

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6243062号  
(P6243062)

(45) 発行日 平成29年12月6日(2017.12.6)

(24) 登録日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	1 4 4
<b>A 6 1 K 31/4985</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	C S P
<b>A 6 1 K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4985	
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 50 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-560876 (P2016-560876)
(86) (22) 出願日	平成26年12月22日(2014.12.22)
(65) 公表番号	特表2017-501229 (P2017-501229A)
(43) 公表日	平成29年1月12日(2017.1.12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/071842
(87) 国際公開番号	W02015/100217
(87) 国際公開日	平成27年7月2日(2015.7.2)
審査請求日	平成28年7月28日(2016.7.28)
(31) 優先権主張番号	61/920,407
(32) 優先日	平成25年12月23日(2013.12.23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500029420
	ギリアード サイエンス、 インコー ポレイテッド
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティ, レイクサイ ド ドライブ 333
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

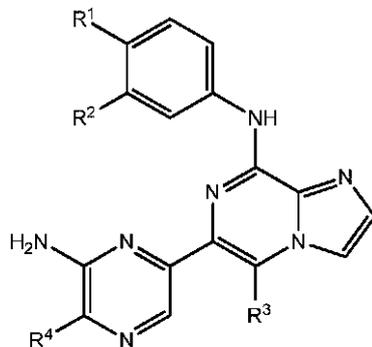
(54) 【発明の名称】 SYK阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の構造を有する化合物

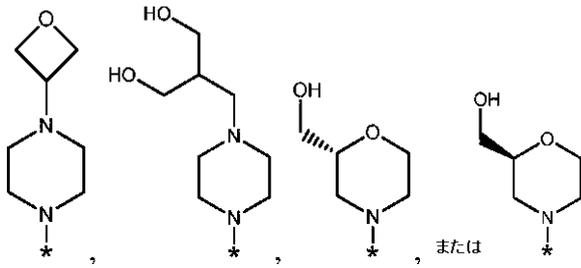
【化 2 9】



式 I

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式中、  
R<sup>1</sup> は、

## 【化30】



であり、ここで、\*は、 $R^1$ が結合している、式Iの示されたフェニル環の炭素原子を示し、

$R^2$ はHまたは2-ヒドロキシエトキシルであり、

$R^3$ はHまたはメチルであり、

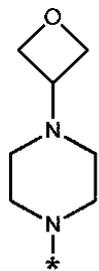
$R^4$ はHまたはメチルである、

化合物またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項2】

$R^1$ が、

## 【化31】

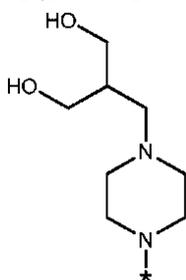


である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項3】

$R^1$ が、

## 【化32】

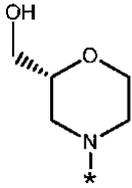


である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項4】

$R^1$ が、

## 【化 3 3】

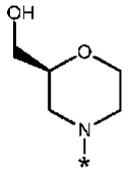


である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 5】

$R^1$  が、

## 【化 3 4】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 6】

$R^2$  が 2 - ヒドロキシエトキシルである、請求項 1、2、3、4、または 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 7】

$R^2$  が H である、請求項 1、2、3、4、または 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 8】

$R^3$  がメチルである、請求項 1、2、3、4、5、6、または 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 9】

$R^3$  が H である、請求項 1、2、3、4、5、6、または 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 10】

$R^4$  がメチルである、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 11】

$R^4$  が H である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 12】

$R^2$  が H であり、 $R^4$  が H である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または 11 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 13】

$R^2$  が H であり、 $R^4$  がメチルである、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10

20

30

40

50

10、または11のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項14】

2 - (5 - ((6 - (6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェノキシ)エタノール；

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミン；

2 - ((4 - (4 - ((6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)プロパン - 1, 3 - ジオール；

2 - (5 - ((6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェノキシ)エタノール；

(R) - (4 - (4 - ((6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)モルホリン - 2 - イル)メタノール；

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミン；および

6 - (6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミン

から選択される、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項15】

請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるピヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項16】

それを必要とする被験体において、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫性疾患、およびがんから選択される疾患または状態を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、または請求項15に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項17】

前記疾患または状態が、血液悪性腫瘍および固形腫瘍から選択されるがんである、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記疾患または状態が、リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病から選択される血液悪性腫瘍である、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記疾患または状態が、小リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫、不応性iNHL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫(+/-絨毛状リンパ球)、節性辺縁帯リンパ腫(+/-単球様B細胞)、粘膜関連リンパ組織型の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、節外性T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、菌状息

10

20

30

40

50

肉腫、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、急性リンパ性白血病、T細胞急性リンパ芽球性白血病、B細胞急性リンパ芽球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、微小残存病変、有毛細胞白血病、原発性骨髄線維症、続発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症から選択される、請求項16に記載の組成物。

【請求項20】

前記疾患または状態が固形腫瘍であり、前記固形腫瘍が、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、甲状腺がん、胆嚢がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、および小細胞肺がん）、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍（例えば、神経膠種、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫）、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性腫瘍、血管外皮細胞腫、カポジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質のがん、ならびにACTH産生腫瘍から選択されるがん由来である、請求項17に記載の組成物。

【請求項21】

それを必要とする被験体において、疾患または状態を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、または請求項15に記載の医薬組成物を含み、

前記疾患または状態が、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、出血、肺出血、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、椎骨炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、レイノー症候群、急性散在性脳脊髄炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、組織移植片拒絶、移植器官の超急性拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、白血球血管外漏出を伴う疾患、白血球悪液質および転移に起因する病態、顆粒球輸血関連症候群、サイトカイン誘発毒性、強皮症、血管炎、喘息、乾癬、慢性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、I型真性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、毒素性ショック症候群、敗血症に続発する多臓器傷害症候群、外傷、血液量減少性ショック、アレルギー性結膜炎、春季カタル、および甲状腺関連の眼疾患、好酸球性肉芽腫、湿疹、慢性気管支炎、急性呼吸促迫症候群、アレルギー性鼻炎、鼻感冒、枯草熱、気管支喘息、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、細菌性肺炎、気管支拡張症、肺酸素中毒、心筋、脳、または四肢の再灌流傷害、熱傷、嚢胞性線維症、ケロイド形成または癬痕組織形成、感染による発熱および筋痛、軽度の外傷による脳または脊髄損傷、白血球血管外漏出を伴う疾患、急性過敏症、遅延型過敏症、じんま疹、食物アレルギー、皮膚の日焼け、炎症性骨盤疾患、尿道炎、ブドウ膜炎、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、アルコール性肝炎、胃炎、腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および多発性嚢胞腎疾患から選択される、組成物。

【請求項22】

前記疾患または状態が、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、および慢性

10

20

30

40

50

閉塞性肺疾患から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記疾患または状態が、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、および全身性エリテマトーデスから選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記被験体がヒトである、請求項 16 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物が、静脈内、筋肉内、非経口、経鼻、または経口投与されることを特徴とする、請求項 15 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物が、QD 経口投与されることを特徴とする、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物が、BID 経口投与されることを特徴とする、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

治療における使用のための組成物であって、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、または請求項 15 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 29】

請求項 16、17、18、19、20、21、または 22 のいずれか一項に記載の疾患または状態の処置のための医薬の製造における、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の使用。

【請求項 30】

前記化合物が 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 31】

前記化合物が 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶である、請求項 15 に記載の医薬組成物、または請求項 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27 もしくは 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記化合物が 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 8 - アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 33】

前記薬学的に許容される塩または共結晶がメシル酸塩または共結晶である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 34】

前記薬学的に許容される塩または共結晶がメシル酸塩または共結晶である、請求項 15 に記載の医薬組成物、あるいは、請求項 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記薬学的に許容される塩または共結晶が、コハク酸塩または共結晶である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに

10

20

30

40

50

記載の化合物。

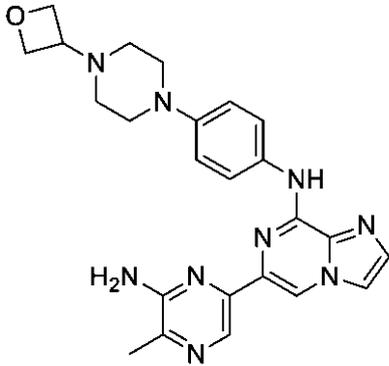
【請求項 36】

前記薬学的に許容される塩または共結晶が、コハク酸塩または共結晶である、請求項 15 に記載の医薬組成物、または請求項 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27 または 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

以下の式の化合物：

【化 133】



10

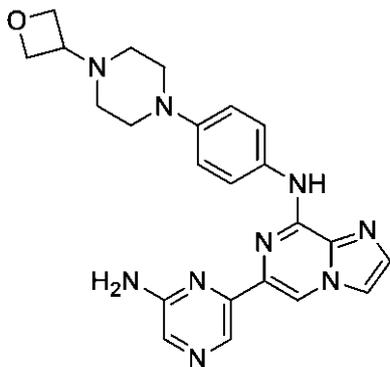
またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

20

【請求項 38】

以下の式の化合物：

【化 134】



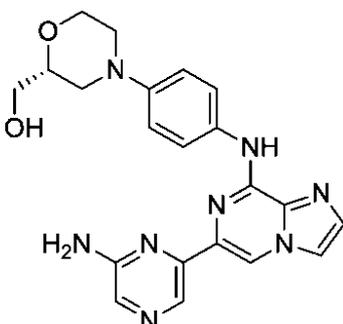
30

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項 39】

以下の式の化合物：

【化 135】



40

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体

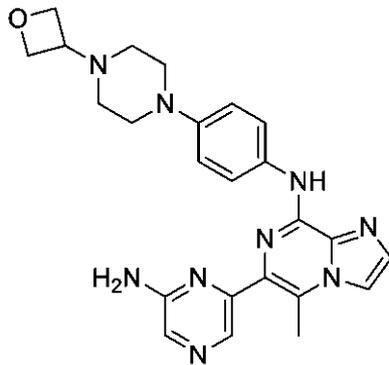
50

の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項 4 0】

以下の式の化合物：

【化 1 3 6】



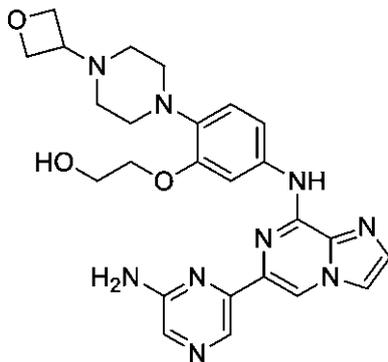
10

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項 4 1】

以下の式の化合物：

【化 1 3 7】



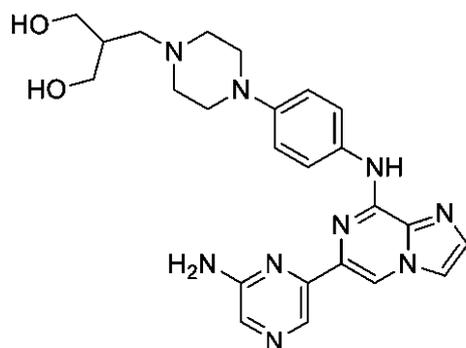
20

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項 4 2】

以下の式の化合物：

【化 1 3 8】



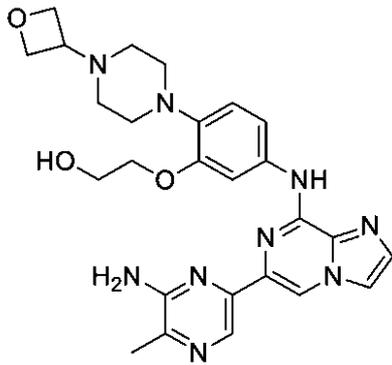
40

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

【請求項 4 3】

以下の式の化合物：

## 【化 1 3 9】



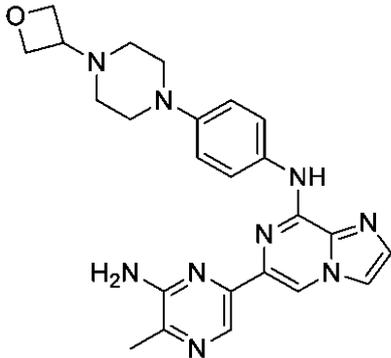
10

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

## 【請求項 4 4】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 0】



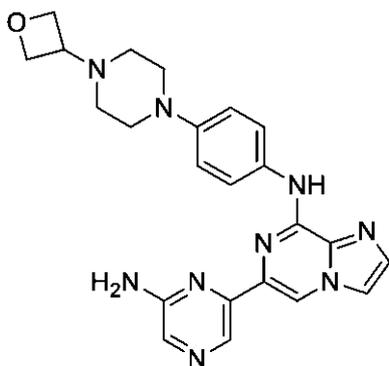
20

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 4 5】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 1】



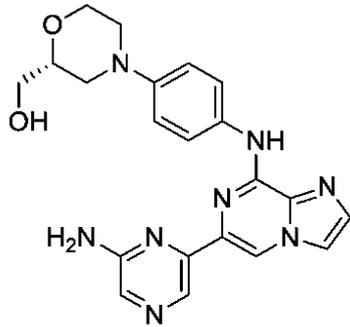
40

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 4 6】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 2】



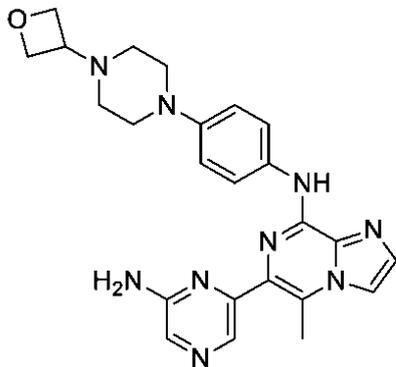
10

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 4 7】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 3】



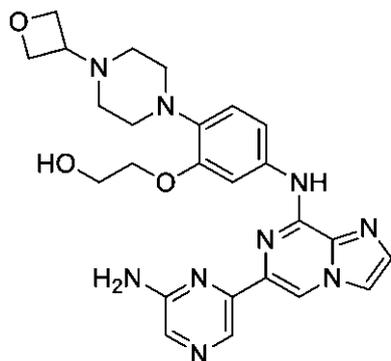
20

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 4 8】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 4】



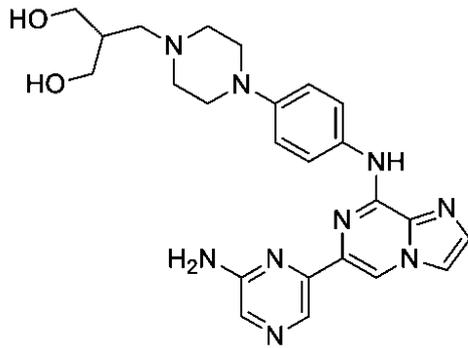
40

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 4 9】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 5】



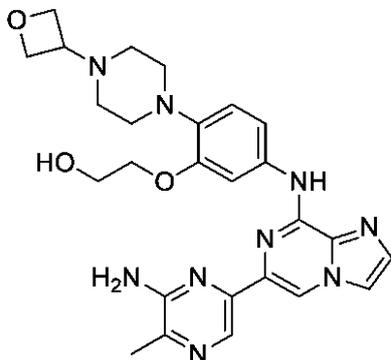
10

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

## 【請求項 5 0】

治療有効量の以下の式の化合物：

## 【化 1 4 6】



20

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも1種の薬学的に許容されるピヒクルを含む医薬組成物。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 分野

本開示は、化合物、ならびにがんおよび炎症性状態を含めた様々な疾患の処置におけるこれらの使用に関する。本開示はまた、化合物の調製のための方法およびこのような化合物を含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

## 背景

ヒト酵素の最も大きなファミリーであるタンパク質キナーゼは、500種を優に超えるタンパク質を包含する。脾臓チロシンキナーゼ (Syk) は、チロシンキナーゼの Syk ファミリーのメンバーであり、初期のB細胞の発生ならびに成熟したB細胞の活性化、シグナル伝達、および生存の制御因子である。

40

## 【0 0 0 3】

Syk 活性の阻害は、アレルギー性障害、自己免疫性疾患および炎症性疾患、例えば、SLE、関節リウマチ、多発性脈管炎、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、成人呼吸促迫症候群 (ARD) および喘息などの処置に対して有用であり得る。加えて、Syk は、B細胞における重要な生存シグナルであることが公知であるB細胞受容体を介した配位子非依存性持続性シ

50

グナル伝達において重要な役割を果たしていることが報告されている。したがって、Syk活性の阻害はまた、B細胞リンパ腫および白血病を含むある特定のタイプのがんを処置するのに有用であり得る。米国特許第8,455,493号および同第8,440,667号は、Syk阻害剤を開示しており、その開示はそれらの全体が参考として本明細書に援用される。

【0004】

がんおよび他の疾患を処置するための治療薬として使用するための望ましい薬物動態特性を有する化合物を含む、有効なSyk阻害剤である化合物を提供する継続した必要性が存在する。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第8,455,493号明細書

【特許文献2】米国特許第8,440,667号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

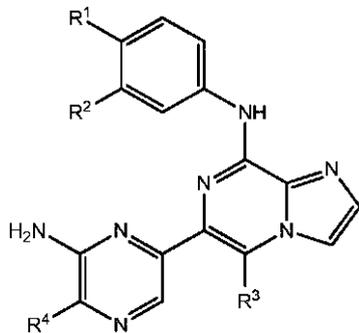
【0006】

概要

したがって、本開示は、Syk阻害剤として機能する化合物を提供する。一実施形態では、本開示は、式Iの化合物

20

【化1】



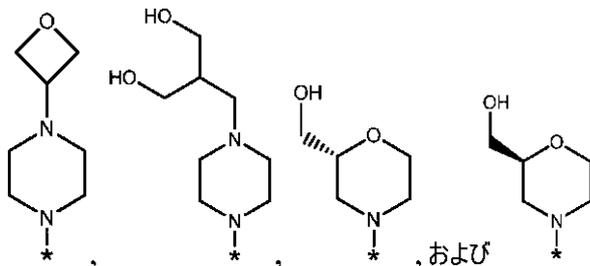
30

式I

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を提供し、式中、

R<sup>1</sup>は、

【化2】



40

からなる群から選択され、ここで、\*は、R<sup>1</sup>が結合している、式Iの示されたフェニル環の炭素原子を示し、

R<sup>2</sup>はHまたは2-ヒドロキシエトキシルであり、

R<sup>3</sup>はHまたはメチルであり、

R<sup>4</sup>はHまたはメチルである。

【0007】

式Iの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>のそれぞれがHであるさらなる実施形態が存在する。式Iの化合物を含む

50

、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^2$  がHであり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^4$  がHである、別の実施形態が存在する。式Iの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^2$  がHであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  がメチルである、別の実施形態も存在する。

【0008】

式Iの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^2$  が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^4$  がHである、さらに別の実施形態が存在する。式Iの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^2$  が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^3$  がメチルであり、 $R^4$  がHである、さらに別の実施形態が存在する。式Iの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^2$  が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  がメチルである、またさらなる実施形態が存在する。

【0009】

ヒトなどの被験体において、疾患または状態の処置に式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩または共結晶を使用する方法もまた本明細書において提供されている。ヒトなどの被験体において、疾患または状態の処置に以下に示す式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を使用する方法もまた本明細書において提供されている。治療における使用のための式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた提供される。治療における使用のための式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた提供される。ヒトなどの被験体において、疾患または状態の処置に使用するための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた提供される。ヒトなどの被験体において、疾患または状態の処置に使用するための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた提供される。ヒトなどの被験体における疾患または状態の処置のための医薬の製造における、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の使用もまた提供される。ヒトなどの被験体における疾患または状態の処置のための医薬の製造における、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の使用もまた提供される。このような疾患および状態は、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫性疾患、またはがん（癌腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫および白血病を含む）を含む。

【0010】

ある場合には、本明細書で開示されている化合物で処置することができる疾患および状態として、がん、例えば、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓/腎細胞がん、肺がん、膵臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、白血病、黒色腫、および非ホジキンリンパ腫などが挙げられる。

【0011】

一部の実施形態では、上記疾患は、血液悪性腫瘍または固形腫瘍を含めたがんである。一部の実施形態では、上記がんは、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である。一部の実施形態では、上記血液悪性腫瘍は白血病またはリンパ腫である。

【0012】

一部の実施形態では、本開示は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。他の実施形態では、本開示は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と、薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。

【0013】

一部の実施形態では、本開示は、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも一つの薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。他の実施形態では、本開示は、治療有効量の式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも一つ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容されるビヒクルの例は、担体および他の添加剤、アジュバントなどから選択することができる。

【0014】

それを必要とする対象において疾患または状態を処置する方法であって、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、またはその医薬組成物を被験体に投与することによって処置する方法もまた提供される。それを必要とする被験体（例えば、それを必要とするヒト）において疾患または状態を処置する方法の一つの変法では、本方法は、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を被験体に投与することを含む。一部の実施形態では、疾患または状態は、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫性疾患、またはがんである。

10

【0015】

ポリペプチドを、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と接触させることによって、Sykキナーゼポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法もまた提供される。ポリペプチドを、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と接触させることによって、Sykキナーゼポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法もまた提供される。一態様では、ポリペプチドを、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と接触させることによって、Sykキナーゼポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法が提供される。一態様では、キナーゼ活性を阻害するこれらの方法は、*in vitro*で実施される。別の態様では、ポリペプチドを、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と接触させることによって、Sykキナーゼポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法が提供される。一態様では、キナーゼ活性を阻害するこれらの方法は *in vitro*で実施される。

20

【0016】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を含むキットもまた提供される。式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体を含むキットもまた提供される。一態様では、本キットは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む。さらなる態様では、本キットは、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む。本キットは、疾患または状態の処置において、それを必要とする被験体（例えば、ヒト）に化合物を使用するためのラベルおよび/または指示を含んでもよい。一部の実施形態では、上記疾患または状態は、Syk活性に関連していても、媒介されてもよい。

30

【0017】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、容器とを含む製造物品もまた提供される。式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、容器とを含む製造物品もまた提供される。一態様では、製造物品は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む。一実施形態では、上記容器は、バイアルであっても、広口瓶であっても、アンプルであっても、予め充填したシリンジであっても、静注用バッグであってもよい。別の態様では、製造物品は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む。一実施形態では、上記容器は、バイアルであっても、広口瓶であっても、アンプルであっても、予め充填したシリンジであっても、静注用バッグであってもよい。

40

【0018】

50

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶に関する。一部の実施形態では、本発明は、式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶に関する。

【 0 0 1 9 】

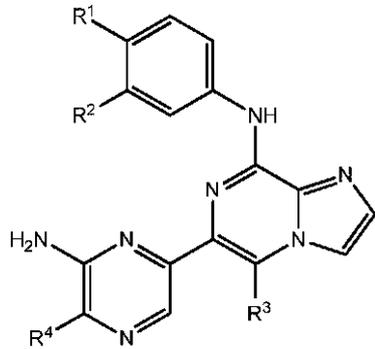
本開示の追加の態様および実施形態が、全体にわたり記載されている。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

式 I の構造を有する化合物

【化 2 9】



式 I

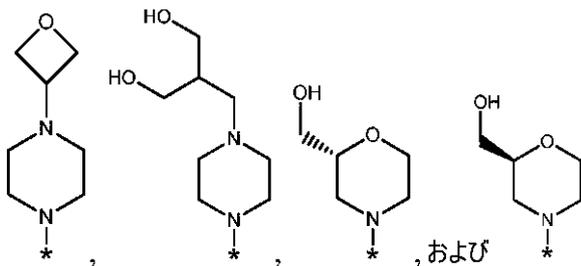
10

20

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体であって、式中、

$R^1$  は、

【化 3 0】



30

からなる群から選択され、ここで、\* は、 $R^1$  が結合している、式 I の示されたフェニル環の炭素原子を示し、

$R^2$  は H または 2 - ヒドロキシエトキシルであり、

$R^3$  は H またはメチルであり、

$R^4$  は H またはメチルである、

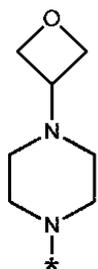
化合物またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

40

( 項目 2 )

$R^1$  が、

## 【化 3 1】



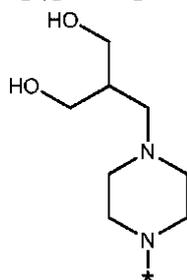
10

である、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目 3)

R<sup>1</sup> が、

## 【化 3 2】



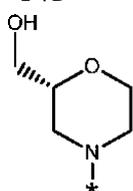
20

である、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目 4)

R<sup>1</sup> が、

## 【化 3 3】



30

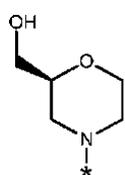
である、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

40

(項目 5)

R<sup>1</sup> が、

## 【化 3 4】



である、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される

50

共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目6)

R<sup>2</sup>が2-ヒドロキシエトキシルである、項目1、2、3、4、または5のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目7)

R<sup>2</sup>がHである、項目1、2、3、4、または5のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

10

(項目8)

R<sup>3</sup>がメチルである、項目1、2、3、4、5、6、または7のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目9)

R<sup>3</sup>がHである、項目1、2、3、4、5、6、または7のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目10)

R<sup>4</sup>がメチルである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、または9のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

20

(項目11)

R<sup>4</sup>がHである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、または9のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目12)

R<sup>2</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がHである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

30

(項目13)

R<sup>2</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がメチルである、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

(項目14)

2-(5-(6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール;

40

6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン;

2-(4-(4-(6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール;

2-(5-(6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール;

(R)-(4-(4-(6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール;

50

6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - 5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン ; および

6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン

からなる群から選択される、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または 13 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体。

10

( 項目 15 )

項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体と、少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物。

( 項目 16 )

それを必要とする被験体において、炎症性障害、アレルギー性障害、自己免疫性疾患、およびがんからなる群から選択される疾患または状態を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体、または項目 15 に記載の医薬組成物を、前記被験体に投与することを含む、方法。

20

( 項目 17 )

前記疾患または状態が、血液悪性腫瘍および固形腫瘍からなる群から選択されるがんである、項目 16 に記載の方法。

( 項目 18 )

前記疾患または状態が、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病からなる群から選択される血液悪性腫瘍である、項目 16 に記載の方法。

( 項目 19 )

前記疾患または状態が、小リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫、不応性 i NHL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫 ( + / - 絨毛状リンパ球 )、節性辺縁帯リンパ腫 ( + / - 単球様 B 細胞 )、粘膜関連リンパ組織型の節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、節外性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫、B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、急性リンパ性白血病、T 細胞急性リンパ芽球性白血病、B 細胞急性リンパ芽球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、微小残存病変、有毛細胞白血病、原発性骨髄線維症、続発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 18 に記載の方法。

30

40

( 項目 20 )

前記疾患または状態が固形腫瘍であり、前記固形腫瘍が、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、甲状腺がん、胆嚢がん、肺がん ( 例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん )、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNS がん、脳腫瘍 ( 例えば、神経膠種、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未

50

分化星状細胞腫)、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性腫瘍、血管外皮細胞腫、カポジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質のがん、ならびにACTH産生腫瘍からなる群から選択されるがん由来である、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記疾患または状態が、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、出血、肺出血、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、椎骨炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、レイノー症候群、急性散在性脳脊髄炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、組織移植片拒絶、移植器官の超急性拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、白血球血管外漏出を伴う疾患、白血球悪液質および転移に起因する病態、顆粒球輸血関連症候群、サイトカイン誘発毒性、強皮症、血管炎、喘息、乾癬、慢性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、I型真性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、および毒素性ショック症候群、敗血症に続発する多臓器傷害症候群、外傷、血液量減少性ショック、アレルギー性結膜炎、春季カタル、および甲状腺関連の眼疾患、好酸球性肉芽腫、湿疹、慢性気管支炎、急性呼吸促迫症候群、アレルギー性鼻炎、鼻感冒、枯草熱、気管支喘息、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、細菌性肺炎、気管支拡張症、および肺酸素中毒、心筋、脳、または四肢の再灌流傷害、熱傷、嚢胞性線維症、ケロイド形成または癬痕組織形成、感染による発熱および筋痛、ならびに軽度の外傷による脳または脊髄損傷、白血球血管外漏出を伴う疾患、急性過敏症、遅延型過敏症、じんま疹、食物アレルギー、皮膚の日焼け、炎症性骨盤疾患、尿道炎、ブドウ膜炎、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、アルコール性肝炎、胃炎、腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される、項目16に記載の方法。

(項目22)

前記疾患または状態が、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患からなる群から選択される、項目16に記載の方法。

(項目23)

前記疾患または状態が、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、項目16に記載の方法。

(項目24)

前記被験体がヒトである、項目16から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、静脈内、筋肉内、非経口、経鼻または経口投与される、項目16から24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、QD経口投与される、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、BID経口投与される、項目25に記載の方法。

(項目28)

10

20

30

40

50

治療における使用のための、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、または項目 15 に記載の医薬組成物。

(項目 29)

項目 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26 または 27 のいずれか一項に記載の方法における使用のための、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、または項目 15 に記載の医薬組成物。

(項目 30)

項目 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26 または 27 のいずれか一項に記載の疾患または状態の処置のための医薬の製造における、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の使用。

10

(項目 31)

前記化合物が 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶である、項目 1 に記載の化合物、項目 15 に記載の医薬組成物、項目 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26 もしくは 27 のいずれか一項に記載の方法、項目 28 もしくは 29 に記載の使用のための化合物、または項目 30 に記載の使用。

20

(項目 32)

前記薬学的に許容される塩または共結晶がメシル酸塩または共結晶である、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、28、または 29 のいずれかに記載の化合物。

(項目 33)

前記薬学的に許容される塩または共結晶が、コハク酸塩または共結晶である、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、28、または 29 のいずれかに記載の化合物。

30

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0020】

【図 1】図 1 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I の X R P D 分析である。

【図 2】図 2 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I の N M R 分析である。

【図 3】図 3 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I の D S C 分析である。

【図 4】図 4 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I の T G A 分析である。

【図 5】図 5 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I I の X R P D 分析である。

【図 6】図 6 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I I の N M R 分析である。

【図 7】図 7 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I I の D S C 分析である。

【図 8】図 8 は、実施例 2 の化合物のモノ M S A 塩形態 I I の T G A 分析である。

40

【図 9】図 9 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I の X R P D 分析である。

【図 10】図 10 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I の N M R 分析である。

【図 11】図 11 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I の D S C 分析である。

【図 12】図 12 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I の T G A 分析である。

【図 13】図 13 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I I の X R P D 分析である。

【図 14】図 14 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I I の N M R 分析である。

【図 15】図 15 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I I の D S C 分析である。

【図 16】図 16 は、実施例 2 の化合物のスクシネート形態 I I の T G A 分析である。

##### 【発明を実施するための形態】

##### 【0021】

50

## 詳細な説明

驚くことに、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は有利な特性を保有しており、そのことによりそれらが本明細書中に記載されているような使用に対して興味深い化合物となることが発見された。化合物は、Syk阻害剤であることに加えて、望ましい溶解度および薬物動態特性を保有する。これらの知見は、同様の基礎構造の化合物の相当するパラメーターの特性を考慮すると特に顕著である。

## 【0022】

以下の記載は、例示的方法、パラメーターなどを説明している。しかし、このような記載は、本開示の範囲の限定として意図されるものではないが、代わりに、例示的实施形態の記載として提供されることを認識すべきである。

## 【0023】

薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、薬学的に許容される溶媒和物、水和物、異性体（光学異性体、ラセミ体、またはその他の混合物を含む）、互変異性体、同位体、多形、およびこのような化合物の薬学的に許容されるプロドラッグもまた式Iの化合物に対して記載されている。

## 【0024】

本開示の化合物は不斉中心を保有してもよく、ラセミ混合物としてまたは個々のエナンチオマーとして生成され得る。個々のエナンチオマーは、不斉合成により、または合成のある適当な段階における中間体のラセミもしくは非ラセミ混合物を分割することにより得ることができる。個々のエナンチオマーはまた従来手段、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーなどによる化合物の分割により得ることができる。個々のエナンチオマーならびにエナンチオマーのラセミおよび非ラセミ混合物は、本開示の範囲内であり、これらの全ては、他に特に示さない限り、本明細書に示されている構造内に含まれることを意図する。

## 【0025】

## 定義

本開示に使用されているように、以下の単語および句は、これらが使用されている文脈が他を示す場合を除いて、以下に示されているような意味を有することを一般に意図する。

## 【0026】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。異性体は、立体異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

## 【0027】

「立体異性体」は、原子が空間に配置される方法のみが異なる異性体である。

## 【0028】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は「ラセミ」混合物である。適切な場合、「(±)」という用語を使用して、ラセミ混合物を示す。

## 【0029】

絶対立体化学配置は、Cahn-Ingold-Prelog R/Sシステムに従い特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかで特定することができる。絶対配置が不明である分割化合物は、これらがナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて、(+)または(-)と示される。

## 【0030】

「治療有効量」または「医薬有効量」という用語は、このような処置を必要とする被験体（例えば、哺乳動物、例えば、ヒトなど）に投与された場合、以下に定義されているような処置を実行するのに十分である量を指す。治療有効量または医薬有効量は、処置されている被験体および疾患状態、被験体の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与の様式

10

20

30

40

50

などに応じて異なることになり、当業者により容易に決定することができる。例えば、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の「治療有効量」または「医薬有効量」とは、S y k 発現または活性をモジュレートし、これによって、適応症に罹患している被験体（例えば、ヒト）を処置する、または適応症の既存の症状を回復させるまたは軽減するのに十分な量である。例えば、治療有効量または医薬有効量は、S y k 活性の阻害に应答する疾患または状態の症状を低減させるのに十分な量であり得る。

【0031】

「多形」という用語は、結晶化合物の異なる結晶構造を指す。異なる多形は、結晶充填の差異（充填多形）または同じ分子の異なる配座異性体間の充填の差異（立体配座多形）から生じ得る。本明細書中に記載されているような疾患または状態の処置に使用される式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の任意の多形は、一度被験体に吸収されると、薬物動態特性を含めた様々な特性をおそらく提供しながら、式 I の化合物または式 I I の化合物の使用が、それぞれ式 I の化合物もしくは式 I I の化合物の任意の多形、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の使用を包含するように、式 I の化合物または式 I I の化合物をもたらすことが理解されている。

