

(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2017-506246

(P2017-506246A)

(43) 公表日 平成29年3月2日 (2017. 3. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04	1 4 O 4 C 0 5 0
A 6 1 P 37/08 (2006. 01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 8 5
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 37/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 31/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-552957 (P2016-552957)
 (86) (22) 出願日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年10月11日 (2016. 10. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/053359
 (87) 国際公開番号 W02015/124591
 (87) 国際公開日 平成27年8月27日 (2015. 8. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/942, 272
 (32) 優先日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513110104
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、(ナンバー2)、リ
 ミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 (NO. 2) LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節

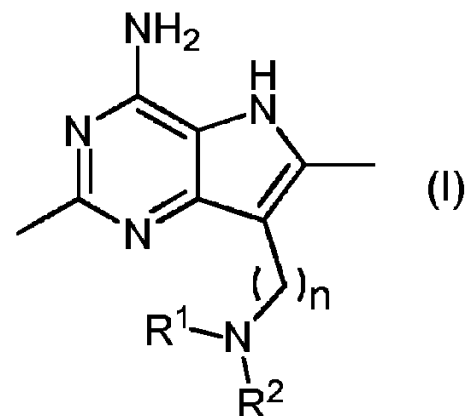
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトインターフェロンの誘導物質としてのピロロ [3, 2] ピリミジン誘導体

(57) 【要約】

式(I)で表される化合物又はその塩〔式中、 R^1 は、水素、メチル若しくは $-(CH_2)_2OR^3$ であり、 R^2 は、メチル若しくは $-(CH_2)_2OR^4$ であり、又は R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に5又は6員のヘテロシクリルを形成するように連結され(ここで該6員のヘテロシクリルは、2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよい)； R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又はメチルであり； n は、5又は6の値を有する整数である〕は、ヒトインターフェロンの誘導物質である。ヒトインターフェロンを誘導する化合物は、様々な疾患の治療又は予防、例えばアレルギー性疾患及び他の炎症状態(例えばアレルギー性鼻炎及び喘息)、感染性疾患並びに癌の治療又は予防に有用であり得、また、ワクチンアジュバントとしても有用であり得る。

【化1】

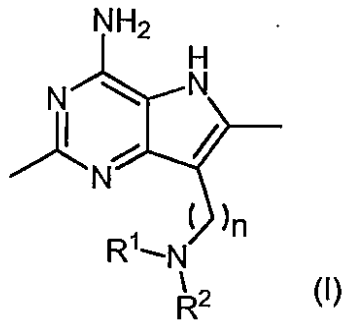


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



10

(式中：

 R^1 は、水素、メチル若しくは $-(CH_2)_2OR^3$ であり、 R^2 は、メチル若しくは $-(CH_2)_2OR^4$ であり、又は R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に5又は6員のヘテロシクリルを形成するように連結され(ここで該6員のヘテロシクリルは、2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよい)； R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又はメチルであり； n は、5又は6の値を有する整数である)

で表される化合物又はその塩。

20

【請求項 2】

 R^1 が水素、メチル又は $-(CH_2)_2OR^3$ であり、且つ R^2 がメチル又は $-(CH_2)_2OR^4$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

 R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と共に5又は6員のヘテロシクリルを形成するように連結されている(ここで該6員のヘテロシクリルは、2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよい)、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

 n が5である、請求項 1 ～ 3 のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項 5】

 n が6である、請求項 1 ～ 3 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

2,6-ジメチル-7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキシル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2,6-ジメチル-7-(5-(ピロリジン-1-イル)ペンチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2,2'-((5-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ペンチル)アザンジイル)ジエタノール；

2,2'-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アザンジイル)ジエタノール；

2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)(2-メトキシエチル)アミノ)エタノール；

7-(6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アミノ)エタノール；

(3R,5S)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール；

40

50

(3R,5R)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール；又は

7-(6-(ジメチルアミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-]ピリミジン-4-アミンから選択される化合物又はその塩。

【請求項 7】

薬学的に許容される塩の形態である、請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 8】

遊離塩基の形態である、請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩と、1つ以上の製薬上許容される賦形剤とを含む医薬組成物。 10

【請求項 10】

請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩と、抗原又は抗原組成物とを含むワクチン組成物。

【請求項 11】

治療において使用するための、請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

アレルギー性疾患若しくは他の炎症状態、感染性疾患又は癌の治療又は予防において使用するための、請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩。 20

【請求項 13】

アレルギー性疾患若しくは他の炎症状態、感染性疾患又は癌の治療又は予防のための医薬の製造における、請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 14】

アレルギー性疾患若しくは他の炎症状態、感染性疾患又は癌の治療又は予防方法であって、該方法が、治療上有効量の請求項 1～6 のいずれか1項に定義される化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とするヒト被検体に投与するステップを含む、前記方法。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物、それらを調製する方法、それらを含有する組成物に関し、様々な障害、特に、アレルギー性疾患及び他の炎症状態(例えばアレルギー性鼻炎及び喘息)、感染性疾患、及び癌の治療又は予防におけるそれらの使用、並びにワクチンアジュバントとしてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

脊椎動物は、微生物の侵入によって絶えず脅かされ、感染性病原体を排除する免疫防御機構を進化させてきた。哺乳動物において、この免疫系は2つに枝分かれしており、すなわち、自然免疫及び獲得免疫から成っている。宿主側防御の第一線は自然免疫系であり、それはマクロファージ及び樹状細胞によって仲介される。獲得免疫は、感染の後期段階で病原体を排除することに関与しており、免疫記憶を生成することもできる。獲得免疫は、遺伝子再編成を受けた抗原特異的受容体を有するリンパ球の膨大なレパートリーのために、非常に特異的である。 40

【0003】

哺乳動物において有効な自然免疫応答を生じる中心となるのは、細胞に作用して幾つもの作用を誘導する、インターフェロン及び他のサイトカインの誘導をもたらす機構である。ヒトにおいて、I型インターフェロンは第9染色体上の遺伝子によってコードされる関連 50

タンパク質のファミリーであり、その遺伝子によって、少なくとも13種のインターフェロナルファ(IFN α)のアイソフォーム及び1種のインターフェロンベータ(IFN β)のアイソフォームがコードされる。インターフェロンは、ウイルス感染から細胞を保護することができる物質として最初に記載された(Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258~267)。組換えIFN α は最初に承認された生物学的治療剤であり、ウイルス感染症及び癌における重要な療法となった。細胞に対する直接的な抗ウイルス活性だけでなく、インターフェロンは免疫応答の強力なモジュレーターであり、免疫系の細胞に作用することが知られている(Gonzalez-Navajas J.M.ら、Nature Reviews Immunology、2012; 2、125~35)。

【0004】

Toll様受容体(TLR)は、ヒトでは10種のパターン認識受容体のファミリーであると記載されている(Gay、N.J.ら、Annu. Rev. Biochem.、2007: 46、141~165)。TLRは主に自然免疫細胞によって発現され、そこでのそれらの役割は、感染の徴候について環境を監視し、活性化の際に、侵入する病原体の排除を目的として防御機構を発動することである。TLRによってトリガーされる初期の自然免疫応答によって感染の拡大が制限される一方で、それらに誘導される炎症誘発性サイトカイン及びケモカインによって、抗原提示細胞、B細胞及びT細胞が動員され、活性化される。TLRは、適応免疫応答の性質を調節して、樹状細胞の活性化及びサイトカインの放出による適正な保護を与えることができる(Akira S.ら、Nat. Immunol.、2001: 2、675~680)。様々なTLRアゴニストから見られる応答のプロファイルは、活性化される細胞型に依存する。

【0005】

TLR7は、TLRのサブグループ(TLR3、7、8及び9)の一員であり、非自己核酸の検出に特化されるようになった細胞のエンドソーム区画に局在する。TLR7は、一本鎖RNA(ssRNA)を認識することによって、抗ウイルス防御において重要な役割を果たす(Diebold S.S.ら、Science、2004: 303、1529~1531;及びLund J. M.ら、PNAS、2004: 101、5598~5603)。TLR7は、ヒトにおいて限られた発現プロファイルを有し、主にB細胞及び形質細胞様樹状細胞(pDC)によって発現され、それほどではないが単球によっても発現される。形質細胞様DCは、リンパ系由来の樹状細胞の独特な集団であり(末梢血単核球(PBMC)の0.2~0.8%)、ウイルス感染に応答して高レベルのインターフェロン-アルファ(IFN α)及びインターフェロン-ベータ(IFN β)を分泌する、主要なI型インターフェロン産生細胞である(Liu Y-J、Annu. Rev. Immunol.、2005: 23、275~306)。

【0006】

Toll様受容体を介してI型インターフェロン及び他のサイトカインを活性化することを含めて、自然免疫応答を刺激することができる小分子化合物の投与は、ヒト疾患を治療又は予防するための重要な戦略となり得るであろう。動物及びヒトにおいてインターフェロナルファを誘導することができる、TLR7の小分子アゴニストが記載されている(Takeda K.ら、Annu. Rev. Immunol.、2003: 21、335~76)。TLR7アゴニストには、イミダゾキノリン化合物、例えばイミキモド及びレシキモド、オキソアデニン類似体が含まれ、またヌクレオシド類似体、例えばロキソリビン及び7-チア-8-オキソグアノシンも含まれ、これらはインターフェロナルファを誘導することが長い間知られている(Czarniecki. M.、J. Med. Chem.、2008: 51、6621~6626; Hedayat M.ら、Medicinal Research Reviews、2012: 32、294-325)。この種の免疫調節戦略には、アレルギー性疾患(Moisson J.ら、Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.、2006: 290、L987~995)、ウイルス感染症(Horcroft N.J.ら、J. Antimicrob. Chemother、2012: 67、789~801)、癌(Krieg A.、Curr. Oncol. Rep.、2004: 6(2)、88~95)、過敏性腸疾患などの他の炎症状態(Rakoff-Nahoum S.、Cell.、2004、23、118(2): 229~41)の治療に、及びワクチンアジュバントとして(Persing ら、Trends Microbiol. 2002: 10(10追補)、S32~7)、有用であり得る化合物を同定する可能性がある。

【0007】

より具体的には、アレルギー性疾患は、アレルゲンに対するTh2偏向型免疫応答に関連

10

20

30

40

50

している。Th2応答はIgEのレベルの上昇に関連し、それが肥満細胞に影響を及ぼすことによってアレルゲンに対する過敏性が促進され、例えば喘息及びアレルギー性鼻炎に見られる症状が生じる。健常者では、アレルゲンに対する免疫応答は、混在するTh2/Th1と調節性T細胞の応答のバランスがより良く取れている。TLR7リガンドは、Th2サイトカインを減少させ、Th1サイトカインの放出を強化することがin vitroで示されており、アレルギー性肺モデルでTh2型の炎症応答を改善することがin vivoで示されている(Duechs M.J., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2011: 24、203~214; Fili L.ら、J. All. Clin. Immunol., 2006: 118、511~517; Taoら、Chin. Med. J., 2006: 119、640~648; Van L.P. Eur. J. Immunol., 2011: 41、1992~1999)。よって、TLR7リガンドには、アレルギー性の人に見られる免疫応答のバランスを取り戻し、疾患を改善する可能性がある。アレルギー性鼻炎とアレルギー性喘息の両方の患者において、鼻腔内で繰り返しTLR7を刺激すると、アレルゲンに対する応答性が持続的に減少することが、TLR7アゴニストを用いる最近の臨床研究によって示されている(Greiff L. Respiratory Research, 2012: 13、53; Leaker B.R.ら、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012: 185、A4184)。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ヒトインターフェロンIFN α の新規な小分子誘導物質を探索する中で、化合物を用いてヒトの初代ドナー細胞又は全血を刺激することに基づいて小分子を(機構を問わずに)特徴付けるアッセイ戦略が開発されており、本明細書で開示される。

20

【課題を解決するための手段】

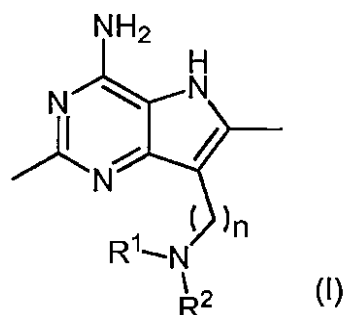
【0009】

発明の要約

第1の態様では、本発明は式(I)の化合物及びその塩を対象とする：

【0010】

【化1】



30

(R¹、R²及びnは、以下に定義された通りである)。

【0011】

本発明のある種の化合物は、ヒトインターフェロンの誘導物質であることが示されており、ヒトインターフェロンの既知の誘導物質と比較して望ましい発展性プロファイルを提供している可能性がある。一実施形態では、本発明のある種の化合物は、TNF- α に対してIFN- α の選択性を示すことができる。さらなる実施形態では、本発明のある種の化合物は、これらがヒトインターフェロンの他の誘導物質より作用が弱い場合、開発に望ましい可能性がある。

40

【0012】

ヒトインターフェロンを誘導する化合物は、様々な障害の治療又は予防、例えばアレルギー性疾患及び他の炎症状態(例えばアレルギー性鼻炎及び喘息)の治療又は予防、感染性疾患及び癌の治療又は予防において有用であり得る。したがって、本発明は、式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物をさらに対象とする。本発明は、それらに関連する障害を治療又は予防する方法であって、式(I)の化合物若しくは薬学的

