

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7065840号
(P7065840)

(45)発行日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(24)登録日 令和4年4月28日(2022.4.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/48 (2006.01)

C 0 7 D 239/48

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 18 (全64頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-519620(P2019-519620)

(86)(22)出願日 平成29年6月26日(2017.6.26)

(65)公表番号 特表2019-518796(P2019-518796
A)

(43)公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/039273

(87)国際公開番号 WO2018/005356

(87)国際公開日 平成30年1月4日(2018.1.4)

審査請求日 令和2年6月23日(2020.6.23)

(31)優先権主張番号 62/355,189

(32)優先日 平成28年6月27日(2016.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 504294145

ライジェル ファーマシューティカルズ,
インコーポレイテッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
8 0, サウス サン フランシスコ, ヴ
ェテランズ ブールバード 1 1 8 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

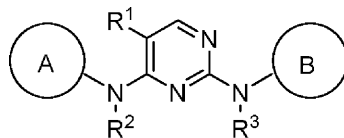
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2, 4-ジアミノ-ピリミジン化合物ならびに該化合物の作製法および使用法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

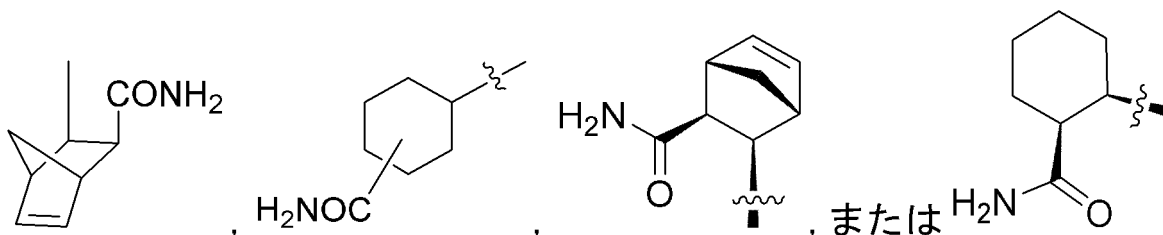
式1を有する化合物またはその塩：



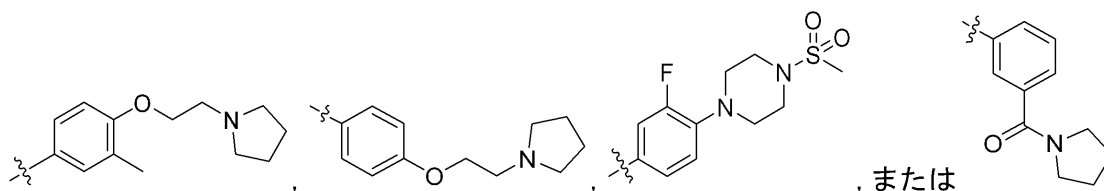
式 1

式中、

環Aは



から選択され；
環Bは



から選択され；

R¹は(C1-C10)アルキル、(C3-C10)シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；かつ

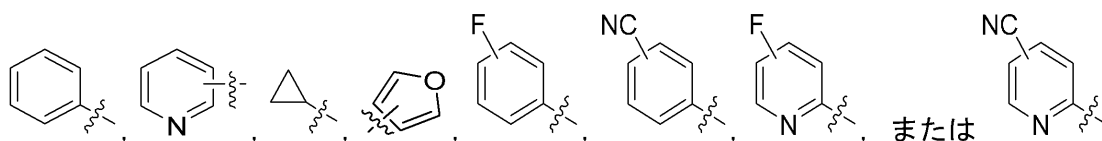
R²およびR³は独立に水素または(C1-C6)アルキルである。

【請求項2】

R¹がアリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

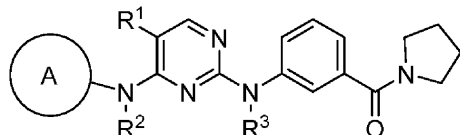
R¹がCH₃、



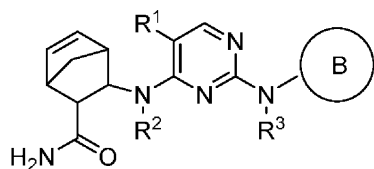
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

以下から選択される式を有する、請求項1に記載の化合物：



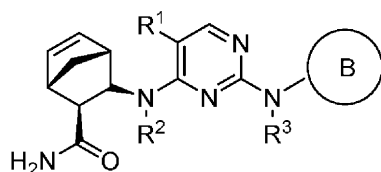
、または



式中、A環、B環、R¹、R²およびR³は請求項1に記載の通りである。

【請求項5】

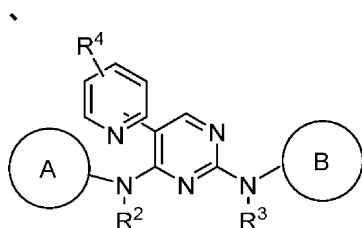
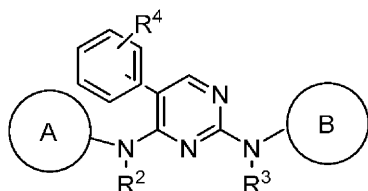
下記式を有する、請求項4に記載の化合物：



。

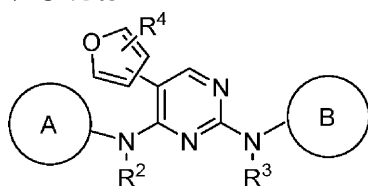
【請求項6】

以下から選択される式を有する、請求項1に記載の化合物：



10

、または



20

式中、A環、B環、R²およびR³は上記請求項1に記載の通りであり、かつR⁴は(C1-C6)アルキル、シアノ、ハロおよび水素から選択される。

【請求項7】

R⁴がメチルである、請求項6に記載の化合物。

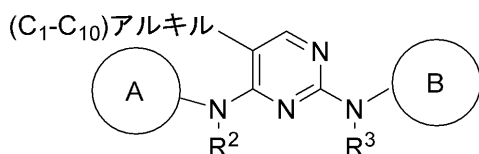
【請求項8】

R⁴がフルオロである、請求項6に記載の化合物。

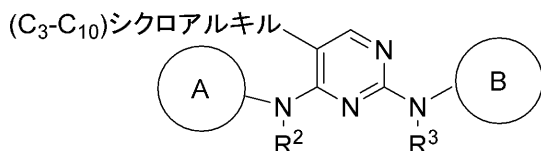
【請求項9】

以下から選択される式を有する、請求項1に記載の化合物：

30



、または



40

式中、A環、B環、ならびにR²およびR³は上記請求項1に記載の通りである。

【請求項10】

(C1-C10)アルキルがメチルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

(C3-C10)シクロアルキルがシクロプロピルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニ

50

ル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミ
ノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カル
ボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ア
ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミ
ジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ
)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

10

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミ
ノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリ
ミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ア
ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ア
ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)
アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

20

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)
アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)
アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ア
ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ア
ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フ
ェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサ
ミド、

30

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フ
ェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサ
ミド、

1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピ
リミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミ
ジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、または

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)
ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

40

から選択される、化合物。

【請求項 13】

請求項1に記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

請求項1に記載の化合物の有効量を含む、対象におけるIRAKタンパク質および/またはTA
Kタンパク質を阻害するための薬学的組成物。

【請求項 15】

IRAKタンパク質がIRAK4である、請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

TAKタンパク質がTAK1である、請求項14に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 17】

薬学的に許容される賦形剤と、以下：

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-プロモ-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-プロモ-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

またはその組み合わせから選択される化合物とを含む、薬学的組成物。

【請求項 18】

以下：

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-プロモ-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 (1S,2S,3R,4R)-3-((5-プロモ-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
 またはその組み合わせから選択される化合物の有効量を含む、対象におけるIRAKタンパク質および/またはTAKタンパク質を阻害するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年6月27日提出の米国特許仮出願第62/355,189号の恩典を主張し、その開示は全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

本開示は、2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、特に5-アリール-2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、ならびに該化合物の作製法、およびインターロイキン受容体関連キナーゼ (IRAK) を阻害するため、およびIRAKに関連する疾患および状態を処置するためなどの、該化合物

10

20

30

40

50

の使用法の態様に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）は、toll様受容体（TLR）およびインターロイキン-1受容体（IL-1R）シグナル伝達プロセスなどの、シグナル伝達プロセスの重要なメディエーターである。IRAKは、炎症、アポトーシス、および細胞分化を制御するシグナル伝達ネットワークの調節に関係づけられている。ヒトゲノム中で4つのIRAK遺伝子（IRAK1、IRAK2、IRAK3およびIRAK4）が同定されており、別個の、重複しない生物学的役割が、試験によって明らかにされている。IRAK1およびIRAK4は、キナーゼ活性を示すことが判明している。

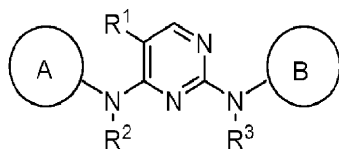
10

【発明の概要】

【0004】

概要

本発明の範囲内の一定の化合物は式1



式 1

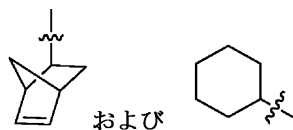
20

またはその塩もしくはプロドラッグを有する。式1に関して、環Aは(C6-C12)シクロアルキル、(C6-C12)シクロアルケニル、(C6-C12)ビスシクロアルキルおよび(C6-C12)ビスシクロアルケニルなどの脂環式から選択され；環Bはアリールおよびヘテロアリールから選択され；R¹は(C1-C10)アルキル、(C3-C10)シクロアルキル、ハロ、アリール、およびヘテロアリール、最も典型的にはアリールおよびヘテロアリールから選択され；かつR²およびR³は独立に水素および(C1-C6)アルキル、特にメチルから選択される。

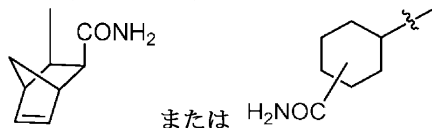
【0005】

特定の態様について、A環は

30



から選択された。一定の開示する態様は、置換A環、特に置換(C6-C12)シクロアルキル、(C6-C12)シクロアルケニル、(C6-C12)ビスシクロアルキルまたは(C6-C12)ビスシクロアルケニル環、特にカルボキサミド置換(C6-C12)シクロアルキル、(C6-C12)シクロアルケニル、(C6-C12)ビスシクロアルキルまたは(C6-C12)ビスシクロアルケニル環、例えば



40

から選択されるA環を含む化合物に関する。

【0006】

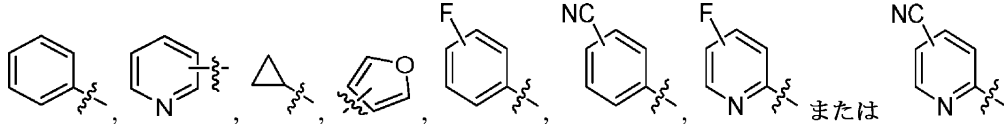
B環も、置換環、例えば一、二、または三置換環、特に一、二、または三置換フェニル環であり得る。一定の態様は、(C1-10)アミド、(C3-C10)シクロアミド、(C1-C10)アルキル基、例えばメチル、(C1-C10)アルコキシル基、(C3-C10)シクロアルコキシル基、ハロゲン、例えばフルオロ、(C3-C10)シクロアルキル基、または(C3-C10)ヘテロシクロアル

50

キル基で置換されたB環を含む化合物に関する。

【0007】

一定の開示する態様について、 R^1 はメチル、シクロプロピル、フルオロ、フェニル、ピリジルまたはフラニル、特にフェニル、置換フェニル、ピリジル、置換ピリジル、フラニルまたは置換フラニル、例えばハロフェニル、ハロピリジル、シアノフェニルまたはシアノピリジルである。特定の態様について、 R^1 は CH_3 、

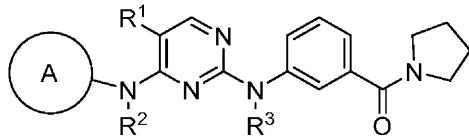


10

である。

【0008】

本発明の範囲内の化合物は、以下に示す式の1つまたは複数を満たしてもよく、ここでA環、B環、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式1に関して前述した通り、そのような式のそれぞれについて適切なものである。



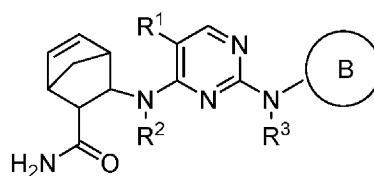
式 2

20

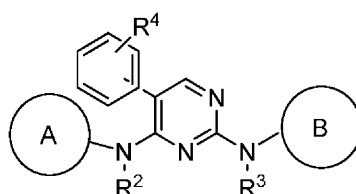
30

40

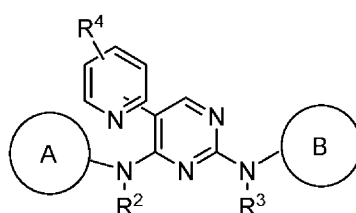
50



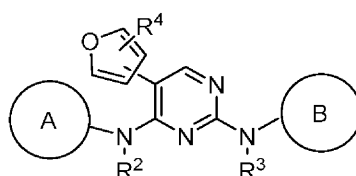
式 3



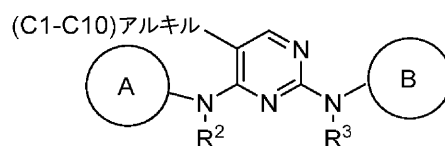
式 4



式 5

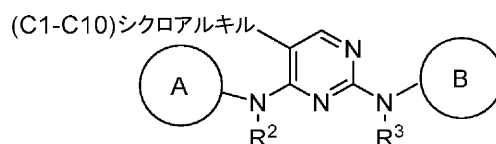


式 6



式 16

または



式 20

。式4～6に関して、R⁴は(C1-C6)アルキル、特にメチル、シアノ、ハロ、特にフルオロ、および水素から選択される。

【0009】

本開示の化合物は、0.003 μM～3.7 μMのIRAK4 IC₅₀；0.008 μM～132 μMのTAK1 IC₅₀；および1～450のIRAK4/TAK1選択性を有する。特定の化合物は、100～500のIRAK4/TAK1選択性を有する5-アリール置換ピリミジンジアミン、特に400を超えるIRAK4/TAK1選択性を有するハロフェニル置換ピリミジンジアミンまたは150を超えるIRAK4/TAK1選択性を有するシアノフェニル置換ピリミジンジアミンである。

【0010】

10

20

30

40

50

本発明の範囲内の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む組成物も開示する。そのような組成物は少なくとも1つの追加の治療剤も含み得る。

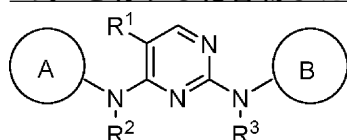
【0011】

化合物の使用法の1つの開示する態様は、タンパク質、特にIRAKおよび/またはTAKタンパク質、特にIRAK 1、IRAK4、TAK1およびその組み合わせの阻害であって、タンパク質を、エキスピボ、インピボ、またはインピトロのいずれかで、本発明の範囲内の化合物の有効量と接触させる段階を含む阻害を含む。方法は、本発明の範囲内の化合物の有効量を対象に投与する段階、特に、開示する5-アリール置換ピリミジンジアミンは典型的には100~500のIRAK4/TAK1選択性を有するため、TAK1よりもIRAK 1およびIRAK4の少なくとも1つを選択的に阻害する化合物を対象に投与する段階を含み得る。開示するハロフェニル置換ピリミジンジアミンは、例えば、400を超えるIRAK4/TAK1選択性を有し、シアノフェニル置換ピリミジンジアミンは150を超えるIRAK4/TAK1選択性を有する。

10

[本発明1001]

式1を有する化合物またはその塩もしくはプロドラッグ：



式 1

20

式中、

環Aは脂環式であり；

環Bはアリールおよびヘテロアリールから選択され；

R¹は(C1-C10)アルキル、(C3-C10)シクロアルキル、ハロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；かつ

R²およびR³は独立に水素および(C1-C6)アルキルから選択される。

[本発明1002]

環Aが置換環である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

環Aがカルボキサミド(-CONH₂)置換環である、本発明1002~1003のいずれかの化合物。

30

[本発明1004]

環Aがカルボキサミド置換(C6-C12)シクロアルキル、(C6-C12)シクロアルケニル、(C6-C12)ビスシクロアルキルまたは(C6-C12)ビスシクロアルケニル環である、本発明1003の化合物。

[本発明1005]

環Bが置換環である、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

環Bが一、二または三置換フェニル環である、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

環Bが、(C1-10)アミド、(C3-C10)シクロアミド、(C1-C10)アルキル、(C1-C10)アルコキシル、(C3-C10)シクロアルコキシル、ハロ、(C3-C10)シクロアルキルおよび(C3-C10)ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で置換されている、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

40

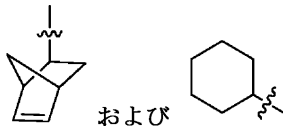
[本発明1008]

置換基がメチルまたはフルオロである、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

A環が

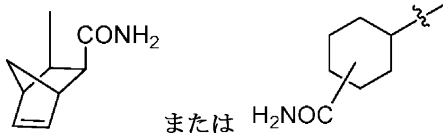
50



から選択される、本発明1001~1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

A環が

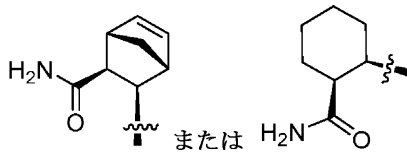


10

から選択される、本発明1001~1008のいずれかの化合物。

[本発明1011]

