

(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2016-537367

(P2016-537367A)

(43) 公表日 平成28年12月1日(2016.12.1)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	1 4 O	4 C05 O
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 487/04	C S P	4 C08 4
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 35/00		4 C08 5
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 29/00		4 C08 6
A61P 31/00 (2006.01)	A61P 37/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-531021 (P2016-531021)	(71) 出願人	511283918 ファーマサイエンス・インコーポレイテッド P H A R M A S C I E N C E I N C. カナダ、エイチ4ピー・2ティ4、ケベック、モントリオール、スウィート100、アヴィニュ・ロワイヤルムン6111番
(86) (22) 出願日	平成26年11月19日 (2014.11.19)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月29日 (2016.6.29)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 國際出願番号	PCT/CA2014/000836	(74) 代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(87) 國際公開番号	W02015/074135	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 國際公開日	平成27年5月28日 (2015.5.28)		
(31) 優先権主張番号	2,833,701		
(32) 優先日	平成25年11月19日 (2013.11.19)		
(33) 優先権主張国	カナダ(CA)		

最終頁に続く

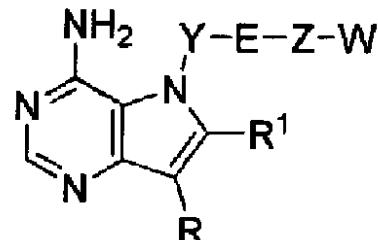
(54) 【発明の名称】プロテインキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

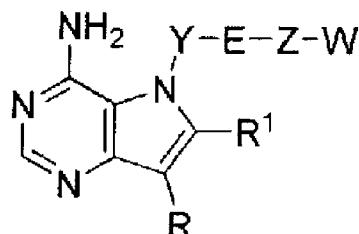
本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤の新規ファミリーに関するものであり、TecまたはSrcプロテインキナーゼファミリーのメンバーの阻害剤を目的とする。また、本発明は、これら化合物、中間体の調製行程、これらを含む医薬組成物、およびプロテインキナーゼ活性が関与する、増殖性、炎症性、自己免疫性、または感染性の疾患、障害、または病態の治療における使用に関する。具体的には、本発明は、式Iの化合物に関する。

【選択図】なし

【化1】



Formula I



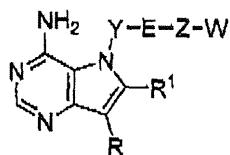
式I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

10

の化合物であって、式中、

R が、

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

20

からなる群より選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシル (heterocyclic) 、アリールまたはヘテロアリールが、任意選択で置換されており、

R¹ が、

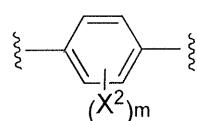
- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリルまたは
- 6) ハロゲン

30

からなる群より選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、任意選択で置換されており、

Y が

【化 2】



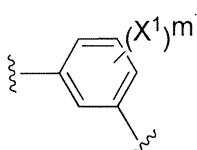
であり、

E が酸素であり、

40

Z が

【化 3】



であり、

W が、

- 1) -OCH₂R² または

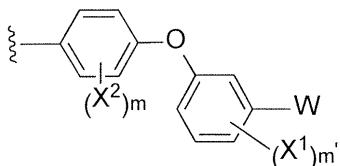
50

2) - C H₂ O R²

から選択され、

Y - E - Z - W が

【化4】



10

であり、

R² は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールから選択され、

X¹ および X² は、独立して水素またはハロゲンから選択され、

m は 0 ~ 4 の整数であり、または

m' は 0 ~ 4 の整数である。

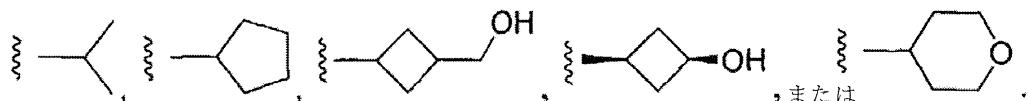
化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物。

【請求項2】

R が、

【化5】

20



からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

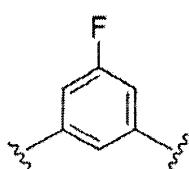
R¹ が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Z が、

【化6】

30



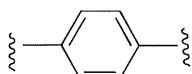
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Y が

【化7】

40

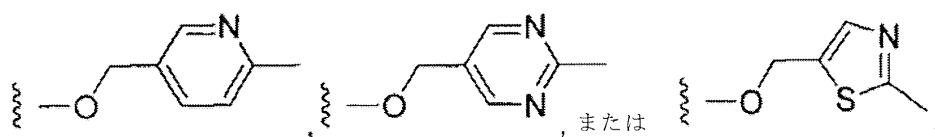


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

W が、

【化 8】



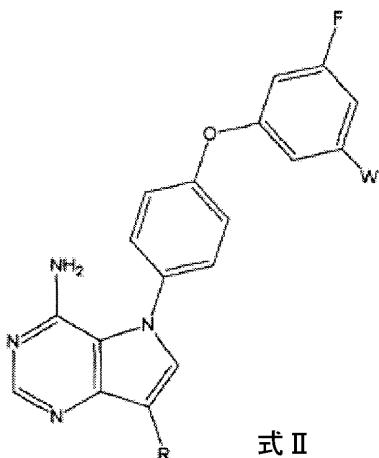
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

10

式 II

【化 9】



20

の化合物であって、式中、R が、

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル、
- 6) アリール、または
- 7) ヘテロアリール

30

からなる群より選択され、

前記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており；

W が、 $-\text{OCH}_2\text{R}^2$ または $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ からなる群より選択されており、

R^2 は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールから選択される

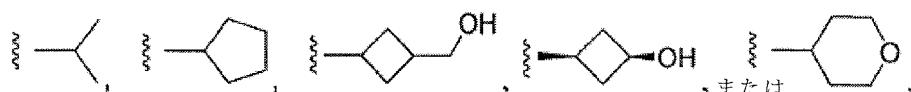
、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物。

40

【請求項 8】

R が、

【化 10】

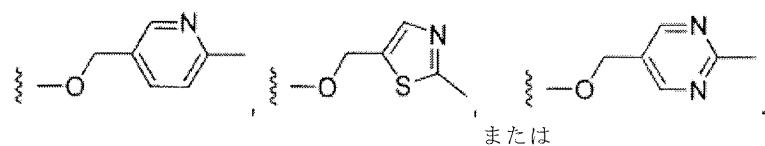


である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

50

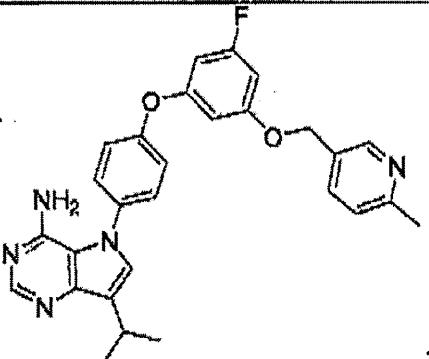
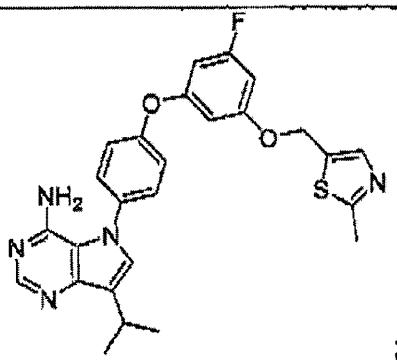
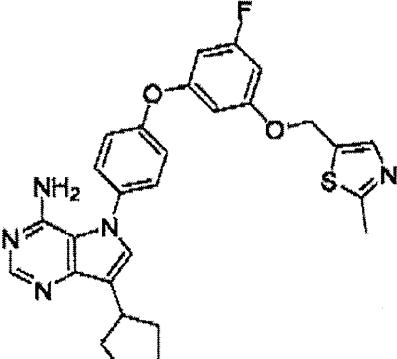
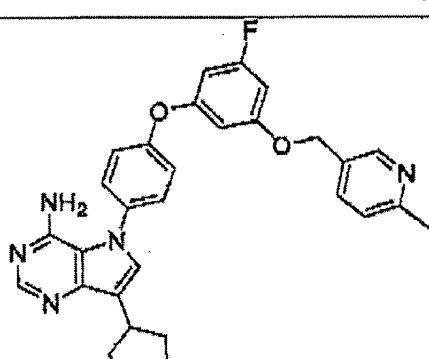
W が、
【化 11】

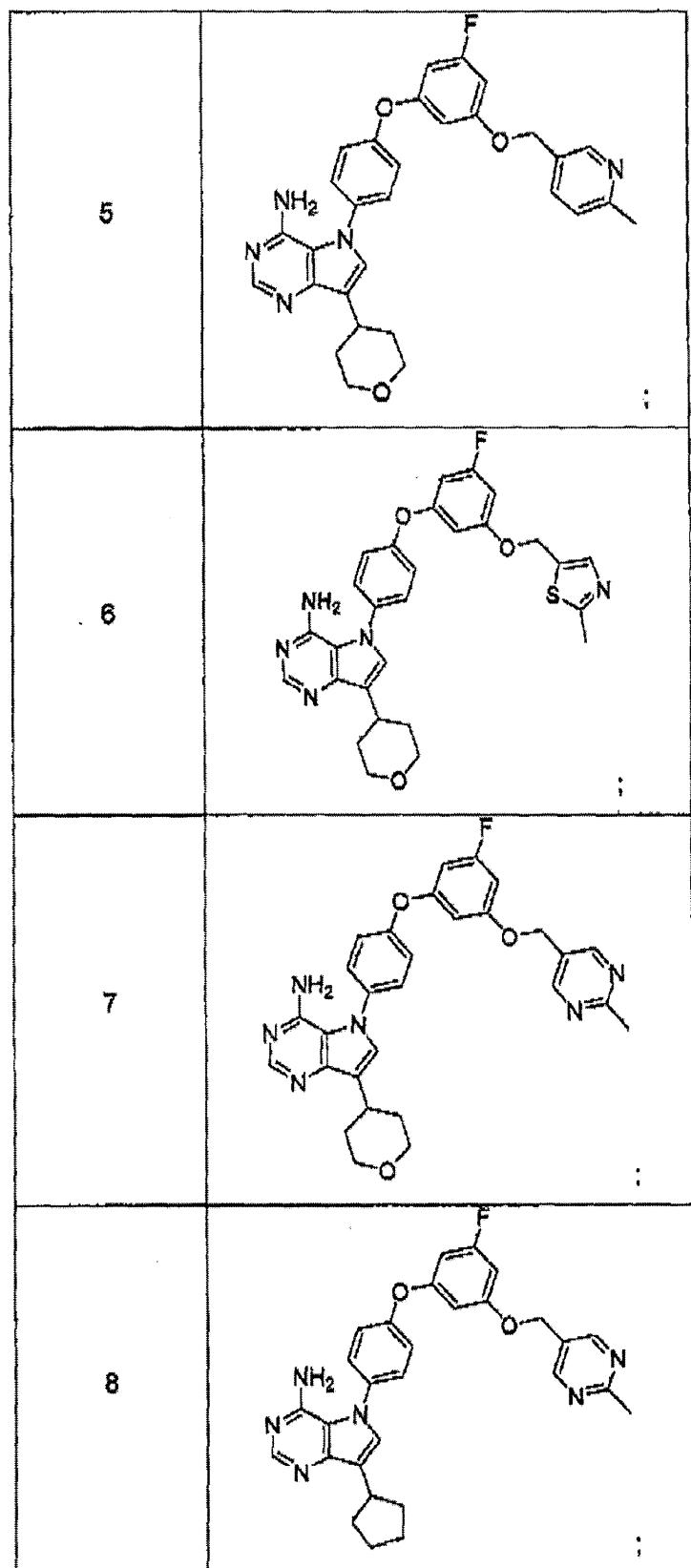


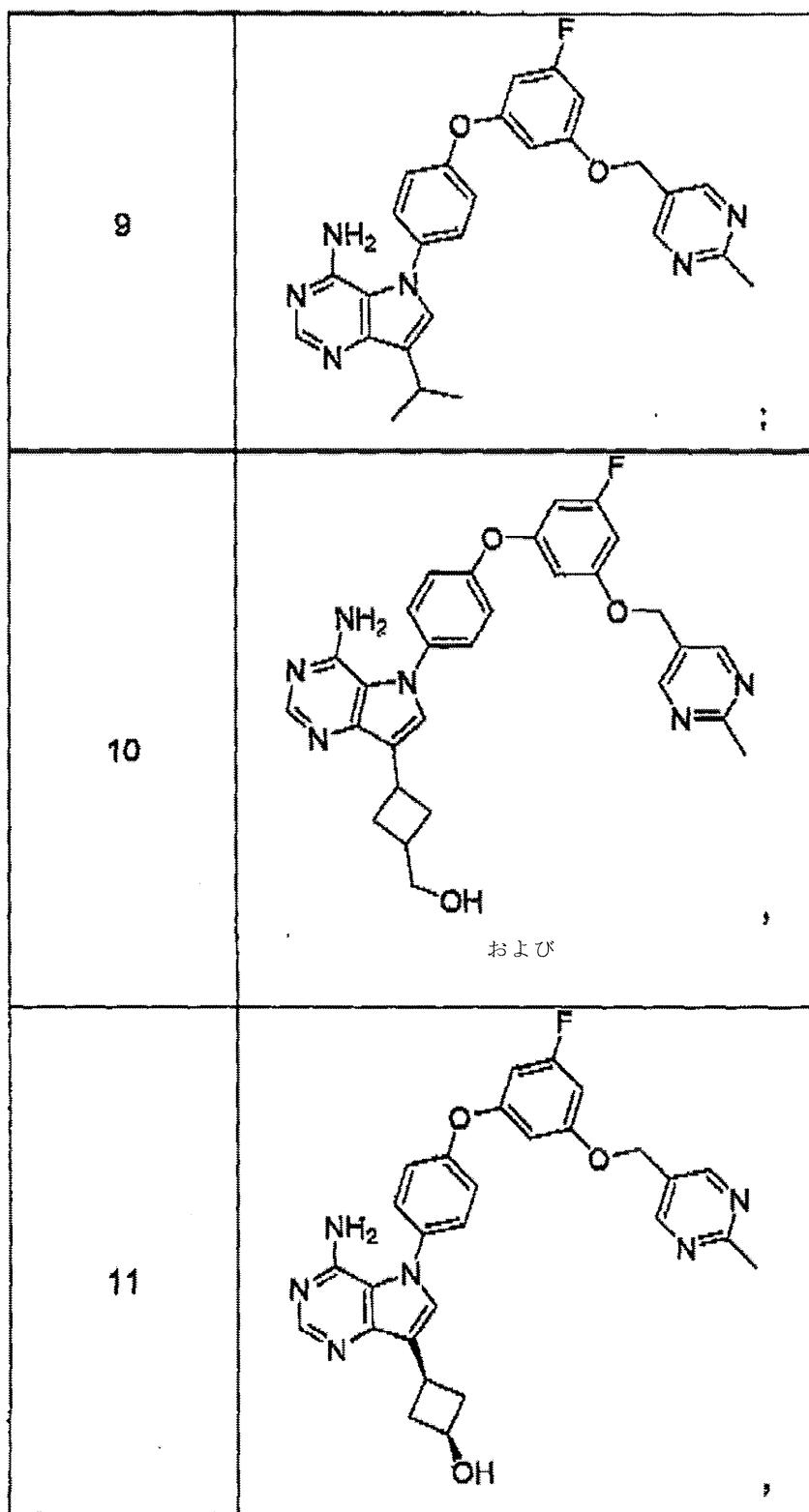
である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

【表1】

化合物	構造	
1		10
2		20
3		30
4		40



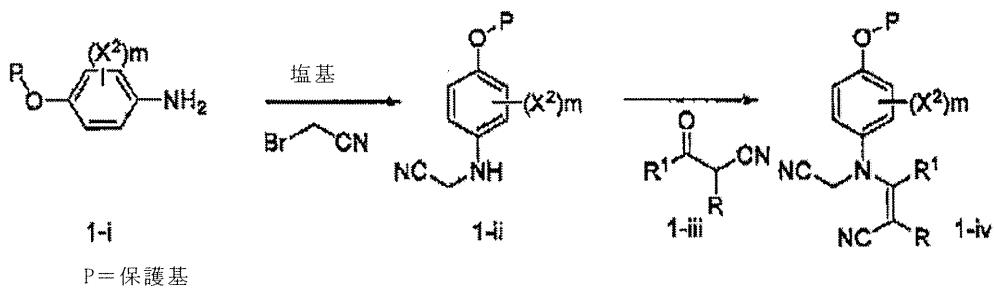


からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物。

【請求項 11】

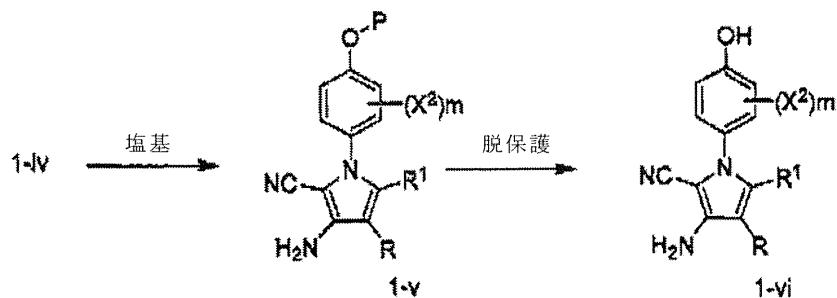
以下のステップ

【化 1 2 】

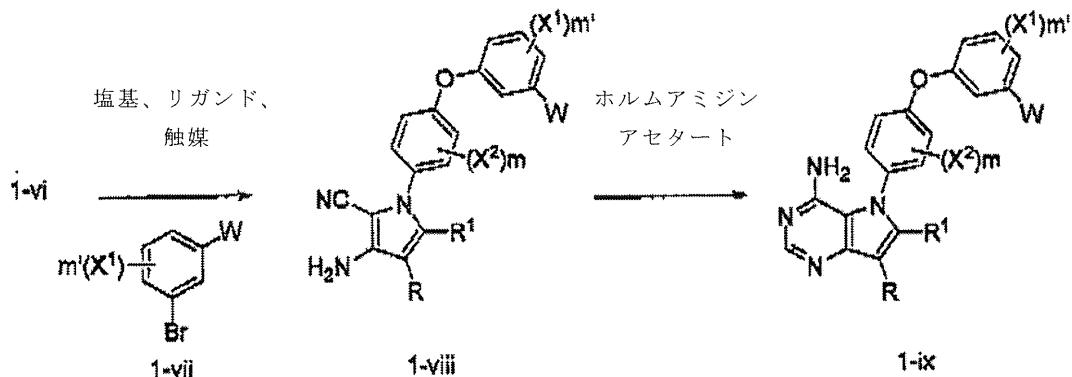


P = 保護基

10



30



30

を含む、請求項 1 に記載の化合物を調製する工程であって、

P が、請求項 1 に定義される通りの保護基、R、R¹、X²、X¹、m、m'、およびW

である、行程。

【請求項 1 2】 治療に使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロド

ラッグ、複合体

【請求項 13】 増殖疾患、炎症性疾患、感染性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用するための、請求項 1～12 に記載の方法

求項 1 ~ 10 の

【請求項14】

前記増殖性疾

【請求項 15】 前記増殖性疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、または炎症もしくは細胞の増殖を特徴とする状態である請求項 1-3 に記載の化合物

【讀書稿 16】

【請求項 10】
テックナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物

卷之二十一

18

50

S r c キナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

B t k キナーゼファミリーメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

エストロゲン受容体モジュレーター；アンドロゲン受容体モジュレーター；レチノイド受容体モジュレーター；細胞毒性薬；アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンまたは白金誘導体を含む抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、T N F ブロッカー、I L - 1 R A、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンを含む抗炎症剤；ブレニルタンパク質転移酵素阻害剤；H M G - C o A 還元酵素阻害剤；H I V プロテアーゼ阻害剤；逆転写酵素阻害剤；ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホファミド (c y c l o p h o p h a m i d e)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む免疫調節剤または免疫抑制剤；チアゾリジンジオンを含むP P A R - アゴニスト；P P A R - アゴニスト；本来備わっている多剤耐性の阻害剤；赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；5 - H T 3 受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、N K 1 受容体アンタゴニスト、H 1 ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；好中球減少症治療のための薬剤；免疫賦活剤；プロテアソーム阻害剤；H D A C 阻害剤；プロテアソームのキモトリップシン様活性の阻害剤；E 3 リガーゼ阻害剤；インターフェロン アルファ、カルメット・グラン桿菌 (B C G) を含めた免疫系のモジュレーターまたはサイトカイン、インターロイキン、T N F の放出を誘導するか、T R A I L を含めた細胞死受容体リガンドの放出を誘導し得る電離放射線照射 (U V B)；細胞死受容体T R A I L またはヒト化抗体H G S - E T R 1 もしくはH G S - E T R 2 を含めたT R A I L アゴニストのモジュレーター；セチルコリンエステラーゼ (c e t y l c h o l i n e s t e r a s e) 阻害剤、M A O 阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルブロッカーまたはリルゾールから選択される神経栄養因子；抗コリン剤またはドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB 阻害剤、C O M T 阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；ベータブロッカー、A C E 阻害剤、利尿剤、硝酸薬、カルシウムチャネルブロッカーまたはスタチンを含む心血管疾患の治療剤；副腎皮質ステロイド剤、コレステラシンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子を含む血液障害の治療剤；ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト (e t a r n e c e p t) またはインフリキシマブを含む免疫不全障害の治療剤；トルバスタチン (t o r v a s t a t i n)、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピタバスタチンを含めたH M G - C o A 還元酵素阻害剤から選択される薬剤と組み合わせて、あるいは放射線照射もしくは少なくとも 1 つの化学療法剤と組み合わせて、または逐次的に、増殖性の障害または疾患、または病態の治療に使用するための、請求項 1 ~ 10、または 1 2 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