50

に許容されるその塩、又は式(I)の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を使用する方法をさらに対象とする。

【0013】

本発明の化合物はまた、ワクチンアジュバントとして使用することもできる。したがって、本発明は、式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩と、抗原又は抗原組成物とを含むワクチン組成物をさらに対象とする。

【0014】

本発明のある種の化合物は強力な免疫調節薬である可能性があり、したがってそれらの取り扱いには注意を払って行われるべきである。

【発明を実施するための形態】

10

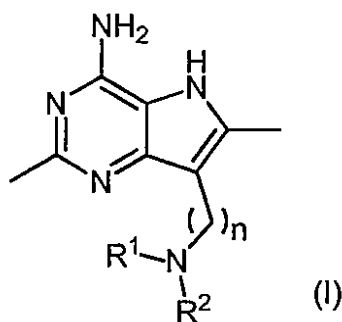
【0015】

発明の詳細な説明

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物及びその塩を対象とする：

【0016】

【化2】



20

(式中：

R^1 は、水素、メチル又は $-(CH_2)_2OR^3$ であり、

R^2 は、メチル若しくは $-(CH_2)_2OR^4$ であり、又は

R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に、5又は6員のヘテロシクリルを形成するように連結され(ここで上記6員のヘテロシクリルは、場合により2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよい)；

30

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素又はメチルであり；

n は、5又は6の値を有する整数である)。

【0017】

一実施形態では、 R^1 は水素、メチル又は $-(CH_2)_2OR^3$ であり、 R^2 はメチル又は $-(CH_2)_2OR^4$ である。別の実施形態では、 R^1 は水素であり、 R^2 は $-(CH_2)_2OR^4$ (例えば $-(CH_2)_2OH$)である。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 はいずれもメチルである。さらなる実施形態では、 R^1 は $-(CH_2)_2OR^3$ であり、 R^2 は $-(CH_2)_2OR^4$ である。

【0018】

一実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に、5又は6員のヘテロシクリルを形成するように連結される(ここで上記6員のヘテロシクリルは、場合により2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよい)。別の実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に、ピロリジン形成するように連結される。別の実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に、場合により2つのヒドロキシ置換基で置換されていてもよいピペリジン形成するように連結される。さらなる実施形態では、 R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と共に、ピペリジン-3,5-ジオールを形成するように連結される。

40

【0019】

一実施形態では、 R^1 が $-(CH_2)_2OR^3$ であり且つ R^2 が $-(CH_2)_2OR^4$ である場合、 R^3 及び R^4 はいずれも水素である。別の実施形態では、 R^1 が $-(CH_2)_2OR^3$ であり且つ R^2 が $-(CH_2)_2OR^4$ である場合、 R^3 は水素であり、 R^4 はメチルである。さらなる実施形態では、 R^1 が $-(CH_2)_2OR^3$ であ

50

り且つR²が-(CH₂)₂OR⁴である場合、R³及びR⁴はいずれもメチルである。

【0020】

一実施形態では、nは5である。さらなる実施形態では、nは6である。

【0021】

式(I)の化合物の例が以下のリストに提示され、本発明のさらなる態様を形成する：

2,6-ジメチル-7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキシル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2,6-ジメチル-7-(5-(ピロリジン-1-イル)ペンチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2,2'-((5-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ペンチル)アザンジイル)ジエタノール； 10

2,2'-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アザンジイル)ジエタノール；

2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)(2-メトキシエチル)アミノ)エタノール；

7-(6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン；

2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アミノ)エタノール；

(3R,5S)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール； 20

(3R,5R)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール；

7-(6-(ジメチルアミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-]ピリミジン-4-アミン；
及びそれらの塩。

【0022】

本明細書において使用される用語「ヘテロシクリル」は、特定の数の炭素原子と1つのヘテロ原子(このヘテロ原子は窒素である)を含む単環式飽和複素環式環を指す。このような複素環式環は、ピロリジン又はピペリジンである。 30

【0023】

本明細書における本発明の化合物への言及は、遊離塩基としての、又は塩(例えば薬学的に許容される塩)としての式(I)の化合物を意味すると理解されるべきである。

【0024】

本発明の一態様では、式(I)の化合物は遊離塩基の形態である。本発明のさらなる態様では、式(I)の化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。

【0025】

式(I)の化合物の塩には、薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容されない可能性があるが式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩の調製に有用であり得る塩が含まれる。本発明の一態様では、式(I)の化合物は薬学的に許容される塩の形態である。塩は、ある種の無機又は有機酸由来のものでもよい。 40

【0026】

塩の例は、薬学的に許容される塩である。薬学的に許容される塩には、酸付加塩が含まれる。適切な塩の総説については、Bergeら、J. Pharm. Sci., 66:1~19 (1977)を参照されたい。

【0027】

式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩の例には、無機酸、例えば、塩化水素酸(塩酸)、臭化水素酸、オルトリン酸、硝酸、リン酸若しくは硫酸など、又は有機酸、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸、サリチル酸、マレイン酸、グリセ 50

ロリン酸、酒石酸、安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、ヘキサン酸若しくはアセチルサリチル酸などを有するものが含まれる。

【0028】

本発明はその範囲内に、式(I)の化合物の塩のすべての可能な化学量論的及び非化学量論的形態を含む。

【0029】

塩は、当技術分野で周知の技法を使用して、例えば、溶液から沈殿させ、続いて濾過することによって、又は溶媒を蒸発させることによって形成することができる。

【0030】

典型的には、薬学的に許容される酸付加塩は、式(I)の化合物と適切な酸(臭化水素酸、塩化水素酸、硫酸、マレイン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸又はコハク酸など)とを、任意に適切な溶媒中、例えば有機溶媒中で反応させて塩を得て、それを例えば結晶化及び濾過によって通常単離することによって形成することができる。

【0031】

多くの有機化合物は、それらが反応する又はそれらが沈殿する若しくは結晶化する溶媒と複合体を形成できることが認識される。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られる。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られる。沸点が高い溶媒及び/又は水素結合を形成する傾向が高い溶媒、例えば、水、エタノール、イソ-プロピルアルコール及びN-メチルピロリジノンを使用して、溶媒和物を形成してもよい。溶媒和物を同定する方法には、NMR及び微量分析が含まれるが、これらに限定されない。式(I)の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内である。本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」は、遊離塩基化合物並びにその任意の塩の両方の溶媒和物を包含する。

【0032】

本発明の化合物のある種のものは、キラル原子を含有することができ、それ故、1つ又は複数の立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、本発明の化合物について、個々の立体異性体としてであれ、ラセミ体を含むそれらの混合物としてであれ、光学異性体を含む、全ての立体異性体を包含する。どのような立体異性体も、10重量%未満、例えば5重量%未満又は0.5重量%未満の任意の他の立体異性体を含有してもよい。例えば、どのような光学異性体も、10重量%未満、例えば5重量%未満又は0.5重量%未満のその対掌体を含有してもよい。

【0033】

本発明の化合物のある種のものは、互変異性体の形態で存在してもよい。本発明は、本発明の化合物について、個々の互変異性体としてであれ、それらの混合物としてであれ、互変異性体のすべてを包含することを理解されたい。

【0034】

本発明の化合物は、結晶性の形態であっても、非晶性の形態であってもよい。さらに、本発明の化合物の結晶形態のいくつかは多形体として存在してもよく、それらのすべては本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物の最も熱力学的に安定な多形形態(又は複数の多形形態)は、特に興味深い。

【0035】

本発明の化合物の多形形態は、これらに限定されないが、X線粉末回折(XRPD)、赤外分光法(IR)、ラマン分光法、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)及び固体核磁気共鳴(ssNMR)を含む、幾つもの従来の分析技法を使用して、特徴付けし、区別することができる。

【0036】

本発明はまた、式(I)の化合物のすべての適切な同位体変形物(isotopic variation)又はその薬学的に許容される塩も含む。式(I)の化合物の同位体変形物、又はその薬学的に許容される塩は、その中の少なくとも1つの原子が、同じ原子番号を有するが天然で通常

10

20

30

40

50

見出される原子質量と異なる原子質量を有する原子によって置き換えられたものとして定義される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl が含まれる。式(I)の化合物のある種の同位体変形物又はその塩若しくは溶媒和物、例えば、 ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び/又は基質組織分布の研究に有用である。三重水素化形、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C である同位体は、その調製しやすさ及び検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの同位体で置換すると、代謝安定性が増大することから生じるある種の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増大又は必要用量の減少などをもたらすことができるので、状況によっては好ましい場合がある。式(I)の化合物の同位体変形物、又はその薬学的な塩は一般に、従来の手順によって、例えば後述の例示的方法によって又は実施例に記載する調製によって、適切な試薬の適正な同位体変形物を使用して、調製することができる。

10

【0037】

本発明の範囲に含まれるものは、式(I)の化合物の溶媒和物、水和物、異性体及び多形態、並びにそれらの塩及び溶媒和物であることが前述から認識される。

【0038】

化合物の調製

式(I)の化合物及びその塩は、本明細書中以降に記載される方法論によって調製することが可能であり、本発明のさらなる態様を構成する。

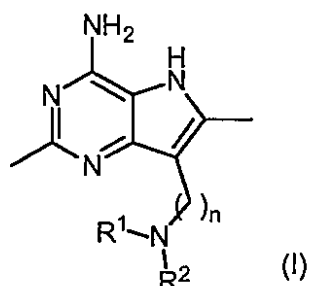
20

【0039】

したがって、式(I)：

【0040】

【化3】



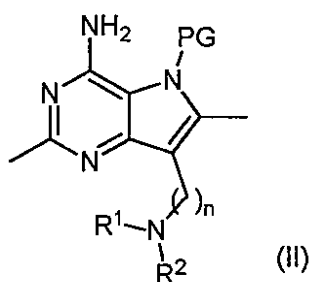
30

(式中、 R^1 、 R^2 及び n は、本明細書中上記に定義された通りである)

の化合物又はその塩を調製するための方法が提供され、この方法は、式(II)：

【0041】

【化4】



40

(式中、 R^1 、 R^2 及び n は、式(I)の化合物について本明細書中上記に定義された通りであり、PGは保護基(例えば、ベンジルオキシメチル(BOM)又はp-トルエンスルホニル)である)の化合物の脱保護を含み、その後必要に応じて、式(I)の化合物の塩が調製される。

【0042】

例えば、PGがBOMと等しい式(II)の化合物を、適切な溶媒(例えばメタノール又はエタノール)

50

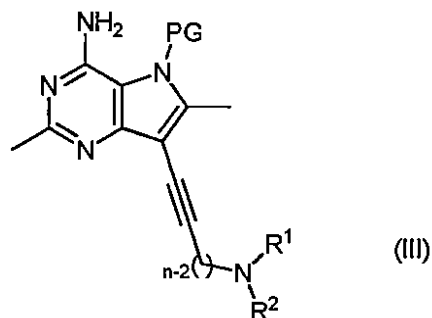
ール)に溶解し、Thales H-cube(商標)などの適切なフロー式水素化反応装置の中で、水素の存在下、適切な温度(例えば20~60℃)で、適切な触媒(例えば10%パラジウム炭素)の上を通す。溶媒を除去し、必要に応じて精製することによって、生成物(I)が単離される。

【0043】

式(II)の化合物は、式(III)：

【0044】

【化5】



10

(式中、 R^1 、 R^2 及び n は、式(II)の化合物について上記に定義された通りであり、PGは保護基である)

の化合物と水素との、触媒の存在下での反応によって調製することができる。

【0045】

20

例えば、式(III)の化合物を、適切な溶媒(例えばメチルアルコール又はエチルアルコール)に溶解し、Thales H-cube(商標)などの適切なフロー式水素化反応装置の中で、水素の存在下、適切な温度(例えば20~60℃)で、適切な触媒(例えば10%パラジウム炭素)の上を通す。溶媒を除去し、必要に応じて精製することによって、生成物(II)が単離される。

【0046】

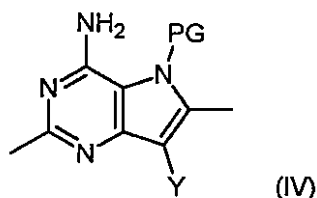
保護基がベンジルオキシメチル(BOM)基である場合、アルキンを還元する反応は、式(I)の化合物を直接提供する保護基の同時除去をもたらすことができる。

【0047】

式(III)の化合物は、式(IV)：

【0048】

【化6】



30

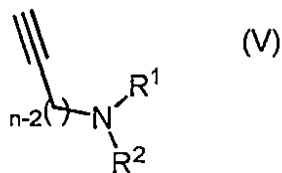
(式中、Yは脱離基(例えばヨウ素若しくは臭素などのハロゲン又はトリフルオロメタンスルホナートなどのアルキルスルホナート)であり、PGは保護基である)

の化合物と、式(V)：

40

【0049】

【化7】



(式中、 R^1 、 R^2 及び n は、式(I)の化合物について定義された通りである)

の化合物との反応によって調製することができる。

50

【0050】

例えば、式(IV)の化合物と式(V)の化合物を、ヨウ化銅(I)、適切な触媒(例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド)、及び適切な塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下で、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)に溶解し、適切な温度(例えば20～55℃)で、適切な時間(例えば0.5～17時間)加熱する。生成物(III)が、水系後処理(aqueous work-up)及び精製後に単離される。

