^{4 a})、S (O) N (R⁴ R^{4 a})、S (O)₂ R⁴、S (O) R⁴、N (R⁴) S (O)₂ N (R^{4 a} R^{4 b})、N (R⁴) S (O) N (R^{4 a} R^{4 b})、S R⁴、N (R⁴ R^{4 a})、N O₂、O C (O) R⁴、N (R⁴) C (O) R^{4 a}、N (R⁴) S (O)₂ R^{4 a}、N (R⁴) S (O) R^{4 a}、N (R⁴) C (O) N (R^{4 a} R^{4 b})、N (R⁴) C (O) O R^{4 a}、O C (O) N (R⁴ R^{4 a}) または T¹ であり、

R⁴、R^{4 a}、R^{4 b} は独立して H、T¹、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルからなる群から選択され、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T¹ は C_{3 - 7} シクロアルキル、飽和 4 ~ 7 員ヘテロシクリルまたは飽和 7 ~ 11 員ヘテロシクリルであり、T¹ は 1 つ以上の R¹⁰ で置換されていてもよく、これらの R¹⁰ は同じであるかまたは異なり、

Y は (C (R⁵ R^{5 a}))_n であり、

n は 0、1、2、3 または 4 であり、

R⁵、R^{5 a} は独立して H および非置換 C_{1 - 6} アルキルからなる群から選択されるか、または共同でオキソ (= O) を形成し、

あるいは、R⁵、R^{5 a} は連結されて非置換 C_{3 - 7} シクロアルキルを形成してもよく、

X¹ は C (R⁶) または N であり、X² は C (R^{6 a}) または N であり、X³ は C (R^{6 b}) または N であり、X⁴ は C (R^{6 c}) または N であり、X⁵ は C (R^{6 d}) または N であり、ただし、N であるのは、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵ のうち、最多でも 2 つであり、

R⁶、R^{6 a}、R^{6 b}、R^{6 c}、R^{6 d} は独立して R^{6 e}、H、ハロゲン、C N、C (O) O R⁷、O R⁷、C (O) R⁷、C (O) N (R⁷ R^{7 a})、S (O)₂ N (R⁷ R^{7 a})、S (O) N (R⁷ R^{7 a})、S (O)₂ R⁷、S (O) R⁷、N (R⁷) S (O)₂ N (R^{7 a} R^{7 b})、N (R⁷) S (O) N (R^{7 a} R^{7 b})、S R⁷、N (R⁷ R^{7 a})、N O₂、O C (O) R⁷、N (R⁷) C (O) R^{7 a}、N (R⁷) S (O)₂ R^{7 a}、N (R⁷) S (O) R^{7 a}、N (R⁷) C (O) N (R^{7 a} R^{7 b})、N (R⁷) C (O) O R^{7 a}、O C (O) N (R⁷ R^{7 a})、T²、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニルおよび C_{2 - 6} アルキニルからなる群から選択され、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6}

10

20

30

40

50

C_6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{11} で置換されていてもよく、これらの R^{11} は同じであるかまたは異なり、ただし R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} の 1 つは R^{6e} であり、

R^{6e} は $N(R^7)C(O)C(R^{11a}) = C(R^{11b}R^{11c})$ 、 $N(R^7)S(O)_2C(R^{11a}) = C(R^{11b}R^{11c})$ または $N(R^7)C(O)C(R^{11a})$ であり、

あるいは、対 R^6/R^{6a} 、 R^{6a}/R^{6b} の 1 つは連結されて環 T^3 を形成してもよく、

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は独立して H、 T^2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^8 で置換されていてもよく、これらの R^8 は同じであるかまたは異なり、

R^8 はハロゲン、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^9aR^{9b})$ 、 $N(R^9)S(O)N(R^9aR^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^9aR^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ または T^2 であり、

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は独立して H、 T^2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{12} で置換されていてもよく、これらの R^{12} は同じであるかまたは異なり、

R^{10} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、オキソ(=O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、 $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は独立して H、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{11} 、 R^{12} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{15}$ 、 OR^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 SR^{15} 、 $N(R^{15}R^{15a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ 、 $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ および T^2 からなる群から選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} は独立して H、ハロゲン、CN、 OR^{15} 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ および C_1-6 アルキルからなる群から選択され、 C_1-6 アルキルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

10

20

30

40

50

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は独立してH、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

R^{14} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{16}$ 、 OR^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2R^{16}$ 、 $S(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 SR^{16} 、 $N(R^{16}R^{16a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ または $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$ であり、

R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{16b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T^2 はフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリルまたは7～11員ヘテロビスクリルであり、 T^2 は1つ以上の R^{17} で置換されていてもよく、これらの R^{17} は同じであるかまたは異なり、

T^3 はフェニル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクリルであり、 T^3 は1つ以上の R^{18} で置換されていてもよく、これらの R^{18} は同じであるかまたは異なり、

R^{17} 、 R^{18} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{19}$ 、 OR^{19} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{19}$ 、 $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2R^{19}$ 、 $S(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 SR^{19} 、 $N(R^{19}R^{19a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ 、 $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{20} で置換されていてもよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{19} 、 R^{19a} 、 R^{19b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{20} で置換されていてもよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{20} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{21}$ 、 OR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 SR^{21} 、 $N(R^{21}R^{21a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ または $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$ であり、

R^{21} 、 R^{21a} 、 R^{21b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる。

【0021】

驚くべきことに、理論により拘束するものではないが、本発明の化合物は、そのタンパク質標的と共有結合を形成するキナーゼ阻害剤として作用し得ること、またしたがって、

標的タンパク質に不可逆的に結合して標的タンパク質を永久に失活させ得ることから、非共有結合の阻害剤より有利な特性を有し得ることが判明した。標的の不可逆的な阻害後、その機能を回復させるためには、そのタンパク質の再合成が必要となる。したがって、薬剤の作用が持続的であると、薬剤の薬力学が薬物動態の曝露から分離され得る (Singh et al., 2011. Nat. Rev. Drug Discov. 10(4): 307-317; Singh et al., 2010. Curr. Opin. Chem. Biol. 14(4):475-480)。

【発明の具体的説明】

【0022】

変数または置換基を様々な変種の群から選択でき且つそのような変数または置換基が2回以上生じる場合、それぞれの変種は同じであるかまたは異なり得る。

10

【0023】

本発明の趣旨において、用語を以下の通りに使用する。

【0024】

「置換されていてもよい」という表現は、非置換または置換を意味する。一般に、ただし以下に限定するものではないが、「1つ以上の置換基」とは、1、2または3つ、好ましくは1または2つ、より好ましくは1つの置換基を意味する。一般に、これらの置換基は同じであるか、または異なり得る。

【0025】

「アルキル」は、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、本明細書で更に指定するような置換基で置き換え得る。

20

【0026】

「 C_{1-4} アルキル」は1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば、分子の末端に存在する場合はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルであり、あるいは分子の2つの部分をアルキル基で連結する場合は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ である。 C_{1-4} アルキル炭素の各水素は、本明細書で更に指定するような置換基で置き換え得る。

【0027】

「 C_{1-6} アルキル」は1～6個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば、分子の末端に存在する場合は C_{1-4} アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルであり、あるいは分子の2つの部分をアルキル基で連結する場合は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ である。 C_{1-6} アルキル炭素の各水素は、本明細書で更に指定するような置換基で置きかえ得る。

30

【0028】

「 C_{3-7} シクロアルキル」または「 C_{3-7} シクロアルキル環」は3～7個の炭素原子を有する環状のアルキル鎖を意味し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチルである。好ましくは、シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘブチルのことである。シクロアルキル炭素の各水素は、本明細書で更に指定するような置換基で置き換え得る。用語「 C_{3-5} シクロアルキル」または「 C_{3-5} シクロアルキル環」も同様に定義される。

40

【0029】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。一般に、ハロゲンがフルオロまたはクロロであることが好ましい。

【0030】

「4～7員ヘテロシクリル」または「4～7員複素環」は、4、5、6または7個の環原子を有する環を意味し、この環は最大数までの二重結合を含むことができ（完全に飽和、部分的に飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の環）、少なくとも1つ環原子～最

50

高で4個の環原子が、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含む）からなる群から選択されるヘテロ原子で置換され、環は分子の残りに炭素または窒素原子を介して連結される。4～7員複素環の例は、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフエン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピンまたはホモピペラジンである。用語「5～6員ヘテロシクリル」または「5～6員複素環」も同様に定義される。

10

【0031】

「飽和4～7員ヘテロシクリル」または「飽和4～7員複素環」は、完全に飽和した「4～7員ヘテロシクリル」または「4～7員複素環」を意味する。

【0032】

「芳香族5～6員ヘテロシクリル」または「芳香族5～6員複素環」はシクロペンタジエニルまたはベンゼン由来の複素環を意味し、少なくとも1つの炭素原子が、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含む）からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。このような複素環の例は、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジンである。

20

【0033】

「芳香族5員ヘテロシクリル」または「芳香族5員複素環」はシクロペンタジエニル由来の複素環を意味し、少なくとも1つの炭素原子が、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含む）からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。このような複素環の例は、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。

30

【0034】

「7～11員ヘテロビシクリル」または「7～11員ヘテロビスサイクル」は7～11個の環原子を有する2つの環の複素環系を意味し、少なくとも1つの環原子が両方の環によって共有され、また最大数までの二重結合を含むことができ（完全に飽和、部分的に飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の環）、少なくとも1つの環原子～最高6個の環原子が硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含む）からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられ、環は分子の残りに炭素または窒素原子を介して連結される。7～11員ヘテロビスサイクルの例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。用語7～11員ヘテロビスサイクルは、2つの環のスピロ構造体、例えば6-オキサ-2-アザスピロ[3,4]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3,3]ヘプタン-6-イル若しくは2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-6-イルまたは架橋複素環、例えば8-アザ-ビシクロ[3,2,1]オクタン若しくは2,5-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン-2-イル若しくは3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタンも含む。

40

50

【 0 0 3 5 】

「飽和 7 ～ 1 1 員ヘテロビシクリル」または「飽和 7 ～ 1 1 員ヘテロビサイクル」は、完全に飽和した 7 ～ 1 1 員ヘテロビシクリルまたは 7 ～ 1 1 員ヘテロビサイクルを意味する。

【 0 0 3 6 】

「芳香族 9 ～ 1 1 員ヘテロビシクリル」または「芳香族 9 ～ 1 1 員ヘテロビサイクル」は 2 つの環の複素環系を意味し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、複素環系は 9 ～ 1 1 個の環原子を有し、2 つの環原子が両方の環によって共有され、また最大数までの二重結合を含むことができ（完全にまたは部分的に芳香族）、少なくとも 1 つの環原子～最高 6 個の環原子が硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含む）からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられ、環は分子の残りに炭素または窒素原子を介して連結される。芳香族 9 ～ 1 1 員ヘテロビサイクルの例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。

10

【 0 0 3 7 】

式（I）の好ましい化合物は含まれる残基の 1 つ以上が下記の意味を有する化合物であり、好ましい置換基の定義の全ての組み合わせが本発明の主題である。式（I）の全ての好ましい化合物に関し、本発明には、全ての互変異性体および立体異性体並びに全ての比率でのこれらの混合物並びにこれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

20

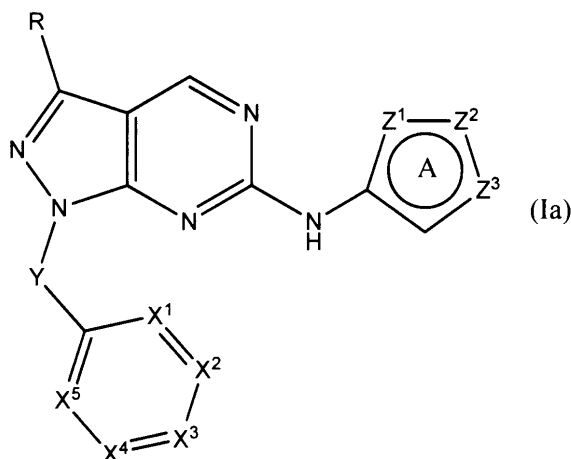
【 0 0 3 8 】

本発明の好ましい実施態様において、下で挙げる置換基は独立して以下の意味を有する。そのため、これらの置換基の 1 つ以上は、下記の好ましいまたはより好ましい意味を有し得る。

【 0 0 3 9 】

好ましくは、式（I）の環 A、 Z^A 、 Z^B は、式（I a）：

【 化 2 】



30

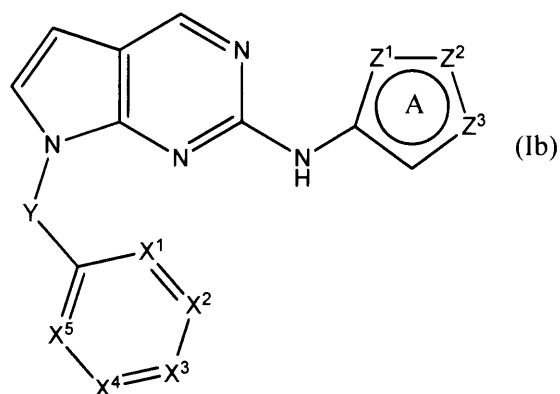
40

を与えるように定義され、式中、環 A は芳香族 5 員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも 1 つは N であり、 R 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は上で定義した通りである。

【 0 0 4 0 】

好ましくは、式（I）の環 A、 Z^A 、 Z^B 、 R は、式（I b）：

【化 3】



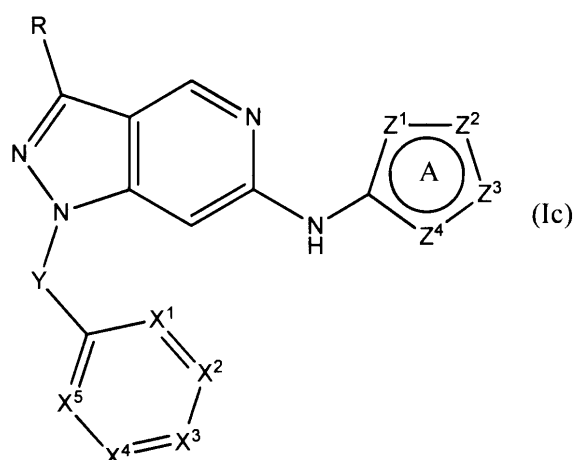
10

を与えるように定義され、環 A は 5 員芳香族複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも 1 つは N であり、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は上で定義した通りである。

【0041】

好ましくは、式 (I) の環 A、 Z^A 、 Z^B は、式 (Ic) :

【化 4】



20

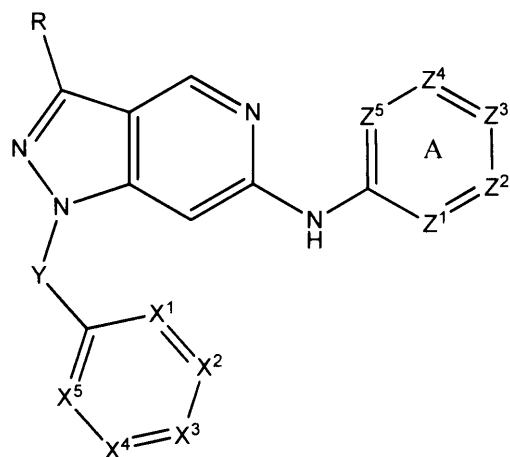
30

を与えるように定義され、環 A は芳香族 5 員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は独立して $C(R^1)$ 、 N 、 $N(R^1)$ 、 O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも 1 つは N または $N(R^1)$ であり、 R 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は上で定義した通りである。

【0042】

好ましくは、式 (I) の A、 Z^A 、 Z^B は、式 (Id) :

【化 5】



(Id)

10

を与えるように定義され、環 A における Z^1 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^2 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^3 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^4 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^5 は $C(R^1)$ または N であり、ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 のうち、N であるのは最多で 2 つであり、

2 つの隣接する R^1 は連結されて、 $Z^1 \sim Z^5$ を含む環と共に芳香族二環式環 T^0 を形成してもよく、

20

T^0 は芳香族 9 ~ 11 員ヘテロビシクリル、ナフチル、インデニルまたはインダニルであり、 T^0 は 1 つ以上の R^{1a} で置換されていてもよく、これらの R^{1a} は同じであるかまたは異なり、

R^{1a} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^2$ 、 OR^2 、オキソ(=O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)_2N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 $N(R^2)S(O)_2N(R^{2a}R^{2b})$ 、 $N(R^2)S(O)N(R^{2a}R^{2b})$ 、 SR^2 、 $N(R^2R^{2a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^{2a}$ 、 $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$ 、 $N(R^2)S(O)R^{2a}$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^{2a}R^{2b})$ 、 $N(R^2)C(O)OR^{2a}$ 、 $OC(O)N(R^2R^{2a})$ 、 T^1 または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは 1 つ以上の R^3 で置換されていてもよく、これらの R^3 は同じであるかまたは異なり、

30

R 、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 Y 、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は上で定義した通りである。

【0043】

好ましくは、 R は H である。

【0044】

好ましくは、 Y は CH_2 である。

【0045】

好ましくは、 R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} のうちの 0 個または 1 つ (より好ましくは 0 個) が N である。

40

【0046】

好ましくは、 R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は独立して R^{6e} 、H、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、ただし R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} の 1 つは R^{6e} である。より好ましくは、 R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} の 1 つは R^{6e} であり、残りのものの最多で 2 つまで (より好ましくは 1 つ、より一層好ましくは 0 個) が H 以外のものである。

【0047】

好ましくは、 R^7 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} は独立して H および C_{1-4} アルキ

