

(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2009-535346

(P2009-535346A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/08	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 13/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/10	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 165 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-507825 (P2009-507825)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月25日 (2007. 4. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月19日 (2008. 12. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/010258  
 (87) 国際公開番号 W02007/127382  
 (87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007. 11. 8)  
 (31) 優先権主張番号 11/411, 413  
 (32) 優先日 平成18年4月26日 (2006. 4. 26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504135550  
 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー  
 アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, タウン センターコート 4550  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 ロナルド ジュー, アルベルス  
 アメリカ合衆国 92111 カリフォルニア州 サン ディエゴ コムレイ スト. 6559

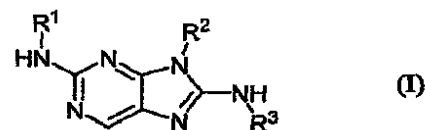
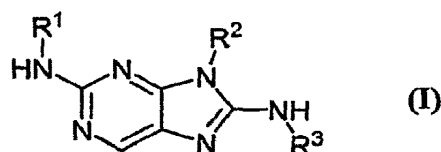
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハロアリアル置換アミノプリン、その組成物及びそれによる治療方法

## (57) 【要約】

以下の構造(I) ( $R^1$ ,  $R^2$ 及び $R^3$ は、本明細書に定義した通りである)を有するアミノプリン化合物、アミノプリン化合物の有効量を含む組成物、及び癌、心臓血管病、腎臓病、自己免疫状態、炎症状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、又はJNK経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態を治療又は予防するための方法であって、アミノプリン化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を本明細書に提示する。

## 【化1】

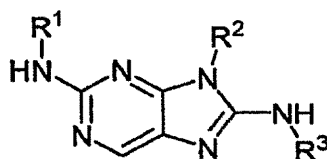


【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

インスリン抵抗を治療するための方法であって、式(I)を有する化合物又はその医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記方法【化 1】



10

(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

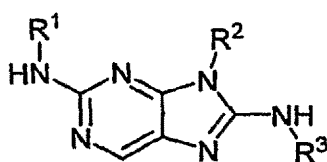
R<sup>3</sup>は、1つ以上のハロゲンで置換されたアリール、又は1つ以上のハロゲンで置換されたC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり、アリール基又はC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリール基は、1つ以上のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で任意にさらに置換されている)。

## 【請求項 2】

糖尿病を治療するための方法であって、式(I)を有する化合物又はその医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記方法

【化 2】

30



(I)

40

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、1つ以上のハロゲンで置換されたアリール、又は1つ以上のハロゲンで置換されたC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり、アリール基又はC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリール基は、1つ以上のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシア

50

ルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で任意にさらに置換されている)。

【請求項3】

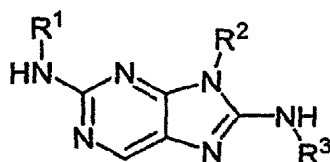
糖尿病が、II型糖尿病、I型糖尿病、遅延発症I型糖尿病、尿崩症、真性糖尿病、妊娠糖尿病、成人発症型糖尿病、若年性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトン症糖尿病、糖尿病前症、嚢胞性線維症関連糖尿病又はケトン症抵抗性糖尿病である、請求項2記載の方法。

【請求項4】

特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪性線維症又は脂肪性肝炎を治療するための方法であって、式(I)を有する化合物又はその医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記方法

10

【化3】



(I)

20

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、1つ以上のハロゲンで置換されたアリール、又は1つ以上のハロゲンで置換されたC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり、アリール基又はC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリール基は、1つ以上のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で任意にさらに置換されている)。

30

【請求項5】

R<sup>1</sup>が置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルである、請求項1、2又は4記載の方法。

【請求項6】

R<sup>1</sup>が、1つ以上のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で置換されたC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルである、請求項5記載の方法。

40

【請求項7】

R<sup>2</sup>が置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環である、請求項1、2又は4記載の方法。

【請求項8】

R<sup>2</sup>が、置換又は非置換の3-オキセタニル、3-テトラヒドロフラニル、4-テトラヒドロピラニル、4-ピペリジニル、4-(1-アシル)-ピペリジニル、4-(1-アルカンスルホニル)ピペリジニル、3-ピロリジニル、3-(1-アシル)ピロリジニル及び3-(1-アルカンスルホニル)ピロリジニルである、請求項7記載の方法。

50

## 【請求項 9】

R<sup>3</sup>がハロゲン置換アリールである、請求項1、2又は4記載の方法。

## 【請求項 10】

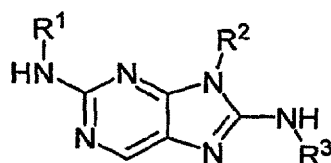
R<sup>3</sup>がフルオロ置換アリールである、請求項9記載の方法。

## 【請求項 11】

インスリン抵抗、糖尿病、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪性線維症又は脂肪性肝炎を予防するための方法であって、式(I)を有する化合物又はその医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記方法

## 【化 4】

10



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換又は非置換のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>複素環、或いは置換又は非置換のC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、1つ以上のハロゲンで置換されたアリール、又は1つ以上のハロゲンで置換されたC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリールであり、アリール基又はC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>ヘテロアリール基は、1つ以上のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で任意にさらに置換されている)。

20

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、それぞれの内容の全体が参照により本明細書に組み込まれている2005年1月13日出願の米国仮出願第60/643,796号及び2005年8月19日出願の米国仮出願第60/709,980号の有益性を主張する、2006年1月12日出願の米国出願第11/332,617号の一部継続である。

## 【0002】

## (1. 分野)

特定のアミノ置換プリン化合物、当該化合物の有効量を含む組成物、並びに癌、心臓血管病、腎臓病、自己免疫状態、炎症状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、中枢神経系(central nervous system)(CNS)傷害/損傷、又はキナーゼ経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態を治療又は予防するための方法であって、当該アミノプリン化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を本明細書に提示する。

40

## 【背景技術】

## 【0003】

## (2. 背景)

異常タンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との関連性が、20年以上前から知られていた。よって、タンパク質キナーゼは、非常に重要な薬物標的群になった(Cohen、Nature

50

、1:309~315(2002)参照)。様々なタンパク質キナーゼ阻害薬が、癌、並びに糖尿病及び卒中を含む慢性炎症性疾患などの広範な疾患の治療に臨床使用されてきた(Cohen、Eur. J. Biochem.、268:5001~5010(2001)参照)。

#### 【0004】

タンパク質キナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達に重要な役割を果たす大規模且つ多様な酵素ファミリーである。タンパク質キナーゼは、それらの標的タンパク質に応じて、正又は負の調節効果を発揮することができる。タンパク質キナーゼは、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス及び血管形成などの(但し、それらに限定されない)細胞機能を調節する特定のシグナル伝達経路に關与する。細胞シグナル伝達の機能障害が多く、疾患に關連づけられており、その最も特徴的なものが癌及び糖尿病である。サイトカインによるシグナル伝達の調節、及びシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑圧遺伝子との關連が十分に証明された。同様に、糖尿病及び關連状態と、タンパク質キナーゼの調節解除レベルの關係が証明された(例えば、Sridharら、Pharmaceutical Research、17(11):1345~1353(2000)参照)。ウィルス感染及びそれに関連する状態もタンパク質キナーゼの調節に關連づけられた(Parkら、Cell 101(7)、777~787(2000))。

10

#### 【0005】

タンパク質キナーゼを、それらが標的とするアミノ酸(セリン/トレオニン、チロシン、リシン及びヒスチジン)の識別情報に基づいて広範なグループに分類することができる。例えば、チロシンキナーゼには、成長因子などの受容体チロシンキナーゼ(receptor tyrosine kinase)(RTK)及びsrcキナーゼファミリーなどの非受容体チロシンキナーゼが含まれる。サイクリン依存性キナーゼ(cyclin dependent kinase)(CDK)及びマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(mitogen-activated protein kinase)(MAPK)などの、チロシン及びセリン/トレオニンの両方を標的とする二重特異的タンパク質キナーゼも存在する。特定の細胞が多く、タンパク質キナーゼを含有し、そのいくつかは他のタンパク質キナーゼをリン酸化する。いくつかのタンパク質キナーゼは、多くの異なるタンパク質をリン酸化し、他のタンパク質キナーゼは、単一のタンパク質のみリン酸化する。多くのタンパク質キナーゼ類が存在することは驚くべきことではない。シグナルを受信すると、いくつかのタンパク質は、自己リン酸化することもできる。

20

#### 【0006】

タンパク質チロシンキナーゼ(protein tyrosine kinase)(PTK)は、成長、分化、接着、移動及び死に關与する細胞間シグナルを調節する大規模なキナーゼファミリーを構成する(Robinsonら、Oncogene 19:5548~5557(2000))。チロシンキナーゼの構成要素としては、Yes、BMX、Syk、EphA1、FGFR3、RYK、MUSK、JAK1及びEGFRが挙げられるが、それらに限定されない。チロシンキナーゼが、2種類、すなわち受容体型チロシンキナーゼ及び非受容体型チロシンキナーゼに區別される。興味深いことには、チロシンキナーゼのファミリー全体は、極めて大きく、少なくとも30個の全サブファミリーを含む少なくとも58種の受容体型キナーゼ及び少なくとも32種の非受容体型キナーゼを有する少なくとも90種の特徴的キナーゼからなる(Robinsonら、Oncogene 19:5548~5557(2000))。チロシンキナーゼは、糖尿病及び癌を含むヒトにおけるいくつかの疾患に關係することが示唆された(Robinsonら、5548頁)。チロシンキナーゼは、たいていの形のヒト悪性腫瘍にしばしば關与し、広範な先天性症候群に關連づけられてきた(Robertsonら、Trends Genet. 16:265~271(2000))。

30

40

#### 【0007】

非受容体チロシンキナーゼは、細胞外及び膜貫通配列が欠如した細胞内酵素群を表す。現在、32を超えるファミリーの非受容体チロシンキナーゼが特定されている(Robinsonら、Oncogene 19:5548~5557(2000))。例としては、Src、Btk、Csk、ZAP70、Kakファミリーが挙げられる。特に、非受容体チロシンキナーゼファミリーのSrcファミリーが最も大きく、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr及びYrkタンパク質チロシンキナーゼからなる。Srcファミリーのキナーゼは、発癌、細胞増殖及び腫瘍進行に關連づけられてきた

50

。非受容体タンパク質チロシンキナーゼの詳細な説明は、Oncogene 8:2025~2031(1993)に見いだすことが可能である。これらのタンパク質チロシンキナーゼの多くは、癌及び過剰増殖障害並びに免疫障害を含むが、それらに限定されない様々な病的状態に關与する細胞シグナル伝達経路に關与することが認められた。

#### 【0008】

サイクリン依存性キナーゼCDKは、細胞周期を通じて進行を制御し、細胞増殖に本質的な役割を担う細胞内酵素群を表す(Cohen、Nature、1:309:315(2002)参照)。CDKの例としては、サイクリン依存性キナーゼ2(cyclin dependent kinase 2)(CDK2)、サイクリン依存性キナーゼ7(cyclin dependent kinase 7)(CDK7)、サイクリン依存性キナーゼ6(cyclin dependent kinase 6)(CDK6)及び細胞分裂制御2タンパク質(cell division control 2)(CDC 2)が挙げられるが、それらに限定されない。CDKは、G<sub>1</sub>(有糸分裂と新たな細胞分裂ラウンドのためのDNA複製の発生との間のギャップ)における静止段階からS(活性DNA合成期)までの進行、又は活性有糸分裂及び細胞分裂が生じるG<sub>2</sub>からM段階までの進行などの細胞周期の異なる段階間の移行の調節に關係することが示された(例えば、Science、第274巻(1996)、1643~1677;及びAnn. Rev. Cell Dev Biol.、第13巻(1997)、261~291頁に掲載された記事参照)。CDK複合体は、調節性サイクリンサブユニット(例えば、サイクリンA、B1、B2、D1、D2、D3及びE)と触媒キナーゼサブユニット(例えば、cdc2(CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5及びCDK6)との結合を介して形成される。名称が暗示するように、CDKは、それらの標的基質をリン酸化するためにサイクリンサブユニットに対する絶対的な依存性を示し、異なるキナーゼ/サイクリン対は、細胞周期の特定の部分を通じて進行を調節するように機能する。CDKは、癌表現型を示すもの、様々な新生物形成性障害及び神経障害を含むが、それらに限定されない様々な疾患状態に關係することが示された(Hunter、Cell 100:113~127(2000))。

#### 【0009】

マイトジェン活性化タンパク質(mitogen activated protein)(MAP)キナーゼは、細胞外刺激に応答して細胞の核にシグナルを伝達することに関与する。MAPキナーゼの例としては、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ3(mitogen activated protein kinase 3)(MAPK3)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ1(ERK2)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ7(mitogen-activated protein kinase 7)(MAPK7)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ8(JNK1)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ14(p38アルファ)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ10(mitogen-activated protein kinase 10)(MAPK10)、JNK3アルファタンパク質キナーゼ、応力活性化タンパク質キナーゼJNK2及びマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ14(mitogen-activated protein kinase 14)(MAPK14)が挙げられるが、それらに限定されない。MAPキナーゼは、細胞外受容体若しくはヒースショック又はUV放射線からのシグナル伝達を媒介するプロリン誘導セリン/トレオニンキナーゼのファミリーである(Sridharら、Pharmaceutical Research、17:11 1345~1353(2000)参照)。MAPキナーゼは、成長因子などのチロシンキナーゼを含む二重特異性タンパク質キナーゼによるテオニン及びチロシンのリン酸化を通じて活性化する。細胞増殖及び分化は、多数のMAPキナーゼカスケードの調節制御を受けることが示された(Sridharら、Pharmaceutical Research、17:11 1345~1353(2000)参照)。そのように、MAPキナーゼ経路は、いくつかの疾患状態に重要な役割を果たす。例えば、MAPキナーゼの活性の欠如は、異常細胞増殖及び発癌をもたらすことが示された(Huら、Cell Growth Differ. 11:191~200(2000);及びDasら、Breast Cancer Res. Treat. 40:141(1996)参照)。さらに、MAPキナーゼ活性は、2型糖尿病に付随するインスリン抵抗にも關係することが示された(Virkamakiら、J. Clin. Invest. 103:931~943(1999)参照)。

#### 【0010】

p90リボソームS6キナーゼ(Rsk)は、セリン/トレオニンキナーゼである。Rskファミリー構成要素は、マイトジェン活性化細胞成長及び増殖、分化並びに細胞生存において機能を果たす。Rskファミリーのキナーゼの構成要素の例としては、リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2(Rsk3)、リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリ

ペプチド6(Rsk4)、リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド3(Rsk2)及びリボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1(Rsk1/p90Rsk)が挙げられるが、それらに限定されない。Rskファミリー構成要素は、細胞外シグナル関連キナーゼ1/2及びホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1によって活性化される(Frodin及びGammeltoft, Mol. Cell. Endocrinol. 151:65~77(1999))。基本的条件下では、RSKキナーゼは、細胞質に局在し、マイトジェンに刺激されると、活性化された(細胞外関連キナーゼによってリン酸化された)RSKは、過渡的に血漿膜に移行し、そこで十分に活性化される。十分に活性化されたRSKは、細胞成長、増殖、分化及び細胞生存に關与する基質をリン酸化する(Richardsら、Curr. Biol. 9:810~820(1999);Richardsら、Mol. Cell. Biol. 21:7470~7480(2001))。RSKシグナル伝達経路は、細胞周期の調節にも關連づけられた(Grossら、J. Biol. Chem. 276(49):46099~46103(2001))。Rskを阻害する小分子は、癌及び炎症性疾患の予防及び治療のための有用な治療薬であり得ることが、現行のデータによって示唆される。

#### 【0011】

チェックポイントタンパク質キナーゼファミリーの構成要素は、細胞周期進行に重要な役割を果たすセリン/トレオニンキナーゼである。チェックポイントファミリーの構成要素の例としては、CHK1及びCHK2が挙げられるが、それらに限定されない。チェックポイントは、サイクリン依存性キナーゼの形成、活性化及び続く不活性化に影響することによって細胞周期進行を調整する制御系である。チェックポイントは、不適切な時点における細胞周期進行を防止し、細胞が静止している間に細胞の代謝バランスを維持し、場合によっては、チェックポイントの要件が満たされなかった場合にアポトーシス(プログラム細胞死)を誘発することができる(例えば、O'Connor、Cancer Surveys、29:151~182(1997);Nurse、Cell、91:865~867(1997);Hartwellら、Science、266:1821~1828(1994);Hartwellら、Science、246:629~634(1989)参照)。キナーゼのチェックポイントファミリーの構成要素は、細胞増殖障害、癌表現型並びにDNA損傷及び修復に關する他の疾患に關係することが示された(Kohn、Mol. Biol. Cell 10:2703~2734(1999);Ohi及びGould、Curr. Opin. Cell Biol. 11:267~273(1999);Pengら、Science 277:1501~1505(1997))。

#### 【0012】

オーロラキナーゼは、新規癌遺伝子類として機能する多重遺伝子有糸分裂セリン-トレオニンキナーゼのファミリーである。これらのキナーゼは、オーロラ-A及びオーロラ-B構成要素を含む。オーロラキナーゼは、乳癌、卵巣癌、前立腺癌及び結腸直腸癌を含むが、それらに限定されないいくつかの固形腫瘍において過剰活性及び/又は過剰発現する。特に、オーロラ-Aキナーゼは、細胞周期進行及び細胞増殖に重要な役割を果たす中心体キナーゼである。オーロラ-Aは、結腸直腸癌、乳癌及び膀胱癌などのいくつかの異なる種類の悪性腫瘍において高頻度に増幅する20q13クロモソム領域に位置する。オーロラ-Aと高い組織予後グレードの異数性との間にも高度な相関性が存在するため、キナーゼは、潜在的な予後媒体になる。オーロラキナーゼ活性の阻害は、細胞増殖、腫瘍成長及び潜在的には腫瘍形成を抑制するのに役立ち得る。オーロラキナーゼ機能についての詳細な説明は、Oncogene 21:6175~6183(2002)に見られる。

Rhoに付随する多段コイル含有タンパク質セリン/トレオニンキナーゼROCK-I及びROCK-IIは、サイトカイン及び成長因子活性化小GTPアーゼRho/Racファミリーの下流作動因子として作用することによって、細胞骨格動態において主たる役割を果たすと考えられる。ROCKは、ミオシン軽鎖ホスファターゼ、ミオシン軽鎖、エズリン-ラジキシン-モエシタンパク質及びLIM(Lin11、Isl1及びMec3)キナーゼを含むが、それらに限定されない様々な基質をリン酸化する。ROCKは、また、様々な細胞型におけるアクチン応力繊維の形成及び限局性接着を媒介する。ROCKは、細胞収縮性を向上させることによって細胞移動に重要な役割を担う。それらは、単核細胞及び癌細胞の尾部退縮に必要であり、ROCK阻害薬は、インビボの腫瘍細胞拡散を抑制するのに使用された。様々な生理的及び病的状態に寄与し得る、中心体配置及び細胞サイズ調節を含む、細胞におけるROCKの新たな機能が最近の実験によって確定された(Nature Reviews Mol. Cell Biol. 4、446~456(2003)参照)。ROCKファミ

リー構成要素は、癌及び心臓血管病を含む様々な症状に対する魅力的な介入標的である。例えば、Rhoキナーゼは、高血圧症、狭心症及び喘息に対する有用な治療薬であり得る。また、Rhoは、末梢循環障害、動脈硬化、炎症及び自己免疫疾患において役割を果たすことが予期され、治療のための有用な標的である。

#### 【 0 0 1 3 】

70kDaリボソームS6キナーゼ(p70S6K)は、多くのマイトジェン、成長因子及びホルモンによって活性化される。P70S6Kの活性化は、いくつかの部位におけるリン酸化を通じて生じ、活性化キナーゼの一次標的は、哺乳類細胞におけるタンパク質合成に参与する機構の主要構成要素である40Sリボソームタンパク質S6である。翻訳の調節への関与に加えて、p70S6K活性化は、細胞周期制御、神経細胞分化、細胞移動の調節、並びに主要転移、免疫及び細胞修復に重要である細胞応答に関係することが示された。p70S6キナーゼ活性の調節は、癌、炎症及び様々な神経障害などの障害における治療に関連し得る。p70S6Kキナーゼの詳細な説明をProg. Cell Cycle Res. 1:21~32(1995)及びImmunol Cell Biol. 78(4):447~51(2000)に見いだすことができる。

10

#### 【 0 0 1 4 】

グリコーゲン合成キナーゼ3(glycogen synthase kinase 3)(GSK-3)は、細胞基質をリン酸化することにより、発生、代謝、遺伝子転写、タンパク質翻訳、細胞骨格編成、細胞周期調節及びアポトーシスを含む広範な細胞機能を調節する、普遍的に発現する構造的活性セリン/トレオニンキナーゼである。GSK-3は、最初は、グリコーゲン代謝に参与する主要な酵素と記述されたが、今は多種多様な多くの細胞機能を調節することが知られている。該酵素の2つの形、すなわちGSK-3 $\alpha$ 及びGSK-3 $\beta$ が既に特定された。GSK-3の活性は、タンパク質キナーゼB/Akt及びWntシグナル伝達経路によって負に調節される。したがって、GSK-3の小分子阻害薬は、神経変性疾患、II型糖尿病、双極性障害、卒中、癌及び慢性炎症性疾患の治療を含むいくつかの治療用途を有することができる。癌におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3の役割:Wnts及び他のシグナル伝達経路による調節(Adv Cancer Res.;84:203~29、2002);糖尿病、神経変性、癌及び炎症に対する新しい有望な薬物としてのグリコーゲン合成酵素キナーゼ3(glycogen synthase kinase 3)(GSK-3)阻害薬(Med Res Rev.;22(4):373~84、2002);ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ/Akt細胞生存経路におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3の役割(J. Biol Chem.; 273 (32):19929~32、1998)に概説されている。

20

30

#### 【 0 0 1 5 】

タンパク質キナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化及び細胞生存を含むほぼすべての細胞過程を調節するため、様々な疾患部位に対する治療介入の魅力的な標的である。例えば、タンパク質キナーゼが重要な役割を果たす細胞周期制御及び血管形成は、癌、炎症疾患、異常血管形成及びそれに関連する疾患、アテローム性硬化症、筋肉変性、糖尿病、肥満及び疼痛などの(但し、それらに限定されない)多くの疾患状態に付随する細胞過程である。

#### 【 0 0 1 6 】

タンパク質キナーゼは、癌の治療にとって魅力的な標的になった(Fabbroら、Pharmacology & Therapeutics 93:79~98(2002))。ヒト悪性腫瘍の発生へのタンパク質キナーゼの関与は、(1)ゲノム再配列(例えば、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL)、(2)急性骨髄性白血病及び胃腸腫瘍などの恒常的に活性のキナーゼ活性をもたらす突然変異、(3)発癌性RASによる癌の場合などの、癌遺伝子の活性化又は腫瘍抑制因子機能の低下によるキナーゼ活性の調節解除、(4)EGFRの場合のような過剰発現によるキナーゼ活性の調節解除及び(5)新生物表現型の発生及び維持に寄与し得る成長因子の異所性発現によって生じ得ることが提起された(Fabbroら、Pharmacology & Therapeutics 93:79~98(2002))。

40

#### 【 0 0 1 7 】

特定の癌は、血管形成に関連づけられる。血管形成は、予め存在している血管系からの新たな毛細血管の成長である(Risau、W.、Nature 386:671~674(1997))。タンパク質キナーゼは、新生物表現型の発生及び維持に寄与し得ることが示された(Fabbroら、Pharmacol

50



ogy & Therapeutics 93:79~98(2002))。例えば、VEGF A-D及びそれらの4つの受容体は、腫瘍血管形成及びリンパ関係性などの、新血管形成及び血管浸透性の増強を含む表現型に関係することが示された(Matter、A.、DrugDiscov. Today 6:1005~1023(2001))。

【0018】

心臓血管病(cardiovascular disease)(「CVD」)は、世界の全死亡数のほぼ4分の1を占める。アテローム硬化症及び再狭窄などの血管障害は、血管壁の成長の調節不全、及び血液の重要臓器への流れの制限に起因する。様々なキナーゼ経路、例えばJNKは、アテローム性刺激によって活性化され、血管細胞における局所的サイトカイン及び成長因子生成を通じて調節される(Yangら、Immunity 9:575(1998))。心臓、腎臓又は脳における虚血及び再灌流を伴う虚血は、究極的には鬱血性心不全、腎不全又は脳機能障害をもたらし得る細胞死及び傷形成をもたらす。臓器移植において、既に虚血性の寄贈臓器の再灌流は、急性の白血球媒介組織傷害及び移植片機能の遅延をもたらす。虚血及び再灌流経路は、様々なキナーゼに媒介される。例えば、JNK経路は、白血球媒介組織損傷に関連づけられた(Liら、Mol. Cell. Biol. 16:5947~5954(1996))。最終的に、心臓組織におけるアポトーシスの増強は、キナーゼ活性にも関連づけられた(Pomboら、J. Biol. Chem. 269:26546~26551(1994))。

10

【0019】

タンパク質キナーゼ経路の複雑さ、及び様々なタンパク質キナーゼ及びキナーゼ経路間の関係及び相互作用の複雑さの解明は、多数のキナーゼ又は多数のキナーゼ経路に対して有益な活性を有するタンパク質キナーゼモジュレータ、調節薬又は阻害薬として作用することが可能な医薬を開発する重要性を強調するものである。

20

【0020】

したがって、タンパク質キナーゼ経路の細胞内信号伝達カスケードの複雑さにより、多数の経路に同時に影響を与える薬剤が、有意義な臨床活動に必要であり得ることが指摘された。実際、Gleevec(登録商標)などのいくつかのキナーゼ薬は、同時にいくつかのキナーゼを標的とすることが知られている。Gleevec(登録商標)は、9:22クロモソーム転位事象によって生成されるablキナーゼを含有する変異融合タンパク質を主として標的とする。Gleevec(登録商標)は、胃腸間質性腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)(GIST)に関係することが示されたチロシンキナーゼであるc-kitをも標的とする。しかし、最近の臨床試験において、患者は、Gleevec(登録商標)に対する抵抗を生じ、治療に対する不完全な応答を示した。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

したがって、新しいキナーゼモジュレータが依然として必要である。

本出願におけるセクション2の任意の参考文献の引用又は特定は、参考文献が本出願の先行技術であることを認めるものと解されるべきではない。

【課題を解決するための手段】

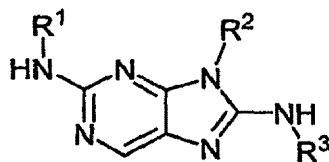
【0022】

(3. 要旨)

式(1):

40

## 【化 1】



(I)

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、本明細書に定義されている通りである)

を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

## 【0023】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体若しくはプロドラッグ(本明細書ではそれぞれ「アミノプリン化合物」と称する)は、癌、心臓血管病、腎臓病、自己免疫状態、炎症状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、中枢神経系(central nervous system)(CNS)傷害/損傷、又はキナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態を治療又は予防するのに有用である。

20

## 【0024】

アミノプリン化合物の有効量を含む組成物並びにアミノプリン化合物及び医薬として許容し得る担体又は媒体を含む組成物を本明細書にさらに提示する。該組成物は、癌、心臓血管病、腎臓病、自己免疫状態、炎症状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、中枢神経系(central nervous system)(CNS)傷害/損傷、又はキナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態を治療又は予防するのに有用である。

## 【0025】

癌、心臓血管病、腎臓病、炎症状態、代謝状態、自己免疫状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、中枢神経系(central nervous system)(CNS)傷害/損傷、又はキナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態を治療又は予防するための方法であって、該治療又は予防を必要とする患者に対して、アミノプリン化合物の有効量を投与することを含む方法を本明細書にさらに提示する。

30

## 【0026】

一実施態様において、アミノプリン化合物は、srcキナーゼファミリー、Rskキナーゼファミリーのキナーゼ、CDKファミリーのキナーゼ、MAPKキナーゼファミリーのキナーゼ、並びにFes、Lyn及びSykキナーゼなどのチロシンキナーゼの2種以上を標的とする。該薬剤は、同一ファミリーの2つ以上のキナーゼを標的とすることができ、或いは2つ以上のキナーゼファミリー又はキナーゼ類を表すキナーゼを標的とすることができる。

40

## 【0027】

心臓血管病又は腎臓病を治療又は予防するのに有効な量のアミノプリン化合物を含有する、又は該化合物がコーティングされたステント(例えば、ステント移植皮弁)を本明細書にさらに提示する。

非限定的な実施態様を例示することを意図する詳細な説明及び実施例を参照することによって、本発明の実施態様をより深く理解することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0028】

## (4. 詳細な説明)

## (4.1. 定義)

50

「 $C_1 \sim 6$ アルキル」基は、1から6個の炭素原子を有する飽和直鎖状又は分枝状非環式炭化水素である。代表的な-( $C_1 \sim 6$ アルキル)としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル及び-n-ヘキシルが挙げられ、飽和分枝状アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル及び2,3-ジメチルブチル等が挙げられる。-( $C_1 \sim 6$ アルキル)基は、置換され得る、又は非置換であり得る。

【0029】

「アルコキシ」基は、-O-( $C_1 \sim 6$ アルキル)基であり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、以上に定義した通りであり、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>及び-O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>等を含む。

10

「アルコキシアルキル」基は、-( $C_1 \sim 6$ アルキレン)-O-( $C_1 \sim 6$ アルキル)基であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキルは、独立に、以上に定義した $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等を含む。

【0030】

「アルキルアミノ」基は、-NH( $C_1 \sim 6$ アルキル)、-N( $C_1 \sim 6$ アルキル)( $C_1 \sim 6$ アルキル)、-NH( $C_3 \sim 10$ シクロアルキル)、-N( $C_3 \sim 10$ シクロアルキル)( $C_3 \sim 10$ シクロアルキル)又は-N( $C_1 \sim 6$ アルキル)( $C_3 \sim 10$ シクロアルキル)などのモノ-アルキルアミノ又はジ-アルキルアミノであり、各 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、独立に、本明細書に定義されている通りであり、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)を含むが、それらに限定されない。

20

【0031】

「アミノカルボニル」基は、-C(O)NR<sub>2</sub>基であり、各Rは、独立に、水素又は以上に定義した $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキル基は、任意に置換され得る。

「アミノアルキル」基は、-C(O)NR<sub>2</sub>基であり、各Rは、独立に、水素又は以上に定義した $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキル基は、任意に置換され得る。

「アシルアミノ」基は、1つ以上のNR<sub>2</sub>基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、Rは、水素又は以上に定義した $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキル基は、任意にさらに置換され得る。

「アルカンスルホニルアミノ」基は、-NR-SO<sub>2</sub>- $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、Rは、水素又は以上に定義した $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキル基は、任意に置換され得る。

30

【0032】

「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」基は、1から3個のアルキル基で任意に置換され得る単環式環又は多重縮合若しくは架橋環を有する、炭素原子数が3から10個の環式アルキル基である。当該シクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル及び2-メチルシクロオクチル等の単環構造、或いはアダマンタニル等の多重又は架橋環構造が挙げられる。-( $C_3 \sim 10$ シクロアルキル)基は、置換され得る、又は非置換であり得る。当該置換シクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノン等が挙げられる。

40

【0033】

「カルボキシル」又は「カルボキシ」は、-COOH基である。

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

「アリール」基は、単環(例えばフェニル)又は多重縮合環(例えば、ナフチル又はアントリル)を有する、炭素原子数が6から14個の不飽和芳香族基である。特定のアリールとしては、フェニル、ビフェニル及びナフチル等が挙げられる。アリール基は、置換され得る、又は非置換であり得る。

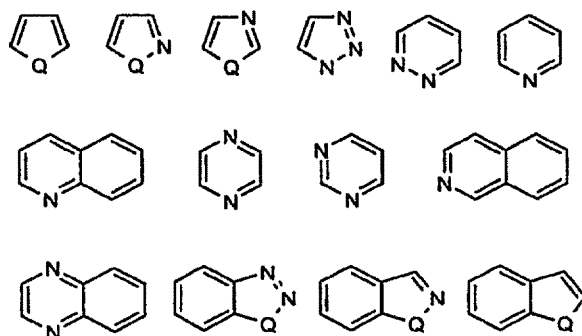
【0034】

「 $C_3 \sim 10$ ヘテロアリール」基は、ヘテロ原子環系に環原子として1から4個のヘテロ原子を有し、残りの原子は炭素原子であるアリール環系である。好適なヘテロ原子としては、

50

酸素、硫黄及び窒素が挙げられる。一定の実施態様において、複素環式環系は、単環式又は二環式である。非限定例としては、以下の基が挙げられる。

【化2】



10

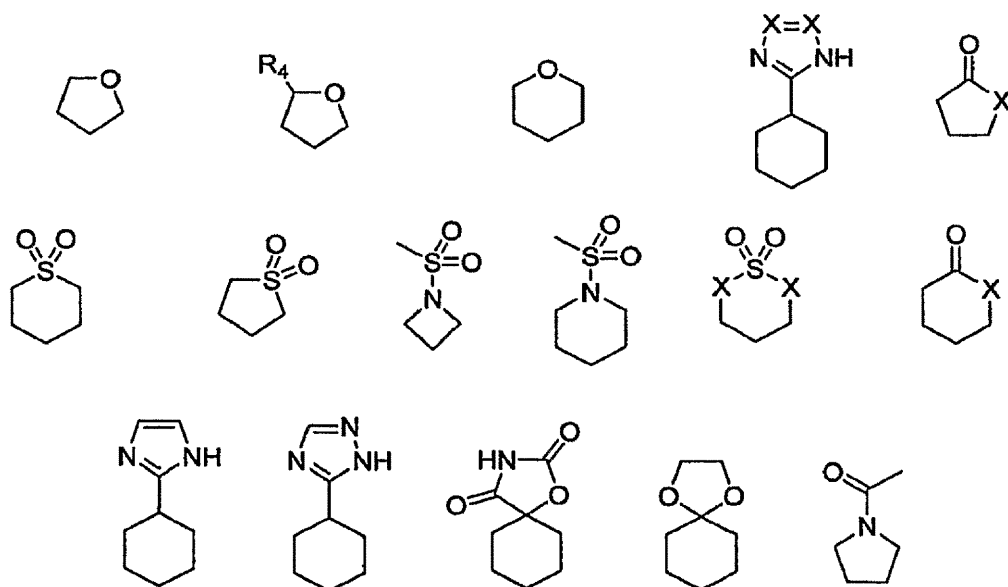
(式中、Qは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C}=\text{CH}_2$ 、O、S又はNHである)。-( $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロアリール)基は、置換され得る、又は非置換であり得る。

【0035】

「 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロアリール」は、環炭素原子の1から4個が、独立に、O、S及びNからなる群から選択されるヘテロ原子で置換された、3から10個の環原子を有する芳香族又は非芳香族シクロアルキルである。複素環の代表例としては、アゼチジン、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエン、インドリル、ベンゾピラゾリル、クマリニル、イソキノリニル、モルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、チオフエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリドニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、(1,4)-ジオキサン、(1,3)-ジオキソラン、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン及びテトラゾリルが挙げられるが、それらに限定されない。さらなる非限定例としては、以下の基が挙げられる。

20

【化3】



30

40

【0036】

それらの立体異性体及び鏡像異性体を含む。

式中、Xの各存在は、独立に、 $\text{CH}_2$ 、O、S又はNであり、 $\text{R}^4$ は、H、置換若しくは非置換の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換の $\text{C}_3 \sim 10$ シクロア

50

ルキル、置換若しくは非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環又は置換若しくは非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールである。-( $C_3 \sim 10$ ヘテロアリール)基は、置換され得る、又は非置換であり得る。-( $C_3 \sim 10$ 複素環)基は、置換され得る、又は非置換であり得る。

「ヘテロシクロカルボニル」基は、-C(O)- $C_3 \sim 10$ 複素環基であり、 $C_3 \sim 10$ 複素環は、本明細書に記載の通りであり、 $C_3 \sim 10$ 複素環基は、任意に置換され得る。

「ヒドロキシアルキル」基は、1つ以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

#### 【0037】

一実施態様において、本明細書に記載の基が「置換」されていると言われる場合は、それらは、アミノプリン化合物に悪影響を与えない任意の置換基で置換されていてもよい。置換基の例は、本明細書に開示されている例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、ブromo又はフルオロ); $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_2 \sim 6$ アルケニル; $C_2 \sim 6$ アルキニル;ヒドロキシル; $C_1 \sim 6$ アルコキシ;アミノ;ニトロ;チオール;チオエーテル;イミン;シアノ;アミド;ホスホナト;ホスフィン;カルボキシル;チオカルボニル;スルホニル;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;酸素(=O);ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル); $B(OH)_2$ 、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式であってもよい炭素環式シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、或いは単環式又は縮合若しくは非縮合多環式であってもよいヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチアジニル);炭素環式又は複素環式、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式アリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾフラニル);アミノ(一級、二級又は三級);O-低級アルキル;O-アリール、アリール;アリール-低級アルキル; $C_6H_5$ ;CONH<sub>2</sub>;OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>;NH<sub>2</sub>;SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;OCHF<sub>2</sub>;CF<sub>3</sub>;OCF<sub>3</sub>である。

「JNK」は、JNK 1、JNK 2若しくはJNK 3遺伝子によって発現されるタンパク質又はそのイソ型を指す(Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B.及びDavis, R.J., The EMBO J. 15:2760~2770(1996))。

#### 【0038】

本明細書に用いられているように、「医薬として許容し得る塩」という用語は、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含む医薬として許容し得る無毒性の酸又は塩基から調製された塩を指す。アミノプリン化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から構成される金属塩、又はリシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインから構成される有機塩が挙げられるが、それらに限定されない。好適な無毒性酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロン酸、ガラクトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びp-トルエンスルホン酸が挙げられるが、それらに限定されない。具体的な無毒性酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、具体的な塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他の塩は、当該技術分野で良く知られている(例えば、「レミントンの医科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)又はRemington:「薬の科学及び実践(The Science and Practice of Pharmacy)」、第19版、Mack Publishing, Easton PA(1995)参照)。

#### 【0039】

本明細書に用いられているように、「多形体」という用語及び関連用語は、本明細書において、結晶格子の分子の順序の結果として異なる物理特性を有するアミノプリン化合物の固体形を指す。固体形が発揮する物理特性の差違は、保管安定性、圧縮性及び密度(処方及び製品製造に重要)並びに溶解速度(生物学的利用能を決定するのに重要な要因)などの医薬パラメータに影響する。安定性の差違は、化学反応性の変化(例えば、剤形が、ある固体形で構成されたときは、他の固体形で構成されたときより迅速に脱色するといったような酸化の差違)又は機械的变化(例えば、動力学的に好ましい多形体が熱力学的により安定な固体形に変換するため、錠剤が保管中に粉碎する)或いはその両方(例えば、1つの固体形の錠剤は高湿度でより分解しやすい)に起因し得る。溶解度/溶解性の差の結果として、極端な場合に、いくつかの固体形の変化が効力の欠如をもたらし、又は他の極端な場合に、毒性をもたらし得る。加えて、結晶の物理特性は、処理に重要であり、例えば、1つの固体形が、溶媒和物を形成する可能性が高く、不純物を含まないように濾過及び洗浄するのが困難であり得る(すなわち、粒子の形状及び大きさが、ある固体形と他の固体形との間で異なり得る)。

#### 【0040】

本明細書に用いられているように、また特に指定した場合を除いて、「包接化合物」という用語は、アミノプリン化合物がゲスト分子である結晶格子に取り込まれたゲスト分子(例えば、溶媒又は水)を有する空間(例えば、チャネル)を含む結晶格子の形のアミノプリン化合物又はその塩を指す。

本明細書に用いられているように、また特に指定した場合を除いて、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の水をさらに含むアミノプリン化合物又はその塩を指す。

本明細書に用いられているように、また特に指定した場合を除いて、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の溶媒をさらに含むアミノプリン化合物又はその塩を指す。

#### 【0041】

本明細書に用いられているように、また特に指定した場合を除いて、「プロドラッグ」という用語は、加水分解、酸化或いは生物学的条件下(インビトロ又はインビボで)反応して、活性化合物、特にアミノプリン化合物を与えることができるアミノプリン化合物誘導体を指す。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭酸塩、生加水分解性ウレイド及び生加水分解性リン酸塩類自体などの生加水分解性成分を含むアミノプリン化合物の誘導体及び代謝物質が挙げられるが、それらに限定されない。一定の実施態様において、カルボキシ官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、便利には、分子上に存在するカルボン酸成分のいずれかをエステル化することによって形成される。プロドラッグは、典型的には、「バーガーの医化学及び創薬(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、第6版(Donald J. Abraham編、2001、Wiley)及び「プロドラッグの設計及び応用(Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)に記載されたものなどの良く知られた方法を用いて調製され得る。

#### 【0042】

本明細書に用いられているように、また特に指定した場合を除いて、「立体異性体」又は「立体異性体として純粋な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないアミノプリン化合物の1つの立体異性体を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない。典型的な立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の約80重量%を超える量の1つの立体異性体及び該化合物の約20重量%未満の他の立体異性体、該化合物の約90重量%を超える量の1つの立体異性体及び該化合物の約10重量%未満の他の立体異性体、該化合物の約95重量%を超える量の1つの立体異性体及び該化合物の約5重量%未満の他の

立体異性体、又は該化合物の約97重量%を超える量の1つの立体異性体及び該化合物の約3重量%未満の他の立体異性体を含む。アミノプリン化合物は、キラル中心を有することができる、ラセミ体、個々の鏡像異性体又は立体異性体及びそれらの混合物として存在することができる。すべての当該異性体は、それらの混合物を含めて、本明細書に開示されている実施態様に含まれる。

【0043】

それぞれのアミノプリン化合物は、1つ以上のキラル中心を含み、鏡像異性体のラセミ混合物、立体異性体の混合物、又は異性体として又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。当該アミノプリン化合物の立体異性体として純粋な形の使用、並びにそれらの形の混合物の使用は、本明細書に開示されている実施態様に包括される。例えば、特定のアミノプリン化合物の鏡像異性体の等量又は非等量を含む混合物を、本明細書に開示されている方法及び組成物に使用することができる。キラルカラム又はキラル分解剤などの標準的な技術を用いて、これらの異性体に対称的に合成又は分解することができる(例えば、Jacques, J.ら、「鏡像異性体、ラセミ体、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.ら、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L., 「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H., 「分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」、268頁(E.L. Eliel編、Univ. of Notre Dame Press、インディアナ州Notre Dame、1972参照))。

10

【0044】

アミノプリン化合物は、E及びZ異性体又はそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はそれらの混合物を含むことにも留意されたい。一定の実施態様において、アミノプリン化合物は、E又はZ異性体として単離される。他の実施態様において、アミノプリン化合物は、E異性体とZ異性体の混合物である。

20

【0045】

アミノプリン化合物に関する「有効量」という用語は、癌、心臓血管病、腎臓病、自己免疫状態、炎症状態、筋肉変性、虚血再灌流傷害、疼痛及び関連症候群、疾患関連衰弱、石綿関連状態、肺高血圧症、中枢神経系(central nervous system)(CNS)傷害/損傷、又はキナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路の阻害によって治療可能若しくは予防可能な状態などの本明細書に開示されている疾患を治療又は予防することが可能な量を指すことができる。

30

【0046】

本明細書に記載されているように、「筋肉変性」という用語は、いくつかの筋肉変性疾患が一定の年齢群により多く見られるが、患者の年齢にかかわらず、すべての形の筋肉変性疾患を包括する。これらには、ベスト病又は卵黄様変性(約7歳未満の患者に最も多い); シュタルガルト病、若年性筋ジストロフィー又は黄色斑眼底(約5歳から約20歳の患者に最も多い); ベール病、ソーズビー病、ドイン病又は蜂巣状ジストロフィー(約30歳から約50歳の患者に最も多い); 及び年齢関連筋肉変性(約60歳以上の患者に最も多い)が含まれるが、それらに限定されない。一実施態様において、筋肉変性疾患の原因は、遺伝である。別の実施態様において、筋肉変性疾患の原因は、物理的外傷である。別の実施態様において、筋肉変性疾患の原因は、糖尿病である。別の実施態様において、筋肉変性疾患の原因は、栄養失調である。別の実施態様において、筋肉変性疾患の原因は、感染である。

40

【0047】

本明細書に用いられているように、「虚血再灌流傷害」という語句は、冠状動脈バイパス移植手術、経皮経管冠状動脈拡張術、整形外科手術、臓器/血管手術、ブランク/腫瘍切除手術又は臓器/組織移植手術(寄贈者又は受給者)を含むが、それらに限定されない手術の最中又はその結果として生じる傷害を含む。「虚血再灌流傷害」という語句は、移植後に生体外で臓器又は組織に生じる傷害をも含む。

【0048】

本明細書に用いられているように、「疼痛及び関連症候群」という語句は、物理的外傷

50

(例えば、皮膚の切り傷又は挫傷;或いは化学的又は熱的火傷)、骨関節炎、リウマチ様関節炎又は腱炎に起因するものなどの侵害性疼痛;筋筋膜疼痛;卒中、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、治療後神経痛、3叉神経痛、線維神経痛、又はピンクリスチン、ベルケイド若しくはサリドマイドなどの薬物によって医原性誘発される疼痛性神経障害に関連するものなどの神経障害性疼痛;或いは混合疼痛(すなわち、侵害性要素及び神経障害性要素の両方を有する疼痛)を含む。アミノプリン化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与することによって治療又は予防できるさらなる種類の疼痛としては、内臓痛;頭痛(例えば、片頭痛);CRPS;I型CRPS;II型CRPS;RSD;反射性神経血管性ジストロフィー;反射性ジストロフィー;交感維持疼痛症候群;灼熱痛;骨のブーデック萎縮;痛覚神経ジストロフィー;肩手症候群;外傷後ジストロフィー;自律神経失調症;癌関連疼痛;幻想肢痛;慢性疲労症候群;術後疼痛;脊髄損傷疼痛;中枢卒中後疼痛;神経根障害;温度、軽接触に対する感覚、又は皮膚の変色(異痛症);高体温又は低体温状態による疼痛;並びに他の疼痛状態(例えば、糖尿病性神経痛、梅毒性神経痛、治療後神経痛、3叉神経痛)が挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【0049】

「疾患関連衰弱」という用語は、HIV、AIDS、癌、末期腎臓病、腎不全、慢性心臓疾患、閉塞性肺疾患、結核、リウマチ様関節炎、慢性炎症性疾患(例えば、強皮症又は混合結合組織疾患)或いは慢性感染性疾患(例えば、骨関節炎又は細菌性心内膜炎)などの疾患に関連づけられる衰弱(例えば、体組織の破壊による身体の減損)を意味する。

20

#### 【0050】

「石綿関連疾患」という用語は、悪性中皮腫、石綿肺、悪性胸水、良性胸水、胸膜プラーク、胸膜石灰化、拡散性胸膜肥厚、ラウンドアテレクターゼ及び気管支癌、並びに呼吸困難、横隔膜の閉塞、胸膜の放射線透過性シート状包含、胸水、胸膜肥厚、胸部縮小、胸部不快感、胸痛、疲れやすさ、熱、発汗及び体重減少などの疾患及び障害を含む。

「肺高血圧症」という用語は、肺動脈厚の持続的上昇、並びに呼吸困難、疲労、脱力、胸痛、再発性失神、発作、軽頭痛、神経系欠陥、脚水腫及び動悸などの肺高血圧症に関連づけられる症状を特徴とする疾患を含む。

#### 【0051】

「中枢神経系(CNS)障害/損傷」という用語は、一次脳傷害、二次脳障害、外傷性脳傷害、限局性脳傷害、拡散性軸索障害、頭傷害、振盪、振盪後症候群、脳挫傷及び裂傷、硬膜下血腫、上皮血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全SCI、不完全SCI、急性SCI、準急性SCI、慢性SCI、中枢脊髄症候群、ブラウン-セカール症候群、前部脊髄症候群、脊髄円錐症候群、馬尾症候群、神経性ショック、脊髄性ショック、意識レベルの変化、頭痛、吐き気、嘔吐、記憶喪失、目眩、複視、視朦、情動不安定、睡眠障害、過敏症、集中不能、神経過敏、行動障害、認知障害及び発作を含むが、それらに限定されない。

30

「患者」という用語は、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ又はモルモット、一実施態様では哺乳類、別の実施態様ではヒトを含むが、それらに限定されない動物を含む。

#### 【0052】

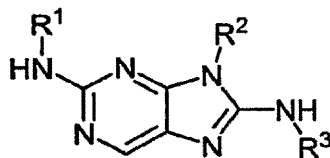
### (4.2.アミノプリン化合物)

40

式(1):



## 【化 4】



(I)

10

を有するアミノプリン化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体、鏡像異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

## 【0053】

式中、

$R^1$ は、置換又は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環、或いは置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり；

$R^2$ は、H、置換又は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環、或いは置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり；

20

$R^3$ は、1つ以上のハロゲンで置換されたアリール、又は1つ以上のハロゲンで置換された $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり、アリール基又は $C_3 \sim 10$ ヘテロアリール基は、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で任意にさらに置換されている。

## 【0054】

一実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がフェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が置換フェニル、一実施態様においてはアルコキシ置換フェニル、一実施態様においてはp-アルコキシ置換フェニル、一実施態様においてはp-メトキシ置換フェニルである化合物である。

30

## 【0055】

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がm-アルコキシ置換フェニル、一実施態様においてはm-メトキシ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がトリフルオロメチル置換フェニル、一実施態様においてはp-トリフルオロメチル置換フェニルである化合物である。

## 【0056】

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においてはイソプロピルである化合物である。

40

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がp-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはp-フルオロ置換フェニルである化合物である。

## 【0057】

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がp- $C_1 \sim 6$ アルキル置換フェニル、一実施態様においてはp-メチル置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がo-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはo-フルオロ置換フェニルである化合物である。

## 【0058】

別の実施態様において、式(I)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がm,p-ジハロ置換フェニル

50

、一実施態様においてはm,p-ジクロロ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がm-シアノ置換フェニルである化合物である。

【0059】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がp- $C_3 \sim 10$ 複素環置換フェニル、一実施態様においてはp-ホルリノ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がp-スルホニル置換フェニルである化合物である。

【0060】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がp- $C_3 \sim 10$ 複素環置換フェニル、一実施態様においてはピリジン又はピリジノンである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が $C_3 \sim 10$ 複素環、一実施態様においてはピペリジン、ピペリジン-2-オン、ピロリジノン又はテトラヒドロピランである化合物である。

【0061】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がN置換ピペリジン、一実施態様においてはN-スルホニル置換ピペリジンである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、一実施態様においてはシクロヘキシル、シクロペンチル又はシクロプロピルである化合物である。

【0062】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が置換 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、一実施態様においては1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである化合物である。

【0063】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が置換 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、一実施態様においては1つ以上のアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アミド基、アミドアルキル基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、スルホンアミド基又はスルホンアミノアルキル基で置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである化合物である。シクロヘキシル及びシクロペンチルは、特定の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル基である。

【0064】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が1つ以上のアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アミド基、アミドアルキル基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、スルホンアミド基又はスルホンアミノアルキル基で置換されたシクロヘキシルである化合物である。

【0065】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においてはメチル、エチル、プロピル(例えば、n-プロピル又はイソプロピル)或いはブチル(例えば、イソブチル)である化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においてはフェニル、ヒドロキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル又はオキシラン置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ がベンジルである化合物である。

【0066】

10

20

30

40

50

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^1$ が置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においては $C_3 \sim 10$ 複素環(例えば、ピペリジン又はピロリジン置換 $C_1 \sim 6$ アルキル)である化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換又は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環或いは置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールである化合物である。

【0067】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、一実施態様においてはシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル又はシクロプロピルである化合物である。シクロヘキシル及びシクロペンチルは、特定の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル基である。一実施態様において、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル置換基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アミド基、アミドアルキル基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、スルホンアミド基及びスルホンアミノアルキル基を含む。

【0068】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アミド基、アミドアルキル基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、スルホンアミド基又はスルホンアミノアルキル基で置換されたシクロヘキシル又はシクロペンチルである化合物である。

【0069】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、ヘテロシクロカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基、アシルアミノ基、アルカンスルホニルアミノ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基又はイミダゾリル基で置換されたシクロヘキシル又はシクロペンチルである化合物である。

【0070】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においてはブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル又は*t*-ブチル)、プロピル(例えば、イソプロピル)、エチル又はメチルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においてはシアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル又はヒドロキシ置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである化合物である。

【0071】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、一実施態様においては $C_3 \sim 10$ 複素環(例えば、ピペリジン又はピロリジン)ヒドロキシ又はアミド置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ がアリール、一実施態様においてはフェニルである化合物である。

【0072】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が $C_3 \sim 10$ 複素環、一実施態様においてはピペリジン、ピペリジン-2-オン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン又はアゼチジンである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が $C_3 \sim 10$ 複素環、一実施態様においては、4-(1,1-ジオキソ)チオピラニル及び3-(1,1-ジオキソ)チオフラニルを含むが、それらに限定されない硫黄含有 $C_3 \sim 10$ 複素環である化合物である。特定の実施態様において、 $R^2$ は、硫黄、スルホニル又はスルホンアミド含有 $C_3 \sim 10$ 複素環である。

【0073】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換 $C_3 \sim 10$ 複素環、一実

10

20

30

40

50

施態様においてはアセチル置換ピペリジンである。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が置換又は非置換の3-オキセタニル、3-テトラヒドロフラニル、4-テトラヒドロピラニル、4-ピペリジニル、4-(1-アシル)-ピペリジニル、4-(1-アルカンスルホニル)ピペリジニル、3-ピロリジニル、3-(1-アシル)ピロリジニル又は3-(1-アルカンスルホニル)ピロリジニルである化合物である。

【0074】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がo-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはo-フルオロ又はクロロ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がm-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはm-フルオロ又はクロロ置換フェニルである化合物である。

10

【0075】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がp-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはp-フルオロ又はクロロ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がm,p-ジハロ置換フェニル、一実施態様においてはm,p-ジフルオロ又はジクロロ置換フェニルである化合物である。

【0076】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がo,m-ジハロ置換フェニル、一実施態様においてはo,m-ジフルオロ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がo,p-ジハロ置換フェニル、一実施態様においてはo,p-ジフルオロ置換フェニル、o-フルオロ-p-プロモ置換フェニル又はo-フルオロ-p-クロロ置換フェニルである化合物である。

20

【0077】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がo,o-ジハロ置換フェニル、一実施態様においてはo,o-ジフルオロ置換フェニル又はo-クロロ-o-フルオロ置換フェニルである化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ が2,4,6-トリハロ置換フェニル、一実施態様においてはトリフルオロ置換フェニルである化合物である。

【0078】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がo-ハロ置換フェニル、一実施態様においてはo-フルオロ又はクロロ置換フェニル及びm-トリフルオロメチル置換フェニルである化合物である。

30

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ がハロ置換 $C_3 \sim 10$ ヘテロアリアル、一実施態様においてはハロ置換ピリジンである化合物である。

【0079】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ がアミノエチルでない化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が5員複素環式環でない化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が5員N含有複素環式環でない化合物である。

40

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が5員O含有複素環式環でない化合物である。

【0080】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が2-テトラヒドロフラニルでない化合物である。

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^2$ が2-ピロリジニルでない化合物である。

さらなる実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

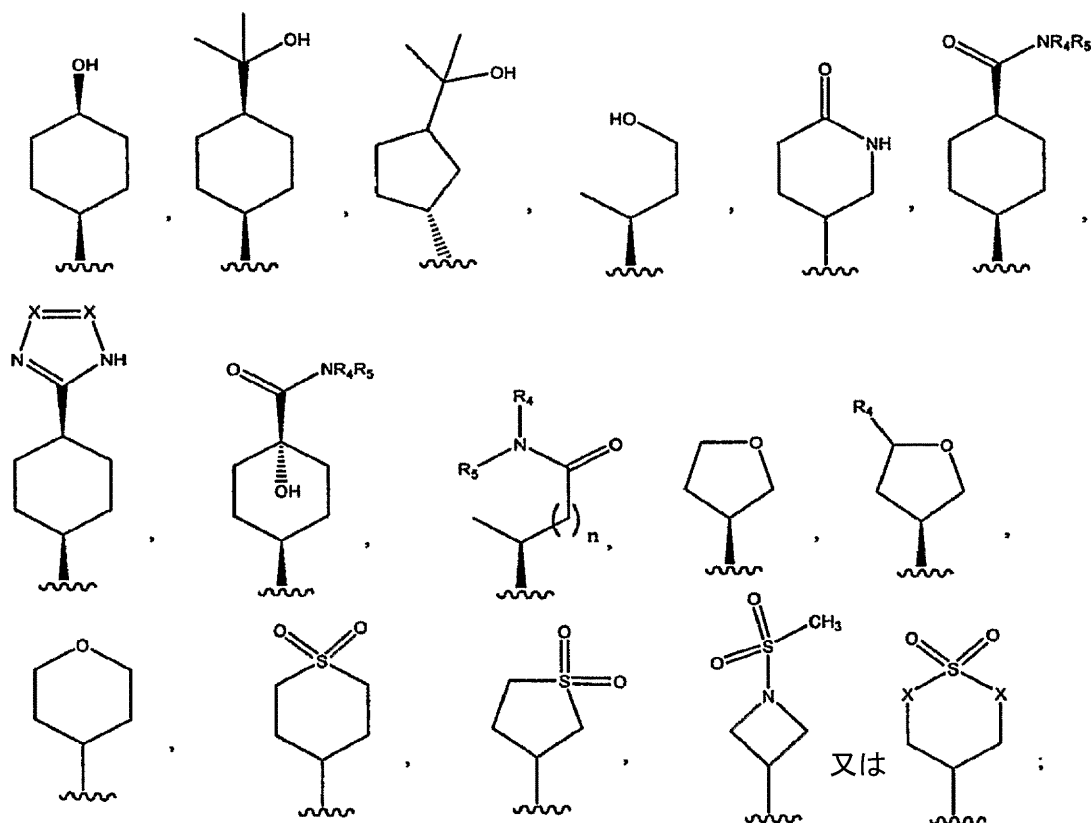
50

## 【 0 0 8 1 】

式中、 $R^1$ は、置換又は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環、或いは置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり；

