

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-529681

(P2015-529681A)

(43) 公表日 平成27年10月8日(2015.10.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12 CSP	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 27/02 (2006.01)	A61P 27/02	4H050
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 17/00	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

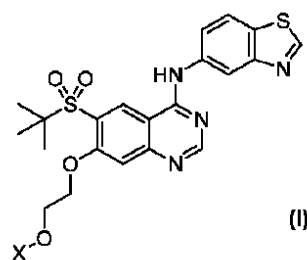
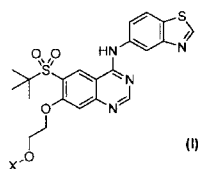
(21) 出願番号	特願2015-532068 (P2015-532068)	(71) 出願人	513032275 グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティー、ディベロップメント 、リミテッド GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、98 0
(86) (22) 出願日	平成25年9月13日 (2013. 9. 13)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月12日 (2015. 5. 12)	(74) 代理人	100143971 弁理士 藤井 宏行
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/059619		
(87) 国際公開番号	W02014/043446		
(87) 国際公開日	平成26年3月20日 (2014. 3. 20)		
(31) 優先権主張番号	61/767, 387		
(32) 優先日	平成25年2月21日 (2013. 2. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/700, 422		
(32) 優先日	平成24年9月13日 (2012. 9. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノキナゾリンキナーゼ阻害剤のプロドラッグ

(57) 【要約】

式：



(式中、Xは本明細書に定義される通り)

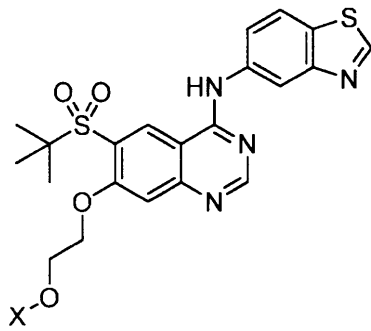
を有する化合物、ならびにそれを製造する方法および使用する方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



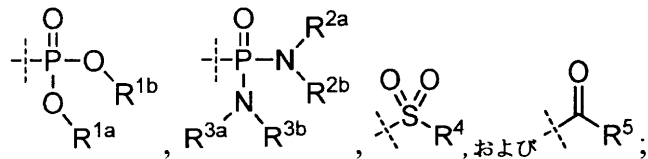
(I)

10

[式中、

X は、

【化 2】



20

からなる群から選択され；

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、もしくは $-CH_2OCO_2(C_1 - C_4)$ アルキルであるか；

または R^{1a} および R^{1b} は一緒に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ を表し；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、および R^{3b} はそれぞれ独立に、H もしくは $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、ここで、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキルは $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されていてもよく；

30

または R^{2a} および R^{2b} は一緒に $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$ を表すか；

または R^{3a} および R^{3b} は一緒に $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$ を表すか；

または R^{2b} および R^{3b} は一緒に $-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_3-$ を表し；

R^4 は、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

40

R^5 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NR^6R^7$ 、または 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、 $-OH$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルで置換され、ここで、前記 $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルの $(C_1 - C_4)$ アルキル基は、 $-NH_2$ で置換されていてもよく、かつ、前記 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルは、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、オキソ、または付加的な 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキルで、独立に 1 回または 2 回、置換されていてもよく；かつ

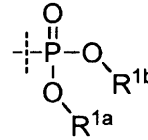
R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、H または $(C_1 - C_4)$ アルキルである】。

【請求項 2】

X が

50

【化 3】



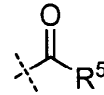
であり、かつ、R^{1a} および R^{1b} がそれぞれ独立に H またはメチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

X が

10

【化 4】



であり、かつ、R⁵ が -NH₂ により置換された (C₁ - C₆) アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである化合物またはその塩。

20

【請求項 5】

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである化合物もしくはその塩、またはその水和物。

【請求項 6】

リン酸 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウムである、請求項 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

リン酸水素カルシウム (I) 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル三水和物である、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 8】

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル塩酸塩一水和物である、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである化合物またはその塩。

40

【請求項 10】

2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである化合物またはその塩。

【請求項 11】

2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2 S , 3 S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである化合物またはその塩。

【請求項 12】

50

前記塩が薬学上許容可能な塩である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 14】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

【請求項 15】

療法において使用するための、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 16】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療において使用するための、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 17】

RIP2 キナーゼの阻害により媒介される疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 18】

前記疾患または障害が、ブドウ膜炎、インターロイキン-1 変換酵素関連発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2 型真性糖尿病、関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、早期発症炎症性腸疾患、腸管外炎症性腸疾患、臓器移植における虚血性再灌流傷害の予防、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、喘息、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、類肉腫症、ブラウ症候群 / 早期発症類肉腫症、ウェゲナー肉芽腫症、および間質性肺疾患から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RIP2 キナーゼを阻害するキナゾリルアミンの新規なプロドラッグ、ならびにそれを製造する方法および使用方法に関する。具体的には、本発明は、2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノールの新規なプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0002】

受容体相互作用タンパク質 - 2 (RIP2) キナーゼは、CARD3、RICK、CARDIAK、またはRIPK2 と呼ばれ、自然免疫シグナル伝達に關与するTKLファミリーセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである。RIP2 キナーゼは、中間(IM)領域を介して連結されたN末端キナーゼドメインとC末端カスパーゼ動員ドメイン(CARD)から構成される((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; and (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975)。RIP2 キナーゼのCARDドメインは、NOD1 およびNOD2 などの他のCARD含有タンパク質との相互作用を媒介する((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 and (2001) EMBO reports 2, 736-742)。NOD1 およびNOD2 は、自然免疫の監視機構に重要な役割を果たす細胞質受容体である。それらはグラム陽性病原体とグラム陰性菌病原体の両方を認識し、それぞれ特定のペプチドグリカンモチーフ、ジアミノピメリン酸(すなわちDAP)およびムラミルジペプチド(MDP)によって活性化される((2007) J Immunol 178, 2380-2386)。

【0003】

活性化の後、RIP2 キナーゼはNOD1 またはNOD2 と会合し、主として、NF -

10

20

30

40

50

B およびマイトジェン活性化タンパク質キナーゼの活性化に關与する他のキナーゼ (T A K 1、I K K / /) を統合するための分子足場として機能すると思われる ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20)。R I P 2 キナーゼは、リシン - 2 0 9 において K 6 3 結合型ポリユビキチン化を受け、これが T A K 1 の動員を促す ((2008) EMBO Journal 27, 373-383)。この翻訳後修飾は、この残基の突然変異が N O D 1 / 2 が介在する N F - k B の活性化を妨げることから、シグナル伝達に必要な。R I P 2 キナーゼはまたセリン - 1 7 6、およびおそらく他の残基でも自己リン酸化を受ける ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229)。キナーゼデッド突然変異体 (kinase dead mutant) (K 4 7 A) と非選択的小分子阻害剤を用いた研究では、R I P 2 キナーゼ活性が、R I P 2 キナーゼ発現およびシグナル伝達の安定性を調節するために重要であることが示されている ((2007) Biochem J 404, 179-190 and (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188)。

10

【 0 0 0 4 】

R I P 2 依存性シグナル伝達の調節不全が自己炎症性疾患に關連付けられている。N O D 2 の N A C H T ドメインにおける機能獲得型突然変異は、ブラウ症候群、早期発症類肉腫症、小児肉芽腫性疾患 (ブドウ膜炎、皮膚炎、および関節炎を特徴とする) を引き起こす ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; および (2010) Rheumatology 49, 194-196)。N O D 2 の L R R ドメインにおける突然変異は、クローン病に対する感受性に強く結びつけられている ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145-1154 および (2009) Microbes and Infection 11, 912-918)。N O D 1 の突然変異は、喘息 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) ならびに早期発症および腸管外炎症性腸疾患 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250) に關連付けられている。遺伝的および機能的な研究もまた、類肉腫症 ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 および (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) およびウェゲナー肉芽腫症 ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23) などの他の様々な肉芽腫性障害における、R I P 2 依存性シグナル伝達の役割を示唆している。

20

30

【 0 0 0 5 】

R I P 2 キナーゼ活性の強力な選択的小分子阻害剤は、R I P 2 依存性の炎症誘発性シグナル伝達を遮断し、それにより、R I P 2 キナーゼ活性の増強および / または調節不全を特徴とする自己炎症性疾患に治療利益をもたらすと考えられる。国際特許出願 P C T / U S 2 0 1 2 / 0 5 1 2 4 7 (W O 2 0 1 3 / 0 2 5 9 5 8) には、R I P 2 キナーゼの阻害剤として指定されるキナゾリルアミン化合物系が記載されている。具体的には、この出願には、化合物 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノールが開示されている。

40

【 0 0 0 6 】

当技術分野で知られているように、ある構造クラス内の化合物のバイオアベイラビリティは予測が困難である。比較的小さな構造の違いが化合物の吸収、その血中レベル濃度および / またはその半減期に大きな影響を及ぼすことが多い。結果として、極めて良好な *i n v i t r o* 効力を有する構造的に關連のある化合物でも、治療有効性は様々であり得る。推定医薬剤の能力は低い経口バイオアベイラビリティにより弱められる場合がある。

【 0 0 0 7 】

プロドラッグは、*i n v i v o* で酵素的および / または化学的変換を受けて活性な親薬物を遊離し、その後、これが所望の薬理効果を発揮する、薬物分子の生体可逆的誘導体

50

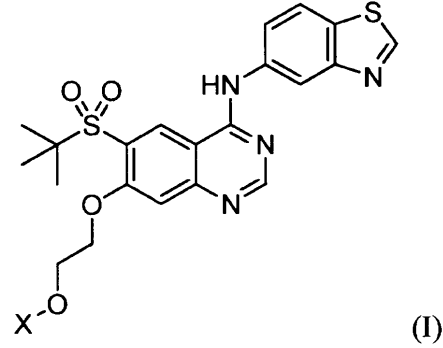
である。薬物の発見および開発の両面で、プロドラッグは、薬理的に活性な薬剤の物理化学的特性、生物薬剤学的特性、または薬物動態特性を改良するための確立されたツールとなっている。ある特定の場合、適当なプロドラッグの同定は、効果的な経口投与治療薬を得るために必要であり得る。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、式(I)のキナゾリルアミン：

【化1】



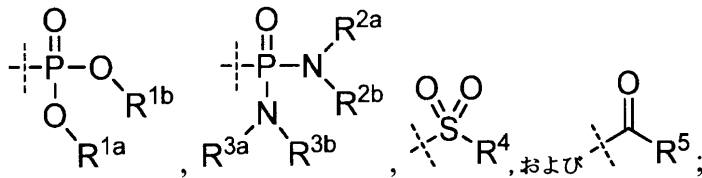
10

[式中、

Xは、

【化2】

20



からなる群から選択され；

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に、H、(C₁ - C₄)アルキル、もしくは -CH₂OCO₂(C₁ - C₄)アルキルであるか；