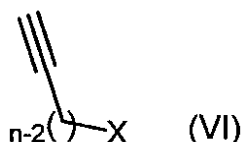
【0051】

式(V)の化合物は、式(VI)：

【0052】

【化8】

10



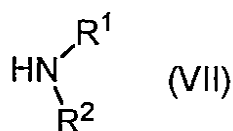
(式中、nは、式(I)の化合物について定義された通りであり、Xは、ハロゲン、例えば、塩素、臭素若しくはヨウ素、又はアルキルスルホナート、例えばp-トルエンスルホナートなどの脱離基である)

の化合物と、式(VII)：

20

【0053】

【化9】



(式中、R¹及びR²は、式(I)の化合物について定義された通りである)

の化合物との反応によって調製することができる。

【0054】

30

例えば、式(VI)の化合物と式(VII)の化合物及び適切な塩基(例えば炭酸水素ナトリウム)を、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)に溶解し、適切な温度(例えば80～100℃)で、適切な時間(例えば16～18時間)加熱する。水系後処理及び精製の後に、例えば適切な結晶性の塩(例えばシュウ酸塩)の単離によって、生成物(V)が単離される。

【0055】

式(VI)及び式(VII)の化合物は、市販されているか又は文献に記載されている方法によって調製され得る。

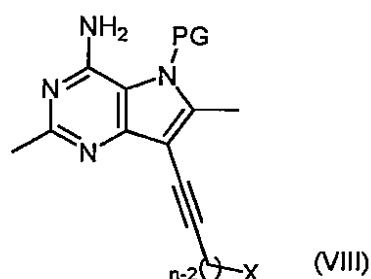
【0056】

或いは、式(III)の化合物は、式(VIII)：

【0057】

40

【化10】



(式中、nは、式(I)の化合物について本明細書中上記に定義された通りであり、Xは、式(V) 50

I)の化合物について定義された通りの脱離基であり、PGは保護基である)
の化合物と、式(VII)の化合物との反応によって調製することができる。

【0058】

例えば、式(VIII)の化合物、式(VII)の化合物及び適切な塩基(例えばトリエチルアミン)を、適切な溶媒(例えばアセトニトリル)に溶解し、適切な温度(例えば60～80℃)で、適切な時間(例えば16～26時間)加熱する。水系後処理及び精製の後に、生成物(III)が単離される。

【0059】

式(VIII)の化合物は、式(IV)の化合物と式(VI)の化合物との反応によって調製することができる。例えば、式(IV)の化合物と式(VI)の化合物を、ヨウ化銅(I)、適切な触媒(例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド)、及び適切な塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下で、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)に溶解し、適切な温度(例えば65℃)で、適切な時間(例えば18～20時間)加熱する。生成物(VIII)が、水系後処理及び精製の後に単離される。

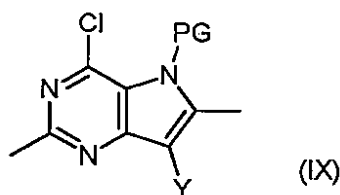
10

【0060】

式(IV)の化合物は、式(IX)：

【0061】

【化11】



20

(式中、Yは、式(IV)の化合物について定義された通りであり、PGは保護基である)
の化合物とアンモニアの溶液との反応によって調製することができる。

【0062】

例えば、アンモニア水溶液(0.88)を、適切な溶媒(例えばイソプロピルアルコール)中の式(IX)の化合物の溶液に添加する。得られた混合物を、次にマイクロ波加熱器中で、適切な温度(例えば120～150℃)で、適切な時間(例えば1～2時間)加熱する。生成物(IV)が、水系後処理及び精製の後に単離される。

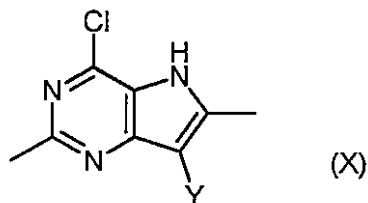
30

【0063】

式(IX)の化合物は、式(X)：

【0064】

【化12】

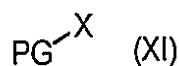


40

(式中、Yは、式(IV)の化合物について定義された通りである)
の化合物と、式(XI)の化合物：

【0065】

【化13】



(ここで式(XI)の化合物は、保護基PGに対する適切な前駆物質(例えばベンジルクロロメチルエーテル)である)

50

との反応によって調製することができる。

【0066】

例えば、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン)中の式(X)の化合物を、適切な塩基(例えば油中の水素化ナトリウムの懸濁液)により処理する。式(XI)の化合物(例えばベンジルククロロメチルエーテル)を添加し、反応混合物を、適切な温度(例えば20℃)で、適切な時間(例えば1~4時間)攪拌する。生成物(IX)が、水系後処理及び精製の後に単離される。

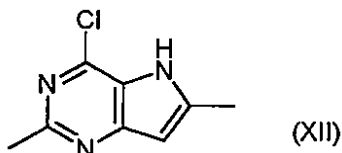
【0067】

式(X)の化合物は、式(XII)：

【0068】

【化14】

10



の化合物と、ハロゲン化試薬(例えばN-ヨードスクシンイミド)との反応によって調製することができる。

【0069】

例えば、式(XII)の化合物を適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)に溶解し、N-ヨードスクシンイミドと、適切な温度(例えば20℃)で、適切な時間(例えば1~2時間)反応させる。生成物(X)が、水系後処理及び精製の後に単離される。

20

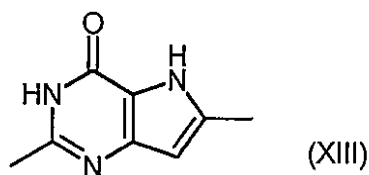
【0070】

式(XII)の化合物は、式(XIII)：

【0071】

【化15】

30



の化合物と、塩素化試薬(例えばオキシ塩化リン)との反応によって調製することができる。

【0072】

例えば、式(XIII)の化合物をオキシ塩化リンに懸濁させ、適切な温度(例えば90~120℃)で、適切な時間(例えば3~30時間)加熱する。過剰のオキシ塩化リンは真空中で除去することが可能であり、その後、残留物を氷上に注ぎ、その混合物のpHを7~9に調整する。生成物は、次に適切な有機溶媒(例えば酢酸エチル)中に抽出される。溶媒を除去し、必要に応じて精製することによって、生成物(XIII)が単離される。

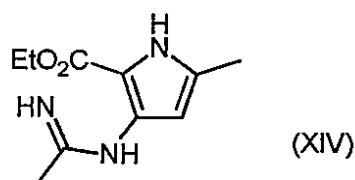
40

【0073】

式(XIII)の化合物は、式(XIV)：

【0074】

【化16】



50

の化合物と、適切な塩基(例えば水酸化ナトリウム)との反応によって調製することができる。

【0075】

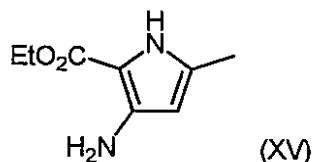
例えば、適切な溶媒(例えばエチルアルコール)中の式(XIV)の化合物の溶液を、水酸化ナトリウムの水溶液で処理し、反応混合物を、適切な温度(例えば80~100℃)で、適切な時間(例えば2~18時間)攪拌する。生成物(XIII)が、水系後処理及び精製の後に単離される。

【0076】

式(XIV)の化合物は、式(XV)：

【0077】

【化17】



10

の化合物とアセトニトリルとの反応によって調製することができる。

【0078】

例えば、アセトニトリル中の式(XV)の化合物の懸濁液を、適切な溶媒中の塩化水素の溶液(例えば、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液)で処理し、適切な温度(50~70℃)で、適切な時間(例えば16~96時間)加熱する。生成物(XIV)が、濾過後に単離される。

【0079】

式(VI)、(VII)、(XI)及び(XV)の化合物は、文献で公知であるか、例えばSigma-Aldrich(英国)から市販されているか、又は公知の手順、例えば、J. March、Advanced Organic Chemistry、第6版(2007)、WileyBlackwell、若しくはComprehensive Organic Synthesis (Trost B.M.及びFleming I.、(編)、Pergamon Press、1991)(そうした手順に関係する場合、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)などの合成方法論の標準的な参考書に開示されるものから類推することによって調製することができるかのいずれかである。

【0080】

本明細書に記載される合成経路に用いることができる他の保護基及びそれらを除く手段の例は、T. W. Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」第4版、J. Wiley及びSons、2006(そうした手順に関係する場合、参照により本明細書に組み込まれる)に見出すことができる。

【0081】

上記の反応又は方法のいずれの場合においても、従来の加熱及び冷却方法、例えば、温度調節油浴又は温度調節ホットブロック、及び水/塩浴又はドライアイス/アセトン浴をそれぞれ用いることができる。従来の単離方法、例えば、水性又は非水性溶媒からの抽出又はそれらへの抽出を用いることができる。従来の有機溶媒、溶液又は抽出物を乾燥する方法、例えば、無水硫酸マグネシウム若しくは無水硫酸ナトリウムと振盪すること又は疎水性フリットに通すことを用いることができる。従来の精製方法、例えば結晶化及びクロマトグラフィー、例えばシリカクロマトグラフィー又は逆相クロマトグラフィーを、必要に応じて使用することができる。結晶化を、酢酸エチル、メタノール、エタノール若しくはブタノール、又はそれらの水性混合物などの従来の溶媒を使用して行うことができる。具体的な反応時間、温度は、典型的には、反応モニタリング法、例えば薄層クロマトグラフィー及びLC-MSによって決定できると認識される。

【0082】

適切ならば、本発明の化合物の個々の異性体形態を、ジアステレオ異性体誘導体の分別結晶化又はキラル高速液体クロマトグラフィー(キラルHPLC)などの従来の手順を使用して、個々の異性体として調製することができる。

20

30

40

50

【0083】

化合物の絶対立体配置は、X線結晶解析などの従来の方法を使用して決定することができる。

【0084】

使用方法

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩が有益効果を及ぼす可能性のある病態の例には、アレルギー性疾患及び他の炎症状態、例えばアレルギー性鼻炎及び喘息、感染性疾患、並びに癌が含まれる。式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、ワクチンアジュバントとして使用される可能性もある。

【0085】

免疫応答のモジュレーターとして、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、免疫介在性障害の治療及び/又は予防にも有用である可能性があり、それらには、炎症性又はアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎及び鼻腔結膜炎、食品アレルギー、過敏性肺疾患、好酸球性肺炎（レフレル症候群）、遅延型過敏性障害、アテローム性動脈硬化症、膵臓炎、胃炎、大腸炎、変形性関節症、乾癬、サルコイドーシス、肺線維症、呼吸促迫症候群、気管支肺炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎、嚢胞性線維症、光線性角化症、皮膚形成異常、慢性じんま疹、湿疹及びすべてのタイプの皮膚炎が含まれるが、これらに限定されない。

【0086】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、呼吸器感染症に対する反応の治療及び/又は予防にも有用である可能性があり、それらには、気道のウイルス性増悪及び扁桃炎が含まれるが、これらに限定されない。該化合物はまた、自己免疫疾患の治療及び/又は予防にも有用である可能性があり、それらには、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、強皮症、皮膚筋炎、糖尿病、移植片拒絶反応（移植片対宿主病を含む）、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含むが、これらに限定されない）が含まれるが、これらに限定されない。

【0087】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、感染症の治療又は予防にも有用である可能性があり、それらには、肝炎ウイルス（例えば、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス）、ヒト免疫不全ウイルス、乳頭腫ウイルス、ヘルペスウイルス、呼吸器系ウイルス（例えば、インフルエンザウイルス、呼吸器系合胞体ウイルス、ライノウイルス、メタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、SARS）、及び西ナイルウイルスによって引き起こされるものが含まれるが、これらに限定されない。式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、例えば、細菌、菌類、又は原生動物によって引き起こされる、微生物感染症の治療又は予防にも有用である可能性がある。これらには、結核、細菌性肺炎、アスペルギルス症、ヒストプラズマ症、カンジダ症、ニューモシスティス症、ハンセン病、クラミジア、クリプトコックス疾患、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、リーシュマニア、マラリア及びトリパノソーマ症が含まれるが、これらに限定されない。

【0088】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、様々な癌の治療又は予防、特に免疫療法に応答することが知られている癌の治療又は予防にも有用である可能性があり、それらには、腎細胞癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌、黒色腫、白血病、リンパ腫及び卵巣癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0089】

本明細書における治療への言及が、確立した状態の治療を指すことが、当業者であれば認識される。しかし、式(I)の化合物及び薬学的に許容されるその塩は、状態に応じて、ある種の疾患の予防にも有用であり得る。したがって、一実施形態では、疾患の治療又は予防が提供される。別の実施形態では、疾患の治療が提供される。さらなる実施形態では、疾患の予防が提供される。

10

20

30

40

50

【0090】

したがって、本発明のさらなる態様として、療法に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0091】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が療法に使用されるとき、それは活性な治療剤として使用されることが認識される。

【0092】

したがってまた、アレルギー性疾患及び他の炎症状態、感染性疾患並びに癌の治療又は予防に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0093】