$R^2$ は、

## 【 化 5 】



10

20

30

であり；

$R^3$ は、それぞれ1つ以上のハロゲンで置換された $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり；

Xは、各存在において、独立に、 $CH_2$ 、O、S又はNであり；

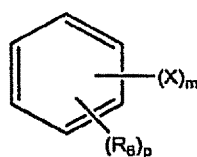
$R^4$ 及び $R^5$ は、各存在において、独立に、H、置換又は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ 複素環、或いは置換又は非置換の $C_3 \sim 10$ ヘテロアリールであり；或いは $R^4$ 及び $R^5$ は、それらが結合したN原子と一緒に、置換又は非置換の5～7員複素環を形成し；

nは、各存在において、独立に、0から3の整数である。

## 【 0 0 8 2 】

別の実施態様において、式(1)のアミノプリン化合物は、 $R^3$ が、

## 【 化 6 】



である化合物である。

## 【 0 0 8 3 】

式中、

Xは、各存在において、独立に、F、Cl、Br又はIであり；

40

50

$R_6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、シアノ、アシルアミノ、アルカンスルホニルアミノ、テトラゾリル、トリアゾリル又はイミダゾリルであり；

$m$  は、1から5の整数であり；

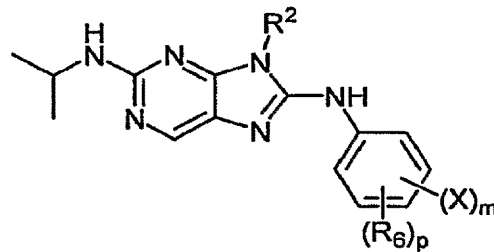
$p$  は、0から4の整数である。

さらなる実施態様において、 $p$  は、1から4の整数である。

【0084】

さらなる実施態様において、式(II)：

【化7】



(II)

を有するアミノプリン化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体、鏡像異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

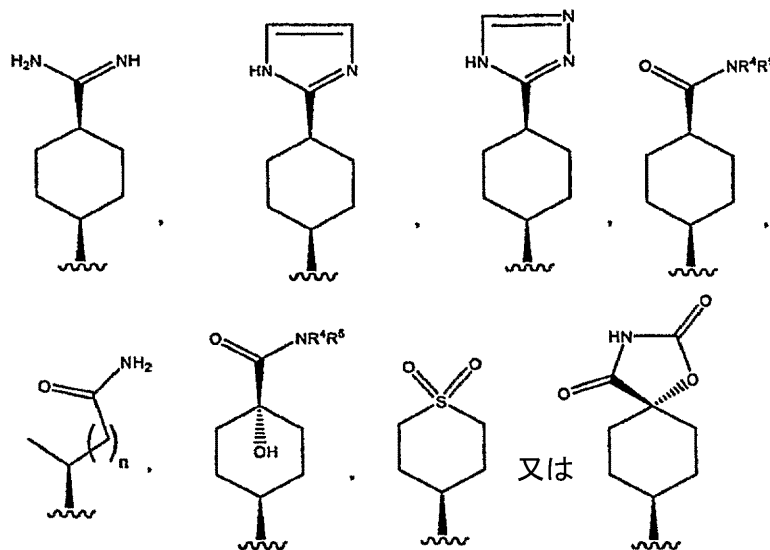
【0085】

式中、

$X$  は、各存在において、独立に、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$  であり；

$R^2$  は、

【化8】



であり；

$R^4$  及び  $R^5$  は、各存在において、独立に、 $H$ 、置換又は非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の  $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、置換又は非置換の  $C_3 \sim 10$  複素環、或いは置換又は非置換の  $C_3 \sim 10$  ヘテロアリールであり；或いは  $R^4$  及び  $R^5$  は、それらが結合した  $N$  原子と一緒に、置換又は非置換の 5~7 員複素環を形成し；

$R_6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシ

アルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、シアノ、アシルアミノ、アルカンスルホニルアミノ、テトラゾリル、トリアゾリル又はイミダゾリルであり；

mは、1から5の整数であり；

nは、各存在において、独立に、0から3の整数であり；

pは、0～4の整数である。

【0086】

一実施態様において、式(II)のアミノプリン化合物は、Xがフルオロである化合物である。

別の実施態様において、式(II)のアミノプリン化合物は、Xがフルオロであり、mが3である化合物である。

10

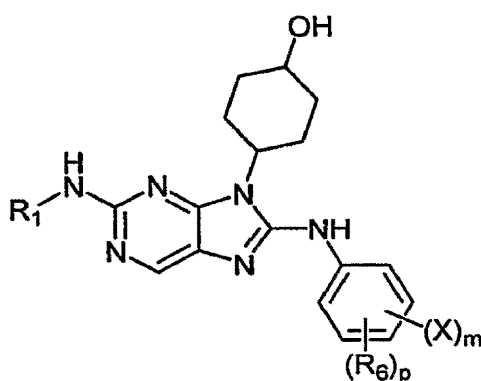
別の実施態様において、pは、0である。

別の実施態様において、pは、1～4の整数である。

【0087】

さらなる実施態様において、式(III)：

【化9】



20

(III)

30

を有するアミノプリン化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体、鏡像異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

式中、

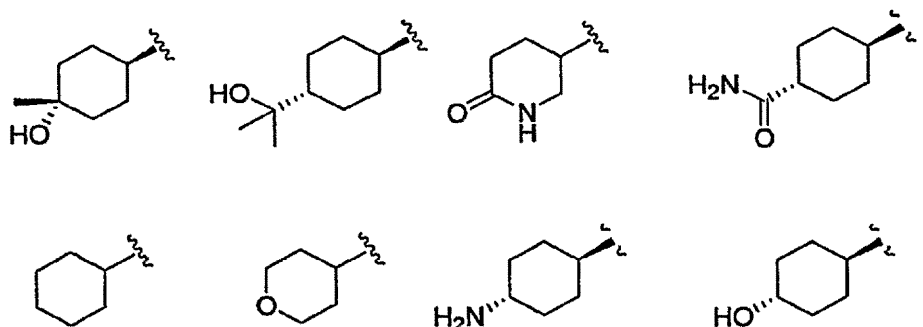
Xは、各存在において、独立に、F、Cl、Br又はIであり；

mは、1から5の整数であり；

pは、0～4の整数であり；

R<sup>1</sup>は、

【化10】



40

であり；

50

R<sub>6</sub>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、シアノ、アシルアミノ、アルカンスルホニルアミノ、テトラゾリル、トリアゾリル又はイミダゾリルである。

【0088】

一実施態様において、式(III)のアミノプリン化合物は、Xがフルオロである化合物である。

別の実施態様において、式(III)のアミノプリン化合物は、Xがフルオロであり、mが3である化合物である。

別の実施態様において、pは、0である。

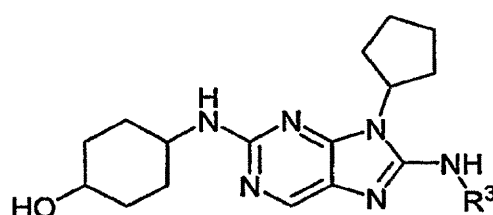
10

別の実施態様において、pは、1から4の整数である。

【0089】

一実施態様において、式(IV)：

【化11】



20

(IV)

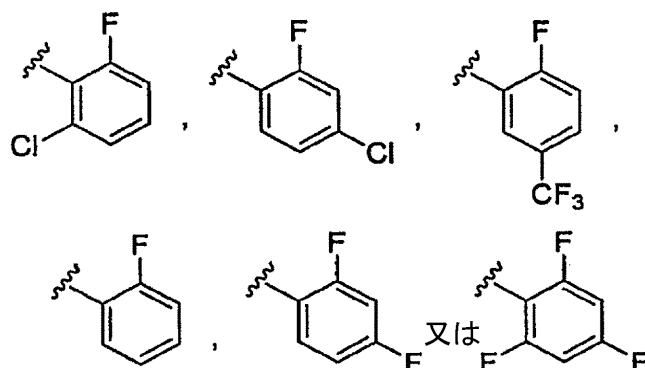
を有するアミノプリン化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、多形体、包接化合物、溶媒和物、水和物、立体異性体、鏡像異性体及びプロドラッグを本明細書に提示する。

【0090】

式中、

R<sup>3</sup>は、

【化12】



40

である。

【0091】

以下のHPLC法を用いて、以下の表1の化合物の特性を調べた。

方法A=20分間にわたる5～70%のアセトニトリル/水(0.1%TFA)

方法B=20分間にわたる20～100%のアセトニトリル/水(0.1%TFA)

方法C=20分間にわたる5～50%のアセトニトリル/水(0.1%TFA)

方法D=20分間にわたる0～75%のアセトニトリル/水(0.1%TFA)

方法E:5分間にわたる0～75%のアセトニトリル/水(0.1%ギ酸)の後、2分間にわたって75%

50



のアセトニトリル/水(0.1%ギ酸)に保持

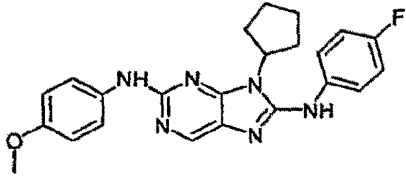
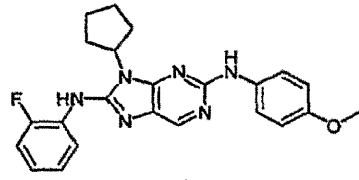
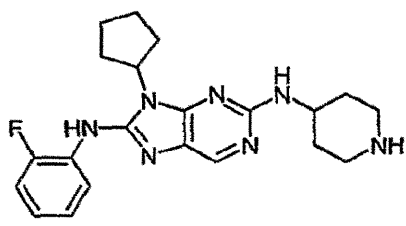
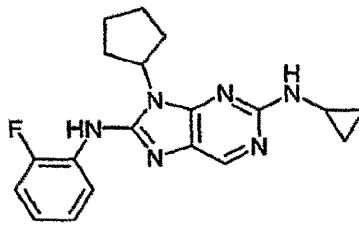
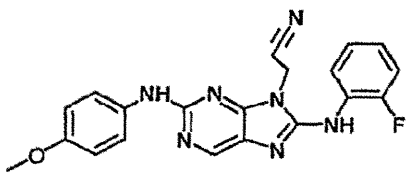
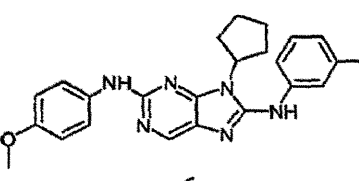
方法F: 最初の2分間にわたって10%のアセトニトリル/水(0.1%ギ酸)、2分から25分間にわたって10～100%のアセトニトリル/水(0.1%ギ酸)

【 0 0 9 2 】

代表的なアミノプリン化合物を以下の表1に示す。

【表 1】

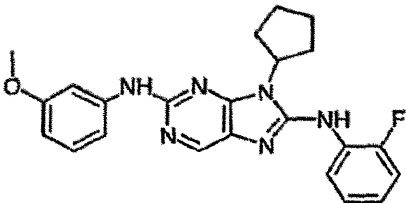
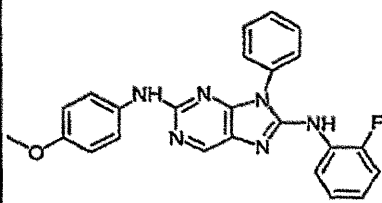
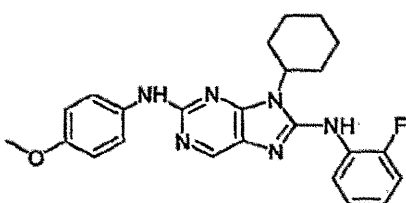
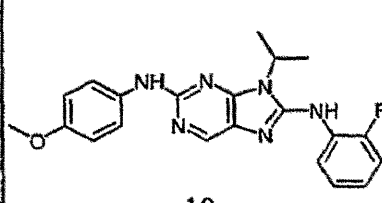
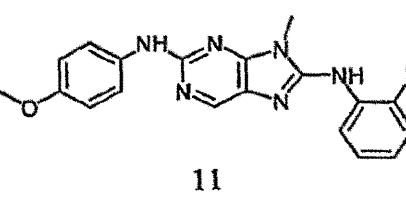
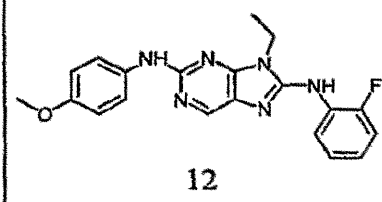
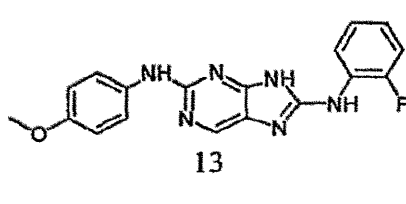
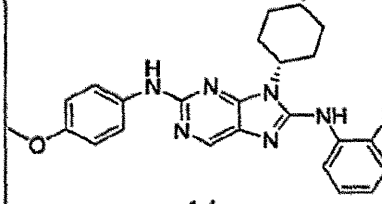
表1

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 1	419.1 (10.32 / B)	 2	419.6 (9.40 / B)
 3	396.2 (2.51 / E)	 4	353.41 (3.49 / E)
 5	403.7 (15.98 / D)	 6	419.1 (10.57 / B)

10

20

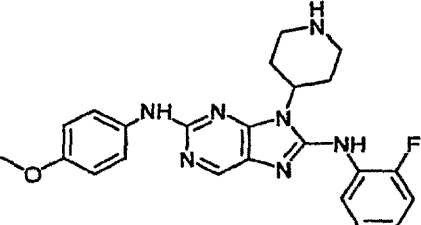
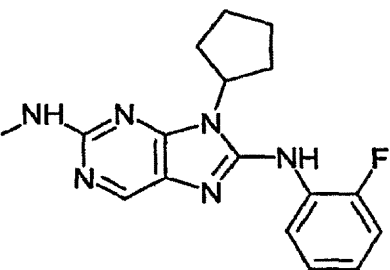
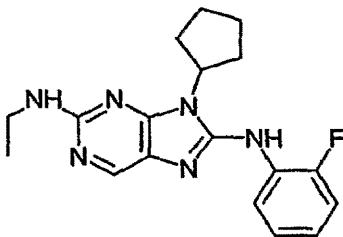
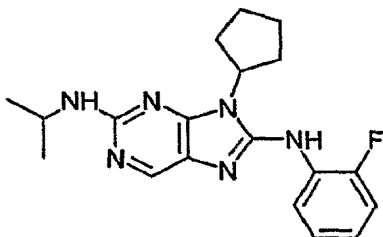
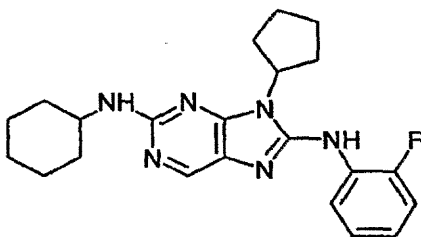
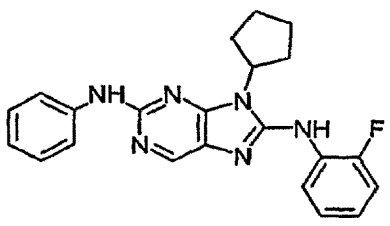
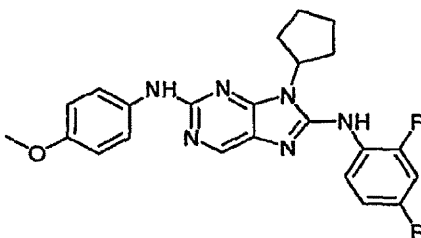
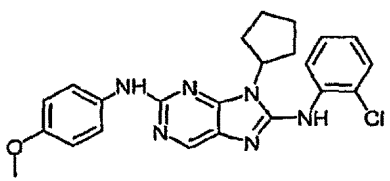
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 7	419.4 (9.517 / B)	 8	427.2 (9.3 / B)
 9	433.5 (9.817 / B)	 10	393.3 (8.950 / B)
 11	365.4 (8.083 / B)	 12	379.5 (8.517 / B)
 13	351.1 (8.98 / B)	 14	449.5 (7.967 / B)

10

20

30

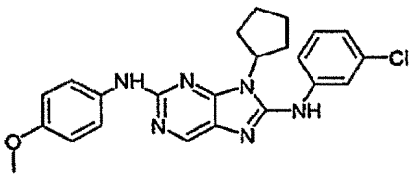
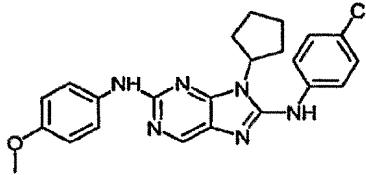
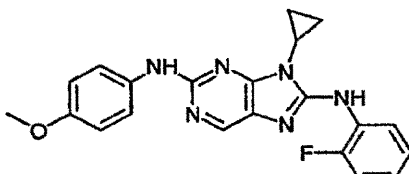
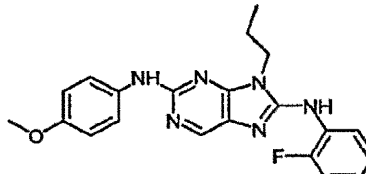
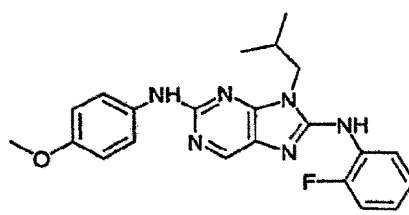
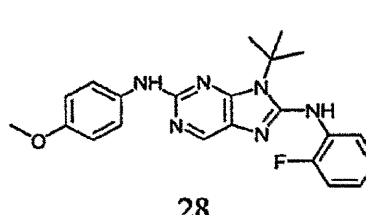
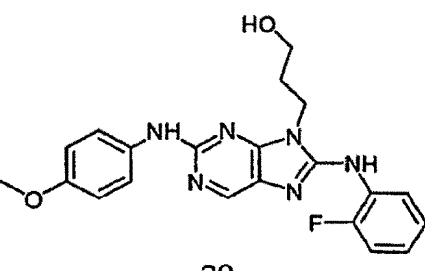
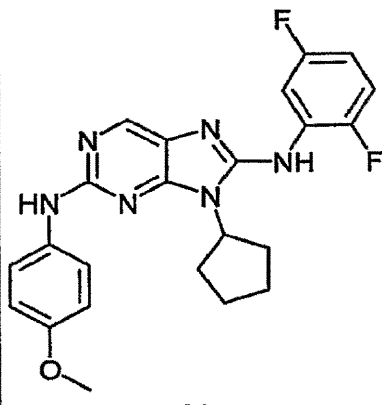
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 15	434.4 (6.283 / B)	 16	327.3 (8.433 / B)
 17	341.2 (8.883 / B)	 18	355.3 (9.267 / B)
 19	395.4 (10.183 / B)	 20	389.3 (9.533 / B)
 21	437.2 (9.37 / B)	 22	435.2 (10.89 / B)

10

20

30

40

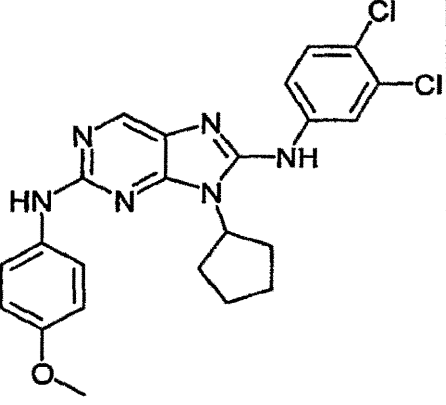
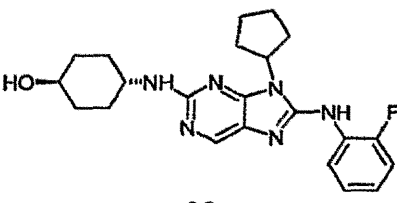
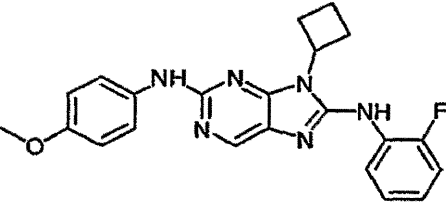
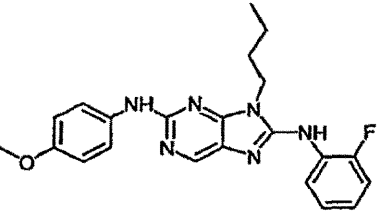
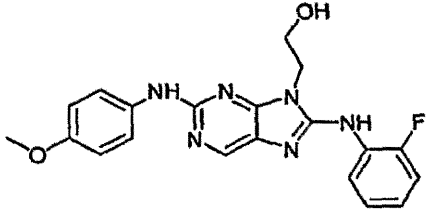
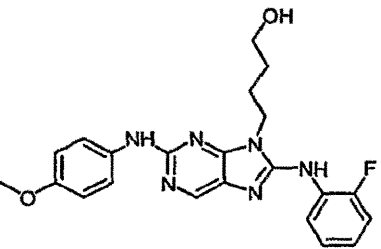
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 23	435.2 (10.89 / B)	 24	435.2 (10.89 / B)
 25	390.42 (8.717 / B)	 26	393.1 (8.917 / B)
 27	407.5 (9.317 / B)	 28	407.5 (9.467 / B)
 29	409.4 (10.583 / A)	 30	437.2 (13.94 / A)

10

20

30

40

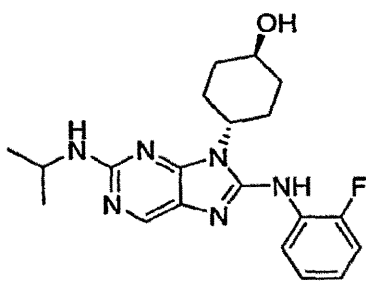
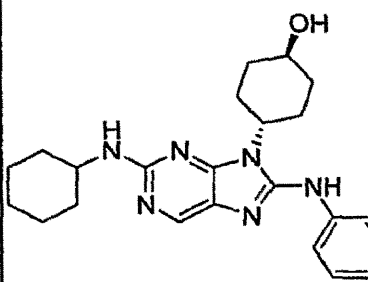
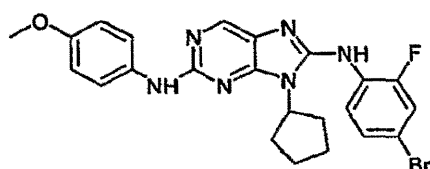
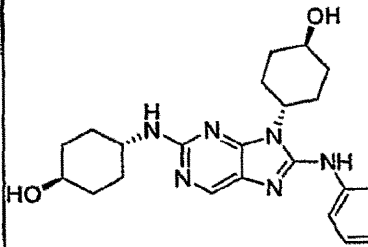
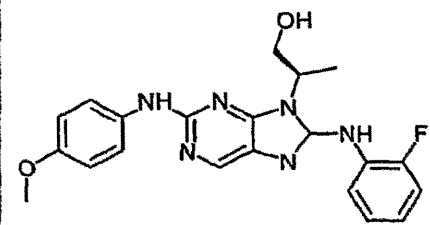
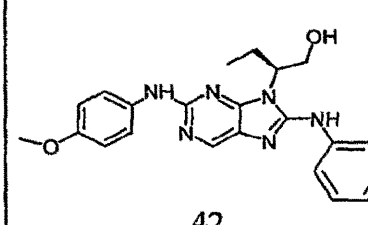
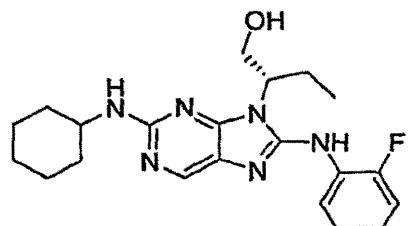
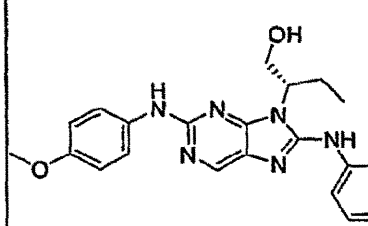
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 31	469.2 (15.06 / A)	 32	411.35 (3.27 / E)
 33	404.45 (13.388 / A)	 34	407.5 (10.315 / B)
 35	395.2 (12.1 / A)	 36	423.4 (11.68 / A)

10

20

30

40

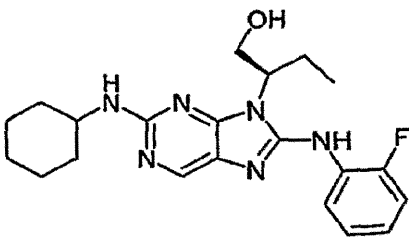
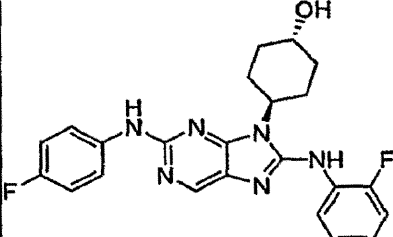
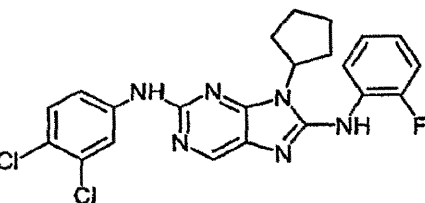
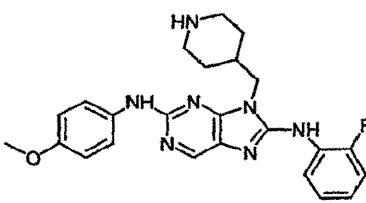
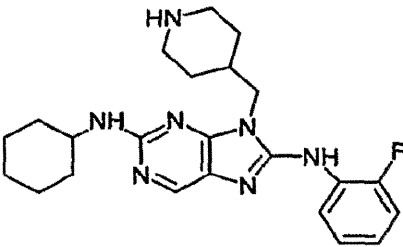
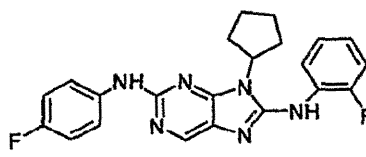
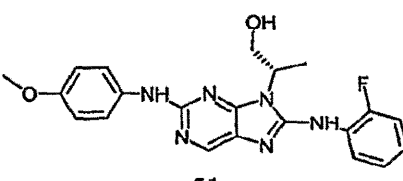
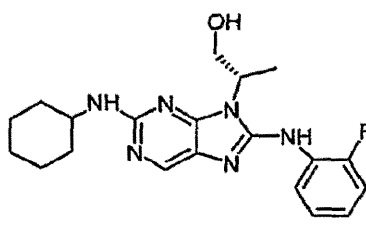
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 37	385.4 (11.164 / A)	 38	425.4 (8.25 / B)
 39	497.2 (18.04 / B)	 40	441.3 (13.557 / B)
 41	409.2 (9.216 / B)	 42	423.4 (8.633 / B)
 43	398.49 (9.067 / B)	 44	423.4 (8.633 / B)

10

20

30

40

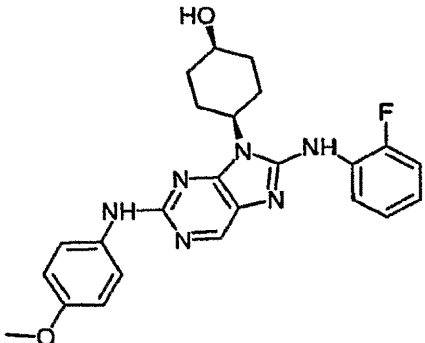
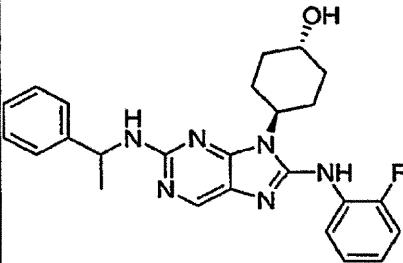
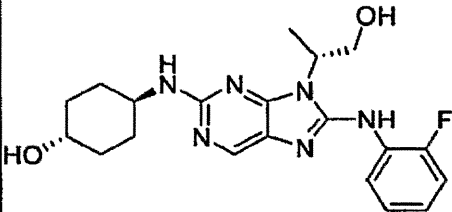
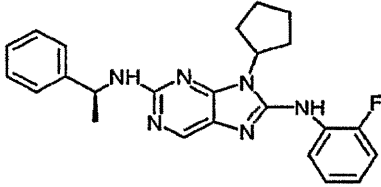
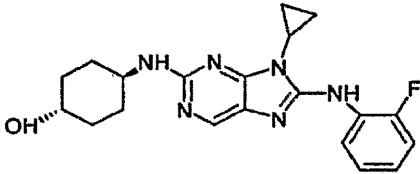
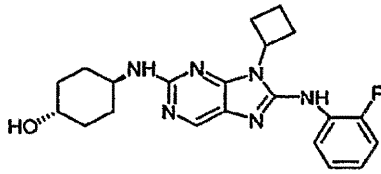
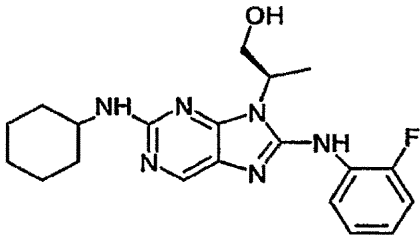
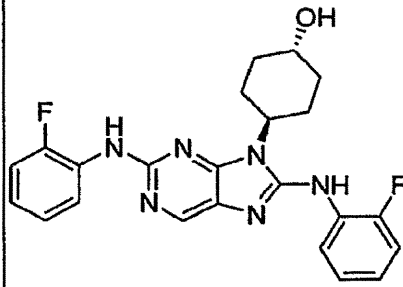
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 45	398.49 (9.067 / B)	 46	437 (8.82 / B)
 47	457.3 (11.82 / B)	 48	448.3 (8.867 / A)
 49	424.5 (9.083 / B)	 50	407.4 (10.37 / B)
 51	409.3 (9.269 / B)	 52	385 (9.643 / B)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 53	449.4 (10.717 / A)	 54	447.4 (11.63 / A)
 55	401.1 (8.757 / B)	 56	417.4 (9.65 / B)
 57	383.4 (11.5 / C)	 58	397.2 (12.286 / C)
 59	385.1 (10.496 / B)	 60	437.1 (7.58 / B)

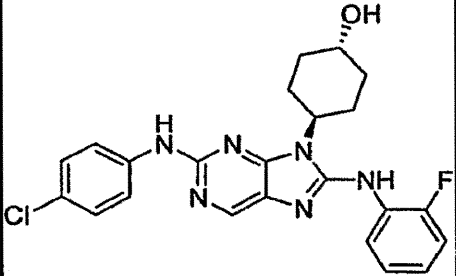
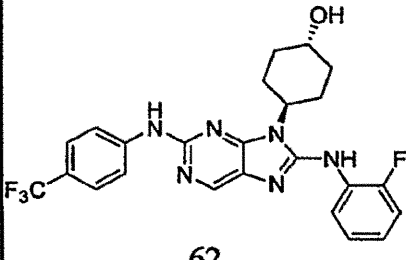
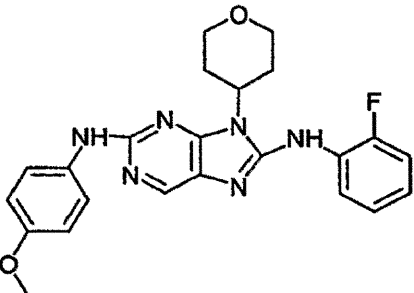
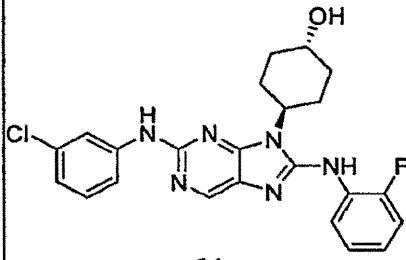
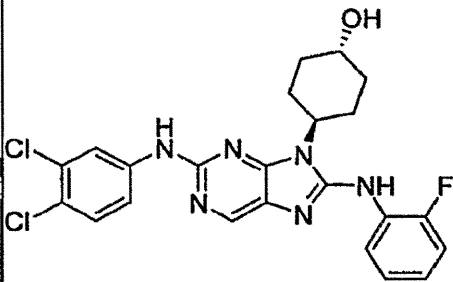
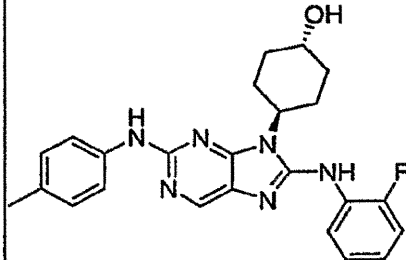
10

20

30

40

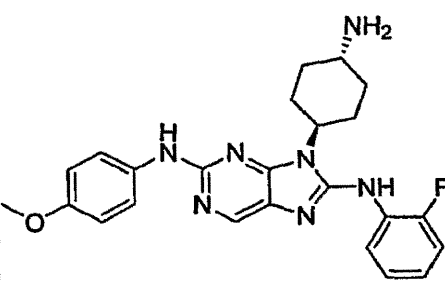
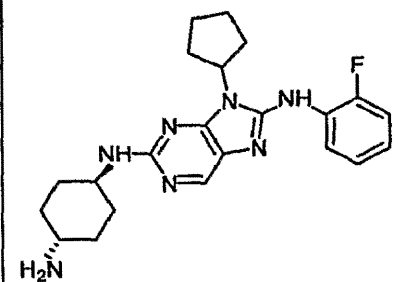
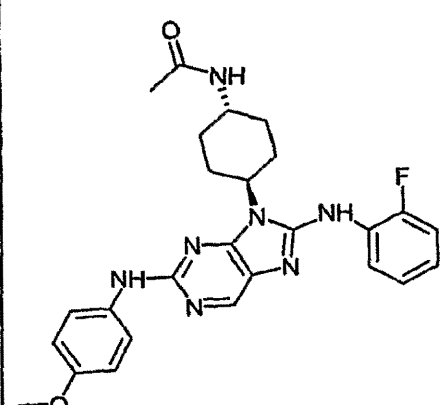
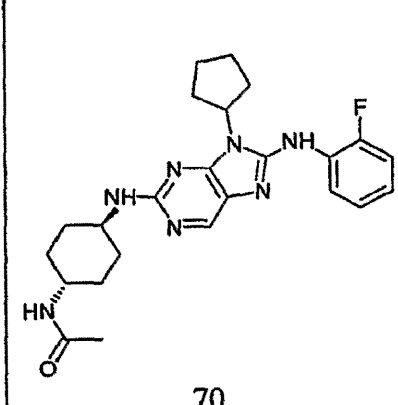
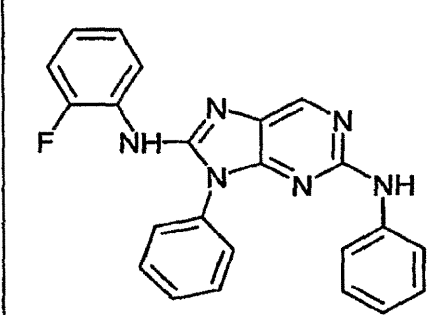
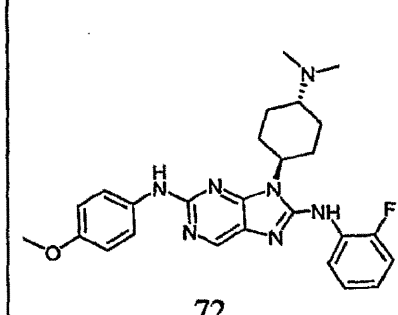


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 61	453.22 (8.28 / B)	 62	487 (8.87 / B)
 63	435.4 (8.133 / B)	 64	453.2 (8.22 / B)
 65	487.1 (8.92 / B)	 66	433.2 (7.93 / B)

10

20

30

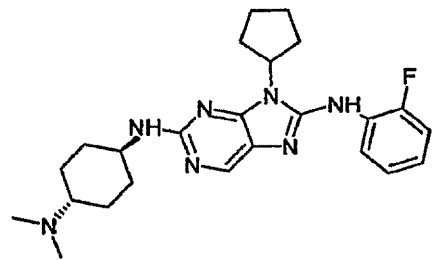
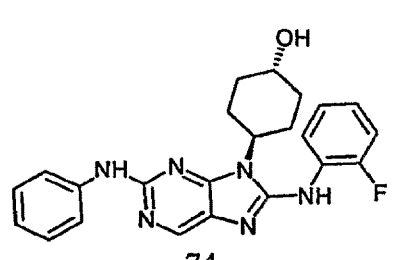
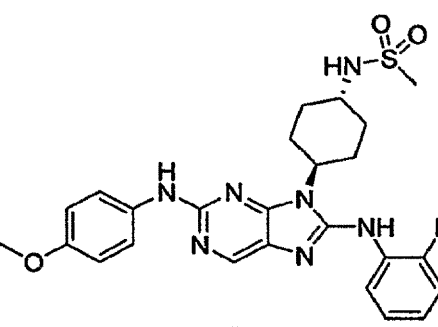
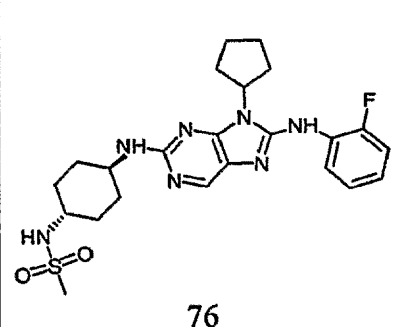
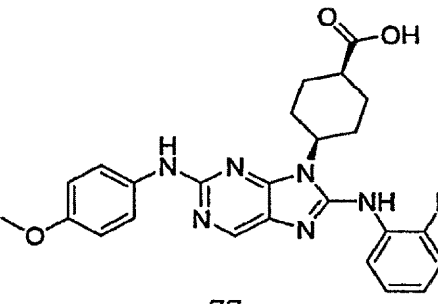
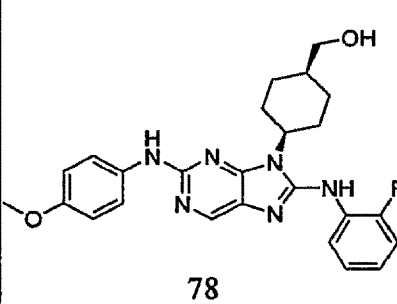
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 67	448.3 (8.85 / A)	 68	410.6 (9.517 / A)
 69	490.5 (7.617 / B)	 70	452.3 (11.072 / B)
 71	397.4 (5.15 / E)	 72	476.4 (8.983 / A)

10

20

30

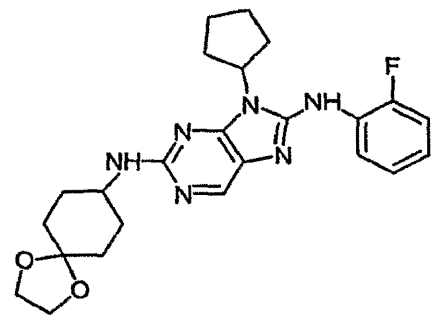
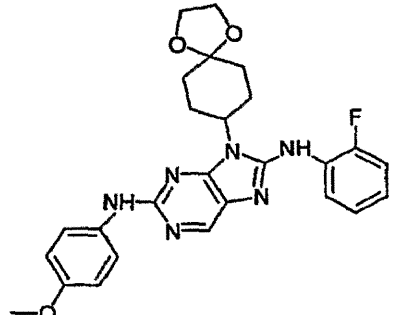
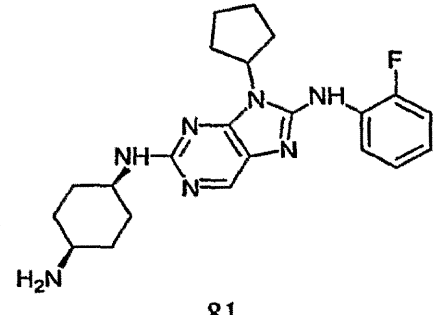
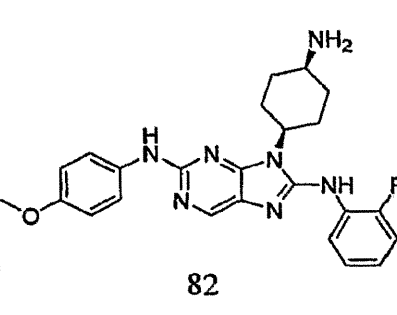
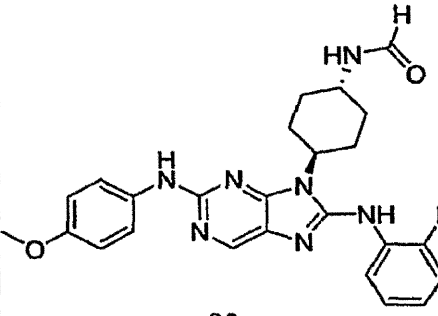
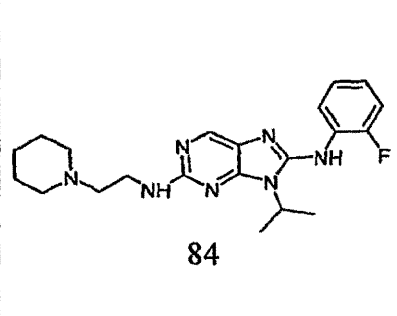
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 73	438.6 (9.25 / A)	 74	419.4 (7.53 / B)
 75	526.5 (9.056 / B)	 76	488.4 (10.741 / B)
 77	477.3 (9.141 / B)	 78	463.5 (8.992 / B)

10

20

30

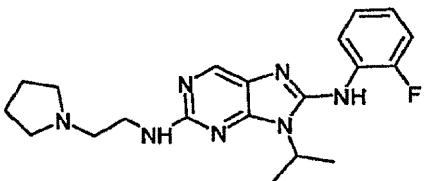
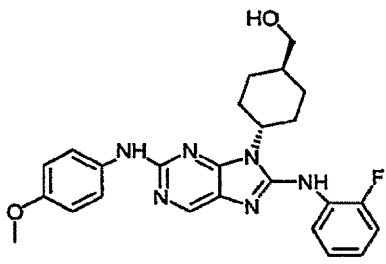
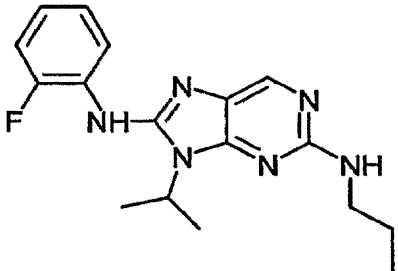
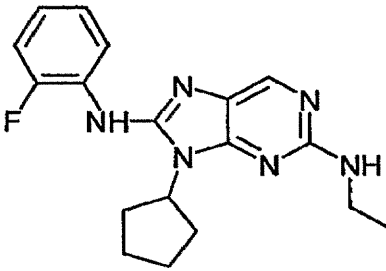
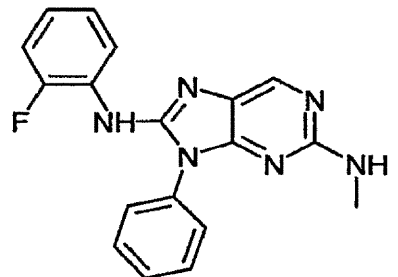
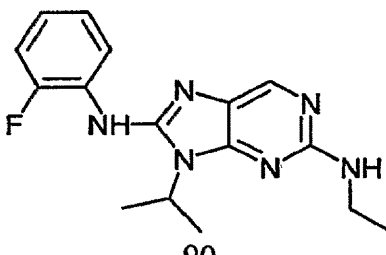
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 79	453.3 (8.767 / B)	 80	491.5 (8.767 / B)
 81	410.4 (9.1 / A)	 82	448.4 (8.8 / A)
 83	476.7 (7.55 / B)	 84	398.4 (8.72 / A)

10

20

30

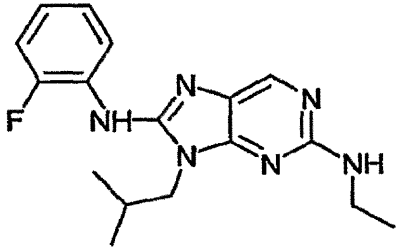
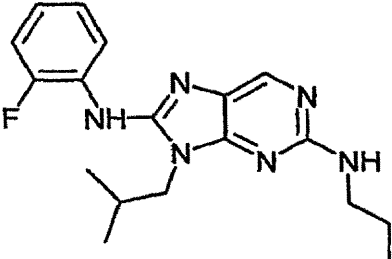
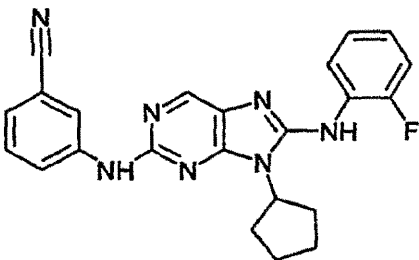
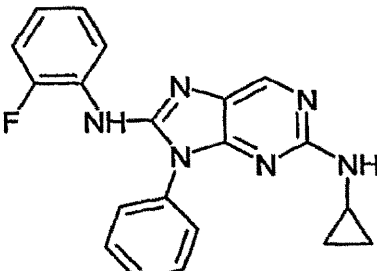
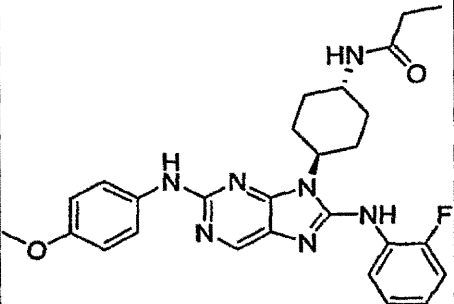
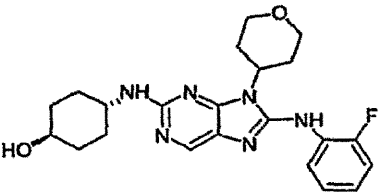
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>85</p>	384.2 (11.75 / A)	 <p>86</p>	463 (9.941 / B)
 <p>87</p>	329.15 (3.41 / E)	 <p>88</p>	355.25 (3.72 / E)
 <p>89</p>	335.15 (3.25 / E)	 <p>90</p>	315.4 (3.24 / E)

10

20

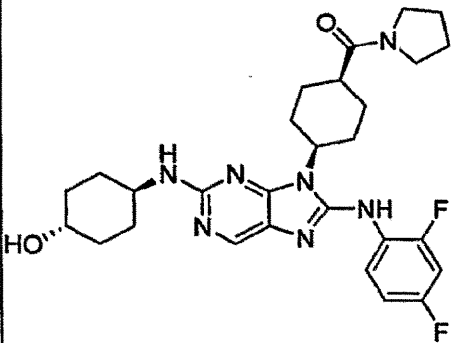
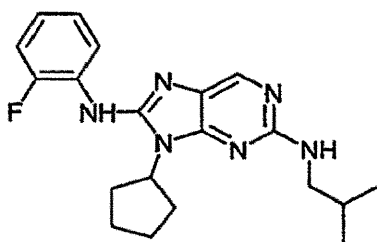
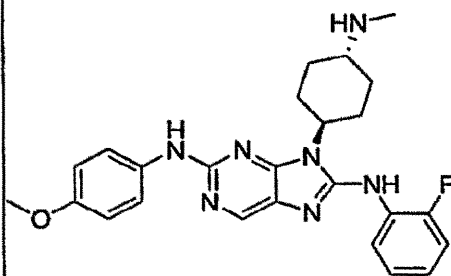
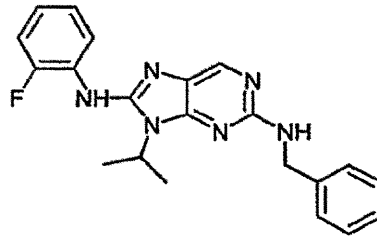
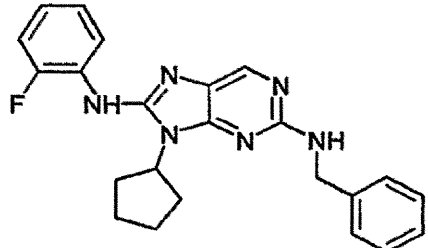
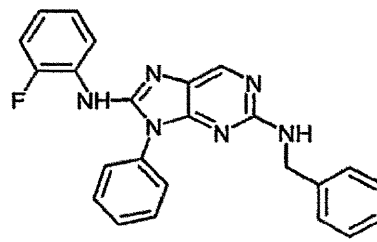
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 91	329.4 (3.25 / E)	 92	343.25 (3.62 / E)
 93	414.4 (9.27 / B)	 94	361.4 (3.37 / E)
 95	504.5 (10.98 / A)	 96	427.1 (9.183 / B)

10

20

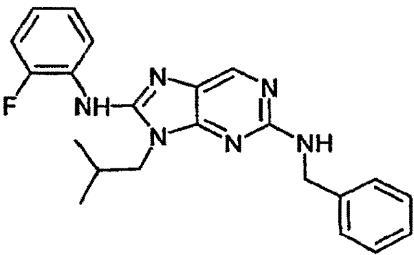
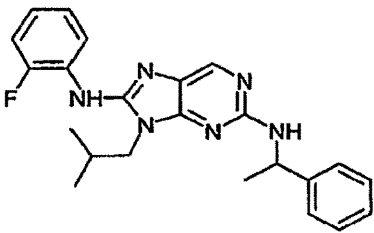
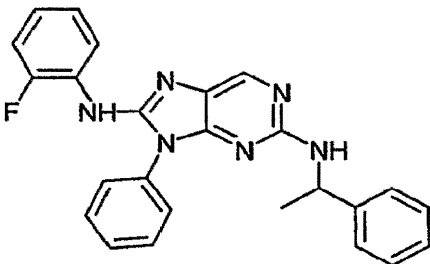
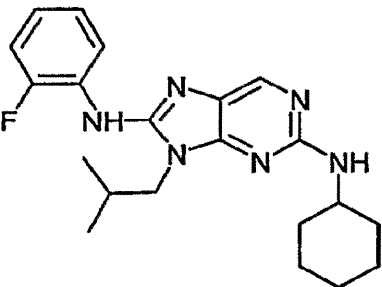
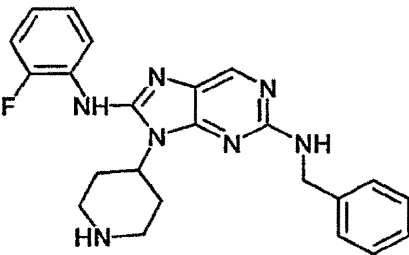
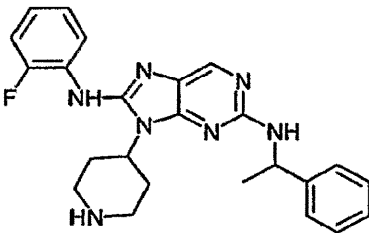
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 97	540.6 (13.3 / C)	 98	369.45 (3.9 / E)
 99	462.3 (9.02 / A)	 100	377.4 (11.02 / F)
 101	403.4 (12.16 / F)	 102	411.4 (12.84 / F)

10

20

30

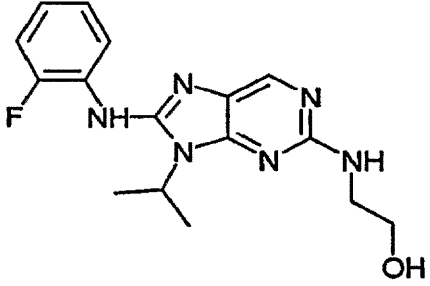
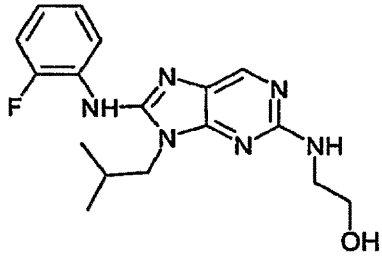
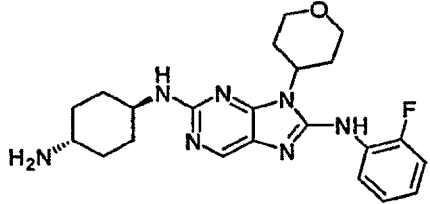
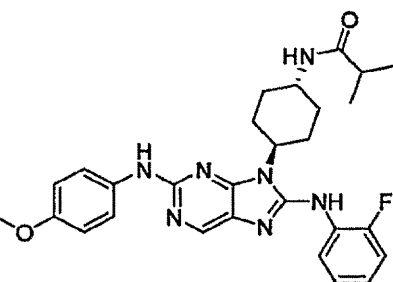
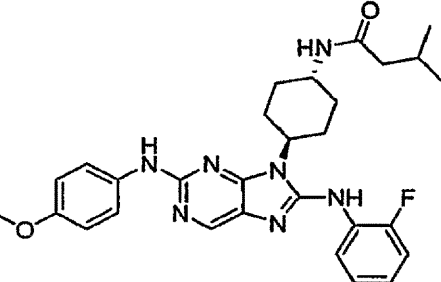
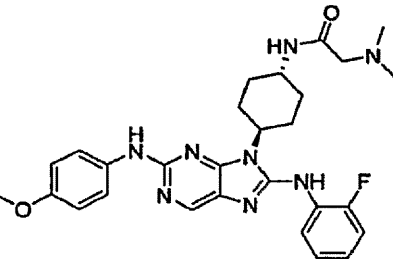
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 103	391.4 (11.85 / F)	 104	405.4 (12.39 / F)
 105	425.4 (13.54 / F)	 106	383.4 (4.04 / E)
 107	418.4 (6.12 / F)	 108	432.5 (6.48 / F)

10

20

30

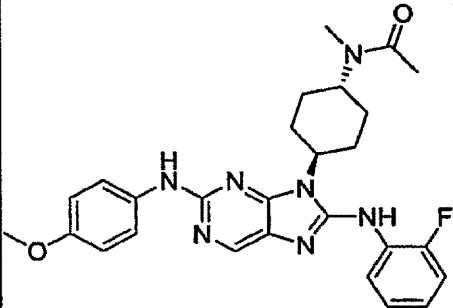
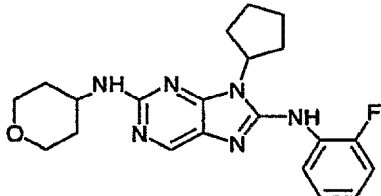
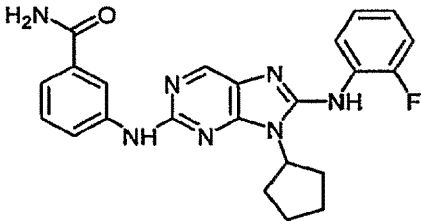
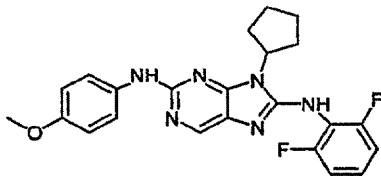
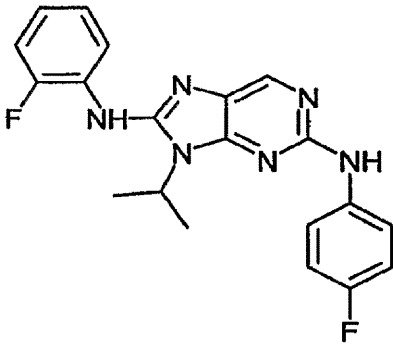
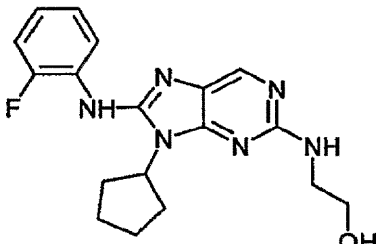


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 109	331.4 (7.7 / F)	 110	345.4 (8.63 / F)
 111	426.2 (8.550 / A)	 112	518.6 (8.48 / B)
 113	532.6 (8.82 / B)	 114	533.5 (6.53 / B)

10

20

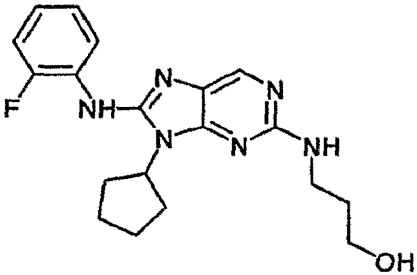
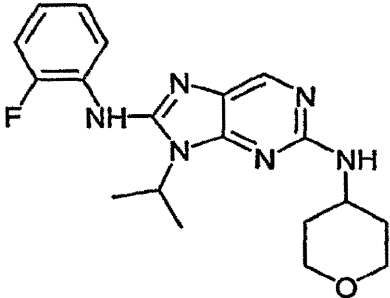
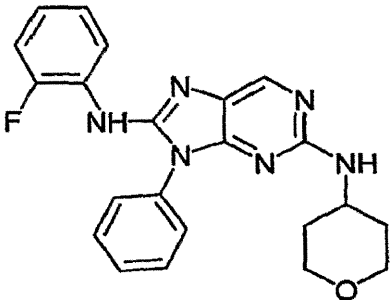
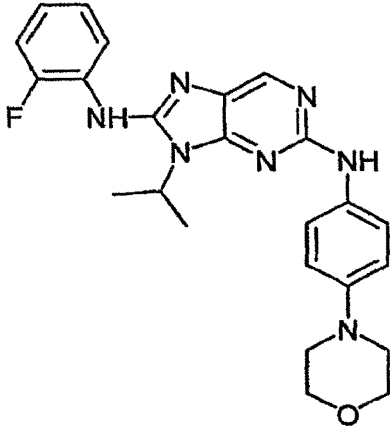
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>115</p>	504.6 (8.00 / B)	 <p>116</p>	397.4 (8.12 / B)
 <p>117</p>	432.1 (7.60 / B)	 <p>118</p>	437.4 (11.040 / B)
 <p>119</p>	381.05 (4.55 / E)	 <p>120</p>	357.4 (8.84 / F)