10

【0032】

「溶媒和物」という用語は、式 I の化合物または式 I I の化合物と溶媒とを組み合わせることにより形成される複合体を指す。本明細書中に記載されているような疾患または状態の処置に使用される式 I の化合物または式 I I の化合物の任意の溶媒和物は、一度被験体に吸収されると、薬物動態特性を含めた様々な特性をおそらく提供しながら、式 I の化合物または式 I I の化合物の使用が、それぞれ式 I の化合物または式 I I の化合物の任意の溶媒和物の使用を包含するように、式 I の化合物または式 I I の化合物をもたらすことが理解されている。

20

【0033】

「水和物」という用語は、式 I の化合物もしくは式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と水とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。本明細書中に記載されているような疾患または状態の処置に使用される式 I の化合物もしくは式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の任意の水和物は、一度被験体に吸収されると、薬物動態特性を含めた様々な特性をおそらく提供しながら、式 I または式 I I の化合物の使用が、それぞれ式 I または式 I I の化合物の任意の水和物の使用を包含するように、式 I または式 I I の化合物をもたらすことが理解されている。

30

【0034】

「プロドラッグ」という用語は、in vivo で変換され、かつ/または分子の残部から分離されることによって、式 I もしくは式 I I の化合物、または薬物の活性部分、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその生物学的に活性な代謝物を提供することができる化学基を含む式 I または式 I I の化合物から誘導されるまたはそれに容易に変換される化合物を指す。本明細書中に記載されているような疾患または状態の処置に使用される式 I または式 I I の化合物の任意のプロドラッグは、一度被験体に吸収されると、薬物動態特性を含めた様々な特性をおそらく提供しながら、式 I または式 I I の化合物の使用が、それぞれ式 I または式 I I の化合物の任意のプロドラッグの使用を包含するように、式 I または式 I I の化合物をもたらすことが理解されている。プロドラッグは、例えば、本発明の化合物中に存在する官能基を、in vivo で代謝されて本発明の化合物を形成する適当な部分と置き換えることによって生成され得る。プロドラッグの設計は、Bundgaard、Design of Prodrugs、1985年（Elsevier）、The Practice of Medicinal Chemistry、2003年、第2版、561～585頁、およびLeinweber、Drug Metab. Res.、1987年、18巻：379頁に考察されているように、当技術分野で周知である。

40

【0035】

50

本発明の化合物のプロドラッグの例は、本発明の化合物のエステルおよびアミドである。例えば、本発明の化合物がアルコール基(-OH)を含有する場合、アルコール基の水素原子を置き換えることによって、エステルを形成することができる(例えば、水素原子を-C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルで置き換えてもよい)。本発明の化合物が第一級または第二級アミノ基を含有する場合、アミノ基の1個または複数の水素原子を置き換えることによって、アミドを形成することができる(例えば1個または複数の水素原子をC(O)C<sub>1-6</sub>アルキルで置き換えてもよい)。

#### 【0036】

本明細書で詳述された化合物の同位体標識した形態もまた本明細書において提供されている。同位体標識した化合物は、一つまたは複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられた式により示されている構造を有する。本開示の化合物に取り込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、以下に限定されないが、<sup>2</sup>H(重水素、D)、<sup>3</sup>H(トリチウム)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Clおよび<sup>125</sup>Iが挙げられる。本開示の様々な同位体標識した化合物、例えば、放射性同位元素、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cなどが取り込まれているものが提供される。このような同位体標識した化合物は、薬物もしくは基質組織分布アッセイまたは被験体(例えば、ヒト)の放射性処置におけるものを含めた、代謝性研究、反応動学的研究、検出または画像化技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)または単一光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)などにおいて有用であり得る。本明細書に記載されている同位体標識した化合物に対して、任意のその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、薬学的に許容される溶媒和物、水和物、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、多形、および薬学的に許容されるプロドラッグもまた提供される。

#### 【0037】

本開示は、炭素原子に結合している1~n個(nは分子中の水素の数である)の水素が重水素で置き換えられている、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた含む。このような化合物は、代謝に対する、高められた耐性を示す場合があり、したがって、哺乳動物に投与された場合、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の半減期を長くするのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5巻(12号):524~527頁(1984年)を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段、例えば、1個または複数の水素が重水素で置き換えられている出発材料を用いることによって合成される。

#### 【0038】

重水素標識したまたは置換した本開示の治療用化合物は、分布、代謝および排出(ADME)に関して改善されたDMPK(薬物代謝および薬物動態)特性を有することができる。より重い同位体、例えば、重水素などでの置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療的利点、例えば、in vivoでの半減期の増加、必要投薬量(dosage requirement)の減少および/または治療指数の改善などをもたらすことができる。<sup>18</sup>F標識した化合物は、PETまたはSPECT研究に対して有用であり得る。本開示の同位体標識した化合物およびそのプロドラッグは、一般に、同位体標識していない試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識した試薬を用いることによって、以下に記載されているスキームまたは実施例および調製において開示された手順を実行することにより調製することができる。この文脈における重水素は、式Iの化合物の置換基とみなされることが理解される。

#### 【0039】

このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義することができる。本開示の化合物の中で、特定の同位体として特に示されない任意の原子は、そ

10

20

30

40

50

の原子の任意の安定した同位体を表すことが意図される。特に述べられていない限り、ある位置が「H」または「水素」と特に示されているとき、この位置は、その天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物において、重水素(D)と特に示される任意の原子は、重水素を表すことが意図される。

**【0040】**

「阻害」という用語は、低減、例えば、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性における有意な低減を示す。「Syk活性の阻害」とは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の存在に対する直接的または間接的応答としてのSyk活性の、そのような化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の非存在下でのSykの活性と比べた場合の低減を指す。活性の低減は、化合物とSykとの直接的相互作用に起因しても、本明細書に記載されている化合物と、ひいてはSyk活性に影響を与える一つまたは複数の他の因子との相互作用に起因してもよい。例えば、化合物の存在は、Sykに直接結合することによって、Syk活性を低減する別の因子を引き起こす(直接または間接的に)ことによって、または細胞もしくは生物中に存在するSykの量を低減させる(直接または間接的に)ことによって、Syk活性を低減し得る。一部の実施形態では、Syk活性の阻害は、処置前の同じ被験体、または処置を受けていない他の被験体と比較することができる。

10

**【0041】**

Syk活性の阻害はまた、Syk活性に対する標準的な生化学的アッセイ、例えば、以下の実施例12に記載されているATP加水分解アッセイなどにおけるSyk活性の観察可能な阻害を指す。

20

**【0042】**

一部の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、1マイクロモル濃度より低いまたはそれに等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~1 $\mu$ Mまたは1nM~1 $\mu$ Mなどの $IC_{50}$ 値でSykキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、500ナノモル濃度未満より低いまたは500ナノモル濃度未満に等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~500nMまたは1nM~500nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、200ナノモル濃度未満より低いまたは200ナノモル濃度未満に等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~200nMまたは1nM~200nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、100ナノモル濃度未満より低いまたは100ナノモル濃度未満に等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~100nMまたは1nM~100nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、50ナノモル濃度より低いまたはそれに等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~50nMまたは1nM~50nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、20ナノモル濃度より低いまたはそれに等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~20nMまたは1nM~20nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、10ナノモル濃度より低いまたはそれに等しい $IC_{50}$ 値、例えば、0.1nM~10nMまたは1nM~10nMなどの $IC_{50}$ 値を有する。一部の実施形態では、 $IC_{50}$ 値は、実施例12のアッセイに記載されているように測定する。

30

40

**【0043】**

「B細胞活性の阻害」とは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の存在に対する直接的または間接的応答としてのB細胞の活性の、そのような化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の非存在下でのB細胞の活性と比べた場合の低減を指す。活性の低減は、化合物とSykとの、または、ひいてはB細胞活性に影響を与える一つもしくは複数の他の因子との直接的相互作用に起因し得る。

**【0044】**

50

B細胞活性の阻害はまた、標準的アッセイにおけるCD86発現の観察可能な阻害も指す。一部の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物は、10マイクロモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~10μMまたは10nM~10μMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物は、1マイクロモル濃度未満より低いまたは1マイクロモル濃度未満に等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~1μMまたは10nM~1μMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物は、500ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~500nMまたは10nM~500nMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。

【0045】

「B細胞活性」はまた、1種もしくは複数種の様々なB細胞膜受容体、または膜結合イムノグロブリン、例えば、IgM、IgG、およびIgDの活性化、再分布、再編成、またはキャッピングも含む。大部分のB細胞はまた、抗原-抗体複合体または凝集IgGのいずれかの形態で、IgGのFc部分に対する膜受容体を有する。B細胞はまた、補体、例えば、C3b、C3d、C4、およびC1qの活性化成分に対する膜受容体も保持する。これらの様々な膜受容体および膜結合イムノグロブリンは、膜移動性を有し、シグナル伝達を開始することができる再分布およびキャッピングを受ける可能性がある。

【0046】

B細胞活性はまた、抗体またはイムノグロブリンの合成または産生を含む。イムノグロブリンは、B細胞系により合成され、共通の構造的特徴および構造的単位を有する。5種のイムノグロブリンクラス、すなわち、IgG、IgA、IgM、IgD、およびIgEは、ポリペプチド鎖のアミノ酸配列および長さを含む、これらの重鎖の構造的差異に基づいて認識される。所与の抗原に対する抗体は、全てもしくはいくつかのクラスのイムノグロブリンにおいて検出されてもよく、単一のクラスもしくはサブクラスのイムノグロブリンに限定されてもよい。自己抗体または自己免疫性抗体も同様に、一つまたはいくつかのクラスのイムノグロブリンに属することができる。例えば、リウマチ様因子(IgGに対する抗体)は最も多くの場合IgMイムノグロブリン(immunoglobulin)として認識されるが、IgGまたはIgAからなることもできる。

【0047】

加えて、B細胞活性はまた、抗原結合および他の細胞からのサイトカインシグナルと関連して起きる、前駆体Bリンパ球からのB細胞クローン性拡大増殖(増殖)および抗体合形成質細胞への分化をもたらす一連の事象を含むことが意図される。

【0048】

「B細胞増殖の阻害」は、異常なB細胞、例えば、がん性B細胞、例えばリンパ腫B細胞などの増殖の阻害、および/または正常な、非罹患B細胞の阻害を指す。「B細胞増殖の阻害」という用語は、*in vitro*または*in vivo*のいずれかでのB細胞の数の任意の有意な低減を示す。したがって、*in vitro*でのB細胞増殖の阻害は、化合物と接触させていないマッチした試料と比較した場合、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と接触させた*in vitro*の試料中のB細胞の数の任意の有意な低減である。

【0049】

B細胞増殖の阻害はまた、B細胞増殖に対する標準的なチミジン取込みアッセイ、例えば、当技術分野で公知のアッセイのようなアッセイにおけるB細胞増殖の観察可能な阻害を指す。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、10マイクロモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~10μMまたは10nM~10μMのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、1マイクロモル濃度未満より低いまたは1マイクロモル濃度未満に等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~1μMまたは10nM~1μMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、500ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1nM~500nMまた

10

20

30

40

50

は10 nM ~ 500 nMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、200 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 200 nMまたは10 nM ~ 200 nMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、100 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 100 nMまたは10 nM ~ 100 nMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。

#### 【0050】

「好塩基球活性化の減少」とは、好塩基球の活性化を減少させる、本明細書中に記載されているような化合物の能力を指す。好塩基球の活性化は、例えば、本明細書中に記載されているような炎症性および自己免疫性疾患に関与し、好塩基球の活性化の減少は、本明細書中に記載されているような化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶において所望される。好塩基球の活性化は、好塩基球によるCD63発現の測定、例えば、CD63ヒト全血好塩基球細胞アッセイ(25%血液)、例えば、以下の実施例9に記載されているアッセイなどにより評価することができる。

10

#### 【0051】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、適切なCD63アッセイにおいて、10 マイクロモル濃度より低いまたはそれに等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 10 μMまたは10 nM ~ 10 μMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、1 マイクロモル濃度未満より低いまたは1 マイクロモル濃度未満に等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 1 μMまたは10 nM ~ 1 μMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、500 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 500 nMまたは10 nM ~ 500 nMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、200 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 200 nMまたは10 nM ~ 200 nMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、150 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 150 nMまたは10 nM ~ 150 nMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、100 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいIC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 100 nMまたは10 nM ~ 100 nMなどのIC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、75 ナノモル濃度より低いまたはそれに等しいEC<sub>50</sub>値、例えば、1 nM ~ 75 nMまたは10 nM ~ 75 nMなどのEC<sub>50</sub>値を有する。一部の実施形態では、EC<sub>50</sub>値は、実施例9のアッセイに記載されているように測定する。

20

30

#### 【0052】

「動力的溶解度」とは、pH7.4で、所与の温度、例えば37 °Cでの、リン酸緩衝液などの適切な緩衝剤中への化合物の溶解度の評価を指す。一つの事例では、動力的溶解度は、実施例10に記載されているアッセイなどにより、pH7.4のリン酸緩衝液中、37 °Cで測定する。

40

#### 【0053】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、37 °Cで、pH7.4のリン酸緩衝液中、10 μMを超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、10 μM ~ 500 μMまたは10 μM ~ 250 μMなどの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、37 °Cで、pH7.4のリン酸緩衝液中、20 μMを超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、20 μM ~ 500 μMまたは20 μM ~ 250 μMなどの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、37 °Cで、pH7.4

50

のリン酸緩衝液中、 $30\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $30\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $30\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $40\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $40\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $40\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $50\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $50\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $50\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $60\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $60\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $60\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $70\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $70\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $70\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $80\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $80\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $80\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、 $37^\circ\text{C}$ で、 $\text{pH} 7.4$ のリン酸緩衝液中、 $90\ \mu\text{M}$ を超えるまたはそれに等しい動力的溶解度、例えば、 $90\ \mu\text{M} \sim 500\ \mu\text{M}$ または $90\ \mu\text{M} \sim 250\ \mu\text{M}$ などの動力的溶解度を有する。一部の実施形態では、動力的溶解度は、実施例10にて記載されているようなアッセイにより測定する。

#### 【0054】

「ヒト肝細胞安定性」とは、ヒト肝細胞による代謝に対する化合物の安定性の尺度であり、 $\text{L/hr/kg}$ 単位の化合物の予測肝臓血漿クリアランスとして評価される。予測肝臓細胞クリアランスは、例えば、実施例11に記載されているアッセイにより測定することができる。

#### 【0055】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、例えば、式Iまたは式IIの化合物は、 $0.50\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.50\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.50\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.40\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.40\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.40\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.30\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.30\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.30\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.20\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.20\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.20\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.10\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.10\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.10\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.09\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.09\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.09\ \text{L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.08\ \text{L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005\ \text{L/hr/kg} \sim 0.08\ \text{L/hr/kg}$ または $0.01\ \text{L/hr/kg} \sim 0.08\ \text{L/hr/kg}$

10

20

30

40

50

の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.07 \text{ L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005 \text{ L/hr/kg} \sim 0.07 \text{ L/hr/kg}$ または $0.01 \text{ L/hr/kg} \sim 0.07 \text{ L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、化合物は、 $0.06 \text{ L/hr/kg}$ より低いまたはそれに等しい予測肝臓血漿クリアランス、例えば、 $0.005 \text{ L/hr/kg} \sim 0.06 \text{ L/hr/kg}$ または $0.01 \text{ L/hr/kg} \sim 0.06 \text{ L/hr/kg}$ の予測肝臓血漿クリアランスを有する。一部の実施形態では、予測肝細胞クリアランスは、実施例 11 に記載されているアッセイにより測定する。

【0056】

「アレルギー」または「アレルギー性障害」は、物質（アレルゲン）に対する後天性の過敏症を指す。アレルギー性状態は、湿疹、アレルギー性鼻炎または鼻感冒、枯草熱、気管支喘息、じんま疹（*urticaria*）（じんま疹（*hives*））および食物アレルギー、ならびに他のアトピー性状態を含む。

10

【0057】

「喘息」は、炎症、気道の狭小化および吸入された剤に対する気道の反応性の増大により特徴付けられる呼吸器系の障害を指す。喘息は、全部ではないが、多くの場合アトピー性またはアレルギー性症状に関連している。

【0058】

「有意な」とは、統計的有意性の標準的パラメトリック試験、例えば、スチューデントの *t* 検定（ $p < 0.05$ ）などにおいて統計学的に有意である任意の検出可能な変化を意味する。

20

【0059】

「Syk 活性の阻害に応答する疾患」とは、Syk キナーゼを阻害することによって、治療的利益、例えば、症状の回復、疾患進行の低減、疾患開始の遅延、またはある特定の細胞型（単球、B細胞、および肥満細胞）の異常な活性の阻害などが得られる疾患である。

【0060】

「被験体」とは、処置、観察または実験の目的であったかまたは目的となる、哺乳動物などの動物を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒトの治療と獣医学的用途の両方において有用であり得る。一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。一部の実施形態では、被験体はヒトであり、一部の実施形態では、被験体は、ネコおよびイヌから選択される。「それを必要とする被験体」または「それを必要とするヒト」とは、ある特定の処置、例えば、本明細書中に記載されているような式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶での処置から利益を得る疾患または状態を有し得るまたは有すると疑われる、ヒトなどの被験体を指す。これは、処置により疾患または状態の発生が予防されるよう、このような疾患または状態のリスクがあるまたはそれに罹りやすいと判定され得る被験体を含む。

30

【0061】

「処置」または「処置する」とは、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果は、以下のうちの一つまたは複数を含み得る。

40

(i) 疾患もしくは状態を阻害すること（例えば、疾患もしくは状態から結果として生じる一つもしくは複数の症状を低減させること、および/または疾患もしくは状態の程度を縮小させること）；

(ii) 疾患もしくは状態に関連する一つもしくは複数の臨床症状の発生を遅らせるもしくは抑止すること（例えば、疾患もしくは状態を安定化させること、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を予防するもしくは遅延させること、ならびに/または疾患もしくは状態の拡散（例えば、転移）を予防するもしくは遅延させること）；ならびに/または

(iii) 疾患を緩和する、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、病態を回復させること、疾患もしくは状態の部分的もしくは全体的な寛解をもたらすこと、別

50

の薬物適用の効果を増強すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を高めること、および/または生存を長引かせること)。

【0062】

疾患または状態の発生を「遅延させる」とは、疾患または状態の発生を引き延ばす、妨害する、遅らせる、遅滞させる、安定化する、および/または延ばすことを意味する。この遅延は、処置されている疾患もしくは状態、および/または被験体の履歴に応じて、時間の長さを変化させることであってよい。疾患または状態の発生を「遅延させる」方法とは、本方法を使用しない場合と比較して、所与の時間枠における疾患もしくは状態の発生の確率を減少させ、そして/または所与の時間枠での疾患もしくは状態の程度を減少させる方法である。このような比較は、通常、統計学的に有意な数の被験体を使用した臨床研究に基づく。疾患または状態の発生は、標準的方法、例えば、規定通りの健康診断、マンモグラフィー、画像化、またはバイオプシーなどを使用して検出可能であり得る。発生はまた、最初に検出不能であり得る疾患または状態の進行を指すこともでき、出現、再発、および開始を含む。

10

【0063】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはこれと同様の基の存在によって酸性および/または塩基性の塩を形成することが可能である。

【0064】

「薬学的に許容される塩」は、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩を含む。塩の例として、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩(benzenesulfonate)(ベシル酸塩)、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、およびアルカン酸塩(例えば、酢酸塩、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ( $n$ は0~4である)など)を挙げることができる。加えて、本明細書に記載されている化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従い、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、溶液を酸で処理することによって、生成することができる。当業者であれば、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用することができる様々な合成方法論を認識している。

20

30

【0065】

式Iの化合物または式IIの化合物はまた、薬学的に許容される共結晶であっても共結晶塩であってもよい。本明細書で使用されている「共結晶」または「共結晶塩」は、室温で、2種または2種超の独特な固体から構成される結晶性物質を意味し、これらのそれぞれは、構造、融点、および溶融熱などの特殊な物理的特徴、吸湿性、溶解度、ならびに安定性を有する。共結晶または共結晶塩は、それ自体は公知の共結晶方法に従い生成することができる。共結晶(またはコクリスタル(cocrystal))または共結晶塩という用語はまた、式Iの化合物などの宿主API(活性医薬成分)分子(複数可)と、ゲスト(またはコフォーマー)分子(複数可)とが存在する多成分系も指す。特定の実施形態では、式Iの化合物または式IIの化合物と、コフォーマー分子との前記薬学的に許容される共結晶は、マロン酸共結晶、コハク酸共結晶、デカン酸共結晶、サリチル酸共結晶、バリニン酸共結晶、マルトール共結晶、またはグリコール酸共結晶から選択される結晶形態である。共結晶は、親形態(すなわち、遊離分子、双性イオンなど)または親化合物の塩と比較して改善された特性を有し得る。改善された特性として、溶解度の増大、溶解の増大、バイオアベイラビリティの増大、用量反応の増大、吸湿性の低減、通常非晶質である化合物の結晶形態、塩形成が困難または不可能(difficult to salt or unsaltable)化合物の結晶形態、形態多様性の低減、より所望される形態などを挙げることができる。

40

50

## 【 0 0 6 6 】

「結晶形態」という用語および本明細書での関連用語は、所与の物質の様々な結晶変態を指し、以下に限定されないが、多形、溶媒和物、水和物、共結晶、および他の分子複合体、ならびにその塩、塩の溶媒和物、塩の水和物、塩の他の分子複合体、および多形を含む。物質の結晶形態は、当技術分野で公知のいくつかの方法により得ることができる。このような方法として、以下に限定されないが、溶融再結晶、溶融冷却、溶媒再結晶、例えばナノポアまたは毛細管などの限定された空間の中での再結晶、例えば、ポリマー上などの表面またはテンプレート上での再結晶、例えば、共結晶対分子などの添加物の存在下での再結晶化、脱溶媒和、脱水、急速蒸発、急速冷却、徐冷却、蒸気拡散、昇華、粉碎および溶媒滴下による粉碎が挙げられる。

10

## 【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される添加剤」とは、限定ではないものの、ありとあらゆる担体、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む薬学的に許容されるビヒクルである。医薬活性物質に対するこのような媒体および剤の使用は当技術分野で周知である。任意の従来媒体または剤が活性成分と配合禁忌である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が企図される。補助的活性成分もまた、組成物中に組み込むことができる。

## 【 0 0 6 8 】

「担体」という用語は、限定ではないものの、賦形剤、崩壊剤、沈殿阻害剤、界面活性剤、流動促進剤、結合剤、滑沢剤などを含む添加剤またはビヒクルを指し、これらと共に化合物が投与される。担体は一般に本明細書およびまた「Remington's Pharmaceutical Sciences」E. W. Martin著に記載されている。担体の例として、以下に限定されないが、モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスボビドン、イソステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシオクタコサニルヒドロキシステアレート、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ラクトース-水和物、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶性セルロース、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー407、ポビドン、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、シリコーン、シリコーン接着剤4102、およびシリコーン乳剤が挙げられる。しかし、医薬組成物に対して選択される担体、および組成物中のこのような担体の量は、製剤方法に応じて異なり得る（例えば、乾式造粒製剤、固体分散製剤）ことを理解すべきである。

20

30

## 【 0 0 6 9 】

「賦形剤」という用語は一般に、送達前に目的の化合物を希釈するために使用される物質を指す。賦形剤はまた、化合物を安定化する役目を果たすことができる。賦形剤の例として、デンプン、糖類、二糖、スクロース、ラクトース、多糖、セルロース、セルロースエーテル、ヒドロキシプロピルセルロース、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、微結晶性セルロース、カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース-水和物、リン酸水素カルシウム、セルロース、圧縮可能な糖（compressible sugar）、第二リン酸カルシウム脱水物、マンニトール、微結晶性セルロース、および第三リン酸カルシウムを挙げることができる。

40

## 【 0 0 7 0 】

「崩壊剤」という用語は一般に、固体調製物への添加により、投与後のその分裂または崩壊を促進し、その急速な溶解を可能にするために、できるだけ効率的に活性成分を放出することを可能にする物質を指す。崩壊剤の例として、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、微結晶性セルロース、修飾コーンデンプン、カルボキシメチルナトリウムデンプン、ポビドン、アル

50

ファ化デンプン、およびアルギン酸を挙げることができる。

【0071】

「沈殿阻害剤」という用語は一般に、過飽和溶液からの活性剤の沈殿を予防または阻害する物質を指す。沈殿阻害剤の一つの例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）が挙げられる。

【0072】

「界面活性剤」という用語は一般に、活性剤の湿潤化を改善するまたは活性剤の溶解度を改善することができる、液体と固体の間の表面張力を低下させる物質を指す。界面活性剤の例として、ポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0073】

「流動促進剤」という用語は一般に、錠剤圧縮中の流動特性を改善し、抗固化効果を生じさせるための錠剤およびカプセル剤製剤に使用される物質を指す。流動促進剤の例として、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ヒュームドシリカ、デンプン、デンプン誘導体、およびベントナイトを挙げることができる。

【0074】

「結合剤」という用語は一般に、粘着性部分および離散性部分を一つに維持するために、担体の活性成分と不活性成分を一つに結合するのに使用することができる任意の薬学的に許容されるフィルムを指す。結合剤の例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、コポビドン、およびエチルセルロースを挙げることができる。

【0075】

「滑沢剤」という用語は一般に、粉末ブレンドに加えることによって、錠剤化または封入プロセスの間に、圧縮した粉末塊が機器に固着するのを予防する物質を指す。滑沢剤は、型からの錠剤の押し出しを補助し、粉末流を改善することができる。滑沢剤の例として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカ、脂肪、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフマル酸ナトリウム、またはタルク、および、例えば、ラウリン酸、オレイン酸、およびC<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>脂肪酸を含む脂肪酸などの可溶化剤を挙げることができる。

【0076】

化合物

化合物は、ここおよび他の箇所で全体にわたり、例えば、発明の概要および実施例などにおいて提供される。

【0077】

本明細書において提供されている化合物は、ChemBioDraw Ultra 12.0を使用して命名しており、当業者であれば、化合物構造は、CASおよびIUPACを含む他の一般的に認識されている命名法システムおよび記号を使用して命名または特定することができることを理解している。

【0078】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>2</sup>はHである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>2</sup>は2-ヒドロキシエトキシルである。

【0079】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>3</sup>はHである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>3</sup>はメチルである。

【0080】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>4</sup>はHまたはメチルである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>4</sup>はHである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の一部の実施形態では、R<sup>4</sup>はメチルである。

10

20

30

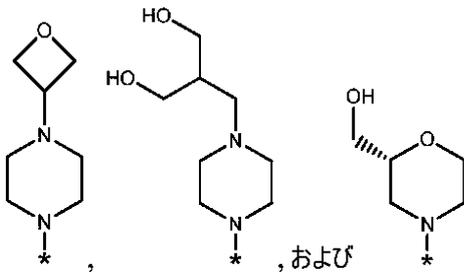
40

50

【0081】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、

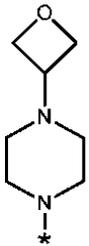
【化3】



10

からなる群から選択される。一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、

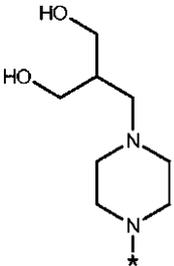
【化4】



20

である。一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、

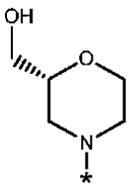
【化5】



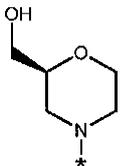
30

である。一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、

【化6】

である。一部の実施形態では、R<sup>1</sup>は、

【化7】



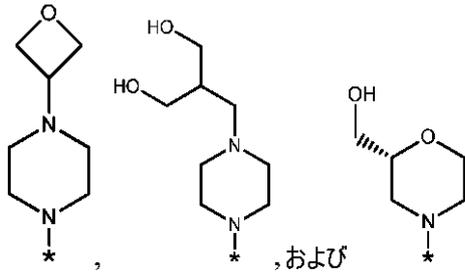
40

である。

【0082】

R<sup>1</sup>が

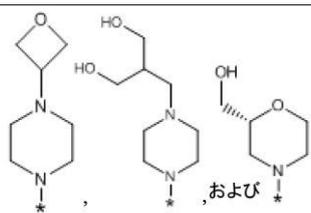
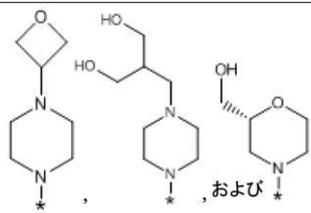
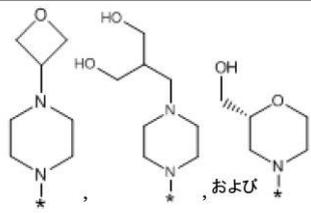
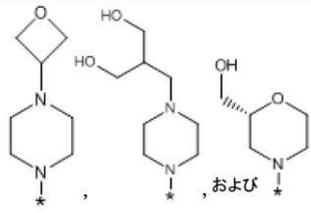
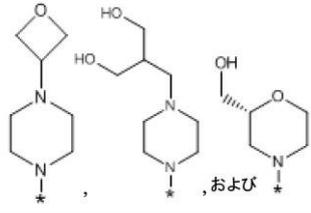
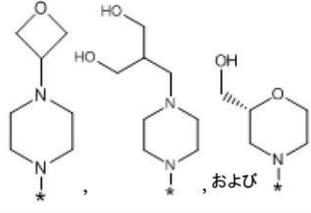
## 【化 8】



からなる群から選択される式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を各々提供する本明細書中の別々の実施形態は、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  が実施形態のそれぞれに対して表 A に定義されているとおりである実施形態 A - 1 ~ A - 27 を含む。

【表 A - 1】

表A

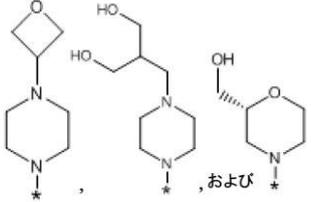
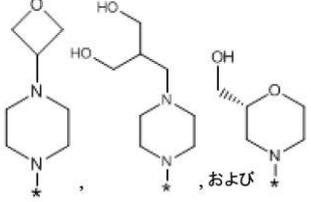
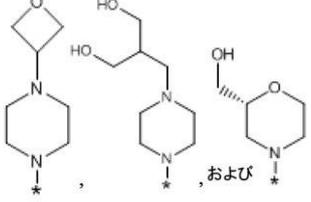
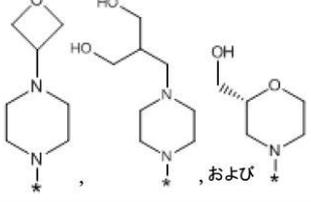
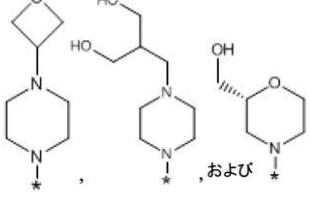
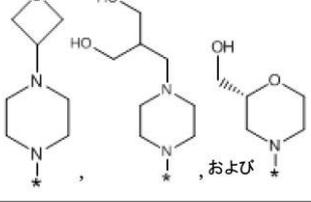
実施形態 番号	R <sup>1</sup> は以下から選択される	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-1		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	Hまたは メチル
A-2		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたは メチル
A-3		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたは メチル
A-4		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	H
A-5		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	メチル
A-6		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	H

10

20

30

【表 A - 2】

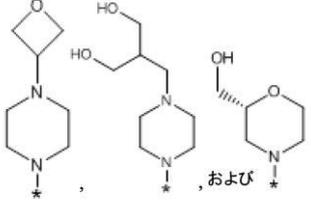
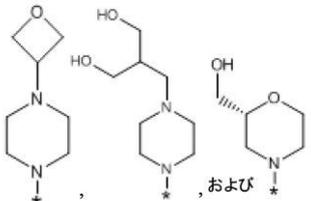
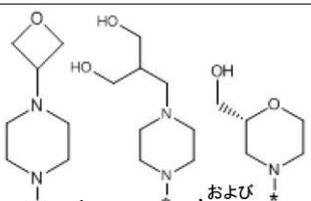
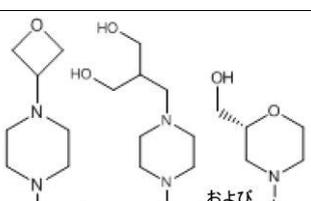
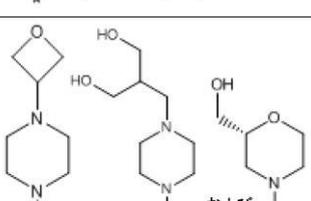
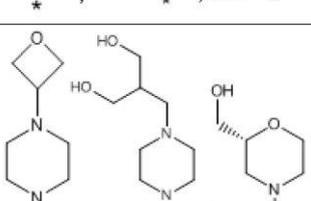
A-7		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
A-8		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
A-9		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル
A-10		H	Hまたは メチル	Hまたは メチル
A-11		H	H	Hまたは メチル
A-12		H	メチル	Hまたは メチル

10

20

30

【表 A - 3】

A-13		H	Hまたは メチル	H
A-14		H	Hまたは メチル	メチル
A-15		H	H	H
A-16		H	メチル	H
A-17		H	H	メチル
A-18		H	メチル	メチル

10

20

30

【表 A - 4】

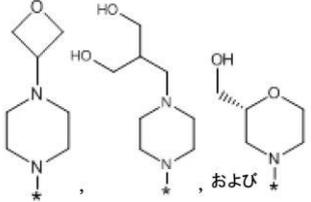
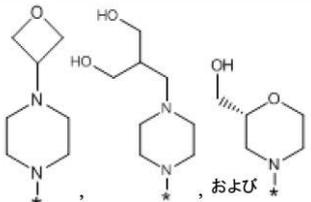
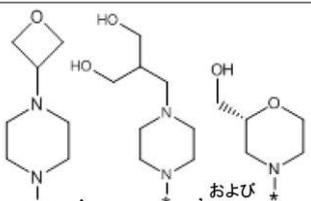
A-19		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	Hまたはメチル
A-20		2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたはメチル
A-21		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたはメチル
A-22		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	H
A-23		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	メチル
A-24		2-ヒドロキシエトキシル	H	H

