

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-535680
(P2019-535680A)

(43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願2019-521778 (P2019-521778)
 (86) (22) 出願日 平成29年10月25日 (2017.10.25)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年6月17日 (2019.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/058263
 (87) 国際公開番号 WO2018/081251
 (87) 国際公開日 平成30年5月3日 (2018.5.3)
 (31) 優先権主張番号 62/412,600
 (32) 優先日 平成28年10月25日 (2016.10.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 515090639
 インヒビカーセ セラピューティクス、インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 30339 ジョージア州、アトランタ、スイート 1927、リバーウッド パークウェイ 3350
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 ワーナー、ミルトン、エイチ。
 アメリカ合衆国 30067 ジョージア州、マリエッタ、バース エムエル エスイー 874

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼを阻害する組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、アベルソンファミリーチロシンキナーゼ阻害薬を使用する、パーキンソン病の予防又は処置方法を提供する。

【選択図】 図7

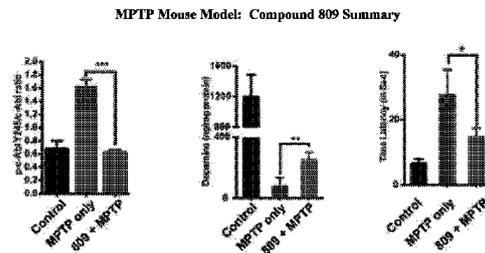


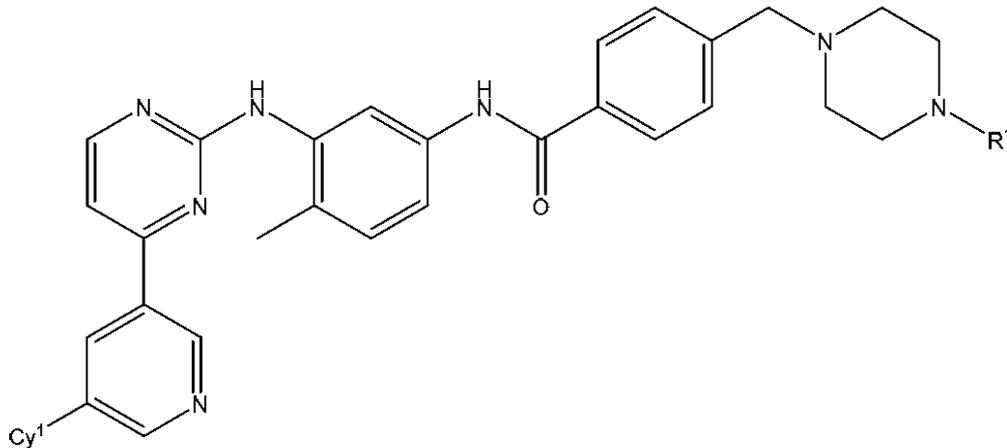
Figure 7

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パーキンソン病を処置又は予防する方法であって、対象に有効量のATK阻害薬を投与するステップを含み、ATK阻害薬が、式(1)

【化 1】



10

式(1)

20

[式中、出現ごとに独立して、

R^1 は、場合によって重水素化されていてもよい、水素又は低級アルキルから選択され、

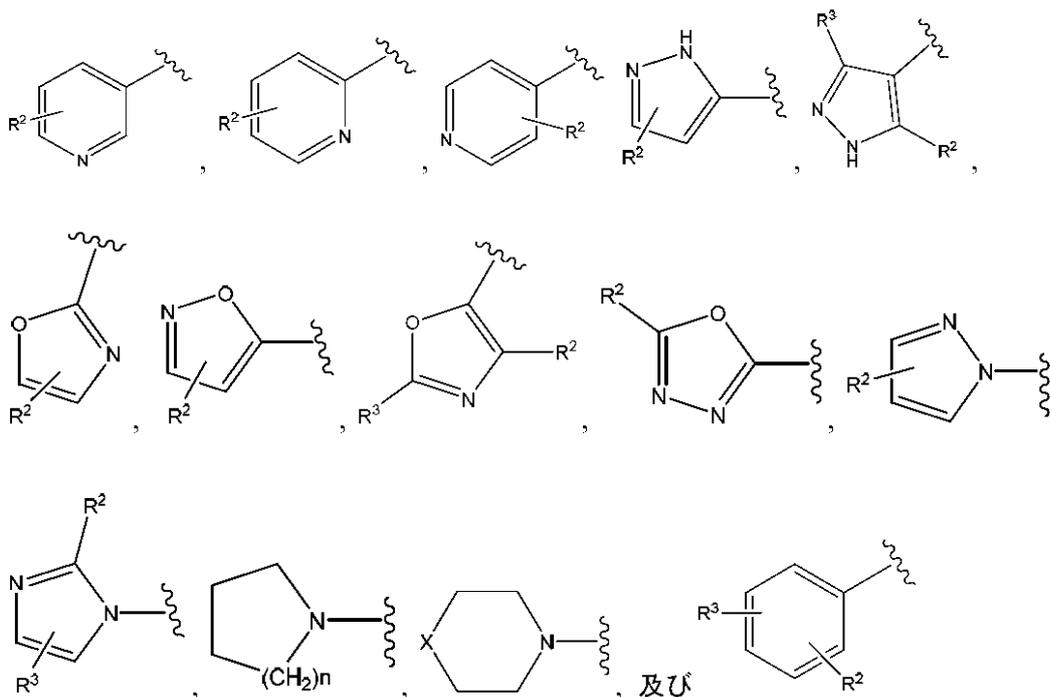
Cy^1 は、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、及び置換又は非置換ヘテロシクリルから選択される]

の構造を有する化合物又は薬学的に許容されるその塩である方法。

【請求項 2】

Cy^1 が、

【化 2】



30

40

[式中、出現ごとに独立して、

R^2 及び R^3 は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、及び $-C(O)N(R^4)$ (R^4)から選択され、

50

nは、1、2、3又は4であり、

Xは、 $C(R^4)_2$ 、S、O、又は NR^4 であり、

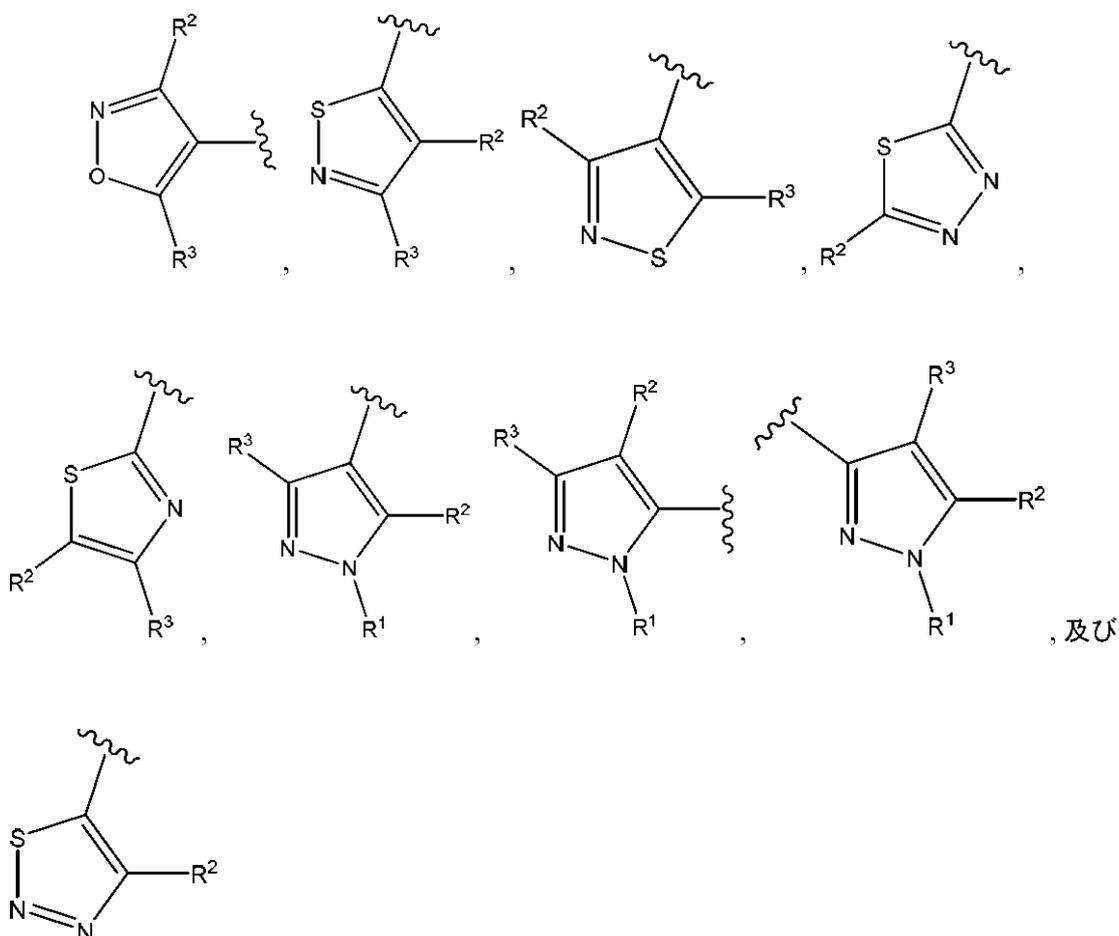
R^4 は、水素及び置換又は非置換アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクリルアルキルから選択される]

から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Cy^1 が、

【化3】



10

20

30

[式中、出現ごとに独立して、

R^1 は、水素又は低級アルキルから選択され、

R^2 及び R^3 は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、及び $-C(O)N(R^4)(R^4)$ から選択され、

R^4 は、水素及び置換又は非置換アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクリルアルキルから選択される]

40

から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

Cy^1 が非置換ピリド-4-イルでも非置換フェニルでもない、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

Cy^1 が置換又は非置換ピリド-4-イルでも置換又は非置換フェニルでもない、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

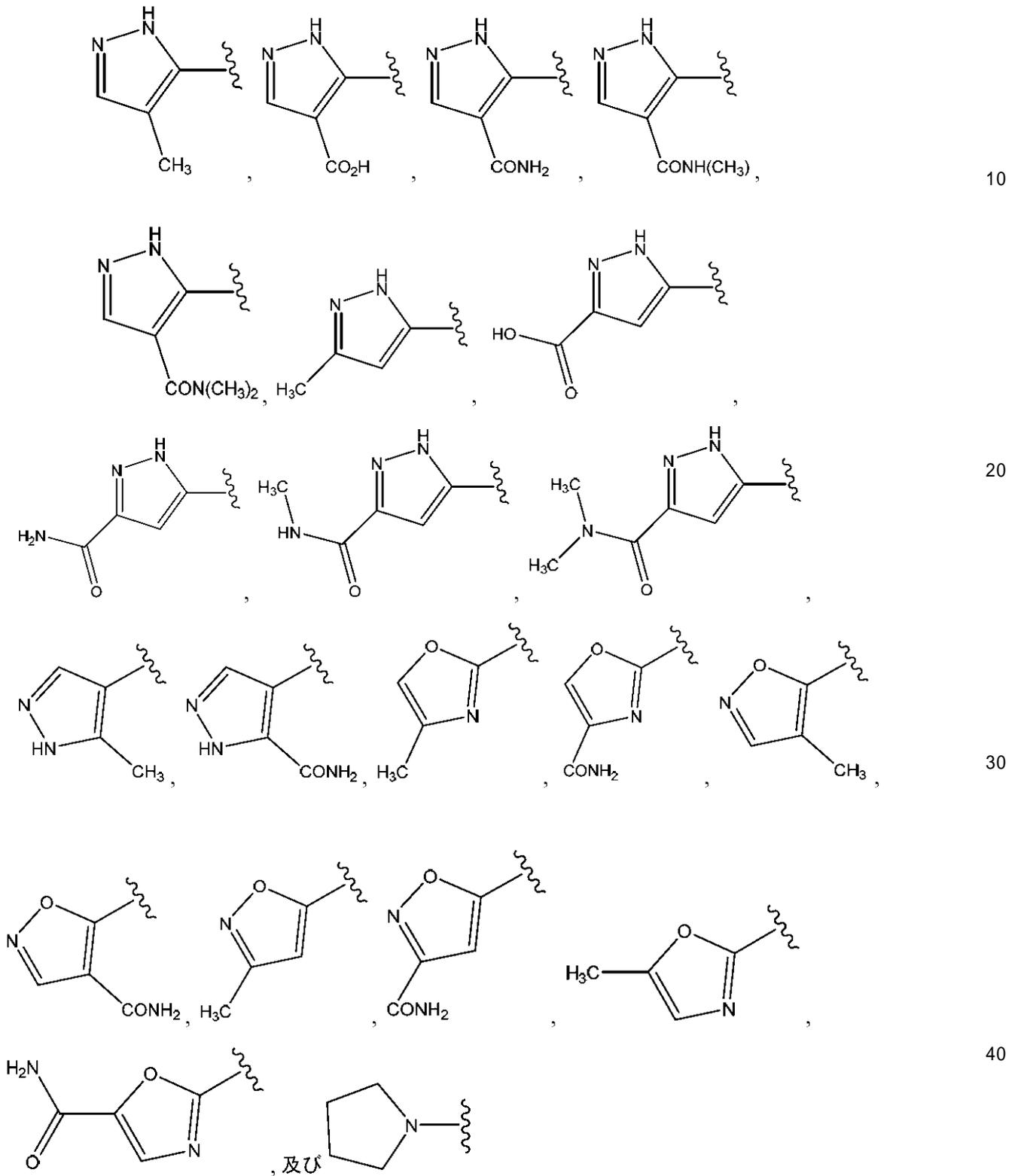
Cy^1 が、5員ヘテロアリール、アリール又はヘテロシクリルである、請求項1に記載の方法。

50

【請求項7】

Cy¹が、

【化4】

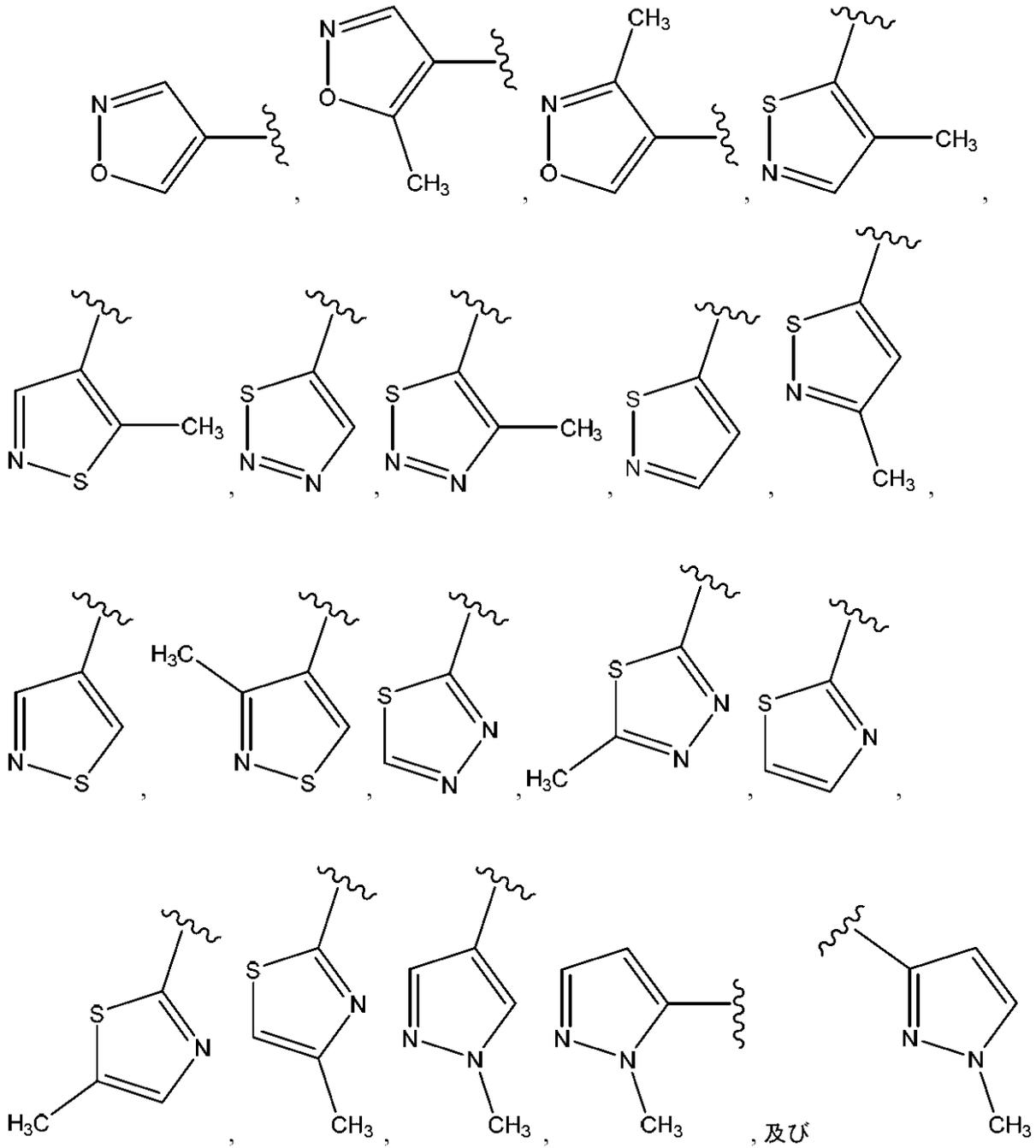


から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

Cy¹が、

【化5】



10

20

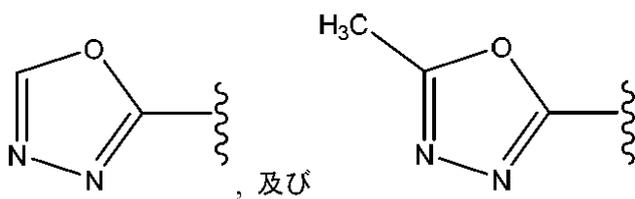
30

から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

Cy¹が、

【化6】



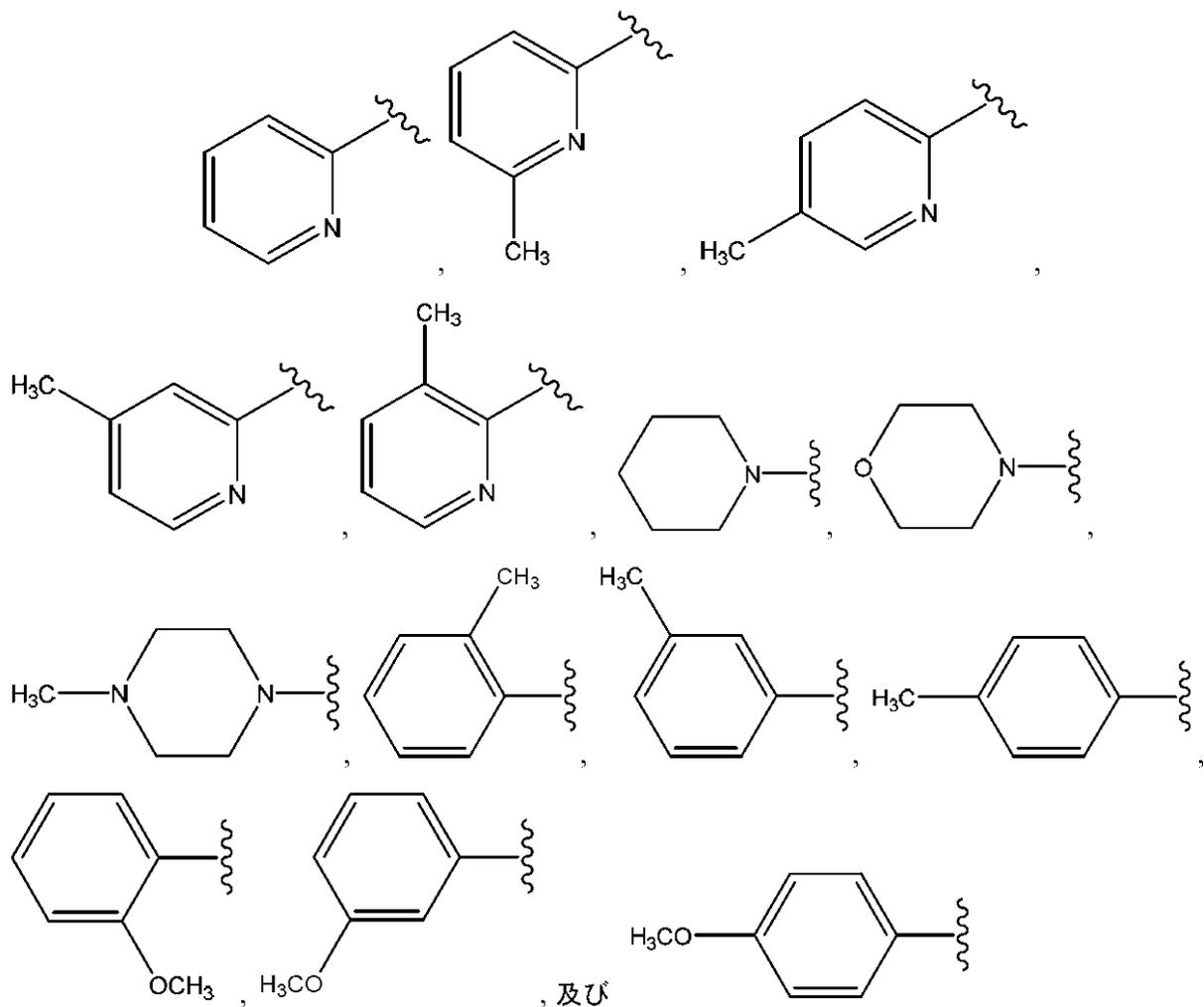
40

から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項10】

50

Cy¹が、
【化7】



10

20

30

から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

R¹が、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、又は-CD₃である、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

本出願は、2016年10月25日に出願された米国特許仮出願第62/412600号の利益を主張するもので、その内容を参照により全体として本明細書に完全に組み込む。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病

パーキンソン病は、米国では約100万人及び世界では700～1000万人に影響を与える進行性神経変性障害である。長生きするほどに、この一般的な衰弱性神経障害を発症している人数は増える。パーキンソン病は、自律神経系機能障害、不安、うつ、睡眠障害、並びに他のニューロン集団の変性及び機能障害に起因する認知障害と共に、黒質緻密部(SNpc)におけるドーパミン分泌ニューロンの進行性消失によって引き起こされる運動障害を特徴とする。今までのところ、PDにおける容赦のない神経変性を妨害又は予防する薬物療法はない。ドーパミン補充は、症候性運動機能障害を軽減するが、その有効性は、疾患が進行するにつれて低下し、許容できない副作用、例えば、重度の運動症状の変動及びジスキネジーを引き起こす。さらに、この対症療法的手法は、根本的な疾患機序について取り組むも