10

20

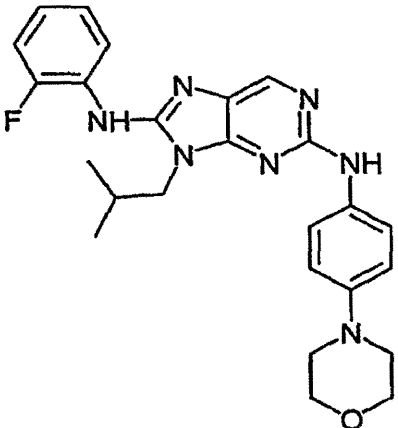
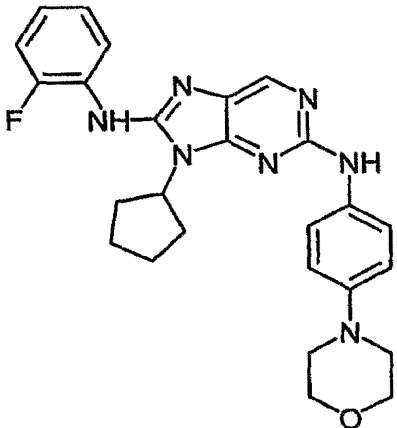
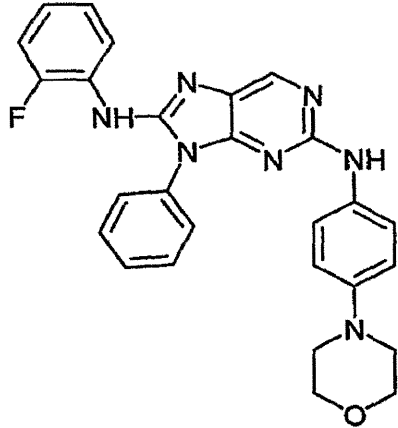
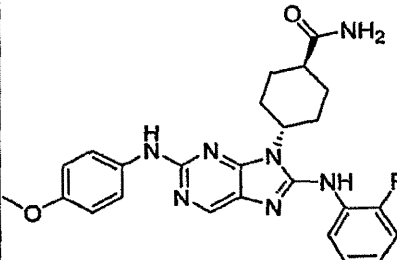
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 121	371.4 (9.09 / F)	 122	371.15 (3.17 / E)
 123	405.4 (10.3 / F)	 124	448.1 (3.72 / E)

10

20

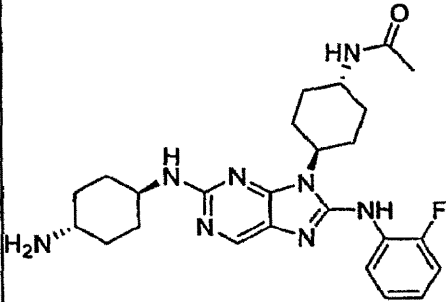
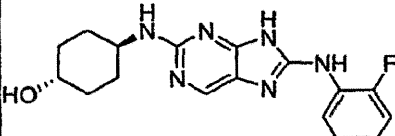
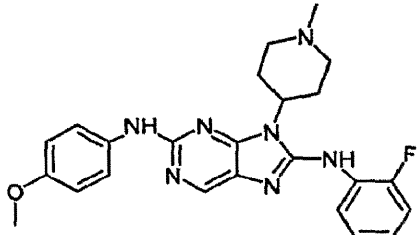
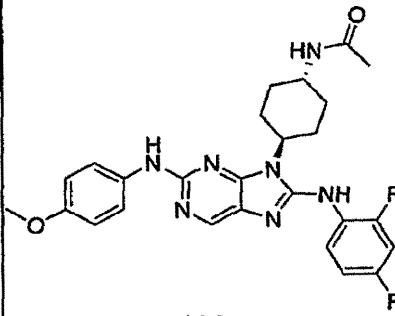
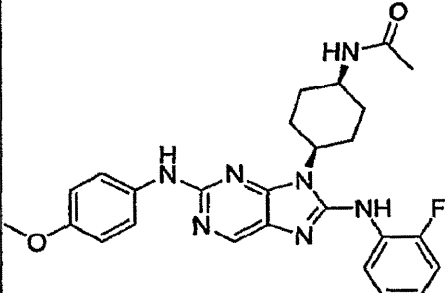
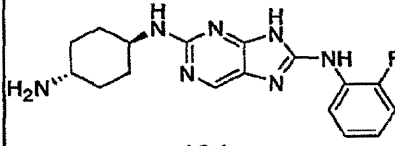
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 125	462.55 (11.69 / F)	 126	474.5 (11.97 / F)
 127	482.5 (13.31 / F)	 128	476.6 (11.019 / B)

10

20

30

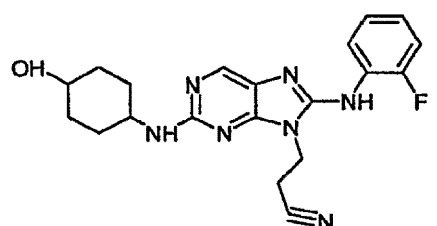
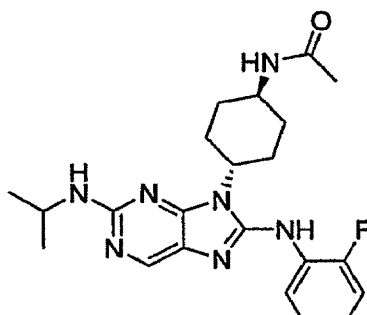
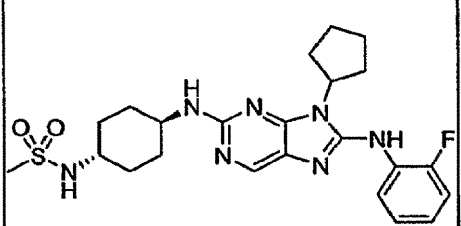
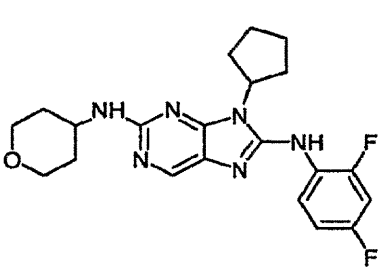
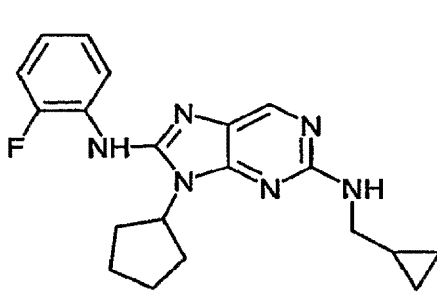
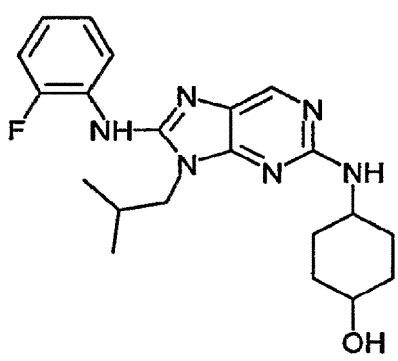
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 129	481.3 (8.67 / A)	 130	343.4 (6.25 / B)
 131	448.6 (10.733 / A)	 132	508.3 (8.517 / B)
 133	489.56	 134	342.4 (8.05 / A)

10

20

30

40

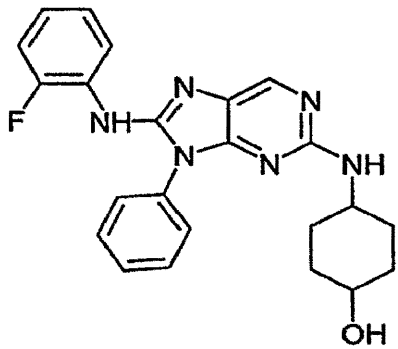
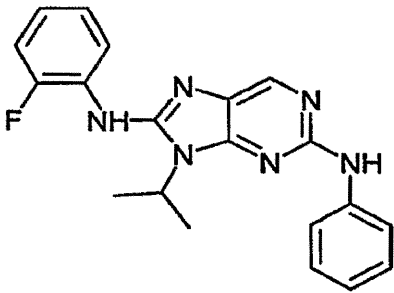
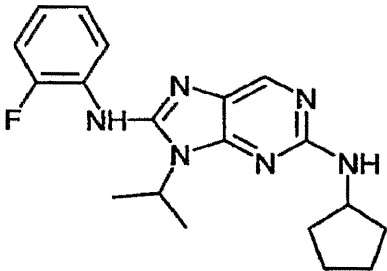
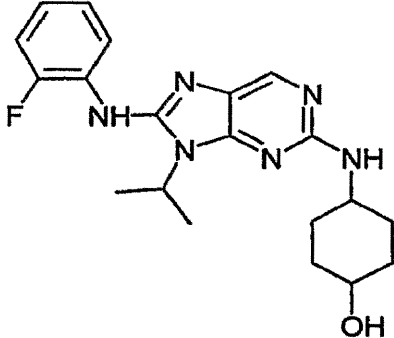
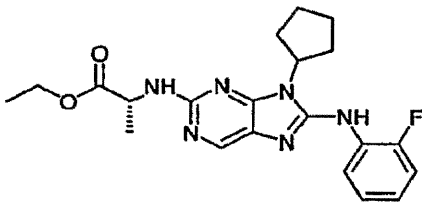
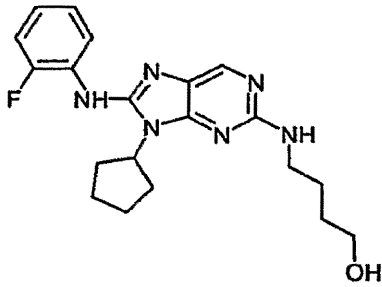
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 135	396 (6.33 / B)	 136	426.1 (9.707 / B)
 137	488.5 (9.045 / B)	 138	415.3 (8.22 / B)
 139	367.4 (3.76 / E)	 140	399.5 (3.23 / E)

10

20

30

40

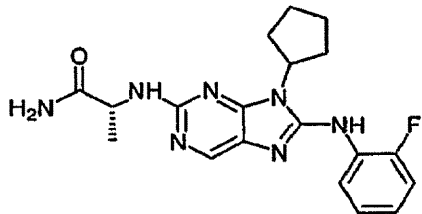
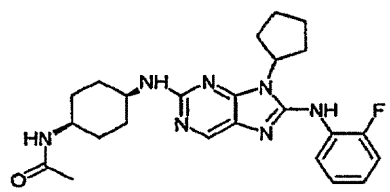
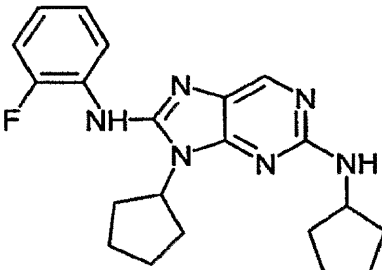
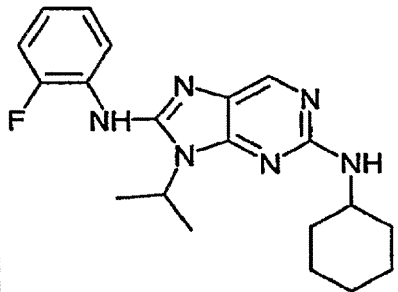
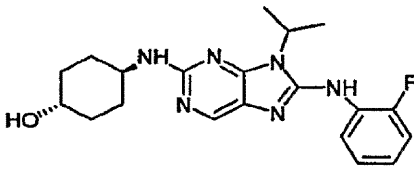
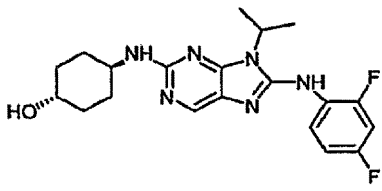
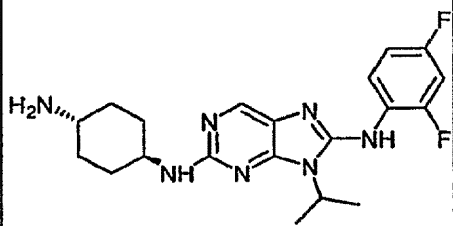
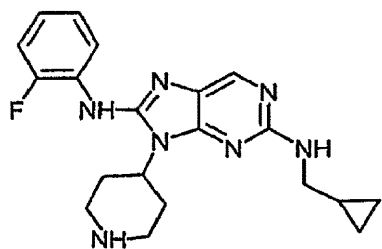
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 141	419.45 (3.31 / E)	 142	363.35 (4.39 / E)
 143	355.4 (3.67 / E)	 144	385.4 (3.05 / E)
 145	413.5 (8.62 / B)	 146	385.1 (3.28 / E)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 147	384.2 (9.58 / A)	 148	452.5 (7.717 / B)
 149	381.5 (3.97 / E)	 150	369.5 (3.84 / E)
 151	385.4 (7.15 / B)	 152	403.3 (7.28 / B)
 153	402.1 (6.18 / B)	 154	382.4 (2.23 / E)

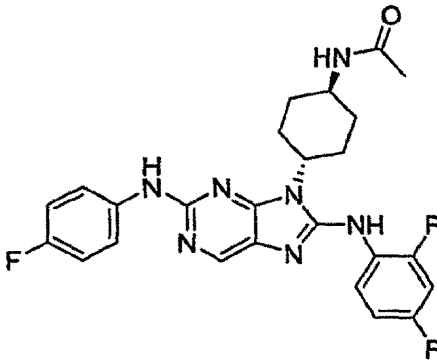
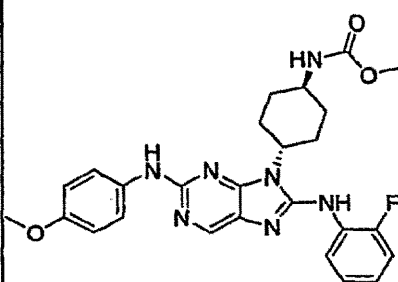
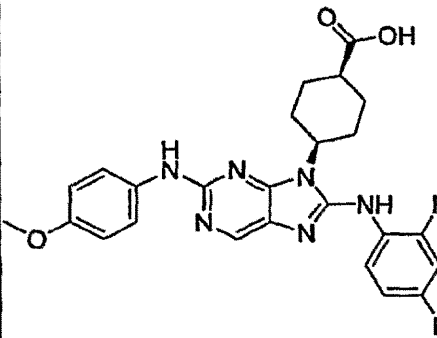
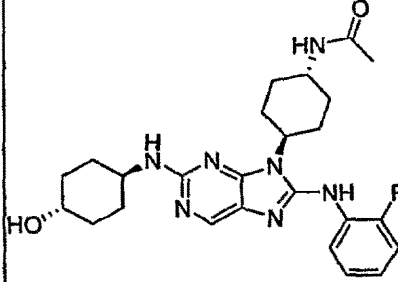
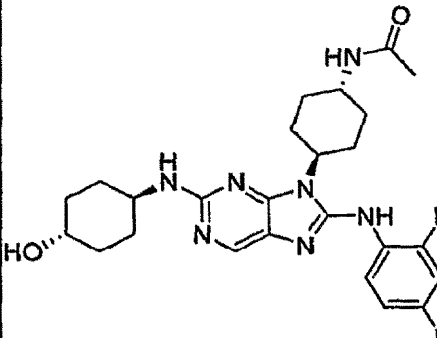
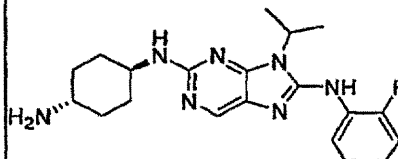
10

20

30

40



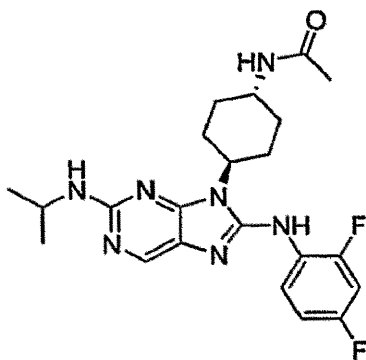
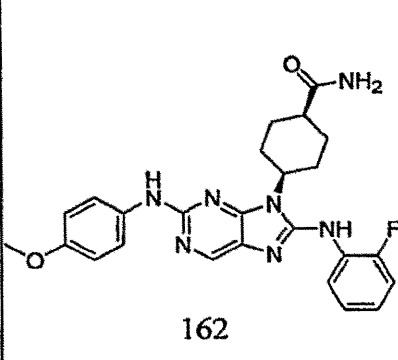
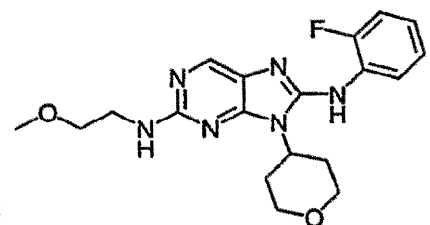
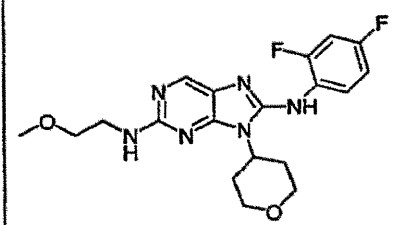
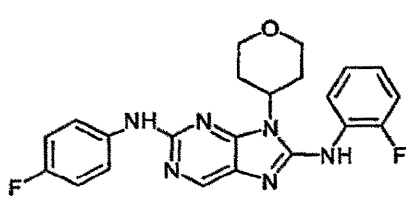
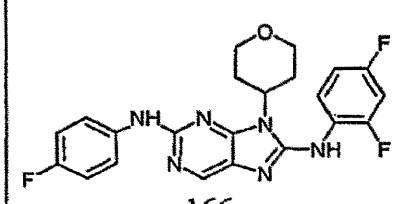
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 155	496.1 (7.87 / B)	 156	506.5 (8.40 / B)
 157	495.4 (11.467 / B)	 158	482.5 (9.48 / A)
 159	500.4 (10.52 / B)	 160	384.5 (8.65 / A)

10

20

30

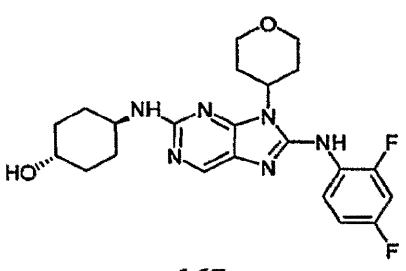
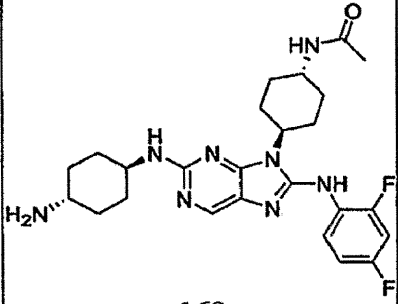
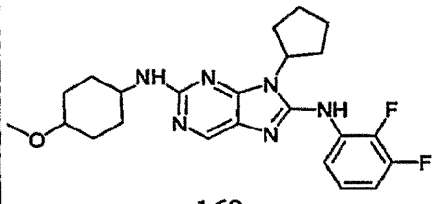
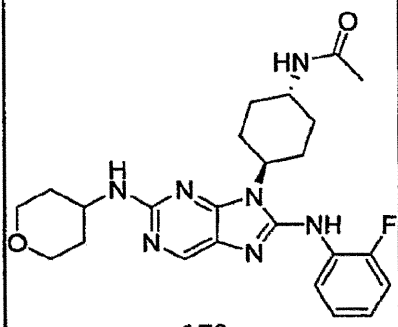
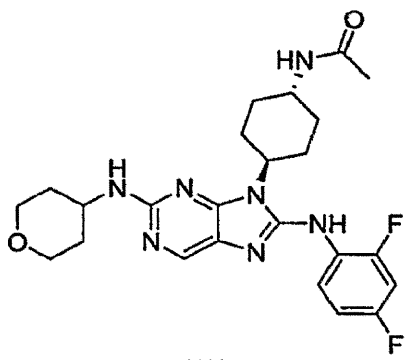
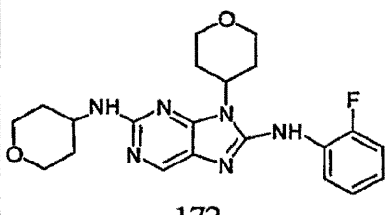
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 161	444.3 (10.837 / B)	 162	476.5 (7.417 / B)
 163	401.1 (9.97 / A)	 164	419.2 (10.13 / A)
 165	423.3 (8.37 / A)	 166	441.3 (8.82 / B)

10

20

30

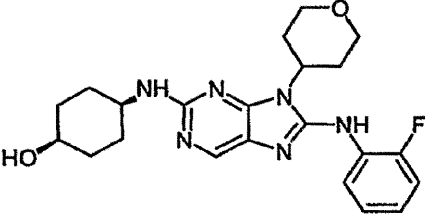
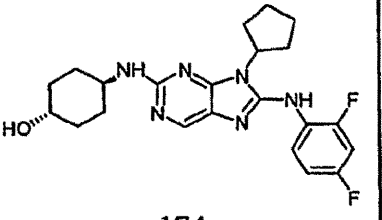
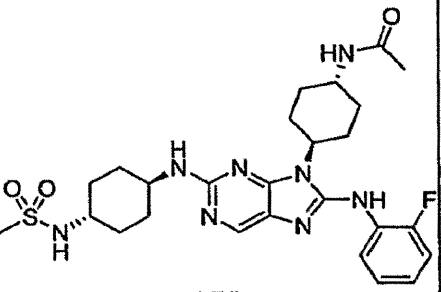
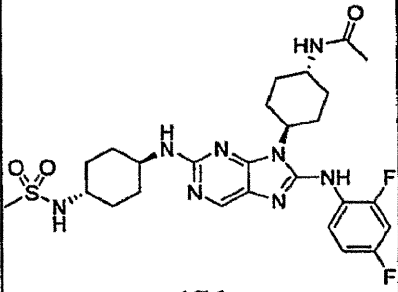
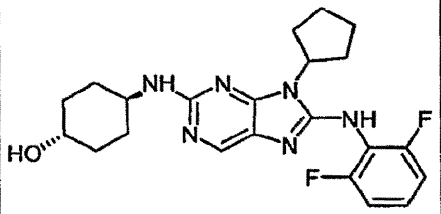
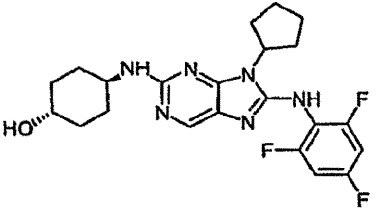
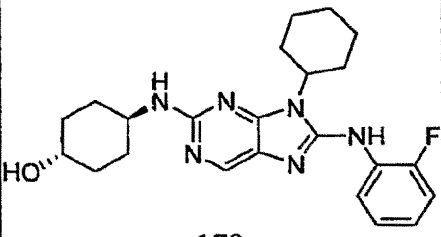
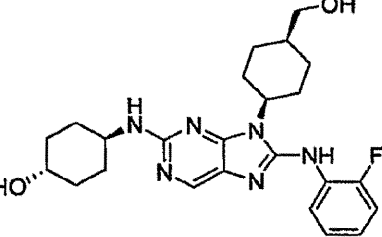
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 167	445.4 (6.800 / B)	 168	499.5 (8.83 / A)
 169	437.4 (12.757 / B)	 170	468.4 (9.50 / A)
 171	486.5 (9.67 / A)	 172	413.2 (11.061 / B)

10

20

30

40

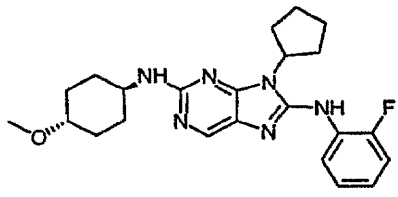
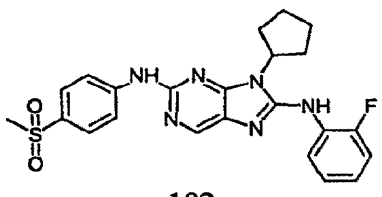
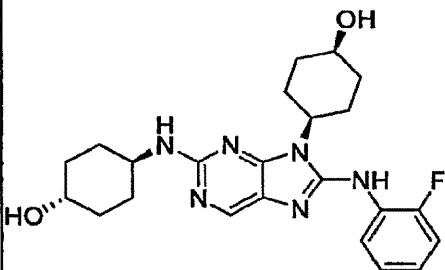
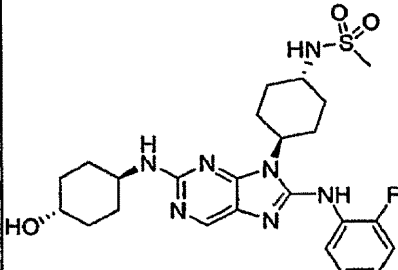
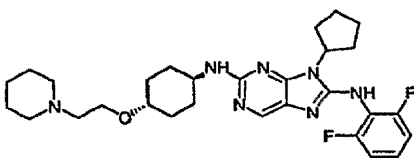
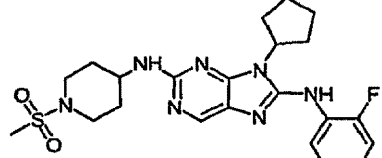
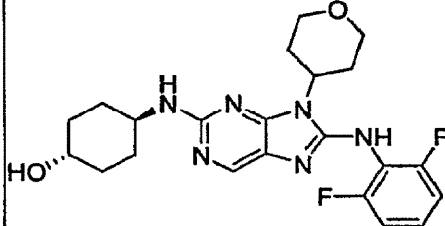
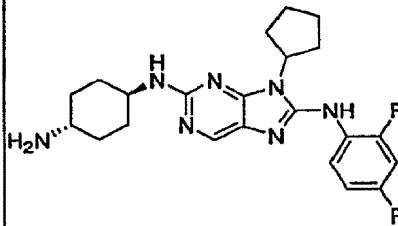
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 173	427.2 (11.072 / B)	 174	429 (10.67 / A)
 175	559.2 (9.85 / A)	 176	577.5 (10.02 / A)
 177	429.4 (10.57 / A)	 178	447.4 (10.80 / A)
 179	425.4 (8.067 / B)	 180	455.1 (7.100 / B)

10

20

30

40

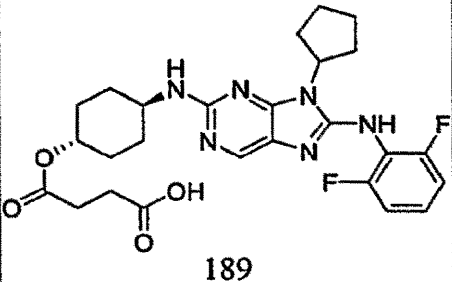
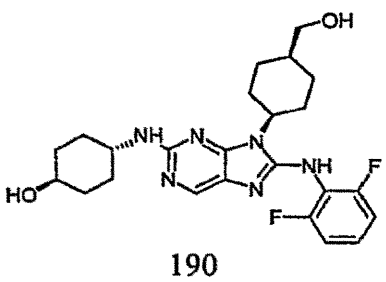
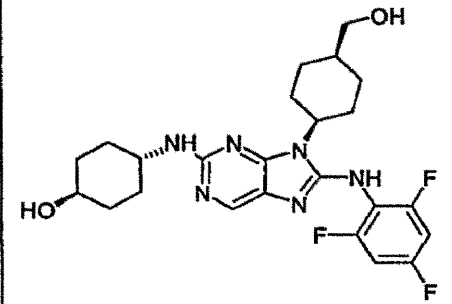
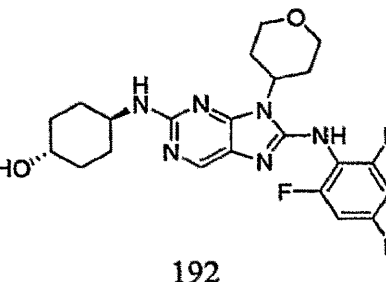
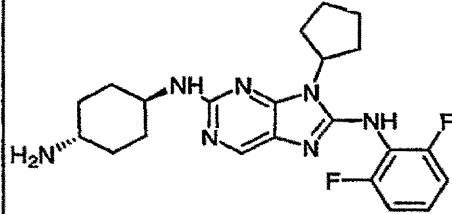
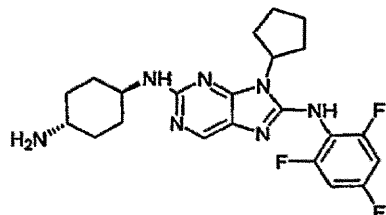
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 181	425.3 (11.78 / A)	 182	467.4 (11.45 / A)
 183	441.5 (7.563 / B)	 184	518.5 (6.967 / B)
 185	540.3 (10.1 / A)	 186	474.3 (15.381 / B)
 187	445.4 (10.944 / B)	 188	428.4 (9.17 / A)

10

20

30

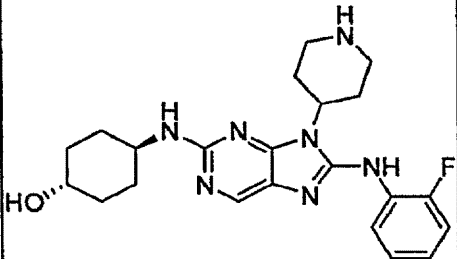
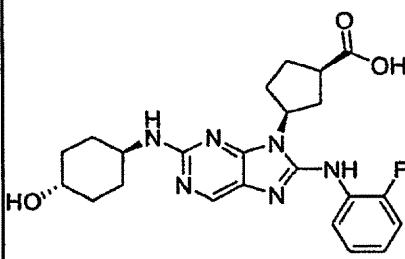
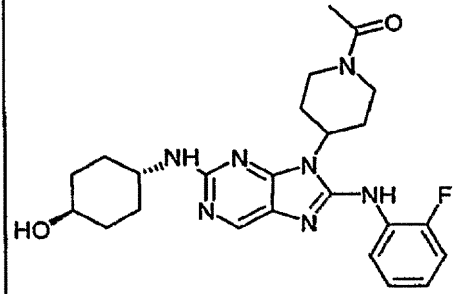
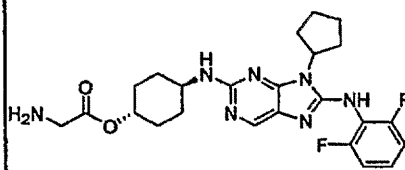
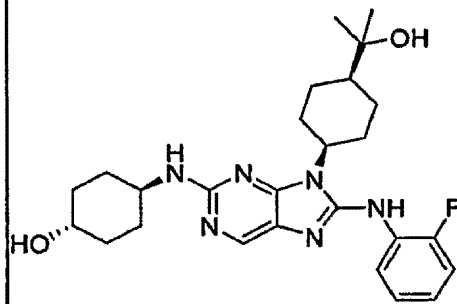
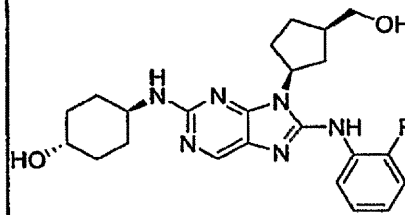
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 189	529 (16.256 / B)	 190	473.4 (14.624 / B)
 191	473.4 (14.624 / B)	 192	463.4 (7.050 / B)
 193	428.4 (9.05 / A)	 194	446.4 (9.30 / A)

10

20

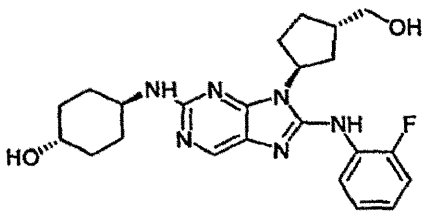
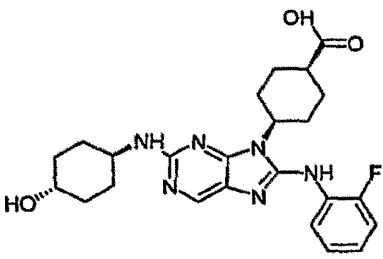
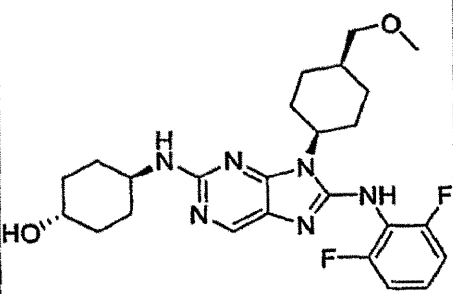
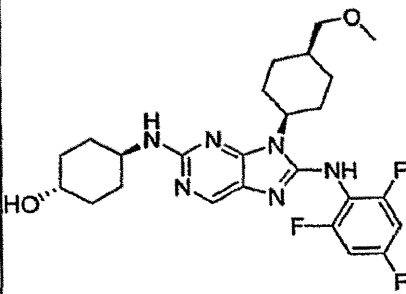
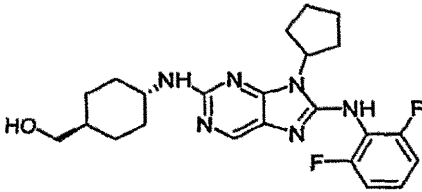
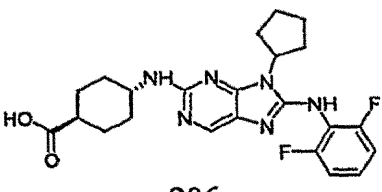
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 195	426.4 (5.600 / B)	 196	455.4 (9.617 / A)
 197	468.5 (6.567 / B)	 198	486 (9.467 / A)
 199	483.5 (7.58 / B)	 200	441.3 (9.483 / A)

10

20

30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 201	441.5 (9.433 / A)	 202	469.3 (8.533 / B)
 203	487.5 (10.66 / A)	 204	505.5 (8.017 / B)
 205	443.4 (8.156 / B)	 206	457 (8.000 / B)

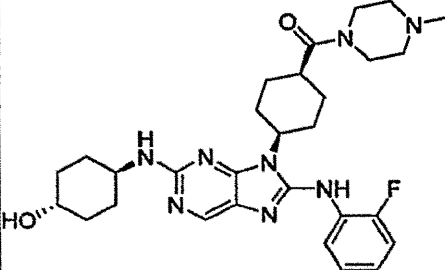
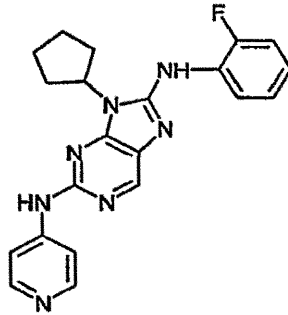
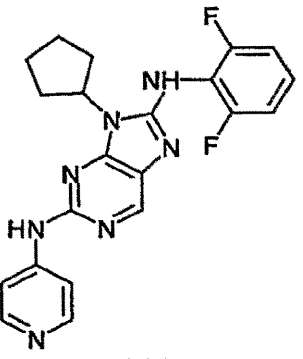
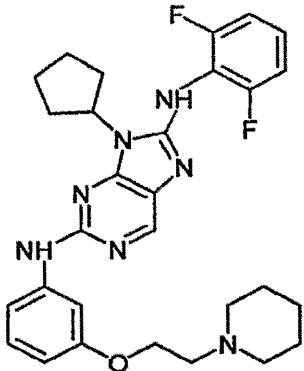
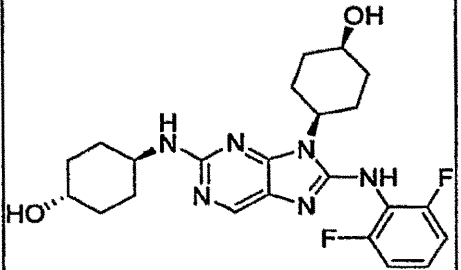
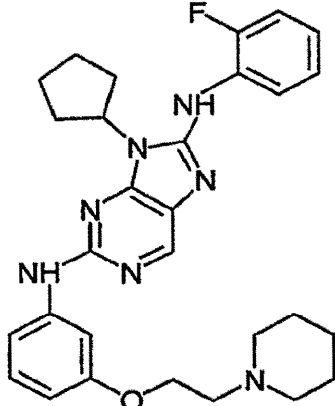
10

20

30

【 0 1 0 0 】



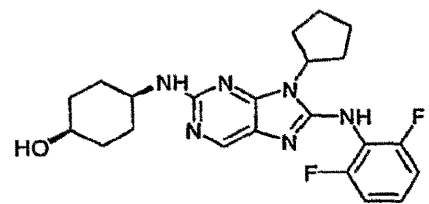
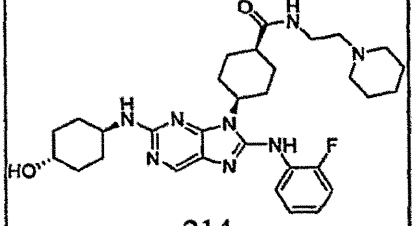
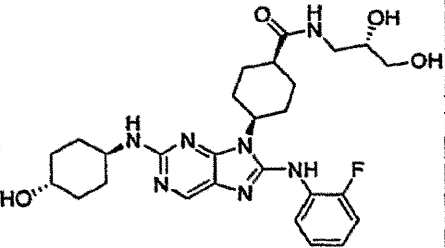
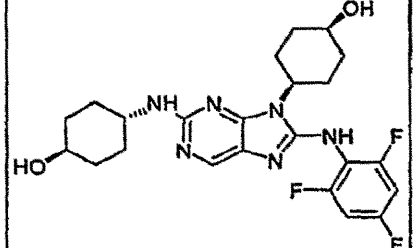
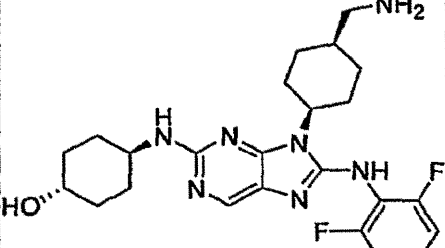
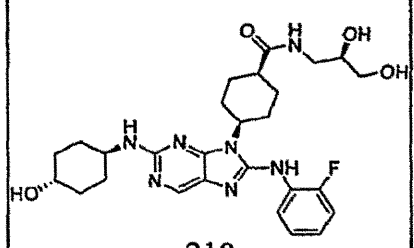
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 207	551.6 (9.95 / C)	 208	390.2 (7.10 / B)
 209	408.4 (8.52 / B)	 210	534.4 (7.52 / B)
 211	459 (7.983 / B)	 212	516.3 (7.48 / B)

10

20

30

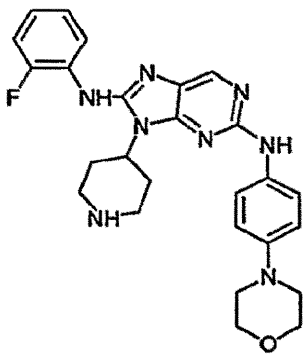
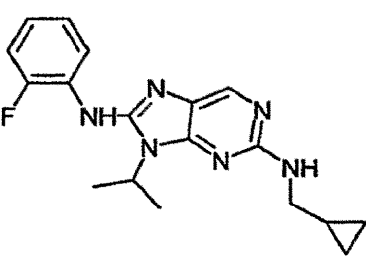
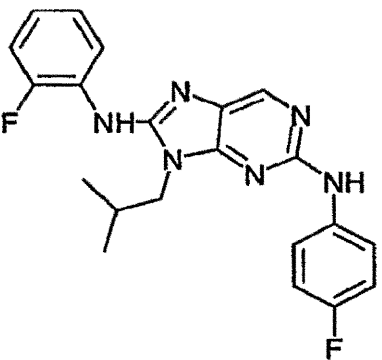
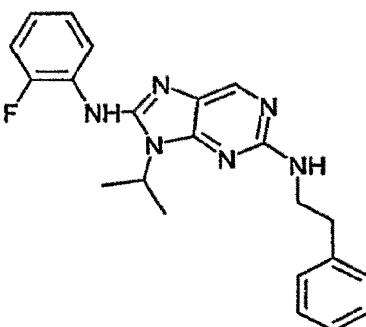
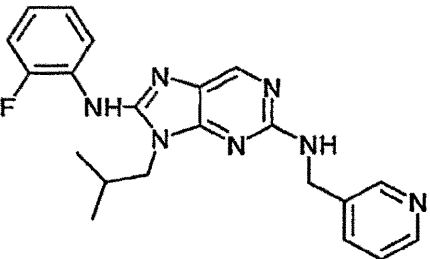
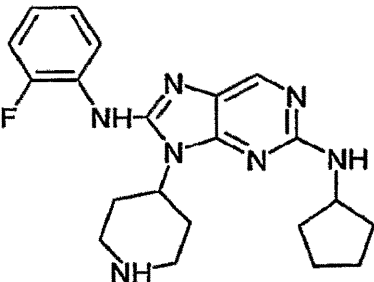
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 213	429 (9.233 / B)	 214	579.5 (10.37 / C)
 215	542.4 (10.57 / C)	 216	477.5 (8.233 / B)
 217	472.5 (8.467 / A)	 218	542.3 (10.57 / C)

10

20

30

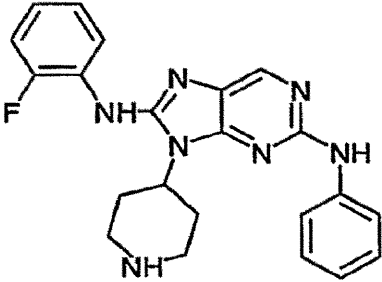
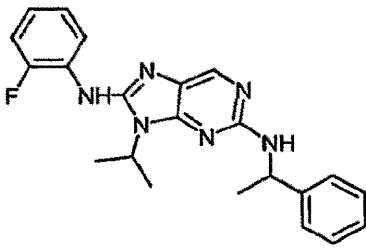
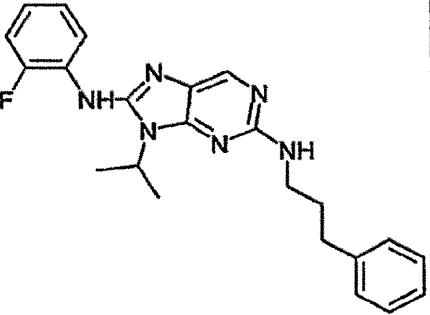
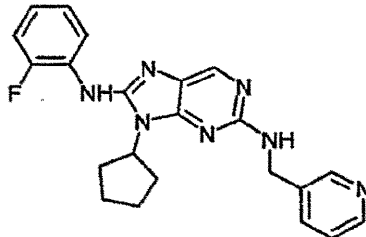
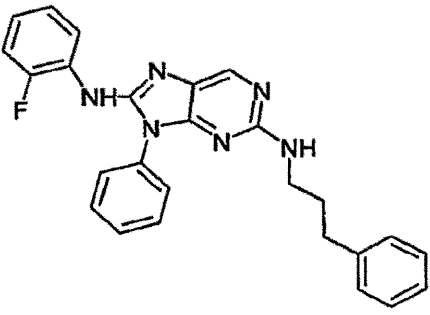
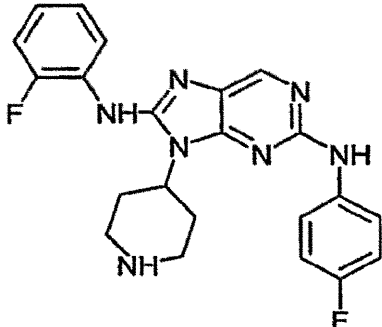
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 219	489.2 (2.6 / E)	 220	341.45 (3.44 / E)
 221	395.15 (4.87 / E))	 222	391.1 (3.87 / E)
 223	392.4 (8.12 / F)	 224	396.5 (2.32 / E)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 225	404.45 (2.71 / E)	 226	391.4 (11.67 / F)
 227	405.2 (4.02 / E)	 228	404.4 (8.42 / F)
 229	439.1 (4.37 / E)	 230	422.15 (2.82 / E)

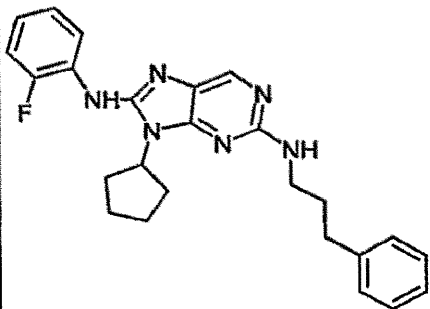
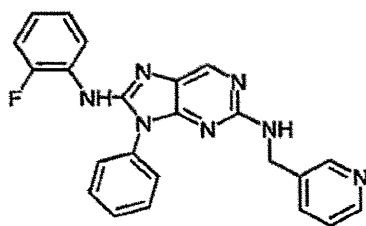
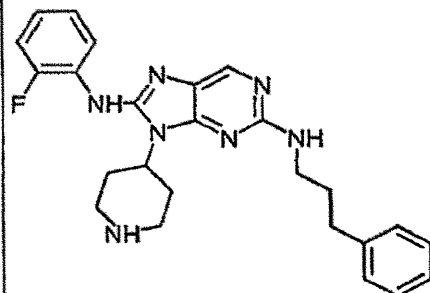
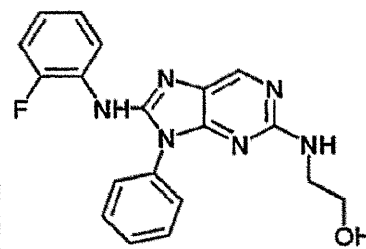
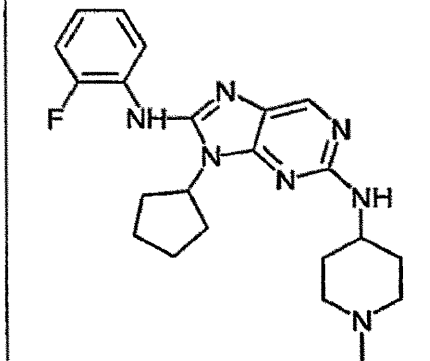
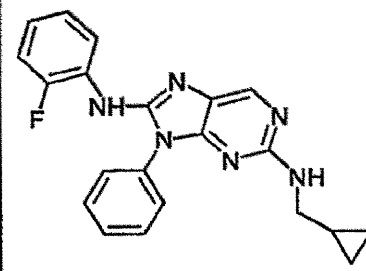
10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

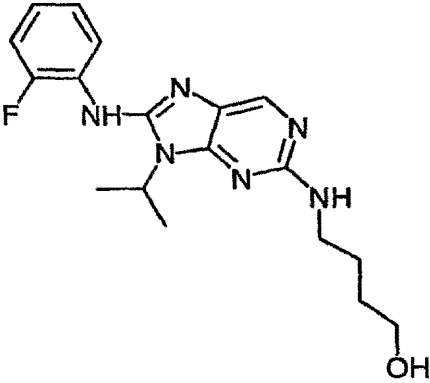
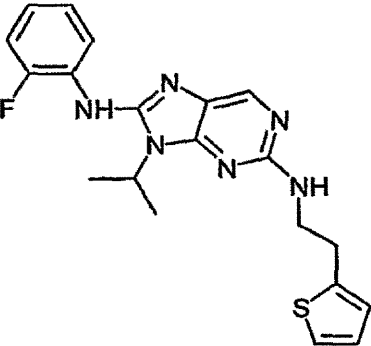
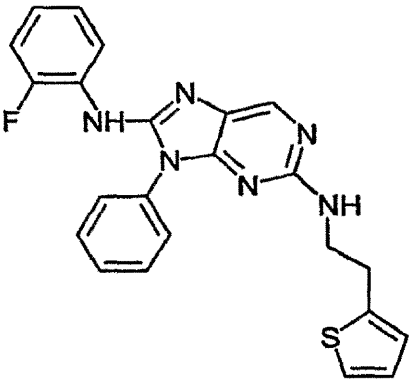
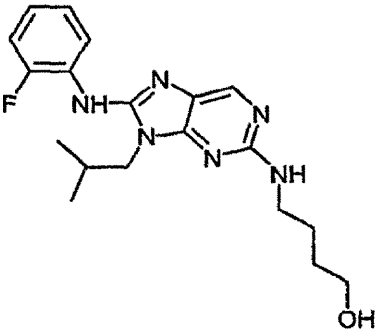
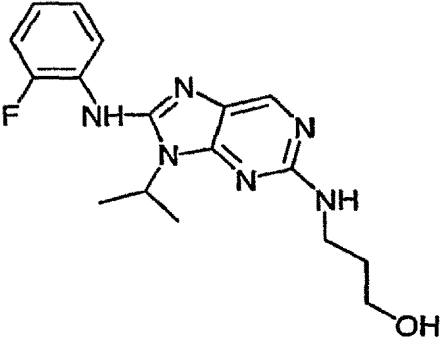
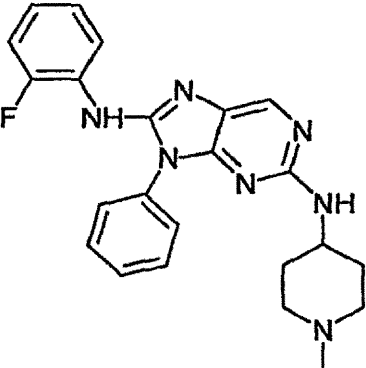
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 231	431.5 (4.27 / E)	 232	412.1 (3.08 / E)
 233	446.15 (2.68 / E)	 234	365.4 (8.85 / F)
 235	410.15 (2.53 / E)	 236	375.35 (3.76 / E)

10

20

30

40

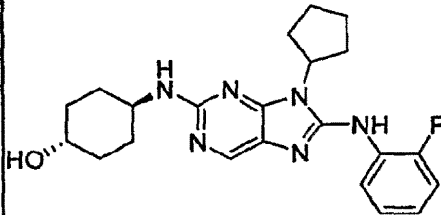
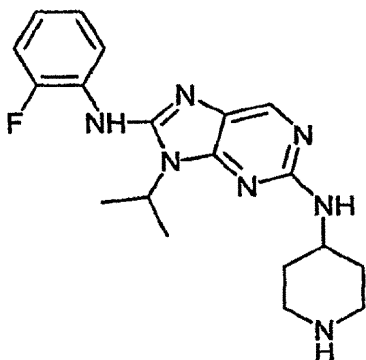
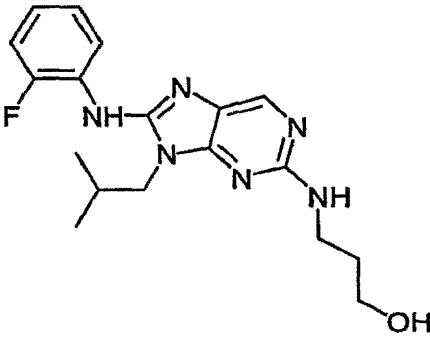
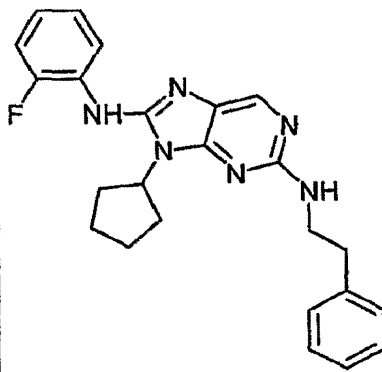
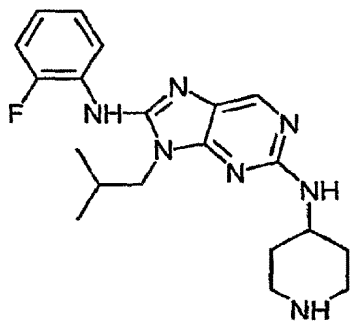
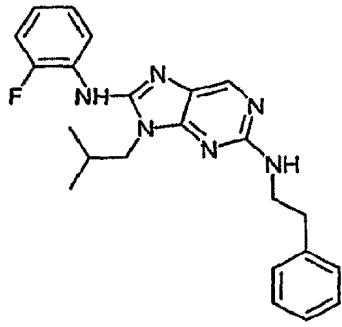
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 237	359.15 (3.00 / E)	 238	397.1 (3.82 / E)
 239	431.5 (12.84 / F)	 240	373.1 (3.21 / E)
 241	345.4 (8.05 / F)	 242	418.1 (2.64 / E)

10

20

30

40

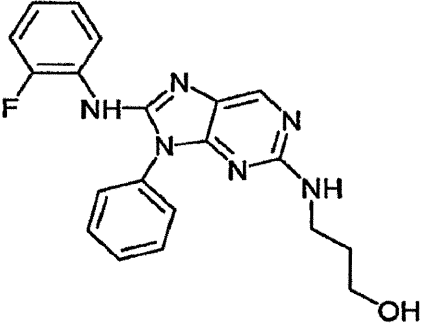
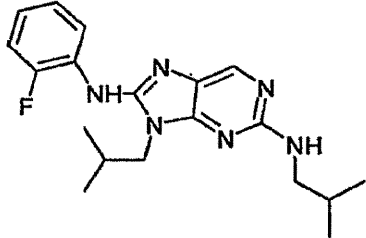
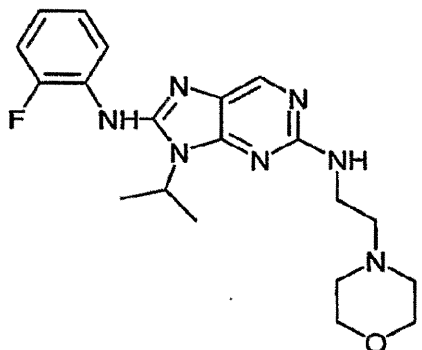
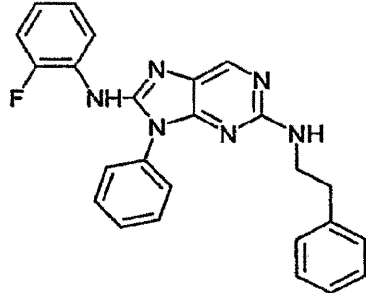
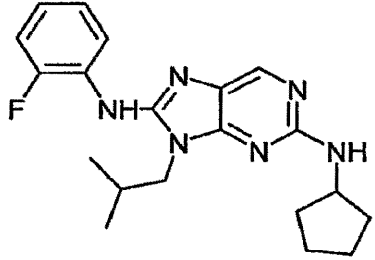
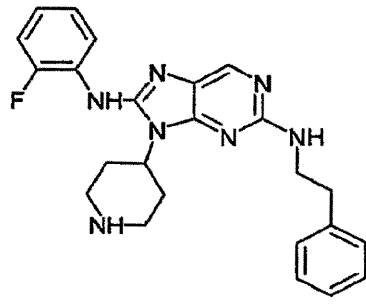
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 243	411.4 (10.52 / A)	 244	370.1 (2.30 / E)
 245	359.4 (8.83 / F)	 246	417.2 (4.14 / E)
 247	384.2 (2.51 / E)	 248	405.2 (4.07 / E)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 249	379.4 (9.03 / F)	 250	357 (11.41 / F)
 251	400.1 (2.33 / E)	 252	425.15 (4.25 / E)
 253	369.5 (3.86 / E)	 254	432.2 (2.54 / E)

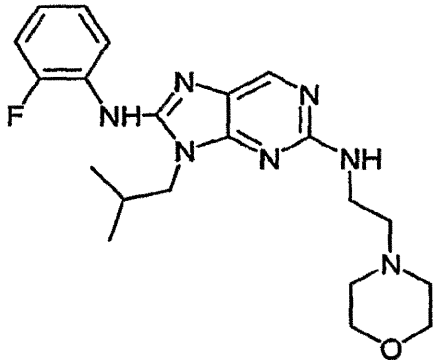
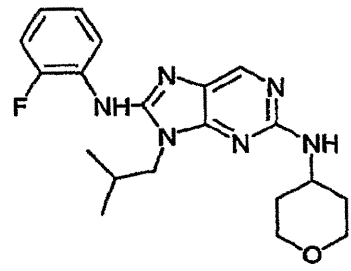
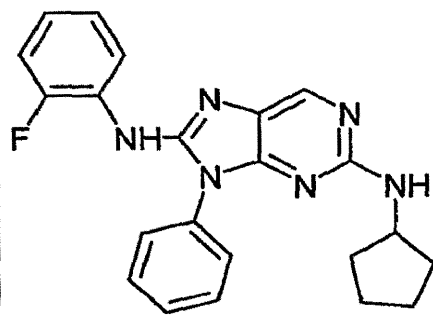
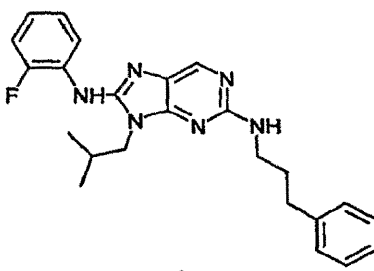
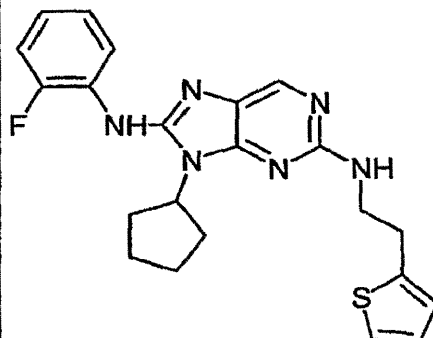
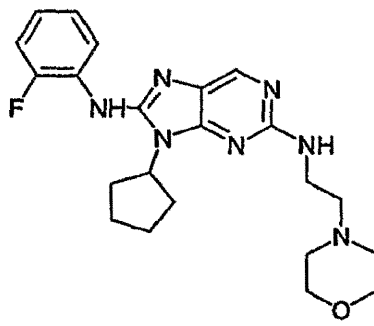
10