50

ルからなる群から選択され、 $C_1 - 4$ アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる。

【0048】

好ましくは、 R^{6a} は R^{6e} である。

【0049】

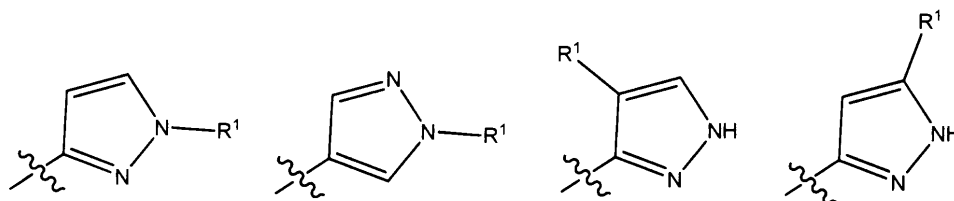
好ましくは、 R^{6e} は $NHC(O)CH=CH_2$ 、 $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $NHC(O)CH=C(CH_3)_2$ 、 $NHS(O)_2CH=CH_2$ または $NHC(O)CCH$ である。

【0050】

好ましくは、環 A はピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、フェニルまたはピリジル環である。より好ましくは、環 A はピラゾリル環であり、より一層好ましくは

10

【化6】



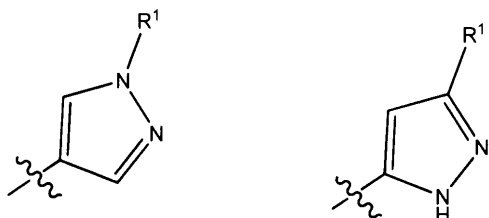
からなる群から選択される環である。

20

【0051】

より一層好ましくは、

【化7】



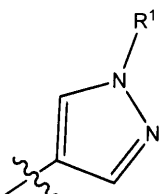
30

である。

【0052】

より一層好ましくは、

【化8】



40

である。

【0053】

好ましくは、同じであるかまたは異なる0、1または2（より好ましくは0または1、より一層好ましくは1）個の R^1 はH以外である。

【0054】

好ましくは、 R^1 は $C_1 - 4$ アルキルであり、1または2個の R^3 で置換されていてもよく、これらの R^3 は同じであるかまたは異なる。好ましくは、 R^1 は非置換 $C_1 - 4$ アルキルである。

50

【0055】

好ましくは、 R^3 はハロゲン、 CN 、 OR^4 、 $C(O)N(R^4R^{4a})$ または $C(O)T^1$ である。

【0056】

上記の基の幾つかまたは全てが好ましい意味を有する式 (I) の化合物もまた、本発明の目的である。

【0057】

本発明の更に好ましい化合物は、

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{アクリルアミド}$ 、

$N - (2 - \text{フルオロ} - 5 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{アクリルアミド}$ 、

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{プロピオールアミド}$ 、

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{エテンスルホンアミド}$ 、

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{メタクリルアミド}$ 、

$3 - \text{メチル} - N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{ブト} - 2 - \text{エンアミド}$ 、

$N - (3 - ((2 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 7H - \text{ピロロ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 7 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{エテンスルホンアミド}$ 、

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 3 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[4, 3 - c] \text{ピリジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{アクリルアミド}$ 、

$N - (3 - ((2 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 7H - \text{ピロロ}[2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 7 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{アクリルアミド}$ および

$N - (3 - ((6 - ((1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 1H - \text{ピラゾロ}[4, 3 - c] \text{ピリジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{フェニル}) \text{アクリルアミド}$

からなる群から選択される。

【0058】

一般式 (I) の化合物の互変異性、例えばケト - エノール互変異性が起き得る場合、個々の型、例えばケトおよびエノール型は別々におよび一緒に任意の比率の混合物として含まれる。同じことが立体異性体、例えばエナンチオマー、シス/トランス異性体、配座異性体等にあてはまる。

【0059】

式 (I) の同位体標識化合物 (「同位体誘導体」) も本発明の範囲内にある。同位体標識法は当該分野で公知である。好ましい同位体は、元素 H、C、N、O および S のものである。

【0060】

必要に応じて、異性体を当該分野で周知の方法、例えば液体クロマトグラフィで分離し得る。同じことが、例えばキラル固定相を用いてエナンチオマーに関してあてはまる。加えて、エナンチオマーをジアステレオマーに変換する、すなわち鏡像異性的に純粋な補助化合物とのカップリング、それに続く得られたジアステレオマーの分離および補助残基の開裂によりエナンチオマーを単離し得る。あるいは、式 (I) の化合物のどのエナンチオマーも、光学的に純粋な出発原料を使用した立体選択的合成から得られる。

【0061】

式 (I) の化合物は、結晶またはアモルファス形態で存在し得る。さらに、式 (I) の

化合物の結晶形態の幾つかは多形体として存在し得て、本発明の範囲内に含まれる。式(I)の化合物の多形形態を多数の慣用の分析技法を用いて特徴づけおよび識別し得て、分析技法には、以下に限定するものではないが、X線粉末回折(XRPD)パターン、赤外線(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(ssNMR)が含まれる。

【0062】

式(I)の化合物が1つ以上の酸性または塩基性の基を有する場合、本発明は、その対応する薬学的にまたは毒物学的に許容可能な塩、特にはその薬学的に利用可能な塩も含む。したがって、酸性基を有する式(I)の化合物は本発明に従って、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩として使用し得る。このような塩のより明確な例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはアンモニア若しくは有機アミンとの塩、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはアミノ酸が含まれる。1つ以上の塩基性基、すなわちプロトン化が可能な基を有する式(I)の化合物は、無機または有機酸とのその付加塩の形態で存在し得るおよび本発明に従って使用され得る。適切な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸(sulfaminic acid)、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸および当業者に公知の他の酸が含まれる。式(I)の化合物が分子中に酸性基および塩基性基を同時に含むならば、本発明には、言及した塩形態に加え、内塩またはベタイン(双性イオン)も含まれる。式(I)の塩はそれぞれ、当業者に公知の慣用の方法、例えばこれらを有機酸若しくは無機酸または有機塩基若しくは無機塩基と溶媒または分散剤中で接触させることによって、あるいは他の塩とのアニオン交換またはカチオン交換によって得られる。本発明には、低生理学的適合性により医薬品での使用には直接適してはいないが例えば化学反応または薬学的に許容可能な塩の調製にとっての中間体として使用可能な式(I)の化合物の全ての塩も含まれる。

【0063】

本発明全体を通して、用語「薬学的に許容可能な」は、対応する化合物、担体または分子がヒトへの投与に適していることを意味する。好ましくは、この用語は、規制当局、例えばEMA(欧州)および/またはFDA(米国)および/または他の国家規制当局によって動物、好ましくはヒトでの使用が認可されていることを意味する。

【0064】

本発明は更に、本発明の化合物の全ての溶媒和物を含む。

【0065】

本発明において、「JAK」は、JAKファミリーの全てのメンバーを含む(例えば、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)。

【0066】

本発明において、表現「JAK1」または「JAK1キナーゼ」は、「ヤヌスキナーゼ1」を意味する。

【0067】

本発明において、表現「JAK2」または「JAK2キナーゼ」は、「ヤヌスキナーゼ2」を意味する。

【0068】

本発明において、表現「JAK3」または「JAK3キナーゼ」は、「ヤヌスキナーゼ3」を意味する。JAK3をコードしている遺伝子はヒト染色体19p13.1上に位置し、また造血細胞において優勢である。JAK3は、インターロイキン(IL-2)受容体のガンマ鎖に関連した細胞質内のタンパク質チロシンキナーゼである。この鎖は、インターロイキンIL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21を含めた幾つかのリンパ球向性サイトカインの受容体の構成要素としても働く(Schindler et al., 2007.

10

20

30

40

50

J. Biol. Chem. 282(28):20059-63)。JAK3は、特にマスト細胞、リンパ球およびマクロファージにおけるサイトカインに対する免疫細胞の応答において重要な役割を果たす。JAK3の阻害は、移植拒絶反応の防止において有益な作用を示している(Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888)。

【0069】

さらに、本発明において、表現「JAK3」または「JAK3キナーゼ」には、JAK3の突然変異型、好ましくは急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者に見られるJAK3突然変異が含まれる。より好ましくは、これらの突然変異は、単一アミノ酸突然変異である。JAK3突然変異の活性化が、急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者で観察された(Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75)。従って、好ましい実施態様において、表現「JAK」には、V7221またはP132T突然変異を有するJAK3タンパク質も含まれる。

10

【0070】

本発明において、表現「TYK2」または「TYK2キナーゼ」は、「タンパク質-チロシンキナーゼ2」を意味する。

【0071】

本発明において、表現「BTK」は「ブルトン型チロシンキナーゼ」を意味する。

【0072】

本発明において、表現「BLK」は、「Bリンパ球特異的キナーゼ」を意味する。

【0073】

本発明において、表現「ITK」は、「インターロイキン-2(IL-2)誘導性T細胞キナーゼ」を意味する。

20

【0074】

本発明において、表現「TEC」は「TECキナーゼ」を意味する。

【0075】

実施例に示すように、本発明の化合物を、その効力、選択性、有効性および作用様式に関して試験した。JAKファミリーにおいて、試験した全ての化合物は、JAK1、JAK2およびTYK2よりJAK3により強力に結合する(表6を参照のこと)。

【0076】

本発明の化合物はBTK、BLK、ITKおよびTECに強力に結合し(表8を参照のこと)、キナーゼ機能を阻害する(表10を参照のこと)。細胞の洗い流し試験において、共有結合性阻害剤であると予測される本発明の化合物が最高4時間の長時間にわたる薬理学的作用を示すのに対して、2種の比較用阻害剤はより短い活性を示すと実証された(表12を参照のこと)。加えて、質量分析により、実施例1がJAK3のシステイン残基909(Cys909)と共有結合することが実証された(表15を参照のこと)。

30

【0077】

その結果、本発明の化合物は、JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患および障害、例えば免疫学的、炎症性、自己免疫性若しくはアレルギー性の障害、移植拒絶反応、移植片対宿主病またはがん等の増殖性疾患の予防または治療に有用であるとみなされる。

40

【0078】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は選択的JAK3阻害剤である。

【0079】

本発明では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として、薬学的に許容可能な担体と共に、任意で1種以上の他の医薬組成物と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0080】

「医薬組成物」とは、1種以上の有効成分および担体を構成する1種以上の不活性成分、また2種以上の成分の直接的若しくは間接的な組み合わせ、複合体形成若しくは凝集または1種以上の成分の解離または1種以上の成分の他のタイプの反応若しくは相互作用か

50

ら生じるいずれの生成物をも意味する。したがって、本発明の医薬組成物の範囲には、本発明の化合物と薬学的に許容可能な担体との混合によって生成される全ての組成物が含まれる。

【0081】

用語「担体」とは、治療薬と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルのことである。このような医薬担体は滅菌液、例えば水および油になり得て、石油、動物、植物または合成由来のものが含まれ、以下に限定するものではないが、ピーナツ油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油等が含まれる。医薬組成物を経口投与する場合、好ましい担体は水である。医薬組成物を静脈内投与する場合、好ましい担体は生理食塩水およびデキストロース水溶液である。好ましくは、生理食塩水溶液およびデキストロース水溶液およびグリセロール溶液を、注射用溶液向けの液状担体として使用する。適切な医薬品賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、胡粉、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が含まれる。必要に応じて、組成物は、少量の湿潤剤または乳化剤またはpH緩衝剤も含有し得る。これらの組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、徐放性製剤等の形態をとり得る。組成物は、伝統的な結合剤および担体、例えばトリグリセリドと共に座薬として製剤し得る。経口製剤は標準的な担体、例えば医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等を含み得る。適切な医薬担体の例は、E.W. Martin著のRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。このような組成物は、治療有効量の治療薬を、好ましくは精製された形で、患者に適切に投与できる形態となるような適切な量の担体と共に含有し得る。

10

20

【0082】

本発明の医薬組成物は、有効成分として1種以上の追加の化合物、例えば組成物の第1化合物ではない1種以上の式(I)の化合物または他のJAK阻害剤を含み得る。更なる生理活性化合物は、ステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、シクロスポリンまたはラパマイシンになり得る。

【0083】

本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および他の薬学的に活性な剤と一緒にまたは別々に投与し得て、別々に投与する場合、投与は順序を問わず別々にまたは連続的に起こり得る。同一製剤中で組み合わせる場合、当然のことながら、これら2種の化合物が安定し且つ互いにおよび製剤の残りの成分と適合性でなくてはならない。別々に製剤する場合、これらの化合物を、便利にはそのような化合物に関して当該分野で知られているようなやり方でもって便利な剤形で提供し得る。

30

【0084】

本発明には、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩または式(I)の化合物を含む医薬組成物を別の薬剤若しくは薬学的に活性な剤と組み合わせることで投与すること、並びに/または本発明の医薬組成物がこのような薬剤若しくは薬学的に活性な剤を更に含むことが更に含まれる。

40

【0085】

この意味において、用語「薬剤または薬学的に活性な剤」には、例えば研究者または臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または医薬品が含まれる。

【0086】

「組み合わせ(combined、in combination、combination)」とは機能的な同時投与であると理解すべきであり、幾つかまたは全ての化合物を別々に、別々の製剤、異なる投与様式(例えば、皮下投与、静脈内投与、経口投与)および異なる投与時期で投与し得る。このような組み合わせの個々の化合物を、別々の医薬組成物として連続的に、また組み合わせた医薬組成物として同時に投与し得る。

50

【 0 0 8 7 】

例えば、関節リウマチ治療においては、他の化学療法剤または抗体薬との組み合わせが考えられる。関節リウマチ治療のための、本発明の化合物およびその塩と組み合わせで使用し得る薬学的に活性な剤の適切な例には、免疫抑制剤、例えばアムトルメチングアシル、ミゾリビンおよびリメキシロン、抗TNF 剤、例えばエタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラ、アバタセプト、リツキシマブ、チロシンキナーゼ阻害剤、例えばレフルノミド、カリクレインアンタゴニスト、例えばサブレウム (subreum)、インターロイキン11アゴニスト、例えばオブレルベキン、インターフェロンベータ1アゴニスト、ヒアルロン酸アゴニスト、例えばNRD-101 (Aventis社)、インターロイキン1受容体アンタゴニスト、例えばアナキンラ、CD8アンタゴニスト、例えばアミプリロースヒドロクロリド (amiprilose hydrochloride)、アミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト、例えばリューマコン (reumacon)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、例えばシペマスタット並びに他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、例えばメトトレキサート、スルファサラジン、シクロスポリンA、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金チオリソゴ酸ナトリウムおよびペニシラミンが含まれる。

10

【 0 0 8 8 】

特に、本明細書で定義する治療は単独の療法として適用し得るが、あるいは本発明の化合物に加えて、慣用の外科手術または放射線療法または化学療法も併用し得る。したがって、本発明の化合物は、がん等の増殖性疾患の治療のための既存の治療薬と組み合わせても使用し得る。組み合わせる適切な剤には、

20

(i) 腫瘍内科学で使用するような他の増殖/抗悪性腫瘍薬およびこれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア)、代謝拮抗剤 (例えば、葉酸代謝拮抗剤、例えば5フルオロウラシル、テガフル等のフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタピン)、抗腫瘍性抗生物質 (例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン等のアントラサイクリン)、有糸分裂阻害剤 (例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン等のビンカルカロイド、パクリタキセル、タキソテル等のタキソイド)、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシド、テニポシド等のエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、カンプトテシン)、

30

(ii) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン剤 (例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン (iodoxifene)、エストロゲン受容体ダウンレギュレータ (例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン剤 (例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト (例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、ブセレリン)、プロゲステロン (例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール (Vorazole)、エキセメスタン) 並びにフィナステリド等の5 α -レダクターゼの阻害剤、

40

(iii) 抗浸潤剤 (例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン (AZD0530)、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキシアミド (ダサチニブ、BMS-354825) 等のc-Srcキナーゼファミリー阻害剤およびマリマスタット等のメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤)、

(iv) 増殖因子機能の阻害剤：例えば、このような阻害剤には、増殖因子抗体および増

50

殖因子受容体抗体（例えば、抗 e r b B 2 抗体トラスツズマブ [ハーセプチン（商標）] 、抗 e r b B 1 抗体セツキシマブ [C 2 2 5] ）が含まれる。このような阻害剤には例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N - （ 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ） - 7 - メトキシ - 6 - （ 3 - モルホリノプロボキシ ）キナゾリン - 4 - アミン（ゲフィチニブ、Z D 1 8 3 9 ）、N - （ 3 - エチニルフェニル ） - 6 , 7 - ビス（ 2 - メトキシエトキシ ）キナゾリン - 4 - アミン（エルロチニブ、O S I - 7 7 4 ）、6 - アクリルアミド - N - （ 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ） - 7 - （ 3 - モルホリノプロボキシ ）キナゾリン - 4 - アミン（C I 1 0 3 3 ）等の E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブ等の e r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤）、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、イマチニブ等の血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、セリン / スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等の R a s / R a f シグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ（B A Y 4 3 - 9 0 0 6 ））、M E K および / または A K T キナーゼを介した細胞のシグナル伝達の阻害剤も含まれる、

