

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-513011

(P2024-513011A)

(43)公表日 令和6年3月21日(2024.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12		4 C 0 8 6
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全187頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-560037(P2023-560037)	(71)出願人	522099146
(86)(22)出願日	令和4年3月29日(2022.3.29)		ニンバス サターン, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年11月22日(2023.11.22)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(86)国際出願番号	PCT/US2022/071403		2 1 0, ボストン, ボストン ワーフ
(87)国際公開番号	WO2022/213062		ロード 2 2, 9ティールエイチ フロア
(87)国際公開日	令和4年10月6日(2022.10.6)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	63/167,455		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	令和3年3月29日(2021.3.29)	(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	63/182,313	(74)代理人	100181674
(32)優先日	令和3年4月30日(2021.4.30)		弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)	(74)代理人	230113332
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 H P K 1 アンタゴニスト及びその使用

(57)【要約】

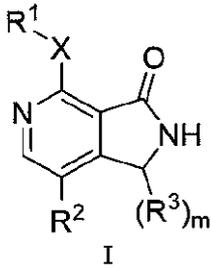
本発明は、H P K 1 の阻害、及びH P K 1 媒介性障害の治療のための化合物、その組成物、及びそれらの使用方法を提供する。本発明の化合物、及びその薬学的に許容される組成物は、H P K 1 のアンタゴニストとして有効であることが今回見出された。特定の実施形態では、本発明は、本明細書に提示される式の化合物を提供する。本発明の化合物、及びその薬学的に許容される組成物は、H P K 1 キナーゼに関与するシグナル伝達経路の調節に関連する、様々な疾患、障害、又は状態の治療に有用である。かかる疾患、障害、又は状態は、本明細書に記載されるものを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 8 6】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(O)N(R)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ であるか、又は X が、C 1 - 4 二価飽和若しくは不飽和、直鎖若しくは分岐炭化水素鎖であり、前記鎖の 1 つ又は 2 つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-C(R)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、又は $-S(O)_2-$ によって置き換えられており、

20

R¹ が、C 1 - 6 脂肪族；フェニル；3 ~ 7 員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和又は部分不飽和単環式複素環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和又は部分不飽和二環式複素環から選択され、それらの各々が、q 個の R^C の例で置換されており；又は R¹ が、H であり；

R² が、C 1 - 6 脂肪族；フェニル；3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環から選択され；それらの各々が、q 個の R^C の例で置換され；又は R² が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員飽和、部分不飽和、若しくは不飽和縮合、架橋、若しくはスピロ二環式環であり；それらの各々が、q 個の R^C の例で置換され；又は R² が、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、及び $-N(R)S(O)R$ から選択され；

30

40

R³ の各例が、独立して、水素又は任意に置換された C 1 - 6 脂肪族基であり、

R^C の各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、及び $-N(R)S(O)R$ から選択され；

50

R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、若しくは-P(O)R₂であるか、あるいはRCの各例が、独立して、C₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基であり、それらの各々が、r個のRの例及びs個のRDの例で置換されており、

10

RDの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR-、NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、又は-P(O)R₂であり、

20

各Rが、独立して、水素、-CN、ハロゲン、又はC₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個ヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式炭素環から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは

30

同じ窒素上の2つのR基が、前記窒素と一緒にあって、前記窒素に加えて、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する任意に置換された4~7員単環式飽和、部分不飽和、若しくはヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環を形成し、

40

mが、0、1、又は2であり、

各qが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各rが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各sが、独立して、0、1、2、3、又は4である、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Xが、-NR-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、q個のR^Cの例で置換されているC₁-6脂肪族；q個のR^Cの例で置換されているフェニル；q個のR^Cの例で置換されている3~7員飽和若しくは部分不飽和単環

50

式炭素環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、フェニル、又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり、その各々が、 q 個の R^C の例で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

10

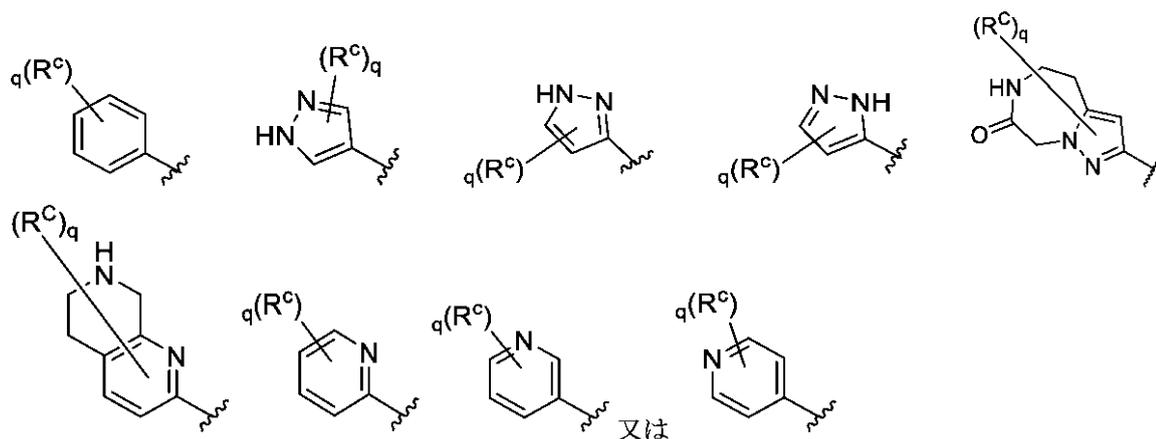
【請求項 5】

R^1 が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、又はピリミジニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、

【化 87】



20

である、請求項 5 に記載の化合物。

30

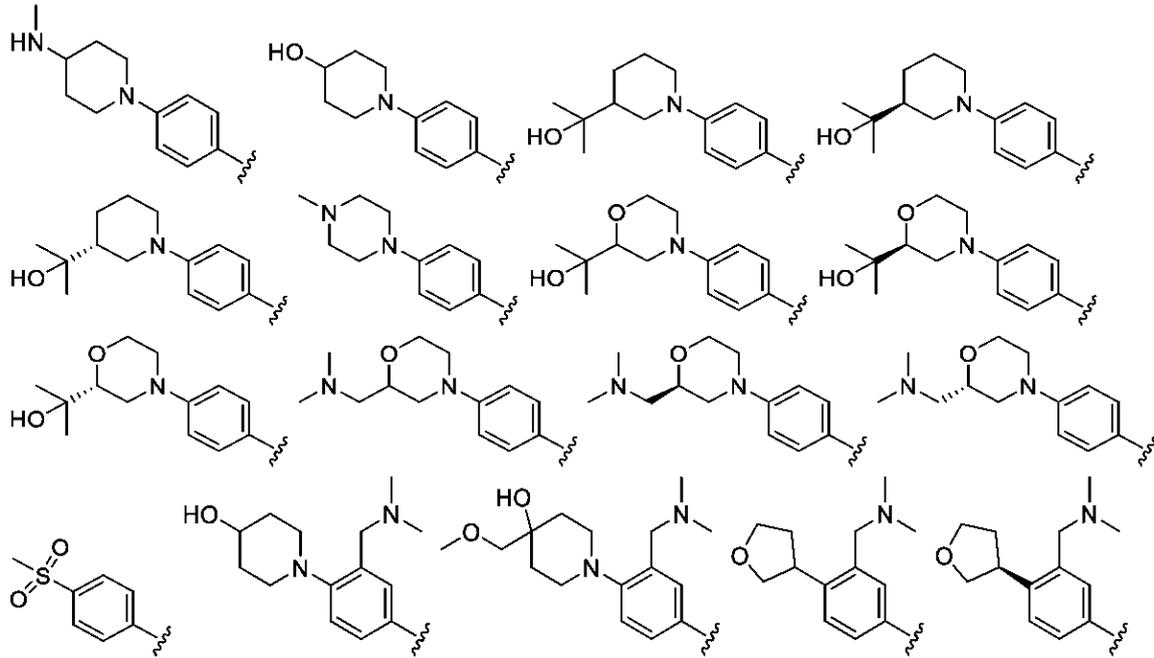
【請求項 7】

R^1 が、

40

50

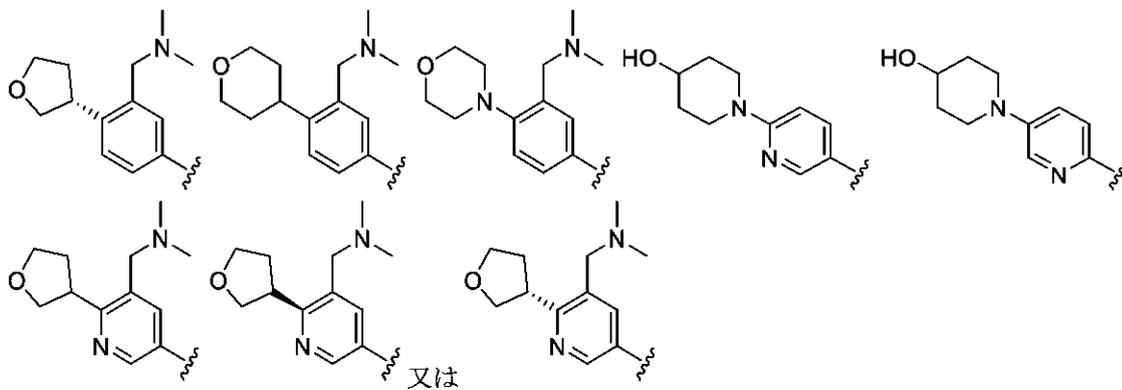
【化 8 8】



10

20

【化 8 9】



30

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、 $-H$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；3～7員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員飽和又は部分不飽和単環式複素環であり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、及び $-C(O)NR_2$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

R^2 が、メチル、シクロプロピル、フェニル、イミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリジン-オン、ピリミジニル、ピロリル、又はテトラヒドロピラニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、 $-S(O)_2R$ 及び $-C(O)NR_2$ から選択さ

50

れる、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員飽和、部分不飽和、又は不飽和、融合、架橋、又はスピロ二環式環であり； q 個の R^C の例で置換されている、請求項 9 に記載の化合物。

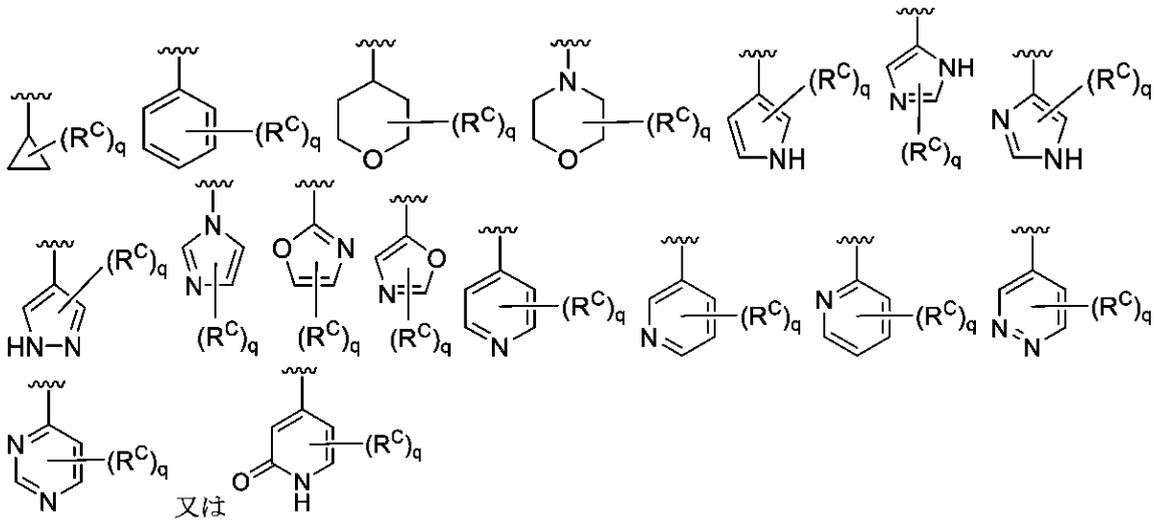
【請求項 1 2】

R^2 が、1 ~ 3 個の窒素原子を有する 9 員縮合二環式環であり、それらの各々が、 q 個の R^C の例で置換されている、ことによってそれらの各々が置換されている、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^2 が、

【化 9 0】



10

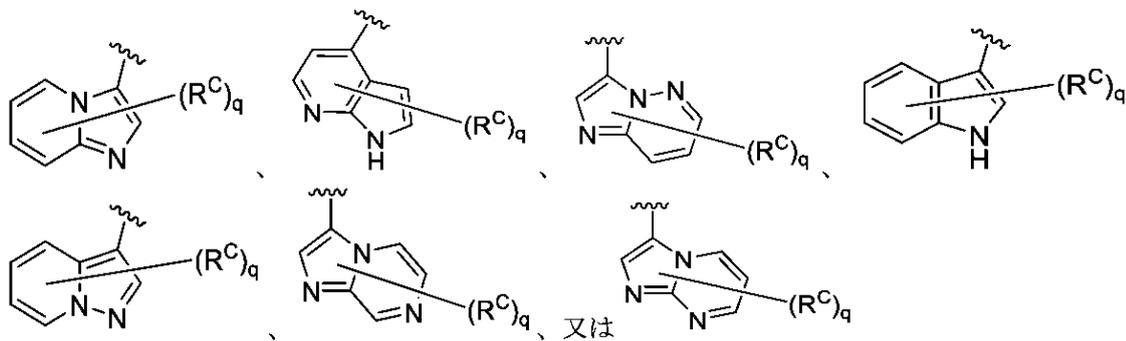
20

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^2 が、

【化 9 1】



30

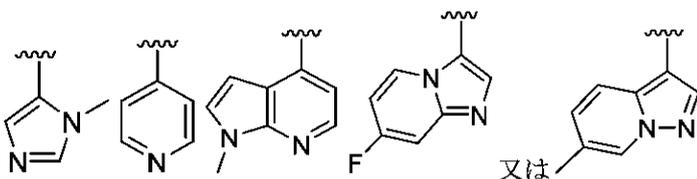
40

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^2 が、

【化 9 2】



50

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 16】

R³ の各例が、独立して、水素又は任意に置換された C₁₋₆ 脂肪族基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、表 1 に示されるもの、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルと、を含む、薬学的組成物。

10

【請求項 19】

薬剤として使用するための、請求項 1 に記載の化合物、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

生体試料において H P K 1 を阻害する方法であって、前記試料を、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 21】

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療する方法であって、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

20

【請求項 22】

前記障害が、増殖性障害である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記増殖性障害が、がんである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、請求項 21 に記載の方法。

30

【請求項 26】

患者におけるワクチン接種の有効性を増加させる方法であって、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物を、アジュバントとして前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 27】

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 28】

前記障害が、増殖性障害である、請求項 27 に記載の使用。

40

【請求項 29】

前記増殖性障害が、がんである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 32】

アジュバントとして患者におけるワクチン接種の有効性を増加させるための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 1

50

8に記載の薬学的組成物の使用。

【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、2021年4月30日に出願された米国仮特許出願第63/182,313号、及び2021年3月29日に出願された米国仮特許出願第63/167,455号に対する優先権の利益を主張し、その各々の全体はここに、参照により組み込まれる。

【0002】

本発明は、造血前駆体キナーゼ1 (HPK1) に拮抗するのに有用な化合物及び方法に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、及び様々な障害の治療において当該組成物を使用する方法を提供する。

10

【背景技術】

【0003】

造血前駆体キナーゼ1 (HPK1) は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ1 (MAP4K1) としても知られ、Ste20セリン/スレオニンキナーゼスーパーファミリーの造血細胞制限メンバーである。MAP4Kファミリーには、MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS、及びMAP4K6/MINKが含まれる。HPK1は、MEKK/JNK/SAPKシグナル伝達経路の組織特異的上流活性化因子である。

20

【0004】

HPK1は、T細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球、及びマスト細胞などの造血細胞において主に発現されるため、特に興味深い (Hu, M. C., et al., *Genes Dev*, 1996, 10(18): p. 2251-64、Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996, 15(24): p. 7013-25)。HPK1キナーゼ活性は、T細胞受容体 (TCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000, 12(4): p. 399-408)、B細胞受容体 (BCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000, 12(4): p. 399-408)、形質転換増殖因子受容体 (TGF-PR) (Wang, W., et al., *J Biol Chem*, 1997, 272(36): p. 22771-5、Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, 1999, 274(19): p. 13133-8)、又はGs結合PGE2受容体 (EP2及びEP4) (Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001, 166(7): p. 4689-96)の活性化時に誘発されると示されている。このように、HPK1は、様々な免疫細胞の多様な機能を調節する。HPK1は、抗腫瘍免疫を増強するために標的となり得る、樹状細胞活性化、並びにT細胞及びB細胞応答の負の制御因子の一例である。HPK1は、初期前駆細胞を含む造血細胞によって主に発現される。T細胞では、HPK1は、Ser376でSLP76 (Di Bartolo et al. (2007) *JEM* 204: 681-691) 及びThr254でGadsをリン酸化することによってシグナル伝達マイクロクラスターの持続性を低減させることにより、T細胞活性化を負に調節すると考えられており、それはリン酸化されたSLP76及びGadsに結合する14-3-3タンパク質の動員をもたらし、LAT含有マイクロクラスターからSLP76-Gads-14-3-3複合体が放出される (Lasserre et al. (2011) *J Cell Biol* 195(5): 839-853)。HPK1はまた、腫瘍によって分泌されることが多いプロスタグランジンE2に反応して活性化され、免疫系からの腫瘍細胞の回避に寄与し得る。

30

40

HPK1は、様々な免疫細胞の機能を調節する上で重要であり、自己免疫疾患及び抗腫瘍免疫に関与している (Shui, J. W., et al., *Nat Immunol*, 2007, 8(1): p. 84-91、Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012, 287(14): p. 11037-48)。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Hu, M. C., et al., Genes Dev, 1996. 10 (18): p. 2251 - 64

【非特許文献2】Kieffer, F., et al., EMBO J, 1996. 15 (24): p. 7013 - 25

【非特許文献3】Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): p. 399 - 408

【非特許文献4】Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272 (36): p. 22771 - 5 10

【非特許文献5】Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274 (19): p. 13133 - 8

【非特許文献6】Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166 (7): p. 4689 - 96

【非特許文献7】Di Bartolo et al. (2007) JEM 204: 681 - 691

【非特許文献8】Lasserre et al. (2011) J Cell Biol 195 (5): 839 - 853

【非特許文献9】Shui, J. W., et al., Nat Immunol, 2007. 8 (1): p. 84 - 91 20

【非特許文献10】Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287 (14): p. 11037 - 48

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の化合物、及びその薬学的に許容される組成物は、HPK1のアンタゴニストとして有効であることが今回見出された。特定の実施形態では、本発明は、本明細書に提示される式の化合物を提供する。

【0007】

本発明の化合物、及びその薬学的に許容される組成物は、HPK1キナーゼに関与するシグナル伝達経路の調節に関連する、様々な疾患、障害、又は状態の治療に有用である。かかる疾患、障害、又は状態は、本明細書に記載されるものを含む。

【0008】

本発明により提供される化合物はまた、生物学的及び病理学的現象におけるHPK1酵素の研究、身体組織において発生する細胞内シグナル伝達経路の研究、並びに新しいHPK1阻害剤又はキナーゼの他の調節因子、シグナル伝達経路、及びサイトカインレベルのインビトロ又はインビボでの比較評価にも有用である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

1. 本発明の特定の実施形態の概要：

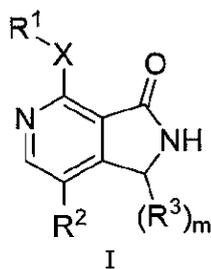
特定の態様では、本発明は、式Iの化合物

30

40

50

【化1】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、X、R¹、R²、R³及びmの各々が、10
 単独及び組み合わせの両方において、以下に定義され、本明細書の実施形態に記載されるとおりである、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0010】

いくつかの実施形態では、本発明は、式Iの化合物、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、又は希釈剤を含む、薬学的組成物を提供する。

【0011】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Iの化合物、又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、HPK1媒介性疾患、障害、又は状態を治療する方法を提供する。

【0012】

20

2. 化合物及び定義：

本発明の化合物は、本明細書に概して記載されるものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び種によって更に示される。本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表、CASバージョン、化学及び物理学ハンドブック、第75版に従って識別される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されてお
 り、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。30

【0013】

「脂肪族」又は「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、分子の残りの部分への単一の結合点を有する、完全に飽和であるか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、非分岐）若しくは分岐、置換若しくは非置換炭化水素鎖、又は完全に飽和であるか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない（「炭素環」、「脂環式」、又は「シクロアルキル」とも本明細書で称される）、単環式炭化水素若しくは二環式炭化水素を意味する。特に指定のない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（又は「炭素環」又は「シクロアルキル」）は、分子の残りの部分への単一の結合点を有する、完全に飽和であるか、又は1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない単環式C₃-C₆炭化水素を指す。好適な脂肪族基には、直鎖若しくは分岐、置換若しくは非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、及び（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、又は（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらのハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。40

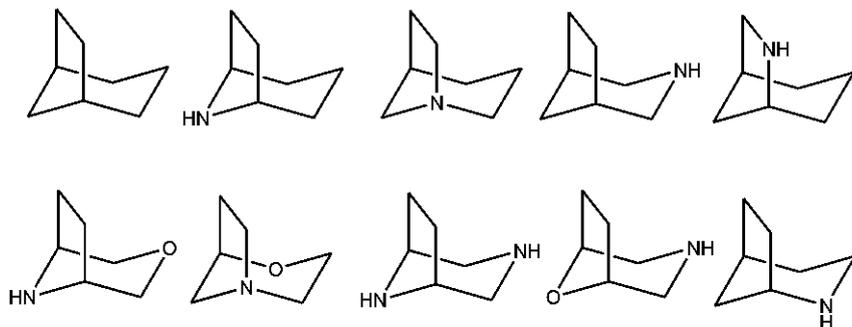
【0014】

本明細書で使用される場合、「架橋二環式」という用語は、少なくとも1つの架橋を有50

する任意の二環式環系、すなわち、炭素環式又は複素環式、飽和又は部分不飽和を指す。IUPACによって定義されるように、「架橋」は、原子の非分岐鎖、又は2つの橋頭位を接続する原子価結合であり、ここで「橋頭位」は、3つ以上の骨格原子（水素を除く）に結合される環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態では、架橋二環式基は、7～12個の環員と、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子とを有する。かかる架橋二環式基は、当該技術分野で周知であり、各基が、任意の置換可能な炭素原子又は窒素原子で分子の残りの部分に結合している、以下に示される基を含む。別段の指定がない限り、架橋二環式基は、任意に、脂肪族基について示される1つ以上の置換基で置換されている。追加的又は代替的に、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、任意に置換された。例示的な架橋二環式には、以下が挙げられる：

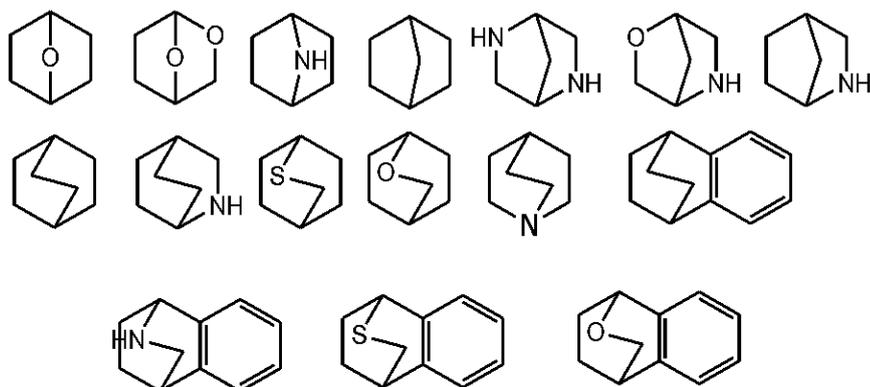
10

【化2】



20

【化3】



30

【0015】

「低級アルキル」という用語は、 C_{1-4} 直鎖又は分岐アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルである。

【0016】

「低級ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換されている C_{1-4} 直鎖又は分岐アルキル基を指す。

40

【0017】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、若しくはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)、若しくは NR^+ (N-置換ピロリジニルなど)を含む)のうちの一つ以上を意味する。

【0018】

本明細書で使用される場合、「不飽和」という用語は、部分が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

50

【0019】

本明細書で使用される場合、「二価 C_{1-8} （又は C_{1-6} ）飽和又は不飽和、直鎖又は分岐、炭化水素鎖」という用語は、本明細書に定義されるように直鎖又は分岐である二価アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン鎖を指す。

【0020】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、式中、 n は、好ましくは、 $1\sim 6$ 、 $1\sim 4$ 、 $1\sim 3$ 、 $1\sim 2$ 、又は $2\sim 3$ の正の整数である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載されるものが含まれる。

10

【0021】

「アルケニレン」という用語は、二価アルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1つ以上の水素原子が置換基で置き換えられている少なくとも1つの二重結合を含むポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載されるものが含まれる。

【0022】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0023】

単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」、若しくは「アリルオキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計 $5\sim 14$ 個の環員を有する単環式又は二環式環系を指し、系の少なくとも1つの環は芳香族であり、系の各環は、 $3\sim 7$ 個の環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用され得る。本発明の特定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含むがこれらに限定されない、芳香族環系を指し、これは1つ以上の置換基を有し得る。また、本明細書で使用される場合、芳香族環が、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチルなどの1つ以上の非芳香族環に縮合された基も、「アリール」という用語の範囲内に含まれる。

20

【0024】

単独で、又はより大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」、若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロア〜」という用語は、 $5\sim 10$ 個の環原子、好ましくは 5 、 6 、又は 9 個の環原子を有し、かつ環状アレイで共有される 6 、 10 、又は 14 個の電子を有し、かつ炭素原子に加えて $1\sim 5$ 個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、又は硫黄を指し、窒素又は硫黄の任意の酸化形態、及び塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基には、限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが含まれる。本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」及び「ヘテロア〜」という用語はまた、ヘテロ芳香環が1つ以上のアリール環、脂環式環、又はヘテロシクリル環に縮合された基を含み、別段の指定がない限り、ラジカル又は結合点は、複素環上又は複素環が縮合した環のうちの一つにある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾール、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、 $4H$ -キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式又は二環式であってもよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用されてもよく、それらの用語のうちのいずれ

30

40

50

かは任意に置換された環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は独立して、任意に置換された。

【0025】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環」という用語は、互換的に使用され、飽和又は部分不飽和のいずれかであり、かつ炭素原子に加えて、上に定義される1つ以上、好ましくは1~4個のヘテロ原子を有する、安定した5~7員単環式又は7~10員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関連して使用される場合、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。例として、酸素、硫黄、又は窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)、又は⁺NR(N-置換ピロリジニルなど)であり得る。

10

【0026】

複素環は、安定した構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合されてもよく、環原子のうちいずれかが任意に置換され得る。かかる飽和又は部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、及びキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ヘテロシクリル環が、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルなどの1つ以上のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環に縮合される基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式又は二環式であってもよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換された。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義されるアリール又はヘテロアリール部分を含むことを意図するものではない。

30

【0028】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含み得る。一般に、「任意に」という用語が先行するか否かにかかわらず、「置換された」という用語は、指定された部分の1つ以上の水素が、好適な置換基で置き換えられることを意味する。別段の示唆がない限り、「任意に置換された基」は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造中の1つを超える位置が、指定された基から選択される1つを超える置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同一であっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した又は化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される場合、「安定した」という用語は、その生成、検出、並びに特定の実施形態では、その回収、精製、及び本明細書に開示される目的のうち1つ以上のための使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物を指す。

40

【0029】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；-(CH₂)₀₋₄R⁰；-(CH₂)₀₋₄OR⁰；-O(CH₂)₀₋₄R⁰、-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR⁰；-(CH₂)₀₋₄CH(OR⁰)₂；-(CH₂)₀₋₄SR⁰；-(CH₂)₀₋₄Ph(R⁰で置換され得る)；-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋

50

1 Ph (R° で置換され得る) ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$ (R° で置換され得る) ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ - ピリジル (R° で置換され得る) ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{NR}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$,
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$;
 $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$;
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{C}_{1-4}$ 直鎖又は分岐アルキレン) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 又は $-(\text{C}_{1-4}$ 直鎖又は分岐アルキレン) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ であり、各 R° は、以下に定義されるように置換され得、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$,

10

20

30

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5 ~ 6 員ヘテロアリアル環)、又は独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、又はアリアル環であるか、あるいは上記の定義どおりであるが、2 つの独立した R° の出現が、それらの介在する原子と一緒にあって、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 12 員の飽和、部分不飽和、又はアリアル単環若しくは二環を形成し、これは、以下に定義するように置き換えることができる。

【0030】

R° 上の好適な一価の置換基 (又は 2 つの独立した R° の出現をそれらの介在する原子と一緒にすることによって形成される環) は、独立して、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}$ 、 $-(\text{ハロR})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR})_2$; $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{OSiR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直鎖又は分岐アルキレン) $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、又は $-\text{SSR}$ であり、各 R は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1 つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、あるいは独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、又はアリアル環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、 $=\text{O}$ 及び $=\text{S}$ を含む。

40

【0031】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 、又は $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ を含み、 R^* の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、又は、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原

50

子を有する非置換 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の隣接する置換可能な炭素と結合される好適な二価の置換基は、 $-O(CR^*)_{2-3}$ を含み、 R^* の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、又は、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

【0032】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基は、ハロゲン、
 $-R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、又は $-NO_2$ を含み、各 R は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。

【0033】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基は、 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、又は $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ を含み、各 R^\dagger は、独立して、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、非置換- OPh 、又は、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、又はアリール環であるか、あるいは上記の定義どおりであるが、2つの独立した R^\dagger の出現が、それらの介在する原子と一緒に、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 3 ~ 12 員飽和、部分不飽和、又はアリール単環又は二環を形成する。

【0034】

R^\dagger の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、
 $-R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各 R は、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は、独立して、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。

【0035】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触する使用に好適であり、かつ合理的な利益/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergers は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 に、薬学的に許容される塩を詳細に説明している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、好適な無機及び有機の酸並びに塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸で、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で、又はイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩

、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0036】

適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4}アルキル)_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。更なる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

10

【0037】

別段の記載がない限り、本明細書に示される構造は、構造の全異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的（又は立体配座）形態）を含むことも意味し、例えば、各非対称中心、Z及びEの二重結合異性体、並びにZ及びEの立体配座異性体に対するR及びSの立体配置である。したがって、本発明の化合物の単一立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的（又は立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。別段の記載がない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。更に、別段の記載がない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置き換え、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを含む本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、又は本発明による治療剤として有用である。特定の実施形態では、提供される化合物の弾頭部分 R^1 は、1つ以上の重水素原子を含む。特定の実施形態では、提供される化合物の環Bは、1つ以上の重水素原子で置換され得る。

20

【0038】

描かれた構造は、絶対的な配置として標識されない限り、相対的な配置を表す。本発明は、個々のエナンチオマー及びラセミ混合物を企図する。

30

【0039】

本明細書で使用される場合、「HPK1アンタゴニスト」又は「HPK1阻害剤」は、HPK1の生物学的活性（例えば、セリン/スレオニンキナーゼ活性、TCR活性化時のTCR複合体への動員、SLP76などのタンパク質結合パートナーとの相互作用）のうちの一つ以上を低減するか、阻害するか、又はそうでなければ減少させる分子である。HPK1アンタゴニストを使用したアンタゴニズムは、必ずしもHPK1活性の完全な排除を示すものではない。代わりに、活性は、例えば、適切な対照と比較して、HPK1の活性の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%、又は100%の減少を含む、統計的に有意な量だけ減少し得る。いくつかの実施形態では、HPK1アンタゴニストは、HPK1のセリン/スレオニンキナーゼ活性を低減するか、阻害するか、又はそうでなければ減少させる。これらの実施形態のいくつかでは、HPK1アンタゴニストは、SLP76及び/又はGadsのHPK1媒介性リン酸化を低減するか、阻害するか、又はそうでなければ減少させる。本開示の化合物は、HPK1に直接結合し、そのキナーゼ活性を阻害する。

40

【0040】

「特異的アンタゴニスト」は、無関係の標的の活性よりも大きな、定義された標的の活性を低減するか、阻害するか、又はそうでなければ減少させる薬剤を意図する。例えば、

50

H P K 1 特異的アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（例えば、他のセリン/スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きな量だけ、H P K 1 の少なくとも1つの生物学的活性を低減する。いくつかの実施形態では、標的に対するアンタゴニストの I C ₅₀ は、非標的に対するアンタゴニストの I C ₅₀ の約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、1%、0.1%、0.01%、0.001%、又はそれ以下である。本開示の化合物は、特定の H P K 1 アンタゴニストであっても、そうでなくてもよい。特定の H P K 1 アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（例えば、他のセリン/スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きな量だけ、H P K 1 の生物学的活性を低減する。特定の
10 実施形態では、H P K 1 アンタゴニストは、H P K 1 のセリン/スレオニンキナーゼ活性を特異的に阻害する。これらの実施形態のいくつかでは、H P K 1 に対する H P K 1 アンタゴニストの I C ₅₀ は、別のセリン/スレオニンキナーゼ又は他の種類のキナーゼ（例えば、チロシンキナーゼ）に対する H P K 1 アンタゴニストの I C ₅₀ の約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%、又はそれ以下である。

【0041】

本発明の化合物は、検出可能な部分に連結されてもよい。かかる化合物は、撮像剤として有用であることが理解されよう。当業者であれば、検出可能な部分が、好適な置換基を介して提供される化合物に結合され得ることを認識するであろう。本明細書で使用される
20 場合、「好適な置換基」という用語は、検出可能な部分への共有結合が可能である部分を指す。かかる部分は、当業者には周知であり、例えば、いくつか例を出すと、カルボキシレート部分、アミノ部分、チオール部分、又はヒドロキシル部分を含む基を含む。かかる部分は、提供される化合物に直接、又は二価の飽和若しくは不飽和炭化水素鎖などの連結基を介して結合され得ることが理解されよう。いくつかの実施形態では、かかる部分は、クリックケミストリーを介して結合されてもよい。いくつかの実施形態では、かかる部分は、任意に銅触媒の存在下で、アルキンを含むアジドの 1, 3 - 環化付加を介して結合されてもよい。クリックケミストリーを使用する方法は、当該技術分野で既知であり、R
30 o s t o v t s e v e t a l . , A n g e w . C h e m . I n t . E d . 2 0 0 2 , 4 1 , 2 5 9 6 - 9 9 , 及び S u n e t a l . , B i o c o n j u g a t e C h e m . , 2 0 0 6 , 1 7 , 5 2 - 5 7 . によって記載されているものを含む。

【0042】

本明細書で使用される場合、「検出可能な部分」という用語は、「標識」という用語と互換的に使用され、検出されることが可能である任意の部分、例えば、一次標識及び二次標識に関する。放射性同位体（例えば、トリチウム、³²P、³³P、³⁵S、又は¹⁴C）などの一次標識、質量タグ、及び蛍光標識は、更なる修飾なしに検出され得るシグナル生成レポーター基である。検出可能な部分には、発光基及び蛍光基も含まれる。

【0043】

本明細書で使用される場合、「二次標識」という用語は、検出可能なシグナルの生成のために第二の中間体の存在を必要とするピオチン及び様々なタンパク質抗原などの部分を指す。ピオチンについては、二次中間体は、ストレプトアビジン - 酵素コンジュゲートを含み得る。抗原標識については、二次中間体は、抗体 - 酵素コンジュゲートを含み得る。
40 いくつかの蛍光基は、それらが非放射蛍光共鳴エネルギー伝達 (FRET) の過程で別の基にエネルギーを伝達し、かつ第二の基が検出されたシグナルを生成するため、二次標識として作用する。

【0044】

本明細書で使用される場合、「蛍光標識」、「蛍光色素」、「フルオロフォア」という用語は、定義された励起波長で光エネルギーを吸収し、かつ異なる波長で光エネルギーを放出する部分を指す。蛍光標識の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：A l e x a F l u o r 色素 (A l e x a F l u o r 3 5 0 , A l e x a F l u o r 4 8 8 , A l e x a F l u o r 5 3 2 , A l e x a F l u o r 5 4 6 ,
50

Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、及びAlexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY色素(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、カルボキシローダミン6G、カルボキシ-X-ローダミン(ROX)、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン343、シアニン色素(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、ダンシル、ダポキシル、ジアルキルアミノクマリン、4',5'-ジクロロ-2',7'-ジメトキシ-フルオレセイン、DM-NERF、
 オシン、エリスロシン、フルオレセイン、FAM、ヒドロキシクマリン、IRDyes(IRD40、IRD700、IRD800)、JOE、リサミンローダミンB、マリングルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン488、オレゴングリーン500、オレゴングリーン514、パシフィックブルー、PyMPO、ピレン、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロドールグリーン、2',4',5',7'-テトラ-プロモスルホン-フルオレセイン、テトラメチル-
 ローダミン(TMR)、カルボキシテトラメチルローダミン(TAMRA)、テキサスレッド、テキサスレッド-X。

【0045】

本明細書で使用される場合、「質量タグ」という用語は、質量分析(MS)検出技術を使用してその質量によって独自に検出されることができる任意の部分を目指す。質量タグの例としては、N-[3-[4'-(p-メトキシテトラフルオロベンジル)オキシ]フェニル]-3-メチルグリセロニル]イソニペコチン酸、4'-[2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(ペンタフルオロフェノキシル)]メチルアセトフェノン、及びそれらの誘導体などの電気泳動放出タグが挙げられる。これらの質量タグの合成及び有用性は、米国特許第4,650,750号、第4,709,016号、第5,360,819号、第5,516,931号、第5,602,273号、第5,604,104号、第5,610,020号、及び第5,650,270号に記載されている。質量タグの他の例には、ヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、様々な長さ及び塩基組成物のオリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴ糖、並びに様々な長さ及びモノマー組成物の他の合成ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。適切な質量範囲(100~2000ダルトン)の中性及び荷電(生体分子又は合成化合物)の両方の多種多様な有機分子も、質量タグとして使用され得る。

【0046】

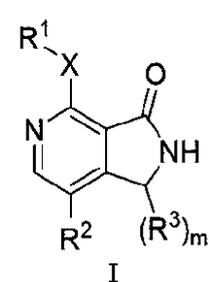
本明細書で使用される場合、「測定可能な親和性」及び「測定可能に阻害する」という用語は、本発明の化合物、又はその組成物、及びHPK1タンパク質キナーゼを含む試料と、当該化合物又はその組成物の不在下のHPK1タンパク質キナーゼを含む同等の試料との間の、HPK1タンパク質キナーゼ活性の測定可能な変化を意味する。

【0047】

3. 例示的な実施形態の説明：

上に記載されるように、特定の態様では、本発明は、式Iの化合物

【化4】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

Xが、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(O)N(R)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ であるか、又はXが、 C_{1-4} 二価飽和若しくは不飽和、直鎖若しくは分岐炭化水素鎖であり、鎖の1つ又は2つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-C(R)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、又は $-S(O)_2-$ によって置き換えられており、

10

R₁が、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；3～7員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和又は部分不飽和単環式複素環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員飽和又は部分不飽和二環式複素環から選択され、それらの各々が、q個のRCの例で置換されており；又はR₁が、Hであり；

R₂が、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環から選択され；それらの各々が、q個のRCの例で置換され；又はR₂が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和、部分不飽和、若しくは不飽和縮合、架橋、若しくはスピロ二環式環であり；それらの各々が、q個のRCの例で置換され；又はR₂が、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、及び $-N(R)S(O)R$ から選択され；

20

30

R₃の各例が、独立して、水素又は任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

RCの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、若しくは $-P(O)R_2$ であるか、あるいはRCの各例が、独立して、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基であり、それらの各々が、r個のRの例及びs個のRDの例で置換されており、

40

50

R Dの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR-$ 、 NR_2 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、又は $-P(O)R_2$ であり、各Rが、独立して、水素、 $-CN$ 、ハロゲン、又は C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個ヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは部分不飽和二環式炭素環から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2つのR基が、窒素と一緒にあって、窒素に加えて、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された4～7員単環式飽和、部分不飽和、若しくはヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環を形成し、

mが、0、1、又は2であり、

各qが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各rが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各sが、独立して、0、1、2、3、又は4である、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0048】

概して上に定義されるように、Xは、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(O)N(R)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ であるか、又はXは、 C_{1-4} 二価飽和若しくは不飽和、直鎖若しくは分岐炭化水素鎖であり、鎖の1つ又は2つのメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-C(R)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、又は $-S(O)_2-$ によって置き換えられる。

【0049】

特定の実施形態では、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(O)N(R)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)NR-$ 、 $-N(R)C(NR)NR-$ 、 $-N(R)NR-$ 、 $-N(R)S(O)_2NR-$ 、又は $-N(R)S(O)_2-$ である。

【0050】

いくつかの実施形態では、Xは、 C_{1-4} 二価飽和又は不飽和、直鎖又は分岐炭化水素鎖であり、鎖の1つ又は2つのメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-C(R)_2-$ 、-

N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、又は-S(O)₂-によって置き換えられる。

【0051】

特定の実施形態では、Xは、-NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)NR-、-N(R)C(NR)NR-、又は-N(R)NR-である。

【0052】

特定の実施形態では、Xは、-NR-である。特定の実施形態では、Xは、-NH-である。 10

【0053】

いくつかの実施形態では、Xは、以下の表1に示されるものから選択される。

【0054】

概して上に定義されるように、R¹は、C₁₋₆脂肪族；フェニル；3～7員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和又は部分不飽和単環式複素環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員飽和又は部分不飽和二環式複素環から選択され、それらの各々が、q個のR^Cの例で置換されている。 20

【0055】

いくつかの実施形態では、R¹が、q個のR^Cの例で置換されているC₁₋₆脂肪族；q個のR^Cの例で置換されているフェニル；q個のR^Cの例で置換されている3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；q個のR^Cの例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；q個のR^Cの例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又はq個のR^Cの例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環である。 30

【0056】

いくつかの実施形態では、R¹が、フェニル、又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環であり、その各々が、q個のR^Cの例で置換されている。

【0057】

特定の実施形態では、R¹は、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H-, 6H-1, 5-, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；-1, 2, 5オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フ 40 50

エノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、又はキサントニルであり、その各々が、 q 個の R^C の例で置換されている。

10

【0058】

特定の実施形態では、 R^1 は、フェニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；-1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、又はキサントニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されている。

20

【0059】

特定の実施形態では、 R^1 は、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；-1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピリミジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、又は1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されている。

30

【0060】

特定の実施形態では、 R^1 は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、又はピリミジニルであり、それらの各々は、 q 個の R^C の例によって置換されている。

【0061】

特定の実施形態では、 R^1 は、ピラゾリル又はピリジニルであり、それらの各々は、 q 個の R^C の例によって置換されている。

40

【0062】

特定の実施形態では、 R^1 は、ピラゾリル又はピリジニルであり、それらの各々は、 q 個の R^C の例によって置換されており、各 R^C は独立して、ハロゲン、-CN、-OR、-S(O)₂R、-C(O)NR₂であるか、又は R^C の各例は、独立して、C₁₋₆脂肪族；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~10員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~12員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式環；3~7員飽和若し

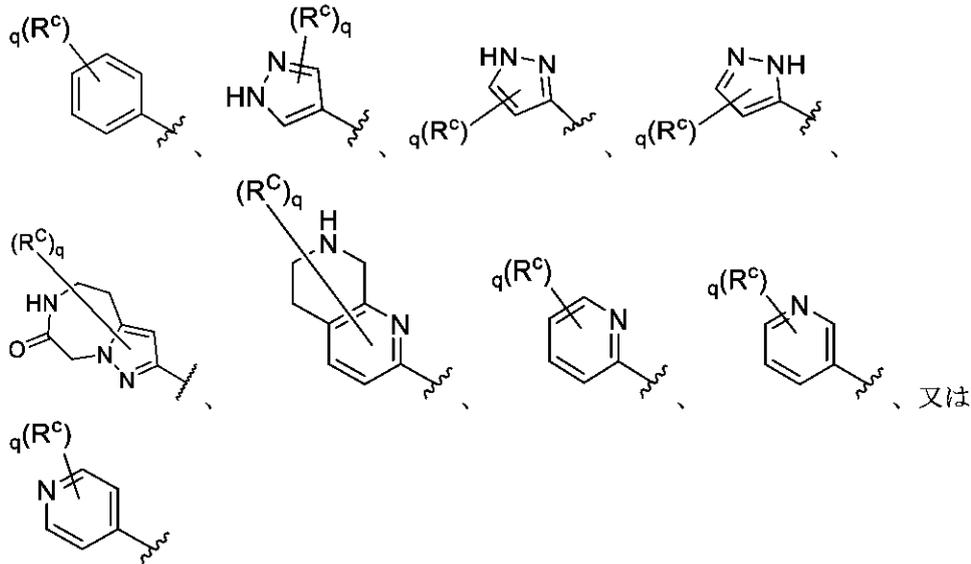
50

くは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環から選択される任意に置換された基であるか、又は2つのR^C基は、各々が結合した原子と一緒にあって、架橋、融合、若しくはスピロ5～6員アリール環、3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環を形成し、R^Cの各例は、独立して、R及びR^Dによって任意に置換された。

【0063】

特定の実施形態では、R¹は、

【化5】



10

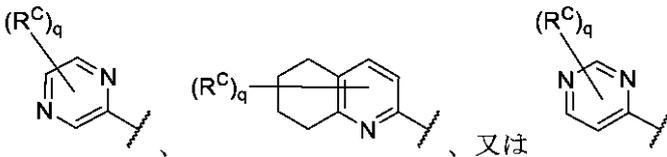
20

である。

【0064】

特定の実施形態では、R¹は、

【化6】



30

である。

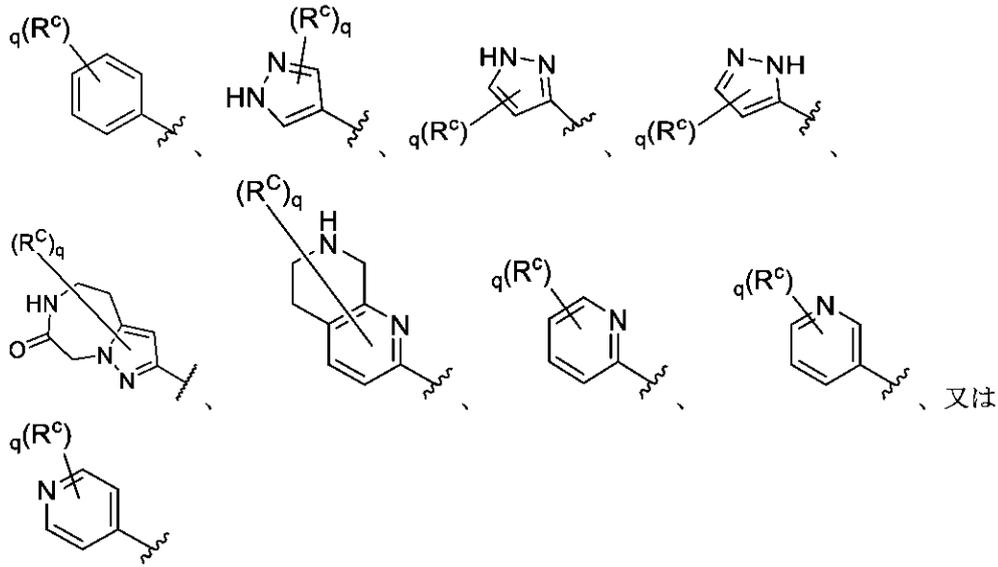
【0065】

特定の実施形態では、R¹は、

40

50

【化 7】



10

であり、

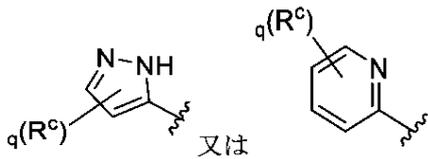
式中、 R^C の各例は、独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環であり、それらの各々は、 r 個の R の例及び s 個の R^D の例によって置換されている。