20

30

40



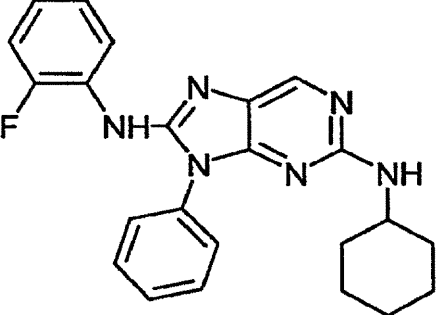
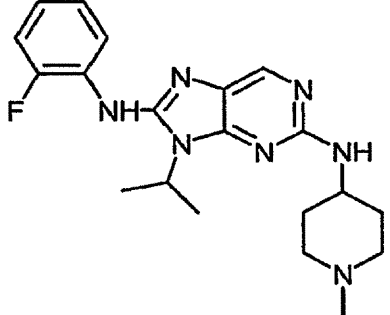
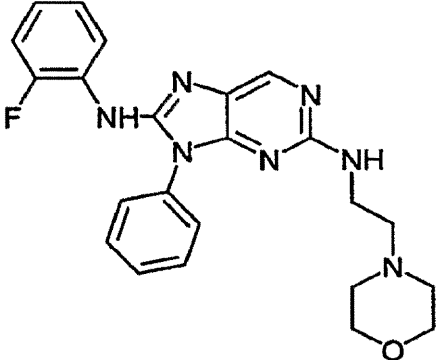
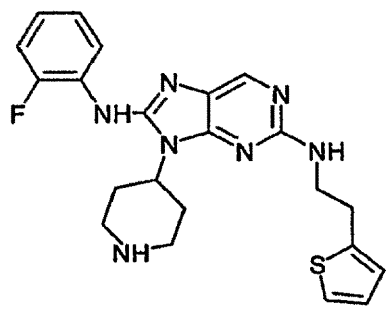
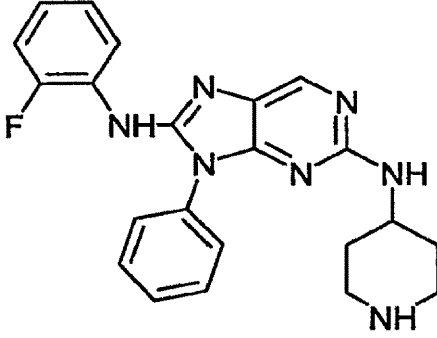
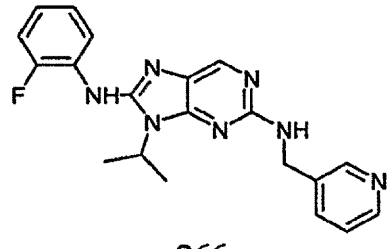
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 255	414.2 (2.55 / E)	 256	385.4 (9.83 / F)
 257	389.45 (3.97 / E)	 258	419.15 (4.19 / E)
 259	423.05 (4.09 / E)	 260	426.9 (6.84 / F)

10

20

30

40

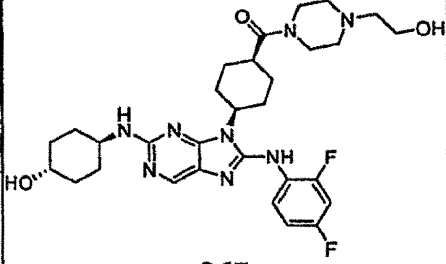
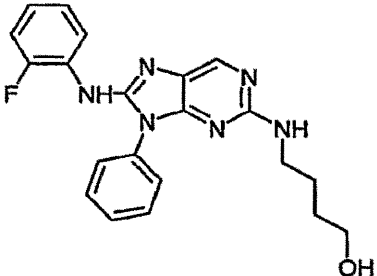
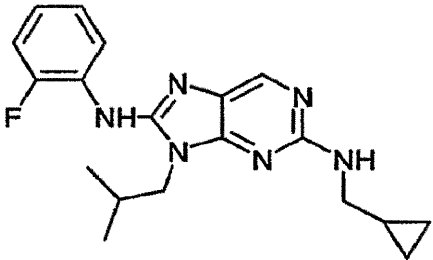
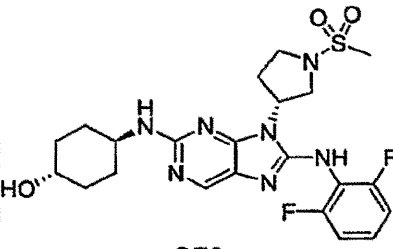
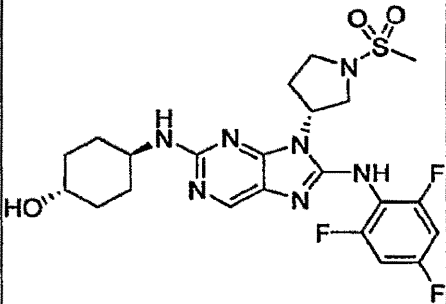
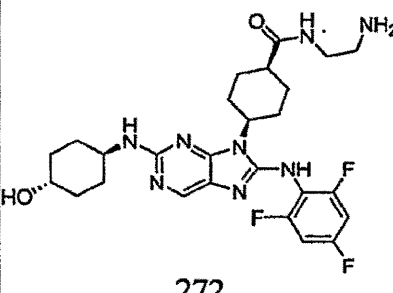
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 261	403.4 (4.18 / E)	 262	384.2 (2.32 / E)
 263	434.15 (2.67 / E)	 264	438.05 (2.49 / E)
 265	404.15 (2.61 / E)	 266	378.4 (7.18 / F)

10

20

30

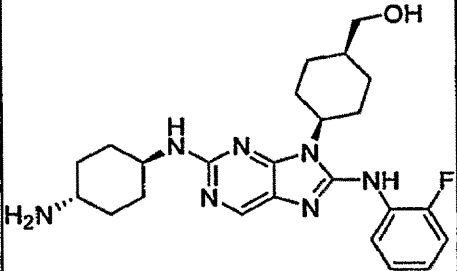
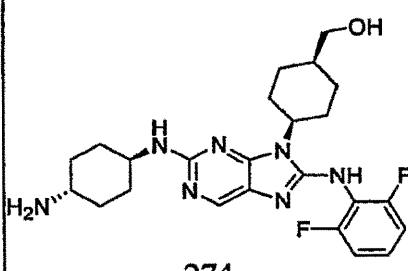
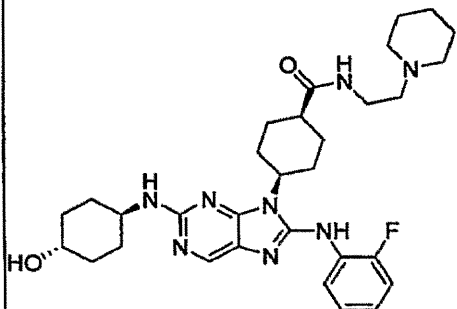
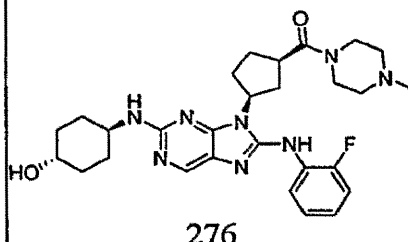
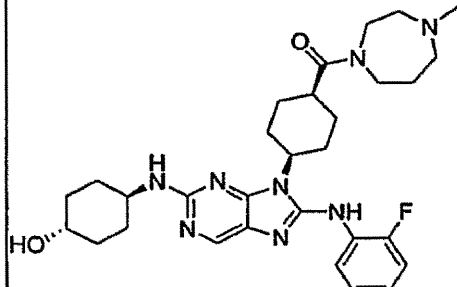
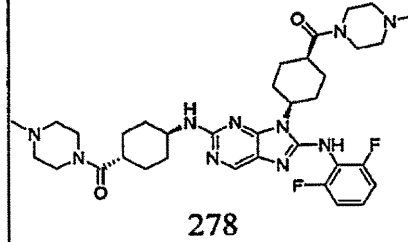
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 267	599.6 (10.05 / C)	 268	393.5 (3.25 / E)
 269	508 (9.467 / A)	 270	508 (9.433 / A)
 271	526 (9.700 / A)	 272	511.6 (9.77 / C)

10

20

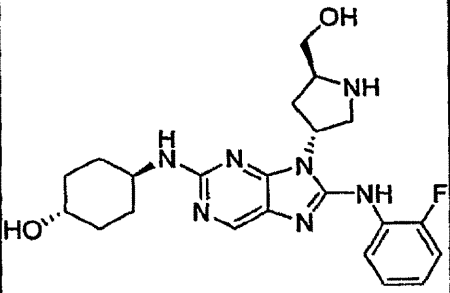
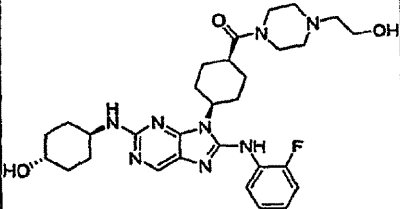
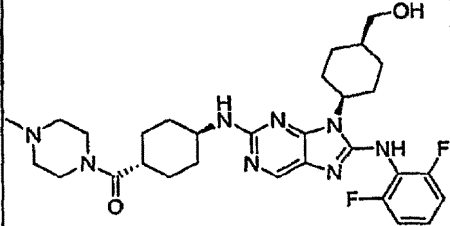
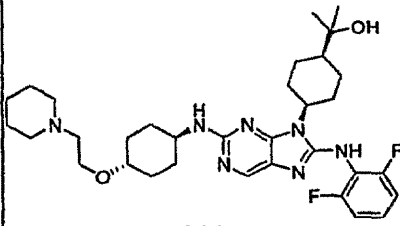
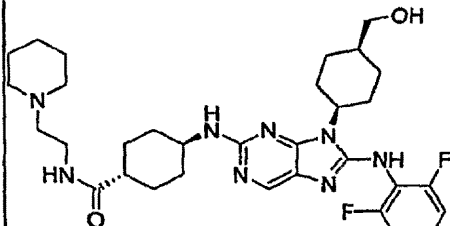
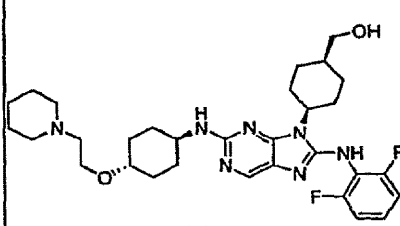
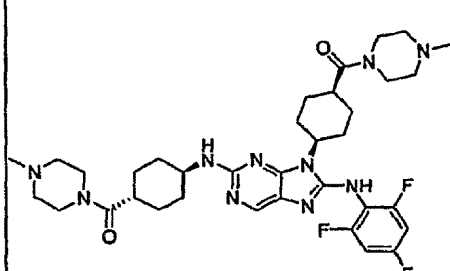
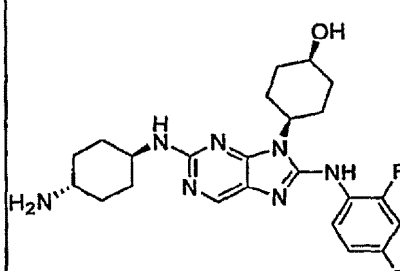
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>273</p>	454.5 (8.883 / A)	 <p>274</p>	472.5 (10.150 / C)
 <p>275</p>	565.8 (9.783 / A)	 <p>276</p>	537.7 (8.417 / A)
 <p>277</p>	565.6 (10.10 / C)	 <p>278</p>	679 (9.367 / A)

10

20

30

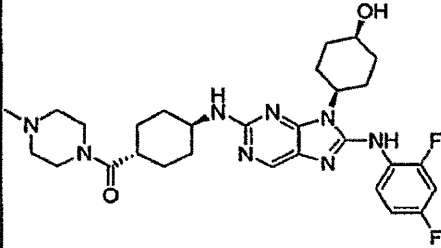
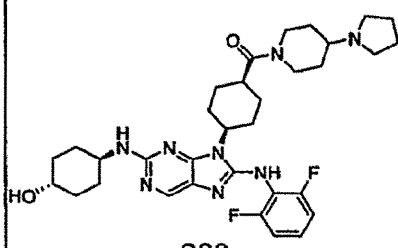
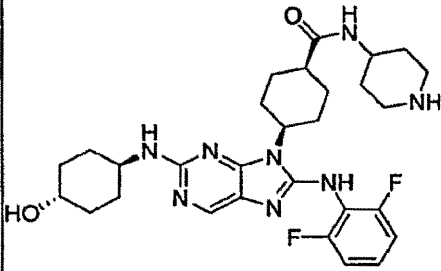
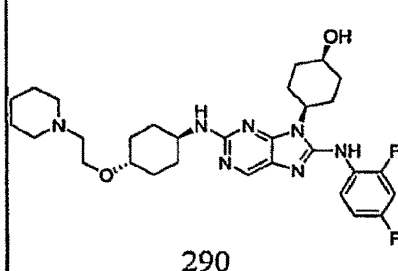
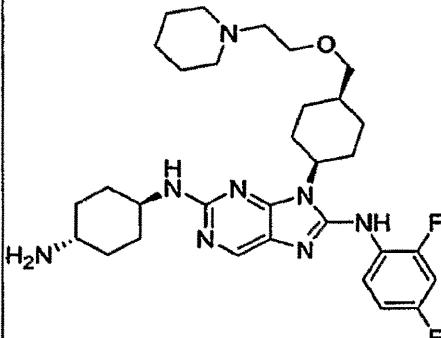
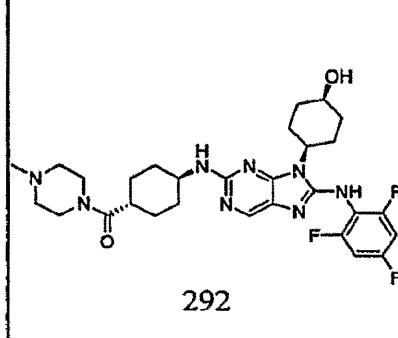
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 279	442.5 (7.650 / A)	 280	581.6 (10.95 / C)
 281	583.5 (9.133 / A)	 282	612.4 (10.0 / A)
 283	612 (9.417 / A)	 284	584.3 (9.6 / A)
 285	697 (11.528 / A)	 286	458 (9.933 / A)

10

20

30

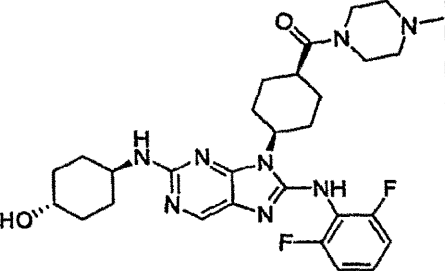
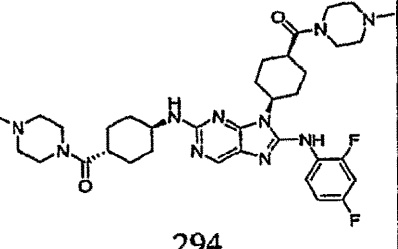
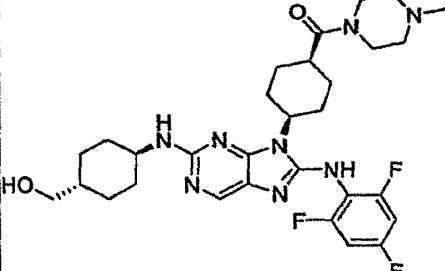
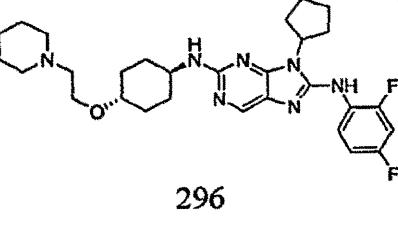
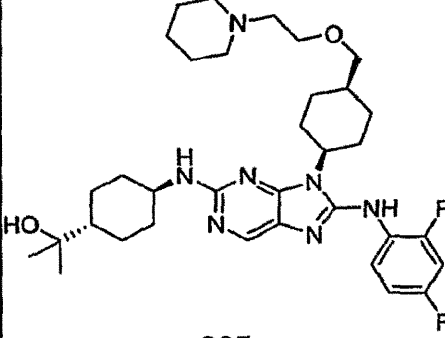
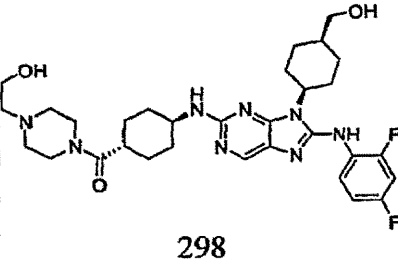
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 287	569 (10.167 / A)	 288	623.5 (8.97 / A)
 289	569.7 (8.68 / A)	 290	570.5 (10.50 / A)
 291	583.8 (9.92 / A)	 292	587 (10.217 / A)

10

20

30

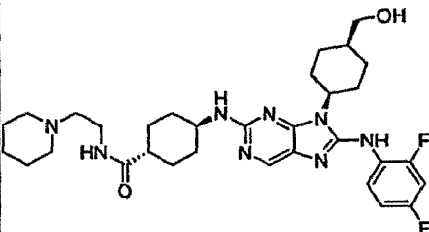
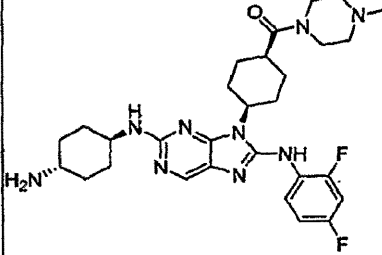
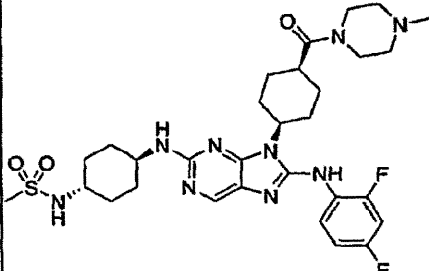
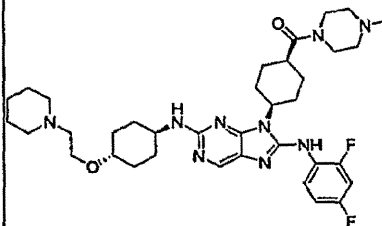
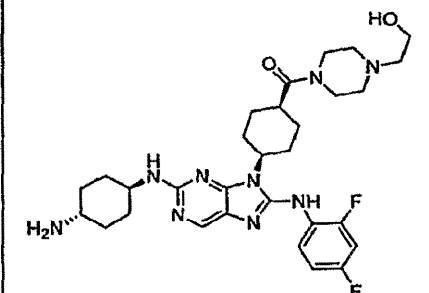
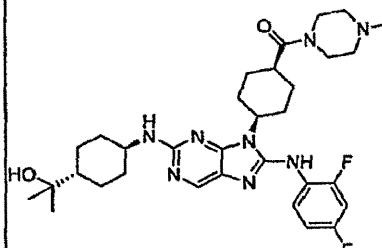
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 293	569.8 (8.593 / C)	 294	679 (9.600 / A)
 295	601.8 (10.032 / A)	 296	540.3 (10.1 / A)
 297	626.7 (10.167 / A)	 298	613.5 (10.83 / C)

10

20

30

40

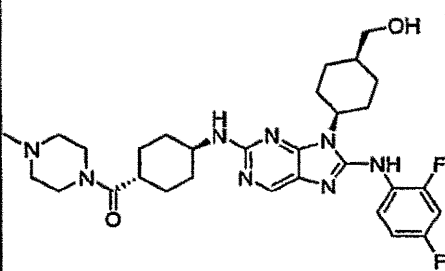
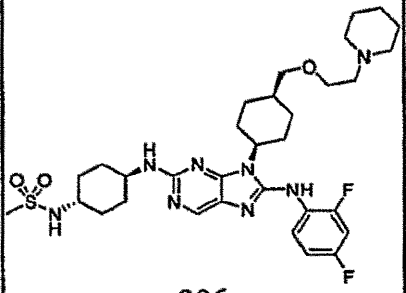
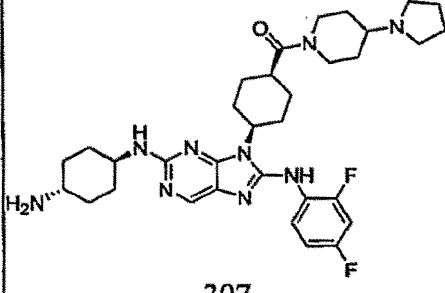
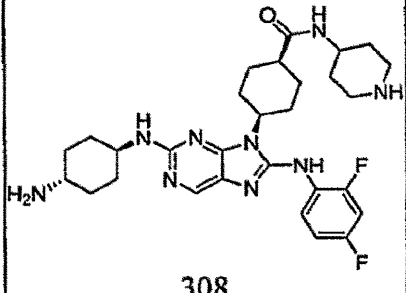
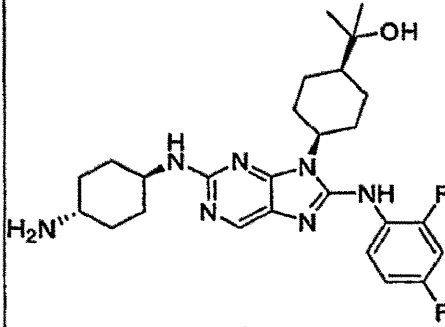
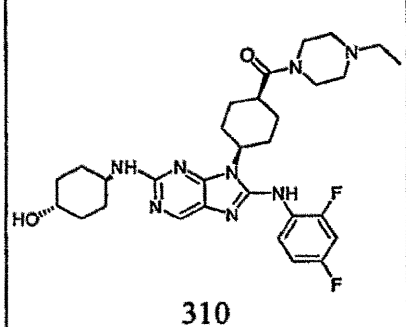
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>299</p>	611.8 (11.28 / C)	 <p>300</p>	568.5 (9.32 / A)
 <p>301</p>	646.3 (10.42 / C)	 <p>302</p>	680.7 (8.75 / A)
 <p>303</p>	598.7 (9.184 / A)	 <p>304</p>	611.5 (10.360 / A)

10

20

30



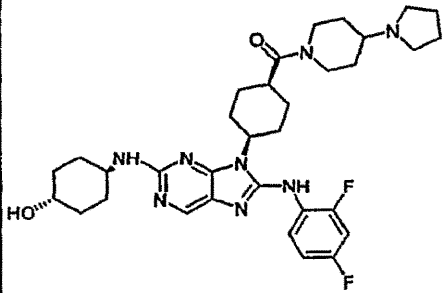
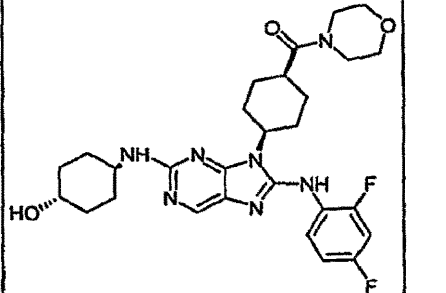
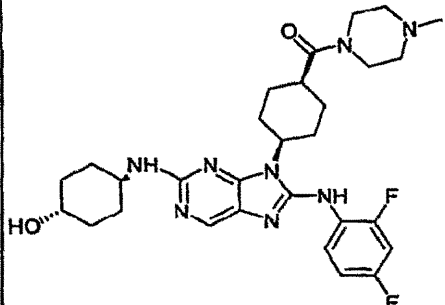
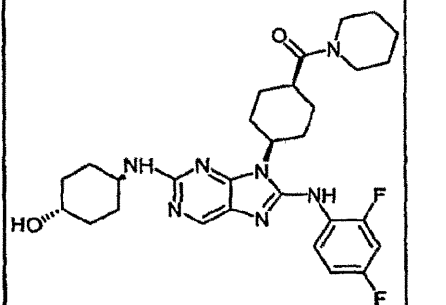
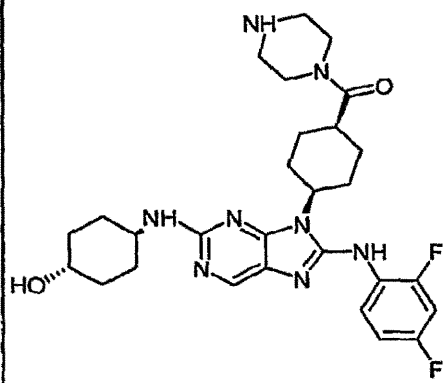
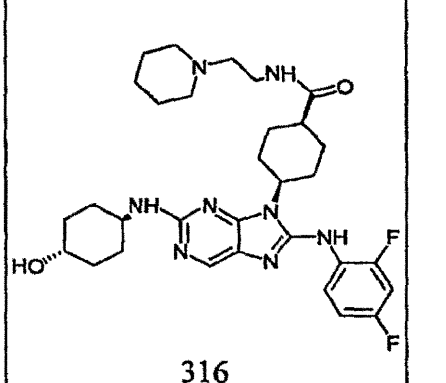
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 305	583.5 (10.92 / C)	 306	661.5 (11.65 / C)
 307	622.7 (9.484 / A)	 308	568.5 (9.256 / A)
 309	500.4 (10.436 / A)	 310	583.5 (C)

10

20

30

40

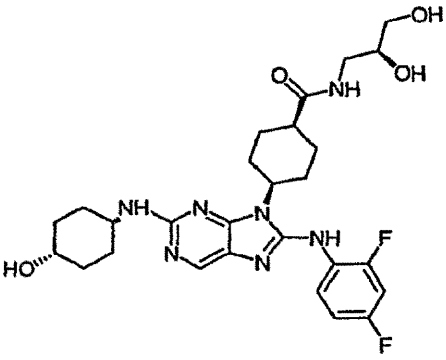
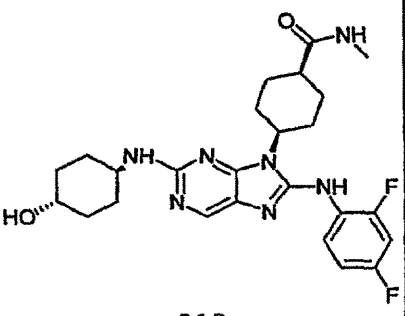
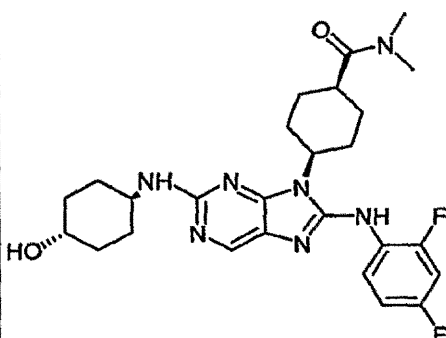
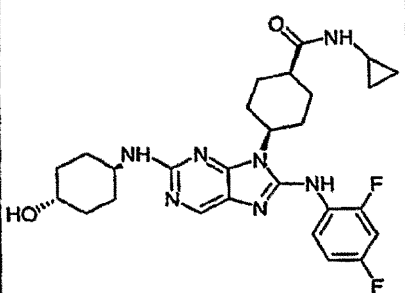
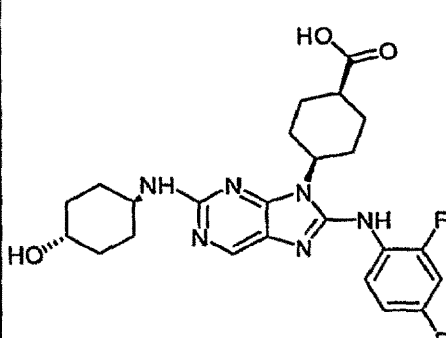
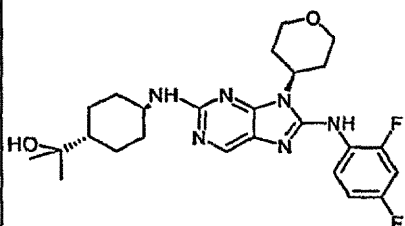
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 311	623.8 (C)	 312	556.4 (C)
 313	583.7 (C)	 314	554.6 (C)
 315	555.5 (C)	 316	598.5 (A)

10

20

30

40

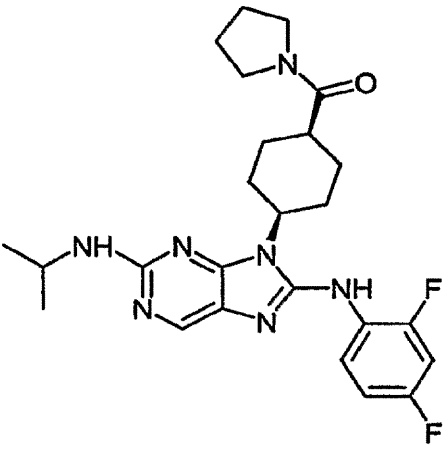
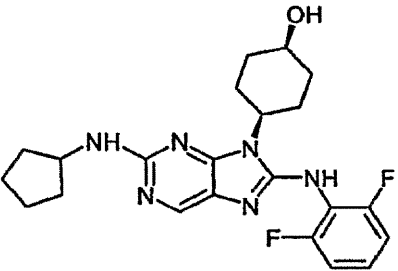
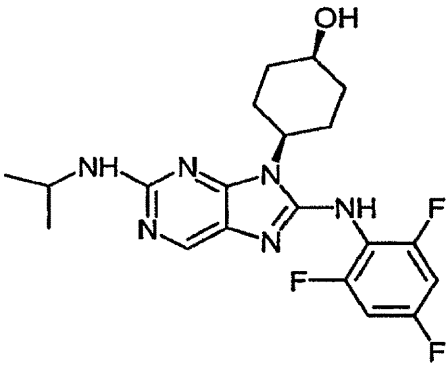
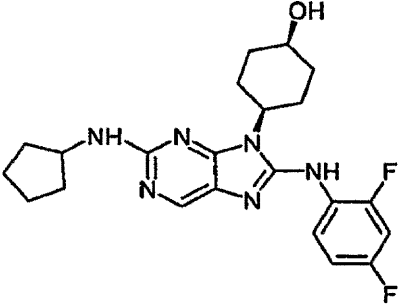
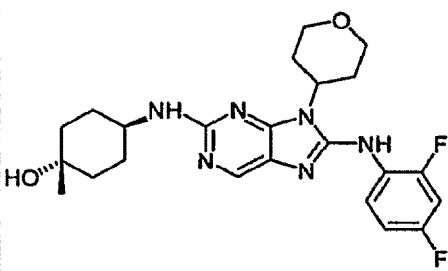
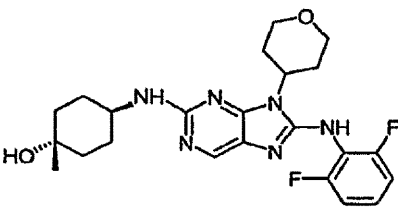
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 317	560.5 (B)	 318	500.4 (B)
 319	514.5 (B)	 320	526.6 (B)
 321	487.1 (A)	 322	487.1 (A)

10

20

30

40

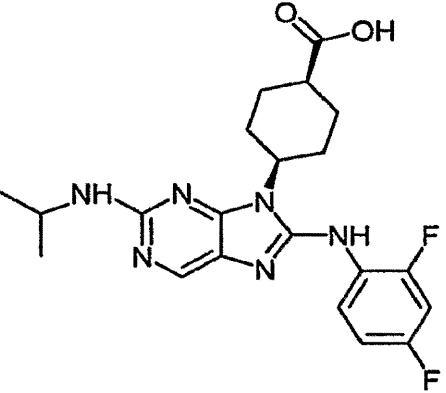
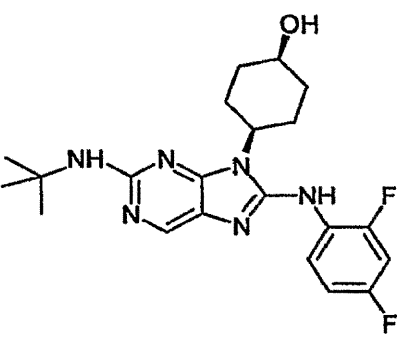
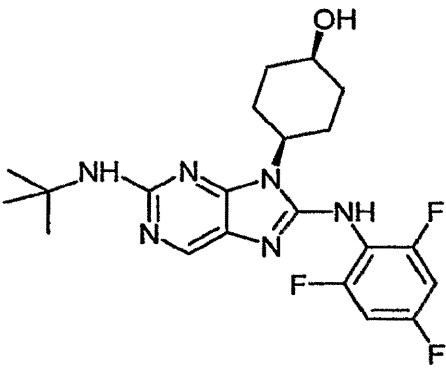
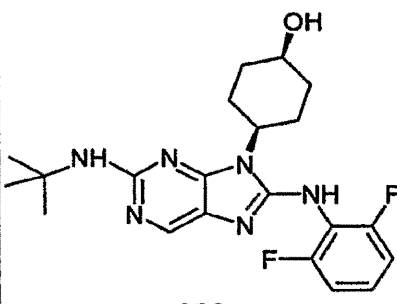
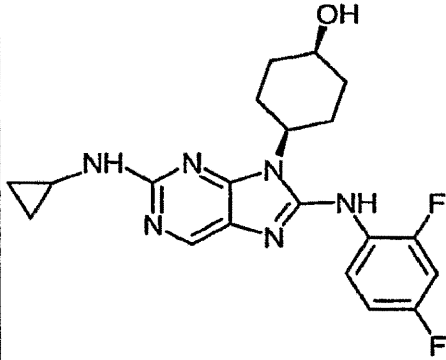
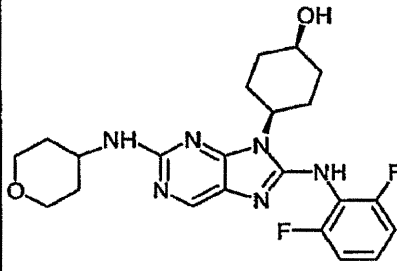
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>323</p>	485.6 (A)	 <p>324</p>	429.4 (B)
 <p>325</p>	421.4 (B)	 <p>326</p>	429.1 (B)
 <p>327</p>	458.9 (B)	 <p>328</p>	459.5 (B)

10

20

30

40

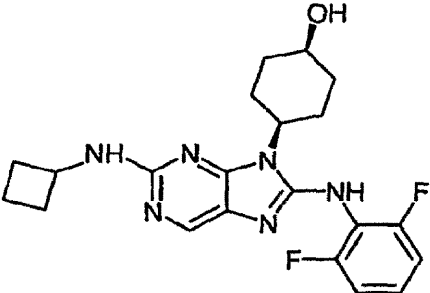
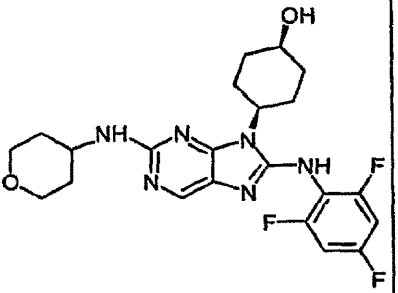
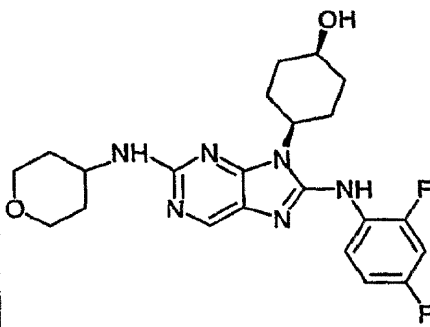
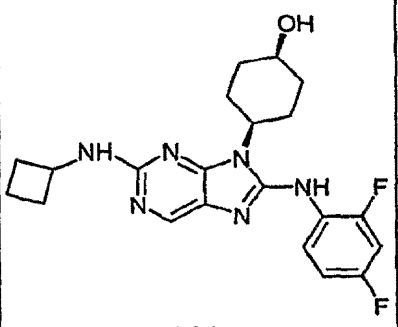
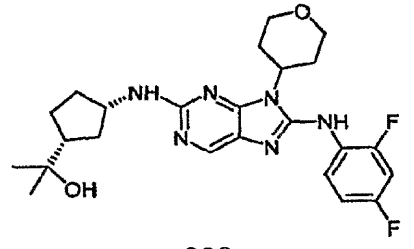
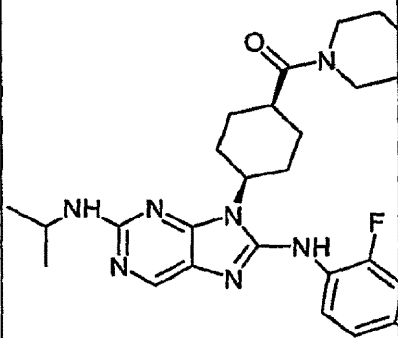
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 329	431.3 (B)	 330	417.6 (B)
 331	435.3 (B)	 332	417.3 (B)
 333	401 (B)	 334	445 (A)

10

20

30

40

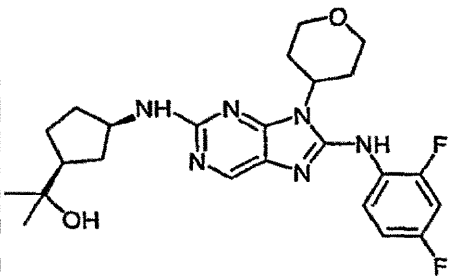
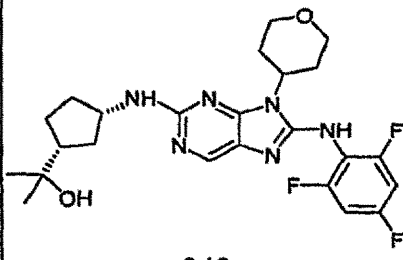
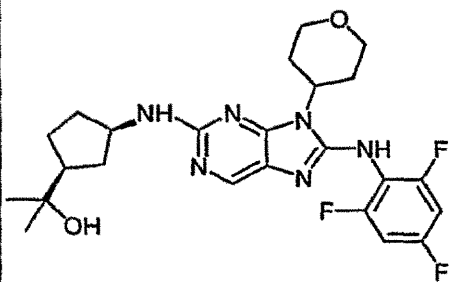
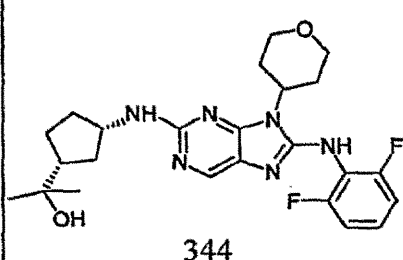
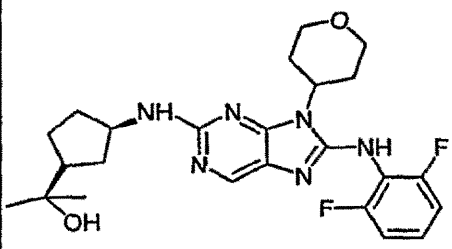
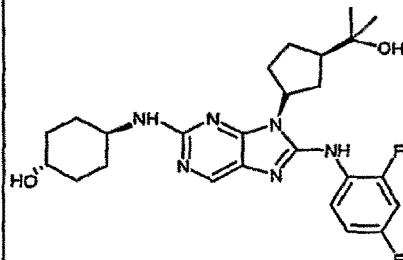
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 335	414 (A)	 336	463 (A)
 337	445 (A)	 338	414 (A)
 339	473 (A)	 340	500.5 (A)

10

20

30

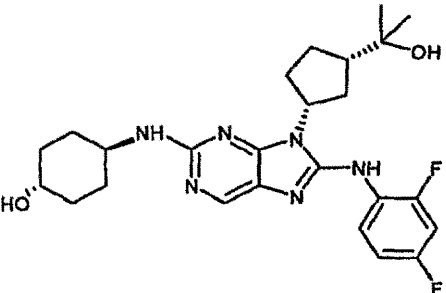
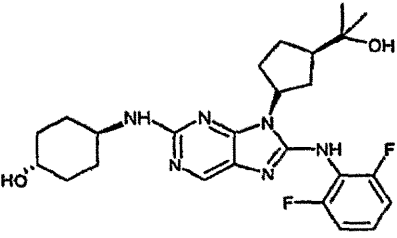
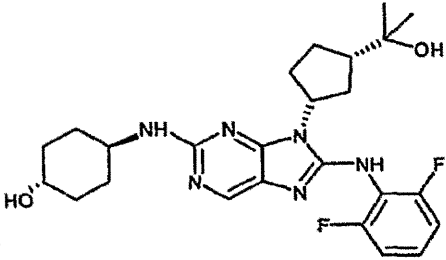
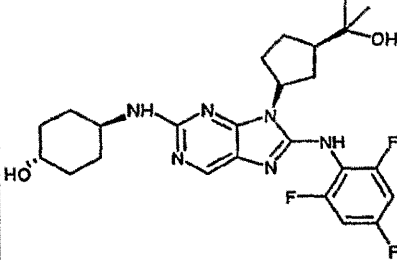
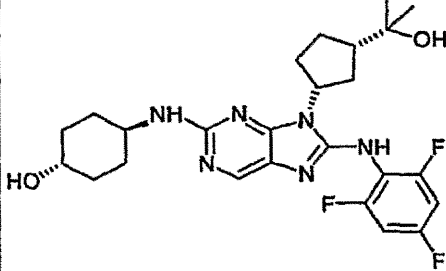
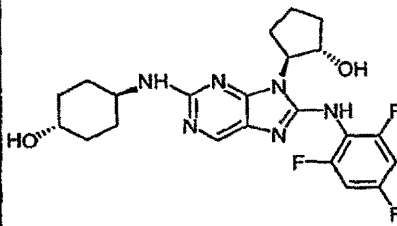
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 341	473 (A)	 342	491 (A)
 343	491 (A)	 344	473 (A)
 345	473 (A)	 346	487 (A)

10

20

30

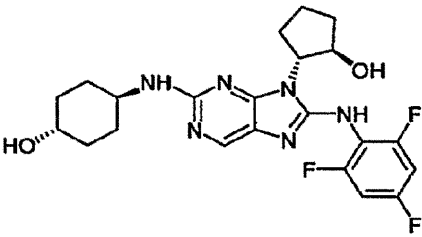
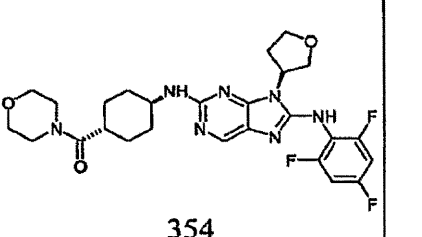
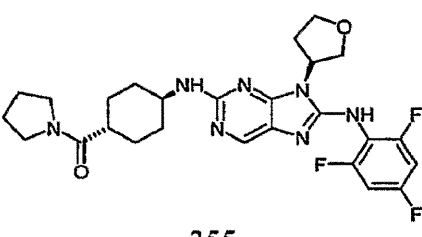
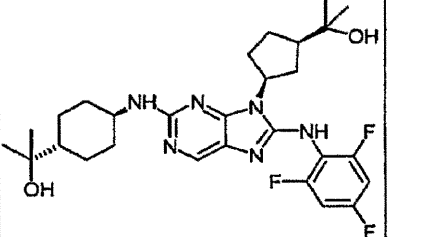
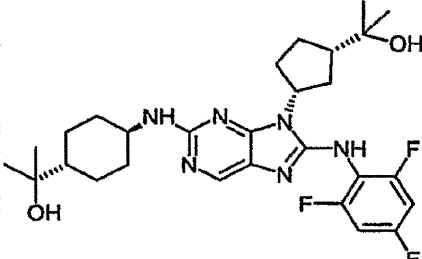
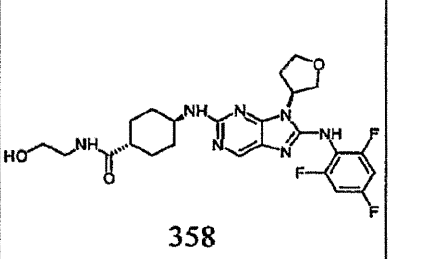
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 347	487 (A)	 348	487 (A)
 349	487 (A)	 350	505 (A)
 351	505 (A)	 352	463 (A)

10

20

30

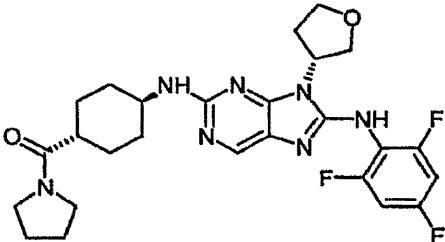
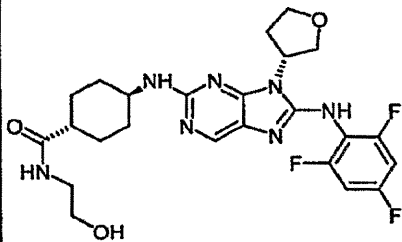
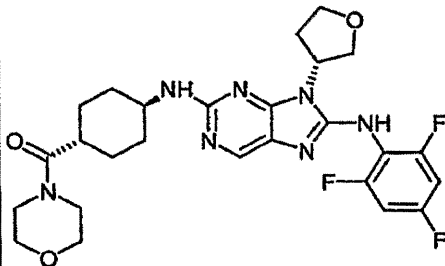
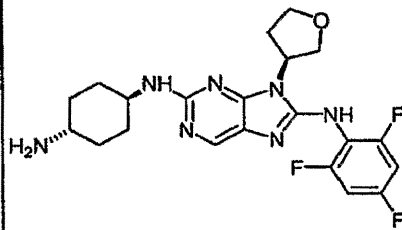
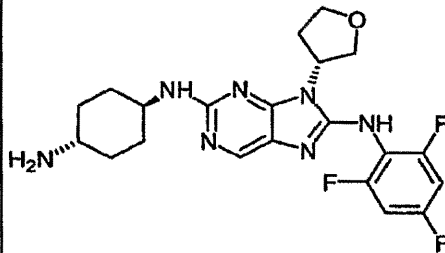
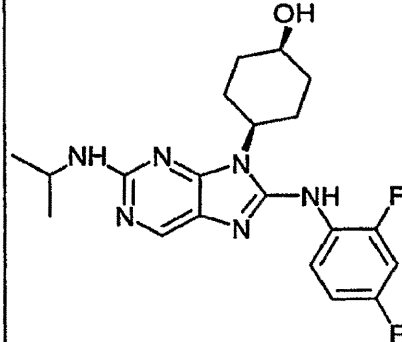


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 353	463 (A)	 354	546 (A)
 355	530 (A)	 356	547 (A)
 357	547 (A)	 358	520 (A)

10

20

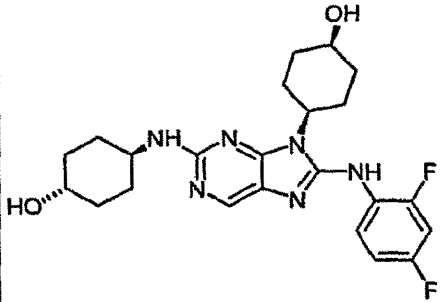
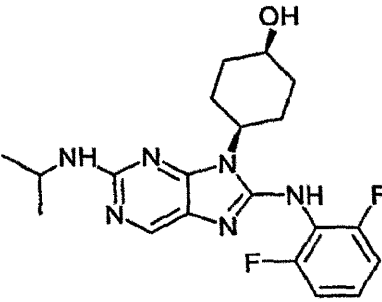
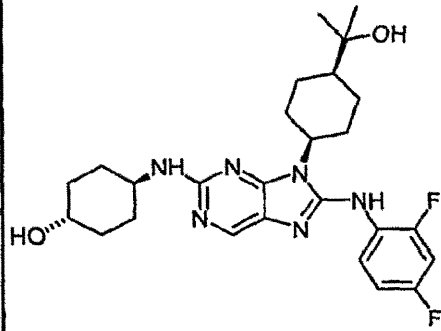
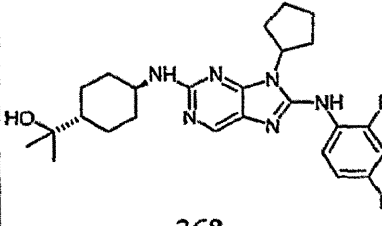
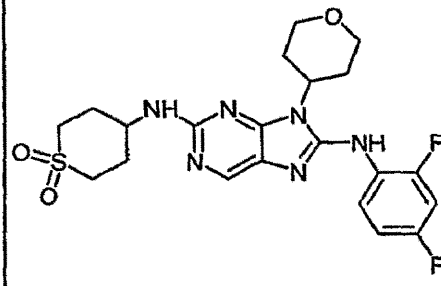
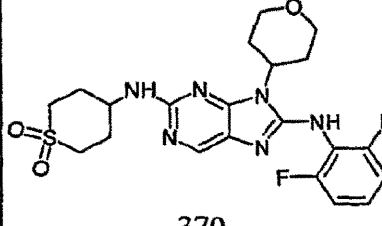
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 359	560 (A)	 360	520 (A)
 361	546 (A)	 362	448 (A)
 363	448 (A)	 364	403.5 (B)

10

20

30

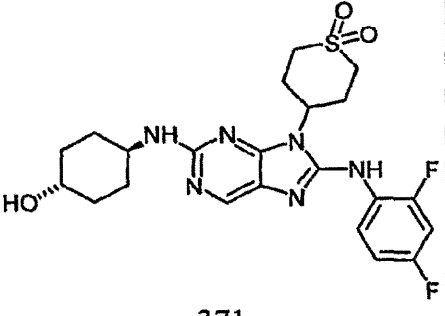
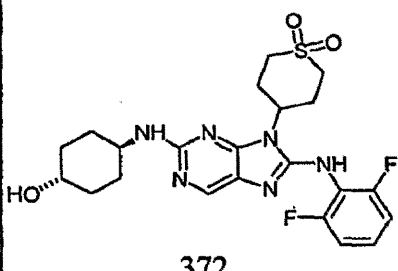
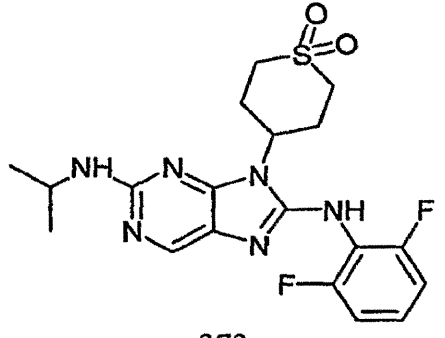
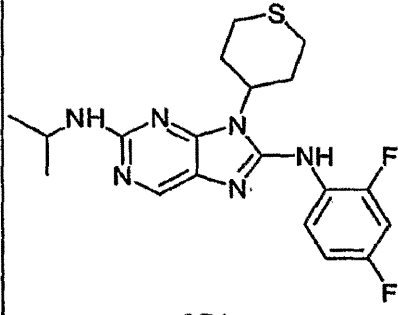
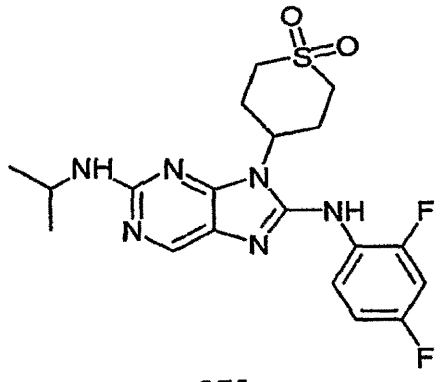
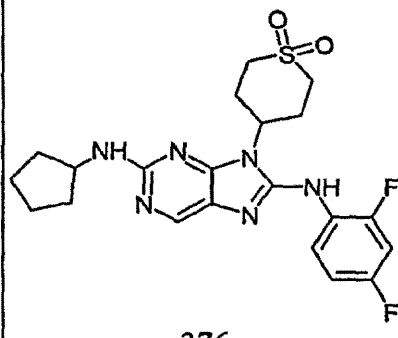
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 365	459.6 (A)	 366	403.5 (A)
 367	501.6 (A)	 368	471.6 (A)
 369	479.4 (A)	 370	479.5 (A)

10

20

30

40

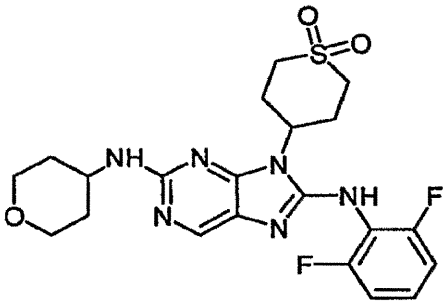
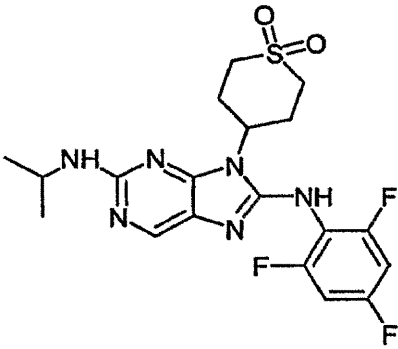
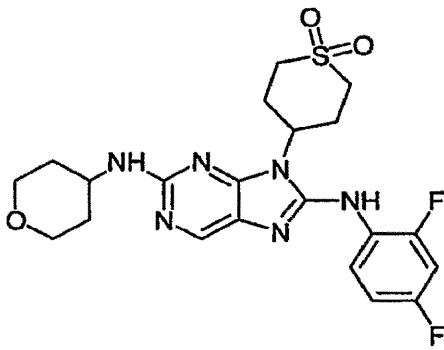
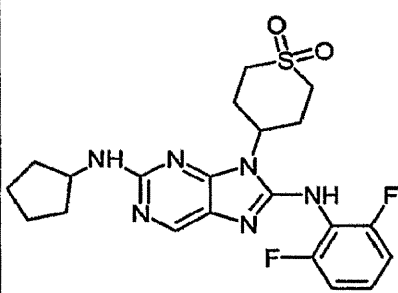
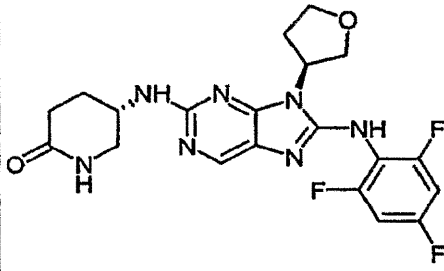
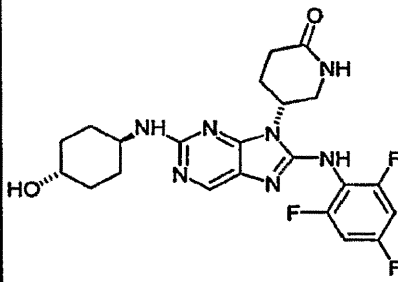
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 371	493.5 (A)	 372	493.5 (A)
 373	437.4 (A)	 374	405.5 (A)
 375	437.4 (A)	 376	463.5 (A)

10

20

30

40

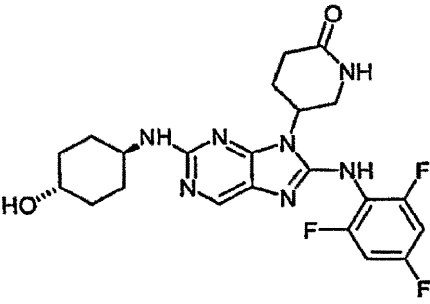
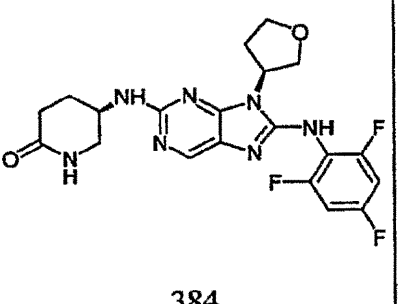
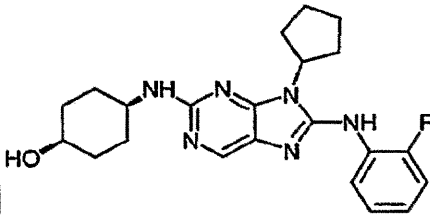
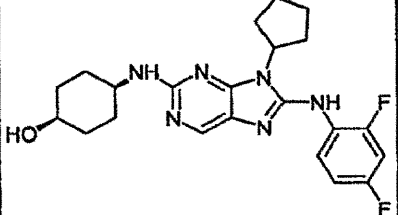
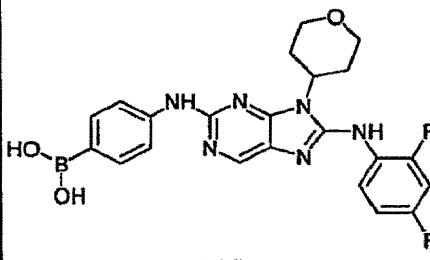
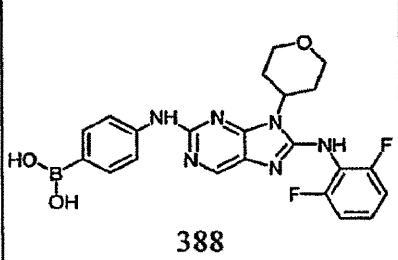
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 377	479.4 (A)	 378	455.3 (A)
 379	479.4 (A)	 380	463.5 (A)
 381	448.3 (A)	 382	476.3 (A)

10

20

30

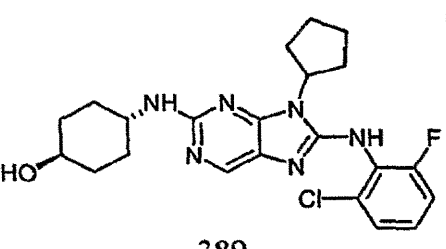
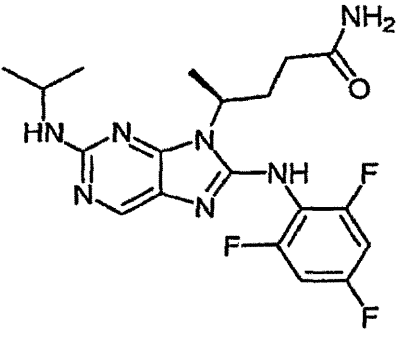
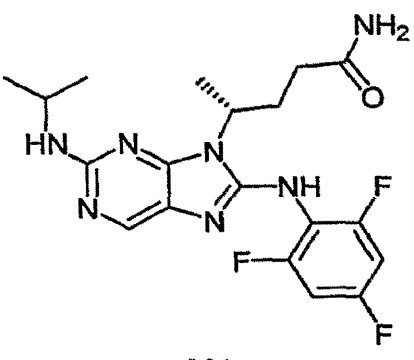
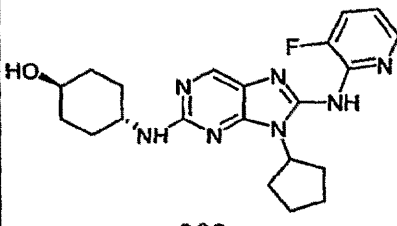
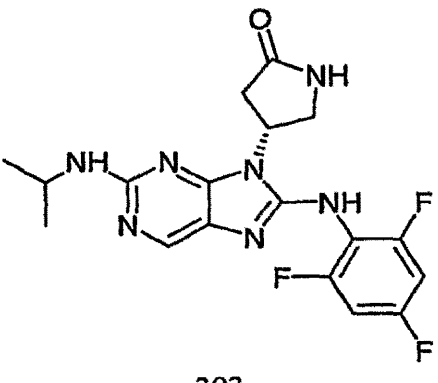
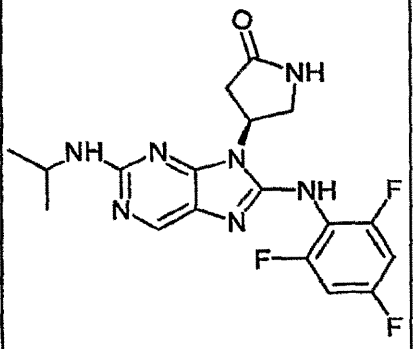
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 383	476.4 (A)	 384	448.3 (A)
 385	411.3 (A)	 386	429.3 (A)
 387	467.5 (A)	 388	467.5 (A)