細胞死受容体アゴニストと併用して増殖性の障害または病的状態を治療するために使用

10

20

30

40

50

する、請求項 1～10 または 12～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

関節炎または免疫過敏症の予防または治療に使用するための、請求項 1～10、または 12～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

自己免疫性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1～10 または 12～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

炎症または感染性疾患の予防または治療に使用するための、請求項 1～10 または 12～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

血栓症、心臓発作または脳卒中の予防または治療に使用するための、請求項 1～10 または 12～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

Tec キナーゼファミリーメンバーの活性が関与する、プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害、または病態に罹患している対象の治療に使用するための医薬組成物の調製のための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 26】

Src キナーゼファミリーメンバーの活性が関与する、プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の治療に使用するための医薬組成物の調製のための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 27】

Btk キナーゼファミリーメンバーの活性が関与する、プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の治療に使用するための医薬組成物の調製のための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 28】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤または補形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 29】

ヒトまたは動物の対象においてキナーゼ活性の調節に使用するための、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

チロシンキナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

Src キナーゼファミリーのメンバーに関連するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に使用するための、請求項 28 に記載の医薬組成物であって、プロテインキナーゼ媒介性の疾患が、Btk キナーゼ活性の阻害に関連する、医薬組成物。

【請求項 33】

チロシンキナーゼファミリーのメンバーの活性が関与するプロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害または病態に罹患している対象の治療に単独で、または他の薬剤と併用して使用するための、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

10

20

30

40

50

S r c キナーゼファミリーメンバーの活性が関与する、プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の治療において、単独または他の薬剤と併用して使用するための、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

B t k キナーゼファミリーメンバーの活性が関与する、プロテインキナーゼ媒介性の疾患、障害、または病態を罹患している対象の治療において、単独または他の薬剤と併用して使用するための、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

関節炎または免疫過敏症の治療または予防に使用するための、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 7】

自己免疫性疾患の治療または予防に使用するための、請求項 2 8 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

炎症、または細胞の増殖を特徴とする障害または疾患状態を治療または予防するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 8 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 3 9】

ヒトまたは動物の細胞または組織におけるプロテインキナーゼ活性の阻害に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 8 に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または前記化合物に対する検出可能な標識もしくはアフィニティータグを含む、プローブ。

【請求項 4 1】

前記検出可能な標識が、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位元素含有部分またはビオチンからなる群より選択される、請求項 4 0 に記載のプローブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤の新規なファミリー、化合物およびその中間体を調製する工程、同化合物およびその中間体を含む医薬組成物、およびキナーゼ活性に関する増殖性、炎症性、感染性または自己免疫性の疾患、障害または病態の治療へのこれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

プロテインキナーゼは、真核細胞の細胞内および膜貫通型シグナル伝達タンパク質の一大グループである (Manning G. ら、(2002) Science, 298: 1912 - 1934)。これらの酵素は、A T P の末端 (ガンマ) リン酸を標的タンパク質の特異的アミノ酸残基に転移することに関与している。標的タンパク質の特異的アミノ酸残基がリン酸化されると、その活性が調節されて、細胞のシグナル伝達および代謝に大きな変化がもたらされ得る。プロテインキナーゼは細胞膜、細胞質ゾルおよび核などの細胞小器官にみられ、代謝、細胞の増殖と分化、細胞シグナル伝達、免疫応答の調節および細胞死を含めた多数の細胞機能の媒介に関与している。セリンキナーゼは標的タンパク質のセリンまたはトレオニン残基を特異的にリン酸化する。チロシン受容体キナーゼなどのチロシンキナーゼも同様に、標的タンパク質のチロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーには、T e c 、S r c 、A b l 、J a k 、C s k 、F a k 、S y k 、F e r 、A c k ならびにE G F R 、F G F R 、V E G F R 、R E T およびE p h を含めた受容体チロシンキナーゼサブファミリーが含まれる。

40

50

【0003】

キナーゼは、健康および疾患に関連する重要な生物学的過程を制御する。さらに、様々なプロテインキナーゼの異常な活性化または過剰な発現は、良性および悪性の増殖を特徴とする多数の疾患および障害ならびに免疫系の不適切な活性化に起因する疾患の機序に関与する (Kyttaris V. C., Drug Des. Devel. Ther. 2012, 6: 245-50 および Fabbro D. ら, Methods Mol. Biol. 1., 2012, 795: 1-34)。このため、選択されたキナーゼまたはキナーゼファミリーの阻害剤は、特に限定されないが、固形腫瘍、血液系悪性腫瘍、血栓、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ブドウ膜炎、冠動脈 血管症、全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶反応、アレルギー、皮膚筋炎、天疱瘡などを含めた癌、血管疾患、自己免疫性疾患または炎症病態の治療に有用であるものと思われる。

【0004】

Tecキナーゼは、例外はあるものの、ほとんどが造血系起源の細胞に発現する非受容体チロシンキナーゼのファミリーである (Bradshaw J. M. Cell Signal, 2010, 22: 1175-84)。Tecファミリーには、Tec、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)、誘導性T細胞キナーゼ (Itk)、休止リンパ球キナーゼ (Rlk/Txk) および骨髄発現キナーゼ (Bmx/Etk) が含まれる。Btkは、B細胞受容体のシグナル伝達のほか、B細胞の発生および活性化の調節に重要である (W. N. Khan ら, Immunity, 1995, 3: 283-299 および Satterthwaite A. B. ら, Immunol. Rev. 2000, 175: 120-127)。ヒトのBTKをコードする遺伝子の変異は、B細胞の成熟障害、免疫グロブリンおよび末梢B細胞レベルの低下、T細胞依存性免疫応答の低下を含めた免疫機能の低下を特徴とするX連鎖無ガンマグロブリン血症を引き起こす (Rosen F. S. ら, N. Engl. J. Med., 1995, 333: 431-440; および Lindvall J. M. ら, Immunol. Rev. 2005, 203: 200-215)。BtkはSrcファミリー-キナーゼによって活性化され、PLCガンマをリン酸化して、B細胞の機能および生存にいくつかの作用を及ぼす。さらに、Btkは、マクロファージ、肥満細胞および好中球による免疫複合体認識に応答したシグナル伝達に重要である。このほか、Btkの阻害はリンパ腫細胞の生存に重要であり (Herman SEM. Blood, 2011, 117: 6287-6289)、リンパ腫の治療にBtkの阻害が有用であり得ることが示唆される。このため、Btkおよび関連するキナーゼの阻害剤は、抗炎症剤だけでなく、抗癌剤としても大きな関心を集めている。Btkはほかにも、血小板機能および血栓形成に重要であり、Btk選択的阻害剤が有用な抗血栓剤となり得ることが示唆されている (Liu J. Blood, 2006, 108: 2596-603)。

【0005】

Tecファミリーのまた別のメンバーBmxは、炎症、心血管疾患および癌にいくつかの役割を果たしている (Cenni B. ら, Int. Rev. Immunol. 2012, 31: 166-173) ほか、膠芽腫幹細胞の自己再生および腫瘍形成能にも重要である (Guryanova O. A. ら, Cancer Cell, 2011, 19: 498-511)。このため、Bmx阻害剤は、癌、心血管疾患および炎症を含めた様々な疾患の治療に有用であるものと思われる。

【0006】

チロシンキナーゼのSRCファミリーには、cSRC、Lyn、Fyn、Lck、Hck、Fgr、Btk、Syk、Yrk および Yes が含まれる。cSRCは癌に関与するシグナル伝達経路に大いに関与し、多くの場合、ヒト悪性腫瘍に過剰発現する (Kim L. C. ら, (2009) Nat. Rev. Clin. Oncol. 6 (10): 587-9)。cSRCは増殖因子受容体チロシンキナーゼのシグナル伝達下流に関与して細胞周期の進行を調節するものであり、cSRC阻害は癌細胞増殖に影響を及ぼすことが示唆される。さらに、Src阻害剤またはHckのダウンリギュレーションにより、腫瘍細胞

10

20

30

40

50

がイムノトキシンに対して感受性になる (L u i X . F . , M o l . C a n c e r T h e r . 2 0 1 3 , O c t . 2 1) 。

【 0 0 0 7 】

S R C ファミリーのメンバーの阻害は、免疫機能を調節するよう設計された治療に有用であり得る。L c k を含めたS R C ファミリーのメンバーは、遺伝子調節事象を引き起こすT 細胞受容体のシグナル伝達を調節して、サイトカイン放出、生存および増殖をもたらす。このため、L c k の阻害剤は、移植片拒絶およびT 細胞性自己免疫性疾患への適用の可能性を秘めた有用な免疫抑制剤になり得る (M a r t i n a , E x p e r t O p i n . T h e r . P a t . 2 0 1 0 , 2 0 : 1 5 7 3 - 9 3) 。S r c ファミリーのメンバーH C K はサイトカイン産生の調節に関与しており、このキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療に有用であり得る (S m o l i n s k a M . J . ら , J . I m m u n o l . 2 0 1 1 ; 1 8 7 : 6 0 4 3 - 5 1) 。さらに、S r c ファミリーのキナーゼF g r は肥満細胞およびI g E 媒介性アナフィラキシーの活性化に極めて重要であり、このキナーゼはアレルギー性疾患の有望な治療標的であることが示唆される (L e e J . H . ら , J . I m m u n o l . 2 0 1 1 ; 1 8 7 : 1 8 0 7 - 1 5) 。

10

【 0 0 0 8 】

小分子阻害剤を用いたキナーゼの阻害により、様々な疾患、障害および病態の治療での使用に承認されたいいくつかの治療薬をもたらすことに成功を収めている。本明細書では、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーを開示する。さらに、化合物置換の変更がキナーゼの選択性、ひいてはその薬剤の生物学的機能に影響を及ぼし得ることを示す。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

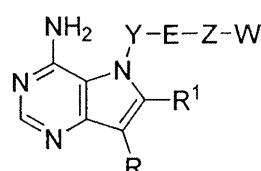
本発明は、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーに関する。このクラスの化合物には、プロテインキナーゼT e c またはS c r ファミリーのメンバーに対する阻害活性があることがわかっている。

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様は、式 I :

【 化 1 】

30



式 I

の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物に関するものであり、式中、

R は、

40

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル、
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており；

R ¹ は、

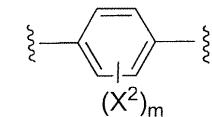
50

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリルまたは
- 6) ハロゲン

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、任意選択で置換されており；

Y は

【化 2】

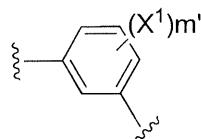


であり；

E は酸素であり；

Z は

【化 3】



であり；

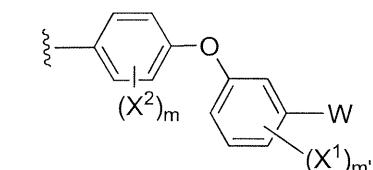
W は、

- 1) - O C H₂ R² または
- 2) - C H₂ O R²

から選択されており、

Y - E - Z - W は

【化 4】



であり；

R² は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールから選択され；

X¹ および X² は、独立して水素またはハロゲンから選択され；

m は 0 ~ 4 の整数であり、

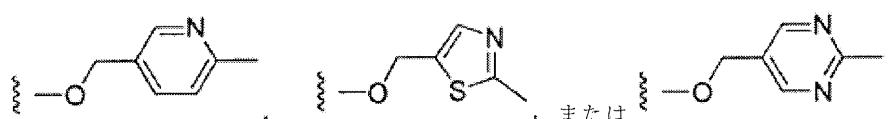
m' は 0 ~ 4 の整数である。

【0 0 1 1】

本発明の別の実施形態は、

W が、

【化 5】



10

20

30

40

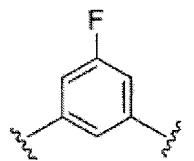
50

からなる群から選択される式 I の化合物を含む。

【0012】

本発明の別の実施形態は、Z が、

【化6】



10

である、式 I の化合物を含む。

【0013】

別の実施形態は、Y が、

【化7】



である、式 I の化合物を含む。

【0014】

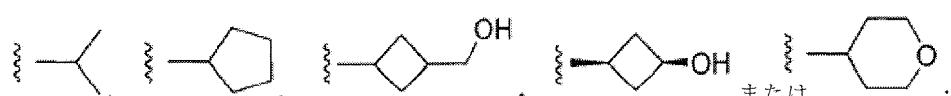
好みしい実施形態は、R¹ が水素である、式 I の化合物を含む。

20

【0015】

本発明の別の実施形態は、R が、

【化8】



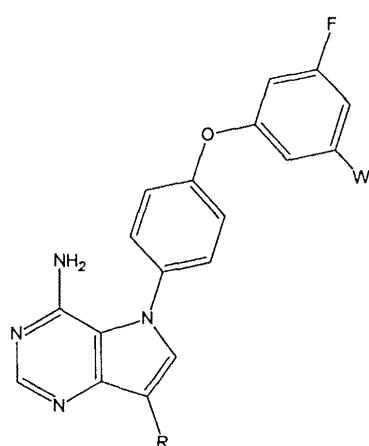
からなる群より選択される、式 I の化合物を含む。

【0016】

30

本発明の別の実施形態は、式 II :

【化9】



40

式 II

の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物を含み、式中

、

R は、

50

- 1) 水素、
- 2) アルキル、
- 3) ヘテロアルキル、
- 4) カルボシクリル、
- 5) ヘテロシクリル、
- 6) アリールまたは
- 7) ヘテロアリール

からなる群より選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており；

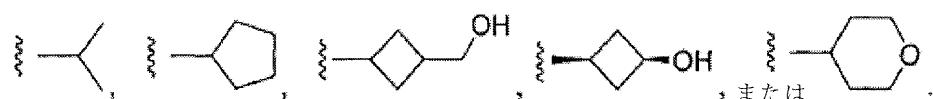
Wは、-OCH₂R²または-CH₂OR²から選択されており、

R²は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールから選択される。

【0017】

本発明の別の実施形態は、Rが、

【化10】

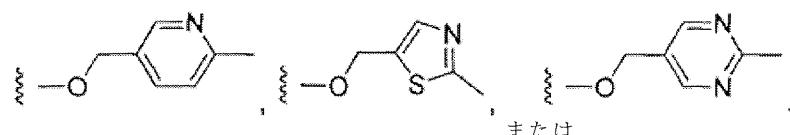


である、式IIの化合物を含む。

【0018】

本発明の別の実施形態はWが、

【化11】



である、式IIの化合物を含む。

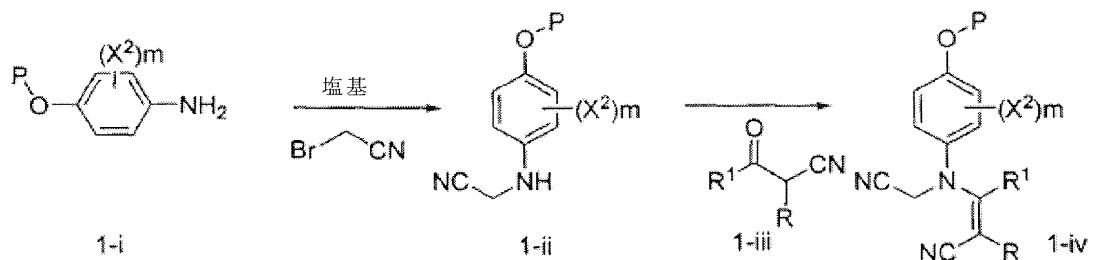
【0019】

本発明の別の態様は、本明細書で定義される本発明の化合物あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいは本明細書で定義される医薬組成物を作製する工程に関連する中間体およびその合成を提供する。

【0020】

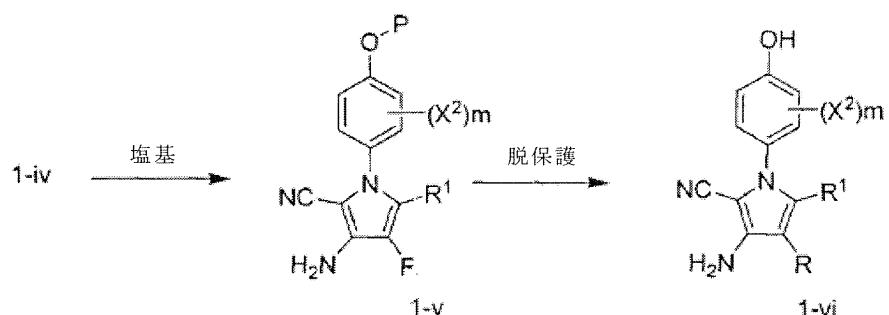
別の態様では、本発明は、式Iまたは式IIの化合物を調製する工程に関するものであり、この工程は、

【化 1 2】



P=保護基

10



塩基、リガンド、
触媒

1-vi

$m'(X^{\dagger})-\text{Br}$

W

1-vii

20

30

を含む。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様は、式I、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体、希釈剤または補形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 2 】

別の態様では、本発明は、治療に使用するための、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物に関する。

【 0 0 2 3 】

別の様では、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または病態に罹患している対象の治療に使用するための、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは本明細書で定義される医薬組成物に関する。

【 0 0 2 4 】

本発明の別の態様は、プロテインキナーゼの阻害剤としての、より具体的には Src または Tec キナーゼファミリーのメンバーの阻害剤としての式 I もしくは式 II の化合物の使用を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらなる態様は、プロテインキナーゼの阻害剤としての、より具体的には Sr

50

c または T e c キナーゼファミリーのメンバーの阻害剤としての式 I もしくは式 I I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または病態に罹患している対象の治療に使用する薬剤の作製における、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明のさらなる態様は、増殖性疾患、炎症性疾患、感染性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用する医薬組成物の製造に使用するための化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の別の態様は、増殖性障害、炎症性疾患または自己免疫性疾患の治療に使用するための、本発明で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、増殖性障害、炎症性疾患または自己免疫性疾患は癌である。より具体的にはヒト癌である。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらなる態様は、癌などの増殖性障害の治療に使用するための薬剤の製造における化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の態様は、エストロゲン受容体モジュレーター；アンドロゲン受容体モジュレーター；レチノイド受容体モジュレーター；細胞毒性薬；アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンまたは白金誘導体を含む抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、TNFプロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンを含む抗炎症剤；プレニルタンパク質転移酵素阻害剤；HMG-CoA還元酵素阻害剤；HIVプロテアーゼ阻害剤；逆転写酵素阻害剤；ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む免疫調節剤または免疫抑制剤；チアゾリジンジオンを含むPPAR-アゴニスト；PPAR-アゴニスト；本来備わっている多剤耐性の阻害剤；赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；5-HT3受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、H1ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；好中球減少症治療のための薬剤；免疫賦活剤；プロテアソーム阻害剤；HDA阻害剤；プロテアソームのキモトリプシン様活性の阻害剤；E3リガーゼ阻害剤；インターフェロンアルファ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)を含めた免疫系のモジュレーターまたはサイトカイン、インターロイキン、TNFの放出を誘導するか、TRAILを含めた細胞死受容体リガンドの放出を誘導し得る電離放射線照射(UVB)；細胞死受容体TRAILまたはヒト化抗体HGS-ETR1もしくはHGS-ETR2を含めたTRAILアゴニストのモジュレーター；セチルコリンエステラーゼ(cetylcholinesterase)阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルプロッカーまたはリルゾールの群から選択される神経栄養因子；抗コリン剤またはドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、COMT阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；ベータプロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸、カルシウムチャネルプロッカーまたはスタチンを含む心血管疾患の治療剤；副腎皮質ステロイド剤、コレステラシンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；スクレオシド逆転写酵素阻害剤、非スクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻

20

30

40

50

害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子を含む血液障害の治療剤；ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト (etarcept) またはインフリキシマブを含む免疫不全障害の治療剤；トルバスタチン (torvastatin) 、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピタバスタチンを含めた HMG - CoA 還元酵素阻害剤から選択される薬剤と組み合わせて、あるいは放射線照射もしくは少なくとも 1 つの化学療法剤と組み合わせて、または逐次的に、増殖性、炎症性、感染性、または自己免疫性の疾患、障害、または状態の治療に使用するための式 I または式 I I の化合物あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体または生物学的に活性な代謝産物を提供する。