A環が

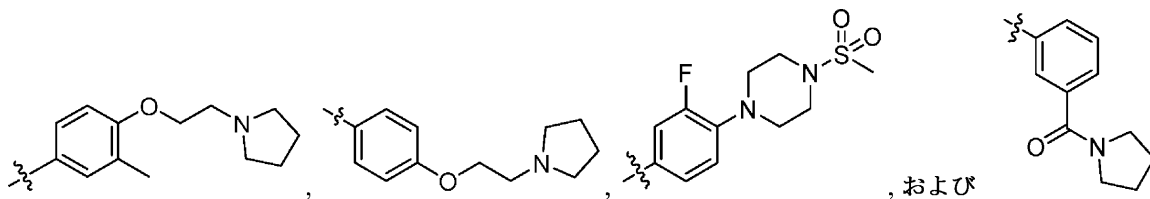


20

である、本発明1001~1008のいずれかの化合物。

[本発明1012]

B環が



30

から選択される、本発明1001~1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

R¹がアリールまたはヘテロアリールである、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

R¹がメチル、シクロプロピル、フルオロ、フェニル、ピリジルまたはフラニルである、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R¹がフェニル、ピリジルまたはフラニルである、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

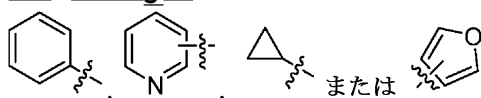
R¹が置換アリールまたは置換ヘテロアリールである、本発明1013の化合物。

[本発明1017]

R¹がハロフェニル、ハロピリジル、シアノフェニルまたはシアノピリジルである、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

R¹がCH₃、

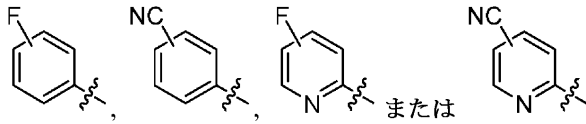


50

である、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R¹が



である、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

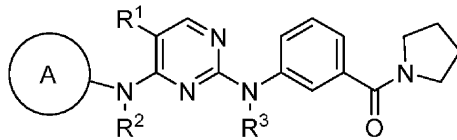
[本発明1020]

R²およびR³が独立に水素または(C1-C6)アルキルである、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

10

[本発明1021]

以下の式2を有する、本発明1001の化合物：



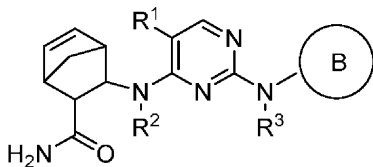
式 2

式中、A環、ならびにR¹、R²およびR³は本発明1001の通りである。

20

[本発明1022]

式3を有する、本発明1001の化合物：



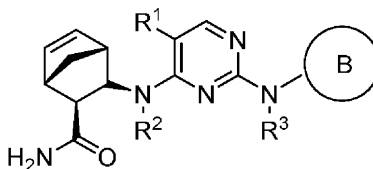
式 3

式中、B環、ならびにR¹、R²およびR³は上記本発明1001の通りである。

30

[本発明1023]

下記式を有する、本発明1022の化合物：



。

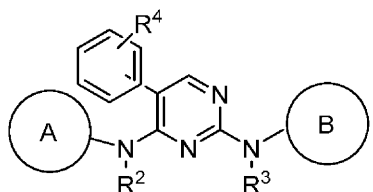
[本発明1024]

5-アリール置換ピリミジンジアミンを含む、本発明1001の化合物。

40

[本発明1025]

式4を有する、本発明1001の化合物：



式 4

50

式中、A環、B環、R²およびR³は上記本発明1001の通りであり、かつR⁴は(C1-C6)アルキル、シアノ、ハロおよび水素から選択される。

[本発明1026]

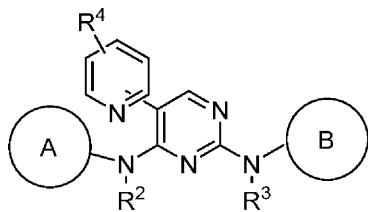
R⁴がメチルである、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

R⁴がフルオロである、本発明1025の化合物。

[本発明1028]

式5を有する、本発明1001の化合物：



式 5

10

式中、A環、B環、R²およびR³は上記本発明1001の通りであり、かつR⁴は(C1-C6)アルキル、シアノ、ハロおよび水素から選択される。

[本発明1029]

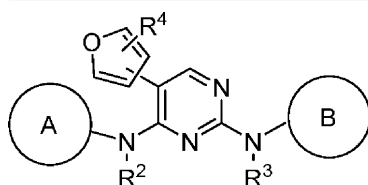
R⁴がメチルである、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

R⁴がフルオロである、本発明1028の化合物。

[本発明1031]

式6を有する、本発明1001の化合物：



式 6

20

30

式中、A環、B環、ならびにR²およびR³は上記本発明1001の通りであり、かつR⁴は(C1-C6)アルキル、シアノ、ハロおよび水素から選択される。

[本発明1032]

R⁴がメチルである、本発明1031の化合物。

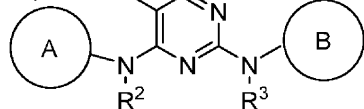
[本発明1033]

R⁴がフルオロである、本発明1031の化合物。

[本発明1034]

式7を有する、本発明1001の化合物：

(C1-C10)アルキル



式 7

40

式中、A環、B環、ならびにR²およびR³は上記本発明1001の通りである。

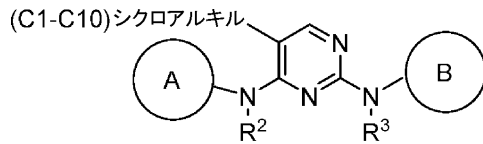
[本発明1035]

(C1-C10)アルキルがメチルである、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

式8を有する、本発明1001の化合物：

50



式 8

式中、A環、B環、R²およびR³は上記本発明1001の通りである。

[本発明1037]

(C1-C10)シクロアルキルがシクロプロピルである、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

0.003 μM～3.7 μMのIRAK4 IC₅₀を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1039]

0.008 μM～132 μMのTAK1 IC₅₀を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1040]

1～450のIRAK4/TAK1選択性を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1041]

100～500のIRAK4/TAK1選択性を有する5-アリール置換ピリミジンジアミンを含む、本発明1001の化合物。

[本発明1042]

400を超えるIRAK4/TAK1選択性を有する5-ハロフェニル置換ピリミジンジアミンを含む、本発明1001の化合物。

[本発明1043]

150を超えるIRAK4/TAK1選択性を有する5-シアノフェニル置換ピリミジンジアミンを含む、本発明1001の化合物。

[本発明1044]

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

ル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド、
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
である、化合物。

[本発明1045]

本発明1001～1044のいずれかの化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

[本発明1046]

少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含む、本発明1045の組成物。

[本発明1047]

本発明1001～1044のいずれかの化合物または本発明1045～1046のいずれかの組成物の治療的有効量を、その必要がある対象に投与する段階を含む、方法。

[本発明1048]

タンパク質を阻害するための方法であって、該タンパク質を本発明1001～1044のいずれかの化合物または本発明1045～1046のいずれかの組成物の有効量と接触させる段階を含む、方法。

[本発明1049]

前記タンパク質がIRAKタンパク質、TAKタンパク質、またはその両方である、本発明1048の方法。

[本発明1050]

IRAKタンパク質がIRAK4であり、かつTAKタンパク質がTAK1である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記化合物が0.003 μ M～3.7 μ MのIRAK4 IC₅₀を有する、本発明1048の方法。

[本発明1052]

前記化合物が0.008 μ M～132 μ MのTAK1 IC₅₀を有する、本発明1048の方法。

[本発明1053]

TAK1よりもIRAK4を選択的に阻害する化合物を投与する段階を含む、本発明1048の方法。

[本発明1054]

前記化合物が1～450のIRAK4/TAK1選択性を有する、本発明1053の方法。

[本発明1055]

前記化合物が、100～500のIRAK4/TAK1選択性を有する5-アリーール置換ピリミジンジアミンである、本発明1053の方法。

[本発明1056]

前記化合物が、400を超えるIRAK4/TAK1選択性を有するハロフェニル置換ピリミジン

10

20

30

40

50

ジアミンである、本発明1053の方法。

[本発明1057]

前記化合物が、150を超えるIRAK4/TAK1選択性を有するシアノフェニル置換ピリジンジアミンである、本発明1053の方法。

[本発明1058]

IRAKまたはTAKタンパク質を阻害するための方法において用いるための、本発明1001～1044のいずれかの組成物、または本発明1045～1046のいずれかの組成物。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】 IRAK1/4の阻害によるIL-23の阻止を含む初代細胞検定の原理を示す模式図である。

10

【図2】 TAK1がIL1RおよびTNFRシグナル伝達の両方に共通であり、IRAK1/4はそうではない、TAK1選択性についての細胞検定を示す模式図である。

【図3】 本発明の例示的化合物の結合を示すIRAK4の結晶構造である。

【図4】 本発明の例示的化合物の結合を示すTAK1の結晶構造である。

【図5A】 図5および5Aは、IL-1 β によって誘導したIL-6の阻害を示す急性マウスモデル、ならびに本発明の一定の例示的化合物を用いて得た結果に関する。

【図5B】 本発明の一定の例示的化合物を用いて得た結果に関する。

【図6】 炎症誘発性遺伝子転写経路を阻害するためのIRAK阻害剤の使用を示す模式図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0013】

詳細な説明

I. 定義

用語および方法の以下の説明は、本開示をより良く記載するため、および本開示の実施において当業者を導くために提供する。単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、1つまたは複数を意味する。「または」なる用語は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、述べられた択一的要素の1つの要素または複数の要素の組み合わせを意味する。本明細書において用いられる「含む(comprises)」は「含む(includes)」を意味する。したがって、「AまたはBを含むこと」は、追加の要素を除外することなく、「A、B、またはAおよびBを含むこと」を意味する。本明細書において引用する特許および特許出願を含む、すべての参考文献は、参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0014】

特に記載がないかぎり、本明細書または特許請求の範囲において用いられる、構成成分の量、分子量、パーセンテージ、温度、時間などを表すすべての数は、「約」なる用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、特に記載がないかぎり、暗に、または明白に、示された数値パラメーターは、標準の試験条件/方法の下での所望の特性および/または検出限界に依存し得る近似値である。論じられた先行技術から態様を直接的かつ明白に区別する場合、態様の数は「約」なる語が示されないかぎり近似値ではない。

40

【0015】

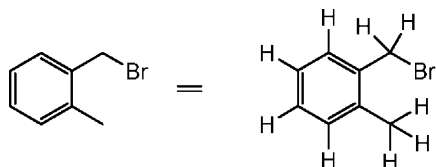
そうではないと説明されないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価の方法および材料を、本開示の実施または試験において用いることができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。

【0016】

化学構造が示されるか、または記載される場合、そうではないと明らかに示されないかぎり、すべての炭素は、各炭素が4の原子価に一致するように、水素を含むと想定される。例えば、以下の図の左側の構造において、9つの水素原子があると暗示される。9つの水素

50

原子は右側の構造に示す。



【0017】

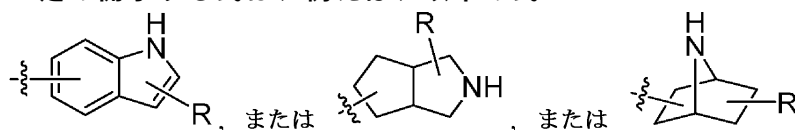
時に、構造中の特定の原子が水素または水素原子を有するとして、文字式、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ で記載される。当業者であれば、前述の記述技術は、有機構造の記載に簡潔さおよび単純さを提供するために、化学の分野において一般的であることを理解するであろう。

【0018】

当業者であれば、特定の化合物をさらに記載するために、定義を組み合わせ得ることを理解するであろう。例えば、ヒドロキシ脂肪族とは、ヒドロキシ ($-\text{OH}$) 基で置換された脂肪族基を意味し、ハロアルキルアリールとは、アルキル基で置換されたアリール基であって、アルキル基もハロゲンで置換されている基を意味する。

【0019】

一定の開示する式は、例えば、以下の式



のように、R基の可変性の位置を示すために、1つまたは複数の「浮遊」基を含んでもよい。特に記載がないかぎり、「浮遊」基は、結合から化学的に安定な化合物が生じるかぎり、環系上の示された、暗示された、または明白に定義された水素に置き換わることにより、環系の任意の原子に結合されてもよい。

【0020】

本明細書において用いられる「置換（された）」なる用語は、用語内のすべての後続の修飾語句に関連し、例えば、「置換アリール C_{1-8} アルキル」なる用語において、置換はアリール C_{1-8} アルキル基の「 C_{1-8} アルキル」部分、「アリール」部分または両方の部分で起こってもよい。同じく、例として、アルキルは置換シクロアルキル基を含む。

【0021】

「置換（された）」は、特定の基または部分を修飾するために用いる場合、特定の基または部分の少なくとも1つ、おそらくは複数の水素原子が独立に置換成分または置換基で置き換えられ、例示的置換基を以下に定義する。文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、または「無置換」もしくは「置換」のいずれかであると明らかに定義されないかぎり、基、部分または置換基は置換されていても、または無置換でもよい。したがって、本明細書において規定する任意の基は無置換でも、または置換されていてもよい。特定の態様において、置換基は置換されていると明白に定義されてもよく、またはされなくてもよいが、置換されていてもよいことがなお企図される。例えば、「アルキル」置換基は無置換でも、または置換されていてもよいが、「無置換アルキル」は置換されていなくてもよい。

【0022】

指定の基または部分における飽和炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わるための「置換成分」または「置換基」は、特に記載がないかぎり、 $-\text{R}^{60}$ 、ハロ、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 、ハロアルキル、ペルハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{SO}_3-\text{M}^+$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_3-\text{M}^+$ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2\text{M}^{2+}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}-\text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{CO}_2$ 、 M^+ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})(\text{R}^{80})$

)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂-M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂-M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰および-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰は1、2、または3つのOHで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり；各R⁷⁰は各出現に対して独立に水素またはR⁶⁰であり；各R⁸⁰は各出現に対して独立にR⁷⁰であるか、または2つのR⁸⁰基はそれらが結合している窒素原子と一緒になって3～7員ヘテロアリシクリルを形成し、これはO、NおよびSから選択される1～4つの同じまたは異なる追加のヘテロ原子を任意に含み、そのうちNは任意にHまたはC₁₋₃アルキル置換を有し；かつ各M⁺は正味1の正電荷を有する対イオンである。各M⁺は各出現に対して独立に、例えば、K⁺、Na⁺、Li⁺などのアルカリ金属イオン；⁺N(R⁶⁰)₄などのアンモニウムイオン；リジンイオンもしくはアルギニンイオンなどのプロトン化アミノ酸イオン；または[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}、もしくは[Ba²⁺]_{0.5}（下付き文字「0.5」は、例えば、そのような二価アルカリ土類イオンに対する対イオンの一方は本発明の化合物のイオン化形態であり、他方は塩化物などの典型的対イオンであり得、または2つのイオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得るか、もしくは二重イオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得ることを意味する）などのアルカリ土類金属イオンである。特定の例として、-N(R⁸⁰)₂は-NH₂、-NH-アルキル、-NH-ピロリジン-3-イル、N-ピロリジニル、N-ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル、N-モルホリニルなどを含む。単一の炭素上の任意の2つの水素原子は=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂または=Sで置き換えることができる。

【0023】

不飽和炭素を含む基における不飽和炭素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R⁶⁰、ハロ、-O-M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S-M⁺、-N(R⁸⁰)₂、ペルハロアルキル、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃-M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃-M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃²⁻(M⁺)₂、-PO₃²⁻M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂-M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂-M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂-M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰および-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰およびM⁺は前述の定義の通りであり、ただし置換アルケンまたはアルキンの場合、置換基は-O-M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、または-S-M⁺ではない。

【0024】

窒素原子を含む基におけるそのような窒素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R⁶⁰、-O-M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S-M⁺、-N(R⁸⁰)₂、ペルハロアルキル、-CN、-NO、-NO₂、-S(O)₂R⁷⁰、-SO₃-M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OS(O)₂R⁷⁰、-OSO₃-M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃²⁻(M⁺)₂、-PO₃²⁻M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O-M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰および-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰およびM⁺は前述の定義の通りである。

【0025】

1つの態様において、置換されている基は1つの置換基、2つの置換基、置換基、または4つの置換基を有する。

【0026】

加えて、基または部分が置換された置換基で置換されている態様において、そのような置換された置換基の入れ子状態は3に限られ、それによりポリマーの形成を防止する。したがって、親構造に連結されている、第三の基上のそれ自体が置換基である第二の基上の置換基である第一の基を含む基または部分において、第一（最も外側）の基は無置換置換基

でのみ置換され得る。例えば、-(アリール-1)-(アリール-2)-(アリール-3)を含む基において、アリール-3はそれら自体が置換されていない置換基でのみ置換され得る。

【0027】

文脈によって基または部分の構造の他の部分への連結性が明白に示されるか、または暗示されないかぎり、原子価の規則を考慮すること、例示的な種との比較、および/または官能基を考慮することなどにより、当業者には理解される通り、本明細書において定義する任意の基または部分は、親または中核構造などの、開示する構造の任意の他の部分に連結され得る。

【0028】

「アシル」とは、基-C(O)Rであって、RがH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、複素環式またはアリールである基を意味する。例示的なアシル部分には、-C(O)H、-C(O)アルキル、-C(O)C₁-C₆アルキル、-C(O)C₁-C₆ハロアルキル-C(O)シクロアルキル、-C(O)アルケニル、-C(O)シクロアルケニル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロアリール、または-C(O)ヘテロシクリルが含まれるが、それらに限定されない。特定の例には、-C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Et、または-C(O)シクロプロピルが含まれる。