（ v ）血管内皮増殖因子の影響を阻害するもの等の血管新生抑制剤、例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベパシズマブ（アバスチン（商標））、4 - （ 4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ ） - 6 - メトキシ - 7 - （ 1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ ）キナゾリン（Z D 6 4 7 4 、国際公開第 0 1 / 3 2 6 5 1 号パンフレットに記載の実施例 2 ）、4 - （ 4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ ） - 6 - メトキシ - 7 - （ 3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ ）キナゾリン（A Z D 2 1 7 1 、国際公開第 0 0 / 4 7 2 1 2 号パンフレットに記載の実施例 2 4 0 ）、バタラニブ（P T K 7 8 7 、国際公開第 9 8 / 3 5 9 8 5 号）、S U 1 1 2 4 8 （スニチニブ、国際公開第 0 1 / 6 0 8 1 4 号）等の V E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、他の作用機序による化合物（例えば、リノマイド、インテグリン a v 3 機能の阻害剤、アンジオスタチン）、

（ v i ）血管損傷剤、例えばコンプレタスタチン A 4 、国際特許出願第 9 9 / 0 2 1 6 6 号パンフレットに開示の化合物、

（ v i i ）アンチセンス療法、例えば I S I S 2 5 0 3 、抗 - r a s アンチセンス等の上で挙げた標的が対象のもの、

（ v i i i ）異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 若しくは B R C A 2 等の異常な遺伝子を置き換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するもの等の G D E P T （遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）アプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を向上させるアプローチを含めた遺伝子療法アプローチ、並びに

（ i x ）インターロイキン 2 、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインによる遺伝子導入等の、患者の腫瘍細胞の免疫原性を上昇させるためのエキスピボおよびインピボのアプローチ、T 細胞アネルギーを低下させるアプローチ、サイトカイン遺伝子導入樹状細胞等の遺伝子導入免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイン遺伝子導入腫瘍細胞系を使用したアプローチ、抗イディオタイプ抗体を使用したアプローチを含めた免疫療法アプローチ

が含まれる。

【 0 0 8 9 】

更に別の併用治療が国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 9 9 2 - A 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 7 3 1 8 - A 号パンフレットに記載されており、これらの文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 9 0 】

したがって、このような組み合わせの個々の化合物を別々の医薬組成物として連続的に、また組み合わせた医薬組成物として同時に投与し得る。

【 0 0 9 1 】

本発明の医薬組成物には、経口、直腸、非経口（皮下、筋肉内、静脈内を含む）、点眼（眼適用）、経肺（鼻または頬側吸入）または経鼻投与に適した組成物が含まれるが、任

10

20

30

40

50

意の症例における最も適切な経路は、治療対象である病態の性質および重症度並びに有効成分の性質に応じたものとなる。本発明の医薬組成物は便利には単位剤形として提供され得て、また薬学の分野で周知の任意の方法で調製し得る。

【0092】

実際の使用においては、式(I)の化合物を、有効成分として、慣用の薬学的な配合技術に従って医薬担体と混和させて組み合わせ得る。担体は多種多様な形態をとり得て、投与、例えば経口または非経口（静脈内投与を含む）にとって望ましい製剤形態に左右される。経口剤形用の組成物を調製する場合、通常のいずれの医薬媒質も使用し得て、例えば、経口液体製剤（例えば、懸濁液、エリキシル剤、溶液）の場合は水、グリコール、油、アルコール、香味料、保存料、着色料等であり、あるいは経口固形製剤の場合（例えば、粉剤、ハードおよびソフトカプセル剤、錠剤）の場合には、デンプン類、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤等の担体であり、液体製剤よりも経口固形製剤が好ましい。

10

【0093】

その投与しやすさから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口投与単位剤形であり、この場合は当然のことながら固体医薬担体を使用する。必要に応じて、標準的な水性または非水性の技法で錠剤をコーティングし得る。このような組成物および製剤は少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含有する。これらの組成物中の活性化合物の割合は当然のことながら様々になり得て、また便利には単位の重量の約2～約60パーセントになり得る。このような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効な用量が得られるようなものである。活性化合物は、例えば液滴またはスプレーとして鼻腔内投与することもできる。

20

【0094】

錠剤、丸薬、カプセル等は、結合剤、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン、賦形剤、例えばリン酸ニカルシウム、崩壊剤、例えばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび甘味料、例えばスクロース、ラクトースまたはサッカリンも含有し得る。投与単位剤形がカプセルの場合、上で挙げたタイプの材料に加えて、脂肪油等の液体担体を含有し得る。

【0095】

様々な他の材料がコーティングとしてまたは投与単位の物理的な形態を変化させるために存在し得る。例えば、錠剤をシェラック、糖またはその両方でコーティングし得る。シロップ剤またはエリキシル剤は、有効成分に加えて、甘味料としてのスクロース、保存料としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素並びに香味料（例えば、チェリー味、オレンジ味）を含有し得る。

30

【0096】

式(I)の化合物は非経口でも投与し得る。これらの活性化合物の溶液または懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合した水で調製し得る。分散液もまた、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物として調製し得る。通常の保存および使用条件下において、これらの製剤は、微生物の増殖を予防するための保存料を含有する。

40

【0097】

注射による使用に適した医薬品は、滅菌水溶液または分散液と、滅菌注射溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末とを含む。全てのケースにおいて、医薬品は無菌でなくてはならず、またシリンジでの投与が容易な程度に流動性でなくてはならない。医薬品は、製造および保存条件下で安定でなくてはならず、また細菌、真菌等の微生物による汚染から保護されなくてはならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）、これらの適切な混合物および植物油を含有する溶媒または分散媒になり得る。

【0098】

50

いずれの適切な投与経路を利用しても、哺乳動物、特にヒトに、有効な用量の本発明の化合物を提供し得る。例えば、経口投与、直腸内投与、局所投与、非経口投与、点眼、経肺投与、経鼻投与等を利用し得る。剤形には、錠剤、トローチ剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、噴霧剤等が含まれる。好ましくは、式(Ⅰ)の化合物を経口投与する。

【0099】

採用する有効成分の有効用量は、用いる特定の化合物、投与様式、治療対象である病態および治療対象である病態の重症度に応じて異なり得る。当業者ならば、そのような用量を容易に突き止め得る。

【0100】

本発明の化合物の治療有効量は通常、例えば動物の年齢および体重、治療を必要としている正確な病態およびその重症度、製剤の性質並びに投与経路を含めた多数の要素に左右される。しかしながら、炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)の治療のための式(Ⅰ)の化合物の有効量は一般に、1日あたり0.1~100mg/kg(レシピエントである哺乳動物の)体重、より一般的には1日あたり1~10mg/kg体重の範囲にある。このため、体重70kgの成獣または成人の場合、1日あたりの実際の量は通常70~700mgとなり、この量を1日あたり1回の投与でまたはより一般的には1日の総用量が同じとなるように何回かに小分けして投与し得る(例えば、2、3、4、5または6回)。有効量の薬学的に許容可能な塩、プロドラッグまたはその代謝産物は、式(Ⅰ)の化合物それ自体の有効量のある割合として求め得る。同様の用量が、上で挙げた残りの病態の

10

20

【0101】

本明細書で使用する用語「有効量」は、例えば研究者または臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または医薬品の量を意味する。

【0102】

さらに、用語「治療有効量」は、そのような量を投与されていない対応する対象と比較した場合に、疾患、障害または副作用の治療、治癒、予防または回復に改善がみられる、あるいは疾患または障害の進行速度が低下する量を意味する。この用語には、その範囲内に、正常な生理機能の強化に効果的な量も含まれる。

30

【0103】

本発明の別の側面は、薬剤として使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0104】

本発明の別の側面は、JAK3、BTk、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患または障害を治療または予防する方法で使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0105】

本発明において、JAK3、BTk、BLK、ITKおよびTECに関連した疾患または障害は、JAK3、BTk、BLK、ITKまたはTECが関わっている疾患または障害であると定義される。

40

【0106】

好ましい実施態様において、JAK3、BTk、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患または障害は、移植拒絶反応の免疫学的、炎症性、自己免疫性若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植片対宿主病である。

【0107】

この結果、本発明の別の側面は、移植拒絶反応の免疫学的、炎症性、自己免疫性若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植片対宿主病を治療または予防する方法で使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0108】

50

組織および臓器の炎症は広範囲の障害および疾患で発生し、様々な形で受容体のサイトカインファミリーの活性化から生じる。JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECの活性化に関連する例示的な炎症性疾患には、非限定的に、放射線被ばくによる皮膚炎症、喘息、アレルギー性炎症および慢性炎症が含まれる。

【0109】

本発明において、自己免疫疾患は、自分自身の体の構成成分、例えばタンパク質、脂質またはDNAに対する身体の免疫反応によって少なくとも部分的に誘発される疾患である。臓器特異性自己免疫疾患の例は、膵臓を冒すインスリン依存性糖尿病（I型）、甲状腺を冒す橋本甲状腺炎およびグレーブス病、胃を冒す悪性貧血、副腎を冒すクッシング病およびアジソン病、肝臓を冒す慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、セリアック病、乾癬、炎症性大腸炎（IBD）並びに強直性脊椎炎である。非臓器特異性自己免疫疾患の例は関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデスおよび重症筋無力症である。

【0110】

1型糖尿病は自己反応性T細胞のランゲルハンス島のインスリン分泌細胞に対する選択的侵襲の結果として起きる。この疾患においてJAK3を標的とすることは、JAK経路をシグナル伝達する複数のサイトカインがT細胞が媒介する細胞の自己免疫破壊に関係すると知られているとの観察結果に基づく。実際、JAK3阻害物質であるJANEX-1は、I型糖尿病のNODマウスモデルにおいて自己免疫性糖尿病の自然発症を予防すると判明している。

【0111】

好ましい実施態様において、自己免疫疾患は、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD；クローン病および潰瘍性大腸炎）、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）および多発性硬化症（MS）からなる群から選択される。

【0112】

関節リウマチ（RA）は、世界の人口の約1%を襲う慢性進行性且つ消耗性の炎症性疾患である。RAは、主に手足の小関節を蝕む対称性の多関節型関節炎である。関節を覆う層である滑膜における炎症に加えて、パンヌスと称される侵襲性の組織前部が局所的な関節構造に浸潤し、それを破壊する（Firestein 2003, Nature 423:356-361）。

【0113】

炎症性腸疾患（IBD）は、慢性再発性小腸炎を特徴とする。IBDはクローン病と潰瘍性大腸炎の表現型に更に分類される。クローン病は、回腸終末部および結腸で最も多く起き、貫壁性であり且つ非連続的である。対照的に、潰瘍性大腸炎において、炎症は連続的であり、直腸および結腸粘膜層に限定される。直腸および結腸に局限される約10%の症例において、クローン病であるか潰瘍性大腸炎であるかを確定分類することはできず、「未定型大腸炎」と称される。どちらの疾患も、皮膚、目または関節の腸管外炎症を伴う。好中球誘発性の損傷は、好中球遊走阻害剤の使用によって防止し得る（Asakura et al., 2007, World J Gastroenterol. 13(15):2145-9）。

【0114】

乾癬は、人口の約2%を襲う慢性炎症性皮膚疾患である。赤いうろこ状の皮膚斑を特徴とし、これらは通常、頭皮、ひじおよび膝に見られ、また重度の関節炎に関係している場合がある。病変は角化細胞の異常な増殖並びに炎症細胞の真皮および表皮への浸潤によって引き起こされる（Schon et al., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912）。

【0115】

全身性エリテマトーデス（SLE）はT細胞媒介性のB細胞活性化によって引き起こされる慢性炎症性疾患であり、糸球体腎炎および腎不全に至る。ヒトSLEは、初期段階での持続性の自己反応性CD4+メモリー細胞の増殖を特徴とする（D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596）。

【0116】

多発性硬化症（MS）は、炎症性且つ脱髄性の神経疾患である。CD4+タイプ1のT

10

20

30

40

50

ヘルパー細胞によって媒介される自己免疫障害であると考えられてきたが、近年の研究から他の免疫細胞も関係していることが明らかとなった(Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301)。

【0117】

好ましい実施態様において、アレルギー性疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、気管支炎、結膜炎、皮膚炎およびアレルギー性鼻炎からなる群から選択される。

【0118】

マスト細胞はJAK3を発現し、JAK3は、炎症性メディエーターの放出を含めたIgE依存性マスト細胞応答の重要な調節因子である。JAK3は、マスト細胞媒介性アレルギー反応の治療における妥当な標的であると判明している。マスト細胞活性化に関連するアレルギー性疾患には、I型即時型過敏症反応、例えばアレルギー性鼻炎(枯草熱)、アレルギー性蕁麻疹(urticaria、hives)、血管浮腫、アレルギー性喘息およびアナフィラキシー、例えばアナフィラキシーショックが含まれる。これらの障害はJAK3活性の阻害、例えば本発明のJAK3阻害剤の投与によって治療または予防し得る。

【0119】

移植拒絶反応(同種移植片移植拒絶反応)は、限定するものではないが、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の急性および慢性同種移植片拒絶反応を含む。T細胞が同種移植片拒絶反応の特異的免疫応答において中心的な役割を果たすことが知られている。超急性、急性および慢性臓器移植拒絶反応を治療し得る。超急性拒絶反応は移植後数分以内に起きる。急性拒絶反応は一般に、移植から6~12ヶ月以内に起きる。超急性および急性拒絶反応は、典型的には、免疫抑制剤で処置する場合は可逆的である。臓器機能の段階的な喪失を特徴とする慢性拒絶反応は、移植後はいつでも生じ得ることから、移植レシピエントが常に抱える懸念事項である。

【0120】

移植片対宿主病(GVHD)は、同種骨髄移植(BMT)における主な合併症である。GVHDは、組織適合性複雑系におけるレシピエントの違いを認識しそれに反応するドナーT細胞によって引き起こされ、著しく高い罹患率および死亡率をもたらす。JAK3はGVHDの誘発において重要な役割を果たし、JAK3阻害剤であるJANEX-1での治療はGVHDの重症度を減弱させると判明した(Cetkovic-Cvrlje and Ucken, 2004で概説)。

【0121】

喘息は、成人および小児の両方における、多くの臨床表現型を有する複合症候群である。その主な特徴には、様々な度合いの気道閉塞、気管支過感受性および気道炎症が含まれる(Busse and Lemanske, 2001, N. Engl. J. Med. 344:350-362)。

【0122】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、炎症、完全には可逆性ではない気流制限および肺機能の段階的な喪失を特徴とする。COPDにおいて、刺激物質の慢性的な吸入は異常な炎症反応、気道の再造形および肺における気流の制限を引き起こす。吸入される刺激物質は通常タバコの煙であるが、職業性粉塵および環境汚染が可变的に関わっている(Shapiro 2005, N.Engl. J. med. 352, 2016-2019)。

【0123】

好ましい実施態様において、炎症性疾患は眼疾患である。

【0124】

ドライアイ症候群(DES、乾性角結膜炎としても知られる)は、眼科医が治療する最も一般的な問題の1つである。DESを涙液機能不全症候群と称される場合もある(Jackson, 2009. Canadian Journal Ophthalmology 44(4), 385-394)。DESは20~45歳の人口の最大10%において発症し、その割合は年齢と共に上昇する。多種多様な人工涙液製品が利用可能であるが、これらの製品は症状を一時的に緩和するにすぎない。このため、ドライアイを治療するための剤、組成物および治療方法が必要とされている。

【 0 1 2 5 】

本明細書で使用する「ドライアイ障害」は、Dry Eye Workshop (DEWS) の最近の公式報告においてまとめられた疾患状態をその範囲に含むものとされ、公式報告はドライアイを、「不快感、視力障害および涙膜の不安定性の症状を眼表面の潜在的な損傷と共に生じさせる、涙液および眼表面の多機能性疾患と定義した。それは涙膜の浸透圧の上昇および眼表面の炎症を伴う」(Lemp, 2007. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92)。ドライアイは乾性角結膜炎と称される場合もある。幾つかの実施態様において、ドライアイ障害の治療は、ドライアイ障害の特定の症状、例えば眼の不快感、視力障害、涙膜の不安定性、涙液の高浸透圧および眼表面の炎症を寛解させることを伴う。

10

【 0 1 2 6 】

ぶどう膜炎は眼内炎症の最も一般的な形態であり、依然として失明の大きな原因である。ぶどう膜炎に対して現在行われている治療では、重い副作用を伴い且つ包括的に免疫抑制的である全身投薬を採用している。臨床的には、慢性進行性または再発性の形態の非伝染性ぶどう膜炎は、局所的小および/または全身的コルチコステロイドで治療する。加えて、マクロライド、例えばシクロスポリン、ラバマイシンを使用し、場合によっては、細胞障害性薬物、例えばシクロホスファミド、クロラムブシルおよび代謝拮抗薬、例えばアザチオプリン、メトトレキサート、レフルノミドを使用する (Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017)。

20

【 0 1 2 7 】

更なる眼疾患、併用治療および投与経路は、例えば国際公開第 2 0 1 0 / 0 3 9 9 3 9 - A 号パンフレットに記載され、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 2 8 】

更に好ましい実施態様において、JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患または障害は増殖性疾患、特にがんである。

【 0 1 2 9 】

特にJAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患および障害は、増殖性障害または疾患、特にがんである。

30

【 0 1 3 0 】

したがって、本発明の別の側面は、増殖性疾患、特にがんを治療または予防する方法において使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 3 1 】

がんは、異常な細胞の制御されない増殖および拡散を特徴とする疾患群を含む。一般に、全てのタイプのがんに細胞の増殖、分裂および生存の制御における何らかの異常と、その結果としての細胞の悪性増殖が見られる。細胞のこの悪性増殖に寄与する主な要素は、増殖信号からの独立、抗増殖信号に対する非感受性、アポトーシスの回避、無制限の複製能、持続的な血管新生、組織浸潤および転移並びにゲノム不安定性である (Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70)。