10

【 0 0 3 1 】

より好ましくは、薬剤は、細胞死受容体アゴニストと組み合わせた増殖性の障害または病的状態の治療のためのものである。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様は、癌、骨髄増殖性疾患、肺線維症、肝線維症、心血管疾患：心肥大、心筋症、再狭窄；血栓症、心臓発作または脳卒中；脱毛症、肺気腫；アテローム性動脈硬化症、乾癬または皮膚障害、狼瘡、多発性硬化症、黄斑変性症、喘息、反応性シノビオチデス (synoviotides) 、ウイルス性障害；CNS 障害；自己免疫性障害：糸球体腎炎または関節リウマチ；ホルモン関連疾患、代謝障害；炎症性疾患；感染性疾患または真菌疾患、マラリアまたは寄生虫障害から選択される疾患または障害の治療に使用するための、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。

20

【 0 0 3 3 】

本発明の別の態様は、キナーゼ活性の阻害による関節炎、腱鞘巨細胞腫、色素性綿毛結節性滑膜炎もしくはその他の反応性シノビオチデス (synoviotides) 、骨転移の形成もしくは進行、急性骨髄性白血病またはヒト癌、または選択される癌のサブセット、例えば乳腺腫瘍もしくは胃癌の治療のための薬剤の製造に使用するための、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を提供する。

30

【 0 0 3 4 】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼ活性に関連する疾患または病態を治療する方法であって、本明細書で定義される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは本明細書で定義される医薬組成物を対象に治療有効量投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 5 】

別の態様では、本発明は、増殖性障害を治療する方法であって、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物あるいは医薬組成物を対象に治療有効量投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、増殖性障害は癌である。

40

【 0 0 3 6 】

本発明の別の態様は、キナーゼ機能を調節する方法であって、細胞と、所与のキナーゼまたは Src もしくは Tec ファミリーキナーゼに属するキナーゼの酵素活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物とを接触させて、キナーゼ機能を調節することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる態様は、in vitro または in vivo で細胞の増殖または生存を阻害する方法であって、細胞と、有効量の本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む方法を提供する。

【 0 0 3 8 】

50

一実施形態では、本発明は、細胞または組織にプロテインキナーゼ阻害作用を生じさせる方法であって、細胞または組織と、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む方法を提供する。

【0039】

他の実施形態では、本発明は、*in vivo*でプロテインキナーゼ阻害作用を生じさせる方法であって、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む方法を提供する。投与は、非経口または経口などの任意の適切な経路によるものであってよい。投与単位は任意の適切な量であってよく、例えば、非経口または経口投与の投与単位は、式Iもしくは式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を50mg～5000mg含有し得る。本発明の化合物は1日1～4回投与され得る。用量0.01～100mg/(kg体重・日)の本発明の化合物を上記組成物を投与する患者に投与し得る。

10

【0040】

本発明の化合物は単独で使用しても、1つまたは複数の他の治療剤と併用してもよい。併用は、治療薬の個々の成分を同時に、逐次的にまたは別個に投与することによって達成し得る。このような併用製品では、上記の用量範囲内の本発明の化合物と、承認されている用量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤とを用いる。

【0041】

本発明の別の態様は、標的キナーゼ機能を調節する方法を提供する。この方法は、

a) 細胞と、標的キナーゼ機能を調節するのに十分な量の本発明の化合物とを接触させて、

b) 標的キナーゼ活性およびシグナル伝達を調製することを含む。

20

【0042】

本発明はさらに、本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を合成する方法を提供する。

【0043】

本発明の別の態様は、式Iまたは式IIの化合物を含み、検出可能な標識またはアフィニティータグで標識されたプローブを提供する。換言すれば、プローブは、検出可能な標識と共有結合した式Iまたは式IIの化合物の残基を含む。このような検出可能な標識としては、特に限定されないが、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位元素含有部分またはビオチンが挙げられる。

30

【発明を実施するための形態】

【0044】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

本発明は新規なキナーゼ阻害剤に関する。この化合物は、SrcまたはTecキナーゼファミリーのメンバーを含めたプロテインキナーゼの阻害剤としての活性を有することがわかっている。

【0045】

本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される希釈剤、担体または補形剤とともに含む、医薬組成物に製剤化される。

40

【0046】

「薬学的有効量」という用語は、ヒトまたは動物の予防および治療のための組成物の量であって、プロテインキナーゼ活性に関連する疾患、障害または病態の治療に有効な任意の量を指す。

【0047】

医薬組成物

本発明では、式I、式II、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物あるいは本発明の化合物の混合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される希釈

50

剤、担体、または補形剤とともに含む、医薬組成物が提供される。

【0048】

医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤またはシロップ剤）；非経口投与（皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳内、眼内への注射または注入が挙げられる）に適した従来の医薬形態；坐剤、（経直腸または経膣）；経気管支、経鼻、局所、バッカル、舌下、経皮、または、散剤および液体のエアロゾル投与、点眼注入製剤、目薬を含む吸入もしくは吹送剤、もしくは徐放系による投与に適した形態の医薬形態であり得る。選択する投与経路に關係なく、化合物は、当業者に公知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化され得る。

【0049】

剤形製剤を開発するにあたっては、核となる補形剤の選択が極めて重要である。最終的な剤形のいくつかの側面、例えば活性医薬品成分（API）の性質、意図するAPIの送達方法（即放、調節放出、徐放、長時間放出、遅延放出など）および製造工程などを考慮に入れなければならない。

【0050】

本発明による式Iまたは式IIの化合物（または本発明の化合物の組合せ）と、少なくとも1つの薬学的に許容される補形剤、例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、コーティング剤、シクロデキストリンまたは緩衝剤とを含み、適切な放出剤形の製剤化に使用するための医薬組成物の非限定的なリストには、「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」、「徐放」もしくは「即放」、「口腔内崩壊錠」または「徐放非経口デポ剤」医薬組成物がある。

【0051】

多数存在する「制御放出」医薬組成物、特に「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」または「徐放」組成物には様々な剤形が存在する。制御放出医薬組成物の例には、即放医薬組成物、腸溶性コーティング医薬組成物、パルス放出医薬組成物または徐放医薬組成物がある。

【0052】

経口「制御放出医薬組成物」は、少なくとも1つの活性医薬品成分を含み、少なくとも1つの薬学的に許容されるフィルム形成ポリマーと、任意選択で少なくとも1つの薬学的に許容される補形剤とを用いて製剤化された医薬組成物を意味し、この場合、医薬組成物はpH依存性またはpH依存性の再現可能な放出プロファイルを示す。

【0053】

本明細書で言及される「経口制御放出医薬組成物」という用語は、投与時に比較的一定した速度で有効成分を放出し、24時間にわたって有効成分の血漿中濃度が時間の経過とともに変化することなく治療範囲内に維持される、経口医薬組成物を意味するものと定義され、「持続放出」、「長時間放出」、「調節放出」、「遅延放出」または「徐放」組成物を包含する。

【0054】

本明細書で言及される「調節放出」という用語は、錠剤からの薬物の放出が何らかの方法で調節されていることを意味する。これは通常、薬物を頻繁に服用する必要がなくなり、ひいては服薬遵守が改善されるように、薬物の放出速度を遅くすることである。放出を調節することによって得られるその他の利益としては、薬物放出が制御され、血中濃度のピーク値およびトラフ値が小さくなり、ひいてはピーク効果が減少し、治療効果の確度が上昇する時間が長くなる点がある。

【0055】

「持続放出」という用語は、ある用量の薬剤を長時間にわたって送達するよう設計された薬物に適用される用語を意味する。この目的のために最もよく用いられる手段には、微小な薬物のペレットを含み、ペレットを覆う油、油脂、ミツロウまたは樹脂の厚さおよび性質に応じて消化管内で様々な速度で薬物を放出する、可溶性軟カプセルがある。ほかにも、薬物を含浸させた多孔性プラスチックの担体と、薬物を徐々に浸出させる消化管液の

10

20

30

40

50

浸入を促進する界面活性剤とからなるシステムがある。このほか、長時間にわたって投薬するために、薬物および徐放薬物顆粒の懸濁物を含有する液体と結合するイオン交換樹脂が用いられる。

【0056】

「パルス放出」という用語は、所定の時間間隔で1用量またはそれ以上の用量の薬物が最大用量と最小用量の間を上下しながら送達されることを意味する。これは、1つまたは複数の明瞭なピークまたは谷を有する用量放出プロファイルによって表され得る。ただし、パルス放出が2つ以上あれば、見かけ上または事実上一定の重なり合った、全体的な、または複合的な放出プロファイルが生じ得る。パルス放出が必要とされる場合としては、薬物の胃内または初回通過代謝での分解を回避することを望む場合が挙げられる。パルス放出は、多微粒子をpH依存性および/またはバリア膜コーティングシステムでコーティングした後、所望の放出プロファイルが得られるようにその多微粒子を配合することにより達成され得る。

【0057】

「遅延放出」という用語は、薬物の投与との関係で放出が開始されることを指す。「遅延」は、薬物の放出が遅らされ、投与後ある程度の時間、通常、比較的長時間、例えば1時間より長く経過してから（例えば、時間のずれ）開始または誘発されることを意味する。

【0058】

「即放」という用語は、本明細書中に記載されるように、経口医薬組成物を投与したとき、短時間のうちに、通常、投与45分後までに有効成分が放出されることを意味する。即放薬物送達システムのための経口製剤は、速度を制御する特徴、例えば特殊コーティングをはじめとする技術などを全く用いずに崩壊し、その薬学的に有効な成分を放出するよう設計された従来型の薬物送達システムである。

【0059】

「口腔内崩壊錠」（ODT）という用語は、崩壊時間が60秒未満であり、口内感触が良好で、破碎性が1%を超えない錠剤を指す。口腔内崩壊錠（ODT）は、特に小児患者、高齢患者および施設入居患者または化学療法による嘔気のある患者の服薬遵守を改善させる。

【0060】

本発明に用い得る経口剤形としては、錠剤、顆粒剤、球状体もしくはカプセルに入ったペレットまたは任意の他の適切な固体形態が挙げられる。

【0061】

「デポ製剤」は、式Iもしくは式IIの分子またはその組合せあるいはその薬学的に許容される塩、誘導体、異性体、多形、溶媒和物、水和物、類似体、鏡像異性体、互変異性型または混合物の投与部位からの吸収を遅らせ、多くの場合、1回で数日または数週間、患者の体内の分子または活性代謝物を治療レベルで維持するように製剤化され得る。あるいは、デポ製剤は、慢性投薬を必要とする患者に便利なものとなり得る。本発明の分子を消化管に曝露させずに送達することによる。さらに、デポ製剤は、その低頻度の投与レジメンおよび利便性により服薬遵守が向上し得る。患者の服薬遵守を向上させるデポ製剤のさらなる特徴としては、注射部位における局所耐性があるほか、投与が容易であるという点がある。

【0062】

しかし、剤形は、患者の症状、年齢および体重、治療または予防の対象となる障害の性状および重症度、投与経路ならびに薬物の形態によって異なる。一般に成人ヒト患者では、1日投与量として化合物0.01~2000mgが推奨され、この用量を1回用量または分割用量で投与し得る。担体材料と組み合わせて単一の剤形にすることができる有効成分の量は一般に、治療効果が得られる化合物の量になる。

【0063】

所与の患者に治療効果の点で最も効果的な結果が得られる投与の時間および/または組

10

20

30

40

50

成物の量は、具体的な化合物の活性、薬物動態およびバイオアベイラビリティ、患者の生理的状態（年齢、性別、疾患の種類および段階、全般的な健康状態、所与の剤形に対する奏効ならびに薬剤のタイプを含む）、投与経路などに左右される。

【0064】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応をはじめとする問題点または合併症を生じず、妥当な利益／リスク比に見合ったリガンド、材料、組成物または剤形を指すのに用いられる。

【0065】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、薬学的に許容される材料、組成物または賦形剤、例えば液体または固体の充填剤、希釀剤、補形剤、溶媒または封入材料などを意味する。各担体は、有効成分を含めた製剤の他の成分との適合性があり、患者に対して無傷害性で無害であるという意味で許容されるものでなければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコースまたはスクロースなどの糖；コーンスターク、バレイショデンプンおよび置換または非置換 - シクロデキストリンなどのデンプン；セルロースまたはその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースまたは酢酸セルロースなど；トランガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；またはカカオ脂または坐剤ワックスなどの他の補形剤；ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油またはダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールまたはポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルまたはラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；無発熱物質水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および医薬製剤に使用されるその他の無毒で適合性のある物質が挙げられる。

10

20

30

30

【0066】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物（1つまたは複数）の比較的毒性の低い無機および有機酸付加塩を指す。このような塩は、化合物（1つまたは複数）を最終的に単離および精製する過程で *in situ* で調製することも、あるいは遊離塩基形態の精製化合物（1つまたは複数）を別個に適切な有機酸または無機酸と反応させて形成された塩を単離することによって調製することも可能である。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トリル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩およびアミノ酸塩などが挙げられる（例えば、Berge (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19 を参照されたい）。

【0067】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。フッ素が好ましいハロゲンである。

40

【0068】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野で周知の従来の医薬品添加物を用いて従来の方法により得る。

【0069】

他の場合には、本発明の化合物は、1つまたは複数の酸性官能基を含むものであってよく、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。同様に、これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製の間、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機第一級、第二級または第三級アミンと薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩などの適切な塩基と遊離酸形態の精製し

50

た化合物を別々に反応させることにより、*in situ*で調製することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる（例えば、Berge 1977, "Pharmaceutical Salts"）を参照されたい）。

【0070】

本明細書で使用される「アフィニティータグ」という用語は、本発明の化合物またはプロテインキナーゼドメインのいずれかと結合しており、溶液からその結合体を抽出することを可能にする、リガンドまたは基を意味する。

10

【0071】

「アルキル」という用語は、置換または非置換飽和炭化水素基を指し、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含めた直鎖アルキルおよび分岐鎖アルキル基がこれに含まれる。代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピルメチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる

【0072】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、長さおよび可能な置換の点で上記のアルキルと類似しているが、それぞれ二重結合または三重結合を少なくとも1つ含む、置換または非置換不飽和脂肪族基を指す。代表的なアルケニル基としては、ビニル、プロペン-2-イル、クロチル、イソペンテン-2-イル、1,3-ブタジエン-2-イル）、2,4-ペンタジエニルまたは1,4-ペンタジエン-3-イルが挙げられる。代表的なアルキニル基としては、エチニル、1-プロピニル、3-プロピニルまたは3-ブチニルが挙げられる。特定の好ましい実施形態では、アルキル置換基は、例えば炭素原子を1~6個有する、低級アルキル基である。同様に、アルケニルおよびアルキニルは好ましくは、例えば炭素原子を2~6個有する、低級アルケニル基または低級アルキニル基を指す。本明細書で使用される「アルキレン」は、（1価ではなく）空の原子価を2つ有するアルキル基、例えば-(CH₂)_{1~10}-およびその置換変形物などを指す。

20

【0073】

「アルコキシ」という用語は、酸素が結合したアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

「エーテル」は、2つの炭化水素が酸素によって共有結合したものである。したがって、アルキルがエーテルになるアルキルの置換基はアルコキシであるか、アルコキシに類似したものである。

【0074】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されてエーテルを形成するアルキル基を指す。

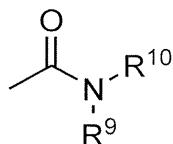
30

【0075】

「アミド」という用語は、当該技術分野ではアミノ置換カルボニルとして知られるものであり、一般式：

40

【化13】



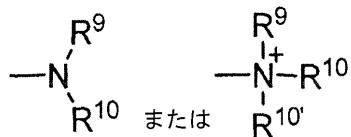
で表すことができる部分を包含し、式中、R⁹、R¹⁰は上で定義された通りである。アミドの好ましい実施形態は、不安定であり得るイミドを含まない。

50

【0076】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当該技術分野で知られているものであり、非置換アミンおよび置換アミンの両方ならびにその塩、例えば、一般式：

【化14】



で表すことができる部分を指し、式中、 R^9 、 R^{10} および $\text{R}^{10'}$ は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^8$ を表すか、結合している N 原子と一緒にになった R^9 および $\text{R}^{10'}$ が、環構造の 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成させ； R^8 は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたはポリシクリルを表し； p は 0 またはであるか、1 ~ 8 の整数である。好ましい実施形態では、 R^9 または $\text{R}^{10'}$ のうち一方のみがカルボニルであってよく、例えば、 R^9 、 R^{10} および窒素は一緒にになってイミドを形成しない。さらに好ましい実施形態では、 R^9 または $\text{R}^{10'}$ (および任意選択で $\text{R}^{10'}$) は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニルまたは $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^8$ を表す。ある特定の実施形態では、アミノ基は塩基性である、すなわち、プロトン化型の pK_a が 7.00 以上である。

【0077】

本明細書で使用される「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基、例えば $-(\text{CH}_2)_p-\text{Ar}$ を指す。

【0078】

本明細書で使用される「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基、例えば $-(\text{CH}_2)_p-\text{Het}$ を指す。

【0079】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である 5 員、6 員および 7 員の置換または非置換单環芳香族基を包含する。「アリール」という用語はほかにも、2 つの隣接する環が炭素を 2 個以上共有する 2 つ以上の環を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン、アントラセンまたはフェナントレンが挙げられる。

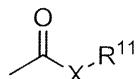
【0080】

本明細書で使用される「炭素環」および「カルボシクリル」という用語は、環の各原子が炭素である置換または非置換の非芳香族環を指す。「炭素環」および「カルボシクリル」という用語はほかにも、2 つの隣接する環が炭素を 2 個以上共有する 2 つ以上の環を有し、少なくとも 1 つの環が炭素環であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。代表的な炭素環基としては、シクロペンチル、シクロヘキシリル、1 - シクロヘキセニルまたは 3 - シクロヘキセン - 1 - イル、またはシクロヘプチルが挙げられる。

【0081】

「カルボニル」という用語は、当該技術分野で知られているものであり、一般式：

【化15】



で表すことができる部分を包含し、式中、 X は結合であるか、酸素または硫黄を表し、 R^{11} は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^8$ または薬学的に許容される

10

20

30

40

50

塩を表す。Xが酸素であり、R¹⁻¹が水素でない場合、上式は「エステル」を表す。Xが酸素であり、R¹⁻¹が水素である場合、上式は「カルボン酸」を表す。

【0082】

「ヘテロアリール」という用語は、環構造がヘテロ原子を1~4個含む、置換または非置換芳香族5~7員環構造、より好ましくは5~6員環を包含する。「ヘテロアリール」という用語はほかにも、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環を有し、少なくとも1つの環がヘテロ芳香族であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンまたはピリミジンなどが挙げられる。10

【0083】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素または硫黄である。

【0084】

「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語は、環構造がヘテロ原子を1~4個含む、置換または非置換非芳香族3~10員環構造、より好ましくは3~7環を指す。「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語はほかにも、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環を有し、少なくとも1つの環が複素環であり、例えば、他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり得る、多環系を包含する。ヘテロシクリル基としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトンまたはラクタムが挙げられる。20

【0085】

本明細書で使用される「炭化水素」という用語は、=O置換基も=S置換基も持たず、炭素原子を介して結合している基であって、通常、少なくとも1つの炭素-水素結合と、主として炭素主鎖を有するが、任意選択でヘテロ原子を含み得る基を指す。したがって、本願の目的には、メチル、エトキシエチル、2-ピリジルまたはトリフルオロメチルのような基はヒドロカルビルであると見なすが、アセチル(結合炭素上に=O置換基を有する)およびエトキシ(炭素ではなく酸素を介して結合している)などの置換基はヒドロカルビルであるとは見なさない。ヒドロカルビル基としては、特に限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはその組合せが挙げられる。30

【0086】

「ポリシクリル」または「多環式」という用語は、2つの隣接する環が炭素を2個以上共有する2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリル)を指し、例えば、環は「融合環」である。多環の各環は置換されていても置換されていなくてもよい。

【0087】

本明細書で使用される「プローブ」という用語は、検出可能な標識またはアフィニティータグで標識されており、プロテインキナーゼDメインと共有結合または非共有結合により結合することができる、本発明の化合物を意味する。例えば、プローブが非共有結合している場合、それを被験化合物に置き換え得る。例えば、プローブが共有結合している場合、それを用いて架橋付加物を形成し、それを被験化合物により定量化および阻害し得る。40

【0088】

「置換(されている)」という用語は、主鎖の1つまたは複数の原子上の水素が置換基に置き換わっている部分を指す。「置換」または「~で置換されている」には、このような置換が、置換される原子および置換基によって許容される原子価に従うものであり、その置換により安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に転換される50