【0029】

「脂肪族」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル基、その環式型、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキニルを含み、かつ直鎖および分枝鎖と架橋配列、ならびにすべての立体および位置異性体もさらに含む、実質的に炭化水素の基または部分を意味する。そうではないと明らかに示されないかぎり、脂肪族基は1~25の炭素原子；例えば、1~15、1~10、1~6、または1~4つの炭素原子を含む。「低級脂肪族」とは、1~10の炭素原子、例えば、1~6、または1~4つの炭素原子を含む脂肪族基を意味する。脂肪族基は、「無置換脂肪族」または「置換脂肪族」と明らかに示されないかぎり、置換されていても、または無置換でもよい。脂肪族基は1つまたは複数の置換基（脂肪族鎖の各メチレン炭素については最大2つの置換基、または脂肪族鎖の-C=C-二重結合の各炭素については最大1つの置換基、または末端メチン基の炭素については最大1つの置換基）で置換され得る。例示的置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アシル、アルデヒド、アミド、アミノ、アミノアルキル、アリール、アリールアルキル、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロ脂肪族、ヘテロ脂肪族、ヘテロアリール、複素脂環式、ヒドロキシル、オキソ、スルホンアミド、スルフヒドリル、チオアルコキシ、ホスフェート、または他の官能基が含まれるが、それらに限定されない。

【0030】

「アルコキシ」とは、基-ORであって、Rが置換または無置換アルキル基である基を意味する。一定の例において、RはC₁-6アルキル基である。メトキシ(-OCH₃)およびエトキシ(-OCH₂CH₃)は例示的アルコキシ基である。置換アルコキシにおいて、Rは置換アルキルであり、本開示の化合物において有用なその例には、-OCF₂Hなどのハロアルコキシ基が含まれる。

【0031】

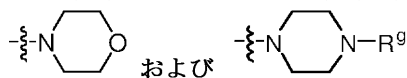
「アルコキシアルキル」とは、基-アルキル-ORであって、Rが置換または無置換アルキル基である基を意味する。-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃は例示的アルコキシアルキル基である。

【0032】

「アルキル」とは、1~25の炭素原子、典型的には1~10の炭素原子、例えば1~6つの炭素原子(C₁-C₆アルキル)を有する、飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。アルキル部分は置換されていても、または無置換でもよい。この用語は、例として、直鎖および分枝ヒドロカルビル基、例えばメチル(CH₃)、エチル(-CH₂CH₃)、n-プロピル(-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(-CH(CH₃)₂)、n-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、イソブチル(-CH₂CH₂(CH₃)₂)、sec-ブチル(-CH(CH₃)(CH₂CH₃))、t-ブチル(-C(CH₃)₃)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、およびネオペンチル(-CH₂C(CH₃)₃)を含む。

【0033】

「アミノ」とは、基- NH_2 、- NHR 、または- NRR であって、各Rが独立にH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくは複素環式から選択されるか、または2つのR基がそれに結合している窒素と一緒に複素環を形成する基を意味する。そのような複素環の例には、2つのR基がそれらが結合している窒素と一緒に、-O-または-N(R^g)などの、1つまたは2つのヘテロ原子基が任意に挿入された-(CH₂)₂-5-環を形成するもの、例えばR^gがR⁷⁰、-C(O)R⁷⁰、-C(O)OR⁶⁰または-C(O)N(R⁸⁰)₂である基



10

が含まれる。

【0034】

「アミド」とは、基-N(H)アシル、または-C(O)アミノを意味する。

【0035】

「アリール」または「芳香族」とは、特に記載がないかぎり、1つの環（例えば、フェニル）または少なくとも1つの環が芳香族である複数の縮合環（例えば、ナフチル）を有する、5～15の環原子の芳香族基を意味する。その少なくとも1つは芳香族であり、1つは芳香族ではない、複数の環を有する基について、化合物の残部への結合点のアリール基の芳香族部分の原子を通じてであることを条件に、そのような基はやはり「アリール」と呼ぶ。アリール基は単環式、二環式、三環式または四環式であってもよい。特に記載がないかぎり、アリール基は置換されていても、または無置換でもよい。

20

【0036】

「芳香脂肪族」とは、脂肪族部分を介して親に結合されたアリール基を意味する。芳香脂肪族には、ベンジルおよびフェニルエチルなどのアラルキルまたはアリールアルキル基が含まれる。

【0037】

「カルボキサミド」とは、-C(O)NR₂を意味し、ここでR基は同じでも、異なってもよく、一般には水素、アルキルなどの脂肪族、および/またはアリールである。特定の態様において、カルボキサミドは-C(O)NH₂を意味する。

【0038】

「カルボキシル」、「カルボキシ」または「カルボキシレート」とは、-CO₂H、-C(O)O⁻またはその塩を意味する。

30

【0039】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」とは、基-C(O)ORであって、Rが脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールおよびヘテロアリールを含む環式、および複素環式である基を意味する。

【0040】

「シアノ」とは、基-CNを意味する。

【0041】

「脂環式」とは、1つの環（例えば、シクロヘキシル）、または、結合点が脂環式基の脂肪族領域の原子を通じてであることを条件に、その少なくとも1つが脂肪族である、縮合、架橋もしくはスピロ環系などの複数の環を有する環式脂肪族基を意味する。脂環式には、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む、飽和および不飽和系が含まれる。脂環式基は、特に記載がないかぎり、無置換でも、または置換されていてもよい。例示的脂環式基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはビスシクロ[2.2.1]ヘプテニルが含まれるが、それらに限定されない。

40

【0042】

「ハロ」、「ハロゲン化物」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

50

【0043】

「ハロアルキル」とは、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアルキル部分を意味する。例示的ハロアルキル部分は CF_3 である。

【0044】

「ヘテロ脂肪族」とは、少なくとも1つのヘテロ原子を有する脂肪族化合物または基を意味し、すなわち、1つまたは複数の炭素原子が、少なくとも1つの孤立電子対を有する原子、典型的には窒素、酸素、リン、ケイ素、または硫黄で置き換えられている。ヘテロ脂肪族化合物または基は、置換または無置換、分枝または非分枝、非環式またはヘテロアリシクリル基などの環式、キラルまたはアキラルであってもよく、かつ複素環、ヘテロシクリル、複素脂環式、または複素環式基が含まれ得る。

10

【0045】

「ヘテロアリール」とは、芳香族基に特徴的な持続的に非局在化した π 電子系により、およびヒュッケル則に対応する平面 π 電子の数($4n+2$)により判定するなどの、芳香族性を維持するような様式で、メチン($-\text{CH}=\text{}$)またはビニレン($-\text{CH}=\text{CH}-$)基などの1つまたは複数の炭素原子が、それぞれ三価または二価のヘテロ原子で置き換えられている、アリール基を意味する。

【0046】

「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル部分を介して親構造に結合されたヘテロシクリル部分、例えば、(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、モルホリノエチルまたはピペラジン-1-イルエチルを意味する。

20

【0047】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ」および「複素環」とは、芳香環または非芳香環系を意味し、特に炭素原子および少なくとも1つ、例えば1~5つのヘテロ原子を含む、安定な3~15員環部分を意味する。特に記載がないかぎり、ヘテロシクリル基は置換されていても、または無置換でもよい。ヘテロシクリル部分は単環式部分であってもよく、または環の少なくとも1つがヘテロ原子を含むことを条件に、二環式もしくは三環式環系におけるような、複数の環を含んでもよい。そのような多環部分には、縮合または架橋環系ならびにスピロ環系が含まれ得；かつヘテロシクリル部分における窒素、リン、炭素、ケイ素または硫黄原子は、様々な酸化状態に任意に酸化され得る。便宜上、窒素、特にそれだけではないが環芳香族窒素と定義されるものは、特定の例においてそのように明らかに定義されなくても、それらの対応するN-オキシド形態を含むことになる。したがって、例えば、ピリジル環を有する化合物について；文脈によって明らかに除外されないかぎり、対応するピリジル-N-オキシドは本発明の別の化合物として含まれる。加えて、環窒素原子は任意に四級化され得る。複素環にはヘテロアリール部分、およびヘテロアリシクリルまたは複素脂環式部分が含まれ、これらは部分または完全飽和のヘテロシクリル環である。したがって、「ヘテロシクリルアルキル」などの用語は、ヘテロアリシクリルアルキルおよびヘテロアリールアルキルを含む。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、オキセタニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル

30

40

50

、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、フリル、ジアザビシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリイル (benzothienyl)、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが含まれるが、それらに限定されない。

【0048】

「ヒドロキシル」とは、基-OHを意味する。

【0049】

「ニトロ」とは、基-NO₂を意味する。

【0050】

「ホスフェート」とは、基-O-P(O)(OR')₂であって、各-OR'が独立に-OH、-O-脂肪族、例えば-O-アルキル、-O-アリール、もしくは-O-アラルキルであるか、または-OR'が、M⁺が1の正電荷を有する対イオンである、-O-M⁺である基を意味する。各M⁺はアルカリイオン、例えばK⁺、Na⁺、Li⁺；アンモニウムイオン、例えばR'がH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである⁺N(R'')₄；またはアルカリ土類イオン、例えば[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}、もしくは[Ba²⁺]_{0.5}であってもよい。アルキルホスフェートとは、基-アルキル-ホスフェート、例えば、-CH₂OP(O)(OH)₂、またはその塩、例えば-CH₂OP(O)(O-Na⁺)₂を意味する。

【0051】

「ホスホネート」とは、基-P(O)(OR')₂であって、各-OR'が独立に-OH、-O-脂肪族、例えば-O-アルキル、-O-アリール、もしくは-O-アラルキルであるか、または-OR'が、M⁺が1の正電荷を有する対イオンである、-O-M⁺である基を意味する。各M⁺はアルカリ金属イオン、例えばK⁺、Na⁺、Li⁺；アンモニウムイオン、例えばR'がH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである⁺N(R'')₄；またはアルカリ土類金属イオン、例えば[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}、もしくは[Ba²⁺]_{0.5}であってもよい。アルキルホスホネートとは、基-アルキル-ホスホネート、例えば、-CH₂P(O)(OH)₂、または-CH₂P(O)(O-Na⁺)₂を意味する。

【0052】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物および他の動物、特にヒトを意味する。したがって、開示する方法は、ヒトの治療および獣医学的適用の両方に適用可能である。

【0053】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、活性成分の製剤中に含まれる、活性成分以外の物質を意味する。本明細書において用いられる賦形剤は、薬学的組成物の粒子内に組み込んでもよく、または薬学的組成物の粒子と物理的に混合してもよい。賦形剤を、例えば、活性作用物質を希釈するため、および/または薬学的組成物の性質を改変するために用いることができる。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、着香剤、甘味料、着色料、滑沢剤、すべり剤、吸着剤、保存料、アジュバント、担体または媒体が含まれ得るが、それらに限定されない。賦形剤はデンプンおよび加工デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、糖類およびそれらの誘導体、例えば二糖類、多糖類および糖アルコール、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、抗酸化剤、アミノ酸または保存料であってもよい。例示的賦形剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリエチレングリコール (PEG)、トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩 (ビタミンE TPGS、またはTPGSとしても公知)、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖

10

20

30

40

50

、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ならない、タートラジン、アスパルテム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはラノリンが含まれるが、それらに限定されない。

【0054】

「アジュバント」は、他の作用物質、典型的には活性成分の効果を改変する賦形剤である。アジュバントは多くの場合薬理学的および/または免疫学的物質である。アジュバントは、免疫応答を増大させることにより、活性成分の効果を改変し得る。アジュバントは製剤の安定化剤としても作用し得る。例示的アジュバントには、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死菌、スクアレン、洗浄剤、サイトカイン、パラフィン油、およびフロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバントなどの、組み合わせアジュバントが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0055】

「薬学的に許容される担体」とは、懸濁助剤、溶解助剤、またはエアロゾル化助剤などの、担体または媒体である賦形剤を意味する。薬学的に許容される担体は慣習的である。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005)は、1つまたは複数の治療組成物および追加の薬剤の薬学的送達に適した組成物および製剤を記載している。

【0056】

一般に、担体の性質は用いている投与の特定の様式に依存することになる。例えば、非経口製剤は通常は、媒体として水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの、薬学的および生理的に許容される液体を含む、注射用の液体を含む。いくつかの例において、薬学的に許容される担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内、または皮下注射による）に適するように無菌であり得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与する薬学的組成物は、湿潤または乳化剤、保存料、およびpH緩衝剤など、例えば酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートなどの、少量の非毒性補助物質を含むこともできる。

20

【0057】

「薬学的に許容される塩」とは、当業者には公知の様々な有機および無機対イオンから誘導される、化合物の薬学的に許容される塩を意味し、例示にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機または無機酸の塩が含まれる。「薬学的に許容される酸付加塩」は、酸の相手によって形成されるが、遊離塩基の生物学的有効性を保持する「薬学的に許容される塩」のサブセットである。特に、開示する化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、キシナホ酸などの有機酸を含むが、それらに限定されない、様々な薬学的に許容される酸と塩を形成する。「薬学的に許容される塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導される「薬学的に許容される塩」のサブセットである。例示的な塩はアンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン（トリス）、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-

30

40

50

エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれるが、それらに限定されない。例示的な有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。(例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる)。特定の開示する態様において、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物はギ酸塩またはならない塩であってもよい。

【0058】

「有効量」とは、タンパク質または酵素、特にIRAKもしくはTAK酵素を阻害するため；組織、系、対象もしくは患者において所望の生物学的もしくは医学的反応を誘発するため；指定の障害もしくは疾患を処置するため；その症状の1つもしくは複数を改善もしくは根絶するため；および/または疾患もしくは障害の発生を防止するためなどの、特定の所望の結果を達成するのに十分な化合物または組成物の量を意味する。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、所望の結果、疾患状態およびその重症度、処置する対象の年齢などに依存して変動し得る。

【0059】

「プロドラッグ」とは、例えば、消化管内での加水分解または酵素的変換により、インビボで変換されて生物活性化合物、特に親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグ部分の一般的な例には、カルボン酸部分を有する活性型を有する化合物のエステルおよびアミド形態が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステルの例には、脂肪族エステル、特にアルキルエステル(例えば、C₁₋₆アルキルエステル)などの、リン酸基およびカルボン酸のエステルが含まれるが、それらに限定されない。他のプロドラッグ部分には、R'がHまたはC₁₋₆アルキルである、-CH₂-O-P(O)(OR')₂またはその塩などのリン酸エステルが含まれる。許容されるエステルには、シクロアルキルエステルおよびベンジルなどであるが、それに限定されない、アリールアルキルエステルも含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容されるアミドの例には、一級アミド、ならびに二級および三級アルキルアミド(例えば、約1~約6つの間の炭素の)が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の開示する例示的態様のアミドおよびエステルは、通常の方法に従って調製することができる。プロドラッグの詳細な議論はT. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)において提供され、そのいずれもあらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる。

【0060】

「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせにより形成される複合体を意味する。溶媒は有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例には、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が含まれるが、それらに限定されない。本明細書に記載の化合物は、溶媒和されていない形態、ならびに水、エタノールなどの、薬学的に許容される、または許容されない溶媒と組み合わせられた場合、溶媒和された形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和形態は本明細書において開示する態様の範囲内である。

【0061】

「スルホンアミド」とは、基または部分-SO₂アミノ、または-N(R^C)スルホニルを意味し、ここでR^CはH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールおよびヘテロアリールを含む環式、および複素環式である。

【0062】

「スルファニル」とは、基または-SH、-S-脂肪族、-S-ヘテロ脂肪族、-S-アリールおよび-S-ヘテロアリールを含む-S-環式、-S-ヘテロシクリルを意味する。

【0063】

「スルフィニル」とは、基または部分-S(O)H、-S(O)脂肪族、-S(O)ヘテロ脂肪族、-S(O)アリールおよび-S(O)ヘテロアリールを含む-S(O)環式、-S(O)ヘテロシクリルを意味する。

【0064】

「スルホニル」とは、基：-SO₂H、-SO₂脂肪族、-SO₂ヘテロ脂肪族、-SO₂アリールおよび-SO₂ヘテロアリールを含む-SO₂環式、-SO₂ヘテロシクリルを意味する。

【0065】

本明細書において用いられる「処置すること」または「処置」は、関心対象の疾患または状態を有する患者または対象、特にヒトにおける、関心対象の疾患または状態の処置に関し、例として下記が含まれるが、それらに限定されない：

(i) 患者または対象において、特に、そのような患者または対象が状態に罹りやすいが、まだそれを有すると診断されていない場合に、疾患または状態が発生するのを防止すること；

(ii) 疾患または状態を阻害すること、例えば、その発生を停止または遅延させること；

(iii) 疾患または状態を軽減すること、例えば、疾患もしくは状態またはその症状の退行を引き起こすこと；あるいは

(iv) 疾患または状態を安定化すること。

【0066】

本明細書において用いられる「疾患」および「状態」なる用語は、交換可能に使用することができるか、または特定の病気もしくは状態は公知の原因因子を有しない（したがって病因がまだ解明されていない）こともあり、したがってまだ疾患として認められていないが、多かれ少なかれ特定の症状群が臨床医によって特定されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認められているため、異なる可能性もある。

【0067】

前述の定義および以下の一般式は許容されない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基によるメチル置換）を含むことは意図されない。そのような許容されない置換パターンは、当業者には容易に認識される。

【0068】

本明細書において言及する任意の基は、本明細書において定義する少なくとも1つ、おそらくは複数の置換基で置換されていてもよい。すなわち、文脈がそうではないと示さないか、または特定の構造式が置換を排除しないかぎり、置換された基は、本明細書において定義する置換基で置き換えられた、少なくとも1つ、おそらくは複数の置換可能な水素を有する。

【0069】

当業者であれば、化合物は互変異性、立体構造異性、幾何異性、および/または光学異性の現象を示し得ることを理解するであろう。例えば、一定の開示する化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含むことができ、その結果、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物などのその混合物などの、立体異性体として存在することができる。別の例として、一定の開示する化合物は、エノール型、ケト型、およびその混合物を含む、いくつかの互変異性体で存在することもできる。本明細書および特許請求の範囲内の様々な化合物名、式および化合物の図は可能な互変異性、立体構造異性、光学異性、または幾何異性型の1つだけを示し得るため、開示する化合物は本明細書に記載の化合物の任意の互変異性、立体構造異性、光学異性、および/または幾何異性型、ならびにこれらの様々な異なる異性型の混合物を含むことが理解されるであろう。例えば、アミド結合の周り、または2,4-ジアミノピリミジンおよびピリジル環などの、2つの直接結合された環の間の回転が制限される場合、アトロプ異性体も可能で、本発明の化合物に特に含まれる。