20

【0066】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 8】



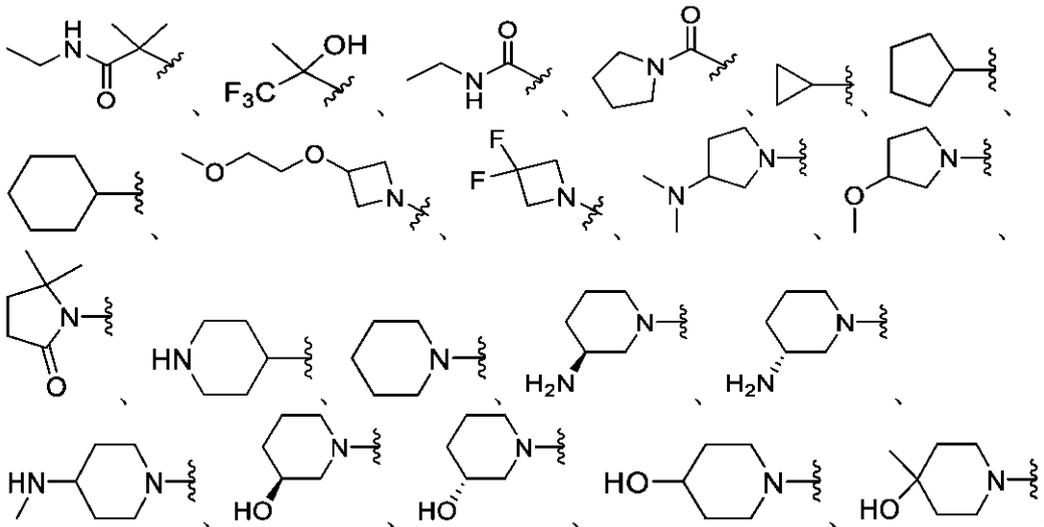
30

であり、

式中、 R^C の各例は、独立して、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、

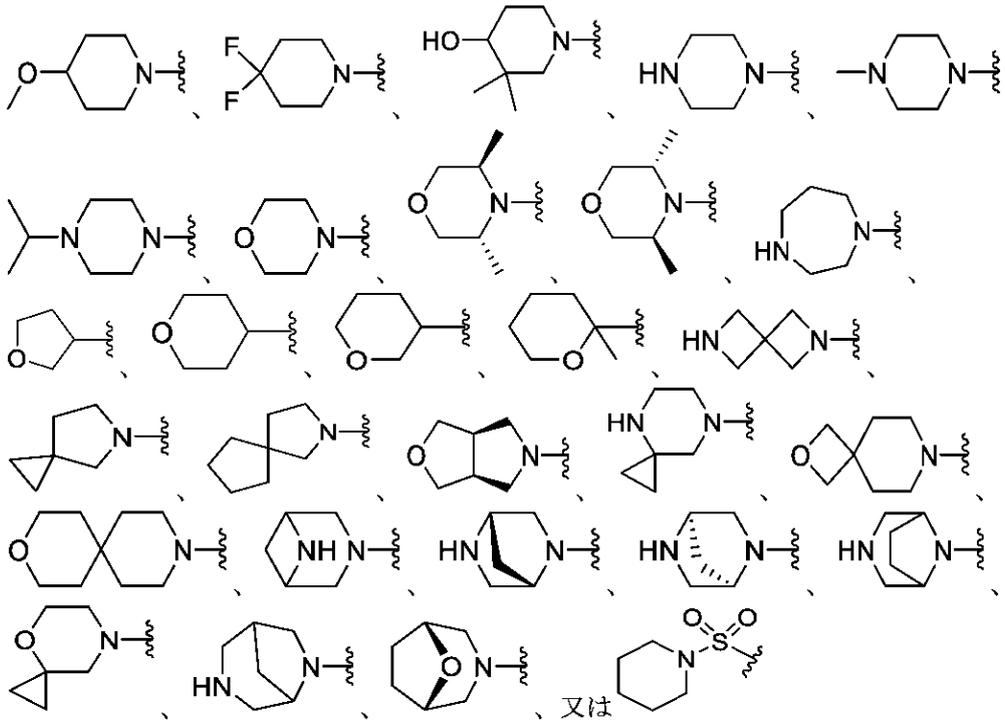
40

【化 9】



50

【化10】



10

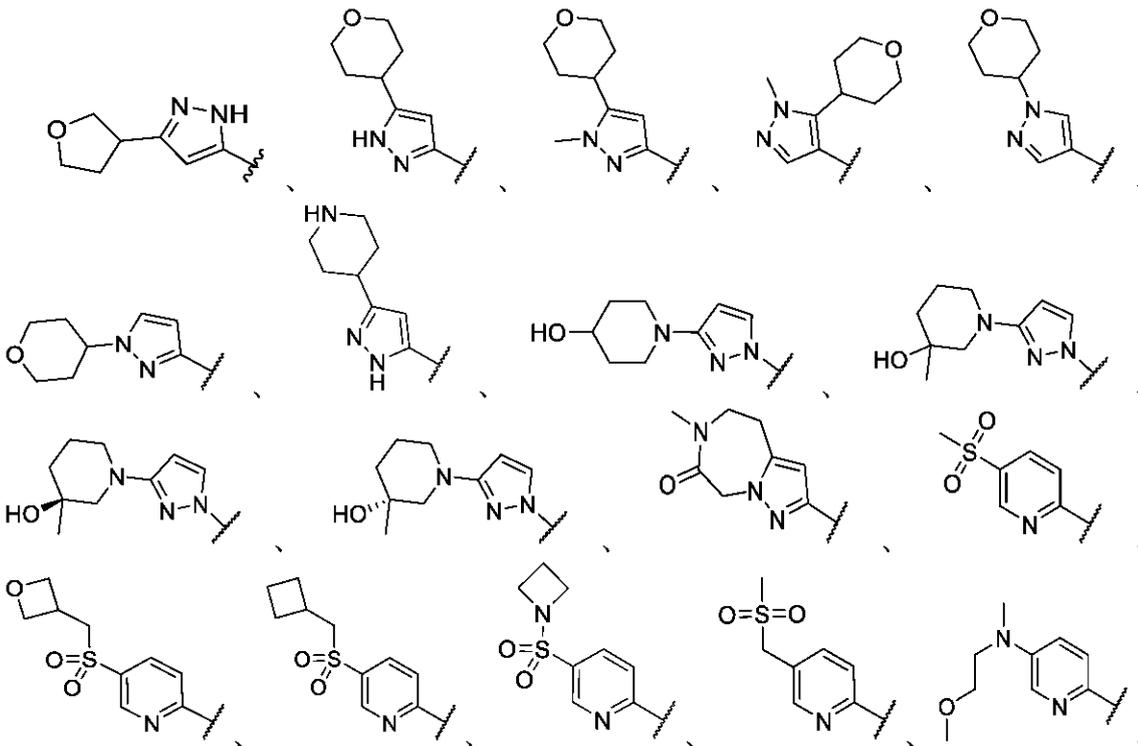
20

である。

【0067】

特定の実施形態では、R¹は、そのR^C置換基と一緒に、

【化11】

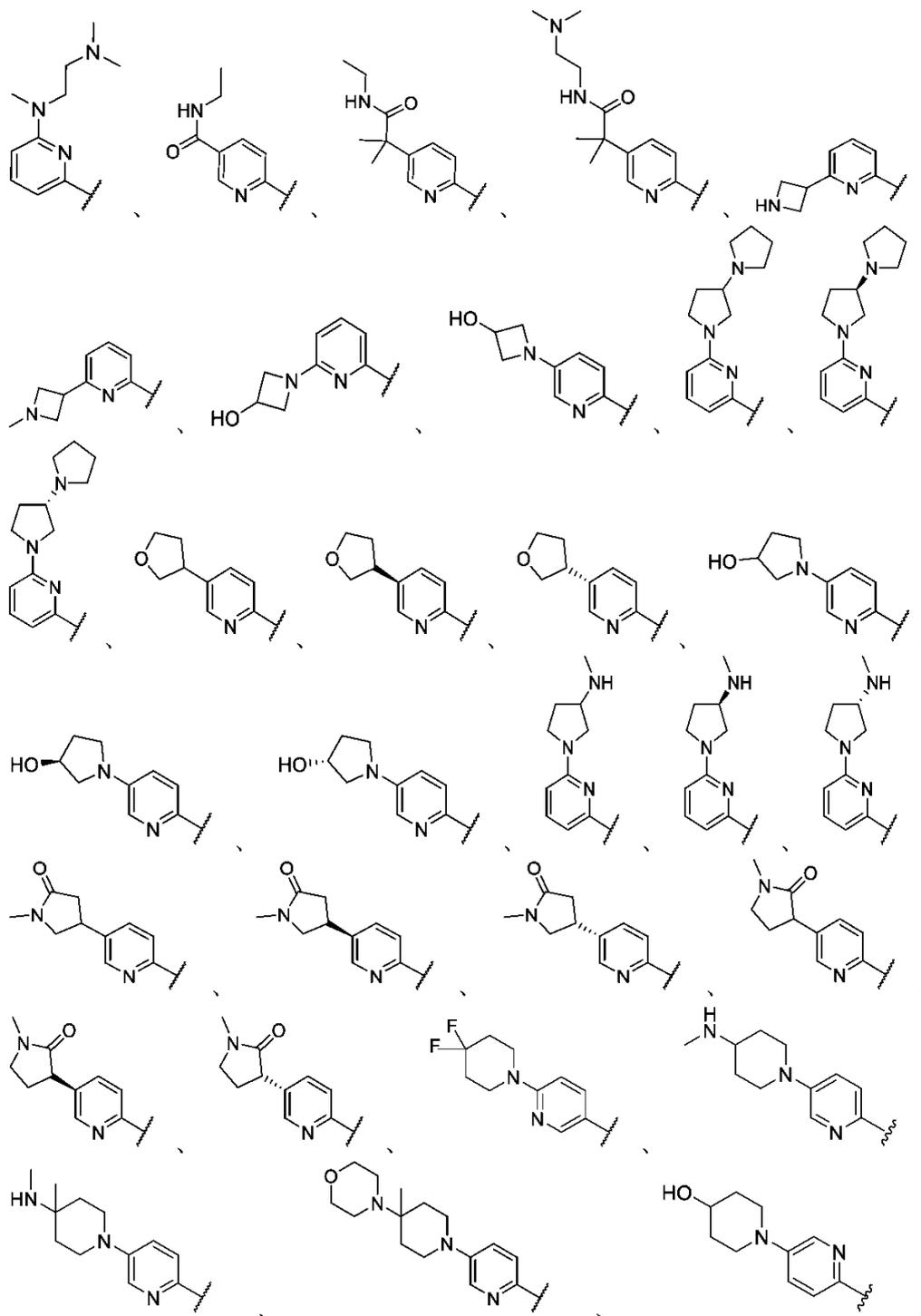


30

40

50

【化 1 2】



10

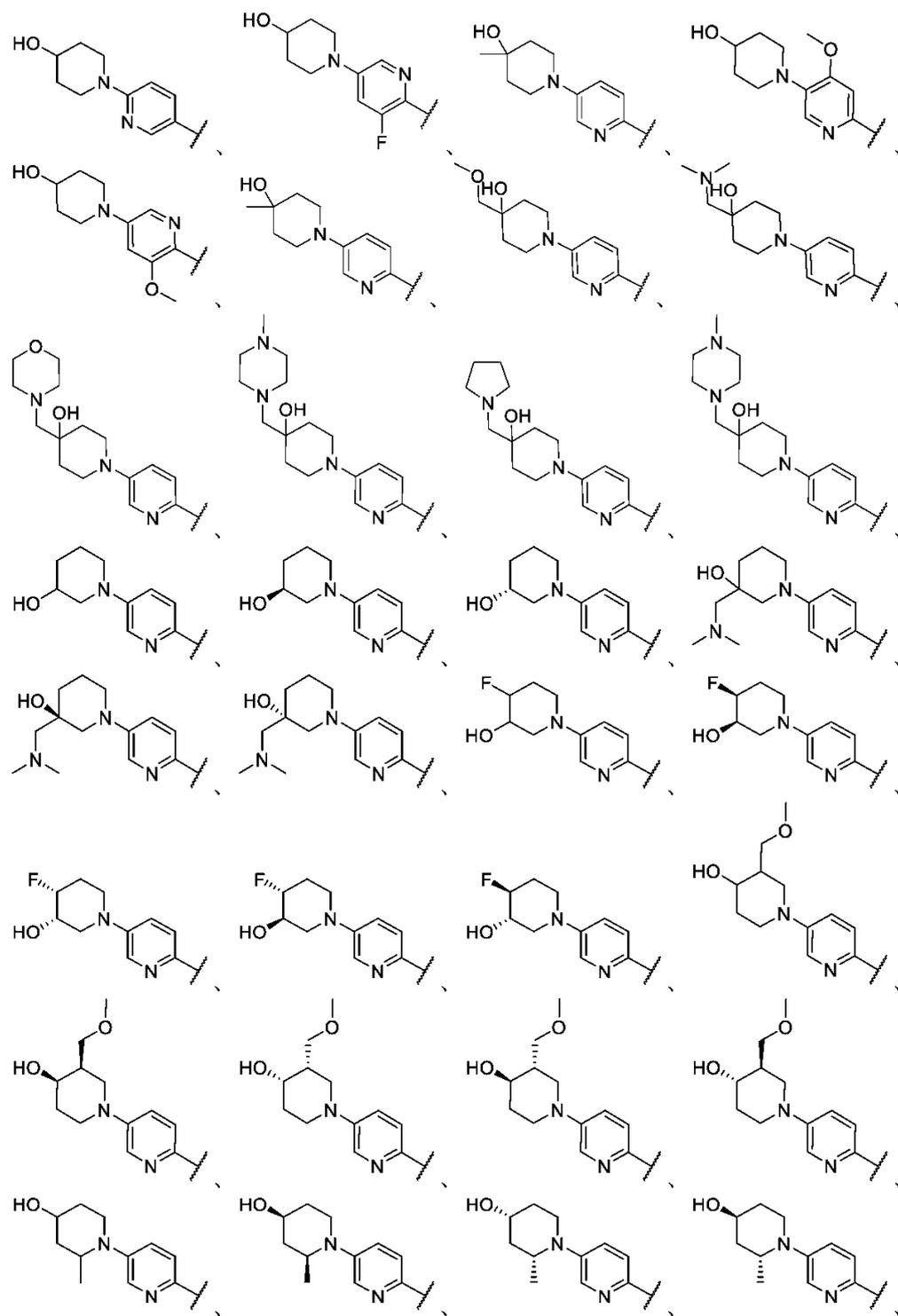
20

30

40

50

【化 1 3】



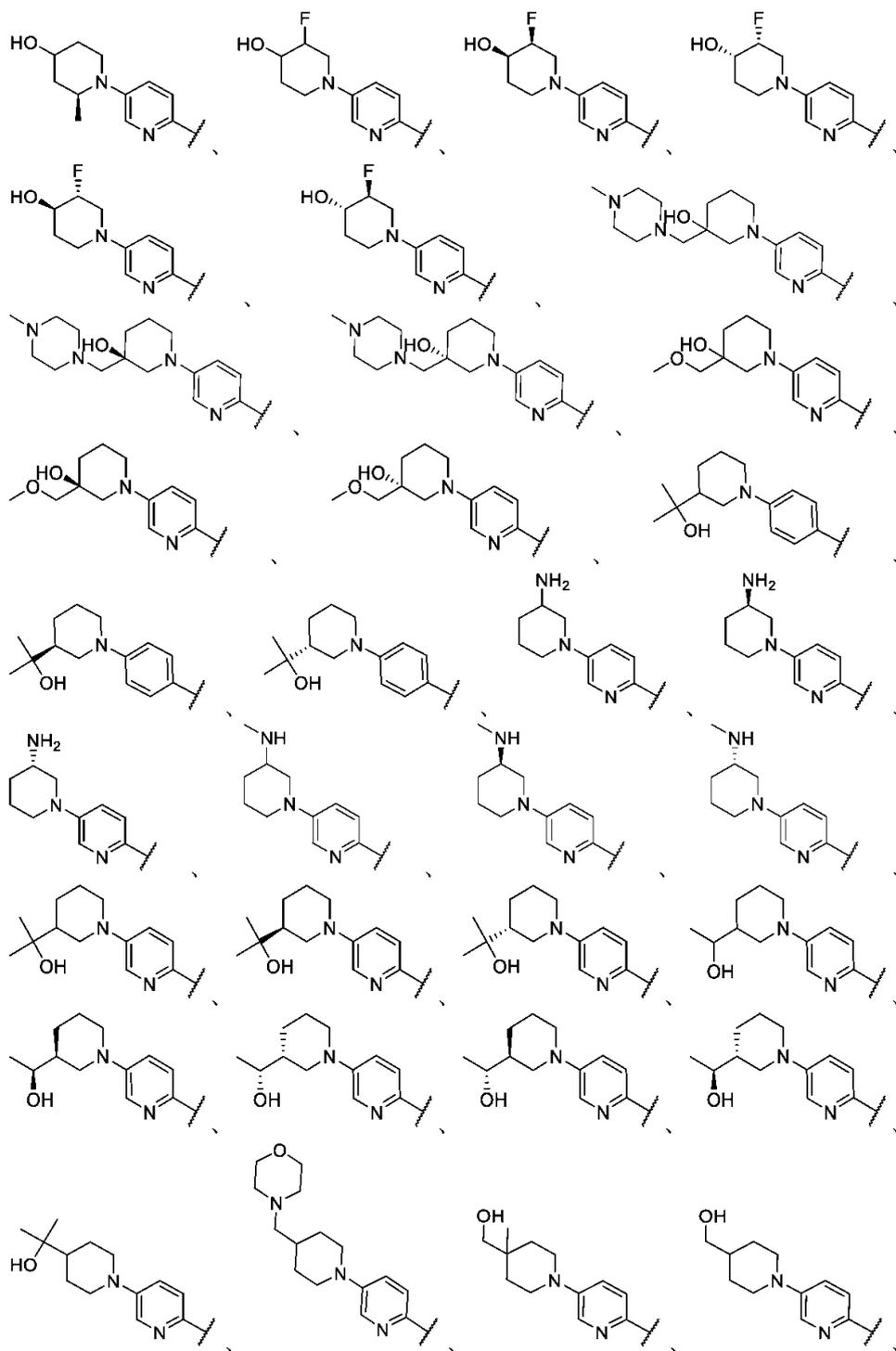
10

20

30

40

【化 1 4】



10

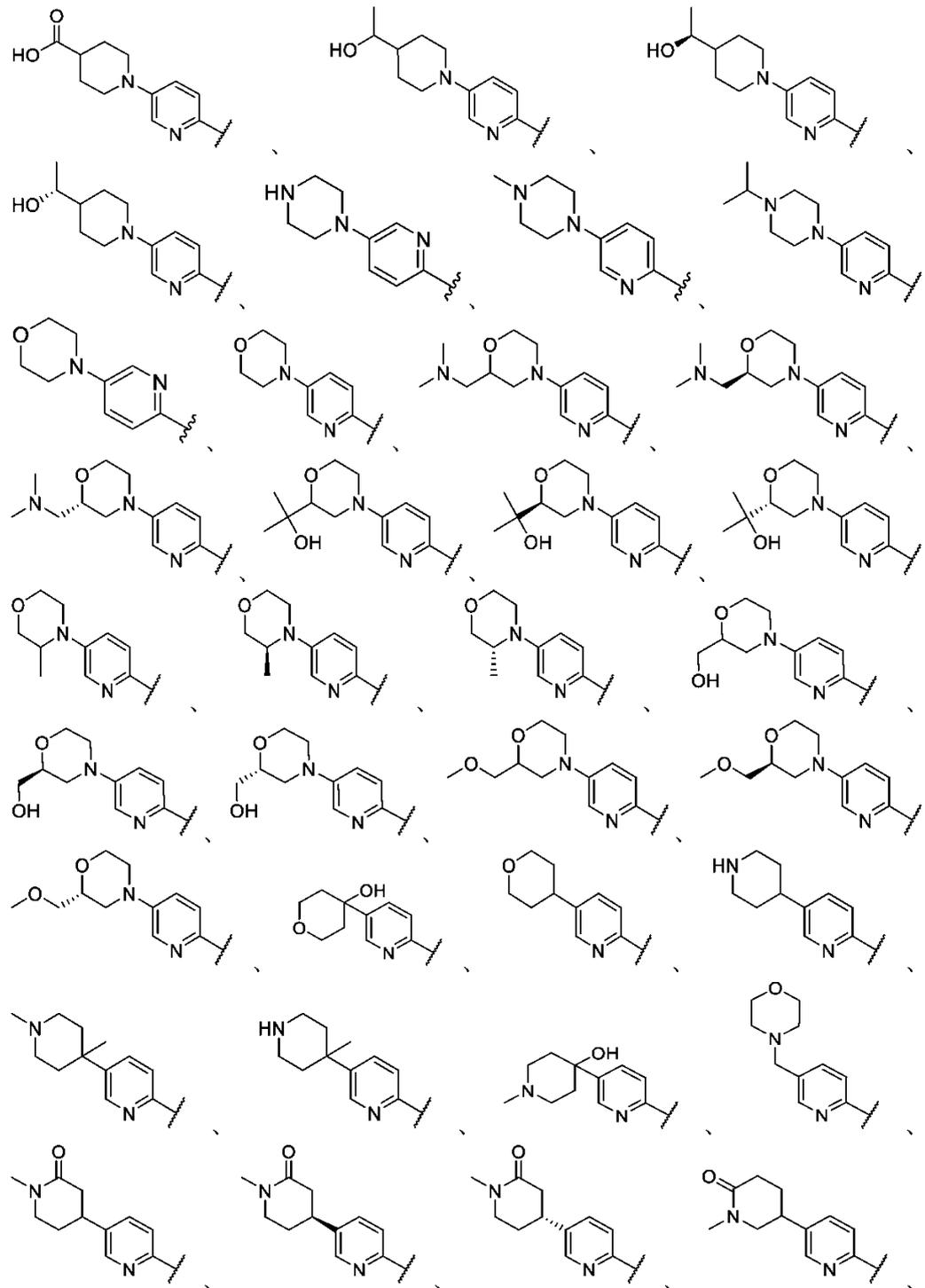
20

30

40

50

【化 1 5】



10

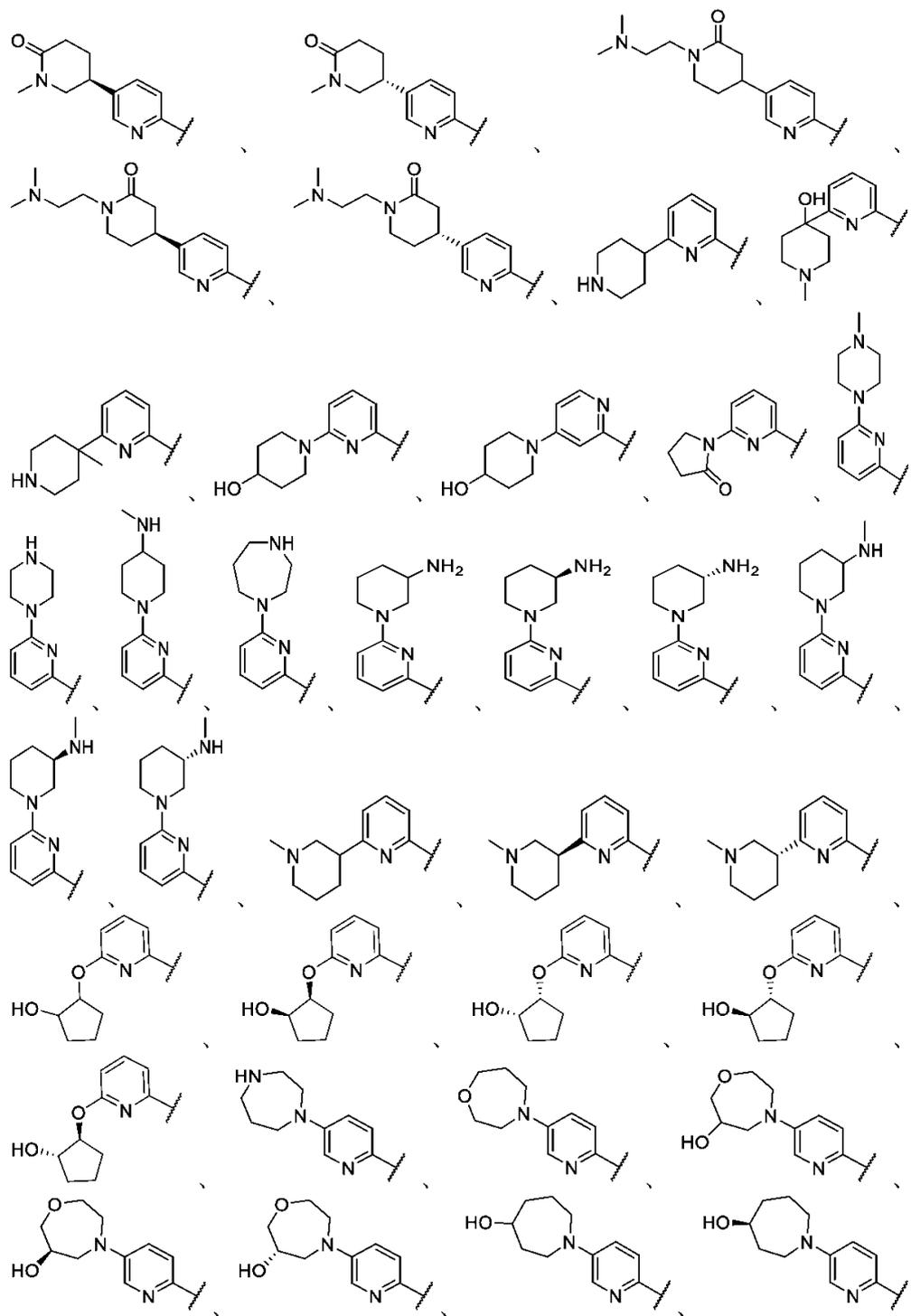
20

30

40

50

【化 1 6】



10

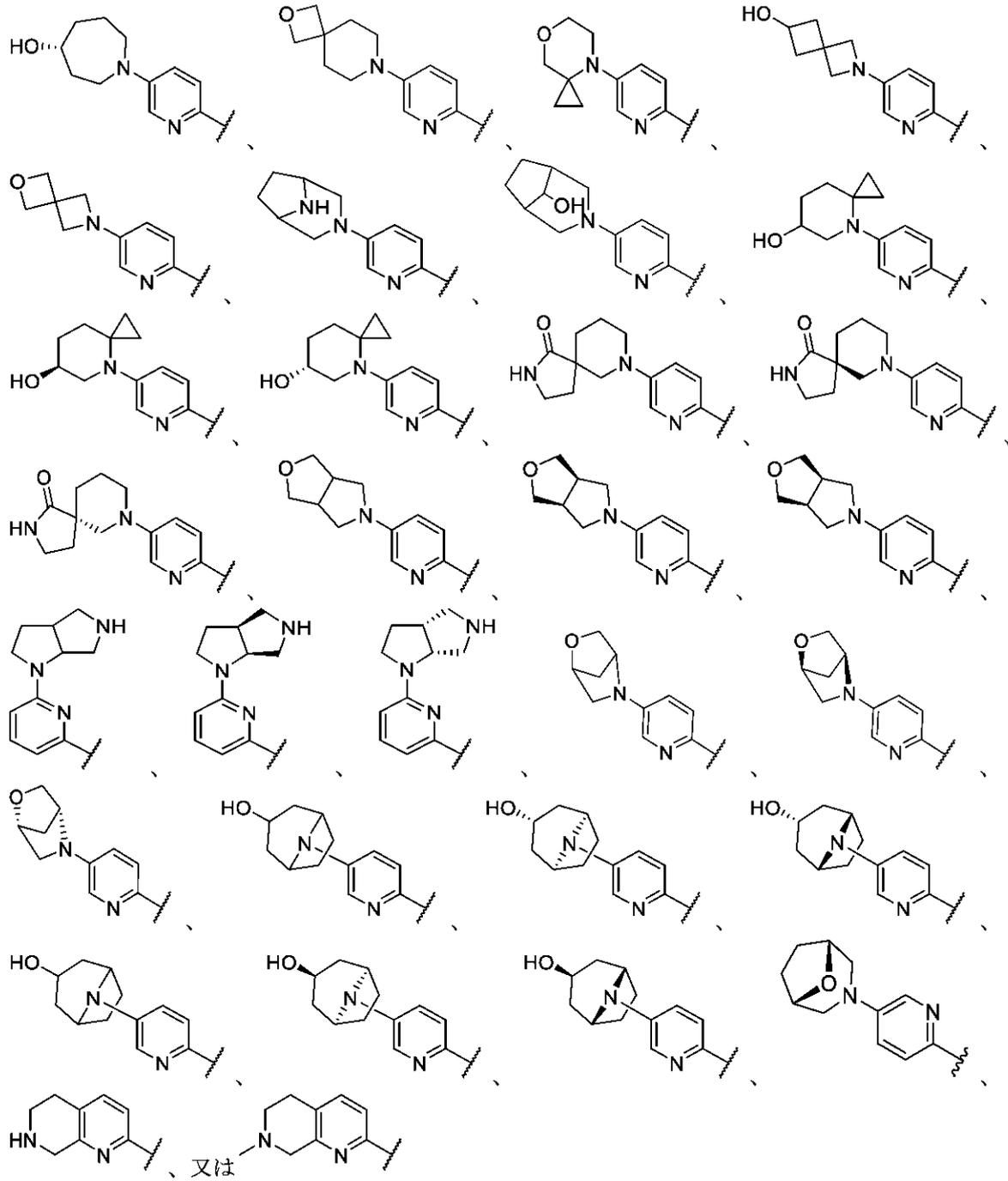
20

30

40

50

【化 1 7】



10

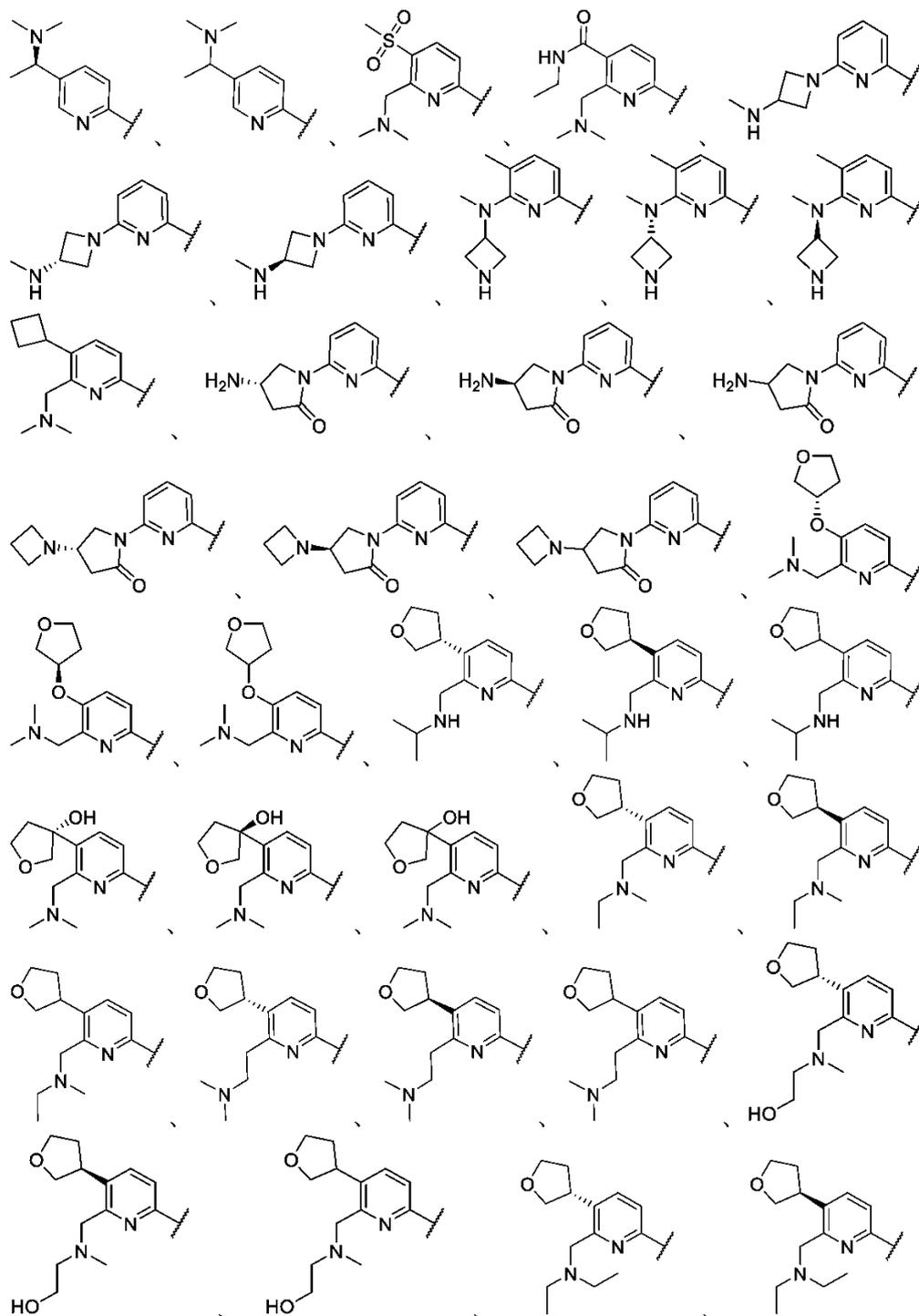
20

30

40

50

【化 19】



10

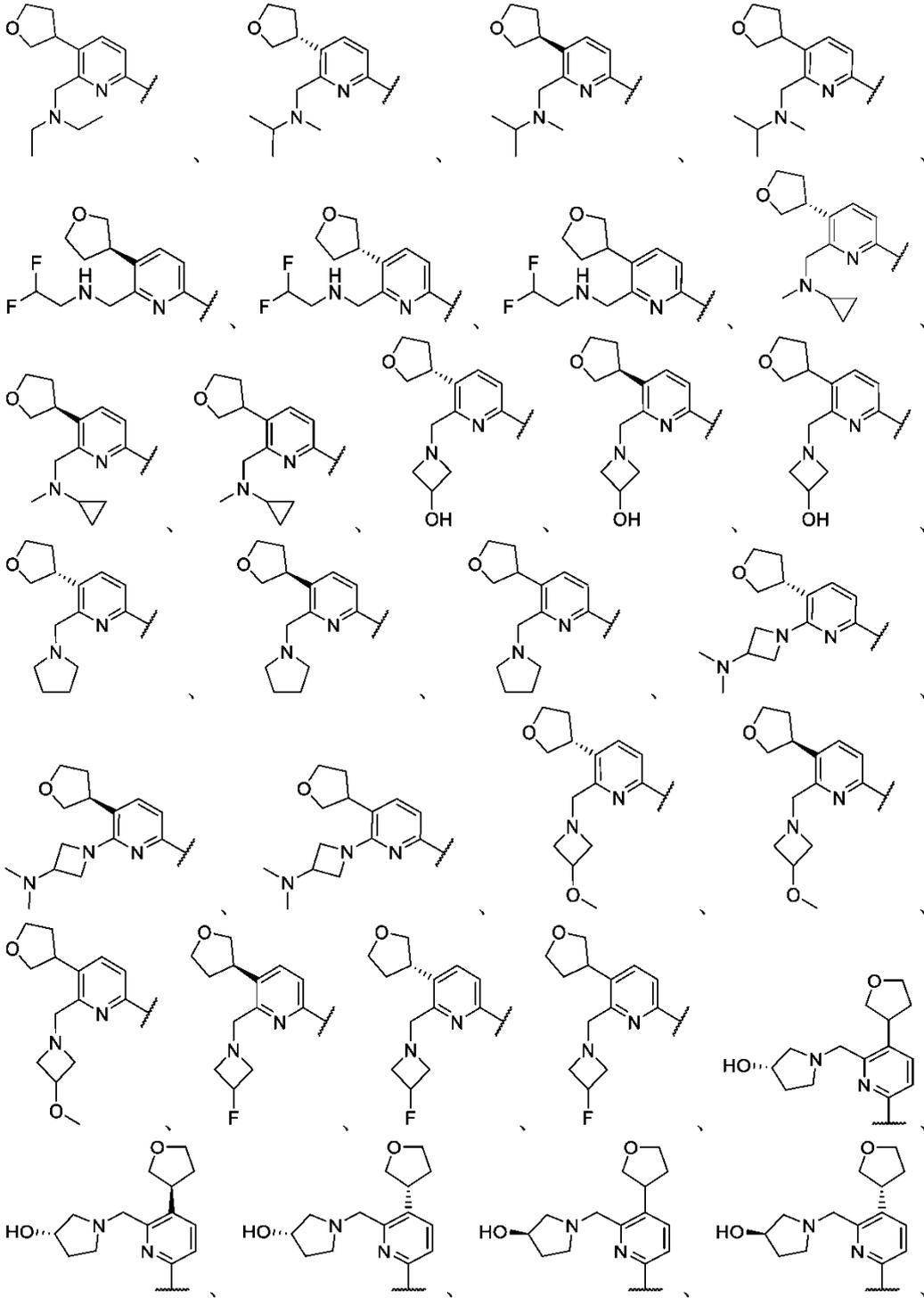
20

30

40

50

【化 20】



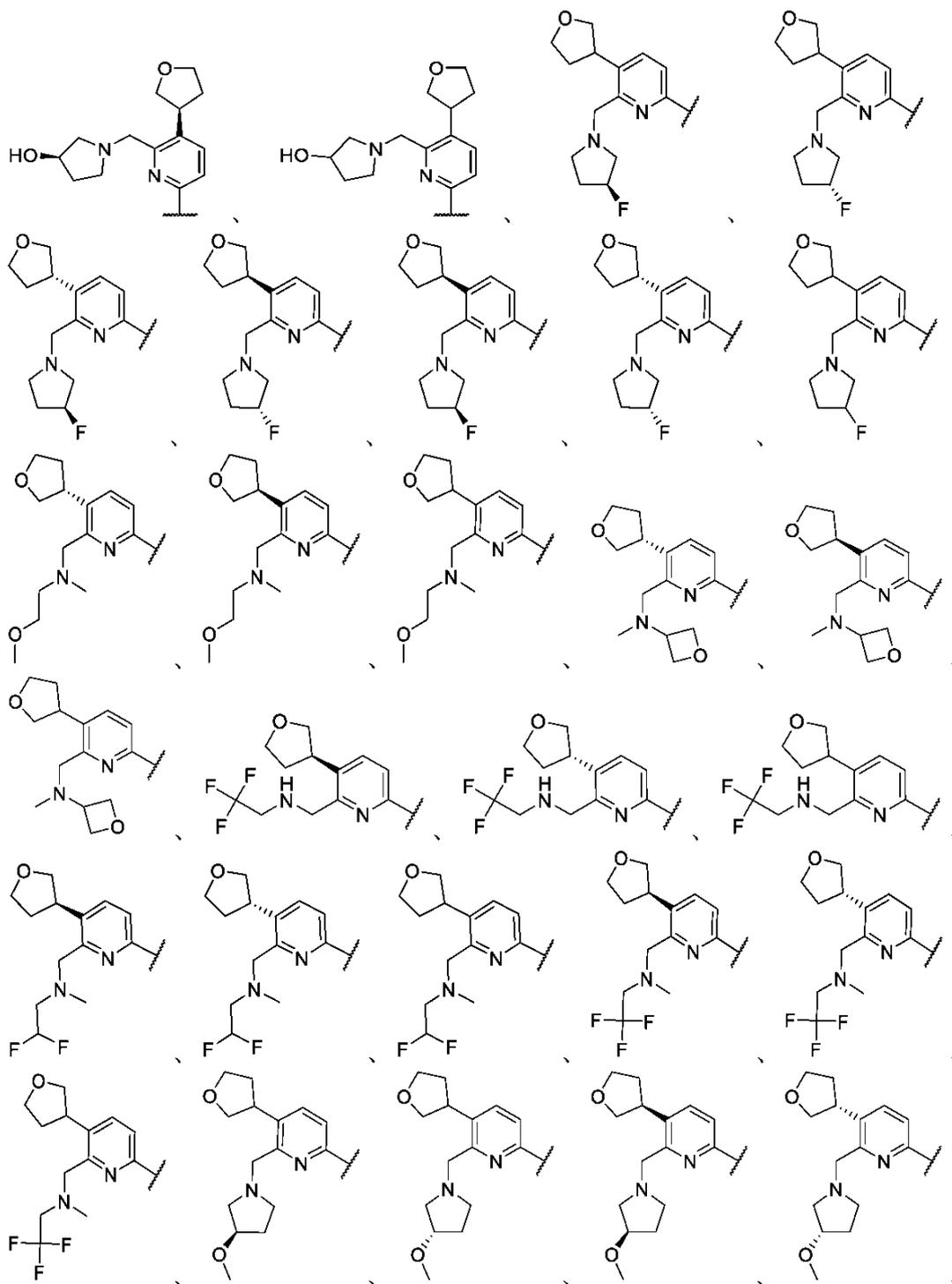
10

20

30

40

【化 2 1】



10

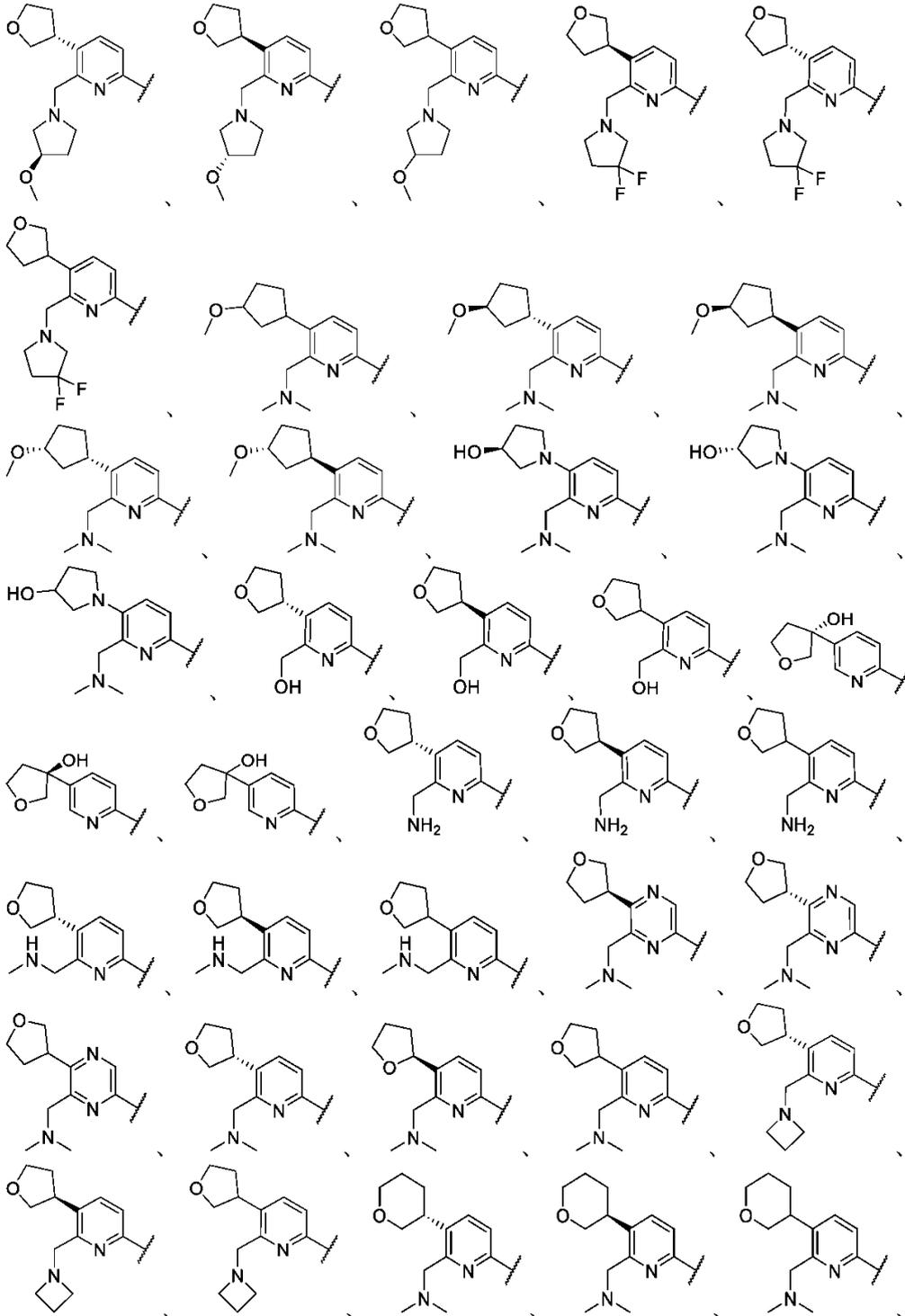
20

30

40

50

【化 2 2】



10

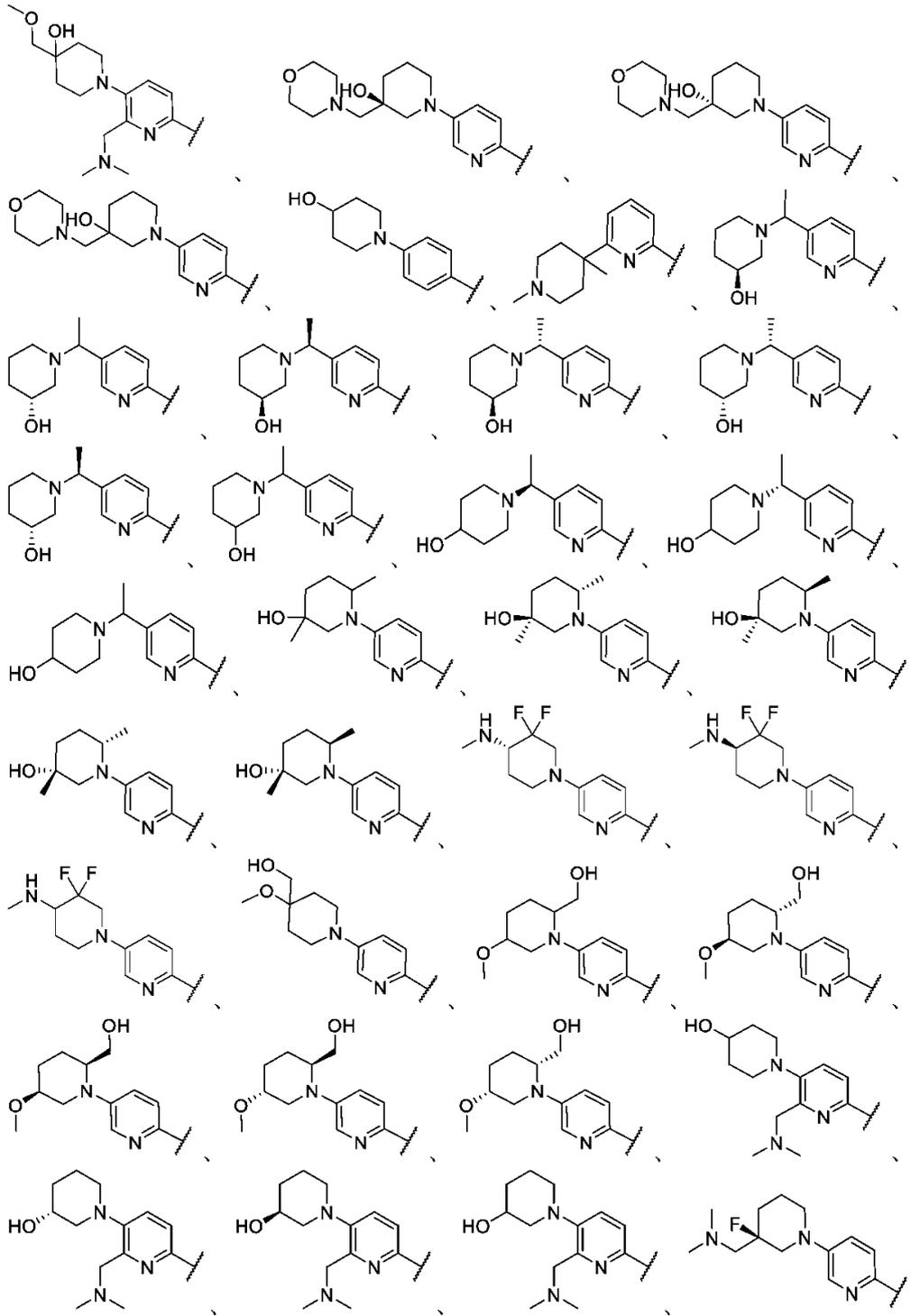
20

30

40

50

【化 2 3】



10

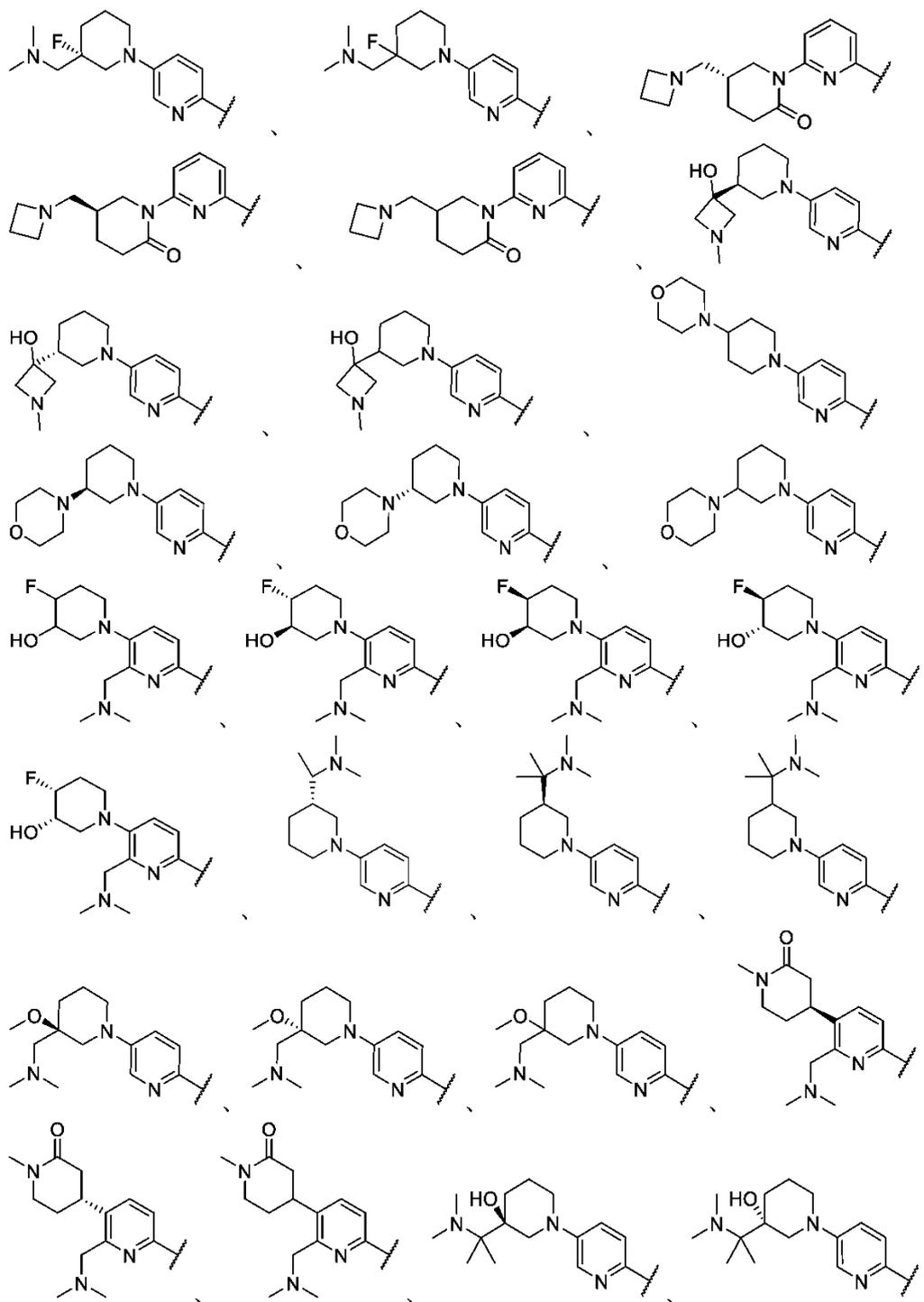
20

30

40

50

【化 2 4】



10

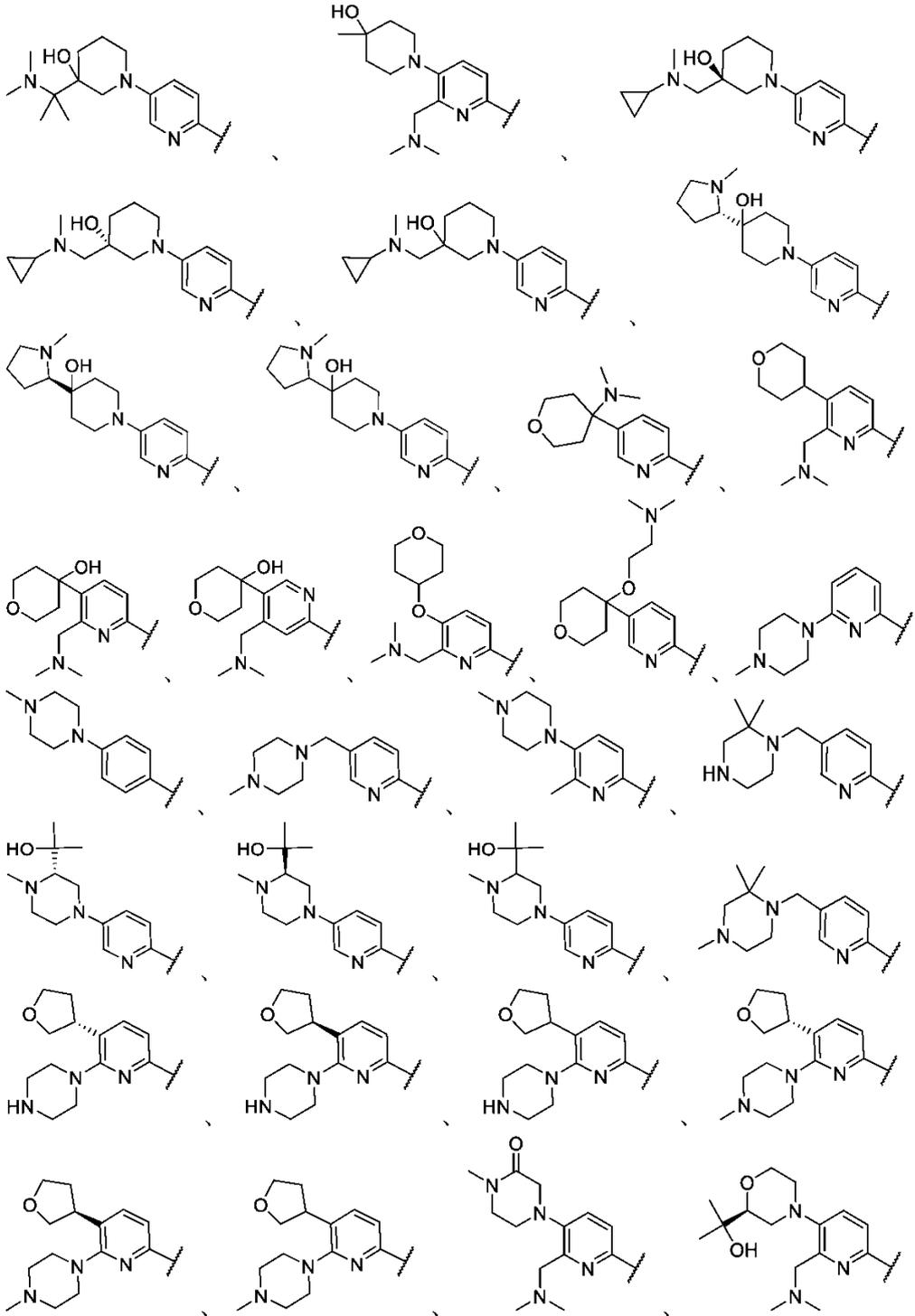
20

30

40

50

【化 2 5】



10

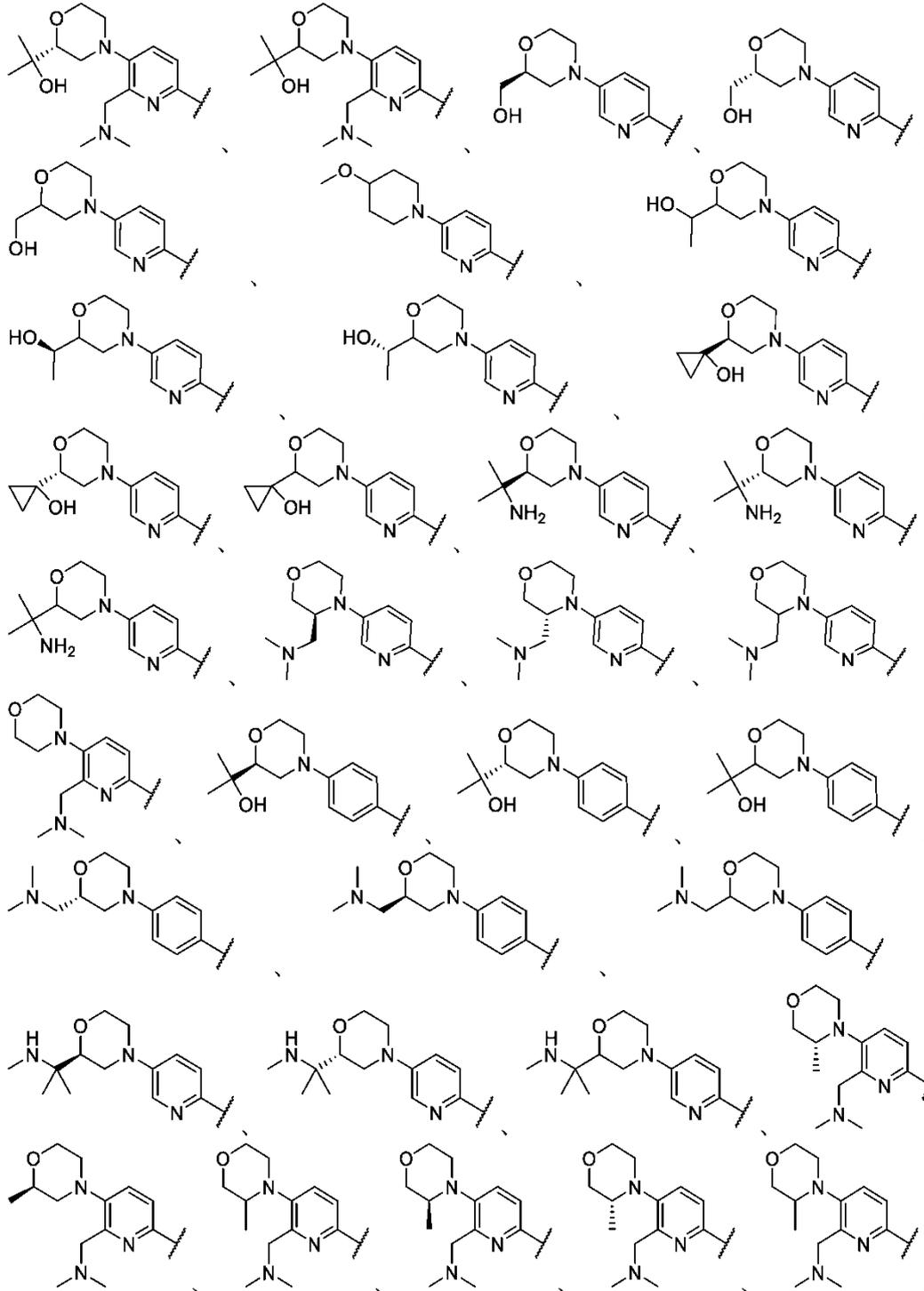
20

30

40

50

【化 2 6】



10

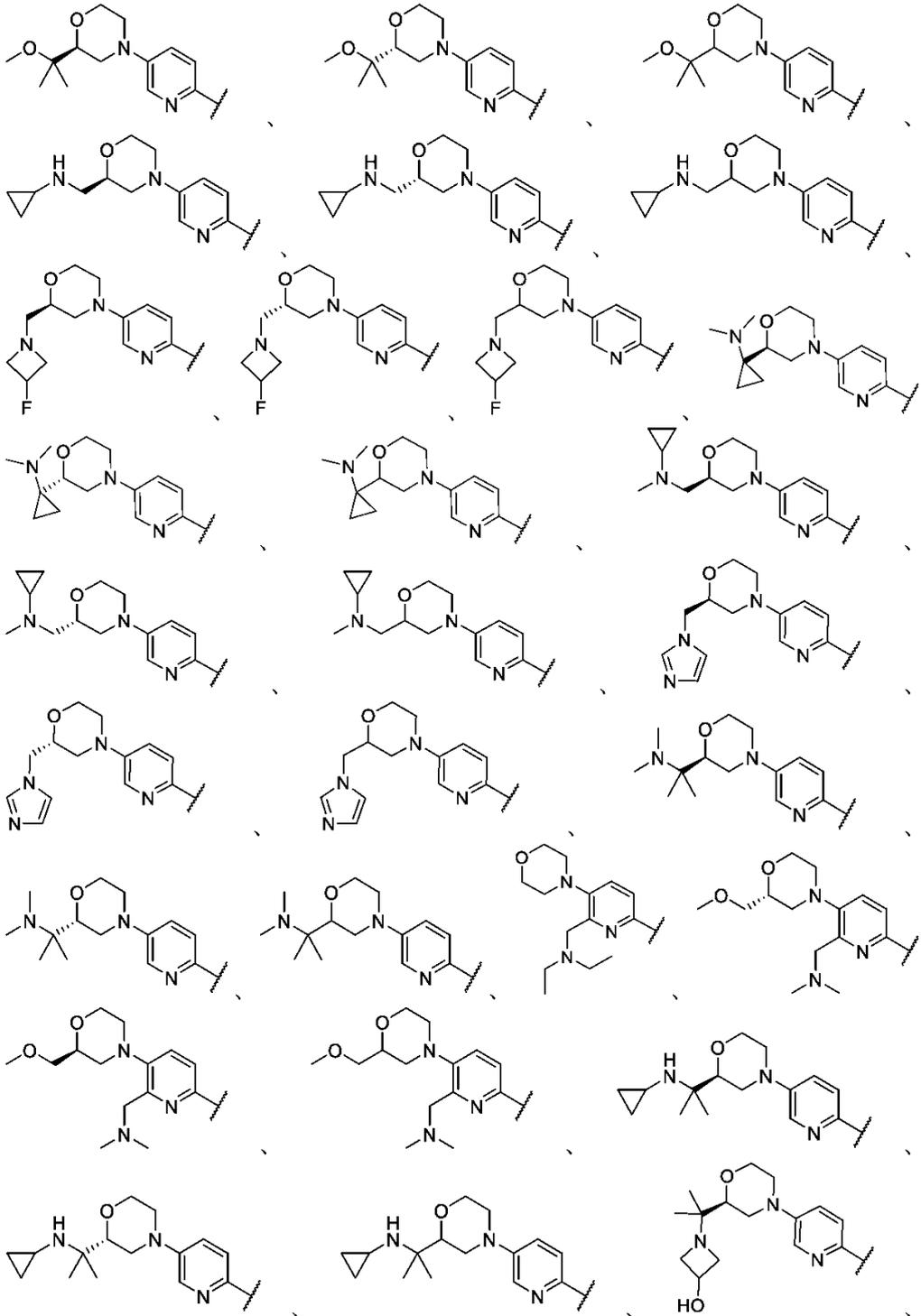
20

30

40

50

【化 2 7】



10

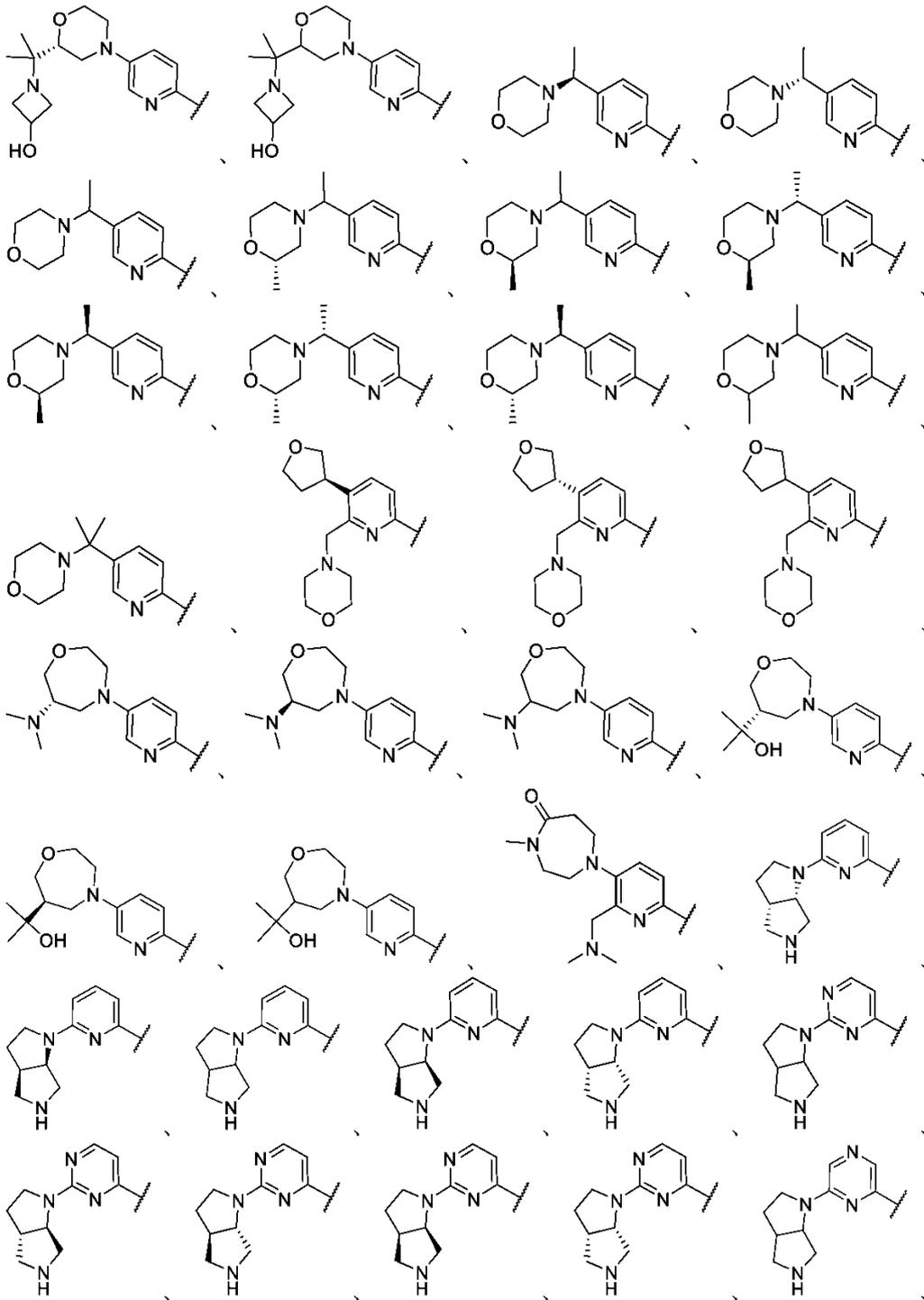
20

30

40

50

【化 2 8】



10

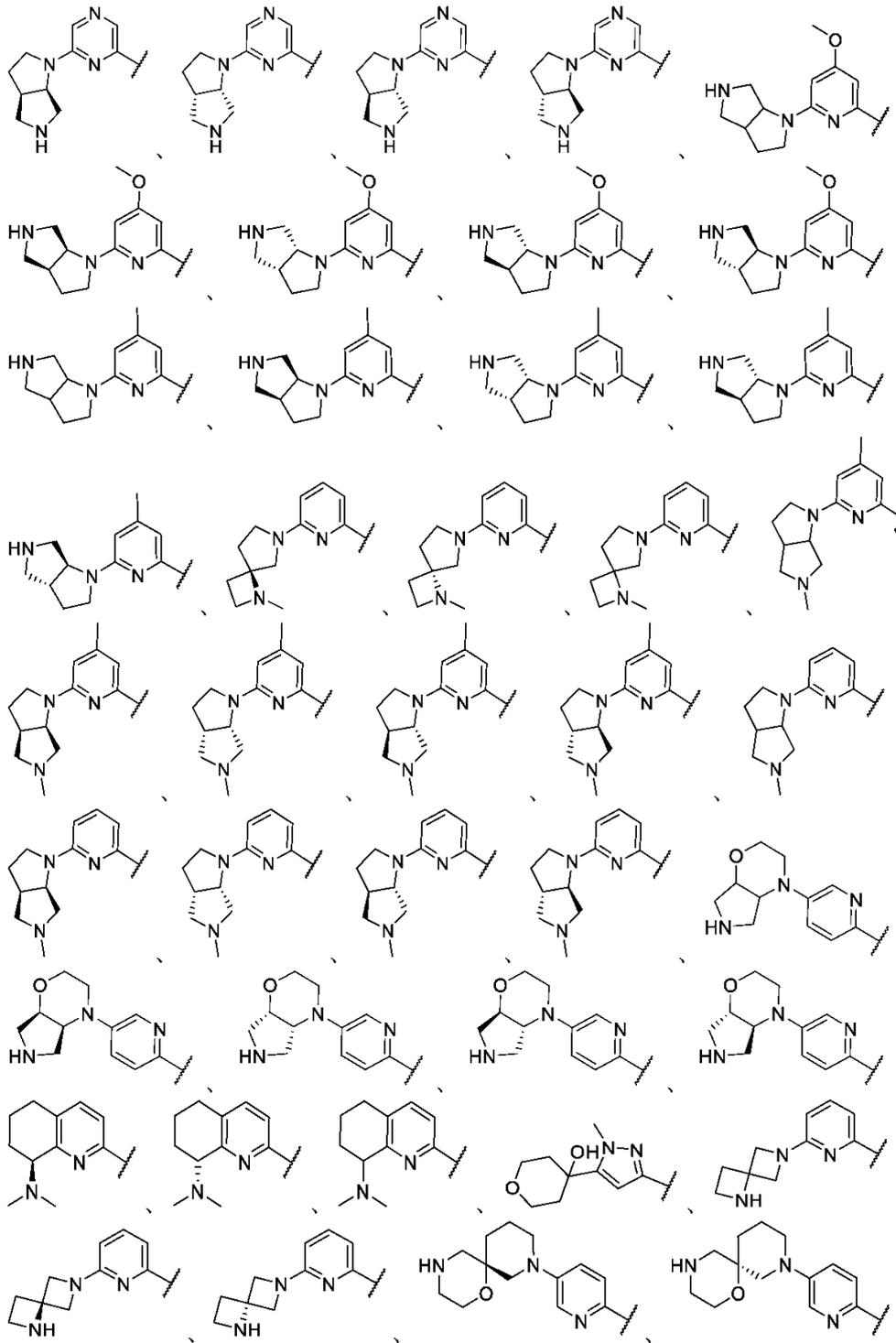
20

30

40

50

【化 2 9】



10

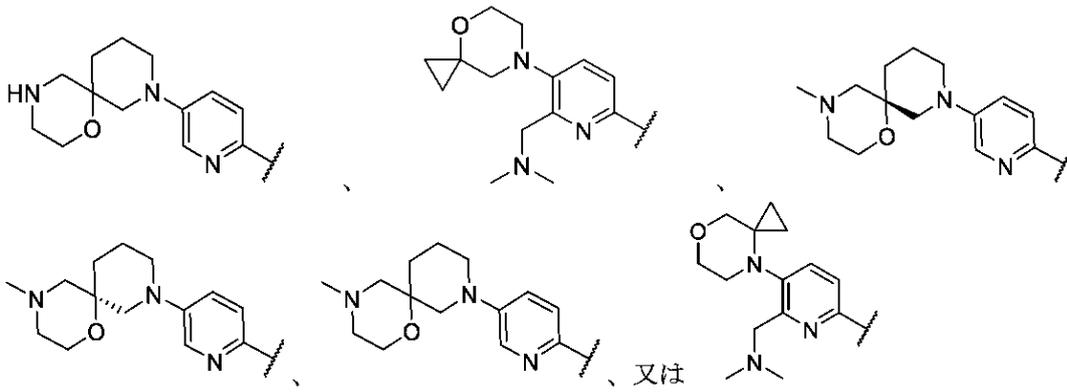
20

30

40

50

【化 3 0】



10

である。

【 0 0 6 9】

特定の実施形態では、 R^1 は、その R^C 置換基と一緒に、

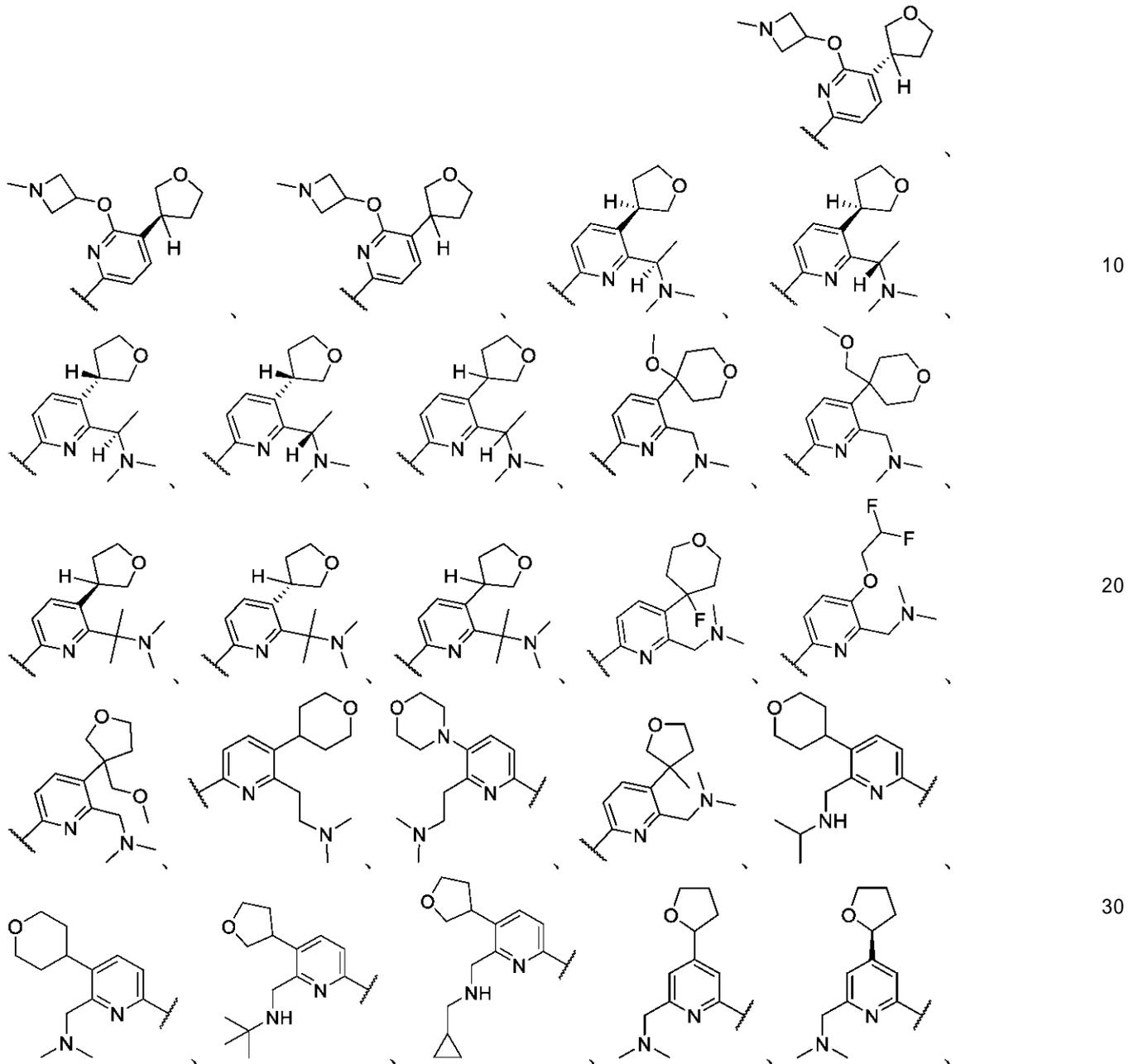
20

30

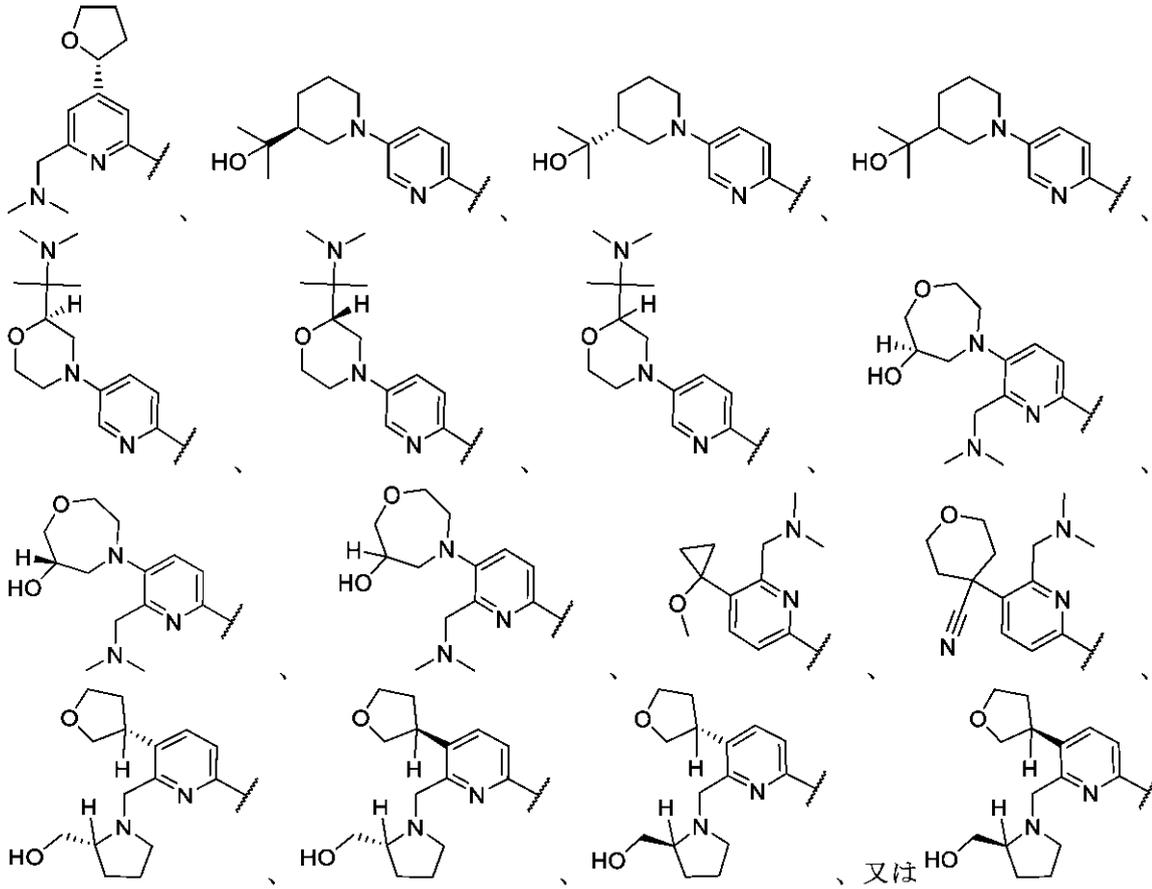
40

50

【化 3 1】



【化 3 2】



10

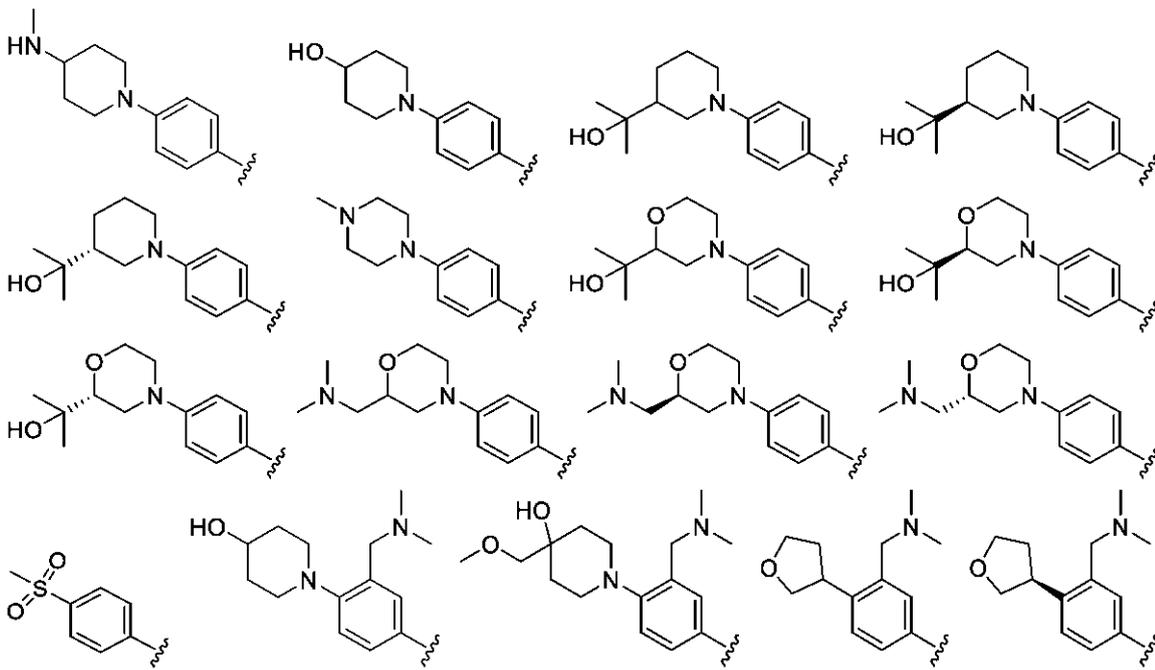
20

である。

【0070】

いくつかの実施形態では、R¹は、

【化 3 3】

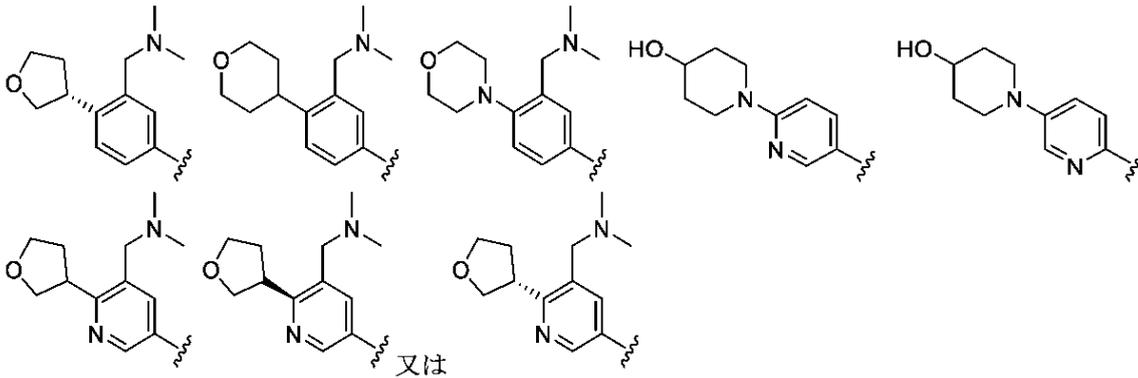


30

40

50

【化 3 4】



10

である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-H$ である。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；3～7員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員飽和又は部分不飽和単環式複素環であり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、