40

50

のではない。PDに対する現在の処置は、多くの制限がある対症療法である。

【0003】

アベルソンファミリーチロシンキナーゼ(ATK)、例えば、以降c-Abiと総称するc-Abi1、c-Abi2、c-キット(SCFとしても知られている)、PDGFRa、及びPDGFRbは、パーキンソン病を含めてある特定の神経学的疾患に関与していることが示されてきた。例えば、パーキンは、他のタンパク質を分解の標的とする際にある役割を果たすタンパク質であり、パーキンソン病に対する保護機能を有すると考えられる。c-Abiの異常活性化は、パーキンソン病をリン酸化により下方制御するおそれがある。したがって、ATK阻害薬は、パーキンソン病を予防又は処置する療法として有用であり得る。同様に、c-Abiによる α -シヌクレインのリン酸化は、 α -シヌクレインの凝集も助長し、脳におけるニューロンに対する α -シヌクレインの有害効果にも関連付けられる。

10

【0004】

公知のATK阻害薬、例えば、イマチニブは、大部分が制がん薬として開発されたものであり、したがってATK阻害薬のリスク:ベネフィット比の尺度は、ATK阻害薬が生死にかかわる徴候に適用されたとき、歪められてリスクが高くなる。一方、パーキンソン病薬は、副作用を患者が慢性的に、ともすれば数十年間にわたって発症するので、より厳密なリスク:ベネフィットの基準を満たさなければならない。さらに、血液脳関門を通過する能力は、治療薬がパーキンソン病を処置するのに重要であるが、ATK阻害薬で現在処置することができる大部分のがんを処置するのに関連していない。

【0005】

公知のATK阻害薬のイマチニブ及びニロチニブは、パーキンソン病の動物モデルにおいて有効と思われる(J. Neurosci. 31(1):157-163, doi 10.1523/JNEUROSCI.1833-10.2011; Scientific Reports 4:4874, doi 10.1038/srep04874)。しかし、ニロチニブの脳透過性は、血液脳関門を通過する薬物の量を血液中に存在する一定量と比較して考えると、わずか0.5質量%である。別の公知のATK阻害薬であるダサチニブは、同様の脳透過性を有する。またイマチニブの脳:血液比は、ちょうど5質量%である。3つの薬物にはすべて、重大な副作用があり、パーキンソン病患者におけるそれらの慢性的な使用が不適合になる。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】J. Neurosci. 31(1):157-163, doi 10.1523/JNEUROSCI.1833-10.2011

【非特許文献2】Scientific Reports 4:4874, doi 10.1038/srep04874

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

パーキンソン病の処置剤の改善が必要とされる。

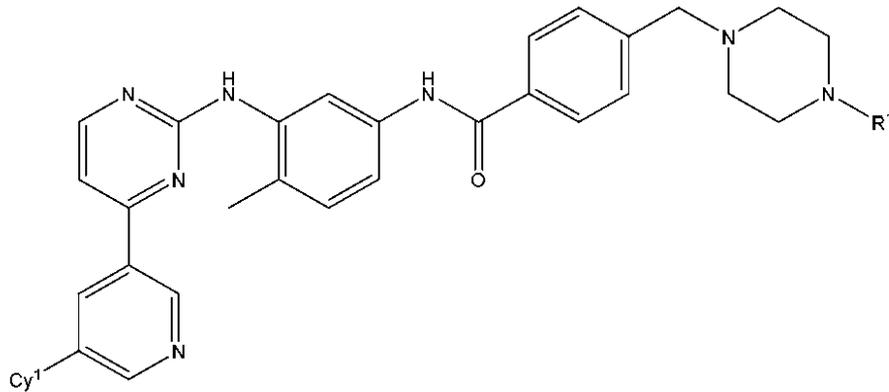
【課題を解決するための手段】

【0008】

ある特定の態様において、本発明は、パーキンソン病を治療又は予防する方法であって、治療上有効量のATK阻害薬を投与するステップを含む方法を提供する。ある特定の実施形態において、ATK阻害薬は、一般式(1)

40

【化 1】



10

式(I)

[式中、出現ごとに独立して、

R¹は、水素又は低級アルキルから選択され、

Cy¹は、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、及び置換又は非置換ヘテロシクリルから選択され、

ただし、Cy¹は非置換ピリド-4-イルでない]

20

で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】パーキンソン病のためのマウスモデルにおいて本発明のある特定の化合物を調査する研究の実験デザインを示す図である。

【図2】パーキンソン病のためのMPTPモデルにおいて本発明のある特定の化合物の体重に対する効果を示すグラフである。

【図3】パーキンソン病のためのMPTPモデルにおいて本発明のある特定の化合物のポール試験結果に対する効果を示すグラフである。

【図4】パーキンソン病のためのMPTPモデルにおいて本発明のある特定の化合物のドーパミンレベルに対する効果を示すグラフである。

30

【図5】パーキンソン病のためのMPTPモデルにおいて本発明のある特定の化合物のある特定の代謝産物レベルに対する効果を示すグラフである。

【図6】パーキンソン病のためのMPTPモデルにおいて本発明のある特定の化合物のドーパミン代謝回転率に対する効果を示すグラフである。

【図7】(左側)腹側中脳におけるc-Abiリン酸化レベルに対する化合物809の効果;(中央)化合物809のドーパミンレベルに対する効果;及び(右側)化合物809のポール試験潜時に対する効果に関するMPTPモデルの結果を示すグラフである。

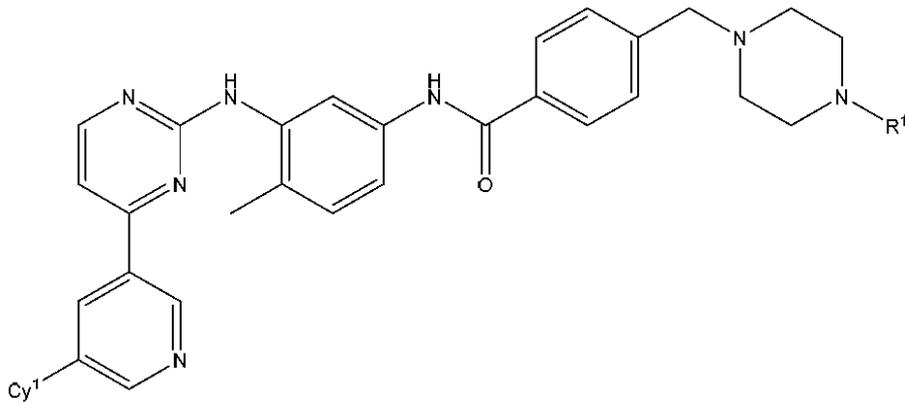
【発明を実施するための形態】

【0010】

40

一態様において、本発明は、式(I)

【化2】



10

式(I)

[式中、出現ごとに独立して、

R¹は、水素又は低級アルキルから選択され、

Cy¹は、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、及び置換又は非置換ヘテロシクリルから選択され、

ただし、Cy¹は非置換ピリド-4-イルでない]

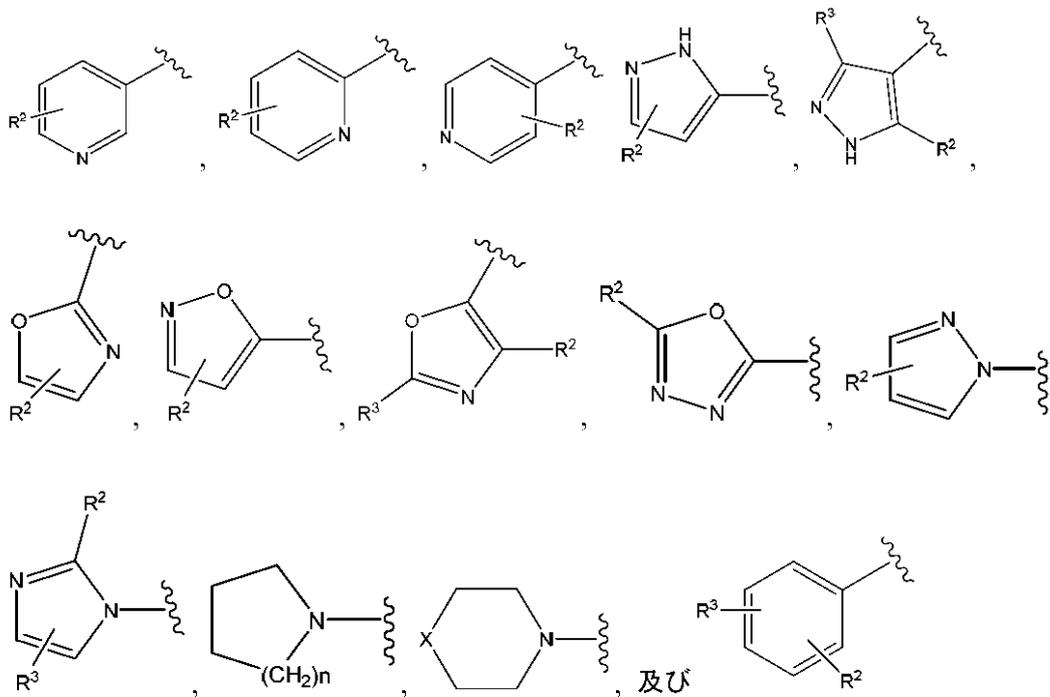
20

で表される化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩に関する。

【0011】

ある特定の実施形態において、Cy¹は、

【化3】



30

40

[式中、出現ごとに独立して、

R²及びR³は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、-C(O)OH、及び-C(O)N(R⁴)(R⁴)から選択され、

nは、1、2、3又は4であり、

Xは、C(R⁴)₂、S、O、又はNR⁴であり、

R⁴は、水素及び置換又は非置換アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル

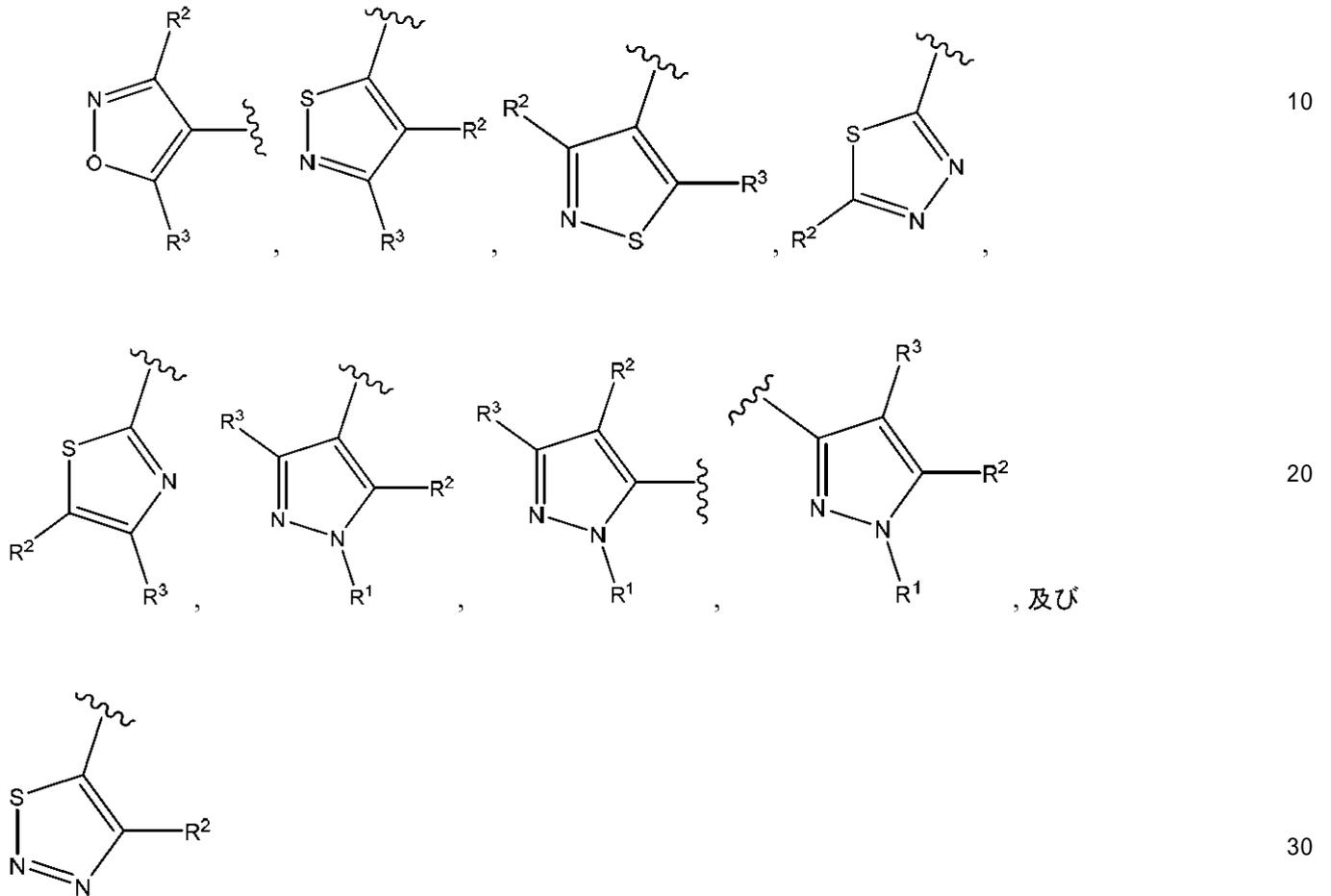
50

、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクリルアルキルから選択される] から選択される。

【0012】

ある特定の実施形態において、 Cy^1 は、

【化4】



[式中、出現ごとに独立して、

R^1 は、それぞれ独立して、水素又は低級アルキルから選択され、

R^2 及び R^3 は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、及び $-C(O)N(R^4)$ (R^4)から選択され、

R^4 は、水素及び置換又は非置換アルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクリルアルキルから選択される]

から選択される。

【0013】

ある特定の実施形態において、 Cy^1 は置換ピリド-4-イルでも非置換ピリド-4-イルでもない。

【0014】

ある特定の実施形態において、 Cy^1 は非置換ピリド-4-イルでも非置換フェニルでもない。

【0015】

ある特定の実施形態において、 Cy^1 は置換又は非置換ピリド-4-イルでも置換又は非置換フェニルでもない。

【0016】

10

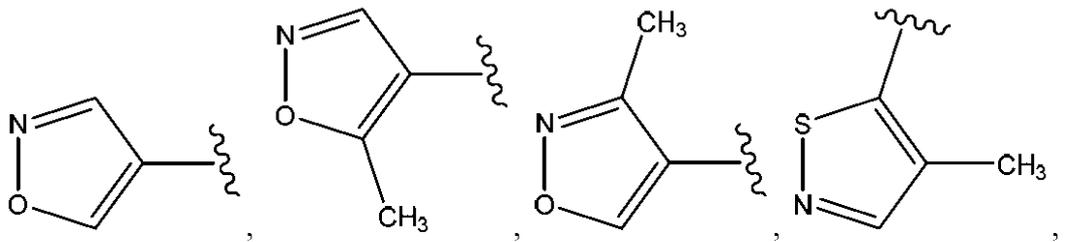
20

30

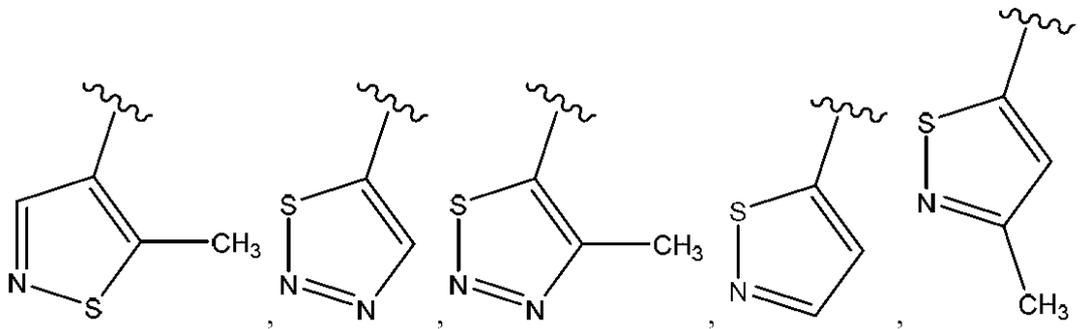
40

50

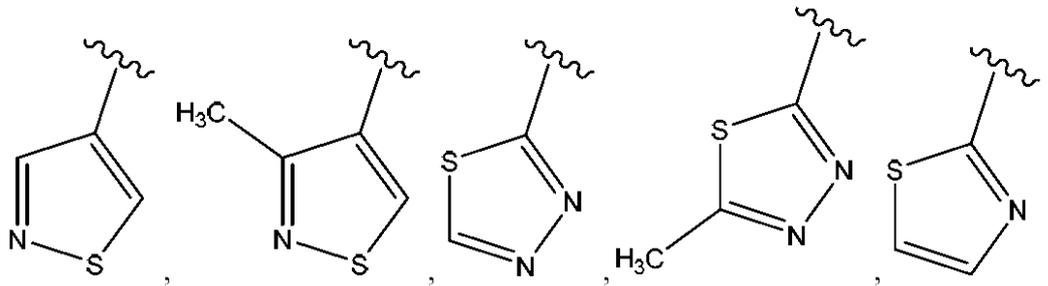
【化6】



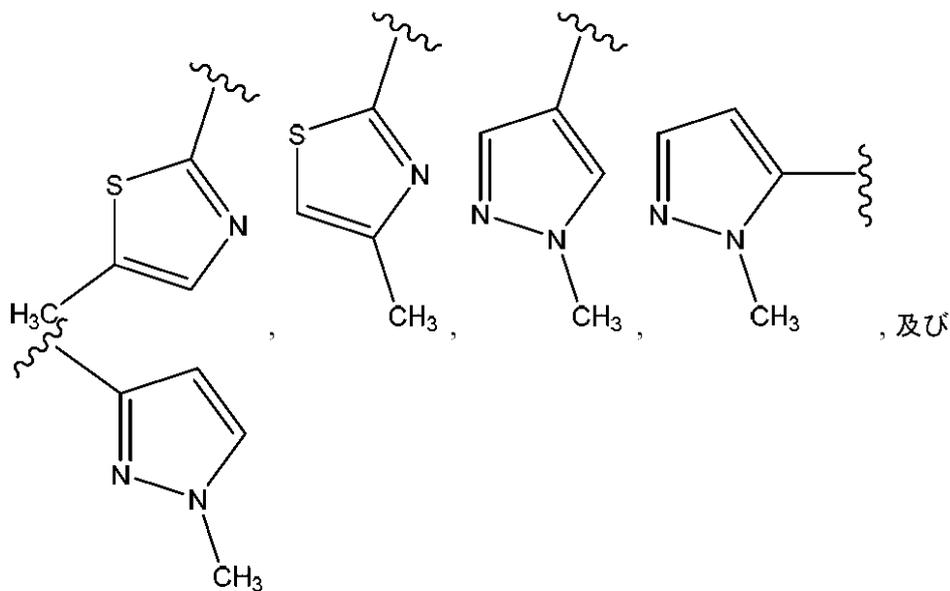
10



20



30



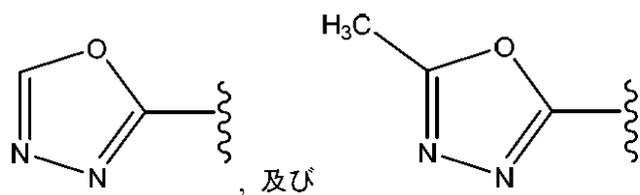
40

から選択される。

【0019】

ある特定の実施形態において、Cy¹は、

【化7】

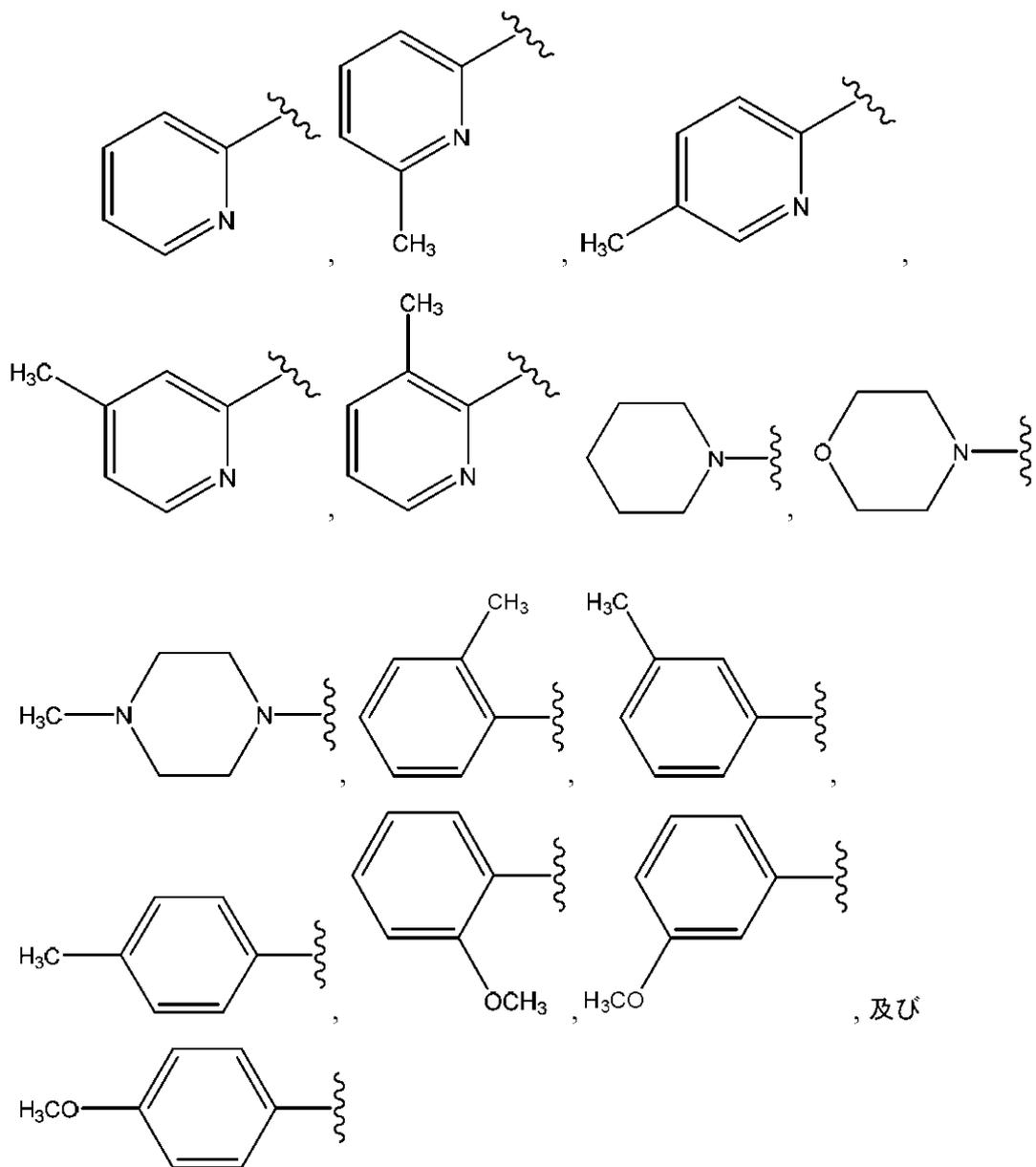


から選択される。

ある特定の実施形態において、Cy¹は、

10

【化8】



20

30

40

から選択される。

【0020】

ある特定の実施形態において、R¹は、場合によって重水素化されていてもよい、水素又は低級アルキルから選択される。ある特定の好ましい実施形態において、R¹は、メチル、例えば、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、又は-CD₃である。