10

20

30

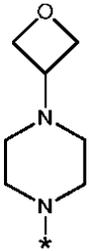
【表 A - 5】

A-25		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
A-26		2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
A-27		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル

【0083】

R<sup>1</sup>が

【化9】



である式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を各々提供する本明細書中の別々の実施形態は、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が実施形態のそれぞれに対して表 B に定義されているとおりである実施形態 B - 1 ~ B - 27 を含む。

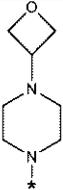
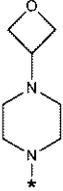
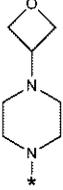
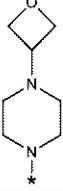
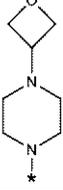
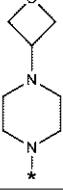
10

20

30

【表 B - 1】

表B

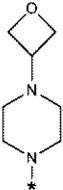
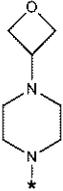
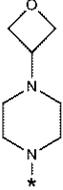
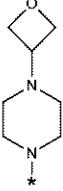
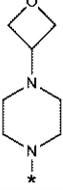
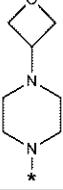
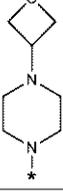
実施形態番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
B-1		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	Hまたは メチル
B-2		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたは メチル
B-3		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたは メチル
B-4		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	H
B-5		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	メチル
B-6		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	H

10

20

30

【表 B - 2】

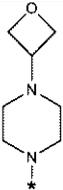
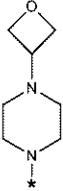
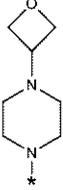
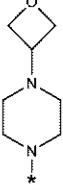
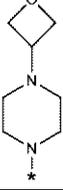
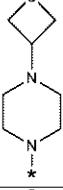
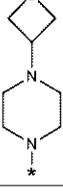
B-7		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
B-8		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
B-9		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル
B-10		H	Hまたは メチル	Hまたは メチル
B-11		H	H	Hまたは メチル
B-12		H	メチル	Hまたは メチル
B-13		H	Hまたは メチル	H

10

20

30

【表 B - 3】

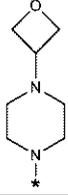
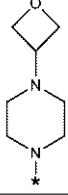
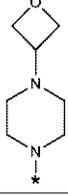
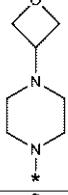
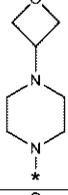
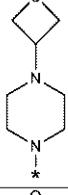
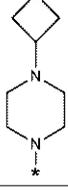
B-14		H	Hまたはメチル	メチル
B-15		H	H	H
B-16		H	メチル	H
B-17		H	H	メチル
B-18		H	メチル	メチル
B-19		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	Hまたはメチル
B-20		2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたはメチル

10

20

30

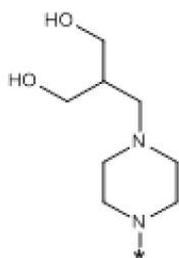
【表 B - 4】

B-21		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたはメチル
B-22		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	H
B-23		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	メチル
B-24		2-ヒドロキシエトキシル	H	H
B-25		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
B-26		2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
B-27		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル

【0084】

R<sup>1</sup>が

【化10】



である式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を各々提供する本明細書中の別々の実施形態は、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が実施形態のそれぞれに対して表

10

20

30

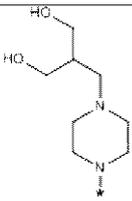
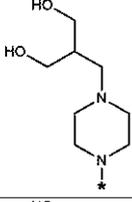
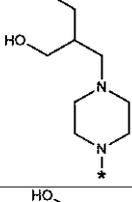
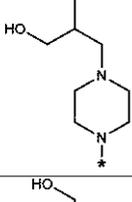
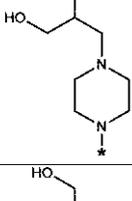
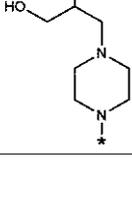
40

50

C に定義されているとおりである実施形態 C - 1 ~ C - 27 を含む。

【表 C - 1】

表C

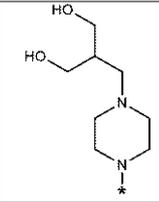
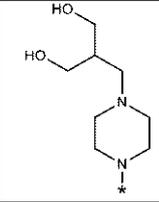
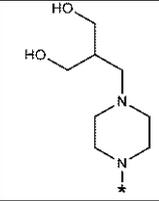
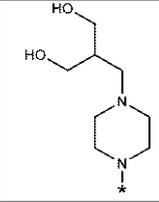
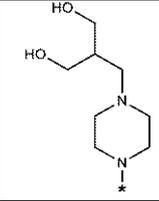
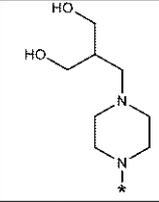
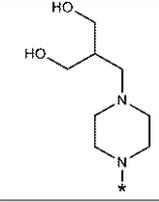
実施形態番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
C-1		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	Hまたは メチル
C-2		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたは メチル
C-3		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたは メチル
C-4		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	H
C-5		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	メチル
C-6		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	H

10

20

30

【表 C - 2】

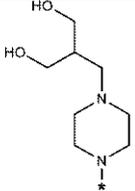
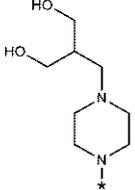
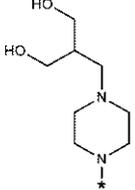
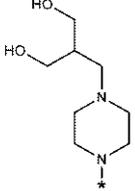
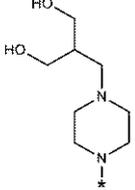
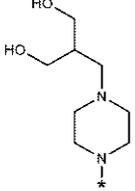
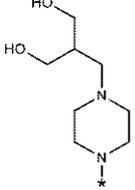
C-7		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
C-8		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
C-9		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル
C-10		H	Hまたは メチル	Hまたは メチル
C-11		H	H	Hまたは メチル
C-12		H	メチル	Hまたは メチル
C-13		H	Hまたは メチル	H

10

20

30

【表 C - 3】

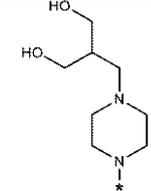
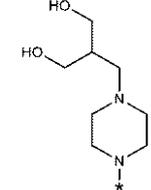
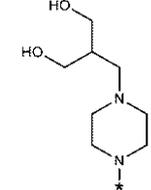
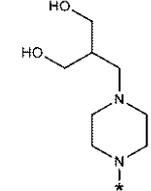
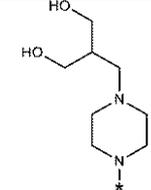
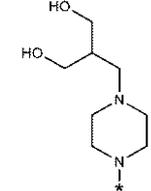
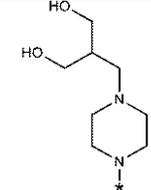
C-14		H	Hまたは メチル	メチル
C-15		H	H	H
C-16		H	メチル	H
C-17		H	H	メチル
C-18		H	メチル	メチル
C-19		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	Hまたは メチル
C-20		2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたは メチル

10

20

30

【表 C - 4】

C-21		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたはメチル
C-22		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	H
C-23		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	メチル
C-24		2-ヒドロキシエトキシル	H	H
C-25		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
C-26		2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
C-27		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル

10

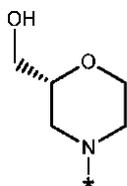
20

30

【0085】

R<sup>1</sup>が

【化11】



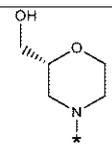
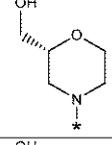
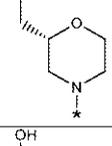
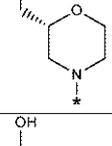
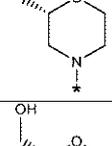
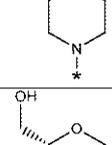
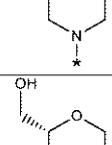
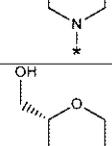
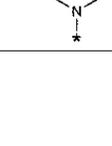
40

である式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を各々提供する本明細書中の別々の実施形態は、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が実施形態のそれぞれに対して表 D に定義されたとおりである実施形態 D - 1 ~ D - 27 を含む。

50

【表 D - 1】

表D

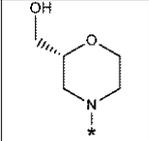
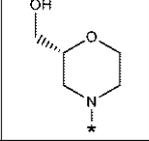
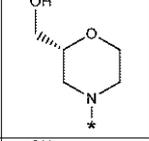
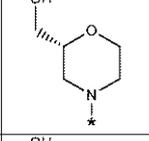
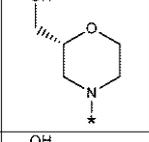
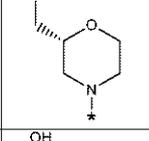
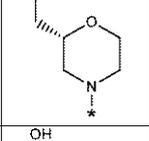
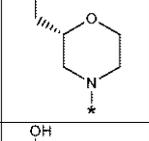
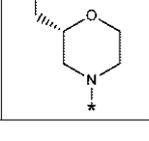
実施形態番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
D-1		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	Hまたは メチル
D-2		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたは メチル
D-3		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたは メチル
D-4		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	H
D-5		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	Hまたは メチル	メチル
D-6		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	H
D-7		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
D-8		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
D-9		Hまたは 2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル

10

20

30

【表 D - 2】

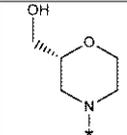
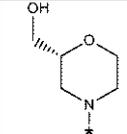
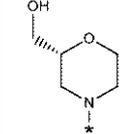
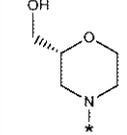
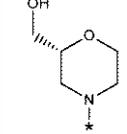
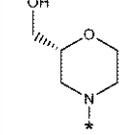
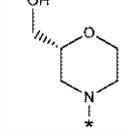
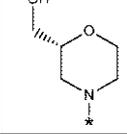
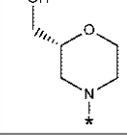
D-10		H	Hまたは メチル	Hまたは メチル
D-11		H	H	Hまたは メチル
D-12		H	メチル	Hまたは メチル
D-13		H	Hまたは メチル	H
D-14		H	Hまたは メチル	メチル
D-15		H	H	H
D-16		H	メチル	H
D-17		H	H	メチル
D-18		H	メチル	メチル

10

20

30

【表 D - 3】

D-19		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	Hまたはメチル
D-20		2-ヒドロキシエトキシル	H	Hまたはメチル
D-21		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	Hまたはメチル
D-22		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	H
D-23		2-ヒドロキシエトキシル	Hまたはメチル	メチル
D-24		2-ヒドロキシエトキシル	H	H
D-25		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	H
D-26		2-ヒドロキシエトキシル	H	メチル
D-27		2-ヒドロキシエトキシル	メチル	メチル

10

20

30

## 【0086】

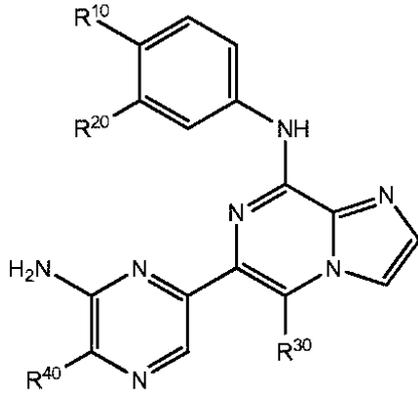
一態様では式 I または式 I I の化合物を指す、本明細書中の実施形態はまた、そのように明示的に述べられていないとしても、式 I または式 I I の化合物の薬学的に許容される塩または共結晶も指す。

40

## 【0087】

式 I I の化合物

【化12】

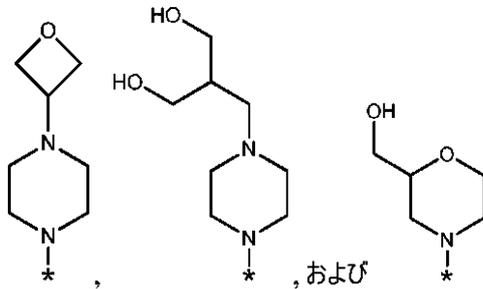


式II

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体もまた本明細書において提供され、式中、

$R^{10}$  は、

【化13】



からなる群から選択され、

ここで、\*は、 $R^1$ が結合している、式IIの示されたフェニル環の炭素原子を示し、

$R^{20}$ は、Hまたは2-ヒドロキシエトキシルであり、

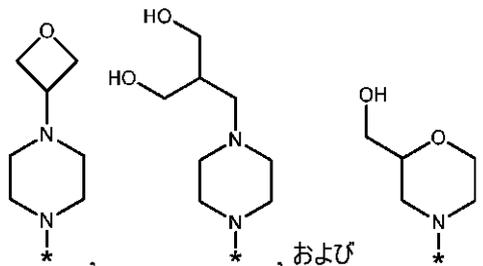
$R^{30}$ は、Hまたはメチルであり、

$R^{40}$ は、H、ハロゲン（すなわちF、Cl、Br、またはI）、メチル、またはハロ置換メチル（すなわち、1~3個の水素原子が、同じであっても異なってもよい1~3個のハロゲン原子で置換されているメチル、例えばフルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、クロロフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）である。

【0088】

式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、 $R^{10}$ は、

【化14】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、 $R^{10}$ は、

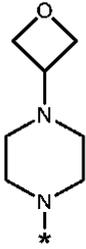
10

20

30

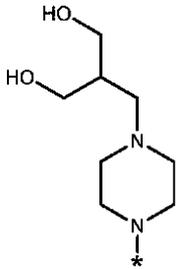
40

## 【化15】



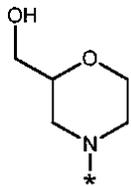
である。一部の実施形態では、 $R^{10}$ は、

## 【化16】



である。一部の実施形態では、 $R^{10}$ は、

## 【化17】



である。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、および $R^{40}$ のそれぞれがHであるさらなる実施形態が存在する。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ がHであり、 $R^{30}$ がメチルであり、 $R^{40}$ がHである、別の実施形態が存在する。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ がHであり、 $R^{30}$ がHであり、 $R^{40}$ がメチルである、別の実施形態も存在する。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^{30}$ がメチルであり、 $R^{40}$ がHである、さらに別の実施形態が存在する。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^{30}$ がメチルであり、 $R^{40}$ がHである、さらに別の実施形態が存在する。式IIの化合物を含む、本明細書に記載されている実施形態のそれぞれの中で、 $R^{20}$ が2-ヒドロキシエトキシルであり、 $R^{30}$ がHであり、 $R^{40}$ がメチルである、またさらなる実施形態が存在する。

## 【0089】

代表的な本発明の化合物が以下の表Aに列挙されている。表Aの化合物はChemBioDraw Ultra 12.0を使用して命名されており、他の名称を使用して、同じ構造の化合物が特定されることを理解すべきである。他の化合物またはラジカルは、一般名、または系統もしくは非系統名で命名されてもよい。化合物はまた、例えば、Chemical Abstract Service (CAS) および International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) を含めた、化学の技術分野で一般的に認識されている他の命名システムおよび記号を使用して命名することもできる。化合物の命名におけるいずれの曖昧さも、提供されている場合には構造に従うことによって解決することができる。

10

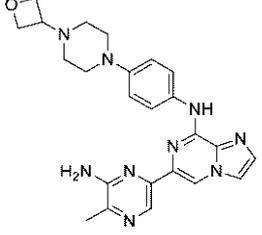
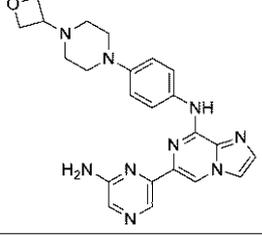
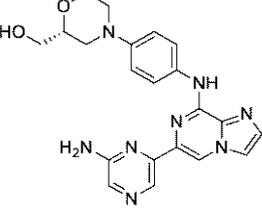
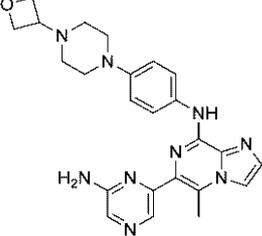
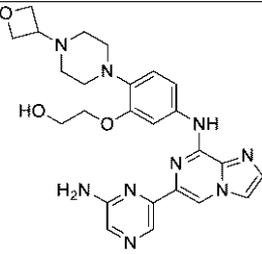
20

30

40

【表 A - 6】

表A. 代表的化合物

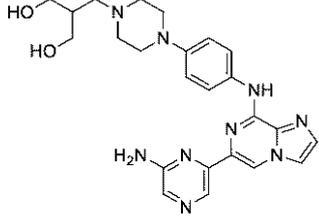
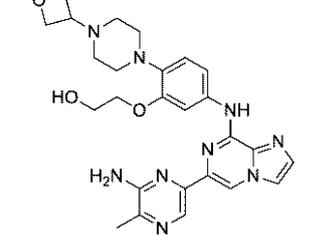
構造	名称
	6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン
	6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン
	(R)-4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール
	6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン
	2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール

10

20

30

【表 A - 7】

	<p>2-((4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール</p>
	<p>2-(5-((6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール</p>

10

## 【0090】

本発明の実施形態は、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、薬学的に許容される溶媒和物、水和物、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、多形、および薬学的に許容されるプロドラッグを提供する。本発明の実施形態は、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を提供する。本発明の実施形態は、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

## 【0091】

本発明は6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート、例えば6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレートを提供する。例えば、本発明は、約19.7、約17.3、約17.9、約21.6、および約25.8(2度)でのXRPDピークにより特徴付けることができる6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート形態Iを提供する。約17.3、約25.1、約20.4、約19.6および約18.5(2度)でのXRPDピークにより特徴付けることができる6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート形態IIもまた提供される。

30

40

## 【0092】

本発明の実施形態は、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネートを提供する。例えば、本発明は、約16.5、約24.5、約17.7、約28.4および約21.8(2度)でのXRPDピークにより特徴付けることができる6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態Iを提供する。本発明はまた、約25.0、約16.3、約22.0、約7.9、および約7.6(2度)でのXRPDピークにより特徴付けることが

50

できる、6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン スクシネート形態 I I を提供する。

【 0 0 9 3 】

「約」という用語は、X R P D ピークに関して使用される場合、例えば、 $\pm 0.2$ 、 $\pm 0.1$ 、 $\pm 0.05$  ( 2 度 ) などを意味する。

【 0 0 9 4 】

本明細書に記載されている化合物、例えば、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、あるいは式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、S y k 阻害剤としてはっきりと異なる利点を提供する。本明細書に記載されている化合物は、例えば、実施例に記載されているように、生化学的アッセイにおける S y k キナーゼ活性の阻害として、または C D 6 3 発現により測定される場合の好塩基球活性化の減少として測定される S y k キナーゼ活性の阻害剤である。本明細書に記載されている化合物はまた、37 での、p H 7 . 4 のリン酸緩衝液への動力学的溶解度および低レベルの肝細胞クリアランスを含めた、医薬品として使用するのに望ましい特性を有する。これらの特徴は、化合物が、現在公知の化合物よりも低い用量で有効であり得るような治療濃度域を提供する薬物動態特徴を有する、疾患の処置のための S y k 阻害剤をもたらす。よって、化合物は、的外れの活性を最小にした有効用量を提供し、これによって、望ましくない副作用を減少させ、薬物 - 薬物相互作用の確率を低くし、所与の治療レジメンに対する被験体のコンプライアンスを向上させることができる。

【 0 0 9 5 】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、例えば、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、あるいは式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、S y k キナーゼ活性阻害または C D 6 3 発現により測定した場合の好塩基球活性化の減少の一つまたは複数に有効であり、例えば、化合物は、S y k キナーゼ活性に対する適切なアッセイ、例えば、実施例 1 2 に記載されているアッセイなどにより実証されているように、1 マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、1 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または 1 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい I C <sub>50</sub> 値で S y k キナーゼ活性を阻害し、そして / あるいは好塩基球における C D 6 3 発現の測定に対して適切なアッセイ、例えば、実施例 9 に記載されているアッセイなどにより実証されているように、1 マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、1 5 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、1 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または 7 5 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい E C <sub>50</sub> 値で C D 6 3 発現活性を減少させる。

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、S y k キナーゼ阻害と C D 6 3 発現の減少の両方に有効であり、例えば、化合物は、S y k キナーゼ活性に対する適切なアッセイ、例えば、実施例 1 2 に記載されているアッセイなどにより実証されているように、1 マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、1 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または 1 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい I C <sub>50</sub> 値で S y k キナーゼ活性を有し、好塩基球における C D 6 3 発現の測定に対して適切なアッセイ、例えば、実施例 9 に記載されているアッセイなどにより実証されているように、1 マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、5 0 0 ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、2 0 0

ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、150ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、100ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または75ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しいEC<sub>50</sub>値でCD63発現における減少を有する。

【0097】

一部の実施形態では、Sykキナーゼ阻害およびCD63発現により測定される場合の好塩基球活性化の減少の特性の両方を有することを含む、Sykキナーゼ阻害またはCD63発現により測定される場合の好塩基球活性化の減少の一つまたは複数の特性を有することに加えて、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、動力学的溶解度および低レベルの肝細胞クリアランスの一つまたは複数を含む、医薬品として使用するための望ましい特性を有する。一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、動力学的溶解度の適切な測定、例えば、実施例10に記載されているようなアッセイなどにより実証されているように、37℃で、pH7.4のリン酸緩衝液への10μMを超えるもしくはそれに等しい、20μMを超えるもしくはそれに等しい、30μMを超えるもしくはそれに等しい、40μMを超えるもしくはそれに等しい、50μMを超えるもしくはそれに等しい、60μMを超えるもしくはそれに等しい、70μMを超えるもしくはそれに等しい、80μMを超えるもしくはそれに等しい、または90μMを超えるもしくはそれに等しい動力学的溶解度、および/あるいは、予測肝細胞クリアランスの適切な測定、例えば、実施例11に記載されているアッセイなどにより実証されているように、0.50L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.40L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.30L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.20L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.10L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.09L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.08L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.07L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、または0.06L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい予測肝細胞クリアランスを含めた、動力学的溶解度および低レベルの肝細胞クリアランスの一つまたは複数の望ましい特性を有する。

【0098】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、動力学的溶解度の適切な測定、例えば、実施例10に記載されているアッセイなどにより実証されているように、10μMを超えるもしくはそれに等しい、20μMを超えるもしくはそれに等しい、30μMを超えるもしくはそれに等しい、40μMを超えるもしくはそれに等しい、50μMを超えるもしくはそれに等しい、60μMを超えるもしくはそれに等しい、70μMを超えるもしくはそれに等しい、80μMを超えるもしくはそれに等しい、または90μMを超えるもしくはそれに等しい、37℃での、pH7.4のリン酸緩衝液への動力学的溶解度；および予測肝細胞クリアランスの適切な測定、例えば、実施例11に記載されているアッセイなどにより実証されているように、0.50L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.40L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.30L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.20L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.10L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.09L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.08L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.07L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、または0.06L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい予測肝細胞クリアランスを含めた、動力学的溶解度の望ましい特性、および低レベルの肝細胞クリアランスを有する。

【0099】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、Sykキナーゼ阻害とCD63発現の減少の両方に有効であり、動力学的溶解度の望ましい特性と、低レベルの肝細胞クリアランスとを有し、例えば、化合物は、Sykキナーゼ活性に対して適切なアッセイ、例えば、実施例12に記載されているアッセイなどにより実証されているように、1マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、500

10

20

30

40

50

ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、200ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、100ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、50ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、20ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または10ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しいIC<sub>50</sub>値で、Sykキナーゼ活性を有し、ならびに好塩基球におけるCD63発現の測定に対して適切なアッセイ、例えば、実施例10に記載されているアッセイなどで実証されているように、1マイクロモル濃度より低いもしくはそれに等しい、500ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、200ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、150ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、100ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しい、または75ナノモル濃度より低いもしくはそれに等しいEC<sub>50</sub>値でCD63発現の減少、および動力学的溶解度の適切な測定、例えば、実施例10に記載されているアッセイなどにより実証されているように、10μMを超えるもしくはそれに等しい、20μMを超えるもしくはそれに等しい、30μMを超えるもしくはそれに等しい、40μMを超えるもしくはそれに等しい、50μMを超えるもしくはそれに等しい、60μMを超えるもしくはそれに等しい、70μMを超えるもしくはそれに等しい、80μMを超えるもしくはそれに等しい、または90μMを超えるもしくはそれに等しい、37で、pH7.4のリン酸緩衝液への動力学的溶解度、および予測肝細胞クリアランスの適切な測定、例えば、実施例11に記載されているアッセイなどにより実証されているように、0.50L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.40L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.30L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.20L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.10L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.09L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.08L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、0.07L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、または0.06L/hr/kgより低いもしくはそれに等しい、予測肝細胞クリアランスを有する。

10

20

#### 【0100】

##### 使用の方法

本発明は、治療における使用のための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を提供する。Syk活性の阻害に応答する疾患を有する被験体、例えば、ヒトなどの哺乳動物を処置する方法であって、そのような疾患を有する、または有すると疑われている被験体に、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することを含む方法が提供される。一態様では、ヒトなどの被験体に、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と、薬学的に許容されるビヒクルを含む医薬組成物が投与される。本発明は、このような方法における使用のための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶をさらに提供する。

30

#### 【0101】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、疾患または状態のリスクがあるまたは家族歴を有する被験体（例えば、ヒト）に投与することができる。

#### 【0102】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶はまた、他のキナーゼを阻害することもでき、したがって、これらのキナーゼに関連する疾患、疾患症状、および状態もまた処置される。

40

#### 【0103】

処置の方法はまた、Syk活性の阻害に応答する疾患に罹患している被験体において、有効濃度の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することで、Sykまたはある他の機序によるATP結合または加水分解をin vivoで阻害することにより、Syk活性を阻害することおよび/またはB細胞活性を阻害することを含む。有効濃度の例は、in vitroでSyk活性を阻害するのに十分な濃度である。有効濃度は、例えば、ヒトへの投与後、化合物の血中濃度をアッセイすることによ

50

て実験的に、またはバイオアベイラビリティを計算することにより理論的に確かめることができる。

【0104】

一部の実施形態では、Syk活性および/またはB細胞活性の阻害に応答する状態は、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応である。

【0105】

それを必要とする被験体において、B細胞活性を阻害する方法であって、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することを含む方法もまた提供される。

10

【0106】

それを必要とする被験体において、B細胞増殖を阻害する方法であって、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することを含む方法もまた提供される。

【0107】

有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することにより、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を有する被験体を処置する方法もまた提供される。

【0108】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を使用して処置することができる状態および疾患として、以下に限定されないが、リンパ腫（例えば小リンパ球性リンパ腫（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、緩慢性非ホジキンリンパ腫（iNHL）、不応性iNHL、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫（+/-絨毛状リンパ球）、節性辺縁帯リンパ腫（+/-単球様B細胞）、粘膜関連リンパ組織（MALT）型の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫（例えば、皮膚T細胞リンパ腫、節外性T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、菌状息肉腫）、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、またはパーキットリンパ腫）、多発性骨髄腫、形質細胞腫、および白血病（例えば、急性リンパ性白血病（ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、B細胞前リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、微小残存病変（MRD）、有毛細胞白血病、骨髄線維症（例えば、原発性または続発性骨髄線維症）、または慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（Waldenström's macroglobulinemia）（WM）、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、甲状腺がん、胆嚢がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍（例えば、神経膠種、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫）、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性腫瘍、血管外皮細胞腫、カボジ肉腫、粘液様癌（myxoid carcinoma）、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質のがん、ACTH産生腫瘍、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、出血、肺出血、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、椎骨炎、ペーチェット病、自己

20

30

40

50

免疫性甲状腺炎、レイノー症候群、急性散在性脳脊髄炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（MS）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、組織移植片拒絶、移植器官の超急性拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、白血球血管外漏出を伴う疾患、白血球悪液質および転移に起因する病態、顆粒球輸血関連症候群、サイトカイン誘発毒性、強皮症、血管炎、喘息、乾癬、炎症性腸疾患（例えば慢性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎）、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、I型真性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、および毒素性ショック症候群、敗血症に続発する多臓器傷害症候群、外傷、血液量減少性ショック、アレルギー性結膜炎、春季カタル、および甲状腺関連の眼疾患、好酸球性肉芽腫、湿疹、慢性気管支炎、急性呼吸促迫症候群、アレルギー性鼻炎、鼻感冒、枯草熱、気管支喘息、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、細菌性肺炎、気管支拡張症、および肺酸素中毒、心筋、脳、または四肢の再灌流傷害、熱傷、嚢胞性線維症、ケロイド形成または癒痕組織形成、感染による発熱および筋痛、および軽度の外傷による脳または脊髄損傷、白血球血管外漏出を伴う疾患、急性過敏症、遅延型過敏症、じんま疹、食物アレルギー、皮膚の日焼け、炎症性骨盤疾患、尿道炎、ブドウ膜炎、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、アルコール性肝炎、胃炎、腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎（cholangitis）、ならびに多発性嚢胞腎疾患が挙げられる。

10

## 【0109】

20

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を有する被験体を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、上記疾患は、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、出血、肺出血、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、椎骨炎、ベーチェット病、自己免疫性甲状腺炎、レイノー症候群、急性散在性脳脊髄炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、組織移植片拒絶、移植器官の超急性拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、白血球血管外漏出を伴う疾患、白血球悪液質および転移に起因する病態、顆粒球輸血関連症候群、サイトカイン誘発毒性、強皮症、血管炎、喘息、乾癬、慢性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、I型真性糖尿病、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、および毒素性ショック症候群、敗血症に続発する多臓器傷害症候群、外傷、血液量減少性ショック、アレルギー性結膜炎、春季カタル、および甲状腺関連の眼疾患、好酸球性肉芽腫、湿疹、慢性気管支炎、急性呼吸促迫症候群、アレルギー性鼻炎、鼻感冒、枯草熱、気管支喘息、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、細菌性肺炎、気管支拡張症、および肺酸素中毒、心筋、脳、または四肢の再灌流傷害、熱傷、嚢胞性線維症、ケロイド形成または癒痕組織形成、感染による発熱および筋痛、ならびに軽度の外傷による脳または脊髄損傷、白血球血管外漏出を伴う疾患、急性過敏症、遅延型過敏症、じんま疹、食物アレルギー、皮膚の日焼け、炎症性骨盤疾患、尿道炎、ブドウ膜炎、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、アルコール性肝炎、胃炎、腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、ならびに多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される。

30

40

## 【0110】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、および慢性閉塞性肺疾患からなる群から選択される自己免疫性疾患を有する被験体を処置す

50

る方法が提供される。一部の実施形態では、上記自己免疫性疾患は、過剰なまたは破壊性の免疫反応、例えば、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、または全身性エリテマトーデスなどを有する。

【0111】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、関節リウマチを有する被験体を処置する方法が提供される。

【0112】

Sykは、リンパ腫B細胞におけるアポトーシスの公知の阻害剤である。不良なアポトーシスは、ヒト白血病およびリンパ腫の病因および薬物耐性の一因となる。したがって、細胞を、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と接触させることを含む、Sykを発現する細胞においてアポトーシスを促進または誘発する方法がさらに提供される。

10

【0113】

一部の実施形態では、癌腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫および白血病からなる群から選択されるがんを有する被験体を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、がんは固形腫瘍または血液悪性腫瘍である。

【0114】

一部の実施形態では、小リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫、不応性iNHL、マンツル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫(+/-絨毛状リンパ球)、節性辺縁帯リンパ腫(+/-単球様B細胞)、粘膜関連リンパ組織型の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、節外性T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、菌状息肉腫、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、急性リンパ性白血病、T細胞急性リンパ芽球性白血病、B細胞急性リンパ芽球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、微小残存病変、有毛細胞白血病、原発性骨髄線維症、続発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される血液悪性腫瘍を有する被験体を処置する方法が提供される。

20

30

【0115】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによってがんを有する被験体を処置する方法であって、がんが白血病またはリンパ腫である、方法が提供される。一部の実施形態では、上記がんは、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫、不応性iNHL、非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫からなる群から選択される。一実施形態では、上記がんは、T細胞急性リンパ芽球性白血病またはB細胞急性リンパ芽球性白血病である。非ホジキンリンパ腫は、例えば、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、および辺縁帯リンパ腫を含む緩慢性B細胞疾患、ならびに、例えば、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫を含む侵襲性リンパ腫を包含する。一実施形態では、上記がんは緩慢性非ホジキンリンパ腫である。

40

【0116】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、血液悪性腫瘍を有する被験体を処置する方法が提供さ

50

れる。特定の実施形態では、上記血液悪性腫瘍は、白血病（例えば、慢性リンパ球性白血病）またはリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）である。

【0117】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、慢性リンパ球性白血病を有する被験体を処置する方法が提供される。

【0118】

一部の実施形態では、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、固形腫瘍を有する被験体を処置する方法が提供される。一部の実施形態では、上記固形腫瘍は、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、甲状腺がん、胆嚢がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍（例えば、神経膠種、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫）、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性腫瘍、血管外皮細胞腫、カポジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質のがん、ならびにACTH産生腫瘍からなる群から選択されるがん由来である。一部の実施形態では、上記固形腫瘍は、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、CNSがん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、および乳がん由来である。

【0119】

本明細書中に記載されているような疾患または状態、例えば、がん（癌腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫および白血病を含む）、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応の処置における使用のための、本明細書中に記載されているような化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた本明細書において提供される。本開示において記載されている処置の方法における使用のための、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた本明細書において提供される。

【0120】

本明細書中に記載されているような疾患または状態、例えば、がん（癌腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫および白血病を含む）、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書中に記載されているような化合物、例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶もまた本明細書において提供される。

【0121】

被験体

提供される処置の方法のいずれかは、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応またはがんであると診断された、またはそれを有すると疑われる被験体を処置するために使用することができる。

【0122】

本明細書において提供されている方法のいずれかの実施形態の一部では、被験体は、がんを発生するリスクがある（例えば、遺伝的に、またはその他の点でがんを発生しやすいヒト）およびがんと診断されたまたは診断されていないヒトである。本明細書で使用される場合、「リスクがある」被験体とは、がん（例えば、血液悪性腫瘍）を発生するリスクがある被験体である。被験体は検出可能な疾患を有していても、いなくてもよく、本明細書に記載されている処置法以前に検出可能な疾患を示していても、いなくてもよい。リスクがある被験体は、本明細書に記載されているものなど、がんの発生と相関している測定可能なパラメーターである、一つまたは複数のいわゆるリスクファクターを有し得る。これらのリスクファクターの一つまたは複数を有する被験体は、これらのリスクファクターを持たない個体よりもがんを発生する高い確率を有する。