10

20

30

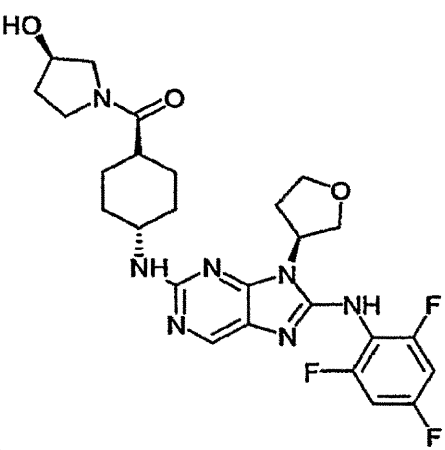
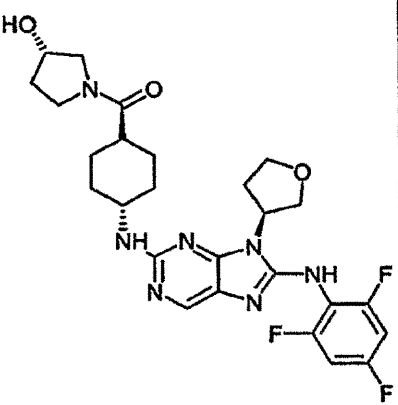
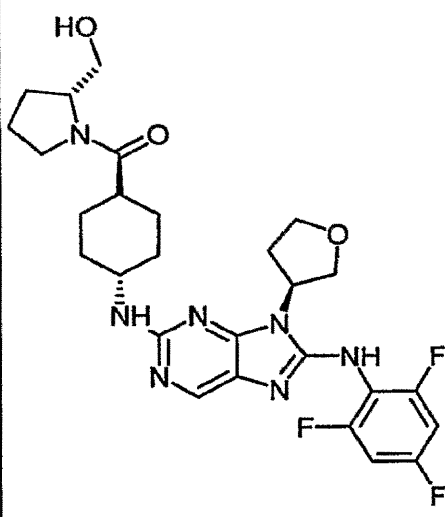
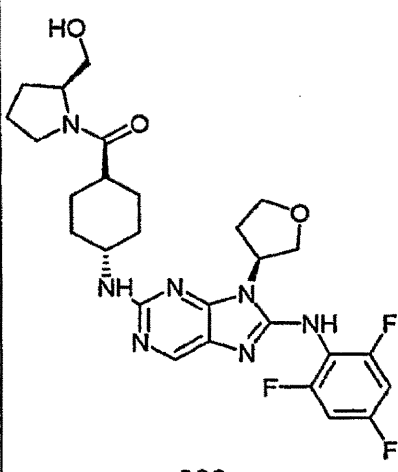
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 389	445.5 (A)	 390	422.3 (A)
 391	422.3 (11.33 / A)	 392	412.4 (A)
 393	406.5 (A)	 394	406.5 (A)

10

20

30

40

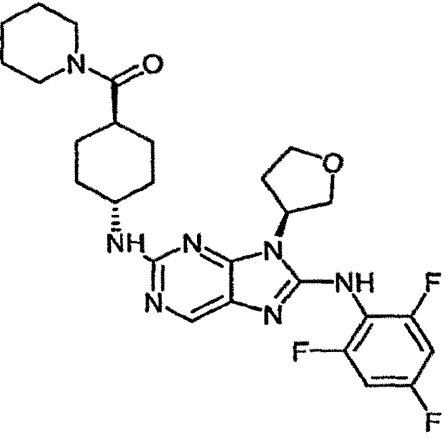
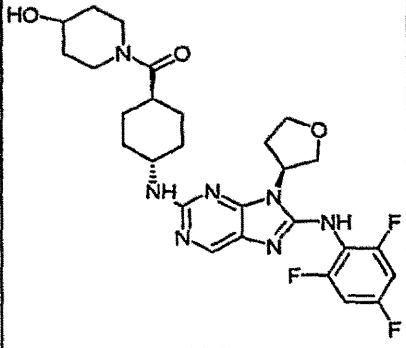
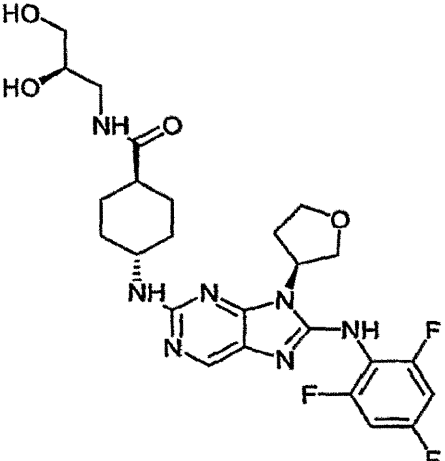
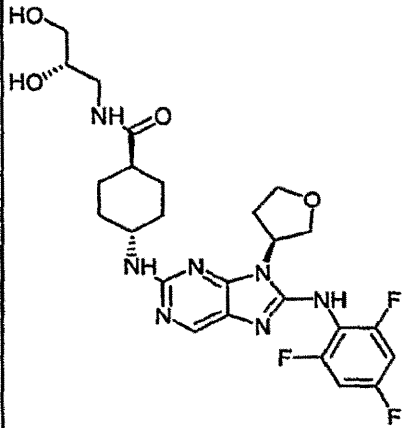
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 395	546.3 (A)	 396	546.3 (A)
 397	560.5 (A)	 398	560.5 (A)

10

20

30

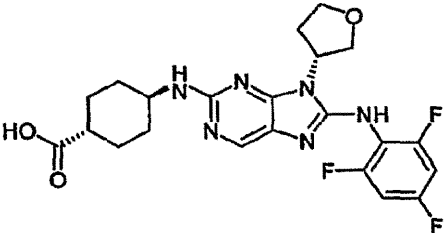
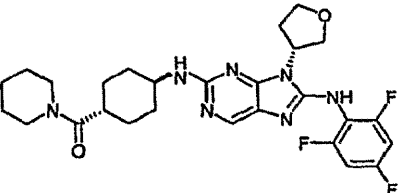
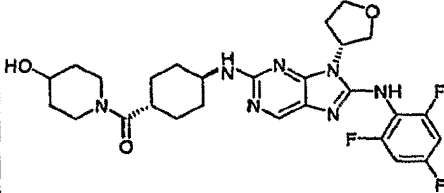
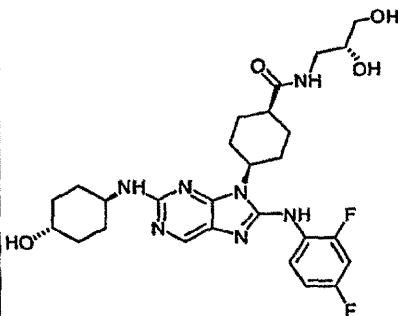
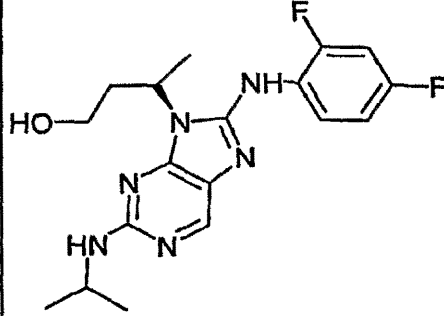
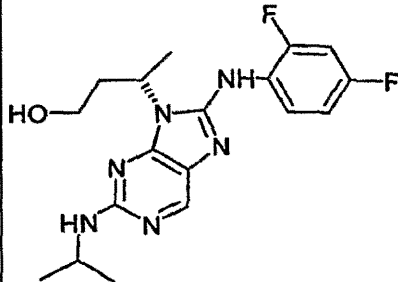


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 399	544.4 (A)	 400	560.4 (A)
 401	550.5 (A)	 402	550.5 (A)

10

20

30

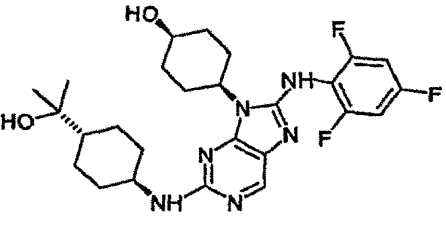
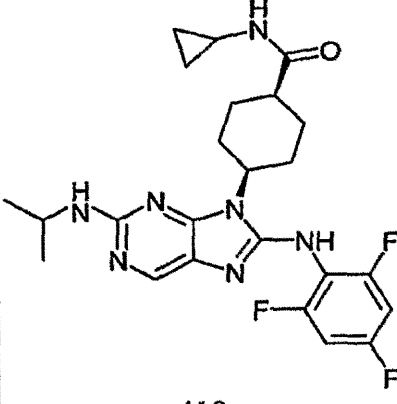
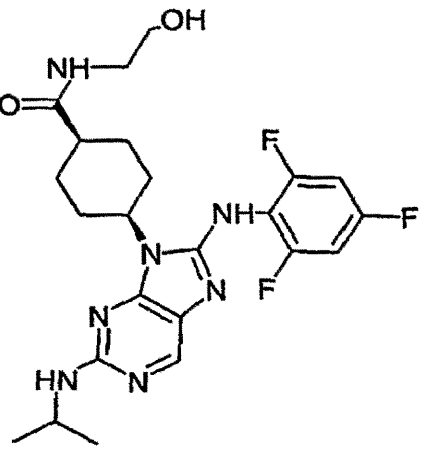
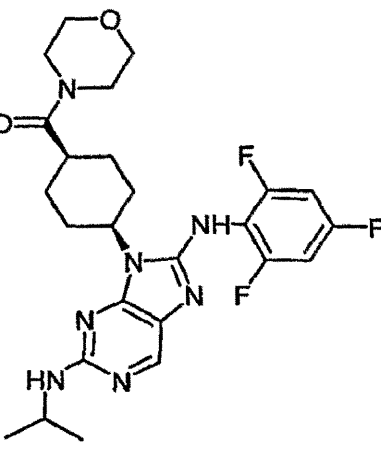
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 403	477.3 (A)	 404	544.4 (A)
 405	560.5 (A)	 406	560.5 (A)
 407	377.1 (A)	 408	377 (A)

10

20

30

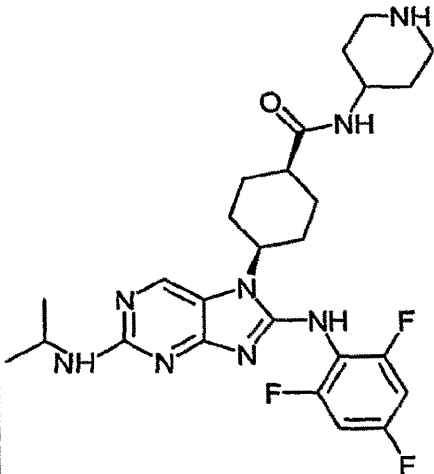
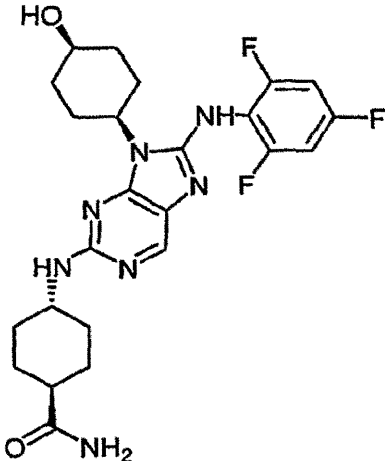
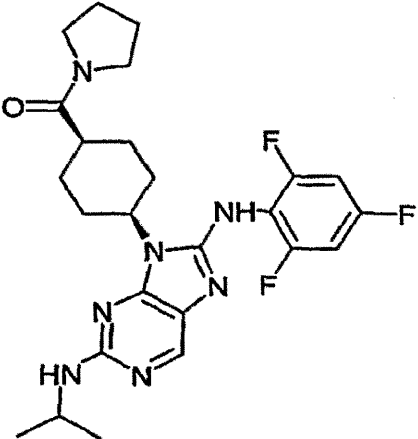
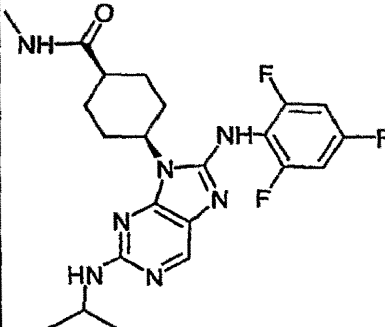
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 409	519.4 (B)	 410	488.5 (A)
 411	492.5 (A)	 412	418.5 (A)

10

20

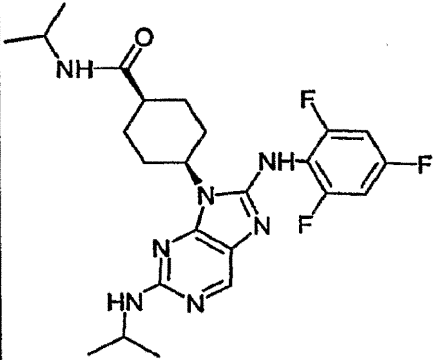
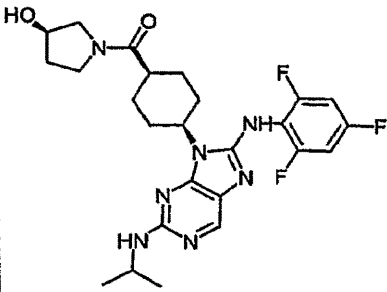
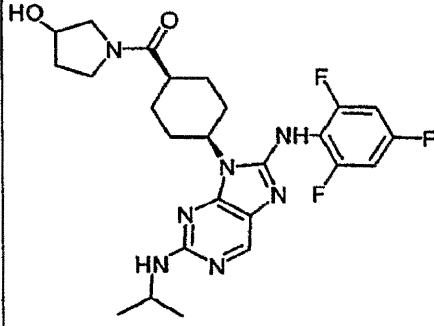
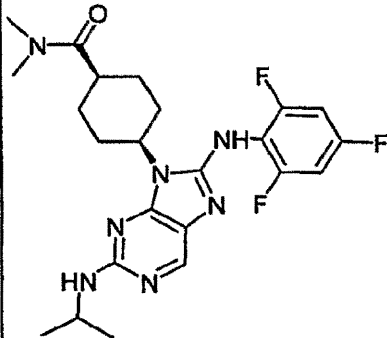
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 413	531.4 (A)	 414	504.5 (A)
 415	502.5 (A)	 416	461.9 (A)

10

20

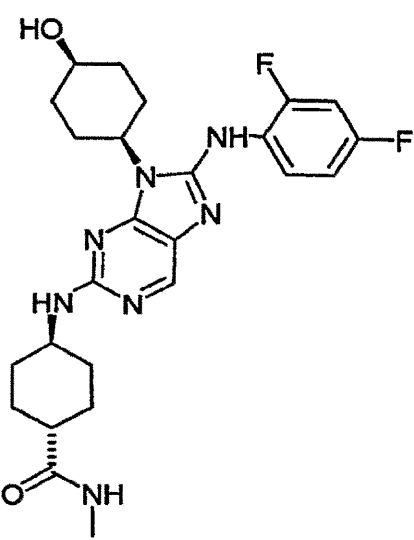
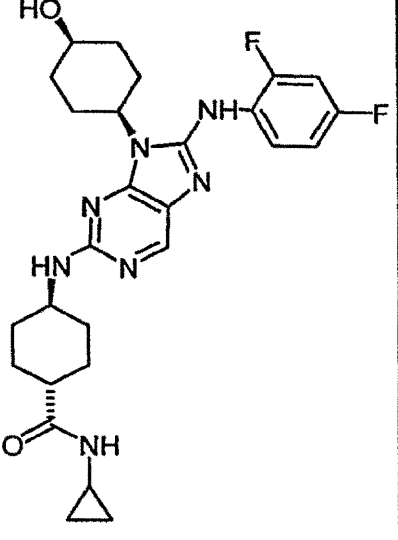
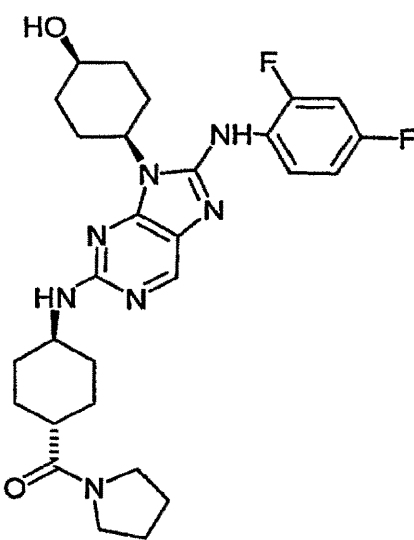
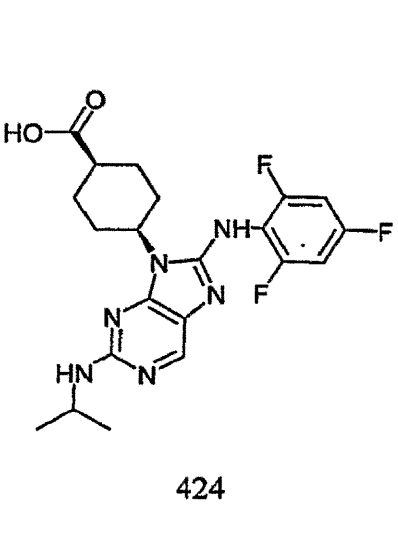
30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 417	490.1 (A)	 418	518.3 (A)
 419	518.3 (A)	 420	476.5 (A)

10

20

30

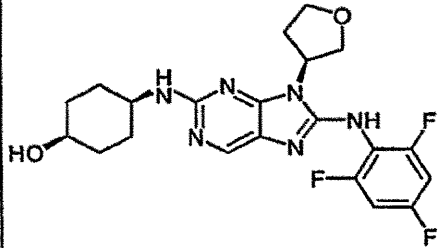
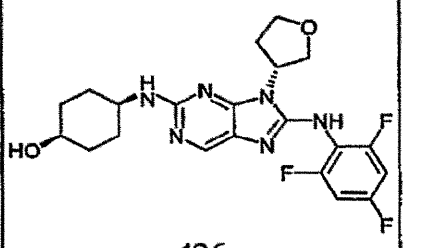
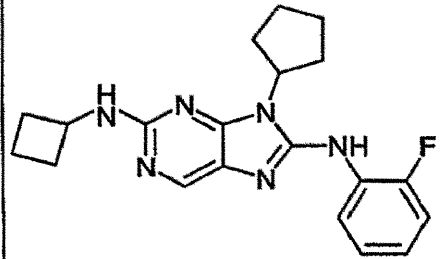
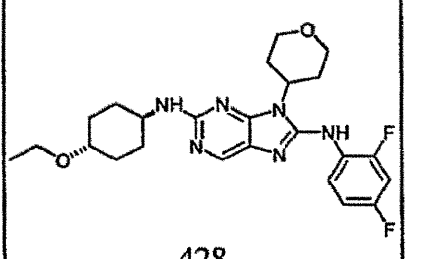
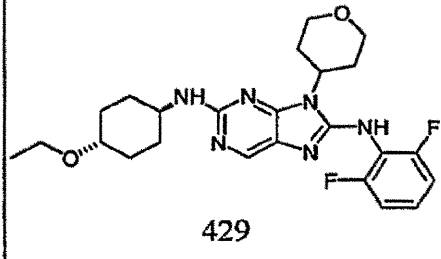
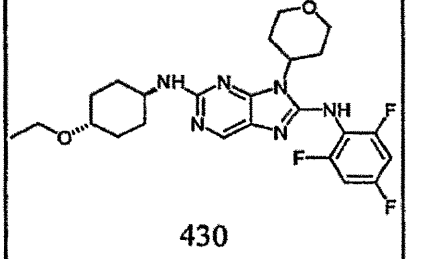
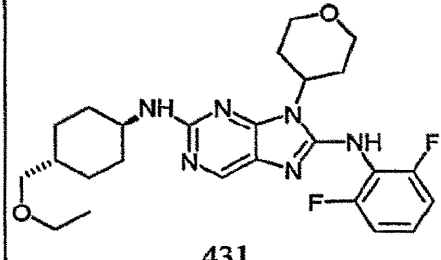
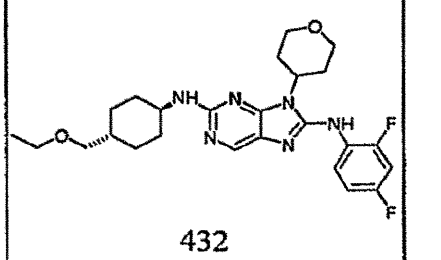
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 421	500.4 (A)	 422	526.5 (A)
 423	540.5 (A)	 424	449.5 (A)

10

20

30

40

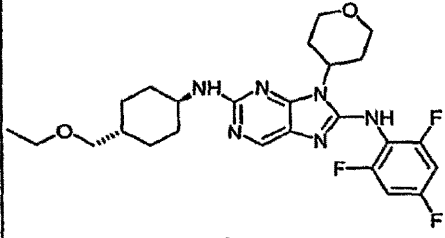
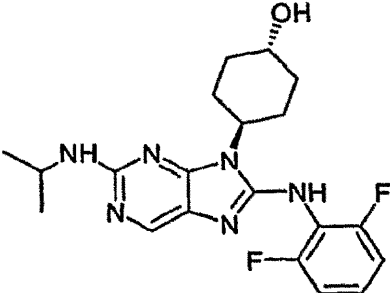
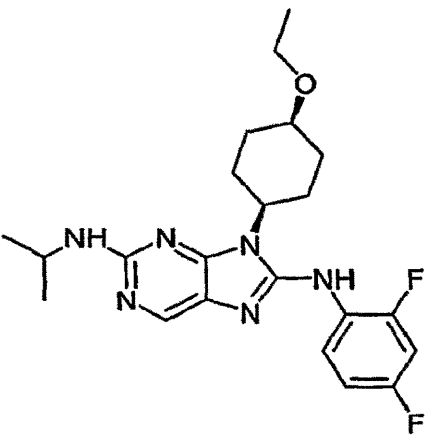
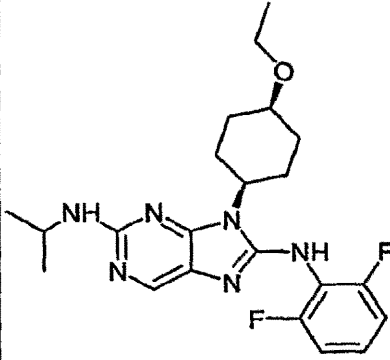
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 425	449.3 (A)	 426	449.3 (A)
 427	367.3 (A)	 428	473 (A)
 429	473 (A)	 430	491 (A)
 431	487 (A)	 432	487 (A)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 433	505 (A)	 434	403 (A)
 435	431 (A)	 436	431 (A)

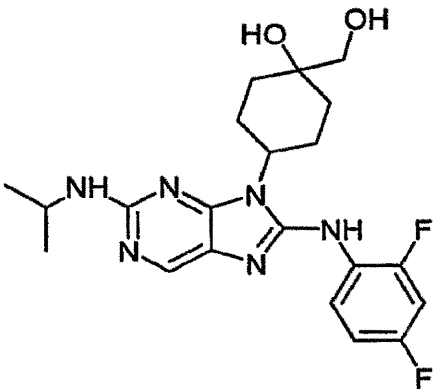
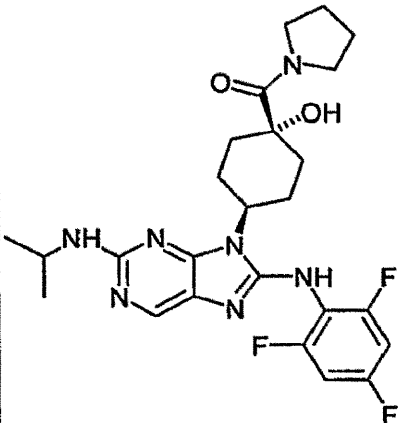
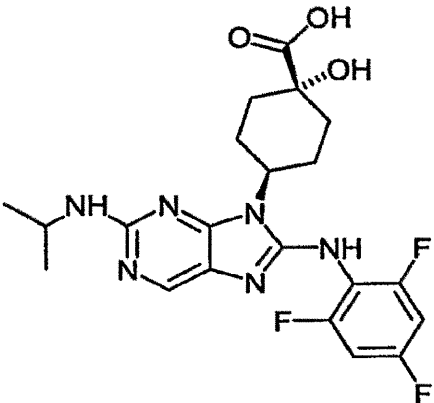
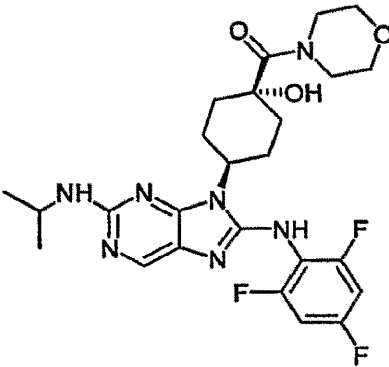
10

20

30

【 0 1 1 0 】

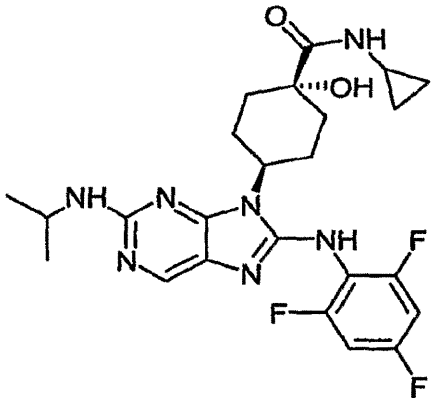
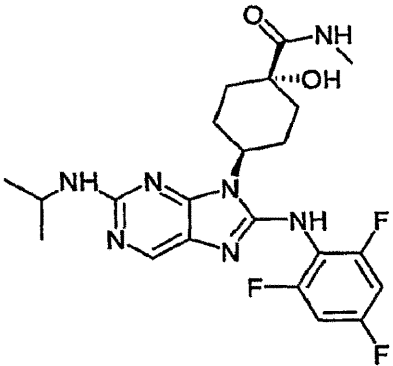
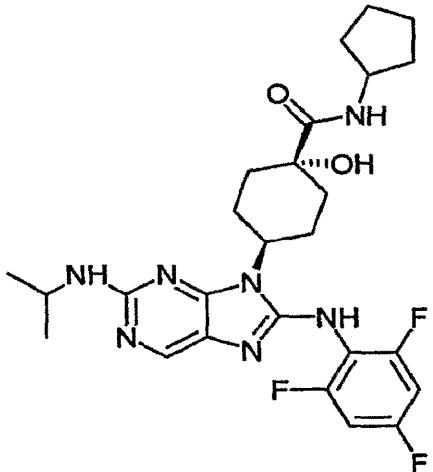
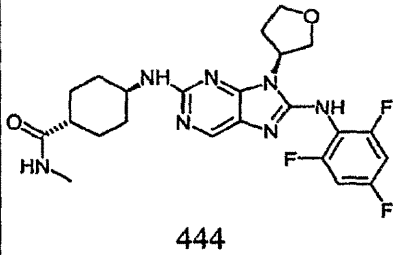
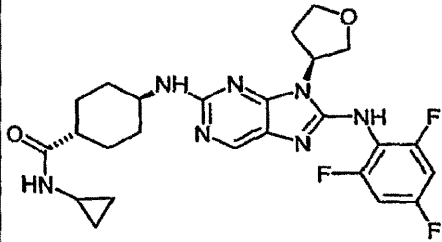
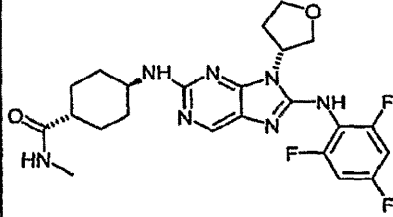


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 437	433 (A)	 438	518 (B)
 439	465.1 (A)	 440	534 (A)

10

20

30

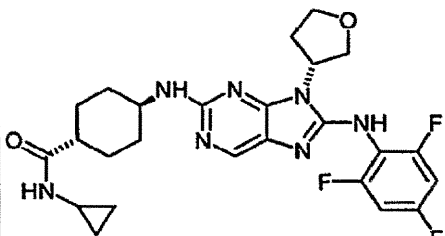
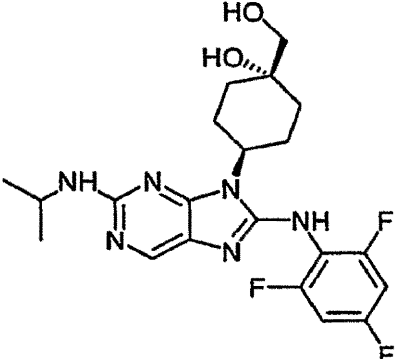
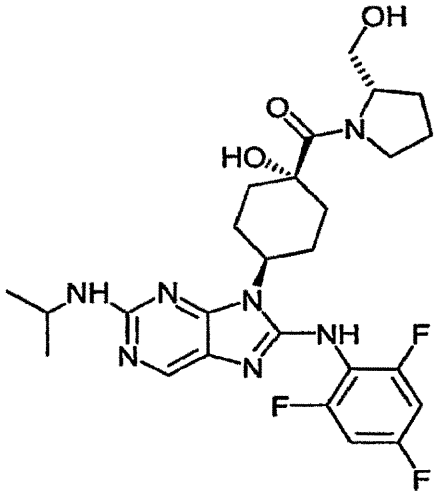
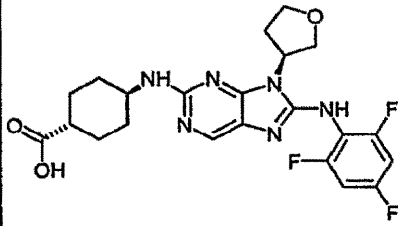
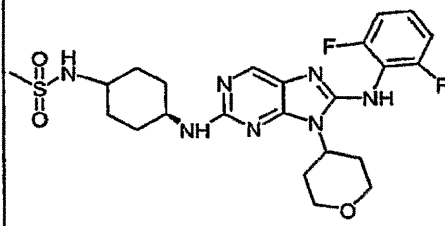
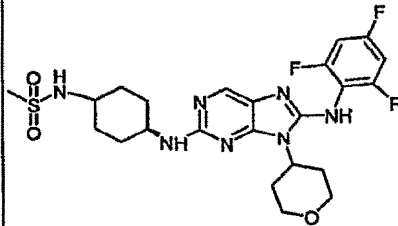
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 441	504 (A)	 442	478 (A)
 443	532 (A)	 444	490 (A)
 445	516 (A)	 446	490 (A)

10

20

30

40

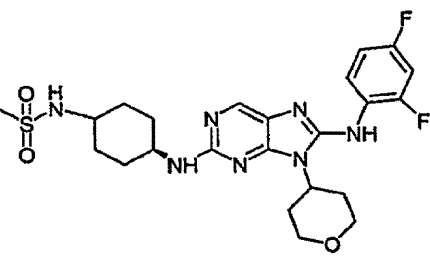
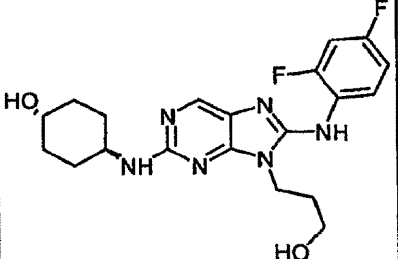
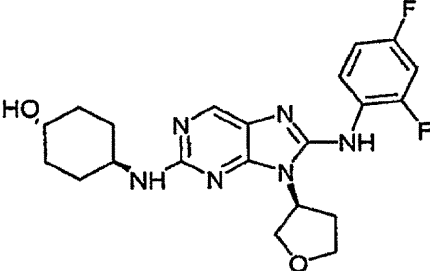
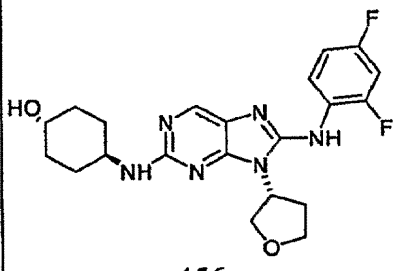
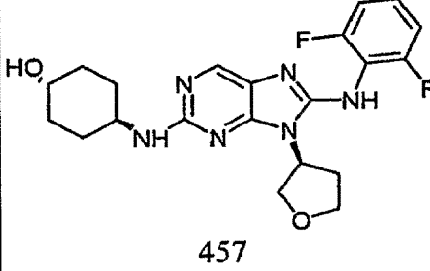
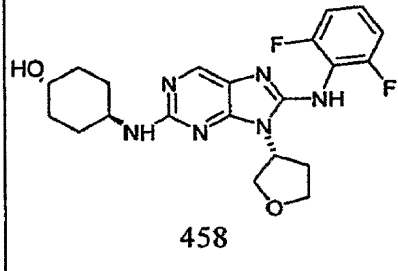
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>447</p>	516 (A)	 <p>448</p>	451 (A)
 <p>449</p>	548 (A)	 <p>450</p>	477 (B)
 <p>451</p>	522.5 (A)	 <p>452</p>	540.5 (A)

10

20

30

40

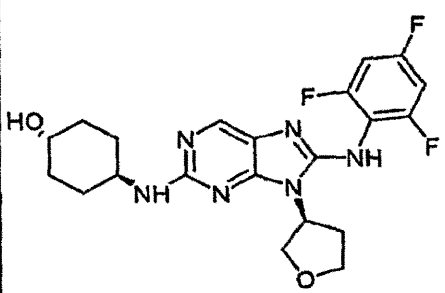
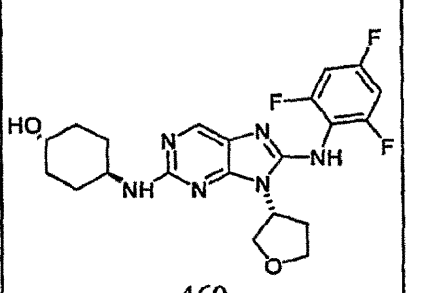
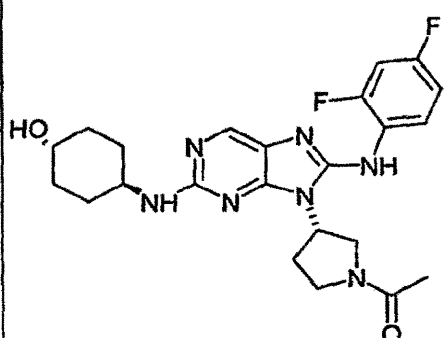
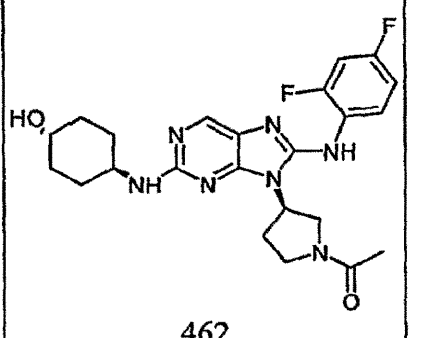
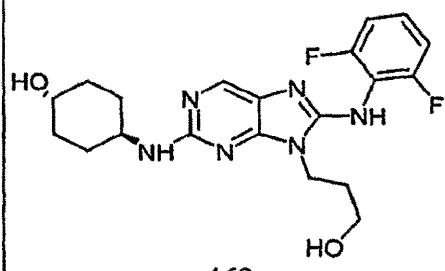
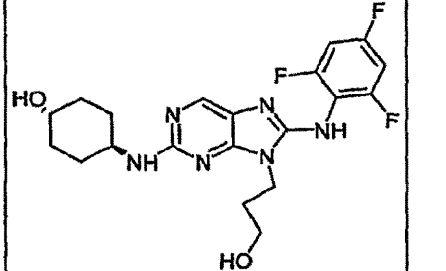
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 453	522.5 (A)	 454	419.5 (A)
 455	431.5 (A)	 456	431.5 (A)
 457	431.5 (A)	 458	431.5 (A)

10

20

30

【 0 1 1 1 】

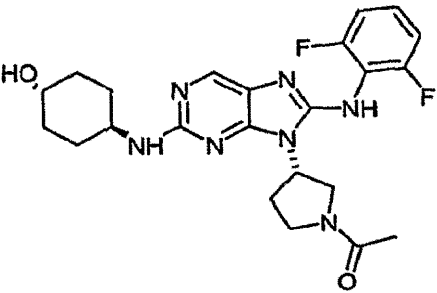
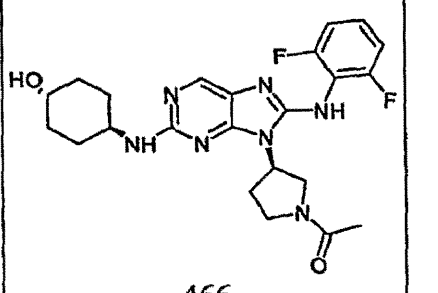
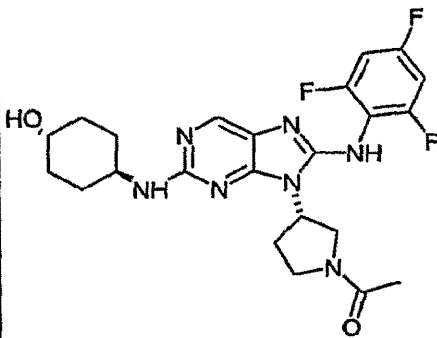
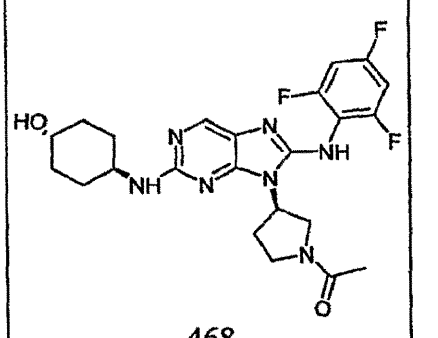
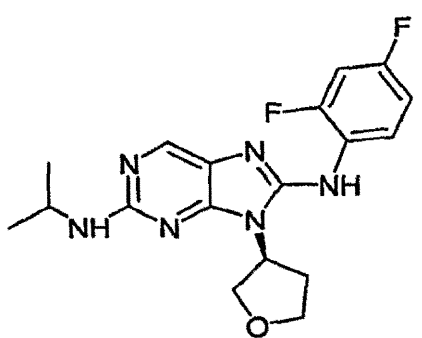
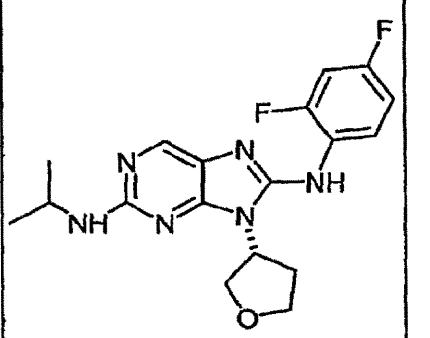
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 459	449.4 (A)	 460	449.4 (A)
 461	472.5 (A)	 462	472.5 (A)
 463	419.5 (A)	 464	437.4 (A)

10

20

30

40

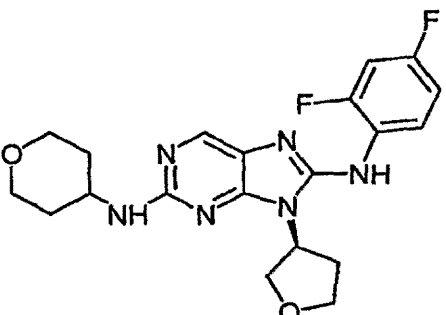
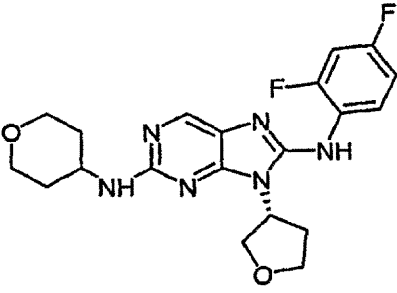
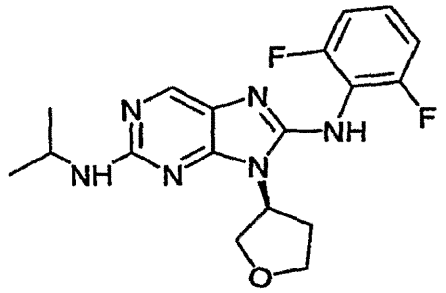
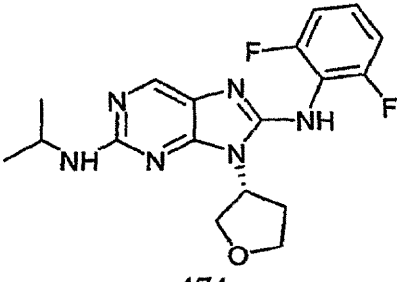
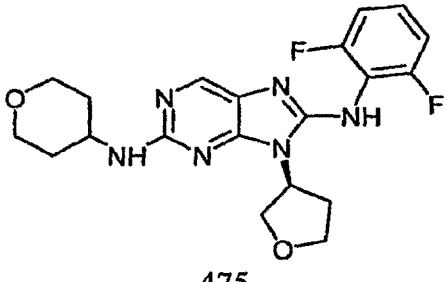
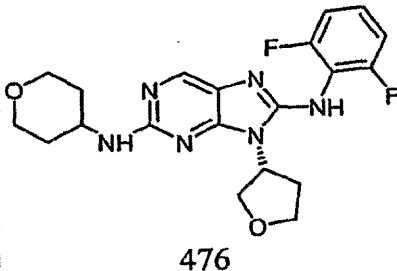
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 465	472.5 (A)	 466	472.6 (A)
 467	490.5 (A)	 468	490.3 (A)
 469	375.3 (A)	 470	375.3 (A)

10

20

30

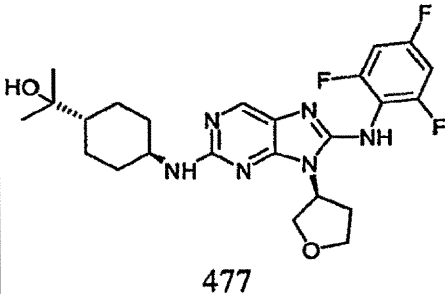
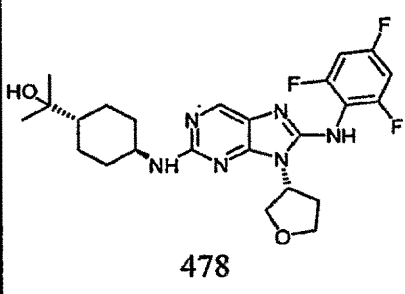
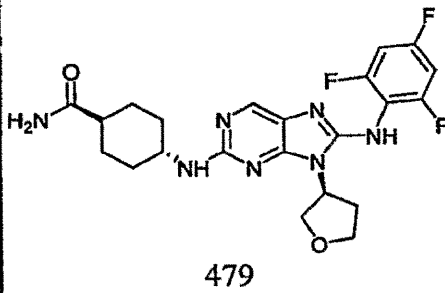
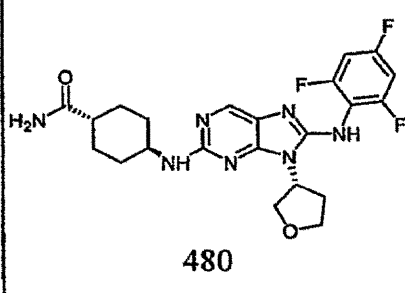
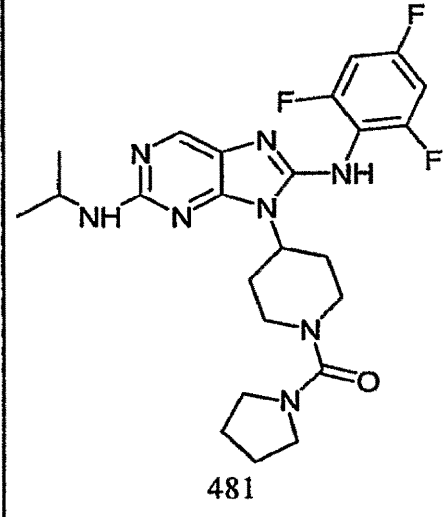
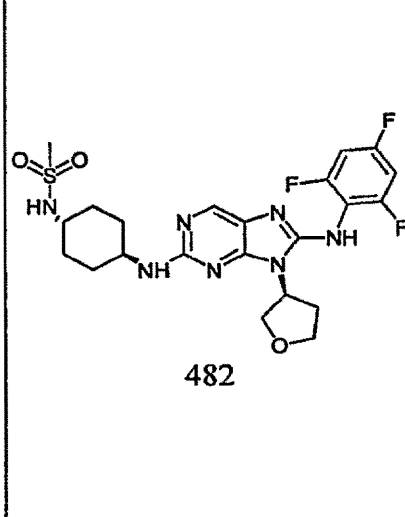
40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 471	417.5 (A)	 472	417.5 (A)
 473	375.3 (A)	 474	375.2 (A)
 475	417 (A)	 476	417.5 (A)

10

20

30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>477</p>	491.5 (A)	 <p>478</p>	491.5 (B)
 <p>479</p>	476.4 (A)	 <p>480</p>	476.4 (A)
 <p>481</p>	503.3 (A)	 <p>482</p>	526.3 (A)

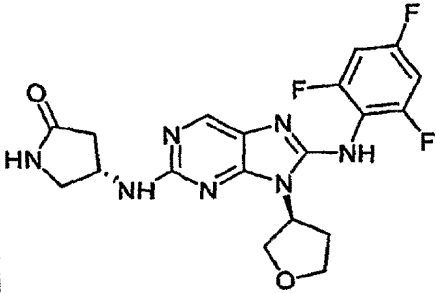
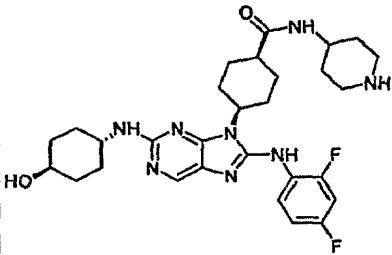
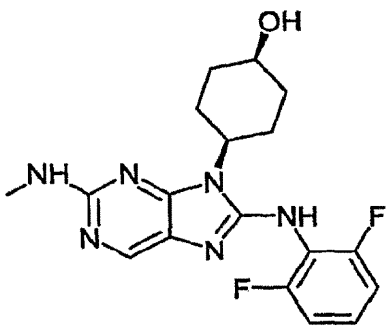
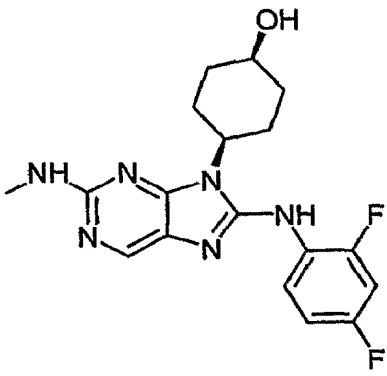
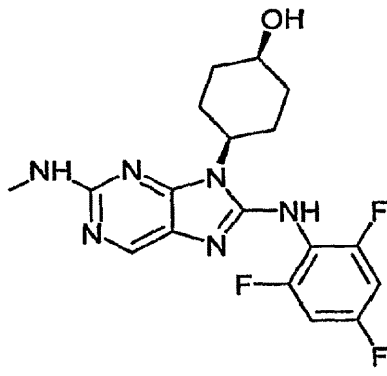
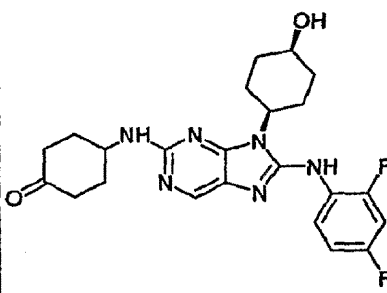
10

20

30

40



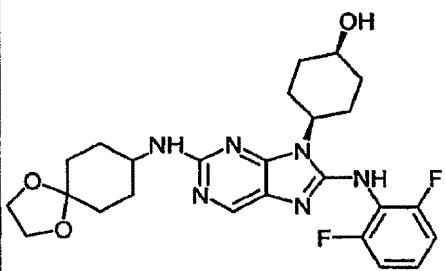
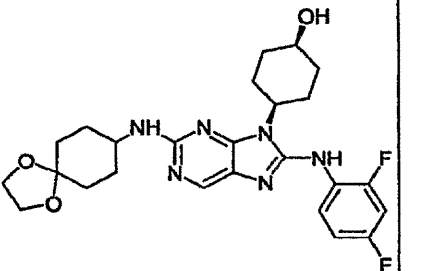
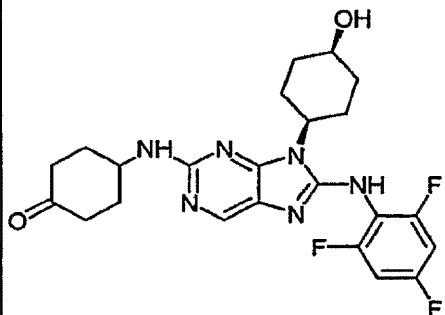
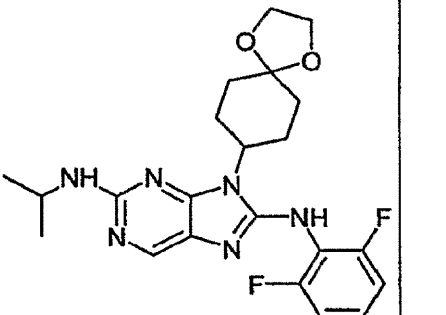
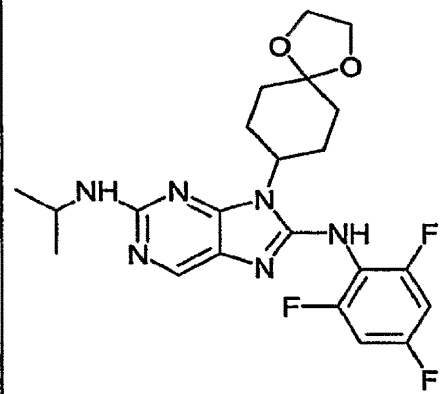
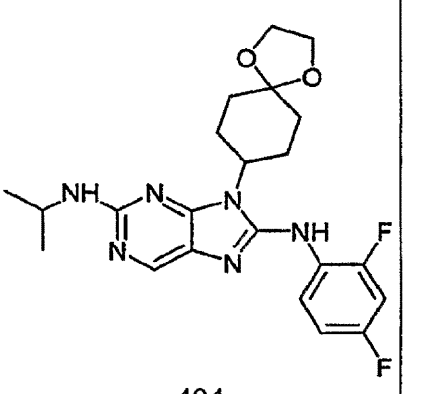
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 483	434.1 (A)	 484	569.7 (A)
 485	375 (B)	 486	375.3 (A)
 487	393.1 (A)	 488	457.1 (A)

10

20

30

40

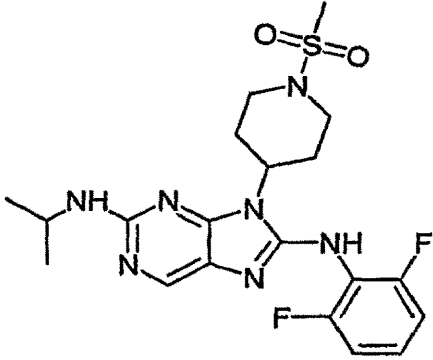
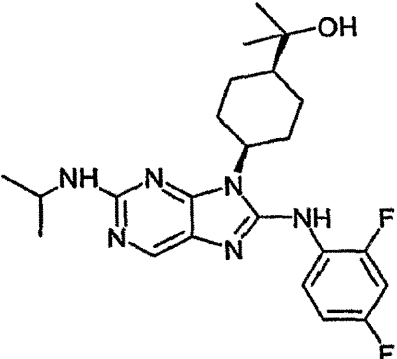
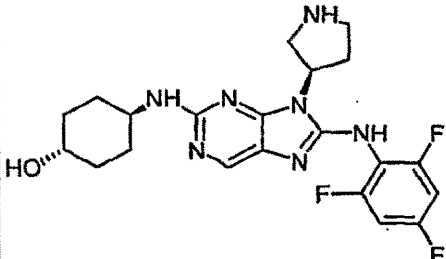
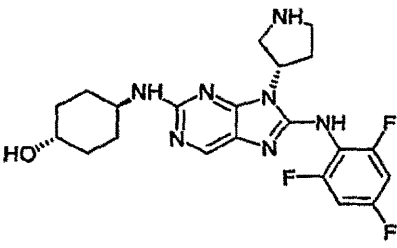
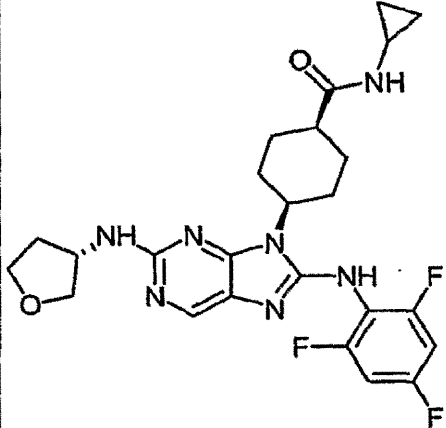
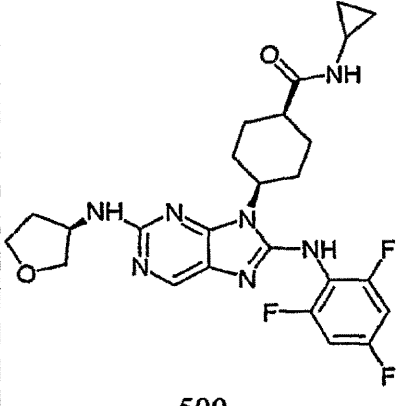
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 489	501.5 (A)	 490	501.4 (A)
 491	476.5 (A)	 492	445.5 (A)
 493	463.4 (A)	 494	445 (A)

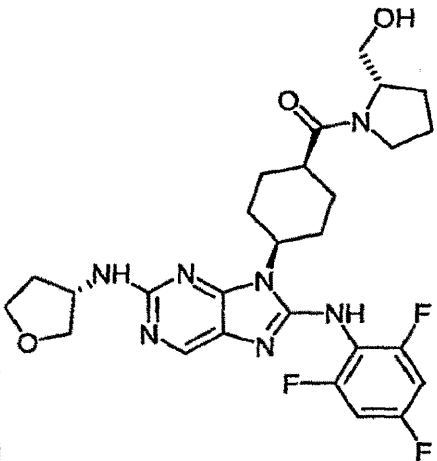
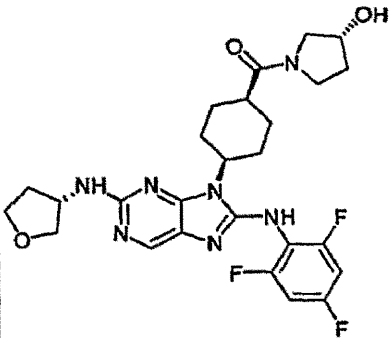
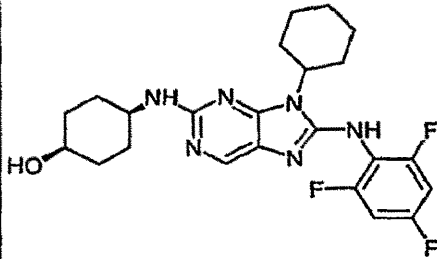
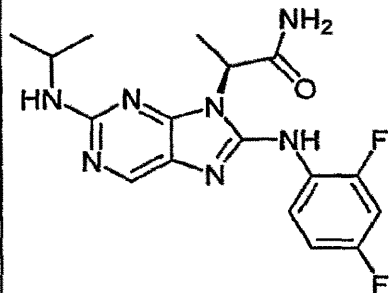
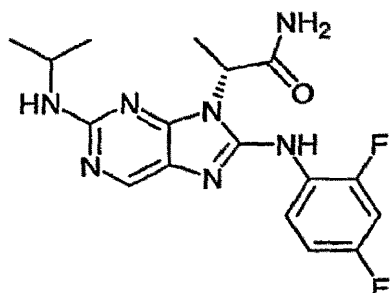
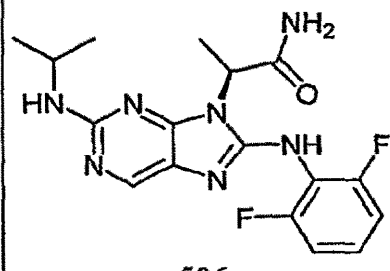
10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 495	466.1 (A)	 496	445.3 (A)
 497	448.4 (A)	 498	448.4 (A)
 499	516.3 (A)	 500	516.3 (A)