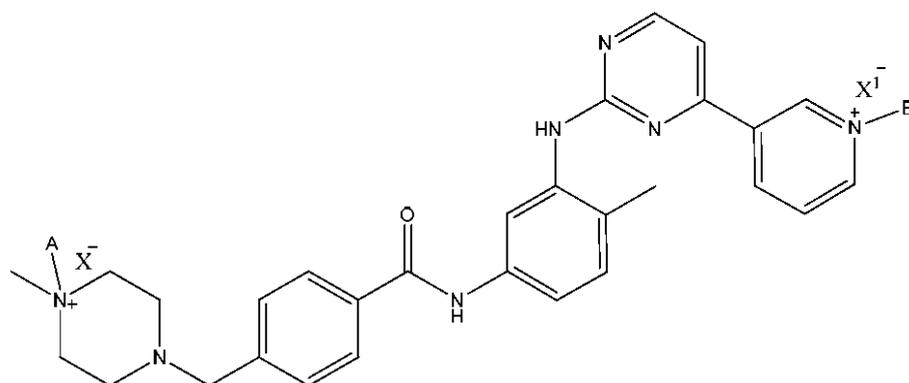
【0021】

50

一態様において、本発明は、式(II)の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩に関する。これらの化合物は、米国特許出願公開第2014/0100225号(これは参照により本明細書に組み込まれる)にも記載されたものである。

【0022】

【化9】



(II)

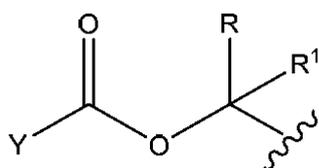
10

{式中、

A及びBは独立して、非存在、H又は式(II)の部分から選択され、ただし、A及びBの少なくとも1つは式(III)、

20

【化10】



(III)

30

[式中、

R及びR¹はそれぞれ独立して、H、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルから選択され(ここで、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルのそれぞれにおいて、場合によって3個までの炭素原子は、O、NR⁴、S、SO及びSO₂から独立して選択されるヘテロ原子群によって置き換えられ(すなわち、それによって、ヘテロアルキル又はヘテロシクリル置換基が形成される)、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルはそれぞれ、1~4つのC₁~C₈アルキル、アルコキシ、アリール及びヘテロアリール置換基で場合によって置換されている)、又はR及びR¹はそれらが結合している原子と一緒に、3~7員環を形成し(ここで、3~7員環は、O、NR⁴、S、SO及びSO₂から選択される2つまでのヘテロ原子群を場合によって含み、1~4つのアルコキシ、F又はCl置換基で場合によって置換されている)、

40

Yは、R²、OR²、NH₂、NHR²、及びNR²R³から選択され、

R²は、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルから選択され(ここで、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルのそれぞれにおいて、場合によって3個までの炭素原子は、O、NR⁴、S、SO及びSO₂から独立して選択されるヘテロ原子群によって置き換えられ(すなわち、それによって、ヘテロアルキル又はヘテロシクリル置換基が形成される)、C₁~C₈アルキル及びC₃~C₇シクロアルキルはそれぞれ、1~4つのC₁~C₈アルキル、アルコキシ、アリール又はヘテロアリール置換基で場合によって置換されている)、

50

R^3 は、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択され(ここで、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルのそれぞれにおいて、場合によって3個までの炭素原子は、O、 NR^4 、S、SO及び SO_2 から独立して選択されるヘテロ原子群によって置き換えられ(すなわち、それによって、ヘテロアルキル又はヘテロシクリル置換基が形成される)、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルはそれぞれ、1~4つの $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルコキシ、アリール又はヘテロアリールで場合によって置換されている)、あるいは、

R^2 及び R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~7員環を形成してもよく(ここで、3~7員環は、O、 NR^4 、S、SO及び SO_2 から選択される3つまでのヘテロ原子群を場合によって含み、アルコキシ、F又はClで場合によって置換されている)、

R^4 は出現ごとに独立して、H又は $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される]

10

の部分であり、

X及び X^1 はそれぞれ独立して、アニオン又は非存在であり、ただし、Xは、Aが非存在であるときのみ非存在であり、 X^1 は、Bが非存在であるときのみ非存在である]

【0023】

一部の実施形態において、R及び R^1 はそれぞれ独立して、H及び $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され、例えば、H又はメチルである。好ましくは、R及び R^1 は両方ともHである。

【0024】

一部の実施形態において、 R^2 及び R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及びアラルキルから独立して選択される。一部のそのような実施形態において、 R^2 及び R^3 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、3-メチルブタ-2-イル、1-フェニルエチル、ベンジル又はシクロブチルから独立して選択される。

20

【0025】

一部の実施形態において、 R^4 は出現ごとに独立して、H及び $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される。

【0026】

一部の実施形態において、X及び X^1 はそれぞれ独立して、ハライド又はスルホナート、例えば、メシラート及びヨージドである。

【0027】

アニオンは分子に共有結合していないので、X及び X^1 は、A又はBを有する原子の近位に必ずしも位置するとは限らないと理解されるべきであり、両方が存在するとき、いずれか所与の分子内で互いに交換できるとみなされるべきである。

30

【0028】

一部の実施形態において、AはHであり、Bは式(III)の部分である。

【0029】

一部の実施形態において、Aは式(III)の部分であり、BはHである。

【0030】

他の実施形態において、Aは式(III)の部分であり、Bは非存在である。

【0031】

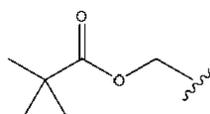
さらに他の実施形態において、Aは非存在であり、Bは式(III)の部分である。

40

【0032】

ある特定の実施形態において、AもBも、

【化11】



ではない。

【0033】

式IIIの化合物は、3つのクラス、すなわちI型(式中、 $Y=OR^2$ である)、II型(式中、 $Y=R^2$

50

である)、及びIII型(式中、 $Y=NR^2R^3$ であり、 R^2 及び R^3 は以上に定義した通りである)に分類し得る。一部の実施形態において、式IIIは、以下に列挙する試薬から塩素を移動させた後に残る部分から選択される。

I型試薬

- i. クロロメチルイソプロピルカーボナート
- ii. ベンジルクロロメチルカーボナート
- iii. クロロメチルモルホリノメチルカーボナート
- iv. クロロメチルイソブチルカーボナート
- v. クロロメチルメチルカーボナート
- vi. (S)-sec-ブチルクロロメチルカーボナート 10
- vii. (R)-sec-ブチルクロロメチルカーボナート
- viii. クロロメチル((3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリノ)メチルカーボナート
- ix. クロロメチル2-メチルシクロプロピルカーボナート
- x. クロロメチル2-メトキシエチルカーボナート
- xi. クロロメチルプロピルカーボナート
- xii. クロロメチルシクロブチルカーボナート
- xiii. クロロメチルシクロプロピルカーボナート
- xiv. クロロメチル2,2-ジメチルシクロブチルカーボナート
- xv. クロロメチルシクロペンチルカーボナート
- xvi. クロロメチルオキセタン-3-イルカーボナート 20
- xvii. (S)-クロロメチルテトラヒドロフラン-3-イルカーボナート
- xviii. クロロメチルシクロヘキシルメチルカーボナート
- xix. クロロメチル3-メトキシシクロヘキシルカーボナート
- xx. (R)-クロロメチルテトラヒドロフラン-3-イルカーボナート
- xxi. クロロメチルエトキシメチルカーボナート
- xxii. クロロメチルオキセパン-4-イルカーボナート
- xxiii. (1R,2S,4S)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルクロロメチルカーボナート
- xxiv. クロロメチル2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルカーボナート
- xxv. ベンジルクロロメチルカーボナート
- xxvi. (S)-クロロメチル1-フェニルエチルカーボナート 30
- xxvii. クロロメチルシクロヘキシルカーボナート
- xxviii. クロロメチルイソブチルカーボナート
- xxix. クロロメチル4-メチルシクロヘキシルカーボナート
- xxx. クロロメチル2-(メチルチオ)エチルカーボナート
- xxxi. クロロメチル3-メチルシクロヘキシルカーボナート
- xxxii. クロロメチルペンタン-2-イルカーボナート
- xxxiii. クロロメチルネオペンチルカーボナート
- xxxiv. メチル1-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)シクロプロパンカルボキシラート
- xxxv. クロロメチルシクロプロピルメチルカーボナート
- xxxvi. クロロメチル2,2-ジエトキシエチルカーボナート 40
- xxxvii. クロロメチルシクロペンチルメチルカーボナート
- xxxviii. メチル2-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)プロパノアート
- xxxix. (S)-クロロメチル2,2,4-トリメチルシクロペンタ-3-エニルカーボナート
- xl. クロロメチル1,3-ジオキソラン-2-イルカーボナート
- xli. クロロメチル(2,6-ジメチルシクロヘキシル)メチルカーボナート
- xl.ii. クロロメチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチルカーボナート
- xl.iii. クロロメチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルカーボナート
- xl.iv. クロロメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカーボナート
- xl.v. クロロメチル1-メチルシクロペンチルカーボナート
- xl.vi. クロロメチル1-シクロペンチルエチルカーボナート 50

- xlvii. クロロメチル3-メチルシクロペンチルカーボナート
- xlviii. クロロメチル3,3-ジメチルシクロヘキシルカーボナート
- xliv. クロロメチル2,5-ジメチルシクロヘキシルカーボナート
- l. クロロメチル1-(4-メチルシクロヘキシル)エチルカーボナート
- li. クロロメチル(3-メチルオキセタン-3-イル)メチルカーボナート
- lii. クロロメチル(3-メチルオキセタン-3-イル)メチルカーボナート
- liii. クロロメチル2-イソプロポキシエチルカーボナート
- liv. (クロロメチル炭酸)5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタン酸無水物
- lv. 4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 10
- lvi. クロロメチル4-ホルミル-2-メトキシフェニルカーボナート
- lvii. クロロメチル3-オキソブタン-2-イルカーボナート
- lviii. メチル4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)ベンゾアート
- lix. (R)-2-アミノ-3-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン酸
- lx. 3-tert-ブチル-4-メトキシフェニルクロロメチルカーボナート
- lxi. (R)-2-アミノ-3-(4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)フェニル)プロパン酸
- lxii. (R)-2-アミノ-4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)-4-オキソブタン酸
- lxiii. (E)-クロロメチル3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルカーボナート
- lxiv. メチル4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)ベンゾアート
- lxv. クロロメチル2-(4-メチルシクロヘキサ-3-エニル)プロパン-2-イルカーボナート 20
- lxvi. クロロメチル3,7-ジメチルオクタ-1,6-ジエン-3-イルカーボナート
- lxvii. 4-アリル-2-メトキシフェニルクロロメチルカーボナート
- lxviii. クロロメチル(1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルカーボナート
- lxix. プロピル4-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)ベンゾアート
- lxx. (E)-クロロメチル3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルカーボナート
- 【 0 0 3 4 】
- II型試薬
- i. クロロメチルシクロヘキサニルカルボキシラート
- ii. クロロメチル2-シクロヘキシルアセタート
- iii. クロロメチル4-メチルシクロヘキサニルカルボキシラート 30
- iv. クロロメチル1-メチルシクロヘキサニルカルボキシラート
- v. クロロメチルシクロペンタンカルボキシラート
- vi. クロロメチル1-(トリフルオロメチル)シクロペンタンカルボキシラート
- vii. クロロメチルシクロブタンカルボキシラート
- viii. クロロメチル2-エチルヘキサノアート
- ix. クロロメチル3-シクロペンチルプロパノアート
- x. クロロメチルシクロプロパンカルボキシラート
- xi. クロロメチルペンタノアート
- xii. クロロメチル2-メチルペンタノアート
- xiii. クロロメチル3,5,5-トリメチルヘキサノアート 40
- xiv. クロロメチル2,2-ジメチルブタノアート
- xv. クロロメチル2-メチルブタノアート
- xvi. クロロメチルヘキサノアート
- xvii. クロロメチル2-エチルブタノアート
- xviii. クロロメチルブチラート
- xix. クロロメチル3-フェニルプロパノアート
- xx. クロロメチル2-フェニルプロパノアート
- xxi. (R)-クロロメチル2-フェニルプロパノアート
- xxii. (S)-クロロメチル2-フェニルプロパノアート
- xxiii. (1r,4r)-クロロメチル4-メチルシクロヘキサニルカルボキシラート 50

- xxiv. クロロメチル4-メトキシシクロヘキサンカルボキシラート
- xxv. クロロメチル4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボキシラート
- xxvi. クロロメチル3-メトキシシクロヘキサンカルボキシラート
- xxvii. (2R)-クロロメチル2-メチルシクロペンタンカルボキシラート
- xxviii. (R)-クロロメチル2-メチルブタノアート
- xxix. (S)-クロロメチル2-メチルブタノアート
- xxx. (S)-クロロメチル2-メトキシ-2-フェニルアセタート
- xxxii. (S)-クロロメチル2-フェニルプロパノアート
- xxxiii. (S)-クロロメチル2-フェニルブタノアート
- xxxiiii. (S)-クロロメチル3-フェニルブタノアート 10
- xxxiv. ビス(クロロメチル)2,2-ジメチルマロナート
- xxxv. ビス(クロロメチル)オキサラート
- xxxvi. クロロメチル2-シクロプロピルアセタート
- xxxvii. クロロメチル2-シクロブチルアセタート
- xxxviii. クロロメチル2-シクロペンチルアセタート
- xxxix. クロロメチル2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセタート
- xl. クロロメチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート
- xli. クロロメチル2-メチルシクロプロパンカルボキシラート
- xlii. クロロメチル2-(1-メチルシクロブチル)アセタート
- xliiii. クロロメチル2-(1-メチルシクロプロピル)アセタート 20
- xliv. クロロメチルプロピオナート
- xlv. クロロメチルアセタート
- xlvi. クロロメチルイソブチラート
- xlvii. クロロメチル2-イソプロピル-3-メチルブタノアート
- xlviii. クロロメチル3,5-ジメチルシクロヘキサンカルボキシラート
- xliv. クロロメチル2-プロピルペンタノアート
- i. クロロメチル4-メトキシベンゾアート
- ii. クロロメチル4-メチルベンゾアート
- iii. クロロメチル3-メチルベンゾアート
- iiii. クロロメチル2,2,2-トリフルオロアセタート 30
- liv. クロロメチル5,5-ジメチル-3-オキソヘキサノアート
- lv. ビス(クロロメチル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシラート
- lvi. クロロメチル1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン-1-カルボキシラート
- lvii. クロロメチル2-シクロペンチルアセタート
- lviii. クロロメチル2-フェニルブタノアート
- lix. クロロメチル2,2-ジフルオロアセタート
- lx. クロロメチル4-フルオロベンゾアート
- lxi. クロロメチル3-シクロヘキシルプロパノアート
- lxii. クロロメチル2-シクロヘキシルアセタート
- lxiii. クロロメチル3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノアート 40
- lxiv. クロロメチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセタート
- lxv. クロロメチル3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)プロパノアート
- lxvi. クロロメチルニコチナート
- 【 0 0 3 5 】
- III型試薬
- i. クロロメチルイソプロピルカルバマート
- ii. クロロメチルジイソプロピルカルバマート
- iii. クロロメチルジメチルカルバマート
- iv. クロロメチルイソブチルカルバマート
- v. クロロメチルメチルカルバマート 50

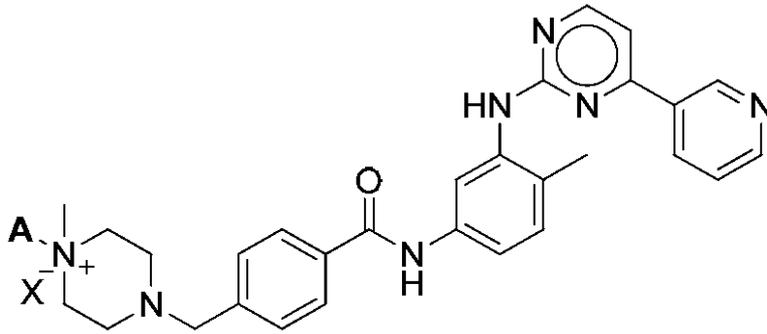
- vi. クロロメチルエチル(イソプロピル)カルバマート
- vii. クロロメチルイソブチル(メチル)カルバマート
- viii. (S)-クロロメチルsec-ブチルカルバマート
- ix. クロロメチルメチルカルバマート
- x. クロロメチルイソプロピル(メチル)カルバマート
- xi. クロロメチルプロピルカルバマート
- xii. クロロメチル2-メトキシエチルカルバマート
- xiii. クロロメチルメチル(プロピル)カルバマート
- xiv. クロロメチルジイソブチルカルバマート
- xv. クロロメチルtert-ブチル(イソプロピル)カルバマート 10
- xvi. クロロメチルジ-sec-ブチルカルバマート
- xvii. クロロメチルアジリジン-1-カルボキシラート
- xviii. クロロメチル2-メチルシクロプロピルカルバマート
- xix. クロロメチルシクロプロピルカルバマート
- xx. クロロメチルシクロプロピルメチル(プロピル)カルバマート
- xxi. クロロメチルシクロプロピル(メチル)カルバマート
- xxii. クロロメチルアゼチジン-1-カルボキシラート
- xxiii. クロロメチルシクロブチルカルバマート
- xxiv. クロロメチル2,2-ジメチルシクロブチルカルバマート
- xxv. クロロメチル3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシラート 20
- xxvi. クロロメチルシクロブチル(メチル)カルバマート
- xxvii. クロロメチルオキセタン-3-イルカルバマート
- xxviii. (S)-クロロメチル2-メチルピロリジン-1-カルボキシラート
- xxix. クロロメチルシクロペンチルカルバマート
- xxx. クロロメチルシクロペンチル(メチル)カルバマート
- xxxi. クロロメチルテトラヒドロフラン-3-イルカルバマート
- xxxii. クロロメチルピペリジン-1-カルボキシラート
- xxxiii. (2R,6S)-クロロメチル2,6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシラート
- xxxiv. (R)-クロロメチル2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
- xxxv. クロロメチルピペリジン-1-カルボキシラート 30
- xxxvi. クロロメチル3-メトキシシクロヘキシルカルバマート
- xxxvii. クロロメチルシクロヘキシルメチルカルバマート
- xxxviii. クロロメチルシクロヘキシルメチル(メチル)カルバマート
- xxxix. クロロメチルモルホリン-4-カルボキシラート
- xl. (3S,5R)-クロロメチル3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート
- xli. (3R,5S)-クロロメチル3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート
- xl. (2S,6R)-クロロメチル2,6-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート
- xliii. クロロメチル4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート
- xliv. クロロメチルアゼパン-1-カルボキシラート
- xliv. クロロメチルシクロヘプチルカルバマート 40
- xlvi. クロロメチルオキセパン-4-イルカルバマート
- xlvii. クロロメチル(1R,2S,4S)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルカルバマート
- xlviii. クロロメチル2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルカルバマート
- xl. クロロメチルベンジルカルバマート
- l. (S)-クロロメチル1-フェニルエチルカルバマート
- li. エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタノアート
- lii. エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノアート
- liii. (S)-ジエチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)ペンタンジオアート
- liv. エチル((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノアート
- lv. エチル2-アミノ-6-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)ヘキサノアート 50

- lvi. エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-4-メチルペンタノアート
 lvii. エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルペンタノアート
 lviii. (S)-ジメチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)スクシナート
 lix. (S)-エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-5-グアニジノペンタノアート
 lx. (S)-エチル4-アミノ-2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-4-オキソブタノアート
 lxi. (S)-エチル2-アミノ-5-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)ペンタノアート
 lxii. (S)-エチル5-アミノ-2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-5-オキソペンタノアート
 lxiii. エチル2-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタノアート
 lxiv. 1-クロロメチル3-メチル2-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシラート 10
 lxv. (S)-クロロメチル(1-メチルピロリジン-2-イル)メチルカーボナート
 lxvi. (R)-クロロメチル(1-メチルピロリジン-2-イル)メチルカーボナート
 lxvii. (S)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルクロロメチルカーボナート
 lxviii. クロロメチル1H-ピロール-1-カルボキシラート
 lxix. クロロメチル2-ニコチノイルヒドラジンカルボキシラート
 lxx. (6S)-3-クロロ-7-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸
 lxxi. (6S)-7-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-8-オキソ-3-ビニル-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸 20
 lxxii. (6S)-7-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-3-(メトキシメチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸
 lxxiii. (6R,7R)-7-((クロロメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メトキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸
 lxxiv. クロロメチル3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
 lxxv. クロロメチル3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
 lxxvi. クロロメチル3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
 lxxvii. クロロメチル3-(4プロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
 lxxviii. クロロメチル2-シアノ-1H-ピロール-1-カルボキシラート
 lxxix. クロロメチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート 30
 lxxx. 1-クロロメチル3-エチル2-オキソピペリジン-1,3-ジカルボキシラート
 lxxxi. クロロメチル2,2,6,6-テトラメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート
 lxxxii. クロロメチル2-オキソピペリジン-1-カルボキシラート

【 0 0 3 6 】

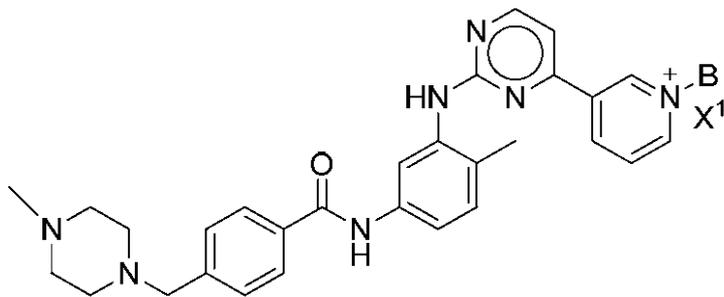
一部の実施形態において、式(II)の化合物は、式(IV)又は式(V)

【化 1 2】



10

式(IV)



20

式(V)

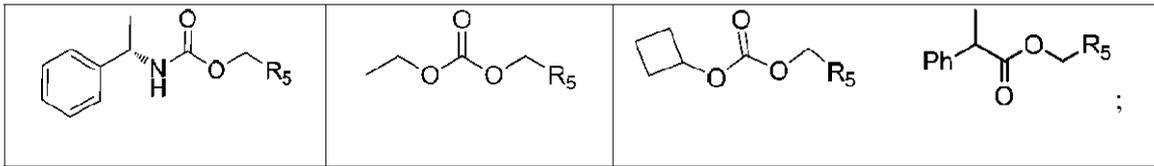
[式中、A及びBは独立して、

【 0 0 3 7】

【化 1 3】

30

40



から選択され(ここで、R⁵は、A又はBに連結しているイマチニブ部分の窒素原子を表す)、Xは、ヨージド、クロリド、プロミド、メシラート、トシラート、又は薬学的に許容される塩を提供するためのいずれか他の薬学的に許容されるアニオンであり得る]の化合物から選択される。

10

【0038】

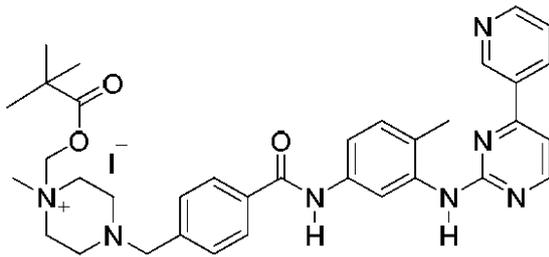
式(11)の化合物は、(例えば、存在するすべての立体異性体の全量に対して少なくとも95%まで純度を高めた)単一の立体異性体、ラセミ体、又はエナンチオマー若しくはジアステレオマーの任意の比の混合物として存在することができる。