## 【 0 1 2 3 】

これらのリスクファクターとして、例えば、年齢、性別、人種、食生活、過去の疾患の履歴、前駆型疾患の存在、遺伝的（例えば、遺伝性）検討材料、および環境曝露を含むことができる。一部の実施形態では、がんに対するリスクがある被験体は、例えば、親戚がこの疾患を経験している被験体、およびそのリスクが遺伝的または生化学マーカーの分析により決定される被験体を含む。がんを有する以前の履歴はまた、例えば、がん再発の場合のリスクファクターであってもよい。

## 【 0 1 2 4 】

がん（例えば、血液悪性腫瘍）に関連する一つまたは複数の症状を示す被験体（例えば、ヒト）を処置するための方法もまた本明細書において提供されている。一部の実施形態では、被験体はがんの初期段階にある。他の実施形態では、被験体は、がんの進行した段階にある。

## 【 0 1 2 5 】

がん（例えば、血液悪性腫瘍）を処置するための1種または複数種の標準的な療法、例えば、化学療法、放射線療法、免疫療法、および/または手術などを受けている被験体（例えば、ヒト）を処置するための方法もまた本明細書において提供されている。したがって、一部の前述の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、化学療法、放射線療法、免疫療法、および/または手術の実施前、実施中、または実施後に投与される。

## 【 0 1 2 6 】

別の態様では、がんの処置に対して「不応性」であるかまたはがん（例えば、血液悪性腫瘍）に対する処置後に「再発」状態にある被験体（例えば、ヒト）を処置するための方法が本明細書において提供されている。抗がん治療に「不応性」である被験体とは、被験体が特定の処置に回答しないことを意味し、それは耐性とも呼ばれる。がんは、処置の開始から処置に対して耐性であり得るか、または処置の過程の間に、例えば、処置ががんに対するいくらかの効果を示したが、寛解または部分的寛解と考えられるほどに十分なものではなかった後に耐性となり得る。「再発」状態にある被験体とは、ある改善期間の後、例えば、処置ががんにおいて有効な減少を示した後、例えば、被験体が寛解または部分的寛解になった後などに、がんが再発する、またはがんの徴候および症状が再発することを意味する。

## 【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、被験体は、(i)少なくとも1種の抗がん治療に対して不応性、または(ii)少なくとも1種の抗がん治療での処置後、再発状態にある、または(i)と(ii)の両方であるヒトであってよい。実施形態の一部では、被験体は、少なくとも2種、少なくとも3種、または少なくとも4種の抗がん治療（例えば、標準的または実験的化学療法を含む）に対して不応性である。

## 【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、被験体は、フルダラビン、リツキシマブ、オビヌツズマブ、アルキル化剤、アレムツズマブおよび他の化学療法処置、例えば、CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン）；R-CHOP（リツキシマブ-CHOP）；hyperCVAD（多分割したシクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン）；R-hyperCVAD（リツキシマブ-hyperCVAD）；FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；R-FCM（リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；ボルテゾミブおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびVelcade（登録商標）；ヨウ素-131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））およびCHOP；CVP（シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾン）；R-CVP（リツキシマブ-CVP）；ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）；R-ICE（リツキシマブ-ICE）；FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ）；FR（フルダラビン、リツキ

10

20

30

40

50

シマブ) ; D . T . P A C E ( デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、A d r i a m y c i n ( 登録商標)、シクロホスファミド、エトポシド) ; ならびにイデラリシブから選択される、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、または少なくとも4種の抗がん治療(例えば、標準的または実験的化学療法を含む)に対して不応性である。

【0129】

化学療法処置(標準的または実験的化学療法を含む)の他の例が以下に記載されている。加えて、ある特定のリンパ腫の処置がCheson, B. D., Leonard, J. P., 「Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」The New Engl and Journal of Medicine、2008年、359巻(6号)、613~626頁; およびWierda, W. G., 「Current and Investigational Therapies for Patients with CLL」Hematology、2006年、285~294頁において概説されている。米国におけるリンパ腫発生率パターンは、Morton, L. M.ら、「Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States、1992-2001」Blood、2006年、107巻(1号)、265~276頁においてプロファイリングされている。

【0130】

例えば、非ホジキンリンパ腫(NHL)、特にB細胞起源のものの処置として、モノクローナル抗体、標準的な化学療法手法(例えば、CHOP、CVP、FCM、MCPなど)、放射免疫療法、およびこれらの組合せ、特に抗体治療と化学療法との統合の使用が挙げられる。非ホジキンリンパ腫/B細胞がんに対する非コンジュゲートモノクローナル抗体の例として、リツキシマブ、アレムツズマブ、ヒトまたはヒト化抗CD20抗体、ルミリキシマブ、抗TRAIL、ベバシズマブ、ガリキシマブ、エブラツズマブ、SGN-40、および抗CD74が挙げられる。非ホジキンリンパ腫/B細胞がんの処置に使用されている実験的抗体剤の例として、オファツムマブ、ha20、PRO131921、アレムツズマブ、ガリキシマブ、SGN-40、CHIR-12.12、エブラツズマブ、ルミリキシマブ、アポリズマブ、ミラツズマブ、およびベバシズマブが挙げられる。非ホジキンリンパ腫/B細胞がんに対する化学療法の標準的レジメンの例として、CHOP(シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン)、FCM(フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)、CVP(シクロホスファミド、ピンクリスチンおよびプレドニゾン)、MCP(ミトキサントロン、クロラムブシル、およびプレドニゾン)、R-CHOP(リツキシマブプラスCHOP)、R-FCM(リツキシマブプラスFCM)、R-CVP(リツキシマブプラスCVP)、およびR-MCP(R-MCP)が挙げられる。非ホジキンリンパ腫/B細胞がんに対する放射免疫療法の例として、イトリウム-90標識したイブリツモマブチウキセタン、およびヨウ素-131標識したトシツモマブが挙げられる。

【0131】

別の例では、マンテル細胞リンパ腫(MCL)に対する治療的処置として、併用化学療法、例えば、CHOP(シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン)、hyperCVAD(多分割したシクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、メトトレキセート、シタラビン)およびFCM(フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)などが挙げられる。加えて、これらのレジメンは、モノクローナル抗体リツキシマブ(リツキサン)を補充することによって、併用療法であるR-CHOP、hyperCVAD-R、およびR-FCMを形成することができる。他の手法は、上記の治療法のいずれかを、幹細胞移植またはICE(イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド)での処置と組み合わせることを含む。マンテル細胞リンパ腫の処置に向けた他の手法は、リツキシマブ(リツキサン)のようなモノクローナル抗体を使用するような免疫療法を含む。リツキシマブは、辺縁帯リンパ腫、WM

10

20

30

40

50

、CLLおよび小リンパ球性リンパ腫を含む緩慢性B細胞がんを処置するために使用することができる。リツキシマブと化学療法剤の組合せは特に有効である。改変された手法は、モノクローナル抗体をラジオアイソトープ粒子、例えば、ヨウ素-131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））およびイットリウム-90イブリツモマブチウキセタン（Zevalin（登録商標））などと組み合わせる放射免疫療法である。別の例では、Bexxar（登録商標）はCHOPでの連続的な処置に使用される。別の免疫療法の例は、個々の被験体の腫瘍の遺伝的組立てに基づくがんワクチンを使用することを含む。リンパ腫ワクチンの例はGTOP-99（MyVax（登録商標））である。マンテル細胞リンパ腫を処置するさらに他の手法は、高用量の化学療法とカップリングした自己幹細胞移植を含み、またはマンテル細胞リンパ腫を処置することは、プロテアソーム阻害剤、例えば、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブまたはPS-341）、または、特にリツキサンと組み合わせて、サリドマイドなどの抗血管新生剤を投与することを含む。別の処置手法は、Bcl-2タンパク質の分解をもたらし、化学療法に対するがん細胞感度を増大させる薬物、例えば、オブリメルセン（Genasense）を他の化学療法剤と組み合わせて投与することである。別の処置手法は、細胞成長の阻害および細胞死さえももたらすことができるmTOR阻害剤を投与することを含む。非限定的な例は、テムシロリムス（CCI-779）、およびRituxan（登録商標）、Velcade（登録商標）または他の化学療法剤と組み合わせたテムシロリムスである。

10

## 【0132】

MCLに対する他の最近の治療法が開示されている（Nature Reviews、Jares, P., 2007年）。このような例として、フラボピリドール、PD0332991、R-ロスコピチン（セリシクリブ（Seliciclib）、CYC202）、スチリルスルホン、オバトクラックス（GX15-070）、TRAIL、抗TRAIL DR4およびDR5抗体、テムシロリムス（CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、BMS-345541、クルクミン、ボリノスタット（SAHA）、サリドマイド、レナリドミド（Revlimid（登録商標）、CC-5013）、およびゲルダナマイシン（17-AGG）が挙げられる。

20

## 【0133】

ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（WM）を処置するために使用される他の治療剤の例として、ペリホシン、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））、リツキシマブ、クエン酸シルデナフィル（Viagra（登録商標））、CC-5103、サリドマイド、エブラツズマブ（hLL2-抗CD22ヒト化抗体）、シンバスタチン、エンザスタウリン、キャンパス-1H、デキサメタゾン、DT PACE、オブリメルセン、抗ネオプラストンA10、抗ネオプラストンAS2-1、アレムツズマブ、ベータアレチン、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、プレドニゾン、硫酸ピンクリスチン、フルダラビン、フィルグラスチム、メルファラン、組換え型インターフェロンアルファ、カルムスチン、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、メルファラン、ドラスタチン10、インジウム In 111モノクローナル抗体MN-14、イットリウムY 90ヒト化エブラツズマブ、抗胸腺細胞グロブリン、プスルファン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、治療用同種異系リンパ球、イットリウムY 90イブリツモマブチウキセタン、シロリムス、タクロリムス、カルボプラチン、チオテパ、パクリタキセル、アルデスロイキン、組換え型インターフェロンアルファ、ドセタキセル、イホスファミド、メスナ、組換え型インターロイキン-12、組換え型インターロイキン-11、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、デニロイキンジフチトクス、タネスピマイシン、エベロリムス、ペグフィルグラスチム、ボリノスタット、アルボシジブ、組換え型flt3リガンド、組換え型ヒトトロネボエチン、リンフォカイン活性化キラー細胞、アミホスチン三水合物、アミノカンプトテシン、塩酸イリノテカン、酢酸カスポファンギン、クロファラビン、エボエチンアルファ、ネララビン、ペントスタチン、サルグラモスチム、ピノレルピン二酒石酸塩、WT-1類似体ペプチドワクチン、WT1 126-134ペプチドワクチン、フェンレチニド、

30

40

50

イクサベピロン、オキサリプラチン、モノクローナル抗体CD19、モノクローナル抗体CD20、オメガ-3脂肪酸、ミトキサントロン塩酸塩、酢酸オクトレオチド、トシツモマブおよびヨウ素I-131トシツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、三酸化ヒ素、チピファルニブ、自己のヒト腫瘍由来のHSPPC-96、ベルツズマブ、プリオスタチン1、およびペグ化リポソーム塩酸ドキシソルピシン、およびこれらの任意の組合せが挙げられる。

【0134】

WMを処置するために使用される治療手順の例として末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自己骨髄移植、抗体治療、生物学的治療、酵素阻害剤治療、全身照射法、幹細胞点滴、幹細胞サポートを用いた骨髄除去、*in vitro*で処置した末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技術、薬理学的研究、低LETコバルト-60ガンマ線療法、プレオマイシン、従来の手術、放射線療法、および非骨髄破壊的同種異系造血幹細胞移植が挙げられる。

10

【0135】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLCL)薬物治療法(Blood, 2005年、Abramson, J.)を処置するために使用される他の治療剤の例として、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン、抗CD20モノクローナル抗体、エトポシド、プレオマイシン、ワルデンシュトレームに対して列挙された剤の多くおよびこれらの任意の組合せ、例えば、ICEとR-ICEなどが挙げられる。

【0136】

慢性リンパ球性白血病(CLL)を処置するために使用される他の治療剤の例(Spectrum, 2006年、Fernandes, D.)として、イデラリシブ(Zydelig(登録商標))、クロラムブシル(リウケラン)、シクロホスファミド(シロキサン、エンドキサン、エンドキサナ、シクロステイン)、フルダラビン(フルダラ)、ペントスタチン(Pentostatin)(Nipent)、クラドリピン(ロイスタチン(Leustarin))、ドキシソルピシン(Adriamycin(登録商標))、アドリブラスチン、ピンクリスチン(オンコピン)、プレドニゾン、プレドニゾロン、アレムツズマブ(キャンパス、マブキャンパス)、ワルデンシュトレームに対して列挙された剤の多く、ならびに、例えば、CVP(シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾン); R-CVP(リツキシマブ-CVP); ICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド); R-ICE(リツキシマブ-ICE); FCR(フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ); およびFR(フルダラビン、リツキシマブ)といった一般的な組合せレジメンを含めた併用化学療法および化学免疫療法が挙げられる。

20

30

【0137】

別の態様では、(i)少なくとも1種の化学療法処置に対して不応性である、または(ii)化学療法での処置後に再発状態にある、または(i)と(ii)の両方である被験体(例えば、ヒト)を感作する方法であって、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物を被験体に投与することを含む方法が提供される。感作した被験体とは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の投与を伴う処置に应答する、またはこのような処置に対する耐性を生じなかった被験体である。

40

【0138】

別の態様では、共存症を伴うがんに対して被験体(例えば、ヒト)を処置するための方法であって、処置が共存症を処置するのにも有効である、方法が本明細書において提供されている。がんに対する「共存症」とは、がんと同時に生じる疾患である。

【0139】

一部の実施形態では、共存症を伴う慢性リンパ球性白血病(CLL)に対して被験体(例えば、ヒト)を処置するための方法であって、処置が共存症を処置するのにも有効である方法が本明細書において提供されている。CLLを有する多くの被験体は、一つまたは複数の他の疾患、例えば、血圧系、血管および心臓系、内分泌および代謝系、尿生殖器系

50

、筋骨格系、呼吸器系、神経系、上部および下部消化器系、精神系、耳、鼻および咽喉系、腎臓系、または肝臓系に影響を与える疾患を有する。CLLの特定の病的状態として、以下に限定されないが、一つまたは複数の他のがん（例えば、乳房、頭頸部、肺、黒色腫、非ホジキンT細胞リンパ腫、前立腺、結腸、小腸、婦人科系および尿路）、高血圧症、高脂血症、冠動脈疾患、末梢血管疾患、心筋症、心臓弁膜症、心房細動、脳血管疾患（例えば、一過性脳虚血発作、脳卒中）、慢性閉塞性肺疾患、関節疾患、消化性潰瘍、炎症性腸疾患、精神病、甲状腺疾患、良性の前立腺過形成、真性糖尿病、および骨関節炎（S a t r a m - H o a n g ら、J o u r n a l o f C a n c e r T h e r a p y、2 0 1 3 年、4 巻：1 3 2 1 ~ 1 3 2 9 頁；T h u r m e s ら、L e u k e m i a & L y m p h o m a、2 0 0 8 年、4 9 巻（1号）：4 9 ~ 5 6 頁）が挙げられる。

10

## 【0140】

一部の実施形態では、被験体（例えば、ヒト）においてCLLの共存症を処置する方法であって、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物を被験体に投与することを含む方法。一部の実施形態では、共存症は、一つまたは複数の他のがん（例えば、乳房、頭頸部、肺、黒色腫、非ホジキンT細胞リンパ腫、前立腺、結腸、小腸、婦人科系および尿路）、高血圧症、高脂血症、冠動脈疾患、末梢血管疾患、心筋症、心臓弁膜症、心房細動、脳血管疾患（例えば、一過性脳虚血発作、脳卒中）、慢性閉塞性肺疾患、関節疾患、消化性潰瘍、炎症性腸疾患、精神病、甲状腺疾患、良性の前立腺過形成、真性糖尿病、および骨関節炎からなる群から選択される。

## 【0141】

20

## 単剤療法および併用療法

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、被験体に与えられる唯一の活性剤である処置の方法もまた提供され、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、1種または複数種の追加の活性剤と組み合わせて被験体に与えられる処置の方法もまた含まれる。単剤療法と併用療法の両方が、本明細書で詳述された方法における、例えば、本明細書で詳述された疾患または状態のいずれかを処置する方法などでの使用に対して、および本明細書で詳述された任意の被験体での使用に対して意図され、記載されている。

## 【0142】

## 単剤療法

30

一部の実施形態では、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を処置する方法は、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、それを必要とする被験体に投与することを含み、被験体は、同じ疾患または状態に対して、別の剤または手順を用いた治療を受けていない。

## 【0143】

がんであると診断された、またはがんを有すると疑われる被験体に、単剤療法として式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が投与される一部の実施形態では、被験体は、(i)少なくとも1種の抗がん治療に対して不応性である、または(ii)少なくとも1種の抗がん治療での処置後に再発状態にある、または(i)と(ii)の両方であるヒトであってよい。実施形態の一部では、被験体は、少なくとも2種、少なくとも3種または少なくとも4種の抗がん治療（例えば、標準的または実験的薬学療法を含む）に対して不応性である。例えば、一部の実施形態では、被験体は、(i)抗CD20抗体、アルキル化剤（例えば、ベンダムスチン）、プリン類似体（例えば、フルダラビン）、アントラサイクリン、もしくはこれらの任意の組合せを使用する治療に対して不応性である、(ii)抗CD20抗体、アルキル化剤（例えば、ベンダムスチン）、プリン類似体（例えば、フルダラビン）、アントラサイクリン、もしくはこれらの任意の組合せでの処置後に再発状態にある、または(i)と(ii)の両方である、ヒトであってよい。

40

## 【0144】

50

上に記載されているように、少なくとも1種の抗がん治療に対して不応性であり、かつ/または少なくとも1種の抗がん治療での処置後に再発状態にあるヒト被験体は、1種または複数種の以前の治療法を受けた可能性がある。一部の実施形態では、このような被験体は、1種、2種、3種、もしくは4種の、または少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、もしくは少なくとも5種の、または1～10種の間、1～9種の間、1～8種の間、1～7種の間、1～6種の間、1～5種の間、もしくは1～4種の間、の抗がん治療を、本明細書に記載されている方法を使用した処置より前に（例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の、単剤療法としての投与前に）受けたことがある。

#### 【0145】

被験体（例えば、ヒト）が、単剤療法として、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶で処置される場合、被験体はまた、抗がん治療ではない1種または複数種の他の治療法も受けることができることを理解すべきである。

#### 【0146】

一部の実施形態では、以下に限定されないがCLLを含めたがんの共存症を、がん、例えば、CLLと診断された被験体（例えば、ヒト）において処置する方法であって、共存症を処置する治療を、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物と組み合わせて、被験体に投与することを含む方法。一部の実施形態では、共存症は、一つまたは複数の他のがん（例えば、乳房、頭頸部、肺、黒色腫、非ホジキンT細胞リンパ腫、前立腺、結腸、小腸、婦人科系および尿路）、高血圧症、高脂血症、冠動脈疾患、末梢血管疾患、心筋症、心臓弁膜症、心房細動、脳血管疾患（例えば、一過性脳虚血発作、脳卒中）、慢性閉塞性肺疾患、関節疾患、消化性潰瘍、炎症性腸疾患、精神病、甲状腺疾患、良性の前立腺過形成、真性糖尿病、および骨関節炎からなる群から選択される。

#### 【0147】

##### 併用療法

一部の実施形態では、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を処置する方法は、それを必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を処置するのに有用であり得る第2の活性剤と一緒に投与することを含む。例えば、第2の剤は抗炎症剤であってよい。第2の活性剤での処置は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶での処置の前であっても、それと同時であっても、その後であってもよい。一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、単一剤形内で別の活性剤と組み合わせられる。一実施形態では、本発明は、治療、例えば、がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を処置する方法における同時、別々または逐次的使用のための組み合わせた調製物として、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と、追加の治療剤とを含む製品を提供する。

#### 【0148】

がんであると診断された、またはがんを有すると疑われる被験体（例えば、ヒト）に投与される式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、上に記載されている抗がん治療のうちの1種または複数種を含む、1種または複数種の追加の治療法と組み合わせて被験体に与えられる、処置の方法もまた本明細書において提供されている。したがって、一部の実施形態では、それを必要とする被験体（例えば、ヒト）においてがんを処置するための方法は、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物を、がんを処置するのに有用であり得る1種または複数種の追加の治療法と一緒に、被験体に投与することを含む。1種または複数種の追加の治療法は、1種または複数種の治療剤の投与を含んでもよい。式Iの化合物、ま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶と組み合わせ使用することができる適切な抗がん治療薬として、以下に限定されないが、化学療法剤（例えばマイトマイシンC、カルボプラチン、タキソール、シスプラチン、バクリタキセル、エトポシド、ドキシソルピシン）、放射線療法の抗腫瘍剤、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、カンプトテシン（*camptothecin*）またはトポテカン）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えば、ダウノマイシンおよびエトポシド）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファランおよびBCNU）、チューブリンを対象とする剤（例えば、タキソールおよびビンブラスチン）、PI3K阻害剤（例えば、以下の化合物A、B、およびC）、リシルオキシダーゼ様2の阻害剤、ならびに生物学的作用物質（例えば、抗体、例えば、抗CD20抗体、IDEC8、免疫毒素、およびサイトカイン）からなる群から選択される1種または複数種の剤が挙げられる。

10

## 【0149】

一部の実施形態では、それを必要とする被験体（例えば、ヒト）においてがんを処置するための方法は、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物を、フルダラビン、リツキシマブ、オビヌツズマブ、アレムツズマブ、シクロホスファミド、クロラムブシル、ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシン、ピンクリスチン、硫酸ピンクリスチン、メルファラン、ブスルファン、カルムスチン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン、ミトキサントロン、ミトキサントロン塩酸塩、ボルテゾミブ、テムシロリムス、カルボプラチン、エトポシド、サリドマイド、シスプラチン、ルミリキシマブ、抗TRAIL、ペバシズマブ、ガリキシマブ、エブラツズマブ、SGN-40、抗CD74、オフアツムマブ、ha20、PRO131921、CHIR-12.12、アポリズマブ、ミラツズマブ、ペバシズマブ、イットリウム-90標識イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、ヨウ素-131トシツモマブ、イホスファミド、GTOP-99ワクチン、オブリメルセン、フラボピリドール、PD0332991、R-ロスコピチン、スチリルスルホン、オバトクラックス、TRAIL、抗TRAIL DR4およびDR5抗体、エベロリムス、BMS-345541、クルクミン、ポリノスタット、レナリドミド、ゲルダナマイシン、ペリホシン、クエン酸シルデナフィル、CC-5103、シンバスタチン、エンザスタウリン、キャンパス-1H、DT PACE、抗ネオプラストンA10、抗ネオプラストンAS2-1、ベータアレチン、フィルグラスチム、組換え型インターフェロンアルファ、ドラスタチン10、インジウムIn 111モノクローナル抗体MN-14、抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、治療用同種異系リンパ球、タクロリムス、チオテパ、バクリタキセル、アルデスロイキン、ドセタキセル、イホスファミド、メスナ、組換え型インターロイキン-12、組換え型インターロイキン-11、ABT-263、デニロイキンジフチトクス、タネスピマイシン、エベロリムス、ペグフィルグラスチム、ポリノスタット、アルボシジブ、組換え型flt3リガンド、組換え型ヒトトロンボポエチン、リンフォカイン活性化キラー細胞、アミホスチン三水合物、アミノカンプトテシン、塩酸イリノテカン、酢酸カスポファンギン、クロファラビン、エボエチンアルファ、ネララビン、ペントスタチン、サルグラモスチム、ビノレルピン二酒石酸塩、WT-1類似体ペプチドワクチン、WT1 126-134ペプチドワクチン、フェンレチニド、イクサベピロン、オキサリプラチン、モノクローナル抗体CD19、モノクローナル抗体CD20、オメガ-3脂肪酸、酢酸オクトレオチド、モテキサフィンガドリニウム、三酸化ヒ素、チピファルニブ、自己のヒト腫瘍由来のHSPPC-96、ベルツズマブ、プリオスタチン1、ペグ化リポソーム塩酸塩、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自己骨髄移植、幹細胞点滴、幹細胞サポートを用いた骨髄除去、*in vitro*で処置した末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、低LETコバルト-60ガンマ線療法、ブレオマイシン、従来手術、放射線療法、および非骨髄破壊的同種異系の造血幹細胞移植からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療法と共に被験体に投与することを含む。

20

30

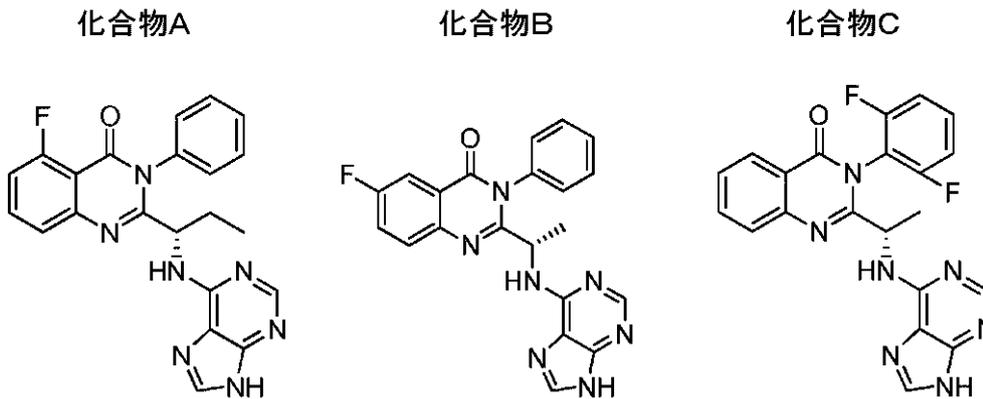
40

## 【0150】

50

一部の実施形態では、1種または複数種の追加の治療法は、例えば、化合物A、BもしくはC、またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を含む、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(P I 3 K)阻害剤の使用を含む。化合物A、BおよびCの構造は、以下に提供されている。

【化18】



10

【0151】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、1種または複数種の追加の治療法と組み合わせて使用することを伴う、上記方法の他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療法は、化合物A、化合物B、もしくは化合物C、またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を使用する治療法以外のものである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、1種または複数種の追加の治療法と組み合わせて使用することを伴う、上記方法の一実施形態では、1種または複数種の追加の治療法は、化合物A、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を使用する治療法以外のものである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、1種または複数種の追加の治療法と組み合わせて使用することを伴う、上記方法の別の実施形態では、1種または複数種の追加の治療法は、化合物B、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を使用する治療法以外のものである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を、1種または複数種の追加の治療法と組み合わせて使用することを伴う、上記方法のさらに別の実施形態では、1種または複数種の追加の治療法は、化合物C、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を使用する治療法以外のものである。

20

30

【0152】

他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤は、リシルオキシダーゼ様2(LOXL2)の阻害剤と、例えば、ヒトLOXL2を対象とする、イムノグロブリンIgG4アイソタイプを有するヒト化モノクローナル抗体(mAb)を含むLOXL2に結合する物質であってよい。

【0153】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、化学療法増感剤として有用であり得、したがって、他の化学療法薬、特に、アポトーシスを誘発する薬物と組み合わせて有用となり得る。

40

【0154】

化学療法を受ける被験体(例えば、ヒト)に、化学療法剤を、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物と一緒に、化学療法剤へのがん細胞の感度を増大させるのに十分な量で投与することを含む、化学療法に対するがん細胞の感度を増大させるための方法もまた本明細書において提供されている。本明細書に記載されている化学物質(chemical entity)と組み合わせて使用することができる他の化学療法薬の例として、トポイソメラーゼI阻害剤(カンプトテシンまたはトポテカン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えばダウノマイシンおよびエトポシド)、アルキル化剤(例えばシクロホスファミド、メルファランおよびBCNU)、チュ

50

ーブリンを対象とする剤（例えばタキソールおよびビンブラスチン）、および生物学的作用物質（例えば、抗体、例えば、抗CD20抗体、IDEC8、免疫毒素、およびサイトカインなど）が挙げられる。化学療法に対するがん細胞の感度を増大させるための方法の一実施形態では、化学療法剤は、化合物Aならびにその薬学的に許容される塩および共結晶以外のものである。化学療法に対するがん細胞の感度を増大させるための方法の別の実施形態では、化学療法剤は、化合物Bならびにその薬学的に許容される塩および共結晶以外のものである。化学療法に対するがん細胞の感度を増大させるための方法のさらに別の実施形態では、化学療法剤は、化合物Cならびにその薬学的に許容される塩および共結晶以外のものである。

【0155】

一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物は、Rituxan（登録商標）（リツキシマブ）またはCD20+B細胞を選択的に枯渇させることにより作用する他の剤と組み合わせて使用される。

【0156】

がん、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物を、抗炎症剤と組み合わせて投与することを含む方法が本明細書に含まれている。抗炎症剤として、以下に限定されないが、NSAID、非特異的およびCOX-2特異的シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase)酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキセート、腫瘍壊死因子受容体(TNF)受容体アンタゴニスト、免疫抑制剤およびメトトレキセートが挙げられる。NSAIDの例として、以下に限定されないがイブプロフェン、フルルピプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの組合せ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、ならびにヒドロキシクロロキンが挙げられる。NSAIDの例としてまた、COX-2特異的阻害剤（すなわち、COX-1に対するIC50の50分の1の値よりも小さいIC50でCOX-2を阻害する化合物）例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよび/またはロフェコキシブなどが

【0157】

さらなる実施形態では、抗炎症剤はサリチレートである。サリチレートとして、以下に限定されないがアセチルサリチル酸またはアスピリン、サリチル酸ナトリウム、およびサリチル酸コリンおよびサリチル酸マグネシウムが挙げられる。抗炎症剤はまたコルチコステロイドであってよい。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニソロンリン酸ナトリウム、およびプレドニゾンから選択することができる。一部の実施形態では、抗炎症性治療剤は、金化合物、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウムまたはオーラノフィンなどである。一部の実施形態では、抗炎症剤は、代謝阻害剤、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、例えば、メトトレキセートまたはジヒドロオロト酸脱水素酵素阻害剤、例えば、レフルノミドなどである。

【0158】

一部の実施形態では、少なくとも1種の抗炎症性化合物が抗C5モノクローナル抗体（例えば、エクリズマブまたはパキセリズマブなど）、TNFアンタゴニスト、例えば、エタネルセプト(entanercept)、またはインフリキシマブなど（抗TNFアルファモノクローナル抗体である）である組合せが使用される。

【0159】

一部の実施形態では、少なくとも1種の治療剤が免疫抑制剤化合物、例えば、メトトレキセート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、またはミコ

10

20

30

40

50

フェノール酸モフェチルなどである組合せが使用される。

【0160】

自己免疫性疾患であると診断された、または自己免疫性疾患を有すると疑われる被験体（例えば、ヒト）に投与される、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ミソプロストール、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、アセチルサリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニソロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、ジヒドロオロテートレフルノミド、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、エクリズマブ、パキセリズマブ、エタネルセプト、およびインフリキシマブからなる群から選択される1種または複数種の抗炎症または免疫抑制剤と組み合わせて被験体に与えられる処置の方法もまた本明細書において提供されている。

10

【0161】

上に記載されている追加の治療剤の任意の組合せは、ありとあらゆる組合せが個別に列挙されている場合と同様に、使用することができることが理解されるべきである。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、PI3K阻害剤およびLOXL2阻害剤を含む。

20

【0162】

医薬組成物および投与

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本開示は、活性成分として、記載されている化合物の1種もしくは複数種、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶もしくは薬学的に許容されるエステル、および1種または複数種の薬学的に許容されるビヒクル、例えば、添加剤、不活性な固体賦形剤および充填剤を含めた担体、無菌水溶液および様々な有機溶媒を含めた賦形剤、浸透増強剤、可溶化剤ならびにアジュバントを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与され得る。このような組成物は、製薬技術において周知の様式で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、PA、第17版（1985年）；およびModern Pharmaceutics、Marcel Dekker, Inc.、第3版（G.S. BankerおよびC.T. Rhodes編を参照されたい））。

30

【0163】

医薬組成物は、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮経路、動脈内注射による、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所的、吸入剤として、または含浸もしくはコーティングした装置、例えば、ステント、または動脈に挿入する円柱状ポリマーなどを介することを含めて、例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されているような、同様の有用性を有する剤の受け入れられている投与モードのいずれかによって単回用量または複数回用量のいずれかで投与され得る。

40

【0164】

投与のための一つのモードは、非経口、特に注射によるものである。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を注射による投与のために組み込むことができる形態として、水性懸濁物、またはゴマ油、コーン油、綿実油、またはピーナツ油との油性懸濁物もしくは乳剤、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液、および同様の医薬ビヒクルが挙げられる。食塩水中の水溶液もまた慣

50

例的に、注射のために使用できる。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（および適切なこれらの混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた用いることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散物の場合、必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物による作用の予防は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによりもたらすことができる。

#### 【0165】

無菌注射用液剤は、必要とされる量の本開示による化合物を、適当な溶媒中に、要求に応じて上に列挙された様々な他の成分と共に組み込み、これに続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散物は、様々な滅菌された活性成分を、基本的分散媒および上に列挙されたものからの必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクル中に組み込むことにより調製される。無菌注射用液剤の調製のための無菌粉末の場合、調製の好ましい方法は、活性成分プラス事前に滅菌濾過したその溶液からの任意のさらなる所望の成分の粉末を生じさせる真空乾燥および凍結乾燥技術である。一部の実施形態では、非経口投与に対して、治療有効量、例えば、0.1 ~ 1000 mg の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含有する無菌注射用液剤が調製される。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の被験体の年齢、体重、および応答、被験体の症状の重症度などを含めた、関連する状況を考慮して医師により決定されることを理解されたい。