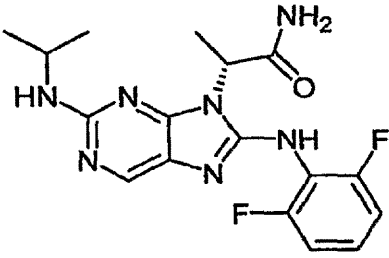
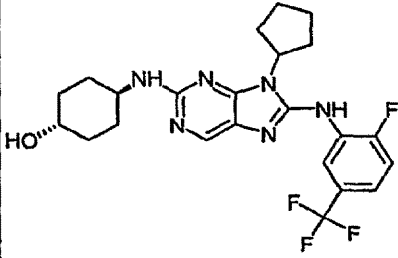
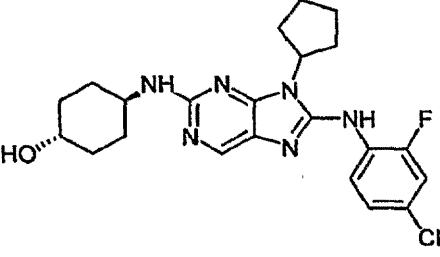
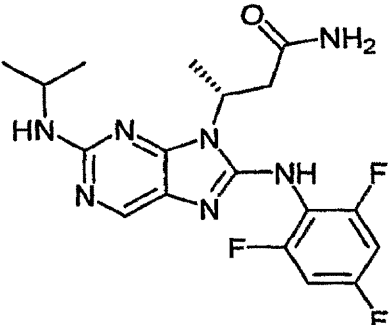
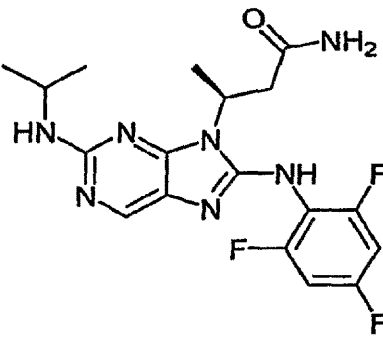
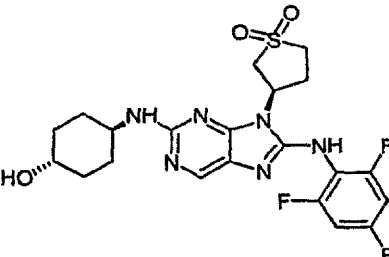
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>501</p>	560.5 (A)	 <p>502</p>	546.5 (A)
 <p>503</p>	461.5 (A)	 <p>504</p>	375.8 (A)
 <p>505</p>	376 (A)	 <p>506</p>	376.1 (A)

10

20

30

40

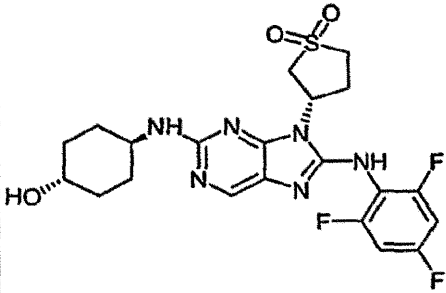
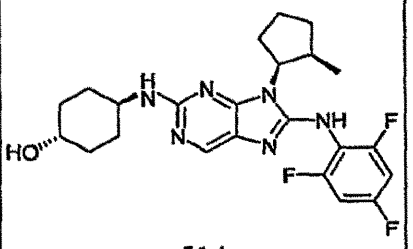
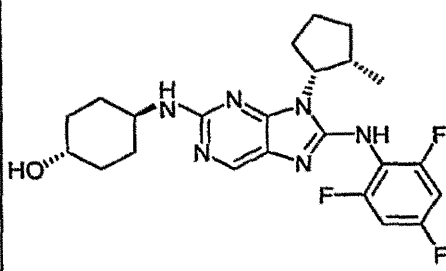
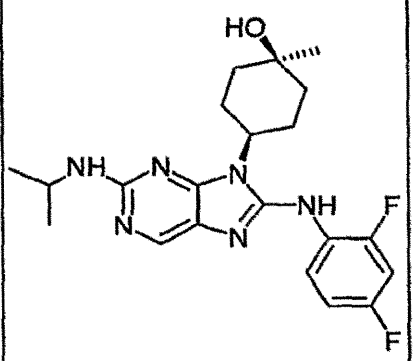
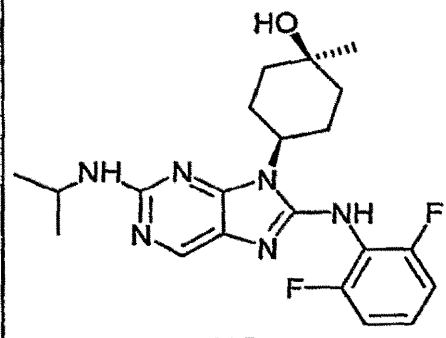
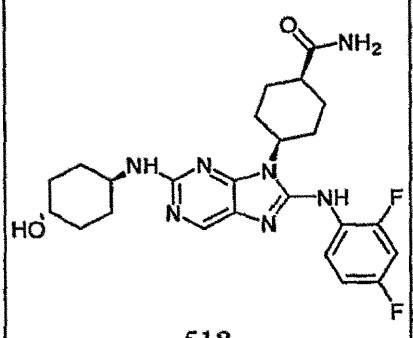
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 507	375.8 (A)	 508	479.3 (A)
 509	445.3 (A)	 510	408.1 (A)
 511	408.4 (A)	 512	497 (A)

10

20

30

40

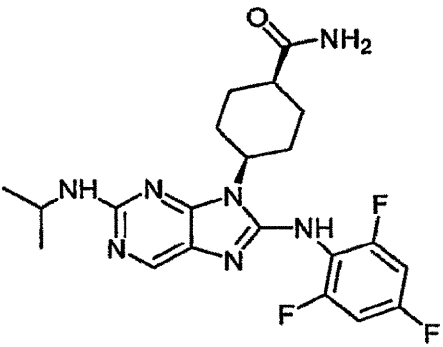
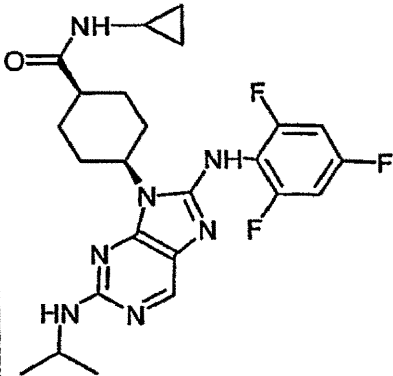
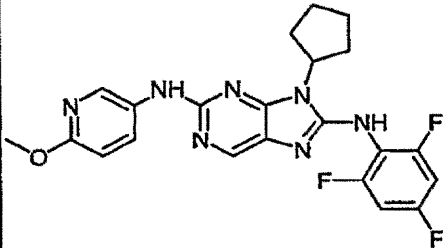
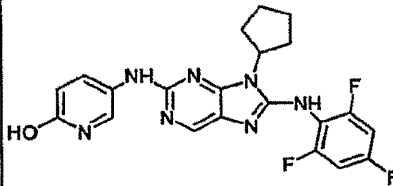
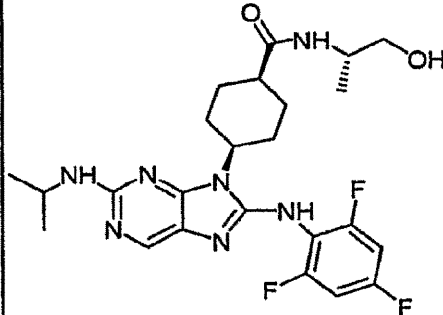
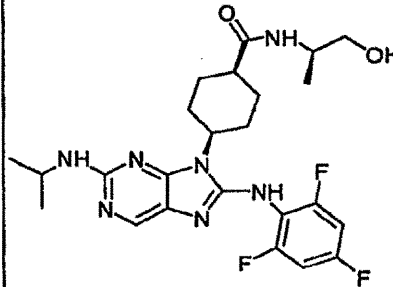
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 513	497 (A)	 514	461.4 (A)
 515	461.4 (A)	 516	417.6 (A)
 517	417.6 (A)	 518	486.6 (A)

10

20

30

40

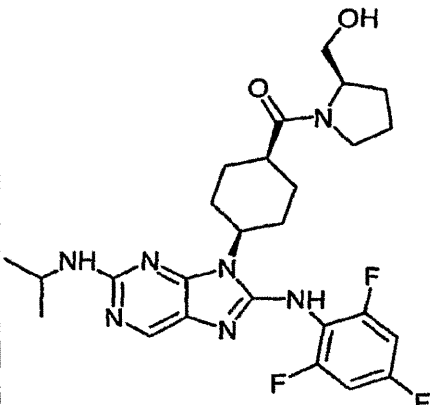
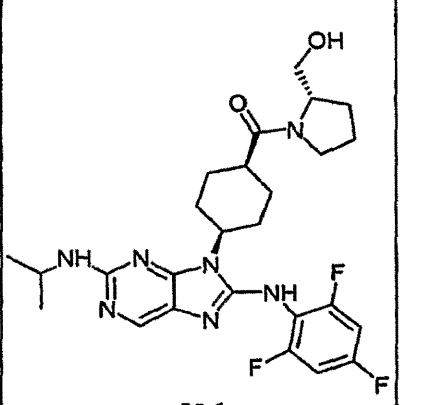
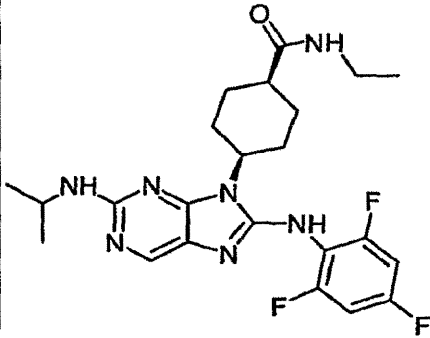
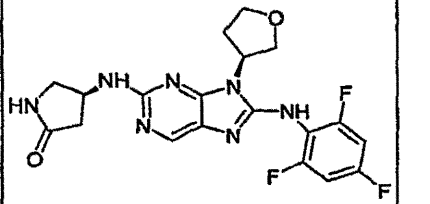
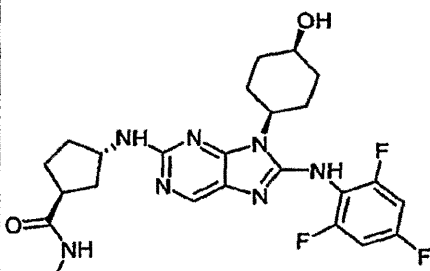
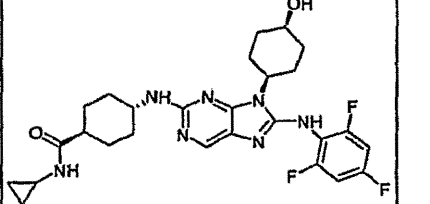
化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 519	448.4 (A)	 520	488.4 (A)
 521	456.4 (A)	 522	442.4 (A)
 523	506 (A)	 524	506 (A)

10

20

30

40

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 525	532.3 (A)	 526	532.3 (A)
 527	476.5 (A)	 528	434.4 (A)
 529	518.6 (A)	 530	544.4 (A)

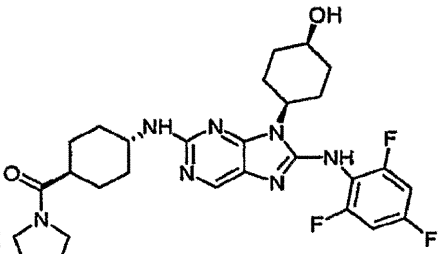
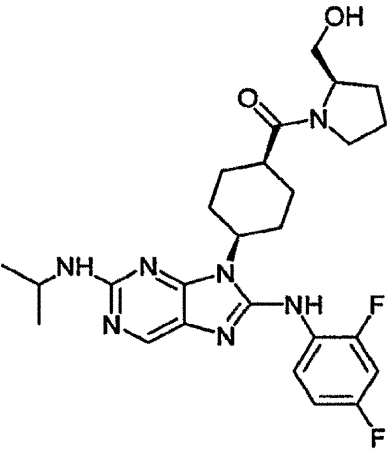
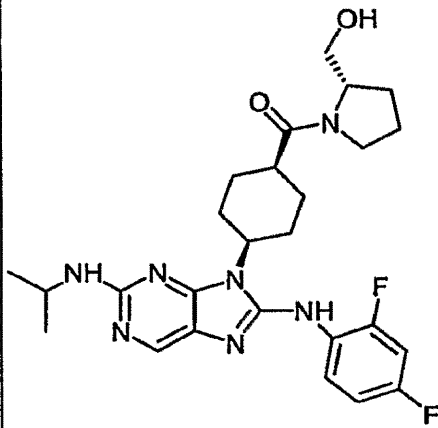
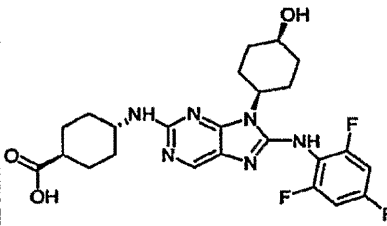
10

20

30

40

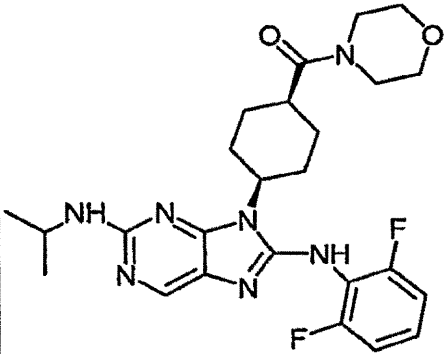
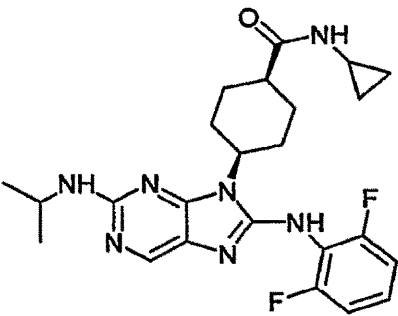


化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 531	558 (A)	 532	514.6 (A)
 533	514.7 (A)	 534	505.3 (A)

10

20

30

化合物	M+1 HPLC (分/方法)	化合物	M+1 HPLC (分/方法)
 <p>535</p>	500.5 (A)	 <p>536</p>	470.6 (A)

10

## 【0115】

20

上記の条件A~Fの1つを用いてHPLCにより表1の化合物を精製した。各化合物の質量分析データ(M+1イオン)も示されている。

表1に示されたアミノプリン化合物を本明細書に記載のJNK阻害薬アッセイで試験し、JNK阻害薬としての活性を有することを見いだした。

## 【0116】

## (4.3. アミノプリン化合物の製造方法)

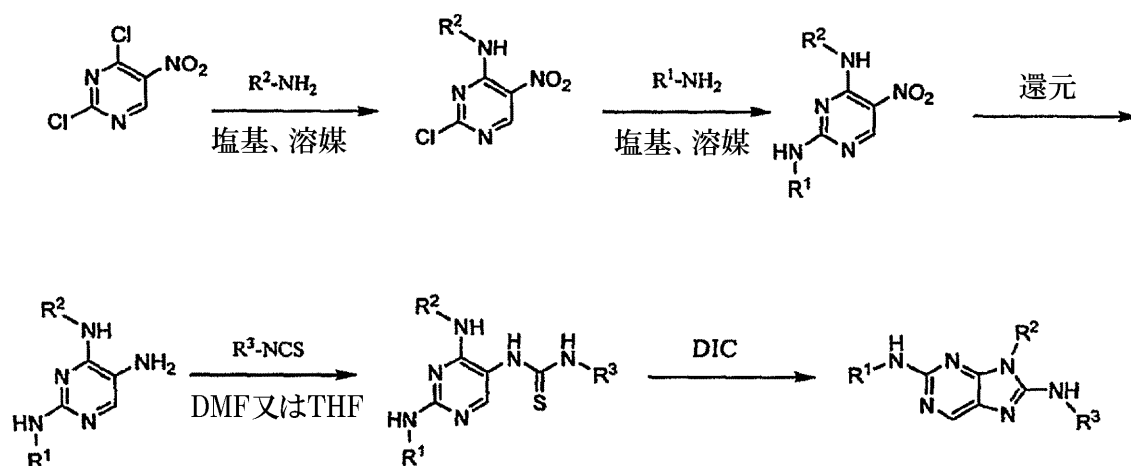
従来の有機合成法を用いてアミノプリン化合物を製造することができる。例として、限定することなく、以下に示すスキーム1及び2並びに実施例5.1から5.53に略述されているようにアミノプリン化合物を調製することができる。

## 【0117】

30

## 【化13】

## スキーム1

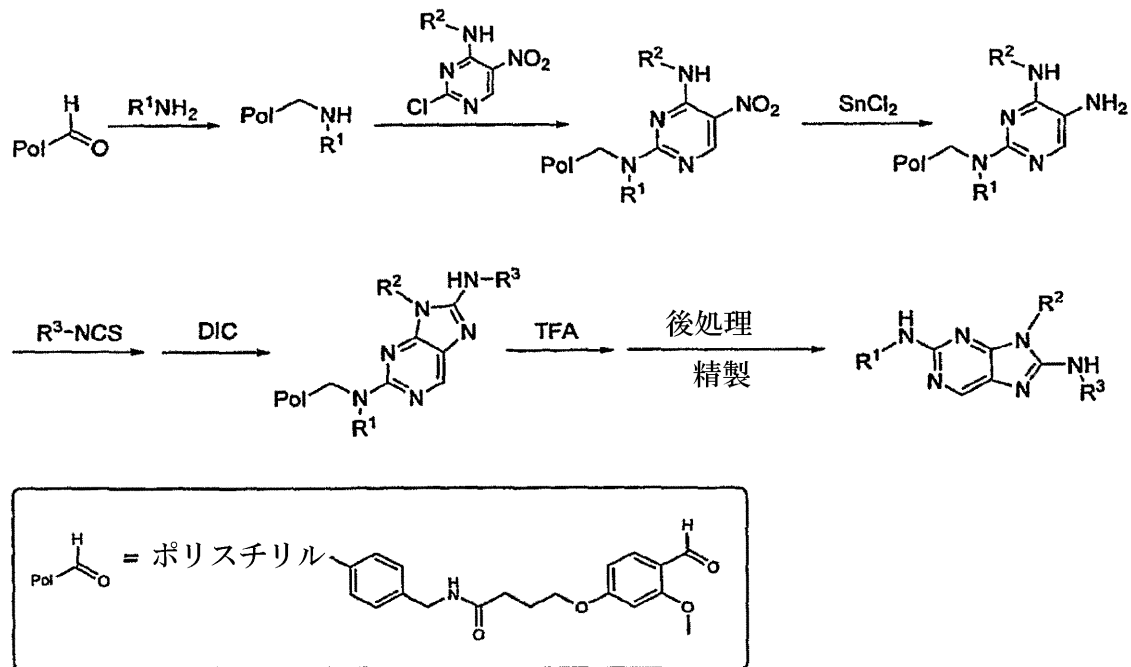


40

## 【0118】

## 【化 1 4】

## スキーム2



10

20

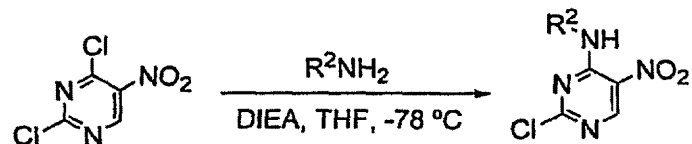
## 【0 1 1 9】

固相反応を、例えば、大規模反応 (> 50mL) 用250mLポリプロピレンボトルで、又は20mL溶融ポリプロピレンシリンジ (< 20mL) において実施することができる。洗浄に使用するすべての溶媒は、特に指定する場合を除いてHPLCグレードである。特に指定する場合を除いて、各洗浄サイクルを大容器に対しては100mLの溶媒で、又は小容器に対しては10mLの溶媒で3~5分間にわたって実施する。Lab-Line Instruments Titer Plate Shakerを使用して反応物を振り混ぜる。

## 【0 1 2 0】

(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-R²アミンの合成

## 【化 1 5】



30

## 【0 1 2 1】

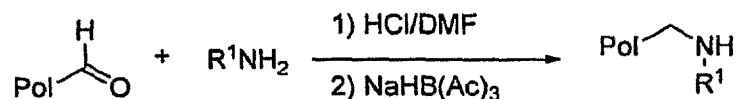
N,N-ジイソプロピルエチルアミンを、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-R²アミンをTHFに溶解させた溶液に-78 で徐々に添加する。所望のR²アミンをTHFに溶解させ、反応混合物に-78 で一滴ずつ添加する。反応物を-78 で約1時間攪拌し、次いで一晩で徐々に室温に戻す。ジクロロメタンを添加し、有機物を水(500mL)で洗浄した後に、NaHCO₃(飽和水溶液2 × 500mL)で洗浄する。有機物を(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、粗製(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-R²アミンを得る。粗製物をさらに精製することなく使用する。

40

## 【0 1 2 2】

R¹アミンによる還元アミン化

## 【化 1 6】



## 【 0 1 2 3】

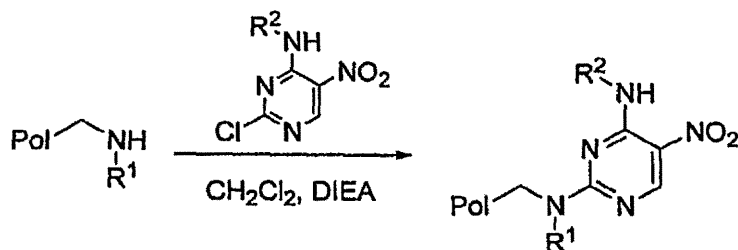
R<sup>1</sup>アミン及びHCl(ジオキサン中4M溶液)を5%AcOH/DMFに溶解させた溶液を、例えば、250 mLポリプロピレン管中で4-(4-ホルミル-3-メトキシペノキシ)ブチリルAM樹脂に添加する。樹脂懸濁物を加振機で約3時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加する。定期的に換気しながら約1時間加振した後、例えば、真空下でポリプロピレンガス散布管を使用して樹脂を5%のAcOH/DMFで2回洗浄して、溶媒を吸引除去する。R<sup>1</sup>アミンの第2の溶液を添加し、1時間攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、最初の約1時間にわたって反応容器を換気しながら、懸濁物を室温で一晩加振する。反応容器を排水し、樹脂をDMF(2X)、50%MeOH/DMF(2X)、DMF(3X)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4X)で洗浄する。次いで、DMF中懸濁物を使用して、樹脂を5つの例えば20mL溶融ポリプロピレンシリンジに分配する。

10

## 【 0 1 2 4】

(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-R<sup>2</sup>アミンによるN-アリル化

## 【化 1 7】



20

## 【 0 1 2 5】

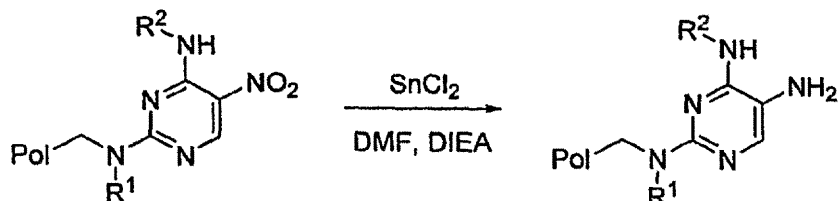
(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-R<sup>2</sup>アミン及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させた溶液を、異なる樹脂結合二R<sup>1</sup>アミンを含む各シリンジに添加する。混合物を一晩加振した後、反応溶液を排出させ、樹脂をDMF(5X)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7X)で洗浄する。

30

## 【 0 1 2 6】

ニトロ還元

## 【化 1 8】



40

## 【 0 1 2 7】

SnCl<sub>2</sub>二水和物を窒素パージしたDMFに溶解させた溶液を、例えば、目盛付1Lガラスボトルに調製する。N,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加し、窒素飽和DMFで容量を調整し、溶液を約30分間にわたって穏やかな窒素流でパージする。SnCl<sub>2</sub>溶液を、例えば、20mL溶融ポリプロピレンシリンジ中で各樹脂結合5-ニトロピリミジンに添加する。反応物に栓をして、一晩加振する。反応溶液を追い出し、窒素パージしたDMF(3X)で樹脂を洗浄し、新たに調製したSnCl<sub>2</sub>溶液を添加する。一晩加振した後、反応溶液を追い出し、窒素パ-

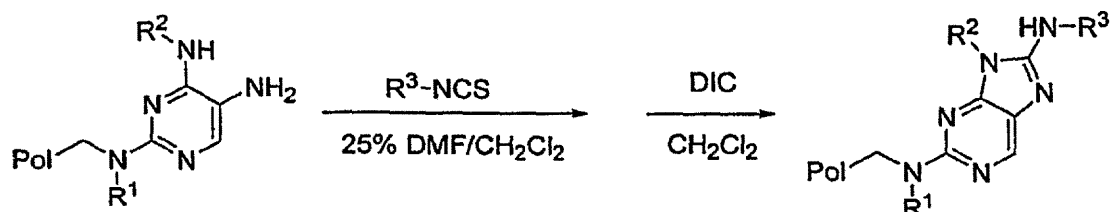
50

ジしたDMF(3X)で樹脂を洗浄する。一晚 $\text{SnCl}_2$ 溶液による第3の処理の後、反応溶液を追い出し、樹脂をDMF(3X)で洗浄した後、50%DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ 及びDMF(各3X)で交互に洗浄する。これに続いて、MeOH(2X)、DMF(2X)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7X)による樹脂の洗浄を行う。DMF中懸濁物を使用して、各樹脂を4つの例えば20mL溶融ポリプロピレンシリンジに分配する。

【0128】

アミノプリンの形成

【化19】



10

【0129】

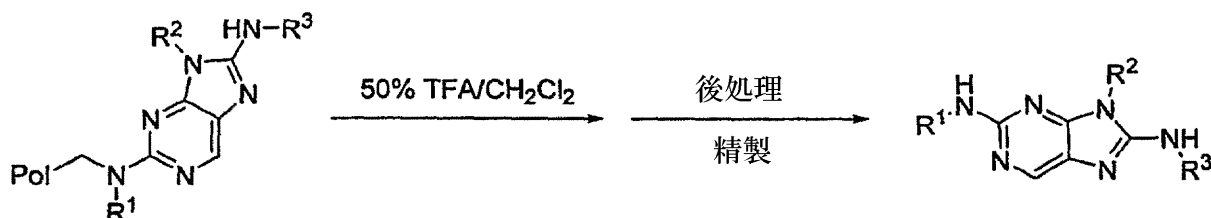
所望のイソチオシアネートを、各樹脂結合5-アミノピリミジン DMF 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に含めた懸濁物に添加する。樹脂懸濁物を含む20mL溶融ポリプロピレンシリンジに栓をし、一晚加振させる。反応溶液を追い出した後、DICを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解させた溶液に添加する。反応物を約4日間加振させ、反応溶液を追い出し、樹脂をDMF(5X)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7X)で洗浄する。得られた樹脂結合アミノプリンを真空中で乾燥させる。

20

【0130】

樹脂からの開裂

【化20】



30

【0131】

50%v/vTFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を、例えば、20mL溶融ポリプロピレンシリンジ中で樹脂結合アミノプリンに添加する。得られた樹脂懸濁液を一晚加振させ、反応溶液を回収し、真空中で乾燥させる。残渣をEtOAcと飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液に分離させる。EtOAc(2×4mL)でさらに抽出した後、有機層を回収し、ポリエチレンフリットに通し、真空中で乾燥させる。残渣をDM SOに溶解させ、シリカプラグに通し、分取HPLCを用いて精製して、所望のアミノプリンを得る。

スキーム1及び2の実例を以下の実施例5.1から5.14に示す。

【0132】

アミノプリン化合物を以上に開示した好適な塩と反応させること等による従来の既知の技術によって、アミノプリン化合物の医薬として許容し得る塩を形成することができる。当該塩は、典型的には、中程度の温度において高収率で形成され、合成の最終段階で好適な酸洗浄から化合物を単に単離することによってしばしば調製される。塩を形成する酸をアルコール、ケトン又はエステルなどの適切な有機溶媒又は水性有機溶媒に溶解させることができる。一方、遊離塩基形のアミノプリン化合物が望まれる場合は、既知の技術に従って、最終的な塩基洗浄工程からそれを単離することができる。例えば、塩化水素塩を調製するための典型的な技術は、遊離塩基を好適な溶媒に溶解させ、分子篩等で溶液を十分に乾燥させてから、塩化水素ガスを吹き込むものである。

【0133】

40

50

#### (4.4.使用方法)

アミノプリン化合物は、動物又はヒトの疾患を治療又は予防するための医薬として有用である。さらに、アミノプリン化合物は、癌、心臓血管病、炎症性疾患、自己免疫疾患及び代謝障害に関与するものを含むタンパク質キナーゼに対して活性である。よって、以下に示す疾患の治療又は予防を含むアミノプリン化合物の多くの使用を本明細書に提示する。本明細書に提示される方法は、アミノプリン化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

##### 【0134】

アミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な自己免疫状態としては、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、多発性硬化症、狼瘡、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、グレーブス病及び糖尿病(例えば、I型糖尿病)が挙げられるが、それらに限定されない。

10

##### 【0135】

アミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な炎症状態としては、喘息及びアレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病(例えば、I型糖尿病及びII型糖尿病)及び肥満が挙げられるが、それらに限定されない。

アミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な代謝状態としては、肥満及び糖尿病(例えば、II型糖尿病)が挙げられるが、それらに限定されない。

20

##### 【0136】

特定の実施態様において、インスリン抵抗の治療又は予防方法を本明細書に提示する。一定の実施態様において、糖尿病(例えば、II型糖尿病)に至るインスリン抵抗の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

別の実施態様において、症候群X又は代謝症候群の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

別の実施態様において、糖尿病の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

##### 【0137】

別の実施態様において、II型糖尿病、I型糖尿病、遅延発症I型糖尿病、尿崩症(例えば、神経性尿崩症、腎性尿崩症、口渇誘発性尿崩症又は黄体ホルモ性尿崩症)、真性糖尿病、妊娠糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、成人発症型糖尿病、若年性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、ケトン症糖尿病、糖尿病前症(例えば、糖代謝障害)、嚢胞性線維症関連糖尿病、血色症及びケトン症抵抗性糖尿病の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

30

別の実施態様において、線維疾患及び障害治療又は予防方法を本明細書に提示する。特定の実施態様において、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪性線維症及び脂肪性肝炎の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

##### 【0138】

アミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な心臓血管病としては、卒中、心筋梗塞、又は心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓若しくは脳の虚血傷害が挙げられるが、それらに限定されない。

40

被覆ステント又は被覆ステント移植片を含むアミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な心臓血管病及び腎臓病としては、アテローム硬化症、及び血管形成などの血管介入後の再狭窄の治療又は予防が挙げられるが、それらに限定されない。

##### 【0139】

別の実施態様において、移植のためのベータ島細胞(例えばヒト)の処理向上のための方法を本明細書に提示する。

別の実施態様において、移植のためのベータ島細胞(例えばヒト)の培養向上のための方法を本明細書に提示する。

別の実施態様において、移植のためのベータ島細胞(例えばヒト)の生存度向上のための方法を本明細書に提示する。

50

別の実施態様において、移植のためのベータ島細胞(例えばヒト)の移植生存性向上のための方法を本明細書に提示する。

【0140】

別の実施態様において、移植のためのベータ島細胞(例えばヒト)の処理、培養、生存度及び移植生存性の向上のための方法を本明細書に提示する。

被覆ステント又はステント移植片を含むアミノプリン化合物は、抗凝血剤、代謝拮抗剤、抗炎症剤、抗血小板剤、抗トロンビン剤、有糸分裂阻害剤、細胞増殖抑制剤又は抗増殖剤を含むが、それらに限定されない、心臓血管病又は腎臓病を治療又は予防するのに有用な別の活性剤の有効量をさらに含む。

【0141】

アミノプリン化合物は、概して虚血/再灌流の治療又は予防にも有用である。よって、アミノプリン化合物は、急性又は慢性臓器移植拒絶並びに組織及び臓器の治療又は保護に有用である。

アミノプリン化合物がその治療又は予防に有用である代表的な癌としては、頭、首、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、頸、乳房、卵巣、睾丸又は他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓及び脳又は中枢神経系の癌が挙げられるが、それらに限定されない。

【0142】

本明細書に提示されている方法の範囲内の癌としては、BCR-ABL、その変異体又はイソ型、並びにsrcキナーゼファミリーのキナーゼ、Rskキナーゼファミリーのキナーゼ、CDKファミリーのキナーゼ、MAPKキナーゼファミリーのキナーゼ、Fes、Lyn及びSykキナーゼなどのチロシンキナーゼ及びそれらの変異体又はイソ型に関連づけられるものが挙げられる。

【0143】

特定の実施態様において、チロシン-タンパク質キナーゼ(SYK)、チロシン-タンパク質キナーゼ(ZAP-70)、タンパク質チロシンキナーゼ2ベータ(PYK2)、集中接着キナーゼ1(FAK)、Bリンパ球キナーゼ(BLK)、造血細胞キナーゼ(HCK)、v-yes-1ヤマガチ肉腫ウィルス関連癌遺伝子相同体(LYN)、T細胞特異性タンパク質チロシンキナーゼ(LCK)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(YES)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(SRC)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(FYN)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(FGR)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(FER)、原型癌遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ(FES)、C-SRCキナーゼ、タンパク質-チロシンキナーゼ(CYL)、チロシン-タンパク質キナーゼ(CSK)、巨核芽球付随チロシン-タンパク質キナーゼ(CTK)、チロシン-タンパク質キナーゼ受容体(EPH)、エフリンA型受容体1、エフリンA型受容体4(EPHA4)、エフリンB型受容体3(EPHB3)、エフリンA型受容体8(EPHA8)、神経栄養性チロシンキナーゼ受容体1型(NTRK1)、タンパク質-チロシンキナーゼ(PTK2)、syk関連チロシンキナーゼ(SRK)、タンパク質チロシンキナーゼ(CTK)、チロ3タンパク質チロシンキナーゼ(TYR03)、ブルートン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ(BTK)、白血球チロシンキナーゼ(LTK)、タンパク質-チロシンキナーゼ(SYK)、タンパク質-チロシンキナーゼ(STY)、tekチロシンキナーゼ(TEK)、elk関連チロシンキナーゼ(ERK)、免疫グロブリン及びegf因子相同体領域を有するチロシンキナーゼ(TIE)、タンパク質チロシンキナーゼ(TKF)、神経栄養性チロシンキナーゼ、受容体、3型(NTRK3)、混合系列タンパク質キナーゼ-3(MLK3)、タンパク質キナーゼ、マイトジェン活性化4(PRKM4)、タンパク質キナーゼ、マイトジェン活性化1(PRKM1)、タンパク質チロシンキナーゼ(PTK7)、タンパク質チロシンキナーゼ(EEK)、ミニブレイン(ショウジョウバエ)相同体(MNBH)、骨髄キナーゼ、x結合(BMX)、eph様チロシンキナーゼ1(ETK1)、マクロファージ刺激1受容体(MST1R)、btk付随タンパク質、135kd、リンパ球特異性タンパク質チロシンキナーゼ(LCK)、線維芽成長因子受容体-2(FGFR2)、タンパク質チロシンキナーゼ-3(TYK3)、タンパク質チロシンキナーゼ(TXK)、tecタンパク質チロシンキナーゼ(TEC)、タンパク質チロシンキナーゼ-2(TYK2)、eph関連受容体チロシンキナーゼリガンド1(EPLG1)、t細胞チロシンキナーゼ(EMT)、ephチロシンキナーゼ1(EPHT1)

10

20

30

40

50

、透明帯受容体チロシンキナーゼ、95kd(ZRK)、タンパク質キナーゼ、マイトジェン活性化、キナーゼ1(PRKM1)、ephチロシンキナーゼ3(EPHT3)、成長阻止特異性遺伝子-6(GAS6)、キナーゼ挿入領域受容体(KDR)、axl受容体チロシンキナーゼ(AXL)、線維芽成長因子受容体-1(FGFR1)、v-erb-b2鳥赤芽球白血病ウィルス癌遺伝子相同体2(ERBB2)、fms様チロシンキナーゼ-3(FLT3)、神経上皮チロシンキナーゼ(NEP)、神経栄養性チロシンキナーゼ受容体関連3(NTRKR3)、eph関連受容体チロシンキナーゼリガンド5(EPLG5)、神経栄養性チロシンキナーゼ、受容体、2型(NTRK2)、受容体様チロシンキナーゼ(RYK)、チロシンキナーゼ、b-リンパ球特異性(BLK)、ephチロシンキナーゼ2(EPHT2)、eph関連受容体チロシンキナーゼリガンド2(EPLG2)、グリコゲン貯蔵症VIII、eph関連受容体チロシンキナーゼリガンド7(EPLG7)、ヤヌスキナーゼ1(JAK1)、fms関連チロシンキナーゼ-1(FLT1)、タンパク質キナーゼ、capm依存性、調節性、I型、アルファ(PRKA1A)、wee-1チロシンキナーゼ(WE E1)、eph様チロシンキナーゼ2(ETK2)、受容体チロシンキナーゼジャコウ、インスリン受容体(INSR)、ヤヌスキナーゼ3(JAK3)、fms関連チロシンキナーゼ-3リガンドタンパク質キナーゼc、ベータ1(PRKCB1)、チロシンキナーゼ型細胞表面受容体(HER3)、ヤヌスキナーゼ2(JAK2)、lim領域キナーゼ1(LIMK1)、二重特異性ホスファターゼ1(DUSP1)、造血細胞キナーゼ(HCK)、チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、エータポリペプチド(YWHAH)、ret原型癌遺伝子(RET)、チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、ゼータポリペプチド(YWHAZ)、チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、ベータポリペプチド(YWHAB)、肝癌膜貫通キナーゼ(HTK)、mapキナーゼキナーゼ6、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、触媒、アルファポリペプチド(PIK3CA)、サイクリン依存性キナーゼ阻害薬3(CDKN3)、ジアシルグリセロールキナーゼ、デルタ、130kd、タンパク質-チロシンホスファターゼ、非受容体型、13(PTPN13)、アベルソンマウス白血病ウィルス癌遺伝子相同体1(ABL1)、ジアシルグリセロールキナーゼ、アルファ(DAGK1)、集中接着キナーゼ2、上皮ジスコイジン領域受容体(EDDR1)、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、触媒、ガンマポリペプチド(PIK3CG)、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ調節サブユニット、(PIK3R1)、eph相同体キナーゼ-1(EHK1)、v-kitハーディツッカーマン4ネコ肉腫ウィルス癌遺伝子相同体(KIT)、線維芽成長因子受容体-3(FGFR3)、血管内皮成長因子c(VEGFC)、上皮成長因子受容体(EGFR)、癌遺伝子(TRK)、成長因子受容体結合タンパク質-7(GRB7)、ras p21タンパク質アクチベーター(RASA2)、met原型癌遺伝子(MET)、src様アダプター(SLA)、血管内皮成長因子(VEGF)、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)、神経成長因子受容体(NGFR)、血小板誘導成長因子受容体(PDGFR)、血小板誘導成長因子受容体ベータ(PDGFRB)、二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ2(DYRK2)、二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ3(DYRK3)、二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ4(DYRK4)、二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ1A(DYRK1A)、二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ1B(DYRK1B)、CDC様キナーゼ1(CLK1)、タンパク質チロシンキナーゼSTY、CDC様キナーゼ4(CLK4)、CDC様キナーゼ2(CLK2)又はCDC様キナーゼ3(CLK3)を含むが、それらに限定されないキナーゼの調節、例えば阻害に関連づけられる疾病又は傷害の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

#### 【 0 1 4 4 】

別の実施態様において、サイクリン依存性キナーゼ7(CDK7)、racセリン/トレオニンタンパク質キナーゼ、セリン-トレオニンタンパク質キナーゼn(PKN)、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ2(STK2)、ジッパータンパク質キナーゼ(ZPK)、タンパク質-チロシンキナーゼ(STY)、ブルートン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ(BTK)、mkn28キナーゼ、タンパク質キナーゼ、x結合(PRKX)、elk関連チロシンキナーゼ(ERK)、リボソームタンパク質s6キナーゼ、90kd、ポリペプチド3(RPS6KA3)、グリコゲン貯蔵症VIII、死亡関連タンパク質キナーゼ1(DAPK1)、pctaireタンパク質キナーゼ1(PCTK1)、タンパク質キナーゼ、インターフェロン誘発性二重標準rna(PRKR)、アクチビンa受容体、II型様キナーゼ1(ACVRLK1)、タンパク質キナーゼ、camp依存性、触媒、アルファ(PRKACA)、タンパク質キ



ナーゼ、 $\gamma$ -結合(PRKY)、Gタンパク質結合受容体キナーゼ2(GPRK21)、タンパク質キナーゼc、シート形(PRKCQ)、lim領域キナーゼ1(LIMK1)、ホスホグリセリン酸キナーゼ1(PGK1)、lim領域キナーゼ2(LIMK2)、c-junキナーゼ、アクチビンa受容体、II型様キナーゼ2(ACVRLK2)、ヤヌスキナーゼ1(JAK1)、elk1モチーフキナーゼ(EMK1)、雄性胚芽付随キナーゼ(MAK)、カゼインキナーゼ2、アルファ-ブライムサブユニット(CSNK2A2)、カゼインキナーゼ2、ベータポリペプチド(CSNK2B)、カゼインキナーゼ2、アルファ1ポリペプチド(CSNK2A1)、retプロト-癌遺伝子(RET)、造血前駆体キナーゼ1、保存ヘリックス・ループ・ヘリックス汎存性キナーゼ(CHUK)、カゼインキナーゼ1、デルタ(CSNK1D)、カゼインキナーゼ1、イプシロン(CSNK1E)、v-aktマウス胸腺腫ウィルス癌遺伝子相同体1(AKT1)、腫瘍タンパク質p53(TP53)、タンパク質ホスファターゼ1、調節(阻害薬)サブユニット2(PPP1R2)、癌遺伝子pim-1(PIM1)、形質転換成長因子ベータ受容体、II型(TGFBR2)、形質転換成長因子ベータ受容体、I型(TGFBR1)、v-rafマウス肉腫ウィルス癌遺伝子相同体b1(BRAF)、骨態様形性受容体II型(BMPR2)、v-rafマウス肉腫3611ウィルス癌遺伝子相同体1(ARAF1)、v-rafマウス肉腫3611ウィルス眼精相同体2(ARAF2)、タンパク質キナーゼC(PKC)、v-kitハーディツッカーマン4ネコ肉腫ウィルス癌遺伝子相同体(KIT)又はc-KIT受容体(KITR)を含むが、それらに限定されないセリン/トレオニンキナーゼ又は関連分子の調節、例えば阻害に関連づけられる疾病又は傷害の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

#### 【0145】

別の実施態様において、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ3(MAPK3)、p44erk1、p44mapk、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ3(MAPキナーゼ3;p44)、ERK1、PRKM3、P44ERK1、P44MAPK、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ1(MAPK1)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ1(MEK1)、MAP2K1タンパク質チロシンキナーゼERK2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ2、細胞外シグナル調節キナーゼ2、タンパク質チロシンキナーゼERK2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ2、細胞外シグナル調節キナーゼ2、ERK、p38、p40、p41、ERK2、ERT1、MAPK2、PRKM1、PRKM2、P42MAPK、p41mapk、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ7(MAPK7)、BMK1キナーゼ、細胞外シグナル調節キナーゼ5、BMK1、ERK4、ERK5、PRKM7、ネモ様キナーゼ(NLK)、マウスネモ様キナーゼの同様のオルトログ、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ8(MAPK8)、タンパク質キナーゼJNK1、JNK1ベータタンパク質キナーゼ、JNK1アルファタンパク質キナーゼ、c-Jun N-末端キナーゼ1、ストレス活性化タンパク質キナーゼJNK1、JNK、JNK1、PRKM8、SAPK1、JNK1A2、JNK21B1/2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ10(MAPK10)、c-Junキナーゼ3、JNK3アルファタンパク質キナーゼ、c-Jun N-末端キナーゼ3、ストレス活性化タンパク質キナーゼJNK3、応力活性化タンパク質キナーゼベータ、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ9(MAPK9)、MAPキナーゼ9、c-Junキナーゼ2、c-Jun N-末端キナーゼ2、ストレス活性化タンパク質キナーゼJNK2、JNK2、JNK2A、JNK2B、PRKM9、JNK-55、JNK2BETA、p54aSAPK、JNK2ALPHA、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ14(MAPK14)、p38MAPキナーゼ、MAPキナーゼMxi2、Csais結合タンパク質、MAX-相互作用タンパク質2、ストレス活性化タンパク質キナーゼ2A、p38マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ、サイトカイン抑制抗炎症薬結合タンパク質、RK、p38、EXIP、Mxi2、CSBPI、CSBP2、CSPBI、PRKM14、PRKM15、SAPK2A、p38ALPHA、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ11(MAPK11)、ストレス活性化タンパク質キナーゼ-2、ストレス活性化タンパク質キナーゼ-2b、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼp38-2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼp38beta、P38B、SAPK2、p38-2、PRKM11、SAPK2B、p38ベータ、P38BETA2、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ13(MAPK13)、ストレス活性化タンパク質キナーゼ4、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼp38デルタ、SAPK4、PRKM13、p38デルタ、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ12(MAPK12)、p38ガンマ、ストレス活性化タンパク質キナーゼ3、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ3、ERK3、ERK6、SAPK3、PRKM12、SAPK-3、P38GAMMA、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ6(MAPK6)、MAPキナーゼイソ型p97、マイトジェン活性化5タンパク質キナーゼ、マイトジェン活性化6タンパク質キナーゼ、細胞外シグナル調節キナーゼ3、細胞外シグナル調節キナーゼ、p97、ERK3、PRKM6、p97MAPK、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ4(MAP

10

20

30

40

50

K4)、Erk3-関連タンパク質キナーゼ、マイトジェン活性化4タンパク質キナーゼ(MAPキナーゼ4;p63)、PRKM4、p63MAPK、ERK3-RELATED又は細胞外シグナル調節キナーゼ8(ERK7)を含むが、それらに限定されないMAPキナーゼの調節、例えば阻害に関連づけられる疾病又は傷害の治療又は予防方法を本明細書に提示する。

#### 【0146】

より詳細には、本明細書に提示されている方法及び組成物によって治療又は予防できる癌及び関連疾患としては、急性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病及び骨髄異形成症候群(又は貧血、血小板減少、好中球減少、2血球減少又は汎血球減少のようなその症状)等の急性骨髄性白血病、難治性貧血(refractory anemia)(RA)、鉄芽球によるRA(RA with ringed sideroblasts)(RARS)、過剰芽球によるRA(RA with excess blasts)(RAEB)、形質転換RAEB(RAEB in transformation)(RAEB-T)、前白血病及び慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia)(CMML)、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性リンパ性白血病等の慢性白血病、毛様細胞白血病などの(但し、それらに限定されない)白血病;真性一次性赤血球増加;ホジキン病、非ホジキン病などの(但し、それらに限定されない)リンパ腫;くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、血漿細胞白血病、孤立性形質細胞腫及び骨髄外形質細胞腫などの(但し、それらに限定されない)多発性骨髄腫;ワルデンシュトレームマクログロブリン血症;有意性が未確定の単クローン性免疫グロブリン血症;良性単クローン性免疫グロブリン血症;H鎖病;骨肉腫(bone sarcoma)、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、巨細胞腫、骨の線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟組織肉腫、血管肉腫(血管肉皮腫)、線維肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫などの(但し、それらに限定されない)骨及び結合組織肉腫;膠腫、星状細胞腫、脳幹膠腫、脳室上皮腫、乏突起膠腫、非グリア腫、聴神経腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、原発性脳リンパ腫などの(但し、それらに限定されない)脳腫瘍;腺癌、小葉(小細胞)癌、管内癌、乳房髓様癌、乳房粘液癌、乳房管癌、乳頭性乳癌、原発性癌、パジェット病及び炎症性乳癌を含むが、それらに限定されない乳癌;褐色細胞腫及び副腎皮質癌などの(但し、それらに限定されない)副腎癌;乳頭性又は小胞性甲状腺癌、延髄性甲状腺癌及び未分化甲状腺癌などの(但し、それらに限定されない)甲状腺癌;インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫及びカルチノイド又は島細胞腫などの(但し、それらに限定されない)膵臓癌;クッシング病、プロラクチン分泌腫、先端巨大症及び尿崩症などの(但し、それらに限定されない)下垂体癌;虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫及び絨毛体黒色腫等の眼黒色腫並びに網膜芽腫などの(但し、それらに限定されない)眼癌;扁平上皮細胞癌、腺癌及び黒色腫などの腔癌;扁平上皮細胞癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫及びページェット病などの外陰癌;扁平上皮細胞癌及び腺癌などの(但し、それらに限定されない)子宮頸癌;子宮内膜癌及び子宮肉腫などの(但し、それらに限定されない)子宮癌;卵巢上皮癌、境界腫、胚細胞腫及び間質腫などの(但し、それらに限定されない)卵巢癌;扁平上皮癌、腺癌、アデノイド嚢胞癌、粘膜表皮癌、柱扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、いぼ状癌及び燕麦細胞(小細胞)癌などの(但し、それらに限定されない)食道癌;腺癌、肉芽腫(ポリープ)、破潰性癌、表層伸展性癌、散在性伸展性癌、悪性リンパ腫、脂肪性肉腫、線維肉腫及び癌肉腫などの(但し、それらに限定されない)胃癌;結腸癌;腎臓癌;肝細胞癌及び肝芽腫などの(但し、それらに限定されない)肝臓癌;腺癌などの(但し、それらに限定されない)胆嚢癌;乳頭状、結節性及び散在性胆管癌などの(但し、それらに限定されない)胆管癌;小細胞肺癌、扁平上皮細胞癌(扁平上皮癌)、腺癌、大細胞肺癌及び小細胞肺癌などの肺癌;胚腫、精上皮腫、未分化、古典的(典型的)、精母細胞、非細胞上皮、胎児性癌、奇形種、絨毛上皮腫(卵黄嚢腫)などの(但し、それらに限定されない)睾丸癌;腺癌、平滑筋肉腫及び横紋筋肉腫などの(但し、それらに限定されない)前立腺癌;ペナル癌;扁平上皮細胞癌などの(但し、それに限定されない)口腔癌;基底癌;腺癌、粘表皮癌及び腺様嚢胞癌などの(但し、それらに限定されない)唾液腺癌;扁平上皮癌及び疣状癌などの(但し、それらに限定されない)咽頭癌;基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び黒色腫、表層伸展性黒色腫、

10

20

30

40

50

結節性黒色腫、黒子性悪性黒色腫、末端性黒子性黒色腫などの(但し、それらに限定されない)皮膚癌;腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、移行上皮癌(腎盂及び/又は子宮)などの(但し、それらに限定されない)腎臓癌;ウィルムス腫瘍;移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、癌肉腫などの(但し、それらに限定されない)膀胱癌が挙げられるが、それらに限定されない。加えて、癌には、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮細胞肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮肉腫、嚢腺癌、気管支癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌及び乳頭状腺癌が挙げられる(当該障害の概要については、Fishmanら、1985、「医薬(Medicine)、第2版、J.B. Lippincott Co.、Philadelphia及びMurphyら、1997、「インフォームドデシジョン:癌診断、治療、及び回復の完全本(Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery)」、Viking Penguin、Penguin Books U.S. A., Inc.、United States of America参照)。

10

#### 【0147】

よって、本明細書に提示されている方法及び組成物は、扁平上皮細胞癌を含む膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺及び皮膚の癌腫;白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血系腫瘍;急性及び慢性骨髄性白血病並びに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血系腫瘍;線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉由来腫瘍;黒色腫、精上皮腫、奇形癌、神経芽腫及び膠腫を含む他の腫瘍;星状細胞腫、神経膠芽腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、膠腫及び神経鞘腫を含む中枢及び末梢神経系の腫瘍;固形腫瘍及び血液由来腫瘍;線維肉腫、横紋筋肉腫及び骨肉腫を含む間葉由来腫瘍;黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞癌及び奇形癌を含む他の腫瘍を含む(但し、それらに限定されない)様々な癌又は他の異常増殖疾患の治療又は予防にも有用である。アポトーシスの異常によって生じる癌も本明細書に開示されている方法及び組成物によって治療されることも考えられる。当該癌としては、濾胞性リンパ腫、p53変異による癌腫、乳房、前立腺及び卵巣のホルモン依存性腫瘍、並びに家族性腺癌ポリープ症及び脊髄異形成症候群などの癌前病変を挙げることができるが、それらに限定されない。具体的な実施態様において、卵巣、膀胱、乳房、結腸、肺、皮膚、脾臓又は子宮における悪性又は異常増殖変化(異形成及び異常形成などの)或いは過剰増殖疾患を治療又は予防する。他の具体的な実施態様において、肉腫、黒色腫又は白血病を治療又は予防する。

20

#### 【0148】

別の実施態様において、本明細書に提示されている方法及び組成物は、悪性疾患を治療するために骨髄移植を必要とする患者(例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、脊髄異形成症候群(「前白血病」)、モノソミー7症候群、非ホジキンリンパ腫、神経芽腫、脳腫瘍、多発性骨髄腫、睾丸胚細胞腫瘍、乳癌、肺癌、卵巣癌、黒色腫、膠腫、肉腫又は他の固形腫瘍の患者)、非悪性疾患を治療するために骨髄移植を必要とする患者(例えば、血液学的疾患、先天性免疫欠損、ムコ多糖症、リポイド症、骨粗鬆症、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、レッシュ-ナイハン症候群又は糖原病の患者)、化学療法又は放射線療法を受けている患者、化学療法又は放射線療法を受けようとしている患者、並びに化学療法又は放射線療法を既に受けた患者に対する投与にも有用である。

30

40

#### 【0149】

別の実施態様において、骨髄増殖性疾患又は脊髄異形成症候群の治療方法であって、それを必要とする患者に対して、アミノプリン化合物又はその組成物の有効量を投与することを含む方法を本明細書に提示する。一定の実施態様において、骨髄増殖性疾患は、真性多血球症;原発性血小板血症;慢性骨髄性白血病、急性又は慢性顆粒球性白血病;急性又は慢性骨髄単球性白血病、骨髄線維赤白血病;或いは特発性骨髄化生である。

#### 【0150】

別の実施態様において、イマチニブメシレート(STI-571又はGleevec(商標))治療薬などの他のキナーゼ阻害薬に耐性を有する癌又は腫瘍の治療方法であって、それを必要とする患者に対して、アミノプリン化合物又はその組成物の有効量を投与することを含む方法を

50

本明細書に提示する。特定の実施態様において、イマチニブメシレート(STI-571又はGleevec(商標))治療薬に耐性を有する胃腸間質腫瘍(GIST)、急性リンパ性白血病又は慢性骨髄性白血病を含むが、それらに限定されない白血病の治療方法であって、それを必要とする患者に対して、アミノプリン化合物又はその組成物の有効量を投与することを含む方法を本明細書に提示する。

#### 【0151】

一実施態様において、キナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路を調節することによって治療可能又は予防可能な疾患又は障害を治療又は予防するための方法であって、該治療又は予防を必要とする患者に対して、アミノプリン化合物の有効量を投与することを含む方法を本明細書に提示する。キナーゼ経路、一実施態様においてはJNK経路を調節、例えば、阻害することによって治療可能又は予防可能な具体的な疾患としては、リウマチ様関節炎;リウマチ様脊椎炎;骨関節炎;痛風;喘息、気管支炎;アレルギー性鼻炎;慢性閉塞性肺疾患;嚢胞性線維症;炎症性腸疾患;過敏性腸症候群;粘液性大腸炎;潰瘍性大腸炎;クローン病;ハンチングトン病;胃炎;食道炎;肝炎;膵炎;腎炎;多発性硬化症;紅斑性狼瘡;II型糖尿病;肥満;アテローム硬化症;血管形成後再狭窄;左心室肥大;心筋梗塞;卒中;心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓及び脳の虚血傷害;急性又は慢性臓器移植拒絶;移植用臓器の保存;臓器不全又は肢の欠損(例えば、虚血再灌流、外傷、全身傷害、自動車事故、挫傷又は移植不全によるものを含むが、それらに限定されない);移植片対宿主疾患;内毒素ショック;多発性臓器不全;乾癬;火、化学物質又は放射線の被曝による火傷;湿疹;皮膚炎;植皮;虚血;手術若しくは外傷(例えば、車両事故、射創又は肢挫傷)に伴う虚血状態;てんかん;アルツハイマー病;パーキンソン病;細菌又はウイルス感染に対する免疫応答;悪液質;血管形成性又は増殖性疾患;固形腫瘍;並びに結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、膵臓、脳、頭、首、胃、皮膚、腎臓、頸、血液、喉頭、食道、口、咽頭、膀胱、卵巣又は子宮等の様々な組織の癌が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0152】

##### (4.5. 医薬組成物及び投与経路)

アミノプリン化合物をカプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉剤、トローチ剤、丸剤、坐薬、注射剤、懸濁剤及びシロップ剤などの従来の製剤の形で患者に経口又は非経口投与することができる。賦形剤(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース又はデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム又はクエン酸カルシウム)、潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水珪酸、タルク又は硫酸ラウリルナトリウム)、香料(例えば、クエン酸、メントール、グリシン又はオレンジパウダー)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メチルパラベン又はプロピルパラベン)、安定剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム又は酢酸)、懸濁剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)及びベースワックス(例えば、ココアバター、白色ワセリン又はポリエチレングリコール)などの従来の有機又は無機添加剤を使用して、広く採用されている方法によって好適な製剤を調製することができる。医薬組成物におけるアミノプリン化合物の有効量は、所望の効果を発揮する量、例えば、経口投与及び非経口投与の双方について単位投与物中患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgであってもよい。

#### 【0153】

患者に投与するアミノプリン化合物の投与量は、極めて広範に変更可能であり、医療実務者の判断に委ねられ得る。概して、アミノプリン化合物を患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgの投与量で1日に1回から4回投与することができるが、

上記投与量を患者の年齢、体重及び医学的状態並びに投与のタイプに応じて適性に変更してもよい。一実施態様において、投与量は、患者の体重1kg当たり約0.01mgから患者の体重1kg当たり約5mg、患者の体重1kg当たり約0.05mgから患者の体重1kg当たり約1mg、患者の体重1kg当たり約0.1mgから患者の体重1kg当たり約0.75mg、又は患者の体重1kg当たり約0.25mgから患者の体重1kg当たり約0.5mgである。一実施態様において、1日当たり1回投与する。特定の場合において、アミノプリン化合物の投与量は、活性成分の溶解度、使用する製剤及び投与経路のような要因に依存することになる。

【0154】

別の実施態様において、疾患又は障害の治療又は予防方法であって、アミノプリン化合物の約0.375/日から約750mg/日、約0.75mg/日から約375mg/日、約3.75mg/日から約75mg/日、約7.5mg/日から約55mg/日又は約18mg/日から約37mg/日を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を本明細書に提示する。