【0039】

一部の実施形態において、式(11)の化合物は、以下に列挙する化合物から選択される。

【0040】

【化14】



1002

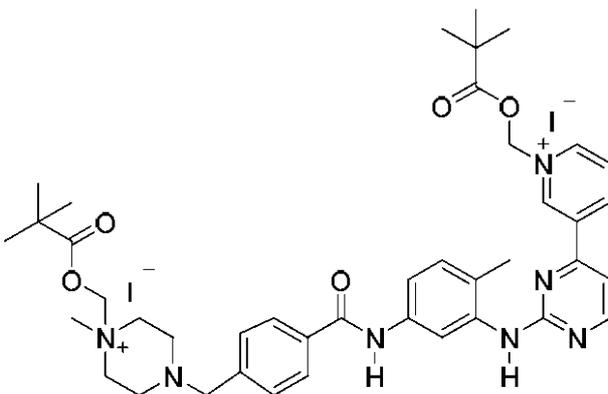
20

1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((ピパロイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド、

30

【0041】

【化15】



1003

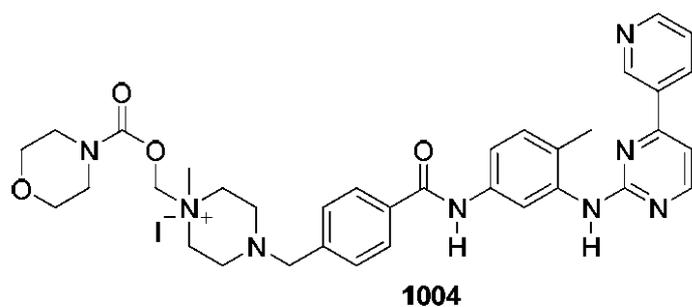
40

1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(1-((ピパロイルオキシ)メチル)ピリジン-1-イウム-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((ピパロイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムジヨージド

【0042】

50

【化16】

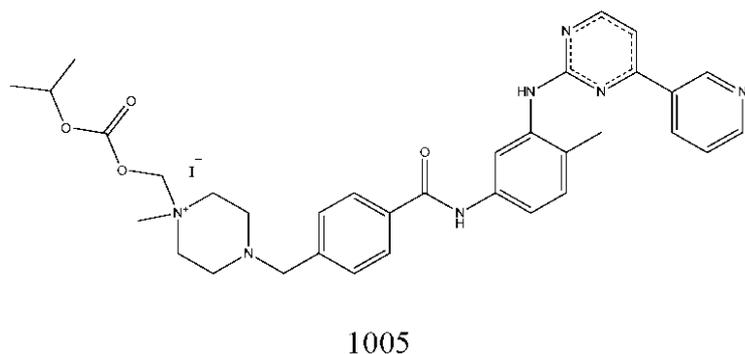


10

1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-(((モルホリン-4-カルボニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0043】

【化17】

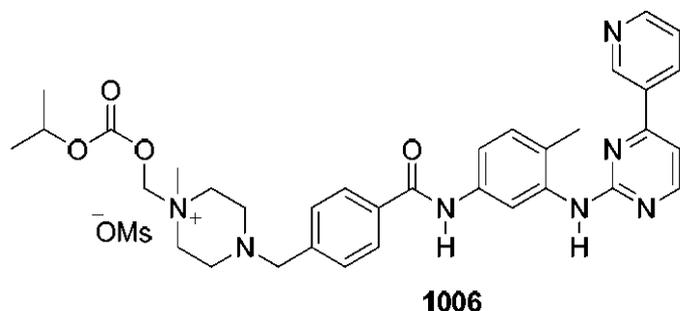


20

1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0044】

【化18】

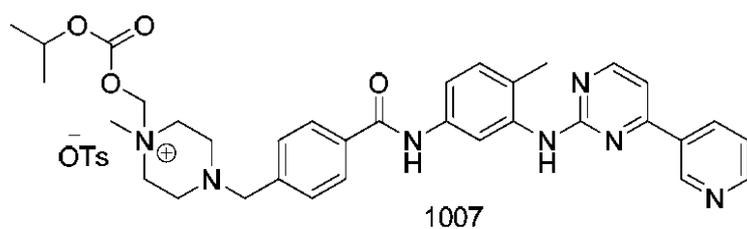


40

1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムメタンスルホネート

【0045】

【化19】

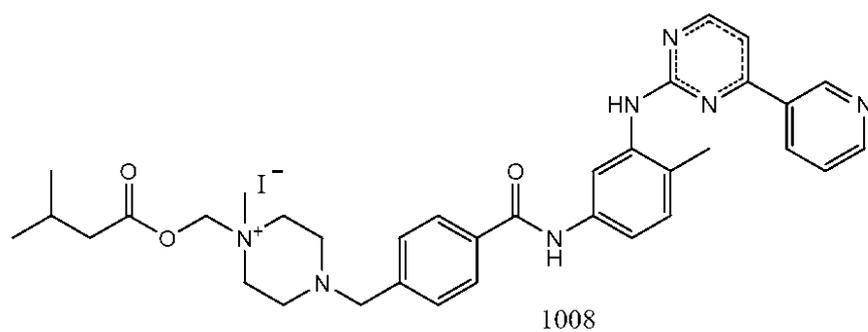


1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムp-トリルスルホネート

10

【0046】

【化20】



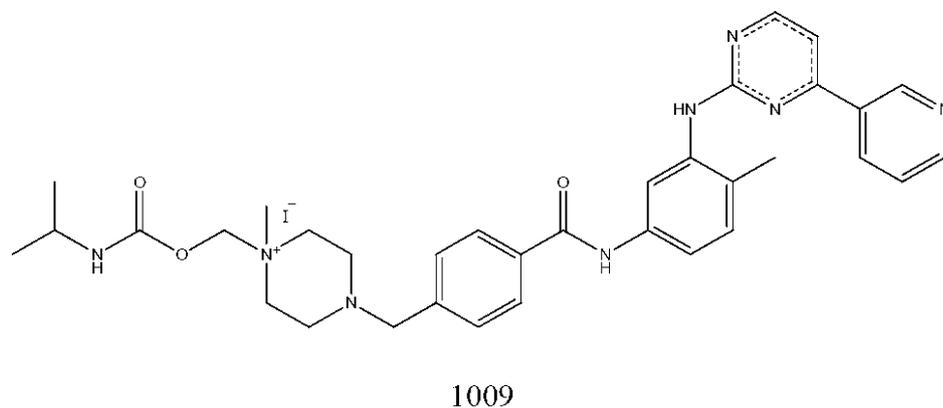
20

1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((3-メチルブタノイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0047】

【化21】

30

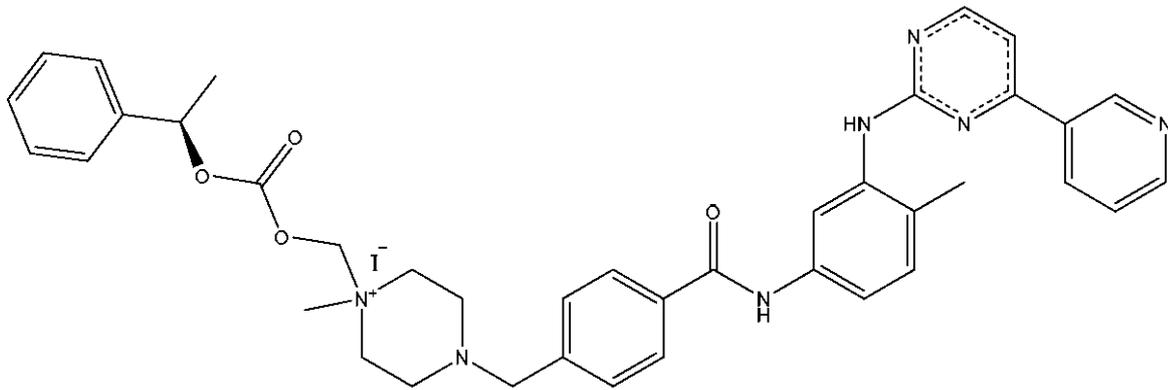


40

1-((イソプロピルカルバモイルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0048】

【化22】



10

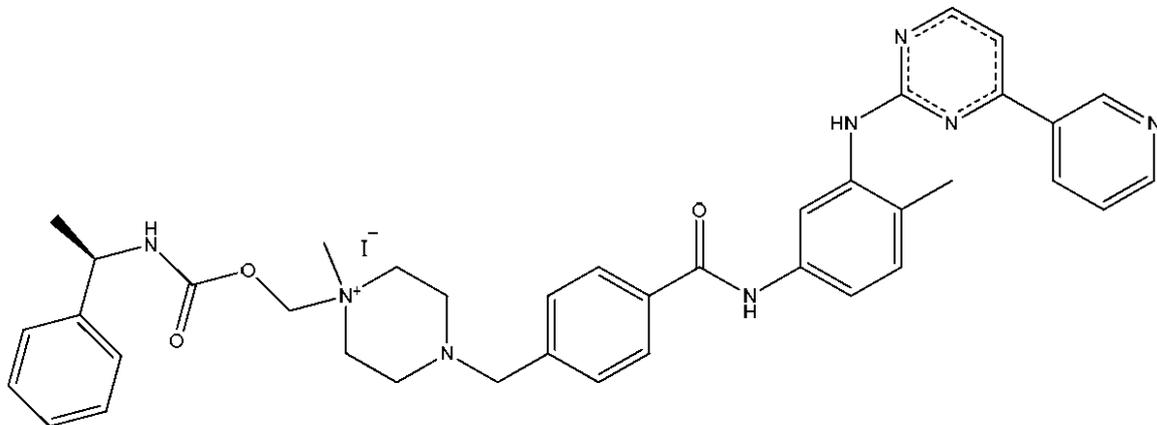
1010

(R)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-(((1-フェニルエトキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0049】

【化23】

20



30

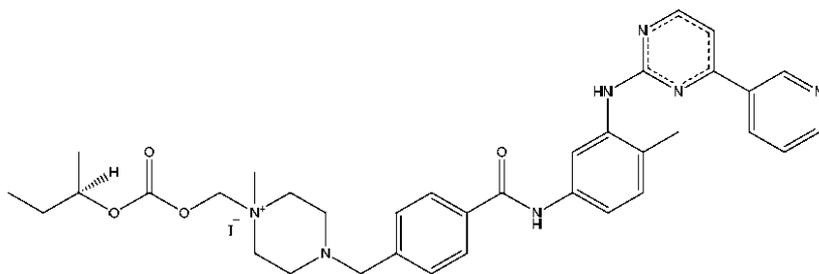
1011

(R)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-(((1-フェニルエチルカルバモイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0050】

【化24】

40



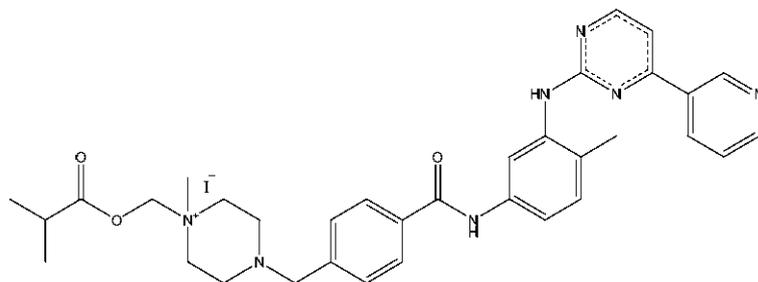
1012

50

(R)-1-((sec-ブトキシカルボニルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0051】

【化25】



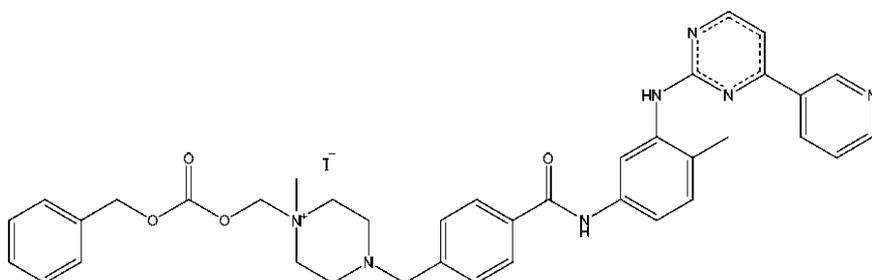
1013

10

1-(イソブチリルオキシメチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0052】

【化26】



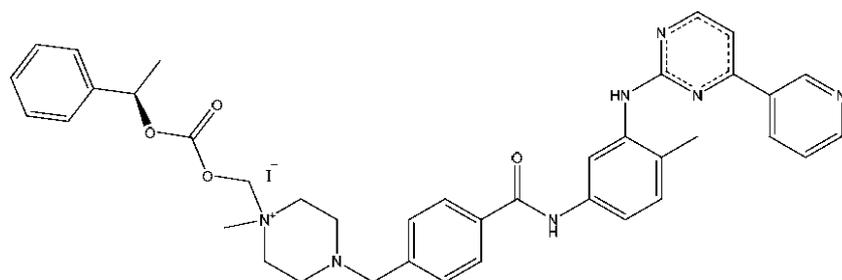
1014

30

1-((ベンジルオキシカルボニルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0053】

【化27】



1015

40

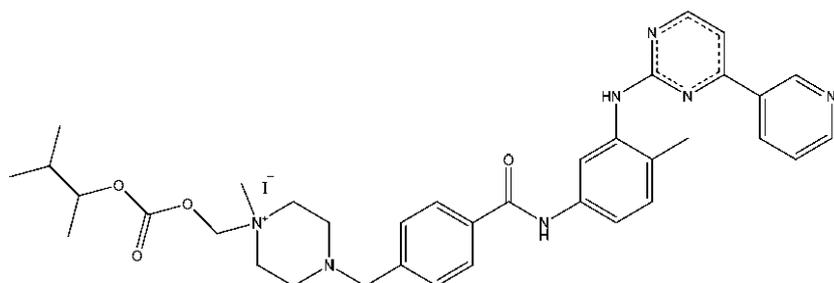
(R)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニ

50

ルカルバモイル)ベンジル)-1-(((1-フェニルエトキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0054】

【化28】



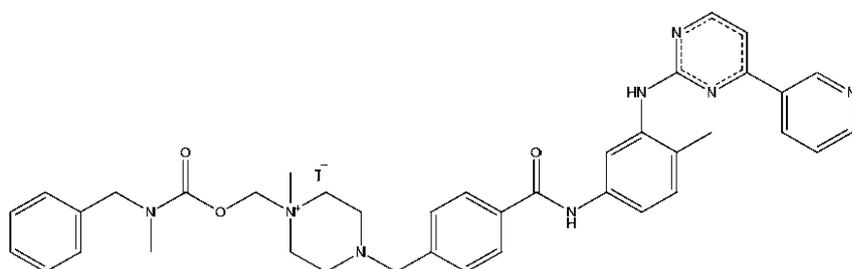
10

1016

1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-(((3-メチルブタン-2-イルオキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0055】

【化29】



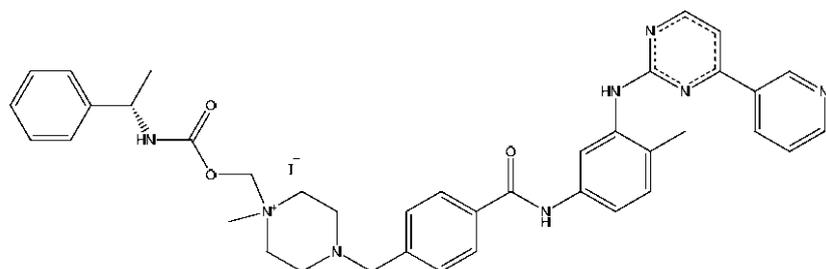
20

1017

1-((ベンジル(メチル)カルバモイルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0056】

【化30】



40

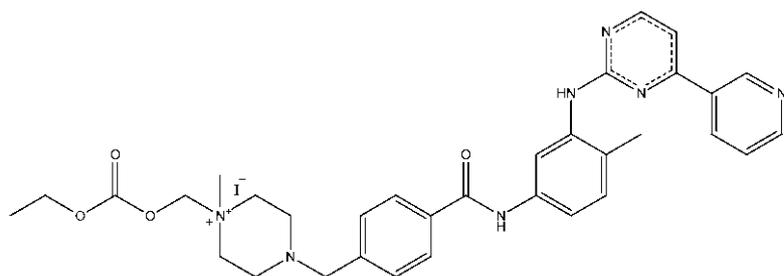
1018

(S)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-(((1-フェニルエチルカルバモイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

50

【 0 0 5 7 】

【 化 3 1 】



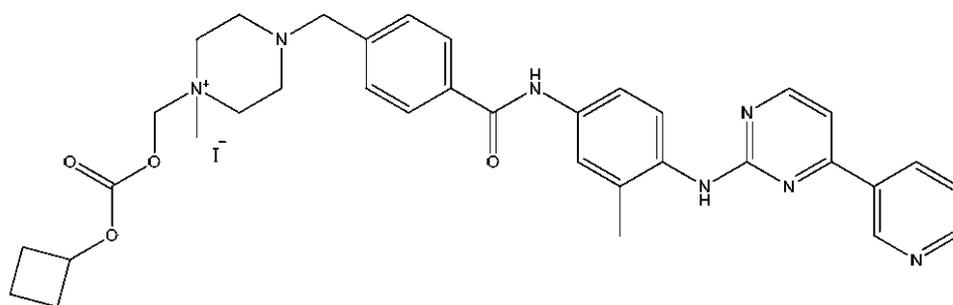
10

1019

1-((エトキシカルボニルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【 0 0 5 8 】

【 化 3 2 】



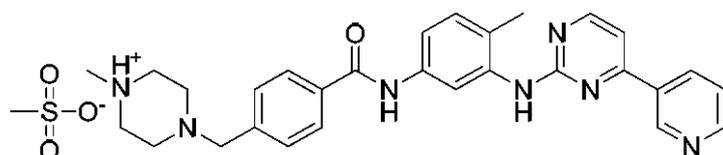
20

1020

1-((シクロブトキシカルボニルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(3-メチル-4-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【 0 0 5 9 】

【 化 3 3 】



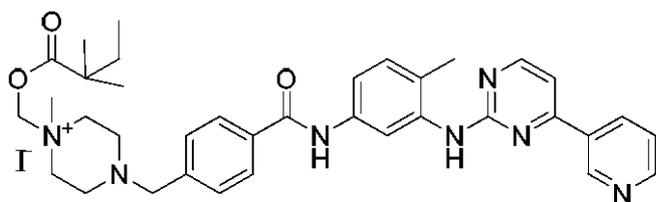
40

1026

1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムメタンサルホネート

【 0 0 6 0 】

【化34】



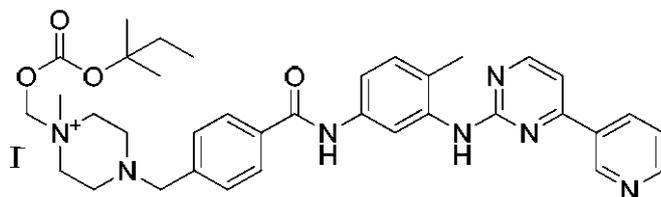
1027

10

1-((2,2-ジメチルブタノイルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0061】

【化35】



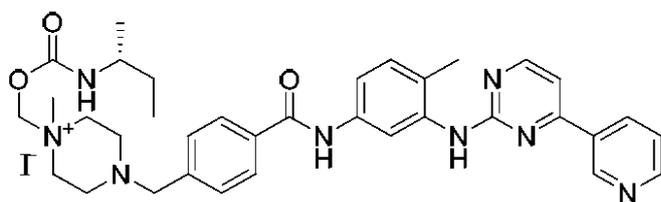
1028

20

1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-((tert-ペンチルオキシカルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0062】

【化36】



1029

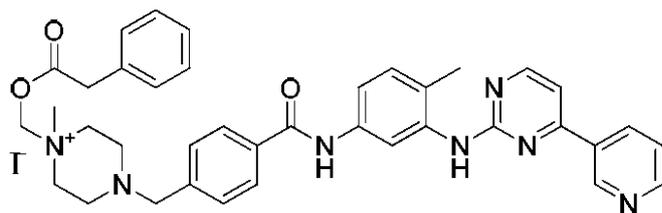
30

(R)-1-((sec-ブチルカルバモイルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-イウムヨージド

【0063】

40

【化37】



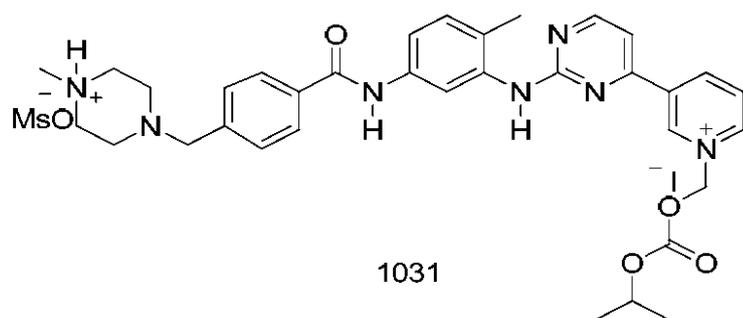
1030

10

1-メチル-4-(4-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバモイル)ベンジル)-1-((2-フェニルアセトキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨード

【0064】

【化38】



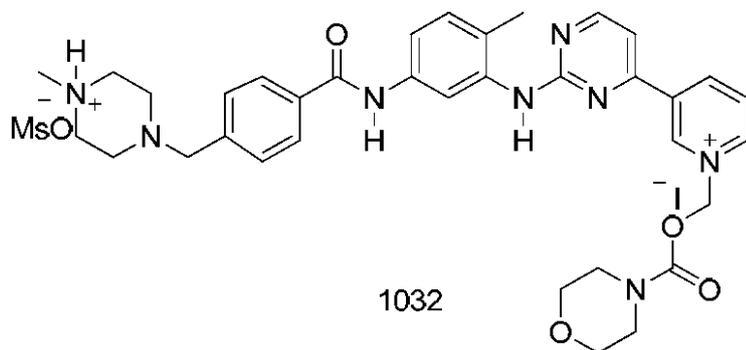
1031

20

4-(4-((3-((4-(1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウム-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メチルフェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-メチルピペラジン-1-イウムモノヨードモノメシレート

【0065】

【化39】



1032

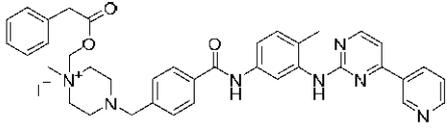
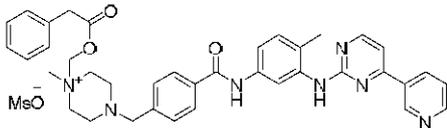
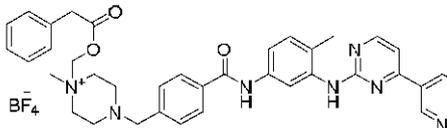
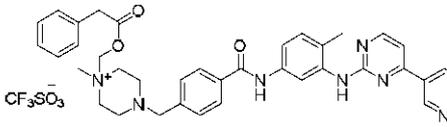
30