【0070】

任意の態様において、化合物、または化合物内の特定の基もしくは部分に存在する任意またはすべての水素は、重水素またはトリチウムで置き換えられていてもよい。したがって、アルキルの列挙には、存在する水素の1つから最大数までが重水素で置き換えられてい

10

20

30

40

50

てもよい、重水素化アルキルが含まれる。例えば、エチルは C_2H_5 または1～5つの水素が重水素で置き換えられている C_2H_5 であり得る。

【0071】

II. 背景情報

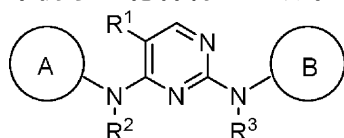
IRAK4キナーゼはIL-1b/TLRシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、様々な炎症および細胞増殖性障害に関連する、自然免疫応答を調節する鍵となる受容体の1つである。HTSスクリーニングから、およびヒットからリードへの最適化を通じて、5-アリール-2,4-ジアミノ-ピリミジンを含む一定の2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物が強力なIRAK4阻害剤として特定されている。早期リード分子とのIRAK4共結晶構造が得られ、SAR分析および新しい化合物のデザインを導くために使用された。この一連の化合物は、その阻害が肝毒性および過剰免疫抑制を引き起こし得るTAK1キナーゼを上回る高い選択性も示す。本発明の例示的化合物は、急性IL-1bマウスモデルにおいて評価されて有効性を示した。

【0072】

III. IRAK-活性化合物およびIRAK-活性化合物を含む組成物

A. 化合物の式

本開示の化合物は、以下の第1の式1

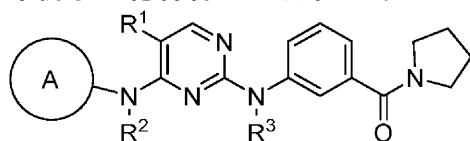


式 1

を有し得る。式1に関して、環Aは、(C6-C12)シクロアルキル、(C6-C12)シクロアルケニル、(C6-C12)ビスシクロアルキル、(C6-C12)ビスシクロアルケニルおよびその置換型、特に(-CONH₂)置換(C6-C12)シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキルおよびビスシクロアルケニル環などのカルボキサミド置換型などの、脂環式である。特定の態様において、環Aは架橋二環式環系である。環Bは、無置換アリールおよび置換アリール、特にフェニルおよび一、二または三置換フェニルを含む、アリールから選択される。例示的アリール置換基は、(C1-10)アミド、(C3-C10)シクロアミド、(C1-C10)アルキル、特にメチル、(C1-C10)アルコキシル、(C3-C10)シクロアルコキシル、ハロ(F、Cl、Br、I、特にF)、(C3-C10)シクロアルキル、および(C3-C10)ヘテロシクロアルキルから選択される。R¹は、メチルなどの(C1-C10)アルキル；シクロプロピルなどの(C3-C10)シクロアルキル；ハロ(F、Cl、Br、I、特にF)；フェニル、またはハロフェニル(例えば、フルオロフェニル)およびシアノフェニルなどの置換フェニルなどのアリール；ピリジルおよびフラニルなどのヘテロアリール；ハロピリジル(例えば、フルオロピリジル)などの置換ヘテロアリールから選択される。R²およびR³は、水素および(C1-C6)アルキルから選択される。

【0073】

本開示の化合物は、以下の式2



式 2

を有し得る。式2に関して、A環、ならびにR¹、R²およびR³は式1に関して前述した通りである。

【0074】

本開示の化合物は、以下の式3

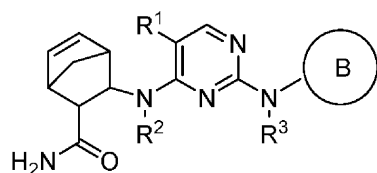
10

20

30

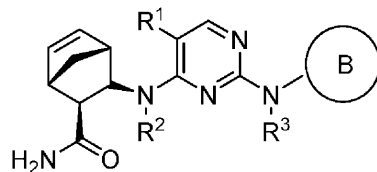
40

50



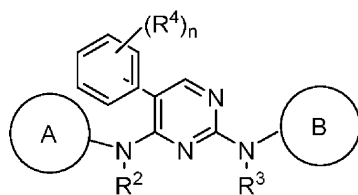
式 3

を有し得る。式3に関して、B環、ならびにR¹、R²およびR³は式1に関して前述した通りである。式3の特定の化合物は、以下の立体化学を有する。



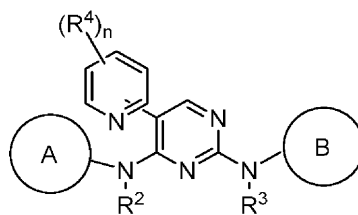
【0075】

式1の化合物の特定の例は、アリールまたはヘテロアリールとしてのR¹を有し、例えば、フェニル、例えば式4



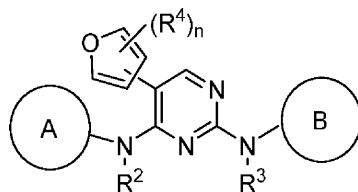
式 4

、ピリジル、例えば式5



式 5

、およびフラニル、例えば式6



式 6

を有した。他の態様において、化合物は

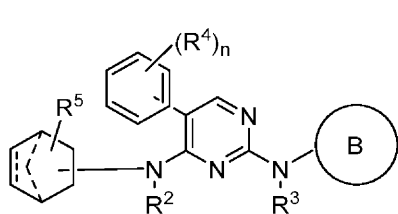
10

20

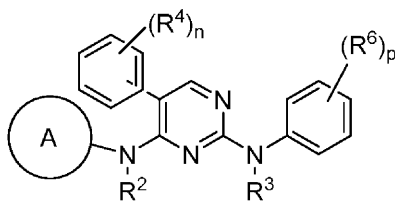
30

40

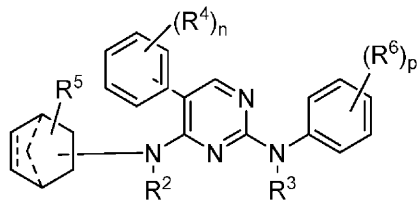
50



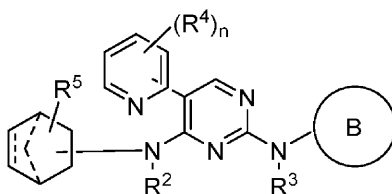
式 7



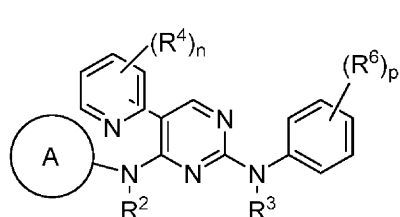
式 8



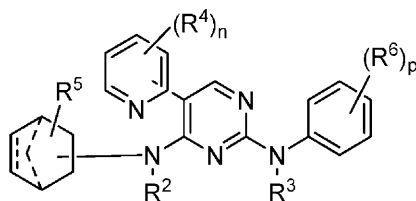
式 9



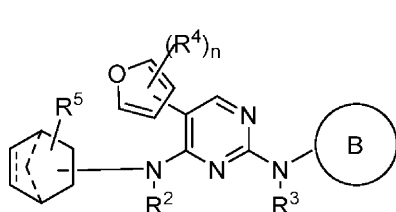
式 10



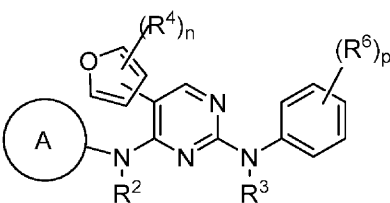
式 11



式 12

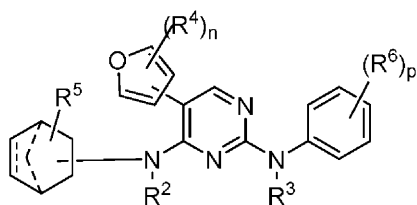


式 13



式 14

, または



式 15

から選択される式を有し得る。

【0076】

式4～15に関して、 R^4 は独立に、メチルなどの(C1-C6)アルキル、シアノ、およびハロ(F、Br、ClおよびI、特にF)から選択され； n は特定の環上の可能な置換位置の数に等しく、一般には1、2または3であり、かつ n が0である場合、当業者であれば、化合物は適切な数の水素原子を含むことを理解し； R^5 はCNまたはカルボキサミドであってもよく、特定の化合物は(-C(O)NH₂)を含み； R^6 は(C1-10)アミド、(C3-C10)シクロアミド、(C1-C10)アルキル、特にメチル、(C1-C10)アルコキシル、(C3-C10)シクロアルコキシル、ハロ(F、Cl、Br、I、特にF)、(C3-C10)シクロアルキル、または(C3-C10)ヘテロシクロ

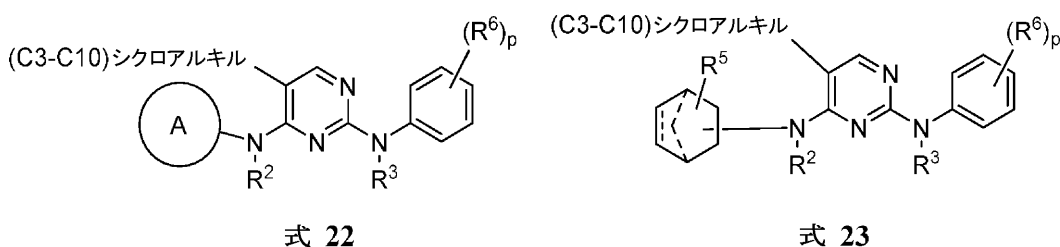
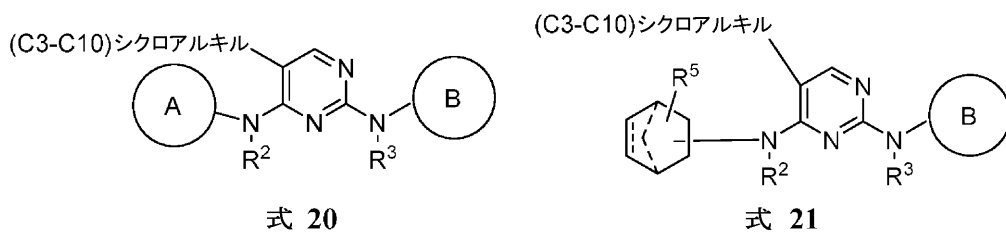
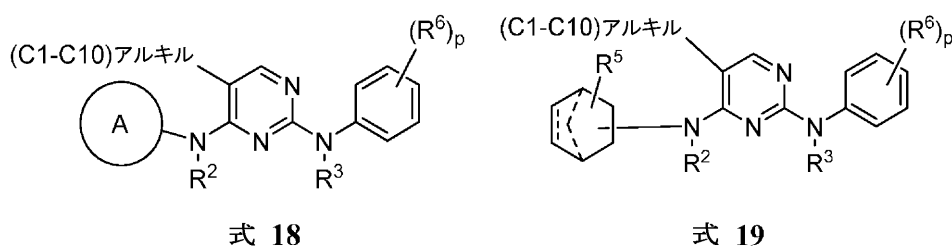
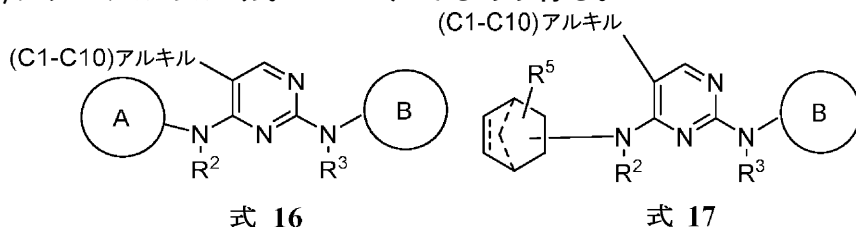
アルキルから選択され；pは0、1、2、または3、好ましくは1または2であり；かつ破線は任意の結合を示し、例えば、

は一重または二重結合であってもよく、かつ

は結合が存在してもよく、または存在しなくてもよいことを示す。

【0077】

R¹は、メチルなどの(C1-C10)アルキル（式16～19）、またはシクロプロピルなどの(C3-C10)シクロアルキル（式20～23）でもあり得る。



。式16～23に関して、環A、環B、R²、R³、R⁵、R⁶、およびpは式1～15についての前述の定義の通りである。

【0078】

一定の態様において、化合物は

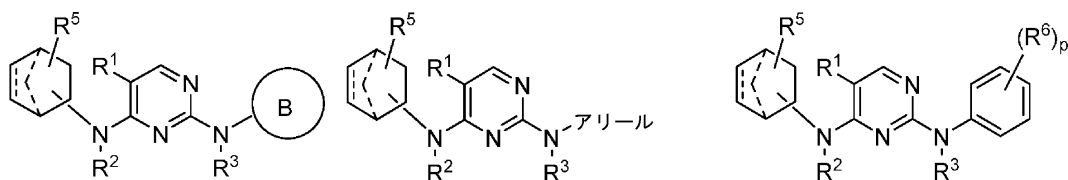
10

20

30

40

50



式 24

式 25

,または

式 26

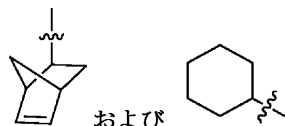
から選択される式を有し得る。

【 0 0 7 9 】

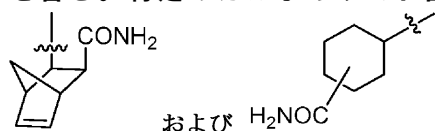
式24～26に関して、環B、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶およびpは式1～15についての前述の定義の通りである。

【 0 0 8 0 】

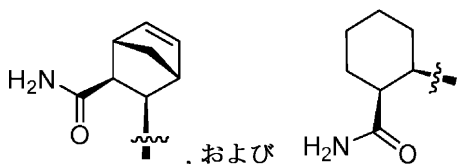
任意の前述の態様において、特定のA環は



を含む。特定のカルボキサミド置換A環は



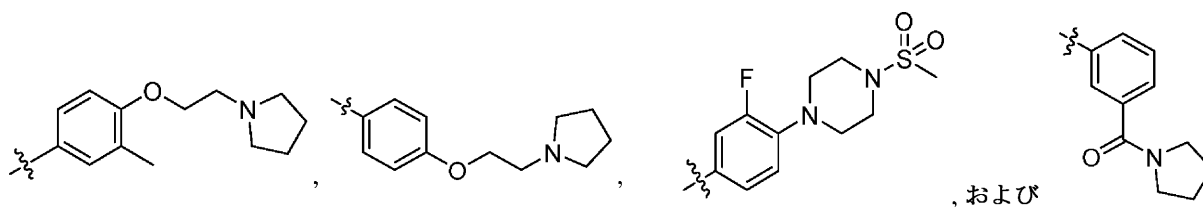
を含む。本発明の範囲内の特定の例示的化合物は、A環



を含む。

【 0 0 8 1 】

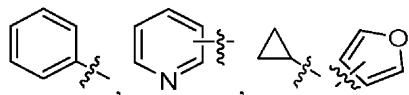
特定のB環は



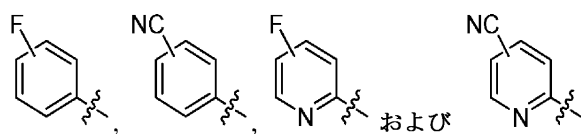
を含む。

【 0 0 8 2 】

特定のR¹置換基はCH₃、



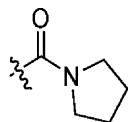
、ならびに



などの、その置換型を含む。

【0083】

任意の態様において、R⁶はアミド、特に



10

であってもよく、かつpは1である。アミドはフェニル環の3位にあってもよい。

【0084】

式1～26の1つまたは複数を満たす例示的種を、以下の表1に示す。表1に関して、情報が示されていない表のセルは試験を行っておらず；A=<100 nM；B<250nM；C<1 μM；およびD>1 μMである。

【0085】

【表1】

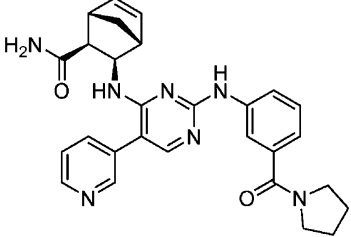
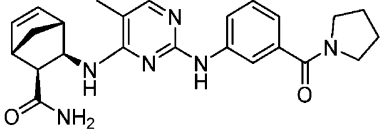
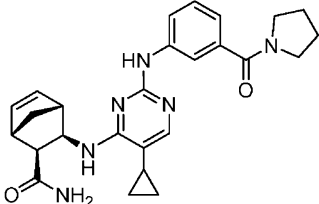
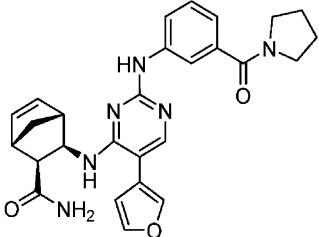
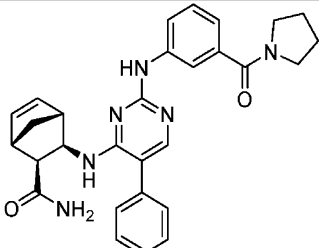
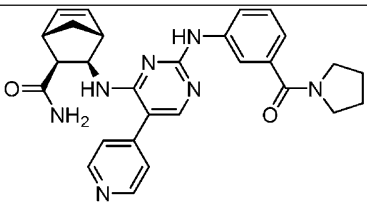
No.	化合物の構造	化合物名	IL23-p19 ELISA, THP1- IFN γ , LPS, 10 pt	IL23-P19, ELISA, 樹状, LPS, 10 pt
1		3-((2-((3-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	A	B
2		1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	
3		(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	