30

または R^{1a} および R^{1b} は一緒に - (CH₂)₂ - もしくは - (CH₂)₃ - を表し；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、および R^{3b} はそれぞれ独立に、H もしくは (C₁ - C₄)アルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₄)アルキルは -CO₂(C₁ - C₄)アルキルで置換されていてもよく；

または R^{2a} および R^{2b} は一緒に - (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ -、- (CH₂)₂O(CH₂)₂ -、- (CH₂)₂NH(CH₂)₂ -、もしくは - (CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂ - を表すか；

または R^{3a} および R^{3b} は一緒に - (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ -、- (CH₂)₂O(CH₂)₂ -、- (CH₂)₂NH(CH₂)₂ -、もしくは - (CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂ - を表すか；

40

または R^{2b} および R^{3b} は一緒に - (CH₂)₂ - もしくは - (CH₂)₃ - を表し；

R⁴ は、-OH または -NH₂ であり；

R⁵ は、(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₄)アルキル、-NR⁶R⁷、または5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 (C₁ - C₆)アルキルは、-OH、-OP(=O)(OH)₂、-NH₂、または -NHCO(C₁ - C₄)アルキルで置換され、ここで、前記 -NHCO(C₁ - C₄)アルキルの (C₁ - C₄)アルキル基は、-NH₂ で置換されていてもよく、かつ、前記5員または6員ヘテロシクロアルキルは、(C₁ - C₄)アルキル、オキソ、または付加的な5員もしくは6員ヘテロ

50

シクロアルキルで、独立に1回または2回、置換されていてもよく；かつ

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立に、Hまたは(C₁-C₄)アルキルである]
またはその塩に関する。

【0009】

式(I)の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩は、宿主への投与時にRIP2キナーゼの阻害剤に変換される。本発明は、特に、宿主への投与時にRIP2キナーゼの阻害剤に変換される、式(I)のキナゾリルアミン化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩、またはその水和物に関する。

【0010】

よって、本発明はまた、RIP2キナーゼを阻害する方法であって、宿主に式(I)の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

10

【0011】

本発明はさらに、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩を、それを必要とする患者(ヒトまたは他の哺乳類、特に、ヒト)に投与することを含んでなる方法に関する。RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害の例としては、ブドウ膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、早期発症および腸管外炎症性腸疾患、ならびに肉芽腫性障害、例えば、類肉腫症、ブラウ症候群、早期発症類肉腫症およびウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

20

【0012】

本発明はさらに、式(I)の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。特に、本発明は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害の治療のための医薬組成物であって、式(I)の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、リン酸水素カルシウム(I)2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシエチル三水和物の結晶形の粉末X線回折(powder x-ray powder diffraction)(PXRD)図形である。

30

【図2】図2は、2リン酸二水素-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシエチル塩酸塩一水和物の結晶形のPXRD図形である。

【図3】図3は、ラットに化合物2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシエタノール、またはプレドニゾロンを予備投与し、次いでL18-MDPを投与した後に得られたラット全血サンプルにおける合計サイトカイン応答を示す。

【図4】図4は、ラット、イヌおよびミニブタにおけるリン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシエチルの経口投与後の、2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシエタノールの血液プロファイルを示す。

40

【発明の具体的説明】

【0014】

本明細書を通じて示される式(I)の種々の基および置換基の選択的定義は、本明細書に開示される各化合物種を個々に、ならびに1以上の化合物種の群を記載することを意図する。本発明の範囲は、これらの基および置換基の定義のいずれの組合せも含む。本発明の化合物は、当業者に認識されるように「化学的に安定」であることが企図されるものの

50

みである。

【0015】

さらに、本発明の化合物は、さらなる置換に応じて、他の互変異性形で存在し得ることが当業者には認識されるであろう。本明細書に記載の化合物の総ての互変異性形が本発明の範囲内に包含することが意図される。命名された本発明に関するいずれの言及も、命名された化合物の総ての互変異性体および命名された化合物の互変異性体のいずれの混合物も包含することが意図されると理解されるべきである。

【0016】

本明細書において使用する場合、用語「アルキル」は、飽和、直鎖または分岐炭化水素部分を表す。アルキルの例としては、限定されるものではないが、メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチルおよびペンチルが挙げられる。用語「C₁-C₄アルキル」は、1~4個の炭素原子を含有するアルキル基または部分を意味する。

10

【0017】

「5員または6員ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~6個の環原子を含有する飽和または部分的不飽和の非芳香族単環式基を含んでなる基または部分を表す。ヘテロシクロアルキルの実例としては、限定されるものではないが、ピロリジル (またはピロリジニル)、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、テトラヒドロフリル (またはテトラヒドロフラニル)、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、および1,3-ジチアニルが挙げられる。

20

【0018】

ヘテロシクロアルキル基としては、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ1もしくは2個の付加的窒素原子を含有してもよい、または1個の付加的酸素もしくは硫黄原子を含有してもよい5員ヘテロシクロアルキル基、例えば、ピロリジル (またはピロリジニル)、テトラヒドロフリル (またはテトラヒドロフラニル)、テトラヒドロチエニル、ジヒドロフリル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1,3-ジオキサニル、および1,3-オキサチオラン-2-オン-イルが含まれる。

30

【0019】

ヘテロシクロアルキル基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有し、かつ、1もしくは2個の付加的窒素原子、または1個の付加的酸素もしくは硫黄原子を含有してもよい、6員ヘテロシクロアルキル基、例えば、ペペリジル (またはペペリジニル)、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1ジオキソイド-チオモルホリン-4-イル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-1,4-チアジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、および1,3-ジチアニルである。

【0020】

用語複素環式は、環窒素ヘテロ原子が酸化されていてもよい (例えば、N-オキシドを含有する複素環式基)、または環硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよい (例えば、スルホンまたはスルホキシド部分を含有する複素環式基、例えば、テトラヒドロチエニル-1-オキシド (テトラヒドロチエニルスルホキシド) またはテトラヒドロチエニル-1,1-ジオキシド (テトラヒドロチエニスルホン)) 安定な複素環式基を包含することを意図するものと理解されるべきである。

40

【0021】

「オキソ」は、二重結合酸素部分を表し、例えば、炭素原子と直接結合されている場合には、カルボニル部分 (C=O) を形成する。

【0022】

50

本明細書において使用する場合、用語「発明の化合物」または「本発明の化合物」は、任意の形態、すなわち、任意の塩または非塩形態の（例えば、遊離酸もしくは塩基形態としての、または塩、特に、その薬学上許容可能な塩としての）、およびその任意の物理的形態（例えば、非固体形態（例えば、液体または半固体形態）、および固体形態（例えば、非晶質または結晶形態、特定の多形形態、水和物形態（例えば、一水和物、二水和物、三水和物および半水和物）を含む溶媒和物を含む）、および種々の形態の混合物（塩形態の様々な水和物）の、上記で定義される式（I）の化合物を意味する。

【0023】

本明細書において使用する場合、用語「置換されていてもよい」とは、基（例えば、アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基）または環もしくは部分が置換されていなくても、前記基、環または部分が、定義されるような1以上の置換基で置換されていてもよいことを示す。基がいくつかの選択的基から選択され得る場合には、それらの選択される基は同じであっても異なってもよい。

10

【0024】

用語「独立に」とは、いくつかの可能性のある置換基から2個以上の置換基が選択される場合には、それらの置換基は同じであっても異なってもよいことを意味する。

【0025】

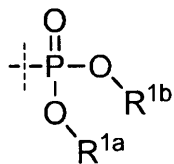
さらに、本発明の化合物は、さらなる置換に応じて、他の互変異性形で存在し得ることが当業者には認識されるであろう。本明細書に記載の化合物の総ての互変異性形が本発明の範囲内に包含することが意図される。命名された本発明に関するいずれの言及も、命名された化合物の総ての互変異性体および命名された化合物の互変異性体のいずれの混合物も包含することが意図されると理解されるべきである。

20

【0026】

本発明の式（I）の化合物の一つの実施態様では、Xは、

【化3】



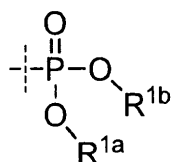
30

および R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に、H、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、または $-CH_2OCO_2(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0027】

別の実施態様では、Xは、

【化4】



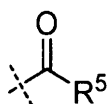
40

であり、かつ、 R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に、Hまたはメチルである。

【0028】

別の実施態様では、Xは、

【化5】



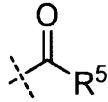
50

であり、かつ、 R^5 は、 $-OH$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルで置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、ここで、前記 $-NHCO(C_1 - C_4)$ アルキルの $(C_1 - C_4)$ アルキル基は、 $-NH_2$ で置換されていてもよい。

【0029】

別の実施態様では、 X は、

【化6】



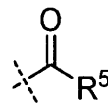
10

であり、かつ、 R^5 は、 $-OH$ または $-NH_2$ で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0030】

別の実施態様では、 X は、

【化7】



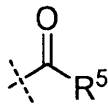
20

であり、かつ、 R^5 は、 $-NH_2$ で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0031】

別の実施態様では、 X は、

【化8】

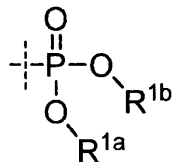


であり、かつ、 R^5 は、 $-CH(NH_2)(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0032】

好ましい実施態様では、 X は、

【化9】



30

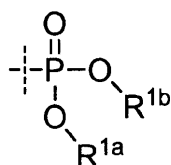
であり、 R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に H であるか、またはその薬学上許容可能な塩である。

40

【0033】

別の好ましい実施態様では、 X は、

【化10】



であり、かつ、 R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立に H であるか、またはその薬学上許容

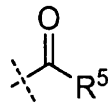
50

可能な塩、もしくは水和物である。

【0034】

別の好ましい実施態様では、Xは、

【化11】



であり、かつ、R⁵は、-NH₂で置換された(C₁-C₄)アルキルである。

【0035】

本発明の代表的化合物としては、

リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、

2-アミノ-3-メチルブタン酸(S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、

2-アミノ-3-メチルブタン酸(R)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、および

2-アミノ-3-メチルペンタン酸(2S,3S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、

またはその塩が含まれる。

【0036】

別の実施態様では、本発明の代表的化合物としては、実施例1~7の化合物、具体的には、

リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、

リン酸2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル二ナトリウム、

リン酸水素カルシウム(I)2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル三水和物、

リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル塩酸塩一水和物、

2-アミノ-3-メチルブタン酸(S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル二塩酸塩、

2-アミノ-3-メチルブタン酸(R)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル二塩酸塩、および

2-アミノ-3-メチルペンタン酸(2S,3S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル

が含まれる。

【0037】

別の実施態様では、本発明の代表的化合物としては、

リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル、

リン酸2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-

10

20

30

40

50

ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル二ナトリウム、および
 2-アミノ-3-メチルブタン酸(S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-
 -イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)
 エチル二塩酸塩
 が含まれる。