40

【 0 1 3 2 】

典型的には、がんは、血液がん (例えば、白血病、リンパ腫) および固形がん、例えば肉腫、がん腫 (例えば、脳がん、乳がん、肺がん、結腸がん、胃がん、肝がん、膵がん、前立腺がん、卵巣がん) として分類される。

【 0 1 3 3 】

本発明のキナーゼ阻害剤は、皮膚がんおよび血液悪性腫瘍、例えばリンパ腫、白血病を含めた特定の悪性腫瘍の治療においても有用となり得る。

【 0 1 3 4 】

例えばJAK3の活性化によってJAK-STATシグナル伝達経路が活性化されるがんは特に、JAK3阻害剤での治療に応答すると予測される。JAK3突然変異を抱える

50

がんの例は、急性巨核芽球性白血病（ＡＭＫＬ）（Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75）および乳がん（Jeong et al., 2008. Clin. Cancer Res. 14, 3716-3721）である。

【 0 1 3 5 】

本発明の更に別の側面は、ＪＡＫ３、ＢＴＫ、ＢＬＫ、ＩＴＫまたはＴＥＣに関連した疾患および障害の治療または予防のための薬剤を製造するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。

【 0 1 3 6 】

本発明の更に別の側面は、免疫学的、炎症性、自己免疫性またはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植拒絶反応または移植片対宿主病を治療または予防するための薬剤を製造するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。

10

【 0 1 3 7 】

本発明の更に別の側面は、増殖性疾患、特にがんを治療または予防する薬剤を製造するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。

【 0 1 3 8 】

本発明のこれらの使用との関連において、ＪＡＫ３、ＢＴＫ、ＢＬＫ、ＩＴＫまたはＴＥＣに関連した疾患および障害は上で定義した通りである。

【 0 1 3 9 】

本発明の更に別の側面は、ＪＡＫ３、ＢＴＫ、ＢＬＫ、ＩＴＫまたはＴＥＣに関連した疾患および障害からなる群から選択される１つ以上の病態を、それを必要としている哺乳動物の患者／患者において治療する、制御する、進行遅延させる、または予防するための方法であり、この方法は、患者／患者への治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与を含む。

20

【 0 1 4 0 】

本発明の更に別の側面は、免疫学的、炎症性、自己免疫性またはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植拒絶反応または移植片対宿主病からなる群から選択される１つ以上の病態を、それを必要としている哺乳動物の患者／患者において治療する、制御する、進行遅延させるまたは予防するための方法であり、この方法は、患者／患者への治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与を含む。

【 0 1 4 1 】

本発明の更に別の側面は、増殖性疾患、特にがんを、それを必要としている哺乳動物の患者／患者において治療する、制御する、進行遅延させるまたは予防するための方法であり、この方法は、患者／患者への治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与を含む。

30

【 0 1 4 2 】

本発明のこれらの方法との関連において、ＪＡＫ３、ＢＴＫ、ＩＴＫまたはＴＥＣに関連した疾患および障害は上で定義した通りである。

【 0 1 4 3 】

本発明のこれらの方法との関連において、本発明の化合物は、好ましくは、ＪＡＫ３、ＢＴＫ、ＢＬＫ、ＩＴＫまたはＴＥＣ、好ましくはシステイン残基に共有結合する。

40

【 0 1 4 4 】

本明細書で使用する用語「治療する」または「治療」は、疾患の進行の緩徐化、中断、抑止または中止があり得る全ての工程を意味するとするが、必ずしも全ての症状の完全なる排除を示すわけではない。

【 0 1 4 5 】

本発明の医薬組成物に関して上で論じた全ての実施態様は、本発明の上記の第１または第２の医学的使用または方法にもあてはまる。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物の調製は、国際公開第２０１１／０４８０８２－Ａ１号パンフレット等の文献に記載されている。本発明の化合物を調製するための例示的な経路を以下に記載す

50

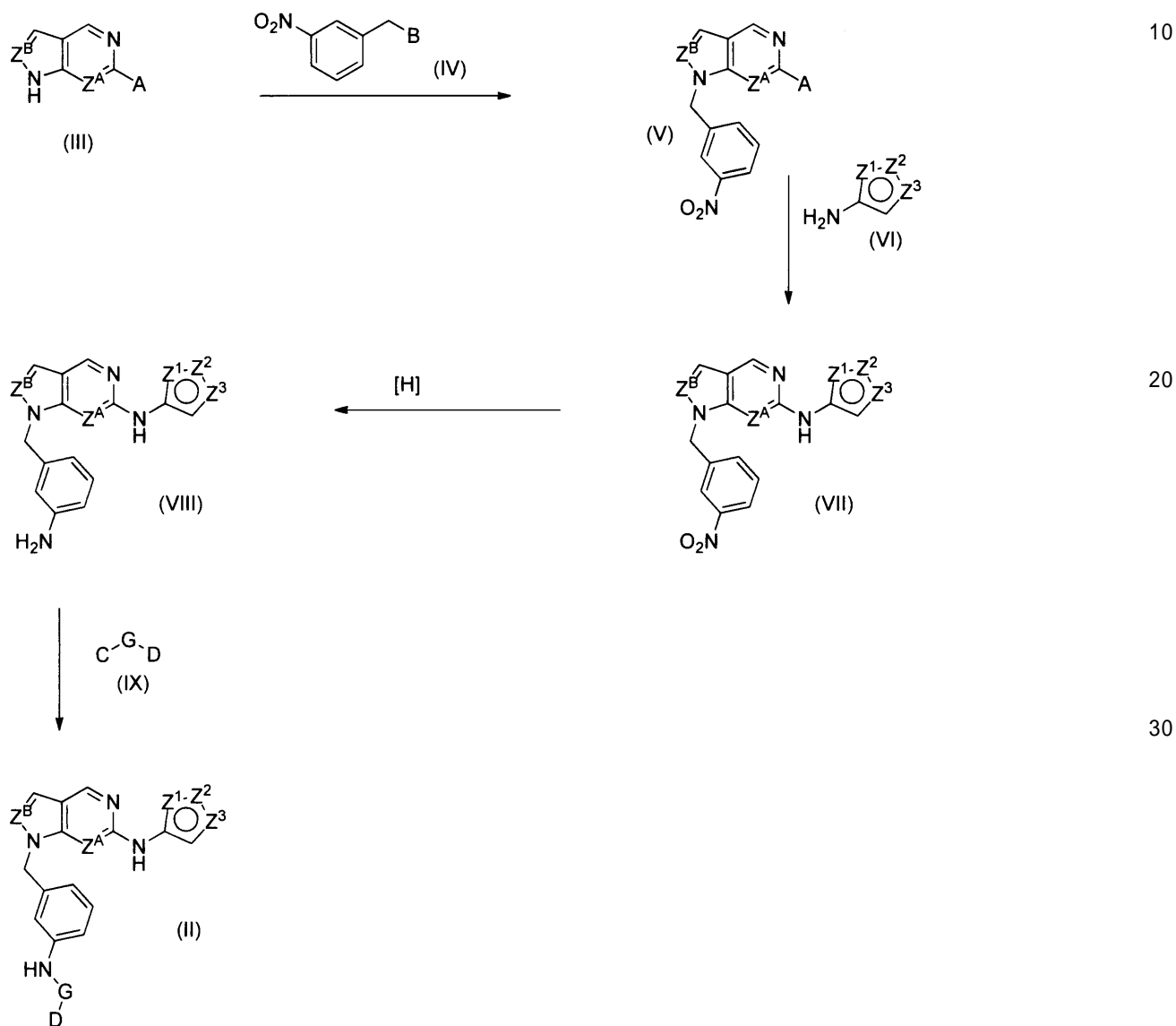
る。当業者には、このような経路を特には活性化または保護基の導入と組み合わせで併用または調節することが明白である。

【 0 1 4 7 】

本発明の化合物を調製するための例示的な一般経路をスキーム 1 で概説する。化合物 (I V) を実証を目的として使用する。当業者ならば、化合物 (I V) を同様の試薬で置き換えて本明細書に記載の別の化合物を合成し得ることがわかる。

【 0 1 4 8 】

【 化 9 】



スキーム 1

【 0 1 4 9 】

式 (I I) の化合物を、市販のまたは当業者ならば生成可能な化合物 (I I I)、(I V)、(V I) および (I X) から生成し得る。これらの反応には多様な溶媒が任意で使用され、プロトン性溶媒、例えばアルコール、極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルスルホキシド、DMF、アセトニトリル、ジオキサン、THF、非極性溶媒、例えばトルエン、DCMまたは塩基性溶媒、例えばピリジンが含まれる。任意で、反応を、トリエチルアミン、DIEA等のアミン塩基を含むがこれらに限定されない塩基または金属カーボネートの添加により促進し得る。任意で、反応を、塩酸等の鉱酸、有機酸およびルイス酸

を含めた酸により促進し得る。A、BおよびCは、ハロゲン等の適切な脱離基である。GはSO₂またはC(O)である。Dは置換されていてもよいアルケンまたはアルキンである。

【0150】

当業者ならば、事象の順序が反応条件および試薬の性質に左右され、またどの化合物にも2つ以上の経路が考えられ、またスキーム1で指定したものとは異なる順序の事象も可能であることがわかる。

【0151】

一つの実施態様において、式(III)の化合物を式(IV)の化合物と、炭酸カリウム等の塩基の存在下、アセトニトリル等の極性非プロトン性溶媒中で反応させることによって式(V)の化合物を得る。次に、式(V)のこの化合物を式(VI)の化合物と塩酸等の酸の存在下、イソプロパノール等のプロトン性溶媒中、20より高い温度、例えば90で反応させて式(VII)の化合物を得る。次に、式(VII)の化合物を水素等の還元剤とPd/C等の触媒の存在下、メタノール等のプロトン性溶媒中で反応させると式(VIII)の化合物が得られる。次に、式(VIII)のこの化合物を式(IX)の化合物とDIPA等の塩基の存在下、DCM等の非極性溶媒中で反応させると式(II)の化合物が得られる。

10

【図面の簡単な説明】

【0152】

【図1】ヒトJAK3(IPIIPI00002773.4)のアミノ酸配列。システイン残基909を有するペプチドLVMEYLPSGCLR(位置900-911)に下線を引いている。

20

【実施例】

【0153】

分析方法

NMRスペクトルを、Brucker dp_x400で得た。LCMSを、Gemini C18、3×30mm、3ミクロンを使用してAgilent 1100で行った。カラム流量は1.2mL/分、使用溶媒は水およびアセトニトリル(0.1%ギ酸-高pH、0.1%アンモニア-低pH)、注入量は3μLであった。波長は254および210nmであった。

30

【0154】

方法A

カラム: Phenomenex Gemini-C18、3×30mm、3ミクロン。流量: 1.2mL/分

【表 1】

表 1

時間 (分)	水 (%)	ACN (%)
0	95	5
3	5	95
4.5	5	95
4.6	95	5
5	停止	

10

【 0 1 5 5 】

方法 B

20

カラム：Phenomenex Gemini - C18、4.6 x 150 mm、5 ミクロン。流量：1.0 mL / 分。

【表 2】

表 2

時間 (分)	水 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
11.00	5.0	95.0
13.00	5.0	95.0
13.01	95.0	5.0
14.00	停止	

30

【 0 1 5 6 】

方法 C

40

カラム：Phenomenex Gemini - NX C18、4.6 x 150 mm、5 ミクロン。流量：1 mL / 分。グラジエント：

【表 3】

表 3

時間(分)	水	アセトニトリル
0	95	5
11	5	95
13	5	95
13. 01	95	5
16. 00	95	5
16. 01	停止	

【 0 1 5 7 】

【表 4】

表 4：略語

ACN	アセトニトリル
Ar	アリール
aq	水溶液
Boc	t e r t -ブトキシカルボニル
BuLi	ブチルリチウム
DCM	ジクロロメタン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	1, 2 -ジメトキシエタン
DMF	N, N' -ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	N, N -ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
DMSO	N, N' -ジメチルスルホキシド
DP	薬剤プルダウン
DTT	ジチオトレイトール
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
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EtOAc	エチルアセテート
EtOH	エタノール
eq	当量
g	グラム
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ェート
HCl	塩酸

10

20

30

40

HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
IC ₅₀	50%阻害濃度
IPA	イソプロパノール
iPr	イソプロピル
L	リットル
LC-MS	液体クロマトグラフィ質量分析
M	モル濃度
MeOH	メタノール
Mesyl	メタンスルホニルクロリド
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル
mmol	ミリモル
mol%	モルパーセント
μL	マイクロリットル
nm	ナノメートル
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
PBS	リン酸緩衝食塩水
Prep. HPLC	分取高速液体クロマトグラフィ
PyBroP	ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
rt	室温
RT	保持時間
sat.	飽和
THF	テトラヒドロフラン
tert	三級
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

10

20

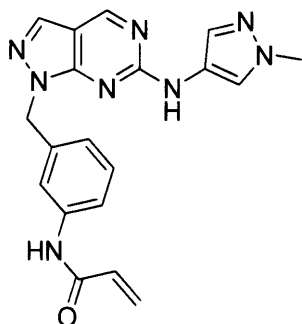
30

40

実験

実施例 1 : N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アクリルア
ミド

【化 1 0】



10

【 0 1 5 9】

アセトニトリル (1 5 0 m L) 中の 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (1 0 g 、 5 2 m m o l) 、炭酸カリウム (2 e q) および 1 - (プロモメチル) - 3 - ニトロベンゼン (1 . 2 e q) の懸濁液を室温で 2 0 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で減量し、残留物をエチルアセテートに溶解させ、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると、6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンが得られた。

20

【 0 1 6 0】

イソプロパノール (6 2 m L) 中の 6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (2 . 2 g 、 7 . 6 m m o l) の溶液に、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (2 . 5 e q) および濃塩酸溶液 (0 . 2 m L) を添加し、反応物を 9 0 ° で 1 8 時間にわたって加熱した。室温まで冷却した後、固形物を濾過し、冷イソプロパノールで洗浄し、次に空気乾燥させると、N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミンが得られた。

30

【 0 1 6 1】

M e O H (2 5 m L) 中の N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン (0 . 6 g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、濃塩酸溶液 (0 . 6 m L) 、次に P d / C (6 0 m g) を添加し、反応物を水素バルーン下で 2 時間にわたって攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミンが得られた。

【 0 1 6 2】

D C M (1 m L) および D M F (1 m L) 中の 1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の溶液に、D I P E A (2 e q) 、次にアクリロイルクロリド (1 . 2 e q) を添加し、反応物を室温で 1 6 時間にわたって攪拌した。混合物を D C M で希釈し、1 M の H C l 水溶液で洗浄した。有機物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液、次に水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空下で減量し、分取 H P L C で精製すると標題の化合物が得られた。L C - M S 法 C 、 (E S +) 3 7 5 、R T = 7 . 0 8 分。

40

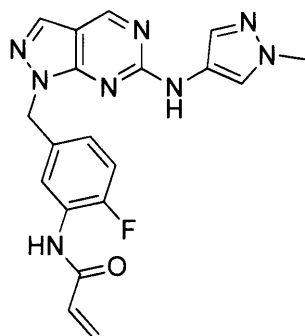
【 0 1 6 3】

実施例 2 : N - (2 - フルオロ - 5 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -

50

イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド

【化11】



10

【0164】

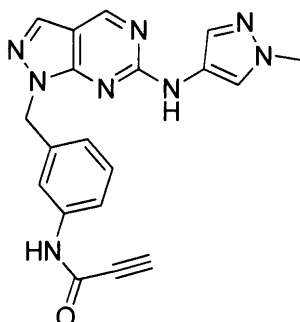
標題の化合物を、4-(プロモメチル)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンを使用し、実施例1の手順に従って生成した。LC-MS法C、(ES+)393、RT=7.19分

【0165】

実施例3：N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)プロピオールアミド

20

【化12】



30

【0166】

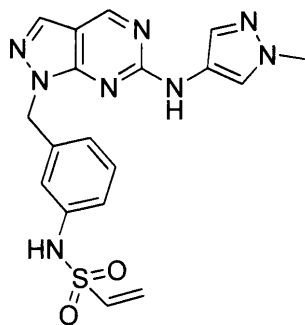
DMF(1.5mL)中の1-(3-アミノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(実施例1で調製)(50mg、0.16mmol)の溶液にプロピオール酸(0.9eq)、DIEA(3eq)、次にPyBrop(1.3eq)を添加し、反応物を室温で3時間にわたって撹拌した。反応物をDCMで希釈し、1MのHCl水溶液で洗浄した。有機物を飽和NaHCO₃水溶液、次に水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で減量し、分取HPLCで精製すると標題の化合物が得られた。LC-MS法C、(ES+)373、RT=6.99分

40

【0167】

実施例4：N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)エテンスルホンアミド

【化 1 3】



10

【0168】

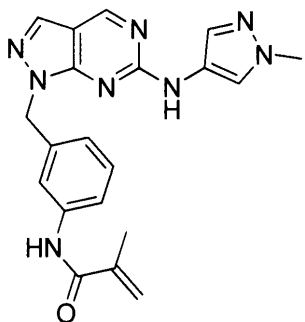
DCM (2 mL) 中の 2 - クロロエタンスルホニルクロリド (1.1 eq) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2.5 eq) を添加し、混合物を 30 分間にわたって撹拌した。1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン (実施例 1 で調製) (100 mg、0.32 mmol) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を添加し、反応物を室温で 3 時間にわたって撹拌した。相が分離し、生成物を DCM 中に抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で減量し、分取 HPLC で精製すると標題の化合物が得られた。LC - MS 法 C、(ES+) 411、RT = 7.17 分