ことのない化合物が生じるという暗黙の条件が含まれることが理解されよう。本明細書で使用される「置換（されている）」という用語は、有機化合物の許容されるあらゆる置換基を包含するものと考える。幅広く解釈すれば、許容される置換基は、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式または複素環式、芳香族または非芳香族の置換基が包含される。許容される置換基は、しかるべき有機化合物に対して、1つであっても複数であってもよく、また同じものであっても異なるものであってもよい。本発明の目的には、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の価数を満たす水素置換基および/または本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセタートまたはチオホルマートなど）、アルコキシル、ホスホリル、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフィドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げ得る。当業者には、適切な場合、炭化水素鎖上で置換されている部分そのものが置換されていてもよいことが理解されよう。

10

【0089】

本発明の化合物はほかにも、中間体および/または最終化合物中に存在する原子の同位体を含む。同位体としては、原子番号は同じであるが質量数が異なる原子が挙げられる。例えば、水素の同位体としては、ジュウテリウムまたはトリチウムが挙げられる。

20

【0090】

治療への使用および適用

本発明の化合物はプロテインキナーゼ活性の阻害剤である。

【0091】

本発明の態様は、治療に使用するための、式Iもしくは式IIの化合物、またはその組み合わせ、またはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物を提供する。

【0092】

本発明の化合物は、in vivoでプロテインキナーゼ阻害作用を生成するのに適しており、よって、1つまたは複数のプロテインキナーゼ標的が関与する疾患または病態の治療に適している。

30

【0093】

一実施形態では、プロテインキナーゼは、以下の群：Tec、Src、Ab1、Jak、Csk、Fak、Syk、Fer、またはAckキナーゼおよび受容体プロテインキナーゼから選択される。好ましくは、プロテインキナーゼはTecまたはSrcキナーゼファミリーに属するものである。

【0094】

一実施形態では、本化合物は、Tecキナーゼ標的により媒介される増殖性障害の阻害に適している。

40

【0095】

他の実施形態では、本化合物は、Srcキナーゼ標的により媒介される増殖性障害の阻害に適している。

【0096】

本発明の一態様は、細胞のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記細胞に式Iもしくは式IIの化合物、またはその組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物を投与することを含む方法を提供する。

【0097】

さらなる態様では、本発明は、in vitroまたはin vivoでプロテインキ

50

ナーゼを阻害する方法であって、細胞と、有効量の本明細書で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを接触させることを含む、方法を提供する。

【0098】

本発明のさらなる態様は、ヒトまたは動物対象のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記対象に本明細書で定義される式Iもしくは式IIの化合物、またはその組合せまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有効量投与することを含む方法を提供する。

【0099】

本発明の化合物は、上記に略述されている1つまたは複数のプロテインキナーゼ標的が関与する疾患または病態の治療に適している。

10

【0100】

「増殖性障害」という用語は、本明細書では広義に使用され、有害な細胞増殖の制御を必要とする任意の障害、例えば、制御されない細胞増殖を原因とする、癌、または、例えば、乾癬などの皮膚障害、特定のウイルス性障害、再狭窄もしくは心筋症などの特定の心血管疾患、特定のCNS障害、糸球体腎炎もしくは関節リウマチなどの自己免疫性障害、ホルモン関連疾患、代謝障害、血栓症、脳卒中、脱毛症、肺気腫、炎症性疾患または真菌疾患もしくはマラリアなどの寄生虫障害のような感染性疾患などの他の障害を包含する。上記の疾患では、本発明の化合物は、必要に応じて所望の細胞内でアポトーシスを誘導するか、静止を維持し得る。

20

【0101】

「プロテインキナーゼ媒介性疾患」は、本明細書では、プロテインキナーゼが媒介する事象によって誘発される異常な細胞応答に関連して使用される。さらに、様々なプロテインキナーゼの異常な活性化または過剰な発現は、良性または悪性の増殖を特徴とする多数の疾患および障害の機序に関与する。このような疾患としては、特に限定されないが、アレルギーまたは喘息、アルツハイマー病、自己免疫性疾患、骨疾患、癌、心血管疾患、炎症性疾患、ホルモン関連疾患、代謝疾患、神経疾患または神経変性疾患が挙げられる。したがって、キナーゼファミリーの阻害剤は、特に限定されないが、固形腫瘍、血液系悪性腫瘍、血栓、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ブドウ膜炎、冠動脈血管症、全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶反応、アレルギーまたは皮膚筋炎を含めた癌、血管疾患、自己免疫性疾患または炎症性病態の治療に適するものと思われる。

30

【0102】

一実施形態では、式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物は、細胞の増殖、細胞の生存、ウイルス複製、心血管障害、神経変性、自己免疫、代謝障害、脳卒中、脱毛症、炎症性疾患または感染性疾患に関与する宿主細胞のキナーゼの1つまたは複数を阻害することによって作用する。

【0103】

別の実施形態では、増殖性障害は癌である。癌は、慢性リンパ球性白血病(CLL)、リンパ腫、白血病、乳癌、肺癌、前立腺癌、結腸癌、メラノーマ、肺癌、卵巣癌、扁平上皮癌、頭部もしくは頸部の癌、子宮内膜癌または食道癌からなる群より選択され得る。

40

【0104】

本発明の別の実施形態では、感染性疾患は、原虫がヒトおよび動物に寄生することによって引き起こされる疾患を包含する。このような動物病原性およびヒト病原性の原生動物は、細胞内で活動するアピコンプレクサ門または肉質鞭毛虫門の寄生虫、特にトリパノソーマ(*Trypanosoma*)、マラリア原虫(*Plasmodia*)、リーシュマニア(*Leishmania*)、バベシア(*Babesia*)またはタイレリア(*Theileria*)、クリプトスボリジウム(*Cryptosporidia*)、肉胞子虫(*Sarcocystida*)、アメーバ(*Amoebia*)、コクシジウム(*Coccidia*)またはトリコモナス(*Trichomonadia*)であるのが好ましい。本発明

50

の化合物は、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) を原因とする熱帯熱マラリア、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) もしくは卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) を原因とする三日熱マラリアの治療または四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*) を原因とする四日熱マラリアの治療に特に適している。これらの化合物はほかにも、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*) を原因とするトキソプラズマ症、例えは戦争イソスپーラ (*Isospora bellii*) を原因とするコクシジウム症、サルコシスティス・スイホミニス (*Sarcocystis suis hominis*) を原因とする腸肉胞子虫症、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) を原因とする赤痢、クリプトスピリジウム・パルバム (*Cryptosporidium parvum*) を原因とするクリプトスピリジウム症、トリパノソーマ・クルージ (*Trypanosoma cruzi*) を原因とするシャーガス病、ブルーストリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*)、ローデシアトリパノソーマ (*Trypanosoma rhodesiense*) またはガンビアトリパノソーマ (*Trypanosoma gambiense*) を原因とする睡眠病、皮膚型または内臓型をはじめとするリーシュマニア症の治療に適している。本発明はこのほか、ウシ東沿岸熱の原因となる病原体タイレリア・パルバ (*Theileria parva*)、アフリカのナガナ牛病の原因となる病原体であるコンゴトリパノソーマ (*Trypanosoma congoense*) またはトリパノソーマ・ビバックス (*Trypanosoma vivax*)、ブルーストリパノソーマ (*Trypanosoma brucei*)、スラ病の原因となるトリパノソーマ・ブルセイ・エバンシ (*Trypanosoma brucei evansi*)、ウシおよびスイギュウのテキサス熱の原因となる病原体バベシア・ビゲミナ (*Babesia bigemina*)、ヨーロッパのウシバベシア症およびイヌ、ネコおよびヒツジのバベシア症の原因となる病原体バベシア・ボビス (*Babesia bovis*)、ヒツジ、ウシおよびブタの肉胞子虫症の原因となる病原体であるサルコシスティス・オビカニス (*Sarcocystis ovicanis*) およびサルコシスティス・オビフェリス (*Sarcocystis ovifelis*)、ウシおよび鳥類のクリプトスピリジウム症の原因となる病原体クリプトスピリジウム (*Cryptosporidia*)、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタおよび鳥類、特にニワトリおよびシチメンチョウのコクシジウム症の原因となる病原体であるエイメリア (*Emeria*) 種およびイソスپーラ (*Isospora*) 種のような動物病原性の原生動物に感染した動物の治療に適している。本発明の化合物は、コクシジウム症もしくはマラリア感染症の治療またはこれらの疾患の治療のための薬物もしくは飼料の調製に使用するのが特に好ましい。このような治療は、予防的なものであっても治癒的なものであってもよい。マラリアの治療には、上で定義されるタンパク質キナーゼ阻害剤を少なくとも1つの他の抗マラリア剤と併用し得る。記載される本発明の化合物はさらに、ウイルス感染症またはニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*) を原因とするその他の感染症に使用し得る。

【0105】

Tec キナーゼは、例外はあるものの、ほとんどが造血系起源の細胞に発現する非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。*Tec* ファミリーには、*Tec*、ブルトン型チロシンキナーゼ (*Btk*)、誘導性 T 細胞キナーゼ (*Itk*)、休止リンパ球キナーゼ (*Rlk / Tck*) および骨髄発現キナーゼ (*Bmx / Etk*) が含まれる。

【0106】

Btk は *Src* ファミリー-キナーゼによって活性化され、PLC ガンマをリン酸化して、B 細胞の機能および生存にいくつかの作用を及ぼす。さらに、*Btk* は、マクロファージ、肥満細胞および好中球による免疫複合体認識に応答したシグナル伝達に重要である。このほか、*Btk* の阻害はリンパ腫細胞の生存に重要であり (Herman SEM. Blood, 2011, 117: 6287-6289)、リンパ腫の治療に *Btk* の阻害が有用であり得ることが示唆される。*Tec* ファミリーのまた別のメンバー *Bmx* は、癌、

10

20

30

40

50

心血管疾患または炎症を含めた様々な疾患の治療に適するものと思われる。

【0107】

本発明のさらなる態様では、式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物は、細胞キナーゼの阻害剤、抗炎症剤、抗癌剤または抗血栓剤として作用する。これらの化合物は、癌、炎症性疾患、または血栓の治療に単独で使用しても、1つまたは複数の薬剤と併用してもよい。

【0108】

より具体的には、本発明の化合物は、特に癌、または他の新生物の治療に使用する1つまたは複数の化学療法剤と併用することもできる。

10

【0109】

式I、式IIの化合物、その組合せまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体もしくは生物学的に活性な代謝産物といった、本発明の対象は、以下のものと併用することができる：

1. アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、または白金誘導体などの抗増殖剤；副腎皮質ステロイド剤、TNFプロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドまたはスルファサラジンなどの抗炎症剤；

2. プレニルタンパク質転移酵素阻害剤；

3. ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブまたはエベロリムスを含む血管新生阻害剤；

4. シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド剤、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンまたはスルファサラジンを含む免疫調節剤または免疫抑制剤；

5. チアゾリジンジオンなどのPPAR-アゴニスト；

6. PPAR-アゴニスト；

7. 本来備わっている多剤耐性の阻害剤；

8. 赤血球生成刺激剤、ビタミンまたは鉄剤を含む貧血治療のための薬剤；

9. 5-HT3受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、H1ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、抗コリン剤またはステロイド剤を含めた制吐剤；

30

10. 好中球減少症治療のための薬剤；

11. 免疫賦活剤；

12. プロテアソーム阻害剤；

13. HDAC阻害剤；

14. プロテアソームのキモトリプシン様活性の阻害剤；

15. E3リガーゼ阻害剤；

16. インターフェロンアルファ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)を含めた免疫系のモジュレーター、またはインターロイキン、TNFなどのサイトカインの放出を誘導するか、TRAILなどの細胞死受容体リガンドの放出を誘導することができる電離放射線照射(UVB)；

40

17. 放射線療法と併用または逐次使用する、細胞死受容体TRAILまたはヒト化抗体HGS-ETR1もしくはHGS-ETRなどのTRAILアゴニストのモジュレーター；

18. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルプロッカーまたはリルゾールを含む神経栄養因子；

19. 抗コリン剤、ドーパミン前駆物質、モノアミンオキシダーゼB阻害剤、COMT阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストを含めたドーパミン作動薬を含む抗パーキンソン病薬；

20. ベータプロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸、カルシウムチャネルプロッカ

50

ーまたはスタチンなどの心血管疾患の治療剤；

21. 副腎皮質ステロイド剤、コレステラシンまたはインターフェロンを含む肝疾患の治療剤；

22. ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルスタンパク質合成阻害剤、ウイルスタンパク質修飾阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、融合または侵入阻害剤を含めた抗ウイルス剤；

23. 副腎皮質ステロイド剤、抗白血病薬または増殖因子などの血液障害の治療剤；

24. ガンマグロブリン、アダリムマブ、エタルネセプト (etarcept) またはインフリキシマブなどの免疫不全障害の治療剤；あるいは

25. トルバスタチン (torvastatin) 、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンまたはピタバスタチンを含む HMG - CoA 還元酵素阻害剤。

【0110】

本明細書に明記される通り、本発明の範囲内にあるキナーゼが媒介する増殖性障害に対する効果は、*in vitro* 細胞アッセイ、例えば、Btk キナーゼ阻害アッセイおよび脾臓細胞増殖アッセイで、精製キナーゼを *in vitro* で阻害するか、細胞の増殖または生存を阻害する能力によって示され得る。これらのアッセイについては、記載される実施例でさらに詳細に説明する。

【0111】

本発明は、ヒトまたは動物の対象に式 I または式 II の化合物、またはその組合せ、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体または生物学的に活性な代謝産物を経皮投与、経直腸投与、非経口投与または経口投与することを含む。投与のための投与単位は、任意の適切な量、例えば 10 mg ~ 5000 mg の式 I 、式 II の化合物、その組合せ（あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその組合せ）を含有し得る。好ましくは、経口投与の投与単位は、ヒトの対象あたり 50 mg ~ 500 mg 含有し得る。

【0112】

本発明の式 I または式 II の化合物、またはその組み合せ、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は 1 日 1 ~ 4 回投与され得る。用量は、任意の適切な治療上有効量であってよく、たとえば用量 0.01 ~ 100 mg / (kg 体重・日) の本発明の化合物を、上記組成物を投与する患者に投与できる。用量は、幅広い制限の範囲内で変化し得るものであり、個々の各場合の個々の状態に合わせるべきものである。上記の用途では、投与様式、治療の対象となる具体的な病態および所望の効果に応じて、しかるべき用量は変化する。好ましくは、1 ~ 50 mg / (kg 体重・日) の用量を用い得る。

【0113】

本発明の一実施形態では、大型哺乳動物、例えばヒトに適した用量を推算すると、約 10 mg ~ 3 g / 日を 1 日 1 回または 2 ~ 4 回などの数回分に分割して経口投与するか、徐放形態で投与する程度になる。局所送達には、皮膚の浸透性、疾患の種類および重症度に応じて、また製剤のタイプおよび適用頻度に応じて、局所適用によって治療効果を生じさせるのに十分な薬剤中の活性化合物の濃度は異なり得る。好ましくは、本発明による薬剤中の活性化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、複合体または生物学的に活性な代謝産物の濃度は 1 μ mol / L ~ 100 mmol / L の範囲内にある。

【0114】

固有の略記

10

20

30

40

【表1】

MS	質量分析	
ml	ミリリットル	
μl	マイクロリットル	
mmol	ミリモル	
THF	テトラヒドロフラン	10
H ₂	水素	
Pd/C	パラジウム炭素	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
HCl	塩化水素	
NaH	水素化ナトリウム (鉱油中 60%)	20
tBuOK	カリウム tert-ブトキシド	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
CuI	ヨード銅(I)	
C _{S2} CO ₃	炭酸セシウム	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	30
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
BH ₃ .Me ₂ S	ジメチルスルフィドボラン複合体	

【0115】

合成方法

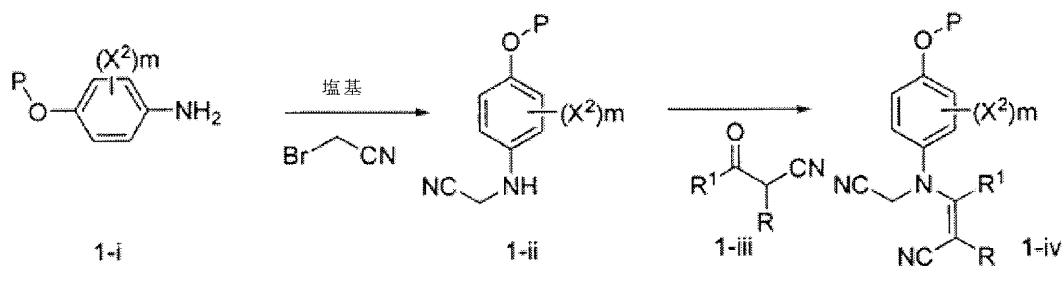
以下に記載する合成方法を説明し、出発物質の調製に用いる方法に言及するにあたって、提案される反応条件は、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間および後処理の方法を含め、いずれも当業者によって選択され得ることを理解するべきである。

【0116】

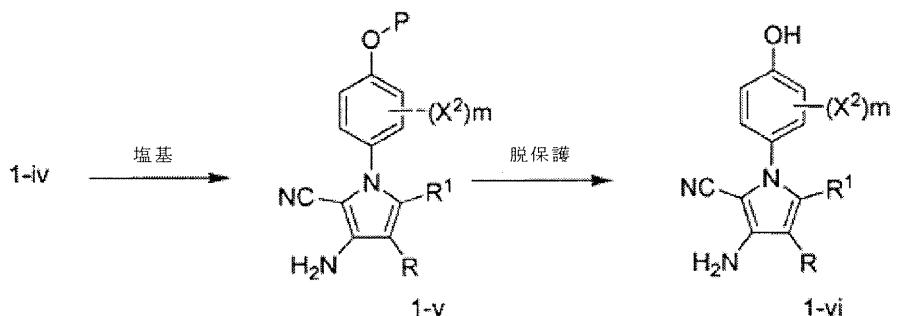
本発明のさらなる実施形態では、本明細書中に記載される化合物の調製の行程に有用な一般的合成方法（1つまたは複数）が提供される。

【0117】

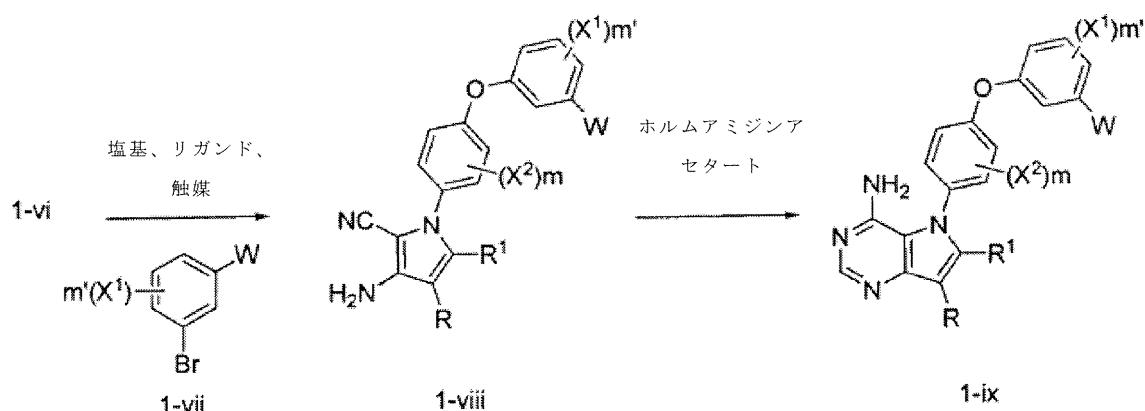
【化16】

 $\text{P}=\text{保護基}$

10



20



30

スキーム1

実施例

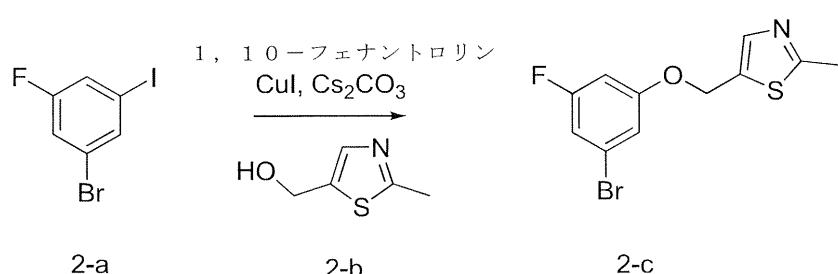
【0118】

以下の合成方法は、本発明の化合物の調製に用いる化学反応の代表的なものを示すことを意図するものであって、限定を意図するものではない。

【0119】

中間体2-cの合成：

【化17】



40

スキーム2

1,4-ジオキサン(12.5m1)に1-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨードベンゼ

50

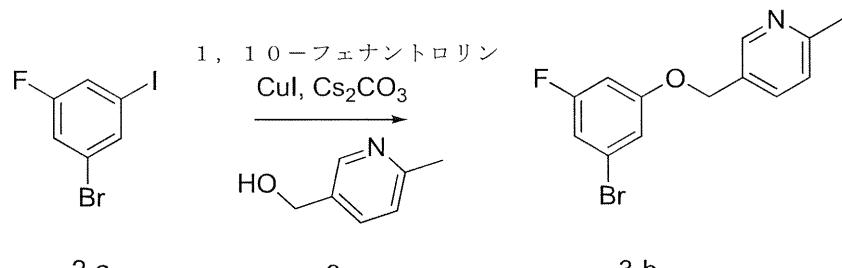
ン 2 - a (7 . 5 g 、 2 5 . 0 m m o l) を溶かした溶液に (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メタノール 2 - b (3 . 5 g 、 2 7 . 5 m m o l) 、 1 , 1 0 - フェナントロリン (9 0 1 m g 、 5 . 0 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (4 7 6 m g 、 2 . 5 m m o l) および炭酸セシウム (1 1 . 4 0 g 、 3 5 . 0 m m o l) を加えた。反応物を 1 1 0 で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、ベージュ色の油として中間体 2 - c を得た。