【0038】

本発明は、遊離塩基または遊離酸としての、およびその塩としての、例えば、その薬学
 上許容可能な塩としての式(I)の化合物を包含すると考えられる。一つの実施態様では
 、本発明は、遊離塩基または遊離酸の形態の式(I)の化合物に関する。別の実施態様で
 は、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。さらに、式(I)
)の化合物およびその塩は、一水和物または三水和物などの水和形態で存在し得ると考
 えられる。

10

【0039】

一つの実施態様では、本発明の化合物は、遊離酸としてのリン酸二水素2-(4-(
 ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナ
 ゾリン-7-イル)オキシ)エチルである。別の実施態様では、本発明の化合物は、リン
 酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-
 ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチルまたはその塩である。別の実
 施態様では、本発明の化合物は、リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-
 5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)
)エチルまたはその薬学上許容可能な塩である。別の実施態様では、本発明の化合物は、
 リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-
 tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチルまたはその水和物である
 。別の実施態様では、本発明の化合物は、リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チア
 ザール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル
)オキシ)エチルの薬学上許容可能な塩またはその水和物である。さらに別の実施態様で
 は、本発明の化合物は、リン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル
 アミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル
 のナトリウム、カルシウムもしくは塩酸塩、またはその水和物である。

20

【0040】

特定の実施態様では、本発明の化合物は、リン酸2-(4-(ベンゾ[d]チアゾー
 ル-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-イル)オ
 キシ)エチル二ナトリウムである。

30

【0041】

別の特定の実施態様では、本発明の化合物は、リン酸水素カルシウム(I)2-(4(
 - (ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)
 キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル三水和物である。さらなる特定の実施態様では、
 本発明の化合物は、図1のPXR Dを備えたリン酸水素カルシウム(I)2-(4-(
 ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナ
 ゾリン-7-イル)オキシ)エチル三水和物である。

40

【0042】

さらに別の特定の実施態様では、本発明の化合物は、リン酸二水素2-(4-(ベン
 ザ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリ
 ン-7-イル)オキシ)エチル塩酸塩一水和物である。なおさらなる特定の実施態様では
 、本発明の化合物は、図2のPXR Dを備えたリン酸二水素2-(4-(ベンゾ[d]
 チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-
 イル)オキシ)エチル塩酸塩一水和物である。

【0043】

別の実施態様では、本発明の化合物は、遊離塩基としての2-アミノ-3-メチルブタ
 ン酸(S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert

50

t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである。別の実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその塩である。別の実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩である。

【 0 0 4 4 】

別の実施態様では、本発明の化合物は、遊離塩基としての2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである。別の実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその塩である。別の実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩である。

10

【 0 0 4 5 】

さらなる実施態様では、本発明の化合物は、遊離塩基としての2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2S, 3S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルである。さらなる実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2S, 3S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその塩である。さらなる実施態様では、本発明の化合物は、2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2S, 3S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩である。

20

【 0 0 4 6 】

よって、本発明の化合物としては、式 (I) の化合物、特に、本明細書に記載される特定の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩が含まれる。具体的には、本発明の化合物としては、式 (I) の化合物、またはその薬学上許容可能な塩、またはその水和物、式 (I) の化合物の薬学上許容可能な塩の水和物、特に、本明細書に記載される特定の化合物が含まれる。一つの実施態様では、本発明は、宿主に本発明の化合物を投与することを含んでなる、RIP2キナーゼを阻害する方法に関する。別の実施態様では、本発明は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法に関する。

30

【 0 0 4 7 】

本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法に関する。本発明は、特に、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法に関する。

40

【 0 0 4 8 】

本発明はなおさらに、RIP2キナーゼを阻害し、かつ/またはRIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害を治療するための、本発明の化合物または本発明の化合物を含んでなる医薬組成物の使用に関する。

【 0 0 4 9 】

式 (I) の化合物は、1以上の不斉中心 (キラル中心とも呼ばれる) を含んでもよく、

50

従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在し得る。本発明の化合物（例えば、化合物名）中または本明細書に例示される任意の化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていない場合には、その化合物、化合物名、または構造は、あらゆる個々の立体異性体およびあらゆるそれらの混合物を包含するものとする。よって、1以上のキラル中心を含有する式（I）の化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として存在し得る。

【0050】

1以上の不斉中心を含む式（I）の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法によって分割することができる。例えば、このような分割は、（1）ジアステレオ異性体塩、複合体もしくはその他の誘導体の形成によるか；（2）立体異性体特異的試薬との選択的反応、例えば、酵素的酸化もしくは還元によるか；または（3）キラル環境での、例えば、キラルリガンドが結合されたシリカなどのキラル支持体上、もしくはキラル溶媒の存在下でのガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって行うことができる。当業者ならば、所望の立体異性体が上記の分割手順の1つによって別の化学実体に変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要であることを認識するであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を使用する不斉合成によるか、または不斉変換によりある鏡像異性体から他の鏡像異性体へ変換することによって合成することができる。

10

【0051】

本発明の化合物の固体形態は、結晶形、非結晶形またはそれらの混合物として存在し得ると理解されるべきである。このような結晶形はまた、多形性（すなわち、異なる結晶形で存在する能力）を示し得る。これらの異なる結晶形は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶固体状態の他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性などの、異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折図形を示し、同定に使用することができる。当業者ならば、例えば、その化合物の結晶化/再結晶化に使用される条件を変更または調整することによって、異なる多形体が作製できることを認識するであろう。

20

【0052】

本発明の化合物が塩基である（塩基性部分を含む）場合、所望の塩形態は、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸などの有機酸で、またはグルクロン酸もしくはガラクトン酸などのピラノシジル酸で、またはクエン酸もしくは酒石酸などの-ヒドロキシ酸で、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸で、または安息香酸もしくは桂皮酸などの芳香族酸で、またはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸で処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製され得る。

30

【0053】

好適な付加塩としては、酢酸塩、p-アミノ安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ビスメチレンサリチル酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エドト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、ヒドロフマル酸塩、リン酸水素塩、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチ

40

50

ル硫酸塩、マレイン酸-カリウム、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルメート(palmate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩および吉草酸塩が含まれる。

【0054】

酸付加塩の他の例としては、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブトレート(phenylbutrate)、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、マンデル酸塩、およびスルホン酸塩、例えば、キシレンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

10

【0055】

本発明の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、その塩を、無機または有機塩基、好適には、その化合物の遊離塩基よりも高い pK_a を有する無機または有機塩基で処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製され得る。

20

【0056】

本発明の化合物が酸である(酸性部分を含む)場合、所望の塩は、遊離酸を無機または有機塩基、例えば、アミン(第一級、第二級、または第三級)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物などで処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製され得る。好適な塩の実例としては、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、および環状アミン、例えば、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、エチレンジアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ペペリジン、モルホリン、およびピペラジンから誘導される有機塩、ならびにナトリウム、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、およびリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

30

【0057】

式(I)の化合物の塩は、それらの医薬における潜在的な使用のために、好ましくは、薬学上許容可能な塩である。好適な薬学上許容可能な塩としては、Berge, Bighley and Monkhous J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19および"Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition," P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, US (2011)に記載されているものなどの酸または塩基付加塩が含まれる。用語「薬学上許容可能な」とは、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合っ、過度な毒性、刺激作用、またはその他の問題、または合併症無く、ヒトおよび動物の組織との接触に使用するために好適な、化合物、材料、組成物および投与形を意味する。

40

【0058】

「薬学上許容可能な塩」とは、医薬的使用に好適な化合物を意味する。医薬における使用に好適な式(I)の化合物の塩および溶媒和物(例えば、水和物および塩の水和物)形態は、対イオンまたは会合溶媒が薬学上許容される。しかしながら、薬学上許容されない対イオンまたは会合溶媒を有する塩および溶媒和物も、例えば、本発明の他の化合物ならびにそれらの塩および溶媒和物の作製における中間体としての使用のために、本発明の範囲内にある。

【0059】

薬学上許容可能な酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、

50

アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、樟脳酸塩、カンファー - スルホン酸塩 (カンシル酸塩)、カプリン酸塩 (デカン酸塩)、カプロン酸塩 (ヘキサン酸塩)、カプリル酸塩 (オクタン酸塩)、炭酸塩、重炭酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ドデシル硫酸塩 (エストール酸塩)、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸塩 (エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩 (エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩 (ムチン酸塩)、ゲンチジン酸塩 (2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸塩)、グルコヘプトン酸塩 (グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロホスホレート (glycerophosphate)、グリコール酸塩、馬尿酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩 (メシル酸塩)、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸塩 (ナパジシル酸塩)、ナフタレン - スルホン酸塩 (ナブシル酸塩)、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、リン酸塩、ニリン酸塩、プロプリオネート (propionate)、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、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、トシル酸塩、ウンデシレン酸塩、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩、2, 2 - ジクロロ酢酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩 (イセチオン酸塩)、2 - オキソグルタル酸塩、4 - アセトアミド安息香酸塩、および 4 - アミノサリチル酸塩が挙げられる。一つの実施態様では、薬学上許容可能な酸付加塩は塩酸塩 (例えば、一塩酸塩または二塩酸塩) である。薬学上許容されない塩、例えば、トリフルオロ酢酸塩も、例えば、式 (I) の化合物の単離において使用可能であり、本発明の範囲内に含まれる。

10

20

【0060】

薬学上許容可能な塩基付加塩の例としては、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、モルホリン塩、ピリジン塩、ペリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、トリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、プロカイン、ジベンジルペリジン、デヒドロアピエチルアミン、グルカミン、N - メチルグルカミン、コリジン、キニーネ、キノリン、リシンおよびアルギニンが挙げられる。一つの実施態様では、薬学上許容可能な塩基付加塩は、ナトリウムまたはカルシウムである。別の実施態様では、薬学上許容可能な塩基付加塩はナトリウムである。別の実施態様では、薬学上許容可能な塩基付加塩はカルシウムである。

30

【0061】

本発明の化合物のあるものは、1当量以上の酸 (その化合物が塩基性部分を含む場合) または塩基 (その化合物が酸性部分を含む場合) とともに塩を形成し得る。本発明は、その範囲内に可能性のある総ての化学量論的および非化学量論的塩形態を含む。

【0062】

塩基性部分と酸性部分の両方を含む本発明の化合物は、両性イオン、塩基性部分の酸付加塩または酸性部分の塩基付加塩の形態であり得る。

【0063】

本発明はまた、本発明の化合物のある薬学上許容可能な塩の、本発明の化合物の別の薬学上許容可能な塩への変換も提供する。

40

【0064】

本発明の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離酸または遊離塩基形態は、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製され得る。