#### 【0166】

経口投与は、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の投与に対する別の経路である。投与は、カプセル剤または腸溶コーティングされた錠剤などを介してもよい。式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む医薬組成物を作製する上で、活性成分は通常、添加剤で希釈し、そして/またはカプセル、サシェ、ペーパーまたは他の容器の形態であってもよいこのような担体内に封入される。添加剤が賦形剤としての機能を果たす場合、添加剤は、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料（上記のとおり）の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固体としてまたは液体媒体中）、例えば、10重量%までの活性化化合物を含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル、無菌注射用液剤、ならびに無菌のパッケージングされた散剤の形態であり得る。

#### 【0167】

経口製剤中の適切な添加剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ剤、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油など；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなど；甘味剤；ならびに香味剤をさらに含むことができる。

#### 【0168】

本明細書中に記載されているような医薬組成物は、当技術分野で公知の手順を用いることによって、被験体への投与後、活性成分の急速、持続または遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達系は、ポリマーコーティングしたレザバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムを含む。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号；および同第5,616,345号に与えられている。本開示の方法で使用するための別の製剤は、経皮的な送達装置（パッ

10

20

30

40

50

チ)を用いる。このような経皮パッチを使用して、本開示の化合物の制御された量での連続または非連続注入を提供することができる。医薬品の送達のための経皮パッチの構成および使用は当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬品の連続的、拍動性、またはオンデマンド送達用に構築されてよい。

【0169】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は単位剤形で製剤化する。「単位剤形」という用語は、各単位が、所望の治療効果を生み出すよう計算された既定の量の活性材料を、適切な医薬添加剤と一緒に含有する、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投薬量として適切な物理的に別個の単位(例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル)を指す。化合物は一般に医薬有効量で投与される。一部の実施形態では、経口投与のために、各投薬量単位は約1mg~約5000mg、約1mg~約4000mg、約1mg~約3000mg、約1mg~約2000mg、約2mg~約2000mg、約5mg~約2000mg、約10mg~約2000mg、約1mg~約1000mg、約2mg~約1000mg、約5mg~約1000mg、約10mg~約1000mg、約25mg~約1000mg、約50mg~約1000mg、約75mg~約1000mg、約100mg~約1000mg、約125mg~約1000mg、約150mg~約1000mg、約175mg~約1000mg、約200mg~約1000mg、約225mg~約1000mg、約250mg~約1000mg、約300mg~約1000mg、約350mg~約1000mg、約400mg~約1000mg、約450mg~約1000mg、約500mg~約1000mg、約550mg~約1000mg、約600mg~約1000mg、約650mg~約1000mg、約700mg~約1000mg、約750mg~約1000mg、約800mg~約1000mg、約850mg~約1000mg、約900mg~約1000mg、約950mg~約1000mg、約1mg~約750mg、約2mg~約750mg、約5mg~約750mg、約10mg~約750mg、約25mg~約750mg、約50mg~約750mg、約75mg~約750mg、約100mg~約750mg、約125mg~約750mg、約150mg~約750mg、約175mg~約750mg、約200mg~約750mg、約225mg~約750mg、約250mg~約750mg、約300mg~約750mg、約350mg~約750mg、約400mg~約750mg、約450mg~約750mg、約500mg~約750mg、約550mg~約750mg、約600mg~約750mg、約650mg~約750mg、約700mg~約750mg、約1mg~約500mg、約2mg~約500mg、約5mg~約500mg、約10mg~約500mg、約25mg~約500mg、約50mg~約500mg、約75mg~約500mg、約100mg~約500mg、約125mg~約500mg、約150mg~約500mg、約175mg~約500mg、約200mg~約500mg、約225mg~約500mg、約250mg~約500mg、約300mg~約500mg、約350mg~約500mg、約400mg~約500mg、約450mg~約500mg、約1mg~約400mg、約2mg~約400mg、約5mg~約400mg、約10mg~約400mg、約25mg~約400mg、約50mg~約400mg、約75mg~約400mg、約100mg~約400mg、約125mg~約400mg、約150mg~約400mg、約175mg~約400mg、約200mg~約400mg、約225mg~約400mg、約250mg~約400mg、約300mg~約400mg、約350mg~約400mg、約1mg~約300mg、約2mg~約300mg、約5mg~約300mg、約10mg~約300mg、約25mg~約300mg、約50mg~約300mg、約75mg~約300mg、約100mg~約300mg、約125mg~約300mg、約150mg~約300mg、約175mg~約300mg、約200mg~約300mg、約225mg~約300mg、約250mg~約300mg、約5mg~約250mg、約10mg~約250mg、約25mg~約250mg、約50mg~約250mg、約75mg~約250mg、約100mg~

10

20

30

40

50

約 250 mg、約 125 mg ~ 約 250 mg、約 150 mg ~ 約 250 mg、約 175 mg ~ 約 250 mg、約 200 mg ~ 約 250 mg、約 225 mg ~ 約 250 mg、約 1 mg ~ 約 225 mg、約 2 mg ~ 約 225 mg、約 5 mg ~ 約 225 mg、約 10 mg ~ 約 225 mg、約 25 mg ~ 約 225 mg、約 50 mg ~ 約 225 mg、約 75 mg ~ 約 225 mg、約 100 mg ~ 約 225 mg、約 125 mg ~ 約 225 mg、約 150 mg ~ 約 225 mg、約 175 mg ~ 約 225 mg、約 200 mg ~ 約 225 mg、約 1 mg ~ 約 200 mg、約 2 mg ~ 約 200 mg、約 5 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 200 mg、約 25 mg ~ 約 200 mg、約 50 mg ~ 約 200 mg、約 75 mg ~ 約 200 mg、約 100 mg ~ 約 200 mg、約 125 mg ~ 約 200 mg、約 150 mg ~ 約 200 mg、約 175 mg ~ 約 200 mg、約 1 mg ~ 約 175 mg、約 2 mg ~ 約 175 mg、約 5 mg ~ 約 175 mg、約 10 mg ~ 約 175 mg、約 25 mg ~ 約 175 mg、約 50 mg ~ 約 175 mg、約 75 mg ~ 約 175 mg、約 100 mg ~ 約 175 mg、約 125 mg ~ 約 175 mg、約 150 mg ~ 約 175 mg、約 1 mg ~ 約 150 mg、約 2 mg ~ 約 150 mg、約 5 mg ~ 約 150 mg、約 10 mg ~ 約 150 mg、約 25 mg ~ 約 150 mg、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 75 mg ~ 約 150 mg、約 100 mg ~ 約 150 mg、約 125 mg ~ 約 150 mg、約 1 mg ~ 約 125 mg、約 2 mg ~ 約 125 mg、約 5 mg ~ 約 125 mg、約 10 mg ~ 約 125 mg、約 25 mg ~ 約 125 mg、約 50 mg ~ 約 125 mg、約 75 mg ~ 約 125 mg、約 100 mg ~ 約 125 mg、約 1 mg ~ 約 100 mg、約 2 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 25 mg ~ 約 100 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、または約 75 mg ~ 約 100 mg の式 I の化合物、おおよそまたはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含有する。

10

20

#### 【0170】

一部の実施形態では、経口投与のために、各投薬量単位は、約 1 mg、約 2 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、または約 1000 mg の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含有する。

30

#### 【0171】

上に記載されている経口投与のための投薬量は、1日1回(QD)または1日2回(BID)投与され得る。一部の実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物は、約 1 mg QD、約 2 mg QD、約 5 mg QD、約 10 mg QD、約 15 mg QD、約 20 mg QD、約 25 mg QD、約 30 mg QD、約 35 mg QD、約 40 mg QD、約 45 mg QD、約 50 mg QD、約 75 mg QD、約 100 mg QD、約 125 mg QD、約 150 mg QD、約 175 mg QD、約 200 mg QD、約 225 mg QD、約 250 mg QD、約 300 mg QD、約 350 mg QD、約 400 mg QD、約 450 mg QD、約 500 mg QD、約 550 mg QD、約 600 mg QD、約 650 mg QD、約 700 mg QD、約 750 mg QD、約 800 mg QD、約 850 mg QD、約 900 mg QD、約 950 mg QD、または約 1000 mg QD の単位投薬量で経口投与される。一部の実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物は、約 1 mg BID、約 2 mg BID、約 5 mg BID、約 10 mg BID、約 15 mg BID、約 20 mg BID、約 25 mg BID、約 30 mg BID、約 35 mg BID、約 40 mg BID、約 45 mg BID、約 50 mg BID、約 75 mg BID、約 100 mg BID、約 125 mg BID、約 150 mg BID、約 175 mg BID、約 200 mg BID、約 225 mg BID、約 250 mg BID、約 300 mg BID

40

50

、約350mg B I D、約400mg B I D、約450mg B I D、約500mg B I D、約550mg B I D、約600mg B I D、約650mg B I D、約700mg B I D、約750mg B I D、約800mg B I D、約850mg B I D、約900mg B I D、約950mg B I D、または約1000mg B I Dの単位投薬量で経口投与される。

【0172】

一部の実施形態では、非経口投与のために、各投薬量単位は、0.1mg~1g、0.1mg~700mg、または0.1mg~100mgの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含有する。

【0173】

しかし、本明細書中に記載されているような投薬量単位のいずれに対しても、実際に投与される化合物の量は通常、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の被験体の年齢、体重、および応答、被験体の症状の重症度などを含めた、関連する状況を考慮して医師により決定されることを理解されたい。

【0174】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的添加剤と混合することによって、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の均質な混合物を含有する固体製剤前組成物を形成する。これらの製剤前組成物を均質と呼ぶ場合、これは、組成物が、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの同等に有効な単位剤形へと容易に細分化され得るように、活性成分は組成物全体にわたり均等に分散していることを意味する。

【0175】

本明細書中に記載されているような錠剤または丸剤は、コーティングされるかまたはその他の方法で配合されることで、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供する、または胃の酸条件から保護することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側の投薬構成要素および外側の投薬構成要素を含むことができ、後者は、前者を覆う外被の形態である。二つの構成要素は、胃の中での崩壊に抵抗し、かつ内側の構成要素がそのままの状態で十二指腸中へと入るか、または放出を遅延させることを可能にする役割を果たす、腸溶層により分離することができる。このような腸溶層またはコーティングに対して様々な材料、例えば、いくつかのポリマー酸およびポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む材料を使用することができる。

【0176】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の液剤および懸濁剤、ならびに散剤を含むことができる。式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む液体または固体組成物は、上に記載されているような適切な薬学的に許容される添加剤を含有してもよい。好ましくは、組成物は、局所的または全身的効果のために、経口または経鼻呼吸経路で投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって霧状にすることができる。霧状の液剤は霧状化装置から直接吸入することができるか、または霧状化装置は、フェイスマスクテント、もしくは間欠的陽圧呼吸機器に装着することができる。溶液、懸濁物、または粉末組成物は、適当な様式で製剤を送達する装置から、好ましくは経口または経鼻で投与され得る。

【0177】

投薬レジメン

本明細書において提供されている方法では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶、またはその医薬組成物は、その意図する目的を達成するための治療有効量で投与される。治療有効量の決定は、特に本明細書において提供されている詳述された開示に照らせば、十分に当業者の能力内である。一部の実施形態では（がんを処置する方法）、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、（i）がん細胞の数を減少させることができる；（ii）腫瘍サイズを減少させる

10

20

30

40

50

ことができる；(iii)末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害し、遅滞させ、ある程度遅らせ、そして好ましくは停止させることができる；(iv)腫瘍転移を阻害する(例えば、ある程度遅らせるおよび好ましくは停止させる)ことができる；(v)腫瘍成長を阻害することができる；(vi)腫瘍の出現および/もしくは再発を遅延させることができる；ならびに/または(vii)がんに関連する症状の一つもしくは複数がある程度緩和することができる。様々な実施形態では、この量はがんの症状の一つまたは複数回復させ、和らげ、少なくし、そして/または遅延させるのに十分である。

**【0178】**

治療有効量は、処置されている被験体、および疾患または状態、被験体の体重および年齢、疾患または状態の重症度、ならびに投与する様式に応じて異なってよく、当業者により容易に決定することができる。

10

**【0179】**

本明細書において提供されている方法において、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の投薬レジメンは、例えば、適応症、投与経路、および状態の重症度に応じて異なってよい。投与経路に応じて、適切な用量は、体重、身体表面積、または器官サイズに従い計算することができる。最終的投薬レジメンは、良好な医療行為を考慮して、薬物の作用を改変する様々な因子、例えば、化合物の比活性度、病態の同一性および重症度、被験体の応答性、被験体の年齢、状態、体重、性別、および食生活、ならびに任意の感染の重症度を考えながら、担当医師により決定される。考慮に入れることができる追加の因子として、投与の時間および頻度、薬物併用、反応感度、および治療に対する耐性/応答が挙げられる。本明細書中に記述されている製剤のいずれかが関与する処置に対して適当な用量のさらなる精密化は、特に開示された投薬情報およびアッセイ、ならびにヒト試験において観察された薬物動態データの観点から、過度の実験なしに熟練した医師により規定通りに行われる。適当な用量は、用量反応データと一緒に、体液または他の試料中の剤の濃度を決定するための確立したアッセイの使用を介して確かめることができる。

20

**【0180】**

選択された製剤および投与経路は、個々の被験体、被験体における処置される状態の性質、および一般に、担当医師の判断に合わせるすることができる。例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の治療指数は、がん細胞をそのようなものとして特定するマーカーを発現する、がん細胞への標的送達のための化合物を修飾または誘導体化することによって増強することができる。例えば、化合物を、以前に記載したとおり、がん細胞に接近させることで、それらの効果が局所的に発揮されるように、がん細胞に対して選択的または特異的であるマーカーを認識する抗体に化合物を連結することができる。例えば、Pieterszら、Immunol. Rev.、129巻：57頁(1992年)；Trailら、Science、261巻：212頁(1993年)；およびRowlinson-Buszaら、Curr. Opin. Oncol.、4巻：1142頁(1992年)を参照されたい。

30

**【0181】**

治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、所望の処置エンドポイントを達成するために、単回用量または複数回用量で提供され得る。本明細書で使用される場合、「用量」とは、被験体(例えば、ヒト)が各回に服用する活性成分(例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶)の総量を指す。例えば、上に記載されている経口投与に対する投与用量は、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回、1日4回、または1日4回超投与することができる。一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の用量は、1日1回投与される。一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の用量は、1日2回投与される。

40

**【0182】**

一部の実施形態では、ヒト被験体に対する、式Iの化合物、またはその薬学的に許容さ

50

れる塩もしくは共結晶の例示的用量は、約1mg～約5000mg、約1mg～約4000mg、約1mg～約3000mg、約1mg～約2000mg、約2mg～約2000mg、約5mg～約2000mg、約10mg～約2000mg、約1mg～約1000mg、約2mg～約1000mg、約5mg～約1000mg、約10mg～約1000mg、約25mg～約1000mg、約50mg～約1000mg、約75mg～約1000mg、約100mg～約1000mg、約125mg～約1000mg、約150mg～約1000mg、約175mg～約1000mg、約200mg～約1000mg、約225mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、約300mg～約1000mg、約350mg～約1000mg、約400mg～約1000mg、約450mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約550mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、約650mg～約1000mg、約700mg～約1000mg、約750mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約850mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、約950mg～約1000mg、約1mg～約750mg、約2mg～約750mg、約5mg～約750mg、約10mg～約750mg、約25mg～約750mg、約50mg～約750mg、約75mg～約750mg、約100mg～約750mg、約125mg～約750mg、約150mg～約750mg、約175mg～約750mg、約200mg～約750mg、約225mg～約750mg、約250mg～約750mg、約300mg～約750mg、約350mg～約750mg、約400mg～約750mg、約450mg～約750mg、約500mg～約750mg、約550mg～約750mg、約600mg～約750mg、約650mg～約750mg、約700mg～約750mg、約1mg～約500mg、約2mg～約500mg、約5mg～約500mg、約10mg～約500mg、約25mg～約500mg、約50mg～約500mg、約75mg～約500mg、約100mg～約500mg、約125mg～約500mg、約150mg～約500mg、約175mg～約500mg、約200mg～約500mg、約225mg～約500mg、約250mg～約500mg、約300mg～約500mg、約350mg～約500mg、約400mg～約500mg、約450mg～約500mg、約1mg～約400mg、約2mg～約400mg、約5mg～約400mg、約10mg～約400mg、約25mg～約400mg、約50mg～約400mg、約75mg～約400mg、約100mg～約400mg、約125mg～約400mg、約150mg～約400mg、約175mg～約400mg、約200mg～約400mg、約225mg～約400mg、約250mg～約400mg、約300mg～約400mg、約350mg～約400mg、約1mg～約300mg、約2mg～約300mg、約5mg～約300mg、約10mg～約300mg、約25mg～約300mg、約50mg～約300mg、約75mg～約300mg、約100mg～約300mg、約125mg～約300mg、約150mg～約300mg、約175mg～約300mg、約200mg～約300mg、約225mg～約300mg、約250mg～約300mg、約5mg～約250mg、約10mg～約250mg、約25mg～約250mg、約50mg～約250mg、約75mg～約250mg、約100mg～約250mg、約125mg～約250mg、約150mg～約250mg、約175mg～約250mg、約200mg～約250mg、約225mg～約250mg、約1mg～約225mg、約2mg～約225mg、約5mg～約225mg、約10mg～約225mg、約25mg～約225mg、約50mg～約225mg、約75mg～約225mg、約100mg～約225mg、約125mg～約225mg、約150mg～約225mg、約175mg～約225mg、約200mg～約225mg、約225mg～約225mg、約5mg～約200mg、約10mg～約200mg、約25mg～約200mg、約50mg～約200mg、約75mg～約200mg、約100mg～約200mg、約125mg～約200mg、約150mg～約200mg、約175mg～約200mg、約1mg～約175mg、約2mg～約175mg、約5mg～約175mg、約10mg～約175mg、約25

10

20

30

40

50

mg ~ 約 175 mg、約 50 mg ~ 約 175 mg、約 75 mg ~ 約 175 mg、約 100 mg ~ 約 175 mg、約 125 mg ~ 約 175 mg、約 150 mg ~ 約 175 mg、約 1 mg ~ 約 150 mg、約 2 mg ~ 約 150 mg、約 5 mg ~ 約 150 mg、約 10 mg ~ 約 150 mg、約 25 mg ~ 約 150 mg、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 75 mg ~ 約 150 mg、約 100 mg ~ 約 150 mg、約 125 mg ~ 約 150 mg、約 1 mg ~ 約 125 mg、約 2 mg ~ 約 125 mg、約 5 mg ~ 約 125 mg、約 10 mg ~ 約 125 mg、約 25 mg ~ 約 125 mg、約 50 mg ~ 約 125 mg、約 75 mg ~ 約 125 mg、約 100 mg ~ 約 125 mg、約 1 mg ~ 約 100 mg、約 2 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 25 mg ~ 約 100 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、または約 75 mg ~ 約 100 mg であってよい。

10

## 【0183】

一部の実施形態では、ヒト被験体に対する、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の例示的用量は、約 1 mg、約 2 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、約 1000 mg、約 1200 mg、約 1400 mg、約 1600 mg、約 1800 mg、約 2000 mg、約 2200 mg、約 2400 mg、約 2600 mg、約 2800 mg、約 3000 mg、約 3200 mg、約 3400 mg、約 3600 mg、約 3800 mg、約 4000 mg、約 4200 mg、約 4400 mg、約 4600 mg、約 4800 mg、または約 5000 mg であってよい。

20

## 【0184】

他の実施形態では、提供される方法は臨床効果が達成される用量の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与することによって、または効力が維持できるレベルになるまで、用量を一定量ずつ減少させることによって、被験体（例えば、ヒト）を継続して処置することを含む。一部の実施形態では、提供される方法は、被験体（例えば、ヒト）に最初の 1 日用量である 100 mg ~ 1000 mg の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を投与し、その後の 1 日用量の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を少なくとも 6 日にわたり投与することを含み、その後の 1 日用量は各々、50 mg ~ 400 mg 増量される。したがって、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の用量は、臨床効果が達成されるまで一定量ずつ増加させることができることも理解されるべきである。用量を増加させるために、約 25 mg、約 50 mg、約 100 mg、または約 125 mg、または約 150 mg、または約 200 mg、または約 250 mg、または約 300 mg の増加量を使用することができる。用量は、毎日、1 日おきに、週 2 回、週 3 回、週 4 回、週 5 回もしくは週 6 回、または週 1 回増加させることができる。

30

## 【0185】

投薬の頻度は、薬物動態学的パラメーターである投与される化合物、投与経路、および処置される特定の疾患に依存する。投薬の用量および頻度もまた、薬物動態学的および薬力学的、ならびに毒性および治療効率データに依存し得る。例えば、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶についての薬物動態学的および薬力学的情報は、前臨床の *in vitro* および *in vivo* 研究を介して収集し、その後、試験の過程でヒトで確認することができる。したがって、本明細書において提供されている方法に使用されている式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶に対して、治療有効用量は、最初に生化学的および/または細胞ベースのアッセイから推定することができる。次いで、投薬量は、Syk 発現または活性をモジュレートする望ましい循環濃度範囲を達成するように、動物モデルにおいて公式化され得る。ヒト研究が行われるにつれて、様々な疾患および状態に対する適当な投薬量レベルおよび処置期間に関す

40

50

るさらなる情報が現れる。

【0186】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の毒性および治療効力は、例えば、LD<sub>50</sub>（集団の50%に対して致命的な用量）およびED<sub>50</sub>（集団の50%において治療的に有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順により決定することができる。有毒性効果および治療効果との間の用量比率は、「治療指数」であり、これは通常、比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>として表現される。大きな治療指数を示す化合物、すなわち、中毒量が有効用量より実質的に高い化合物が好ましい。このような細胞培養アッセイおよび追加の動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のために一連の投薬量を公式化するのに使用され得る。このような化合物の用量は、ほとんどまたは全く毒性を含まないED<sub>50</sub>を含む、循環濃度の範囲内にあることが好ましい。

10

【0187】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の投与は、摂食条件下で行われてもよい。摂食条件という用語またはその変化形は、化合物またはその医薬組成物が投与される前の、またはそれと同時の、固体もしくは液体形態のいずれかの食物、または任意の適切な形態でのカロリーの摂取または取り込みを指す。例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、カロリー（例えば、食事）を摂取してから数分または数時間以内に被験体（例えば、ヒト）に投与されてもよい。一部の実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶は、カロリーを摂取してから5～10分、約30分、または約60分以内に被験体（例えば、ヒト）に投与されてもよい。

20

【0188】

製造物品およびキット

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む組成物（例えば、製剤および単位投薬量を含む）を調製し、適当な容器内に配置し、指示される状態の処置のために標識され得る。したがって、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形と、化合物の使用のための指示を含んでいるラベルとを含む容器などの製造物品もまた提供される。一部の実施形態では、製造物品は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形と、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルとを含む容器である。製造物品は、本開示において提供されている医薬組成物を含有する、ビン、バイアル、アンプル、単回使用の使い捨てアプリケーションなどであってよい。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成することができ、一態様ではまた、容器上に、または容器に付随したラベルを含み、それは、がんまたは炎症性の状態の処置における使用のための指示を示す。活性成分は、化学的および物理的安定性を改善することが可能な任意の材料、例えば、アルミ箔バッグなどの中にパッケージングすることができることを理解すべきである。一部の実施形態では、ラベル上に示された疾患または状態は、例えば、がんの処置を含むことができる。

30

【0189】

本開示に提供されている任意の医薬組成物は、ありとあらゆる組成物が製造物品における使用のために具体的かつ個々に列挙されている場合と同様に、製造物品において使用することができる。

40

【0190】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む医薬組成物を含むキットもまた提供される。例えば、キットは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形と、医学的状态の処置における組成物の使用のための指示を含んでいる添付文書とを含むことができる。一部の実施形態では、キットは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形と、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルとを含む。キット内の使用のための指示は、例えば、血液悪性腫瘍を含めたがんを処置するためのものであってよい。一部の実施形態では、指示

50

は、がん、例えば、再発性および不応性の白血病またはリンパ腫を含めた、白血病またはリンパ腫などの処置のための医薬組成物の使用を対象とする。一部の実施形態では、キット内の使用のための指示は、小リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫、不応性 i N H L、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (+ / - 絨毛状リンパ球)、節性辺縁帯リンパ腫 (+ / - 単球様 B 細胞)、粘膜関連リンパ組織型の節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、節外性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫、B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、急性リンパ性白血病、T 細胞急性リンパ芽球性白血病、B 細胞急性リンパ芽球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、微小残存病変、有毛細胞白血病、原発性骨髄線維症、続発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、およびワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症からなる群から選択される血液学的がんを処置するためのものであってよい。一実施形態では、キット内の使用のための指示は、慢性リンパ球性白血病または非ホジキンリンパ腫を処置するためのものであってよい。一実施形態では、NHL は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、および辺縁帯リンパ腫である。一実施形態では、血液悪性腫瘍は緩慢性非ホジキンリンパ腫である。一部の実施形態では、ラベル上に示された疾患または状態は、例えば、がんの処置を含むことができる。

10

20

## 【0191】

ある場合には、指示は、固形腫瘍の処置のための医薬組成物の使用を対象とし、固形腫瘍は、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、甲状腺がん、胆嚢がん、肺がん(例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん)、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNS がん、脳腫瘍(例えば、神経膠種、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫)、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性腫瘍、血管外皮細胞腫、カボジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質のがん、ACTH 産生腫瘍からなる群から選択されるがん由来のものである。

30

## 【0192】

ある場合には、指示は、アレルギー性障害ならびに/または自己免疫性および/もしくは炎症性疾患、ならびに/または急性炎症性反応の処置のための医薬組成物の使用を対象とする。一部の実施形態では、指示は、自己免疫性疾患の処置のための医薬組成物の使用を対象とする。一部の実施形態では、指示は、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、関節リウマチ、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、および慢性閉塞性肺疾患からなる群から選択される自己免疫性疾患の処置のための医薬組成物の使用を対象とする。一部の実施形態では、自己免疫性疾患は、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される。

40

## 【0193】

本開示に提供されている任意の医薬組成物は、ありとあらゆる組成物が、キットに使用するために具体的かつ個々に列挙されている場合と同様に、キットにおいて使用することができる。

## 【0194】

合成

本開示の化合物は、本明細書で開示されている方法、ならびに本明細書の開示および当

50

技術分野で周知の方法を考慮すれば明らかであるその所定の修正を使用して調製することができる。本明細書での教示に加えて、従来および周知の合成法を使用することができる。典型的な式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の合成は、以下の実施例に記載されているように達成することができる。入手可能であれば、試薬を、例えば、Sigma Aldrich または他の化学薬品供給業者から商業的に購入することができる。

#### 【0195】

##### 一般合成

本開示による化合物の典型的な実施形態は、以下に記載されている一般反応スキームを使用して合成することができる。本明細書の記載を考慮すると、出発材料を同様の構造を有する他の材料で置き換えることで、それに対応して異なる生成物をもたらすように一般スキームを変更することができることは明らかである。以下の合成の記載は、対応する生成物を得るために出発材料がどのように変わり得るかについての多くの例を提供するためのものです。置換基が定義されている所望の生成物を考慮すると、必要な出発材料は一般に検査により決定することができる。出発材料は通常商業源から得るか、または公開された方法を使用して合成される。本開示の実施形態である化合物を合成するために、合成する化合物の構造の検査により、各置換基の同一性を提供する。本明細書の実施例を考慮すれば、最終生成物の同一性によって、単純な検査プロセスにより必要な出発材料の同一性が一般に明らかとなる。

#### 【0196】

##### 合成反応パラメーター

本開示の化合物は、例えば、以下の一般的方法および手順を使用して、容易に入手できる出発材料から調製することができる。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応の温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられた場合、特に述べられていない限り、他のプロセス条件もまた使用することができることを認識されたい。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質または溶媒と共に変わる得るが、このような条件は、所定の最適化手順により当業者が決定できる。

#### 【0197】

さらに、当業者には明らかなように、ある特定の官能基が所望しない反応を受けるのを阻止するために従来の保護基が必要であり得る。様々な官能基に対する適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するための適切な条件は当技術分野で周知である。例えば、多くの保護基は、T. W. Greene および G. M. Wuts (1999年) *Protecting Groups in Organic Synthesis*、第3版、Wiley、New York、およびその中に引用された参考文献に記載されている。

#### 【0198】

さらに、本開示の化合物はキラル中心を含有し得る。したがって、所望する場合、このような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーとしてまたは立体異性体が富化された混合物として、調製または単離することができる。全てのこのような立体異性体（および富化混合物）は、他に指摘されていない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化混合物）は、例えば、当技術分野で周知の光学活性な出発材料または立体選択的試薬を使用して調製することができる。代わりに、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離することができる。

#### 【0199】

以下の反応のための出発材料は一般に公知の化合物であるか、または公知の手順または明らかなその修飾により調製することができる。例えば、出発材料の多くは、商業的供給業者、例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA) などから入手可能である。その他は、標準的な参考書、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organi

10

20

30

40

50

c Synthesis、1~15巻(John Wiley, and Sons、1991年)、Rodde's Chemistry of Carbon Compounds、1~5巻および補遺(Elsevier Science Publishers、1989年)organic Reactions、1~40巻(John Wiley, and Sons、1991年)、March's Advanced Organic Chemistry、(John Wiley, and Sons、第5版、2001年)、およびLarock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.、1989年)などに記載されている手順または明らかなその修飾により調製することができる。

【0200】

「溶媒」、「不活性な有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、これらと共に記載されている反応の条件下で不活性な溶媒を指す(例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む)。逆の指定がない限り、本開示の反応に使用されている溶媒は不活性有機溶媒であり、反応は不活性ガス下、好ましくは窒素下で行われる。

【0201】

「q.s.」という用語は、述べられている機能を達成する、例えば、溶液を所望の容量(すなわち、100%)にするのに十分な量を加えることを意味する。

【0202】

以下の実施例は、本開示の好ましい実施形態を実証するために含まれている。以下に続く実施例に開示されている技術は、本開示の実施において十分に機能することが発明者により発見された技術を代表しており、したがって、その実施に対して好ましいモードを構成すると考えることができることは当業者により認識されるべきである。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、開示された特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、類似のまたは同様の結果を依然として得ることができることを認識すべきである。

【0203】

略語および頭字語のリスト

10

20

【表 1 - 1】

略語	意味	
°C	摂氏温度	
anal	分析用	
ATP	アデノシン-5'-三リン酸	
ATX II	ヘビイソギンチャク毒素	
AcOH	酢酸	
ACN	アセトニトリル	
CAN	硝酸セリウムアンモニウム	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	10
conc.	濃縮された	
d	二重線	
DABCO	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド	
dd	二重線の二重線	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	20
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EA	エチルアルコール	
ECF	細胞外液	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレンジアミン四酢酸	
equiv/eq	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Ac	アセテート	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
g	グラム	30
HEPES	(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニウムエタンスルホン酸)	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
hERG	ヒトEther-a-go-go関連遺伝子	
HMDS	ヘキサメチルジシラザン(アジド)	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
h	時間	
Hz	ヘルツ	

【表 1 - 2】

略語	意味	
IPA	イソプロピルアルコール	
IC <sub>50</sub>	最大半量阻害濃度	
IMR-32	ヒト神経芽細胞腫細胞株	
J	結合定数	
Kg	キログラム	
kHz	キロヘルツ	
LAH	リチウムアンモニウム水素化物	
LCMS/LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析法	
M	モル濃度	10
m	多重線	
m/z	質量電荷比	
M+	質量ピーク	
M+H	質量ピークプラス水素	
mCPBA	3-クロロ過安息香酸	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
MHz	メガヘルツ	
min/m	分	
ml/mL	ミリリットル	
mM	ミリモル濃度	20
mmol	ミリモル	
nmol	ナノモル	
mOsmol	ミリオスモル	
MRM	磁気共鳴顕微鏡法	
MS	質量分析	
ms	ミリ秒	
mV	ミリボルト	
mw	マイクロ波	
N	規定	
mol	モル	
NMP	N-メチルピロリジノン	
NMR	核磁気共鳴	30
pA	ピコアンペア	
Ph	フェニル	
ppm	百万分率	
prep	分取	
q.s.	述べた機能を達成するのに十分な量	
Rf	保持係数	
RP	逆相	
RT/rt	室温	
s	秒	

## 【表 1 - 3】

略語	意味
s	一重線
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
t	三重線
TB	持続性ブロック
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル
TTX	テトロドトキシン
UDB	使用依存性ブロック
WT	野生型
$\delta$	化学シフト
$\mu\text{g}$	マイクログラム
$\mu\text{L} / \mu\text{l}$	マイクロリットル
$\mu\text{M}$	マイクロモル濃度
$\mu\text{m}$	マイクロメートル
$\mu\text{mol}$	マイクロモル