20

30

40

50

4		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	
5		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	A	
6		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	A	A
7		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	A	A
8		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	B	C
9		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	B	B

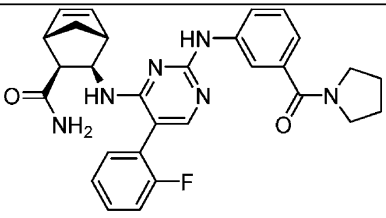
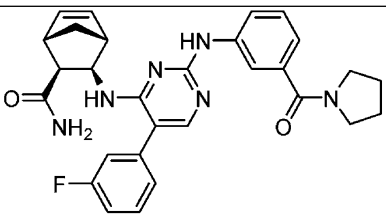
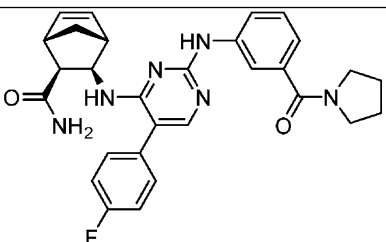
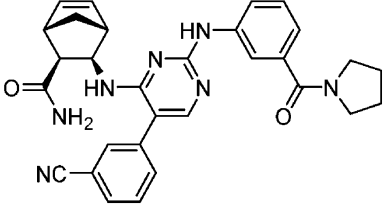
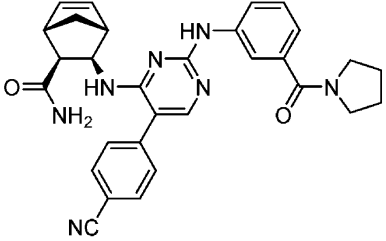
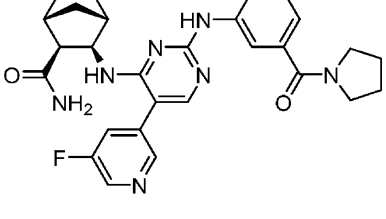
10

20

30

40

50

10		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	
11		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	B	A
12		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	D
13		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	C	C
14		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	B	C
15		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	B	C

10

20

30

40

16		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド	A	B
17		(1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド	C	
18		(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボニトリル	D	

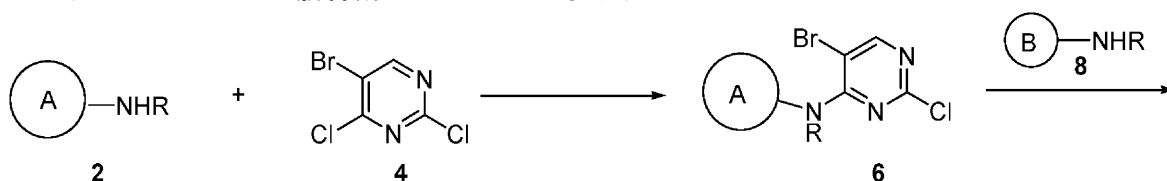
10

20

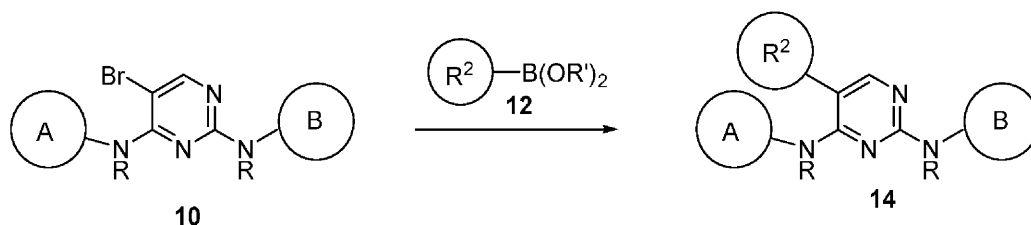
【0086】

B. 化合物の合成

開示する化合物は、例示的方法をスキーム1および2、実施例1〜3によって以下に示し、有機合成の当業者であれば理解される通り、任意の適切な方法によって調製することができる。スキーム1は一般合成アプローチを示す。



30



40

スキーム1

【0087】

スキーム1に関して、一級または二級アミン2を2,4-ジクロロ-5-ブromo-ピリミジン4と反応させて、求核芳香族置換により適切な位置化学を有する、ピリミジンアミン6を生成した。次いで、ピリミジンアミン6を一級または二級アミン8と反応させて、ここでも求核芳香族置換により適切な位置化学を有する、ピリミジンジアミン10を生成した。アミン2および8は一級または二級アミンのいずれかである。したがって、Rは水素、アリール、脂肪族、脂環式、ヘテロアリールおよびシクロヘテロアリールから選択される。Rは典型的に

50

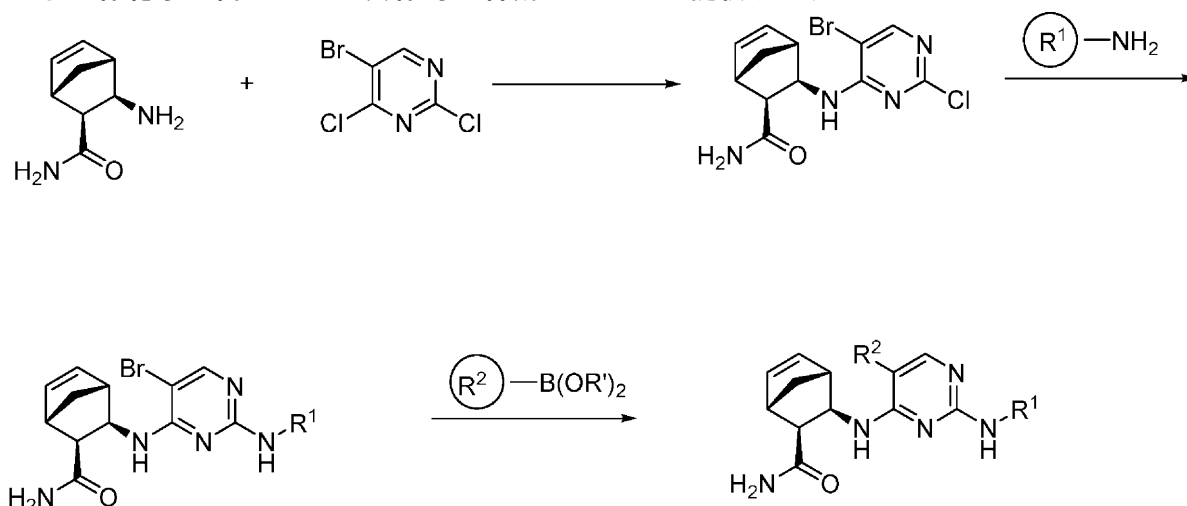
は水素または(C1-C10)アルキル、特にメチルのいずれかである。ピリミジンアミン6の生成のための典型的反応条件は、アルキルアルコールなどの適切な溶媒中、一般には室温よりも高い温度で、1.1~1.5当量などのわずかに過剰のNaHCO₃である。特定の態様において、反応条件は、イソプロパノール中、60℃で、1.3当量のNaHCO₃であった。ピリミジンジアミン10の生成のための典型的条件は、アルキルアルコールなどの適切な溶媒中、ここでも一般には室温よりも高い温度で、2~3当量のトリフルオロ酢酸(TFA)などの、過剰のTFAであった。一定の態様において、反応条件は、イソプロパノール中、90℃で、2.5当量のTFAであった。

【0088】

5-置換ピリミジンジアミン14を、過剰のNa₂CO₃および適切な溶媒存在下、適切なボロン酸およびパラジウム試薬とのマイクロ波反応により生成した。5-置換ピリミジンジアミン14の生成は、一定の態様において、ジオキサン中、150℃で30分間、3当量の2M Na₂CO₃を用いて達成した。

【0089】

スキーム2は、本発明の範囲内の一定の例示的化合物を作製するための、特定の化合物および立体化学に関するより具体的な合成スキームを提供する。



スキーム2

【0090】

R²がピリジニルであるスキーム2に関する第一の特定の態様において、(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブromo-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド (51.3mg, 0.1mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (18.4mg, 0.15mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11.6mg, 0.01mmol)、およびNa₂CO₃の2M水溶液 (0.15mL, 0.3mmol) のジメチルエーテル-EtOH-H₂O (7:3:2, 3mL) 溶液を、150℃で30分間マイクロ波照射した。固体をろ去し、MeOHで洗浄した。ろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を逆相HPLCで精製した。MeOH-生成物溶液をPL-HCO₃カラムを通過させることによって、遊離塩基を得た。

【0091】

R²がシクロプロピルである第二の特定の態様において、(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブromo-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド (0.08mmol, 39.8mg)、シクロプロピルボロン酸 MIDAエステル (0.12mmol, 23.6mg)、Pd(OAc)₂ (0.008mmol, 1.8mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.016mmol, 4.5mg) およびリン酸カリウム (0.24mmol, 51mg) のトルエン/H₂O (2mL/0.1mL) 懸濁液を、120℃で加熱した。5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ去した。生成物をRP-HPLCで精製した。次いで、生成物のTFA塩のMeOH溶液をPL-HCO₃カラムを通過させることによって、塩を遊離塩基とし

た。

【0092】

IV. 例示的化合物の生物学的データ

IRAK4キナーゼはIL-1b/TLRシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、様々な炎症および細胞増殖性障害に関連する、自然免疫応答を調節する鍵となる受容体の1つである。HTSスクリーニングから、およびヒットからリードへの最適化を通じて、本開示の範囲内の化合物、一定の2,4-ジアミノ-ピリミジン、特に5-アリール-2,4-ジアミノ-ピリミジンは強力なIRAK4阻害剤として特定されている。早期リード分子とのIRAK4共結晶構造が得られ、SAR分析および新しい化合物のデザインを導くために使用された。この一連の化合物は、その阻害が肝毒性および過剰免疫抑制を引き起こし得るTAK1キナーゼを上回るIRAK4に対する高い選択性も示す。TAK1選択性は、ピリミジン環の5位における置換基の異なるサイズおよび種類の両方を用いて示されている。一定の代表的化合物は、急性IL-1bマウスモデルにおいて評価され、有効性を示した。一定の例示的化合物のIC₅₀データを以下の表2に提供する。

【0093】

10

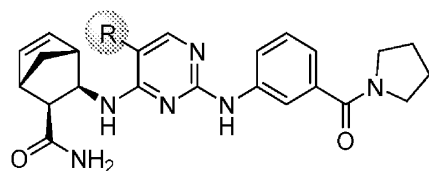
20

30

40

50

【表 2】



化合物	R	IC ₅₀ , μM			
		IRAK4	TAK1	選択性 (TAK1 / IRAK4)	IL23 (LPS 誘導)
5		0.003	0.008	3	0.10
6		0.006	0.011	2	0.09
7		0.002	0.011	5	0.04
8		0.010	0.166	17	0.22
4		0.010	0.229	23	0.32
9		0.004	0.024	7	0.13
10		0.011	4.8	434	0.87
11		0.006	0.106	17	0.13
12		0.019	0.670	35	0.46
13		0.013	0.105	8	0.28
14		0.009	1.6	170	0.19
15		0.005	0.056	12	0.17
16		0.003	0.017	5	0.10

【 0 0 9 4 】

表3は、ピリミジンの4位における置換基の効果を示すデータを提供する。

【 0 0 9 5 】

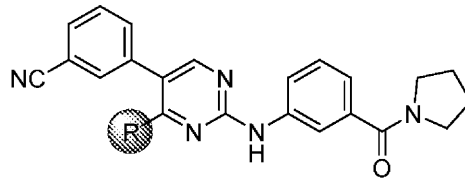
10

20

30

40

【表 3】



化合物		IC ₅₀ , μM			
		IRAK4	TAK1	選択性 (TAK1 / IRAK4)	IL23 (LPS 誘導)
17		0.030	0.067	2	0.9
18		3.7	132	36	3.4

【0096】

表4は、本発明の一定の例示的化合物の細胞検定データを提供する。

【0097】

【表 4】

化合物	IC ₅₀ , μM		IC ₅₀ , μM			選択性		IC ₅₀ , μM			選択性	
	IL23 (THP, LPS)	IL23 (樹状細胞, LPS)	IL6 (HUVEC, LPS)	IL6 (HUVEC, IL-1β)	IL6 (HUVEC, TNFα)	IL6 (TNFα / LPS)	IL6 (TNFα / IL-1β)	IL8 (HUVEC, LPS)	IL8 (HUVEC, IL-1β)	IL8 (HUVEC, TNFα)	IL8 (TNFα / LPS)	IL8 (TNFα / IL-1β)
11	0.13	0.07	0.13	0.14	1.7	13	12	0.95	0.31	6	6	18
15	0.17	0.51	0.18	0.20	0.9	5	5	1.10	0.29	14	13	48
16	0.10	0.11	0.12	0.11	1.2	9	11	1.00	0.25	3	3	12

【0098】

これらの結果は、本発明の範囲内の開示する例示的化合物が強力なIRAK4およびTAK1阻害剤であること、またさらに化合物がTAK1に比べてIRAK4に対して実質的選択性を有することを立証するものである。例えば、これらの結果は、本発明の範囲内の例示的化合物のIRAK4に対するIC₅₀が0.003 μM～3.7 μMであったことを立証する。TAK1に対するIC₅₀は0.008 μM～132 μMであった。

【0099】

TAK1に比べてのIRAK4の（IRAK4/TAK1）選択性も重要な考察事項である。本発明の範囲内の一定の例示的化合物について、IRAK4/TAK1選択性は1～450、より一般的には5～435であった。一定の態様において、5-アリール置換ピリミジンジアミンについてのIRAK4/TAK1選択性は、アルキルまたはシクロアルキル置換化合物よりも実質的に高かった。例えば、フルオロフェニル置換ピリミジンジアミンは400よりも高いIRAK4/TAK1選択性を有し、化合物10は434の選択性を有した。シアノフェニル置換ピリミジンジアミンも150を超える顕著なIRAK4/TAK1選択性を有し、化合物14は170の選択性を有した。

【0100】

V. 治療剤の組み合わせ

本発明の開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物を、単独で、互いに組み合わせて、または他の確立された治療法の補助剤として、もしくはそれらと組み合わせて用いてもよい。別の局面において、本発明の化合物を、処置中の障害または状態のために有用な他の治療剤との組み合わせで用いてもよい。これらの化合物は、同時、任意の順で逐次、同じ投与経路により、または異なる経路により投与してもよい。

【0101】

いくつかの態様において、第二の治療剤は、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼCアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗真菌剤、またはその組み合わせである。抗炎症剤は、ステロイドまたは非ステロイド性抗炎症剤であってもよい。一定の態様において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチル酸類、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン (nambumetone)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサレート、スリンダク、トルメチン、またはその組み合わせから選択される。いくつかの態様において、免疫抑制剤は、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシン1リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、抗リンパ球グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン、抗T細胞抗体、またはその組み合わせである。1つの態様において、抗体はインフリキシマブである。

10

【0102】

いくつかの態様において、本化合物を他の抗癌または細胞毒性剤と共に用いてもよい。様々なクラスの抗癌および抗新生物化合物には、アルキル化剤、抗代謝剤、BCL-2阻害剤、ピンカアルキロイド (alkyloids)、タキサン、抗生物質、酵素、サイトカイン、白金配位錯体、プロテアソーム阻害剤、置換尿素、キナーゼ阻害剤、ホルモンおよびホルモンアンタゴニスト、ならびに低メチル化剤、例えば、アザシチジンおよびデシタビンなどのDNMT阻害剤が含まれるが、それらに限定されない。例示的アルキル化剤には、メクロロタミン (mechchlorothamine)、シクロホスファアミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、アルキルスルホネート (例えば、ブスルファン)、およびカルムスチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗代謝剤には、例として、葉酸類縁体メトトレキセート；ピリミジン類縁体フルオロウラシル、シトシンアルビノシド (cytosine arbinoside)；プリン類縁体メルカプトプリン、チオグアニン、およびアザチオプリンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ピンカアルキロイドには、例として、ピンブラスチン、ピンクリスチン、パクリタキセル、およびコルヒチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗生物質には、例として、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、およびブレオマイシンが含まれるが、それらに限定されない。抗新生物剤として有効な例示的酵素には、L-アスパラギナーゼが含まれる。例示的配位化合物には、例として、シスプラチンおよびカルボプラチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ホルモンおよびホルモン関連化合物には、アドレノコルチコステロイドプレドニソンおよびデキサメタゾン；アロマターゼ阻害剤アミノグルテチミド、ホルメスタン、およびアナストロゾール；プロゲステロン化合物ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン；ならびに抗エストロゲン化合物タモキシフェンが含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0103】

これらおよび他の有用な抗癌化合物は、Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)およびGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)に記載されており、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0104】

本開示の阻害剤との組み合わせで用いることができるCTLA 4抗体の中には、Bristol-Myers SquibbによりYERVOY(登録商標)として市販されているイピリムマブがある。

【0105】

組み合わせのための他の化学療法剤には、チェックポイント経路阻害剤などの免疫腫瘍学薬剤、例えば、ニボルマブおよびランブロリズマブなどのPD-1阻害剤、ならびにペンブロリズマブ、MEDI-4736およびMPDL3280A/RG7446などのPD-L1阻害剤が含まれる。

50

本明細書において開示する化合物との組み合わせのためのさらなるチェックポイント阻害剤には、BMS-986016 (MDX-1408) などの抗LAG-3剤が含まれる。

【0106】

本開示の阻害剤との組み合わせのためのさらなる化学療法剤には、ヒト化モノクローナル抗体エロツズマブ (BMS-901608; EMPLICITI(商標)として市販) などの抗SLAMF7剤、抗KIRモノクローナル抗体リリルマブ (BMS-986015) などの抗KIR剤、および完全ヒトモノクローナル抗体ウレルマブ (BMS-663513) などの抗CD137剤が含まれる。