したがってまた、アレルギー性鼻炎の治療又は予防に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0094】

したがってまた、喘息の治療又は予防に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0095】

アレルギー性疾患及び他の炎症状態、感染性疾患並びに癌を治療又は予防するための医薬の製造における式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用がさらに提供される。

【0096】

アレルギー性鼻炎を治療又は予防するための医薬の製造における式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用がさらに提供される。

【0097】

喘息を治療又は予防するための医薬の製造における式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用がさらに提供される。

【0098】

アレルギー性疾患及び他の炎症状態、感染性疾患並びに癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とするヒト対象に治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法がさらに提供される。

【0099】

アレルギー性鼻炎を治療又は予防する方法であって、それを必要とするヒト対象に治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法がさらに提供される。

【0100】

喘息を治療又は予防する方法であって、それを必要とするヒト対象に治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法がさらに提供される。

【0101】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、ワクチンアジュバントとして使用される可能性もある。

【0102】

よって、本発明のさらなる態様として、療法に使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と抗原又は抗原組成物とを含むワクチン組成物が提供される。

【0103】

よって、本発明のさらなる態様として、療法に使用するための医薬の製造における、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と抗原又は抗原組成物との使用が提供される。

【0104】

疾患を患っている又は疾患にかかりやすいヒト対象に、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と抗原又は抗原組成物とを含むワクチン組成物を投与することを含む、疾

10

20

30

40

50

患を治療する又は予防する方法がさらに提供される。

【0105】

組成物

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、必ずしもそうではないが、通常、患者に投与される前に医薬組成物に製剤化される。したがって、本発明の別の態様では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と1種又は複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0106】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、任意の便利な方法で投与するために製剤化することができる。式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば、経口、局所、吸入、鼻腔内、口腔、非経口(例えば、静脈内、皮下、皮内若しくは筋肉内)又は直腸投与用に製剤化することができる。一態様では、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、経口投与用に製剤化される。さらなる態様では、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、局所投与、例えば鼻腔内又は吸入投与用に製剤化される。

【0107】

経口投与用の錠剤及びカプセル剤は、従来の賦形剤、例えば、結合剤(例えば、シロップ、アカシア(アラビアゴム)、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプンの粘質物、セルロース又はポリビニルピロリドン)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム又はソルビトール)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム又はグリコール酸デンプンナトリウム)、又は湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)を含有することができる。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。

【0108】

経口液体製剤は、例えば、水性若しくは油性の、懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤若しくはエリキシル剤の形態であってもよく、又は使用前に水若しくは他の適切なビヒクルで構成する乾燥製品として存在してもよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水添食用脂)、乳化剤(例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン又はアラビアゴム)、非水性ビヒクル(食用油が含まれてもよい)(例えば、アーモンド油、分別ヤシ油、油性エステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール)、又は防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル又はソルビン酸)などの従来の添加剤を含有してもよい。該製剤はまた、緩衝塩、香味料、着色料、及び/又は甘味料(例えばマンニトール)を適宜含有してもよい。

【0109】

鼻腔内投与用の組成物は、滴下によって又は加圧ポンプによって鼻に投与される水性組成物を含む。適切な組成物は、この目的のために希釈剤又は担体(キャリア)として水を含有する。肺又は鼻に投与するための組成物は、1種又は複数種の賦形剤、例えば1種又は複数種の懸濁化剤、1種又は複数種の防腐剤、1種又は複数種の界面活性剤、1種又は複数種の等張化剤、1種又は複数種の共溶媒を含有してもよく、組成物のpHを制御する成分、例えば緩衝系を含んでもよい。さらに、該組成物は、酸化防止剤(例えばメタ重亜硫酸ナトリウム)及び矯味剤などの他の賦形剤を含有してもよい。また、組成物を、噴霧化によって鼻又は他の気道領域に投与してもよい。

【0110】

鼻腔内組成物は、式(I)の化合物(複数可)又はその薬学的に許容される塩(複数可)が鼻腔(標的組織)全域に送達されることを可能にし、さらに式(I)の化合物(複数可)又はその薬学的に許容される塩(複数可)がより長い時間標的組織と接触したままであることを可能にすることができる。鼻腔内組成物のための適切な投与計画は、患者が鼻腔を清浄にした後で鼻からゆっくりと吸入するものである。吸入の間、一方の鼻孔に組成物を投与しながら

ら、他方の鼻孔を手で押さえる。次いでこの手順を他方の鼻孔について繰り返す。典型的には、上の手順によって、一日に一回、二回又は三回、理想的には一日一回、鼻孔につき一吹き又は二吹き投与する。特に興味深いのは、一日一回投与するのに適した鼻腔内組成物である。

【0111】

懸濁化剤(複数可)は、含まれるならば、典型的には組成物の全重量に基づいて0.1~5%(w/w)、例えば1.5%~2.4%(w/w)の量で存在する。薬学的に許容される懸濁化剤の例には、Avicel(登録商標)(微結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヴィーガム(veegum)、トラガカント、ベントナイト、メチルセルロース、キサンタンガム、カーボポール(carbopol)及びポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0112】

肺又は鼻に投与するための組成物は、1種又は複数種の賦形剤を含有してもよく、1種又は複数種の防腐剤を含むことによって、微生物又は菌類の混入及び増殖から保護され得る。薬学的に許容される抗微生物剤又は防腐剤の例には、第四級アンモニウム化合物(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、塩化ラウラルコニウム及びミリスチル塩化ピコリニウム)、水銀剤(例えば、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀及びチメロサル)、アルコール剤(例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール及びベンジルアルコール)、抗細菌性エステル(例えば、パラ-ヒドロキシ安息香酸のエステル)、エデト酸二ナトリウム(EDTA)などのキレート剤、及び他の抗微生物剤(例えば、クロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸及びその塩(ソルビン酸カリウムなど)並びにポリミキシン)が含まれるが、これらに限定されない。薬学的に許容される抗菌剤又は防腐剤の例には、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、プロピオン酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン及びブチルパラベンが含まれるが、これらに限定されない。防腐剤(複数可)は、含まれるならば、組成物の全重量に基づいて、0.001~1%(w/w)、例えば0.015%~0.5%(w/w)の量で存在してもよい。

【0113】

組成物(例えば、少なくとも1つの化合物が懸濁している組成物)は、医薬粒子が組成物の水相に溶解しやすくなるように機能する1種又は複数種の界面活性剤を含んでもよい。例えば、使用される界面活性剤の量は、混合中に泡立ちを生じない量である。薬学的に許容される界面活性剤の例には、脂肪アルコール、エステル及びエーテル、例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ポリソルベート80)、マクロゴールエーテル、及びポロキサマーが含まれる。界面活性剤は、組成物の全重量に基づいて約0.01~10%(w/w)、例えば0.01~0.75%(w/w)など、例えば約0.5%(w/w)の量で存在してもよい。

【0114】

体液、例えば鼻腔液との等張性(tonicity)を実現することによって刺激性のレベルを低下させるために、1種又は複数種の等張化剤(複数可)を含んでもよい。薬学的に許容される等張化剤の例には、塩化ナトリウム、デキストロース、キシリトール、塩化カルシウム、グルコース、グリセリン及びソルビトールが含まれるが、これらに限定されない。等張化剤は、存在するならば、組成物の全重量に基づいて0.1~10%(w/w)、例えば4.5~5.5%(w/w)など、例えば約5.0%(w/w)の量で含まれてもよい。

【0115】

本発明の組成物を、適切な緩衝剤、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸、トロメタモール、リン酸塩、例えばリン酸二ナトリウム(例えば、十二水和物、七水和物、二水和物及び無水形態)又はリン酸ナトリウム、及びそれらの混合物を添加することによって緩衝してもよい。

【0116】

緩衝剤は、存在するならば、組成物の全重量に基づいて0.1~5%(w/w)、例えば1~3%(w/w)の量で含まれてもよい。

10

20

30

40

50

【0117】

矯味剤の例には、スクラロース、スクロース、サッカリン又はその塩、フルクトース、デキストロース、グリセロール、コーンシロップ、アスパルテーム、アセスルファム-K、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、グリシルリジン酸アンモニウム、タウマチン、ネオテーム、マンニトール、メントール、ユーカリ油、ショウノウ、天然香料、人工香料、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0118】

医薬化合物(複数可)及び/又は他の賦形剤の溶解性を助けるために、1種又は複数種の共溶媒(複数可)が含まれてもよい。薬学的に許容される共溶媒の例には、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、エタノール、ポリエチレングリコール(例えば、PEG300又はPEG400)、及びメタノールが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、共溶媒はプロピレングリコールである。

10

【0119】

共溶媒(複数可)は、存在するならば、組成物の全重量に基づいて0.05~30%(w/w)、例えば1~25%(w/w)など、例えば1~10%(w/w)の量で含まれてもよい。

【0120】

吸入投与用の組成物には、水性、有機性若しくは水性/有機性混合物、乾燥粉末又は結晶性の組成物が含まれ、それらは、加圧ポンプ又は吸入器(例えば、リザーバー乾燥粉末吸入器(reservoir dry powder inhaler)、単位用量乾燥粉末吸入器、前もって定量された(前計量)複数回用量乾燥粉末吸入器、鼻吸入器又は加圧エアロゾル吸入器、ネブライザー(噴霧器)又はインサフレーター(注入器))によって気道に投与される。適切な組成物は、この目的のために希釈剤又は担体として水を含み、従来の賦形剤、例えば緩衝剤、等張化剤などと共に提供され得る。水性組成物はまた、噴霧化によって鼻及び他の気道領域に投与され得る。そのような組成物は、定量吸入器などの加圧パック(pressurised pack)から適切な液化噴射剤を用いて送達される水性の液剤若しくは懸濁剤又はエアロゾルであり得る。

20

【0121】

鼻(例えば鼻炎を治療するために)又は肺に局所投与するための組成物には、加圧エアロゾル組成物、及び加圧ポンプによって鼻腔に送達される水性組成物が含まれる。鼻腔に局所投与するのに適した非加圧組成物は、特に興味深い。適切な組成物は、この目的のために希釈剤又は担体として水を含み、肺又は鼻に投与するための水性組成物は、従来の賦形剤、例えば緩衝剤、等張化剤などと共に提供され得る。水性組成物はまた、噴霧化によって鼻に投与され得る。

30

【0122】

液体ディスペンサーは、典型的には鼻腔に液体組成物を送達するために使用することができる。液体組成物は水性でも非水性でもよいが、典型的には水性である。式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、懸濁剤として製剤化しても、液剤として製剤化してもよい。そうした液体ディスペンサーは、分注ノズル又は分注オリフィスを有してもよく、液体ディスペンサーのポンプ機構に使用者がかけた力が加わると、そこから一定量の液体組成物が分注される。そうした液体ディスペンサーは一般に、複数の定量の液体組成物のリザーバーと共に提供され、その用量は逐次的にポンプが作動すると分注可能である。或いは、液体組成物を鼻腔に送達するための液体ディスペンサーは、用量が限定されるように、例えば1回用量を含む1回使用のディスペンサーであるように設計され得る。分注ノズル又はオリフィスは、液体組成物を鼻腔内に吹き付けて分注するために、使用者の鼻孔に挿入されるように構成され得る。上述のタイプの液体ディスペンサーは、国際特許出願公開番号WO 2005/044354(Glaxo Group Limited)に記載され、図示されている。このディスペンサーは、液体組成物を含有するための容器の上に取り付けられた圧縮ポンプを有する液体放出器具を収容するハウジングを有する。ハウジングは、指で操作できる少なくとも1つのサイドレバーを有し、そのサイドレバーはハウジングに対して内側に移動可能であり、カムによってハウジング内で容器を上方に移動させてポンプを圧縮し、一定量の組

40

50

成物がポンプの軸からハウジングの鼻用ノズルを通して送り出される。一実施形態では、液体ディスペンサーは、WO 2005/044354の図30～40に図示される一般的なタイプのものである。

【0123】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する水性組成物はまた、国際特許出願公開番号WO2007/138084 (Glaxo Group Limited)に開示されるような、例えばその図22～46を参照して開示されるようなポンプによって、又は英国特許出願番号GB0723418.0(Glaxo Group Limited)に開示されるような、例えばその図7～32を参照して開示されるようなポンプによって送達され得る。該ポンプは、GB0723418.0の図1～6に開示されるような作動器によって作動され得る。

10

【0124】

吸入によって肺に局所送達するための乾燥粉末組成物は、例えば、吸入器又はインサフレーターで使用するために、例えばゼラチン製のカプセル及びカートリッジ又は例えば積層アルミニウム箔製のプリスター中に存在してもよい。粉末ブレンド組成物は一般に、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と適切な粉末基剤(担体/希釈剤/賦形剤物質)、例えば単糖、二糖又は多糖(例えばラクトース又はデンプン)との吸入用混合粉末を含有する。乾燥粉末組成物はまた、薬物及び担体に加えて、さらなる賦形剤(例えば第三の薬剤(ternary agent))、例えば糖エステル(例えばセロビオースオクタアセテート)、ステアリン酸カルシウム、又はステアリン酸マグネシウムを含んでもよい。