20

$-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、及び $-C(O)NR_2$ から選択される。

【0074】

特定の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -Pr、 n -Bu、 s -Bu、 t -Bu、直鎖若しくは分岐ペンチル、直鎖若しくは分岐ヘキシル、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、フェニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル；1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピリミジニル、ペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリジン-オン、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、オキセタニル、又はアゼチジニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、

30

$-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、及び $-C(O)NR_2$ から選択される。

40

【0075】

特定の実施形態では、 R^2 は、メチル、シクロプロピル、フェニル、イミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリジン-オン、ピリミジニル、ピロリル、又はテトラヒドロピラニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、 $-S(O)_2R$ 及び $-C(O)R$ から選択される。

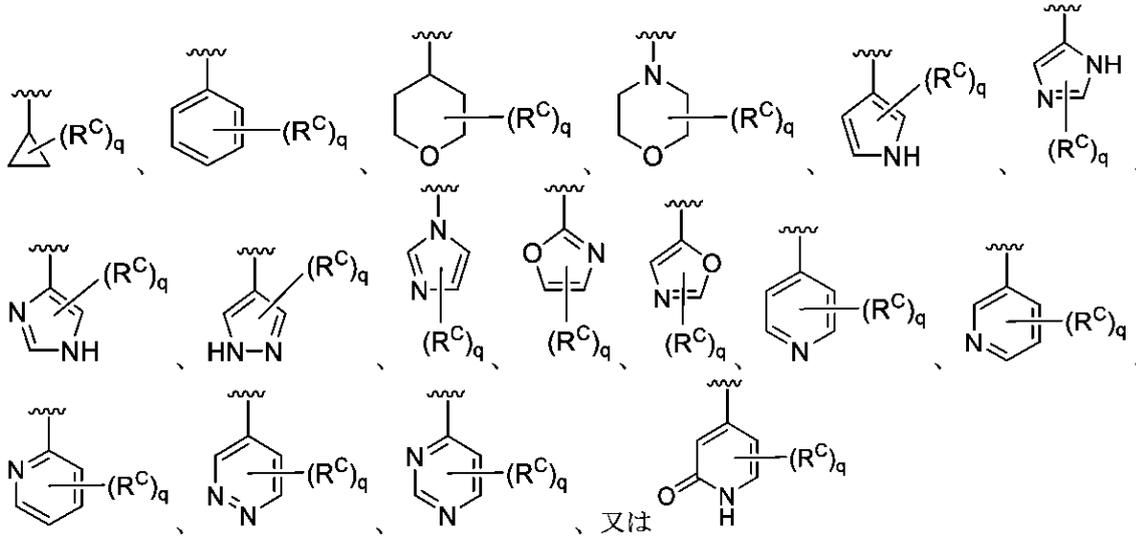
50

O) NR₂ から選択される。

【0076】

特定の実施形態では、R² は、

【化35】



10

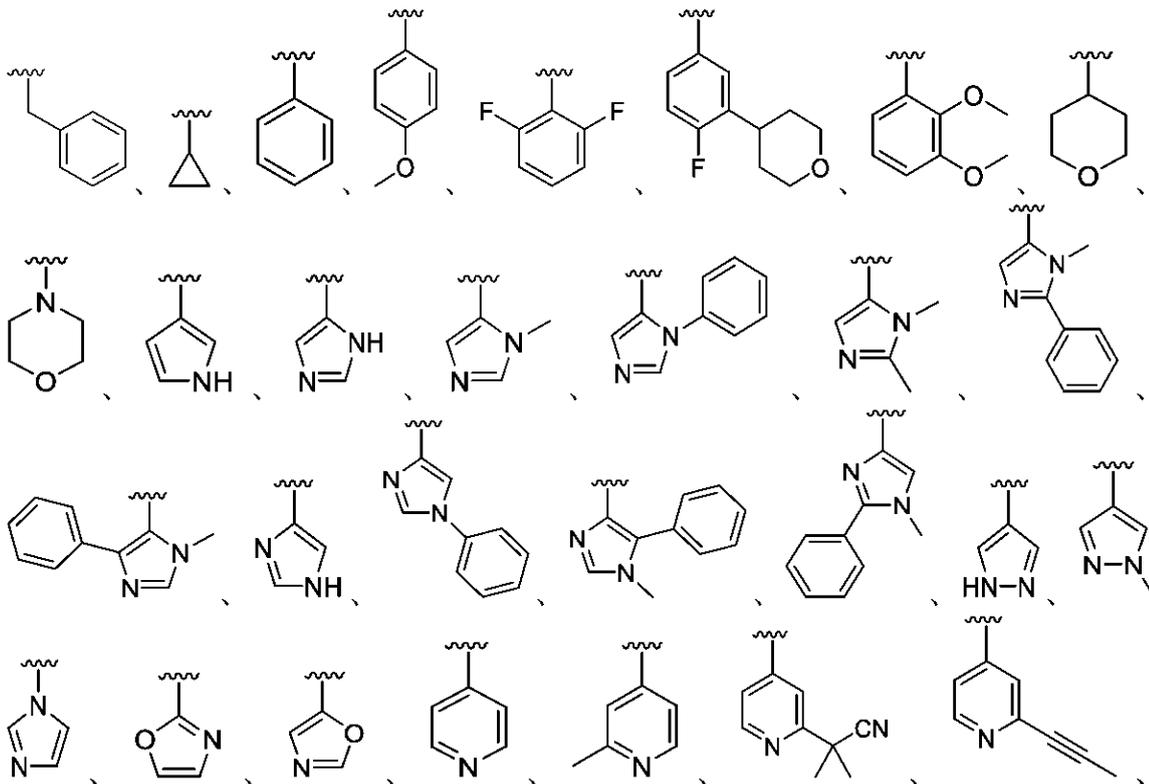
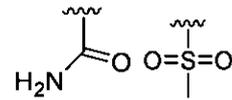
20

である。

【0077】

特定の実施形態では、R² は、その R^C 置換基と一緒に、

【化36】

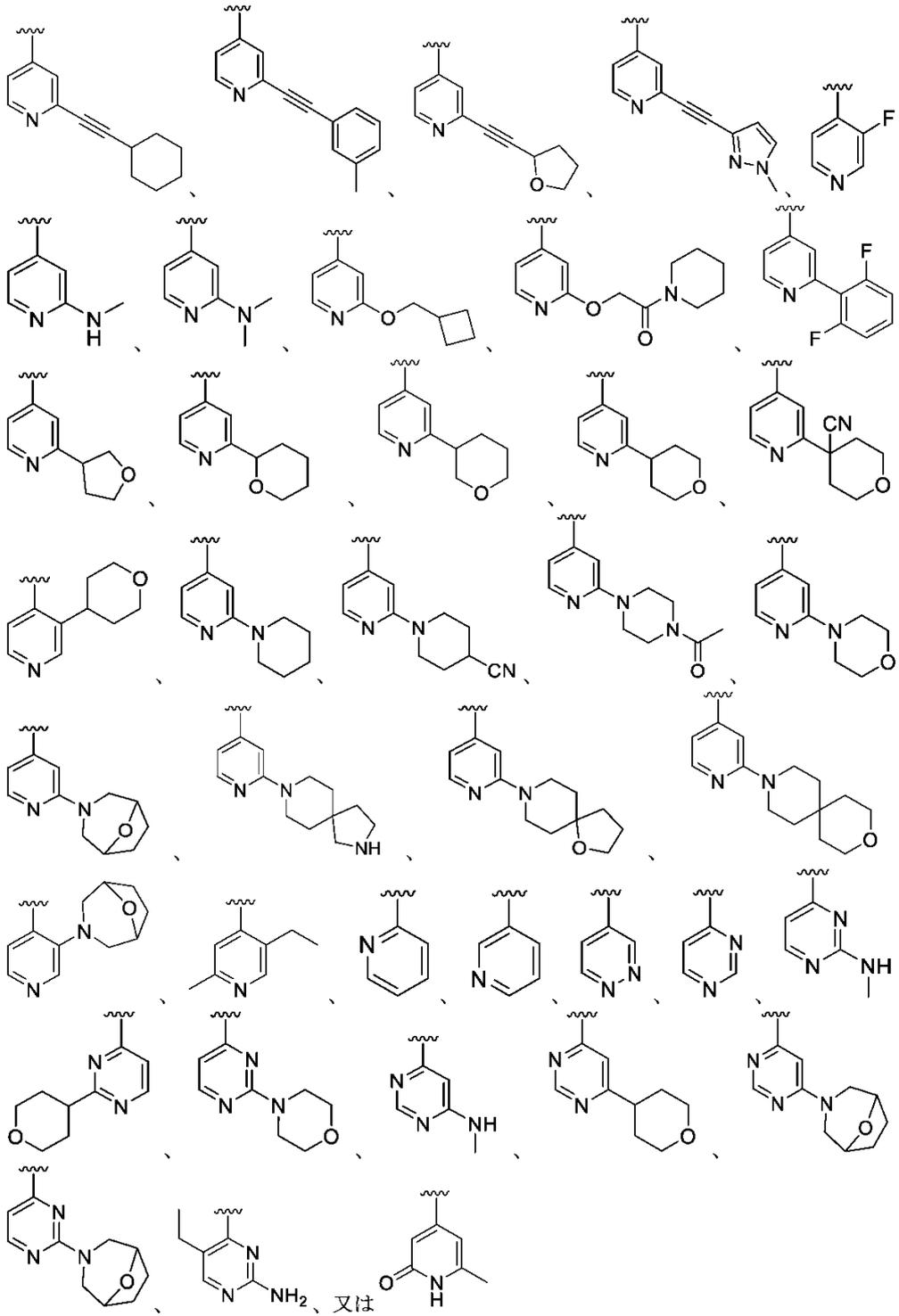


30

40

50

【化 3 7】

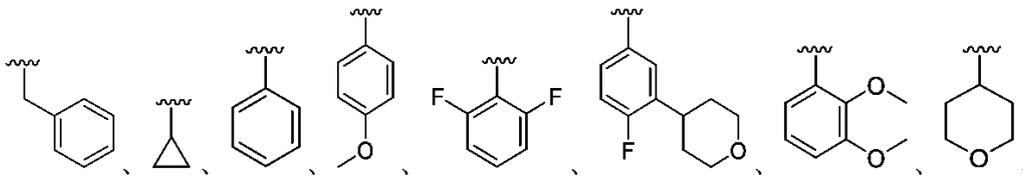
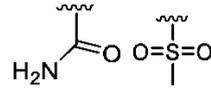


である。

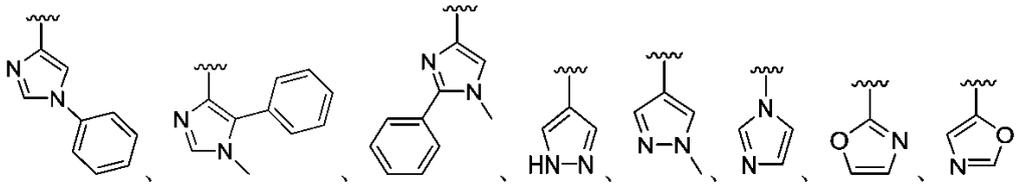
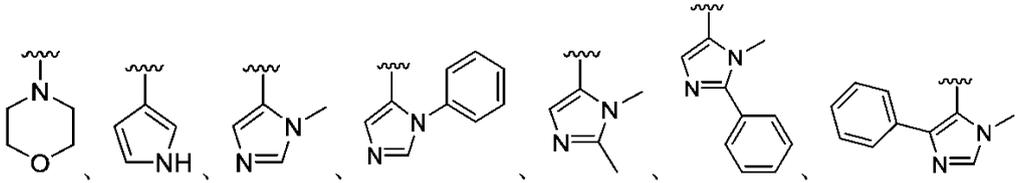
【 0 0 7 8】

特定の実施形態では、R²は、そのR^C置換基と一緒に、

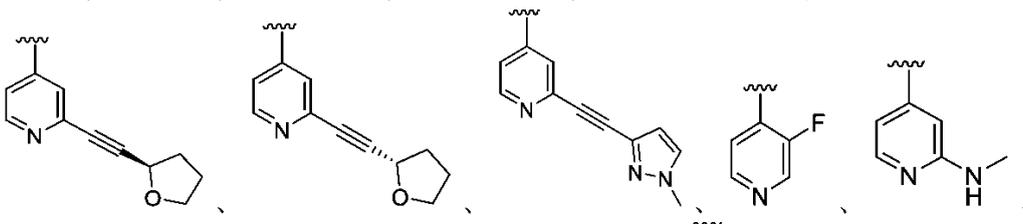
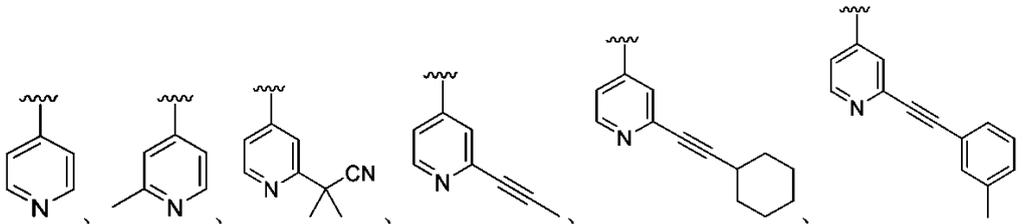
【化 3 8】



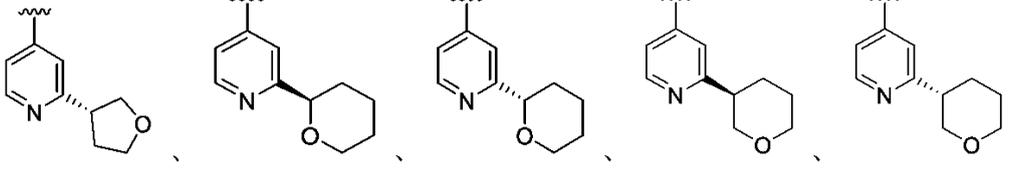
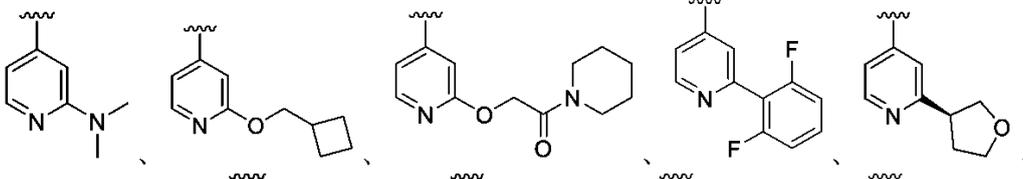
10



20

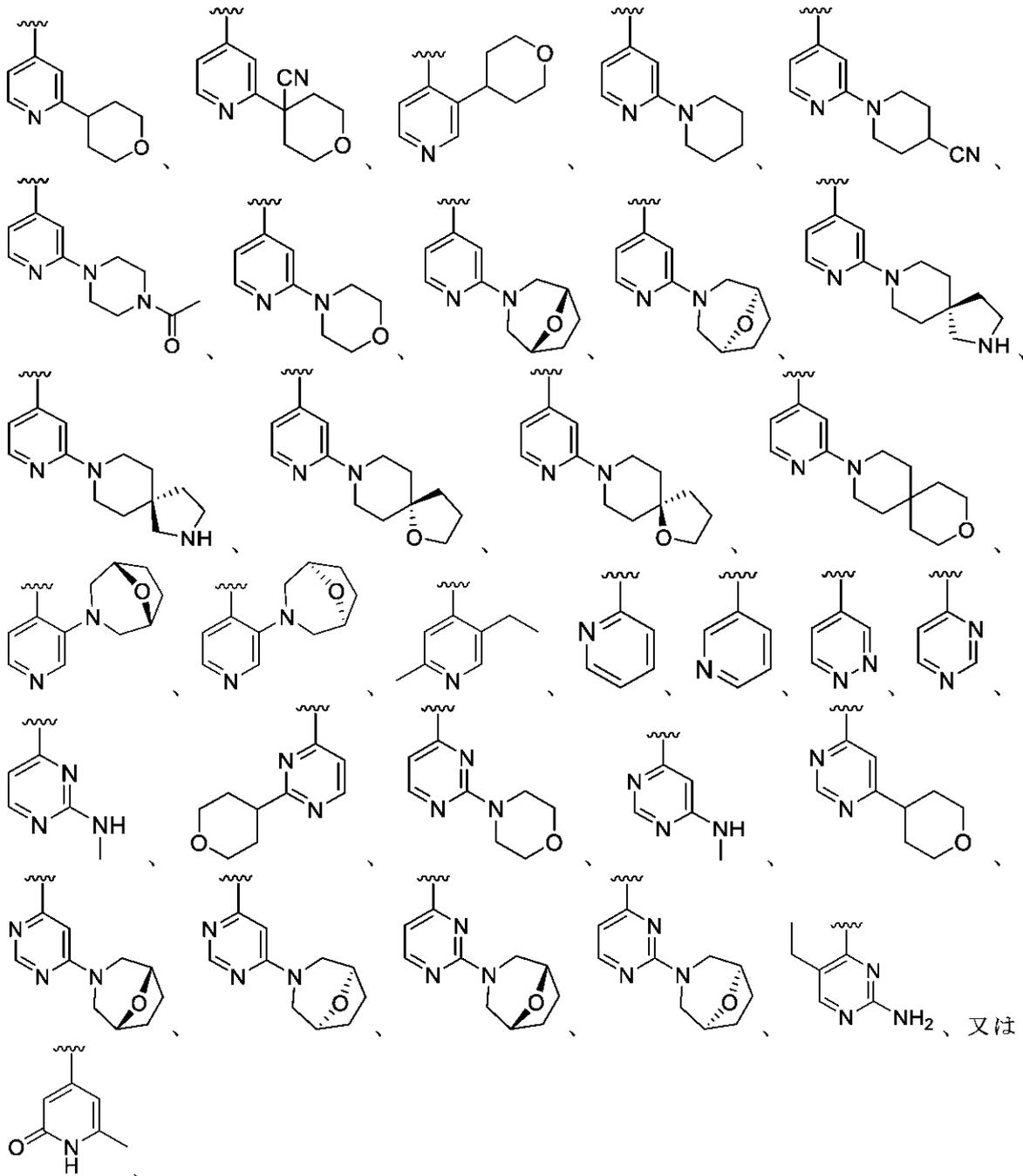


30



40

【化 3 9】



10

20

30

である。

【0079】

いくつかの実施形態では、R²は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和、部分不飽和、又は不飽和、融合、架橋、又はスピロ二環式環であり、q個のR^Cの例で置換されている。

【0080】

特定の実施形態では、R²は、1～3個の窒素原子を有する7～10員縮合二環式環であり、その各々は、q個のR^Cの例によって置換されているものの各々によって置換されている。

【0081】

特定の実施形態では、R²は、1～3個の窒素原子を有する9員縮合二環式環であり、その各々は、q個のR^Cの例によって置換されているものの各々によって置換されている、

40

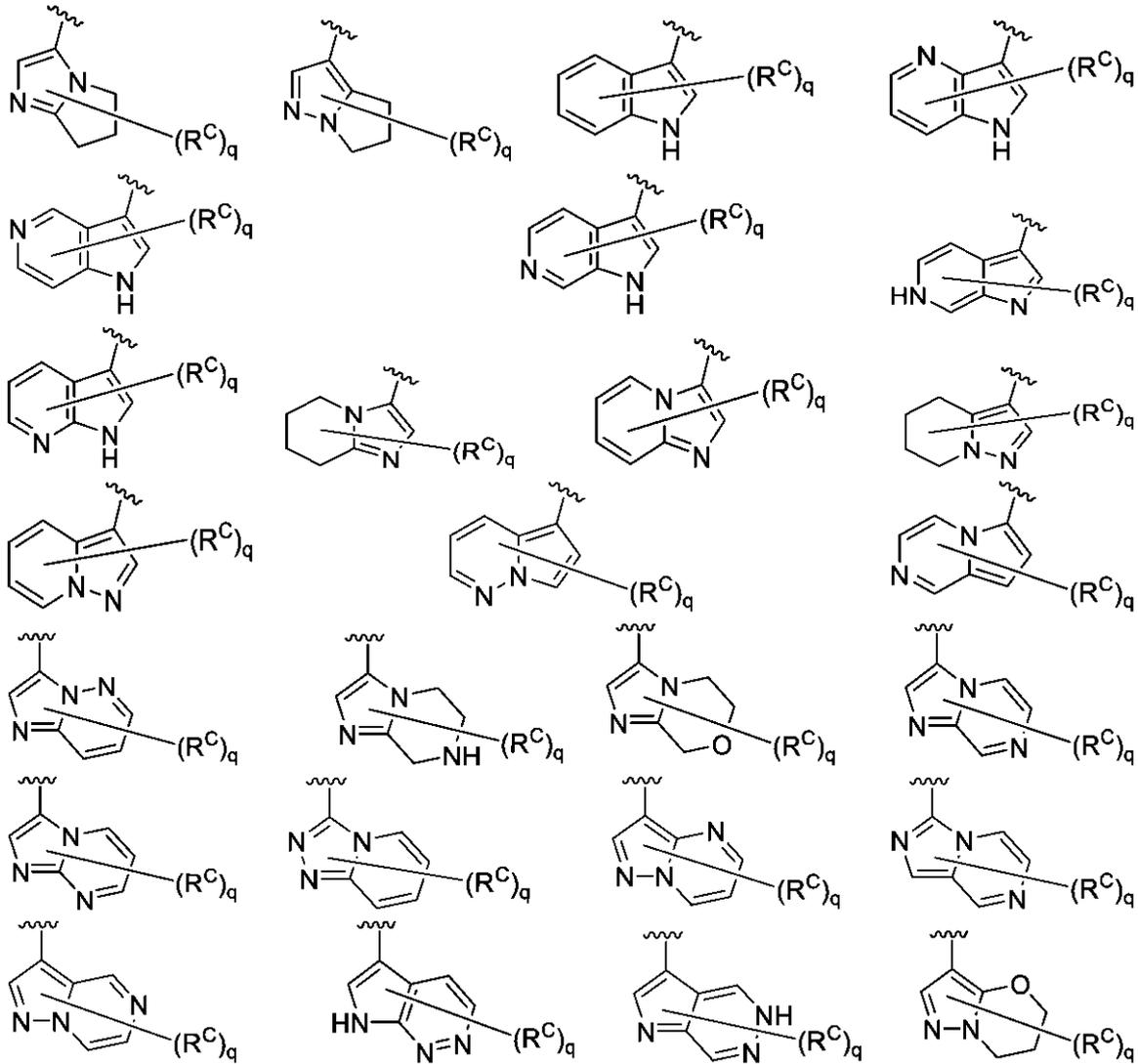
50

各 R^C は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-NR_2$ であるか、又は R^C の各例は独立して、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員飽和若しくは部分不飽和縮合、架橋、若しくはスピロ二環式複素環から選択される任意選択で置換された基であり、 R^C の各例は独立して、 r 個の R の例及び s 個の R^D の例によって任意選択で置換されている。

【0082】

特定の実施形態では、 R^2 は、

【化40】



10

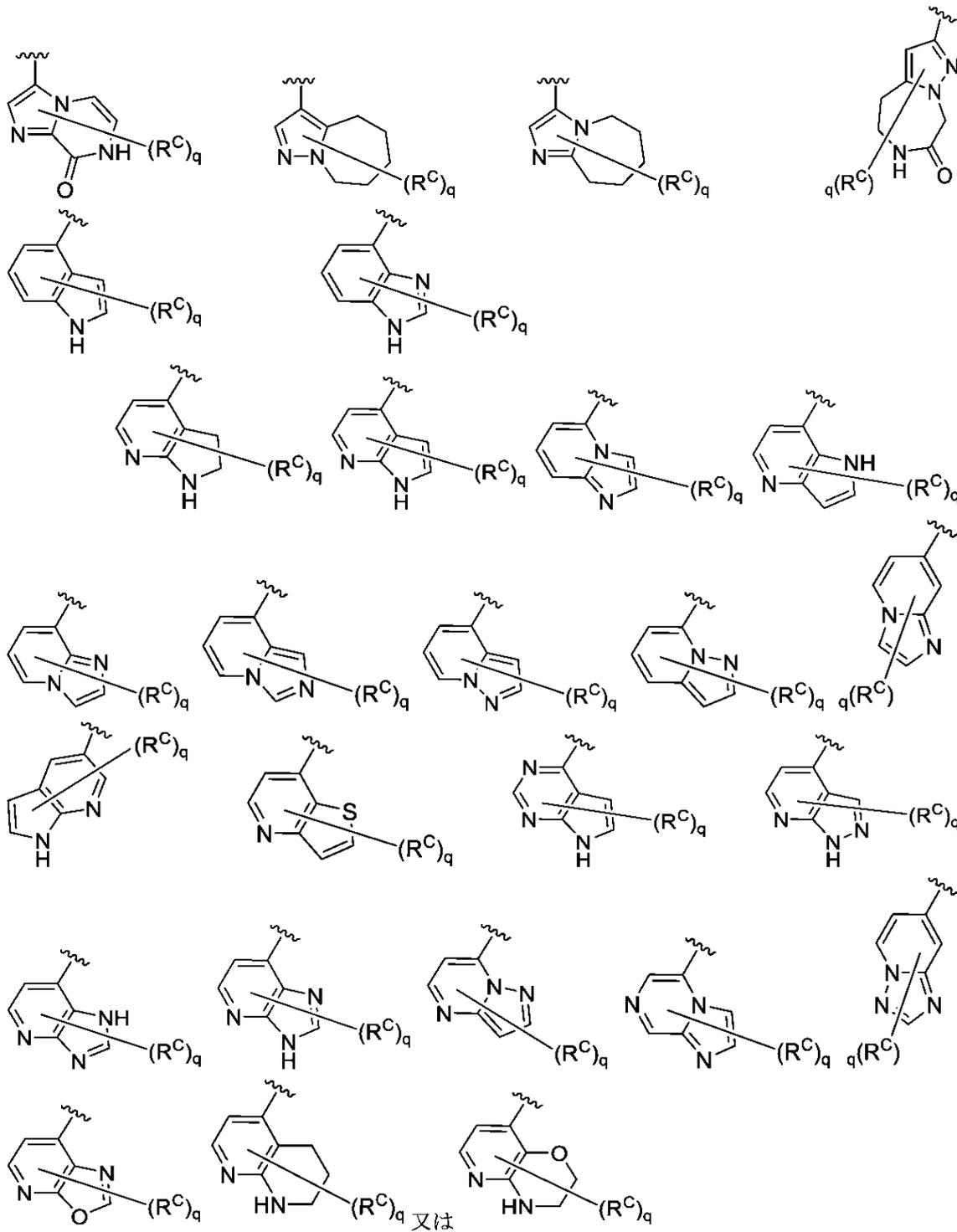
20

30

40

50

【化 4 1】

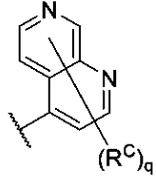
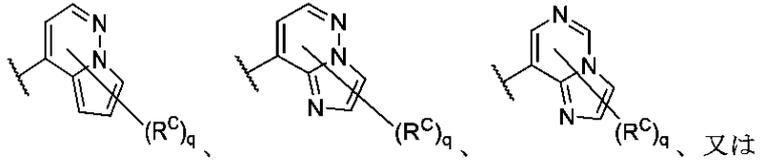


である。

【0083】

特定の実施形態では、R²は、

【化 4 2】



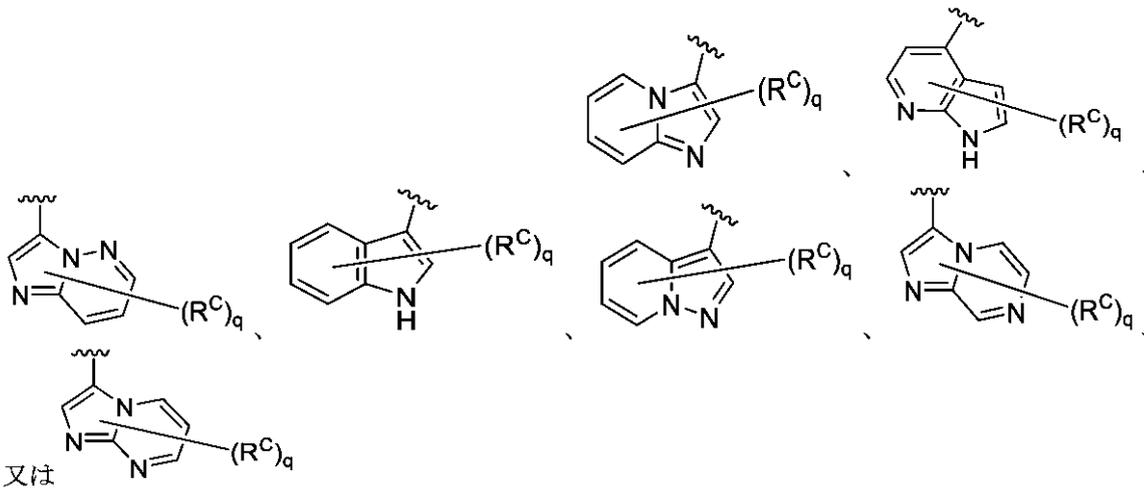
10

である。

【 0 0 8 4】

特定の実施形態では、 R^2 は、

【化 4 3】



20

30

である。

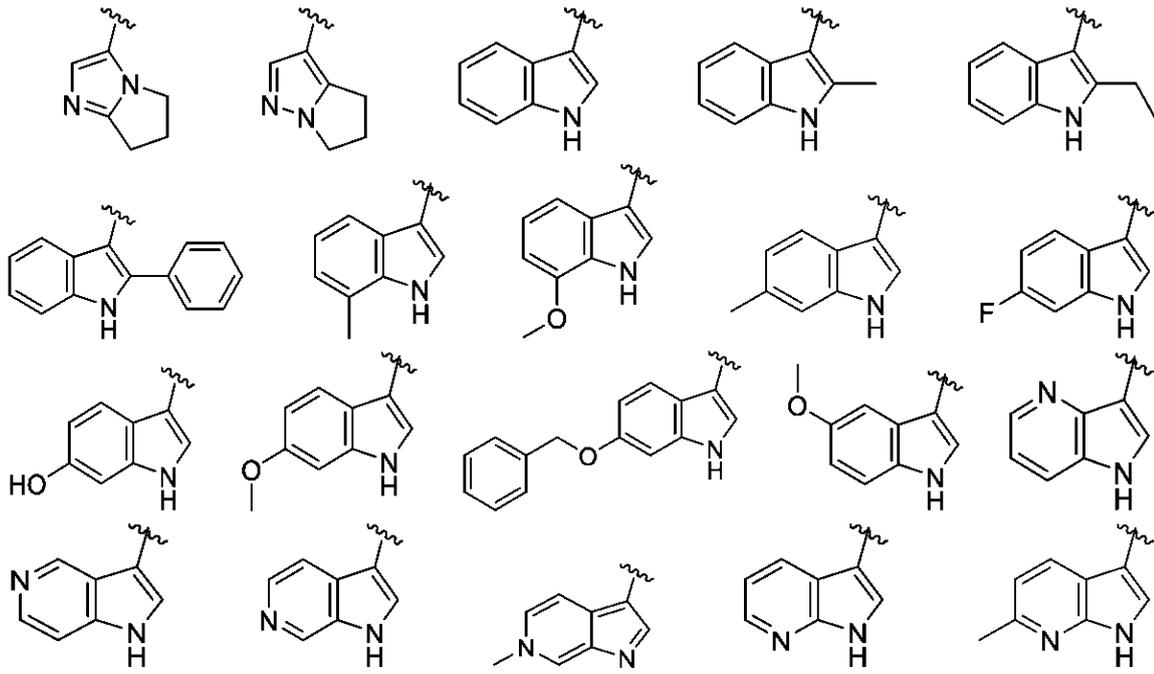
【 0 0 8 5】

特定の実施形態では、 R^2 は、その R^C 置換基と一緒に、

40

50

【化 4 4】



10

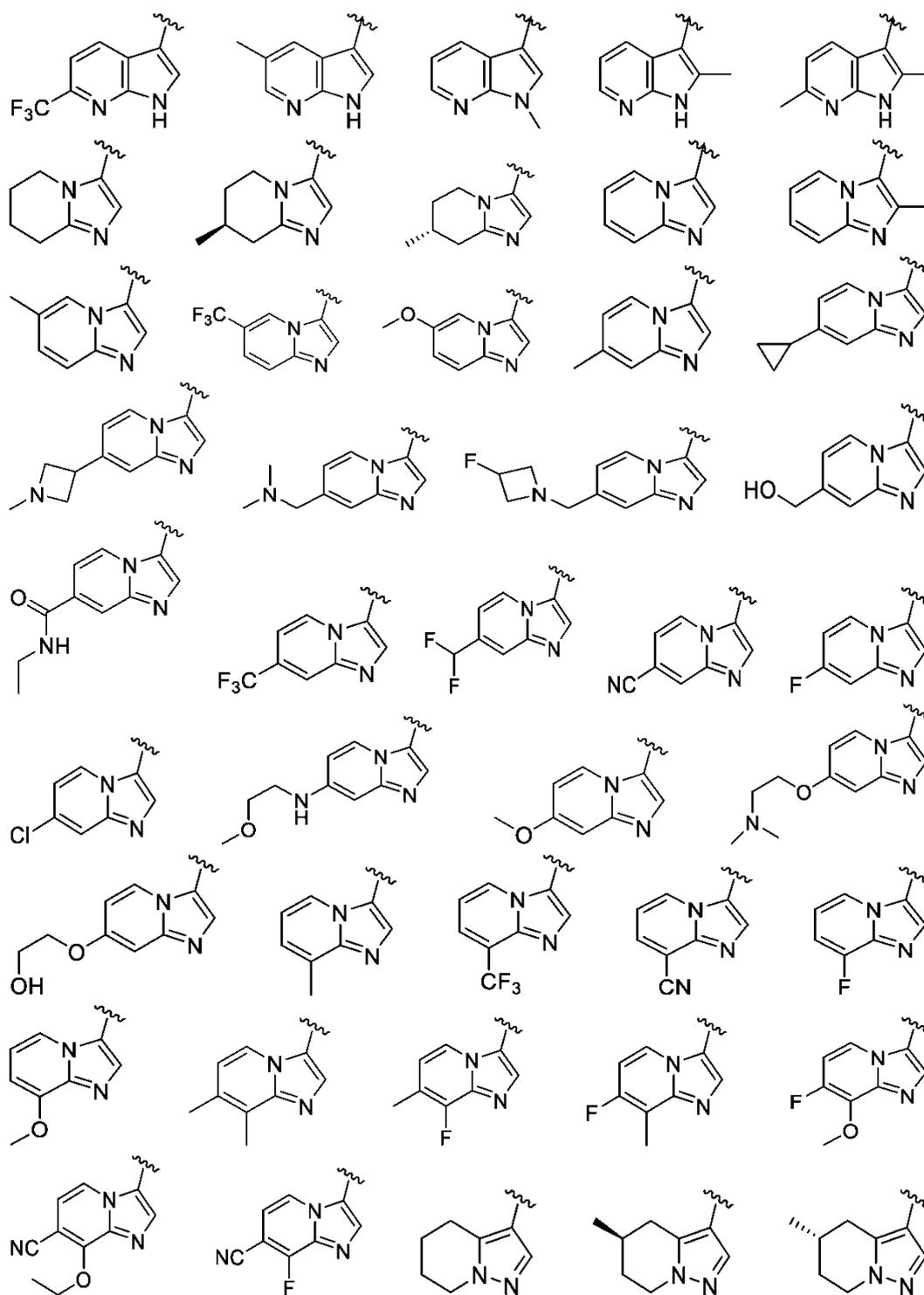
20

30

40

50

【化 4 5】



10

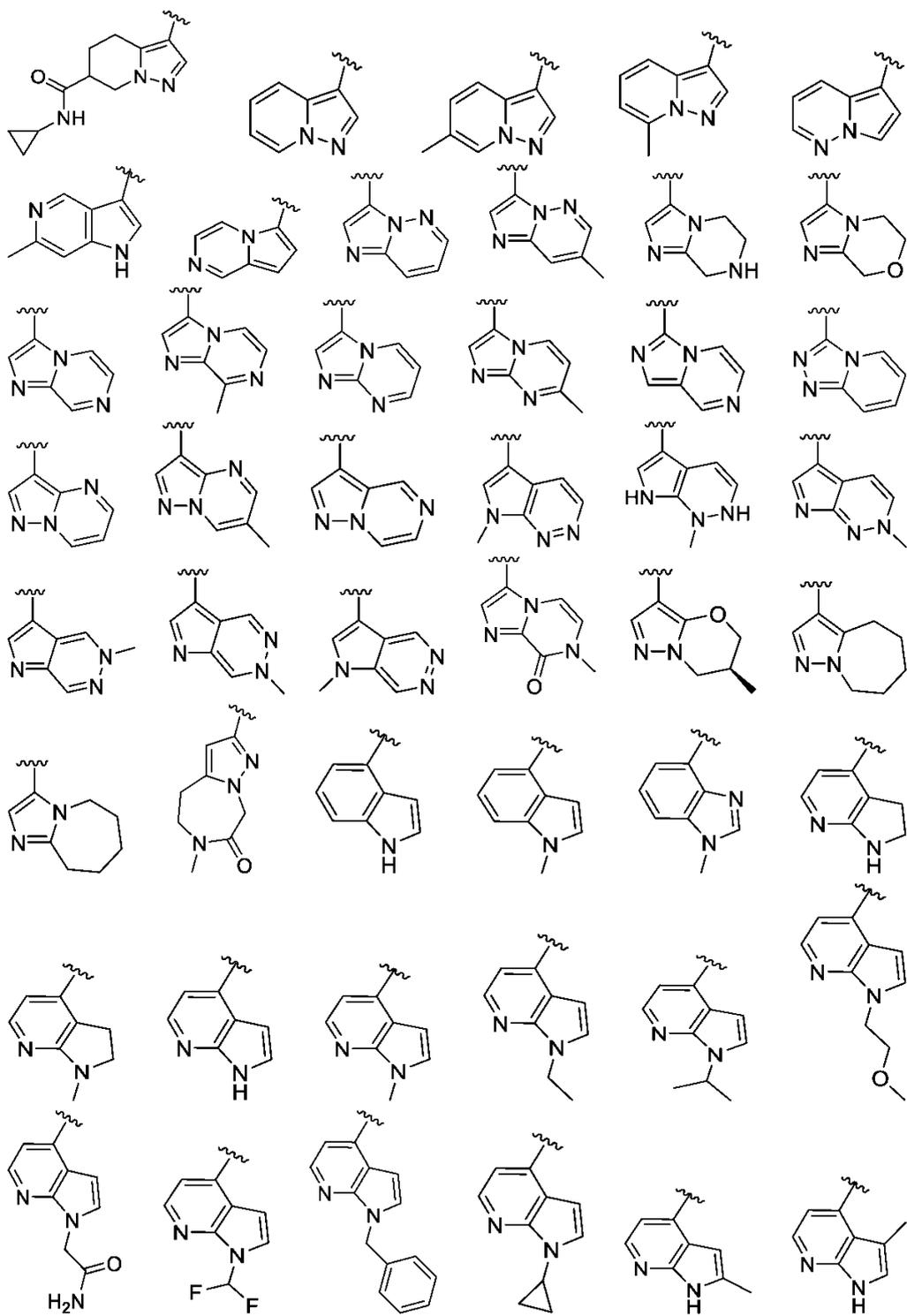
20

30

40

50

【化 4 6】



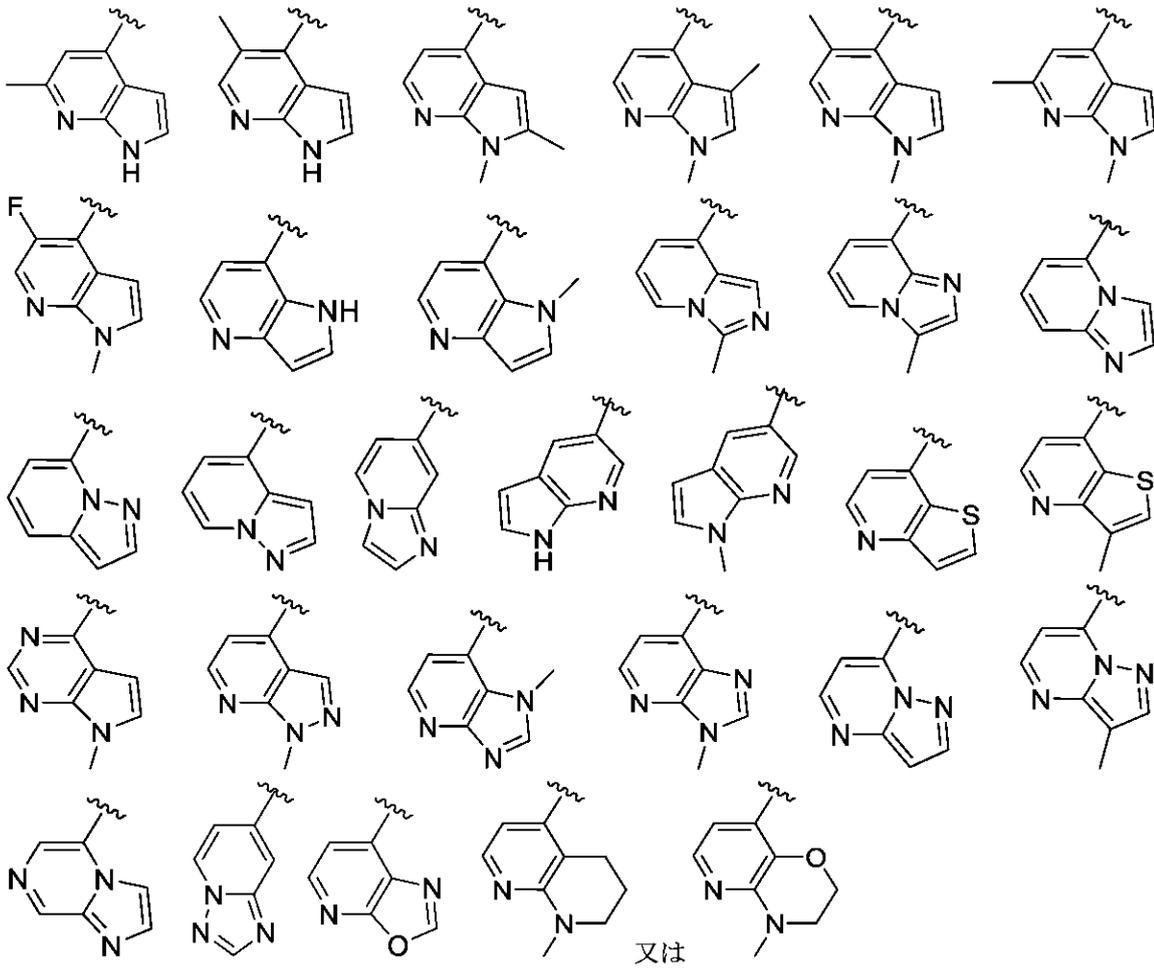
10

20

30

40

【化 4 7】



10

20

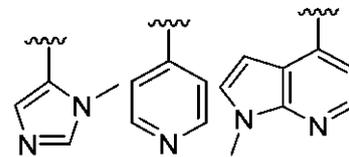
である。

【0086】

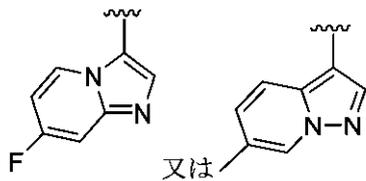
30

特定の実施形態では、 R^2 は、その R^C 置換基と一緒に、

【化 4 8】



40



である。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0088】

概して上に定義されるように、 R^3 の各例は独立して、水素又は任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

【0089】

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化49】



である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化50】



である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、以下の表1に示されるものから選択される。

【0093】

概して上に定義されるように、 R^C の各例は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、若しくは $-P(O)R_2$ であるか、あるいは R^C の各例が、独立して、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基であり、それらの各々が、 r 個の R の例及び s 個の R^D の例で置換されている。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^C の各例は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、若しくは $-P(O)R_2$ であるか、あるいは R^C の各例が、独立して、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和

10

20

30

40

50

単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基である。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^C の各例は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR-$ 、 NR_2 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、又は $-P(O)R_2$ である。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^C の各例は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員飽和若しくは不飽和二環式複素環から選択される任意に置換された基である。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和又は部分不飽和スピロ環であり、それらは、 r 個の R の例及び s 個の R^D の例で置換されている。

【0098】

いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和又は部分不飽和二環式複素環であり、それらは、 r 個の R の例及び s 個の R^D の例で置換されている。

40

【0099】

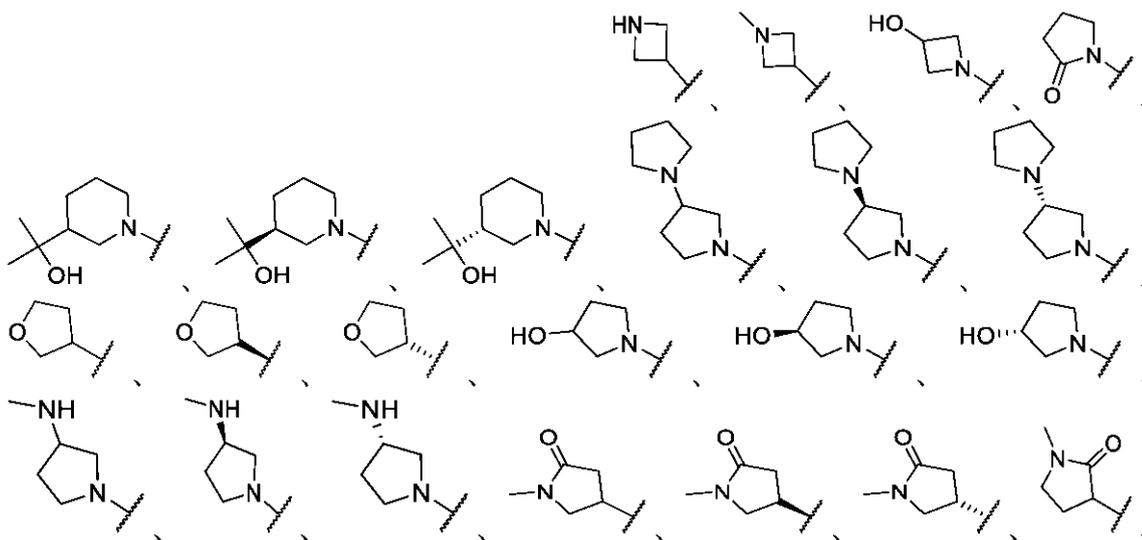
いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、メチル、オキソ、フルオロ又はメトキシである。

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、

50

【化 5 1】



10

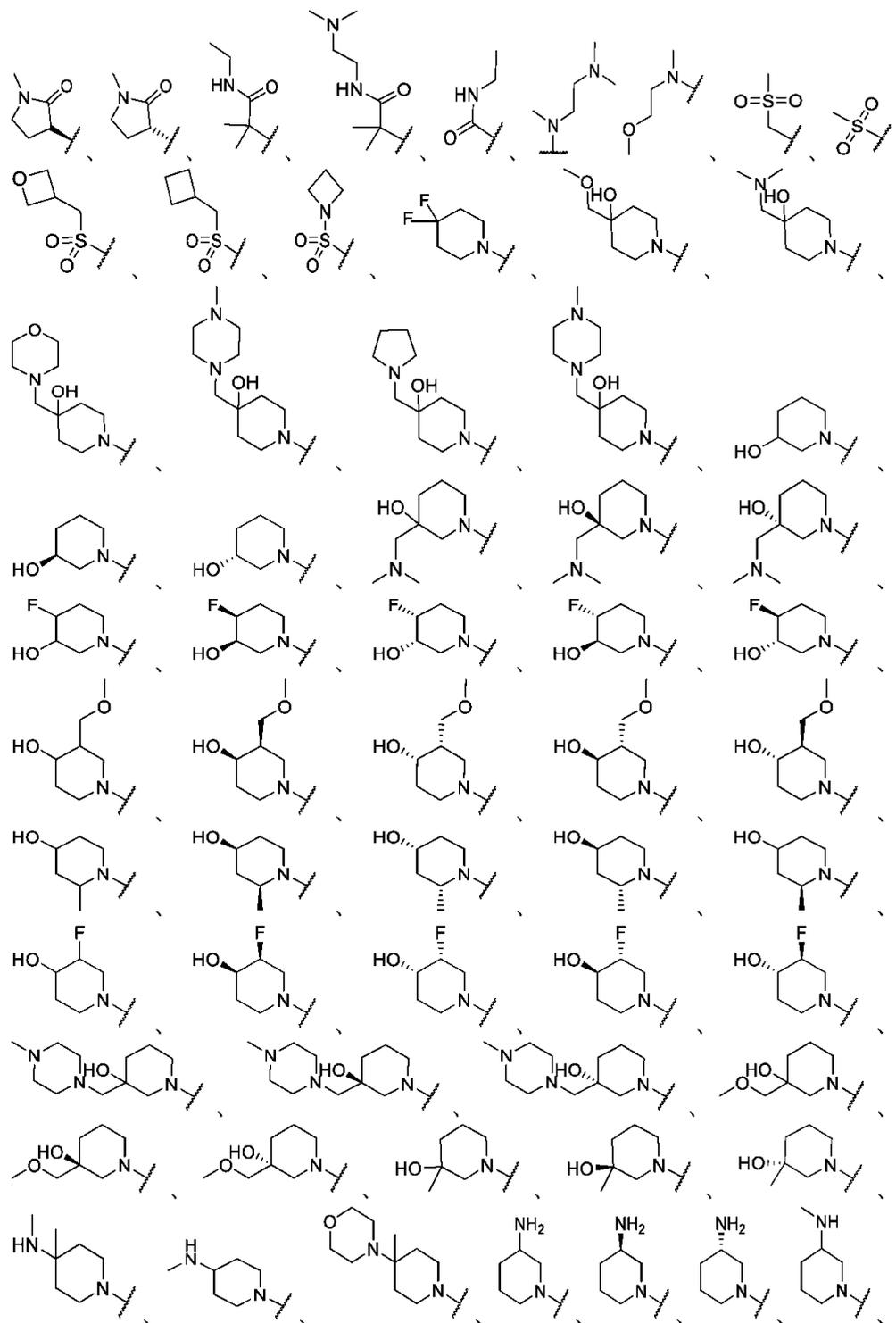
20

30

40

50

【化 5 2】



10

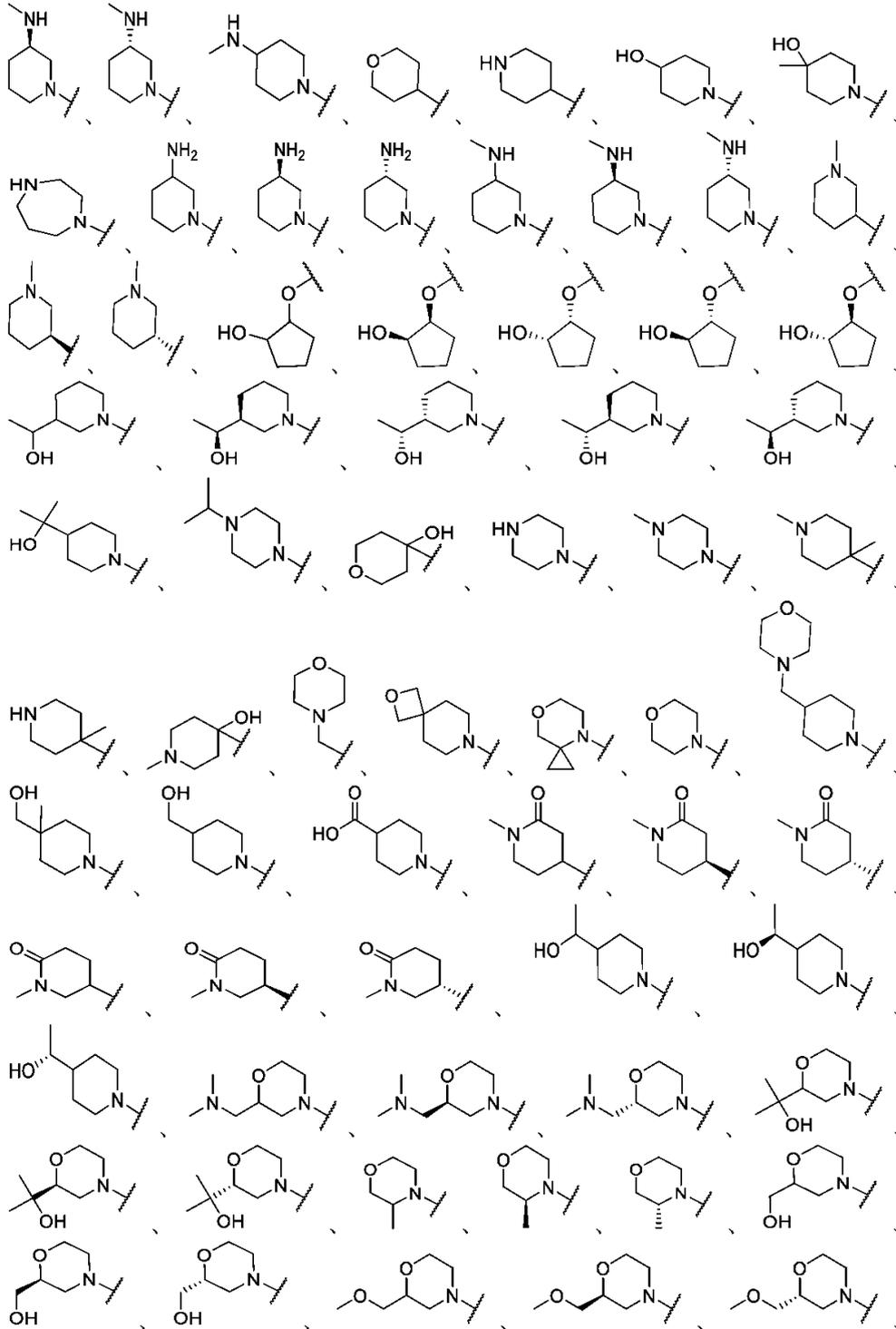
20

30

40

50

【化 5 3】



10

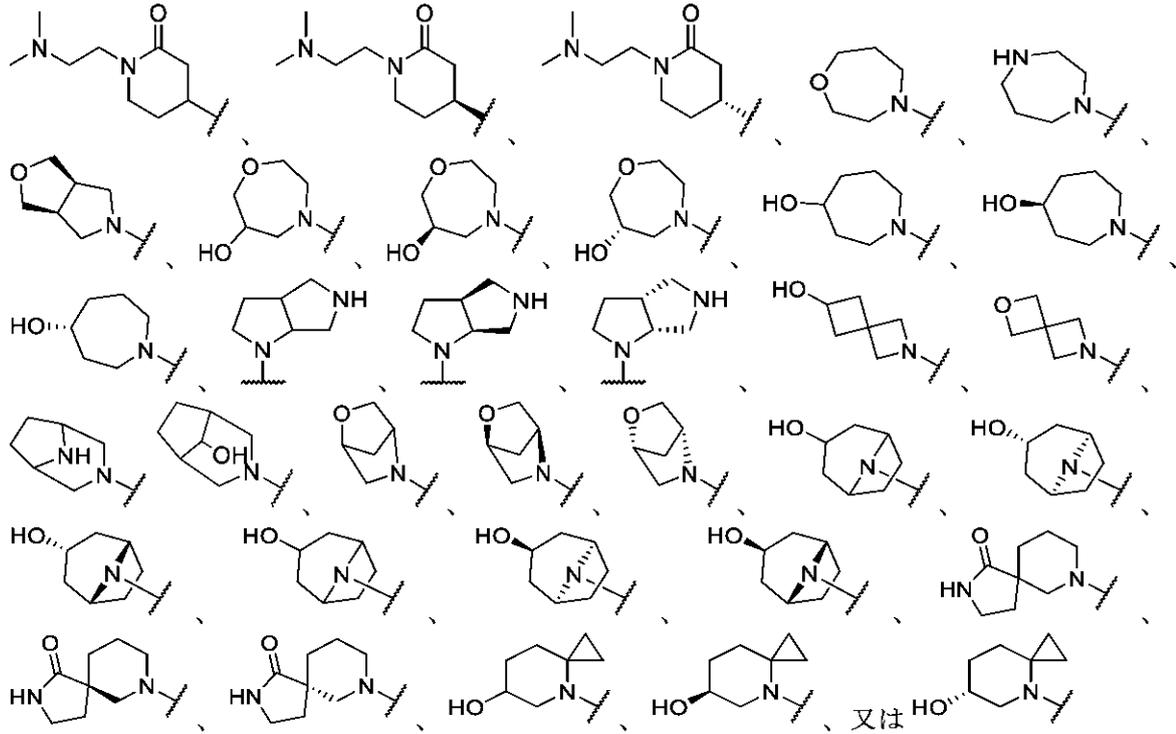
20

30

40

50

【化 5 4】



10

20

である。

【0101】

いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、 $-CHF_2$ 又はクロロである。

【0102】

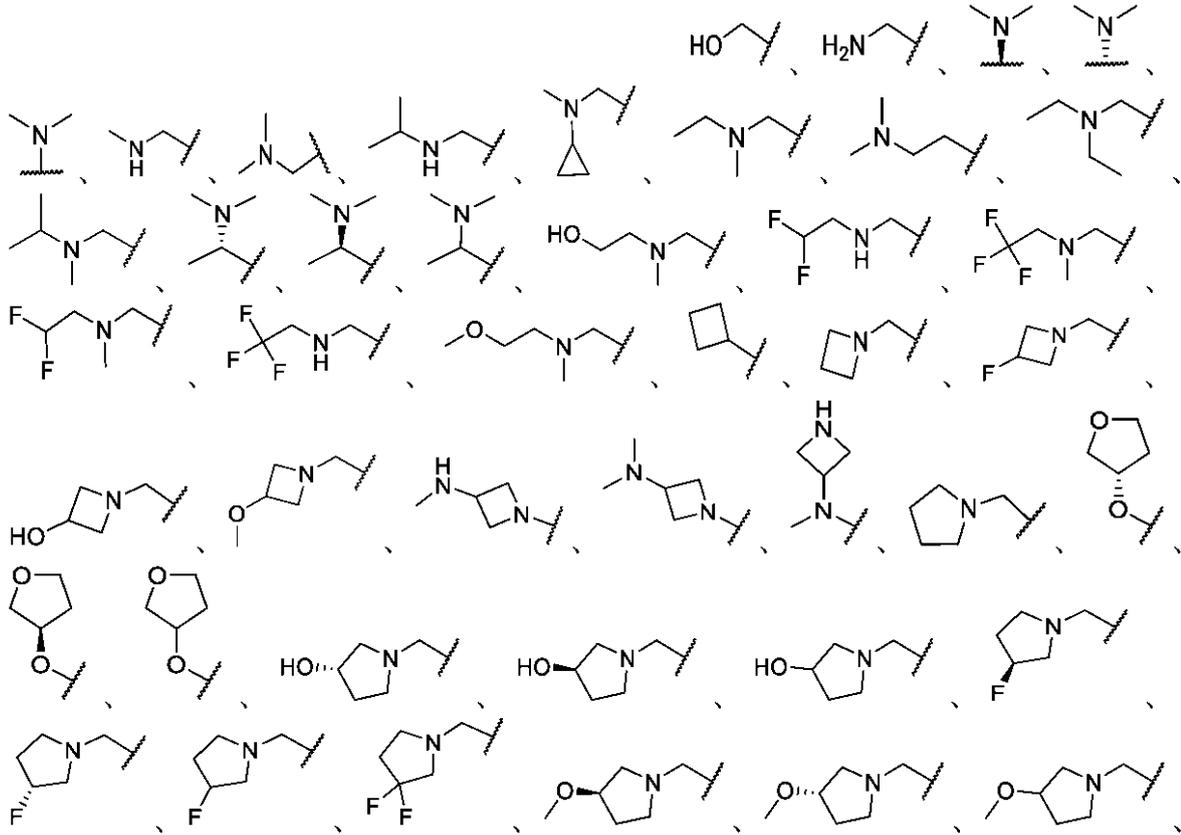
いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、