【0065】

式 (I) の化合物の塩の溶媒和物を含む、結晶形である溶媒和物については、当業者ならば、結晶化の際に溶媒分子が結晶格子に組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成されることが分かるであろう。溶媒和物は、結晶格子に組み込まれる溶媒として、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および EtOAc などの非水性溶媒を含んでもよいし、または水を含んでもよい。水が結晶格子に組み込まれる

50

溶媒である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物ならびに種々の量の水を含有する組成物を含む。本発明は、このような溶媒和物、特に、水和物、例えば、一水和物または三水和物を総て含む。よって、本発明の化合物としては、式(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学上許容可能な塩、またはその水和物、式(I)の化合物の薬学上許容可能な塩の水和物が含まれ、特に、実施例に記載されている各化合物が含まれる。よって、本発明は、式(I)の化合物、または溶媒和物、特に、水和物、例えば、一水和物または三水和物としてのその塩、特に、その薬学上許容可能な塩を提供する。

【0066】

式(I)の化合物は医薬組成物における使用が意図されるので、それぞれ実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より好適には少なくとも75%純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純度(%は重量に対する重量に基づく)で提供されるのが好ましいことが容易に理解されよう。本化合物の不純な調製物も、医薬組成物に使用されるより純度の高い形態を調製するために使用可能である。

10

【0067】

本発明の化合物は、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、特に、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害、例えば、ブドウ膜炎、インターロイキン-1変換酵素(ICE、カスパーゼ-1としても知られる)関連発熱症候群(ICE熱)、皮膚炎、急性肺傷害、2型真性糖尿病、関節炎(具体的には、関節リウマチ)、炎症性腸障害(例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病)、早期発症炎症性腸疾患、腸管外炎症性腸疾患、心臓手術、臓器移植、敗血症およびその他の傷害によって誘発される虚血に応答した臓器(具体的には、腎臓)における虚血性再灌流傷害の予防、肝臓疾患(非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、および自己免疫性肝炎)、アレルギー性疾患(例えば、喘息)、移植反応(例えば、移植片対宿主病)、自己免疫疾患(例えば、全身性紅斑性狼瘡、および多発性硬化症)、および肉芽腫性障害(例えば、類肉腫症、ブラウ症候群、早期発症類肉腫症、ウェゲナー肉芽腫症、および間質性肺疾患)の治療に特に有用であり得る。

20

【0068】

本発明の化合物は、ブドウ膜炎、ICE熱、ブラウ症候群、早期発症類肉腫症、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウェゲナー肉芽腫症および類肉腫症の治療に特に有用であり得る。

30

【0069】

一つの実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、ブドウ膜炎の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、ブラウ症候群の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、早期発症類肉腫症の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、潰瘍性大腸炎の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、クローン病の治療方法に関する。別の実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、ウェゲナー肉芽腫症の治療方法に関する。さらなる実施態様では、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、類肉腫症の治療方法に関する。

40

【0070】

50

R I P 2 キナーゼにより媒介される疾患もしくは障害の治療、またはより広義には、限定されるものではないが、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、移植拒絶の予防などを含む免疫介在疾患の治療は、単剤療法として、または二重もしくは多重併用療法で、特に、他の抗炎症薬および/もしくは抗 T N F 薬との組合せなどの、難治性症例の治療のために、本発明の化合物を使用して達成することができ、当技術分野で公知のように、治療上有効な量で投与することができる。

【 0 0 7 1 】

式 (I) の化合物およびその薬学上許容可能な塩は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて使用可能である。従って、本発明による併用療法は、少なくとも 1 種類の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の投与と、少なくとも 1 種類の他の治療活性薬剤の使用を含んでなる。好ましくは、本発明による併用療法は、少なくとも 1 種類の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と少なくとも 1 種類の他の治療活性薬剤の投与を含んでなる。1 または複数の式 (I) の化合物およびその薬学上許容可能な塩と 1 または複数の他の治療活性薬剤は、単一の医薬組成物として一緒に投与してもよいし、または別個に投与してもよく、別個に投与する場合には、これは同時に、または任意の順序で逐次に行うことができる。1 または複数の式 (I) の化合物およびその薬学上許容可能な塩と 1 または複数の他の治療活性薬剤の量、および相対的投与タイミングは、所望の併用治療効果を達成するように選択される。よって、さらなる態様において、式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、1 以上の他の治療活性薬剤とともに含んでなる組合せが提供される。

10

20

【 0 0 7 2 】

よって、一態様において、本発明による式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩、および式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を含んでなる医薬組成物は、1 以上の他の治療薬、例えば、抗炎症薬および/または抗 T N F 薬と併用可能であるか、またはそれらを含み得る。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は、ブラウ症候群、早期発症類肉腫症を治療するためにコルチコステロイドおよび/もしくは抗 T N F 薬と組み合わせて；またはクローン病を治療するために抗 T N F 生物製剤もしくは他の抗炎症性生物製剤と組み合わせて；または潰瘍性大腸炎を治療するために 5 - A S A (メサラミン) もしくはスルファサラジンと組み合わせて；または

30

【 0 0 7 4 】

好適な抗炎症薬の例としては、5 - アミノサリチル酸(5-aminosalicylic acid)およびメサラミン製剤、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン(hydroxycloquine)、チオプリン(アザチオプリン、メルカプトプリン)、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、J A K 阻害剤(トファシチニブ)、コルチコステロイド、特に、低用量コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン(デルタゾン(登録商標))およびブデソニド(budesonide))および抗炎症生物製剤、例えば、抗 I L 6 R m A b (アクテムラ(登録商標)(トシリズマブ))、抗 I L 6 生物製剤、抗 I L 1 または I L 1 2 または I L 2 3 生物製剤(ウステキヌマブ(ステラーラ(登録商標))、抗インテグリン薬(ナタリズマブ(タイサブリン(登録商標)))、抗 C D 2 0 m A b (リツキシマブ(リツキサン(登録商標))およびオフアツムマブ(アルゼラ(登録商標)))、ならびにアバタセプト(オレンシア(登録商標))、アナキンラ(キネレット(登録商標))、およびベリムマブ(ベンリスタ(登録商標))、C D 4 生物製剤および T 細胞もしくは B 細胞受容体に対する他のサイトカイン阻害剤もしくは生物製剤またはインターロイキンなどの他の薬剤が挙げられる。好適な抗 T N F 薬の例としては、エンブレル(登録商標)(エタンセプト

40

50

(etanecerpt))、ヒュミラ(登録商標)(アダリムマブ)、レミケード(登録商標)(インフリキシマブ)、シムジア(登録商標)(セルトリズマブ(certolizumab))、およびシンボニー(登録商標)(ゴリムマブ)などの抗TNF生物製剤が挙げられる。

【0075】

本発明は、療法において使用するための本発明の化合物を提供する。本発明はまた、療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。具体的には、本発明は、療法において使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。

【0076】

別の実施態様では、本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療において使用するための本発明の化合物を提供する。別の実施態様では、本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。具体的には、本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療において使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。別の実施態様では、本発明は、ブドウ膜炎、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2型真性糖尿病、関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、早期発症炎症性腸疾患、腸管外炎症性腸疾患、臓器移植における虚血性再灌流傷害の予防、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、喘息、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、類肉腫症、ブラウ症候群/早期発症類肉腫症、ウェゲナー肉芽腫症または間質性肺疾患の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、ブドウ膜炎の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、ブラウ症候群の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、早期発症類肉腫症の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、潰瘍性大腸炎の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、クローン病の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、早期発症炎症性腸疾患の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、腸管外炎症性腸疾患の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、ウェゲナー肉芽腫症の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施態様では、本発明は、類肉腫症の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0077】

本発明は、具体的には、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書に列挙される疾患および障害の治療における、有効治療物質としての式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。より具体的には、本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療のための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明は具体的には、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療のための本明細書に記載の化合物の使用を提供する。よって、本発明は、それを必要とする、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患を有するヒトの治療における、有効治療物質としての式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0078】

本発明はまた、RIP2キナーゼにより媒介される疾患または障害、例えば、本明細書

10

20

30

40

50

に列挙される疾患および障害の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。より具体的には、本発明は、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。よって、本発明は、それを必要とする、RIP2キナーゼの阻害により媒介される疾患または障害を有するヒトの治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。一つの実施態様では、本発明は、ブドウ膜炎、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群、皮膚炎、急性肺傷害、2型真性糖尿病、関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、早期発症炎症性腸疾患、腸管外炎症性腸疾患、臓器移植における虚血性再灌流傷害の予防、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、喘息、移植片対宿主病、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、類肉腫症、ブラウ症候群/早期発症類肉腫症、ウェゲナー肉芽腫症または間質性肺疾患の治療において使用するための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、ブドウ膜炎の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、早期発症類肉腫症の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、潰瘍性大腸炎の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、クローン病の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、ウェゲナー肉芽腫症の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、類肉腫症の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、早期発症炎症性腸疾患の治療において使用するための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施態様では、本発明は、腸管外炎症性腸疾患の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施態様では、本発明は、ブラウ症候群の治療において使用するための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0079】

治療上「有効な量」は、そのような治療を必要とする患者に投与した際に、本明細書に定義されるような治療を達成するのに十分な化合物の量を意味するものとする。よって、例えば、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩、またはその水和物の治療上有効な量は、それを必要とするヒトに投与した際に、RIP2キナーゼの活性を変調または阻害して、その活性により媒介される病態が軽減、緩和または予防されるに十分な本発明の薬剤の量である。このような量に相当する所与の化合物の量は、特定の化合物(例えば、特定の化合物の効力(PIC_{50})、有効性(EC_{50})、および生体半減期)、病態およびその重篤度、治療を必要とする患者の特徴(例えば、年齢、大きさおよび体重)などの因子によって異なるが、当業者によって慣例的に決定することができる。同様に、化合物の治療期間および投与時間(投与間の時間、および投与のタイミング、例えば、食前/食中/食後)は、治療を必要とする哺乳類の特徴(例えば、体重)、特定の化合物およびその特性(例えば、薬学的特徴)、疾患または障害およびその重篤度、ならびに使用する具体的な組成物および方法によって異なるが、当業者によって決定することができる。

【0080】

「治療する」または「治療」は、患者における疾患または障害の少なくとも緩和を意味するものとする。疾患または障害の緩和のための治療方法は、例えば、媒介疾患または障

害の防止、遅延、予防、療法または治癒のための任意の従来の特許される様式での本化合物の使用を含む。本発明の化合物を用いた治療に特に従いやすいと思われる具体的疾患および障害は本明細書に示されている。