【 0 1 2 0 】

10

中間体 3 - b の合成：

【化 1 8】



20

スキー 1 / 3

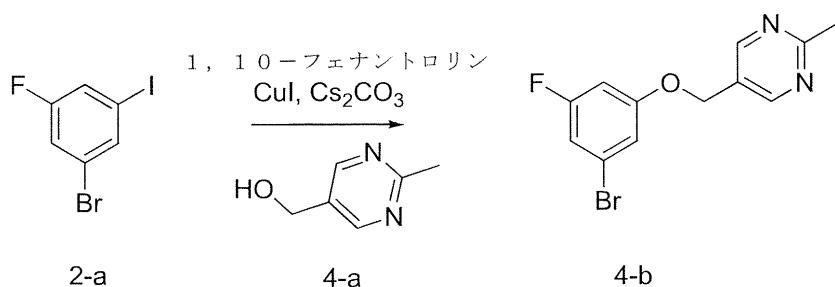
トルエン (8.3 ml) に 1-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨードベンゼン 2-a (5.0 g, 16.6 mmol) を溶かした溶液に (6-メチルピリジン-3-イル) メタノール 3-a (2.2 g, 18.2 mmol)、1,10-フェナントロリン (599 mg, 3.3 mmol)、ヨウ化銅 (I) (316 mg, 1.66 mmol) および炭酸セシウム (7.6 g, 23.2 mmol) を加えた。反応物を 110°で 2 日間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 3-b をベージュ色の固体として得た。

30

[0 1 2 1]

中間体 4 - b の合成：

【化 1 9】



40

スキーム 4

トルエン (8.3 ml) に 1 - プロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゼン 2 - a (5.0 g, 16.6 mmol) を溶かした溶液に (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール 4 - a (2.2 g, 18.38 mmol)、1,10 - フェナントロリン (599 mg, 3.3 mmol)、ヨウ化銅 (I) (316 mg, 1.7 mmol) および炭酸セシウム (7.6 g, 23.3 mmol) を加えた。反応物を 110 °C で 2 日間攪拌した後

50

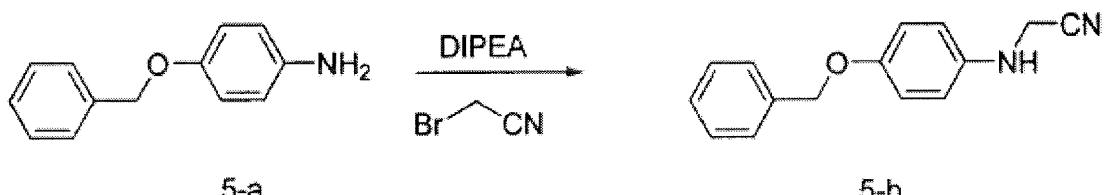
、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトでろ過した。ろ液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、有機層を分離し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、中間体4-bをベージュ色の固体として得た。

【 0 1 2 2 】

中間体 5 - b の合成：

【化 2 0】

10



スキーム5

〔 0 1 2 3 〕

4-(ベンジルオキシ)アニリン、HCl 5-a (40.0 g, 170.0 mmol)、および2-プロモアセトニトリル (26.7 g, 223.0 mmol) を含むTHF (242 ml) 溶液に、DIPSEA (65.2 ml, 373.0 mmol) を添加した。この反応物を、80°で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を、鹹水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサンを、残渣に添加し、沈殿物を形成し、ろ過により回収して、ベージュ色の固体として中間体5-bを提供了。

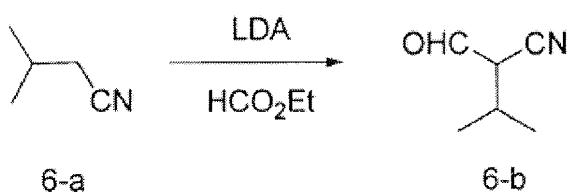
【 0 1 2 4 】

中間体 6 - b の合成

【化 2 1】

20

30



スキーム 6

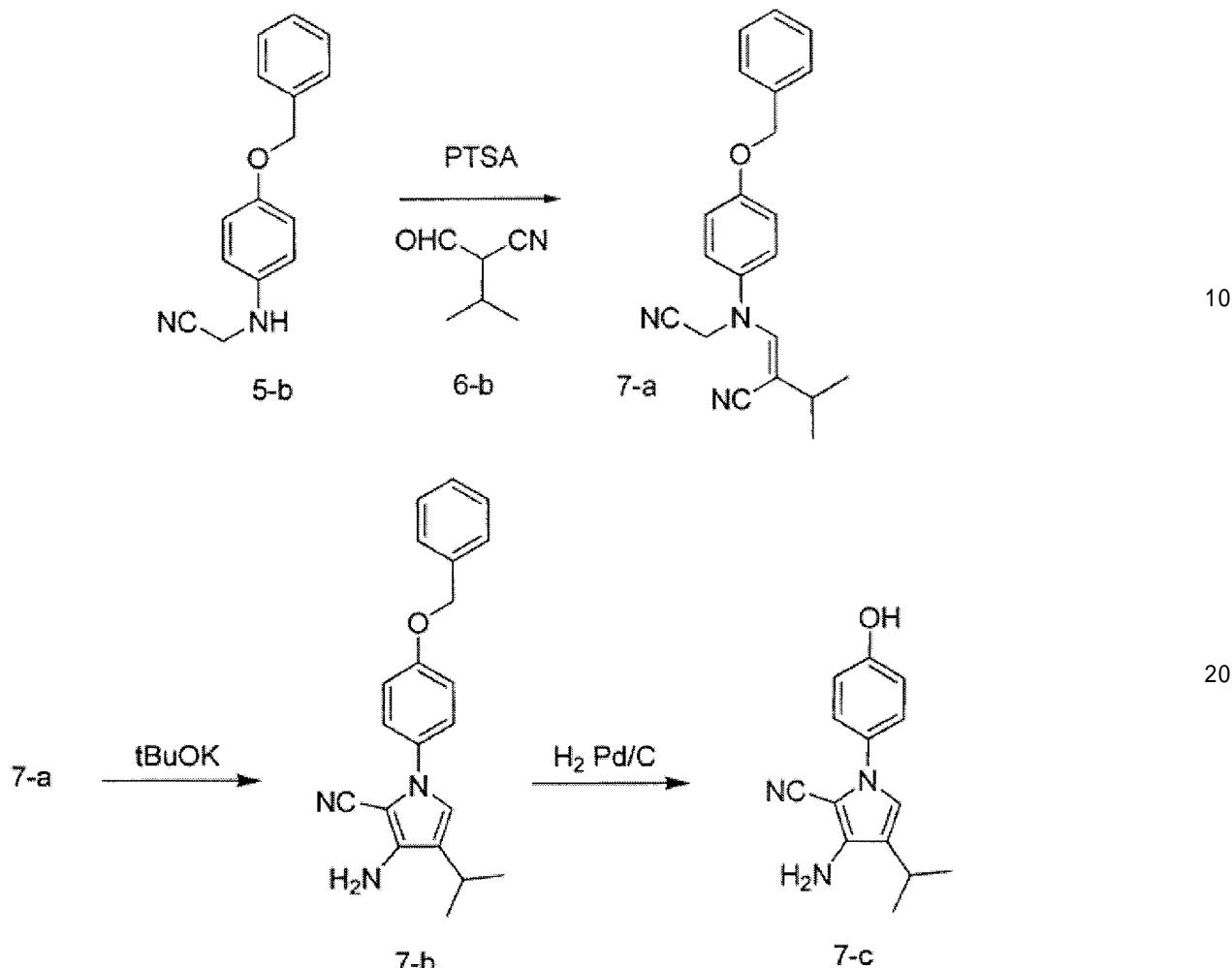
-78 に冷却した 3-メチルブタンニトリル 6-a (10.0 g, 120.0 mmol) を含む THF (40.2 ml) 溶液に、THF ((60.1 ml, 120.0 mmol) 中 2.0 M の LDA の溶液を液滴した。この溶液を 10 分間攪拌し、次に -78 に冷却した THF (50.2 ml) における ギ酸エチル (9.4 g, 126.0 mmol) の溶液に添加した。この反応物を -78 で 30 分攪拌し、次に室温までゆっくりと温め、一晩攪拌した。反応物を pH = 3 まで 1 N の水性 HCl の添加によりクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として中間体 6-b を得た。

〔 0 1 2 5 〕

中間体 7 - c の合成

40

【化22】



スキーム7

ステップ1：中間体7-a

トルエン(20ml)中の中間体5-b(8.9g、37.5mmol)の溶液に中間体6-b(5.0g、45.0mmol)、およびPTSA(713mg、3.7mmol)を添加した。この反応物を、ディーン・スターク装置を使用して、還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。NaHCO₃および酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体7-aを提供した。

【0126】

ステップ2：中間体7-b

Ter t - ブタノール(97.0ml)における中間体7-a(5.0g、15.1mmol)の溶液に、Ter t - ブタノール(16.6ml、16.6mmol)中1.0Mのカリウムtert - ブトキシド溶液を添加した。この反応物を80°で30分間攪拌し、次に室温まで冷却し、10%の水性HClに注いだ。酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、ベージュ色の固体として中間体7-bを提供した。

【0127】

ステップ5：中間体7-c

窒素下で攪拌した酢酸エチル中の中間体7-b(2.8g、8.4mmol)の溶液に

40

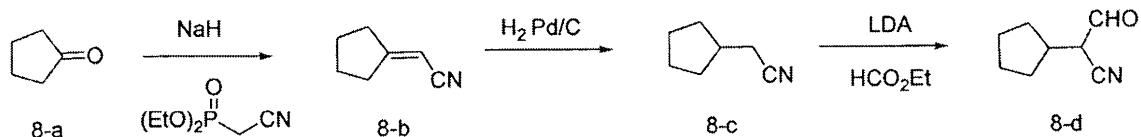
50

、10% Pd/C (1.8 g、0.8 mmol)を添加した。反応混合物をH₂でバージし、1気圧の水素下で1時間攪拌した。次に反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体7-cを提供した。

【0128】

中間体8-dの合成

【化23】



スキーム8

10

【0129】

ステップ1：中間体8-b

0に冷却したジエチルエーテル(100ml)中のNaH(2.6 g、65.4 mmol)の懸濁物に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(11.58 g、65.4 mmol)、次にジエチルエーテル(100ml)中のシクロペンタノン8-a(5.0 g、59.4 mmol)の溶液を液滴した。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、無色の油として中間体8-bを提供した。

20

【0130】

ステップ2：中間体8-c

窒素下で攪拌した酢酸エチルおよび酢酸(1ml)中の中間体8-b(7.0 g、65.3 mmol)の溶液に、10% Pd/C(2.8 g、1.32 mmol)を添加した。反応混合物をH₂でバージし、1気圧の水素下で3時間攪拌した。次に反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の油として中間体8-cを提供した。

20

【0131】

ステップ3：中間体8-d

30

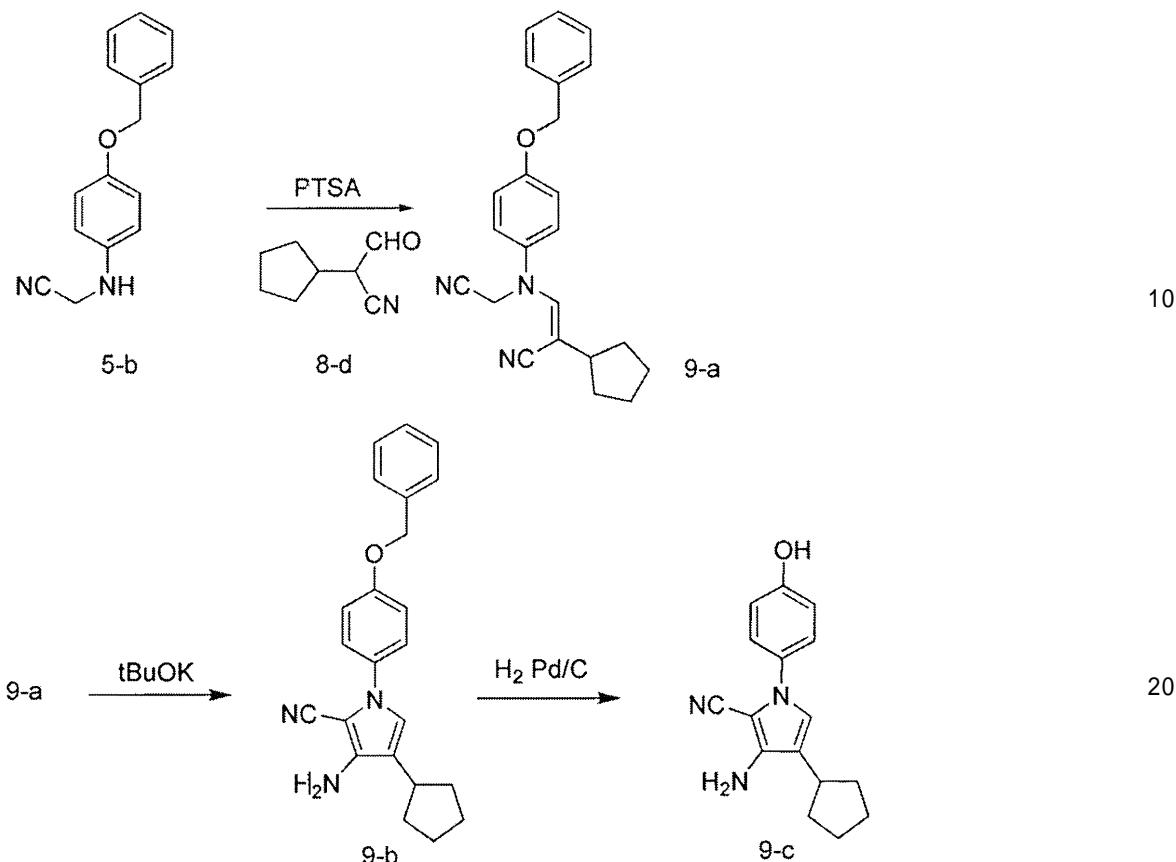
-78に冷却したTHF(21.4ml)中の中間体8-c(7.0 g、64.1 mmol)の溶液に、THF(32.1ml、64.2 mmol)中2.0MのLDAの溶液を液滴した。この溶液を10分間攪拌し、次に-78に冷却したTHF(50.2ml)中のギ酸エチル(9.36 g、126.0 mmol)の溶液に添加した。この反応物を-78で30分間攪拌し、ゆっくりと室温まで温め、一晩攪拌した。反応物を、pH=3となるまで1NのHClの添加によりクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として中間体8-dを提供した。

【0132】

中間体9-cの合成

40

【化24】



スキーム 9

【0133】

ステップ2：中間体9-a

トルエン(20ml)の中の中間体5-b(7.2g, 30.4mmol)の溶液に、中間体8-d(5.0g, 36.4mmol)およびPTSA(578mg, 3.0mmol)を添加した。反応物を、ディーン・スターク装置を使用して還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。NaHCO₃および酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出し、組み合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体9-aを提供した。

【0134】

ステップ3：中間体9-b

t_{er}t-ブタノール(69.9ml)の中の中間体9-a(5.0g, 13.9mmol)の溶液に、t_{er}t-ブタノール(15.4ml, 15.4mmol)中1.0Mのカリウムt_{er}t-ブトキシドの溶液を添加した。反応物を80℃で30分間攪拌し、次に室温まで冷却し、10%の水性HClに注いだ。酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として中間体9-bを提供した。

【0135】

ステップ4：中間体9-c

窒素下で攪拌した酢酸エチル中の中間体9-b(5.0g, 1.4mmol)の溶液に、10%Pd/C(2.9g, 1.4mmol)を添加した。反応混合物をH₂でパージして、1気圧の水素下で3時間攪拌した。次に反応物をセライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体9-cを提供した。

【0136】

10

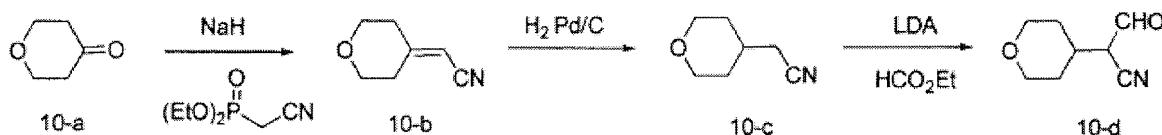
20

30

40

50

中間体 10 - d の合成
【化 25】



スキーム 10

ステップ 1：中間体 10 - b

10

0 に冷却したジエチルエーテル (100 ml) 中の NaH (2.2 g, 54.9 mmol) の懸濁物に、シアノメチルホスホン酸ジエチル (9.7 g, 54.9 mmol)、次にジエチルエーテル (100 ml) 中のジヒドロ 2H-ピラン-4(3H)-オン 10 - a (5.0 g, 59.4 mmol) を液滴で添加した。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、無色の油として中間体 10 - b を提供した。

【0137】

ステップ 2：中間体 10 - c

20

窒素下で攪拌した酢酸エチルおよび酢酸 (1 ml) 中の中間体 10 - b (6.0 g, 48.7 mmol) の溶液に、10% Pd/C (2.0 g, 0.9 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、1 atm の水素下で一晩攪拌した。次に、反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の油として中間体 10 - c を提供した。

【0138】

ステップ 3：中間体 10 - d

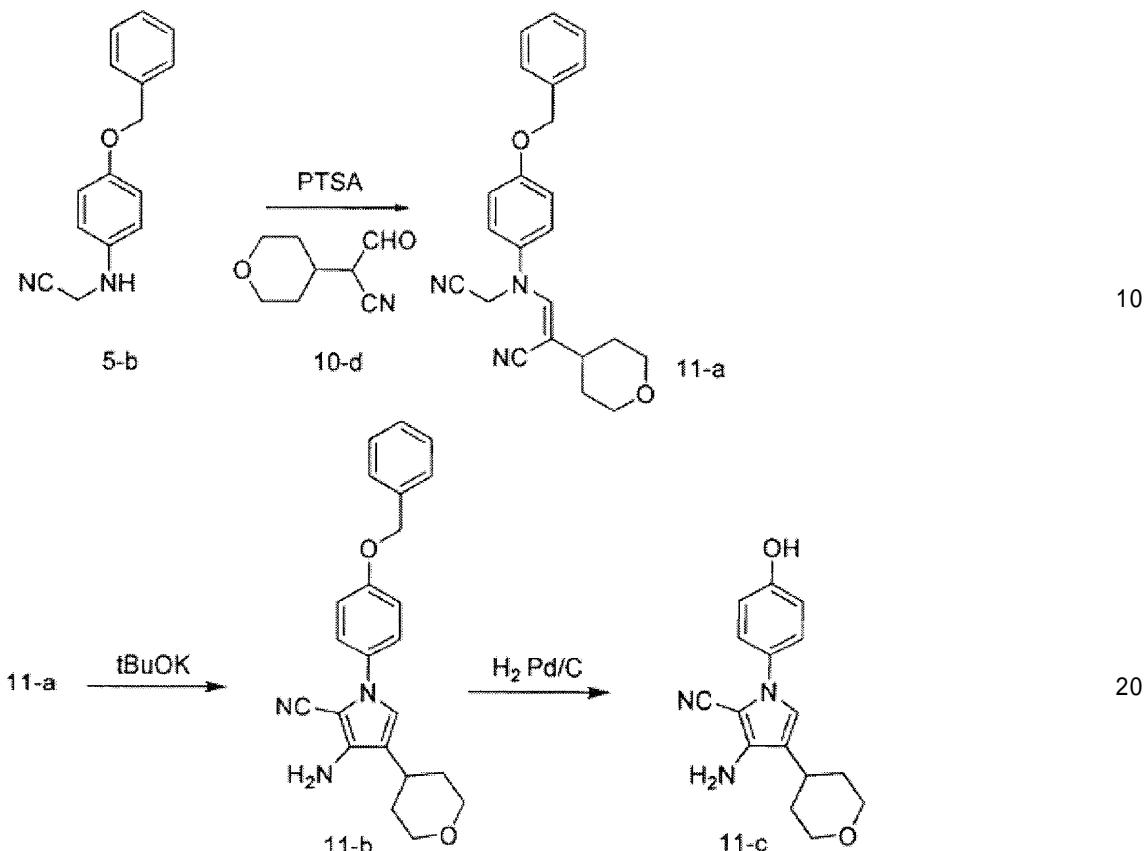
30

-78 に冷却した THF (16.0 ml) 中の中間体 10 - c (6.0 g, 47.9 mmol) の溶液に、THF (23.9 ml, 47.8 mmol) 中 2.0 M の LDA の溶液を滴下した。この溶液を 10 分間攪拌し、次に -78 に冷却した THF (20.0 ml) 中のギ酸エチル (3.7 g, 50.3 mmol) の溶液に添加した。この反応物を -78 で 30 分間攪拌し、次に、室温までゆっくりと温め、一晩攪拌した。この反応物を、pH = 3 となるまで 1 N HCl の添加によりクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として中間体 10 - d を提供した。