20

【0169】

実施例 5 : N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) メタクリル アミド

【化 1 4】



30

【0170】

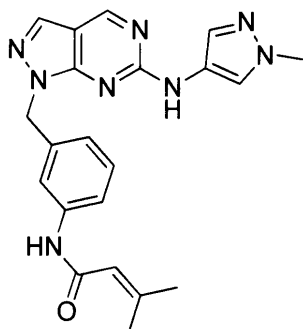
標題の化合物を、メタクリロイルクロリドを使用し、実施例 1 の手順に従って生成した。LC - MS 法 C、(ES+) 389、RT = 7.44 分

【0171】

実施例 6 : 3 - メチル - N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ブト - 2 - エンアミド

40

【化 15】



10

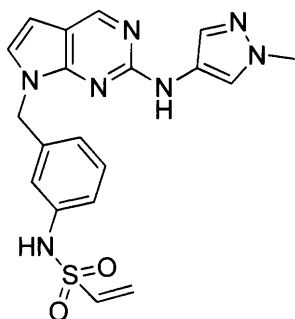
【0172】

標題の化合物を、3-メチルブト-2-エノイルクロリドを使用し、実施例1の手順に従って生成した。LC-MS法C、(ES+)403、RT=7.72分

【0173】

実施例7：N-(3-((2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)フェニル)エテンスルホンアミド

【化 16】



20

【0174】

アセトニトリル(150 mL)中の2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1 g、6.5 mmol)、炭酸カリウム(2 eq)および1-(プロモメチル)-3-ニトロベンゼン(1.2 eq)の懸濁液を、室温で20時間にわたって攪拌した。次に、溶媒を真空下で減量し、残留物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で減量すると、2-クロロ-7-(3-ニトロベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンが得られた。

30

【0175】

イソプロパノール(2 mL)中の2-クロロ-7-(3-ニトロベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(100 mg、0.4 mmol)の溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(2.5 eq)および濃塩酸溶液(0.05 mL)を添加し、混合物をマイクロ波中、140℃で1時間にわたって反応させた。次に、混合物を濾過し、冷イソプロパノールで洗浄し、次に空気乾燥させると、N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3-ニトロベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミンが得られた。

40

【0176】

MeOH(5 mL)中のN-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3-ニトロベンジル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(80 mg、0.2 mmol)の溶液にSnCl₂を添加し、反応物を60℃で4時間にわたって加熱した。室温まで冷却した後、混合物をエチルアセテートに抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で減量すると、7-(3-アミノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

50

ン - 2 - アミンが得られた。

【 0 1 7 7 】

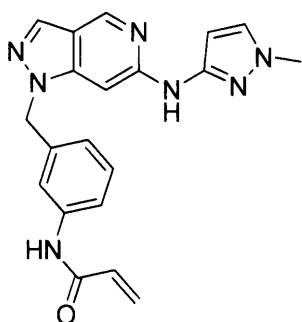
D C M (1 m L) および D M F (1 m L) 中の 7 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の溶液に、D I P E A (2 e q) 、次にアクリロイルクロリド (1 . 2 e q) を添加し、反応物を室温で 1 6 時間にわたって攪拌した。次に、混合物を D C M で希釈し、1 M の H C l 水溶液で洗浄した。次に、有機物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると標題の化合物が得られた。L C - M S 法 C 、 (E S +) 4 1 0 、 R T = 5 . 7 6 分

10

【 0 1 7 8 】

実施例 8 : N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド

【 化 1 7 】



20

【 0 1 7 9 】

アセトニトリル (3 0 m L) 中の 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (1 g 、 6 . 5 m m o l) 、炭酸カリウム (2 e q) および 1 - (ブロモメチル) - 3 - ニトロベンゼン (1 . 2 e q) の懸濁液を、室温で 2 0 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で減量し、残留物をエチルアセテートに溶解させ、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると、6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンが得られた。

30

【 0 1 8 0 】

ジオキサン (5 m L) 中の P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 1 e q) および X A N T P H O S (0 . 2 e q) の脱気溶液に、炭酸セシウム (2 e q) 、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (1 . 2 e q) および 6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を添加し、反応物を 1 1 0 ° で 1 8 時間にわたって加熱した。室温まで冷却した後、反応物をエチルアセテートで希釈し、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると、N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 6 - アミンが得られた。

40

【 0 1 8 1 】

M e O H (5 m L) 中の N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 6 - アミン (5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の溶液に、濃塩酸溶液 (0 . 1 m L) 、次に P d / C (1 0 m g) を添加し、反応物を水素パルーン下で 2 時間にわたって攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 6 - アミンが得られた。

【 0 1 8 2 】

50

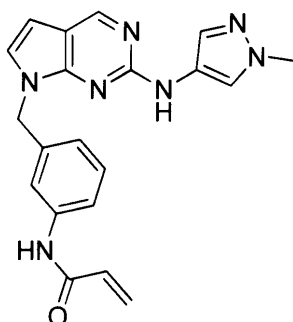
DCM (1 mL) および DMF (1 mL) 中の 1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - アミン (40 mg、0.13 mmol) の溶液に、DIPEA (2 eq)、次にアクリロイルクロリド (1.2 eq) を添加し、反応物を室温で 16 時間にわたって撹拌した。混合物を DCM で希釈し、1 M の HCl 水溶液で洗浄した。有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液、次に水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で減量し、分取 HPLC で精製すると標題の化合物が得られた。LC - MS 法 C、(ES+) 374、RT = 5.38 分

【0183】

実施例 9 : N - (3 - ((2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド

10

【化 18】



20

【0184】

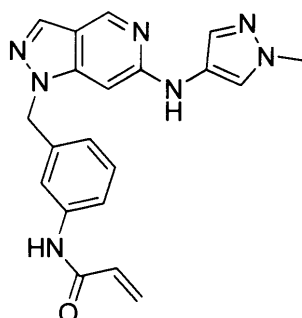
DCM (1 mL) および DMF (1 mL) 中の 7 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (実施例 7 で調製) (20 mg、0.06 mmol) の溶液に、DIPEA (2 eq)、次にアクリロイルクロリド (1.2 eq) を添加し、反応物を室温で 16 時間にわたって撹拌した。混合物を DCM で希釈し、1 M の HCl 水溶液で洗浄した。有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液、次に水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で減量し、分取 HPLC で精製すると標題の化合物が得られた。LC - MS 法 C、(ES+) 374、RT = 5.75 分

30

【0185】

実施例 10 : N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド

【化 19】



40

【0186】

アセトニトリル (30 mL) 中の 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (1 g、6.5 mmol)、炭酸カリウム (2 eq) および 1 - (プロモメチル) - 3 - ニトロベンゼン (1.2 eq) の懸濁液を室温で 20 時間にわたって撹拌した。溶媒を真

50

空下で減量し、残留物をエチルアセレートに溶解させ、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると、6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジンが得られた。

【0187】

ジオキサン (5 mL) 中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 eq) および XANTPHOS (0.2 eq) の脱気溶液に、炭酸セシウム (2 eq)、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (1.2 eq) および 6 - クロロ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン (100 mg、0.34 mmol) を添加し、反応物を 110 で 18 時間にわたって加熱した。室温まで冷却した後、反応物をエチルアセレートで希釈し、水で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で減量し、カラムクロマトグラフィで精製すると、N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - アミンが得られた。

10

【0188】

MeOH (5 mL) 中の N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - アミン (50 mg、0.14 mmol) の溶液に、濃塩酸溶液 (0.1 mL)、次に Pd/C (10 mg) を添加し、反応物を水素バルーン下で 2 時間にわたって撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - アミンが得られた。

20

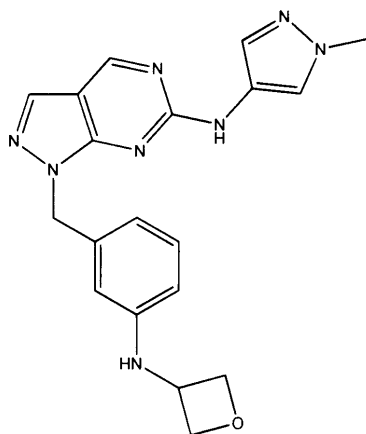
【0189】

DCM (1 mL) および DMF (1 mL) 中の 1 - (3 - アミノベンジル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 6 - アミン (25 mg、0.08 mmol) の溶液に、 DIPEA (2 eq)、次にアクリロイルクロリド (1.2 eq) を添加し、反応物を室温で 16 時間にわたって撹拌した。混合物を DCM で希釈し、1 M の HCl 水溶液で洗浄した。有機物を飽和 NaHCO_3 水溶液、次に水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で減量し、分取 HPLC で精製すると標題の化合物が得られた。LC - MS 法 C、(ES+) 374、RT = 5.38 分

30

【0190】

参考例 1 : N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - (オキセタン - 3 - イルアミノ)ベンジル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン
【化 20】



40

【0191】

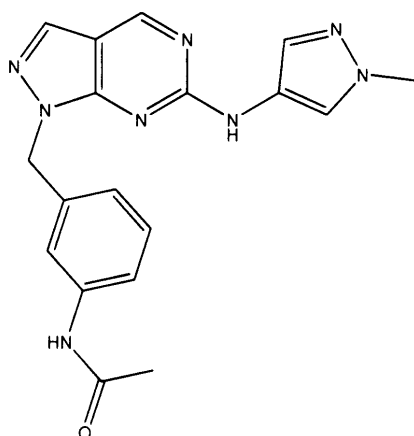
この化合物を、上記のものと同様の手順により合成した。加えて、国際公開第 2012 / 022681 - A2 号パンフレットの 121 頁、実施例 114 を参照する。

【0192】

50

参考例 2 : N - (3 - ((6 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アセトアミド

【化 2 1】



10

【 0 1 9 3 】

この化合物を、上記のものと同様の手順により合成した。

【 0 1 9 4 】

20

参考例 3 : J A K 3 阻害剤 C P 6 9 0 5 5 0 (Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888)。

【 0 1 9 5 】

生物学アッセイ

K i n o b e a d s (商 標) アッセイにおけるキナーゼの免疫検出によるヤヌスキナーゼ (J A Kファミリー) に対する本発明の化合物の作用の測定

アッセイ原理

前出の実施例に記載の本発明の化合物を、Z A P - 7 0 について記載の K i n o b e a d s (商 標) アッセイで試験した (国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 7 8 6 7 - A 号)。簡潔に述べると、試験化合物 (様々な濃度) およびアミノピリド - ピリミジンリガンド 2 4 を固定させたアフィニティマトリックスを細胞溶解産物アリコートに添加し、溶解産物試料中のタンパク質に結合させた。インキュベーション時間が過ぎたら、タンパク質が捕捉されたビーズを溶解産物から分離した。次に、結合したタンパク質を溶出させ、J A K 1、J A K 2、J A K 3 および T Y K 2 の存在を、ドットプロット法および O d y s s e y 赤外線検出システムにおいて特異的抗体を使用して検出および定量した。個々のキナーゼの用量反応曲線を作成し、I C₅₀ 値を計算した。Z A P - 7 0 (国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 7 8 6 7 - A 号) およびキナーゼ選択性プロファイリング (国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 4 0 5 6 - A 号) に関する K i n o b e a d s (商 標) アッセイはこれまでに記載されている。

30

【 0 1 9 6 】

40

プロトコル

アフィニティマトリックスの洗浄

アフィニティマトリックスを 2 回、0 . 2 % N P 4 0 (I G E P A L (登録商標) C A - 6 3 0、S i g m a 社、I 3 0 2 1) を含有する 1 5 m L の 1 x D P バッファで洗浄し、次に 0 . 2 % N P 4 0 を含有する 1 x D P バッファに再懸濁させた (3 % ビーズスラリー)。

5 x D P バッファ : 2 5 0 m M の T r i s - H C l p H 7 . 4、2 5 % グリセロール、7 . 5 m M の M g C l₂、7 5 0 m M の N a C l、5 m M の N a₃ V O₄。0 . 2 2 μ m フィルタを通して 5 x D P バッファを濾過し、アリコートにして - 8 0 で保管した。5 x D P バッファを H₂ O で希釈して 1 m M の D T T および 2 5 m M の N a F を含有する 1

50

xDPバッファにする。

【0197】

試験化合物の調製

試験化合物のストック溶液をDMSO中で調製した。96ウェルプレート内で、DMSO中5mMの希釈試験化合物の溶液30μLを調製した。この溶液から出発して、1:3希釈系列(9段階)を調製した。コントロール実験(試験化合物なし)では、2%のDMSOを含有するバッファを使用した。

【0198】

細胞培養および細胞溶解産物の調製

1Lスピナーフラスコ(Integra Biosciences社、#182101)において、Molt4細胞(ATCCカタログ番号:CRL-1582)およびRamos細胞(ATCCカタログ番号:CRL-1596)を、10%ウシ胎仔血清(Invitrogen社)を補充したRPMI 1640培地(Invitrogen社、#21875-034)中、 $0.15 \times 10^6 \sim 1.2 \times 10^6$ 細胞/mLの密度で懸濁させて増殖させた。細胞を遠心分離で回収し、1xPBSバッファ(Invitrogen社、#14190-094)で1回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素中で凍結させ、続いて-80で保管した。Potter Sホモジナイザにより、細胞を溶解バッファ:50mMのTris-HCl、0.8%のNP40、5%グリセロール、150mMのNaCl、1.5mMのMgCl₂、25mMのNaF、1mMバナジン酸ナトリウム、1mMのDTT、pH7.5中でホモジナイズした。バッファ25mLあたり1個のコンプリートEDTAフリー錠(プロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics社、1873580)を添加した。材料を機械化POTTER Sを使用して10回ダウン処理し、50mLファルコンチューブに移し、氷上で30分間にわたってインキュベートし、10分間にわたって20000g、4で遠心沈殿させた(10000rpm、Sorvall SLA600、予冷)。上清を超遠心機(UZ)-ポリカーボネートチューブ(Beckmann社、355654)に移し、1時間にわたって100.00g、4で超遠心した(33.500rpm、Ti50.2、予冷)。上清を再度新しい50mLファルコンチューブに移し、タンパク質濃度をBradfordアッセイ(BioRad社)により測定し、1アリコートあたり50mgのタンパク質を含有する試料を調製した。試料を速やかに実験に使用しまたは液体窒素中で凍結させ、-80で凍結保管した。

【0199】

細胞溶解産物の希釈

細胞溶解産物(プレート1枚あたりタンパク質約50mg)を水浴中、室温で解凍し、次に氷上で保管した。解凍した細胞溶解産物にプロテアーゼ阻害剤(バッファ25mLあたり1錠、EDTAフリープロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics社、1873580)を含有する1xDP 0.8%NP40バッファを添加して総タンパク質量10mg/mLの最終タンパク質濃度にした。希釈細胞溶解産物を氷上で保管した。1体積のMolt4溶解産物および2体積のRamos溶解産物を組み合わせる(比1:2)ことで混合Molt4/Ramos溶解産物を調製した。

【0200】

溶解産物の試験化合物およびアフィニティマトリックスとのインキュベーション

96ウェルフィルタープレート(Multiscreen HTS、BVフィルタープレート、Millipore社、#MSBVN1250)に、1ウェルあたり100μLのアフィニティマトリックス(3%ビーズスラリー)、3μLの化合物溶液および50μLの希釈溶解産物を加えた。プレートを封止し、3時間にわたって低温室内で、プレート加振機(Heidolph t1ramax 1000)により750rpmでインキュベートした。その後、プレートを3回、230μLの洗浄バッファ(1xDP 0.4%NP40)で洗浄した。フィルタープレートをコレクションプレート(Greiner bio-one社、PP-マイクロプレート96ウェルV字形、65120)上に配置し

、次にビーズを20 μ Lの試料バッファ(100 mMのTris、pH 7.4、4% SDS、0.00025%プロモフェノールブルー、20%グリセロール、50 mMのDTT)で溶出させた。溶出液を-80 で速やかに凍結させ、-20 で保管した。

【0201】

溶出させたキナーゼの検出および定量

ニトロセルロース膜上に溶出液をスポットし、対象であるキナーゼに対する第1抗体および蛍光標識した二次抗体(抗ウサギIRDye(商標)抗体800(Licor社、#926-32211))を使用して、溶出液中のキナーゼを検出および定量した。LI-COR Biosciences社(リンカーン、ネブラスカ州、米国)のOdyssey赤外線撮像システムを、製造業者が提供する指示に従って操作した(Schutz-Geschwendener et al., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Published May 2004 by LI-COR Biosciences, www.licor.com)。

10

【0202】

溶出液をスポットした後、ニトロセルロース膜(BioTrace NT、PALL社、#BTNT30R)を、Odysseyブロッキングバッファ(LICOR、927-40000)と共に1時間にわたって室温でインキュベートすることによって最初にブロックした。次に、ブロックした膜を、Odysseyブロッキングバッファ(LICOR社、#927-40000)中で希釈した第1抗体と共に、表5に示す温度で16時間にわたってインキュベートした。その後、0.2%Tween 20を含有する室温のPBSバッファで膜を10分間にわたって、2回洗浄した。次に、Odysseyブロッキングバッファ(LICOR社、#927-40000)中で希釈した検出抗体(抗ウサギIRDye(商標)抗体800、Licor社、#926-32211)と共に、膜を室温で60分間にわたってインキュベートした。その後、0.2%Tween 20を含有する室温の1xPBSバッファで膜を各回10分間にわたって、2回洗浄した。次に膜をPBSバッファで1回すすいで残留Tween 20を除去した。膜をPBSバッファ中で4 に保持した後、Odyssey機器でスキャンした。製造業者の指示に従って蛍光シグナルを記録し、分析した。