30

40

50

【化 5 5】



10

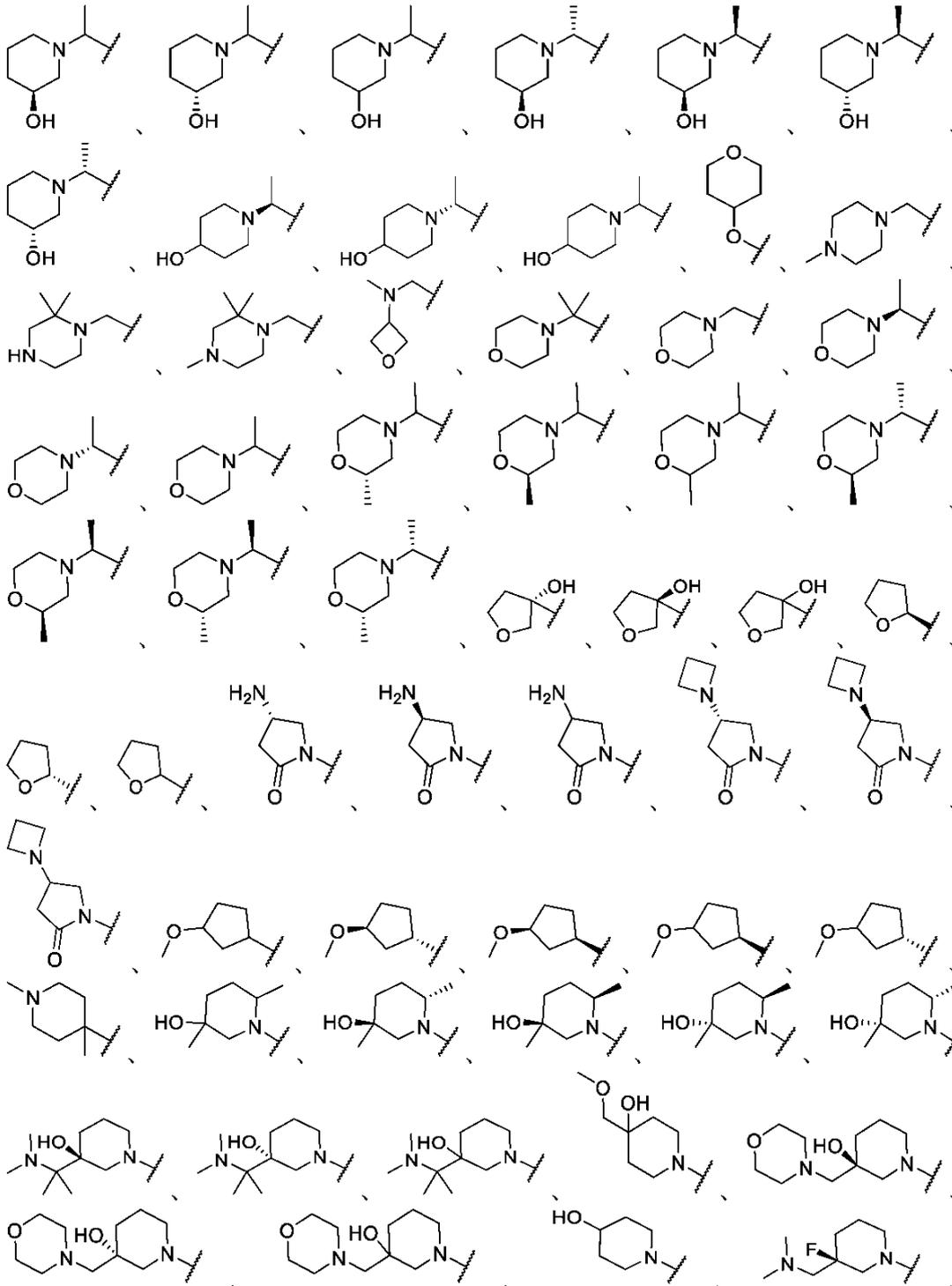
20

30

40

50

【化 5 6】



10

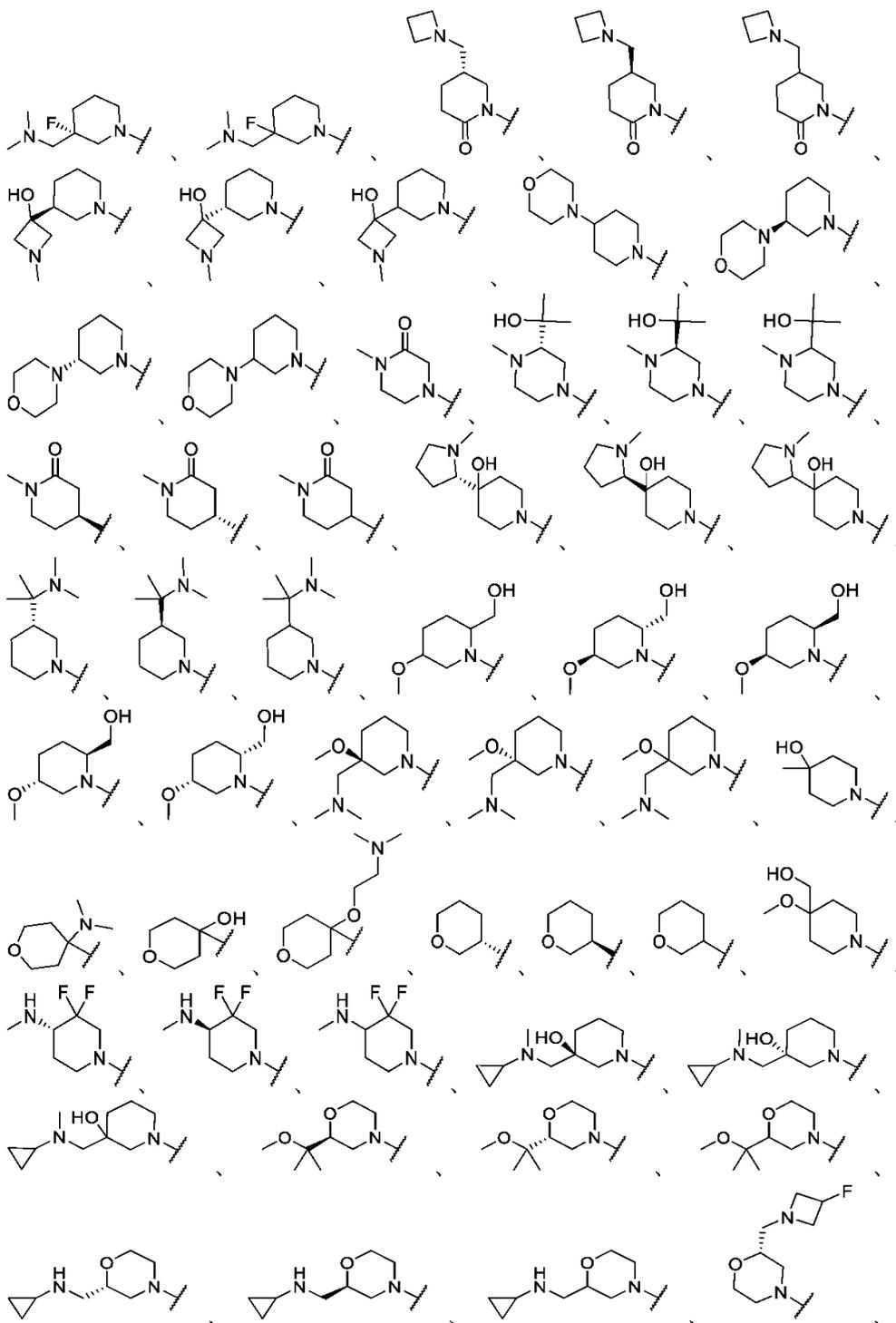
20

30

40

50

【化 5 7】



10

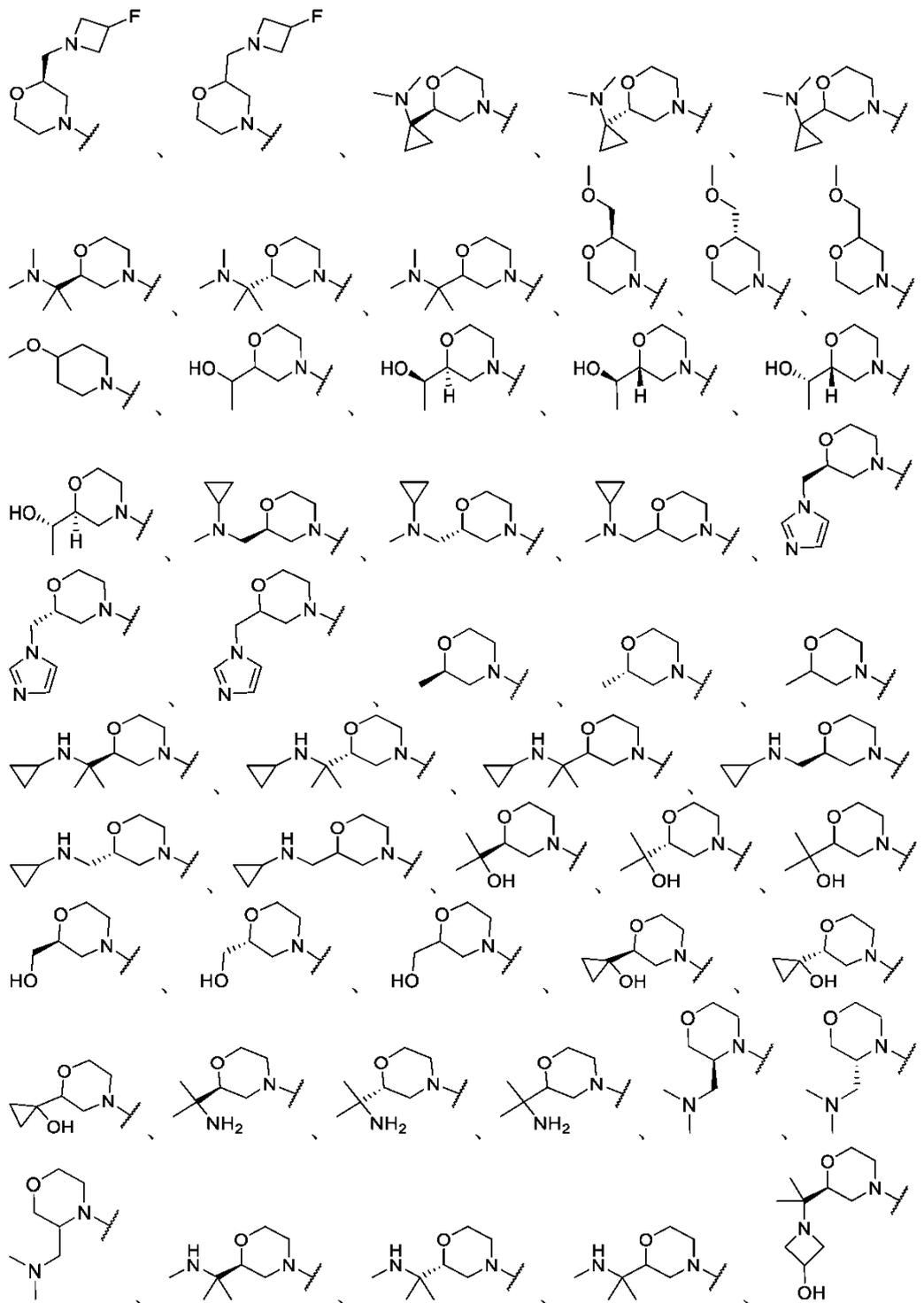
20

30

40

50

【化 5 8】



10

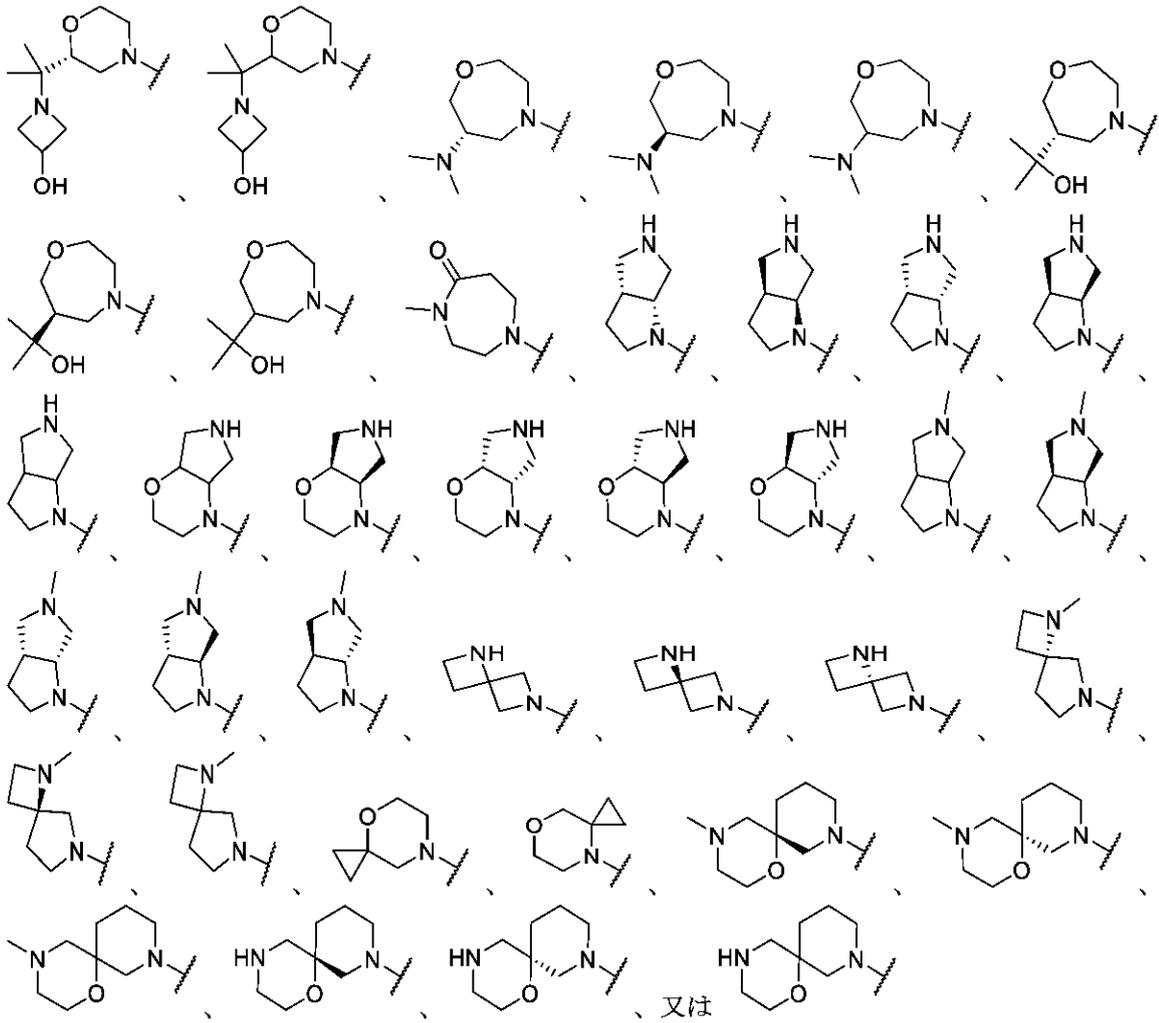
20

30

40

50

【化 5 9】



10

20

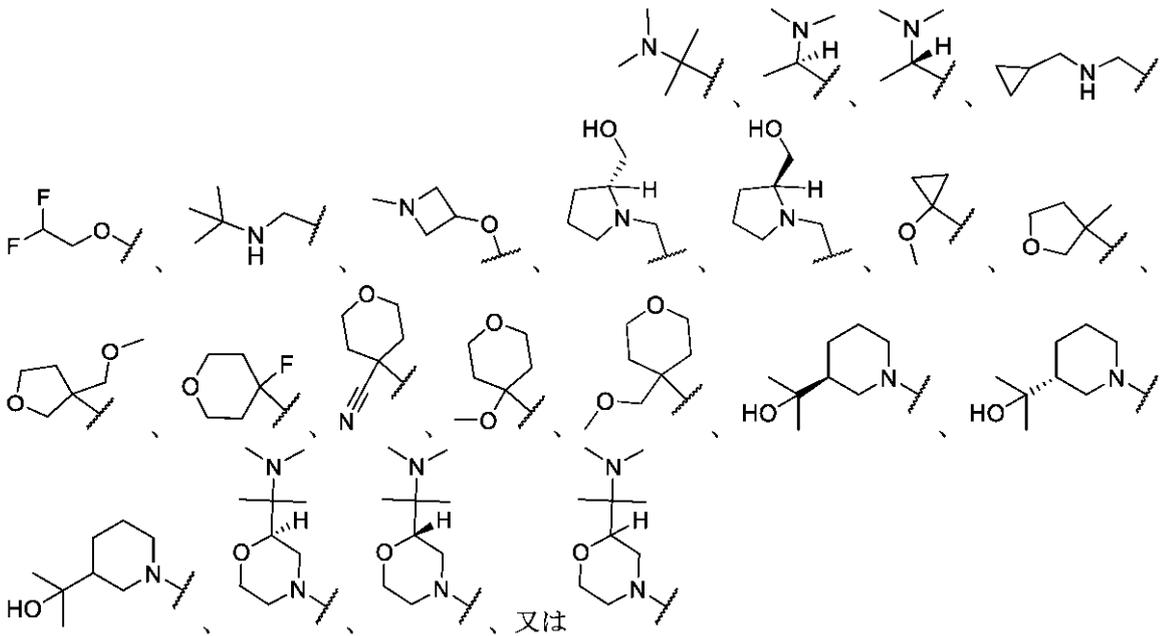
30

である。

【0103】

いくつかの実施形態では、各 R^C は、独立して、

【化 6 0】



40

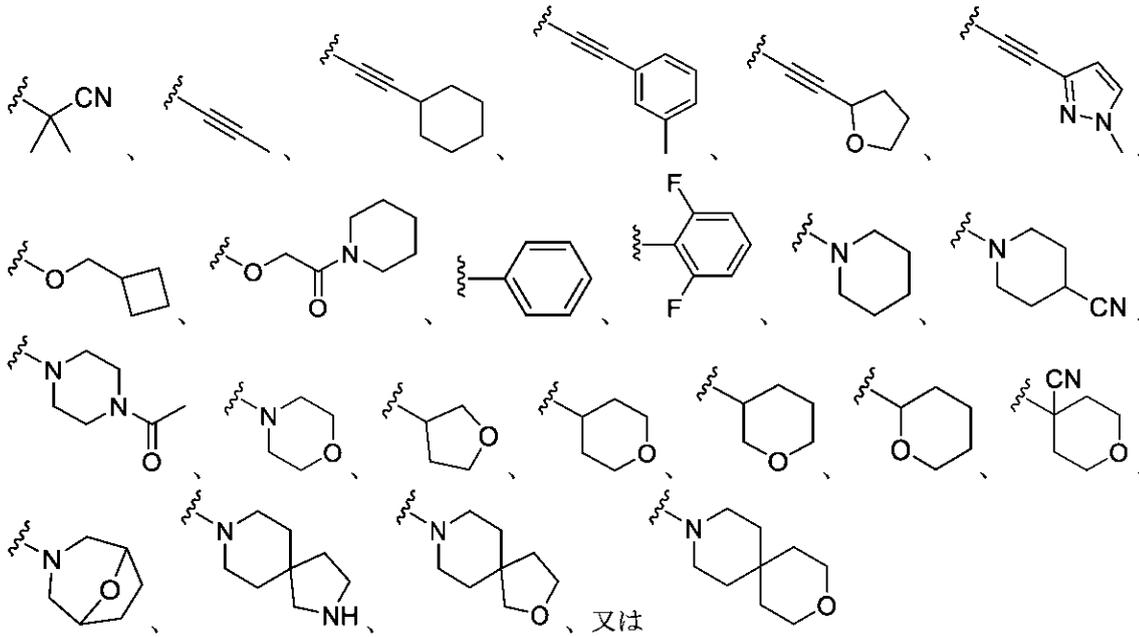
50

である。

【0104】

特定の実施形態では、各 R^C は、独立して、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-F$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-N(Me)_2$ 、

【化61】



10

20

である。

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^C の各例は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0106】

概して上に定義されるように、 R^D の各例は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 NR_2 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、又は $-P(O)R_2$ である。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^D は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 NR_2 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ 、又は $-P(O)R_2$ である。

40

【0108】

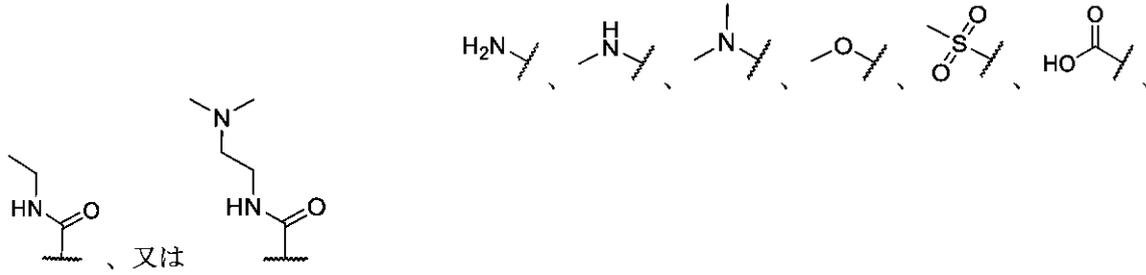
いくつかの実施形態では、 R^D は、ヒドロキシ、フルオロ、又はメトキシである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^D は、

50

【化 6 2】



10

である。

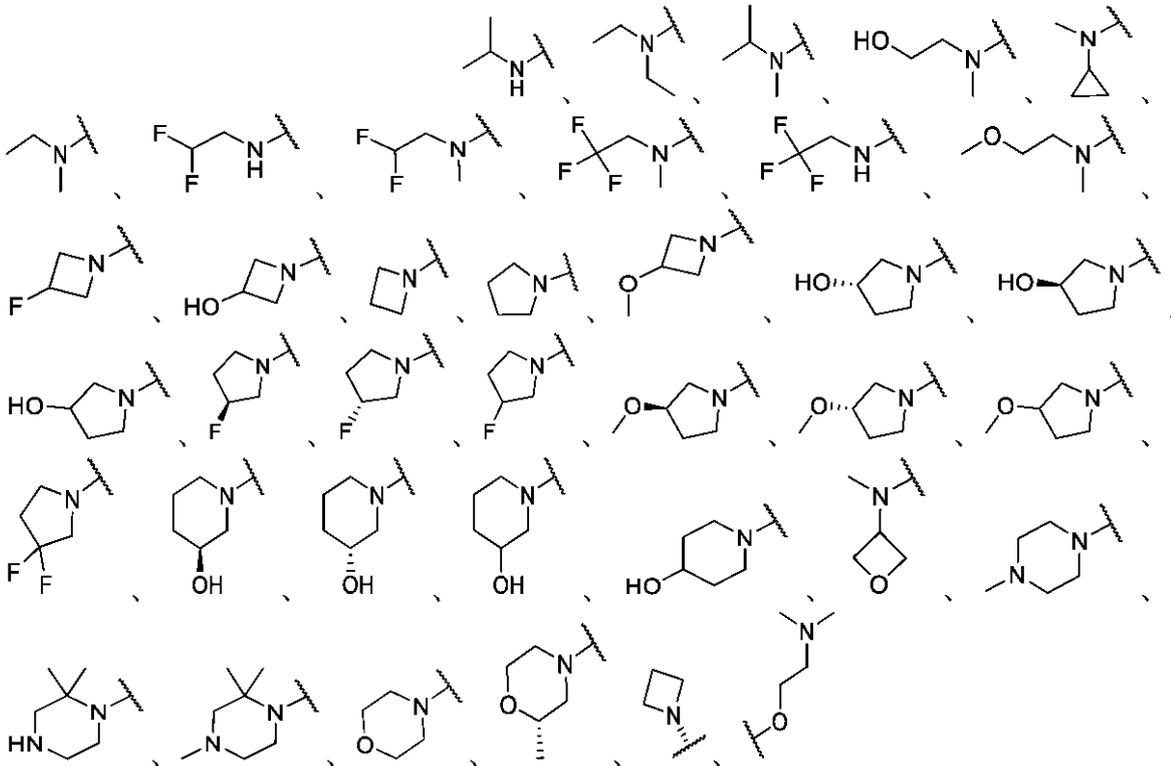
【0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、 R^D は、オキソである。

【0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、 R^D は、

【化 6 3】



20

30

である。

【0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、 R^D は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

40

【0 1 1 3】

概して上に定義されるように、各 R は、独立して、水素、又は C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～3 個ヘテロ原子を有する 5～8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素

50

、及び硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 10 員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員飽和若しくは部分不飽和二環式炭素環から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは

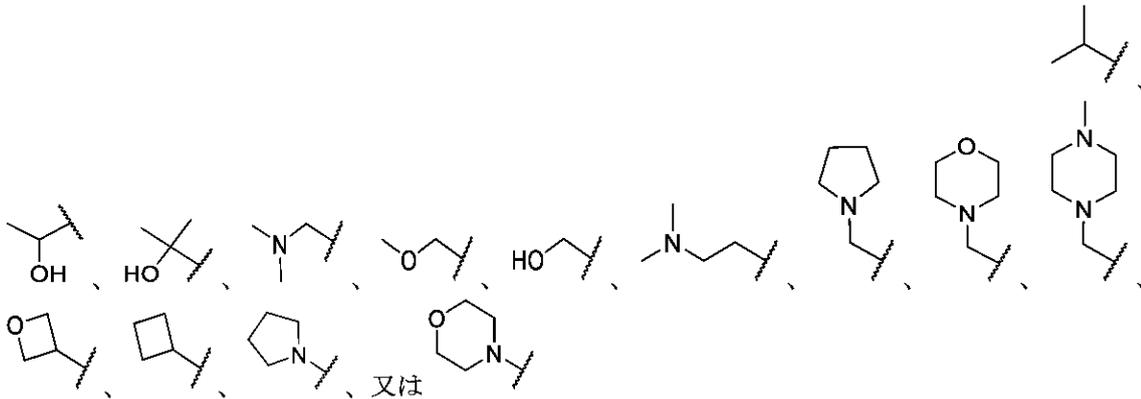
同じ窒素上の 2 つの R 基が、窒素と一緒にあって、窒素に加えて、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 4 ~ 7 員単環式飽和、部分不飽和、若しくはヘテロアリール環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環を形成する。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、R は、メチルである。いくつかの実施形態では、R は、

【化64】



20

である。

【0115】

いくつかの実施形態では、R は、エチルである。

【0116】

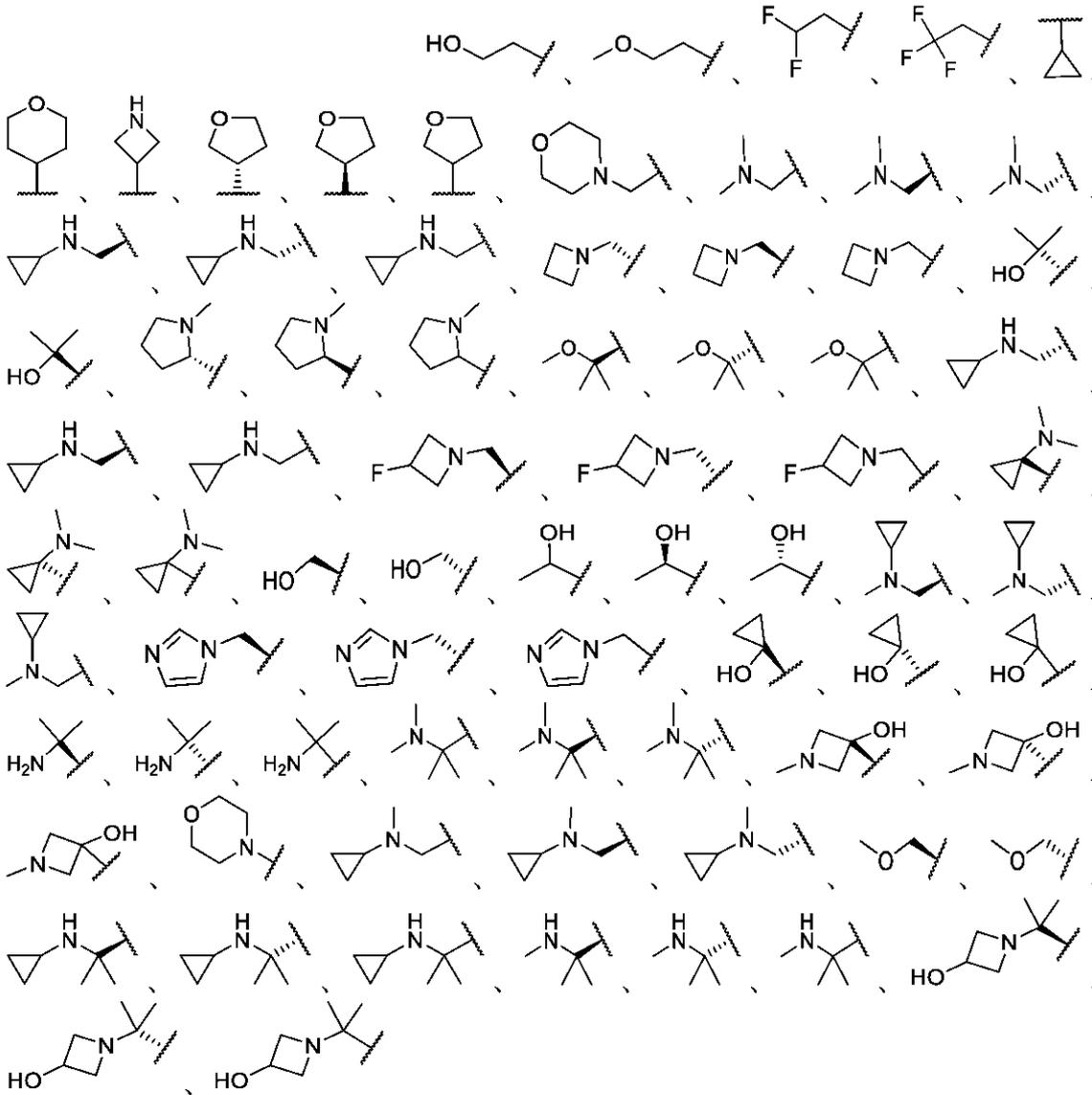
いくつかの実施形態では、R は、

30

40

50

【化 6 5】



10

20

30

である。

【0117】

いくつかの実施形態では、Rは、以下の表1に示されるものから選択される。

【0118】

概して上に定義されるように、炭素に結合した各水素は、任意に、かつ独立して重水素によって置き換えられ得る。

【0119】

いくつかの実施形態では、炭素に結合した水素は、重水素によって置き換えられている

40

【0120】

概して上に定義されるように、mは、0、1、又は2である。

【0121】

いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、2である。

【0122】

いくつかの実施形態では、mは、以下の表1に示されるものから選択される。

【0123】

概して上に定義されるように、qは、0、1、2、3、又は4である。いくつかの実施

50

形態では、qは、0である。いくつかの実施形態では、qは、1、2、3、又は4である。いくつかの実施形態では、qは、1である。いくつかの実施形態では、qは、2である。いくつかの実施形態では、qは、3である。いくつかの実施形態では、qは、4である。

【0124】

いくつかの実施形態では、qは、1、2、又は3である。いくつかの実施形態では、qは、1又は2である。

【0125】

いくつかの実施形態では、qは、以下の表1に示されるものから選択される。

【0126】

概して上に定義されるように、rは、0、1、2、3、又は4である。いくつかの実施形態では、rは、0である。いくつかの実施形態では、rは、1、2、3、又は4である。いくつかの実施形態では、rは、1である。いくつかの実施形態では、rは、2である。いくつかの実施形態では、rは、3である。いくつかの実施形態では、rは、4である。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、rは、1又は2である。いくつかの実施形態では、rは、2又は3である。いくつかの実施形態では、rは、2、3、又は4である。

【0128】

いくつかの実施形態では、rは、以下の表1に示されるものから選択される。

20

【0129】

概して上に定義されるように、sは、0、1、2、3、又は4である。いくつかの実施形態では、sは、0である。いくつかの実施形態では、sは、1、2、3、又は4である。いくつかの実施形態では、sは、1である。いくつかの実施形態では、sは、2である。いくつかの実施形態では、sは、3である。いくつかの実施形態では、sは、4である。

【0130】

いくつかの実施形態では、sは、1又は2である。いくつかの実施形態では、sは、2又は3である。いくつかの実施形態では、sは、2、3、又は4である。

【0131】

いくつかの実施形態では、sは、以下の表1に示されるものから選択される。

30

【0132】

いくつかの実施形態では、本発明は、式IIの化合物

【化66】



40

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、X、R1、及びR2の各々は、単独及び組み合わせの両方において、上に定義され、本明細書の実施形態に記載されるとおりである。

【0133】

いくつかの実施形態では、本発明は、式IIIの化合物

50

【化 6 7】



又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R¹及びR²の各々は、単独及び組み合わせの両方において、上に定義され、本明細書の実施形態に記載されるとおりである。

【0 1 3 4】

本発明の例示的な化合物は、以下の表 1 に示される。

【表 1 - 1】

表 1. 選択した化合物

I 番号	構造	I 番号	構造
I-1		I-16	

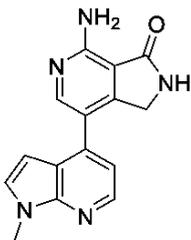
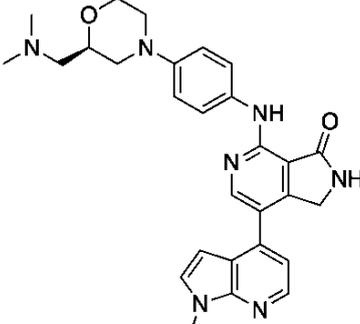
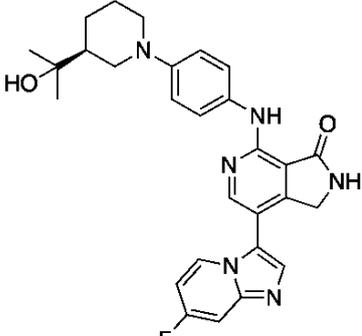
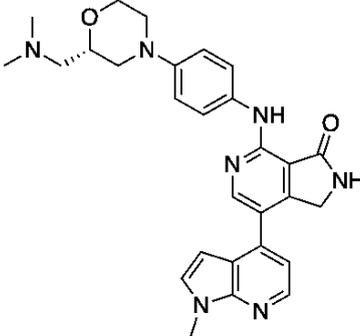
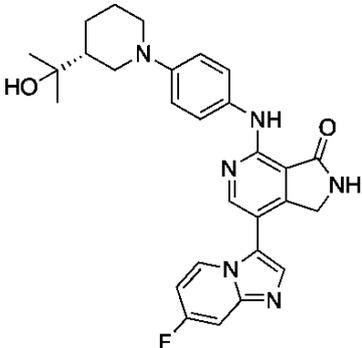
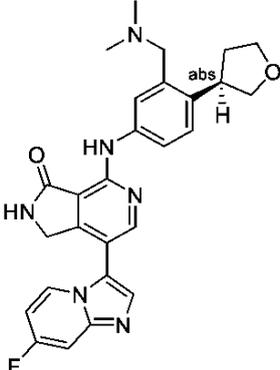
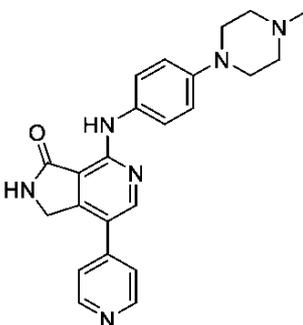
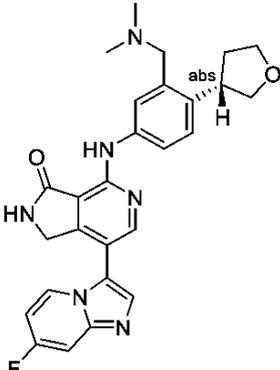
20

30

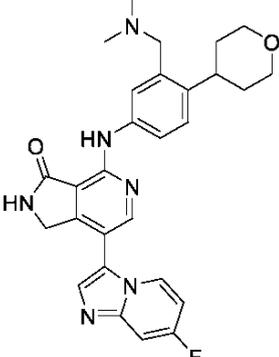
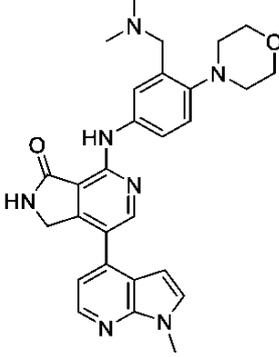
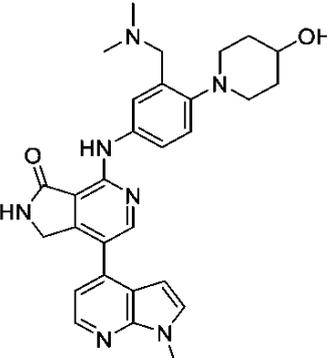
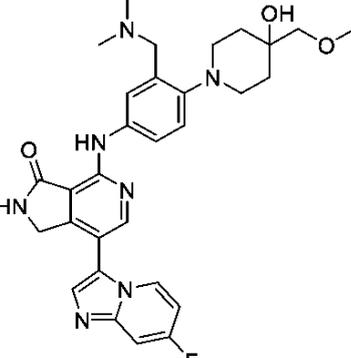
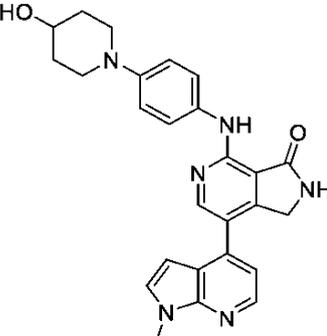
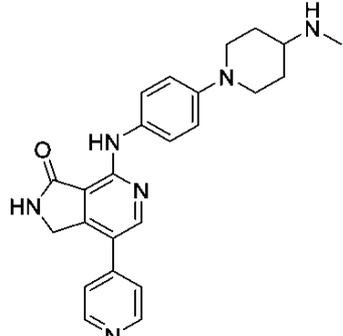
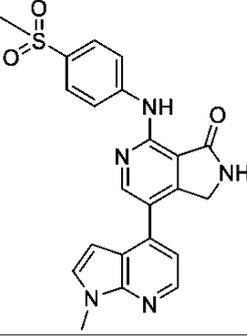
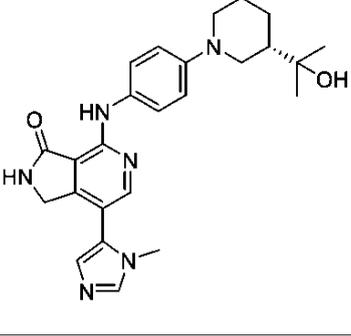
40

50

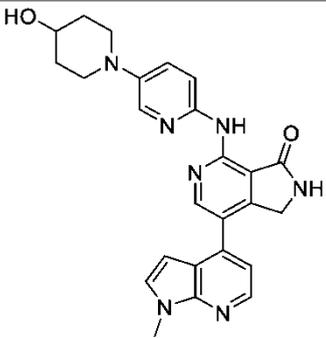
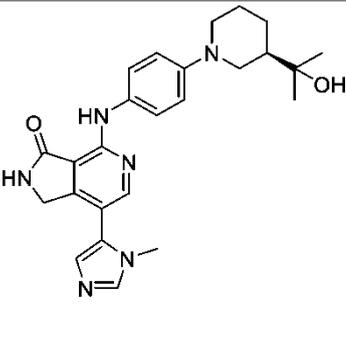
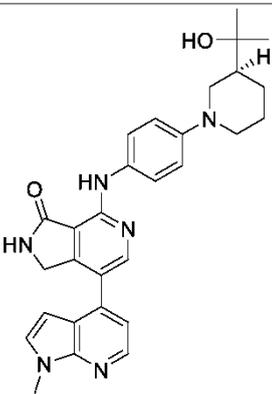
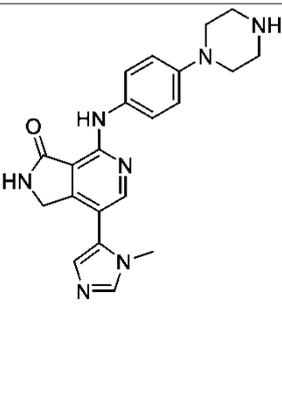
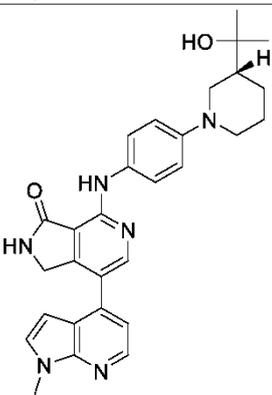
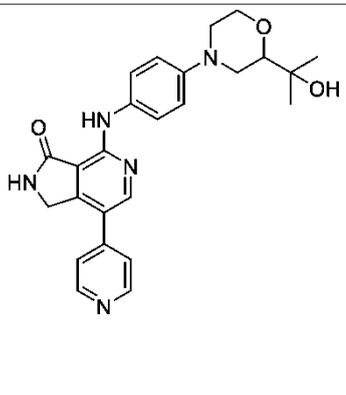
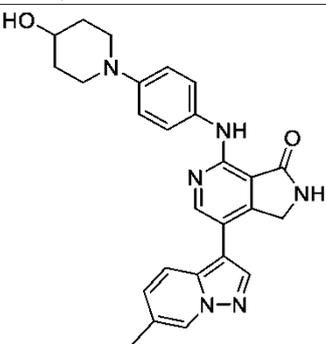
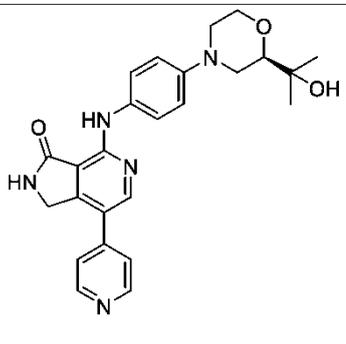
【表 1 - 2】

I-2		I-17		10
I-3		I-18		20
I-4		I-19		30
I-5		I-20		40

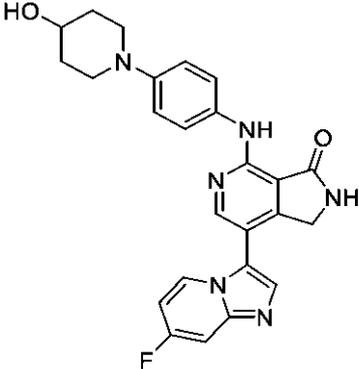
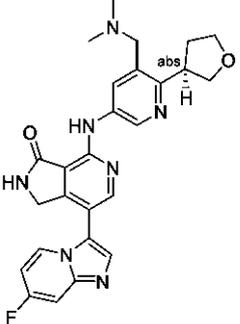
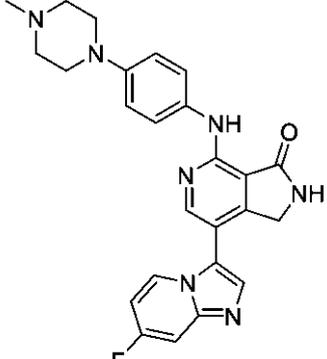
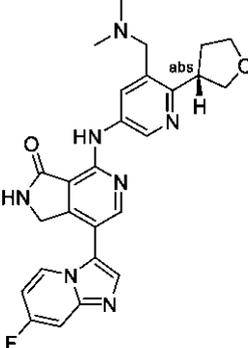
【表 1 - 3】

I-6		I-21		10
I-7		I-22		20
I-8		I-23		30
I-9		I-24		40

【表 1 - 4】

I-10		I-25		10
I-11		I-26		20
I-12		I-27		30
I-13		I-28		40

【表 1 - 5】

I-14		I-29	
I-15		I-30	

10

20

【0135】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表 1 に示される化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表 1 に示される化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、上記の表 1 に示される化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と一緒に含む薬学的組成物を提供する。

【0136】

いくつかの実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、上に定義される式 I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は上に定義される式 I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、若しくはビヒクルとを含む薬学的組成物を提供する。

30

【0137】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように本明細書に記載される H P K 1 を阻害する方法で、本明細書に記載されるように免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための方法で、及び / 又は本明細書に記載されるように H P K 1 依存性障害を治療するための方法で使用するための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を提供する。

40

【0138】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、H P K 1 を阻害するための方法で使用するための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を提供する。

【0139】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための方法で使用するための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を提供する。

【0140】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、H P K 1 依存

50

性障害を治療するための方法で使用するための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を提供する。

【0141】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、HPK1を阻害するための薬剤、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための薬剤、及び/又はHPK1依存性障害を治療するための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

【0142】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、HPK1を阻害するための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

【0144】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、HPK1依存性障害を治療する薬剤の製造のための、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように本明細書に記載されるHPK1を阻害する方法で、本明細書に記載されるように免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための方法で、及び/又は本明細書に記載されるようにHPK1依存性障害を治療するための方法での、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

20

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、HPK1を阻害するための方法での、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための方法での、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

30

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、本明細書に記載されるように、HPK1依存性障害を治療するための方法での、本明細書に記載される式 I の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物の使用を提供する。

【0149】

4. 本発明の化合物を提供する一般的な方法

本発明の化合物は、類似化合物について当業者に既知の合成及び/又は半合成方法によって、及び本明細書の実施例に詳細に記載される方法によって、概して調製又は単離されてもよい。

40

【0150】

5. 使用、製剤、及び投与

薬学的に許容される組成物

別の実施形態によると、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される誘導体と、薬学的に許容される担体、アジュバント、若しくはビヒクルとを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料中又は患者において、HPK1又はその変異体を計測可能に阻害するのに有効である量である。特定の実施形態では、本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料中又は患者において、HPK1又はその変異体を計測可

50

能に阻害するのに有効である量である。特定の実施形態では、本発明の組成物は、かかる組成物を必要とする患者への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者への経口投与のために製剤化される。

【0151】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを意味する。

【0152】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクル」という用語は、それが製剤化される化合物の薬学的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、又はビヒクルを指す。本発明の組成物で使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及びウール脂肪が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0153】

「薬学的に許容される誘導体」とは、本発明の化合物又は阻害活性代謝物若しくはその残基を、レシipientに投与するときに、直接的又は間接的のいずれかで提供することができる、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩、又は他の誘導体を意味する。

20

【0154】

本明細書で使用される場合、「阻害活性代謝物又はその残基」という用語は、代謝物又はその残基も、HPK1又はその変異体の阻害剤であることを意味する。

【0155】

本明細書に開示される主題は、本発明の化合物のプロドラッグ、代謝物、誘導体、及び薬学的に許容される塩を含む。代謝物は、本発明の化合物を哺乳動物に、その代謝産物を生成するのに十分な期間接触させることを含むプロセスによって生成される化合物を含む。本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸などの無機酸で、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸若しくはガラクトン酸、アルファヒドロキシ酸、例えばクエン酸若しくは酒石酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸若しくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸若しくはケイ皮酸、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸などの有機酸による遊離酸の処理によって調製され得る。本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の好適な方法、例えば、アミン（一級、二級、三級）、アルカリ金属水酸化物、又はアルカリ土類金属水酸化物など、無機又は有機塩基による遊離酸の処理によって調製され得る。好適な塩の例示的な例には、グリシン及びアルギニン、アンモニア、一級アミン、二級アミン、及び三級アミンなどのアミノ酸に由来する有機塩、並びにピペリジン、モルホリン、及びピペラジンなどの環状アミン、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムに由来する無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0156】

本発明の化合物は、インビボで代謝され得る部分を有する化合物を含む、「プロドラッグ」の形態であり得る。一般的に、プロドラッグは、インビボでエステラーゼによって、又は活性薬剤への他の機序によって代謝される。プロドラッグ及びその使用の例は、当該技術分野で周知である（例えば、B e r g e e t a l . (1 9 7 7) “ P h a r m

50

aceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 66: 1 - 19を参照されたい)。プロドラッグは、化合物の最終単離及び精製中にインサイチュで、又はその遊離酸形態の精製された化合物若しくはヒドロキシルを好適なエステル化剤と別々に反応させることによって調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸による処理を介してエステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例には、置換及び非置換、分岐又は非分岐の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール - 低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロ、又はメトキシ置換基による）アリール及びアリール - 低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ - 低級アルキルアミド、並びにヒドロキシアミドが挙げられる。インビボで他の機序を通して活性形態に変換されるプロドラッグも含まれる。態様では、本発明の化合物は、本明細書の式のうちのいずれかのプロドラッグである。

10

【0157】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、鼻腔に、頬側に、腔に、又は埋め込まれたリザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病変内、及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内に、又は静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射可能溶液又は懸濁液であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒のなかでも、水、リンゲル溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌された固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来的に用いられる。

20

【0158】

この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が使用され得る。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特にそのポリオキシエチル化バージョンでは、オリーブオイル又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油であるように、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロースなどの長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤、又はエマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用される類似の分散剤を含み得る。薬学的に許容される固体、液体、又は他の剤形の製造に一般的に使用される Tween s（登録商標）、Span s（登録商標）、及び他の乳化剤又は生物学的利用能エンハンサーなどの他の一般的に使用される界面活性剤も、製剤化の目的のために使用され得る。

30

【0159】

本発明の薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。経口使用に水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられる。所望される場合、特定の甘味剤、香味剤、又は着色剤も添加され得る。

40

【0160】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための座薬の形態で投与されてもよい。これらは、室温で固体であるが、直腸温度では液体であるため、直腸内で

50

溶けて薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製することができる。かかる材料には、ココアバター、ミツロウ、及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0161】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、特に、治療標的が、眼、皮膚、又は下部消化管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域又は器官を含む場合に、局所的に投与されてもよい。好適な局所用製剤は、これらの領域又は器官の各々に対して容易に調製される。

【0162】

下部消化管に対する局所適用は、直腸座薬製剤（上記を参照されたい）又は好適な浣腸製剤で実施され得る。局所経皮パッチもまた使用され得る。 10

【0163】

局所適用については、提供される薬学的に許容される組成物は、1つ以上の担体に懸濁又は溶解された活性成分を含む好適な軟膏に製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が含まれるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁又は溶解された活性成分を含む好適なローション又はクリームに製剤化され得る。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が含まれるが、これらに限定されない。 20

【0164】

眼科使用のために、提供される薬学的に許容される組成物は、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁液として、又は好ましくは、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤あり又はなしのいずれかで製剤化され得る。あるいは、眼科使用のために、薬学的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

【0165】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、鼻腔エアロゾル又は吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は、薬学的製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の好適な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の従来可溶化剤若しくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。 30

【0166】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与のために製剤化される。かかる製剤は、食品あり又はなしで投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食品なしで投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食物とともに投与される。

【0167】

単一の剤形の組成物を生成するために担体材料と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の阻害剤の投与量が、これらの組成物を受けている患者に投与され得るように製剤化されるべきである。 40

【0168】

また、任意の特定の患者に対する特定の投与量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬剤の組み合わせ、並びに治療担当医の判断及び治療されている特定の疾患の重症度を含む、様々な因子に依存することも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物にも依存する。

【0169】

化合物及び薬学的に許容される組成物の使用

本明細書に記載される化合物及び組成物は、1つ以上の酵素のキナーゼ活性の阻害に一般的に有用である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物及び方法により阻害されるキナーゼは、HPK1である。

【0170】

本開示の化合物は、酵素HPK1の活性の阻害における使用を見出す。HPK1は、Ste20関連セリン/スレオニンキナーゼの胚中心キナーゼサブファミリーのメンバーである。HPK1は、MEKK1、MLK3、及びTAK1を含むMAP3Kタンパク質をリン酸化及び活性化することによってMAP4Kとして機能し、MAPK Jnkの活性化をもたらす。

10

【0171】

一実施形態では、本明細書に開示される主題は、HPK1を阻害する方法を対象とし、方法は、HPK1を、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物と接触させることを含む。

【0172】

特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うための方法を対象とし、方法は、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を対象に投与することを含む。この実施形態の特定の態様では、対象におけるT細胞は、化合物又は薬学的組成物の投与前に対して、増強されたプライミング、増強された活性化、増強された遊走、増強された増殖、増強された生存、及び増強された細胞溶解活性のうち少なくとも1つを有する。この実施形態の特定の態様では、T細胞活性化は、化合物又は薬学的組成物の投与前に対して、IFN + CD8 T細胞の上昇した頻度によって、又はT細胞によるIL-2若しくはグランザイムB産生増強されたレベルによって特徴付けられる。この実施形態の特定の態様では、T細胞の数は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して増加する。この実施形態の特定の態様では、T細胞は、抗原特異的CD8 T細胞である。この実施形態の特定の態様では、対象における抗原提示細胞は、化合物又は薬学的組成物の投与前と比較して、増強された成熟及び活性化を有する。この実施形態の特定の態様では、抗原提示細胞は、樹状細胞である。この実施形態の特定の態様では、抗原提示細胞の成熟は、CD83 + 樹状細胞の増加した頻度によって特徴付けられる。この実施形態の特定の態様では、抗原提示細胞の活性化は、樹状細胞上のCD80及びCD86の上昇した発現によって特徴付けられる。

20

30

【0173】

本開示の化合物は、HPK1に直接結合し、そのキナーゼ活性を阻害する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、SLP76及び/又はGadsのHPK1媒介性リン酸化を低減するか、阻害するか、又はそうでなければ減少させる。

【0174】

本開示の化合物は、特定のHPK1アンタゴニストであっても、そうでなくてもよい。特定のHPK1アンタゴニストは、任意の他のタンパク質（例えば、他のセリン/スレオニンキナーゼ）に対するアンタゴニストの阻害効果よりも統計的に大きな量だけ、HPK1の生物学的活性を低減する。特定の実施形態では、本開示の化合物は、HPK1のセリン/スレオニンキナーゼ活性を特異的に阻害する。これらの実施形態のいくつかでは、HPK1に対するHPK1アンタゴニストのIC₅₀は、別のセリン/スレオニンキナーゼ又は他の種類のキナーゼ（例えば、チロシンキナーゼ）に対するHPK1アンタゴニストのIC₅₀の約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%、又はそれ以下である。

40

【0175】

本開示の化合物は、HPK1を阻害するための方法で使用することができる。かかる方法は、HPK1を、有効量の本開示の化合物と接触させることを含む。「接触」によって、化合物がHPK1の活性に結合及び阻害することができるように、単離されたHPK1

50

酵素又はHPK1を発現する細胞（例えば、T細胞、B細胞、樹状細胞）に十分に近接する範囲内に化合物をもたらすことが意図される。化合物は、対象への化合物の投与を介して、インビトロ又はインビボでHPK1と接触させることができる。

【0176】

インビトロキナーゼアッセイ、SLP76及びGadsなどのHPK1のリン酸化標的に特異的な抗体を有するイムノプロット、又はHPK1キナーゼ活性の下流生物学的効果の測定、例えば、14-3-3タンパク質のリン酸化SLP76及びGadsへの動員、LAT含有マイクロクラスターからのSLP76-Gads-14-3-3複合体の放出、又はT細胞若しくはB細胞の活性化を含む、HPK1のキナーゼ活性を測定するための当該技術分野で既知の任意の方法を使用して、HPK1が阻害されたかどうかを決定してもよい。

10

【0177】

本開示の化合物は、HPK1依存性障害を治療するために使用され得る。本明細書で使用される場合、「HPK1依存性障害」は、HPK1活性が、病理学的状態の発生又は維持に必要とされる病理学的状態である。いくつかの実施形態では、HPK1依存性障害は、がんである。

【0178】

本開示の化合物はまた、免疫応答を増強することを必要とする対象においてそれを行うことにおける使用も見出している。かかる方法は、有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

20

【0179】

本明細書で使用される場合、「免疫応答を増強すること」は、抗原に対する任意の免疫原性応答の改善を指す。抗原に対する免疫原性応答の改善の非限定的な例としては、樹状細胞の増強された成熟又は遊走、T細胞（例えば、CD4 T細胞、CD8 T細胞）の増強された活性化、増強されたT細胞（例えば、CD4 T細胞、CD8 T細胞）増殖、増強されたB細胞増殖、T細胞及び/若しくはB細胞の増加した生存、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）による改善された抗原提示、改善された抗原クリアランス、T細胞（例えば、インターロイキン-2）によるサイトカインの産生の増加、プロスタグランジンE2誘導性免疫抑制に対する増加された耐性、並びに/又はCD8 T細胞の増加されたプライミング及び/又は細胞溶解活性が挙げられる。

30

【0180】

いくつかの実施形態では、対象におけるCD8 T細胞は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体の投与前に対して、増強されたプライミング、活性化、増殖、及び/又は細胞溶解活性を有する。いくつかの実施形態では、CD8 T細胞プライミングは、CD8 T細胞における上昇したCD44発現及び/又は増強された細胞溶解活性によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、CD8 T細胞活性化は、IFN⁺CD8 T細胞の上昇した頻度によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、CD8 T細胞は、抗原特異的T細胞である。

【0181】

いくつかの実施形態では、対象における抗原提示細胞は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体の投与前と比較して、増強された成熟及び活性化を有する。いくつかの実施形態では、抗原提示細胞は、樹状細胞である。いくつかの実施形態では、抗原提示細胞の成熟は、CD83⁺樹状細胞の増加した頻度によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、抗原提示細胞の活性化は、樹状細胞上のCD80及びCD86の上昇した発現によって特徴付けられる。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、対象におけるマウスKCのヒトホモログであるサイトカインIL-10及び/又はケモカインIL-8の血清レベルは、式I若しくはIaの化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体の投与前と比較して低減される。

50

【0183】

TCRの関与は、HPK1の活性化につながり、これはTCR誘導性AP-1応答経路の負の調節因子として機能する。HPK1は、Ser376でSLP76 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204:681-691) 及びThr254でGadsをリン酸化することによってシグナル伝達マイクロクラスターの持続性を低減させることにより、T細胞活性化を負に調節すると考えられており、それはリン酸化されたSLP76及びGadsに結合する14-3-3タンパク質の動員をもたらし、アネルギー及び疲弊を含むT細胞機能不全をもたらすLAT含有マイクロクラスターからSLP76-Gads-14-3-3複合体が放出される (Lasserre et al. (2011) J Cell Biol 195(5):839-853)。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体の対象への投与は、T細胞機能の増強をもたらす。

【0185】

したがって、本発明の本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体は、T細胞機能不全障害の治療において有用である。「T細胞機能不全障害」は、抗原刺激に対する減少された応答性によって特徴付けられるT細胞の障害又は状態である。特定の実施形態では、T細胞機能不全障害は、HPK1の増加されたキナーゼ活性に特異的に関連する障害である。別の実施形態では、T細胞機能不全障害は、T細胞がアネルギー性であるか、又はサイトカインを分泌する、増殖する、若しくは細胞溶解活性を達成する能力の減少を有するものである。特定の態様では、減少された応答性は、病原体又は免疫原を発現する腫瘍の効果がない制御をもたらす。T細胞機能不全によって特徴付けられるT細胞機能不全障害の例としては、未解決の急性感染、慢性感染、及び腫瘍免疫が挙げられる。

20

【0186】

したがって、本開示の化合物は、がんの治療のための腫瘍免疫原性の増加など、増強された免疫原性が望ましい状態の治療において使用することができる。

【0187】

免疫機能障害の文脈における「機能不全」という用語は、抗原刺激に対する低減された免疫応答性の状態を指す。この用語は、抗原認識が生じ得る疲弊及び/又はアネルギーの両方の一般的な要素を含むが、その後の免疫応答は、感染又は腫瘍増殖を制御するのに効果がない。

30

【0188】

本明細書で使用される場合、「機能不全」という用語はまた、抗原認識に対して不応性又は非応答性であり、具体的には、抗原認識を増殖、サイトカイン産生(例えば、IL-2、IFN)及び/又は標的細胞死滅などの下流T細胞エフェクター機能に翻訳する能力の障害を含む。

【0189】

「アネルギー」という用語は、T細胞受容体を介して送達される不完全又は不十分なシグナル(例えば、ras活性化の不在下での細胞内Ca²⁺の増加)から生じる抗原刺激に対する非応答性の状態を指す。T細胞アネルギーはまた、共刺激の不在下で抗原による刺激によっても生じ得、共刺激の文脈においてさえも、抗原によるその後の活性化に対して細胞を不応性にする。応答しない状態は、しばしば、インターロイキン-2の存在によって覆され得る。アネルギー性T細胞は、クローン性増殖を経ず、かつ/又はエフェクター機能を獲得しない。

40

【0190】

「疲弊」という用語は、多くの慢性感染及びがんの間に生じる持続的なTCRシグナル伝達から生じるT細胞機能不全の状態としてのT細胞疲弊を指す。これは、シグナル伝達の不完全又は欠損ではなく、持続的なシグナル伝達から生じるという点でアネルギーと区別される。これは、不十分なエフェクター機能、阻害性受容体の持続的な発現、及び機能