10

【0155】

別の実施態様において、疾患又は障害の治療又は予防方法であって、アミノプリン化合物の約1mg/日から約1200mg/日、約10mg/日から約1200mg/日、約100mg/日から約1200mg/日、約400mg/日から約1200mg/日、約600mg/日から約1200mg/日、約400mg/日から約800mg/日又は約600mg/日から約800mg/日を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を本明細書に提示する。特定の実施態様において、本明細書に開示されている方法は、アミノプリン化合物の400mg/日、600mg/日又は800mg/日を、それを必要とする患者に投与することを含む。

20

【0156】

別の実施態様において、アミノプリン化合物の約1mgから200mg、約35mgから約1400mg、約125mgから約1000mg、約250mgから約1000mg又は約500mgから約1000mgを含む単位投与製剤を本明細書に提示する。

特定の実施態様において、アミノプリン化合物の約100mgから約400mgを含む単位投与製剤を本明細書に提示する。

別の実施態様において、アミノプリン化合物の1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg又は1400mgを含む単位投与製剤を本明細書に提示する。

【0157】

30

アミノプリン化合物を1日1回、2回、3回又は4回以上投与することができる。特定の実施態様において、600mg以下の投与量を1日1回投与し、600mgを超える投与量を前日投与量の半分に等しい量に分けて1日2回投与する。

アミノプリン化合物を便宜上経口投与することができる。一実施態様において、経口投与する場合は、アミノプリン化合物を食事及び水とともに投与する。別の実施態様において、アミノプリン化合物を水又はジュース(例えば、アップルジュース又はオレンジジュース)に分散させ、懸濁液として経口投与する。

【0158】

アミノプリン化合物を皮内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、静脈内投与、皮下投与、鼻内投与、硬膜外投与、舌下投与、脳内投与、腔内投与、経皮投与、直腸投与、粘膜投与、吸入による投与、又は耳、鼻、眼若しくは皮膚に対する局部投与によって投与することができる。投与の態様は、医療実務者の裁量に委ねられ、一部に医学的状態の部位に依存し得る。

40

【0159】

一実施態様において、さらなる担体、賦形剤又は媒体を伴わずにアミノプリン化合物を含むカプセル剤を本明細書に提示する。

別の実施態様において、アミノプリン化合物の治療有効量及び医薬として許容し得る担体又は媒体を含む組成物であって、医薬として許容し得る担体又は媒体は、賦形剤、希釈剤又はそれらの混合物を含むことができる組成物を本明細書に提示する。一実施態様において、該組成物は、医薬組成物である。

50

## 【0160】

該組成物は、錠剤、咀嚼性錠剤、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐薬及び懸濁剤等の形であり得る。単一の錠剤若しくはカプセル剤又は便利な容量の液体であってもよい投与単位における日投与量又は日投与量の便利な分量を含むように組成物を処方することができる。一実施態様において、液剤を塩化水素酸塩などの水溶性の塩から調製する。概して、いずれの組成物も医薬の化学における既知の方法に従って調製される。アミノプリン化合物を好適な担体又は希釈剤と混合し、混合物の適正量をカプセルに充填することによってカプセル剤を調製することができる。通常、担体及び希釈剤としては、多くの異なる種類のデンプン、粉末セルロース、特に結晶及び微結晶セルロース、フルクトース、マンニトール及びスクロース等の糖、小麦粉並びに同様の可食性粉末などの不活性の粉末物質が挙げられるが、それらに限定されない。

10

## 【0161】

錠剤を直接圧縮法によって、湿式造粒法によって、又は環式造粒法によって調製することができる。それらの製剤は、通常は、希釈剤、結合材、潤滑剤及び崩壊剤並びに化合物を組み込む。典型的な希釈剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸若しくは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩及び粉末糖が挙げられる。粉末セルロース誘導体も有用である。典型的な錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチン、並びにラクトース、フルクトース及びグルコース等の糖などの物質である。アカシア、アルギン酸塩、メチルセルロース及びポリビニルピロリドン等を含む天然及び合成ゴムも便利である。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及び蠟も結合剤として使用できる。

20

## 【0162】

錠剤又はパンチがダイに固着するのを防ぐために、潤滑剤が錠剤製剤に必要であり得る。潤滑剤をタルク、ステアリン酸マグネシウム及びカルシウム、ステアリン酸並びに水素化植物油のような易滑性固体から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤すると膨張して、錠剤を破壊し、化合物を放出する物質である。それらには、デンプン、粘土、セルロース、アルギン及びゴムが含まれる。より詳細には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、ウッドセルロース、粉末天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、ガーゴム、シトラスパルプ及びカルボキシメチルセルロースが含まれ、例えば並びに硫酸ラウリルナトリウムを使用することができる。錠剤に香料及びシール材としての糖、又は錠剤の溶解特性を改質するための膜形成保護剤を塗布することができる。例えば、製剤にマンニトールなどの物質を使用することによって、組成物を咀嚼性錠剤として処方することもできる。

30

## 【0163】

アミノプリン化合物を坐薬として投与することが望まれる場合は、典型的な基材を使用することができる。ココアバターは、蠟を添加することによって、その融点をわずかに上昇させるように改質することができる伝統的な坐薬基材である。特に、様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水和性坐薬基材が広く使用される。

## 【0164】

適正な処方によってアミノプリン化合物の効果を遅延又は長時間化することができる。例えば、アミノプリン化合物の徐々に溶解可能なペレットを錠剤又はカプセル剤に、或いは緩効性移植可能デバイスとして調製し、組み込むことができる。該技術は、いくつかの異なる溶解速度のペレットを製造し、カプセルにペレットの混合物を充填することをも含む。予測可能な時間にわたって溶解に抵抗する膜で錠剤又はカプセル剤を被覆することができる。アミノプリン化合物を血清に徐々に分散させる油性媒体又は乳化媒体に溶解又は懸濁させることによって、非経口製剤でも長時間作用させることが可能である。

40

## 【実施例】

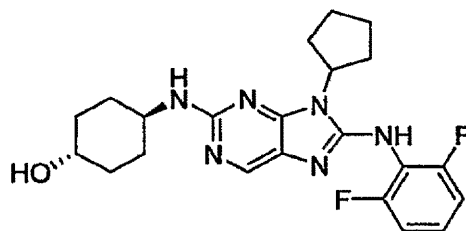
## 【0165】

## (5. 実施例)

以下の実施例は、限定するものでなく、例として示される。

50

実施例5.1. 4-({8-[(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキサン-1-オール  
【化 2 1】



10

## 【 0 1 6 6 】

1. (2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)シクロペンチルアミン  
2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(10.31mmol、2g)及びシクロペンチルアミン(10.31mmol、1.02mL)をTHF(60mL)に溶解させ、-78℃まで冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.31mmol、1.8mL)を一滴ずつ添加した。反応混合物を-78℃で約45分間撹拌した。冷却槽を除去し、反応混合物を室温で約16時間撹拌した。溶媒を除去した後、残渣をEtOAcに再溶解させ、水及び塩水で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル9:1)を用いて残渣を精製して、所望の生成物を得た(2.11g、収率84%)。ES-MS:242(M+1)。アミンの塩化水素塩を上記のシクロペンチルアミンの代わりに使用する場合は、2から3当量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタンを溶媒として使用する。

20

## 【 0 1 6 7 】

2. 4-({4-(シクロペンチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキサン-1-オール

(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)シクロペンチルアミン(6.18mmol、1.5g)及びトランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オール(7.42mmol、854mg mL)をDMF(18mL)に混入し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(7.42mmol、1.29mL)を添加した。反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1 n-ヘキサン/酢酸エチル7:3 酢酸エチル)を用いて残渣を精製して、所望の生成物を得た(1.75g、収率88%)。ES-MS:322(M+1)。アミンの塩化水素塩を上記のトランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オールの代わりに使用する場合は、2から3当量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン又は重炭酸ナトリウム及びテトラヒドロフラン又はアセトニトリルを溶媒として使用した。

30

## 【 0 1 6 8 】

3. 4-({5-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキサン-1-オール

4-({4-(シクロペンチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキサン-1-オール(2.18mmol、700mg)を20mLのEtOHに溶解させ、触媒としてPd/C(10%)を用いて1パールで一晩水素化した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させて、所望の生成物を得(635mg、収率100%)、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。ES-MS:292(M+1)。この反応を、以下の手順を用いて遂行することもできる。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(140.0mmol、14当量)を150mLの水に溶解させ、75mLのジオキサン及び7.5mLのNH<sub>4</sub>OH溶液を添加する。対応するニトロ化合物(10.0mmol、1当量)を添加し、反応混合物を12から72時間撹拌する。ジオキサンを蒸発させ、EtOAc又は塩水/THFを使用することによって生成物を抽出する。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、所望の生成物を得る。

40

## 【 0 1 6 9 】

4. 4-({8-[(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキサン-1-オール

4-({5-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)ピリミジン-2-イル}アミノ)トランス-シクロ

50

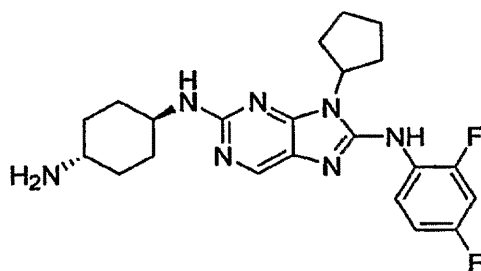
ヘキサン-1-オール(1.13mmol、330mg)をDMF(8.5mL)に溶解させ、2,6-ジフルオロフェニル-イソチオシアネート(1.13mmol、0.146mL)を添加した。反応混合物を室温で約90分間撹拌した。エタノール(2.5mL)を添加し、反応混合物さらに約30分間撹拌した。N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(3.40mmol、0.532mL)を添加し、反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1 酢酸エチル 1 %メタノール/酢酸エチル)を用いて残渣を精製して、所望の生成物を得た(222.5mg、収率46%)。ES-MS:429(M+1)。この工程において、テトラヒドロフランを溶媒として使用することもできる。

【0170】

実施例5.2. トランス-(4-アミノシクロヘキシル){8-[2,4-(ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミンの合成

10

【化22】



20

【0171】

1. トランス-(4-アミノシクロヘキシル){8-[2,4-(ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミン

N-[4-({8-[2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキシル](tert-ブトキシ)カルボキサミド(0.71mmol、375mg)をエタノール(6mL)に溶解させ、0℃まで冷却した。塩化アセチル(3mL)を一滴ずつ添加し、反応物を室温に戻し、一晩撹拌した。沈殿を濾別し、エチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、三塩化水素化塩として372mgを得た(収率98%)。ES-MS:428(M+1)。

【0172】

30

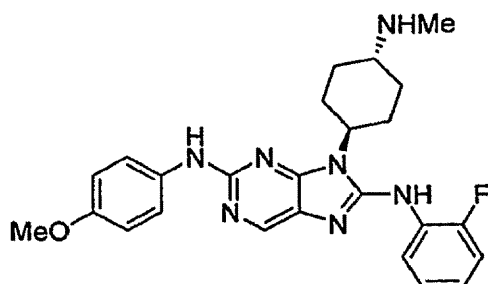
或いは、N-[4-({8-[2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-9-シクロペンチルプリン-2-イル}アミノ)トランス-シクロヘキシル](tert-ブトキシ)カルボキサミドを9mLの塩化メチレンに溶解させた後、2.25mLのTFAを添加することができる。反応混合物を約2時間撹拌する。溶媒を真空中で除去し、残渣を塩化メチレンに再溶解させ、水酸化アンモニウムで中和する。次いで、溶液を炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄する。有機層を分離し、水層を塩化メチレンでさらに抽出する。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、アミンを得る。

【0173】

実施例5.3. 8-(2-フルオロフェニルアミノ)-2-(4-メトキシフェニルアミノ)-9-(トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-9H-プリン

40

【化23】



50



## 【 0 1 7 4 】

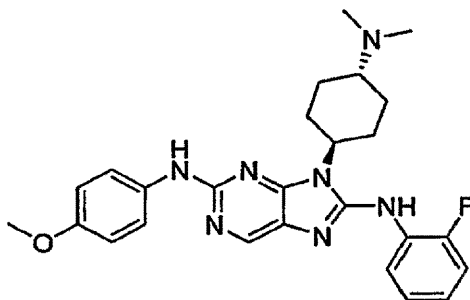
Boc保護アミン(481mg、0.88mmol)をTHF(6mL)に溶解させ、水素化アンモニウムリチウム(THF中1.0M溶液、2.64mL、2.64mmol)を添加した。反応混合物を約65℃で一晩加熱した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素のさらなる放出が観察されなくなるまで水を一滴ずつ加えて失活させた。沈殿を濾別し、酢酸エチルで徹底的に洗浄した。溶媒を真空中で除去し、半分取HPLC(30分間にわたる20%アセトニトリル/水(0.1%TFA) - 80%アセトニトリル/水(0.1%TFA))を用いて残渣を精製して、191mgの生成物を得た。

## 【 0 1 7 5 】

実施例5.4. 9-(トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-8-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-9H-プリン-9-イルの合成

10

## 【 化 2 4 】



20

## 【 0 1 7 6 】

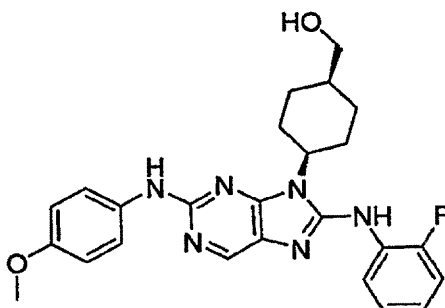
アミン(200mg、0.359mmol)をTHF/塩化メチレン1:1混合物(4mL)に溶解し、ホルムアミド(水中37%、53μL、0.718mmol)をTHF(1mL)に溶解させた溶液を一滴ずつ添加した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(761mg、3.59mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDMSO/メタノール(1:1混合物)に溶解させ、半分取HPLC(30分間にわたる20 - 70%アセトニトリル/水(0.1%TFA))によって精製した。生成物を含む留分を水酸化アンモニウムで失活させた。一晩放置した後、沈殿が形成し、それを濾過し、高真空下で乾燥させて、108mgのジメチルアミノ化合物を得た(収率63%)。

## 【 0 1 7 7 】

実施例5.5. (4-{8-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]プリン-9-イル}トランス-シクロヘキシル)メタン-1-オール-1-ールの合成

30

## 【 化 2 5 】



40

## 【 0 1 7 8 】

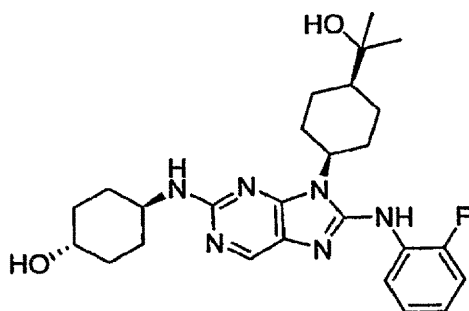
4-{8-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]プリン-9-イル}-トランス-シクロヘキサンカルボン酸エチル(0.28g、0.55mmol)を9mLのTHFに溶解させ、(窒素雰囲気下で)0℃まで冷却した。THF中1.0MのLiAlH<sub>4</sub>を一滴ずつ1.38mL添加した。LiAlH<sub>4</sub>を添加すると、溶液が濃い橙色に変化した。反応混合物を約5時間撹拌し、40mLの水を添加することによって失活させた。反応物を酢酸エチルで3回抽出した。有機物を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。次いで、逆相分取HPLC(30分間にわたる20~80%アセトニトリル/水(0.1%TFA))を用いて粗反応混合物を精製して

50

、TFA塩の中和後に0.126gの所望の反応物(収率50%)を得た。ES-MS:463(M+1)。

【0179】

実施例5.6. トランス-4-{8-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-9-[シス-4-(1-ヒドロキシ-イソプロピル)シクロヘキシル]プリン-2-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール  
【化26】



10

【0180】

シス-4-{8-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[トランス-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサンカルボン酸エチル(0.200g、0.4mmol)を4mLの乾燥THFに溶解させた。臭化メチルマグネシウム(0.6mL、ジエチルエーテル中3.0M溶液、4.0当量)を室温で一滴ずつ添加した。反応混合物は、淡黄色に変化し、それを室温で1時間攪拌した。LC-MSによって反応の完了を監視した。さらなる4当量のメチルマグネシウムグリニャール溶液を添加し、反応混合物を約30℃で一晩加熱した。

20

【0181】

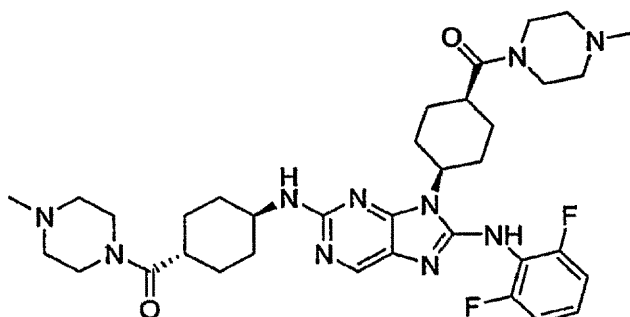
次いで、反応混合物を室温まで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液で徐々に失活させた。粗製物を酢酸エチルで抽出し、抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ジクロロメタン中1~4%(エタノール/水酸化アンモニウム:8:1)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、生成物を精製した。明桃色の固体として化合物を単離した(57mg、収率29%)。

【0182】

実施例5.7. シス-4-[8-[(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-トランス-({4-[(4-メチルピペラジニル)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)プリン-9-イルシクロヘキサンカルボン酸N-(4-メチルピペラジニル)アミドの合成

30

【化27】



40

【0183】

ジエステル(10.0mmol、1当量)を100mLのTHFに溶解させ、LiOH(200.0mmol、20当量)(1M水溶液として)を添加した。反応混合物を約60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、6NのHClを添加することによってpHを4に調整した。塩水を添加し、相を分離させた。水相をTHFで抽出し、一緒にした有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、所望の生成物を得た。

二酸(10.0mmol、1当量)、HOBT(20mmol、2当量)及びEDCI(24.0mmol、2.4当量)を100mLのDMF中で混合し、15分間攪拌した。アミン(24.0mmol、2.4当量)を添加し、反応混合物を一

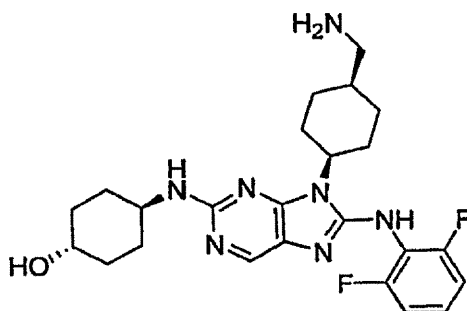
50

晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、HPLCを用いて残渣を精製した。

【0184】

実施例5.8. 4-({9-[シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]-8-{{2,6-ジフルオロフェニル}アミノ}プリン-2-イル}トランス-アミノ)シクロヘキサン-1-オール

【化28】



10

【0185】

1. シス-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸

シス-4-アミノシクロヘキシルカルボン酸(2.0g、13.96mmol)を40mLの1,4-ジオキサンに溶解させた。2当量のジ-tert-ブチル-ジカーボネート(6.094g、27.92mmol)を添加した後、3当量の重炭酸ナトリウム(4.06g、41.88mmol)を40mLの水に溶解させた。反応混合物を室温で約12時間撹拌した。反応の完了をLC-MSによって監視した。KHSO<sub>4</sub>飽和水溶液を、気体の放出が停止するまで一滴ずつ添加した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物をKHSO<sub>4</sub>飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、2.6gの生成物を得た。<sup>1</sup>H NMRによれば、生成物は純粋であり、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。ES-MS(m/z)244。

20

【0186】

2. シス-(tert-ブトキシ)-N-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルボキサミド

シス-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]シクロヘキサノカルボン酸(2.6g、10.68mmol)をTHF(20mL)に溶解させ、-10℃まで冷却した(氷MeOH)。N-メチルモルホリンを添加した後、クロロギ酸イソブチル(1.175mL、10.68mmol)を添加した。10分後、NaBH<sub>4</sub>を固体として1回で添加した(1.213g、32.06mmol)。反応混合物を0℃まで加温し、メタノールを一滴ずつ添加した(13.35mL)。30分後、反応物を5%水性KHSO<sub>4</sub>で失活させた。反応を完了するまでLC-MSで監視した。粗製物を酢酸エチルで抽出し、一緒にした抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。無色の油を得て、室温で徐々に固化させた。生成物及び純度をLC-MS及び<sup>1</sup>H NMRによって評価した。さらなる精製は不要であった。(定量的収率)ES-MS(m/z)230。

30

【0187】

3. シス-(tert-ブトキシ)-N-{4-[(1,3-ジオキソベンゾ[c]アゾリジン-2-イル)メチル]シクロヘキシル}カルボキサミド

シス-(tert-ブトキシ)-N-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルボキサミド(0.5g、2.18mmol)及び樹脂結合トリフェニルホスフィン(1.453g、4.36mmol、3mmol/g樹脂)を15mLの乾燥THFに懸濁させた。フタルイミドを5mLのTHFに添加した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)(0.858mL、4.36mmol)を添加した。反応物を室温で撹拌し、LC-MSによって監視した。室温で一晩撹拌した後、樹脂を濾過によって除去し、5mLのTHFで複数回洗浄した。洗浄液と一緒にした濾液を減圧下で濃縮した。ヘキサン中10%酢酸エチルを溶離剤として使用するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーを用いて、生成物を精製した。生成物を白色固体として単離した(0.486g、1.35mmol、収率62%)。ES-MS(m/z)359。

40

【0188】

4. シス-2-[(4-アミノシクロヘキシル)メチル]ベンゾ[c]アゾリジン-1,3-ジオン

シス-(tert-ブトキシ)-N-{4-[(1,3-ジオキソベンゾ[c]アゾリジン-2-イル)メチル]シクロヘキシル}カルボキサミド(0.486g、1.35mmol)をエタノール(5mL)に懸濁させ、塩化アセ

50

チル(1mL)と反応させた。反応混合物を室温で約4時間撹拌した。脱保護の完了をLC-MSによって監視した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を白色固体としてのそのHCl塩として単離し、さらに精製することなく、続く2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンへの添加に使用した。ES-MS( $m/z$ )259。

【0189】

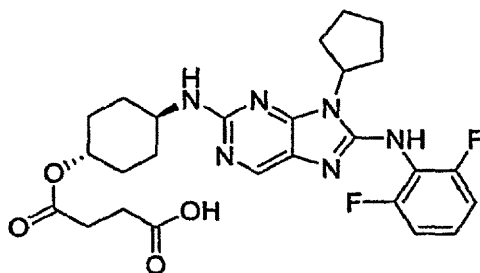
5. 4-({9-[シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]-8-{(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ}プリン-2-イル}トランス-アミノ)シクロヘキサン-1-オール

2-[(4-{8-[(2,6-ジフルオロメチル)アミノ]-2-[トランス-(ヒドロキシシクロヘキシル)-アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキシルメチル)ベンゾ[c]アゾリジン-1,3-ジオン(0.318g、0.52mmol)をエタノール(4.5mL)に溶解させ、ヒドラジン(42 $\mu$ L、2.4当量)と還流温度で約5時間反応させた。形成した白色沈殿を濾過によって除去した。沈殿の洗浄液と一緒にした濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中5~10%(エタノール/ $\text{NH}_4\text{OH}$ :8/1)を溶離剤として使用するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーを用いて、生成物を精製した。生成物を白色固体として単離した(198mg、収率80%)。

【0190】

実施例5.9. 3-((トランス-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9-シクロペンチル-9H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキシルオキシ)カルボニル)プロパン酸

【化29】



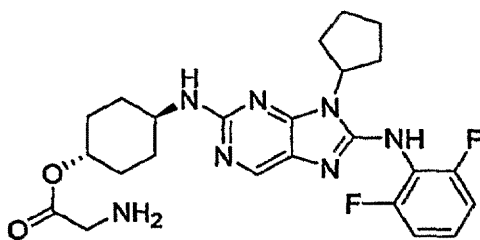
【0191】

トランス-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9-シクロペンチル-9H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキサノール(1mmol、1当量)及び無水コハク酸(10mmol、10当量)を25mLのピリジン中で混合し、室温で3日間撹拌した。混合物を50 で約10時間加熱し、続いて溶媒を蒸発させた。残渣をアセトン/MeOHから再結晶させて、所望の生成物を得た。

【0192】

実施例5.10. 2-アミノ酢酸トランス-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9-シクロペンチル-9H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキシルの合成

【化30】



【0193】

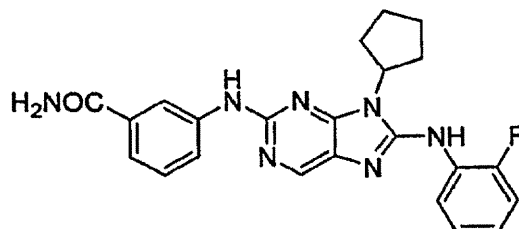
トランス-4-(8-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-9-シクロペンチル-9H-プリン-2-イルアミノ)シクロヘキサノール(1mmol、1当量)、DCC(2mmol、2当量)、BOC-グリシン(1.12mmol、1.12当量)及びDMAP(1.12mmol、1.12当量)を20mLのDCM中で混合し、室温で2日間撹拌した。水及びEtOAcを添加し、相を分離させ、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーを用いて残渣を精製して、所望のBoc保護生成物を得た。

Boc保護生成物(1mmol、1当量)を15mLのDCMに溶解させ、4mLのTFAを添加した。反応混合物を約1時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。EtOAc及び飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加し、相を分離させた。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー/HPLCを用いて残渣を精製して、所望の生成物を得た。

【0194】

実施例5.11. 3-(8-(2-フルオロフェニルアミノ)-9-シクロペンチル-9H-プリン-2-イルアミノ)ベンズアミドの合成

【化31】



10

【0195】

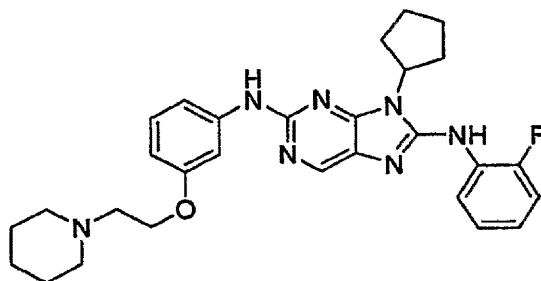
シアノ化合物(100mg、0.24mmol)をエタノール(1mL)に溶解させた冷却溶液(0℃)に対し、水酸化ナトリウム(18mg、0.46mmol)及び過酸化水素(30%、53μL、0.48mmol)を添加した。反応混合物を室温で約4時間攪拌した。LCMSによって出発材料のみ観察した。別の18mgの水酸化ナトリウム及び53μLの過酸化水素を添加し、反応混合物をさらに約8時間攪拌した。やはり出発材料のみ観察した。反応物を約4時間にわたって60℃まで加熱した。カルボン酸の痕跡とともに生成物形成を観察した。反応を6NのHClでpH=7まで失活させた。半分取逆相HPLC(30分間にわたる15%アセトニトリル/水(0.1%TFA)→80%アセトニトリル/水(0.1%TFA))を用いて、粗反応混合物を生成して、TFA塩の中和後に固体としての35mgのアミドを得た。LRMS (ES) m/e 432 [MH]<sup>+</sup>。

20

【0196】

実施例5.12. 2-((3-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)-9-シクロペンチル-8-((2-フルオロフェニル)アミノ)-9H-プリン-9H-プリンの合成

【化32】



30

【0197】

丸底フラスコにおいて、水酸化ナトリウム(0.585g、14.6mmol)を10mLの水に溶解させた。THF(20mL)、3-([4-(シクロペンチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イル]アミノ)フェノール(1.15g、3.66mmol)及び塩化水素塩化ピペリジルエチル(0.81g、4.39mmol)を添加した。反応混合物を約55℃で一晩加熱した。反応をLC-MSによって監視した、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、粗製物を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾固するまで蒸発させた。所望の生成物を固体として単離した(1.538g、収率98%)。ES-MS(m/z)427.3。

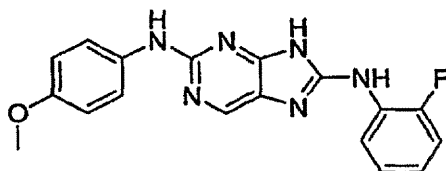
40

【0198】

実施例5.13. 8-((2-フルオロフェニル)アミノ)-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)-9H-プリン-9H-プリンの合成

50

## 【化 3 3】



## 【0199】

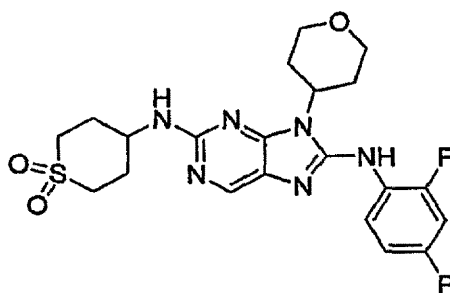
シアノエチル置換化合物(0.17mmol)をTHF:H<sub>2</sub>O(8:2、10mL)の混合物に溶解させ、水酸化リチウム(1.05mmol)を添加した。反応混合物を約50℃で72時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)又は逆相HPLCを用いて残渣を精製した。

10

## 【0200】

実施例5.14. 4-((9-(2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル)-8-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]プリン-2-イル)アミノ)チアン-1,1-ジオンの合成

## 【化 3 4】



20

## 【0201】

2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル[5-ニトロ-2-(チアン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]アミン

2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミン(3.14mmol、810.6mg、実施例5.1に記載の方法に従って2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン及び4-アミノテトラヒドロピランから得た)及び4-アミノテトラヒドロチオピラン(3.77mmol、441mg、PCT国際出願WO2002083642に記載の手順に従って得た)をDMF(20mL)に溶解させた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.77mmol、0.67mL)を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。DMFを真空中で除去し、粗製物を酢酸エチルとともに超音波処理した。沈殿を濾過して、表題の化合物を得た(992mg、収率93%)。ES-MS:340(M+1)。

30

## 【0202】

2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル[5-アミノ-2-(チアン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]アミン

実施例5.1、工程3に記載の手順に従って、触媒水素化により、2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル[5-ニトロ-2-(チアン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]アミン(2.63mmol、892mg)から表題の化合物(760mg、収率93%)を得た。ES-MS:310(M+1)。

40

[9-(2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-(チアン-4-イルアミノ)プリン-8-イル](2,4-ジフルオロフェニル)アミン

## 【0203】

実施例5.1、工程4に記載の手順に従って、2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル[5-アミノ-2-(チアン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]アミン(1.81mmol、560mg)及び2,4-ジフルオロフェニルイソチオシアネートから表題の化合物を得た(577.1mg、収率71%)。ES-MS:447(M+1)。

## 【0204】

4-((9-(2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル)-8-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]プリン-2-イル)アミノ)チアン-1,1-ジオン

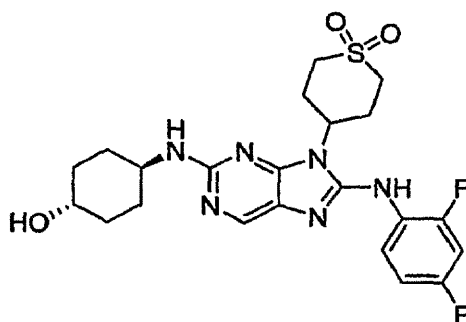
50

[9-(2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-(チアン-4-イルアミノ)プリン-8-イル](2,4-ジフルオロフェニル)アミン(1.2mmol、537mg)を塩化メチレン(15mL)に溶解させ、3-クロロペロキシ安息香酸(2.64mmol、591mg)を添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム(10mL)の飽和溶液で洗浄し、クロロホルム(3×15mL)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、10%メタノール/酢酸エチル)及び逆相HPLC(30分間にわたる20%アセトニトリル/水(0.1%TFA)から100%アセトニトリル/水(0.1%TFA))によって精製して、表題の化合物を得た(146mg、収率25%)。ES-MS:479(M+1)。

【0205】

実施例5.15. 4-{8-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-[(4-トランス-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]プリン-9-イル}チアン-1,1-ジオンの合成

【化35】



10

20

【0206】

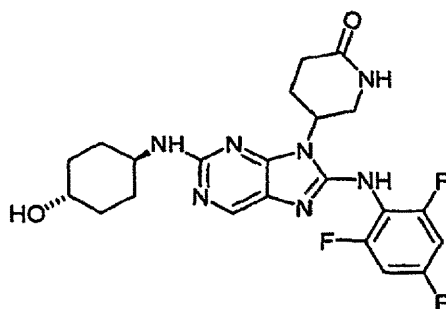
実施例5.1に記載の全体的な手順に従って、4-アミノテトラヒドロチオピラン(PCT国際出願WO2002083642)、トランス-4-アミノシクロヘキサノール及び2,4-ジフルオロフェニルイソチオシアネートから得た4-({8-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-9-チアン-4-イルプリン-2-イル}アミノ)-トランス-シクロヘキサン-1-オール(0.49mmol、225mg)を塩化メチレン(5mL)に溶解させ、3-クロロペロキシ安息香酸(1.08mmol、241mg)を添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液(5mL)で洗浄し、クロロホルム(3×10mL)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、酢酸エチル対2%メタノール/酢酸エチル)及び逆相HPLC(30分間にわたる20%アセトニトリル/水(0.1%TFA)対100%アセトニトリル/水(0.1%TFA))によって精製して、表題の化合物を得た(88.4mg、収率36%)。ES-MS:493(M+1)。

30

【0207】

実施例5.16.

【化36】



40

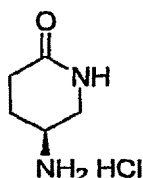
の合成に關与する構成単位

【0208】

塩酸(5S)-5-アミノピペリジン-2-オン

50

## 【化 3 7】



## 【 0 2 0 9 】

(2S)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-4-(メトキシカルボニル)ブタン酸

L-グルタミン酸5-メチルエステル(91.3mmol、14.7g)を、トリエチルアミン(274mmol、38mL)をDMF(350mL)に溶解させた溶液に添加した。ジ-t-ブチルジカーボネート(183mmol、40g)を添加し、反応物を50℃で1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1対酢酸エチル)によって精製して、表題の化合物を得た(20.36g、収率85%)。ES-MS:262(M+1)。

10

## 【 0 2 1 0 】

(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-5-ヒドロキシペンタン酸メチル

丸底フラスコにおいて、(2S)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-4-(メトキシカルボニル)ブタン酸(78mmol、20.36g)をTHF(300mL)に溶解させた。溶液を-10℃まで冷却し、N-メチルモルホリン(78mmol、8.58mL)及びクロロギ酸エチル(78mmol、7.48mL)を添加した後、水素化ホウ素ナトリウム(234mmol、8.85g)を添加した。反応物をこの温度で30分間攪拌し、次いで、水素の放出が観察されなくなるまで塩化アンモニウム飽和水溶液を徐々に添加することによって失活させた。次いで、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を蒸発させ、粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル1:1)によって精製して、表題の化合物を得た(11.68g、収率61%)。ES-MS:248(M+1)。

20

## 【 0 2 1 1 】

(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-5-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシ]ペンタン酸メチル

(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-5-ヒドロキシペンタン酸メチル(9.11mmol、2.25g)を30mLの塩化メチレンに溶解させ、塩化p-トルエンスルホニル(9.1mmol、1.7g)及びトリエチルアミン(27.33mmol、3.8mL)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、n-ヘキサン/酢酸エチル4:1対n-ヘキサン/酢酸エチル7:3)によって精製して、表題の化合物を得た(1.98g、収率54%)。ES-MS:402(M+1)。

30

## 【 0 2 1 2 】

(4S)-5-アジド-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタン酸メチル

(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-5-[(4-メチルフェニル)スルホニルオキシ]ペンタン酸メチル(4.93mmol、1.98g)をDMF(15mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(14.8mmol、0.961g)を添加した。反応物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、酢酸エチル)によって精製して、表題の化合物を得た(1.07g、収率80%)。ES-MS:273(M+1)。

40

## 【 0 2 1 3 】

N-((3S)-6-オキソ(3-ピペリジル))(tert-ブトキシ)カルボキサミド

(4S)-5-アジド-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタン酸メチル(3.9mmol、1.07g)をメタノール(10mL)に溶解させ、炭素上10%パラジウム(0.1g)を添加した。反応物を1気圧の水素下で一晩攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を真空中で除去して、表題の化合物を得た(0.83g、収率99%)。ES-MS:215(M+1)。

## 【 0 2 1 4 】

塩酸(5S)-5-アミノピペリジン-2-オン

N-((3S)-6-オキソ(3-ピペリジル))(tert-ブトキシ)カルボキサミド(3.9mmol、0.83g)を

50

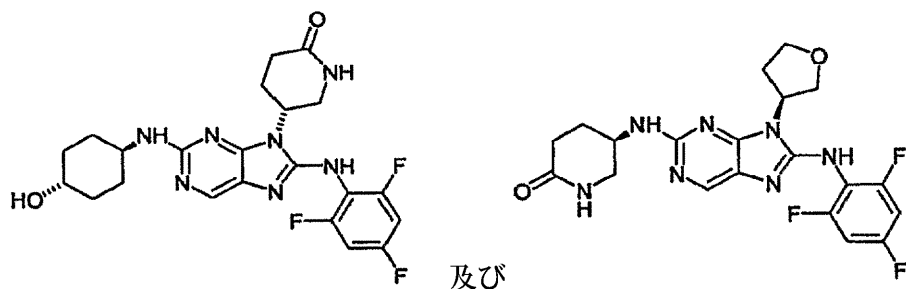


エタノール(10mL)に溶解させ、0℃まで冷却した。塩化アセチル(2mL)を添加し、反応物を室温に戻した。反応物を1時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去して、二塩酸塩として表題の化合物を得た(725mg、収率99%)。ES-MS:115(M+1)。

【0215】

実施例5.17.

【化38】



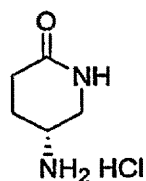
10

の合成に使用する構成単位

【0216】

塩酸(5R)-5-アミノピリジン-2-オン

【化39】



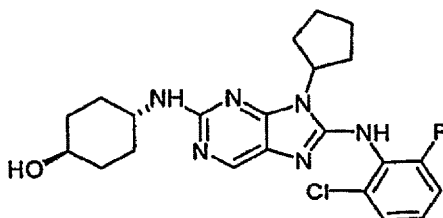
20

D-グルタミン酸5-メチルエステルから出発して、実施例5.15に記載したように表題の化合物を調製した。

【0217】

実施例5.18.

【化40】



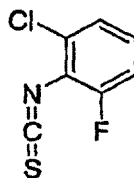
30

を合成するのに使用する構成単位

【0218】

6-クロロ-2-フルオロベンゼンイソチオシアネートの合成

【化41】



40

【0219】

2-クロロ-6-フルオロアニリン(767mg、5.29mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解さ

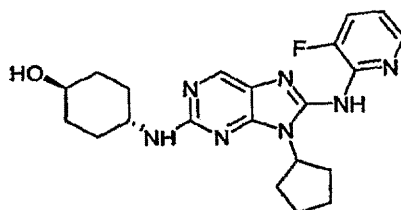
50

せた溶液を、ジ-2-ピリジルチオノカルボネート(2.46g、10.58mmol)のテトラヒドロフラン(7ml)溶液に室温で撹拌しながら一滴ずつ添加した。反応混合物を室温で60時間撹拌し、次いで溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、ペンタンを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(167mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19-7.23 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H)。

【0220】

実施例5.19.

【化42】



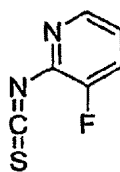
10

の合成に使用する構成単位

【0221】

3-フルオロピリジン-2-イソチオシアネートの合成

【化43】



20

【0222】

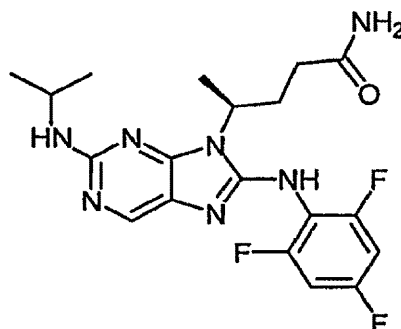
3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン(928mg、8.28mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解させた溶液を、チオホスゲン(1.9mL、24.83mmol)をジクロロメタン(6mL)に溶解させた溶液に0℃で撹拌しながら一滴ずつ添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応物をジクロロメタン及び重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈した。有機層を分離して、水溶液をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を一緒にして、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、ヘキサン中10%酢酸エチルを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(479mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22-8.23 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H)。

30

【0223】

実施例5.20.

【化44】



40

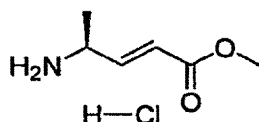
の合成に使用する構成単位

50

## 【 0 2 2 4 】

塩酸メチル(2E)(4S)-4-アミノペンタ-2-エノアートの合成

## 【 化 4 5 】



## 【 0 2 2 5 】

(2S)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

10

Boc-アラニン(20グラム、105.7mmol)をジクロロメタン(170ml)に溶解させた溶液に対して、HOBT(14.28g、105.7mmol)及び塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(10.31g、105.7mmol)を添加した。混合物を氷水浴で冷却し、次いでトリエチルアミン(30ml、211.4mmol)及び1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(21.81g、105.7mmol)を添加した。反応物を氷水浴で1時間攪拌し、次いで一晩かけて室温まで加温させた。次いで、粗製反応物を氷水浴で冷却し、沈殿を濾過した。次いで、得られた有機溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液(50mL)で2回洗浄し、10%クエン酸水溶液(50mL)で2回洗浄し、塩水で1回洗浄した。次いで、溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、ヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(20g、81%)。ES-MS(m/z)233.2[M+1]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 2 2 6 】

メチル(2E)(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタ-2-エノエート

(2S)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(13.05g、56.18mmol)をエチルエーテル(560mL)に溶解させた溶液を氷水浴で冷却し、次いで95%水素化アルミニウムリチウム(2.80g、70.23mmol)を添加した。反応物を室温で20分間攪拌し、次いで硫酸水素カリウム水溶液(300mL、0.33M)を添加した。得られた混合物をエチルエーテルで3回抽出した。一緒にした有機層を1N塩化水素で3回洗浄し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で3回洗浄し、塩水で1回洗浄した。次いで、溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた固体を無水テトラヒドロフラン(430mL)に溶解させ、次いで、既に室温で30分間攪拌した、ホスホノ酢酸トリメチル(27.3mL、168.5mmol)及び水素化ナトリウム(112mmol)を無水テトラヒドロフラン(130mL)に溶解させた低温溶液に添加した。反応物を氷水浴で5分間攪拌し、室温で20分間攪拌し、次いで水(500mL)を添加した。反応混合物を塩水及び酢酸エチルで希釈し、攪拌し、層を分離させた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、ヘキサン中0~30%酢酸エチルを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(8.85g、69%)。ES-MS(m/z)230.4[M+1]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 2 2 7 】

塩酸メチル(2E)(4S)-4-アミノペンタ-2-エノアート

40

メチル(2E)(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタ-2-エノエート(3.083g、13.45mmol)をジオキサン中4N塩化水素に溶解させた溶液を、室温で1時間攪拌した。揮発物を蒸発させて、表題の化合物を得た(2.2g、98%)。ES-MS(m/z)130.3[M+1]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 2 8 】

(4S)-4-({5-アミノ-2-[(メチルエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}アミノ)ペンタン酸メチル

塩酸メチル(2E)(4S)-4-アミノペンタ-2-エノアート(1.7g、10.31mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)に溶解させた溶液を、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(2.0g、10.31mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(3.6mL、20.6mmol)をテトラヒドロフラン(17mL)に溶解させ、-78℃に冷却した溶液に添加した。反応物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温で一

50

晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、ヘキサン中0~20%酢酸エチルを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、2.35gの白色固体を得た。その固体に無水N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)、ジイソプロピルエチルアミン(1.44mL、8.25mmol)及びイソプロピルアミン(0.70mL、8.25mmol)を添加した。混合物を室温で70時間撹拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を一緒にして、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた油に無水エタノール(50mL)及び炭素上10%パラジウム(200mg)を添加した。溶液をバルーンの水素ガスで処理し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(2.24g、77%)。ES-MS( $m/z$ )282[ $M+1$ ]<sup>+</sup>。

10

## 【0229】

(4S)-4-{2-[(メチルエチレン)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}ペンタンアミド

(4S)-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}ペンタン酸メチル(500mg、1.15mmol)を無水メタノール(25mL)に溶解させた-78

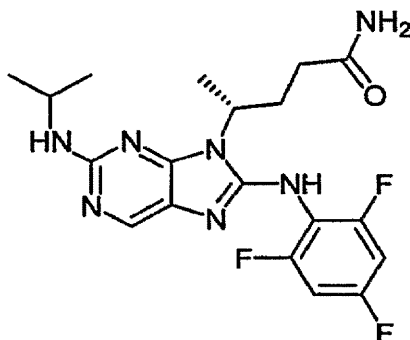
の溶液をアンモニアガスで飽和した。溶液を反応管に密封し、室温まで加温させた後、40で2日間加熱した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、ヘキサン中70~10%酢酸エチルを用いた順相シリカゲルカラムによるクロマトグラフィーによって精製した。清浄な生成物を含む留分を一緒にして、溶媒を蒸発させて、表題の化合物を得た(223mg、46%)。ES-MS( $m/z$ )422.3[ $M+1$ ]<sup>+</sup>。

20

## 【0230】

実施例5.21.

## 【化46】



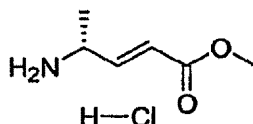
30

の合成に使用する構成単位

## 【0231】

塩酸メチル(2E)(4R)-4-アミノペンタ-2-エノアートの合成

## 【化47】



40

## 【0232】

(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

表題の化合物を**boc-D-アラニン**(20グラム、105.7mmol)により(2S)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミドとして調製して、表題の化合物を得た(21.7g、88%)。ES-MS( $m/z$ )233.2[ $M+1$ ]<sup>+</sup>。

## 【0233】

メチル(2E)(4R)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタ-2-エノアート

表題の化合物を(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロ

50

パンアミド(13.05グラム、56.18mmol)によりメチル(2E)(4S)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタ-2-エノアートとして調製して、表題の化合物を得た(10.2g、79%)。ES-MS(m/z)230[M+1]<sup>+</sup>。

【0234】

塩酸メチル(2E)(4i)-4-アミノペンタ-2-エノアート

メチル(2E)(4R)-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]ペンタ-2-エノアート(3.61g、15.75mmol)をジオキサン中4N塩化水素に溶解させた溶液を室温で1時間撹拌した。揮発物を蒸発させて、表題の化合物を得た(2.6g、98%)。ES-MS(m/z)130.3[M+1]<sup>+</sup>。

【0235】

(4R)-4-({5-アミノ-2-[(メチルエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}アミノ)ペンタン酸メチル

表題の化合物を塩酸メチル(2E)(4R)-4-アミノペンタ-2-エノアート(1.7g、10.31mmol)により(4S)-4-({5-アミノ-2-[(メチルエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}アミノ)ペンタン酸メチルとして調製して、表題の化合物を得た(2.17g、75%)。ES-MS(m/z)282[M+1]<sup>+</sup>。

【0236】

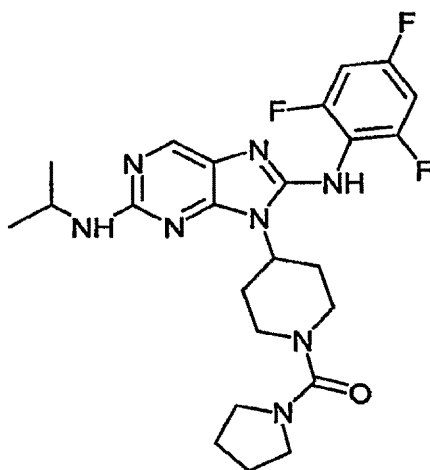
(4R)-4-{2-[(メチルエチレン)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}ペンタンアミド

表題の化合物を(4R)-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}ペンタン酸メチル(500mg、1.15mmol)により(4S)-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}ペンタンアミドとして調製して、表題の化合物を得た(273mg、57%)。ES-MS(m/z)422.3[M+1]<sup>+</sup>。

【0237】

実施例5.22.

【化48】

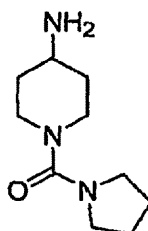


の合成に使用される構成単位

【0238】

4-アミノピペリジルピロリジニルケトンの合成

【化49】



10

20

30

40

50

## 【0239】

(tert-ブトキシ)-N-[1-(ピロリジニルカルボニル)(4-ピペリジル)]カルボキサミド

カルボニル塩化1-ピロリジン(1.10g、9.99mmol)を400mlのジクロロメタンにN<sub>2</sub>下で溶解させた。(tert-ブトキシ)-N-(4-ピペリジル)カルボキサミド(2.0g、9.99mmol)及びトリエチルアミン(1.40mL、9.99mmol)を添加し、反応混合物を3日間撹拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で失活させ、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、白色固体としての生成物を得た(2.63g、8.84mmol、89%)。

## 【0240】

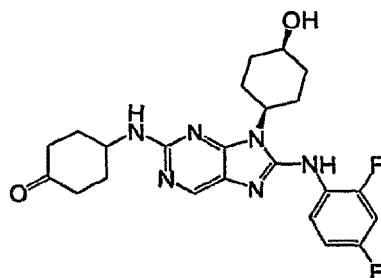
4-アミノピペリジルピロリジニルケトン

(tert-ブトキシ)-N-[1-(ピロリジニルカルボニル)(4-ピペリジル)]カルボキサミド(2.0g、6.73mmol)を40mLのジクロロメタンに溶解させ、トリフルオロ酢酸(15mL、201.94mmol)を添加した。反応混合物を4時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、単褐色の半固体として生成物を得て、それを次の工程にそのまま使用した(2.09g、6.73mmol、100%)。

## 【0241】

実施例5.23. 4-[(R)-8-(2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-9-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-7H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノンの合成

## 【化50】



20

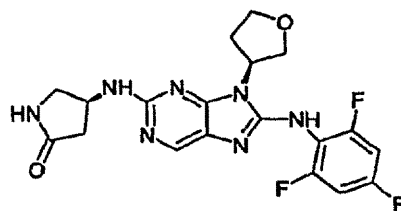
4-[(R)-8-(2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-2-(1,4-ジオキサ-スピロ[4,5]デカ-8-イルアミノ)-7H-プリン-9-イル]-シクロヘキサノール(0.62g、1.7mmol)をN<sub>2</sub>雰囲気下で25mLの塩化メチレンに溶解させた。次いで、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加漏斗により、滴加した。24時間撹拌した後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮した。飽和重炭酸ナトリウムを、得られた残渣にpH12まで添加した。次いで、クロロホルム(2×75mL)を使用して、塩基性の水層を抽出した。一緒にした有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、5~70%のCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Oを使用する39分間にわたる分取HPLC法で粗製物を精製した。分析HPLCにより純度が98%を超えた留分を一緒にして、濃縮した。1.75M炭酸カリウム(3×100mL)で生成物を洗浄することによって、余剰のトリフルオロ酢酸を除去した。次いで、有機層を乾固するまで真空下で濃縮して、白色微粉末として該ケトンを得た(0.015g、0.033mmol、12%)。LC-MS(m/z)457.1[M+1]<sup>+</sup>。

30

## 【0242】

実施例5.24.

## 【化51】



40

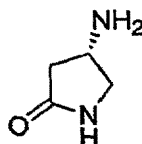
の合成に使用する構成単位

## 【0243】

(S)-(-)-4-アミノ-2-ピロリジノンの合成

50

## 【化 5 2】



## 【 0 2 4 4 】

(S)-(-)-4-アジド-2-ピロリジノン

(R)-(+)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジノン(25.0g、247mmol)をジクロロメタン(300mL)に溶解させた氷冷溶液に対して、トリエチルアミン(17.0g、168.7mmol)及び塩化メタンスルホン(21mL、272mmol)を一滴ずつ添加した。溶液を雰囲気温度で1時間攪拌した。反応をTLC(過マンガン酸染料を使用した100%酢酸エチル)によって監視した。次いで、溶液を減圧下で濃縮して、固体を得た。固体をDMF(300mL)で希釈した後、アジ化ナトリウム(48.24g、742mmol)を添加した。溶液を3時間にわたって60℃まで加熱した。反応をTLC(過マンガン酸染料を使用した100%酢酸エチル)によって監視した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー(50~80%酢酸塩/ヘキサン、続いて12%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、表題の化合物を得た(10.2g、32%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 4.43 (m, 1H) 3.71 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.29 (dd, 1H)

10

20

## 【 0 2 4 5 】

(S)-(-)-4-アミノ-2-ピロリジノン

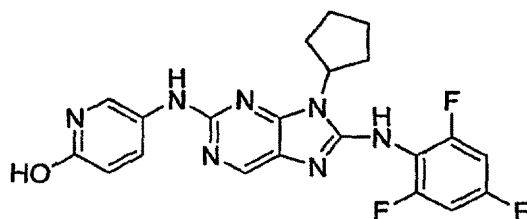
(S)-(-)-4-アジド-2-ピロリジノン(10.2g、80.8mmol)をTHF(450mL)に溶解させた溶液に対して、トリフェニルホスフィン結合樹脂(40.5g、3mmol comp/1.0g樹脂)を添加した。溶液を2時間にわたって60℃まで加熱した。溶液からの窒素ガスの放出が、反応進行の指標である。反応の完了をTLC及び過マンガン酸染料によって監視する。溶液をガラスフリットで濾過し、次いで、樹脂結合生成物を別の反応容器に加え、水(500mL)で希釈する。溶液を16時間にわたって70℃まで加熱した。溶液をガラスフリットで濾過し、水性濾液を減圧下で濃縮し、トルエン(3X)で処理して、真空により表題の化合物を得た(5.62g、62%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 3.68 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

30

## 【 0 2 4 6 】

実施例5.25. 5-[9-シクロペンチル-8-(2,4,6-トリフルオロフェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]ピリジン-2-オール

## 【化 5 3】



40

## 【 0 2 4 7 】

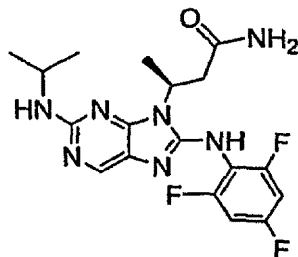
9-シクロペンチル-N2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-9H-プリン-2,8-ジアミン(0.350g、0.769mmol)を密閉管中で30%HBr/酢酸に溶解させ、16時間にわたって80℃まで加熱した。生成物をLC-MSによって確認した。溶液を1.75Mの炭酸カリウムと酢酸エチル(3X)の間で分離させた。有機物を一緒にして、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を分取HPLC(5~55%アセトニトリル/水、20mL/分)によって精製して、表題の化合物(0.212g、34%)を得た。ES-MS(m/z) 442 [M+1]<sup>+</sup>。融点257~260℃。

50

## 【 0 2 4 8 】

実施例5.26. (S)-3-[8-(2,4-トリフルオロ-フェニルアミノ)-2-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル]-ブチルアミドの合成に使用される構成単位

## 【 化 5 4 】



10

## 【 0 2 4 9 】

塩酸(S)-(-)-3-アミノブチルアミド

(3S)-3-[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸(2g、9.8mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解させた溶液に対して、HBTU(4.8g、12.7mmol)、塩化アンモニウム(2.6g、49mmol)を室温で添加した。反応混合物を0℃まで冷却しジイソプロピルエチルアミン(10.0g、78mmol)を添加した。氷水浴を除去し、褐色の混合物を窒素下で12時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解させた。有機相を炭酸ナトリウム(飽和)水溶液で洗浄した。有機相を塩水で乾燥させた後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて濾過した。有機相を濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン、続いて10%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、部分的に精製された留分を得て、それを一緒にして、次の反応に使用した。粗製アミドを10mL乾燥ジオキサンに溶解させ、氷/水浴で0℃まで冷却した。ジオキサン中4NのHCl溶液(12.2mL、アルドリッチ)を一滴ずつ添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、油状固体を得て、それをさらに精製せず、THF(5mL)に懸濁させた。ジイソプロピルエチルアミン(2.53g、19.6mmol)を添加して、スラリーを生成させた。

20

## 【 0 2 5 0 】

(S)-3-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ブチルアミド

2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(1.9g、9.8mmol)をオープン乾燥した100mL丸底フラスコに加え、THF(27mL)を添加して、溶液を得た。混合物を窒素雰囲気下で-78℃まで冷却し、スラリー(工程A)を一滴ずつ添加した。反応混合物を-78℃で30分間撹拌し、次いで3時間にわたって室温まで加温した。水(10mL)を混合物に添加し有機溶媒を真空中で除去した。水相を酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、得られた有機相を塩水で乾燥させた。有機相を濃縮して残渣とした。残渣の順相シリカゲルクロマトグラフィー(5~50%酢酸エチル/ヘキサン)によって、表題の化合物を得た(761mg、全30%)。ES-MS(m/z)260.0 [M+1]<sup>+</sup>。(S)-3-[8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-2-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル]-ブチルアミドを得るための標準的な手順に従って中間体を採用した。

30

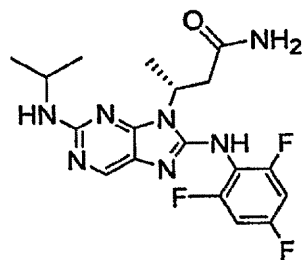
## 【 0 2 5 1 】

実施例5.27. (R)-3-[8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-2-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル]-ブチルアミドの合成に使用する構成単位

40



## 【化 5 5】



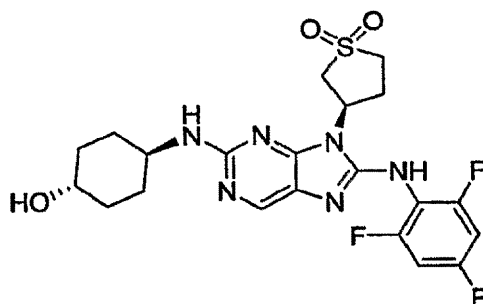
10

同様にして、(R)-3-(2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ブチルアミドを調製した(586mg、全体収率23%)。ES-MS( $m/z$ )260.0  $[M+1]^+$ 。(R)-3-[8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-2-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル]-ブチルアミドを得るための標準的な手順に従って中間体を採用した。

## 【0252】

実施例5.28. 4-[9-(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成に使用する構成単位

## 【化 5 6】



20

## 【0253】

30

塩酸(R)-テトラヒドロ-3-チオフェンアミンの調製

Dehmlow, E. Vら、Synthesis 1992、10、947~9に従って表題の化合物の合成を行った。通常の方法で塩酸アミンを採用して、4-[(R)-9-テトラヒドロ-チオフェン-3-イル-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]シクロヘキサノールを得た。

## 【0254】

4-[9-(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

4-[(R)-9-テトラヒドロ-チオフェン-3-イル-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]シクロヘキサノール(100mg、0.21mmol)をMeOH(1mL)に溶解させ、混合物を氷/水浴で0℃まで冷却した。オキソン(338mg、0.52mmol)を水(1mL)に溶解させ、溶液を0℃で激しく攪拌しながら先の混合物に滴加した。次いで、浴を除去し、濁った混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をジクロロメタン(100mL)に添加し、有機相を炭酸ナトリウム(水溶液)、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5~10%塩化メチレン/メタノール)で処理して、スルホンを得た(59mg、57%)。ES-MS( $m/z$ )497.0  $[M+1]^+$ 。

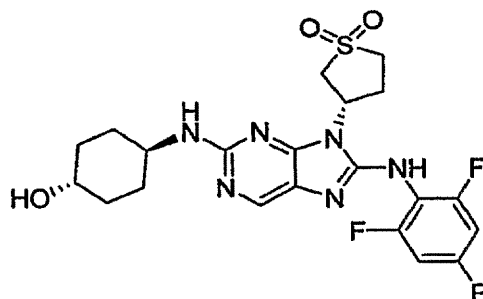
40

## 【0255】

実施例5.29. 4-[9-(S)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成に使用する構成単位

50

## 【化 5 7】



10

## 【 0 2 5 6 】

塩酸(S)-テトラヒドロ-3-チオフェンアミンの調製

Dehmlow, E. V.;Westerheide, R.;Synthesis 1992、10、947～9に従って表題の化合物の合成を行った。通常の方法で塩酸アミンを採用して、4-[(S)-9-テトラヒドロ-チオフェン-3-イル-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]シクロヘキサノールを得た。

## 【 0 2 5 7 】

4-[9-(S)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

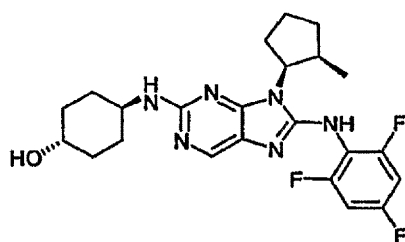
20

同様にしてスルホンの合成を行って、4-[9-(S)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ-シクロヘキサノールを得た(51mg、49%)。ES-MS(m/z)497.0 [M+1]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 8 】

実施例5.30.