20

【0203】

【表 5】

表 5：抗体の供給源および希釈率

標的キナーゼ	一次抗体 (希釈率)	一次インキュベーションの温度	二次抗体 (希釈率)
JAK1	Cell signalling #3332 (1:100)	4℃	Licor 抗ウサギ 800 (1:15000)
JAK2	Cell signalling #3230 (1:100)	室温	Licor 抗ウサギ 800 (1:15000)
JAK3	Cell signalling #3775 (1:100)	4℃	Licor 抗ウサギ 800 (1:5000)
TYK2	Cell signalling #06-638 (1:1000)	室温	Licor 抗ウサギ 800 (1:5000)

10

20

【0204】

結果

表 6 は、J A K K i n o b e a d s (商 標) アッセイにおける本発明の選択された化合物に関するデータを示す。

30

【0205】

【表 6】

表6：抗体検出によりK i n o b e a d s（商標）アッセイで求められた阻害値（nMでのIC₅₀）

実施例	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2
1	>10000	>10000	5	>10000
2	>10000	>10000	16	>10000
3	>10000	>10000	10	6958
4	>10000	>10000	10	6132
5	>10000	>10000	57	>10000
6	>10000	>10000	1309	>10000
7	7694	>10000	12	901
8	>10000	>10000	5	>10000
9	9420	>10000	3	8083
10	5368	>10000	1	5080
参考例 2	>10000	>10000	206	>10000

10

20

【0206】

キナーゼの定量的質量分析検出によるK i n o b e a d s（商標）アッセイにおける化合物のキナーゼ選択性プロファイリング

前出の実施例において説明したような本発明の選択された化合物を、記載の通りにK i n o b e a d s（商標）アッセイにおいて試験した（国際公開第2006/134056-A号、Bantscheff et al., 2007. Nature Biotechnol. 25, 1035-1044）。

30

【0207】

化合物を、細胞溶解産物アリコート（ジャーカット細胞およびラモス細胞溶解産物の1：1混合物）と共に45分間にわたって4 でインキュベートし、溶解産物試料中のタンパク質に結合させた、次に、K i n o b e a d s（商標）アフィニティマトリックスを添加して前に添加した化合物と相互作用しなかったタンパク質を捕捉させた。この2時間にわたる4でのインキュベーションステップ後、ビーズを溶解産物から分離し、ビーズに結合したタンパク質をSDS試料バッファに溶出させ、続いてSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離した。ゲルをコロイド状クーマシーで染色し、各ゲルレーンにおける染色された領域を切り出し、トリプシンでのインゲルタンパク質分解消化に供した。異なるゲル領域から得たペプチドに、表7に示すような等圧標識試薬（TMT試薬、T h e r m o f i s h e r 社）で標識した。TMT試薬は、最高で6種類の異なる生物試料においてペプチド標識が可能な一組の多重アミン特異的安定同位体試薬であり、ペプチドの同時同定および定量を可能にする。合わせた試料をpH11での逆相クロマトグラフィーにより分画し、画分を続いて、タンデム型質量分析計にオンライン接続されたナノフロー液体クロマトグラフィシステム（LC-MS/MS）による実験およびそれに続くMS/MSスペクトルでのリポーターイオン定量により分析した（Ross et al., 2004. Mol. Cell. Proteomics 3(12):1154-1169; Dayon et al., 2008. Anal. Chem. 80(8):2921-2931、Thompson et al., 2003. Anal. Chem. 75(8):1895-1904）。更なる実験プロトコルは、国際公開第2006/134056号パンフレットおよび前出の出版物に記載されている（Bantscheff et al., 2007. Nat. Biotechnol. 25, 1035-1044; Bantscheff et al., 20

40

50

11. Nat. Biotechnol. 29(3):255-265)。

【 0 2 0 8 】

【 表 7 】

表 7 : TMT 等圧標識試薬でのペプチド標識

試料	化合物濃度 (nM)	TMT6 試薬
1	3000	126
2	750	127
3	187	128
3	47	129
5	12	130
6	0	131

10

【 0 2 0 9 】

表 8 に示すように、本発明の選択された化合物のキナーゼ選択性プロファイルを、前述したようなキナーゼの質量分析検出による K i n o b e a d s アッセイにおいて決定した (Bantscheff et al., 2007. Nat Biotechnol. 25(9):1035-1044; WO-A 2006/134056)。

20

【 0 2 1 0 】

【 表 8 】

表 8 : 定量的質量分析により K i n o b e a d s (商標) アッセイで求められた阻害値 (nMでの I C₅₀)

実施例	BTk	TEC	BLK	ITK
1	12	12	20	86
2	72	34	406	818
3	12	n. d.	12	12

30

(n. d. =未決定)

【 0 2 1 1 】

キナーゼアッセイにおける本発明の化合物の B L K、B T K、I T Kおよび J A K 3 に対する作用の測定

放射性タンパク質キナーゼアッセイ (³³PanQinase (登録商標) Activity Assay、ProQinase GmbH社、フライブルク、ドイツ) を、タンパク質キナーゼ B L K、B T K、I T Kおよび J A K 3 のキナーゼ活性を測定するために使用した。全てのキナーゼアッセイは、PerkinElmer社 (ボストン、マサチューセッツ州、米国) 製の 96 ウェル Flash Plates (商標) において反応物体積 50 μl で行われた。反応物カクテルを以下の順序:

40

20 μl のアッセイバッファ (標準バッファ) ;

5 μl の ATP 溶液 (H₂O 中) ;

5 μl の試験化合物 (10% DMSO 中) ;

10 μl の基質 / 10 μl の酵素溶液 (事前に混合)

で 4 つのステップでピペティングした。

【 0 2 1 2 】

50

全ての酵素についてのアッセイで、70 mMのHEPES - NaOH、pH 7.5、3 mMのMgCl₂、3 mMのMnCl₂、3 μMのNa - オルトバナデート、1.2 mMのDTT、ATP/[³³P]-ATP（量は様々であり、それぞれのキナーゼの見かけのATP - K_mに対応する）、タンパク質キナーゼおよび基質を含んだ（表9）。

【0213】

反応カクテルを30 で60分間にわたってインキュベートした。反応を50 μlの2%（v/v）H₃PO₄で停止させ、プレートを吸引し、200 μlの0.9%（w/v）NaClで2回洗浄した。³³Piの取り込みを、マイクロプレートシンチレーションカウンタ（Microbeta、Wallac社）で確認した。全てのアッセイを、Beckman Coulter / SAGIAN（商標）コアシステムで行った。

【0214】

【表9】

表9：酵素および基質

キナーゼ	キナーゼ 濃度 ng/50 μl	ATP 濃度 μM	基質	基質濃度 μg/50 μl
BTK	20	3.0	poly (Glu, Tyr) 4:1	0.125
ITK	50	1.0	poly (Glu, Tyr) 4:1	0.125
JAK3	100	0.3	poly (Ala, GLU, Lys, Tyr) 6:2 :5:1	0.125

【0215】

表10は、キナーゼアッセイにおける本発明の選択された化合物のデータを示す。

【表10】

表10：Prokinase酵素アッセイデータ（nMでのIC₅₀値）

実施例	BLK	BTK	ITK	JAK3
1	nd	20	230	3
2	2000	323	n. d.	n. d.
3	n. d.	1	3	4
4	n. d.	20	80	7
参考例2	n. d.	2000	不活性	290

（n. d. =未決定）

【0216】

細胞アッセイ

pSTAT5アッセイ

アッセイ原理

STAT5リン酸化は、JAK3活性化の下流でのシグナル伝達カスケードにおける近位事象の1つを代表する。したがって、STAT5リン酸化は、JAK3阻害の機制的な作用を評価するための適当な読み出し情報である。ヒトYT細胞、NK様細胞株をインタ

ーロイキン2 (IL-2) で刺激するとチロシン残基694 (Tyr694) でSTAT5 がリン酸化され、これは特異的抗体を使用した免疫検出および適当な検出法、この場合はAlphaScreenアッセイテクノロジーにより定量的に測定し得る。

【0217】

アッセイプロトコル

細胞培養および細胞播種

ヒトYT細胞を、RPMI培地 (Lonza社、BE12-167) において2mMのL-グルタミン (Invitrogen社、25030-024) および10%熱失活FBS (Invitrogen社、10106-169) と共に培養し、加湿インキュベータ (37、5%CO₂) で維持した。細胞を遠心分離で回収し、HBSS (Invitrogen社、14180-046) で1回洗浄し、HBSSに1.5×10⁶細胞/mlで再懸濁させ、0.9×10⁴個の細胞を、96ウェルホワイトプレートの1ウェルあたり6μlで播種した (PerkinElmer社、6005569)。

10

【0218】

試験化合物およびIL-2刺激による処理

試験化合物をDMSOに溶解させ、1:3希釈系列 (9ステップ) を調製した。用量反応曲線を作成するために、4%DMSO/HBSS中の3μlの4倍濃縮化合物を、96ウェルプレート中の各細胞試料に添加すると、最終DMSO濃度が1%DMSOとなった。細胞を1時間にわたって加湿インキュベータ (37、5%CO₂) でインキュベートした。各ウェルに、3μlの4倍濃縮IL-2溶液 (組み換えヒトIL-2、Peprotech 200-02、HBSS中の120nM溶液) を添加し、30分間にわたって室温でインキュベートした。3μlの5x溶解バッファ (SureFire溶解バッファ、PerkinElmer社、TGRS5S10K) の添加により細胞を溶解させ、10分間にわたって室温で、穏やかに加振しながらインキュベートした。

20

【0219】

シグナル検出

AlphaScreen (登録商標) テクノロジーによるシグナル検出のために、SureFireホスホ-STAT5 (Tyr694/Tyr699) キットを製造業者が提供する指示に従って使用した (PerkinElmer社、TGRS5S10K)。製造業者が推奨する通りにアクセプタビーズを添加し (再活性化バッファ/活性化バッファ/アクセプタビーズ=比40:10:1)、室温で1.5時間にわたって穏やかに加振しながらインキュベートした。次に、推奨される通りにドナービーズを添加し (希釈バッファ/ドナービーズ=比20:1)、室温で1.5時間にわたって穏やかに加振しながらインキュベートした。プレートを、AlphaScreenプロトコルの機器Envision (PerkinElmer社) で読んだ。データをBioAssayにおいて、可変スロープのS字状用量反応について非線形回帰を利用して分析した。

30

【0220】

表11は、pSTAT5細胞アッセイにおける本発明の選択された化合物についてのデータを示す。

【0221】

40

【表 1 1】

表 1 1 : pSTAT5 細胞アッセイデータ (nMでの IC₅₀ 値)

実施例	pSTAT5
1	31
2	378
3	33
4	74
5	2005
7	79

10

【0 2 2 2】

化合物の洗い流しを伴う細胞アッセイアッセイ原理

このタイムコース実験により、試験化合物の薬理学的作用が、この化合物を細胞試料から除去した後であっても続くか否かについてを判定することができる。

20

【0 2 2 3】

アッセイプロトコル細胞培養および細胞播種

ヒト Y T 細胞を上記した通りに増殖させた。細胞を遠心分離で回収し、RPMI / 0 . 5 % 熱失活 FBS に再懸濁させた。3 × 10⁵ 個の細胞を、丸底 96 ウェルプレート (BD - Falcon 社、353077) の 1 ウェルあたり 60 μl で播種した。

【0 2 2 4】

試験化合物および IL - 2 刺激による処理

試験化合物を DMSO に溶解させ、1 : 3 希釈系列 (9 ステップ) を調製した。用量反応曲線を作成するために、4 % DMSO / RPMI / 0 . 5 % FBS 中の 30 μl の 4 倍濃縮化合物を、96 ウェルプレート中の各細胞試料に添加すると、最終 DMSO 濃度が 1 % DMSO となった。細胞を 1 時間にわたって加湿インキュベータ (37 °C、5 % CO₂) でインキュベートした。インキュベーション後、細胞を 2 回、遠心分離および培地 (RPMI / 0 . 5 % FBS) の取り換えにより洗浄した。ただし 0 時間のプレートは除外した。洗浄した細胞を 30 分間、1、2 および 4 時間にわたって加湿インキュベータ (37 °C、5 % CO₂) でインキュベートしてから、IL - 2 で刺激した。各ウェルに、30 μl の 4 倍濃縮 IL - 2 溶液 (組み換えヒト IL - 2、PeproTech 200 - 02、RPMI 中の 120 nM 溶液) を添加し、30 分間にわたって室温でインキュベートした。30 μl の 5 × 溶解バッファ (MSD 溶解バッファ) を添加することで細胞を溶解させ、10 分間にわたって 4 °C で穏やかに加振しながらインキュベートした。

30

40

【0 2 2 5】

シグナル検出

化合物の STAT5 リン酸化への作用を、溶解産物において、製造業者のプロトコルに従って MSD MULTI - SPOT (登録商標) 96 4 スポットホスホ - STAT5 a、b ホールセルライゼートキット (MesoScale Discovery 社、K150IGD - 3) を使用して測定した。データを BioAssay において、可変スロープの S 字状用量反応について非線形回帰を利用して分析し、IC₅₀ 値を求めた。

【0 2 2 6】

結果

50

参考例 3 (J A K 3 阻害剤 C P 6 9 0 5 5 0) に関して、活性における著しい低下が細胞洗浄から 3 0 分後に観察され、阻害活性は 1 時間後に完全に失われる。参考例 2 の活性は、洗浄から 3 0 分後に完全に失われる。これとは対照的に、実施例 1、3 は、洗浄から最高 4 時間まで活性を保持し、活性の低下は若干である。

【 0 2 2 7 】

表 1 2 は、細胞洗い流し研究における本発明の選択された化合物および参考化合物についてのデータを示す。

【 0 2 2 8 】

【表 1 2】

表 1 2 : 化合物洗い流し後の I L - 2 刺激 Y T 細胞における p S T A T 5 阻害 (p I C ₅₀ 値) のタイムコース

実施例	0 分 (洗浄なし)	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
参考例 3	7. 6, 7. 8	5. 1	不活性	不活性	不活性
参考例 1	5. 8, 5. 7	不活性	不活性	不活性	不活性
実施例 1	8. 3, 7. 6	6. 7	7. 2, 6. 5	7. 2	7. 0
実施例 3	7. 5, 6. 4	6. 2	6. 9, 6. 2	7. 1	6. 9

10

20

【 0 2 2 9 】

化合物例 1 で修飾した J A K 3 ペプチドの質量分析同定

アッセイ原理

化合物処理後の免疫沈降 J A K 3 の質量分析を用いて、化合物例 1 が J A K 3 に共有結合するか否かを判定した。ジャーカット細胞溶解産物を 1 0 μ M の化合物例 1 と 4 5 分間にわたってブレインキュベートした。コントロール試料を、化合物なしでインキュベートした (D M S O コントロール) 。続いて、J A K 3 を、抗 J A K 3 抗体 (A b c a m 社、a b 4 5 1 4 1) で免疫沈降させた。加えて、コントロール実験を抗 I g G で行った (偽免疫沈降) 。沈降したタンパク質を、S D S - ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離した。このゲルをコロイド状クーマシーで染色し、各ゲルレーンにおける染色された領域を切り出し、トリプシンでのインゲルタンパク質分解消化に供した。3 つの試料から得たペプチドに、表 1 3 に示すような i T R A Q 試薬で標識し、合わせた試料を、タンデム型質量分析計にオンライン接続されたナノフロー液体クロマトグラフィシステム (L C - M S / M S) による実験、続いて M S / M S スペクトルでの i T R A Q リポーターイオン定量により分析した (Ross et al., 2004. Mol. Cell. Proteomics 3(12):1154-1169) 。J A K 3 を含有するゲル領域を 2 7 0 分間にわたって H C D i q (高質量精度 M S / M S スペクトル) で O r b i t r a p V e l o s 質量分析計を使用して分析した。M a s c o t

30

40

【 0 2 3 0 】

【表 13】

表 13 : iTRAQ 等圧標識試薬でのペプチドの標識

試料	化合物	抗体	iTRAQ 試薬
1	10 μ M 実施例 1	抗-JAK3, Abcam ab45141	115
2	0.25 % DMSO	抗-JAK3, Abcam ab45141	116
3	0.25 % DMSO	ウサギ IgG, Sigma I5006	117

10

【0231】

プロトコル

1. 細胞溶解産物の調製

ジャーカット細胞 (ATCC カタログ番号: TIB-152 ジャーカット、クローン E6-1) を、1 リットルのスピナーフラスコ (Integra Biosciences 社、#182101) において、10 % ウシ胎仔血清 (Invitrogen 社) を補充した RPMI 1640 培地 (Invitrogen 社、#21875-034) に密度 $0.15 \times 10^6 \sim 1.2 \times 10^6$ 細胞 / ml で懸濁させて増殖させた。細胞を遠心分離で回収し、1 x PBS バッファ (Invitrogen 社、#14190-094) で 1 回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素で凍結させ、続いて -80 で保管した。ジャーカット細胞を、Potter S ホモジナイザにより、溶解バッファ: 50 mM の Tris-HCl、0.8 % NP40、5 % グリセロール、150 mM の NaCl、1.5 mM の $MgCl_2$ 、25 mM の NaF、1 mM のバナジン酸ナトリウム、1 mM の DTT において pH 7.5 でホモジナイズした。バッファ 25 ml あたり 1 個のコンブリート EDTA フリー錠 (プロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics 社、1873580) を添加した。材料を、機械化 POTTER S を使用して 10 回ダウンス処理し、50 ml ファルコンチューブに移し、30 分間にわたって氷上でインキュベートし、10 分間にわたって 20000 g、4 で遠心沈降させた (10000 rpm、Sorvall SLA600、予冷)。上清を超遠心機 (UZ) - ポリカーボネートチューブ (Beckmann 社、355654) に移し、1 時間にわたって 100,000 g、4 で超遠心した (33,500 rpm、Ti50.2、予冷)。上清を再度新しい 50 ml ファルコンチューブに移し、タンパク質濃度を Bradford アッセイ (BioRad 社) で測定し、1 アリコートあたり 50 mg のタンパク質を含有する試料を調製した。試料を速やかに実験に使用したまたは液体窒素で凍結させて -80 で凍結保管した。