3-(2-((2-メチル-5-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-(((モルホリン-4-カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウムモノヨードモノメシレート

【0066】

40

【表 1】

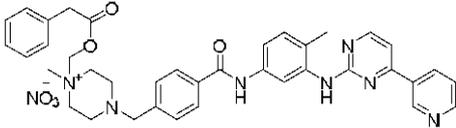
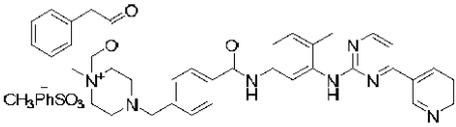
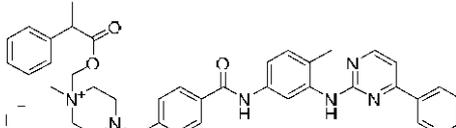
番号	構造	IUPAC 名	m/z
1030		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((2-フェニルアセトキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド	643
10737.02		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((2-フェニルアセトキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムメタンスルホネート	643
10737.04		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-((2-フェニルアセトキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムテトラフルオロボレート	643
10737.06		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)	643

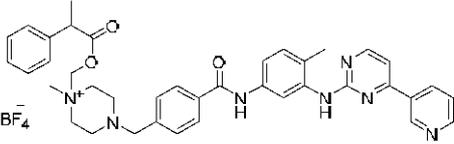
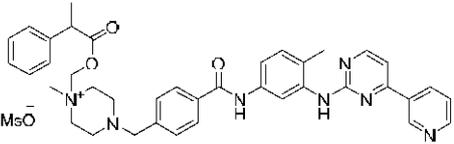
10

20

30

40

		ベンジル)-1-((2-フェニル アセトキシ)メチル) ピペラジン-1-イウム トリフルオロメタン スルホネート		
10737.07		1-メチル-4-(4-((4-メチル- 3-((4-(ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル)アミノ) フェニル)カルバモイル) ベンジル)-1-((2-フェニル アセトキシ)メチル) ピペラジン-1-イウム ニトレート	643	10
10737.08		1-メチル-4-(4-((4-メチル- 3-((4-(ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル)アミノ) フェニル)カルバモイル) ベンジル)-1-((2-フェニル アセトキシ)メチル)ピペラ ジン-1-イウム p-トルエン スルホネート	643	30
11124.01		1-メチル-4-(4-((4-メチル- 3-((4-(ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル)アミノ) フェニル)カルバモイル) ベンジル)-1-((2-フェニル プロパノイル)オキシ) メチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド	657	40

11124.02		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-(((2-フェニルプロパノイル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム テトラフルオロボレート	657
11124.03		1-メチル-4-(4-((4-メチル-3-((4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ベンジル)-1-(((2-フェニルプロパノイル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム メタンサルホネート	657

10

20

【0067】

一態様において、本発明は、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する

30

【0068】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【0069】

一態様において、本発明は、CNS/呼吸興奮薬、鎮痛薬、麻薬作用薬、麻薬拮抗薬、非ステロイド系抗炎症剤/鎮痛剤、行動修正剤、精神安定薬/鎮静薬、麻酔剤、吸入薬、麻薬、拮抗薬(reversal agent)、抗痙攣薬、骨格筋弛緩薬、平滑筋弛緩薬、心血管作動薬、強心剤、抗不整脈薬、抗コリン薬、血管拡張剤、ショックの処置において使用される作用剤、
 -アドレナリン遮断剤、
 -アドレナリン遮断剤、呼吸器官用薬、気管支拡張薬、交感神経興奮薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳剤、尿失禁/尿閉に対する作用物質、尿アルカリ性化薬、尿酸性化薬、コリン作動性刺激薬、尿路結石症に対する作用物質、胃腸剤、制吐剤、制酸薬、ヒスタミンH2拮抗薬、胃粘膜保護薬、プロトンポンプ阻害薬、食欲増進薬、GI鎮痙薬-抗コリン薬、GI刺激薬、緩下薬、生理食塩水、滑沢剤、界面活性剤、止痢薬、ホルモン/内分泌/生殖器官用作用剤、性ホルモン、アナボリックステロイド、下垂体後葉ホルモン、副腎皮質ステロイド、グルココルチコイド、抗糖尿病剤、甲状腺薬、甲状腺ホルモン、内分泌/生殖器官用薬、プロスタグランジン、抗感染薬、抗寄生虫薬、抗コクシジウム剤、抗生物質、抗結核薬、アミノシクリトール、セファロsporin、マクロライド、ペニシリン、テトラサイクリン、リンコサミド、キノロン、スルホンアミド、抗細菌薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤、血液改質剤、凝固剤、抗凝血薬、赤血球生成剤、抗悪性腫瘍薬/免

40

50

疫抑制薬、アルキル化剤、解毒薬、骨/関節剤、外皮用剤(全身)、ビタミン及びミネラル/栄養素、全身性酸性化薬、全身性アルカリ性化薬、抗がん剤、並びに抗ウイルス剤などの中枢神経系作用薬から独立して選択される1種以上の化合物と共同投与するための本明細書に開示される化合物又は組成物を提供する。

【0070】

定義

用語「アルキル」とは、直鎖アルキル基及び分枝鎖アルキル基を含めて、飽和脂肪族基の基を指す。好ましい実施形態において、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その主鎖中に30個以下の炭素原子(例えば、直鎖の場合 $C_1 \sim C_{30}$ 、分枝鎖の場合 $C_3 \sim C_{30}$)、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。ある特定の実施形態において、アルキル基は、低級アルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル及びn-ペンチルである。

10

【0071】

さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される用語「アルキル」(又は「低級アルキル」とは、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を包含することを意図したものであり、これらのうち後者は、置換基が炭化水素主鎖の1個以上の炭素上の水素と置換しているアルキル部分を指す。ある特定の実施形態において、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その主鎖中に30個以下の炭素原子(例えば、直鎖の場合 $C_1 \sim C_{30}$ 、分枝鎖の場合 $C_3 \sim C_{30}$)を有する。好ましい実施形態において、該鎖は、その主鎖中に10個以下の炭素原子($C_1 \sim C_{10}$)を有する。他の実施形態において、該鎖は、その主鎖中に6個以下の炭素原子($C_1 \sim C_6$)を有する。

20

【0072】

本明細書において用語「アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を包含することを意図したものであり、これらのうち後者は、置換基がアルケニル基の1個以上の炭素上の水素と置換しているアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の二重結合に含まれている又は含まれていない1個以上の炭素上に存在することができる。さらに、そのような置換基としては、安定性により用いることが禁止されるような場合を除いて、後述のように、アルキル基の場合に考えられたものすべてが挙げられる。例えば、1個以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が考えられる。好ましい実施形態において、直鎖又は分枝鎖アルケニルは、その主鎖中に1~12個の炭素、好ましくはその主鎖中に1~8個の炭素、より好ましくはその主鎖中に1~6個の炭素を有する。アルケニル基の例としては、アリル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどが挙げられる。

30

【0073】

本明細書において用語「アルキニル」とは、少なくとも1個の三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を包含することを意図したものであり、これらのうち後者は、置換基がアルキニル基の1個以上の炭素上の水素と置換しているアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の三重結合に含まれている又は含まれていない1個以上の炭素上に存在することができる。さらに、そのような置換基としては、安定性により用いることが禁止されるような場合を除いて、前述のように、アルキル基の場合に考えられたものすべてが挙げられる。例えば、1個以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が考えられる。好ましい実施形態において、アルキニルは、その主鎖中に1~12個の炭素、好ましくはその主鎖中に1~8個の炭素、より好ましくはその主鎖中に1~6個の炭素を有する。アルキニル基の例としては、プロピニル、ブチニル、3-メチルペンタ-1-イニルなどが挙げられる。

40

【0074】

本明細書において用語「アラルキル」とは、1個以上のアリール基で置換されているアルキル基を指す。

【0075】

50

本明細書において用語「アリール」は、各環原子が炭素である置換又は非置換単環芳香族基を包含する。好ましくは、環は5~7員環、より好ましくは6員環である。アリール基には、フェニル、フェノール、アニリン、ナフチル、ピフェニル、アントラセニルなどが含まれる。

【0076】

本明細書において用語「シクロアルキル」とは飽和脂肪族環の基を指す。好ましい実施形態において、シクロアルキルは、それらの環構造中に3~10個の炭素原子、より好ましくは環構造中に5~7個の炭素原子を有する。好適なシクロアルキルとしては、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル及びシクロプロピルが挙げられる。

【0077】

用語「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」とは、3~12個の炭素原子を有する環式炭化水素基を指す。

【0078】

本明細書において用語「ハロゲン」、「ハライド」及び「ハロ」とはハロゲンを意味し、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを包含する。

【0079】

用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、「ヘテロシクロ」及び「ヘテロ環の」とは、置換又は非置換の非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、より好ましくは3~7員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む。ヘテロ環基は、環又は環系のいずれのヘテロ原子又は炭素原子に結合していてもよい。単環式ヘテロ環基の例としては、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニルなどが挙げられる。二環式ヘテロ環基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル)又はフロ[2,3-b]ピリジニルなど)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニルなど)、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。三環式ヘテロ環基の例としては、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【0080】

本明細書において用語「ヘテロアルキル」とは、少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、S、又はNR⁴(ただし、R⁴がH又は低級アルキルである場合など))を含む飽和又は不飽和炭素原子鎖を指す。

【0081】

用語「ヘテロアリール」は、置換又は非置換芳香族単環構造、好ましくは5~7員環、より好ましくは5~6員環を包含し、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、N、又はS)、好ましくは1~4個又は1~3個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む。2個以上のヘテロ原子がヘテロアリール環中に存在しているとき、それらは同じでも異なってもよい。用語「ヘテロアリール」は、環の少なくとも1個がヘ

10

20

30

40

50

テロ芳香族であり、例えば他の環式環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/又はヘテロシクリルであってもよい2個以上の環式環を有し、2個以上の炭素が隣接する2個の環に共有されている多環式環系も包含する。好ましい多環式環系は2個の環式環を有し、それらの環は両方とも芳香族である。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、トリアジニルなどが挙げられる。

【0082】

用語「アルコキシ」とは、本明細書に定義されるアルキル基が酸素原子に直接結合しているという意味を意図したものである。一部の実施形態は1~5個の炭素、一部の実施形態は1~4個の炭素、一部の実施形態は1~3個の炭素、一部の実施形態は1個又は2個の炭素である。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、5-イソブトキシ、sec-ブトキシなどが挙げられる。

10

【0083】

本明細書において用語「ヘテロ原子」とは、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素、及び硫黄である。

【0084】

用語「置換されている」とは、置換基が主鎖の1個以上の炭素上の水素に置換している部分を指す。「置換」又は「で置換されている」は、そのような置換は、置換された原子及び置換基の許容原子価と合致しており、かつ置換は、例えば、転位、環化、脱離などによる変換が自発的に起こらない安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されよう。本明細書において用語「置換されている」は、有機化合物の許容される置換基をすべて包含すると考えられる。広範な態様において、許容される置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族の置換基が挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1個以上であり、同じでも異なってもよい。本発明では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び/又はヘテロ原子の原子価を満足する本明細書に記載される有機化合物のいずれかの許容される置換基を有することができる。置換基としては、本明細書に記載されるいずれかの置換基、例えばハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシルなど)、チオカルボニル(チオエステル、チオアセタート、又はチオホルマートなど)、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスファート、ホスホナート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルファート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。

20

30

【0085】

「非置換」と明記されていない限り、本明細書で化学的部分への言及は、置換された変形を包含すると解釈される。例えば、「アリール」基又は部分への言及は、置換された変形及び置換されていない変形の両方を無条件に包含する。同様に、元素という言葉は、その元素のいずれか適当な同位体を含むと理解される。したがって、例えば、水素置換基は、プロチウム、ジュウテリウム、若しくはトリチウムであり得、又は炭素原子は、 ^{12}C 、 ^{13}C 、又は ^{14}C であり得る。本明細書に開示される化合物のある特定の実施形態において、ある特定の原子を、例えば、放射性同位体標識又は代謝上有益な同位体効果のため、(例えば、水素置換基におけるジュウテリウムの同位体濃縮によって)同位体濃縮してもよい。そのような実施形態において、化合物は、組成物における化合物の分子の少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも75%、又はさらに少なくとも90%超が、示された位置に所望の同位体を有するように、所望の同位体について同位体濃縮されてもよい。

40

【0086】

50

用語「不飽和環」は、部分不飽和芳香族環を包含する。

【0087】

本明細書において用語「腫瘍性疾患」とは、がんなどの過剰増殖性疾患を指す。

【0088】

本明細書において用語「共同投与」とは、2種以上の作用剤を目的の対象に単一の治療レジメンの一部として投与することを意味する。投与(複数可)は同時投与でも逐次投与でもよい。すなわち、投与された作用剤が処置中の対象において共存する限り、又は少なくとも1種の作用剤が、他の作用剤の標的組織がまだ前記他の作用剤の影響を受けている間に同じ前記他の作用剤の標的組織に作用する機会がある限り、1種の作用剤を投与し、その後、しばらくたって第2の作用剤(及び/又は第3の作用剤など)を投与する。ある特定の実施形態において、投与する作用剤を単一の医薬組成物中に含めて、一緒に投与してもよい。ある特定の実施形態において、作用剤を、別個の経路を介することを含めて、同時投与する。ある特定の実施形態において、1種以上の作用剤は連続投与し、他の作用剤は所定の間隔で投与するだけである(大投与量で単回、又はより少ない投与量で1週間に2回など)。

10

【0089】

本発明はその範囲内に塩及び異性体を含む。本発明の化合物は、場合によっては塩を形成することができ、それらの塩も本発明の範囲内である。本明細書において用語「塩(複数可)」とは、無機及び/又は有機の酸及び塩基を用いて形成された酸性及び/又は塩基性の塩を表す。両性イオン(分子内塩又は内塩)を、本明細書において用語「塩(複数可)」の範囲内に含める(また、例えばR置換基がカルボキシル基などの酸部分を含む場合に、形成することができる)。アルキルアンモニウム塩などの第四級アンモニウム塩も本明細書に含まれる。薬学的に許容される(すなわち、無毒性で生理学的に許容される)塩が好ましいが、例えば、調製時において使用することができる単離又は精製ステップにおいては他の塩が有用である。化合物の塩は、例えば、化合物と当量などある量の酸又は塩基を塩がその中で沈澱する媒体などの媒体又は水性媒体中で反応させ、その後、凍結乾燥することによって形成することができる。

20

【0090】

酸付加塩の例としては、酢酸塩(酢酸又はトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いて形成されたものなど)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(硫酸を用いて形成されたものなど)、スルホン酸塩(本明細書に記載されるものなど)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

30

40

【0091】

(例えば、置換基がカルボキシル基などの酸性の部分を含む場合に形成された)塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩、並びにアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。塩基性窒素含有基を、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ

50

化物)、アラルキルハロゲン化物(例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物)などの物質で四級化することができる。

【0092】

本発明の化合物の溶媒和物も本明細書で考えられている。式Iの化合物の溶媒和物は、好ましくは水和物又は他の薬学的に許容される溶媒和物である。

【0093】

エナンチオマー形及びジアステレオマー形を含めて、化合物のR置換基上の不斉炭素によって存在することができる立体異性体など、本化合物のすべての立体異性体は、本発明の範囲内であると考えられる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まないことができ、あるいは例えばラセミ体として、又は他のすべての若しくは他の選択された立体異性体と混合することができる。本発明のキラル中心はS又はR立体配置をとることができる。

10

【0094】

本明細書において用語「処置している」又は「処置」は、ある状態の症状、臨床徴候、及び基礎となる病理を、対象の状態が改善又は安定化するように逆転、低減、又は抑制することを包含する。本明細書において使用されているように、また当技術分野においてよく理解されているように、「処置」は、臨床結果を含めて、有益な又は所望の結果を得る手法である。有益な又は所望の臨床結果としては、検出可能であろうと検出不可能であろうと、1つ以上の症状又は状態の軽減又は改善、疾患の程度の低下、病状の安定化(すなわち、悪化させない)、疾患の蔓延予防、病状悪化の遅延又は緩徐化、病状の改善又は寛解、及び寛解(部分寛解かそれとも完全寛解)を挙げることができるが、これらに限定されない。「処置」とは、処置を受けていない場合に予想される生存期間に比べて生存期間を延ばすことも意味することがある。

20

【0095】

本明細書において、障害又は状態を「予防する」治療薬とは、統計学的サンプルにおいて、無処置対照サンプルに比べて処置サンプルにおける障害又は状態の発生を低減し、あるいは無処置対照サンプルに比べて障害若しくは状態の1つ以上の症状の発症を遅延させ、又はそれらの重症度を低減する化合物を指す。

【0096】

本出願はその範囲内に好適な対イオンの選択の効果も想定する。本発明の化合物の対イオンは、前記pH範囲内におけるイオン化できる薬物の解離定数を選択することによって選ぶことができる。任意の化合物のイオン化及び非イオン化薬物濃度を(ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式などの十分に確立された式を用いて)推定することによって、薬物の溶解度、ひいては吸収を変化させることができる。

30

【0097】

生成された化合物は、(例えば、存在するすべての立体異性体の全量に対して少なくとも95%まで純度を高めた)単一の立体異性体、ラセミ体、又はエナンチオマー若しくはジアステレオマーの任意の比の混合物として存在することができる。

【0098】

医薬組成物

本発明は、活性成分である式(I)若しくは(II)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される添加剤/賦形剤/アジュバント/ビヒクルと共に含む医薬組成物をさらに提供する。

40

【0099】

本発明の化合物は、例えば薬学的に許容される担体と組み合わせた医薬組成物で使用し、患者に投与することができる。そのような組成物は、希釈剤、フィラー、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、及び当技術分野において周知である他の材料も含有することができる。用語「薬学的に許容される」とは、活性成分(複数可)の生物活性の有効性に干渉しない無毒性材料を意味する。担体の特性は投与経路によって決まる。そのような追加の因子及び/又は作用剤を医薬組成物に含めて、本発明の化合物と相乗効果を生じ、又は本発明の

50

化合物に起因する副作用を最小限に抑えることができる。

【0100】

本発明の医薬組成物はリポソーム又はミセルの形をとることができ、該ミセルにおいて、本発明の化合物が、他の薬学的に許容される担体に加えて、水溶液中にミセル、不溶性単層、液晶、又はラメラ層として凝集した形で存在する脂質などの両親媒性物質と組み合わされている。リポソーム製剤に適した脂質としては、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなリポソーム製剤の調製は、例えば米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号、及び同第4,737,323号(これらのすべては参照により本明細書に組み込まれる)に開示されているように、当業者のレベルの範囲内である。

10

【0101】

組成物は、経口、経鼻、頬側、舌下、静脈内、経粘膜、非経口、吸入、噴霧、経皮、皮下、くも膜下腔内、局所又は直腸投与を含めて様々な方式で投与することができ、当技術分野において公知である方法に従って製剤化することができる。

【0102】

哺乳類に有効な剤形は、活性化化合物約0.1~100mg/体重1kgとすることができ、単回投与として又は1日1~4回など個別の用量の形で投与することができる。

【0103】

哺乳類は成人とすることができる。

【0104】

本発明の化合物は、1種以上の追加の作用剤と場合によって投与することができる。追加の作用剤の例としては、CNS/呼吸興奮薬、鎮痛薬、麻薬作用薬、麻薬拮抗薬、非ステロイド系抗炎症剤/鎮痛剤、行動修正剤、精神安定薬/鎮静薬、麻酔剤、吸入薬、麻薬、拮抗薬、抗痙攣薬、骨格筋弛緩薬、平滑筋弛緩薬、心血管作動薬、強心剤、抗不整脈薬、抗コリン薬、血管拡張剤、ショックの処置において使用される作用剤、 α -アドレナリン遮断剤、 β -アドレナリン遮断剤、呼吸器官用薬、気管支拡張薬、交感神経興奮薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳剤、尿失禁/尿閉に対する作用物質、尿アルカリ性化薬、尿酸性化薬、コリン作動性刺激薬、尿路結石症に対する作用物質、胃腸(GI)剤、制吐剤、制酸薬、ヒスタミンH₂拮抗薬、胃粘膜保護薬、プロトンポンプ阻害薬、食欲増進薬、GI鎮痙薬-抗コリン薬、GI刺激薬、緩下薬、生理食塩水、膨張性下剤、滑沢剤、界面活性剤、止痢薬、ホルモン/内分泌/生殖器官用作用剤、性ホルモン、アナボリックステロイド、下垂体後葉ホルモン、副腎皮質ステロイド、グルココルチコイド、抗糖尿病剤、甲状腺薬、甲状腺ホルモン、種々の内分泌/生殖器官用薬、プロスタグランジン、抗感染薬、抗寄生虫薬、抗コクシジウム剤、抗生物質、抗結核薬、アミノシクリトール、セファロsporin、マクロライド、ペニシリン、テトラサイクリン、リンコサミド、キノロン、スルホンアミド、抗細菌薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤、血液改質剤、凝固剤、抗凝血薬、赤血球生成剤、抗悪性腫瘍薬/免疫抑制薬、アルキル化剤、解毒薬、骨/関節剤、外皮用剤(全身)、ビタミン及びミネラル/栄養素、全身性酸性化薬、全身性アルカリ性化薬、抗がん剤、並びに抗ウイルス剤などの中枢神経系作用薬から独立して選択される1種以上の化合物が挙げられる。

20

30

【0105】

使用方法

本発明は、疾患の予防及び/若しくは処置、並びに/又は疾患の症状の改善の方法であって、式(I)若しくは(II)の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、又は活性成分として式(I)若しくは(II)の化合物を含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む方法をさらに提供する。

40

【0106】

パーキンソン病を処置する方法

一態様において、本発明は、パーキンソン病又はその症状を処置、抑制、又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療上有効量のアベルソンファミリーチロシナーゼ(ATK)阻害薬を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態において

50

、方法は、本明細書に記載されるATK阻害薬を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0107】

一部の実施形態において、ATK阻害薬は式(I)の化合物である。ある特定の好ましい実施形態において、ATK阻害薬は、化合物207、832、8270、又は809から選択される。

【0108】

一部の実施形態において、ATK阻害薬は式(II)の化合物である。

【0109】

この態様の一部の実施形態において、ATK阻害薬は、パフェチニブ、ダサチニブ、フルマチニブ、イマチニブ、メタチニブ、ニロチニブ、ペクスメチニブ、ボナチニブ、レバスチニブ、トザセルチブ、XL228、ON146040、TG100598、SUN-K706、SUN-K954、SGX393、SAR103168、PHA680626、ON044580、ON012380、NRCAN019、LS104、KW2449、HM95091、AT9283、AEG41174、ACTB1011、若しくはACTB1011、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される。好ましい実施形態において、ATK阻害薬は、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、若しくはパフェチニブ、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される。

10

【0110】

ATK阻害薬は、当業者に公知のいずれの経路でも投与し得る。ある特定の好ましい実施形態において、ATK阻害薬又は医薬組成物は、経口、経鼻、パッカル、舌下、静脈内、経粘膜、非経口、吸入、噴霧、経皮、皮下、局所又は直腸投与される。ある特定の好ましい実施形態において、ATK阻害薬又は医薬組成物は経口投与される。