50

的エフェクター又はメモリーT細胞とは異なる転写状態によって定義される。疲弊は、感染及び腫瘍の最適な制御を防止する。疲弊は、外因性陰性調節経路（例えば、免疫調節サイトカイン）並びに内因性陰性調節（共刺激性）経路（PD-1、B7-H3、B7-H4など）の両方から生じ得る。

【0191】

「免疫原性」とは、特定の物質が免疫応答を誘発する能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍免疫原性を増強することは、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスを助ける。

【0192】

「T細胞機能の増強」は、T細胞を誘導するか、引き起こすか、又は刺激して、持続的な若しくは増幅された生物学的機能を有するか、又は疲弊若しくは不活性T細胞を再生若しくは再活性化することを意味する。T細胞機能の増強の例としては、サイトカインの分泌の増加（例えば、インターフェロン、IL-2、IL-12、及びTNF）、増殖の増加、介入前のかかるレベルに対する抗原応答性の増加（例えば、ウイルス、病原体、又は腫瘍クリアランス）、及びグランザイムBなどのCD8 T細胞によるエフェクター顆粒の産生の増加が挙げられる。一実施形態では、増強レベルは、少なくとも50%、あるいは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この増強を測定する方法は、当業者に既知である。

10

【0193】

「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。したがって、治療概念として、かかる回避が減弱され、腫瘍が免疫系によって認識され攻撃されるとき、腫瘍免疫は「治療される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

20

【0194】

本開示は、HPK1活性を調節する（例えば、阻害する）方法を提供し、当該方法は、本明細書に提供される化合物、又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0195】

一態様では、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体を、対象に投与することを含む、がんを治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法が本明細書に提供される。

30

【0196】

本明細書に記載される方法では、本発明の化合物又はその薬学的組成物は、がんを有する対象に投与される。

【0197】

特定の実施形態では、本明細書に開示される主題は、HPK1依存性障害を治療するための方法を対象とし、方法は、それを必要とする対象に、有効量の本発明の化合物又は本明細書に記載される薬学的組成物を投与することを含む。この実施形態の特定の態様では、HPK1依存性障害は、がんである。この実施形態の特定の態様では、がんは、大腸がん、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、血液悪性腫瘍、及び腎細胞がんからなる群から選択される少なくとも1つのがんを含む。この実施形態の特定の態様では、がんは、T細胞浸潤の上昇したレベルを有する。この実施形態の特定の態様では、対象におけるがん細胞は、化合物又は組成物の投与前と比較して、選択的に、MHCクラスI抗原の上昇した発現を有する。

40

【0198】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される主題は、慢性ウイルス感染の治療のための方法を対象とする。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される主題は、ワクチン接種の有効性を増加させるためのアジュバント治療としてのHPK1阻害剤の使用を対象とする。

【0199】

いくつかの実施形態では、本発明は、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容

50

される塩、水和物、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。

【0200】

特定の態様では、本発明は、がん、良性乳頭腫、妊娠性絨毛性疾患、並びに皮膚乳頭腫（いぼ）及び生殖器乳頭腫などの良性新生物疾患を含む細胞増殖障害を治療する方法を提供する。

【0201】

一態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、若しくはプロドラッグを対象に投与することを含む、対象における細胞増殖障害を治療する方法を提供する。

10

【0202】

特定の実施形態では、細胞増殖障害は、がんである。

【0203】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例としては、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚又は眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管のがん、子宮内の膜がん、子宮内膜がん、子宮頸部のがん、膣のがん、外陰部のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性又は急性白血病、小児の固体腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱のがん、腎臓又は尿道のがん、腎盂のがん、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹部グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されたがんを含む環境的に誘発されるがん、及び当該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0204】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、固体腫瘍（例えば、前立腺がん、結腸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、腎臓がん、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、肉腫、膀胱がんなど）、血液がん（例えば、リンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）などの白血病、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性又は難治性NHL及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、又は多発性骨髄腫）、及び当該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0205】

特定の実施形態では、がんは、脳がん、白血病、皮膚がん、前立腺がん、甲状腺がん、結腸がん、肺がん、又は肉腫である。別の実施形態では、がんは、神経膠腫、多形膠芽腫、傍神経節腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、黒色腫、乳房、前立腺、甲状腺、結腸、肺、中心性軟骨肉腫、中心性及び骨膜性軟骨腫腫瘍、線維肉腫、並びに胆管がんからなる群から選択される。

40

【0206】

特定の実施形態では、がんは、脳及び脊髄がん、頭頸部のがん、白血病及び血液のがん、皮膚がん、生殖系のがん、消化器系のがん、肝臓及び胆管がん、腎臓及び膀胱がん、骨がん、肺がん、悪性中皮腫、肉腫、リンパ腫、腺がん、甲状腺がん、心臓腫瘍、生殖細胞腫瘍、悪性神経内分泌（カルチノイド）腫瘍、正中線管がん、並びに原発不明のがん（転移がんが見出されるが、元のがん部位は未知であるがん）から選択される。特定の実施形態では、がんは、成人患者に存在し、追加の実施形態では、がんは、小児患者に存在する。特定の実施形態では、がんは、AIDS関連である。

【0207】

更なる実施形態では、がんは、脳がん及び脊髄がんから選択される。特定の実施形態で

50

は、がんは、退形成星細胞腫、膠芽腫、星細胞腫、及び鼻腔神経芽細胞腫（嗅神経芽細胞腫）からなる群から選択される。特定の実施形態では、脳がんは、星細胞系腫瘍（例えば、毛様細胞性星細胞腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、多形性黄色星細胞腫、退形成星細胞腫、星細胞腫、巨細胞膠芽腫、神経膠芽腫、続発性膠芽腫、原発性成人膠芽腫、及び原発性小児膠芽腫）、乏突起膠細胞系腫瘍（例えば、乏突起神経膠腫、及び退形成乏突起神経膠腫）、乏突起星細胞系腫瘍（例えば、乏突起膠星細胞腫、及び退形成性乏突起星細胞腫）、上衣腫（例えば、粘液乳頭状上衣腫、及び退形成性上衣腫）；髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、神経鞘腫、髄膜腫、異型性髄膜腫、退形成髄膜腫、下垂体腺腫、脳幹部グリオーマ、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、視経路及び視床下部神経膠腫、並びに中枢神経系原発リンパ腫からなる群から選択される。これらの実施形態の特定の例では、脳がんは、神経膠腫、多形膠芽腫、傍神経節腫、及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍（s P N E T）からなる群から選択される。

10

【0208】

特定の実施形態では、がんは、上咽頭がん、鼻腔及び副鼻腔がん、下咽頭がん、口腔がん（例えば、扁平上皮がん、リンパ腫、及び肉腫）、口唇がん、中咽頭がん、唾液腺腫瘍、喉頭のがん（例えば、喉頭扁平上皮がん、横紋筋肉腫）、並びに眼のがん及び眼性がんを含む、頭頸部のがんから選択される。特定の実施形態では、眼がんは、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫からなる群から選択される。

【0209】

特定の実施形態では、がんは、白血病及び血液のがんから選択される。特定の実施形態では、がんは、骨髓増殖性新生物、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、慢性骨髓性白血病（CML）、骨髓増殖性腫瘍（MPN）、MPN後のAML、MDS後のAML、del（5q）関連高リスクMDS又はAML、急性転化期の慢性骨髓性白血病、血管免疫芽球型リンパ腫、急性リンパ性白血病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、並びに形質細胞腫及び多発性骨髓腫を含む形質細胞新生物からなる群から選択される。本明細書で言及される白血病は、急性又は慢性であり得る。

20

【0210】

特定の実施形態では、がんは、皮膚がんから選択される。特定の実施形態では、皮膚がんは、黒色腫、扁平上皮細胞がん、及び基底細胞がんからなる群から選択される。

30

【0211】

特定の実施形態では、がんは、生殖系のがんから選択される。特定の実施形態では、がんは、乳がん、子宮頸がん、膣がん、卵巣がん、前立腺がん、陰茎がん、及び精巣がんからなる群から選択される。これらの実施形態の特定の例では、がんは、乳管がん及び葉状腫瘍からなる群から選択される乳がんである。これらの実施形態の特定の例では、乳がんは、男性の乳がん又は女性の乳がんであり得る。これらの実施形態の特定の例では、がんは、扁平上皮がん及び腺がんからなる群から選択される子宮頸がんである。これらの実施形態の特定の例では、がんは、上皮がんからなる群から選択される卵巣がんである。

【0212】

特定の実施形態では、がんは、消化器系のがんから選択される。特定の実施形態では、がんは、食道がん、胃がん（g a s t r i c c a n c e r）（胃がん（s t o m a c h c a n c e r）としても知られる）、消化管カルチノイド腫瘍、膵臓がん、胆嚢がん、大腸がん、及び肛門がんからなる群から選択される。これらの実施形態の例では、がんは、食道扁平上皮がん、食道腺がん、胃腺がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胃リンパ腫、胃腸リンパ腫、膵臓の充実性偽乳頭状腫瘍、膵芽腫、膵島細胞腫瘍、腺房細胞がん及び導管腺がんを含む膵臓がん、胆嚢腺がん、大腸腺がん、並びに肛門扁平上皮がんからなる群から選択される。

40

【0213】

特定の実施形態では、がんは、肝臓がん及び胆管がんから選択される。特定の実施形態では、がんは、肝臓がん（肝細胞がん）である。特定の実施形態では、がんは、胆管がん

50

(bile duct cancer) (胆管がん (cholangiocarcinoma)) であり、これらの実施形態の例では、胆管がんは、肝内胆管がん及び肝外胆管がんからなる群から選択される。

【0214】

特定の実施形態では、がんは、腎臓がん及び膀胱がんから選択される。特定の実施形態では、がんは、腎細胞がん、ウィルムス腫瘍、及び移行上皮がんからなる群から選択される腎臓がんである。特定の実施形態では、がんは、尿路上皮がん (移行上皮がん)、扁平上皮がん、及び腺がんからなる群から選択される膀胱がんである。

【0215】

特定の実施形態では、がんは、骨がんから選択される。特定の実施形態では、骨がんは、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫、及び脊索腫からなる群から選択される。

10

【0216】

特定の実施形態では、がんは、肺がんから選択される。特定の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、気管支腫瘍、及び胸膜肺芽腫からなる群から選択される。

【0217】

特定の実施形態では、がんは、悪性中皮腫から選択される。特定の実施形態では、がんは、上皮型中皮腫及び肉腫様からなる群から選択される。

【0218】

特定の実施形態では、がんは、肉腫から選択される。特定の実施形態では、肉腫は、中心性軟骨肉腫、中心性及び骨膜性軟骨腫、線維肉腫、腱鞘の明細胞肉腫、並びにカポジ肉腫からなる群から選択される。

20

【0219】

特定の実施形態では、がんは、リンパ腫から選択される。特定の実施形態では、がんは、ホジキンリンパ腫 (例えば、リード-スタンバーグ細胞)、非ホジキンリンパ腫 (例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、中枢神経系原発悪性リンパ腫)、皮膚T細胞リンパ腫、及び原発性中枢神経系リンパ腫からなる群から選択される。

【0220】

特定の実施形態では、がんは、腺がんから選択される。特定の実施形態では、がんは、副腎皮質がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、下垂体腫瘍、胸腺腫、及び胸腺がんからなる群から選択される。

30

【0221】

特定の実施形態では、がんは、甲状腺がんから選択される。特定の実施形態では、甲状腺がんは、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、及び濾胞性甲状腺がんからなる群から選択される。

【0222】

特定の実施形態では、がんは、生殖細胞腫瘍から選択される。特定の実施形態では、がんは、悪性頭蓋外胚細胞腫瘍及び悪性性腺外胚細胞腫瘍からなる群から選択される。これらの実施形態の特定の例では、悪性性腺外胚細胞腫瘍は、非セミノーマ及びセミノーマからなる群から選択される。

40

【0223】

特定の実施形態では、がんは、心臓腫瘍から選択される。特定の実施形態では、心臓腫瘍は、悪性奇形腫、リンパ腫、横紋筋腫、血管肉腫、軟骨肉腫、乳児型線維肉腫、及び滑膜肉腫からなる群から選択される。

【0224】

特定の実施形態では、細胞増殖障害は、良性乳頭腫、良性新生物疾患、及び妊娠性絨毛性疾患から選択される。特定の実施形態では、良性新生物疾患は、皮膚乳頭腫 (いぼ) 及び生殖器乳頭腫から選択される。特定の実施形態では、妊娠性絨毛性疾患は、胞状奇胎、

50

及び妊娠性絨毛性新生物（例えば、浸潤性奇胎、絨毛がん、胎盤部位栄養膜腫瘍、及び類上皮性栄養膜腫瘍）からなる群から選択される。

【0225】

いくつかの実施形態では、対象は、黒色腫を有する。黒色腫は、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、大腸がんを有する。大腸がんは、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、非小細胞肺がんを有する。非小細胞肺がんは、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、膵臓がんを有する。膵臓がんは、早期又は後期の状態であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、血液悪性腫瘍を有する。血液悪性腫瘍は、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、卵巣がんを有する。卵巣がんは、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんを有する。乳がんは、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、腎細胞がんを有する。腎細胞がんは、早期又は後期であり得る。いくつかの実施形態では、がんは、T細胞浸潤の上昇したレベルを有する。

10

【0226】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物で治療可能ながんには、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓がん（例えば、明細胞がん）、前立腺がん（例えば、ホルモン抵抗性前立腺がん）、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、結腸がん、及び肺がん（例えば、非小細胞肺がん及び小細胞肺がん）が含まれる。更に、本開示は、本開示の化合物を使用してその増殖が阻害され得る抵抗性又は再発性の悪性腫瘍を含む。

【0227】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、血液がん、肉腫、肺がん、胃腸がん、泌尿生殖器がん、肝臓がん、骨がん、神経系がん、婦人科がん、及び皮膚がんが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0228】

例示的な血液がんとしては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性又は抵抗性NHL及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞性急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、並びにパーキットリンパ腫などのリンパ腫及び白血病が挙げられる。

30

【0229】

例示的な肉腫には、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0230】

例示的な肺がんとしては、非小細胞肺がん（NSCLC）、小細胞肺がん、気管支がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（気管支）がん、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

40

【0231】

例示的な消化器がんとしては、食道がん（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃がん（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓がん（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び大腸がんが挙げられる。

【0232】

例示的な泌尿生殖器がんとしては、腎臓のがん（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕）

50

、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行細胞がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、並びに精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【0233】

例示的な肝臓がんとしては、肝腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0234】

例示的な骨がんとしては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫が挙げられる。

10

【0235】

例示的な神経系がんとしては、頭蓋骨のがん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜のがん（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚腫（松果体腫）、膠芽腫、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、及び脊髄のがん（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、並びに神経芽腫及びレルミッテ・デクロス病が挙げられる。

【0236】

例示的な婦人科がんとしては、子宮のがん（子宮内膜がん）、子宮頸部のがん（子宮頸がん、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣のがん（卵巣がん（漿液性嚢胞腺腫、粘液性嚢胞腺腫、未分類のがん）、顆粒莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部のがん（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣のがん（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管のがん（がん腫）が挙げられる。

20

【0237】

例示的な皮膚がんとしては、黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚がん、異形成性母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣がん、胆管がん、食道がん、及び尿路上皮がんが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0238】

例示的な頭頸部がんとしては、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮がん、腺がん、口腔がん、喉頭がん、上咽頭がん、鼻腔がん及び副鼻腔がん、甲状腺がん及び副甲状腺がんが挙げられる。

【0239】

いくつかの実施形態では、HPK1阻害剤を使用して、PGE2（例えば、COX-2過剰発現腫瘍）及び/又はアデノシン（CD73及びCD39過剰発現腫瘍）を産生する腫瘍を治療することができる。COX-2の過剰発現は、大腸がん、乳がん、膵臓がん、及び肺がんなどのいくつかの腫瘍で検出されており、ここでそれは予後不良と相関する。COX-2の過剰発現は、RAJI（パーキットリンパ腫）及びU937（急性前単球性白血病）などの血液がんモデル、並びに患者の芽球細胞において報告されている。CD73は、結腸、肺、膵臓、及び卵巣のがん腫を含む様々なヒトのがん腫において上方制御される。重要なことに、CD73の高い発現レベルは、腫瘍の新生血管化、侵襲性、及び転移と関連し、乳がんにおける患者の生存期間がより短い。

40

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のうちのいずれかを発症するリスクを予防又は低減する、例えば、疾患、状態、又は障害にかかりやすい場合があるが、疾患の病理又は症候を依然として経験していないか、又は示さない個体における疾患、状態、又は障害を発症するリスクを予防又は低減するのに有用である。

50

【0241】

本開示の化合物は、当該技術分野で既知の任意の好適な様式で投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体は、静脈内、筋肉内、皮下、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、移植によって、吸入によって、髄腔内、脳室内、腫瘍内、又は鼻腔内に投与される。

【0242】

いくつかの実施形態では、HPK1アンタゴニストは、継続的に投与される。他の実施形態では、HPK1アンタゴニストは、断続的に投与される。更に、有効量のHPK1アンタゴニストによる対象の治療は、単一の治療を含み得るか、又は一連の治療を含み得る。

10

【0243】

活性化化合物の適切な用量は、通常の実験を有する医師又は獣医の知識内のいくつかの因子に依存することが理解される。活性化化合物の用量は、例えば、対象の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事、投与時間、投与経路、排泄率、並びに任意の薬剤の組み合わせに応じて変化する。

【0244】

また、治療に使用される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、若しくは誘導体の有効投与量は、特定の治療の過程にわたって増加又は減少し得ることも理解されるであろう。投与量の変更は、診断アッセイの結果から生じ、明らかになり得る。

20

【0245】

いくつかの実施形態では、HPK1アンタゴニストは、約0.001 µg/kg、0.01 µg/kg、0.05 µg/kg、0.1 µg/kg、0.5 µg/kg、1 µg/kg、10 µg/kg、25 µg/kg、50 µg/kg、100 µg/kg、250 µg/kg、500 µg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg、及び200 mg/kgを含むがこれらに限定されない、約0.001 g/kg ~ 約1000 mg/kgの用量で対象に投与される。

【0246】

本明細書に記載される方法では、方法は、化学療法剤を対象に投与することを更に含み得る。この実施形態の特定の態様では、化学療法剤は、化合物又は組成物と同時に対象に投与される。この実施形態の特定の態様では、化学療法剤は、化合物又は組成物の投与前に対象に投与される。この実施形態の特定の態様では、化学療法剤は、化合物又は組成物の投与後に対象に投与される。

30

【0247】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載される疾患若しくは障害、又はその1つ以上の症状を逆転、緩和、その発症を遅延、又は進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態では、治療は、1つ以上の症状が発症した後に投与され得る。他の実施形態では、治療は、症状の不在下で投与され得る。例えば、治療は、症状の発症前に（例えば、症状の履歴に照らして、及び/又は遺伝的若しくは他の感受性因子に照らして）感受性のある個体に投与され得る。治療はまた、例えば、再発を予防又は遅延させるために、症状が解決した後に継続され得る。

40

【0248】

「投与」又は「投与すること」という用語は、化合物を対象に導入して、その意図された機能を行う経路を含む。使用され得る投与経路の例としては、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内）、局所、経口、吸入、直腸、及び経皮が挙げられる。

【0249】

「有効量」という用語は、所望の結果を達成するために、必要な投与量及び期間で有効な量を含む。化合物の有効量は、対象の疾患状態、年齢、及び体重、並びに対象における

50

所望の応答を誘発する化合物の能力などの要因に応じて変化し得る。投与レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。

【0250】

本明細書で使用される場合、「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢投与」、及び「末梢的に投与される」という語句は、化合物、薬剤、又は他の物質の投与を意味し、それにより、患者の系に進入し、したがって、代謝及び他の類似のプロセスに供される。

【0251】

「治療有効量」という語句は、(i)特定の疾患、状態、若しくは障害を治療若しくは予防する、(ii)特定の疾患、状態、若しくは障害の1つ以上の症状を減弱、改善、若しくは排除する、又は(iii)本明細書に記載される特定の疾患、状態、若しくは障害の1つ以上の症状の発症を予防若しくは遅延する、本発明の化合物の量を意味する。がんの場合、治療有効量は、がん細胞の数を低減し、腫瘍サイズを低減し、末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止させる)、腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止させる)、腫瘍増殖をある程度阻害し、かつ/又はがんに関連する症状のうち1つ以上をある程度軽減し得る。薬剤が増殖を予防し、かつ/又は既存のがん細胞を殺すことができる程度に、それは細胞増殖抑制性及び/又は細胞傷害性であり得る。がん療法については、例えば、疾患進行までの時間(TTP)を評価すること、及び/又は奏効率(RR)を決定することによって、有効性を決定することができる。

10

20

【0252】

「対象」という用語は、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むがこれらに限定されない、哺乳動物などの動物を指す。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0253】

併用療法

治療される特定の状態又は疾患に応じて、通常その状態を治療するために投与される追加の治療剤は、本発明の化合物及び組成物と組み合わせて投与されてもよい。本明細書で使用される場合、通常特定の疾患又は状態を治療するために投与される追加の治療剤は、「治療されている疾患又は状態に適切」であるとして知られる。

30

【0254】

特定の実施形態では、提供される組み合わせ、又はその組成物は、別の治療剤と組み合わせて投与される。

【0255】

本発明の薬剤とも組み合わせられ得る薬剤の例としては、限定されるものではないが、Aricept(登録商標)及びExelon(登録商標)などのアルツハイマー病の治療;リトナビルなどのHIVの治療;L-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセフェンジル、及びアマンタジンなどのパーキンソン病の治療;ベータインターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)及びRebif(登録商標))、Copaxone(登録商標)、及びミトキサントロンなどの多発性硬化症(MS)を治療するための薬剤;アルブテロール及びSingulair(登録商標)などの喘息の治療;ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペリドールなどの統合失調症を治療するための薬剤;コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びスルファサラジンなどの抗炎症性薬剤;シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジンなどの免疫調節剤及び免疫抑制剤;アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、鎮痙薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、及び抗パーキンソン病薬などの神経栄養因子;ベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、及びスタチンなどの心血管疾患を

40

50

治療するための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤などの肝臓疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病薬、及び成長因子などの血液障害を治療するための薬剤；シトクロム P 4 5 0 阻害剤（すなわち、代謝崩壊の阻害剤）及び C Y P 3 A 4 阻害剤（例えば、ケトコナゾール（k e t o k e n o z o l e）及びリトナビル）などの薬物動態を延長又は改善する薬剤；並びにガンマグロブリンなどの免疫不全障害を治療するための薬剤が挙げられる。

【 0 2 5 6 】

特定の実施形態では、本発明の併用療法、又はその薬学的に許容される組成物は、モノクローナル抗体又は s i R N A 治療薬と組み合わせて投与される。

【 0 2 5 7 】

これらの追加の薬剤は、複数の投与レジメンの一部として、提供される併用療法とは別個に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中に本発明の化合物と一緒に混合された、単一の剤形の一部であり得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2つの活性剤は、同時に、逐次的に、又は互いに一定期間内、通常互いに5時間以内に、提出されてもよい。

【 0 2 5 8 】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、及び関連する用語は、本発明による治療剤の同時又は逐次的投与を指す。例えば、本発明の組み合わせは、別個の単位剤形で、又は単一の単位剤形で一緒に、同時に又は逐次的に、別の治療剤とともに投与されてもよい。

【 0 2 5 9 】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物中に通常存在する量の約 5 0 % ~ 1 0 0 % の範囲である。

【 0 2 6 0 】

一実施形態では、本発明は、式 I の化合物及び1つ以上の追加の治療剤を含む組成物を提供する。治療剤は、式 I の化合物と一緒に投与され得るか、又は式 I の化合物の投与前若しくは後に投与され得る。好適な治療剤は、以下により詳細に説明される。特定の実施形態では、式 I の化合物は、治療剤の最大5分前、10分前、15分前、30分前、1時間前、2時間前、3時間前、4時間前、5時間前、6時間前、7時間前、8時間前、9時間前、10時間前、11時間前、12時間前、13時間前、14時間前、15時間前、16時間前、17時間前、又は18時間前に投与され得る。他の実施形態では、式 I の化合物は、治療剤の最大5分後、10分後、15分後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、8時間後、9時間後、10時間後、11時間後、12時間後、13時間後、14時間後、15時間後、16時間後、17時間後、又は18時間後に投与され得る。

【 0 2 6 1 】

別の実施形態では、本発明は、炎症性疾患、障害、又は状態を治療することを必要とする患者に、式 I の化合物及び1つ以上の追加の治療剤を投与することによって、それを治療する方法を提供する。かかる追加の治療剤は、小分子又は組換え生物学的薬剤であってもよく、例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（L o d i n e（登録商標））、及びセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D S）、コルヒチン（C o l c r y s（登録商標））、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット（U l o r i c（登録商標））、スルファサラジン（A z u l f i d i n e（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（P l a q u e n i l（登録商標））及びクロロキン（A r a l e n（登録商標））などの抗マラリア薬、メトトレキサート（R h e u m a t r e x（登録商標））、金チオグルコース（S o l g a n a l（登録商標））、金チオリンゴ酸塩（M y o c h r y s i n e（登録商標））

10

20

30

40

50

、及びオーラノフィン（Ridaura（登録商標））などの金塩、D - ペニシラミン（Depen（登録商標）又はCuprimine（登録商標））、アザチオプリン（Imuran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosoxan（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シクロスポリン（Sandimmune（登録商標））、レフルノミド（Arava（登録商標））、並びにエタネルセプト（Enbrel（登録商標））、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））、ゴリムマブ（Simpsoni（登録商標））、セルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））、及びアダリムマブ（Humira（登録商標））などの「抗TNF」剤、アナキンラ（Kineret（登録商標））及びリロナセプト（Arcalyst（登録商標））などの「抗IL - 1」剤、カナキヌマブ（Ilaris（登録商標））、トファシチニブなどの抗Jak阻害剤、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））などの抗体、アバタセプト（Orencia（登録商標））などの「抗T細胞」剤、トシリズマブ（Actemra（登録商標））などの「抗IL - 6」剤、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Synvisc（登録商標）又はHyalgan（登録商標））、タネズマブなどのモノクローナル抗体、ヘパリン（Calciparine（登録商標）又はLiquaemin（登録商標））及びワーファリン（Coumadin（登録商標））などの抗凝固薬、ジフェノキシレート（Lomotil（登録商標））及びロペラミド（Imodium（登録商標））などの下痢止め薬、コレステラミンなどの胆汁酸結合薬、アロセトロン（Lotronex（登録商標））、ルビプロストン（Amitiza（登録商標））、マグネシア乳、ポリエチレングリコール（MiraLax（登録商標））、Dulcolax（登録商標）、Correctol（登録商標）、及びSenokot（登録商標）などの下剤、ジサイクロミン（Bentyl（登録商標））などの抗コリン薬又は鎮痙薬、Singulair（登録商標）、アルブテロール（Ventolin（登録商標））HFA、Proventil（登録商標）HFA）、レバルブテロール（Xopenex（登録商標））、メタプロテレノール（Alupent（登録商標））、ピルブテロール酢酸塩（Maxair（登録商標））、テルブタリン硫酸塩（Brethaire（登録商標））、サルメテロールキシナホ酸塩（Serevent（登録商標））及びホルモテロール（Foradil（登録商標））などのベータ - 2アゴニスト、イプラトロピウム臭化物（Atrovent（登録商標））及びチオトロピウム（Spiriva（登録商標））などの抗コリン薬、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Becloment（登録商標））、Qvar（登録商標）、及びVanceril（登録商標）、トリアムシノロンアセトニド（Azmacort（登録商標））、モメタゾン（Asthmanex（登録商標））、ブデソニド（Pulmocort（登録商標））、及びフルニソリド（Aerobid（登録商標））などの吸入コルチコステロイド、Afviar（登録商標）、Symbicort（登録商標）、Dulera（登録商標）、クロモリンナトリウム（Intal（登録商標））、テオフィリン（Theo - Dur（登録商標）、Theolair（登録商標）、Slo - bid（登録商標）、Uniphyll（登録商標）、Theo - 24（登録商標））及びアミノフィリンなどのメチルキサンチン、オマリズマブ（Xolair（登録商標））などのIgE抗体、ジドブジン（Retrovir（登録商標））、アバカビル（Ziagen（登録商標））、アバカビル/ラミブジン（Epzicom（登録商標））、アバカビル/ラミブジン/ジドブジン（Trizivir（登録商標））、ジダノシン（Videx（登録商標））、エムトリシタピン（Emtriva（登録商標））、ラミブジン（Epivir（登録商標））、ラミブジン/ジドブジン（Combivir（登録商標））、スタブジン（Zerit（登録商標））、及びザルシタピン（Hivid（登録商標））などのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、デラビルジン（Rescriptor（登録商標））、エファビレンツ（Sustiva（登録商標））、ネビラピン（nevirapine）（Viramune（登録商標））、及びエトラピリン（Intelligence（登録商標））などの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、テノホビル（Viread（登録商標））などのヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、アンブレナビル（Agenerase（登録商標））、アタザナビル（Reyata

10

20

30

40

50

z (登録商標)、ダルナビル (Prezista (登録商標))、ホスアンブレナビル (Lexiva (登録商標))、インジナビル (Crixivan (登録商標))、ロピナビル及びリトナビル (Kaletra (登録商標))、ネルフィナビル (Viracept (登録商標))、リトナビル (Norvir (登録商標))、サキナビル (Fortovase (登録商標))又はInvirase (登録商標))、並びにチプラナビル (Aptivus (登録商標))などのプロテアーゼ阻害剤、エンフビルチド (Fuzeon (登録商標))及びマラビロク (Selzentry (登録商標))などの侵入阻害剤、ラルテグラビル (Isentress (登録商標))などのインテグラーゼ阻害剤、ドキシソルピシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、並びにレナリドミド (Revlimid (登録商標))と組み合わせたデキサメタゾン (Decadron (登録商標))、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

10

【0262】

別の実施形態では、本発明は、関節リウマチを治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標))、及びセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、スルファサラジン (Azulfidine (登録商標))、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (登録商標))及びクロロキン (Aralen (登録商標))などの抗マラリア薬、メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標))、金チオグルコース (Solganal (登録商標))、金チオリンゴ酸塩 (Myochrysin (登録商標))、及びオーラノフィン (Ridaura (登録商標))などの金塩、D-ペニシラミン (Depen (登録商標))又はCuprimine (登録商標)、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、レフルノミド (Arava (登録商標))、並びにエタネルセプト (Enbrel (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、セルトリズマブペゴル (Cimzia (登録商標))、及びアダリムマブ (Humira (登録商標))などの「抗TNF」剤、アナキンラ (Kineret (登録商標))及びリロナセプト (Arcalyst (登録商標))などの「抗IL-1」剤、アバタセプト (Orencia (登録商標))などの「抗T細胞」剤、並びにトシリズマブ (Actemra (登録商標))などの「抗IL-6」剤から選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

20

30

【0263】

いくつかの実施形態では、本発明は、変形性関節症を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標))、及びセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸 (Synvisc (登録商標))及びHyalgan (登録商標))、及びタネズマブなどのモノクローナル抗体から選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

40

【0264】

いくつかの実施形態では、本発明は、皮膚エリテマトーデス又は全身性エリテマトーデスを治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標))、及びセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (登録商標))及びクロロキン (Aralen (登録商標))などの抗マラリア薬、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標))、アザチオプリン (

50

Imuran (登録商標)、並びにヘパリン (Calciparine (登録商標) 又は Liquaemin (登録商標)) 及びワーファリン (Coumadin (登録商標)) などの抗凝固薬から選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

【0265】

いくつかの実施形態では、本発明は、クローン病、潰瘍性大腸炎、又は炎症性腸疾患を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、メサラミン (Asacol (登録商標))、スルファサラジン (Azulfidine (登録商標))、ジフェノキシレート (Lomotil (登録商標)) 及びロペラミド (Imodium (登録商標)) などの下痢止め薬、コレステラミンなどの胆汁酸結合薬、アロセトロン (Lotronex (登録商標))、ルビプロストン (Amitiza (登録商標))、マグネシア乳、ポリエチレングリコール (Miralax (登録商標))、Dulcolax (登録商標)、Correctol (登録商標)、及び Senokot (登録商標) などの下剤、並びにジサイクロミン (Bentyl (登録商標)) などの抗コリン薬又は鎮痙薬、抗TNF療法、ステロイド、並びにフラジール又はシプロフロサキシンなどの抗生物質から選択される1つ以上の追加の治療剤と投与することを含む。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、本発明は、喘息を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、Singulair (登録商標)、アルブテロール (Ventolin (登録商標) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、レバルブテロール (Xopenex (登録商標))、メタプロテレノール (アルベント (登録商標))、ピルブテロールアセテート (Maxair (登録商標))、硫酸テルブタリン (Brethaire (登録商標))、サルメテロールキシナホ酸塩 (Serevent (登録商標)) 及びホルモテロール (Foradil (登録商標)) などのベータ-2アゴニスト、イプラトロピウム臭化物 (Atrovent (登録商標)) 及びチオトロピウム (Spiriva (登録商標)) などの抗コリン剤、プレドニゾン、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (Becloment (登録商標))、Qvar (登録商標)、及び Vanceril (登録商標))、トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、モメタゾン (Asthmanex (登録商標))、ブデソニド (Pulmocort (登録商標))、フルニソリド (Aerobid (登録商標))、Afviar (登録商標)、Symbicort (登録商標)、及び Duleria (登録商標) などの吸入コルチステロイド、クロモリナトリウム (Intal (登録商標))、テオフィリン (Theo-Dur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) 及びアミノフィリンなどのメチルキサンチン、並びにオマリズマブ (Xolair (登録商標)) などのIgE抗体から選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

20

30

【0267】

いくつかの実施形態では、本発明は、COPDを治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、アルブテロール (Ventolin (登録商標) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、レバルブテロール (Xopenex (登録商標))、メタプロテレノール (アルベント (登録商標))、ピルブテロールアセテート (Maxair (登録商標))、硫酸テルブタリン (Brethaire (登録商標))、サルメテロールキシナホ酸塩 (Serevent (登録商標)) 及びホルモテロール (Foradil (登録商標)) などのベータ-2アゴニスト、イプラトロピウム臭化物 (Atrovent (登録商標)) 及びチオトロピウム (Spiriva (登録商標)) などの抗コリン剤、テオフィリン (Theo-Dur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) 及びアミノフィリンなどのメチルキサンチン、プレドニゾン、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (Becloment (登録商標))、Qvar (登録商標)、及び Vanceril (登録商標))、トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、モメタゾン (Asthmanex (登録商標))、ブデソニド

40

50

(Pulmocort (登録商標))、フルニソリド (Aerobid (登録商標))、Afviar (登録商標)、Symbicort (登録商標)、及びDulera (登録商標)などの吸入コルチコステロイドから選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

【0268】

別の実施形態では、本発明は、血液悪性腫瘍を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、ドキソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK/pan-JAK阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

10

【0269】

別の実施形態では、本発明は、固体腫瘍を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、ドキソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK/pan-JAK阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

20

【0270】

別の実施形態では、本発明は、血液悪性腫瘍を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、ヘッジホッグ (Hh) シグナル伝達経路阻害剤とを投与することを含む。いくつかの実施形態では、血液悪性腫瘍は、DLBCLである (Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012)、7月17日にオンラインで公開され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0271】

別の実施形態では、本発明は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、ドキソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

30

【0272】

別の実施形態では、本発明は、多発性骨髄腫を治療する方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物と、ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、及びレナリドミド (Revlimid (登録商標))と組み合わせたデキサメタゾン (Decadron (登録商標))、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK/pan-JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤から選択される1つ以上の追加の治療剤とを投与することを含む。

40

【0273】

別の実施形態では、本発明は、疾患の重症度を治療するか、又は減少させる方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物及びBTK阻害剤を投与することを含み、疾患は、炎症性腸疾患、関節炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス (SLE)、血管炎、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本病 (慢性甲状腺炎)、オード甲状腺炎 (Ord's thyroiditis)、グレーブス病、自己免疫性

50

甲状腺炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、ライム神経ボレリア症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性胃炎、悪性貧血、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、汎発性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経失調症、膜性糸球体腎炎、子宮内膜症、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ニューロミオトニア、強皮症、外陰部痛、過剰増殖性疾患、移植された器官又は組織の拒絶、後天性免疫不全症候群（AIDS、HIVとしても知られている）、1型糖尿病、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー（例えば、植物花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、動物の毛、動物の鱗屑、チリダニ、又はゴキブリの傘部へのアレルギー）、I型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎、喘息、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、胃腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、線維症、胃炎、胃腸炎、ヘノッフ・シェーンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、膈炎、血管炎、又は外陰炎、B細胞増殖性障害、例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ性白血、急性リンパ性白血病、B細胞性リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫（形質細胞骨髄腫としても知られている）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、パーキットリンパ腫/白血病、又リンパ腫様肉芽腫症、乳がん、前立腺がん、又は肥満細胞のがん（例えば、肥満細胞腫、肥満細胞性白血病、肥満細胞肉腫、全身性肥満細胞症）、骨がん、大腸がん、膵臓がん、限定されるものではないが、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、及びライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性強皮症、骨粗鬆症、骨がん、骨転移を含む骨及び関節の疾患、血栓塞栓障害（例えば、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス術後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス術後の再狭窄、脳卒中、一過性脳虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓症、深部静脈血栓症）、骨盤内炎症性疾患、尿道炎、皮膚の日焼け、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、腭炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、組織移植片拒絶、移植された器官の超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、自己免疫性多内分泌腺疾患（自己免疫性多内分泌腺症候群としても知られている）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本病（慢性甲状腺炎）、アトピー性皮膚炎、変形性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症、菌状息肉症、急性炎症反応（急性呼吸窮迫症候群及び虚血/再灌流傷害など）、並びにグレーブス病から選択される。

【0274】

別の実施形態では、本発明は、疾患の重症度を治療するか、又は減少させる方法を提供し、それを必要とする患者に、式 I の化合物及び P I 3 K 阻害剤を投与することを含み、疾患は、がん、神経変性障害、血管新生障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンピン誘発性血小板凝集、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、肝臓疾患、T細胞活性化に関する病理性免疫状態、心臓血管障害、及び C N S 障害から選択される。

【 0 2 7 5 】

別の実施形態では、本発明は、疾患の重症度を治療するか、又は減少させる方法を提供し、それを必要とする患者に、式 I の化合物及び P I 3 K 阻害剤を投与することを含み、疾患は、良性又は悪性腫瘍、脳、腎臓 (例えば、腎細胞がん (R C C))、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膈、子宮内膜、子宮頸部、精巣、泌尿生殖器、食道、喉頭、皮膚、骨、若しくは甲状腺のがん腫若しくは固体腫瘍、肉腫、膠芽腫、神経芽腫、多発性骨髄腫、又は胃腸がん、特に結腸がん若しくは大腸腺腫若しくは頭頸部の腫瘍、表皮の過剰増殖、乾癬、前立腺肥大症、新形成、上皮特性の新形成、腺腫、腺がん、ケラトア坎トーマ、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌、リンパ腫 (例えば、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、ホジキンリンパ腫 (ホジキンリンパ腫、又はホジキン病) を含む)、乳がん、濾胞がん、未分化がん、乳頭がん、セミノーマ、黒色腫、若しくは白血病、カウデン症候群、レルミット・ダクロス病、及びバナヤン・ゾナナ症候群を含む疾患、又は P I 3 K / P K B 経路が異常に活性化される疾患、内因性 (非アレルギー性) 喘息及び外因性 (アレルギー性) 喘息の両方、軽度の喘息、中等度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息、並びに細菌感染、急性肺損傷 (A L I)、成人 / 急性呼吸促進症候群 (A R D S)、慢性閉塞性肺疾患、気道若しくは肺疾患 (C O P D、C O A D、又は C O L D) の後に誘発される喘息 (慢性気管支炎若しくはそれに関連する呼吸困難、気腫、並びに他の薬物療法、特に他の吸入薬物療法の結果として生じる気道過敏性の増悪を含む) を含むあらゆる種類若しくは起源の喘息、急性、アラキジン性、カタル性、クループ性、慢性、若しくは結核様気管支炎を含むがこれらに限定されないあらゆる種類若しくは起源の気管支炎、あらゆる種類若しくは起源の塵肺 (急性又は慢性にかかわらず、気道閉塞によってしばしば併発する、及び繰り返した粉塵吸入によって引き起こされる、炎症性、一般に職業性の、肺の疾患) (例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿症、石粉症、プチロシス (p t i l o s i s)、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症、及び綿肺症を含む)、レフラー症候群、好酸球性、肺炎、寄生性 (特に後生動物) 蔓延 (熱帯性好酸球增多症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発動脈炎 (チャグ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫、並びに薬物反応、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾燥性角結膜炎、及び春季角結膜炎によって引き起こされる気道に影響する好酸球関連障害、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、並びに自己免疫反応が自己免疫構成要素若しくは病因に関係しているか、又はそれを有する炎症性疾患 (自己免疫性血液障害 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆、及び特発性血小板減少症)、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、ステューブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病)、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎 (前後)、乾性角結膜炎及び春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、並びに糸球体腎炎 (ネフローゼ症候群を伴うか、又は伴わない (例えば、特発性ネフローゼ症候群又は微小変化ネフロパシー (m i n a l c h a n g e n e p h r o p a t h y) を含む) を含む)、再狭窄、心肥大、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、虚血性脳卒中、及びうっ血性心不全、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及び脳虚血、並びに外

10

20

30

40

50

傷性損傷、グルタミン酸神経毒性、及び低酸素症によって引き起こされる神経変性疾患から選択される。

【0276】

いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の重症度を治療するか、又は減少させる方法を提供し、それを必要とする患者に、式Iの化合物及びBc1-2阻害剤を投与することを含み、疾患は、炎症性障害、自己免疫性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経学的障害、又は移植に関連する障害である。いくつかの実施形態では、障害は、増殖性障害、ループス、又はループス腎炎である。いくつかの実施形態では、増殖性障害は、慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髄異形成症候群、リンパ腫、血液新生物、又は固体腫瘍である。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、疾患は、自己免疫性障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経学的障害、又は移植に関連する障害である。いくつかの実施形態では、JH2結合化合物は、式Iの化合物である。他の好適なJH2ドメイン結合化合物には、WO2014/074660A1、WO2014/074661A1、WO2015/089143A1に記載されているものが含まれ、それらの各々の全体は参照により本明細書に組み込まれる。好適なJH1ドメイン結合化合物には、WO2015/131080A1に記載されているものが含まれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0278】

本発明の方法による化合物及び組成物は、自己免疫性障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経学的障害、又は移植に関連する障害の重症度を治療するか、又は減少させるために有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象によって変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という表現は、治療される患者に適切な物理的に別個の薬剤単位を指す。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の合計毎日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者又は生物に対する特定の有効用量レベルは、治療されている障害及び障害の重症度、用いられる特定の化合物の活性、用いられる特定の組成物、患者の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事、用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄率、治療期間、用いられる特定の化合物と組み合わせて、又は同時に使用される薬剤を含む様々な要因、並びに医学分野で周知の同様の要因に依存する。本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを意味する。

20

30

【0279】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている感染の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口的に、直腸に、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏、又は液滴によって）、頬側に、経口若しくは鼻腔スプレーとして、又は類似のものとして投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日1回以上、1日当たり約0.01mg/kg～約50mg/kg、及び好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの対象体重の投与量レベルで、経口又は非経口的に投与されてもよい。

40

【0280】

経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及び/又はゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレン

50

グリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物などの乳化剤などの当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤などのアジュバントも含み得る。

【0281】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射可能溶液、懸濁液、又はエマルジョンであり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒のなかでも、水、リンゲル溶液（USP）、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌された固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が使用され得る。更に、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

10

【0282】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルタを通した濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体中に溶解又は分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0283】

本発明の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下注射又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性の低い結晶性又は非結晶性材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物をオイルビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射用デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポ注射用製剤はまた、身体組織と適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによっても調製される。

20

30

【0284】

直腸投与又は膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は坐剤ワックスなどの好適な非刺激性の賦形剤又は担体と混合することによって調製され得る座薬であり、それは、周囲温度で固体であるが、体温で液体であるため、直腸若しくは膣腔で溶け、活性化合物を放出する。

【0285】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が含まれる。かかる固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに/又は a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤若しくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモ、若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、並びに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

40

50

【0286】

類似の種類 of 固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖などの賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール及び類似のものを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング及び薬学的製剤技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは任意に、不透明化剤を含んでもよく、またそれらが活性成分のみを放出するか、又は優先的に、腸管のある特定の部分に、任意に、遅延様式で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質及びワックスが挙げられる。類似の種類 of 固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖などの賦形剤、並びに高分子量ポリエチレングリコール及び類似のものを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

10

【0287】

活性化化合物はまた、上述のように、1つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及び薬学的製剤技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。かかる固体剤形では、活性化化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの打錠潤滑剤及び他の打錠補助剤を含んでもよい。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。それらは任意に、不透明化剤を含んでもよく、またそれらが活性成分のみを放出するか、又は優先的に、腸管のある特定の部分に、任意に、遅延様式で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質及びワックスが挙げられる。

20

【0288】

本発明の化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体及び必要とされ得る場合、任意の必要とされる防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内であると企図されている。更に、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供する追加的利点を有する経皮パッチの使用を企図する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体に溶解又は分注することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚にわたる化合物のフラックスを増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

30

【0289】

一実施形態によれば、本発明は、生体試料中のタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法に関し、当該生体試料を本発明の化合物、又は当該化合物を含む組成物と接触させる工程を含む。

【0290】

別の実施形態によれば、本発明は、生体試料中のHPK1又はその変異体の活性を阻害する方法に関し、当該生体試料を本発明の化合物、又は当該化合物を含む組成物と接触させる工程を含む。特定の実施形態では、本発明は、HPK1又はその変異体を不可逆的に阻害する方法、当該生体試料を本発明の化合物と接触させる工程を含む生体試料中の活性、又は当該化合物を含む組成物に関する。

40

【0291】

本明細書で使用される場合、「生体試料」という用語は、限定されるものではないが、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物又はその抽出物から得られた生検材料、並びに血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、又は他の体液若しくはその抽出物を含む。

【0292】

生体試料中のHPK1（又はその変異体）活性の阻害は、当業者に既知の様々な目的に

50

有用である。かかる目的の例には、輸血、臓器移植、生物学的標本保存、及び生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

本発明の別の実施形態は、患者におけるタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法に関し、本発明の化合物又は当該化合物を含む組成物を当該患者に投与する工程を含む。

【0294】

別の実施形態によると、本発明は、患者におけるHPK1又はその変異体の活性を阻害する方法に関し、本発明の化合物又は当該化合物を含む組成物を当該患者に投与する工程を含む。ある特定の実施形態によると、本発明は、患者におけるHPK1又はその変異体の1つ以上を可逆的又は不可逆的に阻害する方法に関し、方法は、本発明の化合物又は当該化合物を含む組成物を当該患者に投与する工程を含む。他の実施形態では、本発明は、HPK1又はその変異体によって媒介される障害を治療することを必要とする患者においてそれを行うための方法を提供し、方法は、本発明による化合物又はその薬学的に許容される組成物を当該患者に投与する工程を含む。かかる障害は、本明細書に詳細に説明される。

【0295】

治療される特定の状態又は疾患に応じて、通常その状態を治療するために投与される追加の治療剤はまた、本発明の組成物中に存在し得る。本明細書で使用される場合、通常特定の疾患又は状態を治療するために投与される追加の治療剤は、「治療されている疾患又は状態に適切」であるとして知られる。

【0296】

本発明の化合物はまた、他の治療化合物と組み合わせて利点を得るために使用され得る。いくつかの実施形態では、他の治療化合物は、抗増殖性化合物である。かかる抗増殖性化合物には、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤；白金化合物；タンパク質又は脂質キナーゼ活性を標的化する/減少させる化合物及び更なる抗血管新生化合物；タンパク質又は脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答調節物質；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；Ras発がん性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性腫瘍の治療に使用される化合物；Flt-3の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物；Conforma Therapeuticsからの17-AAG(17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010などのHsp90阻害剤；テモゾロミド(Temodal(登録商標))；GlaxoSmithKlineからのSB715992若しくはSB743921、又はCombinatoRxからのペンタミジン/クロルプロマジンなどのキネシンスピンドルタンパク質阻害剤；Array BioPharmaからのARRY142886、AstraZenecaからのAZD6244、PfizerからのPD181461、及びロイコボリンなどのMEK阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「アロマターゼ阻害剤」という用語は、エストロゲン産生、例えば、それぞれ、基質アンドロステジオン及びテストステロンのエストロン及びエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、ステロイド、特にアタメスタン、エキセメスタン、及びホルメスタン、並びに特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、及びレトロゾールが含まれるが、これらに限定されない。エキセメスタンは、Aromasin(商標)という商品名で

10

20

30

40

50

販売されている。ホルムスタンは、L e n t a r o n (商標)という商品名で販売されている。ファドロゾールは、A f e m a (商標)という商品名で販売されている。アナストロゾールは、A r i m i d e x (商標)という商品名で販売されている。レトロゾールは、F e m a r a (商標)又はF e m a r (商標)という商品名で販売されている。アミノグルテチミドは、O r i m e t e n (商標)という商品名で販売されている。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、乳房腫瘍などのホルモン受容体陽性腫瘍の治療に特に有用である。

【0297】

本明細書で使用される場合、「抗エストロゲン」という用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果に拮抗する化合物に関する。この用語には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、及びラロキシフェン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。タモキシフェンは、N o l v a d e x (商標)という商品名で販売されている。ラロキシフェン塩酸塩は、E v i s t a (商標)という商品名で販売されている。フルベストラントは、F a s l o d e x (商標)という商品名で投与することができる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、乳房腫瘍などのエストロゲン受容体陽性腫瘍の治療に特に有用である。

10

【0298】

本明細書で使用される場合、「抗アンドロゲン」という用語は、アンドロゲンホルモンの生物学的効果を阻害することができる任意の物質に関し、ピカルタミド(C a s o d e x (商標))を含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「ゴナドレリンアゴニスト」という用語は、アバレリクス、ゴセレリン、及びゴセレリンアセテートを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、Z o l a d e x (商標)という商品名で投与することができる。

20

【0299】

本明細書で使用される場合、「トポイソメラーゼI阻害剤」という用語は、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシアン及びその類似体、9-ニトロカンプトテシン及び高分子カンプトテシンコンジュゲートP N U - 1 6 6 1 4 8を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、C a m p t o s a r (商標)という商標の下で、販売されているままの形態で投与することができる。トポテカンは、H y c a m p t i n (商標)という商品名で販売されている。

30

【0300】

本明細書で使用される場合、「トポイソメラーゼII阻害剤」という用語は、ドキシソルピシン(C a e l y x (商標)などのリポソーム製剤を含む)、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシン、及びネモルピシンなどのアントラサイクリン、アントラポノンミトキサントロン及びロソキサントロン、並びにポドフィロトキシシンエトポシド及びテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、E t o p o p h o s (商標)という商品名で販売されている。テニポシドは、V M 2 6 - B r i s t o lという商品名で販売されている。ドキシソルピシンは、A c r i b l a s t i n (商標)又はA d r i a m y c i n (商標)という商品名で販売されている。エピルピシンは、F a r m o r u b i c i n (商標)という商品名で販売されている。イダルピシンは、Z a v e d o s (商標)という商品名で販売されている。ミトキサントロンは、N o v a n t r o nという商品名で販売されている。

40

【0301】

「微小管活性剤」という用語は、微小管安定化、微小管不安定化化合物と、パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサン；ピンブラスチン又は硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン又は硫酸ピンクリスチン、及びビノレルピンなどのピンカルカロイド；ディスコデルモリド；コルヒチン(c o c h i c i n e)及びエポチロン並びにその誘導体を含むがこれらに限定されない、微小管重合阻害剤とに関する。パクリタキセルは、T a x o l (商標)という商品名で販売されている。ドセタキセルは、T a x o t e r e (商標)という商品名で販売されている。硫酸ピンブラスチンは、V i n b l a s t i n R . P

50

(商標)という商品名で販売されている。硫酸ビンクリスチンは、Farmistin(商標)という商品名で販売されている。

【0302】

本明細書で使用される場合、「アルキル化剤」という用語は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、又はニトロソウレア(BCNU又はGliadel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、Cyclostin(商標)という商品名で販売されている。イホスファミドは、Holoxan(商標)という商品名で販売されている。

【0303】

「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」又は「HDAC阻害剤」という用語は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、かつ抗増殖性活性を有する化合物に関する。これには、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)が含まれるが、これに限定されない。

10

【0304】

「抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤」という用語は、5-フルオロウラシル又は5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、5-アザシチジン及びデシタビンなどのDNA脱メチル化化合物、メトトレキサート及びエダトレキサート、並びにペメトレキサドなどの葉酸アンタゴニストを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、Xeloda(商標)という商品名で販売されている。ゲムシタビンは、Gemzar(商標)という商品名で販売されている。

【0305】

本明細書で使用される場合、「白金化合物」という用語は、カルボプラチン、シス-プラチン、シスプラチナム、及びオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、Carboplat(商標)という商標の下で、販売されているままの形態で投与することができる。オキサリプラチンは、例えば、Eloxatin(商標)という商標の下で、販売されているままの形態で投与することができる。

20

【0306】

「タンパク質若しくは脂質キナーゼ活性、又はタンパク質若しくは脂質ホスファターゼ活性を標的化する/減少させる化合物;又は更なる抗血管新生化合物」という用語は、a) PDGFRの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、特に、PDGF受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668、及びGFB-111など、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、b) 線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、c) IGF-IRの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、特に、IGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、又はIGF-I受容体若しくはその成長因子の細胞外ドメインを標的とする抗体など、インスリン様成長因子受容体1(IGF-IR)の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるか、若しくは阻害する化合物、又はエフリンB4阻害剤、e) AxI受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、g) Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブ、h) PDGFRファミリーの一部であるC-kit受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、c-Kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、特に、c-Kit受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ、i) c-Ab1ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えば、BCR-Ab1キナーゼ)及び変異体の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、c-Ab1ファミリーメンバー及びそれらの遺伝子融合産物の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン

30

40

50

誘導体、例えば、イマチニブ若しくはニロチニブ (AMN107) ; PD180970 ; AG957 ; NSC 680410 ; ParkedavisからのPD173955 ; 又はダサチニブ (BMS-354825)、j) タンパク質キナーゼC (PKC) 及びセリン/スレオニンキナーゼのRafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK、及びTECファミリーのメンバー、並びに/又はサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバー (ミドスタウリンなどのスタウロスポリン誘導体を含む) の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物 (更なる化合物の例としては、UCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、プリオスタチン1、ペリフォシン ; イルモフォシン ; RO 318220 及び RO 320432 ; GO 6976 ; lsis 3521 ; LY333531 / LY379196 ; イソキノリン化合物 ; FTIs ; PD184352 若しくは QAN697 (P13K阻害剤) 又は AT7519 (CDK阻害剤) が挙げられる)、k) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤 (メシル酸イマチニブ (Gleevec (商標)) 又はチルホスチン、例えば、Tyrophostin A23 / RG-50810 ; AG 99 ; Tyrophostin AG 213 ; Tyrophostin AG 1748 ; Tyrophostin AG 490 ; Tyrophostin B44 ; Tyrophostin B44 (+) エナンチオマー ; Tyrophostin AG 555 ; AG 494 ; Tyrophostin AG 556、AG957、及びアダホスチン (4 - { [(2,5 - ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ} - 安息香酸アダマンチルエステル ; NSC 680410、アダホスチン) を含む) の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、l) 受容体チロシンキナーゼ (ホモ二量体又はヘテロ二量体としてEGFR₁ ErbB2、ErbB3、ErbB4) 及びその変異体の上皮成長因子ファミリーの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、特に、EGF受容体、ErbB2、ErbB3、及びErbB4などのEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを阻害するか、又はEGF若しくはEGF関連リガンド、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180 ; トラストズマブ (Herceptin (商標))、セツキシマブ (Erbiximab (商標))、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3又はE7.6.3、及び7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体に結合する、化合物、タンパク質、又は抗体である、上皮成長因子受容体ファミリーの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、m) c-Metの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、特に、c-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、又はc-Metの細胞外ドメインを標的とするか、若しくはHGFに結合する抗体など、c-Met受容体の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、n) PRT-062070、SB-1578、バリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、VX-509、AZD-1480、TG-101348、トファシチニブ、及びルキソリチニブを含むがこれらに限定されない、1つ以上のJAKファミリーメンバー (JAK1 / JAK2 / JAK3 / TYK2 及び / 又は pan-JAK) のキナーゼ活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、o) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765、及びイデラリシブを含むがこれらに限定されない、PI3キナーゼ (PI3K) のキナーゼ活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、並びにq) シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブ、及びIPI-926 (サリデギブ) を含むがこれらに限定されない、ヘッジホッグタンパク質 (Hh) 又はスムーズド受容体 (SMO) 経路のシグナル伝達効果を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物など、タンパク質チロシンキナーゼ並びに/又はセリン及び/若しくはスレオニンキナーゼ阻害剤又は脂質キナーゼ阻害剤を

10

20

30

40

50

含むが、これらに限定されない。

【0307】

本明細書で使用される場合、「PI3K阻害剤」という用語は、PI3K、PI3K、PI3K、PI3K-C2、PI3K-C2、PI3K-C2、Vps34、p110、p110、p110、p110、p85、p85、p55、p150、p101、及びp87を含むがこれらに限定されない、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼファミリーにおける1つ以上の酵素に対する阻害活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。本発明で有用なPI3K阻害剤の例としては、ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765、及びイデラリシブが挙げられる。

10

【0308】

本明細書で使用される場合、「BTK阻害剤」という用語は、AVL-292及びブルチニブを含むがこれらに限定されない、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)に対する阻害活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0309】

本明細書で使用される場合、「SYK阻害剤」という用語は、PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607、及びフォスタマチニブを含むがこれらに限定されない、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)に対する阻害活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。

20

【0310】

本明細書で使用される場合、「Bcl-2阻害剤」という用語は、ABT-199、ABT-731、ABT-737、アポゴシポール、Ascendaのpan-Bcl-2阻害剤、クルクミン(及びその類似体)、二重Bcl-2/Bcl-xL阻害剤(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、Genasense(G3139)、HA14-1(及びその類似体、WO2008/118802を参照されたい)、ナビトクラックス(及びその類似体、US7390799を参照されたい)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、オバトクラックス(及びその類似体、WO2004/106328を参照されたい)、S-001(Gloria Pharmaceuticals)、TWシリーズ化合物(Univ. of Michigan)、及びベネトクラックスを含むがこれらに限定されない、B細胞リンパ腫2タンパク質(Bcl-2)に対する阻害活性を有する化合物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、小分子治療薬である。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、ペプチド模倣薬である。

30

【0311】

BTK阻害性化合物の更なる例、及び本発明の化合物と組み合わせたかかる化合物によって治療可能な条件は、WO2008/039218及びWO2011/090760に見出すことができ、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0312】

SYK阻害性化合物の更なる例、及び本発明の化合物と組み合わせたかかる化合物によって治療可能な条件は、WO2003/063794、WO2005/007623、及びWO2006/078846に見出すことができ、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0313】

PI3K阻害性化合物の更なる例、及び本発明の化合物と組み合わせたかかる化合物によって治療可能な条件は、WO2004/019973、WO2004/089925、WO2007/016176、US8138347、WO2002/088112、WO2007/084786、WO2007/129161、WO2006/122806、

50

WO 2005/113554、及びWO 2007/044729に見出すことができ、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0314】

JAK阻害性化合物の更なる例、及び本発明の化合物と組み合わせたかかる化合物によって治療可能な条件は、WO 2009/114512、WO 2008/109943、WO 2007/053452、WO 2000/142246、及びWO 2007/070514に見出すことができ、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0315】

更なる抗血管新生化合物には、例えば、タンパク質又は脂質キナーゼ阻害に関連していない、その活性に対する別の機構を有する化合物、例えば、サリドマイド(Thalomid(商標))及びTNP-470が含まれる。

【0316】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート(EGCG)、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ONX-0912、CEP-18770、及びMLN9708が挙げられるが、これらに限定されない。

【0317】

タンパク質又は脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、又はCDC25の阻害剤、例えば、オカダ酸又はその誘導体である。

【0318】

細胞分化プロセスを誘導する化合物には、レチノイン酸、
-、
-、若しくは
-トコフェロール、又は
-、
-、若しくは
-トコトリエノールが含まれるが、これらに限定されない。

【0319】

本明細書で使用される場合、シクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語は、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリアルアミノフェニル酢酸、及び誘導体、例えば、セレコキシブ(Celebrex(商標))、ロフェコキシブ(Vioxx(商標))、エトリコキシブ、バルデコキシブ、又は5-アルキル-2-アリアルアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

【0320】

本明細書で使用される場合、「ビスホスホネート」という用語は、エトリドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、及びゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。エトリドロロン酸(etridonic acid)は、Didronel(商標)という商品名で販売されている。クロドロロン酸は、Bonafos(商標)という商品名で販売されている。チルドロン酸は、Skelid(商標)という商品名で販売されている。パミドロロン酸は、Aredia(商標)という商品名で販売されている。アレンドロン酸は、Fosamax(商標)という商品名で販売されている。イバンドロン酸は、Bondranat(商標)という商品名で販売されている。リセドロロン酸は、Actonel(商標)という商品名で販売されている。ゾレドロロン酸は、Zometa(商標)という商品名で販売されている。「mTOR阻害剤」という用語は、哺乳動物のラパマイシン標的(mTOR)を阻害し、かつシロリムス(Rapamune(登録商標))、エベロリムス(Certican(商標))、CCI-779及びABT578などの抗増殖性活性を有する化合物に関する。

【0321】

本明細書で使用される場合、「ヘパラーゼ阻害剤」という用語は、ヘパリン硫酸分解を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物を指す。用語には、PI-88が含まれるが、これに限定されない。本明細書で使用される場合、「生物学的応答調節物質」という用語は、リンホカイン又はインターフェロンを指す。

10

20

30

40

50

【0322】

本明細書で使用される場合、H-Ras、K-Ras、又はN-Rasなどの「Ras発がん性アイソフォームの阻害剤」という用語は、Rasの発がん活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物、例えば、L-744832、DK8G557、又はR115777 (Zarnestra (商標))などの「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」を指す。本明細書で使用される場合、「テロメラゼ阻害剤」という用語は、テロメラゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物を指す。テロメラゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物は、特に、テロメスタチンなどのテロメラゼ受容体を阻害する化合物である。

【0323】

本明細書で使用される場合、「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物には、ベンガミド又はその誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【0324】

本明細書で使用される場合、「プロテアソーム阻害剤」という用語は、プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物には、ボルテゾミブ (Velcade (商標)) 及びMLN 341が含まれるが、これらに限定されない。

【0325】

本明細書で使用される場合、「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」又は(「MMP」阻害剤)という用語は、コラーゲンペプチド模倣薬及び非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤バチマスタット及びその経口的に生物学的に利用可能な類似体マリマスタット (BB-2516)、プリノマスタット (AG3340)、メタスタット (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B、又はAAJ996を含むが、これらに限定されない。