## 【化 5 8】



30

の合成に使用する構成単位

## 【 0 2 5 9 】

4-[9-((1S,2R)-2-メチル-シクロペンチル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

シクロペンタンアミン、2-メチル-、塩酸塩、(1S,2R)-(9Cl)の調製

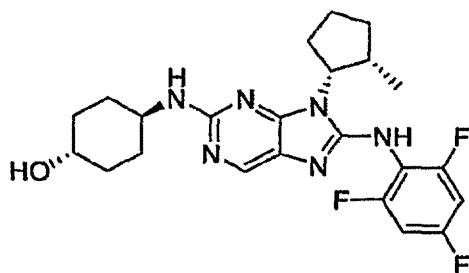
Wiehl, W.;Frahm, A. W.;Chemische Berichte 1986 119(8)、2668～77に従って表題の化合物の合成を行った。通常の方法で塩酸アミンを採用した。

40

## 【 0 2 6 0 】

実施例5.31. 4-[9-((1R,2S)-2-メチル-シクロペンチル)-8-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成に使用する構成単位

## 【化 5 9】



10

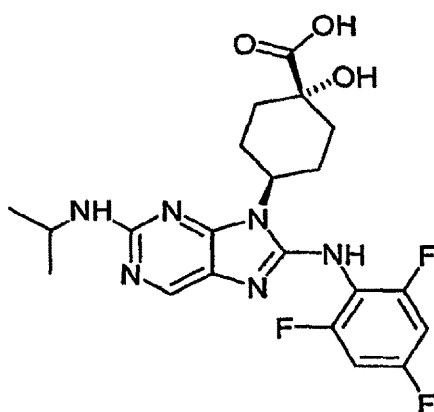
シクロペンタンアミン、2-メチル-、塩酸塩、(1R,2S)-(9Cl)の調製

Wiehl, W.;Frahm, A. W.;Chemische Berichte 1986 119(8)、2668～77に従って表題の化合物の合成を行った。通常の方法で塩酸アミンを採用した。

## 【0261】

実施例5.32.

## 【化 6 0】



20

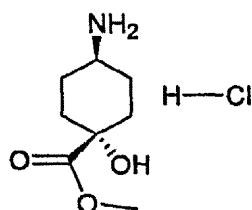
の合成に使用する構成単位

30

## 【0262】

塩酸4-アミノ-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルの合成

## 【化 6 1】



40

## 【0263】

((1S)-1-フェニルエチル)(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)アミン

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(10g、64.03mmol)を窒素雰囲気下で乾燥ジクロロエタン(300mL)に溶解させた。(1S)-1-フェニルエチルアミン(8.96mL、70.43mmol)を室温にてニートで添加した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(20.36g、96.04mmol)を少量ずつニートで添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。蒸留水(200mL)を添加することによって反応物を失活させた。相を分離させ、水相をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮した。(11.2g、収率67%)で良好な純度の黄色油を得た。M+1:262。

50

## 【0264】

N-((1S)-1-フェニルエチル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

((1S)-1-フェニルエチル)(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)アミン(11.2g、42.85 mmol)を室温でジクロロメタン(135mL)に溶解させた。溶液をピリジン(3.81mL、47.14mmol)及び無水トリフルオロ酢酸(7.15mL、51.42mmol)で処理した。反応物を週末にかけて室温で撹拌した。反応の完了をLC-MSによって確認した。反応物を飽和塩化アンモニウムで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機抽出物を濃縮して黄色油とした。粗製物をさらに精製することなく使用した。

## 【0265】

N-((1S)-1-フェニルエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-オキソシクロヘキシル)アセトアミド

N-((1S)-1-フェニルエチル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(15.31g、42.84mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解させた。溶液を30mLの3.0NのHCl水溶液で処理した。反応物を48時間にわたって50~60℃まで加熱した。反応物を室温まで冷却した。THFを減圧下で除去した。粗製物をジクロロメタンで抽出し、シリカゲルカラム(溶離剤:ヘキサン中15~20%酢酸エチル)によって精製した。生成物を黄色油として単離した(5.49g、収率41%)。M+1:314。

## 【0266】

N-((1S)-1-フェニルエチル)-N-[4-(1,1-ジメチル-1-シラエトキシ)-4-シアノシクロヘキシル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

N-((1S)-1-フェニルエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-オキソシクロヘキシル)アセトアミド(3.8g、12.13mmol)を30mLのジクロロメタンに溶解させた。ZnI<sub>2</sub>(0.774g、2.42mmol)を固体として室温で溶液に添加した後、塩化トリメチルシリル(3.25mL、24.25mmol)を添加した。反応混合物を還流温度まで加熱した。変化をLC-MSによって監視した。4時間後、加熱を停止し、溶媒を減圧下で除去した。50mLの乾燥ジエチルエーテルを添加した。得られた濁った懸濁物を乾固するまで蒸発させた。得られた橙色油を100mLのジエチルエーテルに再懸濁させた。少量の白色固体を濾過によって除去し、小容量のジエチルエーテルで洗浄した。一緒にした濾液を乾固するまで蒸発させ、残渣を高真空下に一晚維持した。生成物をさらに精製することなく使用した(5.64g)。M+1:413。

## 【0267】

4-[N-((1S)-1-フェニルエチル)-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

N-((1S)-1-フェニルエチル)-N-[4-(1,1-ジメチル-1-シラエトキシ)-4-シアノシクロヘキシル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(5.64g、13.67mmol)を15mLの濃縮塩酸に懸濁させた。反応物を室温で1.5日間撹拌して、濃い橙色の懸濁物を形成させた。固体を濾過によって回収し、温和な温度下で10mLのメタノールに溶解させ、水で徐々に沈殿させた(薄い色の固体が橙色の溶液から徐々に分離した)。母液を回収して濃縮し、沈殿条件を再現した。この単離工程で、<sup>1</sup>H及び<sup>19</sup>F NMRによって、全量2.6gの清浄な淡黄色の固体(53%)が得られた。M+1:359。

## 【0268】

塩酸シス-4-アミノ-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル

4-[N-((1S)-1-フェニルエチル)-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド(2.6g、7.25mmol)を30mLの濃塩酸に懸濁させ、反応混合物を6時間にわたって80℃まで加熱した(淡黄色溶液)。反応の完了をLC-MCで評価した。反応混合物を室温まで冷却し、40mLのメタノールを添加した。溶液を室温で36時間撹拌した。メタノールを減圧下で除去した。有機副産物をジエチルエーテルによる抽出によって除去した。水溶液を減圧下で濃縮し、残渣を一晚乾燥させた。塩酸シス-4-アミノ-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルを固体として単離し、さらに精製することなく使用した(定量的収率)。

10

20

30

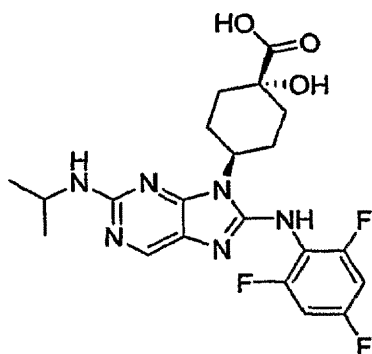
40

50

## 【 0 2 6 9 】

実施例5.33. 1-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサンカルボン酸の合成

## 【 化 6 2 】



10

## 【 0 2 7 0 】

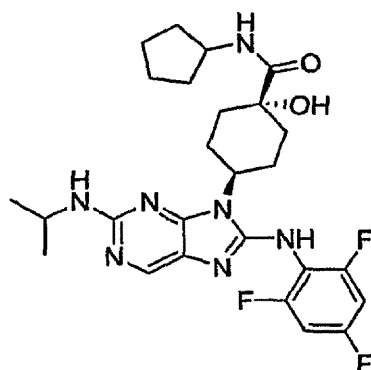
1-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサンカルボン酸メチル(1.858g、3.858mmol)を27mlの4.0N塩酸水溶液に溶解させた。反応混合物を24時間にわたって60℃まで加熱した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して油とし、分取HPLC(20~80%アセトニトリル-水、0.1%TFA)によって精製した。一緒にした留分からアセトニトリルを蒸発させ、濃水酸化アンモニウムで中和した後に生成物を白色固体として単離した(1.325g、収率73%)。

20

## 【 0 2 7 1 】

実施例5.34. N-シクロペンチル(1-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキシル)カルボキサミドに使用する構成単位

## 【 化 6 3 】



30

## 【 0 2 7 2 】

1-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサンカルボン酸(0.200g、0.4mmol)を4mLの乾燥THFに溶解させた。シクロペンチルアミン(0.079mL、0.8mmol)をニートで添加した後、ジイソプロピルアミン(0.105mL、0.6mmol)を添加した。ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム(BOP)を最後に室温で固体として一度に添加した(0.177g、0.4mmol)。反応が10分以内に完了したことをLC-MSによって確認した。DMFを減圧下で除去した。残渣を重炭酸塩飽和水溶液で粉砕した。得られたベージュ色の固体を濾過によって回収し、水で洗浄した。粗製物を高温のメタノール-水から再結晶させた。結晶を真空炉で乾燥させた(141mg、収率66%)。M+1:532。

40

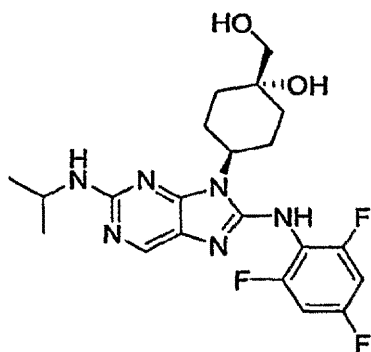
## 【 0 2 7 3 】

実施例5.35. 1-(ヒドロキシメチル)-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフ

50

ルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサン-1-オール)の合成に使用する構成単位

【化 6 4】



10

【 0 2 7 4】

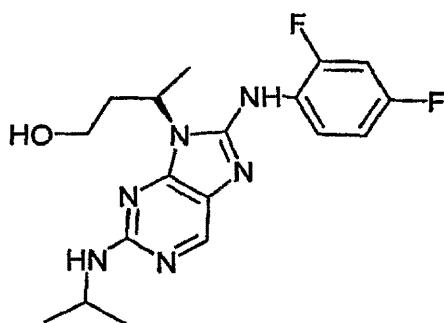
1-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルエチル)アミノ]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]プリン-9-イル}シクロヘキサンカルボン酸メチル(0.300g、0.6mmol)を3mLの乾燥メタノールに溶解させた。固体水素化ホウ素ナトリウム(0.300g、7.92mmol)を添加する前に溶液を0℃まで冷却した。低温での1時間後、反応物を室温まで加温し、一晚撹拌した。反応物を5mLの塩化アンモニウム飽和溶液で失活させた。粗製物をジクロロメタンで(4回)抽出した。生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中75%酢酸エチル)によって精製した後、半分取HPLCによって精製した。樹脂交換カラムを使用して留分を中和した。(0.101g、収率37%)。M+1:451。

20

【 0 2 7 5】

実施例5.36.

【化 6 5】



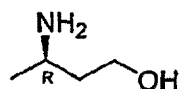
30

の合成に使用する構成単位

【 0 2 7 6】

(3R)-3-アミノブタノールの合成

【化 6 6】



40

【 0 2 7 7】

(3R)-3-{ベンジル[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}ブタン酸tert-ブチル

n-BuLi(29.5mL、473mmol)を、カニューレを介して、(R)-(N-ベンジル)[N-(1-フェニル)エチル]アミン(10.0g、47.3mmol)をTHF(75mL)に溶解させた溶液にN<sub>2</sub>下において0℃で添加した。反応物を20分間撹拌し、続いて-78℃まで冷却した。クロトン酸tert-ブチル(3.5g、24.6mmol)をTHF(30mL)に溶解させた溶液を20分間にわたって冷却反応混合物に添加した

50

。75分後、反応物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和水溶液で失活させ、次いで塩水を添加した。層を分離させ、水層を $\text{Et}_2\text{O}$ でさらに抽出した。有機物を一緒にし、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色粗製油とした。粗製物をヘキサン(100mL)に溶解させ、10%クエン酸水溶液( $3 \times 25\text{mL}$ )で洗浄した。有機物を蓄積させ、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6.2g(17.55mmol、37%)の表題の化合物を得た。

【0278】

(3R)-3-{ベンジル[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}ブタノール

(3R)-3-{ベンジル[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}ブタン酸tert-ブチル(6.2g、17.6mmol)をTHF(100mL)に溶解させた。1Lフラスコを $\text{N}_2$ でパージし、0℃まで冷却させた。水素化アルミニウムリチウム(2.7g、69.8mmol)を5分間にわたって徐々に添加した。反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで1時間にわたって60℃まで加熱した。反応物を室温まで冷却し、 $\text{Et}_2\text{O}$ (500mL)で希釈した。この溶液を、15分間にわたって添加したセライト: $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1:1)の混合物で失活させた、次いで、溶液を濾過し、母液を濃縮して、3.9g(13.8mmol、78%)の表題の化合物を得た。

10

【0279】

(3R)-3-アミノブタノール

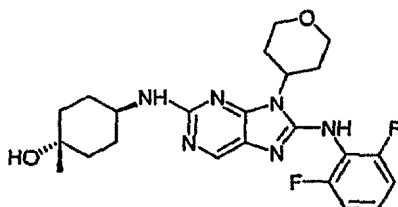
(3R)-3-{ベンジル[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}ブタノール(3.9g、13.8mmol)をメタノール(60mL)に溶解させた。パールマンズ触媒を反応物に添加し、続いてParr加振器上で $\text{H}_2$ により30psiまで加圧した。24時間後、反応物をセライトで濾過し、メタノール(150mL)でさらに洗浄した。この混合物を濃縮して、1.2g(13.4mmol)の表題の生成物を得た。

20

【0280】

実施例5.37.

【化67】



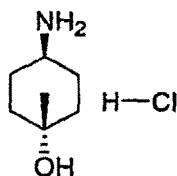
30

の合成に使用する構成単位

【0281】

トランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールの合成

【化68】



40

【0282】

トランス-4-ジベンジルアミノシクロヘキサノール

トランス-4-アミノシクロヘキサノール(7.90g、68.5mmol)をアセトニトリル(150mL)に溶解させた溶液に対して炭酸セシウム(51.4g、157.5mmol)及び臭化ベンジル(18.2g、143.8mmol)を添加した。溶液を雰囲気温度で16時間攪拌した。溶液をLC-MSによって完成し、混合物をフリットで濾過し、さらなるアセトニトリルで洗浄し、減圧下で濃縮した。固体を水とジクロロメタン(500mL)の間で分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、表題の化合物を得た(17.14g、85%)。ES-MS( $m/z$ )296.5 [ $M+1$ ] $^+$ 。

【0283】

50

## トランス-4-ジベンジルアミノシクロヘキサノン

ジクロロメタン(200mL中)塩化オキサリル(12.89g、101.1mmol)を-78℃まで冷却した。ジクロロメタン(25mL)中DMSO(14.5mL)を、発泡が停止するまで10分間にわたって添加漏斗で徐々に添加した。次いで、ジクロロメタン(150mL)中トランス-4-ジベンジルアミノシクロヘキサノール(17.14g、58.10mmol)を徐々に滴加した。次いで、30分後、トリエチルアミン(56mL)を一滴ずつ添加し、次いで溶液を雰囲気温度で撹拌した。反応物をTLCにより監視して、出発材料の消費を確認した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、水と酢酸エチルの間で分離させた。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題の化合物を得た(13.71g、81%)。ES-MS(m/z)294 [M+1]<sup>+</sup>。

10

## 【0284】

## トランス-4-ジベンジルアミノ-1-メチルシクロヘキサノール

トランス-4-ジベンジルアミノシクロヘキサノン(1.40g、4.77mmol)を0℃のTHF(40mL)に溶解させた溶液に対して、THFの3.0M臭化メチルマグネシウム溶液(6.36mL、19.1mmol)を一滴ずつ滴加した。溶液を雰囲気温度まで加温させ、16時間撹拌させた。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液で失活させ、水と酢酸エチルの間で(3回)分離させた。有機物を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題の化合物を得た(2.21g、17%)。ES-MS(m/z)310.6 [M+1]<sup>+</sup>。

20

## 【0285】

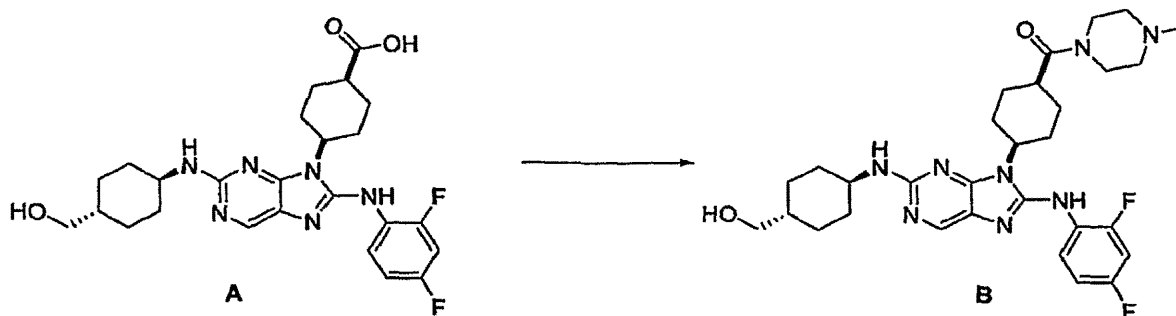
## トランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール

トランス-4-ジベンジルアミノ-1-メチルシクロヘキサノール(2.21g、7.15mmol)をエタノール(50mL)に溶解させた溶液に対して、水酸化パラジウム(0.663g、30重量%)を添加した。溶液を新鮮な水素ガスで洗浄し、雰囲気温度で16時間撹拌させた。出発材料の消費をLC-MSにより確認した。溶液をセライトで濾過し、さらなる酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題の化合物を得た(定量的)。ES-MS(m/z)130.4 [M+1]<sup>+</sup>。

## 【0286】

## 実施例5.38. アミドカップリング

## 【化69】



30

## 【0287】

上記のアミドカップリング反応を以下に記載の方法A~Cによって実施することができる。

40

## 方法A:HATU

0.164g(0.30mmol)の化合物Aを5mLのDMFに溶解させ、0.140g(1.2当量)のHATUを1回で添加した。反応物を窒素雰囲気下において室温で約0.5時間撹拌し、0.040g(1.2当量)のN-メチルピペラジンを添加し、一晩撹拌を続行した。15~40%の勾配アセトニトリル/水(0.1%TFA)を使用する分取クロマトグラフィーを用いて反応混合物を精製した。HPLCによって留分を分析した後、純粋な留分を一緒にし、濃縮してTFA塩とした。1NのHClを使用してTFAを交換し、エーテルを使用してTFAを抽出した(10×10mL)。水層が中和すると、遊離塩基が放出され、それを回収し、乾燥させて、0.020gの化合物Bを収率10%で得た。

50



## 【0288】

方法B:HATU/HBTU

化合物Aを10mlのDMF(0.1M)に溶解させた溶液を1.2当量のHATU又はHBTU(1.2mmol)で処理し、窒素雰囲気下において室温で約0.5時間撹拌し、1.2当量のN-メチルピペラジン(1.2mol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した後、分取クロマトグラフィーを用いて精製した。清浄な留分を一緒にし、濃縮してTFA塩とした。1NのHClを使用してTFAを交換し、TFAをエーテルで抽出した。最後に、水層の濃縮によりHCl塩を得た。

## 【0289】

方法C:HOBt/EDCI

10

化合物Aを10mlのDMF(0.1M)に溶解させた溶液を2.0当量のHOBt(2.0mmol)、2.4当量のEDCI(2.4mmol)、2.4当量のN-メチルピペラジン(2.4mmol)で処理し、窒素雰囲気下において室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した後、分取クロマトグラフィーを用いて精製した。清浄な留分を一緒にし、濃縮してTFA塩とした。1NのHClを使用してTFAを交換し、TFAをエーテルで抽出した。最後に、水層の濃縮によりHCl塩を得た。

アミノプリン化合物の調製に有用な一定の中間体及び反応物質を以下の実施例5.15から5.29に記載されているように調製することができる。

## 【0290】

実施例5.39. 電子欠乏アニリン

## 【化70】

20



クロロピリミジン化合物を酢酸に溶解させ、対応するアニリンを添加する。反応物を室温で一晩撹拌する。沈殿が形成するまで水を反応混合物に添加する。沈殿を濾別し、高真空下で乾燥させる。

## 【0291】

実施例5.40. アミンのアシル化/メシル化/クロロホルミル化

30

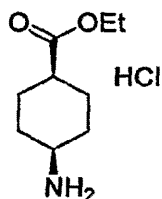
アミンを塩化メチレンに懸濁させ、トリエチルアミンを添加する。透明な溶液が得られるまで、混合物を室温で撹拌する。対応する塩化アシル、塩化メタンスルホニル又はクロロギ酸メチルを添加し、反応混合物を約2時間撹拌する。典型的には、モノ及びジアシル化化合物が得られる。半分取HPLCを用いた精製の後に、所望のモノアシル化生成物が純粋な形で得られる。

## 【0292】

実施例5.41. 塩酸シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル

## 【化71】

40



## 【0293】

19.3mLの濃塩酸(2.8当量)を、シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸(10g、69.83mmol)を無水エチルアルコール(250mL)に溶解させた溶液に添加した。混合物を約60℃で一晩撹拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を真空中で蒸発させた。次いで、粗製物をアセト

50

ニトリルに再溶解させ、超音波処理し、真空中で濃縮して固体とした。このアセトニトリル洗浄を3回繰り返して、11.5gの白色固体(収率96%)を得た。トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸を使用して、同じ手順に従って、塩酸トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルを調製することができる。

【0294】

実施例5.42. エステル加水分解(塩基性条件)

10当量のLiOHを1:1のTHF/H<sub>2</sub>Oに溶解させた溶液に適切なエステルを添加する。反応混合物を約60℃まで徐々に加熱し、一晩撹拌する。約12時間後、所望の化合物の存在をLC/MSにより確認する。反応混合物を濃縮し、1NのHClを一滴ずつ添加する。水層を2-ブタノン(3×100ml)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。MgSO<sub>4</sub>を濾別後、化合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー又は逆相HPLCを用いて精製する。

10

【0295】

実施例5.43. エステル加水分解(酸性条件)

カルボン酸エチルエステルを2Nの塩酸に溶解させる。得られた溶液を約75℃まで加熱し、約3時間撹拌する。室温まで冷却した後、過剰の水酸化アンモニウム水溶液を添加し、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣をエタノールで崩壊させた後、濾過し、対応するカルボン酸を得る。

【0296】

実施例5.44. カルボキサミドの形成

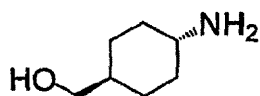
塩化オキサリールを、N<sub>2</sub>(g)雰囲気下で、適切なカルボン酸をDCMに溶解させた溶液に一滴ずつ添加する。次いで、DMFを溶液に添加し、発泡を確認する。約6時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM及びNH<sub>4</sub>OH(濃)を添加する。反応混合物をさらに約4時間撹拌してから濃縮し、逆相分取HPLC(20~80%アセトニトリル/水(0.1%TFA))により精製する。

20

【0297】

実施例5.45. トランス-(4-アミノシクロヘキシル)メタン-1-オール

【化72】



30

【0298】

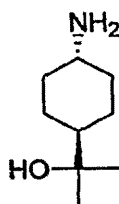
塩酸トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸(2.00g、14.3mmol)を、Red-Al(27.0g)の撹拌高温溶液(70~85℃)に対して少量ずつ添加し(半固体を形成させ)、加熱を一晩続行した。24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、NaOH(3.8g)をH<sub>2</sub>Oに溶解させた溶液(34ml)で処理した。添加後に、反応物を80℃まで徐々に加熱し、冷却した。トルエン層を分離し、水層をCHCl<sub>3</sub>(3×100ml)で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、純粋な白色固体として所望の化合物(1.81g、14.0mmol)を収率50%で得た。ES-MS: 130 (M+1)<sup>+</sup>。

【0299】

実施例5.46. トランス-2-(4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール

40

【化73】



【0300】

トランス-4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸フェニルメチル

50

トランス-4-アミノシクロヘキサancarボン酸(8g、55.97mmol)及び $K_2CO_3$ (23.4g)を112mLの $CH_3CN$ に含めた80℃の加熱混合物に対して、 $BnBr$ (23.3mL、195.5mmol)を70mLの $CH_3CN$ に溶解させた溶液を添加漏斗により一滴ずつ添加した。反応物を80℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濾過した。シス異性体の場合のように濾液に沈殿が形成しなかったため、濾液を濃縮して油とし、次の工程に移した(23.01g、収率99%)。

【0301】

トランス-2-{4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキシル}プロパン-2-オール

4-[ビスフェニルアミノ]シクロヘキサancarボン酸フェニルメチル(6g、14.50mmol)を460mLのTHFと混合し、 $N_2$ で洗浄し、0℃まで冷却した。臭化メチルマグネシウム(48ml、145.08mmol)を反応物に添加し、一晩撹拌させた。反応物を600mLの飽和 $NH_4Cl$ で失活させた。層を分離させ、有機物を飽和 $NaHCO_3$ 及び塩水(100mL)で洗浄した。有機物を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物を高真空中で一晩乾燥させて、3.89gの固体生成物を得た(収率80%)。

10

【0302】

トランス-2-(4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール

3.85gのトランス-2-{4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキシル}プロパン-2-オール(11.40mmol)を3.3gの20wt%水酸化パラジウムと混合し、100mLの無水エチルアルコールに溶解させた。混合物を $H_2$ で(4X)洗浄してから、 $H_2$ バルーンを反応物に挿入し、一晩撹拌させた。 $N_2$ を約20分間にわたって吹き込み、触媒を濾別した。反応物をメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、アセトニトリルに再溶解させ、超音波処理して、白色固体を生成させた。混合物を濾過し、0.67gの白色生成物を得た(収率37%)。

20

【0303】

実施例5.47. トランス-4-(N,N-ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール

磁気撹拌機、窒素導入口及び滴下漏斗が装備された1Lの丸底フラスコに塩酸トランス-4-アミノシクロヘキサノール(50.0g、0.33mol)、炭酸ナトリウム(139.9g、1.32mol)及び無水DMF(400mL)を充填した。撹拌を開始し、臭化ベンジル(82.3mL、0.69mol)を滴下漏斗により約15分間の時間にわたって添加した。臭化ベンジルの添加に伴ってわずかな発熱が観察された。反応物を雰囲気温度で約18時間撹拌させ、次いでLCMS分析のためのサンプルを採取した。LCMSは、この時点で出発材料の完全な変換を示していた。

30

【0304】

反応混合物を真空中で媒体フリットにより濾過して、塩を除去し、濾液を水(400mL)及びMTBE(400mL)で希釈した。混合物を分液漏斗にて撹拌し、次いで下部水層を排出させた。有機層をデカントし、次いで水層をMTBE(200mL)で抽出した。有機層を一緒にして、水(300mL)で2回抽出し、次いで飽和塩水(100mL)で抽出した。有機層を(硫酸ナトリウムで)乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体を得た。固体を真空中において50℃でさらに乾燥させた。乾燥固体に対してシクロヘキサン(400mL)を添加し、ほとんどの固体が溶解するまで混合物を80℃の水浴中で撹拌した。真空中でセライト及び溶融漏斗を使用して溶液を迅速に濾過した。得られたスラリーを煮沸するまで加熱して、固体を再溶解させ、徐々に冷却しながら撹拌した。白色微結晶をフリットで濾過し、次いで2分量のシクロヘキサン(50mL)で洗浄した。次いで、結晶を真空中にて60℃で約18時間乾燥させて、58.4g(60%)の純粋物質を得た。LPMS(ES)m/e 296.2[MH]<sup>+</sup>;HPLC(20分間にわたる5-70%アセトニトリル/水(0.1%TFA))RT=9.55分。

40

【0305】

実施例5.48. トランス-N,N-ジベンジル-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)シクロヘキサanミン

窒素洗浄された250mL丸底フラスコに油中35%水素化カリウム懸濁物(16.27g、142mmol)及びヘキサン(60mL)を充填した。混合物を迅速に撹拌し、次いで沈降させた。上澄みをシリンジで吸い出し、次いでトランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール(10.0g、33.9mmol)、塩酸1-(2-クロロエチル)ピペリジン(18.72g、101.7mmol)及びジオキサン(120mL)を添加し、混合物を雰囲気温度で撹拌した。反応混合物は、高濃度になる傾向がある。

50

水素の放出が止まると、混合物を約2時間にわたって90～100℃まで加熱し、次いで雰囲気温度まで冷却した。メタノール(20mL)を添加し、水素の放出が止まるまで混合物を撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を5%炭酸ナトリウム溶液(100mL)とジクロロメタン(200mL)の間で分離させた。層を分離させ、水層をジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機抽出物を一緒にして、(硫酸ナトリウムで)乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー処理(シリカゲル、330g、(98:2:0)から(92:8:2)のクロロホルム-エタノール-濃アンモニア溶液の勾配を用いる)して、4.7gの油(61%)を得た。LRMS(ES)m/e 407.3[MH]<sup>+</sup>;HPLC(20分間にわたる5～70%アセトニトリル/水(0.1%TFA))RT=9.23分。

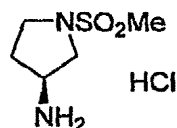
【0306】

実施例5.49. トランス-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)シクロヘキサンアミン  
トランス-N,N-ジベンジル-4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)シクロヘキサンアミン(4.7g、11.6mmol)、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(0.94g)及びメタノール(40mL)をセブタムシールドフラスコに充填した。反応混合物を雰囲気温度で18時間にわたってバルーン水素圧力下に配置し、その時点で、LCMSは、完全にジベンジル化して遊離アミンを形成したことを示していた。触媒を濾別し、濾液を減圧下で蒸発させて、2.42gの結晶物(93%)を得た。場合によっては、反応を完全に達成するために、さらなる分量の触媒(初期充填量の約50%)が必要であった。LRMS(ES)m/e 227.2 [MH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 3.51 (t, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.12 (m, 4H).

【0307】

実施例5.50. 塩酸1-メチルスルホニルピロリジン-3S-アミン

【化74】



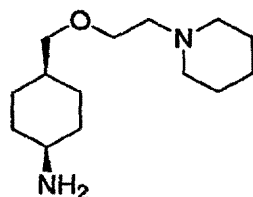
【0308】

(3S)-3-(tert-ブチルカルボニルアミノ)ピロリジン(10.0mmol、1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(25.0mmol、2.5当量)を20mlのDCMに溶解させた。塩化メタンスルホニル(10.0mmol、1当量)を一滴ずつ添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加した後、相を分離させ、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、所望の生成物を得た。この化合物を12mlのジオキサランに溶解させ、ジオキサラン中23mlの4NのHClを添加した。反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、さらにトルエンと共蒸発させて、所望の生成物を得た。この反応をR鏡像異性体で実施することもできる。

【0309】

実施例5.51. シス-4-[(2-ピペリジルエトキシ)メチル]シクロヘキシルアミン

【化75】



【0310】

シス-4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル

シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸(10.0g、67.48mmol)を140mLの乾燥アセトニトリルに溶解させた。固体炭酸カリウム(28.0g、202.6mmol)を添加した。懸濁物を約80℃ま

10

20

30

40

50

で加熱した。この溶液に対して、70mLのアセトニトリル中臭化ベンジル(28.09mL、236.2mmol)を添加漏斗により一滴ずつ添加した。反応混合物を窒素下に於て約80℃で約2時間撹拌し、次いで約40℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、懸濁物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー(余剰の臭化ベンジルを除去するための100%ヘキサンに続いてヘキサン中10%酢酸エチル)を用いて化合物を精製した。生成物を白色固体として単離した(14.35g、収率51%)。ES-MS(m/z)414。

【0311】

シス-4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキシル}メタン-1-オール

シス-4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸ベンジル(14.35g、34.70mmol)を乾燥THF(180mL)に溶解させた溶液を調製し、次いで-78℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウムの溶液(104.0mL、ジエチルエーテル中1.0M溶液)を一滴ずつ添加した。添加終了時に、反応温度を約-50℃(アセトニトリル/ドライアイス)まで上昇させ、その温度を約3時間維持した。反応の完了をLC-MSによって監視した。硫酸ナトリウム飽和水溶液を一滴ずつ添加することによって反応物を失活させた。次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(10mL)及びジエチルエーテル(50mL)を添加した。白色固体が形成し、それを濾過によって除去し、THFで洗浄した。有機相を分離し、減圧下で濃縮した。生成物を徐々に沈殿させることによって精製した。残渣を5mLのジエチルエーテルに溶解させ、溶液を50mLのヘキサンと重ねた。一晩拡散させた後に透明な大結晶を得た(7.279g、収率67%)。ES-MS(m/z)310。

【0312】

シス-N,N-ジベンジル-N-{4-[(2-ピペリジルエトキシ)メチル]シクロヘキシル}アミン

シス-4-[N,N-ジベンジルアミノ]シクロヘキシル}メタン-1-オール(2.851g、9.21mmol)及び塩酸(2-クロロエチル)ピペリジンを50mLのジオキサンに懸濁させた。水素化カリウム(3.16g、鉱油中35重量%)を20mLのジオキサンに一滴ずつ添加して懸濁させた。反応混合物を室温で約1時間撹拌した。次いで、反応混合物を約70℃まで加温させ、1当量の水素化カリウム(1.05g、鉱油中35重量%)を一滴ずつ添加した。その温度を約2時間維持した後、変換が完了した。反応物を室温まで冷却し、メタノールで失活させた。溶媒を減圧下で除去した。アセトニトリル(200mL)を添加し、濾過によって灰褐色の固体を除去した。ジクロロメタン中3%(エタノール/水酸化アンモニウム=8:1)を使用したシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって粗製物を精製した。真空下で固化する橙色の油として生成物を単離した(2.84g、収率72%)。ES-MS(m/z)421。

【0313】

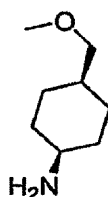
シス-4-[(2-ピペリジルエトキシ)メチル]シクロヘキシルアミン

シス-N,N-ジベンジル-N-{4-[(2-ピペリジルエトキシ)メチル]シクロヘキシル}アミン(2.84g、6.65mmol)を20mLのエタノールに溶解させた。水酸化パラジウム(20重量%)を(50mg)添加し、反応物を水素雰囲気下で一晩撹拌した。触媒を濾過によって除去し、小分量のエタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく使用した(定量的収率)。ES-MS(m/z)241。

【0314】

実施例5.52. シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシルアミン

【化76】



【0315】

シス-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸

シス-4-アミノシクロヘキシルカルボン酸(2.0g、13.96mmol)を40mLの1,4-ジオキサンに溶解させた。2当量のジ-tert-ブチル-ジカルボネート(6.094g、27.92mmol)を添加した後、40mLの水に溶解させた3当量の重炭酸ナトリウム(4.06g、41.88mmol)を添加した。反応混合物を室温で約12時間撹拌した。LC-MCによって反応の完了を監視した。気体の放出が止まるまでKHSO<sub>4</sub>飽和水溶液を一滴ずつ添加した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗製物を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物をKHSO<sub>4</sub>飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、2.6gの生成物を得た。<sup>1</sup>H NMRによれば、生成物は純粋であり、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。ES-MS(m/z)244。

#### 【0316】

シス-(tert-ブトキシ)-N-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルボキサミド

10

シス-4-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]シクロヘキサノール(2.6g、10.68mmol)をTHF(20mL)に溶解させ、(MeOH-氷で)-10℃まで冷却した。N-メチルモルホリンを添加した後、クロロギ酸イソブチル(1.175mL、10.68mmol)を添加した。10分後、NaBH<sub>4</sub>を固体として1度に添加した(1.213g、32.06mmol)。反応混合物を0℃まで加温し、メタノールを一滴ずつ添加した(13.35mL)。約30分後、反応物を5% KHSO<sub>4</sub>水溶液で失活させた。LC-MSによって監視した反応が完了した。粗製物を酢酸エチルで抽出し、一緒にした抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。無色の油を得て、室温で徐々に固化させた。生成物及び純度をLC-MS及び<sup>1</sup>H NMRによって評価した。さらなる精製を必要としなかった(定量的収率)。ES-MS(m/z)230。

#### 【0317】

20

シス-4-(メトキシメチル)シクロヘキシルアミン

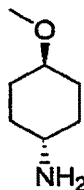
水素化ナトリウム(72mg、1.78mmol、鉱油中60重量%で懸濁)を10mLの分量のヘキサンで3回洗浄し、乾燥THF(12mL)に懸濁させた。懸濁物を0℃まで冷却した。この懸濁物にシス-(tert-ブトキシ)-N-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルボキサミド(0.273g、1.20mmol)及び15-クラウン-5(0.250mL、1.25mmol)を添加した。次いで、反応混合物を0℃で約30分間撹拌した。次いで、ヨウ化メチルを一滴ずつ添加した(75μL、1.20mmol)。室温で一晩撹拌した後も反応が完了しなかったため、混合物を0℃まで冷却し、100mgの水素化ナトリウム及び0.250mLの15-クラウン-5と反応させた。室温で約2時間後、反応が完了した。水を徐々に添加することによって反応物を失活させ、粗製物を酢酸エチルで抽出した。溶離剤としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用したシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製を行った。ES-MS(m/z)244。シス-(tert-ブトキシ)-N-[4-(メトキシメチル)シクロヘキシル]カルボキサミドをエタノール(5mL)に溶解させ、溶液を室温にて1mLの塩化アセチルで処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体をさらに精製することなく使用した(収率79%)。ES-MS(m/z)144。

30

#### 【0318】

実施例5.53. トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミン

#### 【化77】



40

#### 【0319】

トランス-(tert-ブトキシ)-N-(4-メトキシシクロヘキシル)カルボキサミド

水素化ナトリウム(鉱油中60%、278mg、6.96mmol)をTHF(5mL)に懸濁させ、0℃まで冷却した。トランス-tert-ブトキシ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボキサミド(1g、4.64mmol)及び15-クラウン-5(0.965mL、4.88mmol)を添加し、反応混合物を0℃で約30分間撹拌した。ヨードメタン(0.289mL、4.64mmol)を添加し、反応物を0℃で約1時間撹拌した後

50

、反応が完了したことがLCMSによって示された。反応物をメタノールで失活させ、溶媒を真空中で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、N-ヘキサン/酢酸エチル8:2)で精製して、642mgのメチルエーテルを得た。ES-MS:230(M+1)。

#### 【0320】

##### トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミン

トランス-(tert-ブトキシ)-N-(4-メトキシシクロヘキシル)カルボキサミド(642mg、2.80mmol)をエタノール(5mL)に溶解させ、0℃まで冷却した。塩化アセチル(1.5mL)を添加し、反応物を室温まで戻し、一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去して、塩酸塩として所望の生成物(458mg、定量的収率)を得た。ES-MS:130(M+1)。

以下の手順に従って、アミノプリン化合物をそれらの活性について検定した。

10

#### 【0321】

##### JNK1アッセイ

水中20mMのHEPES(pH7.6)、0.1mMのEDTA、2.5mMの塩化マグネシウム、0.004%のトリトンx100、2μg/mLロイペプチン、20mMのβ-グリセロールリン酸、0.1mMのバナジン酸ナトリウム及び2mMのDTTからなる20%DMSO/80%希釈緩衝剤中のアミノプリン化合物の10μLに対して、同じ希釈剤中の50ngのHis6-JNK1の30μLを添加する。混合物を室温で30分間ブレインキュベートする。水中20mMのHEPES(pH7.6)、50mMの塩化ナトリウム、0.1mMのEDTA、24mMの塩化マグネシウム、1mMのDTT、25mMのPNPP、0.05%のトリトンx100、11μMのATP及び0.5μCi  $^{-32}\text{P}$  ATPからなるアッセイ緩衝剤中10μgのGST-c-Jun(1~79)の60マイクロリットルを添加し、反応を室温で1時間進行させる。150μLの12.5%トリクロロ酢酸を添加することによってc-Junリン酸化を終了させる。30分後、沈殿をフィルタプレートに採取し、50μLのシンチレーション液で希釈し、計数器によって定量する。c-Junリン酸化が対照値の50%まで低下するアミノプリン化合物の濃度として $\text{IC}_{50}$ 値を計算する。一定の化合物は、このアッセイにおいて0.01~10μMの $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

20

#### 【0322】

##### JNK2アッセイ

水中20mMのHEPES(pH7.6)、0.1mMのEDTA、2.5mMの塩化マグネシウム、0.004%のトリトンx100、2μg/mLロイペプチン、20mMのβ-グリセロールリン酸、0.1mMのバナジン酸ナトリウム及び2mMのDTTからなる20%DMSO/80%希釈緩衝剤中のアミノプリン化合物の10μLに対して、同じ希釈剤中の50ngのHis6-JNK2の30μLを添加する。混合物を室温で30分間ブレインキュベートする。水中20mMのHEPES(pH7.6)、50mMの塩化ナトリウム、0.1mMのEDTA、24mMの塩化マグネシウム、1mMのDTT、25mMのPNPP、0.05%のトリトンx100、11μMのATP及び0.5μCi  $^{-32}\text{P}$  ATPからなるアッセイ緩衝剤中10μgのGST-c-Jun(1~79)の60マイクロリットルを添加し、反応を室温で1時間進行させる。150μLの12.5%トリクロロ酢酸を添加することによってc-Junリン酸化を終了させる。30分後、沈殿をフィルタプレートに採取し、50μLのシンチレーション液で希釈し、計数器によって定量する。c-Junリン酸化が対照値の50%まで低下するアミノプリン化合物の濃度として $\text{IC}_{50}$ 値を計算する。一定の化合物は、このアッセイにおいて0.01~10μMの $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

30

#### 【0323】

##### JNK3アッセイ

水中20mMのHEPES(pH7.6)、0.1mMのEDTA、2.5mMの塩化マグネシウム、0.004%のトリトンx100、2μg/mLロイペプチン、20mMのβ-グリセロールリン酸、0.1mMのバナジン酸ナトリウム及び2mMのDTTからなる20%DMSO/80%希釈緩衝剤中のアミノプリン化合物の10μLに対して、同じ希釈剤中の200ngのHis6-JNK3の30μLを添加する。混合物を室温で30分間ブレインキュベートする。水中20mMのHEPES(pH7.6)、50mMの塩化ナトリウム、0.1mMのEDTA、24mMの塩化マグネシウム、1mMのDTT、25mMのPNPP、0.05%のトリトンx100、11μMのATP及び0.5μCi  $^{-32}\text{P}$  ATPからなるアッセイ緩衝剤中10μgのGST-c-Jun(1~79)の60マイクロリットルを添加し、反応を室温で1時間進行させる。150μLの12.5%トリクロロ酢酸を添加することによってc-Junリン酸化を終了させる。30分後、沈殿をフィルタプレートに採取し、50μLのシンチレーション液で希釈し、計数器によって定量する。c-Junリン酸化が対照値の

40

50

50%まで低下するアミノプリン化合物の濃度として $IC_{50}$ 値を計算する。一定の化合物は、このアッセイにおいて $0.001 \sim 10 \mu M$ の $IC_{50}$ 値を有する。

【0324】

p38 アッセイ

p38 キナーゼアッセイを96ウェルプレート型において $100 \mu l$ の最終濃度で実施する。ATPを見かけの $K_m$ の3倍である $340 \mu M$ の最終濃度で使用する。キナーゼを希釈緩衝剤(20mMのHEPES(pH7.6)、0.1mMのEDTA、2.5mMの $MgCl_2$ 、0.004%(w/v)のトリトンX100、 $2 \mu g/ml$ のロイペプチン、20mMのリン酸B-グリセロール、0.1mMの $Na_3VO_4$ 、2mMのジチオスレイトール)で希釈し、基質溶液緩衝剤(20mMのHEPES(pH7.6)、50mMのNaCl、0.1mMのEDTA、2.5mMの $MgCl_2$ 、0.05%(w/v)のトリトンX100)で希釈されたMBPと前混合して、p38 に対して50ng/ウェル(7.8nM)及びMBPに対して $30 \mu g$ /ウェル( $16 \mu M$ 、 $2X K_m$ )の最終アッセイ濃度を得る。p38 /MBP混合物( $85 \mu l$ )を100%DMSOで希釈されたアミノプリン化合物( $5 \mu l$ )に添加して、5%(v/v)の最終DMSOアッセイ濃度を得る。酵素、基質及びアミノプリン化合物を室温で約15分間にわたって平衡させる。キナーゼ緩衝剤中(130mMの $MgCl_2$ 、6mMのジチオスレイトール、150mMのリン酸パラ-ニトロフェニル、 $100 \mu Ci/ml$  [ $^{33}P$ ]-ATP) $10 \mu l$ の10X ATPを添加することによって反応を開始する。反応を60分間進行させてから、トリクロロ酢酸によりタンパク質を沈殿させる(最終7.2%TCA)。TCAとともに30分間インキュベートした後、パッカードフィルタメートを使用して反応生成物をガラスマイクロフィルタ-96ウェルプレート(Millipore MAHF C1H60)に回収する。沈殿をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、MBPに組み込まれたリン酸塩の量を、パッカードトポカウンタ-NXTを使用したシンチレーション計数によって定量する。

【0325】

Jurkat T細胞IL-2生成アッセイ

Jurkat T細胞(クローンE6-1)を米国組織培養機関から購入し、2mM L-グルタミン(Media tech)を含むRPMI1640培地からなる成長培地に10%ウシ胎児血清(Hyclone)及びペニシリン/ストレプトマイシンとともに維持する。すべての細胞を95%空気及び5% $CO_2$ 中37 で培養する。細胞を $200 \mu L$ の培地に1ウェル当たり $0.2 \times 10^6$ 個の濃度で接種する。アミノプリン化合物ストック(20mM)を成長培地で希釈し、 $25 \mu L$ の容量で10x濃縮液として各ウェルに添加し、混合し、細胞とともに30分間プレインキュベートさせる。化合物媒体(ジメチルスルホキシド)をすべてのサンプルにおいて0.5%の最終濃度に維持する。30分後、細胞をPHA(酢酸ミリスチン酸ホルボール;最終濃度 $50 \mu g/mL$ )及びPHA(フィトヘマグルチニン;最終濃度 $2 \mu g/mL$ )で活性化させる。成長培地で構成され、ウェル当たり $25 \mu L$ の容量で添加された10x濃縮溶液としてPMA及びPHAを添加する。細胞プレートを10時間培養する、細胞を遠心によってペレット化し、培地を除去し、 $-20$  で保管する。培地アリコットを、製造元の説明書(Endogen)に従って、IL-2の存在についてサンドウィッチELISAによって分析する。IL-2生成が対照値の50%まで低下するアミノプリン化合物の濃度として $IC_{50}$ 値を計算する。一定の化合物は、このアッセイにおいて $0.01 \sim 10 \mu M$ の $IC_{50}$ 値を有する。

【0326】

ラットインビボLPS誘発TNF- 生成アッセイ

Charles River Laboratoriesから入手した生後7週間の雄のCDラットを使用前に1週間にわたって気候順化させる。短時間麻酔下で22ゲージのオーバー・ザ・ニードルカテーテルを側方の尾血管に経皮挿入する。 $0.05mg/kg$ のLPS(大腸菌055:BS)の注入の15から180分前に、尾血管カテーテルによる静脈内注入又は経口胃管栄養法によってラットにアミノプリン化合物を投与する。カテーテルを $2.5mL/kg$ の通常の注射可能生理食塩水で洗浄する。LPS攻撃の90分後に心臓穿刺により血液を回収する。リチウムヘパリン分離管を使用して血漿を調製し、分析するまで $-80$  で凍結させる。ラット特有のTNF- ELISAキット(Biosource)を使用して、TNF- レベルを測定する。TNF- 生成が対照値の50%まで低下するアミノプリン化合物の濃度として $ED_{50}$ 値を計算する。一定の化合物は、このアッセイにおいて $1 \sim 30mg/kg$ の $ED_{50}$ 値を有する。

【0327】



Abl LANCE HTRFチロシンキナーゼアッセイ

アッセイを実施する前日に、以下を調製する。

(1) 2mg/mlのBSA/0.4%Triton X100/50mM HEPES pH7.6(4 に維持);

(2) 説明書に従って $\text{nH}_2\text{O}$ で希釈したストレプトビジン-APC(PerkinElmer Life Sciences CRI 30-100)(4 に維持、最大2週間まで);

(3)  $\text{nH}_2\text{O}$ で希釈したチロシンキナーゼピオチニル化ペプチド基質2(Pierce 29914)(4 に維持);

(4) DMSOによるアミノプリン化合物希釈液。

アッセイを実施する日に以下の混合物を調製する。

【0328】

(5) 2mMのDTT/50mMのHEPES pH7.6;

(6) バックグラウンド対照用2mMのスタウロスポリン及びDMSOによる規準対照用1:3順次希釈液

(7) 以下のように調製される2mg/mlのBSA/0.2%トリトンX100/50mM HEPES pH7.6中LANCE混合物:250nMストレプトビジン-APC(PerkinElmer Life Sciences CRI 30~100)、250nMチロシンキナーゼピオチニル化ペプチド基質2(Pierce 29914)及び250ng/mlのEu抗ホスホチロシン(PerkinElmer Life Sciences AD0066);

(8) 以下のように調製されるキナーゼ/検出混合物:18.7ng/ml Abl(Calbiochem 102555)、5.9mMの $\text{MgCl}_2$ 、及び(7)による58.8%LANCE混合物、2mM DTT/50mM HEPES pH7.6により最終容量とする;

(9) 2mM DTT/25mM HEPES pH7.4中240  $\mu\text{M}$  ATP。

【0329】

ブラック384ウェルマイクロタイタプレート(Corning 3710)に対して、2.5  $\mu\text{l}$ /ウェルの化合物希釈液/DMSO及び42.5  $\mu\text{l}$ /ウェルのキナーゼ/検出混合物を添加する。プレートを加振器上で5分間インキュベートした後、室温で10分間の静的インキュベートを行う。

5  $\mu\text{l}$ /ウェルのATPをプレートに加え、プレートを加振器上で5分間インキュベートした後、室温で55分間の静的インキュベートを行う。

30  $\mu\text{l}$ /ウェルの16.7mM EDTAをプレートに加え、プレートを加振器上で少なくとも2分間インキュベートした後、室温で30分間の静的インキュベートを行う。次いで、プレートをパッカーDFュージョン測定器で読み取る(TR-FRET)。

一定の化合物は、このアッセイにおいて0.01~10  $\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

【0330】

K562細胞に対するアラマーブルーアッセイ

慢性骨髄性白血病K562を10%熱不活性化FBS及び1%ペニシリン-ストレプトマイシンでRPMI 1640にルーチンのように維持する。細胞増殖アッセイでは、K562細胞を96ウェル丸底プレートに接種する。接種の当日に細胞をアミノプリン化合物で処理する。投与量応答実験では、アミノプリン化合物の30mM溶液を希釈して、30  $\mu\text{M}$ 、3  $\mu\text{M}$ 、0.3  $\mu\text{M}$ 、0.03  $\mu\text{M}$ 及び0.003  $\mu\text{M}$ の最終濃度を得る。最終のDMSO濃度は、各ウェルにおいて0.2%である。アミノプリン化合物とともに72時間インキュベートした後、アラマーブルーを使用して、細胞数を定量する。一定の化合物は、このアッセイにおいて0.1~10  $\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

【0331】

本明細書に開示された実施態様は、開示された実施態様のいくつかの態様の例示を目的とする実施例に開示された具体的な実施態様によって範囲を限定されず、機能的に同等のあらゆる実施態様が本開示に包括される。実際、本明細書に開示された実施態様の様々な変更が、本明細書に示され、記載されたものに追加され、当業者にとって明らかになり、添付の請求項の範囲内に含まれることを意図する。

その開示全体が参照により本明細書に組み込まれているいくつかの参考文献を引用した。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/010258

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/52 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/076595 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC [US]; ALBERS RONALD [US]; AYALA LETICIA [US] 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1,34,42	2,11
<input 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 document 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 12 September 2007		Date of mailing of the international search report 02/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cattell, James

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/010258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006076595 A1	20-07-2006	AU 2006204792 A1	20-07-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)		A 6 1 K 31/52	
C 0 7 D 473/32 (2006.01)		C 0 7 D 473/32	

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

- (72)発明者 レチシア アヤラ  
アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州 サン カルロス ホルルレイ ストリート 1 3  
2 2 # 5
- (72)発明者 ステベン エス . クラレエン  
アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォルニア州 サン ディエゴ リクフモンド スト . 3 9 8  
9 アプト . # 1 0 2
- (72)発明者 マリア メルセデス デルガド メデロス  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ エムブリ ポイント 7 8 4  
2
- (72)発明者 ロベルト ヒルグラフ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ クオムパスス ポイント ド  
ライブ ノルトフ 1 1 5 6 8 アプト . 5 4
- (72)発明者 サイエエ ジー . ヘグデ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サン ディエゴ クアミニト ブラザ セント  
ロ 8 8 8 9 # 7 3 1 8
- (72)発明者 ケビン フウグヘス  
アメリカ合衆国 7 8 2 5 1 テキサス州 サン アントニオ アンスレイ ベンド ドライブ  
8 8 1 0
- (72)発明者 アダム コイス  
アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州 ポワイ スムメル サゲ ロード 1 5 6 4 4
- (72)発明者 ベロニクエ ブランテビン クレニトスクイ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ アロンダ コウルト 1 1 0  
4 5
- (72)発明者 メグ ムクカルリクク  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ カルメル クレエク ルド .  
1 1 2 3 8
- (72)発明者 リサ ナドルンイ  
アメリカ合衆国 9 2 1 0 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ レランド ストリート 3 9  
2 0 # 7
- (72)発明者 モオルトファイ エス . エス . バランキ  
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニタス クレスト ドル . 6 0 2
- (72)発明者 キラン サハスラムドヘ  
アメリカ合衆国 9 4 4 0 3 カリフォルニア州 サン マテオ ソウトフ ノルフオルク スト  
. 2 7 6 1 # 3 0 1
- (72)発明者 ジョフン サピエンザ

アメリカ合衆国 9 1 9 1 3 カリフォルニア州 クフウラ ビスタ リドゲ ロクク クト . 1  
6 5 4

(72)発明者 佐藤 嘉高

アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州 ポワイ クロウドクロフト ドル . 1 7 0 4 1

(72)発明者 マリアンネ ケー . スロスス

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サン ディエゴ ダブプレ ワイ 1 1 9 7 9

(72)発明者 エリセ スドベクク

アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ カミニト デュルセ 1 1 0  
6 2

(72)発明者 ジョナトハン ウリグフト

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ サリク プラセ 7 6 7 8

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZA59 ZA75 ZA81

ZC35