20

【0125】

一実施形態では、吸入投与に適した組成物は、適切な吸入器具の内部に取り付けられた医薬パック(複数可)に設けられた複数の密封用量容器に組み込まれてもよい。容器は、1度に1つずつ、破ることができるか、剥がすことができるか、又は他の方法で開けることができ、当技術分野で公知のように、乾燥粉末組成物の用量は吸入器具のマウスピースでの吸入によって投与される。医薬パックは、幾つもの異なる形態、例えばディスク形状又は細長いストリップの形態を取り得る。代表的な吸入器具は、GlaxoSmithKlineによって市販される、DISKHALER(商標)及びDISKUS(商標)器具である。

【0126】

吸入可能な乾燥粉末組成物はまた、吸入器具内のバルクリザーバー(bulk reservoir)に提供されてもよく、その場合、その器具にはリザーバーから吸入流路への組成物の用量を定量するための定量機構が設けられ、患者が器具のマウスピースで吸入することによって定量を吸入することができる。このタイプの代表的な市販の器具は、TURBUHALER(商標)(AstraZeneca)、TWISTHALER(商標)(Schering)及びCLICKHALER(商標)(Innovata)である。

30

【0127】

吸入可能な乾燥粉末組成物のさらなる送達方法は、カプセル(カプセル当たり1回用量)中に提供される定量の組成物に関するものであり、その場合、カプセルは典型的には患者によって要求に応じて吸入器具に装着される。該器具は、患者が器具のマウスピースにより吸入したときに患者の肺に用量を取り込むことができるように、カプセルを破る、突き刺す又は他の方法で開ける手段を有する。そのような器具の市販の例として、ROTAHALER(商標)(GlaxoSmithKline)及びHANDIHALER(商標)(Boehringer Ingelheim)を挙げることができる。

40

【0128】

吸入に適した加圧エアロゾル組成物は、懸濁剤又は液剤のいずれであってもよく、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、適切な噴射剤、例えばフルオロカーボン若しくは水素含有クロロフルオロカーボン又はそれらの混合物、特にヒドロフルオロアルカン、とりわけ、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン又はそれらの混合物とを含有してもよい。エアロゾル組成物は、当技術分野で周知の追加的な組成物用賦形剤、例えば、界面活性剤(例えば、オレイン酸、レシチン若しくはオリゴ乳酸又はそれらの誘導体、例えば、WO 94/21229及びWO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company)に記載されるようなもの)、及び共溶媒(例えばエタノー

50

ル)を、任意に含有してもよい。加圧組成物は一般に、バルブ(例えば定量バルブ)で密閉されたキャニスター(例えばアルミニウムキャニスター)内に保持され、マウスピースが設けられた作動器に嵌め込まれる。

【0129】

軟膏剤、クリーム剤及びゲル剤は、例えば、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤及び/又は溶剤を添加した、水性又は油性の基剤を用いて製剤化され得る。よって、そうした基剤は、例えば、水及び/若しくは油(例えば、流動パラフィン又は植物油、例えば、ラッカセイ油若しくはヒマシ油)、又は溶剤(例えばポリエチレングリコール)を含んでもよい。基剤の性質に従って使用することができる増粘剤及びゲル化剤には、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、みつろう、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体、及び/又はモノステアリン酸グリセリン及び/又は非イオン性乳化剤が含まれる。

10

【0130】

ローション剤は、水性又は油性の基剤を用いて製剤化してもよく、また、一般に、1種又は複数種の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤又は増粘剤を含有する。

【0131】

外用のための粉剤は、任意の適切な粉末基剤、例えば、タルク、ラクトース又はデンプンを用いて形成され得る。点滴剤は、水性又は非水性の基剤を用いて、さらに、1種又は複数種の分散剤、可溶化剤、懸濁化剤又は防腐剤を含んで製剤化され得る。

【0132】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば、活性成分を皮膚内に送達するパッチ剤又は他のデバイス(例えば加圧ガスデバイス)に組成物を入れることによって、経皮送達用に製剤化され得る。

20

【0133】

口腔投与用に、組成物は従来の方法で製剤化された錠剤又は舐剤の形態を取ってもよい。

【0134】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、例えばカカオ脂又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤として製剤化され得る。

【0135】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、ボーラス注射又は持続点滴による非経口投与用に製剤化してもよく、例えば、アンプル、バイアル、小容量の点滴、又はプレフィルドシリンジとした単位用量形態で存在しても、防腐剤を添加した複数回用量容器に存在してもよい。該組成物は、水性又は非水性ビヒクル中の液剤、懸濁剤又は乳剤のような形態を取ってもよく、酸化防止剤、緩衝液、抗微生物剤及び/又は等張化剤などの製剤用薬剤を含有してもよい。或いは、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば滅菌発熱性物質除去蒸留水で構成するための粉末形態であってもよい。乾燥固体形態は、滅菌粉末を個々の滅菌容器に無菌的に充填することによって、又は滅菌液剤を各容器に無菌的に充填して凍結乾燥することによって調製され得る。

30

【0136】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、ワクチンの活性を調節するアジュバントとしてワクチンと共に製剤化され得る。そのような組成物は、抗体(複数可)若しくは抗体断片(複数可)又は抗原成分(タンパク質、DNA、生きたままの細菌若しくは死んでいる細菌、及び/又はウイルス若しくはウイルス様粒子を含むが、これらに限定されない)を、アジュバント活性を有する1種又は複数種の成分(アルミニウム塩、油及び水の乳剤、熱ショックタンパク質、リピッドA調製物及び誘導体、糖脂質、CpG DNAなどの他のTLRアゴニスト又は同様の薬剤、GM-CSF若しくはIL-12などのサイトカイン又は同様の薬剤を含むが、これらに限定されない)と共に含有してもよい。

40

【0137】

本発明のさらなる態様では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含むワク

50

チンアジュバントが提供される。

【0138】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と抗原又は抗原組成物とを含むワクチン組成物が、さらに提供される。

【0139】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、単独でも、又は、他の治療的に活性な薬剤と組み合わせてでも用いることができる。さらなる態様では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を少なくとも1種の他の治療的に活性な薬剤と共に含む組み合わせを提供する。

【0140】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩と、他の治療的に活性な薬剤(複数可)とは、共に投与しても別々に投与してもよく、別々に投与するときは、投与を同時に行っても任意の順序で逐次的に行ってもよい。式(I)の化合物(複数可)又はその薬学的に許容される塩(複数可)及び他の治療的に活性な薬剤(複数可)の量、並びに相対的な投与のタイミングは、所望の組み合わせた治療効果が得られるように選択される。式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と他の治療剤との組み合わせの投与は、両方の化合物を含む一体の医薬組成物で、又は、それぞれが化合物のうちの1つを含む別々の医薬組成物で同時に投与することによってもよい。或いは、この組み合わせは、逐次的方法で別々に投与してもよく、この場合は、一方の治療剤を最初に投与し、他方を二番目に投与し、又はその逆で行う。そのような逐次投与は、時間的に近くても、又は時間的に離れていてもよい。

【0141】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、ウイルス感染症の予防又は治療に有用な1種又は複数種の薬剤と組み合わせて使用してもよい。そのような薬剤の例には、ポリメラーゼ阻害剤(例えば、WO 2004/037818-A1に開示されるもの、並びにWO 2004/037818及びWO 2006/045613に開示されるもの、JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626、並びにWO 2006/018725、WO 2004/074270、WO 2003/095441、US2005/0176701、WO 2006/020082、WO 2005/080388、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2003/007945、WO 02/04425、WO 2005/014543、WO2003/000254、EP 1065213、WO 01/47883、WO 2002/057287、WO 2002/057245に開示されるもの及び同様の薬剤)、複製阻害剤(例えば、アシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、シドホビル、ラミブジン及び同様の薬剤)、プロテアーゼ阻害剤(例えば、HIVプロテアーゼ阻害剤のサキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、ブレカナビル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル、及びHCVプロテアーゼ阻害剤のBILN2061、VX-950、SCH503034、及び同様の薬剤)、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(例えば、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタビジン(stavidine)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、フォジブジン(fozivudine)、トドキシル(todoxil)、エムトリシタビン、アロブジン、アムドキシビル、エルブシタビン、及び同様の薬剤)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(イムノカル(immunocal)、オルチプラズなどの抗酸化活性を有する薬剤を含む)(例えば、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルチプラズ、カプラビリン、TMC-278、TMC-125、エトラビリン、及び同様の薬剤)、侵入阻害剤(例えばエンフビルチド(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix及び同様の薬剤)、インテグラーゼ阻害剤(例えばL-870、180及び同様の薬剤)、出芽阻害剤(budding inhibitor)(例えばPA-344及びPA-457、並びに同様の薬剤)、ケモカイン受容体阻害剤(例えばピクリビロック(Sch-C)、Sch-D、TAK779、マラビロック(UK-427、857)、TAK449、並びにWO 02/74769、WO 2004/054974、WO 2004/055012、WO 2004/055010、WO 2004/055016、WO 2004/055011、及びWO 2004/054581に開示されるもの、並びに同様の薬剤)、ノイラミニダーゼ阻害剤(例えば、CS-8958、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル及び同様の薬剤)、イオンチャネル遮断薬(例えば、アマンタジン又はリマンタジン及び同様の薬剤)、並びに干渉RNA及びアンチ

センスオリゴヌクレオチド(例えばISIS-14803及び同様の薬剤)、作用機構が決定されていない抗ウイルス剤(例えば、WO 2005/105761、WO 2003/085375、WO 2006/122011に開示されるもの、リバビリン、及び同様の薬剤)が含まれるが、これらに限定されない。式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、ウイルス感染症の予防又は治療に有用であり得る1種又は複数種の他の薬剤、例えば、免疫療法剤(例えば、インターフェロン又は他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体モジュレーター、サイトカインアゴニスト又はアンタゴニスト、及び同様の薬剤)、及び治療ワクチン、抗線維化剤、抗炎症剤(例えば、副腎皮質ステロイド又はNSAID(非ステロイド性抗炎症剤)及び同様の薬剤)と組み合わせて使用してもよい。

【0142】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防又は治療に有用であり得る1種又は複数種の他の薬剤、例えば、抗原免疫療法剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、NSAID、気管支拡張剤(例えば、ベータ2アゴニスト、アドレナリンアゴニスト、抗コリン剤、テオフィリン)、メトトレキサート、ロイコトリエンモジュレーター及び同様の薬剤、モノクローナル抗体療法剤(例えば、抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1及び同様の薬剤)、受容体療法剤(例えば、エタネルセプト及び同様の薬剤)、抗原非特異的免疫療法剤(例えば、インターフェロン又は他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体モジュレーター、サイトカインアゴニスト又はアンタゴニスト、TLRアゴニスト及び同様の薬剤)と組み合わせて使用してもよい。

【0143】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、癌の予防又は治療に有用であり得る1種又は複数種の他の薬剤、例えば、化学療法剤(例えば、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗物質、抗有糸分裂剤、キナーゼ阻害剤及び同様の薬剤)、モノクローナル抗体療法剤(例えば、トラスツズマブ、ゲムツズマブ及び他の同様の薬剤)、及びホルモン療法剤(例えば、タモキシフェン、ゴセレリン及び同様の薬剤)と組み合わせて使用してもよい。

【0144】

本発明による医薬組成物はまた、単独で使用しても、他の治療分野、例えば胃腸疾患における少なくとも1種の他の治療剤と組み合わせて使用してもよい。本発明による組成物はまた、遺伝子置換療法と組み合わせて使用してもよい。

【0145】

さらなる態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を少なくとも1種の他の治療的に活性な薬剤と共に含む組み合わせを含む。

【0146】

上に言及される組み合わせは、医薬組成物の形態で使用するのに都合良く存在することができ、よって上で定義されるような組み合わせを、少なくとも1種のその薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物は、本発明のさらなる態様を表す。

【0147】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、幾つもの要因に依存する。例えば、受容者の種、年齢、及び体重、治療を必要とする正確な状態及びその重症度、組成物の性質及び投与経路はすべて考慮すべき要因である。治療有効量は、最終的には担当の医師の判断によるべきである。しかしながら、体が弱ったヒトを治療するための本発明の化合物の有効量は一般に、1日当たり受容者の体重1kgにつき0.0001~100mgの範囲内であるべきである。より通常には、有効量は、1日当たり体重1kgにつき0.001~10mgの範囲内であるべきである。よって、70kgの成人の場合、1日当たりの実際の量の一例は、通常7~700mgである。鼻腔内及び吸入の投与経路の場合、70kgの成人の典型的な用量は、1日当たり0.1マイクログラム~1mgの範囲内であるべきであり、例えば、1µg、10µg又は100µgである。この量は、1日当たり1回の用量で与えられてもよいし、1日の全用量が同じになるように1日当たり数回(例えば、二回、三回、四回、五回又はそれ以上)のサブ用

量で与えられてもよい。式(I)の化合物の薬学的に許容される塩の有効量は、式(I)の化合物の有効量の比率で決定しても、その薬学的に許容される塩自体で決定してもよい。同様の投与量が、本明細書に言及される他の状態の治療に適切である。

【0148】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はまた、任意の適正な頻度、例えば1週間当たり1~7回の頻度で投与してもよい。正確な投薬計画は、当然のことながら、治療効能、患者の年齢及び状態、並びに選択された特定の投与経路などの要因に依存する。本発明の一態様では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、4~8週間、例えば、4、5、6、7又は8週間の期間にわたって、1週間に1回投与してもよい。