【0139】

中間体 11 - c の合成

【化26】



スキーム 11

【0140】

ステップ2：中間体11-a

トルエン(20ml)の中の中間体5-b(6.9g、29.0mmol)の溶液に、中間体10-d(5.3g、34.7mmol)およびPTSA(551mg、2.9mmol)を添加した。この反応物を、ディーン・スターク装置を使用して一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。NaHCO₃および酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体11-aを提供した。

【0141】

ステップ3：中間体11-b

tert-ブタノール(147.0ml)の中の中間体11-a(11.0g、13.9mmol)の溶液に、tert-ブタノール(32.4ml、32.4mmol)中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドの溶液を添加した。この反応物を80°で30分間攪拌し、次に室温まで冷却し、10%の水性HClに注いだ。酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、褐色の固体として中間体11-bを提供した。

【0142】

ステップ4：中間体11-c

窒素下で攪拌した、酢酸エチル中の中間体11-b(11.0g、29.5mmol)の溶液に、10%Pd/C(1.25g、0.59mmol)を添加した。反応混合物をH₂でバージし、1atmの水素下で3時間攪拌した。次に反応物をセライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として中間体11-cを提供した。

10

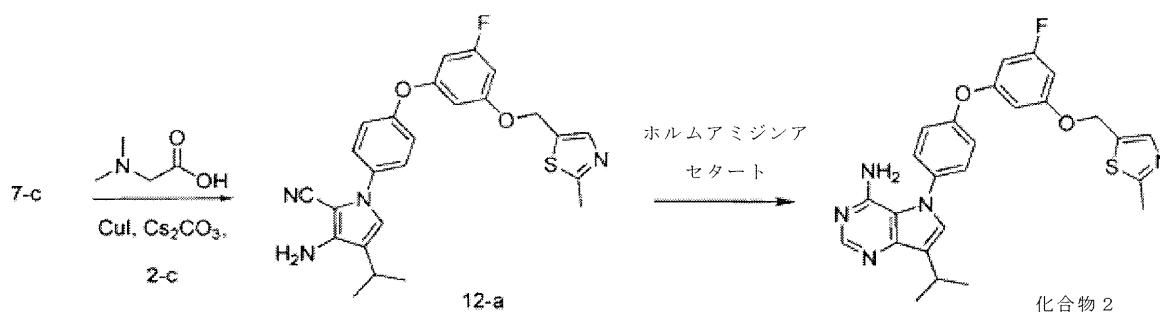
20

30

40

50

【0143】
化合物2の合成
【化27】



スキーム12

ステップ1：中間体12-a

1,4-ジオキサン(2.2ml)中、中間体7-c(375.0mg、1.3mmol)の溶液に、中間体2-c(601mg、1.9mmol)、N,N-ジメチルグリシン(342mg、3.3mmol)、ヨード銅(I)(208mg、1.1mmol)、および炭酸セシウム(2.1g、6.6mmol)を添加した。この反応物を110で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体12-aを提供した。

20

【0144】

ステップ2：化合物2

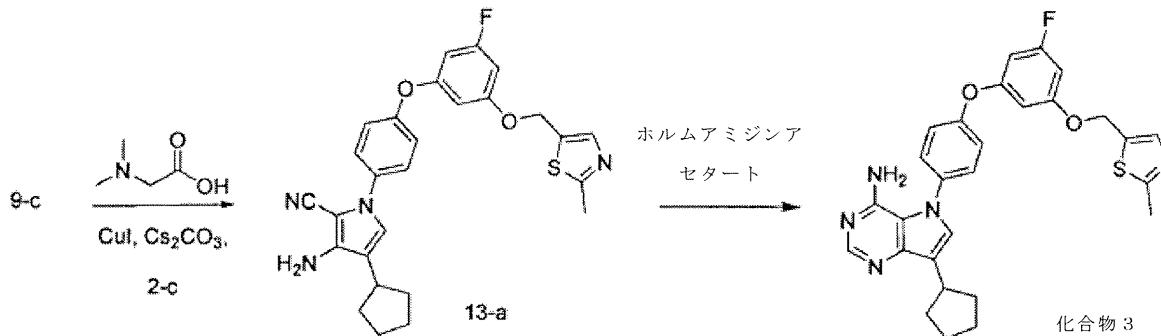
メタノール(2.5ml)中、中間体12-a(580mg、1.2mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(653mg、6.3mmol)を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1%のギ酸/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、灰白色の固体として化合物2を提供した。MS (m/z) M+H = 490.1

30

【0145】

化合物3の合成

【化28】



スキーム13

ステップ1：中間体13-a

1,4-ジオキサン(2.0ml)中、中間体9-c(400mg、1.5mmol)の溶液に、中間体2-c(500mg、1.6mmol)、N,N-ジメチルグリシン(309mg、2.9mmol)、ヨード銅(I)(188mg、0.9mmol)、および炭酸セシウム(2.1g、6.6mmol)を添加した。反応物を110で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。

50

ろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベーディュ色の泡として中間体 13-a を提供した。

【 0 1 4 6 】

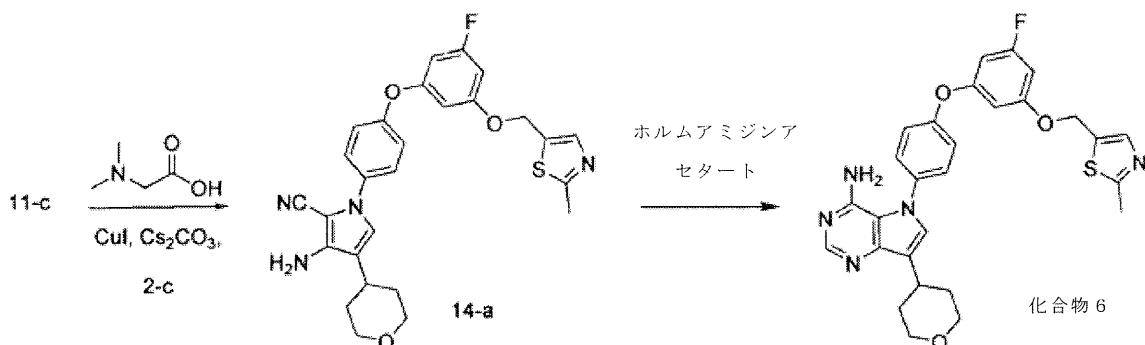
ステップ 2：化合物 3

メタノール (1.3 ml) 中の中間体 13-a (310 mg, 0.6 mmol) の溶液に、ホルムアミジンアセタート (330 mg, 3.2 mmol) を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1% のギ酸 / メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として化合物 3 を提供した。MS (m/z) M+H = 516.2

【 0 1 4 7 】

化合物 6 の合成

【化 2 9】



スキーム 14

ステップ1：中間体14-a

1,4-ジオキサン(1.9ml)中の中間体11-c(400mg, 1.4mmol)の溶液に、中間体2-c(500mg, 1.6mmol)、N,N-ジメチルグリシン(291mg, 2.8mmol)、ヨード銅(I)(177mg, 0.9mmol)、および炭酸セシウム(1.8g, 5.6mmol)を添加した。この反応物を110℃で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体14-aを提供了。

〔 0 1 4 8 〕

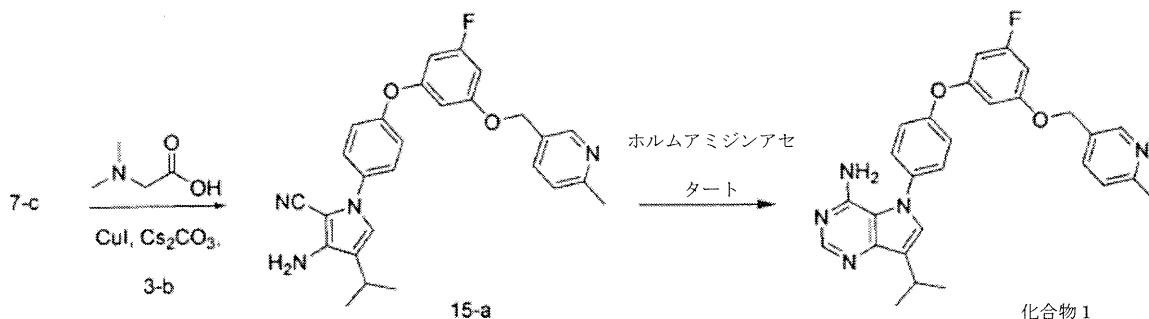
ステップ 2：化合物 6

メタノール (2.5 ml) 中の中間体 14-a (630 mg, 1.2 mmol) の溶液に、ホルムアミジンアセタート (650 mg, 6.2 mmol) を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として化合物 6 を提供した。MS (m/z) M+H = 532.2

【 0 1 4 9 】

化合物 1 の合成

【化30】



10

スキーム 15

ステップ1：中間体 15-a

1,4-ジオキサン(2.0 ml)中、中間体 7-c(407 mg, 1.7 mmol)の溶液に、中間体 3-b(600 mg, 2.0 mmol)、N,N-ジメチルグリシン(348 mg, 3.4 mmol)、ヨード銅(I)(212 mg, 1.1 mmol)、および炭酸セシウム(2.2 g, 6.7 mmol)を添加した。反応物を一晩110℃で加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体 15-a を提供した。

20

【0150】

ステップ2：化合物 1

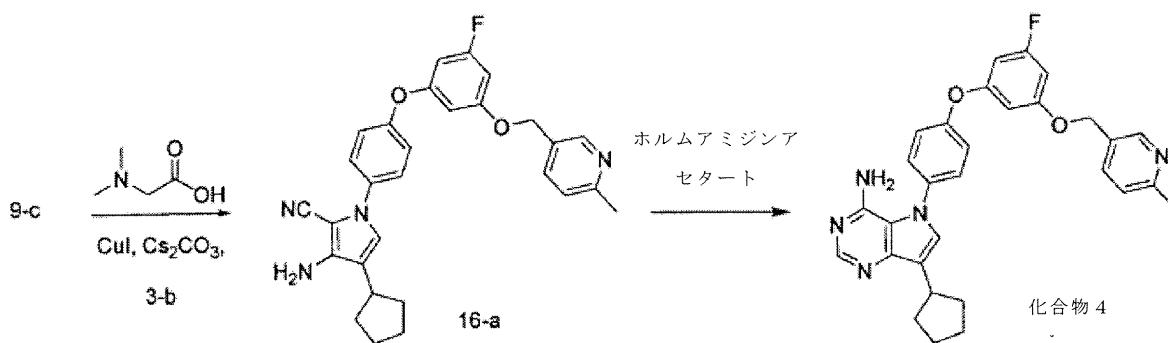
メタノール(2.4 ml)中の中間体 15-a(550 mg, 1.2 mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(627 mg, 6.0 mmol)を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1%のギ酸/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、灰白色の固体として化合物 1 を提供した。MS (m/z) M+H = 484.2

【0151】

化合物 4 の合成

【化31】

30



40

スキーム 16

ステップ1：中間体 16-a

1,4-ジオキサン(2.0 ml)中の中間体 9-c(400 mg, 1.5 mmol)の溶液に、中間体 3-b(487 mg, 1.6 mmol)、N,N-ジメチルグリシン(309 mg, 3.0 mmol)、ヨード銅(I)(188 mg, 0.9 mmol)、および炭酸セシウム(1.9 g, 6.0 mmol)を添加した。反応物を110℃で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体 16-a を提供した。

50

[0 1 5 2]

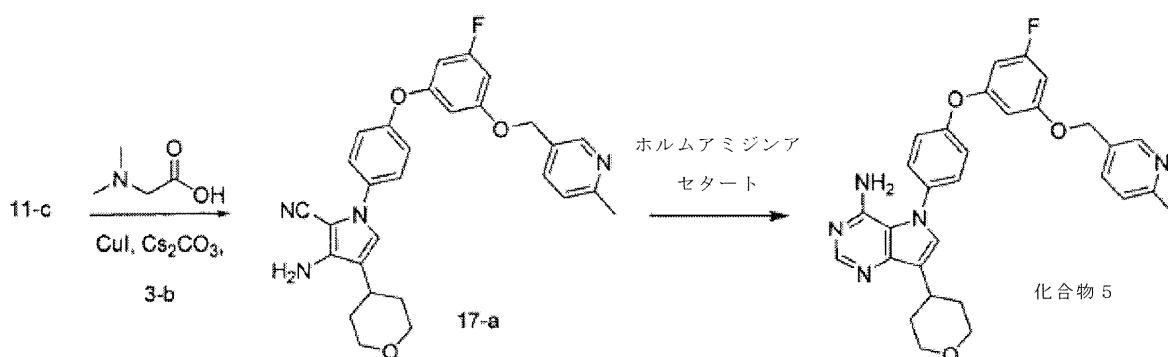
ステップ 2：化合物 4

メタノール (2.1 ml) 中の中間体 16-a (550 mg, 1.0 mmol) の溶液に、ホルムアミジンアセタート (539 mg, 5.2 mmol) を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1% のギ酸 / メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色の泡として化合物 4 を提供した。1 N の HCl を化合物 4 に添加し、沈殿物を形成し、ろ過により回収し、ベージュ色の固体として化合物 4 · 2 HCl を提供した。MS (m/z) M + H = 510.2

[0 1 5 3]

化合物 5 の合成

化 3 2



スキーム 17
 ステップ 1：中間体 17 - a
 1, 4 - ジオキサン (1.9 ml) 中、中間体 11 - c (400 mg, 1.4 mmol) の溶液に、中間体 3 - b (460 mg, 1.5 mmol)、N, N - ジメチルグリシン (291 mg, 2.8 mmol)、ヨード銅 (I) (177 mg, 0.9 mmol)、および炭酸セシウム (1.9 g, 5.6 mmol) を添加した。反応物を、密封したチューブ内で、110 °C で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体 17 - a を提供了。

【 0 1 5 4 】

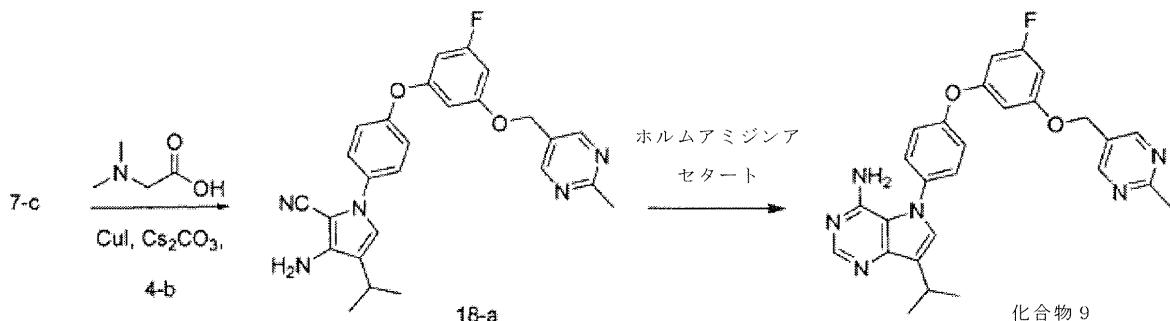
ステップ 2：化合物 5

メタノール (2.1 ml) 中の中間体 17-a (520 mg, 1.0 mmol) の溶液にホルムアミジンアセタート (543 mg, 5.2 mmol) を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、白色の泡として化合物 5 を提供した。1 N の HCl を化合物 5 に添加し、沈殿物を形成し、ろ過により回収して、ベージュ色の固体として化合物 5 · 2 HCl を提供した。MS (m/z) M+H⁺ = 526.2

[0 1 5 5]

化合物 9 の合成

【化33】



10

スキーム 18

ステップ1：中間体 18-a

1,4-ジオキサン(1.6ml)中の中間体7-c(300mg、1.2mmol)の溶液に、中間体4-b(443mg、1.5mmol)、N,N-ジメチルグリシン(256mg、2.5mmol)、ヨード銅(I)(156mg、0.8mmol)、および炭酸セシウム(1.6g、4.9mmol)を添加した。反応物を110で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体18-aを提供した。

20

【0156】

ステップ2：化合物9

メタノール(8.7ml)中、中間体18-a(400mg、0.9mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(910mg、8.7mmol)を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。

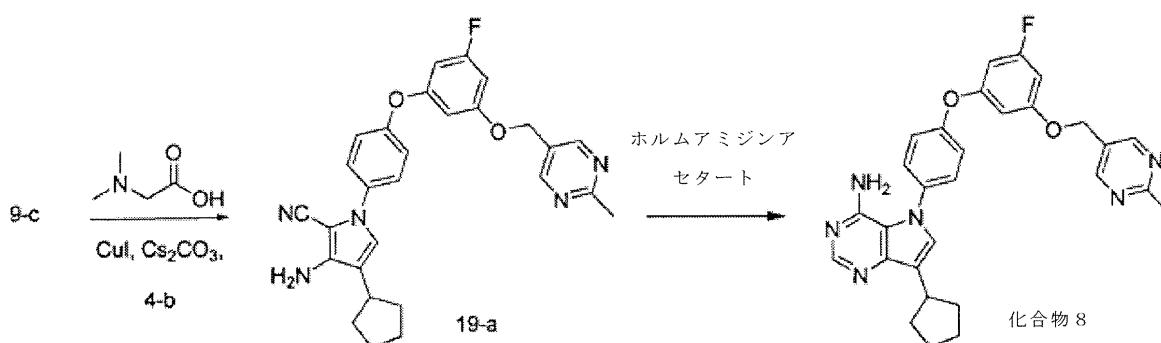
0.1NのHCl/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色固体として化合物9・2HClを提供した。MS (m/z) M+H = 485.2

30

【0157】

化合物8の合成

【化34】



40

スキーム 19

ステップ1：中間体 19-a

1,4-ジオキサン(1.5ml)中の中間体9-c(300mg、1.1mmol)の溶液に、中間体4-b(367mg、1.2mmol)、N,N-ジメチルグリシン(231mg、2.2mmol)、ヨード銅(I)(141mg、0.7mmol)、および炭酸セシウム(1.5g、4.5mmol)を添加した。反応物を、110で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を

50

減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体 19-a を提供した。

【 0 1 5 8 】

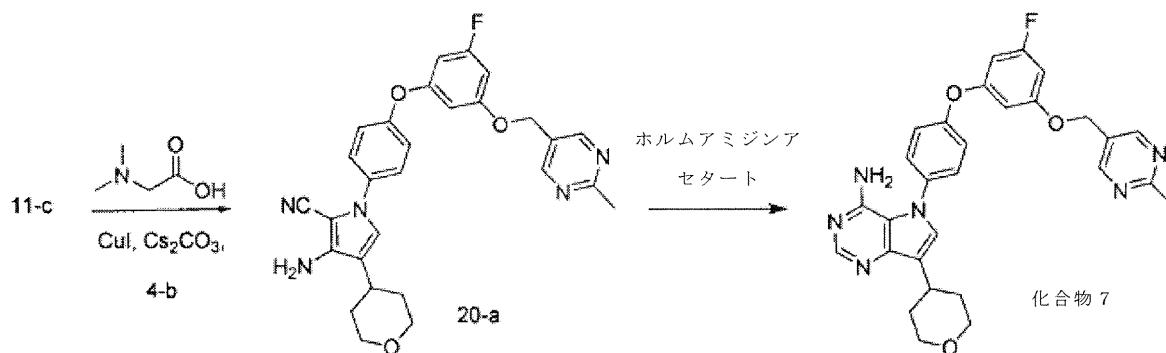
ステップ2：化合物8

メタノール(11.6ml)中の中間体19-a(564mg、1.2mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(1.2mg、11.6mmol)を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1NのHCl/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として化合物8・2HClを提供した。MS (m/z) M+H = 511.2