20

【実施例】

【0111】

本発明は、ここで一般的に記載され、以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるが、それらの実施例は、本発明のある特定の態様及び実施形態の説明のために含まれているにすぎず、本発明を限定するものではない。

【0112】

[実施例1]

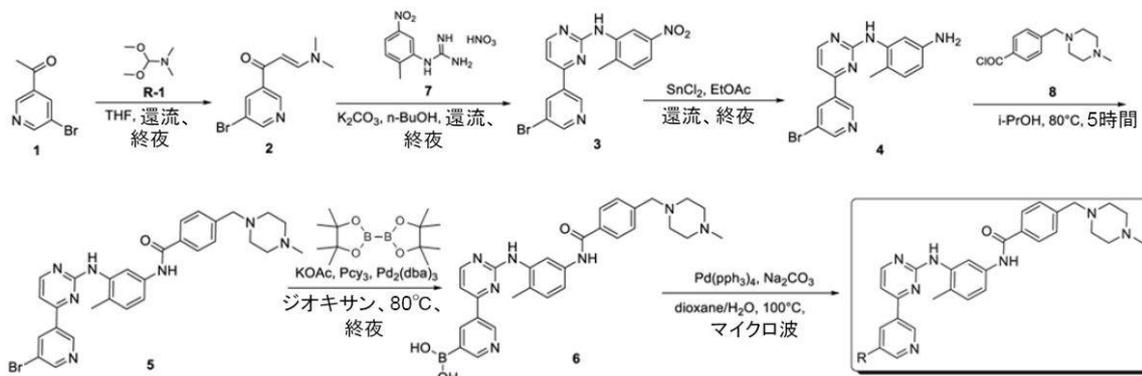
合成プロトコル

【0113】

【化40】

30

スキーム1:中間体5及び6の合成



40

【0114】

(E)-1-(5-プロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン(2)の合成
500mLのTHF中の1(40.0g、200mmol)及びR-1(119.0g、1000mmol)の溶液を70 で終夜攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが明らかになった。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、2(47.2g、93%)を黄色固体として得た。

50

【0115】

4-(5-プロモピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-アミン(3)の合成

500mLのn-BuOH中の2(45g、176.5mmol)、7(40.6g、159.2mmol)、 K_2CO_3 (44.0g、318.8mmol)の混合物を120 で16時間加熱した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧除去した。残留物をクロマトグラフィーカラム(シリカゲル、石油エーテル(PE)/酢酸エチル(EA)で溶離、PE/EA=2:1)により精製して、3(47.0g、70%)を淡黄色固体として得た。

【0116】

N^1 -(4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メチルベンゼン-1,3-ジアミン(4)の合成

300mLのEtOAc中の3(45.0g、116.9mmol)及び $SnCl_2$ (132.0g、585mmol)の溶液を加熱して終夜還流し、次いで反応物を室温に冷却し、濾過し、溶液を減圧濃縮して、4(44.0g、100%)を得た。それを、さらに何ら精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0117】

N-(3-(4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メチルフェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(5)の合成

上記の粗製4(30.0g、84.5mmol)及び8(40.0g、123.0mmol)を300mLのi-BuOHに溶解し、次いで、得られた溶液を80 に約5時間温め、反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EA=2:1)で精製して、5(45.0g、93%)を黄色固体として得た。

【0118】

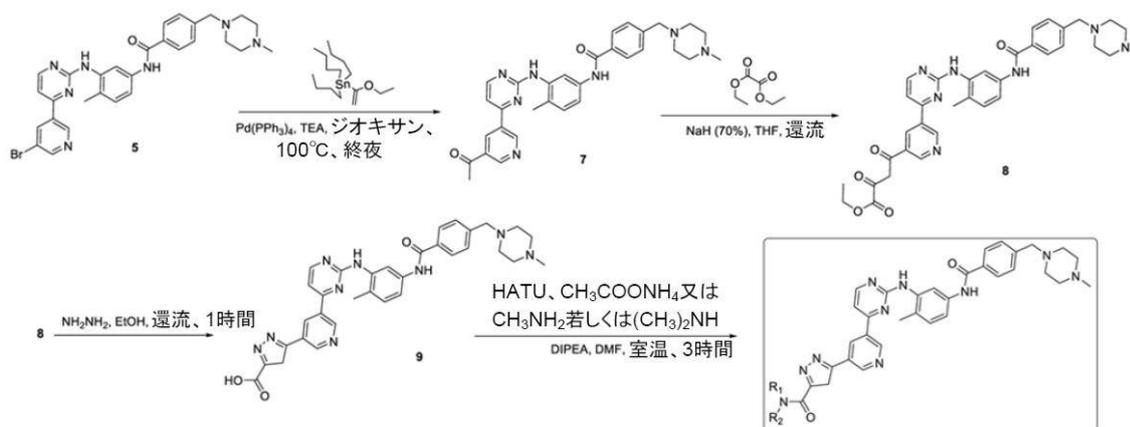
5-(2-(2-メチル-5-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(6)の合成

ジオキサン(150mL)中の5(10.0g、17.5mmol)、KOAc(2.8g、28.1mmol)、 PCy_3 (0.3g、1.1mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.4g、0.5mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(7.1g、28.0mmol)の混合物を80 で終夜撹拌した。反応が完了した後、反応液を減圧除去して、粗製6(11.0g、収率100%)を黄色固体として得た。それを、さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0119】

【化41】

スキーム2:中間体7、8、9の合成



【0120】

N-(3-(4-(5-アセチルピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メチルフェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(7)の合成

脱気したジオキサン(50mL)中の5(1.1g、2.0mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(0.9g、2.6mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.2g、0.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g、3.0mmol)

10

20

30

40

50

1)の溶液を加熱して24時間還流した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を厚いSiO₂パッドで濾過した。得られた固体を乾燥THF(60ml)に溶解し、0℃に冷却し、1N HClで処理した。溶液を室温で2時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液で中和した。混合物をEAで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE/EA=2:1で溶離)で精製して、7(1.0g、94%)を白色固体として得た。

【0121】

エチル4-(5-(2-(2-メチル-5-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-2,4-ジオキソプタノアート(8)の合成

シュウ酸ジエチル(0.4g、2.3mmol)を、水素化ナトリウム(70%、0.2g)のテトラヒドロフラン(15mL)懸濁液に添加し、約15分間還流した。次いで、7(1.0g、1.9mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を30分かけて滴下し、90分間還流した。冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ込み、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。粗生成物8(0.8g、67%)を、さらに何ら精製することなく、次のステップに使用した。

【0122】

5-(5-(2-(2-メチル-5-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-4H-ピラゾール-3-カルボン酸(9)の合成

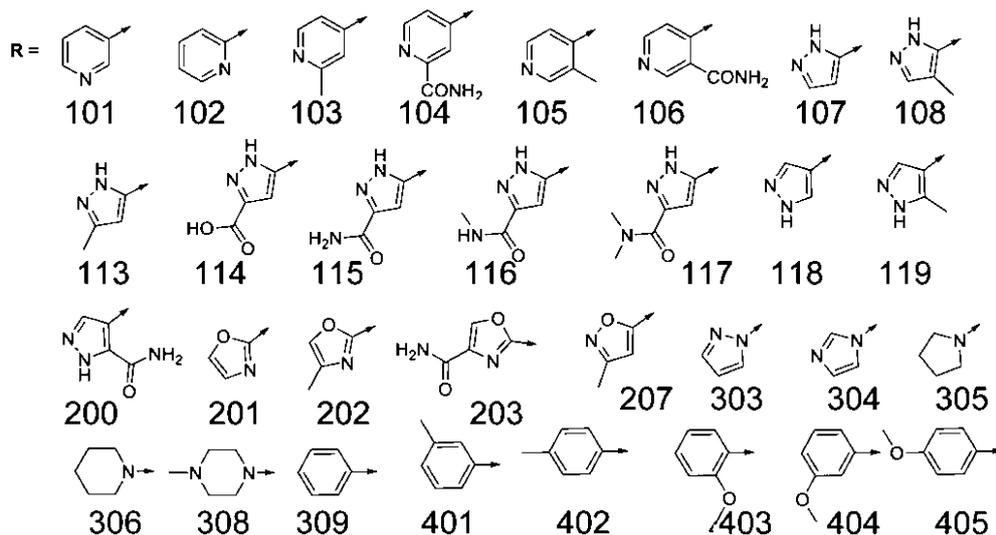
8(0.8g、1.26mmol)のEtOH(20mL)溶液に、ヒドラジン(0.1g、2.54mmol)を添加した。得られた混合物を加熱して60分間還流した。溶液を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC(塩基性)で精製して、9(0.6g、78%)を白色固体として得た。

【0123】

ライブラリー化合物の合成

【0124】

【化42】



一般手順:2mLのDMF中の9(160mg、0.26mmol)、HATU(148mg、0.39mmol)、R₁R₂NH(1.2当量)及びDIPEA(70mg、0.54mmol)の溶液を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を分取HPLCで精製して、所望のライブラリー化合物を得た。

【0125】

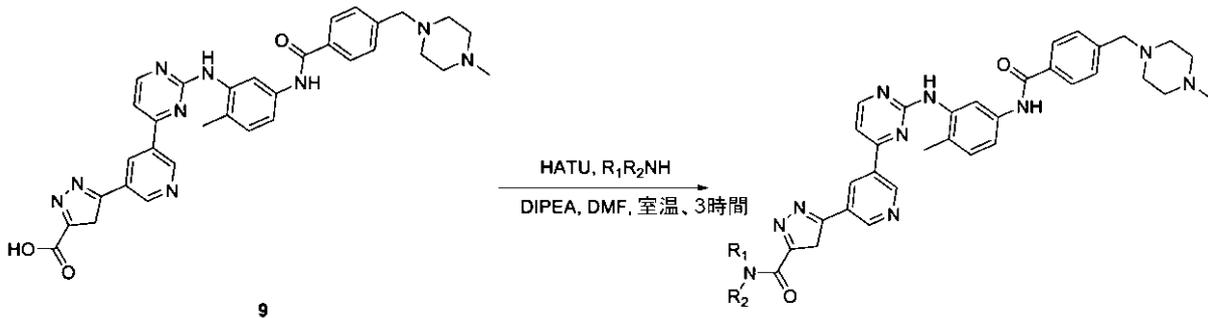
10

20

30

40

【化43】



10

【0126】

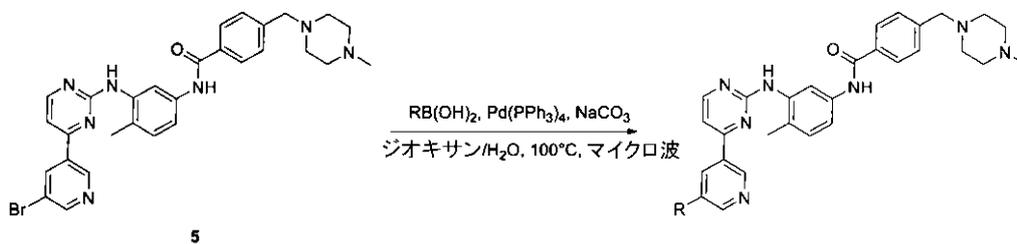
この一般手順を用いて、化合物115、116及び117を調製した。

【0127】

一般手順: マイクロ波オープン中で、ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中の5(200mg、0.35mmol)、 RB(OH)_2 (2.0当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (40mg、0.03mmol)、 Na_2CO_3 (112mg、1.05mmol)の混合物に90分間照射した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、所望のライブラリー化合物を固体として得た。

【0128】

【化44】



20

【0129】

この一般手順を用いて、化合物101、102、103、118、201、202、309、401、402、403、404及び405を調製した。

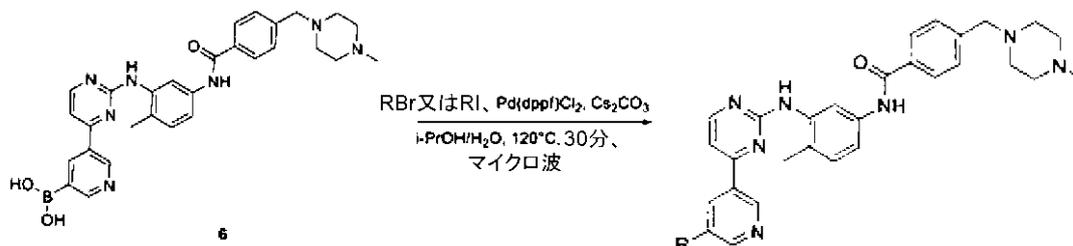
30

【0130】

一般手順: マイクロ波オープン中で、*i*-PrOH(4mL)及び水(1mL)中の6(150mg、0.34mmol)、 RBr 又は RI (2.0当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (57mg、0.07mmol)、 Cs_2CO_3 (280mg、0.85mmol)の混合物に30分間照射した。次いで、反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、所望のライブラリー化合物を固体として得た。

【0131】

【化45】



40

【0132】

この一般手順を用いて、化合物104、105、106、108、113、119、203を調製した。

【0133】

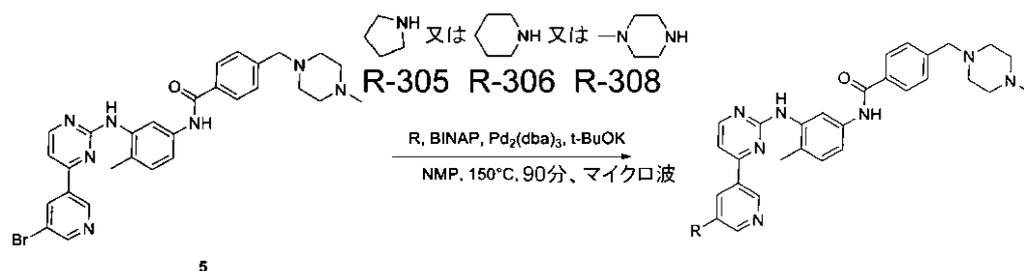
一般手順: マイクロ波オープン中で、5mLのNMP中の5(200mg、0.35mmol)、R-305、R-306、又はR308(3.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg、0.03mmol)、*t*-BuOK(157mg、1.40mmol)、BINAP(2

50

2mg、0.03mmol)の溶液に150 で90分間照射した。次いで、反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、所望の化合物を固体として得た。

【0134】

【化46】



10

【0135】

この一般手順を用いて、化合物305、306、308を調製した。

【0136】

一般手順: 2mLのDMF中の5(200mg、0.35mmol)、K₃PO₄(149mg、0.70mmol)、DMCDA(7mg、0.05mmol)及びCuI(10mg、0.05mmol)の溶液に、R-303又はR-304(2.0当量)を添加した。得られた混合物を120 で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(0.5mL)を添加し、EA(3mL×3回)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、所望のライブラリー化合物を固体として得た。

20

【0137】

【化47】



30

【0138】

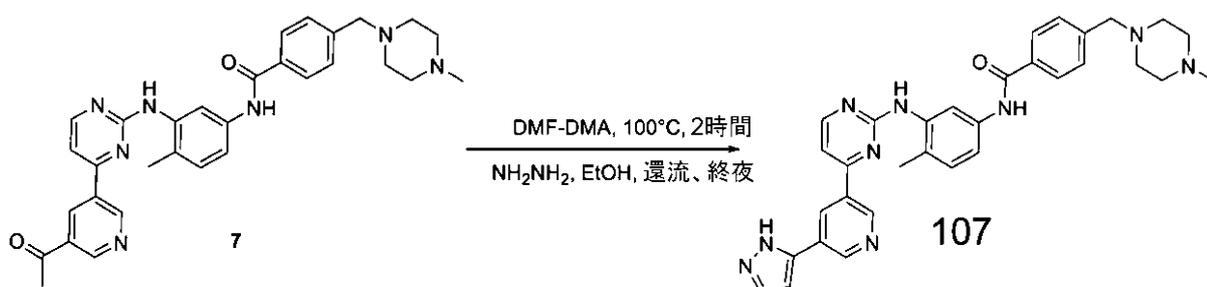
この一般手順を用いて、化合物303及び304を調製した。

【0139】

化合物107の合成

【0140】

【化48】



40

7(150mg、0.28mmol)のDMF-DMA(3mL)溶液を100 で2時間撹拌した。次いで、溶液を室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。粗残留物をEtOH(10mL)に溶解し、ヒドラジン(45mg、1.40mmol)を添加した。得られた混合物を加熱して終夜還流した。溶媒を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、107(20mg、13%)を固体として得た。

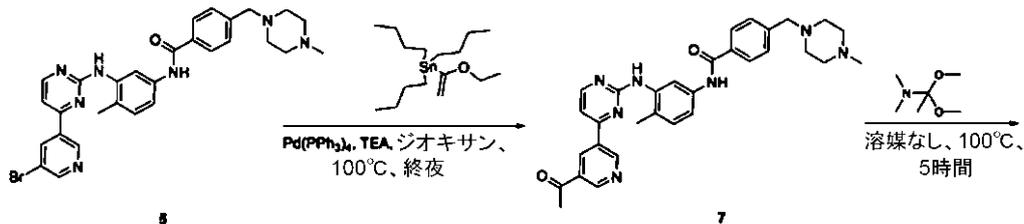
【0141】

50

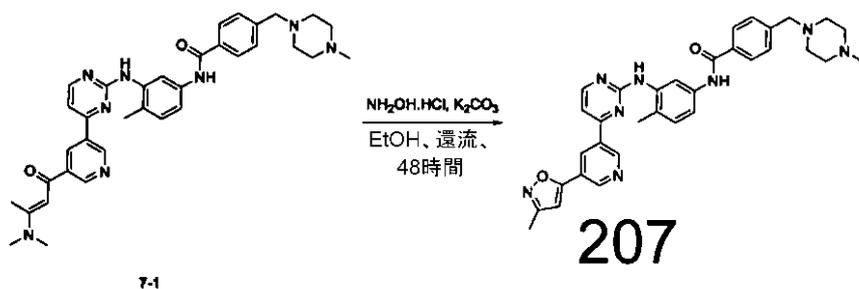
化合物207の合成

【 0 1 4 2 】

【 化 4 9 】



10



20

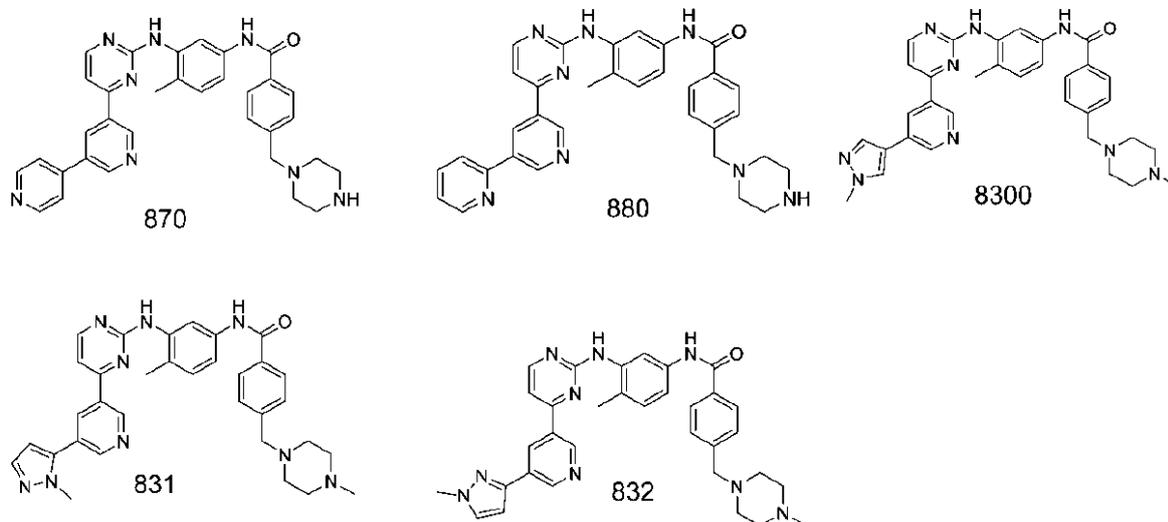
7 (200mg、0.37mmol) のDMA-DMA (4mL) 溶液を100 に加熱し、2時間攪拌した。過剰のDMA-DMAを真空中で蒸発させ、残留物をエタノール (10mL) に溶解し、この溶液に、 K_2CO_3 (255mg、1.85mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (77mg、1.11mmol) を添加した。得られた混合物を終夜還流した。冷却した後、混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、化合物207 (18mg、8%) を固体として得た。

【 0 1 4 3 】

化合物870、880、8300、831、832の合成

【 0 1 4 4 】

【 化 5 0 】



30

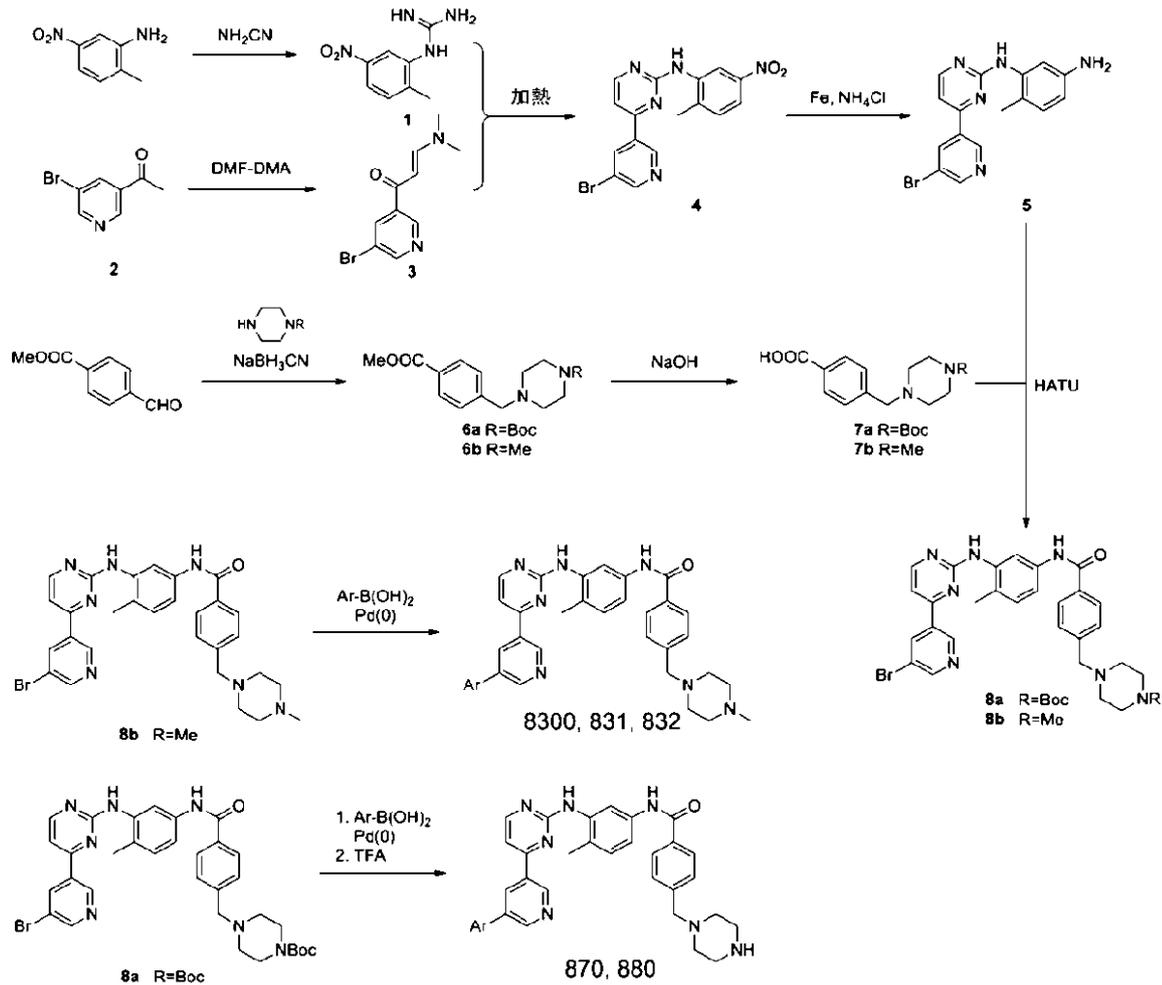
40

【 0 1 4 5 】

方法

【 0 1 4 6 】

【化51】



10

20

【0147】

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン(1)