【0149】

医薬組成物は、単位用量当たり所定量の活性成分を含有する、単位用量形態で存在してもよい。非限定的な例として、そのような単位は、治療しようとする状態、投与経路、並びに患者の年齢、体重及び状態に応じて、0.5mg~1gの式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有してもよい。好ましい単位投与量組成物は、活性成分について、本明細書で上に述べたような1日用量若しくはサブ用量、又はその適正な一部分を含有するものである。そのような医薬組成物は、医薬業界で周知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0150】

また、そのような医薬組成物を調製するための方法であって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を1種又は複数種の薬学的に許容される賦形剤と混合することを含む方法も提供される。

【0151】

本発明の態様を、以下の実施例を参照して説明するが、これらに限定されるわけではない。

【0152】

実施例

分析手法

¹H NMR

¹H NMRスペクトルは、Bruker DPX 400若しくはBruker Avance DRX、Varian Unity 400分光計又はJEOL Delta(すべて400MHzで動作する)で、CDCl₃又はDMSO-d₆中で記録した。使用した内標準は、テトラメチルシラン又は残留プロトン化溶媒(CDCl₃の場合は7.25ppm、又はDMSO-d₆の場合は2.50ppm)であった。

【0153】

LCMS

システムA

カラム:内径50mm×2.1mm、1.7µm Acquity UPLC BEH C₁₈

流量:1mL/分

温度:40°C

UV検出範囲:210~350nm

質量スペクトル:交互スキャン正負モードエレクトロスプレーイオン化を使用する質量分析計で記録した

溶媒: A:0.1%v/vギ酸水溶液

B:0.1%v/vギ酸アセトニトリル溶液

グラジエント:	時間(分)	A%	B%
	0	97	3
	1.5	0	100
	1.9	0	100
	2.0	97	3

【0154】

システムB

10

20

30

40

50

カラム: 内径50mm×2.1mm、1.7 μm Acquity UPLC BEH C₁₈

流量: 1mL/分

温度: 40℃

UV検出範囲: 210～350nm

質量スペクトル: 交互スキャン正負モードエレクトロスプレーイオン化を使用する質量分析計で記録した。

溶媒: A: アンモニア溶液でpH10に調整した10mM炭酸水素アンモニウム水溶液

B: アセトニトリル

グラジエント: 時間(分)	A%	B%
0	99	1
1.5	3	97
1.9	3	97
2.0	99	1

10

【0155】

質量分析計直結型自動分取HPLC(MDAP)

質量分析計直結型自動分取HPLCは、以下に与える条件下で行った。UV検出は波長210nm～350nmからの平均シグナルであり、質量スペクトルは交互スキャン正負モードエレクトロスプレーイオン化を使用する質量分析計で記録した。

【0156】

方法A

方法Aを、Sunfire C₁₈カラム(典型的には、内径150mm×30mm、充填材直径(packaging diameter)5 μm)で、周囲温度で行った。以下の溶媒を用いた:

A=0.1%v/vギ酸水溶液

B=0.1%v/vギ酸アセトニトリル溶液。

【0157】

方法B

方法Bを、XBridge C₁₈カラム(典型的には、内径100mm×30mm、充填材直径5 μm)で、周囲温度で行った。以下の溶媒を用いた:

A=アンモニア溶液でpH10に調整した10mM炭酸水素アンモニウム水溶液。

B=アセトニトリル。

30

【0158】

略語

以下のリストは、本明細書で使用される場合の、特定の略語の定義を提供する。このリストは網羅的なものではないが、本明細書において以下に定義していない略語の意味は、当業者であれば容易に分かると認識される。

DCM ジクロロメタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

THF テトラヒドロフラン

EtOAc 酢酸エチル

MeOH メタノール

EtOH エタノール

MeCN アセトニトリル

HCl 塩化水素酸

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

MDAP 質量分析計直結型自動分取 (Mass Directed Autopreparative) HPLC

SPE 固相抽出

MeOH メタノール

TBME tert-ブチルメチルエーテル

TFA トリフルオロ酢酸

40

50

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

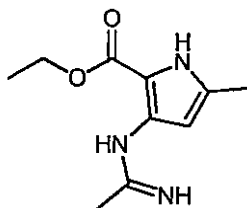
【0159】

反応中間体

中間体1：エチル3-アセトイミダミド-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート

【0160】

【化18】



10

【0161】

エチル3-アミノ-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート(10.876g、64.7mmol)のアセトニトリル(200mL)中の懸濁液に、ジオキサン(81mL、323mmol)中の4M HClを添加した。これを、窒素雰囲気下、60℃で4日間加熱した。反応混合物を濾過し、標記化合物をオフホワイトの固体(12.738g)として得た。

LCMS(システムB)： t_{RET} =0.45、0.47分； MH^+ 210

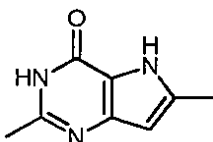
【0162】

20

中間体2：2,6-ジメチル-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4(5H)-オン

【0163】

【化19】



エチル3-アセトイミダミド-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩(12.7g、51.7mmol)のエタノール(200mL)中の懸濁液に、5M NaOH(41.4mL、207mmol)を1回で添加した。これを窒素雰囲気下に置いて、90℃に2時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、これにpHが中和されるまで5%クエン酸の水溶液(200mL)を添加した。pH7で固体が出現し、これを濾過して水で洗浄し、標記化合物を薄茶色の固体(6.806g)として得た。

30

LCMS(システムB)： t_{RET} =0.45分； MH^+ 164

【0164】

濾液を真空濃縮し、濾過してさらなるバッチの標記化合物(0.5g)を得た。

LCMS(システムB)： t_{RET} =0.45分； MH^+ 164

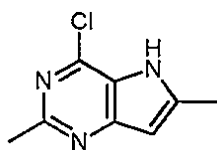
【0165】

中間体3：4-クロロ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【0166】

40

【化20】



【0167】

丸底フラスコ中に2,6-ジメチル-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4(5H)-オン(6.15g、37.7mmol)を入れ、これを POCl_3 (70.3mL、754mmol)に溶解した。次いで、反応混合物を90℃に30時間加熱した。反応混合物を真空蒸発させて、茶色の油状物を得た。これをトルエンに

50

溶解し、再度蒸発させて混合物中の残りの POCl_3 を除去した。次いで、残留物を水(50mL)に希釈し、これに重炭酸ナトリウムをpHが7~8になるまで添加した。白色の沈殿物が出現し、これを濾過してその後水で洗浄した。これを2時間乾燥し、標記化合物(5.617g)を白色の固体として得た。

LCMS(システムB) : $t_{\text{RET}}=0.59$ 分 ; MH^+ 182/184

【0168】

濾液を真空濃縮し、濾過し、洗浄し、乾燥してさらなるバッチの標記化合物(0.22g)を得た。

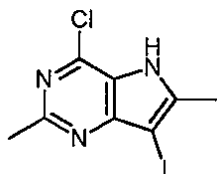
LCMS(システムB) : $t_{\text{RET}}=0.59$ 分 ; MH^+ 182/184

【0169】

中間体4 : 4-クロロ-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【0170】

【化21】



【0171】

4-クロロ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(6.68g、36.8mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)中の攪拌溶液に、窒素下、室温でN-ヨードスクシンイミド(9.52g、42.3mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を、窒素下の室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をTBMEで希釈した。これを、チオ硫酸ナトリウム溶液(150mL)及び塩水で洗浄した。その後、有機層を疎水性フリットに通して真空濃縮した。試料をフロリジル(florosil)に前吸収させ、11カラム容積にわたる0~100%のTBME-シクロヘキサンの勾配を使用するシリカ(750g)上で精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を黄色の固体(9.854g)として得た。

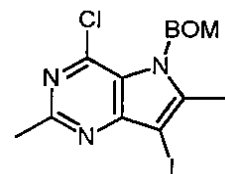
LCMS(システムA) : $t_{\text{RET}}=0.75$ 分 ; MH^+ 308/310

【0172】

中間体5 : 5-((ベンジルオキシ)メチル)-4-クロロ-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【0173】

【化22】



【0174】

氷浴により冷却した4-クロロ-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(1.098g、3.57mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(0.286g、7.14mmol)を5分間少しずつ添加した。この反応混合物を30分間攪拌し、その後ベンジルククロメチルエーテル(0.891mL、6.43mmol)を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で急冷し、酢酸エチル(200mL)と水(200mL)に分配した。有機層を水及び塩水(200mL)で洗浄し、真空濃縮する前に疎水性フリットに通した。試料をジクロロメタンに溶解し、40分間にわたる0~25%の酢酸エチル-シクロヘキサンの勾配を使用するシリカカートリッジ(70g)上で精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を白色の固体(1.4g)として得た。

LCMS(システムA) : $t_{\text{RET}}=1.18$ 分 ; MH^+ 428/430

【0175】

10

20

30

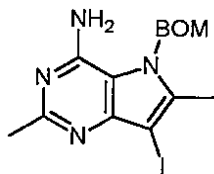
40

50

中間体6：5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0176】

【化23】



【0177】

10

5-((ベンジルオキシ)メチル)-4-クロロ-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(3.458g)を、3つの20mLマイクロ波バイアルに分割した。各マイクロ波バイアルに、1.15gの出発物質を添加し、これをIPA(10mL)で希釈した後、0.88アンモニア(2.5mL)をそれぞれに添加した。バイアルを密閉し、マイクロ波(Biotage)中、150℃(高出力)で5時間加熱した。LCMSによるモニタリングは、3つのマイクロ波密閉バイアルのうち2つにおいて反応が完了したことを示した：さらなる0.88アンモニア(2.5mL)を、未反応の出発物質を含有するバイアルに添加し、この混合物をマイクロ波中でさらに5時間加熱した。3つのバイアルの反応混合物を合わせ、バイアルをIPAで洗浄した。その後これを真空濃縮して橙色の油状物を得て、TBME(15mL)で粉碎し、標記化合物を黄色の固体(2.352g)として得た。

20

LCMS(システムA)： t_{RET} =0.69分； MH^+ 409

【0178】

濾液を真空濃縮し、TBME(10mL)で再粉碎して、第2バッチの標記化合物を黄色の固体(267mg)として得た。

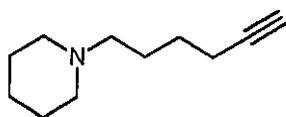
LCMS(システムA)： t_{RET} =0.67分； MH^+ 409

【0179】

中間体7：1-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ピペリジン

【0180】

【化24】



30

【0181】

6-クロロヘキサ-1-イン(5mL、41.3mmol)、ピペリジン(4.08mL、41.3mmol)及び炭酸水素ナトリウム(4.16g、49.5mmol)のDMF(50mL)中の溶液を16時間還流した。反応物を真空濃縮し、残留物をエーテル(150mL)と水(150mL)に分配した。有機相を分離し、水相をジエチルエーテル(50mL)で逆抽出した。合わせた有機相を塩水(150mL)で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、真空濃縮し、標記化合物の粗試料(3.74g)を得た。シュウ酸(2.161g、24mmol)を粗生成物に添加した。得られた固体をエタノールから再結晶し、濾過により回収して真空中で乾燥し、1-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ピペリジンシュウ酸塩(4.66g)を得た。固体をジエチルエーテル(150mL)と飽和水性重炭酸ナトリウム(150mL)に分配した。有機相を分離し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、真空濃縮して標記化合物を黄色の油状物(1.93g)として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.31-2.52 (m, 6H) 2.18-2.26 (m, 2H) 1.92-1.96 (m, 1H) 1.40-1.72 (m, 10H)

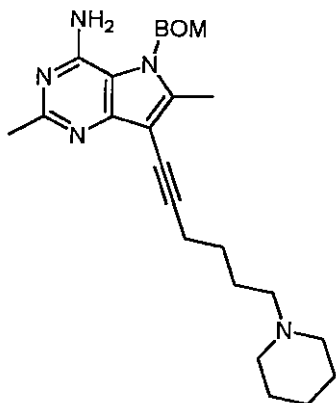
40

【0182】

中間体8：5-((ベンジルオキシ)メチル)-2,6-ジメチル-7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキサ-1-イン-1-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0183】

【化 2 5】



10

【0184】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(407mg、0.997mmol)、ヨウ化銅(I)(27.5mg、0.145mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(49.0mg、0.070mmol)の攪拌脱気懸濁液に、無水DMF(8mL)中のトリエチルアミン(0.221mL、1.595mmol)を添加した。溶液を30分間攪拌したままにし、その後1-(5-ヘキシン-1-イル)ピペリジン(247mg、1.495mmol)のDMF(2mL)中の溶液を5分間にわたって滴加した。反応物を55℃で2時間攪拌し、その後60℃で1時間攪拌した。1-(5-ヘキシン-1-イル)ピペリジン(247mg、1.495mmol)の一部を添加し、この反応物を60℃で1.5時間攪拌したままにし、次いで室温で一晩攪拌させた。反応物を真空濃縮し、茶色の油状物を得た。この油状物をDCM(100mL)と水(100mL)に分配し、有機相を分離し、水相をDCM(100mL)で逆抽出した。合わせた有機抽出物を、疎水性フリットを用いて乾燥し、真空濃縮して暗橙色の油状物(902mg)を得た。粗材料をジクロロメタンに溶解し、60分間にわたる0~25%のメタノール-ジクロロメタン勾配を使用するシリカカートリッジ(100g)上で精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて標記化合物を2つのバッチとして得た。