10

## 【実施例】

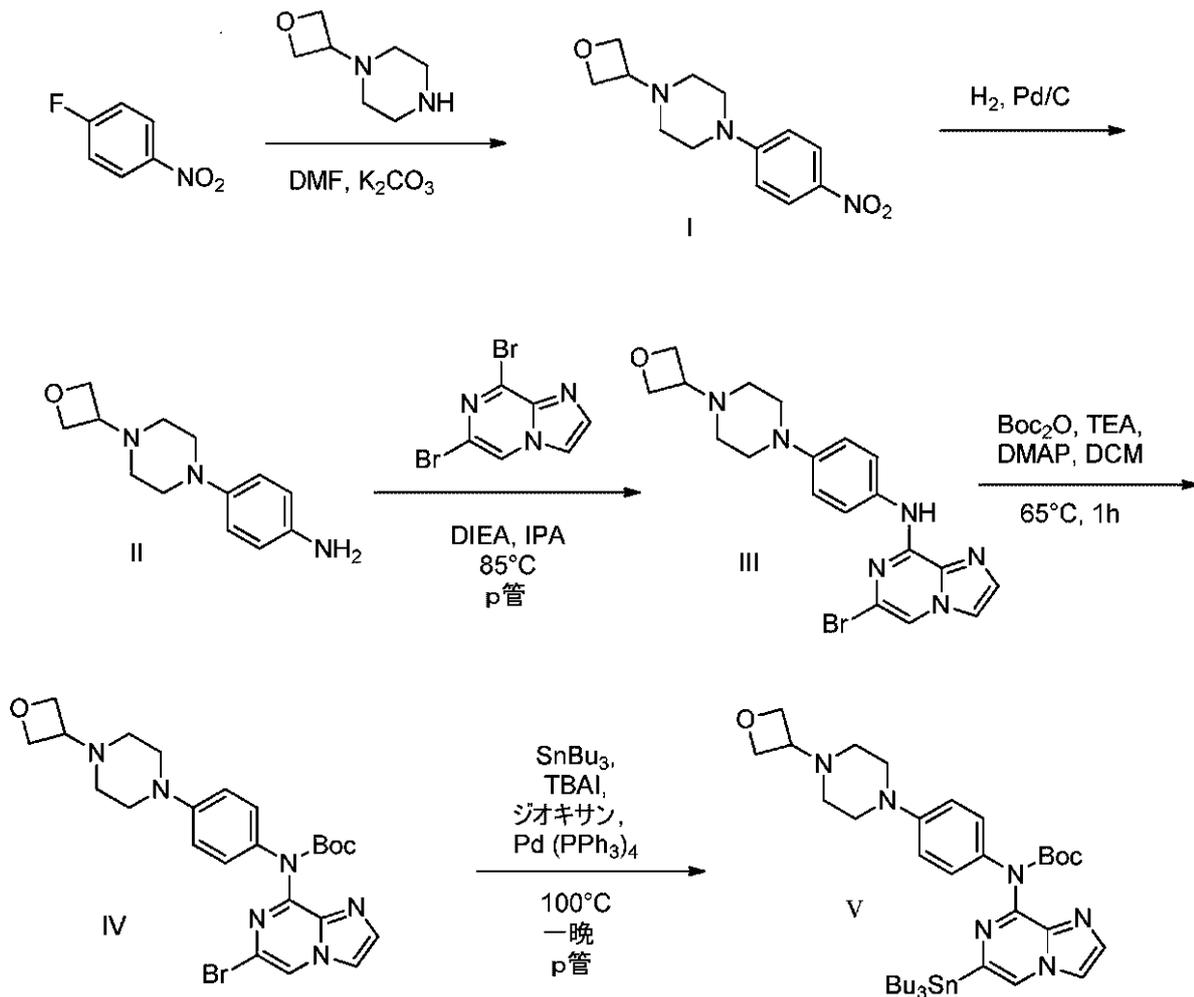
## 【0204】

20

## 共通中間体の調製

中間体 1.01. tert - ブチル ( 6 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) カルバメート IV および tert - ブチル 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ( 6 - ( トリブチルスタンニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) カルバメート V の調製

## 【化19】



10

20

## 【0205】

1-(4-ニトロフェニル)-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン I : 500 mL 丸底フラスコ内で、1-(オキセタン-3-イル)ピペラジン (3.02 g、21.26 mmol)、炭酸カリウム (5.87 g、42.52 mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (3.00 g、21.26 mmol) をアセトニトリル (33 mL) 中で合わせ、窒素下、100 で一晩撹拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (100 mL × 3) で抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。ソニケーターを使用して残渣を最少量の DCM に溶解させ、ヘキサンと共に砕いた。沈殿物を濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させることによって、表題化合物 I を得た。

30

## 【0206】

4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン II : 水素添加容器内で、1-(4-ニトロフェニル)-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン I (4.70 g、17.85 mmol) を MeOH (26 mL) および DCM (5 mL) にできるだけ多く溶解させた。Pd/C (10%) (2.85 g、2.68 mmol) を加え、反応物を窒素下で保存した。45 PSI で、Parr 水素化装置上で反応物を振盪させた。15 分後、反応物を 45 PSI に完全に再充填し、もう 1 時間振盪した。材料をセライトで濾過し、25% MeOH/DCM で洗浄し、濃縮することによって、表題化合物 I を得た。

40

## 【0207】

6-プロモ-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン III : 4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アニリン II (2.00 g、8.57 mmol) に、ヒューニッヒベース (3.29 mL) および 6,8-ジプロモイミダゾ[1,2-a]ピ

50

ラジン(2.37 g、8.57 mmol)をDMF(43 mL)中で加えた。反応物を圧力管内で、85 で一晩撹拌した。材料を飽和した炭酸水素ナトリウムでクエンチし、DCM(120 mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、水で洗浄し(120 mL×3)、無水炭酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。120 gのIscoカラムを使用して粗材料を精製し、0~60%(10% MeOH/DCM)の段階的勾配を使用して溶離させた。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、表題化合物IIIを得た。

【0208】

tert-ブチル(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートIV:6-プロモ-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンIII(1000 mg、2.33 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(1016.72 mg、4.66 mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(21.34 mg、0.17 mmol)をDCM(1.01 mL)中で撹拌し、65 で3時間還流させた。反応物を100 mLのDCMで希釈し、H<sub>2</sub>O(×3)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を最少量のDCMに溶解させ、予め充填したシリカローダーにロードし、20カラム容量にわたって、0~30% MeOH/DCMを使用して、40 gカラムから溶離させた。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、表題化合物を得た。この化合物は実施例2に使用されている。

10

【0209】

tert-ブチル4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル(6-(トリブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメートV:350 mLのp管内で、tert-ブチル6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートIV(8150 mg、15.39 mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサブチルジスタンナン(11.67 mL、23.09 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(889.43 mg、0.77 mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(5686.03 mg、15.39 mmol)をジオキサン(62 mL)中で合わせ、110 に一晩加熱した。LCMSによると、いずれの出発材料も残存しなかった。反応物をセライト上に吸収させ、50~60カラム容量にわたって、0~10~20~30~100%(50% EtOAc/Hex-Hex)勾配を使用し、10~15カラム容量については50%を保持して、160 gのアルミナカラムから溶離させ、表題化合物Vを得た。この化合物は実施例1および2に使用されている。

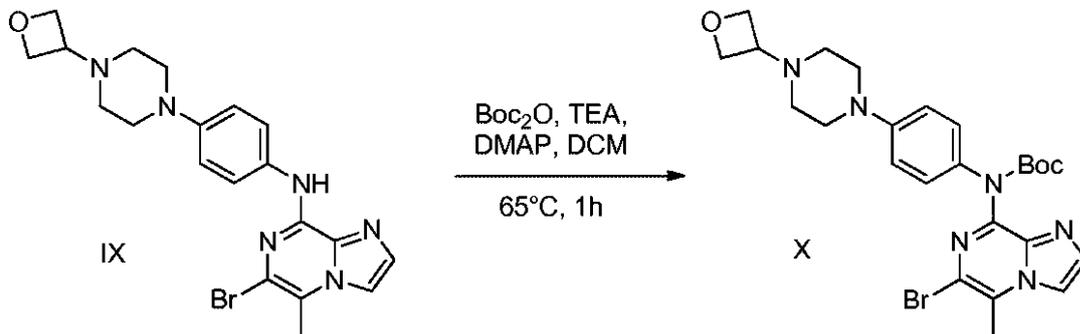
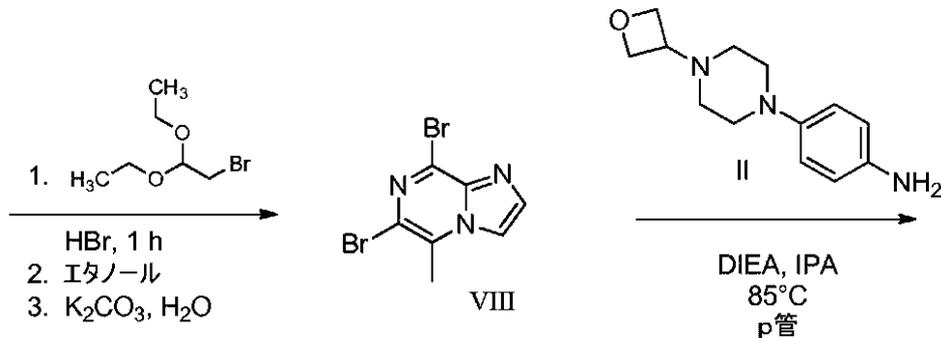
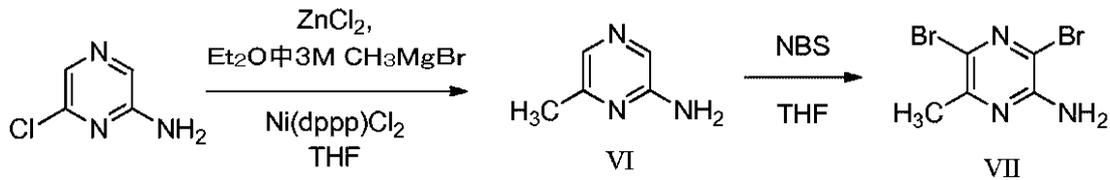
20

30

【0210】

中間体1.02.調製物tert-ブチル(6-プロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートX

## 【化20】



6 - メチルピラジン - 2 - アミン VI : 無水塩化亜鉛 ( II ) ( 26.3 g、193 mmol ) の THF ( 150 mL ) 溶液に、0 で、1 時間にわたり、ジエチルエーテル ( 129 mL ) 中 3 M のメチルマグネシウムブロミドを滴下して加えた。次いで、[ 1, 3 - 30  
 -ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン ] ニッケル ( II ) クロリド ( 2.08 g、3.85 mmol ) を加え、混合物を室温まで温めた。上記混合物に、6 - クロロ - 2 - アミノピラジン ( 5.00 g、38.6 mmol ) の無水 THF ( 25 mL ) 溶液を加え、窒素雰囲気下、還流で 6 時間反応物を撈拌した。この後、混合物を室温に冷却し、次いで 0 に冷却し、飽和水性アンモニウムクロリド ( 50 mL ) で慎重にクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、粗製の 6 - メチルピラジン - 2 - アミン VI を得た。これを、精製なしで次のステップで使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.63 ( s, 1H ), 7.53 ( s, 1H ), 4.96 ( bs, 2H ), 2.16 ( s, 3H ).

## 【0211】

3, 5 - ジブromo - 6 - メチルピラジン - 2 - アミン VII : 6 - メチルピラジン - 2 - アミン VI ( 2.00 g、18.3 mmol ) の THF ( 40 mL ) 溶液に、10 で、15 分間にわたり、N - ブロモスクシンイミド ( 6.70 g、37.6 mmol ) を少しずつ加え、撈拌しながら、混合物を室温まで温めた。2 時間後、反応物を減圧下で濃縮し、生成した残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、勾配、ヘキサンから EtOAc ) で精製することによって、3, 5 - ジブromo - 6 - メチルピラジン - 2 - アミン VII を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 4.93 ( bs, 2H ), 2.38 ( s, 3H ).

## 【0212】

10

20

30

40

50

6, 8 - ジブromo - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン V I I I : 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン ( 3 . 2 1 m L , 2 0 . 7 m m o l ) および 4 8 % 水性臭化水素酸 ( 1 . 0 m L ) の混合物を、還流させながら 2 時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、気体の発生が停止するまで炭酸水素ナトリウムで処理した。混合物を濾過し、濾液をエタノール ( 1 5 m L ) で希釈した。この混合物に、3 , 5 - ジブromo - 6 - メチルピラジン - 2 - アミン V I I ( 3 . 0 0 g , 1 1 . 2 m m o l ) を加え、反応物を還流させながら 1 6 時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却し、約 1 0 m L の容量まで減圧下で濃縮した。懸濁物を濾過し、フィルターケーキを冷エタノール ( 5 m L ) で洗浄した。次いで、フィルターケーキを水 ( 5 0 m L ) に入れ、炭酸カリウムで pH を約 8 に調節した。生成した懸濁物を濾過し、フィルターケーキを真空下で一定の重量まで乾燥させることによって、6 , 8 - ジブromo - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン V I I I を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( s , 1 H ) , 2 . 7 4 ( s , 3 H ) .

10

## 【 0 2 1 3 】

6 - ブロモ - 5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン I X : 中間体実施例 1 . 0 1 において、6 - ブロモ - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン I I I を調製するための記載されている方法を使用して、化合物 I X を 6 , 8 - ジブromo - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン V I I I から調製した。

20

## 【 0 2 1 4 】

tert - ブチル ( 6 - ブロモ - 5 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) カルバメート X : 中間体実施例 1 . 0 1 において、tert - ブチル ( 6 - ブロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) カルバメート I V を調製するための記載されている方法を使用して、化合物 X を 6 - ブロモ - 5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン I X から調製した。この化合物は実施例 4 に使用されている。

## 【 0 2 1 5 】

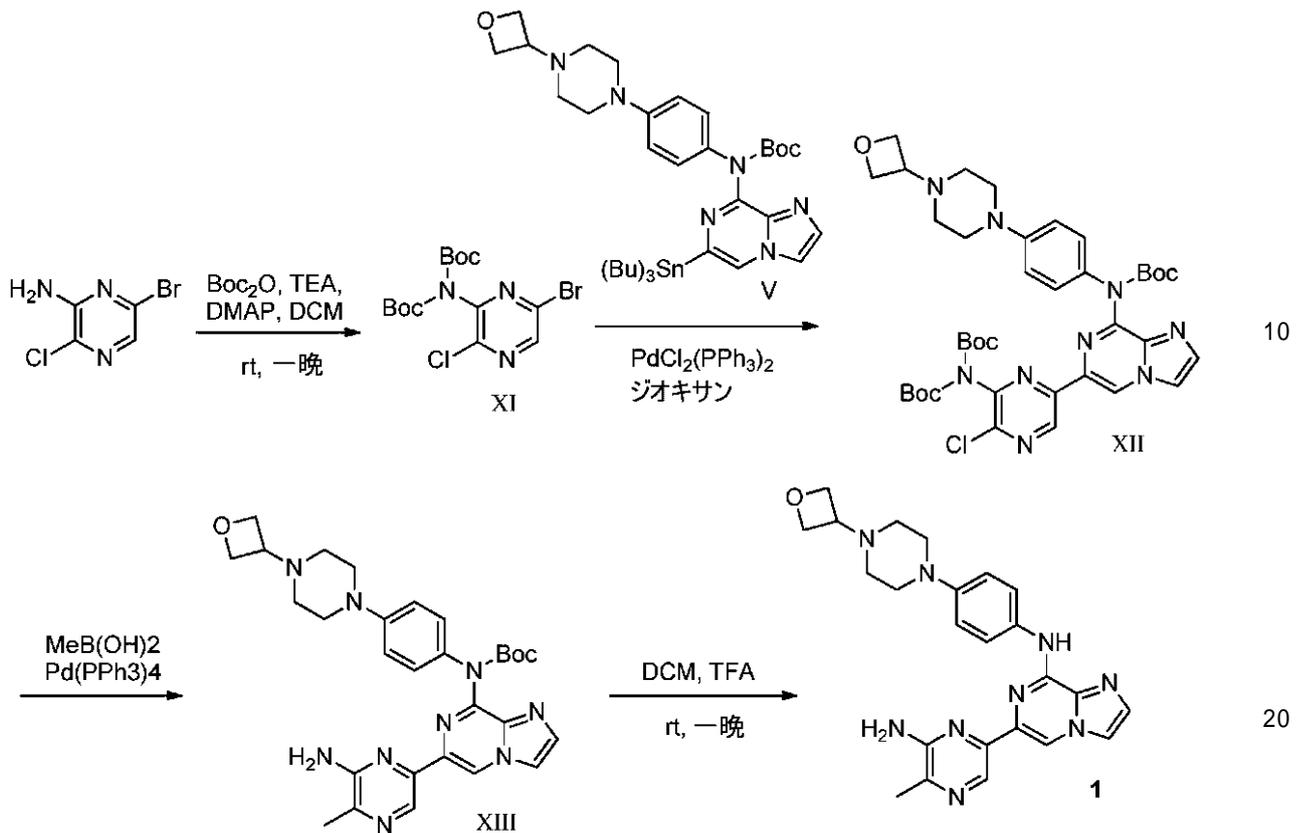
実施例 1 ~ 7 の合成

( 実施例 1 )

6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン ( p i p e r a z n ) - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン ( 1 ) の調製

30

## 【化 2 1】



2 - ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン XI : 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン - 2 - アミン ( 2000 mg、9.59 mmol ) を DCM ( 48 ml ) に溶解させ、これに続いてトリエチルアミン ( 3.99 ml、28.78 mmol )、二炭酸ジ - tert - ブチル ( 4188.12 mg、19.19 mmol )、および N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン ( 87.91 mg、0.72 mmol ) を溶解させた。反応物を室温で一晩攪拌させた。粗材料を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料を最少量の DCM に溶解させ、25 g の事前に充填されているシリカローダーにロードし、0 ~ 30 % MeOH / DCM を使用して 40 g のカラムから溶離させた。表題化合物 XI を単離し、LCMS および NMR で特定した。生成物はモノおよびビス boc 保護した材料のミックス、主に NMR で観察されたようにビス boc 保護されたものであった。

30

## 【 0 2 1 6 】

tert - ブチル tert - ブトキシカルボニル ( 6 - ( 8 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 3 - クロロピラジン - 2 - イル ) カルバメート XII I : 1, 4 - ジオキサン ( 11.27 ml ) 中の tert - ブチル 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ( 6 - ( トリブチルスタンニル ) イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) カルバメート V ( 1000 mg、1.4 mmol )、2 - ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン XI ( 552 mg、1.35 mmol )、および PdCl<sub>2</sub> ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ( 142.77 mg、0.20 mmol ) に 140 °C で 20 分間マイクロ波照射した。反応物をセライトに吸収させ、20 カラム容量にわたって、0 ~ 10 ~ 100 % ( 30 % MeOH / DCM ) を使用して、40 g Gold Isco カラムから溶離させた。画分 34 ~ 39 を収集し、濃縮した。NMR に従い、表題化合物 XII I を特定し、単離した。

40

## 【 0 2 1 7 】

tert - ブチル ( 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1

50

, 2 - a ]ピラジン - 8 - イル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート X I I I : マイクロ波バイアル内で、tert - ブチル tert - ブトキシカルボニル ( 6 - ( 8 - ( tert - ブトキシカルボニル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 6 - イル) - 3 - クロロピラジン - 2 - イル) カルバメート X I I I ( 300 mg、0.44 mmol)、メチルボロン酸 ( 794.39 mg、13.27 mmol)、テトラキス ( トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 51.12 mg、0.04 mmol)、および 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.44 ml) を DME ( 1.77 ml) 中で合わせ、150 で 20 分間マイクro波照射した。25% MeOH / DCM および水を使用して反応物の後処理を行った。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をシリカにロードし、45 カラム容量にわたって、0 ~ 5 ~ 15 ~ 25 ~ 50% ( 30% MeOH / DCM) を使用して、40 g の Gold カラムから溶離させた。所望の画分を濃縮し、少量生成物としての tert - ブチル ( 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 8 - イル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート X I I I、および所望の最終化合物 1 を分離できない混合物 ( 合計 208 mg) として得て、TFA 反応を施した。

10

## 【 0 2 1 8 】

6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 8 - アミン ( 1) : tert - ブチル 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 8 - イル ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート X I I I ( 48 mg、0.09 mmol) および 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 8 - アミン ( 1, 160 mg、0.35 mmol) の DCM ( 2.5 ml) 溶液に、TFA ( 0.16 ml、2.15 mmol) を加えた。追加の TFA ( 0.48 ml、6.5 mmol) を反応混合物に加えて、反応の完了を確実にした。次いで、反応物を 0 に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、次いで DCM ( 5 ml x 3) で抽出し、合わせた有機層を水 ( 5 ml x 2)、ブライン ( 5 ml x 1) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮することによって、粗生成物を得た。粗材料をシリカに吸収させ、0 ~ 15 ~ 25 ~ 40 ~ 100% ( 30% MeOH / DCM) を使用して 24 g の Gold Isco カラムから溶離させた。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、所望の化合物を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m/z ) : [ M+H ]<sup>+</sup> : 458.22. <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9.48 ( s, 1H ), 8.54 ( s, 1H ), 8.41 ( s, 1H ), 8.11 ( s, 1H ), 7.95 ( d, 2H ), 7.6 ( s, 1H ), 6.98 ( d, 2H ), 6.2 ( s, 2H ), 4.58 - 4.45 ( dt, 4H ), 3.3 ( m, 1H ), 3.14 ( t, 4H ), 2.50 - 2.4 ( dt, 4H ), 2.33 ( s, 1H ) .

20

30

40

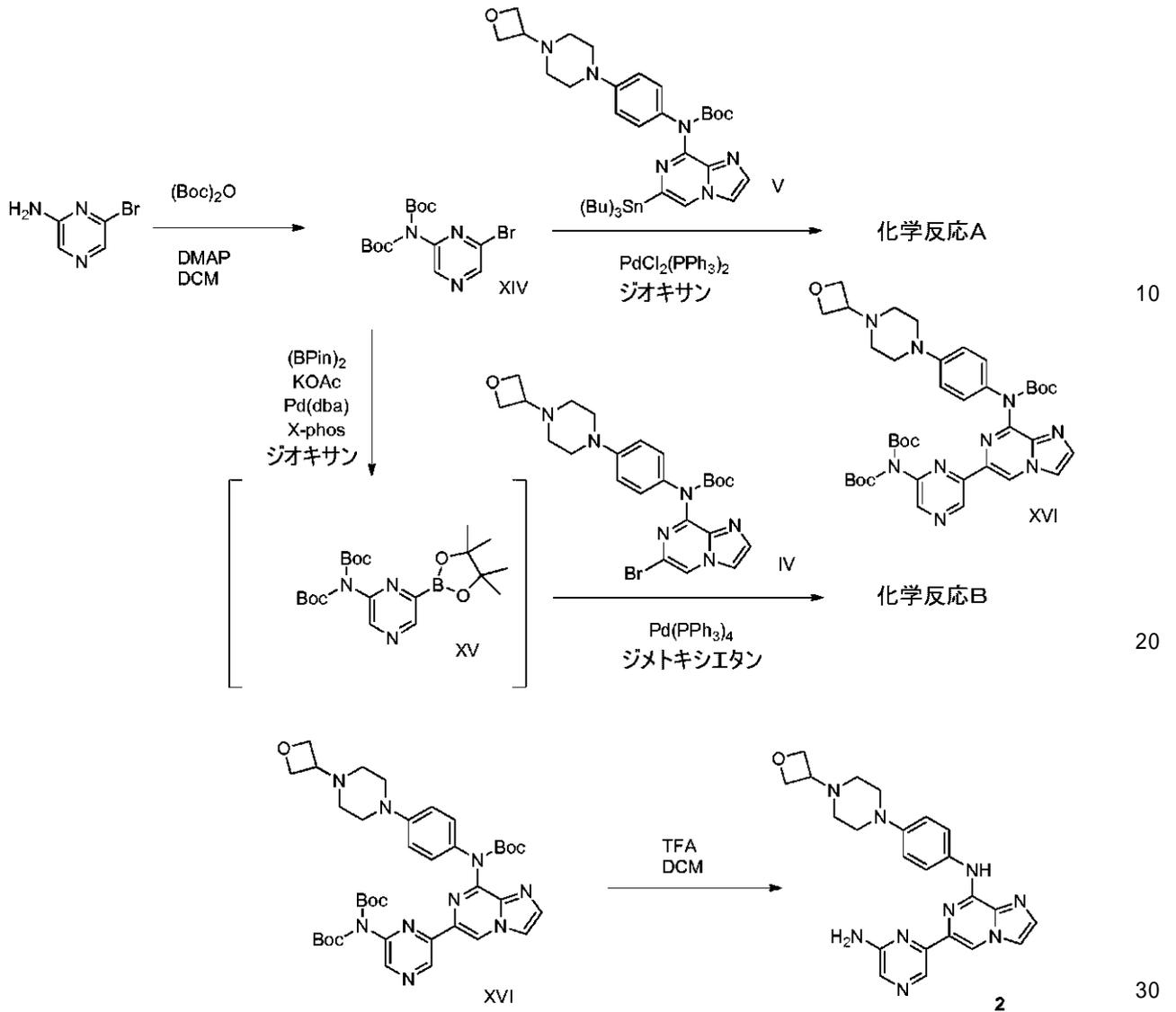
代わりに、化合物 X I I をこのステップに直接取り込み、同様に脱保護することによって、5 - クロロピラジン置換類似体を得ることができた。

## 【 0 2 1 9 】

( 実施例 2 )

6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ]ピラジン - 8 - アミン ( 2) の調製

## 【化22】



2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ブロモピラジンXIV: 6-ブロモピラジン-2-アミン(5g、28.7mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(25.09g、114.94mmol)の混合物に、DCM(10ml)を加え、これに続いてDMAP(0.351g、2.9mmol)を加えた。反応物を55℃に、1時間加熱し、室温に冷却し、反応物を水とDCMで分配し、シリカゲル上で精製し、濃縮することによって、2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ブロモピラジンXIVを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 374.14。<sup>1</sup>H NMR(DMSO): 8.84(d, 2H), 1.39(s, 18H)。

## 【0220】

tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXVI-化学反応A経路: tert-ブチル4-(4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル(6-(トリブチルスタニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメートV(215mg、0.291mmol)を、2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-ブロモピラジンXIV(217.58mg、0.581mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(30.61mg、0.044mmol)および1,4-ジオキサソリン(5ml)と合わせた。反応混合物をマイクロ波反応器内で、120℃で30分間撹拌した。反応混合物を飽和したKFでクエンチし

、EtOAcで抽出し、シリカゲル上で精製し、EtOAcで溶出した。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、100mg(46%収率)のtert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXVIを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 744.4. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz d<sub>6</sub>-DMSO): 9.37(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.33(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.28-7.25(d, 2H), 6.92-6.89(d, 2H), 4.55-4.41(m, 4H), 3.4(m, 1H), 3.14-3.11(m, 4H), 2.37-2.34(m, 4H), 1.37(s, 18H), 1.3(s, 9H).

#### 【0221】

tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXVI-化学反応B経路: ステップ1: 乾燥した250mL丸底フラスコに、2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-プロモピラジンXIV(1.0g、1.0equiv、2.67mmol)、KOAc(790mg、8.02mmol、3.0equiv)、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)(750mg、2.94mmol、1.1equiv)、Pd(dba)(171mg、0.187mmol、0.07equiv)およびX-phos(128mg、0.267mmol、0.1equiv)を加え、これに続いて1,4-ジオキサン(25mL)を加え、溶液を5分間超音波処理し、次いでN<sub>2</sub>気体で5分間パージした。次いで、内容物を有するフラスコをN<sub>2</sub>雰囲気下に配置し、110℃で90分間加熱した。ピナコールボロネートへの完全な変換がLCMSにより達成されたらすぐに、反応物を熱から外し、室温まで冷却した。冷却されたら、反応の内容物を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキを3×20mLのEtOAcで洗浄した。次いで、生成した溶液を深赤橙色のシロップになるまで濃縮することによって、N,N-ビスBoc6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-アミンXVを得た。これを次のステップで直接使用した。

#### 【0222】

ステップ2: 新たに形成されたN,N-ビスBoc6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-アミンXV(100%変換に基づく2.67mmol、臭化物に基づいて2.0equiv)を20mLの1,2-ジメトキシエタンに溶解させ、この溶液に、tert-ブチル(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートIV(707mg、1.34mmol、1.0equiv)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(283mg、2.67mmol、2.0equiv)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(155mg、0.134mmol、0.1equiv)および水(10mL)を加え、N<sub>2</sub>気体を使用して溶液を5分間脱気した。次いで、反応物をN<sub>2</sub>雰囲気下に配置し、110℃で90分間加熱した。LCMSは、臭化物出発材料の完全な消費を示し、反応物を熱から外し、室温に冷却した。反応物を100mLの水および100mLの20%MeOH/DCMで希釈し、有機層を回収し、1×飽和NaHCO<sub>3</sub>、1×飽和ブラインで抽出し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、溶液を濾過し、橙赤色の固体になるまで濃縮した。次いで、試料を温MeOH中でスラリー化し、超音波処理し、次いで濾過し、2×20mLの冷MeOHで洗浄し、次いでクリーム色の固体を高真空下(on hi-vacuum)で一晩乾燥させることによって、905mgのtert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)

ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート X V I を生成した。

【 0 2 2 3 】

6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル )  
ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン ( 2 )  
: tert - ブチル ( 6 - ( 6 - ( ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピラ  
ジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタ  
ン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート X V I ( 2 0 0 m g 、 0  
. 2 6 9 m m o l ) の D C M ( 2 m l ) 溶液に、T F A ( 0 . 5 m l 、 6 . 5 7 8 m m o  
l ) を加えた。反応物を室温で 1 6 時間攪拌し、飽和した炭酸水素ナトリウムを加え、E  
t O A c で抽出し、シリカゲル上で精製し、5 % M e O H / E t O A c 、 2 0 % M e O H  
/ E t O A c で溶出した。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、表題化合物 2 を  
得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : 444.2. <sup>1</sup>H N  
MR ( 3 0 0 M H z d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9.5 ( s , 1 H ) , 8.58  
8 ( s , 1 H ) , 8.47 ( s , 1 H ) , 8.12 ( d , 1 H ) , 7  
.95 - 7.92 ( d , 2 H ) , 7.88 ( s , 1 H ) , 7.62 ( s ,  
1 H ) , 6.99 - 6.96 ( d , 2 H ) , 6.46 ( s , 2 H ) , 4  
.57 - 4.53 ( m , 2 H ) , 4.48 - 4.44 ( m , 2 H ) , 3.4  
3 ( m , 1 H ) , 3.15 - 3.12 ( m , 4 H ) , 2.41 - 2.38  
( m , 4 H ) .

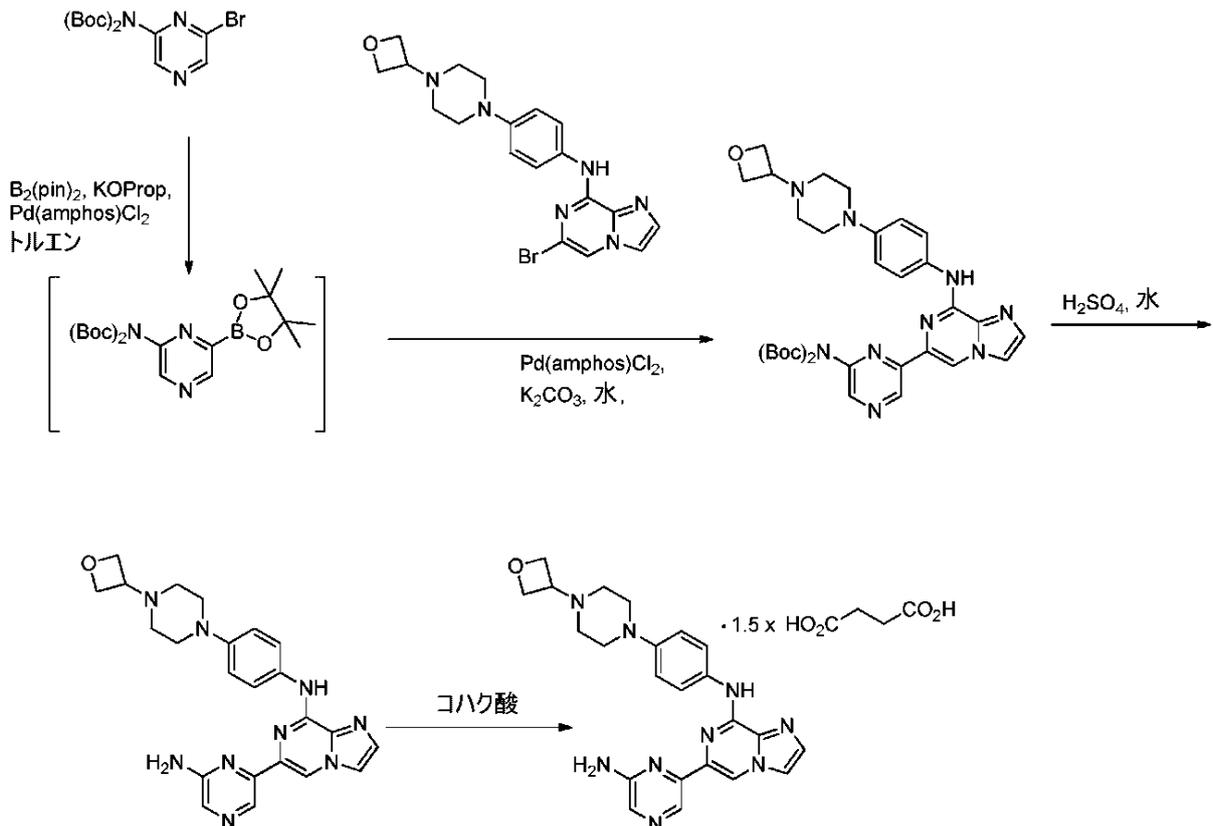
10

【 0 2 2 4 】

( 実施例 2 )

代替の合成

【 化 2 3 】



30

40

ジ - tert - ブチル { 6 - [ 8 - ( { 4 - [ 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン  
- 1 - イル] フェニル } アミノ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 - イル ] ピラジン  
- 2 - イル } イミドジカルボネート

【 0 2 2 5 】

7 2 0 L 反応器に、ジ - tert - ブチル ( 6 - プロモピラジン - 2 - イル ) イミドジ

50

カルボネート(18.5 kg、1.41 equiv、49モル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(13.8 kg、1.56 equiv、54モル)、カリウムプロピオネート(11.9 kg、3.02 equiv、106モル)、およびビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(1.07 kg、0.0043 equiv、1.5モル)を加え、これに続いて脱気したトルエン(173 L)を加えた。混合物を脱気し、次いで、反応がUPLCにより完了したとみなされるまで(0% tert-ブチル2-(6-プロモピラジン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-オキソ酢酸)、65 で加熱した。完了したら、反応物を23に冷却した。冷却されたら、6-プロモ-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(15.0 kg、1.00 equiv、35モル)を加え、混合物を脱気した。水(54 L)および炭酸カリウム(20.6 g、4.26 equiv、149モル)を使用して調製した、脱気した炭酸カリウム水溶液を次いで反応混合物に加え、反応器の内容物を脱気した。反応がUPLCにより完了したとみなされるまで(1% 6-プロモ-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン)、反応器の内容物を65 で加熱した。完了したら、反応物を24に冷却した。

10

## 【0226】

冷却した混合物を濃縮し、次いでジクロロメタン(300 L)で希釈し、1900 L反応器に移し、ジクロロメタン(57 L)ですすいだ。N-アセチル-L-システイン(3.8 kg)を充填し、混合物を15時間攪拌した。次いで、水(135 L)を加え、混合物を濾過し、ジクロロメタン(68 L)ですすいだ。有機層を回収し、水(68 L)および塩化ナトリウム(7.5 kg)を使用して調製したブライン溶液で洗浄した。

20

## 【0227】

生成した有機層を研磨濾過し、次いで濃縮し、温度を31 に保ちながらtert-ブチルメチルエーテル(89.9 kg)をゆっくりと充填した。内容物を0 に冷却し、熟成させ、次いで濾過し、tert-ブチルメチルエーテル(32.7 kg)ですすぎ、40 で乾燥させることによって、17.2 kgのジ-tert-ブチル{6-[8-(4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカルボネートを得た。

30

LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 644.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.71 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 1.46 (s, 18H).