【0326】

本明細書で使用される場合、「血液悪性腫瘍の治療に使用される化合物」という用語は、FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物である、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、1-D-アラビノフラノシルシトシン (ara-c) 及びビスルファン；未分化リンパ腫キナーゼを標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物である、ALK阻害剤；及びBcl-2阻害剤を含むが、これらに限定されない。

【0327】

FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物は、特に、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248、及びMLN518などのFlt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質、又は抗体である。

【0328】

本明細書で使用される場合、「HSP90阻害剤」という用語は、ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解、標的化、減少、又は阻害する、HSP90の内因性ATPase活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的化、減少、又は阻害する化合物は、特に、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン (17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコール及びHDAC阻害剤などの、HSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質、又は抗体である。

【0329】

本明細書で使用される場合、「抗増殖性抗体」という用語は、トラスツズマブ (Her

10

20

30

40

50

ceptin (商標)、トラスツズマブ - DM1、アービタックス、ベバシズマブ (Avastin (商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、PRO64553 (抗CD40)、及び2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体とは、所望の生物学的活性を呈する限り、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体、及び抗体断片を意味する。

【0330】

急性骨髄性白血病 (AML) の治療のために、本発明の化合物は、標準的な白血病療法と組み合わせて、特にAMLの治療に使用される療法と組み合わせて使用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤並びに / 又はダウノルピシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルピシン、カルボプラチン、及びPKC412などのAMLの治療に有用な他の薬剤と組み合わせて投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明は、ITD及び / 又はD835Y変異に関連するAMLを治療する方法を提供し、1つ以上のFLT3阻害剤と一緒に本発明の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤は、キザルチニブ (AC220)、スタウロスポリン誘導体 (例えば、ミドスタウリン又はレスタウルチニブ)、ソラフェニブ、タンデュチニブ、LY-2401401、LS-104、EB-10、ファミチニブ、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、フェドラチニブ、トザセルチニブ、及びスニチニブから選択される。いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤は、キザルチニブ、ミドスタウリン、レスタウリチニブ、ソラフェニブ、及びスニチニブから選択される。

10

20

【0331】

他の抗白血病化合物には、例えば、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース (アラビノシド) 誘導体であるピリミジン類似体であるAra-Cが含まれる。また、6-メルカプトプリン (6-MP) 及びフルダラビンホスフェートであるヒポキサンチンのプリン類似体も含まれる。酪酸ナトリウム及びスベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) などのヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤の活性を標的とするか、減少させるか、又は阻害する化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素として知られる酵素の活性を阻害する。特定のHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228 (旧FR901228)、トリコスタチンA、並びにN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、又はその薬学的に許容される塩、及びN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシ){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、又はその薬学的に許容される塩、特に、乳酸塩を含むがこれらに限定されない、US6,552,065に開示される化合物が含まれる。本明細書で使用される場合、ソマトスタチン受容体アンタゴニストは、オクトレオチドなどのソマトスタチン受容体及びSOM230を標的とするか、治療するか、又は阻害する化合物を指す。腫瘍細胞損傷アプローチは、電離放射線などのアプローチを指す。上記及び以下に言及される「電離放射線」という用語は、電磁線 (X線及びガンマ線など) 又は粒子 (アルファ及びベータ粒子など) のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、これに限定されないが、放射線療法において提供され、当該技術分野で既知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993) を参照されたい。

30

40

【0332】

また、EDG結合剤及びリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤も含まれる。本明細書で使用される場合、「EDG結合剤」という用語は、FTY720などのリンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラスを指す。「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用

50

語は、フルダラビン及び/若しくはシトシンアラビノシド (ara - C)、6 - チオグアニン、5 - フルオロウラシル、クラドリピン、6 - メルカプトプリン (特に、ALL に対する ara - C との組み合わせ)、並びに/又はベントスタチンを含むがこれらに限定されない、ピリミジン又はプリンヌクレオシド類似体を指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特に、ヒドロキシウレア又は 2 - ヒドロキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン誘導体である。

【 0 3 3 3 】

また、特にそれらの化合物、タンパク質、又は V E G F のモノクローナル抗体、例えば、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジン若しくはその薬学的に許容される塩、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンコハク酸塩 ; A n g i o s t a t i n (商標) ; E n d o s t a t i n (商標) ; アントラニル酸アミド ; Z D 4 1 9 0 ; Z D 6 4 7 4 ; S U 5 4 1 6 ; S U 6 6 6 8 ; ベバシズマブ ; 又は抗 V E G F 抗体若しくは抗 V E G F 受容体抗体、例えば、r h u M A b 及び R H U F a b、V E G F アプタマー、例えば、マクゴン (M a c u g o n) ; F L T - 4 阻害剤、F L T - 3 阻害剤、V E G F R - 2 I g G I 抗体、アンジオザイム (R P I 4 6 1 0)、及びベバシズマブ (A v a s t i n (商標)) も含まれる。

10

【 0 3 3 4 】

本明細書で使用される場合、光線力学的療法は、がんを治療又は予防するために光増感化合物として知られるある特定の化学物質を使用する療法を指す。光線力学的療法の例としては、V i s u d y n e (商標) 及びポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いた治療が挙げられる。

20

【 0 3 3 5 】

本明細書で使用される場合、血管新生抑制ステロイドは、血管新生を遮断又は阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、1 1 - エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、1 7 - ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、及びデキサメタゾンなどを指す。

【 0 3 3 6 】

コルチコステロイドを含むインプラントは、フルオシノロン及びデキサメタゾンなどの化合物を指す。

30

【 0 3 3 7 】

他の化学療法化合物には、植物アルカロイド、ホルモン化合物及びアンタゴニスト ; 生物学的応答調節物質、好ましくは、リンポカイン若しくはインターフェロン ; アンチセンスオリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド誘導体 ; s h R N A 若しくは s i R N A ; 又は種々雑多の化合物若しくは他の又は不明な作用機序を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 3 3 8 】

本発明の化合物はまた、抗炎症性、気管支拡張性、又は抗ヒスタミン原薬などの他の原薬と組み合わせて使用するための共治療化合物として、特に、例えば、かかる薬剤の治療活性の増強剤として、又はかかる薬剤の必要な投薬若しくは潜在的な副作用を低減する手段として、上述のような閉塞性若しくは炎症性気道疾患の治療において有用である。本発明の化合物は、固定された薬学的組成物中で他の原薬と混合され得るか、又はそれは他の原薬とは別個に、その前に、それと同時に、若しくはその後投与され得る。したがって、本発明は、上記の本発明の化合物の、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン、又は鎮咳性の原薬との組み合わせを含み、当該本発明の化合物及び当該原薬は、同一又は異なる薬学的組成物中にある。

40

【 0 3 3 9 】

好適な抗炎症薬には、ステロイド、特に、グルココルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ベクラメタゾンジプロピオネート、フルチカソンプロピオネート、シクルソニド、又はモメタゾンフロエート ; 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト ; L T

50

B 4 アнтаゴニスト、例えば、LY 2 9 3 1 1 1、CGS 0 2 5 0 1 9 C、CP - 1 9 5 5 4 3、SC - 5 3 2 2 8、BIIL 2 8 4、ONO 4 0 5 7、SB 2 0 9 2 4 7 ; LTD 4 アнтаゴニスト、例えば、モンテルカスト及びザフィルルカスト ; PDE 4 阻害剤、例えば、シロミラスト (A r i f l o (登 録 商 標) G l a x o S m i t h K l i n e)、ロフルミラスト (B y k G u l d e n)、V - 1 1 2 9 4 A (N a p p)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (B a y e r)、S C H - 3 5 1 5 9 1 (S c h e r i n g - P l o u g h)、アロフィリン (A l m i r a l l P r o d e s f a r m a)、P D 1 8 9 6 5 9 / P D 1 6 8 7 8 7 (P a r k e - D a v i s)、A W D - 1 2 - 2 8 1 (A s t a M e d i c a)、C D C - 8 0 1 (C e l g e n e)、S e I C I D (T M)、C C - 1 0 0 0 4 (C e l g e n e)、V M 5 5 4 / U M 5 6 5 (V e r n a l i s)、T - 4 4 0 (田 辺)、K W - 4 4 9 0 (共 和 発 酵 工 業) ; A 2 a アゴニスト ; A 2 b アнтаゴニスト ; 並びにベータ - 2 アルデノセプターアゴニスト、例えば、アルブテロール (サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、及び特に、ホルモテロール及びその薬学的に許容される塩が含まれる。好適な気管支拡張薬には、抗コリン又は抗ムスカリン化合物、特に、イプラトロピウムブロミド、オキシトロピウムブロミド、チオトロピウム塩及び CHF 4 2 2 6 (C h i e s i)、並びにグリコピロレートが含まれる。

【0340】

好適な抗ヒスタミン原薬としては、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、クレマスチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミン及びフェキソフェナジン塩酸塩、アクチバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン、並びにテフェナジンが挙げられる。

【0341】

抗炎症薬との本発明の化合物の他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えば、CCR - 1、CCR - 2、CCR - 3、CCR - 4、CCR - 5、CCR - 6、CCR - 7、CCR - 8、CCR - 9、及びCCR 10、CXCR 1、CXCR 2、CXCR 3、CXCR 4、CXCR 5、特に、Schering - Ploughのアンタゴニスト SC - 3 5 1 1 2 5、SCH - 5 5 7 0 0、及びSCH - DなどのCCR - 5 アンタゴニスト、並びに N - [[4 - [[[6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロヘプテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - 塩化アミニウム (T A K - 7 7 0) などの T a k e d a のアンタゴニストとの組み合わせである。

【0342】

コード番号、一般名、又は商標名によって特定される活性化合物の構造は、標準公定書「The Merck Index」の実際の版又はデータベースから、例えば、国際特許 (例えば、IMS World Publications) から取得され得る。

【0343】

例示的な免疫腫瘍剤

いくつかの実施形態では、1つ以上の他の治療剤は、免疫腫瘍剤である。本明細書で使用される場合、「免疫腫瘍剤」という用語は、対象における免疫応答を増強、刺激、及び / 又は上方制御するのに有効な薬剤を指す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を用いた免疫腫瘍剤の投与は、がんの治療において相乗効果を有する。

【0344】

免疫腫瘍剤は、例えば、小分子薬剤、抗体、又は生物学的分子若しくは小分子であり得る。生物学的免疫腫瘍剤の例としては、がんワクチン、抗体、及びサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒト化又はヒトである。

【0345】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、(i) 刺激性 (共刺激性を含む) 受容体のアゴニスト、又は (i i) T 細胞上の抑制性 (共抑制性を含む) シグナルのアンタゴニスト

であり、そのどちらも抗原特異的なT細胞応答を増幅することをもたらす。

【0346】

特定の刺激分子及び阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激受容体又は共阻害受容体と結合する膜結合リガンドの重要なファミリーの1つは、B7ファミリーであり、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、及びB7-H6を含む。共刺激受容体又は共阻害受容体と結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、同族のTNF受容体ファミリーメンバーと結合する分子のTNFファミリーであり、CD40、及びCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT_R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン/TNF、TNFR2、TNF、LT_R、リンホトキシン12、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRを含む。

10

【0347】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、免疫応答を刺激するための、T細胞活性化を阻害するサイトカイン(例えば、IL-6、IL-10、TGF-、VEGF、及び他の免疫抑制性サイトカイン)、又はT細胞活性化を刺激するサイトカインである。

20

【0348】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物と免疫腫瘍剤との組み合わせは、T細胞応答を刺激することができる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、及びTIM-4、又は(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3、及びCD28Hである。

30

【0349】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、NK細胞上の抑制性受容体のアンタゴニスト、又はNK細胞上の活性化受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、リリルマブなどのKIRのアンタゴニストである。

【0350】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)、又はFPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体などのCSF-1Rアンタゴニストを含むがこれらに限定されない、マクロファージ又は単球を阻害又は枯渇させる薬剤である。

40

【0351】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、正の共刺激受容体を連結するアゴニスト剤、阻害性受容体を介したシグナル伝達を弱める遮断剤、アンタゴニスト、及び抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つ又は複数の薬剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路を克服する薬剤(例えば、阻害性受容体会合(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)を遮断する、Tregを枯渇又は阻害する(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ)を使用するか、又はエクスピボでの抗CD25ビーズ枯渇により

50

)、IDOなどの代謝酵素を阻害する、又はT細胞のエネルギー若しくは枯渇を逆転/防止する)、及び腫瘍部位で自然免疫の活性化及び/又は炎症を誘発する薬剤から選択される。

【0352】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CTLA-4アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニスト性CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、拮抗性CTLA-4抗体は、YERVOY(イピリムマブ)又はトレメリムマブである。

【0353】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-1アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニストは、注入によって投与される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、プログラムされた死-1(PD-1)受容体と特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体又はその抗原結合部分である。いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-1抗体である。いくつかの実施形態では、拮抗性PD-1抗体は、OPDIVO(ニボルマブ)、KEYTRUDA(ペムプロリズマブ)、又はMEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、ピディリズマブ(CT-011)であり得る。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、AMP-224と呼ばれる、IgG1のFc部分と融合されたPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインから構成される組換えタンパク質である。

【0354】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-L1アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-L1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-L1抗体である。いくつかの実施形態では、PD-L1抗体は、MPDL3280A(RG7446;WO2010/077634)、デュルバルマブ(MEDI4736)、BMS-936559(WO2007/005874)、及びMSB0010718C(WO2013/9174)である。

【0355】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、LAG-3アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、LAG-3アンタゴニストは、アンタゴニスト性LAG-3抗体である。いくつかの実施形態では、LAG-3抗体は、BMS-986016(WO10/19570、WO14/08218)、又はIMP-731若しくはIMP-321(WO08/132601、WO009/44273)である。

【0356】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD137(4-1BB)アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD137(4-1BB)アゴニストは、アゴニスト性CD137抗体である。いくつかの実施形態では、CD137抗体は、ウレルマブ又はPF-05082566(WO12/32433)である。

【0357】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、GITRアゴニストである。いくつかの実施形態では、GITRアゴニストは、アゴニストGITR抗体である。いくつかの実施形態では、GITR抗体は、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO006/105021、WO009/009116)、又はMK-4166(WO11/028683)である。

【0358】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、インドールアミン(2,3)-ジオキシゲナーゼ(IDO)アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、IDOアンタゴニストは、エパカドスタット(INCB024360、Incyte)、インドキシモド(indoximod)(NLG-8189、NewLink Genetics Corporation)、カプマニチブ(capmanitib)(INC280、Novart

10

20

30

40

50

is)、GDC-0919 (Genentech/Roche)、PF-06840003 (Pfizer)、BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb)、Phy906/KD108 (Phytoceutica)、キヌレニンを分解する酵素 (Kynase、Ikena Oncology、以前はKyn療法として知られていた)、及びNLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237) から選択される。

【0359】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、OX40アゴニストである。いくつかの実施形態では、OX40アゴニストは、アゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態では、OX40抗体は、MEDI-6383又はMEDI-6469である。

10

【0360】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、OX40Lアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、OX40Lアンタゴニストは、アンタゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態では、OX40Lアンタゴニストは、RG-7888である (WO06/029879)。

【0361】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD40アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40アゴニストは、アゴニストCD40抗体である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD40アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40アンタゴニストは、アンタゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態では、CD40抗体は、ルカツムマブ又はダセツズマブである。

20

【0362】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、CD27アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27アゴニストは、アゴニストCD27抗体である。いくつかの実施形態では、CD27抗体は、バルリルマブである。

【0363】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、MGA271 (B7H3に対する) である (WO11/109400)。

【0364】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブ マフェナトックス、アポリズマブ、アテゾリマブ、アベルマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カトゥマキシマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エブラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブ オゾガマイシン、インテルマブ、イピリムマブ、イサキシマブ、ランプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オラタツマブ、ペンプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、又はトレメリムマブである。

30

【0365】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、免疫刺激剤である。例えば、PD-1及びPD-L1阻害軸を遮断する抗体は、活性化腫瘍反応性T細胞を放出することができ、臨床試験において、従来は免疫療法に感受性とは考えられなかったいくつかの腫瘍型を含む、増加する腫瘍組織型において持続的な抗腫瘍応答を誘導することが示されている。例えば、Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218、Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8. 抗PD-1抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、Bristol-Myers Squibb、ONO-4538、MDX1106、及びBMS-936558としても知られる) は、以前の抗血管新生療法中又は後に疾患進行を経験したRCC患者の全生存を改善する可能性を示した。

40

【0366】

いくつかの実施形態では、免疫調節治療剤は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘導

50

する。本発明で使用され得る承認された免疫調節治療剤には、ポマリドミド (Pomalyst (登録商標)、Celgene)、レナリドミド (Revlimid (登録商標)、Celgene)、インゲノールメブテート (Picato (登録商標)、LEO Pharma) が含まれる。

【0367】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、がんワクチンである。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、無症候性又は最小限の症状を示す転移性去勢抵抗性 (ホルモン抵抗性) 前立腺がんの治療薬として承認されている、シプロイセルT (Provenge (登録商標)、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)、並びに黒色腫における切除不能な皮膚、皮下及び結節性病変の治療に対して承認された遺伝子組み換え腫瘍溶解性ウイルス療法である、タリモジーンラハーパレブベック (Imlygic (登録商標)、BioVex/Amgen、以前はT-VECとして知られていた) から選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、腫瘍溶解性ウイルス療法、例えば、ペキサステイモジェネ・デバシレブベック (pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594、SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)、肝細胞がん (NCT02562755) 及び黒色腫 (NCT00429312) のための、GM-CSFを発現するように操作されたチミジンキナーゼ (TK) 欠損ワクシニアウイルス、結腸直腸がん (NCT01622543)、前立腺がん (NCT01619813)、頭頸部扁平上皮がん (NCT01166542)、膵臓腺がん (NCT00998322)、及び非小細胞肺癌 (NSCLC) (NCT00861627) を含む多くのがんにおいて、RAS活性化されていない細胞では複製しない、ペラレオレブ (Reolysin (登録商標)、Oncolytics Biotech)、レオウイルス (reovirus) のバリエーション、卵巣がん (NCT02028117)、結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮がん、唾液腺がん (NCT02636036) などの転移性又は進行性上皮腫瘍において全長CD80及びT細胞受容体CD3タンパク質と特異的な抗体断片を発現するように操作されたアデノウイルスである、エナデノトウシレフ (enadenotucirev) (NG-348、PsiOxus、以前はColoAd1として知られていた)、黒色腫 (NCT03003676)、及び腹膜疾患、結腸直腸がん、又は卵巣がん (NCT02963831) においてGM-CSFを発現するように操作されたアデノウイルスである、ONCOS-102 (Targovax/以前はOncos)、腹膜がん腫症 (NCT01443260)、卵管がん、卵巣がん (NCT02759588) について研究された、ベータ-ガラクトシダーゼ (ベータ-gal) /ベータ-グルコロニダーゼ又はベータ-gal /ヒトヨウ化ナトリウム共輸送体 (hNIS) をそれぞれ発現するように操作されたワクシニアウイルスである、GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153、GeneLux GmbH)、又はCG0070 (Cold Genesys)、及び膀胱がん (NCT02365818) においてGM-CSFを発現するように操作されたアデノウイルスから選択される。

【0368】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、プロドラッグ5-フルオロシトシンを細胞毒性薬5-フルオロウラシルに変換することができるシトシンデアミナーゼを発現するように設計されたTK及びワクシニア成長因子欠損ワクシニアウイルスである、JX-929 (SillaJen/以前はJennerex Biotherapeutics)、治療困難なRAS変異を標的としたペプチド系免疫療法剤である、TG01及びTG02 (Targovax/以前はOncos)、Ad5/3-E2F-デルタ24-hTNF-IRES-hIL20と呼ばれる操作アデノウイルスである、TILT-123 (TILT Biotherapeutics)、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) の糖タンパク質 (GP) を発現するように操作され、抗原特異的なCD8⁺T細胞応答を引き起こすように設計された抗原を発現するように更に操作することができる水疱性口内炎ウイルス (VSV) である、VSV-GP (ViraTherapeutics) が

ら選択される。

【0369】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、キメラ抗原受容体、又はCARを発現するように操作されたT細胞である。そのようなキメラ抗原受容体が発現するように操作されたT細胞は、CAR-T細胞と呼ばれる。

【0370】

Tリンパ球で活性化シグナルを生成することができるTCRからのCD3-ゼータシグナル伝達ドメインなど、T細胞受容体(TCR)の機能的末端であるエンドドメインに融合された、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体に由来する天然リガンド、単鎖可変断片(scFv)から誘導され得る結合ドメインからなるCARが構築されている。抗原が結合すると、かかるCARは、エフェクター細胞中の内因性シグナル伝達経路に連結し、TCR複合体によって開始されるものと類似した活性化シグナルを生成する。

10

【0371】

例えば、いくつかの実施形態では、CAR-T細胞は、米国特許第8,906,682号(June et al.; 参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されているもののうちの1つであり、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖(CD3ゼータなど)の細胞内シグナル伝達ドメインに融合された、抗原結合ドメインを有する細胞外ドメイン(CD19に結合するドメインなど)を含むように操作されたCAR-T細胞を開示している。T細胞中で発現された場合、CARは、抗原結合特異性に基づいて抗原認識をリダイレクトすることができる。CD19の場合、抗原は悪性B細胞上に発現される。現在、CAR-Tを幅広い適応症に採用する200件以上の臨床試験が進行中である。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

20

【0372】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体(ROR γ t)の活性化剤である。ROR γ tは、CD4+(Th17)及びCD8+(Tc17)T細胞の17型エフェクターサブセットの分化及び維持、並びにNK細胞などの自然免疫細胞亜集団を発現するIL-17の分化における重要な役割を有する転写因子である。いくつかの実施形態では、ROR γ tの活性化因子は、固形腫瘍の治療のための臨床試験で現在評価されているLYC-55716(Lycera)である(NCT02929862)。

30

【0373】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、toll様受容体(TLR)のアゴニスト又は活性化因子である。TLRの好適な活性化因子は、SD-101(Dynavax)などのTLR9のアゴニスト又は活性化因子を含む。SD-101は、B細胞、濾胞性リンパ腫、及び他のリンパ腫(NCT02254772)について研究されている免疫刺激性CpGである。本発明で使用され得るTLR8のアゴニスト又は活性化因子には、頭頸部の扁平上皮がん(NCT02124850)及び卵巣がん(NCT02431559)について研究されているモトリモド(VTX-2337、VentiRx Pharmaceuticals)が含まれる。

40

【0374】

本発明に使用され得る他の免疫腫瘍剤には、ウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、抗CD137モノクローナル抗体、パリルマブ(CDX-1127、Celldex Therapeutics)、抗CD27モノクローナル抗体、BMS-986178(Bristol-Myers Squibb)、抗OX40モノクローナル抗体、リリルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb)、抗KIRモノクローナル抗体、モナリズマブ(IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca)、抗NKG2Aモノクローナル抗体、アンデカリキシマブ(GS-5745、Gilead Sciences)、抗MMP9抗体、MK-4166(

50

Merck & Co.)、抗GITRモノクローナル抗体が含まれる。

【0375】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、エロツズマブ、ミファミルチド、toll様受容体のアゴニスト又は活性化因子、及びROR γ tの活性化因子から選択される。

【0376】

いくつかの実施形態では、免疫刺激療法は、組換えヒトインターロイキン15 (rhIL-15) である。rhIL-15は、黒色腫及び腎細胞がん (NCT01021059 及びNCT01369888) 及び白血病 (NCT02689453) に対する療法として臨床で試験されている。いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、組換えヒトインターロイキン12 (rhIL-12) である。いくつかの実施形態では、IL-15に基づく免疫療法薬は、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体鎖と複合体化した内因性IL-15の合形成態から構成される融合複合体 (IL15:sIL-15RA) である、ヘテロ二量体IL-15 (hetIL-15、Novartis/Admune) であり、これは、黒色腫、腎細胞がん、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮がん (NCT02452268) を対象とした第1相臨床試験で試験されている。いくつかの実施形態では、組換えヒトインターロイキン12 (rhIL-12) は、NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724、又はNCT02542124である。

10

【0377】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍学剤は、Jerry L. Adams et al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy 2015, Vol. 14, 603~622頁に記載されるものから選択され、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et alの表1に記載されている例から選択される。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、L. Adams et alの表2に列挙されているものから選択される免疫腫瘍標的を標的とする小分子である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Jerry L. Adams et alの表2に列挙されているものから選択される小分子薬剤である。

20

【0378】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, 319~329頁に記載される小分子免疫腫瘍剤から選択され、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Peter L. Toogoodに記載される経路を標的とする薬剤である。

30

【0379】

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE (登録商標)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390に記載のものから選択され、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、二重特異性T細胞エンゲージャ (BiTE (登録商標)) 抗体構築物である。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャ (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、CD19/CD3二重特異性抗体構築物である。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャ (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、EGFR/CD3二重特異性抗体構築物である。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャ (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャ (BiTE

40

50

(登録商標)抗体構築物は、T細胞を活性化し、バースタンダー細胞上の細胞間接着分子1(ICAM-1)及びFASの上方制御を誘導するサイトカインを放出する。いくつかの実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャ(BiTE(登録商標))抗体構築物は、T細胞を活性化し、バースタンダー細胞溶解の誘導をもたらす。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は、固形腫瘍内にある。いくつかの実施形態では、溶解されるバースタンダー細胞は、BiTE(登録商標)活性化T細胞に近接している。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は、腫瘍関連抗原(TAA)陰性がん細胞を含む。いくつかの実施形態では、バースタンダー細胞は、EGFR陰性がん細胞を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、PD-L1/PD1軸及び/又はCTLA4を遮断する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、エクスビポで増殖した腫瘍浸潤性T細胞である。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、T細胞を腫瘍関連表面抗原(TAA)と直接的に接続する二重特異性抗体構築物又はキメラ抗原受容体(CAR)である。

10

【0380】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤

いくつかの実施形態では、免疫腫瘍剤は、本明細書に記載の免疫チェックポイント阻害剤である。

【0381】

本明細書で使用される場合、「チェックポイント阻害剤」という用語は、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを防ぐのに有用な薬剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機構のうちの一つは、「T細胞枯渇」として知られており、これは抗原への慢性的な曝露によって阻害性受容体の上方制御が引き起こされることが原因である。これらの阻害性受容体は、制御不能な免疫反応を防止するために免疫チェックポイントとして機能する。

20

【0382】

PD-1及び共阻害性受容体、例えば、細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4、B及びTリンパ球アテニューエータ(BTLA; CD272)、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン-3(Tim-3)、リンパ球活性化遺伝子-3(Lag-3; CD223)、及び他のものは、チェックポイント調節因子と呼ばれることが多い。これらは、細胞外情報が細胞周期の進行及び他の細胞内シグナル伝達プロセスを進めるべきかを決定することを可能にする、分子的な「ゲートキーパー」として作用する。

30

【0383】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対する抗体である。PD-1は、プログラム細胞死1受容体(PD-1)と結合し、受容体が阻害性リガンドPDL-1と結合するのを防止し、したがって、宿主抗腫瘍免疫応答を抑制する腫瘍の能力を無効にする。

【0384】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療薬又は小分子である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、又はそれらの組み合わせから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、又はそれらの組み合わせから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、T細胞増殖因子、インターロイキン、抗体、ワクチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態

40

50

では、インターロイキンは、IL - 7又はIL - 15である。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、グリコシル化IL - 7である。追加の態様では、ワクチンは、樹状細胞（DC）ワクチンである。

【0385】

チェックポイント阻害剤には、統計的に有意な方法で免疫系の阻害経路を遮断又は阻害する任意の薬剤が含まれる。このような阻害剤には、小分子阻害剤が含まれ得るか、あるいは免疫チェックポイント受容体と結合して遮断若しくは阻害する抗体又はその抗原結合断片、又は免疫チェックポイント受容体リガンドと結合して遮断若しくは阻害される抗体が含まれ得る。遮断又は阻害の標的となり得る例示的なチェックポイント分子には、CTLA - 4、PDL1、PDL2、PD1、B7 - H3、B7 - H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4（CD2ファミリーの分子に属し、NK、及びメモリーCD8⁺（ ）T細胞の全てで発現される）、CD160（BY55とも呼ばれる）、CGEN - 15049、CHK1及びCHK2キナーゼ、A2aR、並びに様々なB - 7ファミリーリガンドが含まれるが、これらに限定されない。B7ファミリーリガンドには、B7 - 1、B7 - 2、B7 - DC、B7 - H1、B7 - H2、B7 - H3、B7 - H4、B7 - H5、B7 - H6、及びB7 - H7が含まれるが、これらに限定されない。チェックポイント阻害剤には、CTLA - 4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、及びCGEN - 15049のうちの一つ以上と結合し、活性を遮断又は阻害する、抗体、若しくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物学的治療薬、又は小分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、トレメリムマブ（CTLA - 4遮断抗体）、抗OX40、PD - L1モノクローナル抗体（抗B7 - H1；MEDI4736）、MK - 3475（PD - 1遮断剤）、ニボルマブ（抗PD1抗体）、CT - 011（抗PD1抗体）、BY55モノクローナル抗体、AMP224（抗PDL1抗体）、BMS - 936559（抗PDL1抗体）、MPLDL3280A（抗PDL1抗体）、MSB0010718C（抗PDL1抗体）、及びイピリムマブ（抗CTLA - 4チェックポイント阻害剤）が含まれるが、これらに限定されない。チェックポイントタンパク質リガンドには、PD - L1、PD - L2、B7 - H3、B7 - H4、CD28、CD86、及びTIM - 3が含まれるが、これらに限定されない。

【0386】

特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD - 1アンタゴニスト、PD - L1アンタゴニスト、及びCTLA - 4アンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））、及びペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（抗PD - 1抗体、Opdivo（登録商標））、Bristol - Myers Squibb）、ペムブロリズマブ（抗PD - 1抗体、Keytruda（登録商標）、Merck）、イピリムマブ（抗CTLA - 4抗体、Yervoy（登録商標））、Bristol - Myers Squibb）、デュルバルマブ（抗PD - L1抗体、Imfinzi（登録商標）AstraZeneca）、及びアテゾリズマブ（抗PD - L1抗体、Tecentriq（登録商標）Genentech）から選択される。

【0387】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ランブロリズマブ（MK - 3475）、ニボルマブ（BMS - 936558）、ピディリズマブ（CT - 011）、AMP - 224、MDX - 1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS - 936559、イピリムマブ、リルルマブ、IPH2101、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、及びトレメリムマブからなる群から選択される。

【0388】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、基底細胞がん（NCT03132636）、NSCLC（NCT03088540）、皮膚扁平上皮がん（NCT

10

20

30

40

50

02760498)、リンパ腫(NCT02651662)、黒色腫(NCT03002376)を有する患者で試験された抗PD-1抗体である、REGN2810(Regeneron)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び多発性骨髄腫の臨床試験中のPD-1と結合する抗体であり、CT-011としても知られる、ピディリズマブ(CureTech)、非小細胞肺癌、メルケル細胞がん、中皮腫、固形腫瘍、腎臓がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部がん、胃がんを対象とした臨床試験における完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体であり、MSB0010718Cとしても知られる、アベルマブ(Bavencio(登録商標)、Pfizer/Merck KGaA)、又は非小細胞肺癌、黒色腫、トリプルネガティブ乳がん、進行性若しくは転移性固形がんを対象とした臨床試験におけるPD-1と結合する阻害抗体である、PDR001(Novartis)である。トレメリムマブ(CP-675,206;Astrazeneca)は、CTLA-4に対する完全ヒトモノクローナル抗体であり、中皮腫、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がん及び非小細胞肺癌、膵管腺がん、膵臓がん、胚細胞がん、頭頸部の扁平上皮がん、肝細胞がん、前立腺がん、子宮内膜がん、肝臓の転移がん、肝臓がん、大細胞型B細胞リンパ腫、卵巣がん、子宮頸がん、転移性未分化甲状腺がん、尿路上皮がん、卵管がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、軟部肉腫、並びに黒色腫を含む多くの適応症について臨床試験で研究されている。AGEN-1884(Agenus)は、進行性固形腫瘍(NCT02694822)を対象とした第1相臨床試験で研究されている抗CTLA4抗体である。

【0389】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、T細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質3(TIM-3)の阻害剤である。本発明において使用され得るTIM-3阻害剤には、TSR-022、LY3321367、及びMBG453が含まれる。TSR-022(Tesaro)は、固形腫瘍(NCT02817633)で研究されている抗TIM-3抗体である。LY3321367(Eli Lilly)は、固形腫瘍(NCT03099109)で研究されている抗TIM-3抗体である。MBG453(Novartis)は、進行悪性腫瘍(NCT02608268)で研究されている抗TIM-3抗体である。

【0390】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、又は特定のT細胞及びNK細胞上の免疫受容体であるTIGITの阻害剤である。本発明で使用され得るTIGIT阻害剤には、BMS-986207(Bristol-Myers Squibb)、抗TIGITモノクローナル抗体(NCT02913313)、OMP-313M32(Oncomed)、及び抗TIGITモノクローナル抗体(NCT03119428)が含まれる。

【0391】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子3(LAG-3)の阻害剤である。本発明において使用され得るLAG-3阻害剤には、BMS-986016、REGN3767、及びIMP321が含まれる。抗LAG-3抗体であるBMS-986016(Bristol-Myers Squibb)は、神経膠芽腫及び神経膠肉腫(NCT02658981)において研究されている。REGN3767(Regeneron)も抗LAG-3抗体であり、悪性腫瘍(NCT03005782)で研究されている。IMP321(Immutep S.A.)は、LAG-3-Ig融合タンパク質であり、黒色腫(NCT02676869)、腺がん(NCT02614833)、及び転移性乳がん(NCT00349934)で研究されている。

【0392】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、OX40アゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているOX40アゴニストには、転移性腎がん(NCT03092856)並びに進行がん及び新生物(NCT02554812;NCT05082566)におけるアゴニスト抗OX40抗体である、PF-04518600/PF-860

0 (Pfizer)、第1相がん試験 (NCT02528357) におけるアゴニスト抗OX40抗体である、GSK3174998 (Merck)、進行性固形腫瘍 (NCT02318394 及び NCT02705482) におけるアゴニスト抗OX40抗体である、MEDI0562 (Medimmune / AstraZeneca)、結腸直腸がん (NCT02559024)、乳がん (NCT01862900)、頭頸部がん (NCT02274155) 及び転移性前立腺がん (NCT01303705) を有する患者におけるアゴニスト抗OX40抗体 (Medimmune / AstraZeneca) である、MEDI6469、並びに進行がん (NCT02737475) におけるアゴニスト抗OX40抗体である、BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) が含まれる。

10

【0393】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、CD137 (4-1BBとも呼ばれる) アゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているCD137アゴニストには、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (NCT02951156) 並びに進行がん及び新生物 (NCT02554812 及び NCT05082566) におけるアゴニスト抗CD137抗体である、ウトミルマブ (PF-05082566、Pfizer)、黒色腫及び皮膚がん (NCT02652455) 並びに神経膠芽腫及び神経膠肉腫 (NCT02658981) におけるアゴニスト抗CD137抗体である、ウレルマブ (BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、並びに転移性又は局所進行性悪性腫瘍 (NCT03881488) におけるアゴニスト抗CD137抗体である、CTX-471 (Compass Therapeutics) が含まれる。

20

【0394】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、CD27アゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているCD27アゴニストには、扁平上皮細胞頭頸部がん、卵巣がん、結腸直腸がん、腎細胞がん、及び神経膠芽腫 (NCT02335918)、リンパ腫 (NCT01460134)、並びに神経膠腫及び星状細胞腫 (NCT02924038) におけるアゴニスト抗CD27抗体であるバルリルマブ (CDX-1127、Celldex Therapeutics) が含まれる。

【0395】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) アゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているGITRアゴニストには、悪性黒色腫及び他の悪性固形腫瘍におけるアゴニスト抗GITR抗体 (NCT01239134 及び NCT02628574) である、TRX518 (Leap Therapeutics)、固形腫瘍及びリンパ腫におけるアゴニスト抗GITR抗体 (NCT02740270) である、GWN323 (Novartis)、進行がんにおけるアゴニスト抗GITR抗体 (NCT02697591 及び NCT03126110) である、INCAGN01876 (Incyte / Agenus)、固形腫瘍におけるアゴニスト抗GITR抗体 (NCT02132754) である、MK-4166 (Merck)、並びに進行固形腫瘍におけるヒトIgG1 Fcドメインを有するアゴニスト六量体GITRリガンド分子 (NCT02583165) である、MEDI1873 (Medimmune / AstraZeneca) が含まれる。

30

40

【0396】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、誘導性T細胞共刺激因子 (ICOS、CD278としても知られる) アゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているICOSアゴニストには、リンパ腫におけるアゴニスト抗ICOS抗体 (NCT02520791) である、MEDI-570 (Medimmune)、第1相 (NCT02723955) におけるアゴニスト抗ICOS抗体である、GSK3359609 (Merck)、第1相 (NCT02904226) におけるアゴニスト抗ICOS抗体である、JTX-2011 (Jounce Therapeutics) が含まれる。

50

【0397】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、キラーI g G様受容体(K I R)阻害剤が含まれる。臨床試験で研究されているK I R阻害剤には、白血病(N C T 0 1 6 8 7 3 8 7、N C T 0 2 3 9 9 9 1 7、N C T 0 2 4 8 1 2 9 7、N C T 0 2 5 9 9 6 4 9)、多発性骨髄腫(N C T 0 2 2 5 2 2 6 3)、及びリンパ腫(N C T 0 1 5 9 2 3 7 0)における抗K I R抗体である、リリルマブ(I P H 2 1 0 2 / B M S - 9 8 6 0 1 5、I n n a t e P h a r m a / B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)、骨髄腫(N C T 0 1 2 2 2 2 8 6及びN C T 0 1 2 1 7 2 0 3)におけるI P H 2 1 0 1 (1 - 7 F 9、I n n a t e P h a r m a)、並びにリンパ腫における長い細胞質尾部(K I R 3 D L 2)の3つのドメインと結合する抗K I R抗体(N C T 0 2 5 9 3 0 4 5)である、I P H 4 1 0 2 (I n n a t e P h a r m a)が含まれる。 10

【0398】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、C D 4 7とシグナル調節タンパク質アルファ(S I R P a)との間の相互作用のC D 4 7阻害剤が含まれる。臨床試験で研究されているC D 4 7 / S I R P a阻害剤には、第1相(N C T 0 3 0 1 3 2 1 8)においてC D 4 7と結合し、C D 4 7 / S I R P a媒介シグナル伝達を阻害する(S I R P a)のアンタゴニスト性バリエーションである、A L X - 1 4 8 (A l e x o T h e r a p e u t i c s)、第1相臨床試験(N C T 0 2 8 9 0 3 6 8及びN C T 0 2 6 6 3 5 1 8)においてヒトC D 4 7と結合し、それがマクロファージに「食作用を起こさない」というシグナルを送るのを防ぐことによって作用するS I R P aのN末端C D 4 7結合ドメインとヒトI g G 1のF cドメインを連結することによって作製される可溶性組換え融合タンパク質である、T T I - 6 2 1 (S I R P a - F c、T r i l l i u m T h e r a p e u t i c s)、白血病(N C T 0 2 6 4 1 0 0 2)における抗C D 4 7抗体である、C C - 9 0 0 0 2 (C e l g e n e)、並びに結腸直腸新生物及び固形腫瘍(N C T 0 2 9 5 3 7 8 2)、急性骨髄性白血病(N C T 0 2 6 7 8 3 3 8)及びリンパ腫(N C T 0 2 9 5 3 5 0 9)における、H u 5 F 9 - G 4 (F o r t y S e v e n , I n c .)が含まれる。 20

【0399】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、C D 7 3阻害剤が含まれる。臨床試験で研究されているC D 7 3阻害剤には、固形腫瘍(N C T 0 2 5 0 3 7 7 4)における抗C D 7 3抗体である、M E D I 9 4 4 7 (M e d i m m u n e)、及び固形腫瘍(N C T 0 2 7 5 4 1 4 1)における抗C D 7 3抗体である、B M S - 9 8 6 1 7 9 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)が含まれる。 30

【0400】

本発明に使用され得るチェックポイント阻害剤には、インターフェロン遺伝子タンパク質刺激因子(S T I N G、膜貫通タンパク質1 7 3、又はT M E M 1 7 3としても知られる)のアゴニストが含まれる。臨床試験で研究されているS T I N Gのアゴニストには、リンパ腫(N C T 0 3 0 1 0 1 7 6)におけるアゴニスト合成環状ジヌクレオチドである、M K - 1 4 5 4 (M e r c k)、及び第1相(N C T 0 2 6 7 5 4 3 9及びN C T 0 3 1 7 2 9 3 6)におけるアゴニスト合成環状ジヌクレオチドである、A D U - S 1 0 0 (M I W 8 1 5、A d u r o B i o t e c h / N o v a r t i s)が含まれる。 40

【0401】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、C S F 1 R阻害剤が含まれる。臨床試験で研究されているC S F 1 R阻害剤には、結腸直腸がん、膵臓がん、転移性及び進行がん(N C T 0 2 7 7 7 7 1 0)、並びに黒色腫、非小細胞肺癌ん、頭頸部扁平上皮がん、消化管間質腫瘍(G I S T)、及び卵巣がん(N C T 0 2 4 5 2 4 2 4)におけるC S F 1 R小分子阻害剤である、ペキシダルチニブ(P L X 3 3 9 7、P l e x x i k o n)、並びに膵臓がん(N C T 0 3 1 5 3 4 1 0)、黒色腫(N C T 0 3 1 0 1 2 5 4)、及び固形腫瘍(N C T 0 2 7 1 8 9 1 1)における抗C S F - 1 R抗体である、I M C - C S 4 (L Y 3 0 2 2 8 5 5、L i l l y)、並びに進行性固形腫瘍(N C T 0 2 8 2 9 50

723)における経口投与可能なCSF1R阻害剤である、BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ベンゾチアゾール-6-イルオキシル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、Novartis)が含まれる。

【0402】

本発明で使用され得るチェックポイント阻害剤には、NKG2A受容体阻害剤が含まれる。臨床試験で研究されているNKG2A受容体阻害剤には、頭頸部腫瘍(NCT02643550)及び慢性リンパ性白血病(NCT02557516)を対象とした抗NKG2A抗体であるモナリズマブ(IPH2201、Innate Pharma)が含まれる。

【0403】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、又はピディリズマブから選択される。

【0404】

本発明の化合物はまた、既知の治療プロセス、例えば、ホルモン又は放射線の投与と組み合わせて使用されてもよい。特定の実施形態では、提供される化合物は、特に、放射線療法に対する乏しい感受性を呈する腫瘍の治療のために、放射性増感剤として使用される。

【0405】

本発明の化合物は、単独で、又は1つ以上の他の治療化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法は、固定された組み合わせ、又は本発明の化合物及び交互であるか若しくは互いに独立して与えられる1つ以上の他の治療化合物の投与、又は固定された組み合わせ及び1つ以上の他の治療化合物の組み合わせた投与の形態をとる。本発明の化合物は、化学療法、放射線療法、免疫療法、光療法、外科手術介入、又はこれらの組み合わせと組み合わせて、特に腫瘍療法のために、その他に又は追加的に投与され得る。長期療法は、上に記載されるように、他の治療戦略の状況でアジュバント療法と同様に可能である。他の可能な治療は、腫瘍退縮後の患者の状態を維持する療法、又は更に例えば、リスクのある患者における化学的予防療法である。

【0406】

これらの追加の薬剤は、複数の投与レジメンの一部として、本発明の化合物を含有する組成物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中に本発明の化合物と一緒に混合された、単一の剤形の一部であり得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2つの活性剤は、同時に、逐次的に、又は互いに一定期間内、通常互いに5時間以内に、提出されてもよい。

【0407】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、及び関連する用語は、本発明による治療剤の同時又は逐次的投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別個の単位剤形で、又は単一の単位剤形で一緒に、同時に又は逐次的に、別の治療剤とともに投与されてもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む単一単位剤形を提供する。

【0408】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る本発明の化合物及び追加の治療剤(上に記載される追加の治療剤を含む組成物中の)の両方の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化する。好ましくは、本発明の組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の本発明の化合物の投与量が投与され得るように製剤化されるべきである。

【0409】

追加の治療剤を含む組成物において、その追加の治療剤及び本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利

10

20

30

40

50

用する単剤療法で必要とされる量よりも少ないであろう。かかる組成物では、 $0.01 \sim 1,000 \mu\text{g}/\text{kg}$ の体重/日の追加治療剤の投与量を投与することができる。

【0410】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

【0411】

本発明の化合物、又はその薬学的組成物はまた、プロステーシス、人工弁、人工血管、ステント、及びカテーテルなどの埋め込み可能な医療機器をコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。例えば、血管ステントは、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭小化）を克服するために使用されてきた。しかし、ステント又は他の埋め込み可能な装置を使用している患者は、血栓形成又は血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない効果は、装置を、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物で事前コーティングすることによって予防又は軽減され得る。本発明の化合物でコーティングされた埋め込み装置は、本発明の別の実施形態である。

10

【実施例】

【0412】

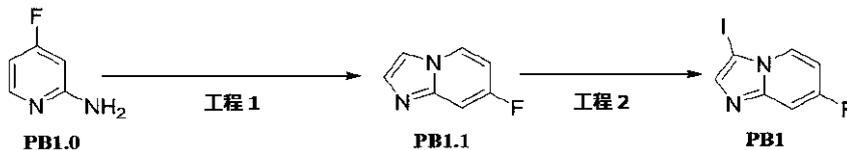
以下の実施例に示されるように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物は、以下の一般的手順に従って調製される。一般的な方法は、本発明のある特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的な方法、及び当業者に既知の他の方法は、本明細書に記載されるように、全ての化合物並びにこれらの化合物の各々のサブクラス及び種に適用され得る。本発明の追加の化合物は、当業者に既知の実施例及び方法において本明細書に記載されるものと実質的に類似した方法によって調製された。

20

【0413】

方法PB1-7-フルオロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(PB1)の調製

【化68】



30

工程-1. 7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(PB1.1)

4-フルオロピリジン-2-アミン(PB1.0) (50 g、0.44 mol、1.0当量)のエタノール(450 ml)溶液に、クロロアセトアルデヒド(50%水溶液)(300 ml、6 V)及び重炭酸ナトリウム(74.9 g、0.89 mol、2.0当量)を添加し、次いで反応物を60 で4時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物をヘキサン中35%酢酸エチルで溶出して、PB1.1 (50 g、収率82.35%)を得た MS (ES): m/z 137.16 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, DMSO): 8.62 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.96 (t, 1H)。

40

【0414】

工程2. 7-フルオロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(PB1)

7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(PB1.1) (28 g、0.20 mol、1.0当量)のクロロホルム(300 ml)溶液に、N-ヨードスクシンイミド(50.65 g、0.22 mol、1.1当量)を添加し、室温で3時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム(1000 ml)の溶液でクエンチし、酢酸エチル(600 ml x 3)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗製物を

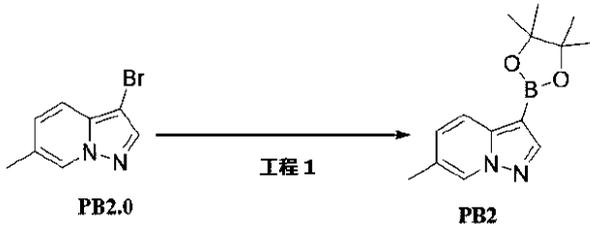
50

カラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な化合物をヘキサン中18%酢酸エチルで溶出して、PB1(30g、収率56.6%)を得た MS(ES): m/z 262.94 $[M+H]^+$ 1H NMR(400MHz, DMSO): 7.11(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.69(s, 1H), 8.36-8.39(t, 1H).

【0415】

方法PB2 - 6-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(PB2)の調製

【化69】



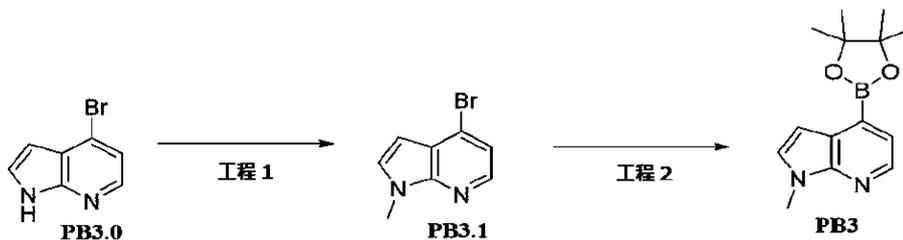
工程1. 6-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(PB2)

3-ブromo-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(PB2.0)(0.88g、0.041mol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.17g、0.012、3当量)、及びトリシクロヘキシルホスフィン(116mg、0.00041mol、0.1当量)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に、炭酸カリウム(1.7g、0.0121mol、3.0当量)を室温で加えた。反応混合物をアルゴンガスを介して20分間脱気した。20分後、酢酸パラジウム(II)(46mg、0.0002mol、0.05当量)を反応混合物に添加し、100で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水(70ml)に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチル(25ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより更に精製し、化合物をヘキサン中15%酢酸エチルで溶出して、PB2(500mg、46%)を得た。 m/z 259.5 $(M+H)^+$

【0416】

方法PB3 - 4-メチル-1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(PB3)の調製

【化70】



工程1. 4-ブromo-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(PB3.1)

三口フラスコ内で、DMF(100ml)及び60%水素化ナトリウム(8.12g、0.2030mol、2.0当量)の溶液を、窒素雰囲気下で0で20分間攪拌した。同じ反応混合物に、4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(PB3.0)(20.0g、0.0473mol、1.0当量)のDMF(50ml)溶液を添加した。反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(7.58ml、0.121mol、1.2当量)を反応混合物に添加し、室温で30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチル(300ml×3)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製PB3.1(20g、

10

20

30

40

50

定量的収率)を得た。MS (ES) : m/z 211.50 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.15 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.90 (s, 3H) .

【0417】

工程2 . 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (PB3)

4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (PB3 . 1) (10 . 0 g、0 . 047 mol、1 . 0 当量) 及び 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ - (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (11 . 99 g、0 . 0473 mol、1 . 0 当量) の 1 , 4 - ジオキサン (100 ml) 溶液に、酢酸カリウム (13 . 09 g、0 . 141 mol、3 . 0 当量) を室温で加えた。反応混合物をアルゴンガスを介して 20 分間脱気した。20 分後、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン複合体 (3 . 85 g、3 . 85 mol、0 . 1 当量) を反応混合物に添加し、90 で 2 . 5 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチル (250 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより更に精製し、化合物をヘキサン中 15 % 酢酸エチルで溶出して、PB3 (10 . 5 g、82 %) を得た。 m/z 258.5 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.32 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.39 (m, 12H) .

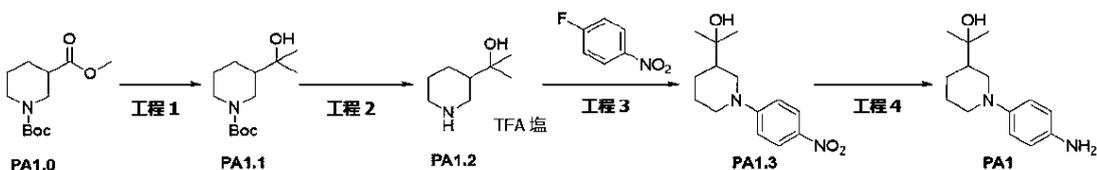
10

20

【0418】

方法 PA1 - 2 - (1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (PA1) の調製

【化71】



30

工程1 . tert - ブチル 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (PA1 . 1)

1 - (tert - ブチル) 3 - メチルピペリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレート (PA1 . 0) (5 . 2 g、21 . 2 mmol、1 . 0 当量) の - 78 で冷却した THF (30 ml) 溶液に、THF (15 . 6 ml、47 . 2 mmol、2 . 2 当量) 中の 3 . 0 M の MeMgBr を反応混合物中で滴下で加え、室温で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を 1 N HCl 中でクエンチし、EtOAc (100 ml × 3) に抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、PA1 . 1 (5 . 1 g、収率 58 %) を黄色の油として得た。MS (ES) : m/z 243.18 [M+H]⁺

40

【0419】

工程2 . 2 - (ピペリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (PA1 . 2) .

tert - ブチル 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (PA1 . 1) (7 . 8 g、32 . 1 mmol、1 . 0 当量) の DCM (80 ml) 溶液に、ジオキサン (24 ml、3 V) 中の 4 . 0 M HCl を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 ml) 中でクエンチし、酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (50 ml) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、PA1 . 2 (4 . 5 g、収率 98 . 2 %) を褐色の固体として得た。MS (E

50

S) : $m/z = 143.23 [M + H]^+$

【0420】

工程3. 2-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(PA1.3)

2-(ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(PA1.2)(4g、28mmol、1.0当量)のDMSO(50ml)溶液に、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(6.62g、37mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(34ml、198mmol、7.0当量)を添加した。反応混合物を100の温度で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温で冷却し、冷水(80ml)で希釈し、EtOAc(3×70ml)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをヘキサン(40ml)で粉砕して、PA1.3(6.65g、収率90.20%)を白色の固体として得た。MS(ES): $m/z = 264.33 [M + H]^+$

10

【0421】

工程4. 2-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(PA1)

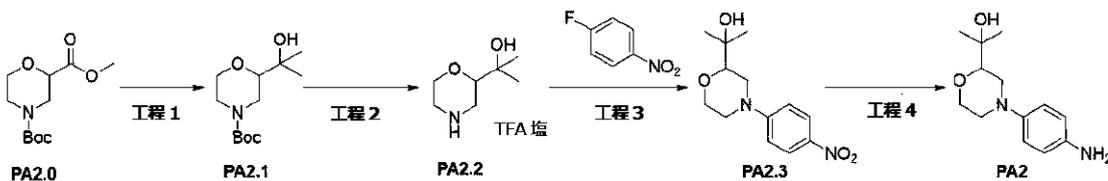
10%パラジウム炭素(3g)のメタノール(60ml)懸濁液に、2-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(PA1.3)(6.5g、0.024mol、1.0当量)を添加した。水素を、室温で4時間、反応混合物を通して連続的にパージした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、純粋なPA1(5g、定量的)を得た。MS(ES): $m/z = 293.19 [M + H]^+$

20

【0422】

方法PA2-2-(4-(4-アミノフェニル)モルホリン-2-イル)プロパン-2-オールの調製

【化72】



30

工程1. tert-ブチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)モルホリン-4-カルボキシレート(PA2.1)

4-(tert-ブチル)2-メチルモルホリン-2,4-ジカルボキシレート(PA2.0)(5.0g、20.38mmol、1.0当量)の-78で冷却したTHF(30ml)溶液に、MeMgBrのTHF(22.42ml、44.84mmol、2.2当量)3.0M溶液を滴下で加え、室温で2時間撹拌した。完了後、反応物を1NHCl中でクエンチし、酢酸エチル(100ml×3)に抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、PA2.1(4.1g、収率81.9%)を黄色の油として得た。MS(ES): $m/z = 246.18 [M + H]^+$

40

【0423】

工程2. 2-(ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(PA2.2).

tert-ブチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)モルホリン-4-カルボキシレート(PA2.1)(4.1g、16.71mmol、1.0当量)のDCM(80ml)溶液に、ジオキサン溶液(24ml、3V)中4.0MHClを添加し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。完了後、反応混合物をNaHCO₃(100ml)中でクエンチし、酢酸エチル(100ml×3)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(50ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、PA2.