20

バッチ1：透明な油状物(42mg)

LCMS(システムB)： $t_{\text{RET}}=1.08$ 分； MH^+ 446

バッチ2：淡黄色の固体(117mg)

30

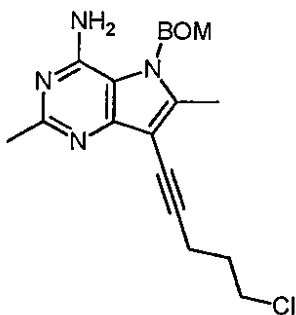
LCMS(システムB)： $t_{\text{RET}}=1.11$ 分； MH^+ 446

【0185】

中間体9：5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(5-クロロペンタ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0186】

【化 2 6】



40

【0187】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(300mg、0.735mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(7mL)中の窒素脱気溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ヨウ化銅(I)(30.8mg、0.162mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(61.9mg、0.088mmol)、さらに最後にトリエチルアミン(0.2

50

05mL、1.470mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌し、その後、5-クロロペンタ-1-イン(151mg、1.470mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液を添加した。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応物を真空蒸発させ、茶色の油状物を得た。この油状物を、水/塩水(1:1)(100mL)とDCM(100mL)に分配した。有機層を分離し、疎水性フリットに通し、真空蒸発させて暗橙色の油状物(538mg)を得た。材料を50:50のDMSO/MeOH(6x1ml)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を淡黄色の固体(132mg)として得た。

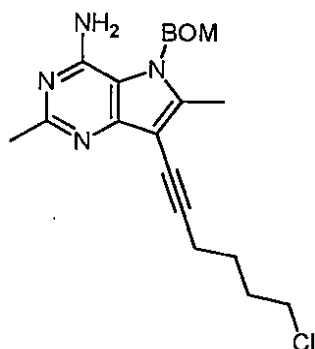
LCMS(システムB): $t_{\text{RET}}=1.10$ 分; MH^+ 383

【0188】

中間体10: 5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0189】

【化27】



【0190】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨード-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(482.7mg、1.182mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(7mL)中の窒素脱気溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ヨウ化銅(I)(49.5mg、0.260mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(100mg、0.142mmol)、さらに最後にトリエチルアミン(0.330mL、2.365mmol)を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌し、その後、6-クロロヘキサ-1-イン(276mg、2.365mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の溶液を添加した。反応混合物を65℃で15時間攪拌し、次いでこの反応混合物を真空濃縮した。粗生成物をDMSOに溶解し、12カラム容積にわたる、アンモニア溶液でpH10に調整した、35~90%アセトニトリル+0.1%アンモニア/水中10mM重炭酸アンモニウムの勾配を用いる逆相カラムクロマトグラフィー(120g C18カラム)によって精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を淡黄色の固体(215mg)として得た。

LCMS(システムB): $t_{\text{RET}}=1.15$ 分; MH^+ 397

【0191】

実施例の調製

実施例1: 2,6-ジメチル-7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキシル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0192】

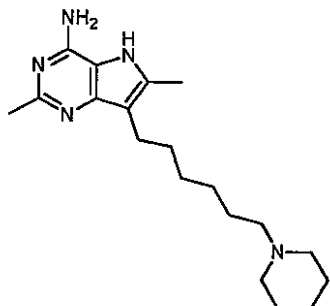
10

20

30

40

【化 2 8】



10

【0193】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-2,6-ジメチル-7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキサ-1-イン-1-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(159mg、0.357mmol)のエタノール(15mL)及び酢酸(1.5mL)中の濾過溶液を、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。この溶液を、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として同じ10%Pd/C CatCart 30を使用して再水素化した。この溶液を真空濃縮した。

【0194】

上記の固体を、50：50のDMSO/MeOH(2x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物をクリーム色の固体(62mg)として得た。LCMS(システムB)：t_{RET}=0.80分；MH⁺ 330

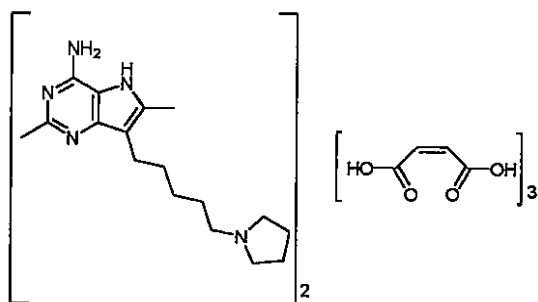
20

【0195】

実施例2：2,6-ジメチル-7-(5-(ピロリジン-1-イル)ペンチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンマレエート

【0196】

【化 2 9】



30

【0197】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(5-クロロペンタ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(251mg、0.656mmol)の無水アセトニトリル(4mL)中の溶液に、ピロリジン(0.164mL、1.967mmol)及びトリエチルアミン(0.274mL、1.967mmol)を添加した。反応物を70℃で22時間攪拌した。ピロリジン(1.5当量)及びトリエチルアミン(1.5当量)のさらなる部分を添加し、混合物をさらに24時間攪拌したままにした。反応物を真空濃縮し、茶色の油状物を得た。この油状物を、EtOAcと水に分配した。有機相を分離し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を、疎水性フリットを用いて乾燥し、真空濃縮して茶色の油状物(315mg)を得た。粗生成物をエタノール(40mL)に溶解し、H-cube(設定：25℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒としての10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。溶液を真空濃縮し、淡黄色の油状物(275mg)を得た。この材料をジクロロメタンに溶解し、40分間にわたる0～50%のメタノール-ジクロロメタン勾配を使用するシリカカートリッジ(20g)上で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、真空濃縮して174mgの黄色の油状物を得た。この材料をEtOH(25mL)及び酢酸(2.5mL)に再溶解し、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒としての10%Pd/C CatCart 30に流した。この

40

50

溶液を、反応が完了してBOM基の完全除去が起こるまでH-cubeを通して流した(同じ設定を使用して3回)。エタノール溶液を乾燥するまで蒸発させ、透明な油状物(149mg)を得た。この材料を、50：50のDMSO/MeOH(2x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物の遊離塩基を白色の固体(60mg)として得た。LCMS(システムB)： t_{RET} =0.65分； MH^+ 302

【0198】

2,6-ジメチル-7-(5-(ピロリジン-1-イル)ペンチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(11.3mg、0.037mmol)をMeOH/DCMに溶解し、マレイン酸(6.53mg、0.056mmol)を添加した。この溶液を乾燥するまで蒸発させ、マレイン酸塩としての標記化合物を、透明な油状物(16.7mg)として得た。

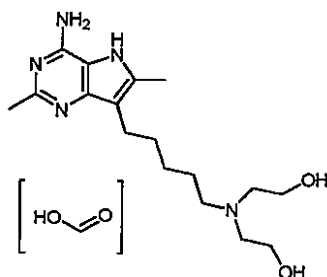
LCMS(システムB)： t_{RET} =0.66分； MH^+ 302

【0199】

実施例3：2,2'-((5-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ペンチル)アザンジイル)ジエタノールホルメート

【0200】

【化30】



【0201】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(5-クロロペンタ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(132mg、0.345mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.144mL、1.034mmol)及びジエタノールアミン(109mg、1.034mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で22時間加熱した。この反応混合物に、さらなるジエタノールアミン(109mg、1.034mmol)及びトリエチルアミン(0.144mL、1.034mmol)を添加し、70℃での加熱を48時間継続した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をMeOH(25mL)に溶解し、酢酸(2mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定：60℃、フル H_2 、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。メタノール溶液を、上記と同じ設定を使用して、H-cubeを通して再び流した。

【0202】

メタノール溶液を乾燥するまで蒸発させ、粗材料を50：50のDMSO/MeOH(6x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を白色の固体(82mg)として得た。

LCMS(システムB)： t_{RET} =0.59分； MH^+ 336

【0203】

実施例4：2,2'-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アザンジイル)ジエタノールホルメート

【0204】

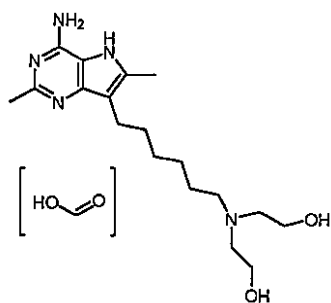
10

20

30

40

【化 3 1】



【0205】

10

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン及びジエタノールアミンから、実施例3と同様に調製した。

LCMS(システムB): $t_{\text{RET}}=0.64$ 分; MH^+ 350

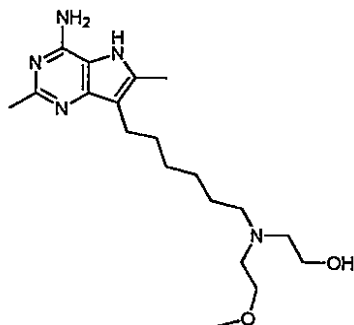
【0206】

実施例5: 2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)(2-メトキシエチル)アミノ)エタノール

【0207】

【化 3 2】

20



【0208】

30

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(215mg、0.542mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.226mL、1.625mmol)及び2-((2-メトキシエチル)アミノ)エタノール(0.191mL、1.625mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で40時間加熱した。この反応混合物に、さらなる2-((2-メトキシエチル)アミノ)エタノール(0.191mL、1.625mmol)及びトリエチルアミン(0.226mL、1.625mmol)を添加し、75℃での加熱を24時間継続した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をMeOH(25mL)に溶解し、次いで酢酸(2mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定: 60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。

【0209】

40

溶液を、上記と同じ設定を使用してさらに3回、H-cubeを通して再び流した。溶媒を真空蒸発させた。粗材料を50:50のDMSO/MeOH(4x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて淡黄色の油状物(93mg)を得た。油状物をMDAP(方法B)により再精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物(27mg)を得た。

LCMS(システムB): $t_{\text{RET}}=0.70$ 分; MH^+ 364

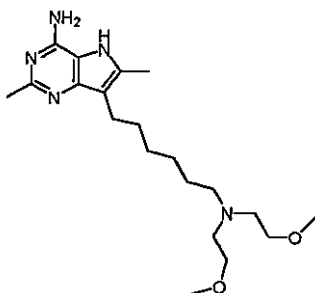
【0210】

実施例6: 7-(6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0211】

50

【化 3 3】



【0 2 1 2】

10

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(315.6mg、0.795mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.332mL、2.385mmol)及びビス(2-メトキシエチル)-アミン(0.349mL、2.385mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で20時間加熱した。反応混合物に、さらなるビス(2-メトキシエチル)-アミン(0.349mL、2.385mmol)及びトリエチルアミン(0.332mL、2.385mmol)を添加し、70℃での加熱を32時間継続した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をMeOH(40mL)に溶解し、酢酸(4mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定：65℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。溶液を、上記と同じ設定を使用してさらに3回、H-cubeを通して再び流し、各流過(run through)毎にcatcartを変えた。メタノールを真空蒸発させた。その粗材料を50：50のDMSO/MeOH(3x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)によって精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて標記化合物(84.5mg)を得た。

20

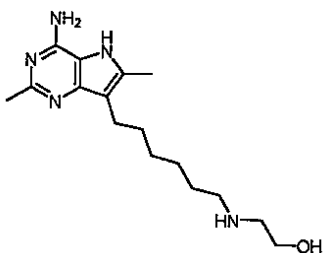
LCMS(システムB)：t_{RET}=0.82分；MH⁺ 378

【0 2 1 3】

実施例7：2-((6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)アミノ)エタノール

【0 2 1 4】

【化 3 4】



30

【0 2 1 5】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(220.6mg、0.556mmol)のアセトニトリル(4mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.232mL、1.667mmol)及び2-アミノエタノール(0.101mL、1.667mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で21時間加熱した。この反応混合物に、さらなる2-アミノエタノール(0.101mL、1.667mmol)及びトリエチルアミン(0.232mL、1.667mmol)を添加し、70℃での加熱を46時間継続した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をMeOH(25mL)に溶解して酢酸(2mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。メタノール溶液を、上記と同じ設定を使用してさらに2回、H-cubeを通して再び流した。メタノールを真空蒸発させた。粗材料を、50：50のDMSO/MeOH(5x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を透明な油状物(43.7mg)として得た。

40

LCMS(システムB)：t_{RET}=0.55分；MH⁺ 306

【0 2 1 6】

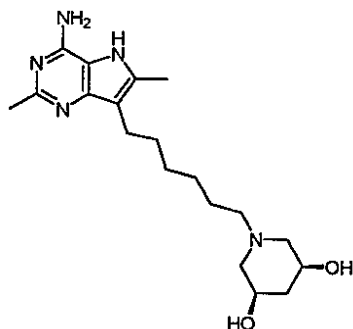
実施例8：(3R,5S)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル

50

)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール

【0217】

【化35】



10

【0218】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(215mg、0.542mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.226mL、1.625mmol)及び(3R,5S)-ピペリジン-3,5-ジオール(250mg、1.625mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で16時間加熱した。この反応混合物に、さらなる(3R,5S)-ピペリジン-3,5-ジオール(250mg、1.625mmol)及びトリエチルアミン(0.226mL、1.625mmol)を添加し、75℃での加熱を72時間継続した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をメタノール(45mL)に溶解し、酢酸(5mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。メタノール溶液を、上記と同じ設定を使用してさらに2回、H-cubeを通して再び流し、その後真空蒸発させた。粗材料を50：50のDMSO/MeOH(8x1mL)に溶解し、MD AP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物をクリーム色の固体(160.7mg)として得た。

20

LCMS(システムB)：t_{RET}=0.60分；MH⁺362

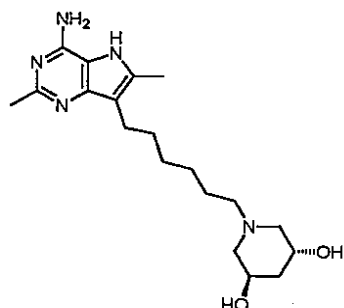
【0219】

実施例9：(3R,5R)-1-(6-(4-アミノ-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ヘキシル)ピペリジン-3,5-ジオール

【0220】

30

【化36】



40

【0221】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(165mg、0.416mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.174mL、1.247mmol)及び(3R,5R)-ピペリジン-3,5-ジオール(192mg、1.247mmol)(Tetrahedron 67(7), 1485, 2011年)を添加した。得られた混合物を、70℃で32時間加熱した。この反応混合物に、さらなる(3R,5R)-ピペリジン-3,5-ジオール(192mg、1.247mmol)及びさらなるトリエチルアミン(0.174mL、1.247mmol)を添加し、75℃での加熱を5時間継続した。反応混合物を真空濃縮して、残留物をMeOH(30mL)に溶解し、酢酸(3mL)を添加した。溶液を、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。メタノール溶液を、上記と同

50

じ設定を使用してさらに2回、H-cubeを通して再び流し、その後真空蒸発させた。粗材料を、50：50のDMSO/MeOH(7x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)により精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物を透明な油状物(95.2mg)として得た。

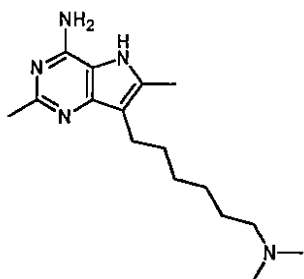
LCMS(システムB)： $t_{\text{RET}}=0.62$ 分； MH^+ 362

【0222】

実施例10：7-(6-(ジメチルアミノ)ヘキシル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-]ピリミジン-4-アミン

【0223】

【化37】



【0224】

5-((ベンジルオキシ)メチル)-7-(6-クロロヘキサ-1-イン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(183.7mg、0.463mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.194mL、1.388mmol)及び2-アミノエタノール(0.084mL、1.388mmol)を添加した。得られた混合物を、70℃で18時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、粗材料を50：50のDMSO/MeOH(3x1mL)に溶解し、MDAP(方法B)によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、濃縮して淡黄色の油状物(73mg)を得た。この油状物をMeOH(20mL)に溶解し、H-cube(設定：60℃、フルH₂、流量1mL/分)及び触媒として10%Pd/C CatCart 30を使用して水素化した。メタノールを真空蒸発させ、粗材料を50：50のDMSO/MeOH(1mL)に溶解し、MDAP(方法B)によって精製した。適正な画分を合わせ、真空蒸発させて、標記化合物をクリーム色の固体(24.2mg)として得た。

LCMS(システムB)： $t_{\text{RET}}=0.66$ 分； MH^+ 290

【0225】

生物学的評価

in vitroでの生物学的活性について、本発明の化合物を以下のアッセイにしたがって試験した。

【0226】

新鮮なヒト全血(WB)を使用するインターフェロン- α 及びTNF- α の誘導アッセイ 化合物の調製

化合物を、平底マイクロタイタープレート中に1.5 μ Lの容量でDMSO中100 $\times$ 所要濃度に調製した。カラム1~10は、試験化合物の連続4倍希釈液を含有していた。各プレートには、標準としてのTLR7/8アゴニストのレシキモドの連続希釈液が含まれ、カラム11は1.5 μ Lの200 μ Mレシキモド(2 μ Mの最終濃度を与え、レシキモドに対する近似的な最大応答を定めるために使用される)を含有していた。各化合物をドナー毎に二重にアッセイした。

【0227】

インキュベーション並びにインターフェロン- α 及びTNF- α のアッセイ

三人のヒトドナーからの血液試料をヘパリンナトリウム(10U/ml)中に採取した。150 μ Lの全血を、DMSO中の試験化合物又は標準を1.5 μ L含有する、アッセイプレートのカラム1~11に分注した。プレートをインキュベーター中に一晩置いた(37℃、空気95%、CO₂5%)。一晩のインキュベーションの後、プレートをインキュベーターから取り出し、オービタルシェーカー上でおよそ1分間混合した。100 μ Lの0.9%生理食塩水を各ウェルに添加し、プレートをオービタルシェーカー上で再度混合した。次いでプレートを遠心し(2500rpm、10分)、その後、血漿試料をBiomek FXを使用して取り出し、MSD(Mesoscale Discovery)電

10

20

30

40

50

気化学発光アッセイプラットフォームを使用して、IFN- α とTNF- α の両方についてアッセイした。IFN- α のアッセイは、上述のアッセイと同様に行った。TNF- α のアッセイはキットの指示書(カタログ番号K111BHB)通りに実行した。

【0228】

放出されたサイトカインを、2 μ Mレシキモド対照(カラム11)に対する割合(%)として表した。この割合(%)を化合物濃度に対してプロットし、応答に対するpEC₅₀を非線形最小二乗カーブフィッティングによって決定した。IFN- α 応答については、一般に4パラメータロジスティックモデルを選択した。TNF- α 応答については、明確な最大応答が得られた(すなわち、応答に明確な平坦域が観察された)場合には、通常4パラメータモデルを使用した。曲線の上方漸近線が明確に定まらなかった場合には、カーブフィッティングは通常、やむを得ず最大応答を100%(すなわち、2 μ Mレシキモドに対する応答)とするか、試験した最高濃度の応答がレシキモド応答より大きかった場合には、試験した最高濃度の応答とした。幾つかの曲線は、一方又は両方のサイトカインで釣鐘状であり、釣鐘状の応答の下り勾配(すなわち、最大応答を与える濃度より高い濃度)のサイトカインデータは、大抵ピーク応答のすぐ上の濃度を除いて、通常フィットから除外した。このため、カーブフィッティングは用量応答曲線の上り勾配に的を絞って行った。

【0229】

結果

実施例1～10は、IFN- α について平均pEC₅₀が ≤ 5.7 であった。

【0230】

実施例1～10は、TNF- α について平均pEC₅₀が ≤ 4.3 であった。

【0231】

新鮮なヒト末梢血単核球(PBMC)を使用するインターフェロン- α 及びTNF- α の誘導アッセイ

【0232】

化合物の調製

化合物を、DMSO中100 $\times$ 所要濃度で分注した(平底96ウェル細胞培養プレート中、1 μ L/ウェル)。各化合物をドナー毎に二重にアッセイした。各プレートは、標準としてのTLR7/8アゴニストのレシキモドの希釈系列を含有しており、カラム11は1 μ Lの200 μ Mレシキモド(2 μ Mの最終濃度を与え、レシキモドに対する近似的な最大応答を定めるために使用される)を含有していた。

【0233】

PBMCの調製

三人のヒトドナーからの血液試料をヘパリンナトリウム(10U/ml)中に採取した。25mL体積の全血を、Leucosepチューブ中の15mLヒストパック(Histopaque)上に重層し、これを400gで30分間遠心し、血漿/ヒストパック界面のバンドを、注意深く滅菌50mL円錐チューブに取り出した。チューブ中の体積を、滅菌DPBS(ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、-CaCl₂/MgCl₂)で50mLとし、300gで10分間遠心した。細胞ペレットを、20mLの培地(10%(v/v)ウシ胎仔血清(FCS、低エンドトキシン)、100U/mLペニシリンG、100 μ g/mLストレプトマイシン、10mM L-グルタミン及び1 $\times$ 非必須アミノ酸を添加したRPMI 1640(低エンドトキシン))中で再懸濁し、Nucleoview 3000(Chemometec社、Via-1 Cassette)を使用して細胞を計数した。PBMC濃度を調整して2 $\times 10^6$ /mLの最終濃度を得て、100 μ Lのこの細胞懸濁液を、1 μ Lの希釈試験化合物を含有するウェルに添加した。

【0234】

インキュベーション並びにインターフェロン- α 及びTNF- α のアッセイ

細胞調製物を24時間インキュベーションし(37 $^{\circ}$ C、空気95%、CO₂5%)、その後、上清試料をBiomek FXを使用して取り出し、MSD(Mesoscale Discovery)電気化学発光アッセイプラットフォームを使用して、IFN- α とTNF- α の両方についてアッセイした。IFN- α のアッセイは、上述のアッセイと同様に行った。TNF- α のアッセイはキットの指示書(カタログ番号K111BHB)通りに実行した。

【0235】

放出されたサイトカインを、 $2\mu\text{M}$ レシキモド対照(カラム11)に対する割合(%)として表した。この割合(%)を化合物濃度に対してプロットし、応答に対する pEC_{50} を非線形最小二乗カーブフィッティングによって決定した。IFN- α 応答については、一般に4パラメータロジスティックモデルを選択した。TNF- α 応答については、明確な最大応答が得られた(すなわち、応答に明確な平坦域が観察された)場合には、通常4パラメータモデルを使用した。曲線の上方漸近線が明確に定まらなかった場合には、カーブフィッティングは通常、やむを得ず最大応答を100%(すなわち、 $2\mu\text{M}$ レシキモドに対する応答)とするか、試験した最高濃度の応答がレシキモド応答より大きかった場合には、試験した最高濃度の応答とした。幾つかの曲線は、一方又は両方のサイトカインで釣鐘状であり、釣鐘状の応答の下り勾配(すなわち、最大応答を与える濃度より高い濃度)のサイトカインデータは、大抵ピーク応答のすぐ上の濃度を除いて、通常フィットから除外した。このため、カーブフィッティングは用量応答曲線の上り勾配に的を絞って行った。

10

【0236】

結果

実施例1～9は、IFN- α について平均 pEC_{50} が5.4～6.3であった。

【0237】

実施例1～9は、TNF- α について平均 pEC_{50} が ≤ 4.3 であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/053359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P37/00 A61P29/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WALEED M HUSSEIN ET AL: "Toll-like receptor agonists: a patent review (2011 - 2013)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 24 January 2014 (2014-01-24), pages 1-18, XP055101874, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2014.880691 abstract page 9; figure 3 ----- -/--	1-14
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 April 2015		16/04/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/053359

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CZARNIECKI ET AL: "Small Molecule Modulators of Toll-like Receptors", 20081113, vol. 51, no. 21, 13 November 2008 (2008-11-13), pages 6621-6626, XP008166086, DOI: 10.1021/JM800957K [retrieved on 2008-10-02] cited in the application page 6624; tables 1-5 abstract	1-14
X, P	----- W0 2014/081645 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]) 30 May 2014 (2014-05-30) the whole document	1-14
X, P	----- W0 2014/081644 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]) 30 May 2014 (2014-05-30) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/053359

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014081645 A1	30-05-2014	NONE	

WO 2014081644 A1	30-05-2014	NONE	

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 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K 39/39 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 2 1
		A 6 1 K	39/39	

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

(74)代理人 100122389
弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741
弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971
弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100168893
弁理士 岩崎 正路

(72)発明者 ビッグアダイク, キース
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 シャンピニー, オルリー, セシル
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

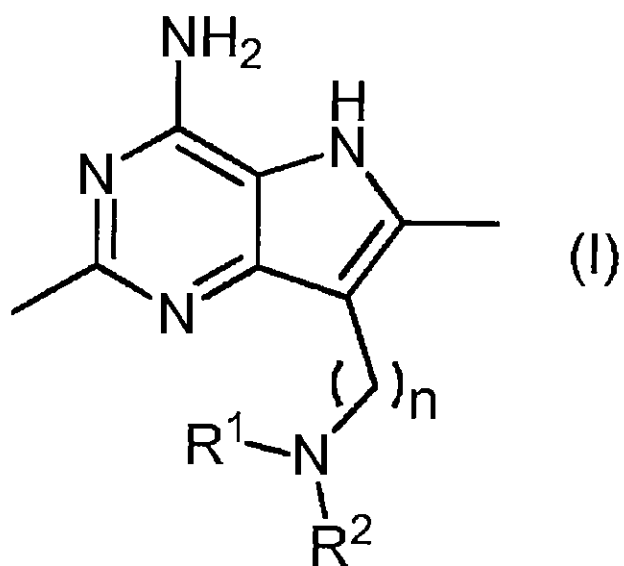
(72)発明者 コー, ダイアン メアリー
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 タペ, ダニエル テレンス
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 スミス, ステファン アラン
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB03 CC08 EE03 FF02 FF10 GG04 HH01 HH04
4C085 AA03 AA38 BA01 EE03 FF12 FF17 GG02 GG03 GG04 GG05
GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB11 ZB13
ZB26 ZB31 ZC75

【要約の続き】



【選択図】 なし