【0107】

本発明の化合物と組み合わせて有用なさらなる抗増殖化合物には、例として、成長因子受容体に対する抗体 (例えば、抗Her2) ; ならびにインターフェロン- α およびインターフェロン- γ 、インターロイキン-2や、GM-CSFなどのサイトカインが含まれるが、それらに限定されない。

【0108】

本開示の2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物と組み合わせて有用なさらなる化学療法剤には、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が含まれる。

【0109】

特に悪性病変を処置する際に、本開示の化合物と組み合わせて有用なキナーゼ阻害剤の例には、イブルチニブなどのBtk阻害剤、パルボシクリブなどのCDK阻害剤、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブおよびバンデチニブなどのEGFR阻害剤、トラメチニブなどのMek阻害剤、ダブラフェニブ、ソラフェニブおよびベムラフェニブなどのRaf阻害剤、アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブなどのVEGFR阻害剤、ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブおよびニロチニブなどのBCR-Abl阻害剤、ホスタマチニブなどのSyk阻害剤、ならびにルキソリチニブなどのJAK阻害剤が含まれる。他の態様において、第二の治療剤は下記のいずれかから選択してもよい：鎮痛剤—モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、オキシコドン、コデイン、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、トラマドール、ベンラファキシン、フルピルチン、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロモラミド、ジピパノン；抗生物質—アミノグリコシド (例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、およびパロマイシン)、カルバペネム (例えば、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、シラスタチン、およびメロペネム)、セファロスポリン (例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトジウム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、およびセフォビプロール (cefobiprole))、グリコペプチド (例えば、テイコプラニン、バンコマイシン、およびテラバンシン)、リンコサミド (例えば、クリンダマイシンおよびインコマイシン (incomysin))、リボペプチド (例えば、ダプトマイシン)、マクロライド (アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、およびスペクチノマイシン)、モノバクタム (例えば、アズトレオナム)、ニトロフラン (例えば、フラゾリドンおよびニトロフラントイン)、ペニシリン (penicillins) (例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、テモシリン、およびチカルシリン)、ペニシリン組合せ (例えば、アモキシシリン/クラブラン酸、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリン/タゾバクタム、およびチカルシリン/クラブラン酸)、ポリペプチド (例えば、バシトラシン、コリスチン、およびポリミキシンB)、キノロン (例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、およびデマフロキサシン)、スルホン

10

20

30

40

50

アミド（例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、およびトリメトプリム-スルファメトキサゾール（sulfamethoxaxzole））、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、およびテトラサイクリン）、抗ミコバクテリア化合物（例えば、クロファジミン、ダブソン、カブレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジンアミド、リファンピシン（リファンピン）、リファブチン、リファペンチン、およびストレプトマイシン）、ならびにアルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリシン（quinuprisin）/ダルフォプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、およびチニダゾール；

抗体－抗TNF- α 抗体、例えば、インフリキシマブ（Remicade(商標)）、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ；抗B細胞抗体、例えば、リツキシマブ；抗IL-6抗体、例えば、トシリズマブ；抗IL-1抗体、例えば、アナキンラ；抗PD-1および/または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BMS-936559、MPDL3280A、AMP-224、MEDI4736；イクセキズマブ、プロダルマブ、オフアツムマブ、シルクマブ、クレノリキシマブ、クラザキウマブ（clazakiumab）、フェザキヌマブ、フレチクマブ（fletikumab）、マブリリムマブ、オクレリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、トラリズマブ、ザノリムマブ；

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

抗炎症剤－ステロイド、例えば、ブデソニド、非ステロイド性抗炎症剤、例えば、アミノサリチル酸類（例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、およびバルサラジド）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（ロフェコキシブ、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤）、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン（nambumetone）、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン；

免疫抑制剤－メルカプトプリン；デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチルおよびアザチオプリンなどのイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）の阻害剤、ならびに様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3））および放射線照射を含む、細胞免疫を抑制する一方で受容者の液性免疫応答を無傷に保つよう設計された薬剤。アザチオプリンは現在Salix Pharmaceuticals, Inc.から商標名Azasanで入手可能；メルカプトプリンは現在Gate Pharmaceuticals, Inc.から商標名Purinetholで入手可能；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは現在Roche Laboratories, Inc.から入手可能；メチルプレドニゾロンは現在Pfizerから入手可能；シロリムス（ラパマイシン）は現在Wyeth-Ayerstから商標名Rapamuneで入手可能；タクロリムスは現在Fujisawaから商標名Prografで入手可能；シクロスポリンは現在Novartisから商標名SandimmuneおよびAbbottから商標名Gengrafで入手可能；ミコフェノール酸モフェチルおよびミコフェノール酸などのIMPDH阻害剤は現在Rocheから商標名CellceptおよびNovartisから商標名Myforticで入手可能；アザチオプリンは現在Glaxo Smith Klineから商標名Imuranで入手可能；かつ抗体は現在Ortho Biotechから商標名Orthoclone、Novartisから商標名Simulect（バシリキシマブ）およびRocheから商標名Zanapax（daclizumab）で入手可能；および

10

20

30

40

50

グアニル酸シクラーゼ-C受容体アゴニストまたは腸の分泌促進物質—例えば、リナクロチド、Linzessの名前で販売。

【0110】

これらの様々な薬剤は、薬物の市販の形態に添付の処方情報に明記されている通り（同様に、The Physician's Desk Referenceの2006年版の処方情報も参照されたい）、それらの標準または一般的用量に従って用いることができ、前記開示は参照により本明細書に組み入れられる。

【0111】

VI. 開示する化合物を含む組成物

開示する化合物を、単独で、任意の組み合わせで、および少なくとも1つの第二の治療剤との組み合わせで、またはそれに対して補助的に用いてもよく、またさらに、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、および少なくとも1つの第二の治療剤を、対象に投与するための組成物を形成するのに有用な任意の適切な添加物との組み合わせで用いてもよい。添加物は、対象への送達のために組成物を希釈する、製剤の加工を容易にする、製剤に好都合な材料特性を提供する、送達デバイスからの分散を容易にする、製剤を安定化する（例えば、抗酸化剤または緩衝剤）、製剤に好ましい、または快い味または堅さを提供するためなどの、様々な目的のために、薬学的組成物中に含むことができる。典型的な添加物には、例として：薬学的に許容される賦形剤；薬学的に許容される担体；ならびに/または補助剤、例えば単糖、二糖、および多糖、糖アルコールおよび他のポリオール、例えばラクトース、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、もしくはその組み合わせ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、およびレシチン；増量剤；緩衝剤、例えばリン酸およびクエン酸緩衝剤；抗粘着剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば糖類（スクロースおよびラクトースなどの二糖を含む）、多糖（例えばデンプン、セルロース、微結晶セルロース、セルロースエーテル（例えばヒドロキシプロピルセルロース）、ゼラチン、合成ポリマー（例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール）；コーティング（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、およびゼラチンを含むセルロースエーテル）；放出補助剤（例えば腸溶コーティング）；崩壊剤（例えばクロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウム）；充填剤（例えばリン酸水素カルシウム、植物油脂、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウム）；香料および甘味料（例えばミント、チェリー、アニス、ピーチ、アプリコットまたはリコリス、ラズベリー、およびバニラ；滑沢剤（例えば、タルクまたはシリカに代表される鉱物、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸に代表される脂肪）；保存剤（例えばビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、およびセレンウムに代表される抗酸化剤、システイン及びメチオニンに代表されるアミノ酸、クエン酸およびクエン酸ナトリウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベンに代表されるパラベン）；着色剤；圧縮補助剤；乳化剤；カプセル化剤；ゴム；造粒剤；ならびにその組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

【0112】

VII. 使用法

A. 疾患/障害

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、ならびにその組み合わせおよび/または組成物を、様々な疾患および/または障害を改善、処置または予防するために用いてもよい。特定の態様において、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、自己免疫疾患、炎症性障害、循環器疾患、神経障害、神経変性障害、アレルギー障害、喘息、膵炎、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、癌、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、ならびに細菌およびウイルス感染症を処置または予防するために用いてもよい。

【0113】

いくつかの態様において、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、アレルギー疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症または喘息を処置または予防するために用いてもよい。

【0114】

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物は、骨髄に関連する免疫調節障害または臓器移植片拒絶もしくは移植片対宿主病を改善、処置または予防するためにも有用であり得る。本化合物で処置し得る炎症および免疫調節障害の例には、臓器もしくは組織の移植、移植による移植片対宿主病；関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎や、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患を含む自己免疫症候群、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット症候群に関連するぶどう膜炎、角膜炎、角膜ヘルペス、円錐角膜、上皮性角膜異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気管支過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスター症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤血球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー感受性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、粥状動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎；歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛芽の提供ならびに/もしくは発毛および育毛の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン病；保存、移植もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線照射に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癒痕化、角膜のアルカリ損傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、膀胱炎；環境汚染、加齢、発癌、癌腫の転移および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット症候群、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死；毒素、ウイルス肝炎、ショック、もしくは無酸素に起因する壊死、B型ウイルス肝炎、非A/非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変を含むアルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、「急性増悪」肝不全、化学療法効果の増大、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、癌、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症が含まれるが、それらに限定されない。

【0115】

10

20

30

40

50

一定の態様において、本化合物は、神経障害性疼痛および炎症誘発性疼痛を含む神経痛を処置するのに有用である。

【0116】

一定の態様において、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、特に膿疱性乾癬、I型糖尿病、II型糖尿病、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、高グロブリン血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期的症候群（periodic syndromes）、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人スチル病、痛風、痛風紅斑、偽痛風、SAPHO症候群、キャッスルマン病、敗血症、ストローク、粥状動脈硬化、セリアック病、DIRA（IL-1受容体アンタゴニストの欠乏）、アルツハイマー病、パーキンソン病を処置および/または予防するのに有用である。

【0117】

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物で処置し得る増殖性疾患には、良性もしくは悪性腫瘍、固形腫瘍；脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、腔、頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸癌、特に結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、上皮性の新生物、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、メラノーマ、IL-1による障害、MyD88による障害（例えばABCびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、ワルデンストレーンマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚T細胞リンパ腫または慢性リンパ性白血病）、くすぶり型もしくは低悪性度多発性骨髄腫、または造血器腫瘍（白血病、急性骨髄性白血病（AML）、DLBCL、ABC DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症、真性多血症、カポジ肉腫、ワルデンストレーンマクログロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、血管内大B細胞リンパ腫を含む）が含まれる。特に、本開示の化合物は、薬物耐性悪性病変、例えばイブルチニブ耐性CLLおよびイブルチニブ耐性ワルデンストレーンマクログロブリン血症などの、イブルチニブ耐性血液悪性病変を含む、JAK阻害剤イブルチニブ耐性悪性病変に耐性のものを処置するのに有用である。

【0118】

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を用いて処置し得るアレルギー障害の例には、喘息（例えば、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支IgE仲介性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、非アレルギー性喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的攪乱に起因する内因性喘息、未知または不明確な原因の本態性喘息、気腫性喘息、運動誘発喘息、情動誘発喘息、環境因子に起因する外因性喘息、冷気誘発喘息、職業性喘息、最近、真菌、原生動物、またはウイルス感染に起因する、または関連する感染性喘息、初期喘息、喘鳴幼児症候群、細気管支炎、咳喘息または薬剤性喘息）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、アレルギー鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、血管運動性鼻炎、後鼻漏、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性または慢性副鼻腔炎、および篩状、前頭、上顎、または蝶形骨洞炎が含まれるが、それらに限定されない。

【0119】

別の例として、関節リウマチ（RA）は、典型的には体中の標的関節の腫脹、疼痛、運動欠如および圧痛をきたす。RAはリンパ球が密に込み合った慢性炎症性滑膜によって特徴づけられる。滑膜は、典型的には単細胞層の厚さで、非常に細胞性となり、樹状細胞、T、BおよびNK細胞、マクロファージならびに形質細胞の集団を含むリンパ組織に類似の形態をと

10

20

30

40

50

る。このプロセス、ならびに抗原-免疫グロブリン複体の形成を含む過度の免疫病理学的メカニズムは、ついには関節の完全性の破壊を引き起こし、変形、機能の永久的欠如および/または関節もしくはその付近の骨侵食を引き起こす。開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、RAのこれらの症状の任意の1つ、いくつか、またはすべてを処置、改善または予防するために用いてもよい。したがって、RAの状況において、処置が根元的RAの同時処置および/または循環するリウマチ因子（「RF」）の量の低下をもたらすかどうかに関わらず、RAに一般に関連する任意の症状の低減または改善が達成されれば、化合物は治療的利点を提供すると考えられる。

【0120】

米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）は、RAにおける改善および臨床的軽減を定義するための基準を開発した。1つのそのようなパラメーター、ACR20（20%の臨床的改善のACR基準）は、圧痛および腫脹のある関節数の20%改善、ならびに以下の5つのパラメーターの3つにおける20%の改善を必要とする：患者の包括的評価、医師の包括的評価、患者の疼痛評価、能力障害の程度、および急性相反応物質のレベル。これらの基準は、ACR50およびACR70でそれぞれ50%および70%に拡大されている。他の基準にはパウルの基準およびX線による進行（例えば、シャープスコア）が含まれる。

【0121】

いくつかの態様において、RAを患っている患者における治療的利点は、患者がACR20を示す場合に達成される。特定の態様において、ACR50またはさらにはACR70のACR改善も達成され得る。

【0122】

B. 製剤および投与

本発明の活性化合物（またはそのプロドラッグ）を含む薬学的組成物を、通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥工程によって製造してもよい。組成物を、薬学的に使用し得る製剤を提供するために、1つまたは複数の生理的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、アジュバントまたは補助剤を用いて、通常の様式で製剤化することができる。

【0123】

活性化合物またはプロドラッグを、それ自体で、または水和物、溶媒和物、N-オキシドもしくは薬学的に許容される塩の形態で薬学的組成物に製剤化してもよい。典型的には、そのような塩は対応する遊離酸および塩基よりも水溶液に可溶性であるが、対応する遊離酸および塩基よりも低い溶解性を有する塩が形成されることもある。

【0124】

本発明の薬学的組成物は、例えば、局所、眼、経口、口腔、全身、鼻、i.v.もしくはi.p.などの注射、経皮、直腸、膣などを含む、実質的に任意の投与様式に適した形態、または吸入もしくは通気による投与に適した形態をとってもよい。

【0125】

局所投与のために、活性化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、当技術分野において周知の通り、液剤、ゲル、軟膏、クリームなどとして製剤化してもよい。

【0126】

全身製剤には、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内または腹腔内注射による投与のために設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または肺投与のために設計されたものが含まれる。

【0127】

有用な注射用製剤には、水性または油性媒体中の活性化合物の無菌懸濁剤、液剤または乳剤が含まれる。組成物は、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの、製剤用物質も含んでもよい。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは多用量容器中で提供し

10

20

30

40

50

てもよく、追加の保存剤を含んでもよい。

【0128】

または、注射用製剤は、無菌で、発熱物質を含まない水、緩衝液、デキストロース溶液などを含むが、それらに限定されない、適切な媒体で、使用前に再構成するための散剤形態で提供してもよい。このために、活性化合物を、凍結乾燥などの任意の当技術分野において公知の技術によって乾燥し、使用前に再構成してもよい。

【0129】

経粘膜投与のために、透過すべき関門に適した浸透剤を製剤中で用いる。そのような浸透剤は当技術分野において公知である。

【0130】

経口投与のために、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および/または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの、薬学的に許容される賦形剤と共に、通常的手段によって調製したロゼンジ、錠剤またはカプセル剤の形態をとってもよい。錠剤は、例えば、糖、フィルムまたは腸溶コーティングにより、当技術分野において周知の方法によってコーティングしてもよい。

【0131】

経口投与用の液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、もしくは懸濁剤の形態をとってもよく、または水もしくは他の適切な媒体で使用前に再構成するための乾燥生成物として提供してもよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophor(商標)または分別植物油）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）などの、薬学的に許容される添加物と共に、通常的手段によって調製してもよい。製剤は、適宜緩衝塩、保存剤、着香剤、着色剤および甘味剤を含んでもよい。

【0132】

経口投与用の製剤は、周知の通り、活性化合物またはプロドラッグの制御放出を行うために、適切に製剤化してもよい。

【0133】

口腔投与のために、組成物は通常の様式で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとってもよい。

【0134】

直腸および膣投与経路のために、活性化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの、通常の坐剤基剤を含む、液剤（停留浣腸用）、坐剤または軟膏として製剤化してもよい。

【0135】

鼻投与または吸入もしくは通気による投与のために、活性化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシド、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、過フッ化炭化水素、二酸化炭素または他の適切なガスをを用いての加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤の形態で、都合よく送達することができる。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器または通気器具において用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなるカプセルおよびカートリッジ）を、化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化してもよい。

【0136】

市販の鼻噴霧デバイスを用いての鼻投与に適した水性懸濁製剤の特定の例は、以下の成分

10

20

30

40

50

を含む：活性化化合物またはプロドラッグ（0.5 20mg/ml）；塩化ベンザルコニウム（0.1 0.2mg/mL）；ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80；0.5 5mg/ml）；カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは微結晶セルロース（1 15mg/ml）；フェニルエタノール（1 4mg/ml）；およびデキストロース（20 50mg/ml）。最終懸濁剤のpHは、約pH5～pH7の範囲に調節することができ、約pH5.5のpHが典型的である。

【0137】

吸入による化合物の投与に適した水性懸濁剤の別の特定の例は、20mg/mLの化合物またはプロドラッグ、1%(v/v)ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80）、50mMクエン酸および/または0.9%塩化ナトリウムを含む。

【0138】

眼投与のために、活性化化合物またはプロドラッグを、眼への投与に適した液剤、乳剤、懸濁剤などとして製剤化してもよい。化合物を眼に投与するのに適した様々な媒体が当技術分野において公知である。特定の非限定例は米国特許第6,261,547号；第6,197,934号；第6,056,950号；第5,800,807号；第5,776,445号；第5,698,219号；第5,521,222号；第5,403,841号；第5,077,033号；第4,882,150号；および第4,738,851号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