50

2 (1.75 g、収率72.11%)を褐色の固体として得、これを、更に精製することなく次の工程で更に使用した。MS (ES) : $m/z = 146.4 [M+H]^+$

【0424】

工程3. 2-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール (PA2.3)

2-(ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール (PA2.2) (3.5 g、24.10 mmol、1.0当量)のDMSO (50 ml)溶液に、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (4.42 g、31.33 mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.80 g、168 mmol、7.0当量)を添加した。反応混合物を100で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温で冷却し、冷水 (80 ml)で希釈し、酢酸エチル (70 ml x 3)で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをヘキサン (40 ml)で粉碎して、PA2.3 (5.2 g、収率81.01%)を白色の固体として得た。MS (ES) : $m/z = 267.3 [M+H]^+$

10

【0425】

工程4. 2-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール (PA2)

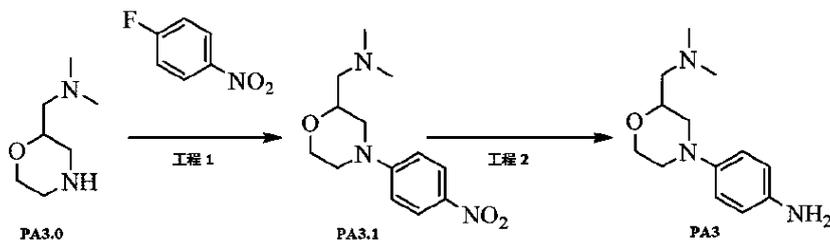
10%パラジウム炭素 (3.0 g)のメタノール (60 ml)懸濁液に、2-(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール (PA2.3) (5.0 g、0.018 mol、1.0当量)を添加した。水素を、室温で4時間、反応混合物を通して連続的にパージした。完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、純粋なPA2. (5 g、定量的)を得た。粗製残留物を、精製することなく更に使用した MS (ES) : $m/z = 237.32 [M+H]^+$

20

【0426】

方法PA3 - 4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)アニリン (PA3)の調製

【化73】



30

工程1. N,N-ジメチル-1-(4-(4-ニトロフェニル)モルホリン-2-イル)メタンアミン (PA3.1)

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2 g、14.1 mmol、1.0当量)及びN,N-ジメチル-1-(モルホリン-2-イル)メタンアミン (PA3.0) (1.7 g、17.02 mmol、1.2当量)のDMSO (20 ml)溶液に、 K_2CO_3 (5.8 g、42.3 mmol、3.0当量)及びテトラブチルアンモニウムヨード (500 mg)を添加し、120で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml x 3)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (200 ml)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な生成物をヘキサン中60%酢酸エチルで溶出して、PA3.1 (1.8 g、収率47%)を得た。MS (ES) : $m/z = 266.3 [M+H]^+$

40

【0427】

工程2. 4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)アニリン (PA3.1)

10%パラジウム炭素 (900 mg)のメタノール (20 ml)懸濁液に、N,N-ジ

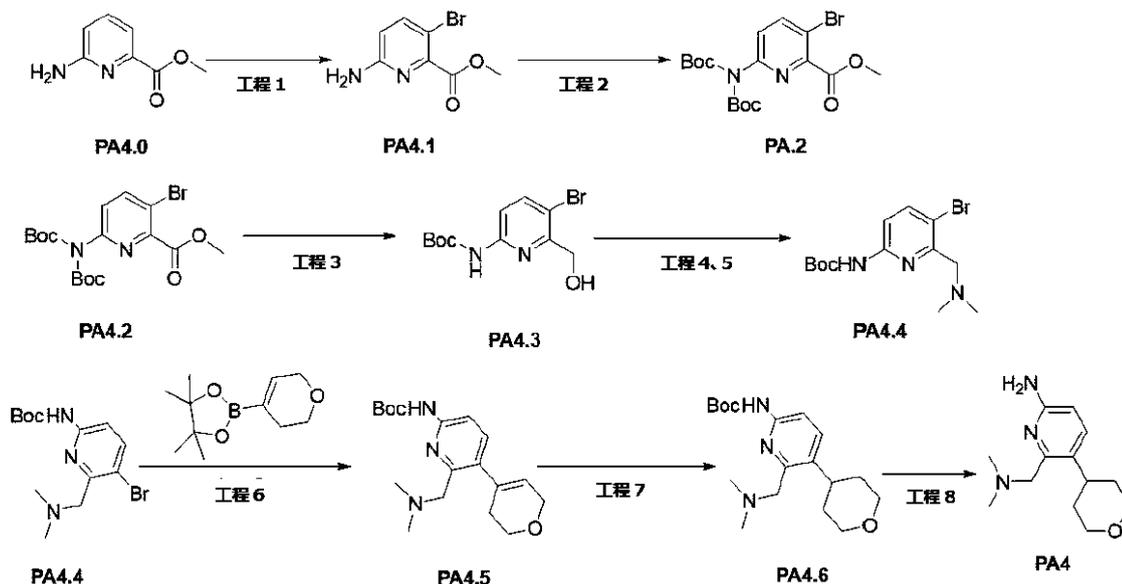
50

メチル - 1 - (4 - (4 - ニトロフェニル) モルホリン - 2 - イル) メタンアミン (P A 3 . 1) (1 . 8 g 、 6 . 9 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。水素を、室温で 4 時間、反応混合物を通して連続的にパージした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製の純粋な P A 3 を得た。粗製残留物を、精製することなく更に使用した (1 . 4 g 、 収率 8 7 %) 。 M S (E S) : m / z 2 3 6 . 4 [M + H] ⁺

【 0 4 2 8 】

方法 P A 4 - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (P A 4) の調製

【 化 7 4 】



10

20

工程 1 . メチル 6 - アミノ - 3 - プロモピコリネート (P A 4 . 1) :

メチル 6 - アミノピコリネート (P A 4 . 0) (5 0 0 g 、 3 2 8 9 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量) の A C N (1 2 . 5 L) 溶液に、N - プロモスクシンアミド (6 4 4 g 、 3 6 1 8 . 4 m m o l 、 1 . 1 当量) を室温で 3 0 分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (3 . 0 L) 中 1 0 % N a ₂ S ₂ O ₃ 溶液でクエンチし、反応混合物を蒸発させて A C N を除去した。残留物を、水 (2 0 L) 中 1 0 % N a ₂ S ₂ O ₃ 溶液で希釈し、ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチル (1 0 L × 5) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を、ヘキサン中 2 5 % 酢酸エチル (1 L × 2) で粉砕して、純粋な P A 4 . 1 を得た。生成物を同じ方法で調製した 5 0 0 g m + 2 5 0 g m + 2 5 0 g = 合計 1 . 5 k g スケールで他の 3 つのバッチと組み合わせた。 (1 3 0 0 g 、 収率 5 7 . 0 7 %) 。 M S (E S) : m / z 2 3 1 - 2 3 3 [M + 2] ⁺ , ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C L 3) : 7 . 6 6 (d , 1 H) , 6 . 5 3 (d , 1 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) . 注意 : 他の位置異性体 (メチル 6 - アミノ - 5 - プロモピコリネート) も形成され、それをシリカ精製を介して分離し、生成物をヘキサン中 2 % 酢酸エチルで溶出した。必要とされる位置異性体を ¹ H N M R 及び N O E 分析によって確認した。

30

40

【 0 4 2 9 】

工程 2 . メチル 3 - プロモ - 6 - (ピス (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピコリネート (P A 4 . 2)

メチル 6 - アミノ - 3 - プロモピコリネート (P A 4 . 1) (1 1 0 0 g 、 4 7 8 2 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量) のテトラヒドロフラン (2 0 L) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (1 1 6 . 7 g 、 9 5 6 . 5 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 及び B o c 無水物 (2 5 0 2 g 、 1 1 4 7 8 . 2 m m o l 、 2 . 4 当量) を加えた。反応混合物を 7 5 ° C で 1 . 5 時間

50

攪拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで得られた粗製物をブライン溶液（8 L）で希釈し、酢酸エチル（10 L × 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物をヘキサン中5%酢酸エチルで溶出した。物質をヘキサン（4 L）で更に再び粉碎して、純粋なPA4.2（1700 g、収率82.79%）を白色の固体として得た。MS（ES）： m/z 431 - 433 [M + 2]⁺, ¹H NMR（400 MHz, DMSO）： δ 8.32（d, 1H）, 7.61（d, 1H）, 3.90（s, 3H）, 1.40（s, 18H）。

【0430】

工程3. tert-ブチル（5-ブロモ-6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-イル）カルバメート（PA4.3） 10

メチル3-ブロモ-6-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピコリネート（PA4.2）（50 g、116.27 mmol、1.0当量）のエタノール（200 ml）溶液を、水素化ホウ素ナトリウム（26.3 g、697.6 mmol、6.0当量）で少しずつ処理し、70 で2時間攪拌した。反応完了後、エタノールを減圧下で除去し、水（200 ml）を、得られた粗製物に滴下で加えた。粗製物をDCM（150 ml × 3）で抽出し、合わせた有機層をブライン（100 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、純粋なPA4.3（27 g、収率79%）を白色の固体として提供した。粗製物を、更に精製することなく次の工程で使用した。MS（ES）： m/z 395 [M + 1]⁺, ¹H NMR（400 MHz, DMSO）： δ 7.81（d, 1H）, 7.67（d, 1H）, 7.2（d, 1H）, 5.22（d, 1H）, 4.55（t, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.77（m, 3H）, 3.55（m, 2H）, 2.28（d, 2H）, 1.87（d, 1H）, 1.41（s, 19H）

20

【0431】

工程4及び5. tert-ブチル（5-ブロモ-6-（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2-イル）カルバメート（PA4.4）

tert-ブチル（5-ブロモ-6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-イル）カルバメート（PA4.3）（22.2 g、73.2 mmol、1.0当量）及びN-Nジイソプロピルエチルアミン（33.3 g、256.3 mmol、3.5当量）のDCM（200 ml）溶液を0 で冷却し、メタンホルホルクロリド（12.5 g、109.8 mmol、1.5当量）で処理し、30分間攪拌した。完了後、反応物を水（100 ml）でクエンチし、酢酸エチル（100 ml × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過及び濃縮して、粗製物を得た。次いで粗製物をACN（200 ml）に溶解し、これに、ジメチルアミン（15 g、183.0 mmol、2.5当量）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（33.3 g、256.3 mmol、3.5当量）を加えた。反応混合物を70 で1時間加熱した。反応完了後、反応混合物を水（100 ml）でクエンチし、酢酸エチル（3 × 50 ml）に抽出した。合わせた有機層をブライン（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濾過及び濃縮して、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーによって更に精製し、純粋な生成物をヘキサン中の50%の酢酸エチルで溶出し、PA4.4（17.0 g、収率94.3%）を得た。MS（ES）： m/z 330 [M + H]⁺

30

40

【0432】

工程6. tert-ブチル（5-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2-イル）カルバメート（PA4.5）

tert-ブチル（5-ブロモ-6-（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2-イル）カルバメート（PA4.4）（50 g、151.5 mmol、1.0当量）の1,4-ジオキサソラン：水（400 ml：100 ml）溶液に、2-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（47.7 g、227.2 mmol、1.5当量）、及びリン酸三カリウム（96.3 g、

50

454.5 mmol、3.0当量)を加えた。反応混合物をN₂で15分間脱気した。同じ反応混合物に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(11.9g、15.1mmol、0.1当量)を添加し、反応混合物を140で4時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水(1L)で希釈し、酢酸エチル(2×2L)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製残留物をカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、生成物をDCM中の2.1%メタノールで溶出して、PA4.5(40g、収率79%)を得た MS(ES): m/z 334.2 [M+H]⁺

10

【0433】

工程7. tert-ブチル(6-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(PA4.6)

水酸化パラジウム(130g)のメタノール(600ml)及びTHF(40ml)懸濁液に、tert-ブチル(5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)カルバメート(PA4.5)(130g、0.38mol、1.0当量)を加えた。水素ガスを、室温で4時間、反応混合物を通してパージした。完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した(500ml×3)。濾液を減圧下で濃縮して、純粋なPA4.6(120g、91.75%)を得た。これを、更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ES): m/z 336.2 [M+H]⁺

20

【0434】

工程8. 6-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン(PA4)

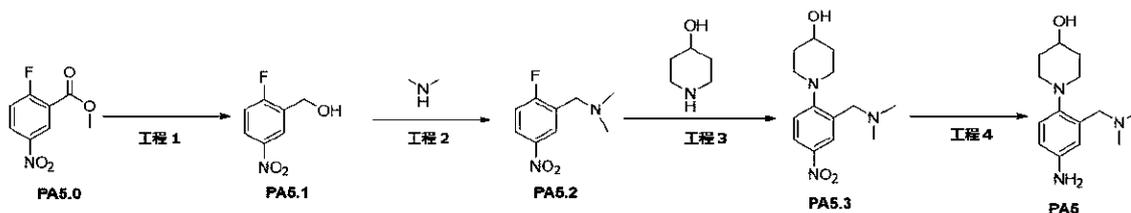
tert-ブチル(6-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(PA4.6)(120g、356.9mmol、1.0当量)のDCM(1.2L)溶液に、トリフルオロ酢酸(360ml)を滴下で加え、反応混合物を55で2時間撹拌した。完了後、反応混合物を、飽和水酸化ナトリウム溶液を使用して塩基性化し、ジシクロメタン中の10%メタノール(4×10L)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、PA4(66g、収率78.40%)を得た。これを、精製することなくさらに使用した。MS(ES): m/z 236.1 [M+H]⁺

30

【0435】

方法PA5 - 1-(4-アミノ-2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)ピペリジン-4-オール(PA5)の調製

【化75】



40

工程1. (2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メタノール(PA5.1)

テトラヒドロフラン(5ml)及びエタノール(5ml)中の、メチル2-フルオロ-5-ニトロベンゾエート(PA5.0)(10g、46.38mmol、1.0当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(7.05g、185.5mmol、4.0当量)を0で20分間少しずつ添加し、5分間撹拌した。反応混合物を室温まで温め、次いで15分間撹拌した。完了後、反応混合物を水(400ml)に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチル(200ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(100ml)で洗浄し

50

、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中の8%酢酸エチルで溶出して、PA5.1(5g、収率58.18%)を得た。MS(ES): m/z 173.3 [M+H]⁺

【0436】

工程2. 1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(PA5.2)

(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)メタノール(PA5.1)(5g、26.73mmol、1.0当量)のDCM(50ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.4g、80.2mmol、3.0当量)を室温で加えた。反応物を0℃に冷却し、塩化メシル(4.6g、40.10mmol、1.5当量)を添加し、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。完了後、反応混合物を水(50ml)で希釈し、粗製物をDCM(20ml×3)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(20ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物を、更に精製することなく次の工程で使用した。粗製物(7.5g、28.40mmol、1.0当量)、ジメチルアミン塩酸塩(5.75g、71.02mmol、2.5当量)、及びアセトニトリル(50ml)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(14.7g、113.3mmol、4.0当量)を加えた。反応混合物を100℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水(100ml)中へクエンチし、酢酸エチル(50ml×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中50%酢酸エチルで溶出して、粘着性の固体をPA5.2(5g、収率86.36%)として得た。MS(ES): m/z 199.2 [M+H]⁺

【0437】

工程3. 1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール(PA5.3)

1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(PA5.2)(1g、4.67mmol、1.0当量)のDMSO(8ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.4g、18.64mmol、4.0当量)及び4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.7g、5.6mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を120℃で20時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水(100ml)中へクエンチし、酢酸エチル(50ml×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出して、固体をPA5.3(0.8g、収率56.76%)として得た。MS(ES): m/z 280.34 [M+H]⁺

【0438】

工程4. 1-(4-アミノ-2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)ピペリジン-4-オール(PA5)

1-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール(PA5.3)(0.8g、0.28mmol、1.0当量)のメタノール(8ml)及びTHF(8ml)溶液に、酢酸(0.8ml)、ギ酸アンモニウム(0.73g、11.45mmol、4.0当量)、及び20%湿潤水酸化パラジウム炭素(0.8g)を添加した。反応混合物を水素ガス雰囲気下で室温で2.5時間攪拌した。完了後、次いで反応混合物をセライトパッド(bad)を通して濾過し、濾液をDCM(10ml)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した。化合物を、ジクロロメタンPA5中の15%メタノール(0.5g、70.01%)で溶出した。MS(ES): m/z 250.3 [M+H]⁺

【0439】

10

20

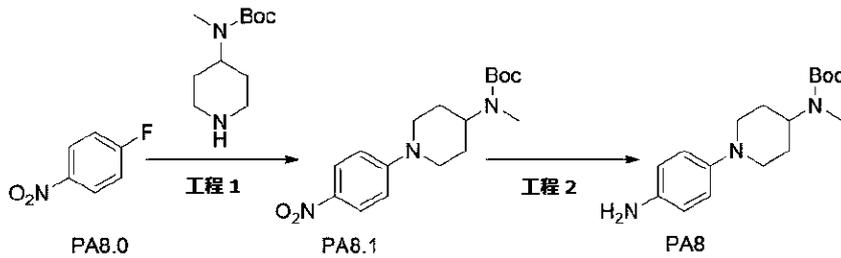
30

40

50

方法 P A 8 - 4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)アニリン (P A 8) の調製

【化 7 6】



10

工程 1 . tert - ブチルメチル (1 - (4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (P A 8 . 1)

1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (P A 8 . 0) (2 g 、 1 4 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) 及び tert - ブチルメチル (ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (3 . 6 2 g 、 1 7 . 0 2 m m o l 、 1 . 2 当量) の D M S O (2 0 m l) 溶液に、 K ₂ C O ₃ (5 . 8 g 、 4 2 . 3 m m o l 、 3 . 0 当量) 及びテトラ - n - ブチルアンモニウムヨード (5 0 0 m g) を添加し、 1 2 0 ° C で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (1 0 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (1 0 0 m l × 3) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (2 0 0 m l) で洗浄し、次いで N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な生成物をヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出して、 P A 8 . 1 (1 . 8 g 、 収率 3 7 . 8 6 %) を得た。 M S (E S) : m / z = 3 3 6 . 4 [M + H] ⁺

20

【 0 4 4 0 】

工程 2 . tert - ブチル (1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバメート (P A 8)

1 0 % パラジウム炭素 (9 0 0 m g) のメタノール (2 0 m l) 懸濁液に、 tert - ブチルメチル (1 - (4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (P A 8 . 1) (1 . 8 g 、 5 . 3 6 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。水素を、室温で 4 時間、反応混合物を通してパージした。完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した (1 5 0 m l) 。濾液を減圧下で濃縮して、粗製の純粋な P A 8 を得た。 (1 . 4 g 、 収率 8 5 . 4 1 %) M S (E S) : m / z = 3 0 6 . 4 2 [M + H] ⁺

30

【 0 4 4 1 】

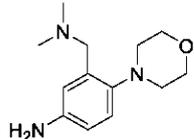
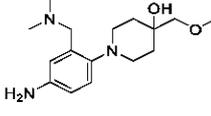
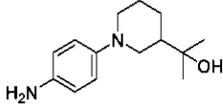
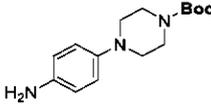
表 2 中の以下のアニリン中間体を、上に記載される中間体の方法 P A 1 ~ P A 9 のうちのいずれかに従って調製した。

40

50

【表 2】

表 2

#	構造	方法	#	構造	方法
PA6		3 - (ジメチルアミノ)メチル - 4 - モルホリノアニリン (PA5と同じ)	PA7		1 - (4-アミノ) - 2 - (ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 4 - (メトキシメチル)ピペリジン - 4 - オール (PA5と同じ)
PA9		2 - (1 - (4-アミノフェニル)ピペリジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オール (PA8と同じ)	PA10		tert-ブチル 4 - (4-アミノフェニル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (PA8と同じ)

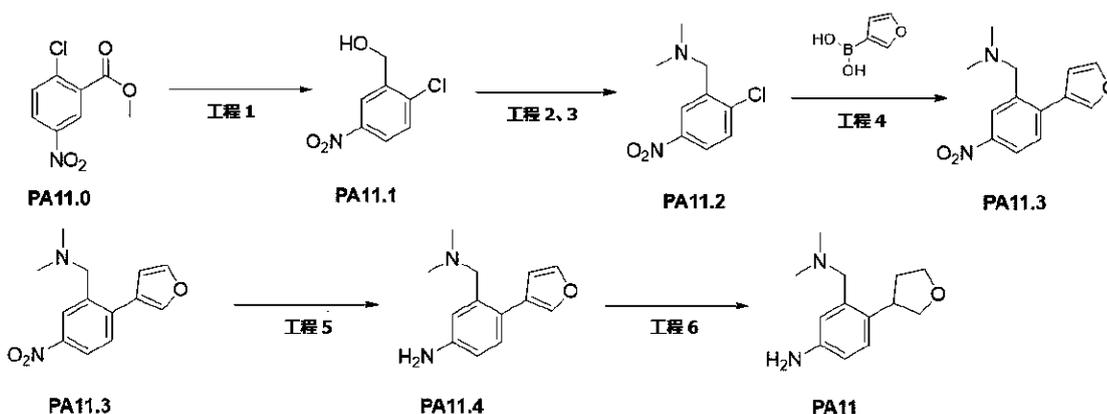
10

20

【 0 4 4 2 】

方法 P A 1 1 3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)アニリン (P A 1 1) の調製

【化 7 7】



30

工程 1 . (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)メタノール (P A 1 1 . 1)

メチル 2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾエート (P A 1 1 . 0) (2 5 . 0 g 、 1 1 6 . 2 7 m m o l 、 1 . 0 当量) のメタノール (5 0 0 m l) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 7 . 5 g 、 4 6 5 . 0 8 m m o l 、 4 . 0 当量) を 0 で少しずつ添加した。反応混合物を室温で 5 ~ 1 0 分間攪拌。完了後、反応混合物を水 (7 0 0 m l) 中でクエンチし、生成物を酢酸エチル (4 x 2 5 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (3 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中の 3 ~ 5 % 酢酸エチルで溶出して、(P A 1 1 . 1) (1 3 . 0 g 、 5 9 . 7 6 %) を得た。MS (E S) : m / z 1 8 8 . 0 1 [M + H] +

40

【 0 4 4 3 】

工程 2 及び 3 . 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (P A 1 1 . 2)

(2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル)メタノール (P A 1 1 . 1) (1 3 . 0 g 、 6 9 .

50

51 mmol、1.0当量)のDCM(130 ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(36.3 ml、208.53 mmol、3.0当量)を0 で滴下で加え、20分間攪拌し、これに続いて塩化メシル(8.0 ml、104.26 mmol、1.5当量)を0 で滴下で加えた。反応混合物を0 で20~25分間攪拌した。完了後、反応混合物を水(400 ml)でクエンチし、DCM(180 ml x 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 ml)、Na₂SO₄溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、メシル化された生成物を提供した。(18 g - 粗製物、97.76%)。MS(ES): m/z 266.2 [M+1]⁺。メシル化された上記生成物(18.0 g、67.92 mmol、1.0当量)のアセトニトリル(180 ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(35.5 ml、203.77 mmol、3.0当量)、続いてジメチルアミン塩酸塩(8.6 g、101.88 mmol、1.5当量)を室温で滴下で加えた。反応混合物を90 で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をDM水(600 ml)中でクエンチし、DCM(270 ml x 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中の50~60%酢酸エチルで溶出して、(PA11.2)(7.8 g, 53.63%)を得た。MS(ES): m/z 215.05 [M+H]⁺

10

【0444】

工程4. 1-(2-(フラン-3-イル)-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(PA11.3)

20

1-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(PA11.2)(7.8 g、36.44 mmol、1.0当量)、フラン-3-イルボロン酸(6.1 g、54.66 mmol、1.5当量)、及び炭酸カリウム(15.0 g、109.32 mmol、3.0当量)を1-4ジオキサン:エタノール:水(23.4 ml:16 ml:8 ml)中に懸濁した溶液を、窒素流で15分間脱気し、次いで[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.3 g、1.82 mmol、0.05当量)を加え、110 で1時間加熱した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(300 ml)で希釈し、酢酸エチル(120 ml x 3)に抽出した。合わせた有機層をブライン(150 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中の30~40%酢酸エチルで溶出して、(PA11.3)(5.1 g、56.99%)を得た。MS(ES): m/z 247.2 [M+H]⁺

30

【0445】

工程5. 3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-(フラン-3-イル)アニリン(PA11.4)

1-(2-(フラン-3-イル)-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(PA11.3)(5.1 g、20.73 mmol、1.0当量)のメタノール(75 ml)溶液に、20%パラジウム炭素(2.5 g)を添加した。水素を、室温で2時間、反応混合物を通してパージした。完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した(50 ml x 3)。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを、n-ペンタン(20 ml x 2)で粉砕することによって更に精製して、(PA11.4)(4.3 g、96.00%)を得た。MS(ES): m/z 217.1 [M+H]⁺

40

【0446】

工程6. 3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)アニリン(PA11)

3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-(フラン-3-イル)アニリン(PA11.4)(4.3 g、19.81 mmol、1.0当量)のメタノール:THF(35 ml:9 ml)溶液に、酢酸(3.0 ml)、続いて20%水酸化パラジウム炭素(3.0 g)及びギ酸アンモニウム(3.7 g、59.43 mmol、3.0当量)を添加した。水素

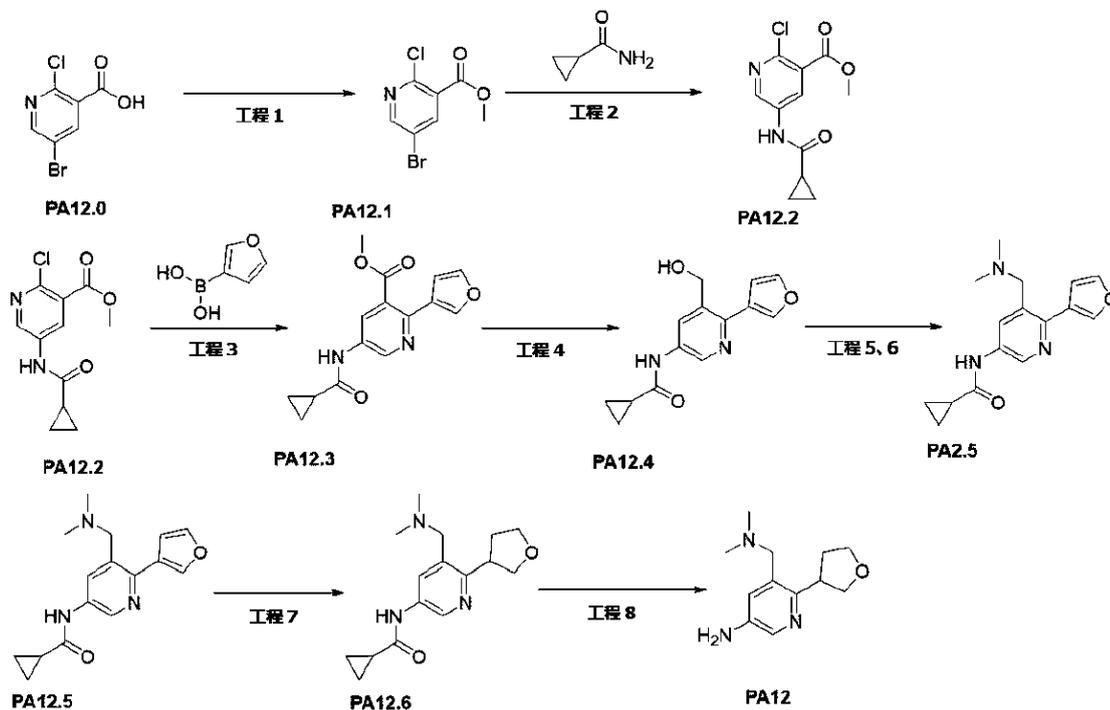
50

を、室温で1時間、反応混合物を通してパージした。完了後、反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した(50 ml × 2)。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をジクロロメタン中の3%メタノールで溶出して、(PA11)(0.2 g、5.0%)を得た。
MS(ES): m/z 221.1 [M+H]⁺

【0447】

方法PA12 5-(ジメチルアミノ)メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-3-アミン(PA12)の調製

【化78】



10

20

工程1. メチル5-プロモ-2-クロロニコチネート(PA12.1)

5-プロモ-2-クロロニコチン酸(PA12.0)(25.0 g、105.93 mmol、1.0当量)のメタノール(250 ml)溶液に、濃硫酸(5 ml)を室温で滴下で加えた。反応混合物を60℃で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を水(400 ml)に移し、生成物をDCM(150 ml × 3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(250 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中10~12%酢酸エチルで溶出して、(PA12.1)(18.0 g、67.97%)を得た。
MS(ES): m/z 251.1 [M+H]⁺

30

【0448】

工程2. メチル2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミド)ニコチネート(PA12.2)

メチル5-プロモ-2-クロロニコチネート(PA12.1)(18.0 g、72.00 mmol、1.0当量)及びシクロプロパンカルボキサミド(7.34 g、86.4 mmol、1.2当量)の1,4-ジオキサン(180 ml)溶液に、炭酸セシウム(46.8 g、144 mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で10分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3.2 g、3.6 mmol、0.05当量)及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(4.1 g、7.2 mmol、0.1当量)を添加し、100℃で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(400 ml)に移し、生成物を酢酸エチル(130 ml × 3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(200 ml

40

50

1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中20%酢酸エチルで溶出して、(PA12.2)(12.4g、67.75%)を得た。MS(ES): m/z 255.2 [M+H]⁺

【0449】

工程3. メチル5-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(フラン-3-イル)ニコチネート(PA12.3)

メチル2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミド)ニコチネート(PA12.2)(12.4g、48.81mmol、1.0当量)及びフラン-3-イルボロン酸(10.9g、97.62mmol、2.0当量)の1,4-ジオキサン:水(100ml:25ml)溶液に、リン酸三カリウム(31.0g、146.43mmol、3.0当量)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で15~20分間脱気し、次いでクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、X-Phosアミノビフェニルパラジウムクロリド(3.8g、4.88mmol、0.1当量)を添加し、反応混合物を120℃で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、水(350ml)に移し、生成物を酢酸エチル(100ml×3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液(150ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中の25%酢酸エチルで溶出して、(PA12.3)(11.1g、79.63%)を得た。MS(ES): m/z 287.1 [M+H]⁺

【0450】

工程4. N-(6-(フラン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(PA12.4)

メチル5-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(フラン-3-イル)ニコチネート(PA12.3)(11.1g、38.81mmol、1.0当量)のエタノール(120ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(8.8g、232.86mmol、6.0当量)を室温で少しずつ添加した。反応混合物を60℃で6時間撹拌した。完了後、反応混合物をブライン溶液(250ml)に移し、生成物をジクロロメタン(80ml×3)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をヘキサン中50%酢酸エチルで溶出して、(PA12.4)(8.5g、84.88%)を得た。MS(ES): m/z 259.1 [M+H]⁺

【0451】

工程5及び6. N-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-6-(フラン-3-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(PA12.5)

N-(6-(フラン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(PA12.4)(8.5g、32.94mmol、1.0当量)のTHF(85ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(17.2ml、98.82mmol、3.0当量)を0℃で滴下に加え、20分間撹拌した。メタンスルホニルクロリド(3.8ml、49.41mmol、1.5当量)を0℃で滴下に加え、0℃で45分間撹拌した。完了後、反応混合物をDM水(180ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80ml)で洗浄し、Na₂SO₄に通し、減圧下で濃縮して、メシル化された生成物を提供した。(10.0g-粗製物、90.34%)。MS(ES): m/z 337.08 [M+H]⁺。メシル化された上記生成物(10.0g、29.76mmol、1.0当量)のアセトニトリル(100ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(23.5ml、133.92mmol、4.5当量)、続いてジメチルアミン塩酸塩(4.8g、59.52mmol、2.0当量)を室温で滴下に加えた。反応混合物を90℃で2時間撹拌した。完了後、反応混合物をDM水(350ml)中でクエンチし、生成

物を酢酸エチル (90 ml × 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、化合物をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出して、(PA12.5) (5.5 g、58.57%) を得た。MS (ES): m/z 286.1 [M + H]⁺

【0452】

工程 7. N - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (PA12.6)

N - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 6 - (フラン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (PA12.5) (5.5 g、19.29 mmol、1.0 当量) のメタノール : THF (55 ml : 27.5 ml) 溶液を、ギ酸アンモニウム (4.8 g、77.16 mmol、4.0 当量)、酢酸 (2.7 ml、0.5 v)、及び 10% 水酸化パラジウム炭素 (5.5 g) で処理した。反応混合物を、20 psi で H₂ ガスの圧力下で、16 時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライトパッド (bad) を通して濾過し、ジクロロメタン中の 10% メタノールで洗浄した (3 × 50 ml)。

濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出して、(PA12.6) (3.5 g、62.75%) を得た。MS (ES): m/z 290.2 [M + H]⁺

【0453】

工程 8. 5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリジン - 3 - アミン (PA12)

N - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (PA12.6) (3.5 g、12.11 mmol、1.0 当量) のメタノール : 水 (28 ml : 7 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (3.39 g、84.77 mmol、7.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 80 で 16 時間撹拌した。完了後、反応混合物を DM 水 (120 ml) に移し、生成物をジクロロメタン中の 10% のメタノール (50 ml × 3) に抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(PA12) (0.850 g、31.76%) を得た。MS (ES): m/z 222.1 [M + H]⁺

【0454】

実施例 1. 方法 A P.

4 - ((6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c]ピリジン - 3 - オン (I - 1) の調製

10

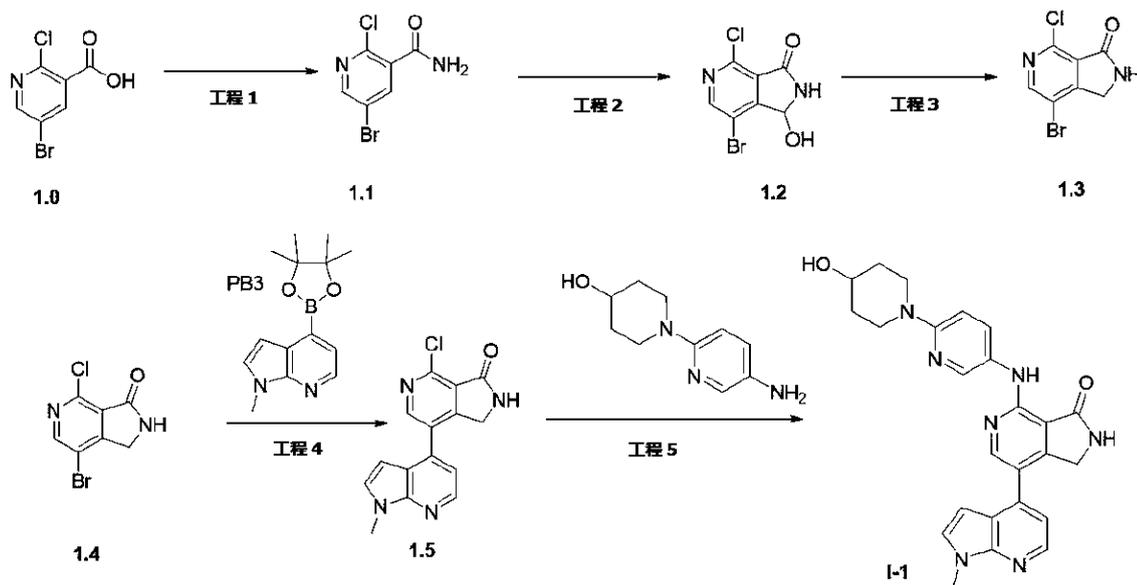
20

30

40

50

【化 7 9】



10

工程 1 . 5 - ブロモ - 2 - クロロニコチンアミド (1 . 1)

5 - ブロモ - 2 - クロロニコチン酸 (1 . 0) (5 . 0 g 、 2 1 . 1 8 m m o l) 、 D C M (1 2 5 m l) 、 及び塩化オキサリル (3 . 2 0 g 、 2 5 . 4 2 m m o l) の懸濁液に、N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 1 5 g 、 2 . 1 1 m m o l) を室温で滴下で加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌し、次いで半分体積のジクロロメタンを真空中で濃縮した。得られた残留物に、DCM 中で希釈した 7 M メタノールアンモニアの溶液を - 7 8 で添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。完了後、反応混合物を D C M (2 5 0 m l) 及び水 (5 0 0 m l) で希釈した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン (2 5 0 m l × 4) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 0 0 m l) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1 . 1) (3 . 6 g 、 収率 7 2 . 3 %) を得た。化合物を、更に精製することなく次の工程に進めた。m / z = 2 3 5 . 9 2 [M + H] ⁺ .

20

30

【 0 4 5 5 】

工程 2 . 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1 . 2)

5 - ブロモ - 2 - クロロニコチンアミド (1 . 1) (0 . 4 0 0 g 、 1 . 7 0 m m o l 、 1 . 0 当量) のテトラヒドロフラン (2 4 m l) 溶液に、N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 3 7 2 g 、 5 . 1 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を加えた。この反応混合物を、T H F 中の 1 . 0 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (4 . 2 1 m l 、 4 . 2 1 m m o l 、 2 . 5 当量) に 0 で滴下で加えた。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌した。完了後、溶液を予冷却した 2 N H C l 溶液 (7 m l) 、酢酸エチル (5 0 m l) 、及び水 (2 5 m l) で希釈した。有機相を収集し、水相を酢酸エチル (5 0 m l × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m l) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物を D C M) 中の 0 ~ 1 . 5 % M e O H で溶出して、表題化合物 (1 . 2) (0 . 3 g 、 収率 6 7 . 3 %) を得た。m / z = 2 6 3 . 9 1 [M + H] ⁺ .

40

【 0 4 5 6 】

工程 3 . 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1 . 3)

7 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1 . 2) (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 8 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の D C M (3 m l) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (1 m l) 、続いてトリエチルシラン

50

(1 ml) を室温で添加した。反応混合物を 40 で 16 時間攪拌した。完了後、溶液を水 (12 ml) で希釈し、pH 8 ~ 9 まで NaHCO₃ で塩基性化した。沈殿物が形成され、濾過によって収集された。粗製化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を DCM 中の 0 ~ 2 % MeOH で溶出して、表題化合物 (1.3) (0.02 g、収率 21.29%) を得た。m/z = 247.92 [M+H]⁺。

【0457】

工程 4. 4 - クロロ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1.4) 7 - プロモ - 4 - クロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1.3) (0.050 g、0.144 mmol、1.0 当量) の、1, 4 - ジオキサソ (3 ml) 及び水 (0.5 ml) の混合物溶液に、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (PB3) (0.037 g、0.144 mmol、1.0 当量) 及び炭酸ナトリウム (0.045 g、0.43 mmol、0.3 当量) を室温で添加し、次いで混合物全体をアルゴンで 5 分間脱気した。触媒複合体 (1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II) ジクロリド (0.011 g、0.014 mmol、0.1 当量) を反応混合物に添加し、室温で 2 分間脱気し、100 で 1 時間加熱した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチル (25 ml) 及び水 (20 ml) で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル (25 ml x 2) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (20 ml) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 2 % 勾配溶出 MeOH) によって精製して、表題化合物 (1.4) (0.045 g、収率 74.56%) を得た。m/z = 299.07 [M+H]⁺。

【0458】

工程 5. 4 - ((6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン I - 1) 4 - クロロ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (1.4) (0.300 g、1.00 mmol、1.0 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール (0.212 g、1.00 mmol、1.0 当量) 及びリン酸三カリウム (0.640 g、3.02 mmol、3.0 当量) を室温で添加し、次いで混合物全体をアルゴンで 10 分間脱気した。触媒複合体 [(2 - ジ - シクロヘキシルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (0.091 g、0.10 mmol、0.1 当量) を反応混合物に加え、110 で 20 分間加熱した。完了後、反応混合物を酢酸エチル (20 ml) で希釈し、水 (15 ml) 及びブライン (15 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を、カラム: SUNFIRE C18 (150 x 19) mm 5 μ、移動相: 緩衝液として水 / アセトニトリル中 0.1 % トリフルオロ酢酸 (TFA)、流量 1.3 ml / 分、勾配 0 ~ 34 分を使用する分取 HPLC によって精製し、得られた画分を凍結乾燥して、I - 1 の TFA 塩を得た。塩をメタノール (3 ml) に溶解し、テトラルキル炭酸アンモニウムポリマー結合 (塩基性樹脂) で中和して、表題化合物 (I - 1) の遊離塩基 (15 mg、3.28%) を単離した。m/z = 456.21 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 2H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98 - 3.97 (m, 2H), 3.95 -

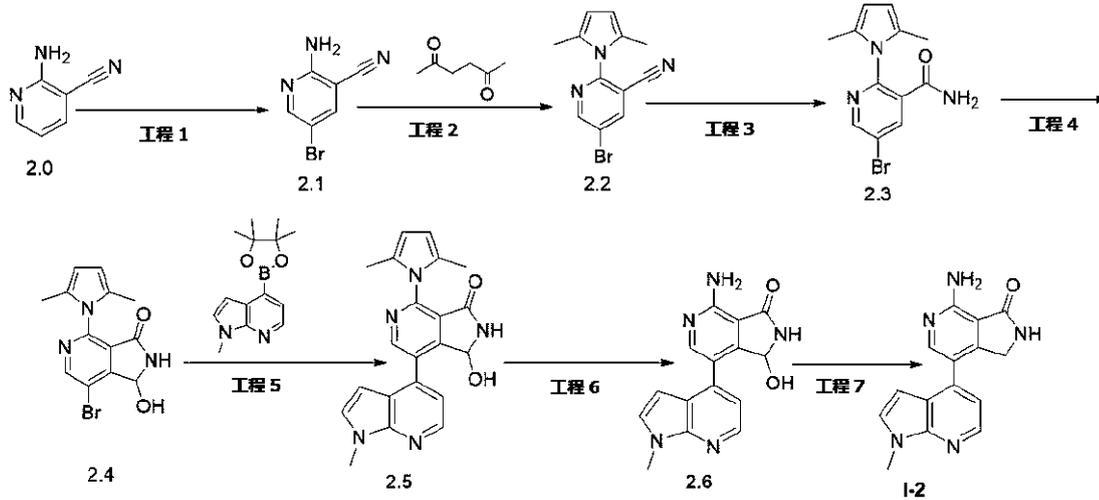
3.81 (m, 3H), 3.67 - 3.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H).

【0459】

実施例2. 方法B P

1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-2)の調製

【化80】



10

20

工程1. 2-アミノ-5-ブロモニコチノニトリル(2.1)

2-アミノニコチノニトリル(2.0)(25g、209.907mmol)のAcOH(500ml)溶液に、炭酸ナトリウム(2.309g、230.89mmol)を加え、AcOH(500ml)中の希釈Br₂(37.0g、290.89mmol)を室温で反応混合物に滴下で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷冷水(1000ml)に注ぎ、沈殿物を濾過により収集した。固体を水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、白色の固体として(2.1)(35g、84.22%)を得た
m/z = 199.04 [M+H]⁺

30

【0460】

工程2. 5-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ニコチノニトリル(2.2)

2-アミノ-5-ブロモニコチノニトリル(2.1)(35g、176.749mmol、1.0当量)のトルエン(550ml)溶液に、ヘキサン-2,5-ジオン(30.3g、265.125mmol、1.5当量)及びp-トルエンスルホン酸(1.01g、5.302mmol、0.2当量)を室温で添加した。反応混合物を140で16時間攪拌して、ディーン・スターク装置によって水(14ml)を除去した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、トルエンを減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル(500ml)及び水(800ml)で希釈した。有機相を収集し、水相を酢酸エチル(2×500ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(2.2)(45.00g、収率92.20%)を得た。化合物を精製することなく次の工程に進めた。m/z = 277.14 [M+H]⁺,

40

【0461】

工程3. 5-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ニコチンアミド(2.3)

5-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ニコチノニトリル(2.2)(45g、162.96mmol、1.0当量)のDMSO(450ml)溶

50

液に、炭酸カリウム (67.5 g、488.88 mmol、3.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 60 で 40 分間攪拌した。H₂O₂ (92.4 ml、814.804 mmol、5.0 当量) を 60 で反応混合物に滴下で加え、次いで反応混合物を室温に冷却し、3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、水 (800 ml) で洗浄した。有機層を別個に収集し、水相を酢酸エチル (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 0.5 % 勾配溶出 MeOH) によって精製して、表題化合物 (2.3) (40.0 g、83.44 %) を得た。m/z = 295.15 [M + H]⁺。

【0462】

10

工程 4. 7 - プロモ - 4 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (2.4)

5 - プロモ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) ニコチンアミド (2.3) (2 g、6.779 mmol、1.0 当量) の THF (100 ml) 溶液に、THF [https://en.wikipedia.org/wiki/Lithium_bis\(trimethylsilyl\)amide](https://en.wikipedia.org/wiki/Lithium_bis(trimethylsilyl)amide) (27.1 ml、27.1186 mmol、4.0 当量) 中 1.0 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを窒素雰囲気下で -65 で添加した。反応混合物を -65 で 1 時間攪拌し、次いで N, N - ジメチルホルムアミド (2.3 ml、33.898 mmol、5.0 当量) を -65 で反応混合物に滴下で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。完了後、溶液を冷希釈 1 N HCl 溶液 (150 mL) 及び酢酸エチル (150 mL) で希釈した。有機相を別個に収集し、水相を酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 75 % 勾配溶出酢酸エチル) によって精製して、表題化合物 (2.4) (0.33 g、15.20 %) を得た。m/z = 323.16 [M + H]⁺。

20

【0463】

工程 5. 4 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (2.5)

30

7 - プロモ - 4 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (2.4) (0.500 g、1.552 mmol、1.0 当量) の 1, 4 - ジオキサソ (5 ml) 溶液に、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (0.48 g、1.863 mmol、1.2 当量)、炭酸カリウム (0.860 g、6.211 mmol、4.0 当量) 及び水 (1 ml) を加えた。反応混合物をアルゴンで 15 分脱気し、次いでクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (0.122 g、0.155 mmol、0.1 当量) を加えた。反応混合物を、110 の温度で 20 分間、マイクロ波中で攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (2.5) (0.367 g、63.33 %) を得た。化合物を精製することなく次の工程に進めた。m/z = 374.42 [M + H]⁺。

40

【0464】

工程 6. 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - オン (2.6)

4 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H -

50

ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(2.5)(0.400g、1.07mmol、1.0当量)のエタノール：水(40ml：14ml)溶液に、トリエチルアミン(0.6ml、4.28mmol、4.0当量)及びNH₂OH・HCl(1.10g、16.05mmol、15.0当量)を室温で添加した。反応混合物を80で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル(50ml)及び水(25ml)で希釈した。有機相を別個に収集し、水相を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~5%勾配溶出MeOH)によって精製して、表題化合物(2.6)(0.270g、85.36%)を得た。m/z = 296.30 [M+H]⁺.

10

【0465】

工程7. 4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-2) 4-アミノ-1-ヒドロキシ-7-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(2.6)(0.170g、0.57mmol、1.0当量)のトリフルオロ酢酸(3ml)溶液に、トリエチルシラン(3ml)を添加した。反応混合物を80で16時間加熱した。完了後、反応混合物を留出し、固体降下物のために飽和NaHCO₃で塩基性化し、これを濾過によって収集した。粗製固体生成物を、カラム：SUNFIRE C18(250×19)mm 5u、移動相：緩衝液として水/アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)、流量15ml/分、勾配0~38分を使用する分取HPLCによって精製し、得られた画分を凍結乾燥して、I-2のTFA塩を得た。塩をメタノール(3ml)に溶解し、テトラルキル炭酸アンモニウムポリマー結合(塩基性樹脂)で中和して、遊離塩基を単離して、表題化合物(I-2)(24mg、14.93%)を得た。m/z = 280.30 [M+H]⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO): 8.54(s, 1H), 8.350 - 8.297(m, 2H), 7.59 - 7.58(m, 1H), 7.22 - 7.21(d, J = 4.8Hz, 1H), 6.88(s, 2H), 6.49 - 6.48(m, 1H), 4.45(s, 2H), 3.87(s, 3H).

20

【0466】

実施例3. 方法CP

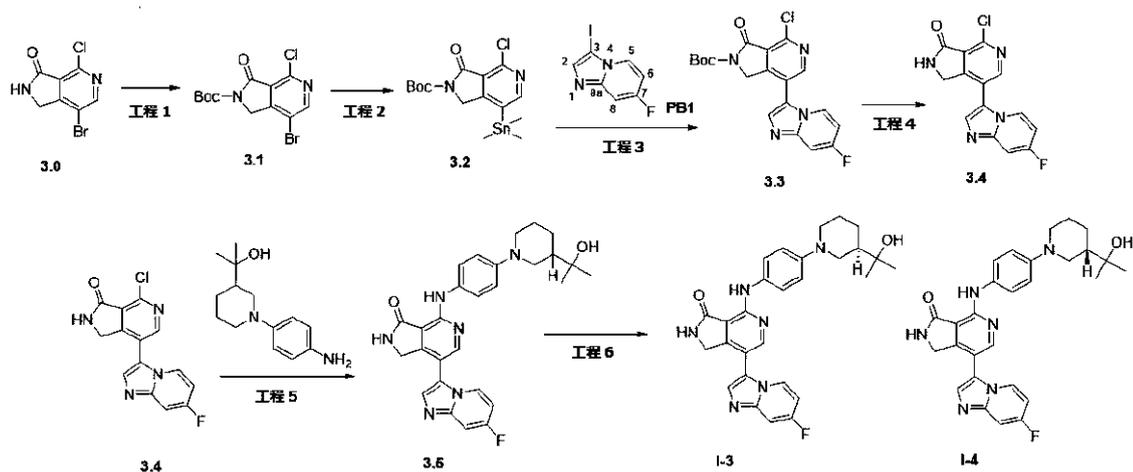
(R)-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-((4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-3)及び(S)-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-((4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-4)の調製

30

40

50

【化 8 1】



10

工程 1 . tert - ブチル 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 . 1)

ジオキサン (2 5 0 m l) 中の 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (3 . 0) (5 g 、 2 0 . 2 4 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 2 4 g 、 2 . 0 2 4 m m o l 、 0 . 1 当量) 及び Boc 無水物 (5 . 0 g 、 2 3 . 2 7 m m o l 、 1 . 1 5 当量) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (3 0 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (2 5 0 m l × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製残留物をヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 . 1 (5 . 5 g 、 収率 7 8 . 3 2 %) を白色の固体として得た。MS (ES) : m / z 3 4 7 - 3 4 9 [M + 2] ⁺

20

【 0 4 6 7 】

工程 2 . tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (トリメチルスタンニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 . 2)

tert - ブチル 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 . 1) (0 . 5 0 0 g 、 1 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) のトルエン (8 m l) 溶液に、ヘキサメチルジチン (0 . 7 1 2 g 、 2 . 1 7 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。N₂ 下で 1 5 分間脱気した後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0 . 0 5 1 g 、 0 . 0 7 2 m m o l 、 0 . 0 5 当量) を添加した。反応物を 1 1 5 °C で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1 0 0 m l) 及び水 (5 0 m l) で希釈した。有機層を別個に収集し、水相を酢酸エチル (3 0 m l × 2) で更に再び抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中の 9 % 酢酸エチル勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3 . 2) (0 . 3 0 0 g 、 収率 4 8 . 3 %) を得た。MS (ES) : m / z = 4 3 1 . 5 [M + 2] ⁺

30

40

【 0 4 6 8 】

工程 3 . tert - ブチル 4 - クロロ - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 . 3)

tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (トリメチルスタンニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 . 2) (0 . 5 0 0 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) の DMF (8 m l) 溶液に、7 - フルオロ - 3 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (PB1) (0 . 3 0 3 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。N₂ で 1 5 分間脱気した後、テトラキス (トリフェニル

50

ホスフィン)パラジウム(0)(0.066g、0.05mmol、0.05当量)及びCuI(0.022g、0.115mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物を105で1.5時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温で冷却し、酢酸エチル(20ml)及び水(15ml)で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル(30ml×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中50%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物3.3(0.380g、収率81.4%)を得た MS(ES): m/z 402.8 [M+H]⁺

【0469】

工程4. 4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(3.4) 10

DCM(15ml)中へのtert-ブチル4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(3.3)(0.920g、2.2mmol、1.0当量)の溶液に、0で、ジオキサン(5ml)中の4.0M HClを添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を使用して中和し、DCMで抽出して、3.4(0.600g、84.05%)を得た MS(ES): m/z 302.6 (M+H).

【0470】

工程5. 7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(3.5) 20

4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(3.4)(0.100g、0.33mmol、1.0当量)のDMF(3ml)溶液に、2-(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-3-イル)プロパン-2-オール(0.065g、0.33mmol、1.0当量)及びK₃PO₄(0.210g、0.99mmol、3.0当量)を添加した。N₂下で15分間脱気した後、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(0.030g、0.03mmol、0.1当量)を添加した。次いで、反応混合物を80で1.5時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100ml)及び水(50ml)で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル(30ml×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.5(0.060g、36.2%)を得た MS(ES): m/z 500.5 [M+H]

【0471】

工程6. R)-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-3)及び(S)-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-4)の分離 40

化合物3.5(60mgラセミ)を、Shimadzu LC-20AP及びUV検出器で分離した。使用したカラムはCHIRALPAK IB-N(250*21.0)mm、5ミクロンであり、カラム流量は20.0ml/分であった。移動相は、(A)n-ヘキサン中の0.1%のDEA、(B)プロパン-2-オール:メタノール(50:50)中の0.1%のDEAで、I-3(25mg)及びI-4(24mg)を得た。立体 50

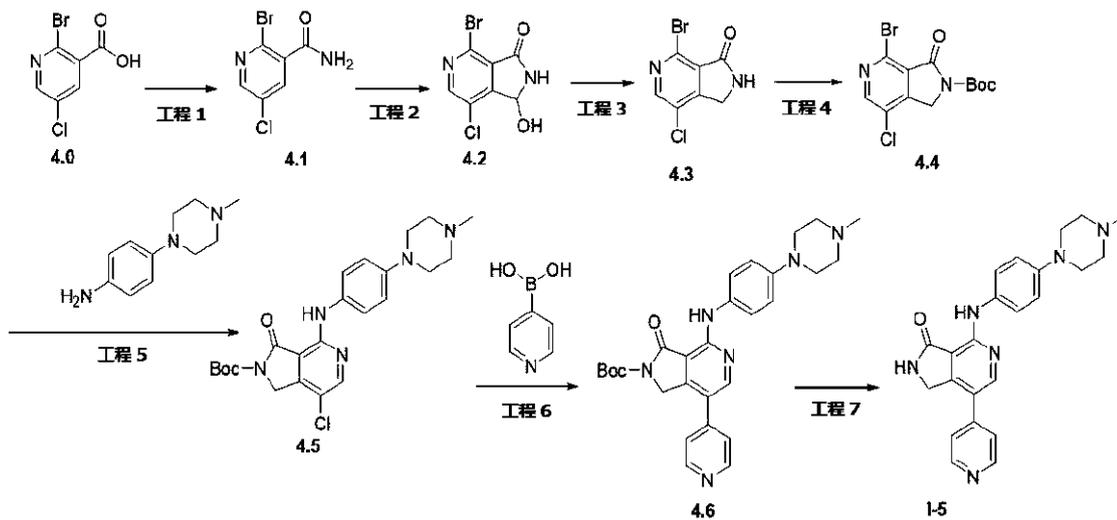
化学を任意に割り当てた。I - 3 MS (ES) : m/z 500.5 [M+H] (薄い褐色として)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.6, 5.7$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 5H)。I - 4 : MS (ES) : m/z 500.5 [M+H] (薄い褐色として)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.6, 5.7$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 5H)。

【0472】

実施例4．方法DP。

4 - ((6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 5) の調製

【化82】



工程1．2 - ブロモ - 5 - クロロニコチンアミド (4 . 1)

2 - ブロモ - 5 - クロロニコチン酸 (4 . 0) (5 . 0 g 、 2 1 . 1 8 m m o l 、 1 . 0 当量) のジクロロメタン (1 2 5 m L) 懸濁液に、塩化オキサリル (3 . 2 0 g 、 2 5 . 4 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加し、続いて N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 1 5 g 、 2 . 1 1 m m o l 、 0 . 1 当量) を室温で滴下で添加した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで半分体積のジクロロメタンを真空中で濃縮した。得られた残留物に、DCM (3 0 m l) 中で希釈した7 Mメタノールアンモニア (1 0 m l) の溶液を - 7 8 で添加した。次いで反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応完了後、溶液をDCM (2 5 0 m l) 及び水 (5 0 0 m l) で希釈した。有機相を収集し、水相をDCM (2 5 0 m l x 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、次いで Na₂

SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(4.1)(3.6g、収率72.3%)を得た。化合物を、更に精製することなく次の工程に進めた。m/z = 235.92 [M+H]⁺。

【0473】

工程2. 4-ブロモ-7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(4.2)

2-ブロモ-5-クロロニコチンアミド(4.1)(0.400g、1.70mmol、1.0当量)のTHF(24ml)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.372g、5.10mmol、3.0当量)を加えた。この反応混合物をLiHMDS(4.21ml、4.21mmol、2.5当量)に0で滴下で加えた。反応混合物を0で3時間撹拌した。完了後、溶液を予冷却した2N HCl溶液(7ml)、酢酸エチル(50ml)、及び水(25ml)で希釈した。有機相を収集し、水相を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~1.5%勾配溶出MeOH)によって精製して、表題化合物(4.2)(0.3g、収率67.3%)を得た。m/z = 263.91 [M+H]⁺。

【0474】

工程3. 4-ブロモ-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(4.3)

4-ブロモ-7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(4.2)(0.100g、0.380mmol)のジクロロメタン(3ml)懸濁液に、トリフルオロ酢酸(1ml)、続いてトリエチルシラン(1ml)を室温で添加した。反応混合物を40で16時間撹拌した。完了後、溶液を水(12ml)で希釈し、pH8~9までNaHCO₃で塩基性化した。沈殿物が形成され、濾過によって収集された。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~2%勾配溶出MeOH)によって精製して、表題化合物(4.3)(0.02g、収率21.29%)を得た。m/z = 247.92 [M+H]⁺。

【0475】

工程4. tert-ブチル4-ブロモ-7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(4.4)

4-ブロモ-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(4.3)(5g、20.24mmol、1.0当量)のジオキサン(250ml)溶液に、ジメチルアミノピリジン(0.24g、2.024mmol、0.1当量)及びBoc無水物(5.0g、23.27mmol、1.15当量)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。完了後、形成された固体沈殿物を反応混合物中に溶解した。次いで、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製物を得、これをヘキサン中5%酢酸エチルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4.4(5.5g、収率78.32%)を白色の固体として得た。MS(ES): m/z 347-349 [M+2]⁺

【0476】

工程5. tert-ブチル4-ブロモ-7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(4.5)

tert-ブチル4-ブロモ-7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(4.4)(0.130g、0.373mmol、1.0当量)のトルエン(2ml)溶液に、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.085g、0.448mmol、1.2当量)及び炭酸カリウム(0.154g、1.19mmol、3.0当量)を室温で加えた。混合物をアルゴンで10分間脱気し、キサントホス(0.043g、0.074mmol、0.2当量)及びPd₂dba₃(0.034g、0.037mmol、0.1当量)を反応混合物に添加し、室温で5分間脱気し、続いて110で30分間加熱した。完了後、反応混合物を

水 (3 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m l × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 5 m l) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ジクロロメタン中の10%メタノールによるカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4 . 5) (0 . 1 1 5 g、収率 6 7 . 1 4 %) を得た。m / z = 4 5 8 . 5 [M + H]⁺,

【 0 4 7 7 】

工程 6 . tert - ブチル 4 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソ - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (4 . 6)

tert - ブチル 4 - プロモ - 7 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (4 . 5) (0 . 1 1 5 g、0 . 2 5 1 m m o l、1 . 0 当量) の 1 , 4 - ジオキサソ (1 . 5 m l) 及び水 (0 . 5 m l) の溶液に、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (0 . 0 3 7 g、0 . 2 5 1 m m o l、1 . 0 当量) 及びリン酸三カリウム (0 . 1 5 9 g、0 . 7 5 m m o l、3 . 0 当量) を室温で加えた。混合物をアルゴンで5分間脱気した。触媒複合体クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) (0 . 0 1 9 g、0 . 0 2 5 m m o l、0 . 1 当量) を反応混合物に添加し、室温で2分間脱気し、次いで100 で25分間加熱した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチル (2 5 m l) 及び水 (2 0 m l) で希釈した。有機層を別個に収集し、水相を酢酸エチル (2 5 m l × 2) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (2 0 m l) で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物をカラムクロマトグラフィー (D C M 中の 0 ~ 2 % 勾配溶出 M e O H) によって精製して、化合物 (4 . 6) (0 . 0 5 5 g、収率 4 3 . 7 5 %) を得た。m / z = 5 0 1 . 2 [M + H]⁺.

【 0 4 7 8 】

工程 7 . 4 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 5)

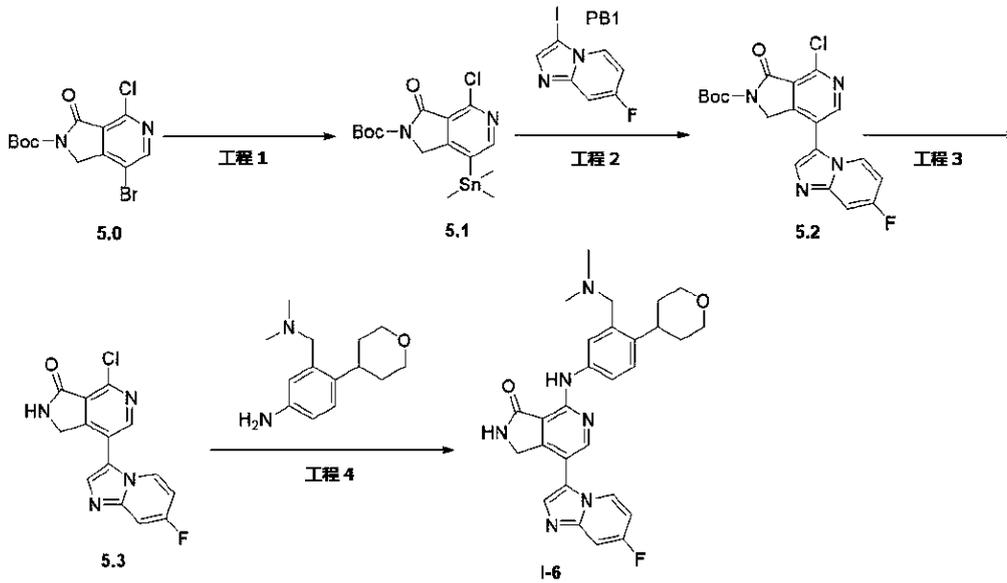
tert - ブチル 4 - プロモ - 7 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (4 . 6) (0 . 0 5 5 g、0 . 2 5 1 m m o l、1 . 0 当量) のジクロロメタン (2 m l) 溶液に、ジオキサソ中の 4 M H C l (1 m l、0 . 5 v) を室温で加えた。完了後、反応混合物を D C M (2 0 m l) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m l) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製物を提供し、これをジクロロメタン中の 1 0 % メタノールによるカラムクロマトグラフィーによって精製して、(I - 5) (0 . 0 1 8 g、収率 4 0 . 9 1 %) を得た。m / z = 4 0 1 . 3 [M + H]⁺. 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 2 2 2 (s , 1 H) , 8 . 9 6 0 (s , 1 H) , 8 . 6 4 4 (d , J = 6 . 4 , 2 H) , 8 . 5 6 7 (s , 1 H) , 7 . 6 6 8 - 7 . 6 5 4 (m , 4 H) , 6 . 9 6 5 (d , J = 9 . 2 H z , 2 H) , 4 . 7 2 0 (s , 2 H) , 3 . 3 3 5 (s , 1 H) , 3 . 1 8 9 - 3 . 0 9 7 (m , 4 H) , 2 . 5 3 8 - 2 . 5 0 6 (m , 3 H) , 2 . 2 4 1 (s , 3 H) .

【 0 4 7 9 】

実施例 5 . 方法 E P

4 - ((3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 6) の調製

【化 8 3】



10

工程 1 . tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (トリメチルスタニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (5 . 1) 20

tert - ブチル 7 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (5 . 0) (0 . 5 0 0 g 、 1 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) のトルエン (8 m l) 溶液に、ヘキサメチルジチン (0 . 7 1 2 g 、 2 . 1 7 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。N₂ 下で 1 5 分間脱気した後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (0 . 0 5 1 g 、 0 . 0 7 2 m m o l 、 0 . 0 5 当量) を添加した。反応混合物を 1 1 5 で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1 0 0 m l) 及び水 (5 0 m l) で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル (3 0 m l × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中 9 % 酢酸エチル勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、(5 . 1) (0 . 3 0 0 g 、 収率 4 8 . 3 %) を得た。MS (ES) : m / z = 4 3 1 . 5 - 4 3 3 . 1 [M + 2] + 30

【 0 4 8 0 】

工程 2 . tert - ブチル 4 - クロロ - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (5 . 2) 40

tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (トリメチルスタニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (5 . 1) (0 . 5 0 0 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) の DMF (8 m l) 溶液に、7 - フルオロ - 3 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (PB1) (0 . 3 0 3 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した。N₂ で 1 5 分間脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 6 6 g 、 0 . 0 5 m m o l 、 0 . 0 5 当量) 及び CuI (0 . 0 2 2 g 、 0 . 1 1 5 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加した。1 0 5 で 1 . 5 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (2 0 m l) 及び水 (1 5 m l) で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル (3 0 m l × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (1 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中 5 0 % 酢酸エチル勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 5 . 2 (0 . 3 8 0 g 、 8 1 . 4 %) を得た MS (ES) : m / z 4 0 3 . 8 [M + H] + 50

【0481】

工程3. 4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(5.3)

5.2(0.920g、2.2mmol、1.0当量)のDCM(15ml)溶液に、0で、ジオキサン(5ml)中の4.0M HClを添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を使用して中和し、DCM(40ml×3)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、5.3(0.600g、収率84.05%)を得た。得られた粗製物を、更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ES): m/z 303.6(M+H).

【0482】

工程4. 4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)アミノ)-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-6)

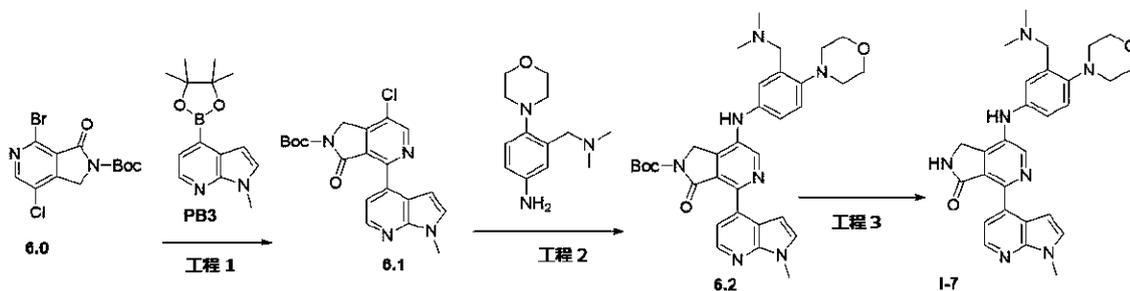
4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(5.3)(0.140g、0.46mmol、1.0当量)のDMSO(3ml)溶液に、3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アニリン(0.108g、0.46mmol、1.0当量)及びK₃PO₄(0.252g、1.387mmol、3.0当量)を添加した。N₂下で15分間脱気した後、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(0.041g、0.04mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物を80で1.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50ml)及び水(50ml)で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物をDCM中の2%メタノールで溶出して、I-6(0.040g、収率18.61%)を得た MS(ES): m/z 501.5[M+H] 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.263(s, 1H), 9.941(s, 1H), 8.529-8.496(t, J=6.4, 13.2Hz, 2H), 7.928-7.902(dd, J=4.0, 8.4Hz, 1H), 7.822(s, 1H), 7.560-7.529(dd, J=2.4, 10.0Hz, 1H), 7.485(d, J=2.0Hz, 1H), 7.292(d, J=8.4Hz, 1H), 4.416(s, 2H), 3.952(d, J=9.6, 2H), 3.466-3.340(m, 4H), 3.144(s, 1H), 2.192(s, 6H), 1.719-1.598(m, 4H).

【0483】

実施例6. 方法FP

4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-(モルホリノフェニル)アミノ)-7-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(I-7)の調製

【化84】



10

20

30

40

50

- 工程 1 . tert - ブチル 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (6 . 1)
- tert - ブチル 4 - プロモ - 7 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (6 . 0) (0 . 5 g 、 1 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (P B 3) (0 . 3 7 0 g 、 1 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 リン酸三カリウム (0 . 9 1 g 、 4 . 3 2 m m o l 、 3 . 0 e q) の 1 , 4 - ジオキサン : 水 (8 m l : 2 m l) 溶液を脱気し、
N₂ で 1 5 分間パージした。 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジ
クロロパラジウム (I I) (0 . 0 1 1 g 、 0 . 1 4 m m o l 、 0 . 1 当量) を加え、マ
イクロ波中で 1 1 0 で 2 0 分間攪拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水 (6 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m l × 3) で抽出し、合わせた有機抽出物をブ
ライン (3 0 m l) で洗浄し、次いで N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した
。粗製残留物を、ジクロロメタン中 2 . 0 % 勾配溶出メタノールによってカラムクロマト
グラフィーによって精製して、純粋な (6 . 1) (0 . 4 2 5 g 、 7 4 . 8 %) を得た
M S (E S) : m / z 3 9 9 [M + H]⁺
【 0 4 8 4 】
- 工程 2 . tert - ブチル 7 - ((3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 4 - モルホリ
ノフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
イル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カ
ルボキシレート (6 . 2)
- tert - ブチル 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
- 4 - イル) - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン
- 2 - カルボキシレート (6 . 1) (0 . 2 5 g 、 0 . 6 2 8 m m o l 、 1 . 0 当量) 、
3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 4 - モルホリノアニリン (0 . 1 5 0 g 、 0 . 6 2
8 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 K₂ C O₃ (0 . 2 6 g 、 1 . 8 8 m m o l 、 3 . 0 当量)
の 1 , 4 - ジオキサン (5 m l) 溶液を N₂ 流下で脱気した。1 5 分後、キサントホス (0 . 0 7 2 g 、 0 . 1 2 5 m m o l 、 0 . 2 当量) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジ
パラジウム (0) (0 . 0 6 g 、 0 . 0 6 2 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、反応
物を 1 1 0 に加熱し、1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、次いで水
(5 0 m l) で及び酢酸エチル (3 × 2 0 m l) とともに希釈し、合わせた有機抽出物を
ブライン (5 0 m l) で洗浄し、次いで N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮
した。粗製残留物をヘキサン中の 5 0 % 勾配溶出酢酸エチルによってカラムクロマトグラフィ
ーによって精製して、(6 . 2) (0 . 2 g 、 5 3 . 3 8 %) を褐色の固体として得
た。M S (E S) : m / z = 5 9 8 [M + H]⁺
【 0 4 8 5 】
- 工程 3 . 7 - ((3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 4 - モルホリノフェニル) アミ
ノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 -
ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 7)
(6 . 2) (0 . 2 g 、 0 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の D C M (5 m l) 溶液に、ジ
オキサン中の 4 M H C l (0 . 8 m l 、 3 . 3 5 m m o l 、 3 . 0 当量) を 0 で滴下
で加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和重炭酸ナ
トリウム溶液を使用して塩基性化し、次いでジクロロメタン中の 1 0 % メタノール (2 0
m l × 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを、カ
ラム : S U N F I R E C 1 8 (2 5 0 × 1 9) m m 5 u 、移動相 : 緩衝液として水
/ アセトニトリル中 0 . 1 % ギ酸 (F A) 、流量 1 6 m l / 分、勾配 0 ~ 3 8 分を使用す
る p r e p a r a t i v e H P L C によって精製し、得られた画分を凍結乾燥して、I - 7
のギ酸塩 (f o r m a t s a l t) を得た。塩をメタノール (3 m l) に溶解し、テト
ラルキル炭酸アンモニウムポリマー結合 (塩基性樹脂) で中和して、遊離塩基を単離して

、固体として I - 7 (0 . 0 4 g、2 4 . 0 2 %) を提供した。MS (ES) : $m/z = 498 [M+H]^+ + 1H$ NMR (400 MHz, DMSO - d6) 9 . 2 8 5 (s, 1 H), 8 . 9 4 0 (s, 1 H), 8 . 5 1 9 (s, 1 H), 8 . 3 2 9 (d, $J = 4 . 8$ Hz, 1 H), 7 . 9 5 7 - 7 . 9 0 5 (dd, $J = 2 . 0, 8 . 8$, 1 H), 7 . 6 1 3 (d, $J = 7 . 6$ Hz, 1 H), 7 . 5 7 2 (d, $J = 2 . 8$ Hz, 1 H), 7 . 2 7 6 (d, $J = 4 . 8$ Hz, 1 H), 7 . 1 3 6 (d, $J = 8 . 8$, 1 H), 6 . 5 3 7 (d, $J = 3 . 6$, 1 H), 4 . 5 3 6 (s, 2 H), 3 . 8 7 3 (s, 3 H), 3 . 7 4 1 (s, 4 H), 3 . 4 7 0 (s, 2 H), 2 . 8 8 9 (d, $J = 4 . 0$ 2 H), 2 . 2 1 6 (s, 6 H) .