【0081】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含む任意の好適な投与経路によって投与され得る。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。非経口投与は、経腸、経皮、または吸入以外の投与経路を意味し、一般に、注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。吸入は、口腔からの吸入であれ鼻腔からの吸入であれ、患者の肺への投与を意味する。局所投与としては、皮膚への塗布が含まれる。

10

【0082】

本発明の化合物は一度に投与されてもよいし、または所与の期間、様々な時間間隔で複数の用量が投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は1日に1回、2回、3回または4回投与することができる。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与することができる。本発明の化合物の好適な投与計画は、吸収、分布、および半減期などの、その化合物の薬物動態特性によって異なり、当業者により決定することができる。さらに、本発明の化合物の好適な投与計画は、そのような投与計画を施す期間を含め、治療される疾患または障害、治療される疾患または障害の重篤度、治療される患者の年齢および健康状態、治療される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、および当業者の知識および専門技術の範囲内の類似の因子によって異なる。当業者にはさらに、好適な投与計画は、その投与計画に対する個々の患者の応答を考慮して、または個々の患者が変更を必要とする場合には経時的に調整する必要があり得ることが理解されるであろう。

20

【0083】

療法における使用のためには、本発明の化合物は、必ずしも必要ではないが通常、患者に投与する前に医薬組成物として処方される。よって、本発明はまた、本発明の化合物と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0084】

一つの実施態様では、遊離酸としてのリン酸二水素2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルと1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施態様では、リン酸二水素2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩と1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施態様では、リン酸二水素2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその水和物と1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施態様では、リン酸二水素2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルの薬学上許容可能な塩またはその水和物と1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物が提供される。さらに別の実施態様では、リン酸二水素2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルのナトリウム、カルシウムまたは塩酸塩、またはその水和物と1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

30

40

【0085】

特定の実施態様では、リン酸2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウムと1種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0086】

50

別の特定の実施態様では、リン酸水素カルシウム (I) 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル三水和物と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。さらなる特定の実施態様では、図 1 の P X R D を備えたリン酸水素カルシウム (I) 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル三水和物と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【 0 0 8 7 】

さらに別の特定の実施態様では、リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル塩酸塩一水和物と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。なおさらなる特定の実施態様では、図 2 の P X R D を備えたリン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル塩酸塩一水和物と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

10

【 0 0 8 8 】

別の実施態様では、遊離塩基としての 2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルと 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施態様では、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

20

【 0 0 8 9 】

別の実施態様では、遊離塩基としての 2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルと 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。別の実施態様では、2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

30

【 0 0 9 0 】

さらなる実施態様では、遊離塩基としての 2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2 S , 3 S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルと 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。さらなる実施態様では、2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2 S , 3 S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはその薬学上許容可能な塩と 1 種類以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

40

【 0 0 9 1 】

本発明の医薬組成物は、バルク形態で調製および包装されてよく、有効量の本発明の化合物が抽出された後、散剤、シロップ、および注射溶液などで患者に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は単位投与形で調製および包装されてもよい。経口適用としては、例えば、1 以上の錠剤またはカプセル剤を投与することができる。医薬組成物の一用量は、少なくとも治療上有効な量の本発明の化合物 (すなわち、式 (I) の化合物、またはその塩、特に薬学上許容可能な塩) を含有する。単位投与形で調製される場合、本医薬組成物は、1 mg ~ 1 0 0 0 mg の本発明の化合物を含有し得る。

【 0 0 9 2 】

本明細書で提供される場合、1 mg ~ 1 0 0 0 mg の本発明の化合物を含有する単位投

50

与形（医薬組成物）は、R I P 2により媒介される疾患または障害の治療を達成するために、1日1回、2回、3回または4回、好ましくは、1日1回、2回または3回、より好ましくは、1日1回または2回投与することができる。本発明の医薬組成物は一般に、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施態様では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。さらに、本発明の医薬組成物は、さらに1種類以上の付加的な薬学上有効な化合物を含んでなつてよい。

【0093】

本明細書において使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」は、組成物に形態または粘稠性を与える際に含まれる材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与した際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用、および薬学上許容されない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるように、混合した際にその医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。さらに、各賦形剤は、それを薬学上許容されるものとするに十分高純度でなければならない。

10

【0094】

本発明の化合物および薬学上許容可能な1または複数の賦形剤は一般に、所望の投与経路による患者への投与に適合した投与形に処方される。従来 of 投与形としては、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤などの経口投与に適合したもの；(2)無菌溶液、懸濁液、および再構成用の散剤などの非経口投与に適合したもの；(3)経皮パッチなどの経皮投与に適合したもの；(4)坐剤などの直腸投与に適合したもの；(5)エアゾールおよび溶液などの吸入に適合したもの；ならびに(6)クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルなどの局所投与に適合したものが含まれる。

20

【0095】

好適な薬学上許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なる。さらに、好適な薬学上許容可能な賦形剤は、それらが組成物に提供し得る特定の機能に関して選択されてもよい。例えば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、均一な投与形を製造することを助けるそれらの能力に関して選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、安定な投与形を製造することを助けるそれらの能力に関して選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、ひと度患者に投与されると、本発明の1または複数の化合物をある器官または身体部分から別の器官または身体部分へ運搬または輸送することを助けるそれらの能力に関して選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるそれらの能力に関して選択され得る。

30

【0096】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、下記の種類の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。当業者ならば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤は2つ以上の機能を提供する場合があります、どのくらいの量の賦形剤がその処方物中に存在するか、および他のどんな成分がその処方物中に存在するかによって別の機能を提供し得ることが分かるであろう。

40

【0097】

当業者ならば、本発明における使用に適当な量の好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択できるだけの知識と技術を持っている。さらに、当業者に利用可能な、薬学上許容可能な賦形剤を記載している多くの資料があり、好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択する上で有用であり得る。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【0098】

50

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて製造される。当技術分野で慣用されている方法は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0099】

一態様において、本発明は、有効量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤を含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形に関する。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファー化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形はさらに結合剤を含んでなり得る。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファー化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が含まれる。経口固体投与形はさらに崩壊剤を含んでなり得る。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形はさらに滑沢剤を含んでなり得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。

10

【実施例】

【0100】

以下の実施例により本明細書を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物および方法を製造および使用するために当業者に指針を示すことを意図する。本発明の特定の実施態様が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更および改変が行えることが分かるであろう。

20

【0101】

本明細書に記載の中間体および最終化合物の名称は、Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>)から入手可能な命名プログラム `ACD/Name Pro V6.02` または CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com)から入手可能な `ChemBioDraw Ultra` の一部としての `ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0` のソフトウェアを用いて生成した。当業者ならば、ある場合には、このプログラムが構造的に示された化合物をその化合物の互変異性体として命名することが分かるであろう。命名された化合物または構造的に示された化合物は、このような化合物の総ての互変異性体およびその互変異性体のいずれの混合物も包含することが意図されると理解されるべきである。

30

【0102】

以下の実験の記載では、下記の略号が使用される場合がある。

【0103】

【表 1】

略号	意味
AcOH	酢酸
aq	水溶液
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
CH ₂ Cl ₂ または DCM	塩化メチレン
CH ₃ CN または MeCN	アセトニトリル
CH ₃ NH ₂	メチルアミン
d	日
DCE	1,2-ジクロロエタン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
equiv	当量
Et	エチル
Et ₃ N or TEA	トリエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル

10

20

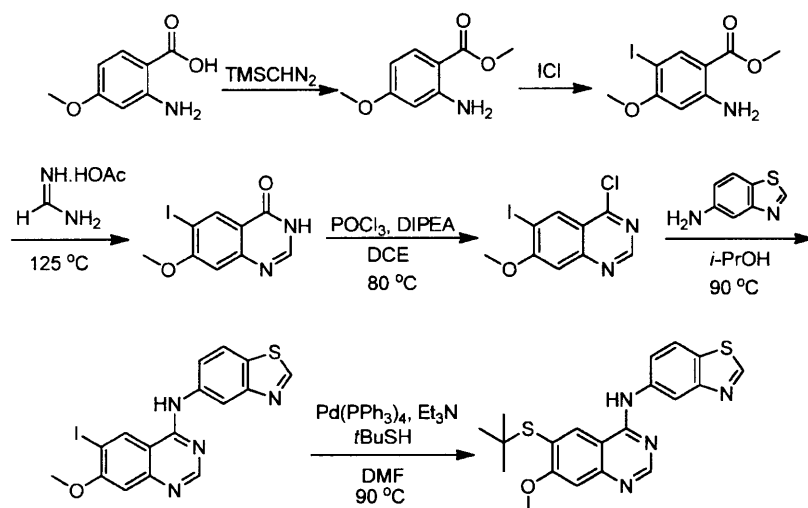
EtOAc	酢酸エチル	
h, hr(s)	時間	
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N''-テトラメチリロニウム(tetramethylyronium)ヘキサフルオロホスフェート	
HCl	塩酸	
ICl	一塩化ヨウ素	10
i-Pr ₂ NEt	N',N''-ジイソプロピルエチルアミン	
KOt-Bu	カリウム tert-ブトキシド	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LiHDMS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
Me	メチル	
MeOH または CH ₃ OH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
min	分	20
MS	質量スペクトル	
μ w	マイクロ波	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
N ₂ H ₂	ヒドラジン	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	30
NiCl ₂ ·6H ₂ O	塩化ニッケル(II)六水和物	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Ph	フェニル	
POCl ₃	塩化ホスホリル	
rt	室温	
satd.	飽和	
SPE	固相抽出	
TFA	トリフルオロ酢酸	40
THF	テトラヒドロフラン	
tR	保持時間	

【 0 1 0 4 】

製法 1

N - (6 - (tert - ブチルチオ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン

【化 1 2】



10

20

30

40

50

工程 1 . 2 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル : MeOH (30 mL) およびトルエン (60 mL) 中、2 - アミノ - 4 - (メチルオキシ) 安息香酸 (5 g、30 mmol) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (30 mL、60 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで温め、真空下で溶媒を除去した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (0 から 15 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、4.2 g の標題化合物 (74 %) を得た。MS: m/z: 182 [M+H]⁺。

【 0 1 0 5 】

工程 2 . 2 - アミノ - 5 - ヨード - 4 - メトキシ安息香酸メチル : 2 - アミノ - 4 - (メチルオキシ) 安息香酸メチル (3.78 g、20.86 mmol) を 25 mL の水、15 mL のエタノールおよび 2.2 mL の濃 HCl に溶かした。5 にて 3.8 mL の濃 HCl および 14 mL の水中、ICl (1.1 mL、21.9 mmol) の溶液を、アニリン溶液に加えた。反応物を一晩攪拌した後、濾過し、6.9 g の淡褐色固体を得た。MS: m/z: 308 [M+H]⁺。