20

30

40

【0232】

2. タンパク質の免疫沈降

抗体のカップリング

抗体を、一級アミンを介して活性化アガロースビーズに共有結合させた。Amino Link (登録商標) プラスカップリングリアクション (Thermo Scientific 社、ロックフォード、イリノイ州、61105、米国) は、アルデヒド (担体上) とアミン (抗体上) との間でのシッフ塩基結合の自発的形成および続く弱い還元剤 (ナトリウムシアノボロヒドリド) でのインキュベーションによる安定化を伴う。200 μ l の Amino Link (登録商標) レジン (Thermo Scientific 社、20501) を 1 バッチ、適当な濃度で抗 JAK3 抗体 (80 μ l、Abcam 社、ab45141、ロット GR5571-5) にカップリングさせた。偽免疫沈降のために、適当な量

50

のウサギIgG(80 μ g、Sigma社、I5006)を100 μ lのAminoLink(登録商標)レジン(Thermo Scientific社、20501)にカップリングさせた。

【0233】

AminoLink(登録商標)レジンを3回、10ビーズ体積のPBSで洗浄し、続いて抗体溶液を、1.5mlシリコン処理マイクロチューブ内のレジンに添加した。1MのNaCNBH₃(Thermo Scientific社、44892)を新たに0.01MのNaOH中で調製し(1MのNaOHから調製。Merck社、109137)、反応体積1mlあたり25 μ lを添加した。混合物を一晚、4で回転させながらインキュベートした(NeoLab Rotator、2-1175)。少量の上清をとって10
おいてBradfordアッセイでカップリング効率を求め、残りは廃棄した。ビーズを2回、10ビーズ体積の1MのTris、pH7.4(Sigma-Aldrich社、S5150)で洗浄した。1MのTris、pH7.4をビーズに比1:1で添加し、反応体積1mlあたり25 μ lの新しく調製したNaCNBH₃を添加し、回転させながら30分間にわたって室温でインキュベートした。上清を廃棄し、ビーズを2回、10ビーズ体積の1MのNaCl(5MのNaClから調製、Sigma-Aldrich社、S5150)で洗浄した。使用前に、ビーズを2回、0.2%NP40の入った溶解バッファ(DTTなし)で洗浄した。

【0234】

細胞溶解産物の化合物とのインキュベーションおよび免疫沈降

細胞溶解産物を解凍し、DTTおよびNP40なしの溶解バッファで1:1の比率で希釈し、0.4%NP40(DTTなし)を含有する溶解バッファで5mg/mlタンパク質濃度まで更に希釈した。溶解産物を超遠心チューブに移し(Beckmann社、355654)、20分間にわたって100,000 \times g、4で遠心分離した(33,500rpm、Ti50.2、予冷)。上清を新しいファルコンチューブに移した。

【0235】

その間に、化合物の4mM溶液を、30mMストック溶液をDMSOで希釈することで調製した。5 μ lの4mM化合物溶液および2mlの超遠心分離溶解産物(10mgタンパク質/試料)を、回転式加振機(Roto Shake Genie、Scientific Industries社)上の15mlグレイナーチューブで45分間にわたって4でインキュベートした。これは10 μ Mの化合物例1の最終濃度に対応する。コントロール実験のために、0.25%DMSOを使用した。

【0236】

インキュベーションステップ後、アフィニティマトリックス(抗体を固定させたAminoLink(登録商標)レジン、100 μ lビーズ/免疫沈降試料)を次に、溶解産物試料と共に回転式加振機上で1時間にわたって4でインキュベートした。ビーズを、2000rpmでの2分間にわたる遠心分離により回収し、少量の非結合画分をとっておき、残った上清を廃棄した。ビーズを、モビコールカラム(MoBiTech社、10055)に600 μ lの溶解バッファ(DTTなし)と共に移し、0.2%NP40洗浄剤を含有する10ml溶解バッファ、続いて洗浄剤なしの5ml溶解バッファで洗浄した。結合したタンパク質を溶出させるために、80 μ lの2 \times SDS試料バッファをカラムに加えた。このカラムを10分間にわたって95でインキュベートし、溶出液を遠心分離によりシリコン処理マイクロチューブに移した。次に、タンパク質を50mMのDTTで還元し、その後108mMのヨードアセトアミドでアルキル化した。次に、タンパク質をSDS-ポリアクリルアミド電気泳動(SDS-PAGE)で分離した。

【0237】

3. 質量分析によるタンパク質同定

3.1 質量分析前のタンパク質消化

ゲル分離したタンパク質を、基本的に前記の手順に従ってインゲルで消化させた(Shechenko et al., 1996, Anal. Chem. 68:850-858)。簡単に説明すると、ゲル分離したタ

10

20

30

40

50

ンパク質を、清潔なメスでゲルから切除し、 $100\mu\text{l}$ の 5mM のトリエチルアンモニウムバイカーボネートバッファ（TEAB、Sigma社、T7408）および 40% エタノール水溶液を使用して2回脱染し、無水エタノールで脱水した。タンパク質を続いて、 5mM のTEAB中のプロテアーゼ濃度 $10\text{ng}/\mu\text{l}$ でブタトリプシン（Promega社）によりインゲル消化させた。消化を4時間にわたって 37°C で進行させ、反応を続いて $5\mu\text{l}$ の 5% ギ酸を使用して停止させた。

【0238】

3.2 質量分析による分析前の試料調製

ゲルプラグを、 $20\mu\text{l}$ の 1% ギ酸で2回、上昇濃度のアセトニトリルで3回抽出した。抽出物を続いて酸性化消化上清と共にプールし、真空遠心分離により乾燥させた。

10

【0239】

3.3 ペプチド抽出物のiTraq標識

$200\mu\text{M}$ の自由実施例1および溶媒コントロール（ 0.5% DMSO）で処理した試料のペプチド抽出物を、等圧標識試薬の異なる変化形（iTraq試薬マルチブラックスキット、パート番号4352135、Applied Biosystems社、フォスターシティ、カリフォルニア州、米国）で処理した。iTraq試薬は最高で4種類の異なる生物試料においてアミノ基上でのペプチド標識が可能な一組の多重アミン特異的安定同位体試薬であり、ペプチドの同時同定および定量を可能にする。iTraq試薬を、製造業者が提供する指示に従って使用した。試料を $10\mu\text{l}$ の 50mM のTEAB溶液、 $\text{pH}8.5$ に再懸濁させ、 $10\mu\text{l}$ のエタノールを添加した。iTraq試薬を $120\mu\text{l}$ のエタノールに溶解させ、 $10\mu\text{l}$ の試薬溶液を試料に添加した。標識反応を室温で1時間にわたって水平加振機上で行い、 $5\mu\text{l}$ の 100mM のTEABおよび 100mM のグリシン水溶液を添加することで停止させた。次に、これら2つの標識試料を合わせ、真空遠心分離で乾燥させ、 $10\mu\text{l}$ の 0.1% ギ酸水溶液に再懸濁させた。

20

【0240】

3.4 質量分析データ取得

ペプチド試料を、Thermo Orbitrap Velos質量分析機に直接連結された1D+、Eksigent）ナノLCシステムに注入した。ペプチドをLCシステム上で、水性および有機溶媒のグラジエントを用いて分離した（以下を参照のこと）。溶媒Aは 0.1% ギ酸であり、溶媒Bは、 0.1% ギ酸中の 70% アセトニトリルであった。

30

【0241】

【表14】

表14：LCシステムのペプチド溶出

時間(分)	% A	% B
0	95	5
230	40	60
240	10	90
250	10	90
251	95	5
260	95	5

40

【0242】

3.5 タンパク質の同定および定量

LC-MS/MS実験で生成されたペプチド質量およびフラグメンテーションデータを

50

使用して、International Protein Index (IPI) タンパク質配列データベースの組織内精選バージョンおよびこのデータベースのデコイバージョンから成るタンパク質データベースに照会した (Elias and Gygi, 2007. Target-decoy search strategy for increased confidence in large-scale protein identifications by mass spectrometry. Nature Methods 4, 207-214)。タンパク質は、測定されたペプチド質量およびフラグメンテーションデータをデータベースのエントリーから算出されたデータとソフトウェアツールである Mascot を使用して相関させることで同定された (Perkins et al., 1999. Probability-based protein identification by searching sequence databases using mass spectrometry data. Electrophoresis 20, 3551-3567)。Mascot サーチパラメータは 20 ppm ペプチド質量許容差であった。フラグメント質量許容差 20 mmu。酵素トリプシン。固定修飾 iTRAQ (K)。可変修飾 iTRAQ (N 末端) & アセチル (N 末端) & 酸化 (M) & カルバミドメチル (C) & 化合物例 1 (C)。最大見逃し切断数 3。タンパク質受容閾値を調節し、デコイデータベースでのヒット率で示唆されるような 1% 未満の偽発見率を達成した (Elias and Gygi, 2007. Target-decoy search strategy for increased confidence in large-scale protein identifications by mass spectrometry. Nature Methods 4, 207-214)。相対タンパク質量を、基本的に前出の出版物に記載される通りに、iTRAQ リポーターイオンシグナルのピーク領域を使用して行った (Bantscheff et al., 2007. Nature Biotechnology 25, 1035-1044)。

10

20

【0243】

結果

図 1 は、ヒト JAK3 の配列を示す。ペプチド LVMEYLPSGCLR (JAK3 位置 900 - 911) は、化合物例 1 で共有結合的に修飾される唯一のペプチドである。このペプチドをシステイン 909 で修飾する (表 15 ~ 17 を参照のこと)。

【0244】

【表 15】

表15：ペプチドLVMEYLPSGCLR（JAK3配列のアミノ酸残基900-911）の同定。固定修飾：4TRAQ（K）。可変修飾：4TRAQ（N末端）、アセチル（タンパク質N末端）、カルバミドメチル（C）、化合物例1（C）、酸化（M）。トリプシンによる切断：次の残基がPでない限りKまたはRのC末端側を切断

JAK3 における 位置	観察された 質量	予測された 質量	計算された 質量	ppm	ペプチド配列
900-911	799.4131	1596.8117	1596.8126	0	R. LVMEYLPSGCLR. D 4TRAQ（N末端）；カル バミドメチル（C）；酸化 （M）（イオンスコア 29）
900-911	633.6586	1897.9539	1897.9565	0	R. LVMEYLPSGCLR. D 4TRAQ（N末端）；化合物 例 1（C）（イオンスコア 33）
900-911	638.9905	1913.9495	1913.9514	0	R. LVMEYLPSGCLR. D 4TRAQ（N末端）；化合物 例 1（C）；酸化（M）（イ オンスコア 35）

【0245】

10

20

30

【表 16】

表16：iTRAQ-LVM (ox) EYLPSGC (カルバミドメチル) LR MS/
MSスペクトルの最高イオン強度を有する上位40ピーク

m/z	イオン強度	相対強度	イオン
115.107	381.8	4.48	iTRAQ
116.111	6769.6	79.51	iTRAQ
117.114	662.9	7.79	iTRAQ
145.109	3083.4	36.22	
175.119	580.7	6.82	y1
230.197	885.3	10.4	
258.194	1633.7	19.19	b1
326.961	424.6	4.99	
329.267	669.8	7.87	
340.999	766.1	9	
357.261	412.4	4.84	
402.145	397.1	4.66	
429.088	8513.7	100	ロックマス
440.299	390.4	4.59	
444.331	564.9	6.64	
447.097	956.6	11.24	
569.338	464.6	5.46	
633.34	583.9	6.86	
672.315	1102.2	12.95	
673.32	553.5	6.5	
689.34	1439.5	16.91	y6
690.341	1046.5	12.29	
802.423	361.6	4.25	
803.441	345.9	4.06	

10

20

30

40

879.49	331.4	3.89	
965.49	535	6.28	
966.489	780.7	9.17	y8
1077.54	329	3.86	
1094.535	401.4	4.71	y9
1095.531	555.8	6.53	
1096.533	392.6	4.61	
1177.547	395.8	4.65	
1178.572	1767.3	20.76	y10
1234.62	352.4	4.14	
1276.628	424.4	4.98	y11
1277.64	1666.4	19.57	
1278.624	563.2	6.62	
1389.747	559.1	6.57	
1390.721	1760.9	20.68	[M+H - iTRAQ]
1391.733	473.2	5.56	

10

20

【 0 2 4 6 】

【表 17】

表 17 : iTRAQ-LVM (ox) EYLPSCC (実施例 1) LR MS/MS スペクトルの最高イオン強度を有する上位 40 ピーク

m/z	イオン強度	相対強度	イオン
115.107	3035.7	58.12	iTRAQ
116.111	936.9	17.94	iTRAQ
136.076	5223.1	100	
145.107	1095.1	20.97	
175.119	888.5	17.01	
230.195	480.1	9.19	
252.65	372.4	7.13	
258.191	1328.4	25.43	b1
285.174	492.4	9.43	
321.158	378.3	7.24	
340.987	334.7	6.41	
357.259	1715.5	32.85	
409.155	1177.8	22.55	
429.088	5148.8	98.58	ロック マス
433.155	800	15.32	
440.297	838.7	16.06	
447.099	629.7	12.06	
503.743	639	12.23	
504.294	2309.4	44.21	b3
505.298	523	10.01	
569.34	1300.4	24.9	
570.341	504.3	9.66	

10

20

30

40

605. 345	742. 1	14. 21	
622. 232	529. 6	10. 14	
633. 338	3013. 1	57. 69	
634. 341	1088. 4	20. 84	
691. 288	412. 3	7. 89	
732. 405	306. 7	5. 87	
796. 41	433. 6	8. 3	
805. 358	304. 8	5. 83	
822. 4	762. 3	14. 59	y4
909. 426	2328. 5	44. 58	y5
910. 429	1009. 9	19. 33	
911. 428	311. 6	5. 97	
989. 455	656. 6	12. 57	
990. 454	546. 8	10. 47	
1006. 479	4902. 3	93. 86	y6
1007. 481	3551. 7	68	
1008. 481	642. 4	12. 3	
1119. 566	408. 2	7. 81	y7

10

20

30

【 図 1 】

Figure 1

```
1  MAPPSEETPL IPQRSCLLS TEAGALHVLL FARGPGFPQR LSFSGDHLA
51  EDLCVQAAGA SGILFVYHSL FALATEDLSC WFPFHFVSV EDASTQVLLY
101 RIRFYFFNWF GLEKCHRFGL RKDLASAILD LPVLEHLFAQ HRSDLVSGRL
151 PVGLSLKEQG ECLSLAVLDL ARMAREQAQR PGELLKTVSY KACLPFSLRD
201 LIQGLSFVTR RRIRRTVRRR LRRVACQAD RHLMAKYIM DLERLDPAGA
251 ABTFHVGLPG ALGGHDGLGL LRVAGDGGIA WTQGEQEVLIQ PFCDFPEIVD
301 ISIKQAPRVG PAGEHRLVTV TRTDNQILEA EFPGLPEALS FVALVDGYFR
351 LTTDSQHFFC KEVAPPRLE EVAEQCHGPI TLDFAINKLK TGGSRPGSYV
401 LRRSPQDFDS FLLTVCVQNP LGPDYKGCLI RRSPTGTFLI VGLSRPHSSL
451 RELLATCWDG GLHVDGVAVT LTSCCIPRPK EKSNIIVVQR GHSPTTSSLV
501 QPQSQYQLSQ MIFHKIPADS LEWHENLGHG SFTKIYRGCR HEVVDGEARK
551 TEVLLKVMGA KEKNCMESFL EAASLMSQVS YRHLVLLHGV CMAGDSTMVQ
601 EFVHLGAIDM YLRKRGLVF ASWKLQVVKQ LAYALNYLED KGLPHGNVSA
651 RKVLLAREGA DGSPPFIKLS DPGVSPAVLS LEMLTDRIFW VAPECLREAQ
701 TISLEADKNG FGATVMEVFS GVTMPISALD PAKKLQFYED RQQLPAKWT
751 ELALLIQQCM AYEPVQRPSF RAVIRDLNSL ISSDYELLSD PTPGALAPRD
801 GLWNGAQLYA CQDPTIFEER HLKYISQLGK GNFGSVELCR YDPLGONTGA
851 LVAVKQLQHS GPDQQRDFQR ETQILKALHS DFTVKYRGVS YGPGRQSLRL
901 VMRYLPSGCL RDFLQRHRAR LDASRLLLYS SQICKGMEYL GSRRCVHRDL
951 AARNILVESE AHVKIADFGL AKLLFLDKDY YVVRPEGQSP IFWYAPESLS
1001 DNIFSRQSDV WSFGVVLYEL FTYCDKSCSP SAEFLRMGCG ERDVPALCRL
1051 LELLEEGQRL PAPPACPAEV HELMKLCWAP SPQDRPSFSA LGPQLDMLWS
1101 GSRGCETHAF TAHPEGKHHS LSFSS
```

【 配 列 表 】

2014531449000001.app

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平 成 26 年 5 月 20 日 (2014.5.20)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