2-メチル-5-ニトロアニリン(152g、1.0mol)、シアナミド(247mL、6.0mol)及びイソプロピルアルコール(1000mL)の混合物を3Lのフラスコに入れた。混合物を80 に加熱した。濃塩酸(57mL)を80分かけてゆっくり滴下した。反応混合物の温度を80 に維持しながら、1時間攪拌した。濃塩酸をもう一部(144mL)、80 で滴下した。次いで、反応混合物を100で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、NaOH水溶液(2.5N、1200mL)で処理した。得られた固体を濾過で回収し、イソプロピルアルコール(500mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物1(145g、収率76%)を得た。

30

【0148】

(E)-1-(5-プロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン(3)

3-アセチル-5-プロモピリジン(126.7g、0.633mol)及びDMF-DMA(84g、70.6mmol)の混合物を1時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製した。濃縮後に得られた粗生成物をジエチルエーテル(200mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物3(122g、収率75.5%)を黄色結晶として得た。

40

【0149】

4-(5-プロモピリジン-3-イル)-N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-アミン(4)

2-プロパノール(150mL)中の化合物1(10.0g、51.5mmol)及び化合物3(12.9g、50.8mmol)の混合物を18時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、得られた沈澱物を濾過で回収し、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物4(13.2g、収率67%)を淡黄色結晶として得た。

【0150】

50

N¹-(4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メチルベンゼン-1,3-ジアミン(5)

エタノール/水(1:1、140mL)中の鉄(5.08g、907mmol)、NH₄Cl(970mg、18.1mmol)及びSiO₂(3g)の混合物を55℃で10分間加熱した。次いで、化合物4(7.0g、18.1mmol)のTHF(70mL)懸濁液を添加した。反応混合物を還流下で1時間攪拌し、室温に冷却した。混合物を水(100mL)に注ぎ込み、次いで酢酸エチル(100mL×2回)で抽出した。有機層を合わせて、塩水及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物5(5.88g、収率91%)を黄色固体として得た。

【0151】

4-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6a) 10

アセトニトリル(400mL)中の4-ホルミル安息香酸メチル(20g、121mmol)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(25g、134mmol)の混合物に、室温でTFA(10mL)を滴下した。混合物を1時間攪拌し、NaBH₃CN(8.32g、134mmol)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、水を添加した。得られた混合物を酢酸エチル(100mL×2回)で抽出した。有機層を合わせて、塩水及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物6a(14g、収率34.4%)を得た。それを、さらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0152】

4-(ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸メチル(6b)

同じ6aの手順に従って、化合物6bを1-メチルピペラジンから調製した。

【0153】

4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)安息香酸(7a) 20

メタノール/アセトニトリル/水(100mL、1:2:2)中の化合物6a(7.0g、粗製物、21mmol)及びLiOH-H₂O(1.4g、31mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。有機溶媒を除去し、残留する水溶液を酢酸エチル(100mL)で洗浄し、次いで2N HCl水溶液でpH=2~3に調整した。得られた混合物を酢酸エチル(30mL×2回)で抽出した。抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物7a(3.0g、収率44.8%)を白色固体として得た。

【0154】

4-(ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸(7b)

同じ7aの手順に従って、化合物7bを6bから調製した。

【0155】

4-(4-(3-(4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メチルフェニルカルバモイル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8a) 30

DMF(20mL)中の化合物5(1.0g、2.81mmol)、化合物7a(0.98g、4.19mmol)、HATU(1.28g、3.37mmol)の混合物を0℃に冷却し、DIPEA(1.95mL、11.24mmol)を添加した。反応混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を添加し、得られた混合物を酢酸エチル(50mL×2回)で抽出した。抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3:1 1:1)で精製して、化合物8a(1.29g、収率80%)を黄色固体として得た。

【0156】

N-(3-(4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メチルフェニル)-4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド(8b) 40

同じ8aの手順に従って、化合物8bを7bから調製した。

【0157】

最終化合物への一般手順

8300、831、832:1,4-ジオキサン及び水(5:1)中の化合物8a/b(1.0当量)、対応するボロン酸(1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(触媒量)及びNa₂CO₃(2.5当量)の混合物を、N₂下で80℃にて1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル及び水で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュ 50

カラムクロマトグラフィー又は分取HPLCで精製して、目的の化合物を黄色固体として得た。

【 0 1 5 8 】

870:1,4-ジオキサン(2.5mL)及び水(0.5mL)中の化合物8a(100mg、0.152mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(21mg、0.167mmol)、Pd(dppf)Cl₂(15mg、触媒量)及びNa₂CO₃(40mg、0.608mmol)の混合物を、N₂下で80℃にて1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相をEtOAc(20mL×2回)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(20mL×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100:1→20:1)で精製して、化合物Boc-870(100mg)を褐色固体として得た。

10

【 0 1 5 9 】

Boc-870(100mg、0.152mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に、攪拌しながら0℃でTFA(1mL)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、濃縮乾固した。残留物をNaHCO₃水溶液で処理して、pH=9に調整し、次いで酢酸エチル(5mL×3回)で抽出した。有機層を合わせて、水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1→10:1)で精製して、化合物870(66mg、収率78.4%)を灰白色固体として得た。

【 0 1 6 0 】

880:同じ870の手順に従って、化合物880をピリジン-2-イルボロン酸から調製した。

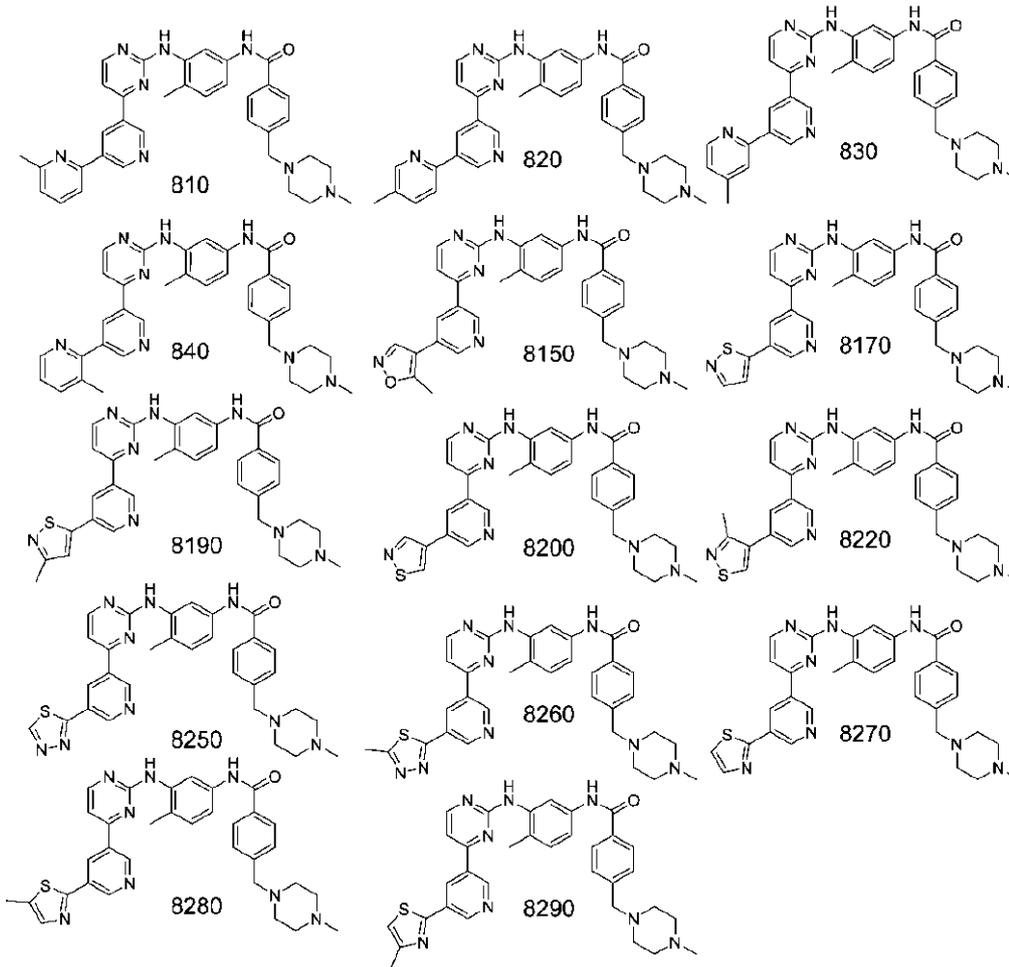
20

【 0 1 6 1 】

810、820、830、840、8150、8170、8190、8200、8220、8250、8260、8270、8280、8290の合成

【 0 1 6 2 】

【化52】



10

20

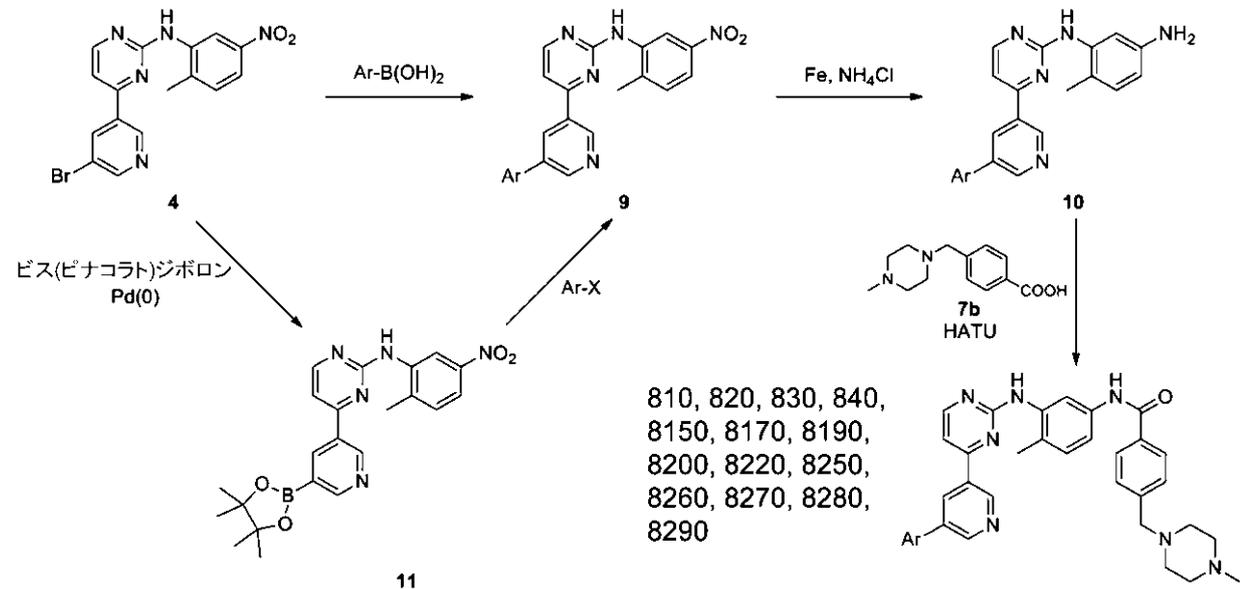
【0163】

方法

30

【0164】

【化53】



40

【0165】

化合物4から化合物9への一般手順

50

810、820、830、840

1,4-ジオキサン及び水(5:1)中の化合物4(1.0当量)、対応するボロン酸(1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(触媒量)及びNa₂CO₃(2.5当量)の混合物を、N₂下で80℃にて1時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル及び水で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物9を得た。それを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0166】

N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(11)

10

トルエン(50mL)中の化合物4(5.0g、12.95mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.62g、14.25mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.3g、触媒量)及びKOAc(3.83g、38.87mmol)の混合物を、N₂下で12時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100mL)及び水(100mL)で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相を酢酸エチル(100mL×2回)で抽出した。有機相を合わせて、塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油/EtOAc=20:1)で精製して、化合物11(4.77g、収率84.3%)を褐色固体として得た。

【0167】

化合物11から化合物9への一般手順

8150、8170、8190、8200、8220、8250、8260、8270、8280、8290

20

1,4-ジオキサン及び水(5:1)中のAr-X(1.0当量)、化合物11(1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂(触媒量)及びNa₂CO₃(3.0当量)の混合物を、N₂下で80℃にて1時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物9を得た。それを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0168】

化合物10への一般手順

エタノール/水(1:1)中の鉄(5.0当量)、NH₄Cl(1.0当量)及びSiO₂(2.0当量)の混合物を55℃で10分間加熱した。次いで、化合物9(1.0当量)のTHF懸濁液を添加した。反応混合物を還流下で1時間撹拌し、室温に冷却した。混合物を水に注ぎ込み、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、塩水及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物10を黄色固体として得た。

30

【0169】

最終化合物への一般手順

DMF(20mL)中の化合物10(1.0当量)、化合物7b(1.2当量)及びHATU(1.2当量)の混合物を0℃に冷却し、DIPEA(4.0当量)を添加した。反応混合物を室温まで温め、15分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を固体として得た。

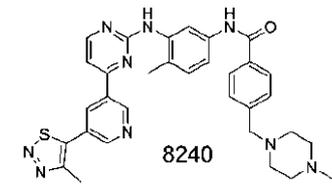
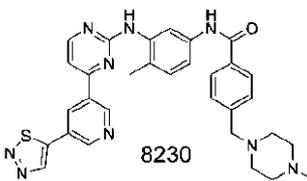
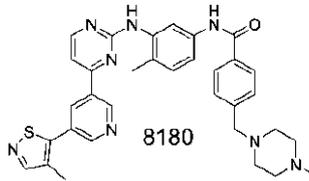
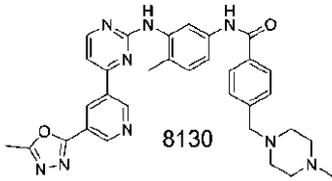
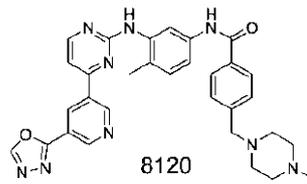
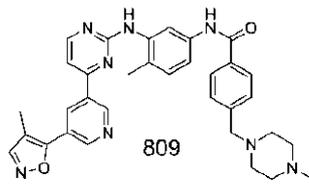
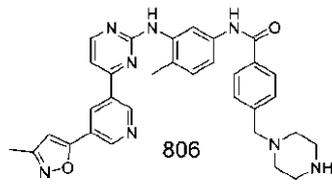
40

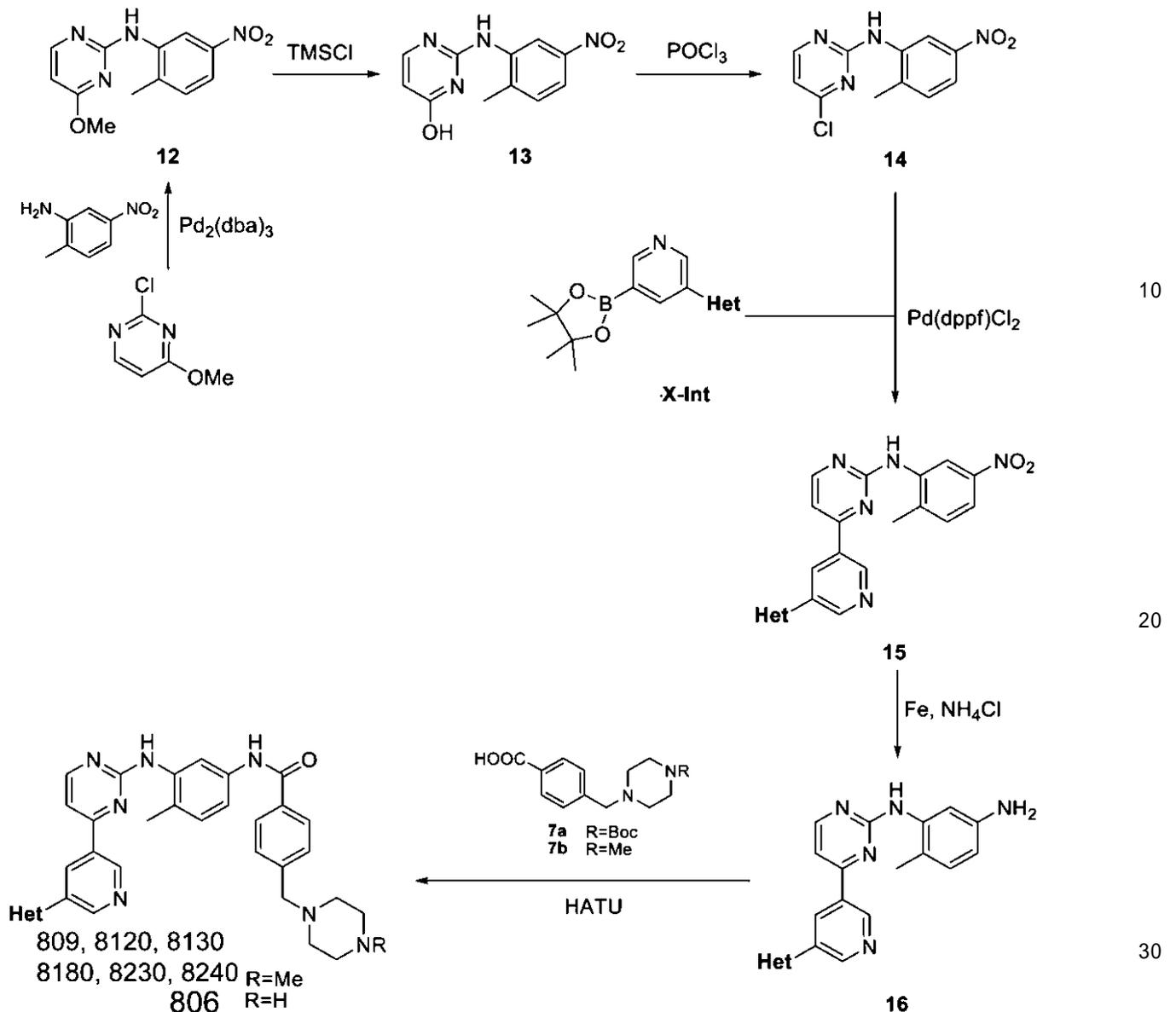
【0170】

806、809、8120、8130、8180、8230、8140の合成

【0171】

【化 5 4】





【 0 1 7 2 】

4-メトキシ-N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-アミン(12)

1,4-ジオキサン/水(140mL/60mL)中の2-クロロ-4-メトキシピリミジン(9.54g、66mmol)、2-メチル-5-ニトロベンゼンアミン(10.0g、66mmol)、Pd₂(dba)₃(1.0g)、S-Phos(1.0g、24.4mmol)、及びCs₂CO₃(31.8g、99mmol)の混合物を110 で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物12(12g、収率70.6%)を淡黄色固体として得た。

【 0 1 7 3 】

2-(2-メチル-5-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-オール(13)

アセトニトリル(400mL)中の化合物12(20g、77mol)、TMSCl(15g、136mmol)及びNaI(23.4g、156mmol)の混合物を120 で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、2N Na₂CO₃水溶液(400mL)及びDCM(400mL)を添加した。分液し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200:1)で精製して、化合物13(12.1g、収率64%)を淡黄色固体として得た。

【 0 1 7 4 】

4-クロロ-N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-アミン(14)

POCl₃(40mL)中の化合物13(2g、8.13mmol)及びDMF(5滴)の混合物を2時間加熱還流した。

50

混合物を室温に冷却し、 POCl_3 の大部分を除去した。残留物を NaOH 水溶液(100mL)に注意深く注ぎ込み、得られた混合物を DCM (100mL×2回)で抽出した。有機層を合わせて、塩水及び水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物14(2.0g、収率93%)を黄色固体として得た。

【0175】

化合物15への一般手順

1,4-ジオキサン(20mL)及び水(20mL)中の化合物14(1.0当量)、X-Int(1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (触媒量)及び K_2CO_3 (3.0当量)の混合物を、 N_2 下で12時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を分液した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{DCM}/\text{MeOH}=200:1$)で精製して、化合物15を黄色固体として得た。

10

【0176】

化合物16への一般手順

エタノール/水(1:1)中の鉄(1.0当量)、 NH_4Cl (2.0当量)及び SiO_2 (触媒量)の混合物を55で10分間加熱した。次いで、化合物15(2.0当量)の THF 懸濁液を添加した。反応混合物を還流下で1時間攪拌し、室温に冷却した。混合物を水に注ぎ込み、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、塩水及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、化合物16を得た。

【0177】

20

806への手順

DMF (2mL)中の化合物16(Het=3-メチルイソオキサゾール-5-イル、150mg、0.42mmol)、化合物7a(134mg、0.42mmol)及びHATU(159mg、0.42mmol)の混合物を0に冷却し、DIPEA(217mg、1.68mmol)を添加した。反応混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:1 酢酸エチル)で精製して、化合物Boc-806(180mg、収率65.2%)を固体として得た。

【0178】

Boc-806(97mg、0.147mmol)の EtOAc (1mL)溶液に、攪拌しながら0で HCl/EtOAc (2N、1mL)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、得られた沈澱物を濾過で回収し、 DCM で洗浄し、乾燥させて、化合物806(HCl 塩、80mg、収率100%)を黄色固体として得た。

30

【0179】

806、809、8120、8130、8180、8230及び8240への一般手順

DMF (2mL)中の化合物16(1.0当量)、化合物7b(1.0当量)及びHATU(1.0当量)の混合物を0に冷却し、DIPEA(4.0当量)を添加した。反応混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{DCM}/\text{MeOH}=20:1$)で精製して、最終化合物を黄色固体として得た。

40

【0180】

[実施例2]

アベルソントンパク質キナーゼc-Abl1、c-Abl2、c-Kitの阻害、及びGleevec(登録商標)の活性成分であるイマチニブとの比較

【0181】

【表 2】

化合物	c-Abl1 (nM)	c-Abl2 (nM)	c-Kit (nM)
101	232.35	224.57	6.80
102	95.33	169.62	6.70
103	200.41	212.18	7.70
107	45.17	66.95	7.20
108	40.53	85.88	7.40
113	35.00	50.11	7.50
114	101.53	142.60	32.40
115	107.81	202.79	8.90
116	91.06	160.89	11.60
117	29.13	34.99	5.70
118	37.16	51.00	8.40
119	117.66	44.68	4.00
201	193.18	514.16	19.30
202	403.88	701.00	31.10
203	250.56	711.96	47.10
207	30.19	73.73	12.20
303	162.15	349.36	18.90
305	397.83	631.35	9.20
309	174.37	149.18	14.00
401	167.28	178.63	12.40
402	183.14	207.42	11.10
404	100.32	116.17	5.80
405	107.09	150.43	5.90
806	84	152	13
809	47	77	7.8
820	84	173	10
830	34	51	6.0
832	53	77	4.0
880	203	341	12
8120	476	783	27
8130	323	423	44