工程 3 . 6 - ヨード - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (1 H) - オン : 2 - メトキシエタノール (15 mL) 中、2 - アミノ - 5 - ヨード - 4 - (メチルオキシ) 安息香酸メチル (2 g、6.5 mmol) およびイミドホルムアミド (2.0 g、19.5 mmol) の溶液を 125 で 6 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を水に懸濁させ、固体を濾取し、水で洗浄し、真空下 (50) で乾燥させ、2.1 g の標題化合物 (純度 96 %) を得た。MS: m/z: 303 [M+H]⁺。

【 0 1 0 6 】

工程 4 . 4 - クロロ - 6 - ヨード - 7 - (メチルオキシ) キナゾリン : 丸底フラスコにて DCE (50 mL) に 6 - ヨード - 7 - (メチルオキシ) - 4 (1 H) - キナゾリン (2.0 g、6.6 mmol)、POCl₃ (3.1 mL、33.1 mmol) および DIPEA (6.9 mL、40 mmol) を合わせた。反応混合物を 80 で 5 時間加熱した後、70 で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。黄色固体が析出した。この固体を濾過した。溶液を濃縮し、飽和 NaHCO₃ で中和し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた。この混合物を濾過し、真空下で溶媒を除去した。固体部分を合わせて 2.0 g の標題化合物を得た (88 %、純度 93 %)。MS: m/z: 321 [M+H]⁺。

【 0 1 0 7 】

工程 5 . N - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 6 - ヨード - 7 - (メチルオキシ) - 4 - キナゾリンアミン : 1 - プロパノール (30 mL) 中、4 - クロロ - 6 - ヨード - 7 - (メチルオキシ) キナゾリン (2.0 g、5.4 mmol) の溶液に、1,3 - ベンゾチアゾール - 5 - アミン (1.2 g、8.1 mmol) を加えた。この懸濁液を油

浴中、90（予熱）で加熱した。反応混合物をこの温度で30分間攪拌した。反応混合物として析出した黄色固体を室温まで冷却した。この固体を濾過し、トルエンで洗浄し、乾燥させ、1.3gの標題化合物を得た（55.2%、純度99%）。MS: m/z: 435 [M+H]⁺。

【0108】

工程6. N-(6-(tert-ブチルチオ)-7-メトキシキナゾリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-アミン: DMF(5mL)中、N-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-6-ヨード-7-(メチルオキシ)-4-キナゾリンアミン(2.1g、4.5mmol)、2-メチル-2-プロパンチオール(483mg、5.35mmol)、Et₃N(1.9mL、13.4mmol)の溶液に、Pd(Ph₃P)₄(516mg、0.45mmol)を加えた。反応混合物を90~100で1時間攪拌した。ほとんどのDMFを真空で除去した。粗材料を、MeOHを用いて摩砕した。赤色固体を濾過し、Et₂Oで洗浄し、1.7gの標題化合物を灰白色固体として得た（92%、純度96%）。MS: m/z: 397 [M+H]⁺。

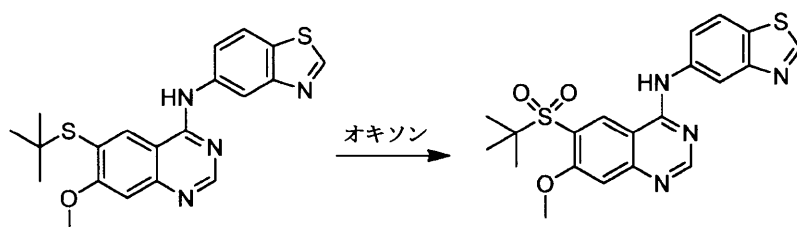
10

【0109】

製法2

N-(6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシキナゾリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-アミン

【化13】



20

THF(20mL)および水(2mL)中、N-(6-(tert-ブチルチオ)-7-メトキシキナゾリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(1.0g、2.5mmol)の溶液に、オキシソ(3.1g、5.0mmol)を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を反応混合物に加えてpH約7に調整した。この混合物をEtOAc(100mL×2)およびCH₂Cl₂(100mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。真空下で溶媒を除去し、粗材料をカラムクロマトグラフィー(0から8%MeOH/CH₂Cl₂)により精製し、530mgの標題化合物を得た（43.6%、純度89%）。MS: m/z: 429 [M+H]⁺。

30

【0110】

N-(6-(tert-ブチルスルホニル)-7-メトキシキナゾリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-5-アミンの¹H NMR:(400 MHz, DMSO-d₆) 1.34 (s, 9H), 4.01 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.80, 1.78 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)。

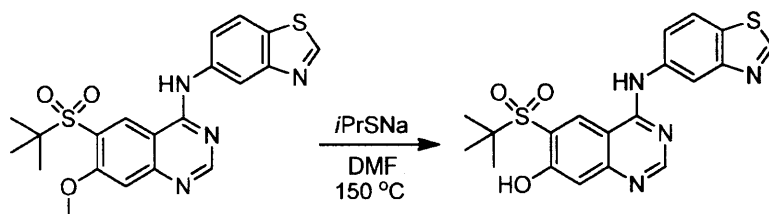
40

【0111】

製法3

4-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-6-(tert-ブチルスルホニル)キナゾリン-7-オール

【化 1 4】



DMF (30 mL) 中、N - (6 - (tert - ブチルスルホニル) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (2 . 0 g 、 4 . 7 mmol) の溶液に、ナトリウムイソプロピルチオラート (2 . 7 g 、 28 . 0 mmol) を加え、この溶液を 150 で 1 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した。1 N HCl 水溶液を反応混合物に加え、pH = 6 に中和した。黄色固体が析出し、これを濾過し、カラムクロマトグラフィー (0 から 5 % MeOH / CH₂Cl₂) により精製し、1 . 5 g の標題化合物 (65 . 9 % 、純度 85 %) を得た。MS: m/z: 415 [M+H]⁺。

10

【 0 1 1 2】

4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - オールの ¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) 1.15 - 1.46 (s, 9 H), 7.21 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.72, 1.78 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.72 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.78 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 11.45 (br. s., 1 H)。

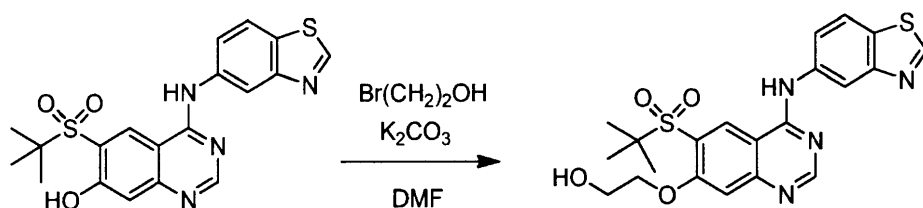
20

【 0 1 1 3】

製法 4

2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノール

【化 1 5】



30

4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - オール (8 . 0 g 、 19 . 3 mmol) および K₂CO₃ (5 . 9 g 、 42 . 5 mmol) を 98 mL DMF に溶かし、2 分間攪拌した後、2 - プロモエタノール (5 . 1 mL 、 72 . 4 mmol) を加えた。この混合物を 70 で 3 時間加熱した後、室温まで冷却し、18 時間攪拌した。水 (300 mL) を加え、得られた固体を濾過し、水で洗浄した。この含水ケーキを水でスラリーとし、濾過し、黄褐色の固体を得た。この固体を温 EtOAc / MeOH (150 mL / 50 mL) に溶かし、室温まで冷却して白色固体沈殿を得、これを濾過し、真空下で乾燥させ、生成物を白色固体として得た (2 . 4 g)。得られた濾液を蒸発乾固し、EtOAc を用いて摩砕し、濾過し、乾燥させ、淡褐色固体 (3 . 1 g) を得た。これらの固体を合わせた (5 . 5 g 、収率 62 %)。数バッチのこの材料を合わせて 15 g の投入材料を得た。この固体に水 (150 mL) を加えた。この混合物に音波処理を施し、室温で 15 分間攪拌した。固体を濾過し、真空下、70 で 3 日間乾燥させ、標題化合物を固体として得た (14 . 8 g 、回収率 98 %)。MS: m/z: 459 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (s, 9 H), 3.81 (q, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.28 (t, J = 4.80 Hz, 2 H), 4.81 (t, J = 4.80 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H)。

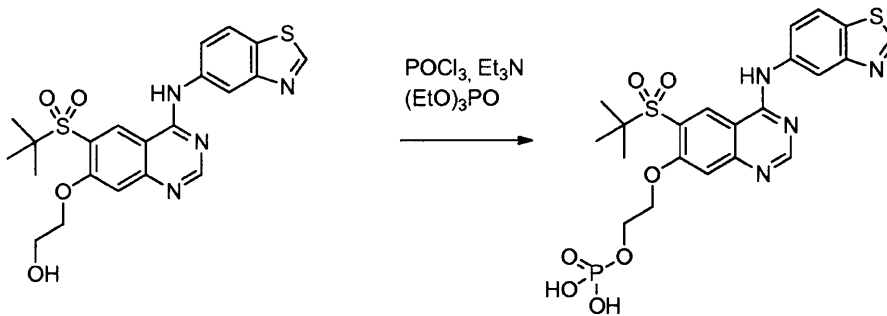
40

50

【 0 1 1 4 】

実施例 1

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル
【 化 1 6 】



10

2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノール (4 g、8.72 mmol) および Et_3N (1.824 mL、13.08 mmol) をリン酸トリエチル (40 mL) に懸濁させ (できる限り溶かすためにガムを温かくなるまで加熱したが、この濃度では完全には溶けない)、0 まで冷却した。 POCl_3 (1.220 mL、13.08 mmol) を激しく攪拌しながら 0 で滴下した。完了するまで、反応物を 0 で 1 時間攪拌した。この反応物を 0 で 10 分かけて水 (4 mL) で急冷し、 $\text{DMSO} - \text{CH}_3\text{CN} - 50 \text{ mM}$ リン酸ナトリウムアンモニウム ($\text{pH} = 7$) (1 : 1 : 8 比) に懸濁させた後、 NH_4OH で pH を 7 に調整して完全な溶液とし、 50 mM リン酸ナトリウムアンモニウム ($\text{pH} = 7$) バッファー中、15 - 21% の CH_3CN の勾配を用いる分取 C18 HPLC (Luna C18、 10μ 、 $101 \times 250 \text{ mm}$ カラム、 $500 \text{ mL} / \text{分}$) により精製した。目的生成物を含むこれらの画分 (複数回の実施から得られたもの) を合わせ、ギ酸で pH を 3.6 に調整し、 300 mL まで濃縮し、黄色懸濁液を得た。懸濁液を $\text{pH} 3.6$ に再調整し、氷浴中で 2 時間冷却し、生成物を濾別し、 50 mL の冷水で洗浄し、 40°C で 18 時間、高真空で乾燥させ、黄色固体のリン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルを得た (全体の収率 76%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.36 (s, 9 H) 4.16 - 4.28 (m, 3 H) 4.45 (t, $J=4.55 \text{ Hz}$, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.72, 1.64 \text{ Hz}$, 1 H) 8.17 (d, $J=8.59 \text{ Hz}$, 1 H) 8.58 (d, $J=1.52 \text{ Hz}$, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H) 10.58 (br. s., 1 H); MS (m/z) 539 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