〔 0 1 5 9 〕

化合物 7 の合成

【化 3 5】



スキーム 20

ステップ1：中間体20-a

1,4-ジオキサン(1.5ml)中の中間体11-c(300mg, 1.1mmol)の溶液に、中間体4-b(346mg, 1.2mmol)、N,N-ジメチルグリシン(218mg, 2.2mmol)、ヨード銅(I)(133mg, 0.7mmol)、および炭酸セシウム(1.4g, 4.2mmol)を添加した。反応物を、110°Cで一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体20-aを提供了。

【 0 1 6 0 】

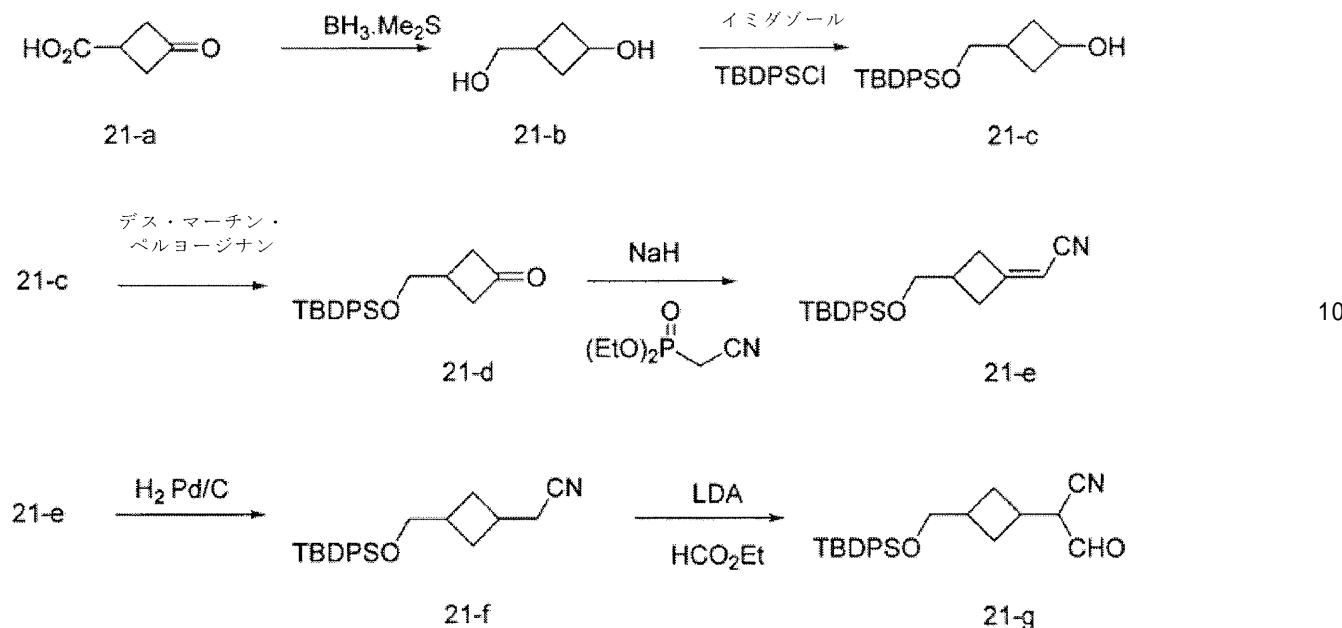
ステップ2：化合物7

メタノール(10.4ml)中の中間体20-a(520mg、1.0mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(1.1g、10.4mmol)を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発物を減圧下で除去した。0.1NのHCl/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として化合物7·2HClを提供了。MS (m/z) M+H = 527.2

[0 1 6 1]

中間体 2-1-g の合成

【化36】



スキーム 21

ステップ1：中間体 21 - b
- 15 に冷却した THF (78 ml) 中の 3 - オキソシクロブタンカルボン酸 21 - a (6.2 g, 54.8 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (38.3 ml, 77.0 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温までゆっくりと温め、一晩攪拌した。メタノールをゆっくりと添加し、揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、無色の油として中間体 21 - b を提供した。

【0162】

ステップ2：中間体 21 - c
- 10 まで冷却した THF (49.0 ml) 中の中間体 21 - b (1.0 g, 9.8 mmol) の溶液に、イミダゾール (633 mg, 9.3 mmol) および tert - ブチルジフェニルシリルクロリド (1.4 g, 9.3 mmol) を経時的に添加し、反応物を -10 で 30 分間攪拌し、次に室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、無色の油としての中間体 21 - c を提供した。

【0163】

ステップ3：中間体 21 - d
0 に冷却したジクロロメタン (229 ml) 中の中間体 21 - c (7.8 g, 22.9 mmol) の溶液に、炭酸水素ナトリウム (19.3 g, 229.0 mmol) およびデス・マーチン・ペルヨージナン (14.6 g, 34.4 mmol) を経時的に添加した。反応混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。 NaHCO_3 および酢酸エチルの飽和水溶液を残渣に添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として中間体 21 - d を提供した。

【0164】

ステップ4：中間体 21 - e
0 に冷却したジエチルエーテル (62 ml) 中の NaH (480 mg, 12.0 mmol) の懸濁物にシアノメチルホスホン酸ジエチル (25 g, 14.2 mmol) を滴下し、次に、ジエチルエーテル (62 ml) 中の中間体 21 - d (3.0 g, 8.9 mmol) の溶液を滴下した。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過

し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、無色の油として中間体 21-e を提供した。

【0165】

ステップ5：中間体 21-f

窒素下で攪拌したエタノール中の中間体 21-e (2.0 g, 5.5 mmol) の溶液に、10% Pd/C (1.2 g, 0.5 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、1気圧の水素下で一晩攪拌した。次に反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の油として中間体 21-f を提供した。

【0166】

ステップ6：中間体 21-g

-78に冷却した THF (1.7 ml) 中の中間体 21-f (1.9 g, 5.2 mmol) の溶液に、THF (2.6 ml, 5.2 mmol) 中 2.0 M の LDA の溶液を滴下した。溶液を 10 分間攪拌し、次に -78 に冷却した THF (2.2 ml) 中のギ酸エチル (406 mg, 5.5 mmol) の溶液に添加した。反応物を -78 で 30 分間攪拌し、次にゆっくりと室温まで温め、一晩攪拌した。反応物を、pH = 3 となるまで 1 N の HCl の添加によりクエンチし、次に、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機抽出物を、MgSO₄ を通して乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として中間体 21-g を提供した。

【0167】

中間体 22-c の合成

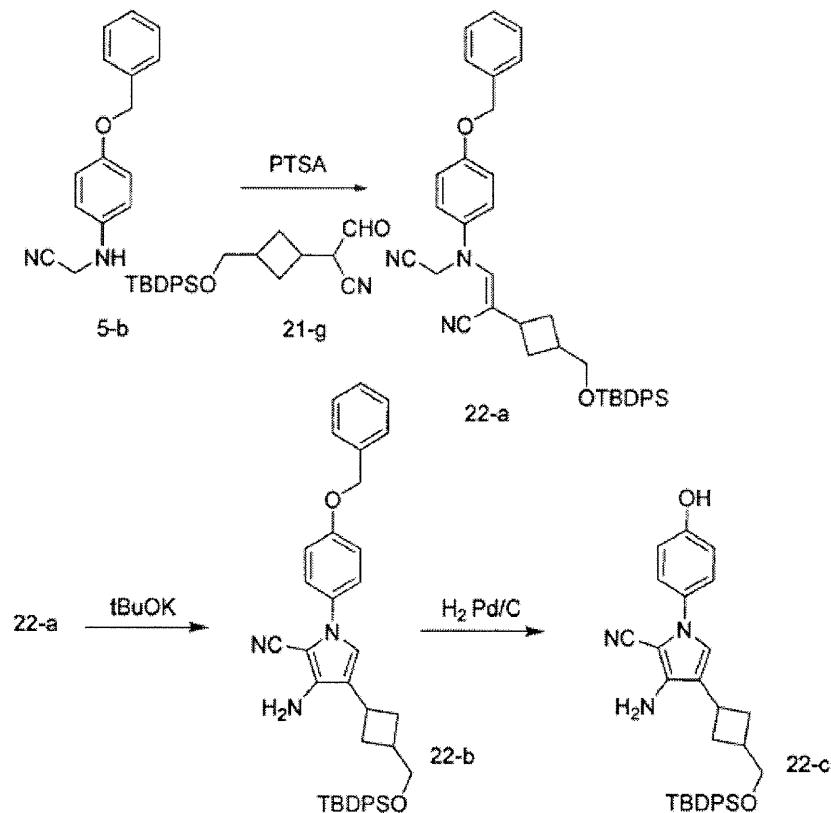
【化37】

10

20

30

40



スキーム 22

ステップ1：中間体 22-a

トルエン (20 ml) 中の中間体 5-b (1.4 g, 5.6 mmol) の溶液に、中間体 21-g (2.0 g, 5.1 mmol) および PTSA (97 mg, 0.5 mmol) を添加した。反応物を、ディーン・スターク装置を使用して一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。NaHCO₃ および酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出物を、鹹水で洗浄し、MgSO₄

50

⁴ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体としての中間体 22-a を提供した。

【0168】

ステップ2：中間体 22-b

tert-ブタノール (5.0 ml) 中の中間体 22-a (630 mg, 1.0 mmol) の溶液に、tert-ブタノール (1.1 ml, 1.1 mmol) 中 1.0 M のカリウム tert-ブトキシド溶液を添加した。反応物を 80 °C で 30 分間攪拌し、次に室温まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、褐色の固体として中間体 22-b を提供した。

10

【0169】

ステップ3：中間体 22-c

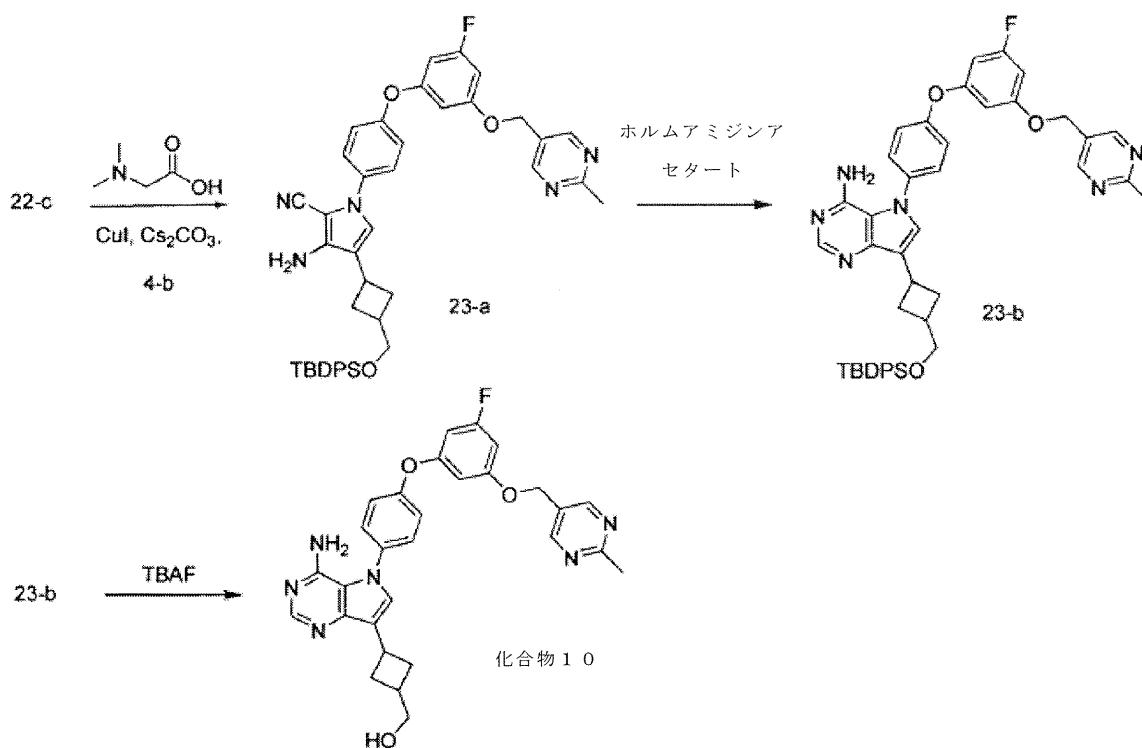
窒素下で攪拌した、酢酸エチル中の中間体 22-b (600 mg, 1.0 mmol) の溶液に 10% Pd/C (209 mg, 0.1 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、1 気圧の水素下で 3 時間攪拌した。次に反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として中間体 22-c を提供した。

【0170】

化合物 10 の合成

【化38】

20



30

スキーム 23

ステップ1：中間体 23-a

1,4-ジオキサン (0.5 ml) 中の中間体 22-c (188 mg, 0.4 mmol) の溶液に、中間体 4-b (118 mg, 0.4 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (74 mg, 0.7 mmol)、ヨード銅 (I) (45 mg, 0.2 mmol)、および炭酸セシウム (470 mg, 1.4 mmol) を添加した。反応物を 110 °C で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体 23-a を提供した。

40

50

【0171】

ステップ2：中間体23-b

イソプロパノール(2.0ml)中の中間体23-a(222mg、0.3mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセタート(1.0g、9.6mmol)を添加した。反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の泡として中間体23-bを提供した。

【0172】

ステップ3：化合物10

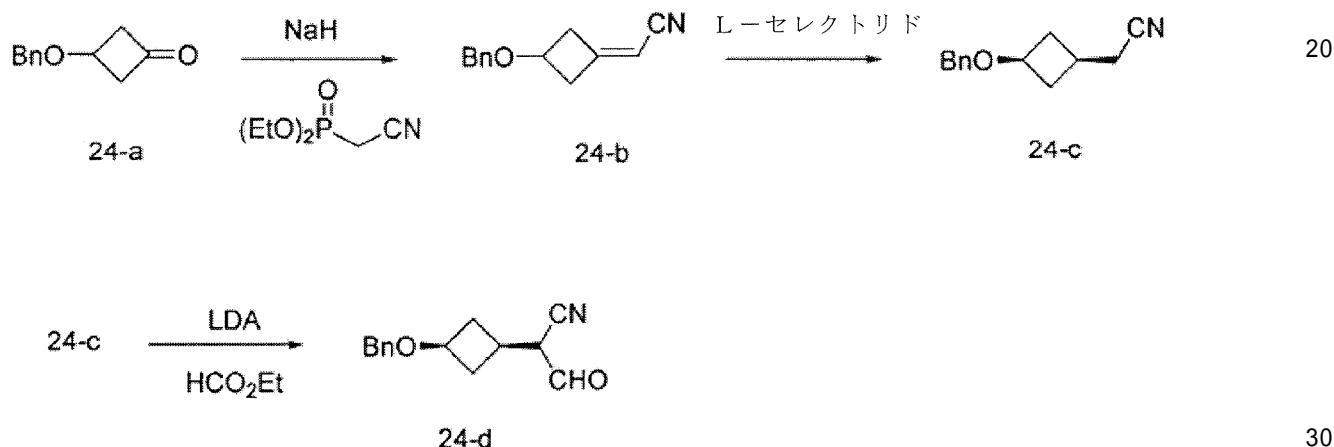
THF(2ml)中の中間体23-b(110mg、0.1mmol)の溶液に、室温でTHF(0.4ml、0.4mmol)中1.0MのTBAF溶液を添加し、次に溶液を2日間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。0.1%のギ酸/メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として化合物10(シス/トランス混合物)を提供した。MS (m/z) M+H = 527.2

10

【0173】

中間体24-dの合成

【化39】



スキーム24

【0174】

ステップ1：中間体24-b

0に冷却したTHF(16ml)中のNaH(250mg、6.2mmol)の懸濁物に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(0.3g、7.4mmol)を滴下し、次に、THF(62ml)中の中間体24-a(1.0g、5.7mmol)の溶液を滴下した。添加が完了した後、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、無色の油として中間体24-bを提供した。

40

【0175】

ステップ2：中間体24-c

-78まで冷却したエタノール(23.5ml)中の中間体24-b(940mg、4.7mmol)の溶液に、THF(5.2ml、5.2mmol)中1.0MのL-セレクトリドの溶液を添加し、反応物を完了するまで-78で攪拌した。鹹水(5.2ml)、1.0MのNaOHの水溶液(5.2ml)、および30パーセントの水性H₂O₂(2.2ml)を経時的に添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。次に、Na₂S₂O₃を添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、ベージュ色の油として中間体

50

24-c を提供した。

【0176】

ステップ3：中間体24-d

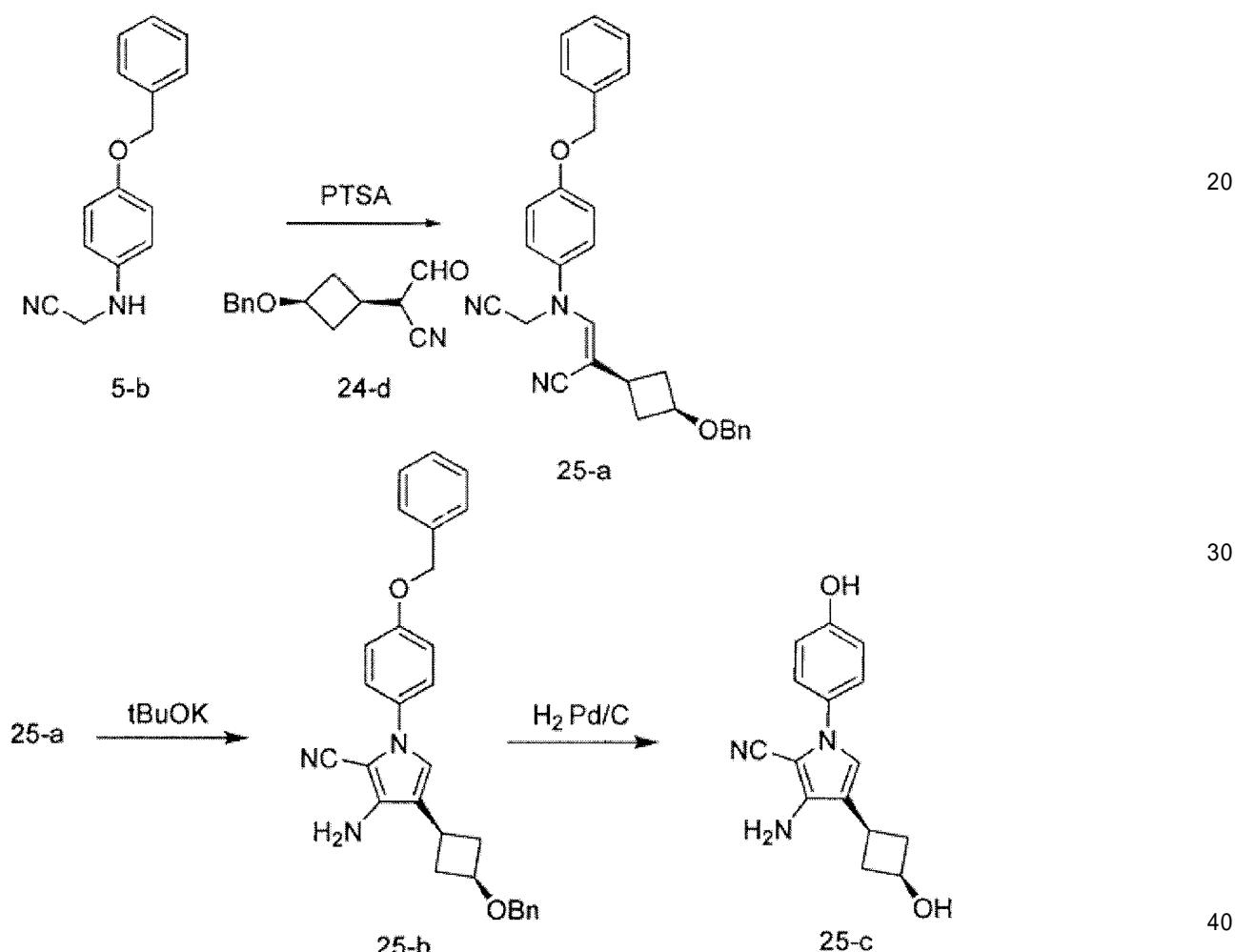
-78に冷却したTHF(19.0ml)の中の中間体24-c(860mg、4.3mmol)の溶液に、THF(2.1ml、4.2mmol)中2.0MのLDAの溶液を滴下した。この溶液を10分間攪拌し、次に、-78に冷却したTHF(2.3ml)中のギ酸エチル(380mg、5.1mmol)の溶液に添加した。この反応物を、pH=3となるまで1NのHClの添加によりクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として中間体24-dを提供した。

10

【0177】

中間体25-cの合成

【化40】



スキーム25

ステップ1：中間体25-a

トルエン(20ml)の中の中間体5-b(391mg、1.6mmol)の溶液に、中間体24-d(342mg、1.5mmol)、およびPTSA(28mg、0.1mmol)を添加した。この反応物を、ディーン・スターク装置を使用して一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。NaHCO₃および酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、水層を、酢酸エチルを用いて2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として中間体25-aを提供した。