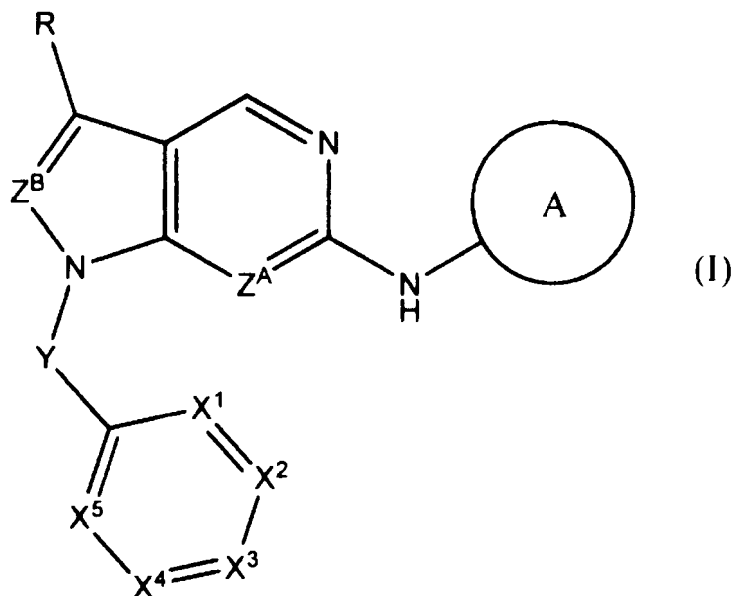
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、

R は H または F であり、

Z^A および Z^B は独立して、CH および N からなる群から選択され、環 A はフェニル、ナフチル、芳香族 5 ～ 6 員ヘテロシクリルまたは芳香族 9 ～ 11 員ヘテロビシクリルであり、環 A は 1 つ以上の R¹ で置換されていてもよく、

各 R¹ は独立してハロゲン、CN、C(O)OR²、OR²、C(O)R²、C(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂N(R²R^{2a})、S(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂R²、S(O)R²、N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})、SR²、N(R²R^{2a})、NO₂、OC(O)R²、N(R²)C(O)R^{2a}、N(R²)S(O)₂R^{2a}、N(R²)S(O)R^{2a}、N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R²R^{2a})、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたは C₂₋₆ アルキニルであり、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

R²、R^{2a}、R^{2b} は独立して H、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上の R³ で置換されていてもよく、これらの R³ は同じであるかまたは異なり、

R³ はハロゲン、CN、C(O)OR⁴、OR⁴、C(O)R⁴、C(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂N(R⁴R^{4a})、S(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂R⁴、S(O)R⁴、N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b})、SR⁴、N(R⁴R^{4a})、NO₂、OC(O)R⁴、N(R⁴)C(O)R^{4a}、N(R⁴)S(O)₂R^{4a}、N(R⁴)S(O)R^{4a}、N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)C(O)OR^{4a}、OC(O)N(R⁴R^{4a})または T¹ であり、

R⁴、R^{4a}、R^{4b} は独立して H、T¹、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルおよび C₂₋₆ アルキニルは 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T¹ は C₃₋₇ シクロアルキル、飽和 4 ～ 7 員ヘテロシクリルまたは飽和 7 ～ 11 員ヘテロビシクリルであり、T¹ は 1 つ以上の R¹⁰ で置換されていてもよく、これらの R¹⁰ は同じであるかまたは異なり、

Y は CH_2 であり、

X^1 は $\text{C}(\text{R}^6)$ または N であり、 X^2 は $\text{C}(\text{R}^{6a})$ または N であり、 X^3 は $\text{C}(\text{R}^{6b})$ または N であり、 X^4 は $\text{C}(\text{R}^{6c})$ または N であり、 X^5 は $\text{C}(\text{R}^{6d})$ または N であり、ただし、N であるのは、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち、最多でも 2 つであり、

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は独立して R^{6e} 、H、ハロゲン、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 OR^7 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7a}\text{R}^{7b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a}\text{R}^{7b})$ 、 SR^7 、 $\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$ 、 NO_2 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a}\text{R}^{7b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$ 、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{11} で置換されていてもよく、これらの R^{11} は同じであるかまたは異なり、ただし R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} の 1 つは R^{6e} であり、

R^{6e} は $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{11a}) = \text{C}(\text{R}^{11b}\text{R}^{11c})$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{R}^{11a}) = \text{C}(\text{R}^{11b}\text{R}^{11c})$ または $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{11a})$ であり、

あるいは、対 $\text{R}^6 / \text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^{6a} / \text{R}^{6b}$ の 1 つは連結されて環 T^3 を形成してもよく、

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は独立して H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^8 で置換されていてもよく、これらの R^8 は同じであるかまたは異なり、

R^8 はハロゲン、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 OR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})$ 、 SR^9 、 $\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ 、 NO_2 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})\text{R}^{9a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{9a}\text{R}^{9b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ または T^2 であり、

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は独立して H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{12} で置換されていてもよく、これらの R^{12} は同じであるかまたは異なり、

R^{10} はハロゲン、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 OR^{13} 、オキソ(=O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13a}\text{R}^{13b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13a}\text{R}^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ 、 NO_2 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})\text{R}^{13a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13a}\text{R}^{13b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは 1 つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14}

⁴ は同じであるかまたは異なり、

R^{11} 、 R^{12} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{15}$ 、 OR^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 SR^{15} 、 $N(R^{15}R^{15a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ 、 $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ および T^2 からなる群から選択され、

R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} は独立してH、ハロゲン、CN、 OR^{15} 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1つ以上の R^{14} で置換されていてもよく、これらの R^{14} は同じであるかまたは異なり、

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は独立してH、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

R^{14} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{16}$ 、 OR^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2R^{16}$ 、 $S(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 SR^{16} 、 $N(R^{16}R^{16a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ または $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$ であり、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{16b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、

T^2 はフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリルまたは7～11員ヘテロビシクリルであり、 T^2 は1つ以上の R^{17} で置換されていてもよく、これらの R^{17} は同じであるかまたは異なり、

T^3 はフェニル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクリルであり、 T^3 は1つ以上の R^{18} で置換されていてもよく、これらの R^{18} は同じであるかまたは異なり、

R^{17} 、 R^{18} は独立してハロゲン、CN、 $C(O)OR^{19}$ 、 OR^{19} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{19}$ 、 $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 $S(O)_2R^{19}$ 、 $S(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 SR^{19} 、 $N(R^{19}R^{19a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{19}$ 、 $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ 、 $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ 、 $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ 、 $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ 、 $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{20} で置換されていてもよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{19} 、 R^{19a} 、 R^{19b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上の R^{20} で置換されていてもよく、これらの R^{20} は同じであるかまたは異なり、

R^{20} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^{21}$ 、 OR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)N$

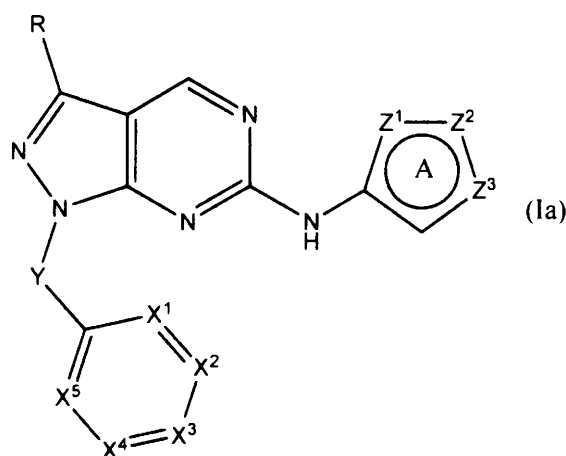
($R^{21}R^{21a}$)、 $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 SR^{21} 、 $N(R^{21}R^{21a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ または $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$ であり、 R^{21} 、 R^{21a} 、 R^{21b} は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる]

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

式(I)の環A、 Z^A 、 Z^B が、式(Ia)：

【化2】

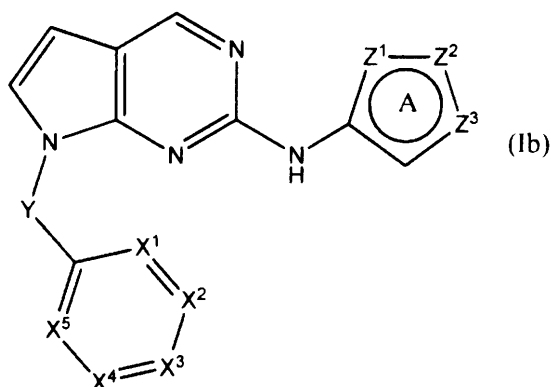


を与えるように定義され、環Aが芳香族5員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立して $C(R^1)$ 、N、 $N(R^1)$ 、OおよびSからなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも1つはNであり、R、Y、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項1で定義した通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(I)の環A、 Z^A 、 Z^B 、Rが、式(Ib)：

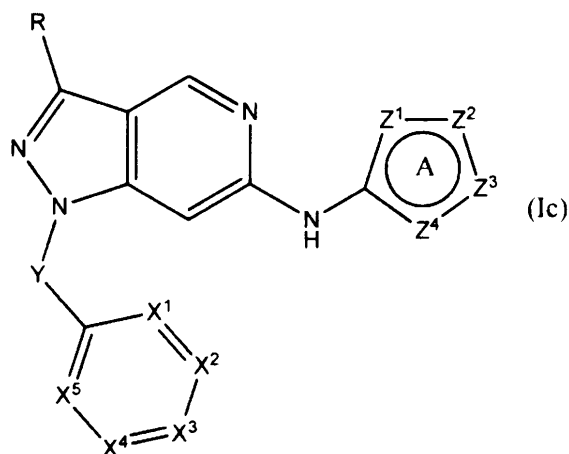
【化3】



を与えるように定義され、環Aが5員芳香族複素環であり、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 は独立して $C(R^1)$ 、N、 $N(R^1)$ 、OおよびSからなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の少なくとも1つはNであり、Y、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項1で定義した通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式 (I) の環 A、 Z^A 、 Z^B が、式 (I c) :
【化 4】

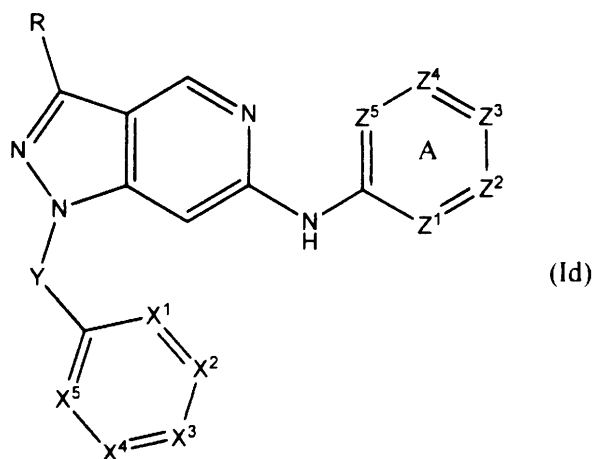


を与えるように定義され、環 A が芳香族 5 員複素環であり、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は独立して $C(R^1)$ 、N、 $N(R^1)$ 、O および S からなる群から選択され、ただし Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 の少なくとも 1 つは N または $N(R^1)$ であり、R、Y、 $X^1 \sim X^5$ および R^1 は請求項 1 で定義した通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I) の A、 Z^A 、 Z^B が、式 (I d) :

【化 5】



を与えるように定義され、環 A における Z^1 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^2 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^3 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^4 は $C(R^1)$ または N であり、 Z^5 は $C(R^1)$ または N であり、ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 のうち、N であるのは最多で 2 つであり、

2 つの隣接する R^1 は連結されて、 $Z^1 \sim Z^5$ を含む環と共に芳香族二環式環 T^0 を形成してもよく、

T^0 は芳香族 9 ~ 11 員ヘテロビシクリル、ナフチル、インデニルまたはインダニルであり、 T^0 は 1 つ以上の R^{1a} で置換されていてもよく、これらの R^{1a} は同じであるかまたは異なり、

R^{1a} はハロゲン、CN、 $C(O)OR^2$ 、 OR^2 、オキソ(=O) (環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)_2N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)N(R^2R^{2a})$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 $N(R^2)S(O)_2N(R^{2a}R^{2b})$ 、 $N(R^2)S(O)N(R^{2a}R^{2b})$ 、 SR^2 、 $N(R^2R^{2a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^{2a}$ 、 $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$ 、 $N(R^2)S(O)R^{2a}$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^{2a}R^{2b})$ 、N

(R^2)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R^2 R^{2a})、T¹またはC₁₋₆アルキルであり、C₁₋₆アルキルは1つ以上のR³で置換されていてもよく、これらのR³は同じであるかまたは異なり、
R、R¹、R²、R^{2a}、R^{2b}、R³、Y、X¹～X⁵およびR¹は請求項1で定義した通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

RがHである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうちの0個または1つがNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}が独立してR^{6e}、H、ハロゲンおよびC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、C₁₋₆アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なり、ただし、R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}の1つはR^{6e}である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R⁷、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}が独立してHおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され、C₁₋₄アルキルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、これらのハロゲンは同じであるかまたは異なる、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^{6a}がR^{6e}である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^{6e}がNHC(O)CH=CH₂、NHC(O)C(CH₃)=CH₂、NHC(O)CH=C(CH₃)₂、NHS(O)₂CH=CH₂またはNHC(O)C—CHである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

環Aがピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、フェニルまたはピリジル環である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

同じであるかまたは異なる0、1または2個のR¹がH以外のものである、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R¹がC₁₋₄アルキルであり、1または2個のR³で置換されていてもよく、これらのR³は同じであるかまたは異なる、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R³がハロゲン、CN、OR⁴、C(O)N(R⁴R^{4a})またはC(O)T¹である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド、

N-(2-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド、

N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)プロピオールアミド、

N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)エテンスルホンアミド、

N-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-

ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタクリルアミド、
3-メチル-N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ブト-2-エンアミド、

N-(3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)フェニル)エテンスルホンアミド、

N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド、

N-(3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド、および

N-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)メチル)フェニル)アクリルアミド

からなる群から選択される、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な担体と共に、任意で1種以上の他の医薬組成物と組み合わせて含んでなる、医薬組成物。

【請求項18】

薬剤として使用するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項19】

JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患または障害を治療または予防する方法で使用するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

移植拒絶反応の免疫学的、炎症性、自己免疫性若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患または移植片対宿主病を治療または予防する方法で使用するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項21】

増殖性疾患を治療または予防する方法において使用するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患および障害を治療または予防するための薬剤を製造するための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項23】

患者/患者に治療有効量の請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、JAK3、BTK、BLK、ITKまたはTECに関連した疾患および障害からなる群から選択される1つ以上の病態を、それを必要としている哺乳動物の患者/患者において治療する、制御する、進行遅延させる、または予防するための方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/068504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519 A61P37/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/129053 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GRAY NATHANIEL S [US]; JANNE PASI [U] 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application Abstract; claims; page 61, compound 6-15. -----	1,6, 8-14, 18-24
X	WO 2011/048082 A1 (CELLZOME LTD [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; HARRISON RICHARD JOHN [GB]; OXE) 28 April 2011 (2011-04-28) cited in the application Abstract; claims; examples. -----	1-24
Y	WO 2009/098236 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GAUL CHRISTOPH [CH]; GERSPACHER MARC [CH]; HOLZER PH) 13 August 2009 (2009-08-13) cited in the application Abstract; claims; examples. -----	1-24
Y	WO 2009/098236 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GAUL CHRISTOPH [CH]; GERSPACHER MARC [CH]; HOLZER PH) 13 August 2009 (2009-08-13) cited in the application Abstract; claims; examples. -----	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2012

Date of mailing of the international search report

05/12/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/068504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010129053	A2	11-11-2010	CA 2760794 A1	11-11-2010
			CN 102482277 A	30-05-2012
			EP 2440559 A2	18-04-2012
			JP 2012526113 A	25-10-2012
			KR 20120047208 A	11-05-2012
			US 2012094999 A1	19-04-2012
			WO 2010129053 A2	11-11-2010

WO 2011048082	A1	28-04-2011	AR 078675 A1	23-11-2011
			AU 2010309882 A1	12-04-2012
			CA 2775009 A1	28-04-2011
			CN 102666545 A	12-09-2012
			EP 2491039 A1	29-08-2012
			KR 20120102601 A	18-09-2012
			TW 201125867 A	01-08-2011
			US 2012252779 A1	04-10-2012
			WO 2011048082 A1	28-04-2011

WO 2009098236	A1	13-08-2009	AR 070558 A1	21-04-2010
			AU 2009211338 A1	13-08-2009
			CA 2714177 A1	13-08-2009
			CN 101981036 A	23-02-2011
			CO 6321262 A2	20-09-2011
			CR 11614 A	06-09-2010
			DO P2010000242 A	31-08-2010
			EA 201001242 A1	30-08-2011
			EC SP10010463 A	30-10-2010
			EP 2247591 A1	10-11-2010
			JP 2011511034 A	07-04-2011
			KR 20100119786 A	10-11-2010
			NZ 587271 A	30-03-2012
			PA 8815201 A1	17-09-2009
			PE 14852009 A1	26-10-2009
			SM AP201000104 A	12-11-2010
			TW 200938202 A	16-09-2009
			US 2009203688 A1	13-08-2009
			UY 31631 A1	30-09-2009
			WO 2009098236 A1	13-08-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 35/00	
		C 1 2 N 9/99	

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

(72)発明者 ナイジェル、ラムスデン
イギリス国ハートフォードシャー、ハーツ、ロイストン、ファウルメア、グリーン、レーン、スパ
ロウズ、ロッジ

(72)発明者 クラウディオ、ダゴースティン
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ロー、ディア、クローズ、4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH04
4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL01 PP03
PP09
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB11
ZB13 ZB26 ZC20