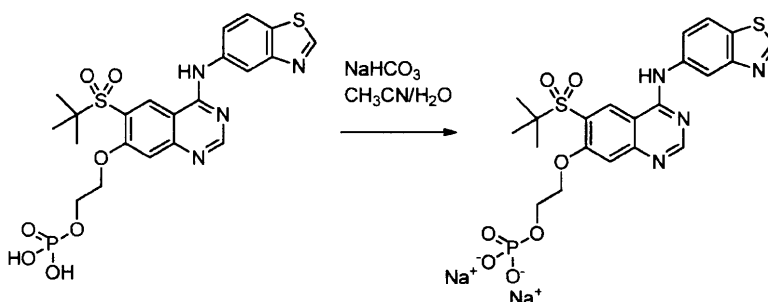
30

【 0 1 1 5 】

実施例 2

リン酸 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウム
【 化 1 7 】

40



リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert -

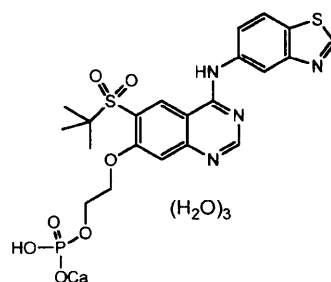
50

t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル (9 5 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) を CH_3CN (2 m L) および水 (2 m L) に懸濁させ、水 (1 m L) 中、重炭酸ナトリウム (2 9 . 6 m g 、 0 . 3 5 3 m m o l) の溶液を加えて透明な溶液を得、これをロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。得られた残渣を、 CH_3CN を用いて摩砕し、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固して白色固体のリン酸 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウムを得た (1 0 3 m g 、 1 0 0 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) ppm 1.15 (s, 9 H) 3.94 (d, $J=18.95$ Hz, 4 H) 6.31 (s, 1 H) 6.82 - 7.02 (m, 2 H) 7.37 (br. s., 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H); MS (m/z) 539 ($\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+$)。 10

【 0 1 1 6 】

実施例 3

リン酸水素カルシウム (I) 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル三水和物
【 化 1 8 】



20

アセトニトリル (1 1 . 0 m L) をリン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル (4 0 7 . 1 m g) に加えた。この懸濁液を 4 0 で加熱し、 $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (0 . 5 M 水溶液、0 . 5 当量) を三等分して加えた (1 0 分間隔) 後、シーディングを行った。次に、この懸濁液の温度を約 2 0 時間、4 0 と 5 の間の周期とした。窒素テント下での真空濾過により結晶性固体を単離した。濾過した固体の収率は 9 0 . 1 % (4 1 1 . 5 m g) であった。図 1 の P X R D 図形は、これらの固体を 4 0 で 4 時間真空乾燥した後に得られた。ヘミカルシウム塩の化学量論は、ICP - AES により 1 : 0 . 5 (A P I : C I) であることが確認された (3 . 8 % 、ヘミ Ca 塩の理論量 : 3 . 3 %) 。 30

【 0 1 1 7 】

ヘミカルシウム塩のこの水和形態の種結晶は、シーディングを行わずに小規模で行った類似の手順から得た。

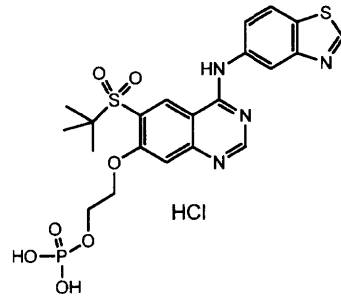
【 0 1 1 8 】

実施例 4

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル塩酸塩一水和物 40

【 0 1 1 9 】

【化19】



10

THF (11.0 mL) をリン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル (401.0 mg) に加えた。この懸濁液を 40 に加熱し、HCl 酸 (5 M 水溶液、1.0 当量) を三等分して加えた (10 分間隔) 後、シーディングを行った。次に、この懸濁液の温度を約 20 時間、40 と 5 の間の周期とした。窒素テント下での真空濾過により結晶性固体を単離した。濾過固体の収率は 85.9% (379.4 mg) であった。図 2 の PXRD 図形は、これらの固体を 40 で 4 時間真空乾燥した後に得られた。この HCl 塩の化学量論は、塩化物含量に関するイオンクロマトグラフィーにより 1 : 1 (API : CI) であることが確認された (5.99 ± 0.42%、HCl 塩の理論量 : 6.15%)。

20

【0120】

HCl 塩のこの水和形態の種結晶は、シーディングを行わずに小規模で行った類似の手順から得た。

【0121】

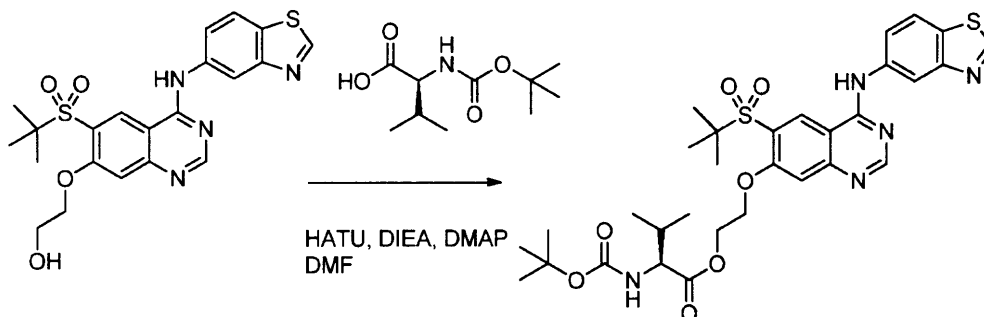
実施例 5

2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二塩酸塩

a) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル

30

【化20】



40

(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (171 mg、0.785 mmol) および HATU (498 mg、1.308 mmol) を室温で DMF (4 mL) に溶かし、i - Pr₂NEt (0.229 mL、1.308 mmol) を加え、攪拌を 15 分間続けた後、2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノール (300 mg、0.654 mmol) および DMAP (15.99 mg、0.13 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル

50

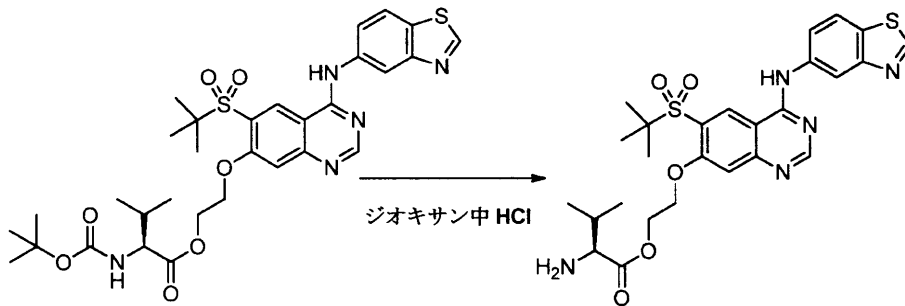
(40 g、5% MeOH / DCM) で精製し、2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルを得た (387 mg、90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.87 (t, 6 H) 1.36 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 3.92 (dd, J=8.08, 6.06 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=10.86 Hz, 4 H) 7.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.89 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H); MS (m/z) 658 (M+H⁺)。

【0122】

b) 2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二塩酸塩

10

【化21】



20

1, 4 - ジオキサソンの HCl (4.33 mL、17.33 mmol) を、2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル (380 mg、0.578 mmol) を含有するバイアルに加え、この懸濁液を室温で1時間攪拌し、濃縮し、固体を濾取し、EtOAcで洗浄し、高真空下で16時間乾燥させ、灰白色固体の2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二塩酸塩 (326 mg、89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.99 (d, J=7.07 Hz, 6 H) 1.37 (s, 9 H) 2.26 (dd, 1 H) 3.91 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=11.87 Hz, 4 H) 7.71 (s, 1 H) 7.78 (dd, J=8.72, 1.64 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.56 (br. s., 3 H) 8.95 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H) 12.09 (br. s., 1 H); MS (m/z) 558 (M+H⁺)。

30

【0123】

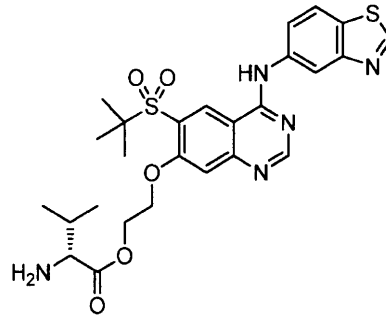
以下の化合物は、(R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸を用いて同じ方法で製造した。

【0124】

実施例6： 2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (R) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二塩酸塩

40

【化 2 2】



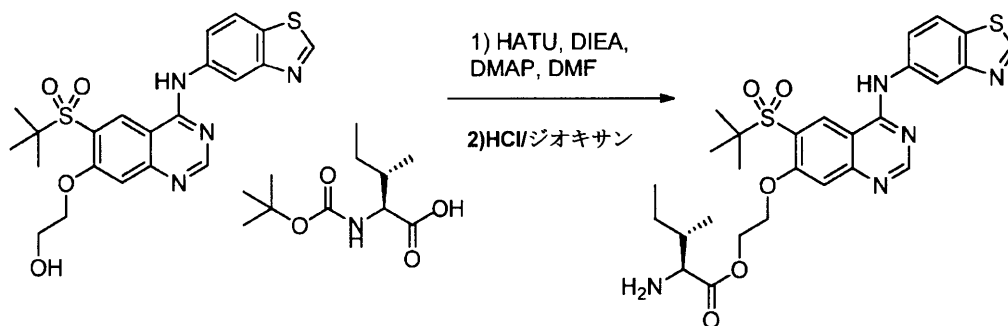
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.99 (d, 6 H) 1.37 (s, 9 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 3.90 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 4.48 - 4.69 (m, 4 H) 7.69 (s, 1 H) 7.80 (dd, $J=8.72$, 1.89 Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.46 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=3.79$ Hz, 3 H) 8.91 (s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H) 11.88 (br. s., 2 H); MS (m/z) 558 ($M+H^+$).