50

〔 0 1 7 8 〕

ステップ2：中間体25-b

tert-ブタノール(2.6ml)中の中間体25-a(240mg、0.5mmol)の溶液に、tert-ブタノール(590μl、0.59mmol)中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドの溶液を添加した。この反応物を、80℃で30分間攪拌し、室温まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の固体として中間体25-bを提供了。

〔 0 1 7 9 〕

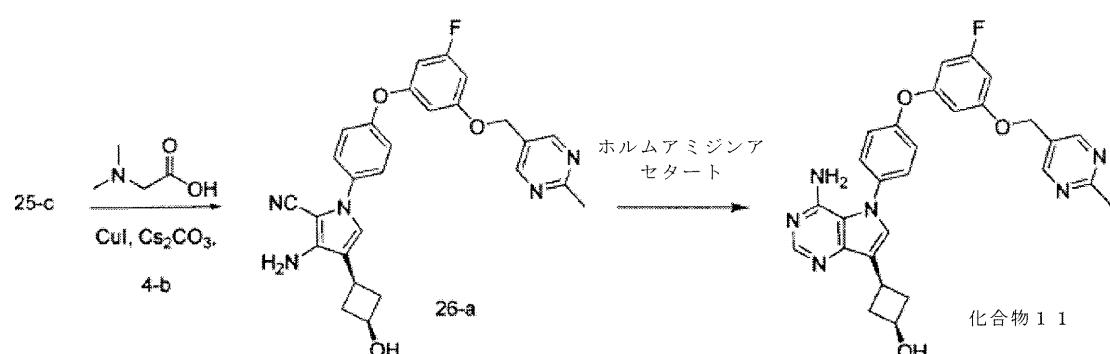
ステップ3：中間体25-c

窒素下で攪拌した、2滴の37%の水性HClを含むメタノール中の中間体25-b(115mg、0.2mmol)の溶液に、10%Pd/C(54mg、0.02mmol)を添加した。この反応混合物をH₂でバージし、1気圧の水素下で一晩攪拌した。次に反応物を、セライトを介してろ過し、ろ過物を減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体として中間体25-cを提供した。

[0 1 8 0]

化合物 11 の合成

【化 4 1】



スキーム 2.6

ステップ1：中間体26-a

1,4-ジオキサン(0.4m1)およびNMP(0.1m1)の中の中間体25-c(70mg、0.3mmol)の溶液に、中間体4-b(93mg、0.3mmol)、N,N-ジメチルグリシン(54mg、0.5mmol)、ヨード銅(I)(33mg、0.2mmol)、および炭酸セシウム(339mg、1.0mmol)を添加した。反応物を110℃で一晩加熱し、次に室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介してろ過した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、ベージュ色の泡として中間体26-aを提供した。

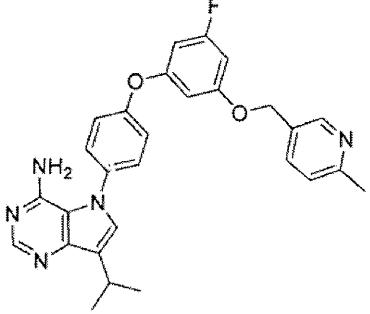
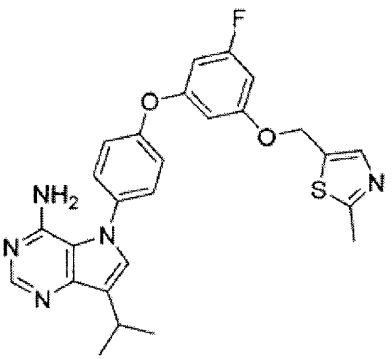
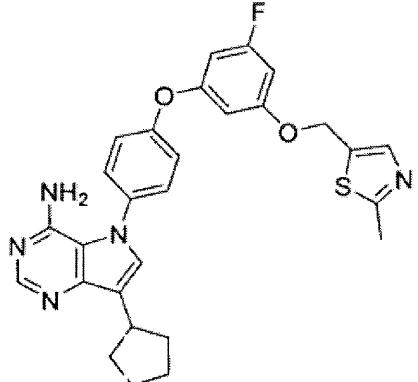
[0 1 8 1]

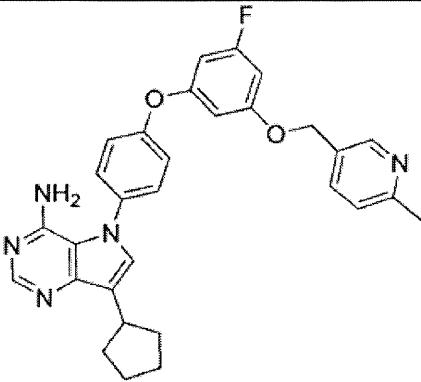
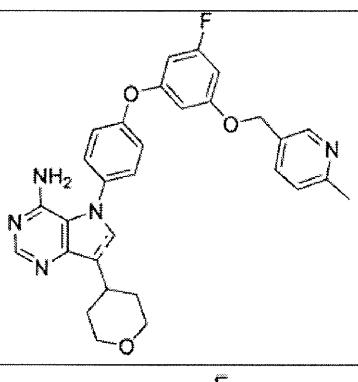
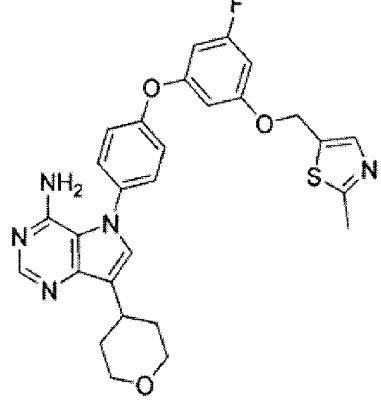
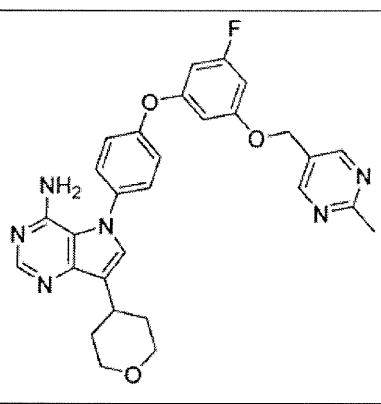
ステップ2：化合物11

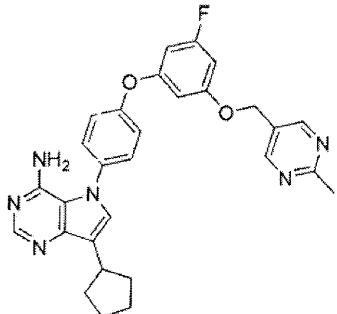
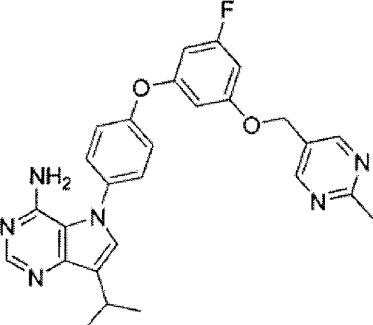
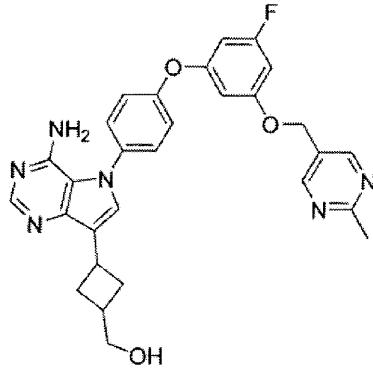
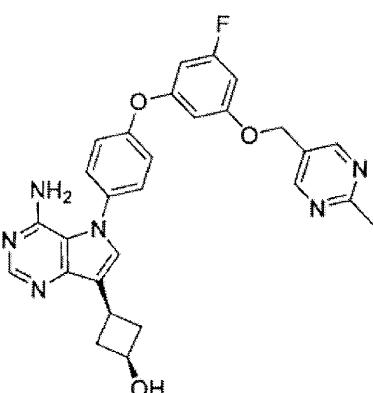
イソプロパノール (2.0 ml) 中の中間体 26-a (11 mg, 0.02 mmol) の溶液に、ホルムアミジンアセタート (100 mg, 0.9 mmol) を添加し、反応物を一晩還流で攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの飽和水溶液を添加し、有機層を分離し、鹹水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。0.1% のギ酸 / メタノール勾配で溶出した逆相クロマトグラフィーによる精製で、白色の固体として化合物 10 (シス / ブラントス混合物) を提供した。MS (m/z) $M + H = 513.2$

【表2】

表1：式Iの化合物例

化合物	構造	MS (m/z)
1		$[M+H]^+ = 484.2;$ 10
2		$[M+H]^+ = 490.1;$ 20
3		$[M+H]^+ = 516.2;$ 30

4		$[\text{M}+\text{H}]^+ = 510.2;$	10
5		$[\text{M}+\text{H}]^+ = 526.2;$	20
6		$[\text{M}+\text{H}]^+ = 532.2;$	30
7		$[\text{M}+\text{H}]^+ = 527.2;$	40

8		$[M+H]^+ = 511.2;$	10
9		$[M+H]^+ = 485.2;$	
10		$[M+H]^+ = 527.2$, または	20
11		$[M+H]^+ = 513.2.$	30
			40

【0182】

生物学的アッセイ

キナーゼ活性を測定するアッセイについて、記載される実施例でさらに詳細に説明する。

【0183】

キナーゼ阻害

Btkキナーゼ阻害アッセイ

方法A

ヒスチジンタグ付加組換えヒト完全長ブルトン型無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ (Btk) および Millipore (登録商標) 社が供給する KineASE (商標) FPF Fluorescein Green Assay の改変プロトコルを用いて、蛍光偏光法ベースのキナーゼアッセイを 384 ウェルプレートフォーマットで実施した。キナーゼ反応を 250 μM の基質、10 μM の ATP および濃度可変の被験試料の存在下、室温で 60 分間実施した。EDTA / kinease 検出試薬で反応を停止させた。500 機器で測定する蛍光偏光法により基質ペプチドのリン酸化を検出した。得られた用量反応曲線から、非線形近似曲線を用いた Graph Pad Prism (登録商標) を用いて IC₅₀ を算出した。各酵素に対する ATP の Km を実験により求め、チエン・ブルソフ式を用いて Ki 値を算出した (Cheng Y, Prusoff W.H. (1973) Relationship between the inhibition constant (K₁) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol 22 (23): 3099-108 を参照されたい)。Ki 値を表 2a および 2b に報告する。

【0184】

【表 3】

表 2a : Btk の阻害

化合物	Ki (nM)
1	a
2	a
5	a
6	a
7	a
9	a

a - Ki < 100 nM ; b - 100 nM < Ki < 1000 nM、c - Ki > 1000 nM
【0185】

方法 B

Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited 社で実施される Kinease Profiler 放射測定プロテインキナーゼアッセイを用いて、選択した化合物のヒト BTK キナーゼ (hBTK) に対する in vitro 効力を明らかにした。

【0186】

hBTK キナーゼは緩衝液で希釈し、化合物はいずれも、最終アッセイ濃度が 50 倍になるよう 100% DMSO で調製した。上記のアッセイプロトコルに詳述されるように、この化合物の作業ストックを反応の第一成分としてアッセイウェルに加えた後、残りの成分を加えた。MgATP ミックスの添加により反応を開始させた。キナーゼ反応を 250 μM の基質、10 mM の酢酸マグネシウム、[- 33P - ATP] (比活性約 500 cpm / pmol、必要に応じた濃度) および濃度可変の被験試料の存在下、室温で 40 分間実施した。アッセイの ATP 濃度には見かけの濃度 15 μM を含めた。3% リン酸溶液の添加により反応を停止させた。次いで、反応物 10 μL を P30 フィルターマットにスポットし、7.5 mM リン酸で 5 分間、3 回洗浄し、メタノールで 1 回洗浄した後、乾燥させてシンチレーション計数法に供した。さらに、陽性対照ウェルには、目的とする化合物以外の反応成分をすべて含めるが、溶媒効果を考慮して DMSO (最終濃度 2%) をウェ

10

20

30

40

50

ルに加えるほか、ブランクウェルには、反応成分をすべて含め、目的とする化合物を参照阻害剤に置き換える。これによりキナーゼ活性が打ち消され、ベースライン（残存キナーゼ活性 0 %）が確立される。EC₅₀を推定することにより各化合物の効力を報告した。

【0187】

【表4】

表2 b : Btk の阻害

化合物	EC ₅₀ (nM)
11	a

10

a - EC₅₀ < 100 nM ; b - 100 nM < EC₅₀ < 1000 nM, c - EC₅₀ > 1000 nM。

【0188】

細胞アッセイ

脾細胞増殖アッセイ

抗 IgM に応答した脾細胞の増殖は Btk の阻害によって阻止することができる。6 週齢の雄 CD1 マウス (Charles River Laboratories 社) から脾細胞を採取した。マウスの脾臓を手作業で PBS 中で破壊し、70 μm セルストレーナーを用いてろ過した後、塩化アンモニウムで赤血球を溶解させた。細胞を洗浄し、脾細胞培地 (10 % 熱不活性化 FBS、0.5 × 非必須アミノ酸、10 mM HEPES、50 μM ベータメルカプトエタノールを添加した Hyclone RPMI) に再懸濁させ、37 °C、5 % CO₂ で 2 時間インキュベートして、付着細胞を除去した。96 ウェルプレートに浮遊細胞を 1 ウェル当たり 50,000 個播種し、37 °C、5 % CO₂ で 1 時間インキュベートした。脾細胞を 10,000 nM 曲線の式 I の化合物で 1 時間、3 連で前処理した後、2.5 μg/ml の抗 IgM F(ab')₂ (Jackson Immuno Research 社) で 72 時間、細胞増殖を刺激した。CellTiter-Glo Luminescent Assay (Promega 社) により細胞増殖を測定した。GraphPad Prism ソフトウェアを用いて、用量反応化合物曲線から EC₅₀ 値（賦形剤処置対照と比較した化合物存在下での 50 % 増殖）を算出した。

20

【0189】

EC₅₀ 値を表3に報告する。

【0190】

30

【表5】

表3：脾細胞増殖の阻害

化合物	EC ₅₀ (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a
5	a
6	a
7	a
8	a
9	a
10	a
11	a

10

20

a - EC₅₀ < 100 nM ; b - 100 nM < EC₅₀ < 1000 nM, c - EC₅₀ > 1000 nM.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2014/000836															
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 487/04 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), A61P 19/02 (2006.01), A61P 37/06 (2006.01), C07C 255/17 (2006.01), C07C 255/24 (2006.01) (more IPCs on the last page)</p>																	
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D 487/04 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), A61P 19/02 (2006.01), A61P 37/06 (2006.01), C07C 255/17 (2006.01), C07C 255/24 (2006.01) C07D 207/34 (2006.01), C07D 213/30 (2006.01), C07D 239/26 (2006.01), C07D 277/24 (2006.01), C07D 309/06 (2006.01), C07D 405/04 (2006.01)</p>																	
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) CAS Database (Registry, CAPLUS, CASREACT, MARPAT), Questel Orbit (keywords: protein kinase, pyrrolo+, pyrimidin+)</p>																	
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">CA 2 385 769 A1 (Hirst et al) 22 March 2001 (22-03-2001) Page 10, formula 2; page 17, line 1 to page 18, line 25; page 21, lines 23-26; page 62, lines 18-21; page 81, line 10-22</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-5, 7, 8, 12-41</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">6, 9-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">P, Y</td> <td style="padding: 2px;">CA 2 782 774 A1 (Laurent et al) 06 January 2014 (06-01-2014) The whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-41</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 97/49706 (Altmann et al) 31 December 1997 (31-12-1997) The whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-39</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CA 2 385 769 A1 (Hirst et al) 22 March 2001 (22-03-2001) Page 10, formula 2; page 17, line 1 to page 18, line 25; page 21, lines 23-26; page 62, lines 18-21; page 81, line 10-22	1-5, 7, 8, 12-41	A		6, 9-11	P, Y	CA 2 782 774 A1 (Laurent et al) 06 January 2014 (06-01-2014) The whole document	1-41	A	WO 97/49706 (Altmann et al) 31 December 1997 (31-12-1997) The whole document	1-39
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	CA 2 385 769 A1 (Hirst et al) 22 March 2001 (22-03-2001) Page 10, formula 2; page 17, line 1 to page 18, line 25; page 21, lines 23-26; page 62, lines 18-21; page 81, line 10-22	1-5, 7, 8, 12-41															
A		6, 9-11															
P, Y	CA 2 782 774 A1 (Laurent et al) 06 January 2014 (06-01-2014) The whole document	1-41															
A	WO 97/49706 (Altmann et al) 31 December 1997 (31-12-1997) The whole document	1-39															
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p>																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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 03 February 2015 (03-02-2015)		Date of mailing of the international search report 24 February 2015 (24-02-2015)															
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer May Ling Nung (819) 997-2939															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2014/000836
Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 		
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:</p> <p>Group A - Claims 1-41 are directed to a compound of formula I or II, a process of preparing said compound, a pharmaceutical composition comprising said compound and use thereof; and</p> <p>Group B - Claim 42 is directed to intermediate compounds.</p> <p>Unity of invention is not considered to be present among Groups A and B as the intermediates and the final product, namely compound of formula I, do not share the same essential structural element, which is in this case a 5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidine. Furthermore, the intermediates and the final product are not technically closely interrelated. As such the subject matter of Groups A and B cannot be considered so linked as to form a unified concept.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.: 4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.: 1-41 		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2014/000836

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2385769A1	22 March 2001 (22-03-2001)	CA2385769A1 AR029766A1 AT380814T AU7491400A BG106585A BR0014075A CN1390220A CY1107886T1 CZ20020934A3 DE60037455D1 DE60037455T2 DK1268481T3 EP1268481A2 EP1268481B1 ES2299434T3 HU0303363A2 IL148719D0 JP2003509427A MXPA02002938A NO20021329D0 NO20021329A NZ517759A PL354241A1 PT1268481E SI1268481T1 SK37920D02A3 TR200201506T2 US7071199B1 WO0119828A2 WO0119828A3 ZA200202122A	22 March 2001 (22-03-2001) 16 July 2003 (16-07-2003) 15 December 2007 (15-12-2007) 17 April 2001 (17-04-2001) 31 March 2003 (31-03-2003) 16 July 2002 (16-07-2002) 08 January 2003 (08-01-2003) 19 June 2013 (19-06-2013) 17 July 2002 (17-07-2002) 24 January 2008 (24-01-2008) 27 November 2008 (27-11-2008) 05 May 2008 (05-05-2008) 02 January 2003 (02-01-2003) 12 December 2007 (12-12-2007) 01 June 2008 (01-06-2008) 28 July 2004 (28-07-2004) 12 September 2002 (12-09-2002) 11 March 2003 (11-03-2003) 06 December 2004 (06-12-2004) 18 March 2002 (18-03-2002) 21 May 2002 (21-05-2002) 30 April 2004 (30-04-2004) 29 December 2003 (29-12-2003) 19 March 2008 (19-03-2008) 30 June 2008 (30-06-2008) 11 September 2003 (11-09-2003) 21 October 2002 (21-10-2002) 04 July 2006 (04-07-2006) 22 March 2001 (22-03-2001) 04 October 2001 (04-10-2001) 27 August 2003 (27-08-2003)
CA2782774A1	06 January 2014 (06-01-2014)	CA2782774A1 WO2014005217A1 CA2878332 A1	06 January 2014 (06-01-2014) 09 January 2014 (09-01-2014) 09 January 2014 (09-01-2014)
WO9749706A1	31 December 1997 (31-12-1997)	WO9749706A1 AU3176297A	31 December 1997 (31-12-1997) 14 January 1998 (14-01-1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2014/000836

C07D 207/34 (2006.01), **C07D 213/30** (2006.01), **C07D 239/26** (2006.01), **C07D 277/24** (2006.01),
C07D 309/06 (2006.01), **C07D 405/04** (2006.01)

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 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 K 49/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 49/00 A
		A 6 1 K 49/00 C
		A 6 1 K 49/02 A
		A 6 1 K 31/519

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H, N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ローラン, アラン

カナダ、エイチ4ピー・2ティ4、ケベック、モントリオール、スウィート100、アヴニュ・ロ
ワイヤルムン6111番、ファーマサイエンス・インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ローズ, ヤニック

カナダ、エイチ4ピー・2ティ4、ケベック、モントリオール、スウィート100、アヴニュ・ロ
ワイヤルムン6111番、ファーマサイエンス・インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 FF04 FF10 GG04 HH04
4C084 AA19 NA14 ZA36 ZA54 ZB07 ZB11 ZB26 ZB31 ZC20 ZC41
ZC412 ZC75 ZC752
4C085 HH03 HH07 HH11 HH20 KA27 KA28 KA29 LL01 LL07 LL18
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZA54
ZB07 ZB11 ZB26 ZB31 ZC20 ZC41 ZC75