【0139】

持続送達のために、化合物またはプロドラッグを、埋め込みまたは筋肉内注射によって投与するためのデポー製剤として製剤化することができる。活性成分を適切なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化してもよい。または、経皮吸収のために活性化化合物をゆっくり放出する接着性ディスクまたはパッチとして製造された、経皮送達系を用いてもよい。このために、活性化化合物の経皮浸透を促進するために、透過増強剤を用いてもよい。適切な経皮パッチは、例えば、米国特許第5,352,456号；第5,336,168号；第5,290,561号；第5,254,346号；第5,164,189号；第5,163,899号；第5,088,977号；第5,087,240号；第5,008,110号；および第4,921,475号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

【0140】

または、他の薬学的送達系を用いてもよい。リポソームおよび乳剤は、活性化化合物またはプロドラッグを送達するために用い得る送達媒体の周知の例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）などの一定の有機溶媒も、通常はより高い毒性との引き替えであるが、用いてもよい。

【0141】

薬学的組成物は、望まれる場合には、活性化化合物を含む1つまたは複数の単位剤形を含み得る、パックまたはディスペンサーデバイス中で提供してもよい。パックは、例えば、ブリスターパックなどの、金属またはプラスチックホイルからなってもよい。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与の説明書が添付されてもよい。

【0142】

C. 用量

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物または開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせは、一般には、所期の結果を達成するのに有効な量、例えば、特定の状態を処置または予防するのに有効な量で用いることになる。開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、またはその組成物は、治療的利益を達成するために治療的に、または予防的利益を達成するために予防的に、投与することができる。治療的利益とは、患者が根元障害にまだ苦しんでいるにもかかわらず、患者が感情または状態の改善を報告するような、処置中の根元障害の根絶もしくは改善、および/または根元障害に関連する症状の1つもしくは複数の根絶もしくは改善を意味する。例えば、アレルギーを患っている患者への化合物の投与は、根元のアレルギー反応が根絶または改善される場合だけでなく、患者がアレルギーへの曝露後にアレルギーに関連する症状の重症度または持続期間の低減を報告する場合にも、治療的利益を提供する。別の例として、喘息の状況における治療的利益には、喘息

10

20

30

40

50

発作開始後の呼吸の改善または喘息発現の頻度もしくは重症度の低減が含まれる。治療的利益には、改善が実現されるかどうかにかかわらず、疾患の進行の停止または遅延も含まれる。

【0143】

当業者には公知の通り、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の好ましい用量は、処置中の患者または対象の年齢、体重、全身の健康、および状態の重症度を含む、様々な因子に依存することになる。用量は、吸入により投与する場合、個人の性別および/または個人の肺活量に合わせる必要もある。用量は、複数の状態を患っている個人または肺活量および正常に呼吸する能力に影響をおよぼすさらなる状態、例えば、肺気腫、気管支炎、肺炎、および呼吸器感染症を有する個人に合わせてもよい。開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物またはその組成物の用量、および投与頻度は、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物が状態の急性発現の処置または障害の予防的処置のいずれのために配合されているかにも依存することになる。当業者であれば、特定の個人に対する最適用量を決定しうるであろう。

10

【0144】

予防的投与のために、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を前述の状態の1つを発症するリスクが高い患者または対象に投与することができる。例えば、患者または対象が特定の薬物に対してアレルギーを有するかどうか不明である場合、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、薬物に対するアレルギー反応を回避または改善するために、薬物の投与の前に投与することができる。または、予防的投与を、根元障害を有すると診断された患者の症状の発現を回避または改善するために用いることもできる。例えば、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、またはその組成物を、アレルギー患者に投与することができる。開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、前述の疾患の1つに対する公知の原因因子に繰り返し曝露される健常個人に、障害の発症を防止するために予防的に投与することもできる。例えば、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、ラテックスなどのアレルギーを誘発することが公知のアレルゲンに繰り返し曝露される健常個人に、その個人がアレルギーを発生するのを防ぐために投与することができる。または、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物を、喘息を患っている患者に、喘息発現の重症度を低減する、もしくは完全に回避するために、喘息発作を誘発する活動に加わる前に投与することもできる。

20

30

【0145】

有効用量は、最初はインビトロ検定から推定することができる。例えば、対象で使用するための初期用量は、インビトロ検定で測定して、特定の化合物のIC₅₀またはEC₅₀以上である、活性化合物の循環血または血清濃度を達成するように配合することができる。用量は、特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮に入れて、そのような循環血または血清濃度を達成するように計算することができる。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press、およびその中で引用される参考文献は、有効用量に関するさらなる指標を提供する。

40

【0146】

いくつかの態様において、開示する化合物は、0超～10 μM、0超～5 μM、0超～1 μM、0超～0.5 μM、または0超～0.1 μMなどの、0超～20 μMのEC₅₀を有する。

【0147】

初期用量は、動物モデルなどの、インビボデータから推定することもできる。前述の様々な疾患を処置または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当技術分野において周知である。過敏症またはアレルギー反応の適切な動物モデルは、Fo

50

ster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38およびTumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033に記載されている。アレルギー性鼻炎の適切な動物モデルは、Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42 ; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244およびSugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7に記載されている。当業者であれば、ヒトへの投与に適した用量を決定するために、そのような情報を適合させることができる。

【0148】

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の投薬量は、典型的には、約0mg/kg/日超、例えば0.0001mg/kg/日または0.001mg/kg/日または0.01mg/kg/日から、少なくとも約100mg/kg/日までの範囲である。より典型的には、用量（または有効量）は1日に少なくとも1回投与する約0.0025mg/kg～約1mg/kgの範囲、例えば0.01mg/kg～約0.5mg/kgまたは約0.05mg/kg～約0.15mg/kgであってもよい。合計1日用量は、典型的には、1日に約0.1mg/kgから約5mg/kgまたは約20mg/kgまで、例えば1日に0.5mg/kg～約10mg/kgまたは約0.7mg/kg/日～約2.5mg/kg/日の範囲である。投薬量は、他の因子の中でも、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与の様式、および前述の様々な因子に依存して、より高い、またはより低いこともある。

【0149】

投薬量および間隔は、治療的または予防的効果を維持するのに十分な、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の血漿レベルを提供するために、個々に調節することができる。例えば、特に投与の様式、処置中の具体的適応、および指示する医師の判断に依存して、化合物を1日1回、1日に複数回、週に1回、週に複数回（例えば、1日おき）、月に1回、月に複数回、または年に1回投与することができる。当業者であれば、過度の実験を行うことなく、有効な局所用量を最適化することができよう。

【0150】

開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の1つまたは複数を含む組成物は、典型的には、合計重量%で0超～99%までの開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、および/または他の治療剤を含む。より典型的には、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の1つまたは複数を含む組成物は、約1～約20重量%の開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物および他の治療剤、ならびに約80～約99重量%の薬学的に許容される添加物を含む。

【0151】

好ましくは、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の組み合わせ、またはその組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療的または予防的利益を提供することになる。開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物の毒性は、標準の薬学的手順を用いて判定することができる。毒性と治療的（または予防的）効果との間の用量比が治療指数である。高い治療指数を示す、開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物が好ましい。

【0152】

VIII. 生物学的検定

IRAK4およびTAK1生化学的検定：キナーゼ活性をADP-Gloキナーゼ検定（Promega）により測定した。

【0153】

IL-23検定：THP1細胞またはヒト初代単球由来樹状細胞（DC）をIFN γ で終夜初回刺激した。化合物と1時間ブレインキュベートした後、細胞をLPSで終夜刺激した。培地中に放出されたIL-23をELISAで定量した。

【0154】

IL-6およびIL-8検定：ヒト臍帯静脈内皮細胞（Huvec）を化合物と1時間ブレインキュベートし、次いでIL1 β またはTNF α のいずれかで終夜刺激した。IL-6およびIL-8が培地中に放出され、これらをELISAで定量した。

【0155】

10

20

30

40

50

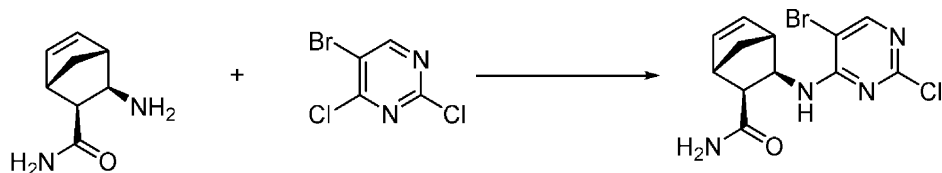
一連の開示する2,4-ジアミノ-ピリミジン化合物を、TAK1キナーゼを上回る良好な選択性を有する強力なIRAK4阻害剤として開発した。化合物11のIRAK4およびTAK1両方との共結晶構造、および選択的IRAK4阻害剤を設計するための貴重な知識を得た。的確な効力および高い選択性につながる重要な因子を担う部分を特定した。

【実施例】

【0156】

IX. 実施例

実施例1

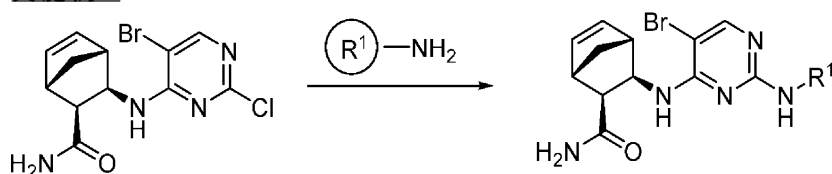


10

この反応の条件は、イソプロピルアルコール中 NaHCO_3 （1.3当量）、 60°C であった。

【0157】

実施例2

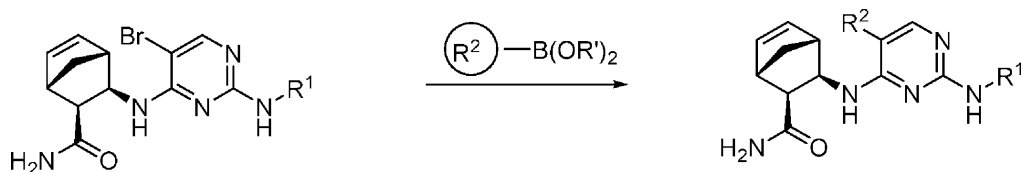


20

この反応の条件は、イソプロピルアルコール中トリフルオロ酢酸（2.5当量）、 90°C の温度であった。

【0158】

実施例3

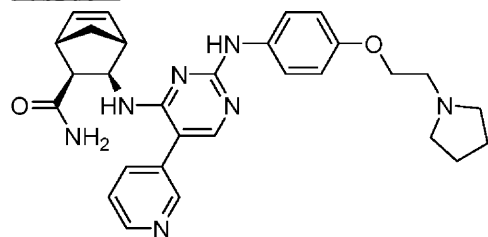


30

この反応の条件は、ジオキサン中、 R-B(OR')_2 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 Na_2CO_3 （2M水溶液、3当量）、マイクロ波、 150°C で30分間であった。

【0159】

実施例4



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド (1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブromo-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド (51.3mg、0.1mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (18.4mg、0.15mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (11.6mg、0.01mmol)、および Na_2CO_3 の2M水溶液 (0.15mL、0.3mmol) のDME-EtOH- H_2

50

0 (7 : 3 : 2、3mL) 溶液を、150℃で30分間マイクロ波照射した。固体を短いセライトパッドを通してろ去し、MeOHで洗浄した。ろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を逆相HPLCで精製し、次いでMeOH-生成物溶液をPL-HCO₃カラムを通過させ、MeOHで洗浄することによって遊離塩基とした。ろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去した。化合物(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミドを白色固体で得た：

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H),

8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.9, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 – 2.53 (m, DMSOと重複, 4H), 2.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 4H), 1.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 512.44

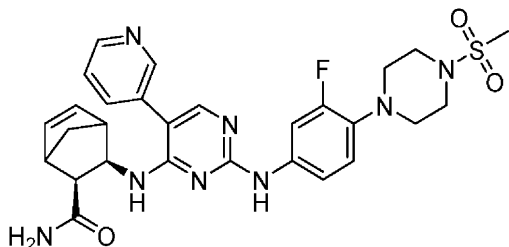
10

°

【0160】

実施例5

20

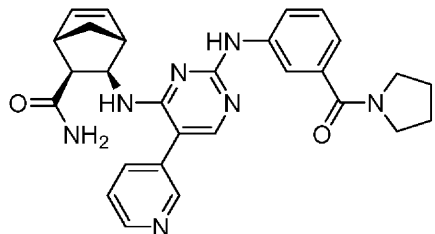


(2S,3R)-3-((2-((3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

30

【0161】

実施例6



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7 : 3 : 2、3mL)、ピリジン-3-イルボロン酸により、22mg、収率44%。

50

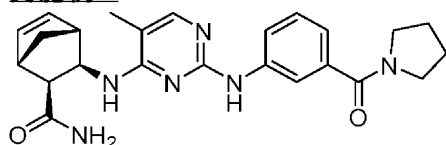
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.61 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 496.42

10

。

【0162】

実施例7



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-メチル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、(3-アミノフェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノンにより、26.6mg、収率61%。

20

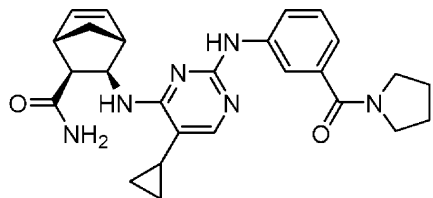
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.51 – 3.46 (m, H₂Oと部分的に重複, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 4H, DMSOと重複), 2.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 433.36

30

。

【0163】

実施例8



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブromo-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド (0.08mmol、39.8mg)、シクロプロピルボロン酸MIDAエステル (0.12mmol、23.6mg)、Pd(OAc)₂ (0.008mmol、1.8mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.016mmol、4.5mg) およびリン酸カリウム (0.24mmol、51mg) のトルエン/H₂O (2mL/0.1mL) 懸濁液を、120℃で加熱した。5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、固体をセライトパッドを通してろ去し、MeOHで洗浄した。ろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去した。生成物をRP-HPLCで精製し、次いで生成物のTFA塩を、塩のMeOH溶液をPL-HCO₃カラムを通過させ、

50

MeOHで洗浄することによって遊離塩基とした。ろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去した。化合物(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-((5-シクロプロピル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミドを淡黄色固体で得た：4.5mg (収率12%)：

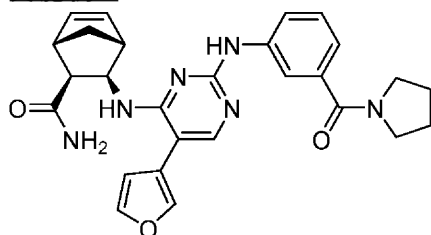
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 3.41 – 3.46 (m, H₂Oと部分的に重複, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 4H, DMSOと重複), 2.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 0.86 – 0.83 (m, 2H), 0.53 – 0.43 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 459.53

10

。

【0164】

実施例9



20

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-((5-(フラン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド 0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、フラン-3-イルボロン酸により、21.7mg、収率45%。

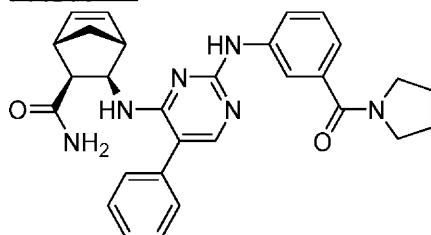
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.36 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 4.30 (br dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.55 – 2.53 (1H, DMSOと重複), 2.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 4H), 1.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 485.49

30

。

【0165】

実施例10



40

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-((5-フェニル-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド 0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、フェニルボロン酸により、12.7mg、収率26%。

50

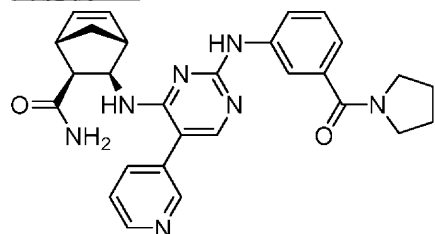
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 495.51

。

【0166】

10

実施例11



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、ピリジン-3-イル
ボロン酸により、22mg、収率44%。

20

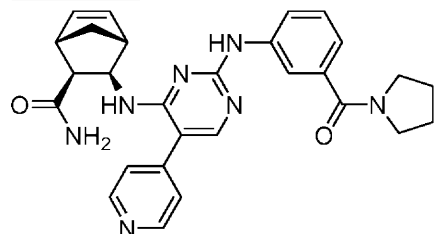
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.61 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 496.42

30

。

【0167】

実施例12



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(ピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、ピリジン-4-イル
ボロン酸により、24.8mg、収率39%。

50

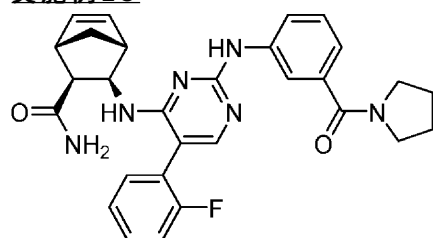
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.65 – 8.62 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 4H), 1.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 496.49

。

10

【0168】

実施例13



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸により、23.9mg、収率47%。

20

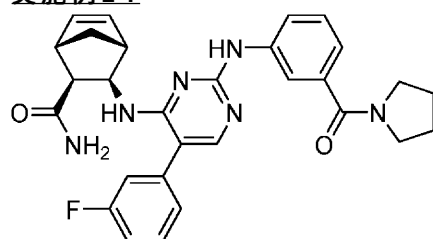
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.51 – 3.35 (m, H₂Oと部分的に重複, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 4H), 1.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 513.39