【 0 1 2 5】

実施例 7

2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2S, 3S) - 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル

【化 2 3】



(2S, 3S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルペンタン酸 (60.5 mg, 0.262 mmol) および HATU (166 mg, 0.436 mmol) を DMF (2 mL) に溶かし、23 に冷却し、DIEA (0.076 mL, 0.436 mmol) および DMAP (5.33 mg, 0.044 mmol) を加え、撹拌を 30 分間続けた後、2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノール (100 mg, 0.218 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 日間撹拌した後、50 で 20 時間加熱したが、反応は完了しなかった。

【 0 1 2 6】

DMF (1 mL) 中、(2S, 3S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルペンタン酸 (121 mg, 0.52 mmol) および HATU (332 mg, 0.87 mmol) および DIEA (0.15 mL, 0.87 mmol) の溶液を作製し、15 分間撹拌した後、それを上記反応混合物に加えた。得られた反応混合物を 50 4 時間加熱し、20 - 70 % ACN / 水 / TFA (0.05 %) を用いる Gilson HPLC (100 x 150 mm RP Sunfire カラム) で精製した。目的生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジオキサン (1 mL) に溶かした後、HCl (1 mL, ジオキサン中 4 M) を室温に加え、得られた混合物を総ての出発材料が目的生成物に変換するまで 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc と重炭酸ナトリウム水溶液とで分液し、有機層を分離し、ブラインで洗浄

10

20

30

40

50

し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、白色固体の 2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (2S, 3S) - 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エチルを得た (74 mg, 0.126 mmol、収率 57.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.78 - 0.83 (m, 3 H) 0.85 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.05 - 1.21 (m, 1 H) 1.35 (s, 9 H) 1.43 (ddd, J=13.45, 7.52, 4.29 Hz, 1 H) 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 3.15 - 3.23 (m, 1 H) 4.34 - 4.57 (m, 4 H) 7.44 (s, 1 H) 7.89 (dd, J=8.72, 1.89 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H) 10.56 (s, 1 H); MS (m/z) 572 (M+H⁺)。 10

【0127】

実施例 8

生物学的アッセイ

*in vivo*アッセイ (I)

RIP2 阻害剤の有効性は *in vivo*において齧歯類で評価することができる。マウスにおける L18 - MDP の腹腔内 (i.p.) または静脈内 (i.v.) 投与は、NOD2 シグナル伝達経路の活性化を介して炎症性応答を誘導することが示されている (Ros enweig, H. L., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536)。L18 - MDP 処置マウス/ラットにおける炎症性応答のレベルは、血清および/または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル (IL8、TNF、IL6 および IL-1) の増加を測定すること、および腹腔空間への好中球の流入 (L18 - MDP が腹腔内投与される場合) を測定することによる従来の技術を用いてモニタリングする。処置された齧歯類における L18 - MDP 誘導性の炎症性応答の阻害は、試験化合物を予め経口投与し、その後、従来の技術を用いて血清および/または腹腔洗浄液中のサイトカインレベル (IL8、TNF、IL6 および IL-1) ならびに腹腔空間への好中球の流入 (L18 - MDP が腹腔内投与される場合) を測定および比較することによって示すことができる。 20

【0128】

ラットに 2 mg/kg 用量の化合物 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エタノール (ラット 8 個体) およびプレドニゾロン (ラット 8 個体、陽性対照として使用) を予め経口投与し、次いで予備投与の後に L18 - MDP (50 μg/ラット) 0.25 h/分の投与を行った。本試験においてラットから採取した全血サンプルにおける合計サイトカインレベル (IL8、TNF、IL6 および IL-1) を、抗体に基づく検出 (Mes o - Scale Discovery platform) を用いて測定した。合計サイトカイン応答は、ピヒクル処理マウスで見られた応答と比較した、測定された 4 種のサイトカインの平均応答として計算し、図 3 に平均 ± 平均の標準誤差として示す (n = 8 ラット/群)。 30

【0129】

*in vivo*アッセイ (II)

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エチルを 2 mg/kg の 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エタノールに相当する用量で一連の試験動物に経口投与した。ラット (n = 2) およびイヌ (n = 3) にはリン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エチルを投与し、ミニプタ (雄ゲッティンゲンミニプタ (n = 3)) にはリン酸 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エチルニナトリウムを投与した。投与後 0 ~ 24 時間 (イヌでは 25 時間) の間隔において各試験動物から血液サンプルを採取した。各サンプルの 2 - ((4 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (tert - ブチルスルホニル)キナゾリン - 7 - イル)オキシ)エタノール濃 40 50

度を LC / MS により求めた。リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルまたはリン酸 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウムの経口投与後の、各試験種の 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エタノールの平均血中濃度を図 4 に示す。

【 0 1 3 0 】

リン酸二水素 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチルの半減期 ($T_{1/2}$) は、ラットでは 15 分、イヌでは 5 分であると決定された。リン酸 2 - ((4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルアミノ) - 6 - (t e r t - ブチルスルホニル) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) エチル二ナトリウムの半減期 ($T_{1/2}$) は、ミニブタでは 26 分であると決定された。

10

【 0 1 3 1 】

医薬組成物

実施例 A

錠剤は常法を用いて作製され、次のように処方される。

成分	1 錠当たりの量
化合物	5 m g
微晶質セルロース	1 0 0 m g
ラクトース	1 0 0 m g
グリコール酸ナトリウムデンプン	3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
総量	2 3 7 m g

20

【 0 1 3 2 】

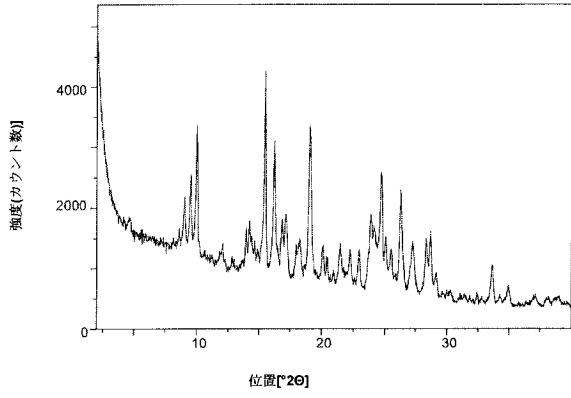
実施例 B

カプセル剤は常法を用いて作製され、次のように処方される。

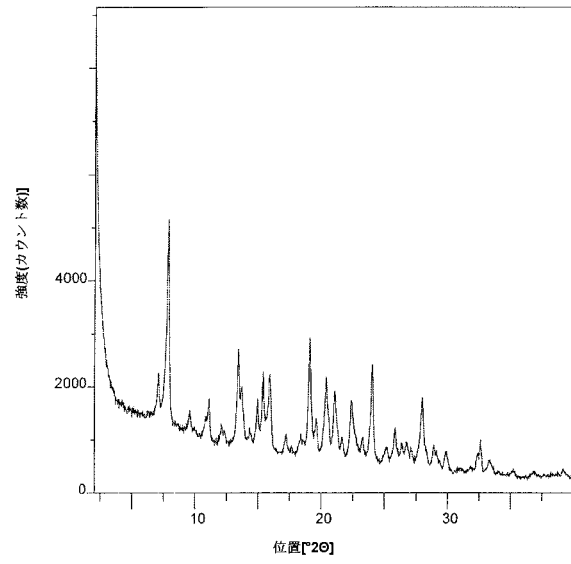
成分	1 錠当たりの量
化合物	1 5 m g
乾燥デンプン	1 7 8 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
総量	1 9 5 m g

30

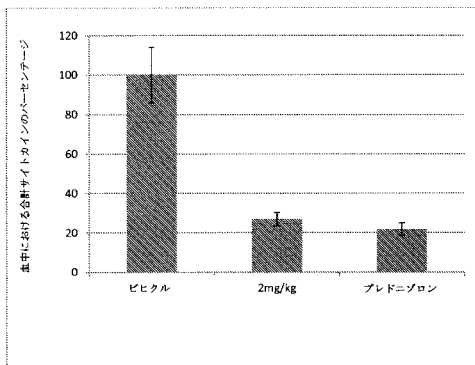
【 図 1 】



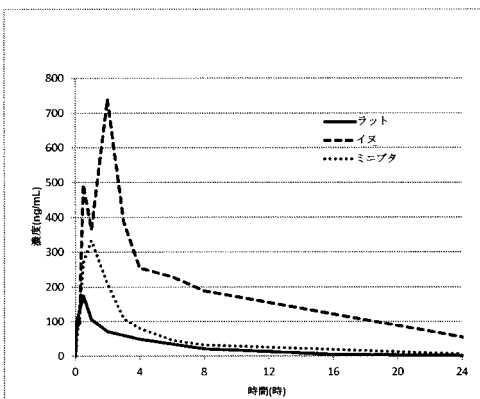
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 13/59619
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/535 (2014.01) USPC - 514/234.8; 514/234.2; 514/266.4; 514/313 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) IPC(8): A61K 31/535 (2014.01) USPC: 514/234.8 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/234.2; 514/266.4; 514/313 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, SureChem, PubWEST quinazoline, aminoquinazoline, anilinoquinazoline, hydroxyethoxy, kinase inhibitor, prodrug, dihydrogen phosphate, ester, RIP2, CARD3, RICK, CARDIAK, RIPK2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/140442 A1 (BURY et al.) 10 November 2011 (10.11.2011) pg 1, ln 5-7; pg 6, ln 14-30; pg 31, ln 16; pg 36, ln 21-30; pg 49, ln 1-25; g 50, ln 21-24; pg 52, ln 14-17; pg 95, Table; pg 138, ln 20-25	1-18
Y	WO 2011/112588 A2 (ABBOTT et al.) 15 September 2011 (15.09.2011) para [0055], [0063], [0070], [0081], US 7,569,577 b2 (HANNEQUIN et al.) 04 August 2009 (04.08.2009) col 4, ln 45-60; col 13, ln 12-45; col 13, ln 61 - col 14, ln 52; col 78, ln 50-65	1-18
Y	US 7,569,577 B2 (HENNEQUIN et al.) 04 August 2009 (04.08.2009) col 4, ln 45-60; col 13, ln 12-45; col 13, ln 61 - col 14, ln 52; col 78, ln 50-65	1-18
Y	US 2011/0237629 A1 (MEIBOM et al.) 29 September 2011 (29.09.2011) para [0006]-[0008], [0033], [0046]-[0056], [0114], [0400]	3, 9-11, 12-18/(3,9-11)
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2014 (11.01.2014)		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">29 JAN 2014</div>
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/661 (2006.01)	A 6 1 K	31/661	
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	K

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

- (72)発明者 リンダ、エヌ・カシジャス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、 1 2 5 0
- (72)発明者 パメラ、エイ・ハイル
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、 1 2 5 0
- (72)発明者 ロバート、ダブリュ・マーキス、ジュニア
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、 1 2 5 0
- (72)発明者 グレン、ワン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、 1 2 5 0

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC62 DD31 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 DA38 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA33 ZA36 ZA59 ZA68 ZA75 ZA89 ZA96 ZB07 ZB15
ZB26 ZC20 ZC35
4H050 AA01 AA03 AB22