## 【0228】

6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート(実施例2)

40

## 【0229】

水(12部)中のジ-tert-ブチル{6-[8-(4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル]ピラジン-2-イル}イミドジカルボネート(225 g、0.35モル、1モル当量)のスラリーに、硫酸(3.1部、6.99モル、20モル当量)の水(5部)溶液を加えた。反応物を約40 に加熱し、この温度で約4時間攪拌し、この時点で反応が完了したとみなされる。反応混合物を約22 に冷却し、アセトン(3部)を入れ、炭酸ナトリウム(4.1部、8.75モル、25.0モル当量)の水(15部)溶液を加えた。生成したスラリーを濾過し、湿性ケーキを水で少しずつ(4×1部)洗浄し、次いでt

50

ert - ブチルメチルエーテル (4部) で洗浄した。湿性ケーキ (実施例 2 遊離塩基) を約 60 で乾燥させた。2 - プロパノール (2.3部) 中の乾燥させた実施例 2 の遊離塩基のスラリーに、コハク酸 (単離した実施例 2 の遊離塩基に基づく: 0.43部、1.6モル当量) の 2 - プロパノール (15部) 溶液を加えた。生成したスラリーを約 40 に加熱し、この温度で約 2 時間攪拌し、次いで約 22 に冷却し、これに続いて約 16 時間攪拌した。スラリーを約 22 で濾過し、湿性ケーキを 2 - プロパノール (5部) で洗浄し、約 60 で乾燥させることによって、生成物を得た。

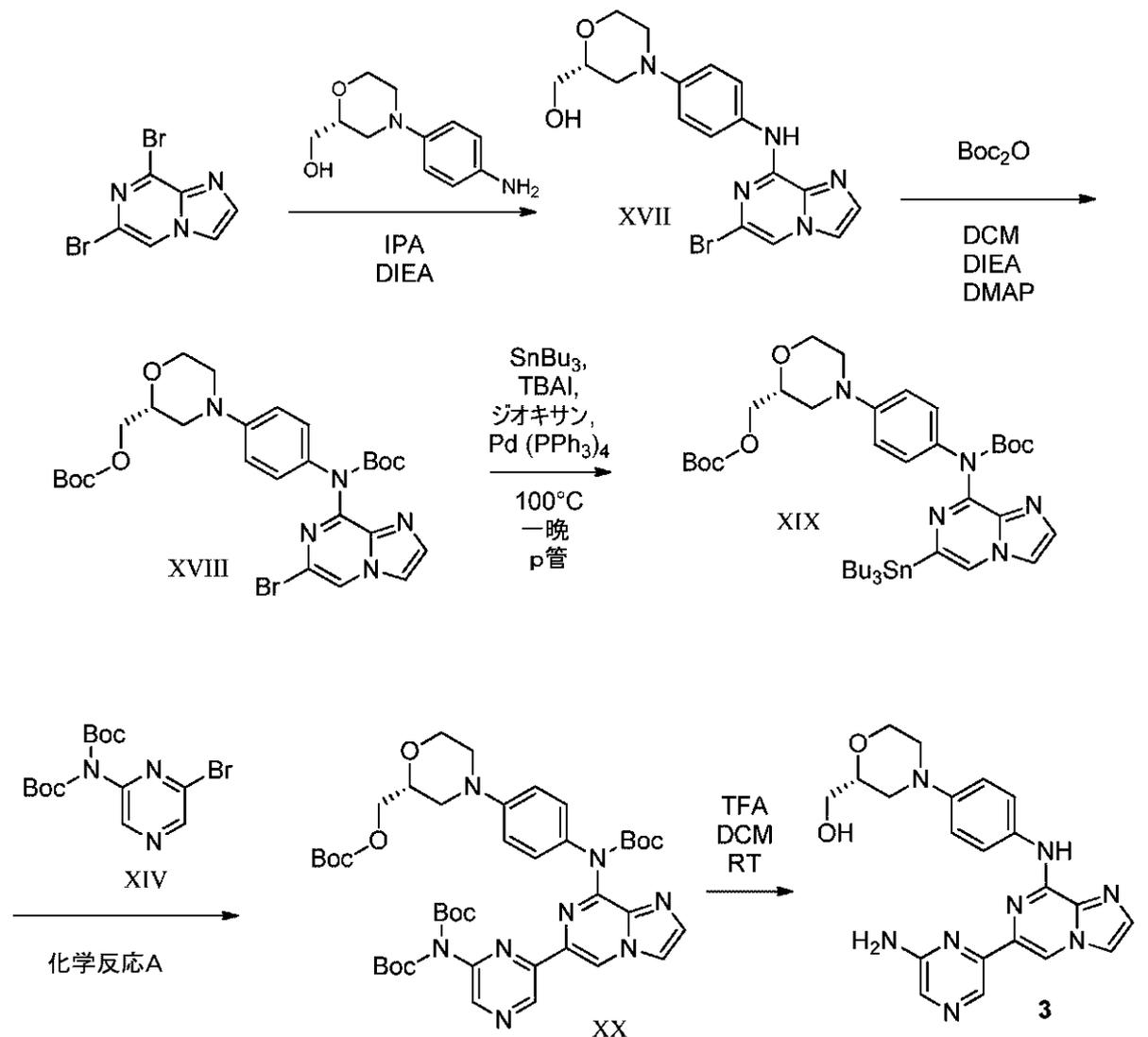
LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 620.65. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz d<sub>6</sub>-DMSO): 12.2 (broad s, 1.5H), 9.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.52 (dd, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.40 (m, 10H).

【0230】

(実施例 3)

(R) - (4 - (4 - ((6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) アミノ) フェニル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (3) の調製

【化 2 4】



(R) - (4 - (4 - ((6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) ア

ミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノールXVII:冷却器を備えた250 mL丸底フラスコ内に、6,8-ジプロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン(2000 mg、7.22 mmol)を入れ、30 mLのイソプロパノールを加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.52 mL、14.44 mmol)および(R)-(4-(4-アミノフェニル)モルホリン-2-イル)メタノール(1504.12 mg、7.22 mmol)を加えた。反応物を一晩加熱還流した(油浴95)。反応物を冷却し、沈殿物を濾取し、イソプロパノールで洗浄し、これに続いてヘキサンで洗浄することによって、所望の化合物XVIIを得た。

【0231】

(R)-tert-ブチル(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)カルバメートXVIII:250 mL丸底フラスコ内に、(R)-(4-(4-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノールXVII(2.80 g、6.9 mmol)を入れ、DCMを加え、これに続いてトリエチルアミン(2.9 mL、2.1 g、20.8 mmol)、DMAP(63 g、0.52 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(3.8 g、17.3 mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌し、次いでDCMおよび水で希釈し、分離し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー:ISCO 40 gシリカ(25 gシリカローダーを備え、0~100% EtOAc/ヘキサンで溶出)で精製し、化合物XVIIIを得た。

【0232】

(R)-tert-ブチル(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)(6-(トリブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメートXIX:実施例の中間体1.01の類似の方法に従い、(R)-tert-ブチル(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)カルバメートXVIIIを反応させることによって、(R)-tert-ブチル(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)(6-(トリブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメートXIXを得た。

【0233】

(R)-tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)カルバメートXX:実施例2に記載されているような化学反応Aの類似の方法に従い、(R)-tert-ブチル(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)(6-(トリブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメートXIXを、2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-6-プロモピラジンXIVと反応させることによって、所望の化合物(R)-tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)カルバメートXXを得た。

【0234】

(R)-(4-(4-(6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール(3):DCM中(R)-tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)モルホリノ)フェニル)カルバメートXX(460 mg、0.56 mmol)を丸底フラスコに加え、TFA(1.29 mL、16.85 mmol)を加えた。約5時間の攪拌後、反応は部

10

20

30

40

50

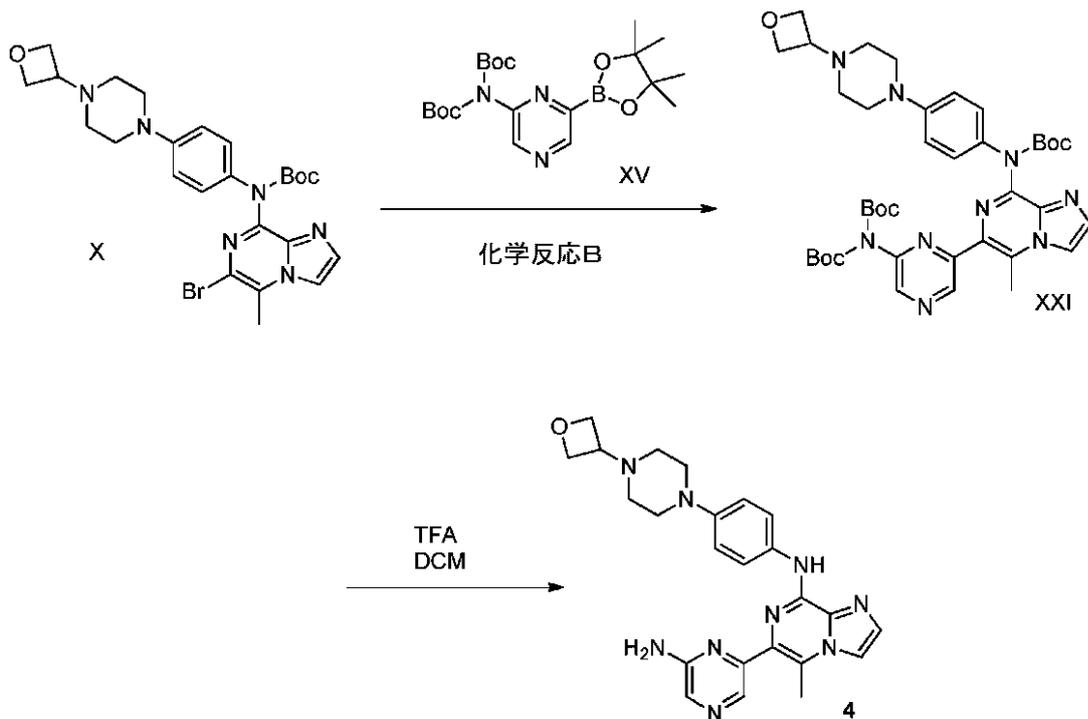
分的に完了した。追加の10当量のTFAを加え、一晚攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。10%のMeOH/DCM(約100mL)および飽和水性炭酸水素ナトリウムを加え、15分間攪拌し、分離し、約100mLの10%MeOH/DCMで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させた。生成した固体をDCMと共に摩砕し、濾過により固体を収集し、真空下で乾燥させることによって、化合物3を得た。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 419.2. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz d<sub>6</sub>-DMSO): 9.57(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.13(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.90(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.62(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.93(m, 2H), 6.49(s, 2H), 4.78(t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.87(m, 1H), 3.71 - 3.36(m, 7H), 2.63(td, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.37(dd, J = 12.1, 10.5 Hz, 1H). 化合物の対応する(S)異性体、またはラセミ混合物を、(S)-(4-(4-アミノフェニル)モルホリン-2-イル)メタノールまたは(4-(4-アミノフェニル)モルホリン-2-イル)メタノールのラセミ混合物を第1のステップでそれぞれ使用して、同様に調製する。

【0235】

(実施例4)

6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(4)の調製

【化25】



tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXXI: 実施例2に記載されている化学反応Bの方法に従い、tert-ブチル(6-プロモ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXをXVと反応させることによって、所望の化合物XXIを得た。

## 【0236】

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン (4) : 実施例 2 に記載されている類似の方法により、化合物 tert - ブチル (6 - (6 - (ピス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート XXI を脱保護することによって、所望の化合物 4 を得た。LCMS - ESI + (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> : 458.32. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub> - DMSO) : 9.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.6 - 4.4 (dt, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.1 (t, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.4 (t, 4H).

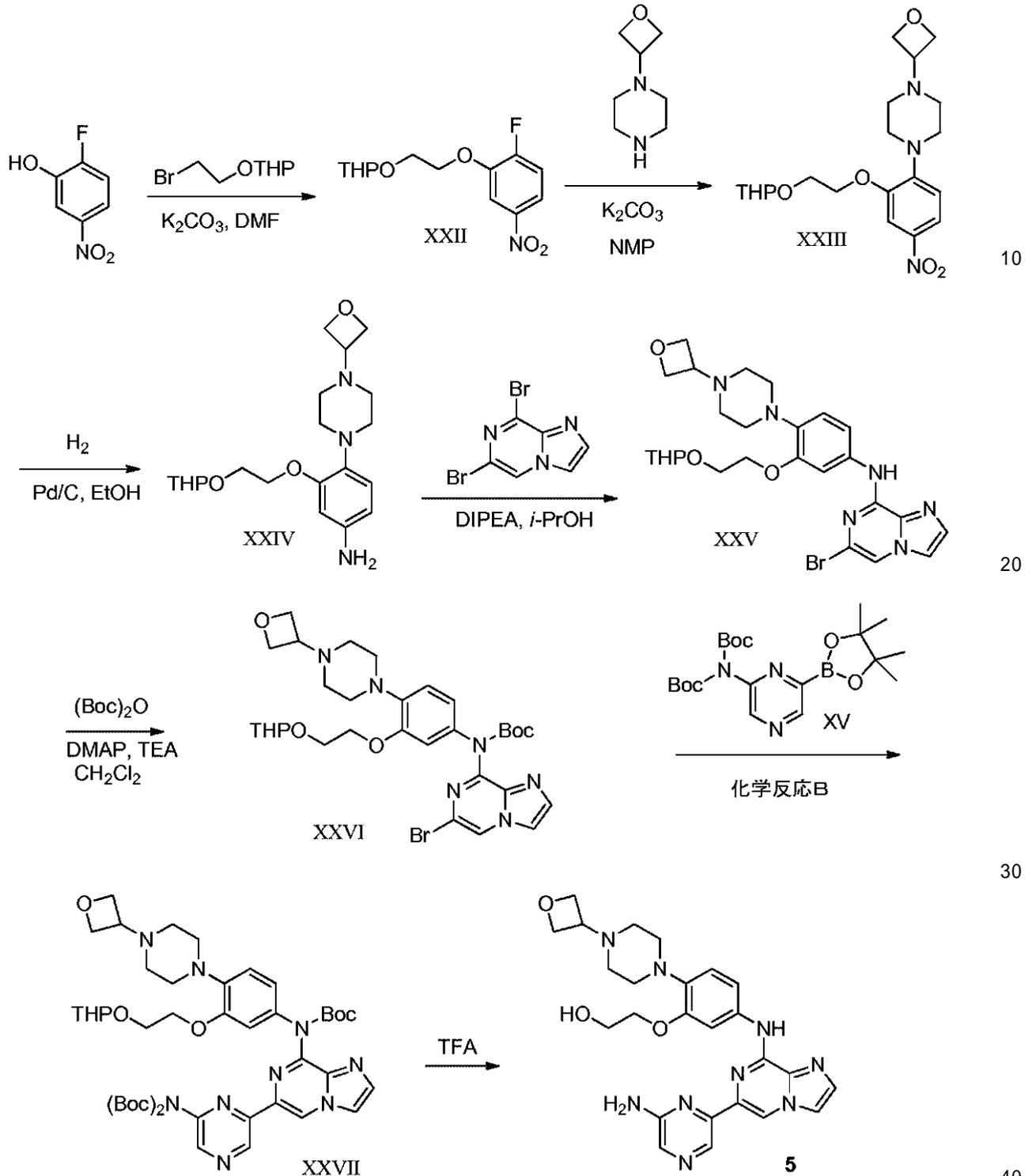
10

## 【0237】

(実施例 5)

2 - (5 - ((6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノキシ) エタノール (5) の調製

## 【化 2 6】



2 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェノキシ ) エトキシ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン X X I I : DMF ( 5 0 m L ) 中の 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール ( 4 g 、 2 5 m m o l ) 、 2 - ( 2 - ブロモエトキシ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン ( 4 . 4 m L 、 2 8 m m o l ) および炭酸カリウム ( 4 . 2 g 3 0 m m o l ) の混合物を 5 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、E t O A c および  $H_2O$  で希釈した。水層を分離し、E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を  $H_2O$  ( DMF を除去するために 5 x ) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。生成した残渣を、1 0 0 % ヘキサン - 1 : 1 ヘキサン : E t O A c の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー I S C O R f ( 4 0 g カラム ) で精製することによって、2 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェノキシ ) エトキシ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン X X I I を得た。

10

20

30

40

50

## 【0238】

1 - (4 - ニトロ - 2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン XXIII : NMP (6 mL) 中の 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロフェノキシ) エトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン XXI (1550 mg、5.43 mmol)、1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン (772 mg、5.43 mmol) および炭酸カリウム (1126.41 mg、8.15 mmol) の混合物を 100 で 8 時間攪拌した。水層を分離し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、H<sub>2</sub>O (NMP を除去するために 5 x) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。生成した残渣を、100% DCM - 60 : 35 : 5 DCM : Et<sub>2</sub>O : MeOH の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィ - ISCO Rf (24 g カラム) で精製することによって、1 - (4 - ニトロ - 2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン XXIII を得た。

10

## 【0239】

4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) アニリン XXIV : 500 mL Parr 水素添加ビンの中で、エタノール (50 mL) 中の 1 - (4 - ニトロ - 2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン XXIII (2100 mg、5.1 mmol) の懸濁物に、10% Pd/C (50% 湿性、390 mg 乾燥重量) を加えた。ビンから気体を排気し、気圧 50 psi まで水素気体を充填し、Parr 水素添加装置上で、室温で 2 時間振盪した。反応混合物を濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮することによって、4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) アニリン XXIV を得た。

20

## 【0240】

6 - ブロモ - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン XXV : 4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) アニリン XXIV (619 mg、2.17 mmol) および 6, 8 - ジブプロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン (601 mg、2.2 mmol) の IPA (15 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.95 mL、5.43 mmol) を加えた。混合物を 110 で 16 時間攪拌した。この後、DCM (10 mL) および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) を加えた。水層を分離し、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。生成した残渣を、100% DCM - 60 : 35 : 5 DCM : Et<sub>2</sub>O : MeOH の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィ - ISCO Rf (24 g カラム) で精製することによって、6 - ブロモ - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン XXV を得た。

30

40

## 【0241】

tert - ブチル (6 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) カルバメート XXVI : 中間体実施例 1.01 (III から IV への変換) に記載されている類似の方法に従い、6 - ブロモ - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン XXV (1.2 g、2.4 mmol) を反応させることによって、tert - ブチル (6 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ((テト

50

ラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) カルバメート X X V I を得た。

【 0 2 4 2 】

tert - ブチル ( 6 - ( 6 - ( ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) フェニル ) カルバメート X X V I I : 実施例 2 に記載されている化学反応 B の方法に従い、 tert - ブチル ( 6 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) フェニル ) カルバメート X X V I を X V と反応させることによって、所望の化合物 tert - ブチル ( 6 - ( 6 - ( ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) フェニル ) カルバメート X X V I I を得た。

10

【 0 2 4 3 】

2 - ( 5 - ( ( 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) アミノ ) - 2 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェノキシ ) エタノール ( 5 ) : 実施例 2 に記載されている類似の方法により、化合物 tert - ブチル ( 6 - ( 6 - ( ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ( 4 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) フェニル ) カルバメート X X V I I ( 3 1 3 m g 、 0 . 3 5 m m o l ) を脱保護することによって、2 - ( 5 - ( ( 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) アミノ ) - 2 - ( 4 - ( オキサタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェノキシ ) エタノール ( 5 ) を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : 5 0 4 . 3 . <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9 . 5 2 ( s , 1 H ) , 8 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 1 4 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 7 4 - 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 6 . 9 0 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 2 H ) , 5 . 7 4 ( s , 1 H ) , 4 . 8 6 - 4 . 7 6 ( m , 1 H ) , 4 . 5 0 ( d t , J = 2 5 . 6 , 6 . 3 H z , 4 H ) , 4 . 0 4 ( t , J = 5 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 7 3 ( q , J = 5 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 5 1 - 3 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 0 2 ( s , 4 H ) , 2 . 4 0 ( s , 4 H ) .

20

30

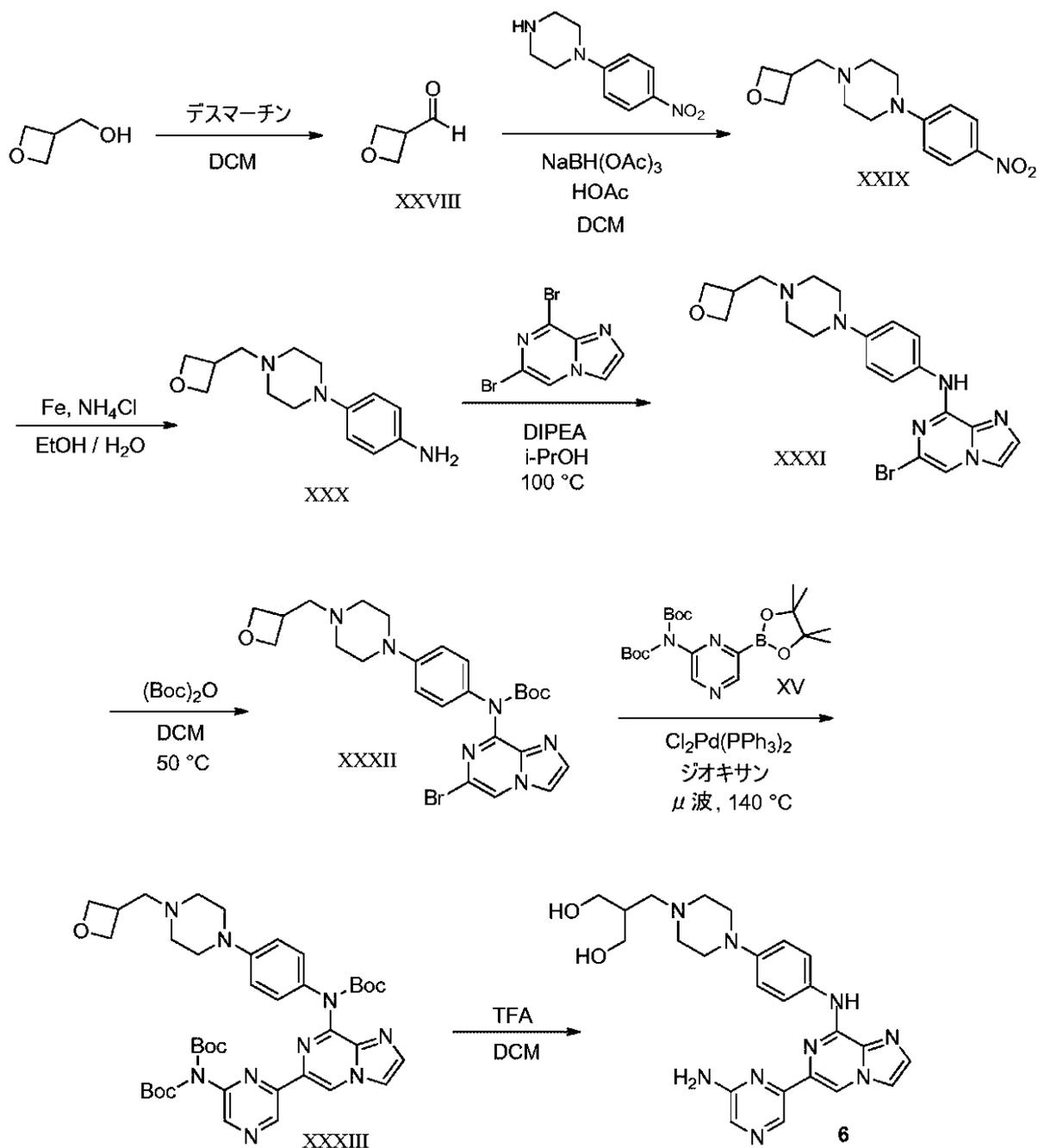
【 0 2 4 4 】

( 実施例 6 )

2 - ( ( 4 - ( 4 - ( ( 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) アミノ ) フェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) プロパン - 1 , 3 - ジオール ( 6 ) の調製

40

## 【化27】



10

20

30

オキセタン-3-カルボアルデヒドXXVIIII: 攪拌子を備えた丸底フラスコに、オキセタン-3-イルメタノール(2.00g、22.7mmol)をDCM(50mL)に溶解させ、デスマーチンペルヨージナン(10.67g、28.38mmol)を一度に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を、セライトを通して濾過し、DCM(3mL×5)で洗浄した。濾液を除去し、真空中で濃縮し、生成した粗製のオキセタン-3-カルボアルデヒドXXVIIIIを次のステップで直接使用した。

40

## 【0245】

1-(4-ニトロフェニル)-4-(オキセタン-3-イルメチル)ピペラジンXXIXX: 攪拌子を備えた丸底フラスコに、オキセタン-3-カルボアルデヒドXXVIIII(0.977g、11.35mmol)、DCM(100mL)中の1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン(1.18g、5.68mmol)、およびDCM(2mL)中のHOAc(1.70g、28.38mmol)を加えた。5分後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(24.06g、113.05mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌した。大部分の揮発性物質を真空中で除去した。DCM(200mL)を加え、これに続いて

50

NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (20 mL) を加え、生成した混合物を 20 分間攪拌した。有機相を分離し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (20 mL × 3)、ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH : DCM = 0 : 100 から 5 : 95 から 25 : 75) に通すことによって、所望の化合物 XXXI を得た。

## 【0246】

4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) アニリン XXX : 攪拌子を備えた丸底フラスコに、1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン XXXI (3.20 g、11.54 mmol)、エタノール (60 mL) および水 (60 mL) を加えた。鉄 (4.51 g、80.77 mmol) およびアンモニウムクロリド (4.32 g、80.77 mmol) の添加に続いて、反応混合物を 80 で 1 時間加熱し、次いでセライトを通して濾過し、DCM (5 mL × 5) で洗浄した。生成した濾液を DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (20 mL × 2)、ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮した。所望の 4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) アニリン XXX が得られた。

10

## 【0247】

6 - プロモ - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン XXXI : 攪拌子を備えた密閉管に、4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) アニリン XXX (1.19 g、4.81 mmol)、6, 8 - ジプロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン (1.33 g、4.81 mmol)、イソプロパノール (24.1 mL)、およびジイソプロピルエチルアミン (1.37 g、10.58 mmol) を加え、反応混合物を 100 で一晩加熱した。大部分の溶媒を真空中で除去し、DCM (200 mL) を混合物に加えた。溶液を H<sub>2</sub>O (20 mL × 2)、ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。生成した残渣をシリカゲルカラム (MeOH : DCM = 5 : 95) に通すと、薄赤色の固体が所望の化合物 XXXI、0.692 g として得られた。

20

## 【0248】

tert - ブチル (6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (1 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 4 - イル) フェニル) カルバメート XXXII : 攪拌子を備えた丸底フラスコに、6 - プロモ - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン XXXI (560 mg、1.27 mmol)、DCM (11 mL)、二炭酸ジ - tert - ブチル (414.4 mg、1.90 mmol)、およびトリエチルアミン (640.5 mg、6.33 mmol) を加えた。反応混合物を 50 で一晩加熱した。DCM (200 mL) を加え、生成した溶液を水 (20 mL × 2)、ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーにより、黄色の固体として所望の化合物 XXXII を得た。

30

## 【0249】

tert - ブチル (6 - (6 - (ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート XXXIII : 攪拌子を備えた丸底フラスコに、tert - ブチル (6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート XXXII (150 mg、0.276 mmol)、DME (2.3 mL) 中の N, N - ビス Boc 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - アミン XV (255.8 mg、0.607 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16.0 mg、0.14 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.0 N、0.91 mL、0.91 mmol)、および DME (2 mL) を加えた

40

50

。混合物を75 で2加熱し、次いでDCM(200 mL)を加え、生成した混合物を水(30 mL x 3)、ブライン(30 mL x 1)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムでの精製(MeOH:DCM=5:95)によって、所望の化合物XXXXIIを得た。

【0250】

2-(4-(4-(6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール(6):tert-ブチル(6-(6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)(4-(4-(オキサタン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートXXXXII(250 mg、0.33 mmol)のDCM(30 mL)溶液に、TFA(940.3 mg、8.25 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で一晩撹拌した。さらなるTFA(752.2 mg、6.60 mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。大部分の溶媒を真空中で除去し、DCM(200 mL)およびNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(30 mL)を加え、生成した混合物を30分間撹拌した。有機相を分離し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(20 mL x 4)、ブライン(20 mL x 1)で洗浄した。水相をDCM(30 mL x 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL x 1)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中除去した。粗材料をISCOカラム、MeOH:DCM=0:100から5:95から7.5:92.5から25:75で精製することによって、所望の化合物を溶出した。二つの化合物が得られたが、最初の化合物はオキサタン化合物であり、他方の化合物は所望の化合物6である。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 476. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9.51(s, 1 H), 8.60(s, 1 H), 8.49(s, 1 H), 8.14(d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.95(d, J = 9 Hz, 2 H), 7.90(s, 1 H), 7.64(s, 1 H), 6.99(d, J = 9 Hz, 2 H), 6.48(s, 2 H), 4.51(broad s, 2 H), 3.43(d, J = 6 Hz, 4 H), 3.12(broad m, 4 H), 2.54(broad m, 4 H), 2.34(d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.83(m, 1 H).

【0251】

(実施例7)

2-(5-(6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール(7)の調製



- ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) アミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 - イル) - 3 - メチルピラジン - 2 - イル) カルバメート XXXV : マイクロ波バイアルに、tert - ブチル tert - ブトキシカルボニル ( 6 - ( 8 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) アミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 - イル) - 3 - クロロピラジン - 2 - イル) カルバメート XXXIV ( 258 mg、0.28 mmol )、メチルボロン酸 ( 503 mg、8.4 mmol )、炭酸ナトリウム ( 0.8 mL、H<sub>2</sub>O 中 1 M ) 中の Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 32 mg、0.03 mmol ) および DME ( 2.5 mL ) を入れた。混合物を 150 で 20 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、DCM および H<sub>2</sub>O で希釈した。水層を分離し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成した残渣を、100% DCM - 100% 75 / 18 / 7 DCM / Et<sub>2</sub>O / MeOH の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー ISCO Rf ( 4 g カラム ) で精製することによって、所望の化合物 tert - ブチル tert - ブトキシカルボニル ( 6 - ( 8 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) アミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 - イル) - 3 - メチルピラジン - 2 - イル) カルバメート XXXV を得た。

10

## 【 0 2 5 3 】

2 - ( 5 - ( ( 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル) アミノ) - 2 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノキシ) エタノール ( 7 ) : tert - ブチル tert - ブトキシカルボニル ( 6 - ( 8 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) フェニル) アミノ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 - イル) - 3 - メチルピラジン - 2 - イル) カルバメート XXXV ( 165 mg、0.18 mmol ) の DCM ( 2.2 mL ) 溶液に、TFA ( 1.1 mL、0.11 mmol ) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を 9 : 1 DCM : MeOH および H<sub>2</sub>O で希釈した。水層を分離し、9 : 1 DCM : MeOH で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成した残渣を、100% 75 / 18 / 7 DCM / Et<sub>2</sub>O / MeOH - 100% 70 / 20 / 10 DCM / Et<sub>2</sub>O / MeOH の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製することによって、所望の化合物 2 - ( 5 - ( ( 6 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル) アミノ) - 2 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェノキシ) エタノール ( 7, 56 mg、59% ) を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m/z ) : [ M+H ]<sup>+</sup> : 518.2. <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9.49 ( s, 1H ), 8.56 ( s, 1H ), 8.44 ( s, 1H ), 8.13 ( d, J = 1.1 Hz, 1H ), 7.85 - 7.66 ( m, 2H ), 7.62 ( d, J = 1.1 Hz, 1H ), 6.90 ( d, J = 8.6 Hz, 1H ), 6.25 ( s, 2H ), 4.87 - 4.77 ( m, 1H ), 4.50 ( dt, J = 25.2, 6.3 Hz, 4H ), 4.04 ( t, J = 5.1 Hz, 2H ), 3.74 ( q, J = 5.2 Hz, 2H ), 3.51 - 3.39 ( m, 1H ), 3.10 - 2.95 ( m, 4H ), 2.45 - 2.35 ( m, 4H ), 2.34 ( s, 3H ) . 代わりに、化合物 XXXIV は、直接このステップに送り、同様に脱保護することによって、5 - クロロピラジン置換類似体を得ることができた。

20

30

40

## 【 0 2 5 4 】

モノメシレートおよびスクシネート形態

50

本明細書の実施例2の化合物のモノメシレート(MSA)およびスクシネート形態のX線粉末回折(XRPD)分析を、銅放射線(Cu K $\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ )を使用して、回折計(PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)で行った。ゼロバックグランドプレートを備えたアルミニウムホルダーの中央に粉末状試料を堆積させることによって、分析のために試料を調製した。45 kVの電圧および40 mAのアンペア数で発生器を動作させた。使用したスリットは、Sollier 0.02 rad、抗分散1.0°、および発散であった。試料回転速度は2秒であった。2~40° 2 $\theta$ でスキャンを実施した。データ分析をX'Pert Highscoreバージョン2.2c(PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)およびX'Pertデータ

10  
ビューアーバージョン1.2d(PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)で実施した。以下のような機器設定を使用して、モノMSA形態I&IIに対するXRPDパターンを得た。45 kV、40 mA、Cu K $\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 、スキャン範囲2~40°、ステップサイズ0.0167°、カウンティング時間: 15.875 s。以下のような機器設定を使用して、スクシネート形態I&IIに対するXRPDパターンを得た。45 kV、40 mA、Cu K $\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 、スキャン範囲2~40°、ステップサイズ0.0084°、カウンティング時間: 95.250 s。

【0255】

実施例2の化合物のモノメシレート(MSA)およびスクシネート形態の<sup>1</sup>H NMR

20  
スペクトルを、7620 AS試料交換器を有するVarian 400-MR 400 MHz機器で収集した。デフォルトプロトンパラメーターは以下のとおりである。スペクトル幅: 14から-2 ppm(6397.4 Hz); リラクゼーション遅延: 1秒; 捕捉時間: 2.5559秒; スキャンまたは繰返しの回数: 8; 温度: 25°C。特に述べられていない限り、試料はジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>中で調製した。Mnovaソフトウェアを使用してオフライン分析を行った。

【0256】

(実施例8)

6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノシ

30  
レート形態I

室温で、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例2)を、11容量のアセトン/H<sub>2</sub>O(36:64 vol.%)に、1モル当量のメタンスルホン酸(MSA)と共に溶解させることによって、メタンスルホン酸(MSA)塩形態Iを調製した。次いで、溶液に19容量のアセトンを1時間にわたり入れ、反応器の内容物を室温で一晩撹拌した。

【0257】

6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノシ

40  
レート形態IのXRPD分析を上に記載されているように行い、以下の表のピークを有する、図1に見られる回折パターンが得られた。

【表 2】

No.	位置 [° 2Th]	相対強度 [%]
1	19.6606	100
2	17.2746	93.07
3	17.8971	69.96
4	21.6306	65.74
5	25.7805	59.16
6	18.7593	51.5
7	13.7252	48.77
8	15.7206	41.91
9	24.7364	38.09
10	18.4345	36.84

10

## 【0258】

一実施形態では6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート形態Iは、XRPDピーク19.7(19.6606)、17.3(17.2746)、17.9(17.8971)、21.6(21.6306)、および25.8(25.7805)で特徴付けることができる。さらなる実施形態では6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート形態Iは、XRPDピーク19.7(19.6606)、17.3(17.2746)、17.9(17.8971)、および21.6(21.6306)で特徴付けることができる。別の実施形態では6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノメシレート形態Iは、XRPDピーク6.0、6.2、8.6、および9.6で特徴付けることができる。

20

## 【0259】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノMSA塩形態IのNMR分析により、図2に見られるNMRスペクトルが得られた。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.57 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.00 - 2.8 (m, 10H), 2.32 (s, 3H).