【 0 4 8 6 】

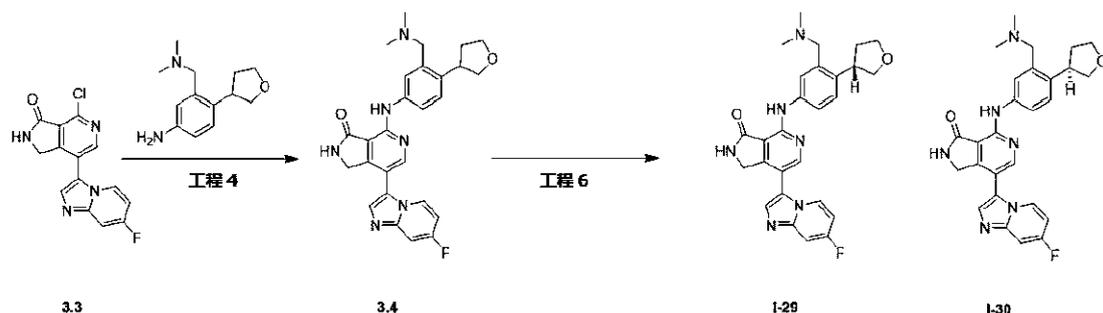
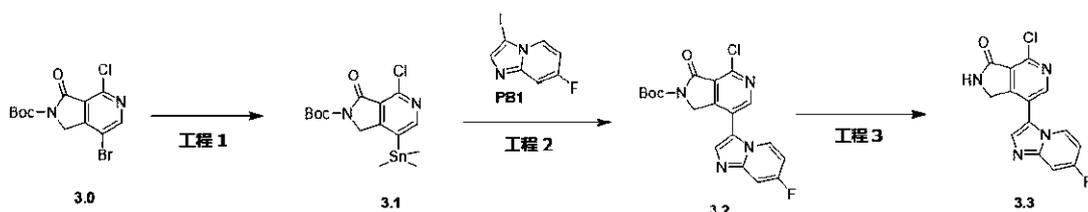
10

実施例 7 . 方法 G P .

(S) - 4 - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 2 9) 及び (R) - 4 - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 3 0) の調製

【 化 8 5 】

20



30

工程 1 . tert - ブチル 4 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (トリメチルスタニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (7 . 1)

tert - ブチル 7 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキシレート (7 . 0) (0 . 5 0 0 g、1 . 4 4 mmol、1 . 0 当量) のトルエン (8 ml) 溶液に、ヘキサメチルジチン (0 . 7 1 2 g、2 . 1 7 mmol、1 . 5 当量) を加えた。N₂ 下で 15 分間脱気した後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0 . 0 5 1 g、0 . 0 7 2 mmol、0 . 0 5 当量) を添加した。115 で 2 時間攪拌した後、反応が完了した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 ml) 及び水 (50 ml) で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中の 9 % 酢酸エチル勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、(7 . 1) (0 . 3 0 0 g、4 8 . 3 %) を得た。MS (ES) : m/z

40

50

= 431.5 [M + 2] +

【0487】

工程2. tert-ブチル4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(7.2)

tert-ブチル4-クロロ-3-オキソ-7-(トリメチルスタンニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(7.1)(0.500g、1.15mmol、1.0当量)のDMF(8ml)溶液に、7-フルオロ-3-ヨドイミダゾ[1,2-a]ピリジン(PB1)(0.303g、1.15mmol、1.0当量)を添加した。N₂で15分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.066g、0.05mmol、0.05当量)及びCuI(0.022g、0.115mmol、0.1当量)を添加した。105で1.5時間攪拌した後、反応を完了し、次いで反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(20ml)及び水(15ml)で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル(30ml×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中50%酢酸エチル勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、(7.2)(0.380g、81.4%)を得た MS(ES): m/z 402.8 [M + H]⁺

10

【0488】

工程3. 4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(7.3)

tert-ブチル4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボキシレート(7.2)(0.920g、2.2mmol、1.0当量)のDCM(15ml)溶液に、0で、ジオキサン(5ml)中HClを添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、反応完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を使用して中和し、DCMで抽出して、表題化合物7.3(0.600g、84.05%)を得た。化合物を、精製することなく次の工程で更に使用した。MS(ES): m/z 302.6 (M + H).

20

【0489】

工程4. 7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(4-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(7.4)

4-クロロ-7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(7.3)(0.100g、0.33mmol、1.0当量)のDMF(3ml)溶液に、5-(ジメチルアミノ)メチル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-3-アミン(0.073g、0.33mmol、1.0当量)及びK₃PO₄(0.210g、0.99mmol、3.0当量)を添加した。N₂下で15分間脱気した後、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(0.030g、0.03mmol、0.1当量)を添加した。80で1.5時間攪拌した後、反応を完了し、次いで反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100ml)及び水(50ml)で希釈した。有機層を収集し、水相を酢酸エチル(30ml×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な化合物をDCM中の3%メタノールで溶出して、表題化合物(7.4)(0.060g、36.2%)を得た MS(ES): m/z 488.5 [M + H]

30

【0490】

工程5. (S)-4-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-6-(テトラヒドロフラ

50

ン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 29) 及び (R) - 4 - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (I - 30)

7 - (7 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - ((4 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - オン (7 . 4) の 60 mg のラセミ混合物を、 Shimadzu LC - 20AP 及び UV 検出器で、 CHIRALPAK IC (250 * 21 . 0) mm、5 ミクロンで分離し、カラム流量は 20 . 0 ml / 分であった。移動相を、(A) メタノール中の 0 . 1 % の DEA で使用した。(B)

メタノール中の 0 . 1 % の DEA で使用して、I - 29 (25 mg) 及び I - 30 (24 mg) を得た。立体化学を任意に割り当てた。I - 29 MS (ES) : m / z 488 . 5 [M + H] . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 8 . 93 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 51 (d , J = 13 . 1 Hz , 4 H) , 8 . 07 (d , J = 2 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 82 (s , 1 H) , 7 . 52 (d , J = 9 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 99 (dt , J = 7 . 5 , 4 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 42 (s , 2 H) , 4 . 05 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 93 (q , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 84 (p , J = 7 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 66 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 2 . 18 (s , 6 H) , 1 . 09 (t , J = 7 . 0 Hz , 1 H) . I - 30 : MS (ES) : m / z 488 . 5 [M + H] . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6)

8 . 93 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 51 (d , J = 13 . 1 Hz , 4 H) , 8 . 07 (d , J = 2 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 82 (s , 1 H) , 7 . 52 (d , J = 9 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 99 (dt , J = 7 . 5 , 4 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 42 (s , 2 H) , 4 . 05 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 93 (q , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 84 (p , J = 7 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 66 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 2 . 18 (s , 6 H) , 1 . 09 (t , J = 7 . 0 Hz , 1 H) .

【 0491 】

実施例 8 . 追加の化合物

表 3 中の以下の化合物を、上述の中間体を使用して、上記の方法 AP ~ GP に従って作製した。

【表 3 - 1】

表 3

	構造	名称	LCMS	HNMR	方法 SM
I-8		4 - (4 - (4 -ヒ ドロキシ ピペリジ ン-1 - イル) フ ェニル) アミノ) - 7 - (1 -メ チル-1 H-ピロ ロ [2, 3 -b] ピリジン -4 -イ ル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3, 4 -c] ピ リジン- 3 -オン	m/z = 45 5.3 5 [M +H] +	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.145 (s, 1H), 8.885 (s, 1H), 8.497 (s, 1H), 8.317 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.642 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.632 (d, J=3.2Hz 1H), 7.253 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.953 (d, J=8.4Hz 2H), 6.536 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.692 (s, 1H), 4.523 (s, 2H), 3.865 (s, 3H), 3.603 (s, 1H), 3.454 (s, 1H), 3.350 (s, 2H), 2.809-2.759 (t, J=6.4, 8.0Hz 2H), 1.812 (s, 2H), 1.892 (d, J=4.8, 2H).	AP 1 - (4 - アミノ フェニ ル) ピ ペリジ ン-4 -オー ル PB3
I-9		7 - (1 -メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 -b] ピ リジン- 4 -イ ル) - 4 - ((4 - (メチ ルスルホ ニル) フ ェニル) アミノ)	m/z = 43 4.2 4 [M +H] +	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.779 (s, 1H), 9.084 (s, 1H), 8.636 (s, 1H), 8.346 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.129 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.888 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.624 (d, J=0.8Hz 1H), 7.305 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.556 (d, J=3.2Hz 1H), 4.575 (s, 2H), 3.874 (s, 3H), 3.192 (s, 3H).	AP 4 - (メチ ルスル ホニ ル) ア ニリン PB3

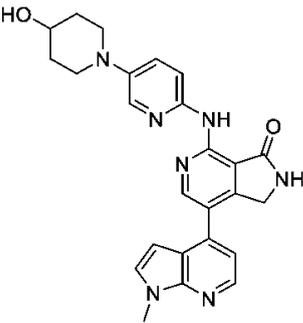
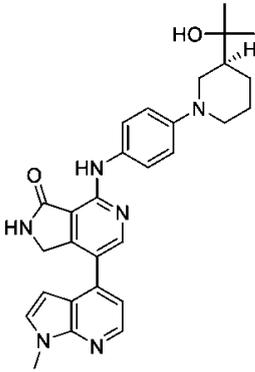
10

20

30

40

【表 3 - 2】

		<p>− 1, 2 − ジヒド ロ − 3 H − ピロロ [3, 4 − c] ピ リジン − 3 − オン</p>			
I-10		<p>4 − (5 − (4 − ヒ ドロキシ ピペリジ ン − 1 − イル) ピ リジン − 2 − イ ル) アミ ノ) − 7 − (1 − メチル − 1 H − ピ ロロ [2, 3 − b] ピ リジン − 4 − イ ル) − 1, 2 − ジヒドロ − 3 H − ピロロ [3, 4 − c] ピ リジン − 3 − オン</p>	<p>m/z = 45 6.4 1 [M +H] +</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.671 (s, 1H), 8.947 (s, 1H), 8.577 (s, 1H), 8.447 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.330 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.017 (s, 1H), 7.612 (s, 1H), 7.489 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.282 (d, J=4.8Hz 1H), 6.552 (s, 1H), 4.723 (d, J=2.0, 1H), 4.542 (s, 2H), 3.869 (s, 3H), 3.623 (s, 1H), 3.502 (s, 1H), 3.472 (s, 1H), 2.855-2.801 (t, J=6.4, 8.0Hz 2H), 1.826 (s, 2H), 1.501 (d, J=4.8, 2H).</p>	<p>A P 1 − (6 − アミノ ピリジ ン − 3 − イ ル) ピ ペリジ ン − 4 − オ ール P B 3</p>
I-11		<p>(S) − 4 − ((4 − (3 − (2 − ヒ ドロキシ プロパン − 2 − イ ル) ピペ リジン − 1 − イ ル) フェ ニル) ア ミノ) −</p>	<p>m/z = 49 7.5 4 [M +H] +</p> <p>キラル HPL C方法 − X 2 保持時 間 =</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.145 (s, 1H), 8.868 (s, 1H), 8.506 (s, 1H), 8.333 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.262 (s, 1H), 7.657 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.608 (d, J=3.2Hz 1H), 7.272 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.953 (d, J=9.2Hz 2H), 6.534 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.535 (s, 1H), 4.263-</p>	<p>P A 1 A P P B 3</p>

10

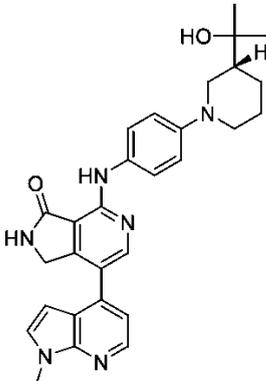
20

30

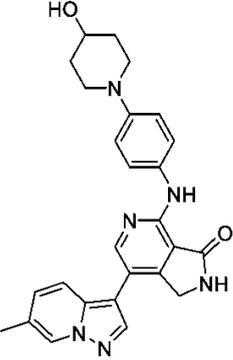
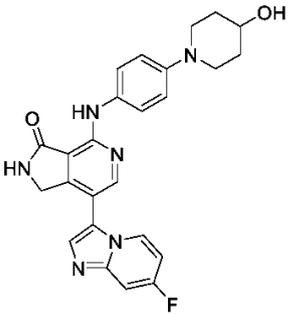
40

50

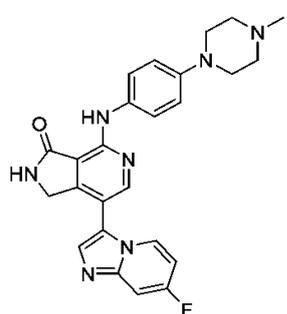
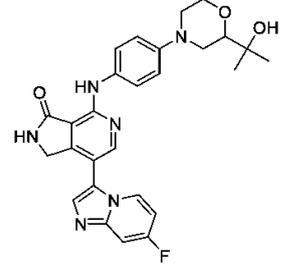
【表 3 - 3】

		7- (1-メチル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-4-イル) -1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ [3,4-c] ピリジン-3-オン	4.89分	4.229 (s, 1H), 3.933 (s, 3H), 3.835 (s, 1H), 3.706 (s, 1H), 3.629 (s, 1H), 2.440-2.381 (t, J=6.4, 8.0Hz 1H), 1.851 (d, J=2.8, 1H), 1.754 (d, J=2.8, 2H), 1.601-1.540 (t, J=6.4, 8.0Hz 2H), 1.104 (s, 3H), 1.056 (s, 3H).		10
I-12		(R)-4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-7-(1-メチル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-4-イル) -1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ [3,4-c] ピリジン-3-オン	m/z = 497.54 [M+H] ⁺ キラル HPLC方法-X2保持時間=5.74分	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.145 (s, 1H), 8.868 (s, 1H), 8.506 (s, 1H), 8.333 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.262 (s, 1H), 7.657 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.608 (d, J=3.2Hz 1H), 7.272 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.953 (d, J=9.2Hz 2H), 6.534 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.535 (s, 1H), 4.263-4.229 (s, 1H), 3.933 (s, 3H), 3.835 (s, 1H), 3.706 (s, 1H), 3.629 (s, 1H), 2.440-2.381 (t, J=6.4, 8.0Hz 1H), 1.851 (d, J=2.8, 1H), 1.754 (d, J=2.8, 2H), 1.601-1.540 (t, J=6.4, 8.0Hz 2H), 1.126 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).	PA1 AP PB3	20 30
						40

【表 3 - 4】

I-13		<p>4 - (4 - (4 -ヒ ドロキシ ピペリジ ン-1 - イル) フ ェニル) アミノ) - 7 - (6 -メ チルピラ ゾ ロ [1, 5 - a] ピ リジン- 3 - イ ル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3, 4 - c] ピ リジン- 3 - オン</p>	<p>m/z = 45 5.2 [M+ H] +</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 4.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.47 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).</p>	<p>A P 1 - (4 - アミノ フェニ ル) ピ ペリジ ン-4 -オー ル P B 2</p>	10	20
I-14		<p>7 - (7 -フルオ ロイミダ ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イ ル) - 4 - (4 - (4 -ヒ ドロキシ ピペリ ジン-1 -イル) フェニ ル) アミ ノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3, 4 - c] ピ</p>	<p>m/z = 45 9.8 [M+ H] +</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 3H), 4.71 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.62 (dq, J = 9.0, 4.5 Hz, 2H), 2.80 (ddd, J = 12.8, 10.3, 2.9 Hz, 2H), 1.84 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 2H), 1.51 (dtd, J = 13.2, 9.5, 3.5 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H).</p>	<p>C P 1 - (4 - アミノ フェニ ル) ピ ペリジ ン-4 -オー ル P B 1</p>	30	40

【表 3 - 5】

I-15		<p>リジン-3-オン</p> <p>7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン</p>	<p>m/z = 45</p> <p>[M+H]⁺</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 - 8.50 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.56-7.54 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.20 (bs, 4H), 2.77 (bs, 4H), 2.45 (s, 3H).</p>	<p>CP</p> <p>4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン</p> <p>PB1</p>
I-16		<p>7-(7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-((2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)モルホリン)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-</p>	<p>m/z = 50</p> <p>3.8</p> <p>[M+H]⁺</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02-3.99 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H),</p>	<p>AP</p> <p>PA2</p> <p>PB1</p>

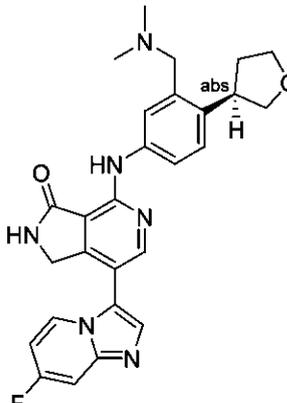
10

20

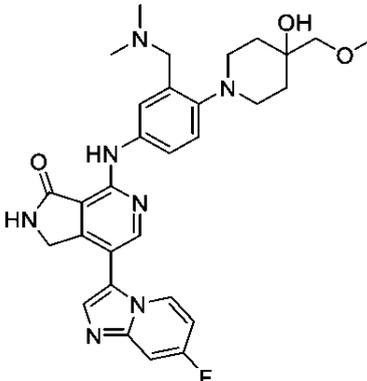
30

40

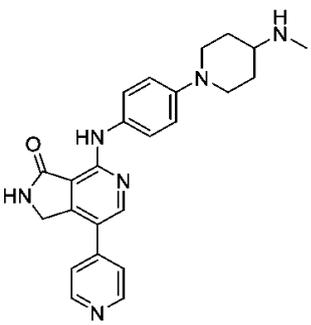
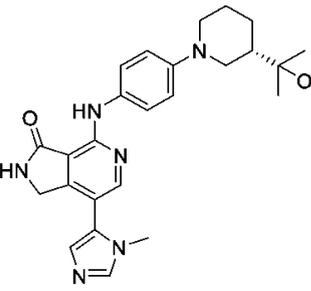
【表 3 - 7】

		[2 , 3 - b] ピ リジン- 4 - イ ル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピ リジン- 3 - オン		Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.37 (td, J = 12.6, 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.24 (s, 2H).		
I-19		(R) - 4 - ((3 - ((ジメ チルアミ ノ) メチ ル) - 4 - (テト ラヒドロ フラン- 3 - イ ル) フェ ニル) ア ミノ) - 7 - (7 -フルオ ロイミダ ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イ ル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピ リジン- 3 - オン	m / z = 48 7.2 [M+ H] + キラル HPL C方法 X4: 保持時 間=1 9.9 9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (ddd, J = 13.0, 9.2, 6.3 Hz, 2H), 3.78 (dq, J = 17.7, 7.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.91 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).	E P P A 9 P B 1	10 20 30 40

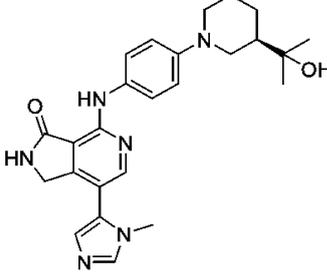
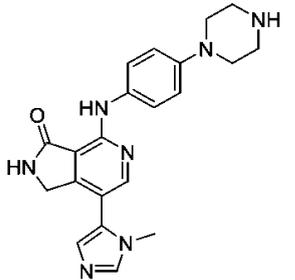
【表 3 - 9】

		リジン- 4-イル)- 1,2-ジヒドロ- -3H-ピロロ [3,4-c]ピ リジン- 3-オン		(m, 2H), 2.220 (s, 6H), 1.857 (d, J=2.0 2H), 1.607-1.559 (m, 2H).				10
I- 22		4- (3- (ジメ チルアミ ノ)メチ ル)-4- (4- ヒドロキ シ-4- (メトキ シメチ ル)ピペ リジン- 1-イル) フェ ニル)ア ミノ)- 7-(7- フルオ ロイミダ ゾ[1, 2-a] ピリジン -3-イル) -1,2- ジヒドロ -3H-ピ ロロ [3,4- c]ピ リジン- 3-オン	m/z = 56 0.2 [M+ H]+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.213 (s, 1H), 8.929 (s, 1H), 8.524-8.590 (m, 2H), 7.887-7.851 (dd, J=2.0, 8.8, 1H), 7.815 (s, 1H), 7.577-7.527 (m, 2H), 7.117 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.000-6.957 (m, 1H), 4.409 (s, 2H), 4.350 (s, 1H), 3.439 (s, 2H), 3.315 (s, 3H), 3.208 (s, 2H), 2.954-2.902 (m, 2H), 2.801 (d, J=10.8 2H), 2.205 (s, 6H), 1.775-1.724 (m, 2H), 1.524-1.493 (m, 2H).	DP PA7 PB1		20	
								30
								40

【表 3 - 10】

I-23		<p>4 - (4 - (4 - (メチル アミノ) ピペリジ ン-1- イル)フ ェニル) アミノ) - 7 - (ピリジ ン-4- イル) - 1, 2- ジヒドロ - 3 H- ピロロ [3, 4 - c] ピ リジン- 3-オン</p>	<p>m/z = 41 5.1 [M+ H] +</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.210 (s, 1H), 8.964 (s, 1H), 8.639 (d, J=6.0, 2H), 8.557 (s, 1H), 8.312 (s, 1H), 7.764-7.332 (m, 3H), 6.971 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.717 (s, 2H), 3.631 (d, J=12.8, 3H), 2.514- 2.337 (m, 4H), 1.948 (d, J=9.6 2H), 1.437 (d, J=11.2 3H), 1.243 (s, 1H).</p>	<p>DP PA 8 ピリジ ン-4 -イル ボロン 酸</p>	10
I-24		<p>(S) - 4 - (4 - (3 - (2-ヒ ドロキシ プロパン -2-イル ル)ピペ リジン- 1-イル ル)フェ ニル)ア ミノ) - 7- (1 -メチル -1 H- イミダゾ ール-5 -イル) -1, 2- ジヒドロ - 3 H- ピロロ [3, 4 - c] ピ リジン- 3-オン</p>	<p>m/z = 44 7.0 [M+ H] + キラル HPL C方法 X5: 保持時 間= 6.7 1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.020 (s, 1H), 8.861 (s, 1H), 8.315 (s, 1H), 7.759 (s, 1H), 7.625 (d, J=5.2 2H), 7.149 (s, 1H), 6.934 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.430 (s, 2H), 4.274 (s, 1H), 3.774 (d, J=8.8 1H), 3.645 (s, 4H), 2.422-2.344 (m, 3H), 1.856-1.823 (m, 1H), 1.764- 1.731 (m, 1H). 1.589-1.530 (m, 3H), 1.175-1.143 (m, 6H).</p>	<p>DP PA 9 (1- メチル -1 H -イミ ダゾー ル-5 -イ ル)ボ ロン酸</p>	20
						30
						40

【表 3 - 1 1】

I-25		<p>(R) - 4 - ((4 - (3 - (2 -ヒ ドロキシ プロパン - 2 -イ ル) ピペ リジン- 1 - イ ル) フェ ニル) ア ミノ) - 7 - (1 -メチル - 1 H - イミダゾ ール- 5 -イル) - 1, 2 -ジヒド ロ- 3 H -ピロロ [3, 4 -c] ピ リジン- 3 -オン</p>	<p>m/z = 44 7. 2 [M+ H] + キラル HPL C方法 X 5 : 保持時 間= 6. 6 8分</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.020 (s, 1H), 8.860 (s, 1H), 8.314 (s, 1H), 7.757 (s, 1H), 7.645 (d, J=5.2 2H), 7.147 (s, 1H), 6.932 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.429 (s, 2H), 4.274 (s, 1H), 3.773 (d, J=8.8 1H), 3.640 (s, 4H), 1.856-1.823 (m, 1H), 2.422-2.344 (m, 2H), 1.857- 1.827 (m, 1H), 1.764-1.731 (m, 1H), 1.589-1.530 (m, 3H), 1.175- 1.143 (m, 6H).</p>	<p>DP PA 9 (1 - メチル - 1 H -イミ ダゾ ール- 5 -イ ル) ボ ロン酸</p> <p>10</p> <p>20</p>
I-26		<p>7 - (1 -メチル - 1 H - イミダゾ ール- 5 -イル) - 4 - ((4 - (ピペラ ジン- 1 -イル) フェニ ル) アミ ノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピロロ [3, 4 -c] ピ リジン- 3 -オン</p>	<p>m/z = 39 0. 2 [M+ H] +</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.029 (s, 1H), 8.840 (s, 1H), 8.308 (s, 1H), 7.744 (s, 1H), 7.633 (d, J=7.6 2H), 7.135 (s, 1H), 6.930 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.418 (s, 2H), 3.634 (s, 3H), 3.011 (s, 4H), 2.865 (s, 4H), 1.239 (s, 1H).</p>	<p>DP PA 1 0 (1 - メチル - 1 H -イミ ダゾ ール- 5 -イ ル) ボ ロン酸</p> <p>30</p> <p>40</p>

ters Xbridgeフェニルであった。

【0494】

酸性又は塩基性条件下のいずれかで、アセトニトリル及びメタノール溶媒系に基づいて、適切な集束した勾配を選択した。使用された標準勾配は、1分にわたって5%ACNから20%、2.5分保持、12.5分にわたって80%ACNまで、7.5分保持であった。これに続いて、初期条件で3分間再平衡化した。20mL/分の流量を使用した。

【0495】

全ての化合物を、精製工程の前に分析的にスクリーニングした。各試料を、酸性及び塩基性条件の両方の下で実行した(2ul注入、2.25分で5/95勾配)。次いで、決定は、どこで所望の生成物が溶出されるか、及び分離が達成されるかに応じて、いくらのpH及びどの勾配を使用するかに関する分析によって行われた。

10

【0496】

酸性/塩基性条件下で使用された調節物質は、それぞれ、ギ酸(0.1%V/V)及び重炭酸アンモニウム(10mM)又は必要とされた場合、TFA(0.1%V/V)であった。

【0497】

精製は、210~400nmでのモニタリングによりWaters Fraction Lynxソフトウェアによって調整され、ESI条件下で観察されたように、260nmで、及び標的調節物質イオンの存在下で閾値収集値を誘発した。収集した画分を、LCMS(Waters SQDを有するWaters Acquityシステム)によって分析した。所望の生成物を含んでいた画分を、Genevacの凍結乾燥によって一晚乾燥させ、BioPharmaの棚式凍結乾燥機を使用して更に乾燥させた。

20

【0498】

化合物のうちのいくつかは、複合混合物に起因して必要とされる純度を達成するために、第二の精製プロセスを経た場合がある。より集束した勾配又はイソクラティック条件は、第二の分離に使用された場合がある。

【0499】

分取SFC条件

特定の化合物を、Waters Thar Prep100分取SFCシステム(スタックド注入モジュールを用いる、P200 CO2ポンプ、2545調節物質ポンプ、2998 UV/VIS検出器、2767リキッドハンドラー)又Waters Thar Investigator半分取システム(Waters液体送達モジュール、2998 UV/VIS検出器、Watersフラクションコレクションモジュール)のいずれかを使用するSupercritical Fluid Chromatography(SFC)を使用して精製した。Waters 2767リキッドハンドラーが使用された場合、それは、オートサンプラー又はフラクションコレクターの両方として機能した。

30

【0500】

適切なイソクラティック方法を、未修飾又は塩基性条件下で、メタノール、エタノール、又はイソプロパノール溶媒系に基づいて選択した。使用した標準的な方法は、調節物質/CO2、100ml/分(又は適切な場合)、120Bar背圧、40カラム温度であり、特定の調節物質組成物であり、方法の開発によって定められたとおりであった。

40

【0501】

全ての化合物を、精製工程の前に分析的にスクリーニングした。各試料を、エタノール、メタノール、及びイソプロパノールにわたって、未修飾及び塩基性条件の両方の下で実行した(2.0ul注入、2.25分で5/55勾配)。必要な場合、アセトニトリル、酢酸エチル、及びTHFなどの拡張された溶媒にわたる二次スクリーニングもまた再検討され得る。次いで、決定は、どこで所望の生成物が溶出されるか、及び分離が達成されるかに応じて、いくらのpH及びどのイソクラティック条件を使用するかに関する分析によって行われた。

【0502】

50

塩基性条件下で使用された調節物質は、ジエチルアミン（0.1% V/V）であった。ギ酸（0.1% V/V）、酢酸（0.1% V/V）などの代替的な調節物質は、酸性調節物質として使用され得る。

【0503】

精製は、210～400 nmでのモニタリングによりWaters Fraction Lynx又はWaters ChromScopeソフトウェアのいずれかによって調整し、適切な波長で閾値収集値を誘発した。収集した画分を、SFC（Waters QDaを有するWaters SQD又はWaters UPCCを有するWaters/Thar SFCシステム）によって分析した。所望の生成物を含んでいた画分は、真空遠心分離によって濃縮し、Biopharmaの棚式凍結乾燥機を使用して更に乾燥させた。

10

【0504】

全ての試料は、アキラルシステムによって事前精製され、SFCキラル精製の前に純度を確認した。

【0505】

化合物のうちのいくつかは、必要とされる% ee又は% deの純度を達成するために、第二の精製プロセスを経た。

【0506】

キラルHPLC分析法 X 1

キラル化合物を、Agilent 1260シリーズHPLC及びPDA検出器上で分析した。使用したカラム：Chiralpak IB-N（250×4.6 mm）、5ミクロン、カラム流量は1.0 ml/分であった。移動相：（A）n-ヘキサン中の0.1%のDEA及び（B）プロパン2-オール：アセトニトリル（70：30）中の0.1%のDEA。UVスペクトルを、306 nm Lambda maxで記録した。勾配比は、以下の表4に記載されるとおりであった。

20

【表4】

表4

時間 (分)	A%	B%
0.01	80	20
5.00	45	55
10.00	30	70
20.00	30	70
20.01	80	20
25.00	80	20

30

【0507】

キラルSFC分析法 X 2

キラル化合物をWaters SFC Investigator及びPDA検出器上で分析した。使用したカラム：Chiralcel OJ-H（250×4.6 mm）、5ミクロン、カラム流量は4.0 ml/分、ABPRは100 barであった。移動相：（A）液体二酸化炭素（液体CO₂）及び（B）メタノール中の0.1%のDEA。UVスペクトルを、298 nm Lambda maxで記録した。勾配比は、以下の表5に記載されるとおりであった。

40

【表5】

表5

B開始%	B終了%	持続時間 (分)
5	50	8
50	50	8

50

【0508】

キラルHPLC分析法X3

キラル化合物を、Agilent 1260シリーズHPLC及びPDA検出器上で分析した。使用したカラム：Chiralpak IH(250×4.6mm)、5ミクロン、カラム流量は1.0ml/分であった。移動相：(A)n-ヘキサン中の0.1%のDEA及び(B)プロパン-2-オール：アセトニトリル(70：30)中の0.1%のDEA。UVスペクトルを、308nm Lambda maxで記録した。イソクラティック比は、以下の表6に記載されるとおりであった。

【表6】

表6

時間(分)	A%	B%
0.01	65	35
20.0	65	35

10

【0509】

キラルHPLC分析法X4

キラル化合物を、Agilent 1100シリーズHPLC及びPDA検出器上で分析した。使用したカラム：Chiralpak IC(250×4.6)mm、5ミクロン、カラム流量は1.0ml/分であった。移動相：(A)メタノール中の0.1%のジエチルアミン及び(B)アセトニトリル中の0.1%のジエチルアミン。UVスペクトルを、315nm Lambda maxで記録した。イソクラティック比は、以下の表7に記載されるとおりであった。

【表7】

表7

時間(分)	A%	B%
0.01	50	50
50.0	50	50

20

30

【0510】

キラルSFC分析法X5

キラル化合物をWaters SFC Investigator及びPDA検出器上で分析した。使用したカラムはChiralcel IH(250×4.6mm)、5ミクロン、カラム流量は4.0ml/分、ABPRは100barであった。移動相：(A)液体二酸化炭素(液体CO₂)及び(B)IPA：CAN(50：50)中の0.1%のDEA。UVスペクトルを、298nm Lambda maxで記録した。勾配比は、以下の表8に記載されるとおりであった。

【表8】

表8

B開始%	B終了%	持続時間(分)
5	50	0.01
50	50	10

40

【0511】

実施例20. HPK1生化学的酵素アッセイ：

HPK1生化学的酵素アッセイ：HPK1酵素阻害を、マイクロ流体力学的モビリティシフトアッセイ(microfluidic mobility shift assay)

50

ay) を使用して測定した。反応を、アッセイ緩衝液 (Carna Biosciences; pH 7.4) 中 1.5 nM HPK1 (Invitrogen) を含む 384 ウェルプレートで行った。試験化合物を、10 点曲線で滴定し (3 μM の最高最終濃度)、MgCl₂ (5 mM の最終アッセイ濃度) で補充したアッセイ緩衝液中で希釈した ATP (1 mM 最終濃度) 及び基質 (1 μM 最終濃度; Carna Biosciences) の添加による反応の開始の前に、30 分間、酵素 / 基質混合物とともにプレインキュベートした。室温で 60 分間インキュベートした後、反応を、60 μl / ウェルターミネーション緩衝液 (Carna Biosciences) の添加及び Caliper EZ Reader (Perkin Elmer, UK) を使用するシグナル決定によって終了した。

10

【0512】

表 9 は、HPK1 生化学的酵素アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示す。「A」と指定された活性を有する化合物は、IC₅₀ 100 nM をもたらし、「B」と指定された活性を有する化合物は、IC₅₀ > 100 nM をもたらした。

【表 9】

表 9

化合物	HPK1 1000 UMATP キャリパー IC ₅₀ (nM) A ≤ 100 nM B > 100 nM	化合物	HPK1 1000 UMATP キャリパー IC ₅₀ (nM) A ≤ 100 nM B > 100 nM
I-1	B	I-16	A
I-3	A	I-17	A
I-4	B	I-18	A
I-5	B	I-19	A
I-6	A	I-20	B
I-7	A	I-21	B
I-8	A	I-22	B
I-9	B	I-23	B
I-10	B	I-24	A
I-11	A	I-25	B
I-12	A	I-26	B
I-13	A	I-27	B
I-14	B	I-28	B
I-15	B		

20

30

【0513】

本発明のいくつかの実施形態について説明してきたが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために、実施例が変更される場合があることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表されている特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるであろう。

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月29日(2023.11.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

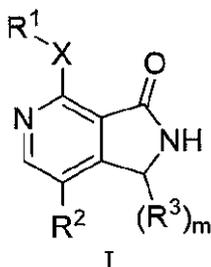
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

10

【化86】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

20

Xが、共有結合、-O-、-S-、-NR-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-であるか、又はXが、C₁-4二価飽和若しくは不飽和、直鎖若しくは分岐炭化水素鎖であり、前記鎖の1つ又は2つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、-C(R)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、又は-S(O)₂-によって置き換えられており、

R¹が、C₁-6脂肪族；フェニル；3～7員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和又は部分不飽和単環式複素環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員飽和又は部分不飽和二環式複素環から選択され、それらの各々が、q個のR^Cの例で置換されており；又はR¹が、Hであり；

30

R²が、C₁-6脂肪族；フェニル；3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環；並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環から選択され；それらの各々が、q個のR^Cの例で置換され；又はR²が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和、部分不飽和、若しくは不飽和縮合、架橋、若しくはスピロ二環式環であり；それらの各々が、q個のR^Cの例で置換され；又はR²が、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、及び-N(R)S(O)Rから選択され；

40

R³の各例が、独立して、水素又は任意に置換されたC₁-6脂肪族基であり、

50

R Cの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、若しくは-P(O)R₂であるか、あるいはR Cの各例が、独立して、C₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基であり、それらの各々が、r個のRの例及びs個のRDの例で置換されており、

RDの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、又は-P(O)R₂であり、各Rが、独立して、水素、-CN、ハロゲン、又はC₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個ヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式炭素環から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2つのR基が、前記窒素と一緒にあって、前記窒素に加えて、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する任意に置換された4~7員単環式飽和、部分不飽和、若しくはヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環を形成し、

mが、0、1、又は2であり、

各qが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各rが、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各sが、独立して、0、1、2、3、又は4である、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

X が、 $-NR-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 q 個の R^C の例で置換されている C_{1-6} 脂肪族； q 個の R^C の例で置換されているフェニル； q 個の R^C の例で置換されている 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

R^1 が、フェニル、又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり、その各々が、 q 個の R^C の例で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

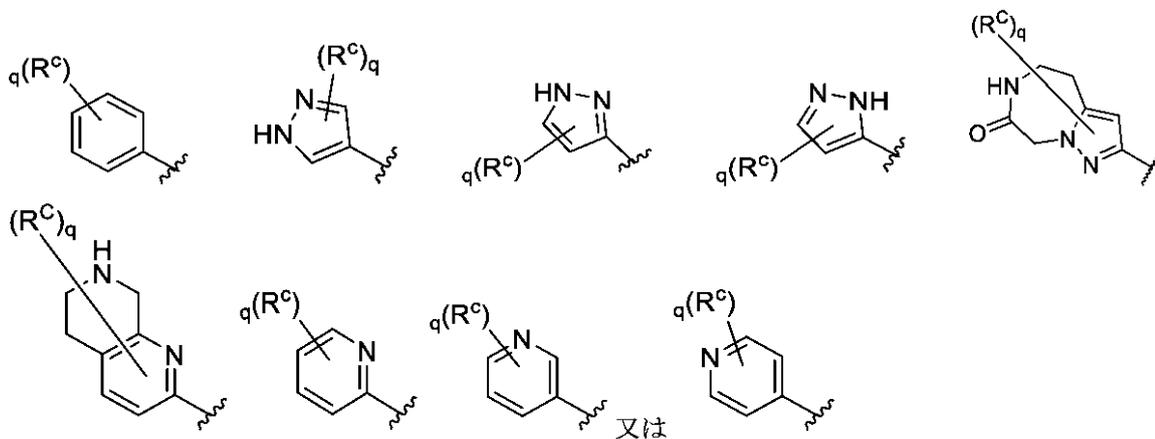
R^1 が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、又はピリミジニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、

20

【化 87】



30

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、

40

50

【請求項 1 1】

R²が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和、部分不飽和、又は不飽和、融合、架橋、又はスピロ二環式環であり；q個のR^Cの例で置換されている、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 2】

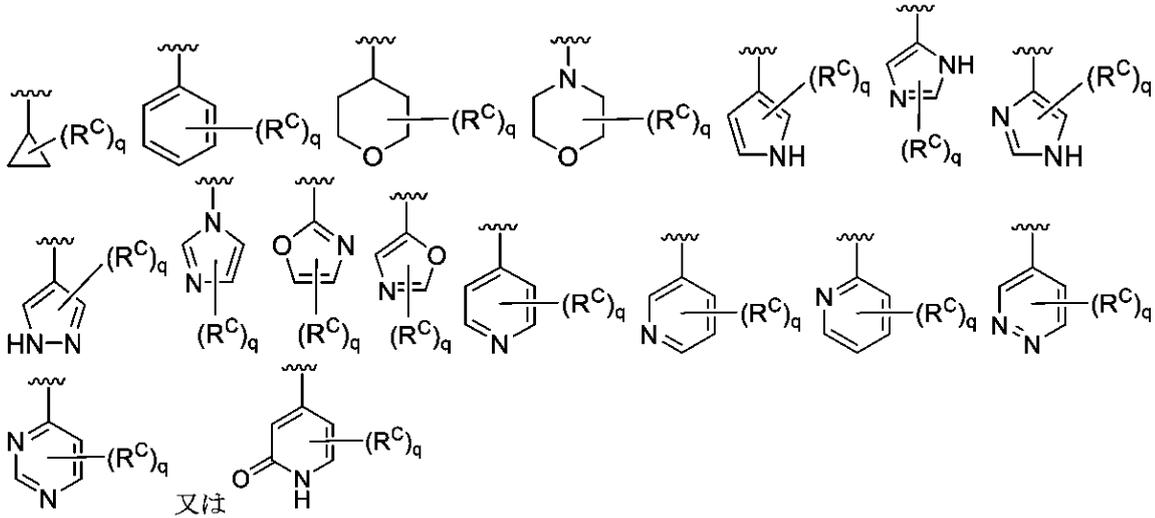
R²が、1～3個の窒素原子を有する9員縮合二環式環であり、それらの各々が、q個のR^Cの例で置換されている、ことによってそれらの各々が置換されている、請求項11に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R²が、

10

【化 9 0】



20

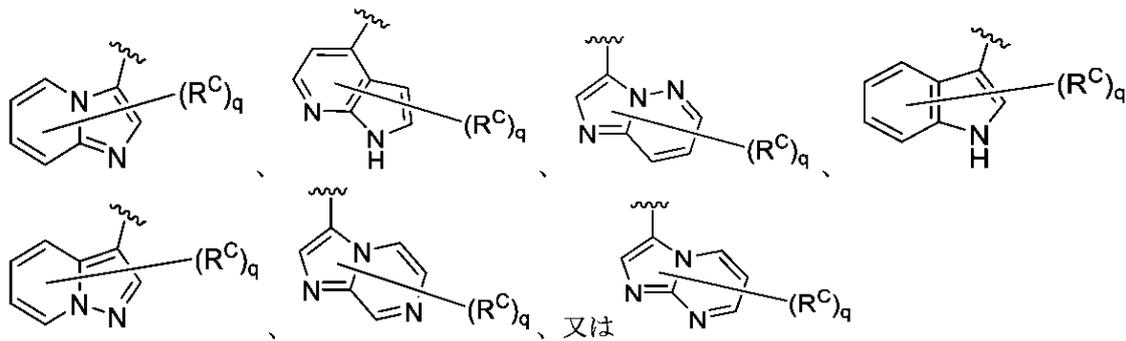
である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R²が、

30

【化 9 1】



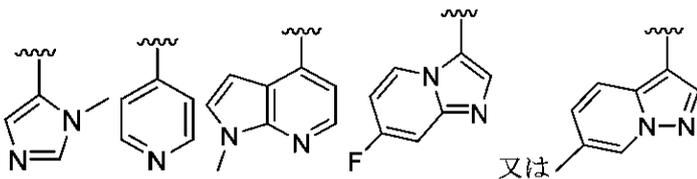
40

である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R²が、

【化 9 2】



50

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 16】

R³ の各例が、独立して、水素又は任意に置換された C₁-6 脂肪族基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、表 1 に示されるもの、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルと、を含む、薬学的組成物。

10

【請求項 19】

薬剤として使用するための、請求項 1 に記載の化合物を含む組成物、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

生体試料において H P K 1 を阻害する方法であって、前記試料を、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 21】

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療するための、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 22】

前記障害が、増殖性障害である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記増殖性障害が、がんである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、請求項 21 に記載の組成物。

30

【請求項 26】

患者におけるワクチン接種の有効性を増加させるための、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物であって、前記組成物が、アジュバントとして投与されるものであることを特徴とする、組成物。

【請求項 27】

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 18 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 28】

前記障害が、増殖性障害である、請求項 27 に記載の使用。

40

【請求項 29】

前記増殖性障害が、がんである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 32】

アジュバントとして患者におけるワクチン接種の有効性を増加させるための薬剤の製造

50

における、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 1 8 に記載の薬学的組成物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 1 3】

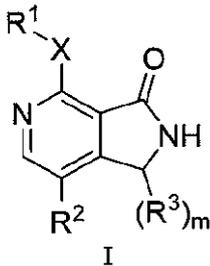
本発明のいくつかの実施形態について説明してきたが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために、実施例が変更される場合があることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表されている特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるであろう。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物

【化 8 6】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、共有結合、-O-、-S-、-NR-、-S(O)2-、-S(O)2NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)2- であるか、又は X が、C 1 - 4 二価飽和若しくは不飽和、直鎖若しくは分岐炭化水素鎖であり、前記鎖の 1 つ又は 2 つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、-C(R)2-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)2-、-S(O)2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、又は -S(O)2- によって置き換えられており、

R 1 が、C 1 - 6 脂肪族；フェニル；3 ~ 7 員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和又は部分不飽和単環式複素環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和又は部分不飽和二環式複素環から選択され、それらの各々が、q 個の R C の例で置換されており；又は R 1 が、H であり；

R 2 が、C 1 - 6 脂肪族；フェニル；3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環から選択され；それらの各々が、q 個の R C の例で置換され；又は R 2 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員飽和、部分不飽和、若しくは不飽和縮合、架橋、若しくはスピロ二環式環であり；それらの各々が、q 個の R C の例で置換され；又は R 2 が、-OR、-SR、-NR2、-S(O)2R、-S(O)2NR2、-S(O)R、-S(O)NR2、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR2、-C(O)N(

10

20

30

40

50

R) OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、及び-N(R)S(O)Rから選択され；

R₃の各例が、独立して、水素又は任意に置換されたC₁-6脂肪族基であり、

RCの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、若しくは-P(O)R₂であるか、あるいはRCの各例が、独立して、C₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環から選択される、任意に置換された基であり、それらの各々が、r個のRの例及びs個のRDの例で置換されており、

RDの各例が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)OR、又は-P(O)R₂であり、

各Rが、独立して、水素、-CN、ハロゲン、又はC₁-6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個ヘテロ原子を有する5~8員飽和若しくは部分不飽和架橋二環式環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員飽和若しくは部分不飽和スピロ環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員飽和若しくは部分不飽和二環式炭素環から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2つのR基が、前記窒素と一緒にあって、前記窒素に加えて、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する任意に置換された4~7員単環式飽和、部分不飽和、若しくはヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員二環式ヘテロアリアル環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環を形成し、

10

20

30

40

50

m が、0、1、又は2であり、

各 q が、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各 r が、独立して、0、1、2、3、又は4であり、

各 s が、独立して、0、1、2、3、又は4である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目2)

X が、-NR- である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R¹ が、q 個の R^C の例で置換されている C₁₋₆ 脂肪族； q 個の R^C の例で置換されているフェニル； q 個の R^C の例で置換されている 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環； q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環；又は q 個の R^C の例で置換されている、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員飽和若しくは部分不飽和二環式複素環である、項目1に記載の化合物。

10

(項目4)

R¹ が、フェニル、又は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり、その各々が、q 個の R^C の例で置換されている、項目3に記載の化合物。

20

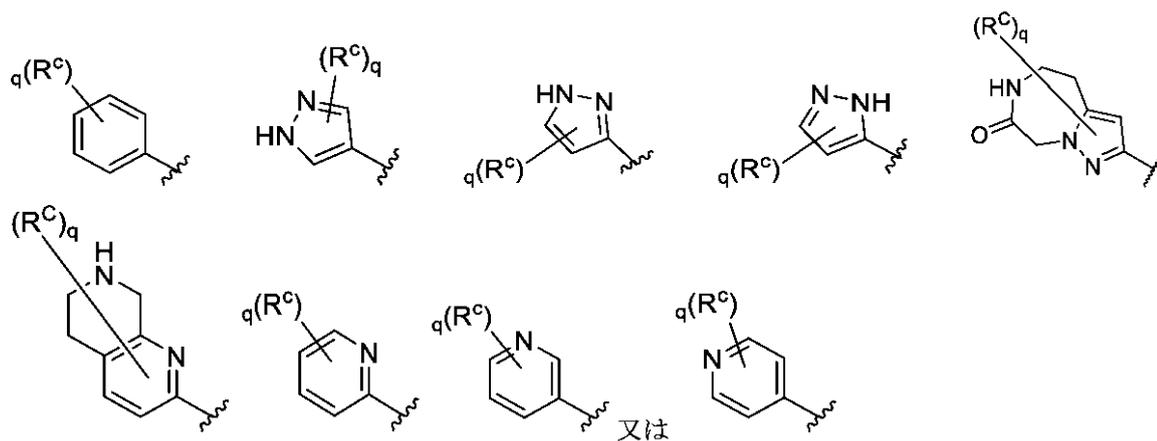
(項目5)

R¹ が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、又はピリミジニルであり、それらの各々が、q 個の R^C の例によって置換されている、項目3に記載の化合物。

(項目6)

R¹ が、

【化87】



30

である、項目5に記載の化合物。

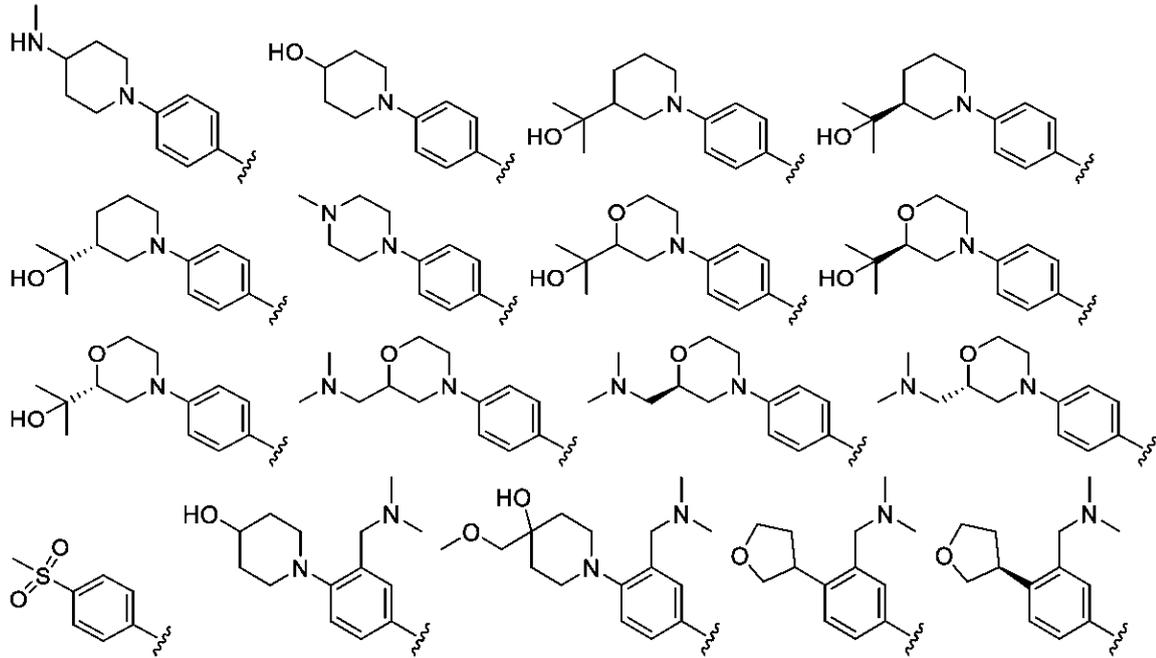
40

(項目7)

R¹ が、

50

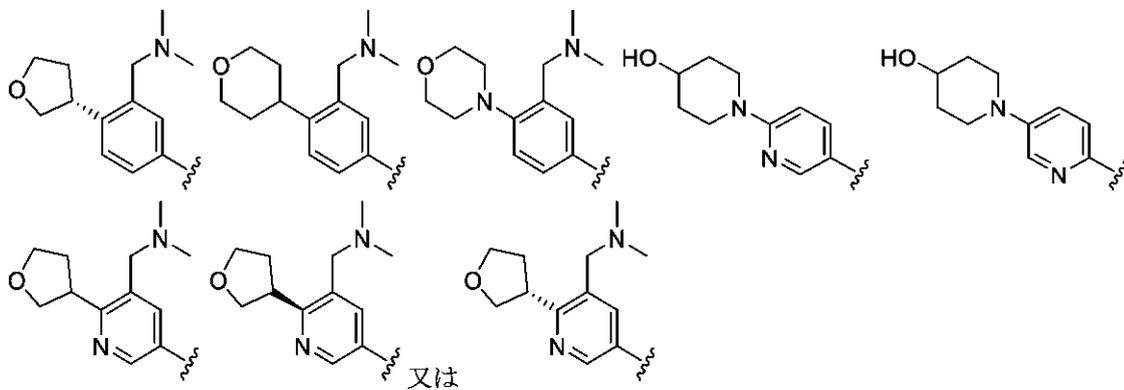
【化 8 8】



10

20

【化 8 9】



30

である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 8)

R^1 が、-H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 が、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；3～7 員飽和又は部分不飽和単環式炭素環；独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロアリール環；並びに、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員飽和又は部分不飽和単環式複素環であり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、及び -C(O)NR₂ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 10)

R^2 が、メチル、シクロプロピル、フェニル、イミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリジン-オン、ピリミジニル、ピロリル、又はテトラヒドロピラニルであり、それらの各々が、 q 個の R^C の例によって置換されているか、あるいは R^2 が、-S(O)₂R 及び -C(O)NR₂ から選択される、項目 9 に記載の化合物。

50

(項目 1 1)

R²が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～11員飽和、部分不飽和、又は不飽和、融合、架橋、又はスピロ二環式環であり；q個のR^Cの例で置換されている、項目9に記載の化合物。

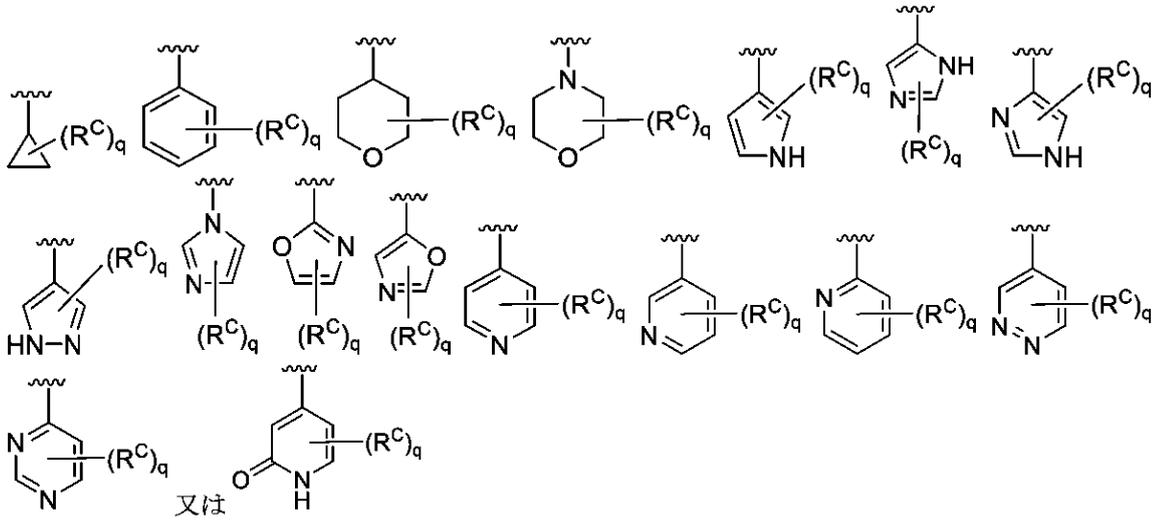
(項目 1 2)

R²が、1～3個の窒素原子を有する9員縮合二環式環であり、それらの各々が、q個のR^Cの例で置換されている、ことによってそれらの各々が置換されている、項目11に記載の化合物。

(項目 1 3)

R²が、

【化90】

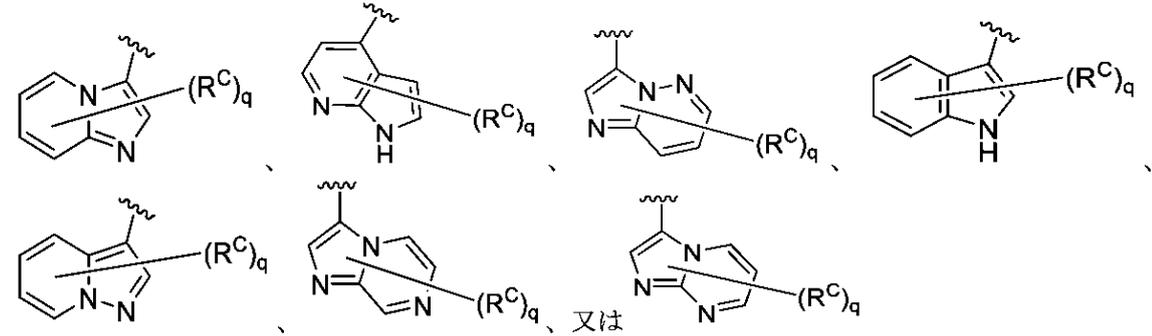


である、項目9に記載の化合物。

(項目 1 4)

R²が、

【化91】

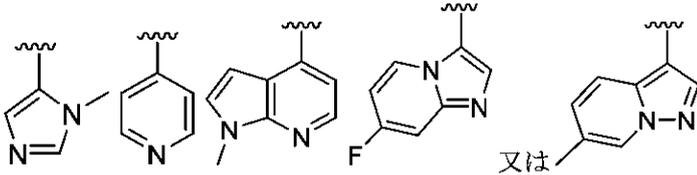


である、項目9に記載の化合物。

(項目 1 5)

R²が、

【化92】



である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 16)

R³の各例が、独立して、水素又は任意に置換された C₁₋₆ 脂肪族基である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

前記化合物が、表 1 に示されるもの、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルと、を含む、薬学的組成物。

(項目 19)

薬剤として使用するための、項目 1 に記載の化合物、又は項目 18 に記載の薬学的組成物。

(項目 20)

生体試料において H P K 1 を阻害する方法であって、前記試料を、項目 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 18 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。

(項目 21)

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療する方法であって、項目 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 18 に記載の薬学的組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

(項目 22)

前記障害が、増殖性障害である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記増殖性障害が、がんである、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、項目 22 に記載の方法。

(項目 25)

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、項目 21 に記載の方法。

(項目 26)

患者におけるワクチン接種の有効性を増加させる方法であって、項目 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 18 に記載の薬学的組成物を、アジュバントとして前記患者に投与することを含む、方法。

(項目 27)

患者における H P K 1 媒介性障害、疾患、又は状態を治療するための薬剤の製造における、項目 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 18 に記載の薬学的組成物の使用。

(項目 28)

前記障害が、増殖性障害である、項目 27 に記載の使用。

(項目 29)

前記増殖性障害が、がんである、項目 28 に記載の使用。

(項目 30)

前記増殖性障害が、H P K 1 における 1 つ以上の活性化変異と関連する、項目 28 に記載の使用。

(項目 31)

前記疾患が、慢性ウイルス感染である、項目 27 に記載の使用。

(項目 32)

アジュバントとして患者におけるワクチン接種の有効性を増加させるための薬剤の製造における、項目 1 に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 18 に

10

20

30

40

50

記載の薬学的組成物の使用。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

PCT/US2022/071403 06.06.2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/71403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07D 487/04; C07D 471/04; A61K 31/437 (2021.01)
CPC - C07D 487/04; C07D 471/04; C07D 401/14

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

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 See Search History document
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 See Search History document
 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2021/0078997 A1 (NIMBUS SATURN, INC.) 18 March 2021; paragraphs [0168], see compounds I-75, I-131, [0170]-[0171], [0175], [0182], [0207], [0230], [0233]-[0234], [0237]-[0238], [0264], [0305], [0326]-[0327], [0329], [0331]	1-32
Y	US 2018/0141951 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 24 May 2018; abstract; paragraphs [0158], [0161], [0791]; claims 38-39	1-32
Y	US 2018/0127396 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 10 May 2018; abstract; paragraphs [0278], see compound 140, [0350]	1, 8

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

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search: 30 April 2022 (30.04.2022)
 Date of mailing of the international search report: 06 JUN 2022

Name and mailing address of the ISA/US: Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450, Facsimile No. 571-273-8300
 Authorized officer: Shane Thomas
 Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	C 0 7 D	519/00		C S P
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/4545		
A 6 1 K	31/4523(2006.01)	A 6 1 K	31/437		
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/4523		
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/496		
		A 6 1 K	31/5377		

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者

カイヤ, ニール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, オーガスタス ロード 1 7

(72)発明者

リニー, イアン

イギリス国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォ
 ード リサーチ パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスーズ ユーケー
 リミテッド

(72)発明者

ウォード, スチュアート

イギリス国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォ
 ード リサーチ パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスーズ ユーケー
 リミテッド

(72)発明者

ウィシャート, グラント

イギリス国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォ
 ード リサーチ パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスーズ ユーケー
 リミテッド

(72)発明者

ウィッタカー, ベンジャミン

イギリス国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォ
 ード リサーチ パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスーズ ユーケー
 リミテッド

(72)発明者

コート, アレクサンドル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 3, ウェスト ニューヨーク, ポーク ストリート
 5 2 0 8, アpartment 5 0 3

(72)発明者

グリーンウッド, ジェレミー ロバート

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 2 3 8, ブルックリン, プロスペクト プレイス 3 3 8,
 アpartment 3 イー

(72)発明者

レフラー, アバ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 4 6 3, ブロンクス, セジウィック アベニュー 3 8 5 0,
 アpartment 1 3 ディー

F ターム (参考)

4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH10 JJ07 KK01 LL04 PP09
 PP12 PP13 PP15 PP16 QQ02 QQ04 QQ07
 4C072 MM02 UU01
 4C085 AA38 CC31 EE06 FF11 FF17 GG02 GG06 GG08
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA02 GA07 GA08 GA12 GA16 MA17
 MA23 MA35 MA37 MA52 MA66 NA14 ZB26 ZB33 ZC20