30

。

【0169】

実施例14



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸により、26mg、収率51%。

40

50

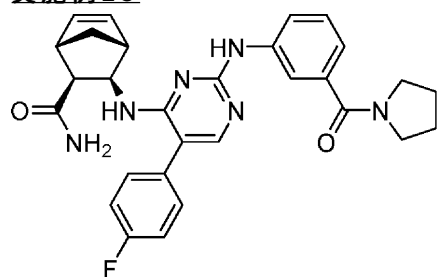
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, br J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, H₂Oと部分的に重複, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 513.48

。

10

【0170】

実施例15



20

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-フルオロフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.1mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、(4-フルオロフェニル)ポロン酸により、23.3mg、収率45%。

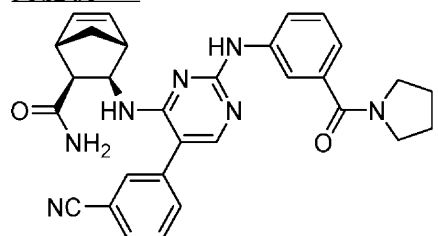
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.6, 6.7 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 4H), 1.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 513.34

30

。

【0171】

実施例16



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.4mmolスケール、溶媒として1,4-ジオキサン、(3-シアノフェニル)ポロン酸により、131.3mg、収率63%。

50

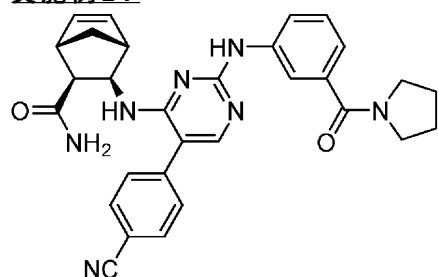
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 3H), 7.77 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.42 – 3.36 (m, H₂Oと部分的に重複, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 520.45

。

10

【0172】

実施例17



20

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(4-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.4mmolスケール、溶媒として1,4-ジオキサン、(4-シアノフェニル)ボロン酸により、75.4mg、収率36%。

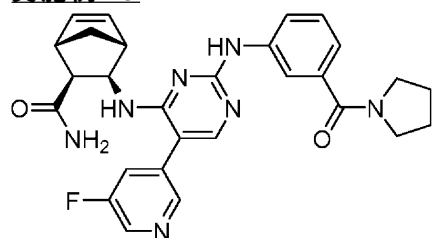
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.42 – 3.38 (m, H₂Oと部分的に重複, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 4H), 1.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 520.44

30

。

【0173】

実施例18



40

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド
0.065mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3mL)、(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸により、14mg、収率42%。

50

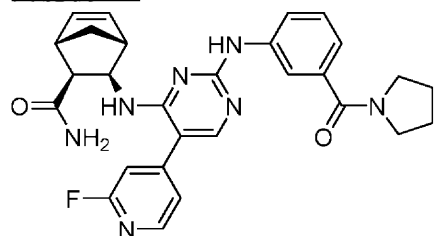
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 1.7$, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 4H), 7.36 (dd, $J = 7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 5.6$, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 5.6$, 2.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 6.5$, 6.5 Hz, 2H), 3.42 – 3.36 (m, H₂Oと部分的に重複, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 514.34

。

10

【0174】

実施例19



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

20

0.065 mmolスケール、溶媒としてDME-EtOH-H₂O (7:3:2、3 mL)、(2-フルオロピリジン-4-イル)ボロン酸により、6 mg、収率18%。

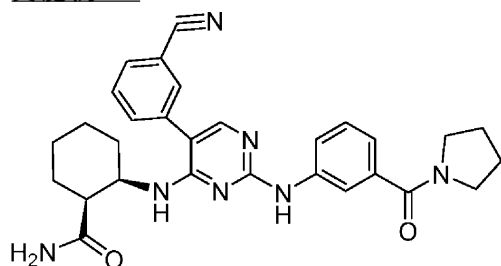
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.09 – 8.07 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 3H), 7.43 (ddd, $J = 5.4$, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.07 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 5.5$, 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 5.5$, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.1$, 7.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 6.6$, 6.6 Hz, 2H), 3.43 – 3.36 (m, H₂Oと部分的に重複, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.52 – 2.49 (m, DMSOと部分的に重複, 2H), 2.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 514.38

30

。

【0175】

実施例20



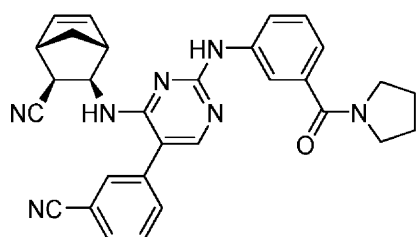
40

(1S,2R)-2-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【0176】

実施例21

50



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-(3-シアノフェニル)-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボニトリル

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.93 – 7.91 (m, 2H), 7.86 (ddd, J = 7.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, H₂₀と重複, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 4H), 1.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 502.55

10

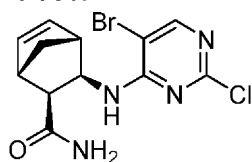
。

【0177】

20

実施例22

中間体：



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.55 – 2.53 (m, DMSOと重複, 1H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 344.97.

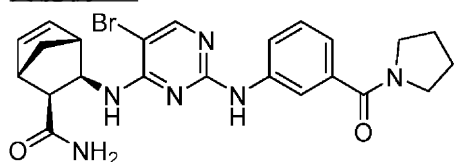
30

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.34 (ddd, J = 8.4, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.48 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 9.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 1.62 (ddd, J = 9.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 345.03

40

。

【0178】

実施例23

(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミ

50

ジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

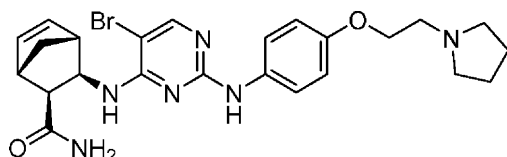
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.00 – 7.99 (m, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 2H), 7.78 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.05 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.55 – 2.53 (m, DMSOと重複, 1H), 2.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 497.23, 499.50

10

。

【0179】

実施例24



(1S,2S,3R,4R)-3-((5-ブロモ-2-((4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.39 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.65 – 2.55 (m, DMSOと部分的に重複, 5H), 2.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.76 – 1.72 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); LRMS (M+H) m/z 515.10

。

【0180】

30

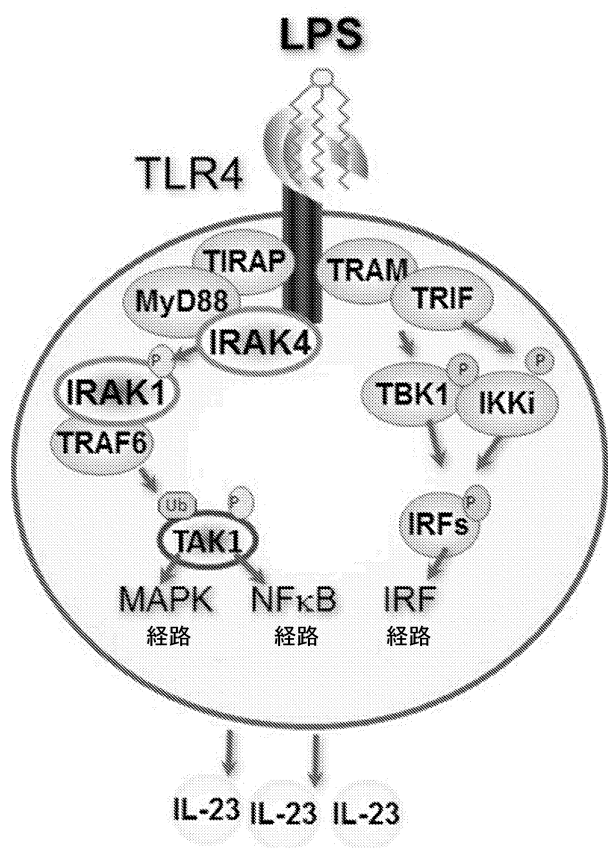
開示する発明の原理を適用しうる多くの可能な態様を考慮して、例示する態様は本発明の好ましい例にすぎないことが理解されるべきで、本発明の範囲を限定すると考えられるべきではない。むしろ、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって規定される。したがって、本発明者らは本発明として、これらの特許請求の範囲の精神および範囲内に入るすべてを特許請求する。

40

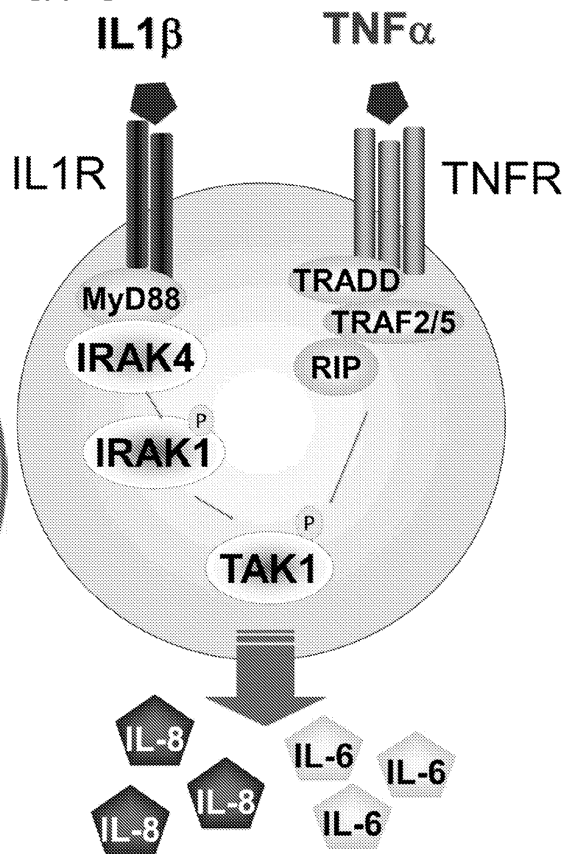
50

【図面】

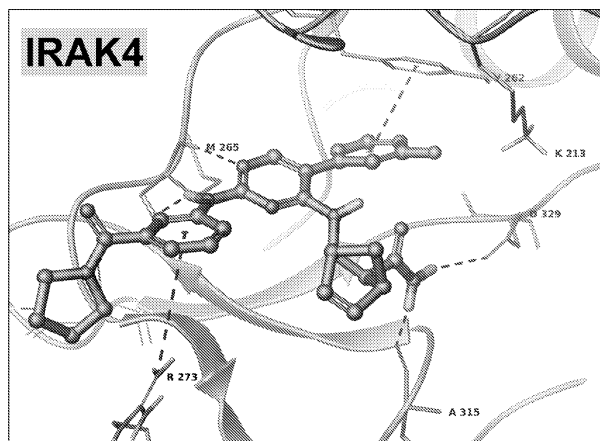
【図 1】



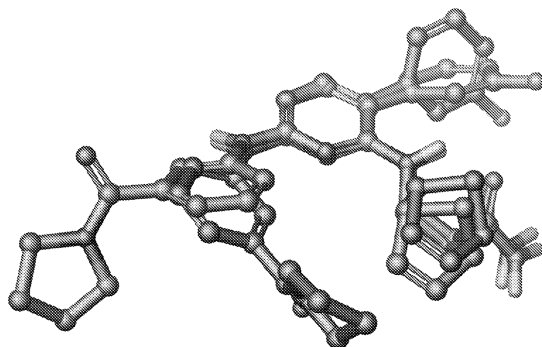
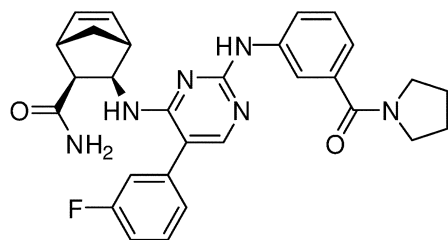
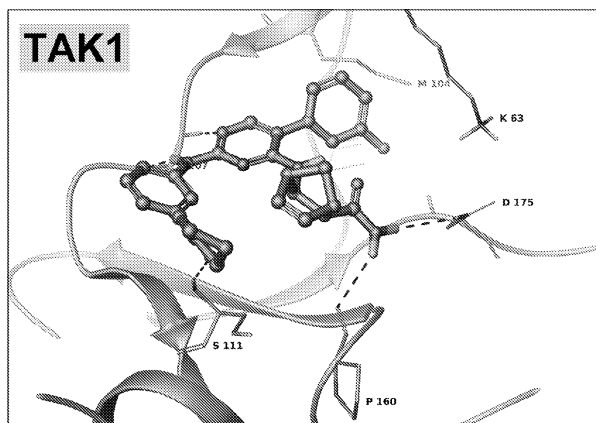
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

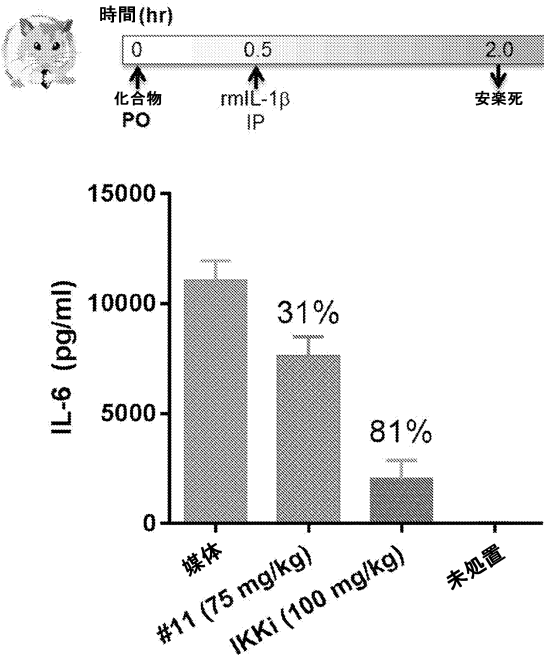
30

40

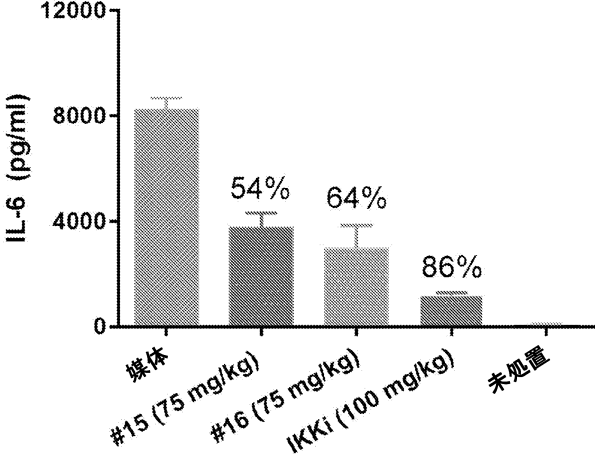
50

【図 5 A】

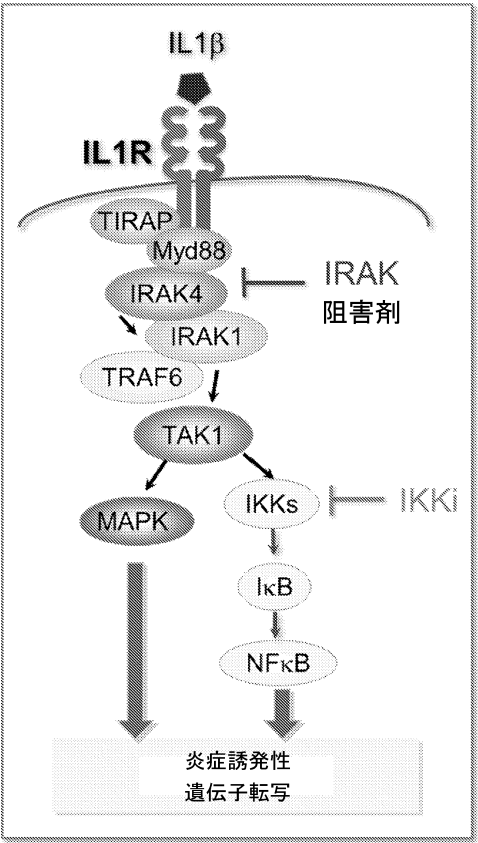
急性マウスモデル：IL-1βによるIL-6の阻害



【図 5 B】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 29/00 (2006.01)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)

F I

A 6 1 P 29/00 1 0 1
C 0 7 D 401/04 C S P
C 0 7 D 405/04

- (74)代理人 弁理士 井上 隆一
100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 チェン ヤン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスター シティ アルバコー レーン 1 7 8
(72)発明者 イェン ローズ
アメリカ合衆国 9 4 1 1 0 カリフォルニア州 サンフランシスコ ショットウェル ストリート
1 1 5 6
(72)発明者 ユ チャシン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスター シティ ナンタケット ストリート 4 7 5
(72)発明者 タイラー バネッサ
アメリカ合衆国 9 4 1 2 1 カリフォルニア州 サンフランシスコ トウェンティーナインス アベ
ニュー 5 6 4
(72)発明者 シング ラジンダー
アメリカ合衆国 9 4 0 0 2 カリフォルニア州 ベルモント ヒルマン アベニュー 1 8 3 2

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 0 8 - 5 2 0 5 8 0 (J P, A)
特表 2 0 1 5 - 5 1 7 5 7 4 (J P, A)
特表 2 0 0 8 - 5 4 4 9 7 2 (J P, A)
特表 2 0 1 5 - 5 0 1 8 1 0 (J P, A)
特表 2 0 1 2 - 5 2 8 1 2 1 (J P, A)
特表 2 0 1 1 - 5 1 8 2 1 9 (J P, A)
特表 2 0 1 2 - 5 0 1 9 7 8 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 8 6 8 5 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 8 9 2 1 (W O, A 2)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 4 3 5 1 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 7 1 2 7 (W O, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 5 3 8 1 5 (U S, A 1)
中国特許出願公開第 1 0 5 0 1 7 1 5 9 (C N, A)
ACS Med. Chem. Lett., 2015年, 6, 9 4 2 - 9 4 7

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 3 9 / 4 8
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

C 0 7 D 4 0 5 / 0 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)