## 【0260】

示差走査熱量測定(DSC): TA Instruments Q2000 DSC機器を使用して、本明細書で示された実施例のそれぞれに対してDSCを実施した。試料をアルミニウムDSCパンに置き、重量を正確に記録した。パンに蓋をかぶせ、次いで圧着または密閉のいずれかを行った。窒素パーズ下、10 /分の速度で、最終温度の300まで同じ小室を加熱した。インジウムを較正標準として使用した。

40

## 【0261】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンモノMSA塩形態IのDSC分析は、図3において見られる。

## 【0262】

50

熱重量分析 (TGA) : T A Instruments Q5000 TGA機器を使用して、本明細書で示された実施例のそれぞれに対してTGAを実施した。各試料をアルミニウム試料パンに置き、TG炉に挿入した。窒素下、10 /分の速度で、最終温度の300 まで炉を加熱した。TGA炉は、磁気Curieポイント法を使用して校正した。

【0263】

上に記載されているように行われた6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノMSA塩形態IのTGA分析は、図4において見られる。

10

【0264】

(実施例9)

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノメシレート形態II

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノMSA塩形態I (実施例8) を真空オープン内で、約40 でN<sub>2</sub> パージを用いて乾燥させることによって、6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノMSA塩形態IIを調製した。

20

【0265】

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノメシレート形態IIのXRPD分析を上に記載されているように行い、以下の表のピークを有する、図5に見られる回折パターンが得られた。

【表3】

No.	位置 [° 2Th]	相対強度 [%]
1	17.2698	100
2	25.1384	67.84
3	20.4423	63.66
4	19.5732	62.11
5	18.5264	50.36
6	17.7884	50.07
7	21.6273	45.52
8	15.2397	44
9	6.855	35.01
10	13.65	26

30

【0266】

—実施形態では6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノメシレート形態IIは、XRPDピーク17.3 (17.2698)、25.1 (25.1384)、20.4 (20.4423)、19.6 (19.5732)、および18.5 (18.5264) で特徴付けることができる。追加の実施形態では、6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミンモノメシレート形態IIは、XRPDピーク17.3 (17.2698)、25.1 (25.1384)、20.4 (20.4423)、および19.6 (19.5732) で特徴付けることができる。別の実施形態では6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a]

40

50

ピラジン - 8 - アミンモノメシレート形態 I I は、X R P D ピーク 6 . 1、6 . 9、1 1 . 0、および 1 3 . 6 で特徴付けることができる。

【 0 2 6 7 】

上に記載されているように行われた 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンモノ M S A 塩形態 I I の N M R 分析により、図 6 において見られる N M R スペクトルが得られた。

$^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 3 ( s , 1 H ) , 8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 8 . 1 9 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 0 2 - 7 . 9 5 ( m , 2 H ) , 7 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 1 3 - 7 . 0 6 ( m , 2 H ) , 4 . 8 5 - 4 . 7 2 ( m , 4 H ) , 4 . 5 3 - 4 . 4 5 ( m , 1 H ) , 4 . 3 0 - 2 . 7 5 ( m , 1 0 H ) , 2 . 3 4 ( s , 3 H ) .

10

【 0 2 6 8 】

上に記載されているように行われた 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンモノ M S A 塩形態 I I の D S C 分析は、図 7 において見られる。

【 0 2 6 9 】

上に記載されているように行われた 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンモノ M S A 塩形態 I I の T G A 分析は、図 8 において見られる。

20

【 0 2 7 0 】

( 実施例 1 0 )

6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I

最初に T H F 中に 1 . 6 モル当量のコハク酸を溶解させ、次いでこの酸性溶液を 6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンに充填することによって、6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I を調製した。次いで、磁気攪拌棒を用いて、この材料を室温で一晩攪拌した。

30

【 0 2 7 1 】

6 - ( 6 - アミノピラジン - 2 - イル ) - N - ( 4 - ( 4 - ( オキシタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I の X R P D 分析を上に記載されているように行い、以下の表のピークを有する、図 9 に見られる回折パターンが得られた。

40

【表 4】

No.	位置 [° 2Th.]	相対強度 [%]
1	16.5	100
2	24.5	38.64
3	17.7	9.27
4	28.4	8.68
5	21.8	7.57
6	8.0	6.53
7	23.1	4.59
8	12.1	4.38
9	8.3	3.78
10	27.1	3.65

10

## 【0272】

－実施形態では6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態Iは、XRPDピーク16.5、24.5、17.7、28.4、および21.8で特徴付けることができる。別の実施形態では6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態Iは、XRPDピーク16.5、24.5、8.0および8.3で特徴付けることができる。

20

## 【0273】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態IのNMR分析により、図10に見られるNMRスペクトルが得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.12 (s, 2H), 9.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.13 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.40 (s, 10H).

30

## 【0274】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態IのDSC分析は、図11において見られる。

## 【0275】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態IのTGA分析は、図12において見られる。

40

## 【0276】

IPA、アセトン、および2-MeTHFを溶媒として使用して、6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態Iを調製するためのプロセスもまた繰り返した。

## 【0277】

(実施例11)

50

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I I

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミン遊離塩基に 10 . 0 部の 2 - プロパノールを充填し、これに続いて急速に攪拌してスラリーを形成した。2 - プロパノール ( 15 部 ) 中のコハク酸 ( 0 . 43 部、1 . 6 モル当量 ) の別の溶液を周囲温度で調製し、スラリーに加えた。次いで、生成したスラリーを周囲温度で約 1 日攪拌した。2 - プロパノール ( 3 部 ) 中のコハク酸 ( 0 . 09 部、0 . 3 モル当量 ) の別の溶液をスラリーに加え、生成したスラリーを周囲温度で約 2 日間攪拌した。2 - プロパノール ( 8 部 ) 中のコハク酸 ( 0 . 27 部、1 . 0 モル当量 ) の追加の溶液を周囲温度で調製し、スラリーに加え、生成したスラリーを約 2 日間攪拌した。次いで、内容物の温度を 40 に調節し、スラリーを約 2 時間攪拌した。次いで、内容物を周囲温度に戻し、約 16 時間攪拌した。次いで、生成したスラリーを濾過し、2 - プロパノール ( 7 . 0 部 ) ですすぎ、60 で乾燥させた。

【 0 2 7 8 】

6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I I の X R P D 分析を上に記載されているように行い、以下の表のピークを有する、図 13 に見られる回折パターンが得られた。

【表 5】

No.	位置 [° 2Th.]	相対強度 [%]
1	24.9821	100
2	16.3186	38.39
3	21.952	18.44
4	7.8958	17.62
5	7.5828	6.9
6	28.5998	6.52
7	11.3329	5.73
8	30.8568	5.48
9	28.0273	5.21
10	21.5026	4.73

【 0 2 7 9 】

一実施形態では 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I I は、X R P D ピーク 25 . 0 ( 24 . 9821 )、16 . 3 ( 16 . 3186 )、22 . 0 ( 21 . 952 )、7 . 9 ( 7 . 8958 )、および 7 . 6 ( 7 . 5828 ) で特徴付けることができる。さらなる実施形態では、6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I I は、X R P D ピーク 25 . 0 ( 24 . 9821 )、16 . 3 ( 16 . 3186 )、7 . 9 ( 7 . 8958 )、および 7 . 6 ( 7 . 5828 ) で特徴付けることができる。

【 0 2 8 0 】

上に記載されているように行われた 6 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - アミンスクシネート形態 I I の N M R 分析により、図 14 に見られる N M R スペクトルが得られた。

<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 12 . 13 ( s , 2 H ) , 9 . 48 ( s , 1 H ) , 8 . 58 ( s , 1 H ) , 8 . 47 z ( s , 1 H ) , 8 . 12 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 97 - 7

10

20

30

40

50

. 86 (m, 3H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.40 (s, 10H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

#### 【0281】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態IIのDSC分析は、図15において見られる。

10

#### 【0282】

上に記載されているように行われた6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンスクシネート形態IIのTGA分析は、図16において見られる。

#### 【0283】

##### 生物学の実施例

##### (実施例12)

##### 高生産性Syk生化学的アッセイ

20

KinEASE (Cisbio)、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動法 (TR-FRET) イムノアッセイを使用して、Syk活性を測定した。このアッセイでは、XL665標識したペプチド基質のリン酸化をSyk-触媒する。ユウロピウムコンジュゲートホスホ-チロシンに特異的な抗体は、生成したリン酸化ペプチドに結合する。2ステップエンドポイントアッセイにおいて、ユウロピウムをドナーとして用い、XL665をアクセプターとして用いて、リン酸化ペプチドの形成をTR-FRETで定量した。手短に言えば、DMSOで連続的に希釈された試験化合物を、Echo550アコースティックリキッドディスペンサー (Labcyte (登録商標)) を使用して、Corningの白色の低容量非結合384ウェルプレートに送達した。Multi-Flo (Bio-Tek Instruments) を使用してSyk酵素および基質をアッセイプレートに分配した。5  $\mu$ Lの標準的反応混合物は、反応物緩衝液 (50 mM Hepes, pH 7.0、0.02% NaN<sub>3</sub>、0.1% BSA、0.1 mM オルトバナジン酸塩、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.025% NP-40) 中の20  $\mu$ M ATP、1  $\mu$ M ビオチン化ペプチド、0.015 nMのSykを含有した。室温で30分間のインキュベーション後、5  $\mu$ LのStop and Detect Solution (十分なEDTAを含有する50 mM Hepes pH 7.0 検出緩衝液中の1:200ユウロピウムクリプテート標識した抗リン酸化ペプチド抗体溶液および125 nMのストレプトアビジン (streptavidin) - XL665トレイサー) を加えた。次いで、このプレートを室温で120分間さらにインキュベートし、340 nm / 615 nm / 665 nmでの励起/発光/FRET発光をそれぞれ用いて、Envision 2103 Multilabeledリーダー (PerkinElmer) を使用して読み取りを行った。615 nmおよび665 nm発光波長での蛍光強度を比 (665 nm / 615 nm) として表現した。阻害率を以下の通り計算した。

30

40

$$\% \text{阻害} = 100 \times (\text{比}_{\text{試料}} - \text{比}_{0\% \text{阻害}}) / (\text{比}_{100\% \text{阻害}} - \text{比}_{0\% \text{阻害}})$$

式中、0.1% DMSO (0% 阻害) は陰性対照であり、1  $\mu$ M K252a (100% 阻害) を陽性対照として使用した。実施例1~7の化合物の活性が以下の表に提供されており、これらは、化合物が50 nM未満のIC<sub>50</sub>を有するSyk阻害剤であることを実証している。

【表 6】

実施例番号:化合物名	Syk IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1:6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	6.2
実施例2:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	13.5
実施例3:(R)-4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール	13.3
実施例4:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	44
実施例5:2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	12.2
実施例6:2-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	14.5
実施例7:2-(5-((6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	8.7

10

## 【 0 2 8 4 】

( 実施例 1 3 )

3 8 4 - ウェル H T B S 全血 C D 6 3 好塩基球 アッセイ

20

ヒト全血好塩基球細胞アッセイ(25%血液)におけるCD63の発現により測定される好塩基球の活性化の減少に関してSyk活性を評価した。Flow CASTキット(Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Switzerland)を使用して、軽微な修正付きで製造業者により提供されたプロトコルに従い、ヒト全血中の好塩基球活性化を測定した。ヘパリン中の新鮮なヒト全血を収集し、同じ日に送った(ALL Cells, Emeryville, CA)。全血試料をDMSO(最終1%)またはDMSO中の段階希釈した化合物のいずれかと共に37°Cで60分間インキュベートした。抗FcεRI mAbを使用して好塩基球を活性化し、抗CD63-FITCおよび抗CCR3-PEで、37°Cで20分間染色した(1ウェル当たり:50μLの全血を113μLの刺激緩衝液、8.5μLの抗FcεRI mAb、8.5μLのAb染色CCR3-PE/CD63-FITCと混合した)。細胞を1000×gで18分間遠心分離し、150μL/ウェルの上清を除去した。赤血球を溶解させ、2回の細胞の溶解:150μL/ウェルの1×溶解緩衝液を用いて細胞ペレットを再度懸濁させ、室温で10分間インキュベートし、1200rpmで5分間遠心分離することで細胞ペレットを収集することにより細胞を固定した。即時のフローサイトメトリー分析または4°Cで一晩のインキュベーション、これに続くフローサイトメトリー分析のいずれかのために、細胞を150μL/ウェルの洗浄緩衝液で2回洗浄し、最終的な容量である75μL/ウェルの洗浄緩衝液中に再度懸濁させた。脱顆粒(好塩基球活性化)を、CCR3陽性細胞上のCD63表面発現により検出した。ゲーティングした好塩基球集団内のCD63陽性細胞の百分率を決定し、DMSO(陰性対照)および対照化合物(陽性対照)に対して正規化した。実施例1~7の化合物の活性が以下の表に提供され、これは、200nM未満のEC<sub>50</sub>で、化合物が好塩基球の活性化の減少に有効であることを実証している。

30

40

【表 7】

実施例番号: 化合物名	CD63 EC <sub>50</sub> (nM)
実施例1:6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	51
実施例2:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	80
実施例3:(R)-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール	63
実施例4:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	157
実施例5:2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	120
実施例6:2-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	128
実施例7:2-(5-((6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	167

10

## 【 0 2 8 5 】

( 実施例 1 4 )

## 動力学的溶解度

20

pH 7.4 のリン酸緩衝液中での化合物の動力学的溶解度を評価した。試験する化合物を 10 mM の濃度でジメチルスルホキシド中に溶解させた。ストック試料、3  $\mu$ l を pH 7.4 のリン酸緩衝液 297  $\mu$ l で希釈した (ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (Sigma - Aldrich D8662)、全モル濃度は 0.149 M および pH 7.43 である)。次いで、振盪しながら、試料を 37 で 24 時間インキュベートし、遠心分離し、アリコートにし、公知の標準的濃度である 0.1 mM と比較して試験した。実施例 1 ~ 7 の化合物の動力学的溶解度が以下の表に提供されており、これは、化合物が pH 7.4 で 90  $\mu$ M 超の動力学的溶解度を有することを実証している。

【表 8】

実施例番号: 化合物名	溶解度 pH 7.4 ( $\mu$ M)
実施例1:6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	95
実施例2:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	95
実施例3:(R)-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール	91
実施例4:6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	100
実施例5:2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	97
実施例6:2-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	99

30

## 【 0 2 8 6 】

( 実施例 1 5 )

## ヒト肝細胞安定性アッセイ

L / hr / kg 単位の予測肝細胞クリアランスとして化合物のヒト血球安定性を評価した。試験する化合物を 200  $\mu$ M に希釈した (4  $\mu$ l の 10 mM DMSO ストックを 196  $\mu$ l の ACN : H<sub>2</sub>O (50 : 50) に入れた)。プロプラノロールを陽性対照として使用し、肝細胞が無いだけの緩衝液を 0% 対照として使用した。これらは、4  $\mu$ l を 891  $\mu$ l の KHB 緩衝液 (In Vitro GRO カタログ番号 Z99074) でさらに

40

50

希釈することによって、2 × 投薬溶液を得た。24 ウェルプレートの各ウェルに対して、250 μl の2 × 投薬溶液を250 μl の肝細胞（1 ウェル当たり、1 × 10<sup>6</sup> 生存細胞/ml）を有する各ウェルに加えるか、または対照試料用のKHBを加えて、インキュベーションの間の最終化合物濃度である1 μMを達成した。最終的な溶媒濃度は0.01% DMSOおよび0.25% ACNであった。培養物プレートをロッカーに配置し、37、5% CO<sub>2</sub> でインキュベートした。試料を0、1、3、および6時間の時点で収集した。LC-MS法を使用して、検量線に対して親化合物の損失を決定した。実施例1～7の化合物の活性が以下の表に提供されており、これは、約0.12 L/hr/kgまたはそれ未満の肝細胞クリアランスを示している。

【表9】

実施例番号: 化合物名	Hheps CL (L/hr/kg)
実施例1: 6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	0.12
実施例2: 6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	0.055
実施例3: (R)-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール	0.09
実施例4: 6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	0.08
実施例5: 2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	0.07
実施例6: 2-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	0.08
実施例7: 2-(5-((6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	0.05

## 【0287】

(実施例16)

公知のSyk阻害剤との比較

実施例8～11のアッセイを使用して、本明細書中に記載されているような化合物を、当技術分野で公知の化合物と比較した。実施例1～7の化合物を、以前に記載された化合物と比較しているデータが以下の表に提供されている。これらの結果から、公知の化合物と比較して、改善されたSykおよびCD63活性、改善された動力的溶解度（少なくとも約9倍高い溶解性）および肝細胞クリアランス（約2分の1以下であるクリアランス）を有する本明細書中に記載されているような化合物は、Syk阻害剤として望ましいことが明白である。よって、改善されたSykおよびCD63阻害活性と、改善された動力的溶解度およびクリアランスとの組合せにより、改善された薬物動態特性を有する、本明細書中に記載されているような疾患を処置するのに有効と予想される化合物が得られる。

10

20

30

【表 10 - 1】

化合物名	Syk IC <sub>50</sub> (nM)	CD63 IC <sub>50</sub> (nM)	溶解度 pH 7.4 ( $\mu$ M)	Hheps CL (単位)
実施例1: 6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	6.2	51	95	0.12
実施例2: 6-(6-アミノピラジン-2-イル)-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	13.5	80	95	0.055
実施例3: (R)-(4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-2-イル)メタノール	13.3	63	91	0.09
実施例4: 6-(6-アミノピラジン-2-イル)-5-メチル-N-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	44	157	100	0.08
実施例5: 2-(5-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	12.2	120	97	0.07
実施例6: 2-((4-(4-((6-(6-アミノピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)プロパン-1,3-ジオール	14.5	128	99	0.08
実施例7: 2-(5-((6-(6-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)エタノール	8.7	167	nd	0.05

10

20

【表 10 - 2】

公知の化合物:				
6-(5-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	31	101	5	0.68
6-(3-アミノフェニル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	188	809	3	0.24
6-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	16	250	5	0.80
6-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	53	734	10	0.90

30

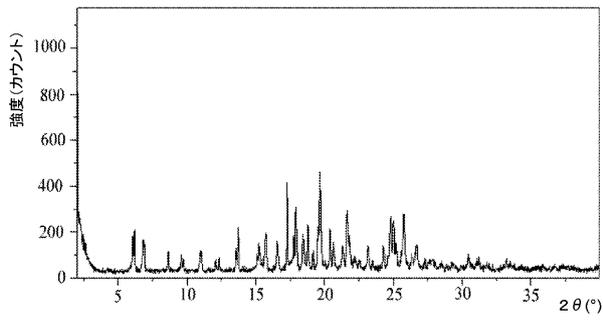
40

## 【0288】

本明細書全体にわたり、様々な特許、特許出願および他の種類の公報（例えば、学術誌論文）が参照されている。これにより、本明細書で引用された全ての特許、特許出願、および公報の開示は、あらゆる目的で、これらの全体が参考として本明細書に援用される。

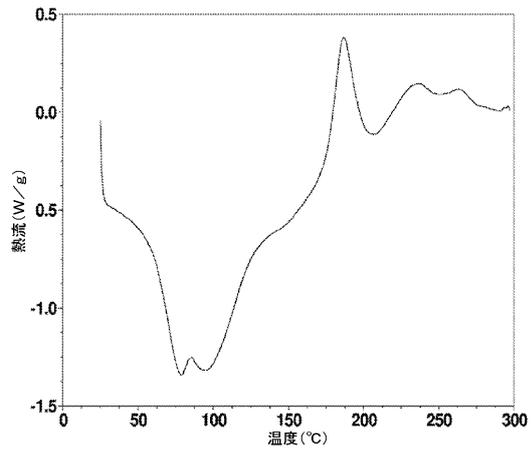
【 図 1 】

FIG. 1



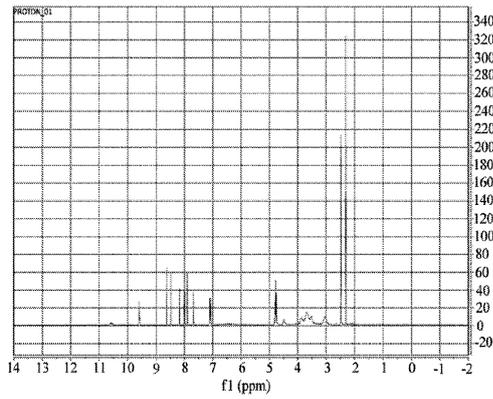
【 図 3 】

FIG. 3



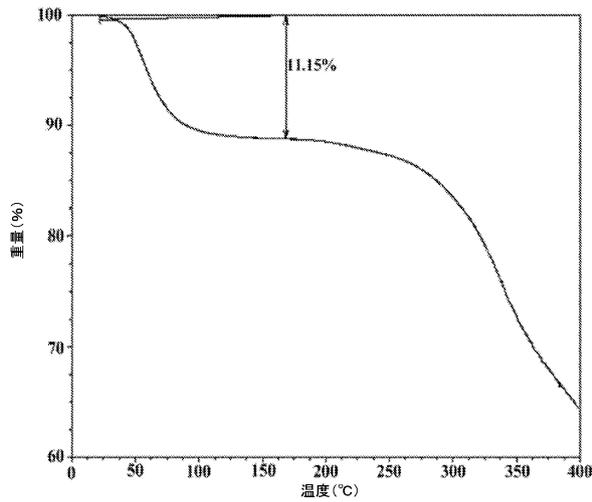
【 図 2 】

FIG. 2



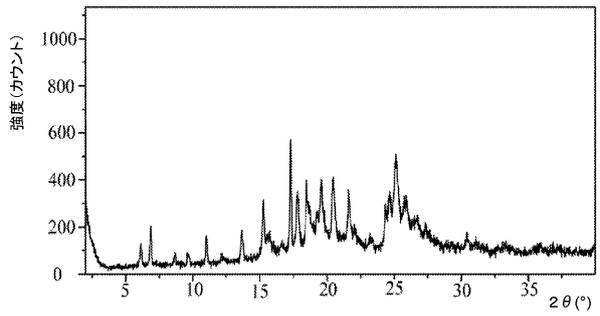
【 図 4 】

FIG. 4



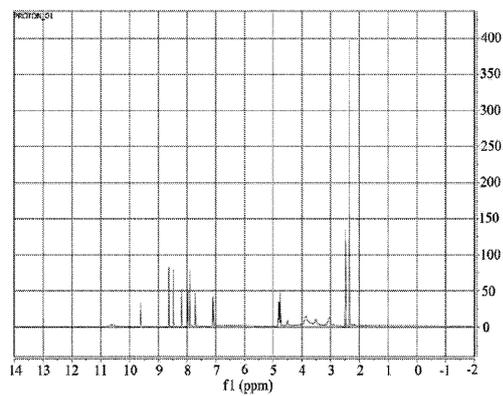
【 図 5 】

FIG. 5



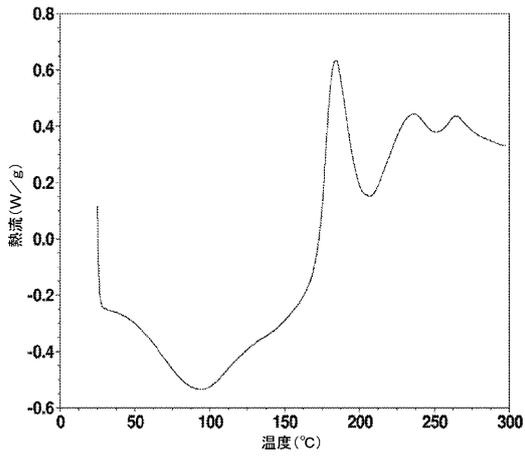
【 図 6 】

FIG. 6



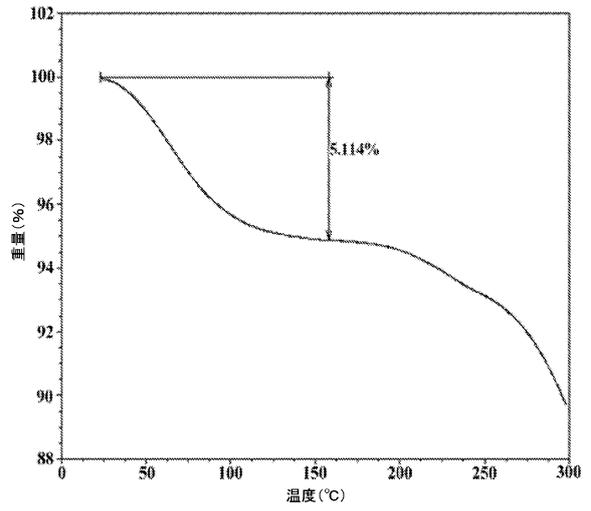
【 図 7 】

FIG. 7



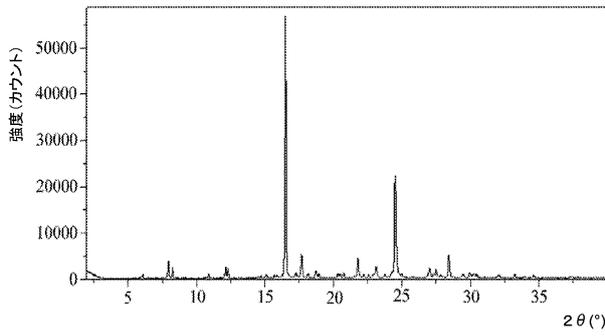
【 図 8 】

FIG. 8



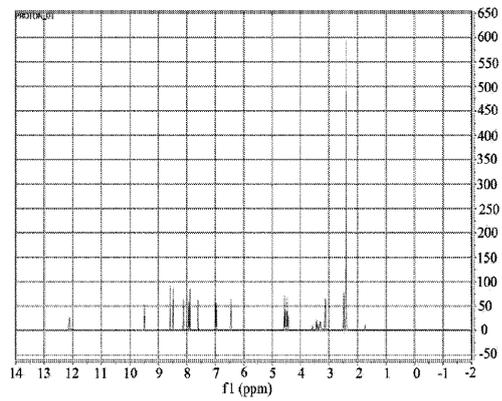
【 図 9 】

FIG. 9

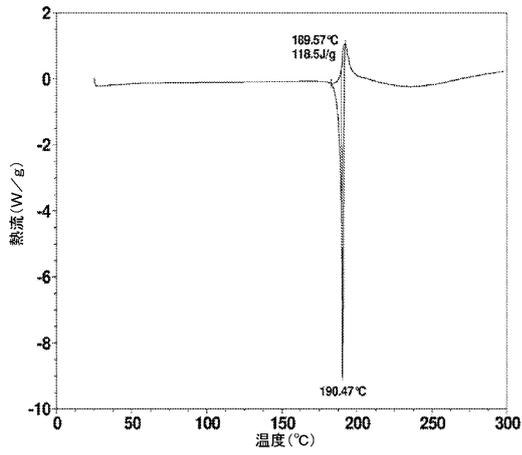


【 図 10 】

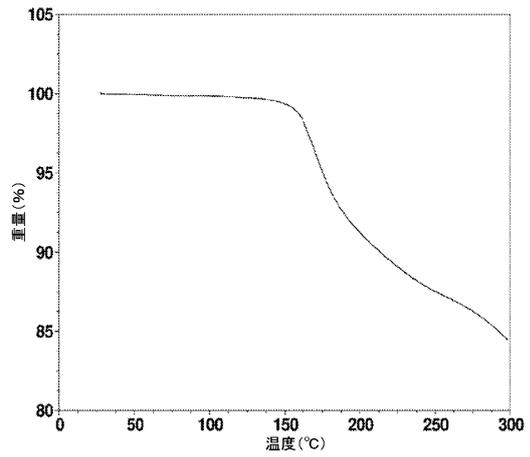
FIG. 10



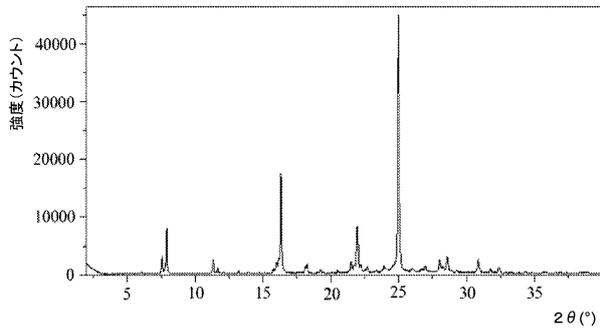
【 1 1 】  
FIG. 11



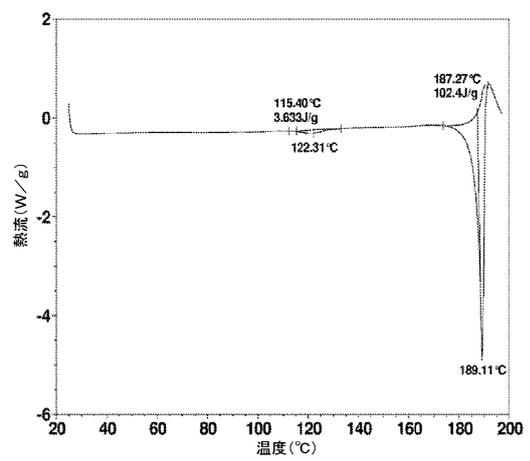
【 1 2 】  
FIG. 12



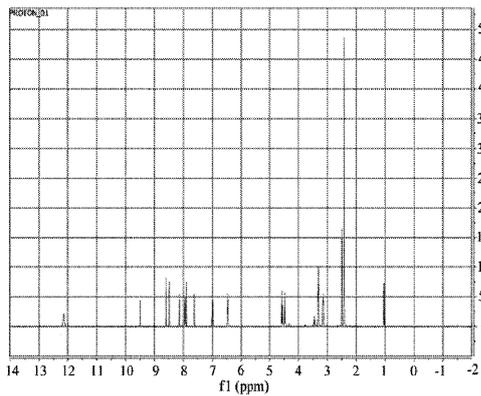
【 1 3 】  
FIG. 13



【 1 5 】  
FIG. 15

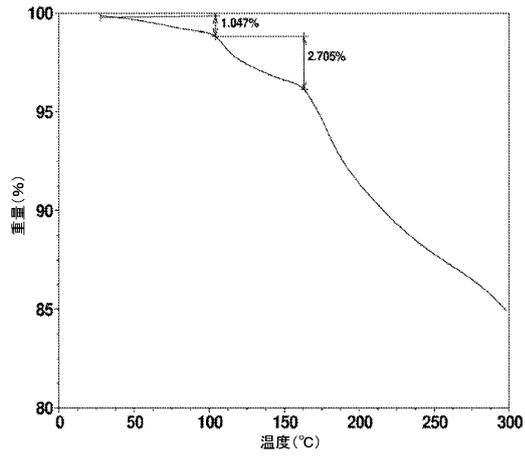


【 1 4 】  
FIG. 14



【 16】

FIG. 16



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/02
		A 6 1 P	7/00
		A 6 1 P	29/00
			1 0 1

- (72)発明者 ブロムグレン, ピーター エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 キュリー, ケビン エス.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クロップフ, ジェフリー イー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リー, スン エイチ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロー, ジェニファー アール.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ミッチェル, スコット エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シュミット, アーロン シー.

- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 シオン, ジン-ミン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 シュー, ジアンジュン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 ザオ, ゾンドン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 スワミナサン, スンダラモーシ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2012-510997(JP,A)  
特表2012-510998(JP,A)  
国際公開第2013/188856(WO,A1)  
特表2011-510990(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/00 - 491/22  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)