10

20

30

40

8170	128	182	11
8180	369	303	13
8190	97	91	9.7
8200	96	131	4.3
8230	>1000	>1000	37
8240	>1000	>1000	39
8250	71	216	15
8260	41	236	16
8270	53	100	4.9
8280	57	104	6.2
8290	51	137	5.7
8300	40	39	5.2
イマチニブ	828.3	1000	30.7

10

20

【 0 1 8 2 】

キナーゼベースバッファー(50mM HEPES(pH 7.5)、0.0015% Brij-35、10mM MgCl₂、2mM DTT)及びストップバッファー(100mM HEPES(pH 7.5)、0.015% Brij-35、0.2% コーティング試薬(50mM EDTA))を調製する。試験化合物を100% DMSO中で所望の最終阻害薬濃度(原液)の50倍に希釈し、半対数増分で段階希釈し、DMSO中で最終濃度250 μMから75 μM、25 μM、7.5 μM、2.5 μM、0.75 μM、0.25 μM、75nM、25nM、7.5nMまで得られる。各化合物10 μlを96ウェルプレートに入れ、中間プレートとする。キナーゼバッファー90 μlを各ウェルに加えて、中間プレートを調製する。中間プレート中の化合物を振盪器で10分間混合する。酵素阻害のアッセイでは、中間プレートの各ウェルの5 μlを384ウェルプレートに移すことを2回繰り返す。次いで、2.5×酵素溶液10 μlを、384ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加し、10分間インキュベートする。次いで、酵素基質を2.5×FAM標識ペプチド+ATP溶液10 μlとして、384ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加する。反応を28 で進ませ、ストップバッファーを25 μl添加して、クエンチする。蛍光FAMの放出は、阻害率(%)=(最大-変換)/(最大-最小)×100として定量化される。「最大」はDMSO対照を表し、「最小」は低対照を表す。データをXLFitエクセルアドイン、バージョン4.3.1でフィッティングして、IC50値を得る。用いる式は、 $Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + (\text{IC50}/X)^{\text{ヒルスロップ}})$ 。

30

【 0 1 8 3 】

[実施例3]

14種のタンパク質キナーゼに対する500nM試験化合物溶液の阻害プロファイル

キナーゼベースバッファー(50mM HEPES(pH 7.5)、0.0015% Brij-35、10mM MgCl₂、2mM DTT)及びストップバッファー(100mM HEPES(pH 7.5)、0.015% Brij-35、0.2% コーティング試薬(50mM EDTA))を調製する。試験化合物を100% DMSO中で所望のDMSO中最終阻害薬濃度(原液)の50倍に希釈する。各化合物10 μlを96ウェルプレートに入れ、中間プレートとする。キナーゼバッファー90 μlを各ウェルに加えて、中間プレートを調製する。中間プレート中の化合物を振盪器で10分間混合する。酵素阻害のアッセイでは、中間プレートの各ウェルの5 μlを384ウェルプレートに移すことを2回繰り返す。次いで、2.5×酵素溶液10 μlを、384ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加し、10分間インキュベートする。次いで、酵素基質を2.5×FAM標識ペプチド+ATP溶液10 μlとして、384ウェルアッセイプレ

40

50

ートの各ウェルに添加する。反応を28 で進ませ、ストップバッファーを25 μ l 添加して、クエンチする。蛍光FAMの放出は、阻害率(%)=(最大-変換)/(最大-最小) \times 100として定量化される。「最大」はDMSO対照を表し、「最小」は低対照を表す。変換値を阻害値に変換する。阻害率(%)=(最大-変換)/(最大-最小) \times 100。「最大」はDMSO対照を表し、「最小」は低対照を表す。

【 0 1 8 4 】

【表 3】

表1

化合物	YES	PDGFR _a	LCK	SRC	ABL	FLT3	KIT	PDGFR _b	FGR	LYNA	ARG/ Abi2	FES	FYN	JNK2
101	100	42	88	18	73	36	87	99	55	89	74	43	52	25
102	99	39	91	19	83	32	99	99	67	88	75	42	55	26
103	101	42	91	25	71	28	92	98	60	91	71	38	54	17
107	101	59	95	28	91	51	99	101	82	93	87	28	69	1.7
108	100	56	94	34	91	73	100	101	80	93	88	67	66	36
113	100	61	94	37	92	25	98	101	85	95	91	26	75	18
114	100	34	77	18	84	20	99	99	81	91	78	17	72	18
115	100	53	90	29	83	22	96	99	78	93	76	20	67	17
116	100	48	94	29	87	8.4	93	101	83	93	76	19	67	5.9
117	99	74	97	55	94	13	95	99	90	97	91	24	86	14
118	99	66	95	35	92	61	93	101	84	96	88	38	77	14
119	99	67	98	53	83	90	95	100	86	97	90	47	82	42
201	99	45	91	18	72	30	91	98	67	87	55	49	53	6.1
202	100	46	87	16	64	19	85	98	64	87	50	27	47	19
203	100	29	88	17	72	31	77	95	59	82	54	21	43	17
207	100	54	95	30	94	19	88	99	79	92	85	31	72	19
303	100	33	87	13	79	25	87	100	58	86	62	31	45	4.7
305	100	16	80	10	62	20	98	100	47	80	50	47	25	4.4
309	101	25	84	13	77	13	96	99	59	87	79	31	44	24
401	100	40	88	18	76	24	98	99	67	90	81	19	50	23
402	100	29	86	19	72	31	96	100	65	89	75	23	48	21
404	100	47	91	21	82	24	97	100	75	90	83	32	56	34
405	101	33	90	16	80	29	95	100	68	90	80	33	52	28

【表 4】

化合物	AbI2	AbI1	PDGFR a	PDGFR b	JNK1	JNK2	SRC	LCK	CKIT	FES	YES	FYN	LYNA	FLT3	FGR
810	59	65	99	98	25	48	20	83	85	23	44	71	93	26	57
820	76	85	99	98	12	29	23	88	87	32	56	73	91	61	64
830	87	92	100	99	23	52	38	93	92	22	63	81	97	44	77
831	60	48	100	97	15	17	12	82	82	23	25	57	87	38	34
832	81	88	100	100	24	16	28	93	91	24	66	79	106	58	80
840	30	38	99	92	24	56	15	50	73	35	25	64	77	69	24
870	60	60	100	97	17	37	17	70	82	39	23	58	83	73	38
880	61	71	100	100	28	48	15	70	87	35	33	64	80	62	46
8150	54	42	99	97	31	42	14	77	83	26	26	62	90	68	34
8170	73	78	100	98	32	40	25	88	86	67	49	70	93	79	68
8190	81	82	100	99	41	58	28	92	86	51	52	74	96	72	71
8200	75	78	98	97	41	54	22	92	85	52	50	65	100	68	63
8220	54	44	99	97	56	50	22	90	83	57	40	75	93	75	47
8250	68	87	100	98	15	8	20	87	80	37	45	74	85	68	63
8260	67	85	100	101	21	15	22	83	79	16	41	71	88	62	60
8270	80	91	99	98	41	36	33	91	88	60	60	83	104	78	81
8280	80	90	100	99	23	14	28	82	89	32	53	76	98	54	78
8290	75	86	100	100	33	23	26	87	88	36	55	76	98	63	75
8300	89	92	99	98	35	30	45	97	88	19	63	90	108	61	81

[実施例4]

本発明のある特定の化合物の薬物動態パラメーター

Sprague-Dawleyラットにおいて本明細書に記載される化合物の様々な薬物動態パラメーターを測定した。結果を表3に示す。

【0187】

【表5】

表3

化合物:	207	832	809	8270	830	イマチニブ
C _{max} (ng/mL)	225.3±83.8	415.8±84.5	170.5	210±31	465±115	241
t _{max} (時)	5.3±1.2	4.0±0	4	5.3	4	4
t _{1/2} (時)	3.1±ND	2.6±0	2.2	3.3	3.6	≒3
AUC _{最終} (時*ng/mL)	1647±1084	3178.3±930	1065	1760±268	3715±1090	2726
CL(L/時/kg)	2±0.34	1.3±0.74	2.7	2.6±0.41	1.3±0.33	0.57
V _d (L/kg)	6.5±0.96	3.6±1.8	7.2	7.8±0.70	6.3±1.1	1.1
バイオアベイラビリティ	32%±21%	33%±10%	24%	46%±7%	47%±14%	≒53%
Caco-2透過性 流入:流出比	0.44	0.63	0.58	2.2	0.52	0.67
ヒト肝 ミクロソーム t _{1/2} (分)	17.51	24.46	21.86	20.87	19.56	34.82
血清タンパク質 結合	85.9%	ND	85.7%	ND	ND	>98%
脳透過性における 改善(倍)	2.7	5.3	4.5	2.5	ND	1

【0188】

[実施例5]

マウスMPTP神経毒性モデル

MPTP神経毒性モデルを用いて、本発明のある特定の化合物を評価した。MPTPは酸化ストレスを引き起こし、その酸化ストレスは、MPTPで処置されたマウスのSNpcにおけるc-Ab11及び/又はc-Ab12リン酸化を引き起こす。このモデルによるMPTP投与は、最後の注射後7日目に、DAニューロンの確実に不可逆的な消失をもたらし、この消失は、PDにおいて認められたのと同様である。MPTPは、SNpcにおけるDAニューロンの消失の増大及び尾状核被殻におけるDA神経末端の変性を引き起こす。PD死後組織において認められる細胞死シグナル伝達事象の多くは、酸化ストレス、ニトロソ化ストレス、c-Ab1活性化、パーキン不活性化並びにPARIS及びAIMP2上昇及びPARP活性化を含めて、MPTPモデルに存在している。ATK阻害薬であるイマチニブ及びニロチニブは、PDの急性MPTP誘導モデルにおける神経保護をもたらす。モデルが比較的急速であるので、このモデルを使用して、投薬を将来の研究のため、及び有効性の予備的尺度として評価する。

【0189】

研究デザインを図1に示す。化合物207、832、8270、及び809を試験した。野生型マウス(1群当たりn=5匹)を、以下の通り4つの処置群に分ける:生理食塩水、MPTP、薬物及びMPTP+薬物。生理食塩水及びMPTP群を、薬物ピヒクル(非緩衝水)で前処置した(動物合計20匹)。薬物及びMPTP+薬物群は、被験化合物の強制経口投与を毎日6日間受けた。7日目に、生理食塩水及び薬物群は、生理食塩水の腹腔内(i.p.)注射を2時間間隔で4回受けた。MPTP及

びMPTP+薬物群は、MPTP・HCl(遊離塩基20mg/kg)の腹腔内(i.p.)注射を2時間間隔で4回受けた。MPTP注射日後に、マウスを生理食塩水又は本発明のATK阻害薬でさらに6日間処置した。生理食塩水及びMPTPのみの群のマウスは、生理食塩水ビヒクルを受け、薬物及びMPTP+薬物群は、薬物処置をさらに1週間受けた。14日目に、マウスにポール試験を課し、次いで屠殺した。脳試料を、ドーパミン(DA)を含めて生体アミン濃度の電気化学検出(HPLC-ECD)を備えた高速液体クロマトグラフィーによる分析のために加工した。線条体におけるDA及びその代謝産物の消失は、SNpcにおけるDAニューロンの消失の一貫して確実な指標である。

【0190】

被験化合物はいずれも、著しい体重減少を引き起こさなかった(図2)。ポール試験(図3)において、対照動物は潜時が約5秒であったが、MPTP動物は約30秒を要した。207、832、及び809で処置した動物は、正常に近い潜時に回復した。8270の結果は統計学的に有意ではなかった。

10

【0191】

ドーパミン分泌測定は、ドーパミン分泌細胞が、ATK阻害による分解から保護されているかどうかを試験する。化合物207、832、8270、及び809はすべて、同等ではないが、ドーパミン分泌ニューロンを変性から保護した(図4)。

【0192】

被験動物におけるドーパミンの代謝産物のレベルを測定した。4つの被験化合物はすべて、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)及び3-メトキシチラミン(3MT)の消失を異なる程度まで保護した(図5)。ドーパミン代謝回転率も測定した。被験化合物は、対照動物において認められた代謝回転率を回復したのもあれば、統計学的にみて有意な結果を示さなかったものもある(図6)。

20

【0193】

化合物809を受けた群において、腹側中脳におけるc-AbIのリン酸化レベルを測定した。化合物809は、対照群において認められたc-AbIリン酸化レベルの完全な回復をもたらした(図7(左側))。

【0194】

[実施例6]

変異型 -シヌクレインモデルにおける機能救済研究

30

パーキンソン病の変異型 -シヌクレインモデルを用いて、本開示の例示的な化合物による機能救済を明らかにする。 -シヌクレインのA53T変異体は、臨床的に同定される変異であり、マウスにおいて -シヌクレインの過剰凝集を導き、パーキンソン病の症状、例えば、ドーパミン作動性ニューロンの消失を再現する。

【0195】

A53Tシヌクレインマウスを、本開示の化合物(例えば、化合物809)で処置する。そのように処置されたマウスは、ドーパミン作動性ニューロンの消失の特性を示すことがない。この効果は、c-AbIを阻害することによってA53T- -シヌクレインの毒性形の形成を遮断する化合物に起因すると考えられる。

40

【0196】

[実施例7]

-シヌクレイン原繊維モデルにおける機能救済研究

既形成 -シヌクレイン原繊維の注射は、マウスにおいてパーキンソン病様疾患を誘発することが知られている。既形成 -シヌクレイン原繊維を注射したマウスを、本開示の化合物(例えば、化合物809)で処置する。そのように処置されたマウスは、パーキンソン病様疾患を示すことがない。この効果は、c-AbIを阻害することによって毒性の既形成原繊維 -シヌクレインの形成を遮断する化合物に起因すると考えられる。

【0197】

参照による組込み

本明細書に引用されている特許、公開された特許出願、及び非特許参考文献はそれぞれ

50

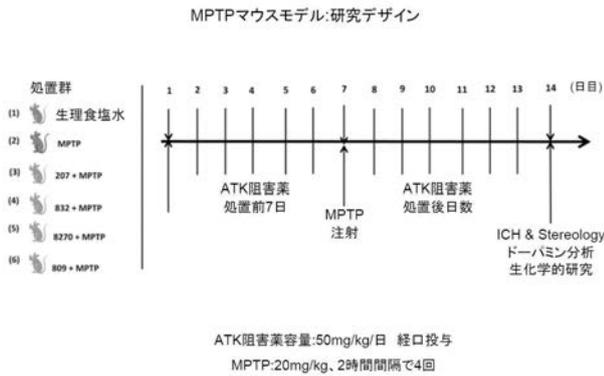
、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0198】

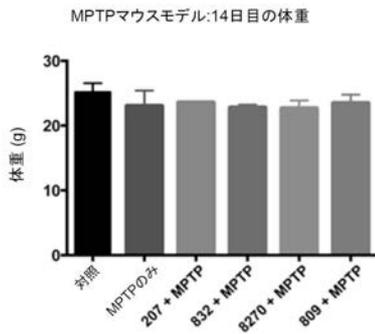
均等形態

当業者ならば、ルーチンにすぎない実験方法を用いて、本明細書に説明されている本発明の特定の実施形態に対する多数の均等形態を認識し又は確認することができる。そのような均等形態は、以下の特許請求の範囲により包含されるものとする。

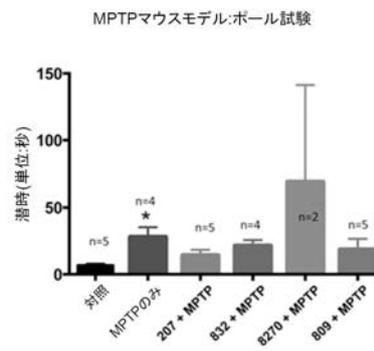
【図1】



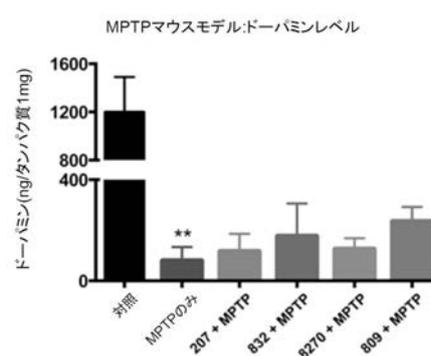
【図2】



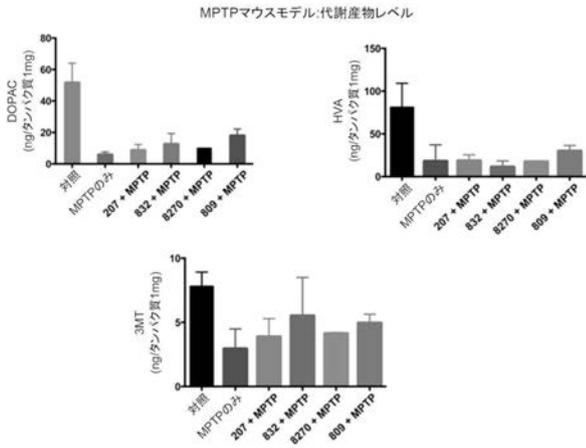
【図3】



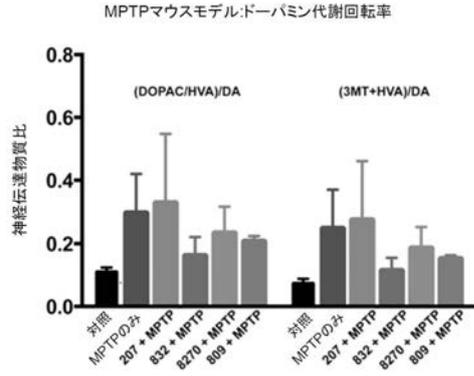
【図4】



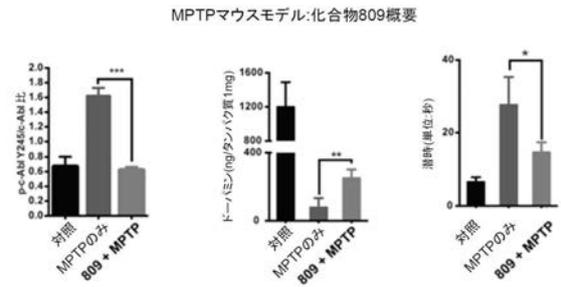
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/058263
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2018.01) A61K 31/506, A61P 25/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2018.01) A61K 31/506, A61P 25/16, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 417/14, C07D 413/14, C07D 401/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, MARPAT, REGISTRY, Google Scholar, DWPI Search terms used: parkinson*, ATK, Abelson, "c-Abl", "c-kit", SCF, PDGFR*, brain, BBB, CNS, neuro*, improv*, enhanc*, permeabil*, penetrat*, imatinib, Gleevec, "STI-571", nilotinib, *tinib.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Imam SZ et al. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. <i>Journal of Neuroscience</i> (05 January 2011); 31(1):157-163. Retrieved from URL: <http://www.jneurosci.org/content/31/1/157>. Cited in the application. 05 Jan 2011 (2011/01/05) Whole document.	1-11
A	Kanuppagounder SS et al. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. <i>Scientific reports</i> . (02 May 2014); 4:4874. Retrieved from URL: <https://www.nature.com/articles/srep04874>. Cited in the application. 02 May 2014 (2014/05/02) Whole document.	1-11
A	WO 2008/070350 A2 (The Board of Regents of the University of Texas System [US]) 12 Jun 2008 (2008/06/12) Claim 4, compound WBZ5 on page 40, and compound WBZ6 on page 43.	1-11
A	WO 2008/079460 A2 (Emory University [US]) 03 Jul 2008 (2008/07/03) Claims 3 and 12, and compound WBZ-6 on page 11.	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 Feb 2018		Date of mailing of the international search report 26 Feb 2018
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer SOMECH Erez Telephone No. 972-2-5651762

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/058263

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/055938 A1 (Inhibikase Therapeutics Inc [US]) 10 Apr 2014 (2014/04/10) Whole document.	1-11
P,Y	WO 2016/172528 A1 (Inhibikase Therapeutics Inc. [US]) 27 Oct 2016 (2016/10/27) Whole document.	1-11
P,A	Brahmachari S et al. c-Abl and Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. Journal of Parkinson's disease. (01 January 2017); 7(4):589-601. Retrieved from URL: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676866/ >. 01 Jan 2017 (2017/01/01)	1-11
P,A	Lindholm D et al. c-Abl inhibitors enable insights into the pathophysiology and neuroprotection in Parkinson's disease. Frontiers in aging neuroscience. (26 October 2016); 8:254. Retrieved from URL: < https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00254/full >. 26 Oct 2016 (2016/10/26)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/058263

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2008/070350 A2	12 Jun 2008	WO 2008070350 A2	12 Jun 2008
		WO 2008070350 A9	23 Oct 2008
		WO 2008070350 A3	04 Dec 2008
		US 2013131076 A1	23 May 2013
		US 8466154 B2	18 Jun 2013
WO 2008/079460 A2	03 Jul 2008	WO 2008079460 A2	03 Jul 2008
		WO 2008079460 A3	16 Oct 2008
		AU 2007338601 A1	03 Jul 2008
		AU 2007338601 A2	03 Jun 2010
		AU 2007338601 B2	16 Jan 2014
		AU 2007338601 C1	24 Jul 2014
		CA 2662677 A1	03 Jul 2008
		CA 2662677 C	31 May 2016
		EP 2063882 A2	03 Jun 2009
		EP 2063882 A4	03 Mar 2010
		EP 2364702 A2	14 Sep 2011
		EP 2364702 A3	25 Jan 2012
		EP 2471529 A2	04 Jul 2012
		EP 2471529 A3	10 Oct 2012
		JP 2010502726 A	28 Jan 2010
		JP 5600004 B2	01 Oct 2014
		US 2010249122 A1	30 Sep 2010
		US 8268809 B2	18 Sep 2012
		US 2012302565 A1	29 Nov 2012
		WO 2014/055938 A1	10 Apr 2014
AU 2013326850 A1	02 Apr 2015		
AU 2013326850 B2	21 Sep 2017		
CA 2886744 A1	10 Apr 2014		
EP 2903979 A1	12 Aug 2015		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2017/058263

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		EP 2903979 A4	30 Mar 2016
		JP 2015531399 A	02 Nov 2015
		US 2014100225 A1	10 Apr 2014
		US 9487500 B2	08 Nov 2016
		US 2017000789 A1	05 Jan 2017
WO 2016/172528 A1	27 Oct 2016	WO 2016172528 A1	27 Oct 2016
		AU 2016252860 A1	21 Sep 2017
		CA 2980478 A1	27 Oct 2016
		US 2016311816 A1	27 Oct 2016
		US 9828370 B2	28 Nov 2017

フロントページの続き

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

(72)発明者 ケリー, テレンス, エー.

アメリカ合衆国 06877 コネチカット州, リッジフィールド, ミニットマン ロード 41
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 BC66 BC67 BC71 BC78 BC79 BC85 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA13 MA22 MA24 MA52 MA55 MA57
MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZC20