

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6038150号
(P6038150)

(45) 発行日 平成28年12月7日 (2016. 12. 7)

(24) 登録日 平成28年11月11日 (2016. 11. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/47 (2006. 01)

C O 7 D 239/47 C S P Z

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

請求項の数 49 (全 83 頁)

(21) 出願番号 特願2014-527287 (P2014-527287)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)
 (65) 公表番号 特表2014-524476 (P2014-524476A)
 (43) 公表日 平成26年9月22日 (2014. 9. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/052007
 (87) 国際公開番号 W02013/028832
 (87) 国際公開日 平成25年2月28日 (2013. 2. 28)
 審査請求日 平成27年8月21日 (2015. 8. 21)
 (31) 優先権主張番号 61/526, 830
 (32) 優先日 平成23年8月24日 (2011. 8. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 4 O
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

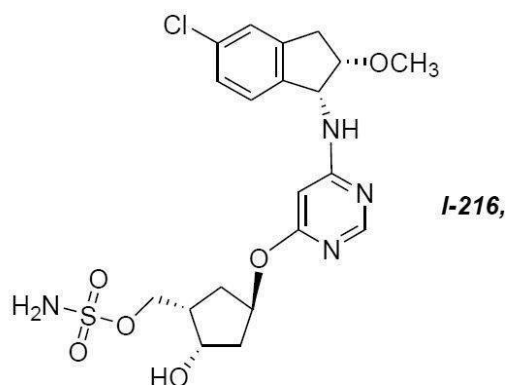
(54) 【発明の名称】 NE DD 8 活性化酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I - 2 1 6 :

【化 1】



10

の化合物 { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 -
 メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イ
 ル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメート、またはその薬学

20

的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含有する化学物質。

【請求項 2】

前記化学物質が塩酸塩またはその薬学的に受容可能な溶媒和物である、請求項 1 に記載の化学物質。

【請求項 3】

少なくとも 50 重量 % が、結晶形 I であり、結晶形 I が、 4.5° 、 15.2° 、 21.3° 、 21.8° 、および 24.0° の 2 角度でピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 4】

結晶形 I が、 4.5° 、 7.5° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 19.5° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° および 24.8° の 2 角度でピークを有する XRPD パターンにより特徴づけられる、請求項 3 に記載の化学物質。

10

【請求項 5】

結晶形 I が、 4.5° 、 7.5° 、 8.9° 、 9.8° 、 13.3° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 17.2° 、 19.5° 、 20.0° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° 、 24.8° 、 25.7° および 26.4° の 2 角度でピークを有する XRPD パターンにより特徴づけられる、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 6】

20

少なくとも 50 重量 % が、結晶形 I であり、結晶形 I が、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の 2 角度を伴う基準ピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターン、および、基準ピークと比較して、 10.7° 、 16.8° 、 17.3° および 19.5° の 2 角度でピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 7】

結晶形 I が、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の 2 角度を伴う基準ピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターン、および、基準ピークと比較して、 3.0° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 15.0° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° および 20.3° の 2 角度でピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 6 に記載の化学物質。

30

【請求項 8】

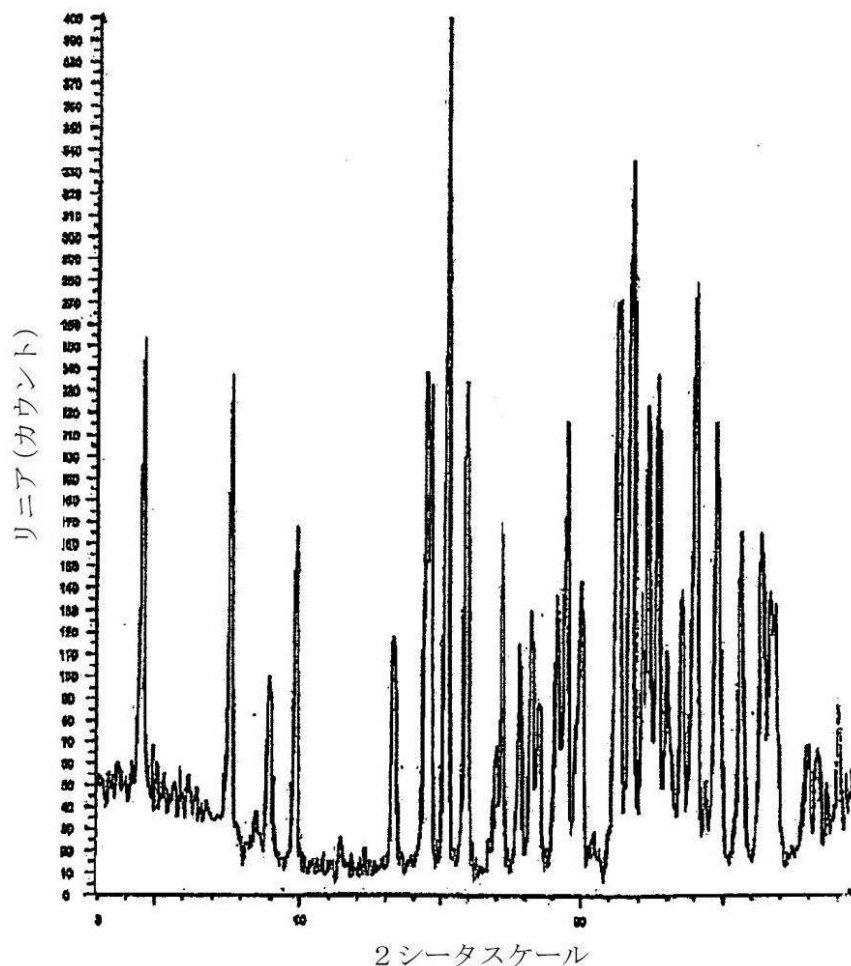
結晶形 I が、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の 2 角度を伴う基準ピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターン、および、基準ピークと比較して、 3.0° 、 4.4° 、 5.3° 、 8.8° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 12.7° 、 15.0° 、 15.5° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° 、 20.3° 、 21.2° および 21.9° の 2 角度でピークを有する X 線粉末回析 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 6 に記載の化学物質。

【請求項 9】

結晶形 I が、以下の図

40

【化 2 3】



に示される X R P D パターンにより特徴づけられる、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 10】

結晶形 I が、約 129.6 で始まり、約 135.7 でピークとなる吸熱により特徴付けられる示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにより特徴付けられ、ここで、約 135.7 とは、135.7 を上下に 10 % の差異で修正した数値をいい、約 129.6 とは、129.6 を上下に 10 % の差異で修正した数値をいう、請求項 3 または 6 に記載の化学物質。

【請求項 11】

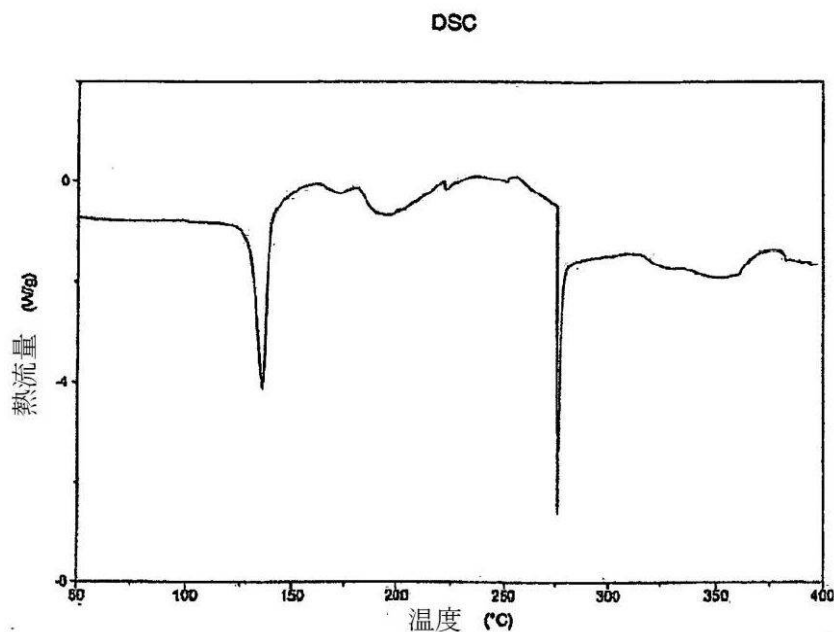
結晶形 I が、以下の図

10

20

30

【化 2 4】



に示される D S C サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 3 または 6 に記載の化学物質。

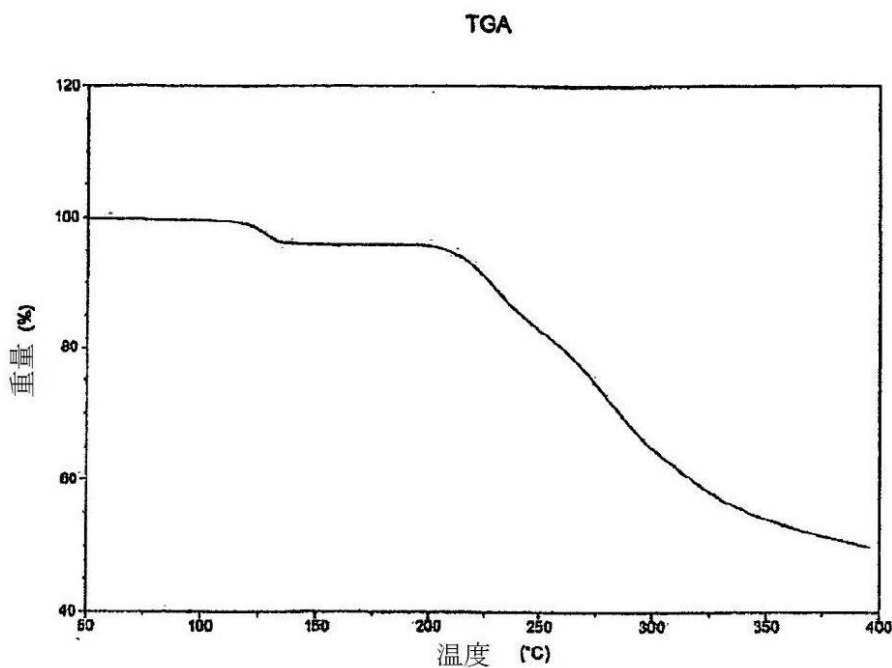
【請求項 1 2】

結晶形 I が、約 100 ～ 約 150 で、約 3.7 % の重量消失により特徴づけられる、熱重量分析 (T G A) サーマグラムにより特徴づけられ、ここで、約 3.7 % とは、3.7 % を上下に 10 % の差異で修正した数値をいい、約 100 とは、100 を上下に 10 % の差異で修正した数値をいい、約 150 とは、150 を上下に 10 % の差異で修正した数値をいう、請求項 3 または 6 に記載の化学物質。

【請求項 1 3】

結晶形 I が、以下の図

【化 2 5】



に示される T G A サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 3 または 6 に記載の化学物質。

【請求項 1 4】

少なくとも70重量%が、結晶形Ⅰである、請求項3～13のいずれか1項に記載の化学物質。

【請求項15】

少なくとも80重量%が、結晶形Ⅰである、請求項3～13のいずれか1項に記載の化学物質。

【請求項16】

少なくとも90重量%が、結晶形Ⅰである、請求項3～13のいずれか1項に記載の化学物質。

【請求項17】

少なくとも95重量%が、結晶形Ⅰである、請求項3～13のいずれか1項に記載の化学物質。

10

【請求項18】

少なくとも50重量%が、結晶形ⅠⅠであり、結晶形ⅠⅠが、 8.7° 、 15.2° 、 15.7° 、 19.6° 、および 24.2° の2 角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項2に記載の化学物質。

【請求項19】

結晶形ⅠⅠが、 4.3° 、 8.7° 、 15.2° 、 15.7° 、 19.6° 、 20.0° 、 20.8° 、 22.5° 、 23.1° 、および 24.2° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴づけられる、請求項18に記載の化学物質。

【請求項20】

20

結晶形ⅠⅠが、 4.3° 、 8.7° 、 12.4° 、 14.5° 、 15.2° 、 15.7° 、 17.3° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.6° 、 20.0° 、 20.8° 、 22.0° 、 22.5° 、 23.1° 、 24.2° 、 24.7° 、 25.7° 、 28.2° 、および 29.4° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴づけられる、請求項18に記載の化学物質。

【請求項21】

少なくとも50重量%が、結晶形ⅠⅠであり、結晶形ⅠⅠが、 $8.7 \pm 0.3^\circ$ の2 角度を伴う基準ピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターン、および、基準ピークと比較して、 -4.4° 、 6.5° 、 7.0° 、 10.9° 、 11.3° 、 12.1° 、 13.8° 、 14.4° 、および 15.5° の2 角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、請求項2に記載の化学物質。

30

【請求項22】

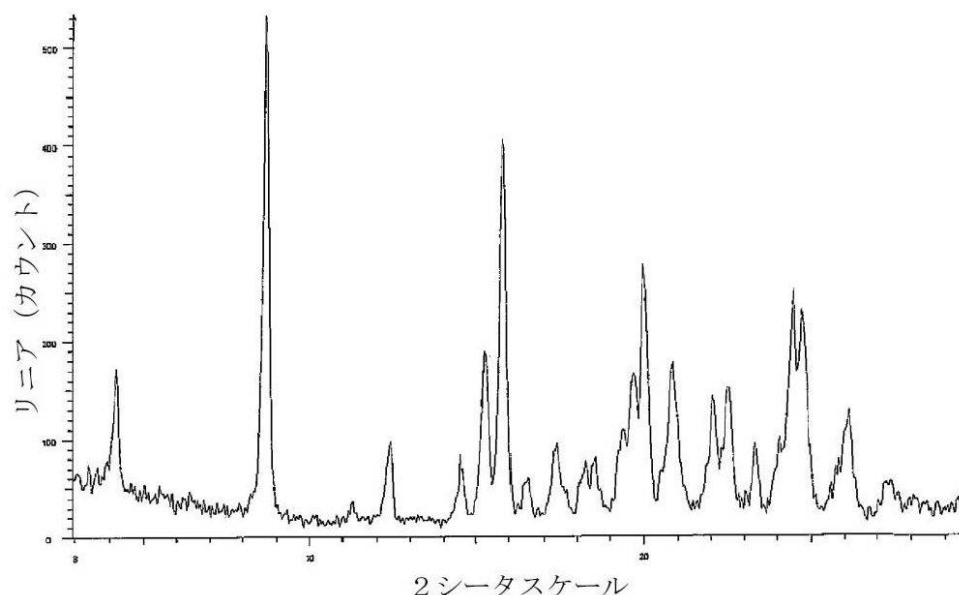
結晶形ⅠⅠが、 $8.7 \pm 0.3^\circ$ の2 角度を伴う基準ピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターン、および、基準ピークと比較して、 -4.4° 、 3.7° 、 5.8° 、 6.5° 、 7.0° 、 8.6° 、 9.5° 、 9.8° 、 10.9° 、 11.3° 、 13.3° 、 13.8° 、 14.4° 、 15.5° 、 16.0° 、 17.0° 、 19.5° 、および 20.7° の2 角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、請求項21に記載の化学物質。

【請求項23】

結晶形ⅠⅠが、以下の図

40

【化 2 6】



10

に示される X 線粉末回析 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 1 8 に記載の化学物質。

【請求項 2 4】

20

少なくとも 7 0 重量 % が、結晶形 I I である、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化学物質。

【請求項 2 5】

少なくとも 8 0 重量 % が、結晶形 I I である、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化学物質。

【請求項 2 6】

少なくとも 9 0 重量 % が、結晶形 I I である、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化学物質。

【請求項 2 7】

少なくとも 9 5 重量 % が、結晶形 I I である、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化学物質。

30

【請求項 2 8】

請求項 1 に記載の化学物質の - N H - 基のカルバメートもしくはアミドである化学物質。

【請求項 2 9】

請求項 1 に記載の化学物質の - O H 基のエーテルもしくはエステルである化学物質。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の化学物質、および薬学的に受容可能な担体を含有する組成物。

【請求項 3 1】

40

経口投与に適した、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

請求項 2 8 または 2 9 のいずれか 1 項に記載の化学物質、および薬学的に受容可能な担体を含有する組成物。

【請求項 3 3】

経口投与に適した、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

癌の治療を必要とする患者において癌を治療するための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の化学物質の使用。

【請求項 3 5】

50

癌の治療を必要とする患者において癌を治療するための医薬の調製のための、請求項 28 または 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質の使用。

【請求項 36】

癌の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 37】

増殖性疾患、炎症性疾患、感染症に関連した炎症、神経変性疾患、虚血性障害または悪液質の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 38】

固形腫瘍の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 39】

膵臓癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分泌癌、脳腫瘍、骨癌；または軟部組織肉腫の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 40】

悪性血液疾患の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 41】

急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンシュトローム型マクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、または骨髄増殖性症候群の治療のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

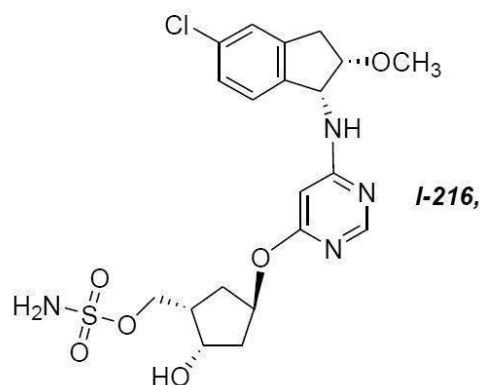
【請求項 42】

in vitro において試料における NAE 活性を低下させるための、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化学物質を含有する組成物。

【請求項 43】

式 (I - 216) :

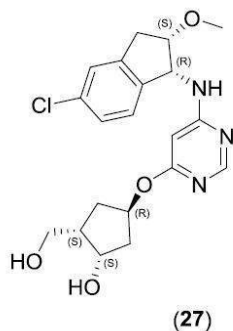
【化 2】



の { (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートを作製する方法であって：

式 (27)

【化 3】



10

の化学物質を、その 1 級アルコールにおいてスルファミン酸化し、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートを提供することを含む、方法。

【請求項 4 4】

{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートを塩酸で処理し、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートの塩酸塩を得ることをさらに含む、請求項 4 3 に記載の方法。

20

【請求項 4 5】

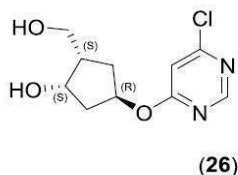
{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートの塩酸塩を抗溶媒で処理し、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメートの塩酸塩の結晶形 I を生成することをさらに含む、請求項 4 4 に記載の方法。

30

【請求項 4 6】

前記式 (2 7) の化学物質が、式 (2 6)

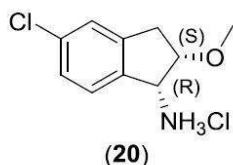
【化 4】



40

の化学物質と、式 (2 0)

【化 5】



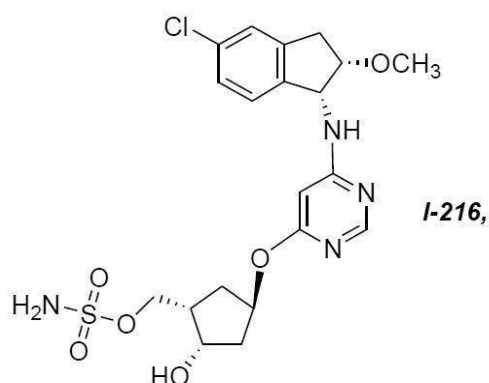
50

の化学物質とを反応させることによって作製される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

式 (I - 2 1 6) :

【化 6】



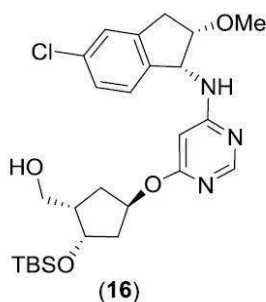
10

の { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファ メート を作製する方法であって

20

式 (1 6)

【化 7】



30

の化学物質をスルファミン酸化し、酸性条件下で脱保護して、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファ メート を生成することを含む、方法。

【請求項 4 8】

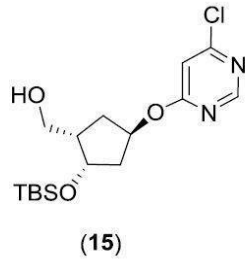
{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファ メート を塩酸で処理し、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファ メート の塩酸塩を得ることをさらに含む、請求項 4 7 に記載の方法。

40

【請求項 4 9】

前記式 (1 6) の化学物質が、式 (1 5)

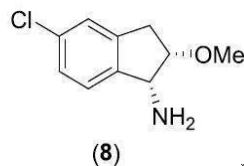
【化 8】



10

の化学物質と、式 (8)

【化 9】



の化学物質とを反応させることによって作製される、請求項 4 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本発明は、様々な疾患、特に細胞増殖性疾患（癌を含む）および炎症性疾患の治療のための化合物、組成物、および方法に関する。特に、本発明により N E D D 8 活性化酵素の活性を阻害する化合物が提示される。

【背景技術】

【 0 0 0 2】

ユビキチン様分子 (u b 1) によるタンパク質の翻訳後修飾は、細胞内における重要な調節プロセスであり、細胞分裂、細胞シグナル伝達および免疫応答を含む様々な生物学的プロセスの制御に重要な役割を果たしている。U b 1 は、u b 1 の C 末端グリシンとのイソペプチド結合を介して標的タンパク質上のリジンに共有結合する小さなタンパク質である。ユビキチン様分子は、標的タンパク質の分子表面を変化させ、標的のタンパク質 - タンパク質相互作用、酵素活性、安定性および細胞内局在等の特性に影響を及ぼすことができる。

30

【 0 0 0 3】

ユビキチンおよび他の u b 1 は、u b 1 の C 末端グリシンとのアシルアデニレート中間体形成を触媒する特定の E 1 酵素により活性化される。活性化された u b 1 分子は、次いで、チオエステル結合中間体の形成を介して E 1 酵素内の触媒システイン残基に移送される。E 1 - u b 1 中間体および E 2 が結合し、チオエステル交換がもたらされ、u b 1 は E 2 のシステイン活性部位に移送される。次いで、u b 1 は、標的タンパク質のリジン側鎖のアミノ基とのイソペプチド結合形成を介して、直接的に、または E 3 リガーゼと連動して標的タンパク質と結合される。

40

【 0 0 0 4】

u b 1 修飾の生物学的な帰結は、対象標的に依存する。ユビキチンは最も特性が明らかになっている u b 1 であり、ユビキチン化による修飾の帰結は、26S プロテアソームによるポリユビキチン化タンパク質の分解である。ユビキチンは、酵素カスケード（特定の E 1 活性化酵素である U b a 1（ユビキチン活性化酵素、U A E）、E 2 ファミリー由来の結合酵素、および、E 3 の R I N G 型または H E C T 型のいずれか由来のユビキチンリガーゼが関与する）を介してその標的タンパク質に結合される。たとえば、Huang et al., Oncogene, 23:1958 71 (2004) を参照のこと。標的の特異性は、E 2 タンパク質および

50

E3タンパク質の特定の組み合わせにより制御され、現在のところ40超のE2および100超のE3が判明している。ユビキチンに加え、少なくとも10のユビキチン様タンパク質が存在しており、それぞれが特定のE1活性化酵素により活性化され、類似の、しかし明確に異なる下流抱合経路を介して処理されると考えられている。E1活性化酵素が同定されている他のub1としては、Nedd8 (APBP1-Uba3)、ISG15 (UBE1L)、およびSUMOファミリー (Aos1-Uba2) が挙げられる。

【0005】

ub1 Nedd8は、ヘテロダイマーのNedd8活性化酵素 (APBP1-Uba3) (NAE) により活性化され、一つのE2 (Ubc12) へ移送され、最終的にはカリン (cullin) タンパク質へのライゲーションをもたらす。NEDD化の機能は、ユビキチン化、ならびに多くの細胞周期および細胞シグナル伝達タンパク質 (p27およびI-Bを含む) の代謝回転に関わるカリンベースのユビキチンリガーゼの活性化である。Pan et al., *Oncogene*, 23:1985-97 (2004)を参照のこと。ub1 SUMOは、ヘテロダイマーのsumo活性化酵素 (Aos1-Uba2) (SAE) により活性化され、一つのE2 (Ubc9) へ移送され、その後、多様なE3リガーゼと連携し、最終的には標的タンパク質のSUMO化をもたらす。Sumo修飾は、標的タンパク質の細胞内局在に影響を与えることができ、SUMOファミリーのメンバーにより修飾されたタンパク質は、核輸送、情報伝達およびストレス応答に関与する。Seeler and Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4:690-9, (2003)を参照のこと。SUMO化の機能としては、転写制御に関与する細胞シグナル伝達経路 (たとえば、サイトカイン、WNT、増殖因子およびステロイドホルモンシグナル伝達等)、ならびにゲノムの完全性のコントロールに関与する経路 (たとえば、DNA複製、DNA損傷、組換えおよび修復に対する応答) の活性化が含まれる。Muller et al., *Oncogene*, 23:1998-2006, (2004)を参照のこと。生物学的機能が未だ未解明の他のub1 (たとえば、ISG15、FAT10、Apg12p) も存在する。

【0006】

E1活性化酵素の活性を介して調節される特に重要な経路は、ユビキチン-プロテアソーム経路 (UPP) である。上述のように、UAE酵素およびNAE酵素は、ユビキチン化カスケードにおいて、2つの異なる工程でUPPを調節する。UAEはカスケードの最初の工程でユビキチンを活性化し、一方で、NAEは、Nedd8の活性化を介して、カリンベースのリガーゼ (ある特定の標的タンパク質へとユビキチンが最終的に移送されるために同様に必要とされる) の活性化を引き起こす。機能性のUPP経路は、正常細胞の維持に必要とされる。UPPは、転写、細胞周期の進行およびアポトーシス (それらすべては腫瘍細胞を含む、疾患状態において重要である) に関わる多くの重要な調節タンパク質の代謝回転において中心的な役割を果たす。たとえば、King et al., *Science* 274: 1652-1659 (1996)、Vorhees et al., *Clin.Cancer Res.*, 9: 6316-6325 (2003)、およびAdams et al., *Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004)を参照のこと。細胞増殖は、UPP阻害に対して特に感受性である。Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: -855-860 (1977)を参照のこと。腫瘍形成におけるUPP経路の役割から、抗癌療法の可能性としてのプロテアソーム阻害の研究が行われている。たとえば、VELCADE (登録商標) (ボルテゾミブ) による26Sプロテアソームの阻害によるUPP経路の調節は、ある特定の癌における有効的な治療となりうるということが解明され、多発性骨髄腫およびマントル細胞リンパ腫の患者 (少なくとも一つの前治療を受けている) に対する治療として承認されている。NAEおよびUAE活性の下流であるカリンベースのユビキチンリガーゼによりレベルが制御されるタンパク質の例としては、CDKインヒビターp27^{Kip1}およびNF-Bのインヒビター、I-Bが挙げられる。Podust et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579-4584 (2000)およびRead et al., *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326-2333 (2000)を参照のこと。p27分解の阻害により、細胞周期のG1期およびS期を介した細胞進行が妨げられることが期待される。I-B分解を妨げることにより、NF-Bの核局在、悪性表現型に関連する様々なNF-B依存性遺伝子の転写および、標準的な細胞毒性治

10

20

30

40

50

療に対する抵抗性が阻害されるはずである。さらに、NF- κ Bは、多くの炎症誘発性メディエータの発現に重要な役割を果たしており、このことから、そのような阻害剤が炎症性疾患においてもなんらかの役割を果たすことが示唆される。さらに、UPP阻害は、たとえば炎症性疾患（たとえば、リウマチ性関節炎、ぜんそく、多発性硬化症、乾癬および再灌流障害等を含む）、神経変性疾患（たとえば、パーキンソン病、アルツハイマー病、トリプレット病等を含む）、神経因性疼痛、虚血性疾患（たとえば、脳卒中、梗塞、腎疾患）、および悪液質等の、付加的治療剤の有用な標的となりうるということが示唆される。たとえば、Elliott and Ross, Am. J. Clin. Pathol., 116:637-46 (2001)、Elliott et al., J. Mol. Med., 81:235-45 (2003)、Tarlac and Storey, J. Neurosci. Res. 74: 406-416(2003)、Mori et al., Neuropath. Appl. Neurobiol., 31: 53-61 (2005)、Mannin g, Curr. Pain Headache Rep., 8: 192-8 (2004)、Dawson and Dawson, Science, 302: 819-822 (2003)、Kukan, J. Physiol. Pharmacol., 55: 3-15 (2004)、Wojcik and DiNapoli, Stroke, 35:1506-18 (2004)、Lazarus et al., Am J Physiol., 27:E332-41 (1999)を参照のこと。

【0007】

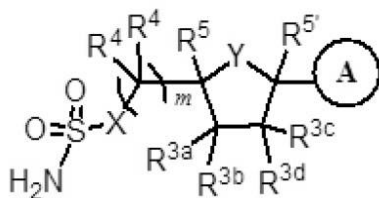
E1活性化酵素の標的化により、細胞分裂および細胞シグナル伝達の完全性維持に重要な、様々な生化学的経路を阻害するという稀な機会がもたらされることとなる。E1活性化酵素は、ub1結合経路の第一工程で機能し、ゆえに、E1活性化酵素の阻害により、ub1修飾の下流の生物学的帰結を特異的に調節する。そのため、これらの活性化酵素の阻害、および結果として得られるub1結合の下流効果の阻害は、疾患機序に重要な細胞生理のいくつかの状況、細胞シグナル伝達、および細胞分裂の完全性を阻害する方法を意味する。ゆえに、たとえば多種多様な細胞機能の調節因子としてのUAE、NAEおよびSAE等のE1酵素は、疾患および障害の治療に対する新規アプローチ同定のための、重要な治療標的となりうる。

【0008】

米国特許出願第11/346,469号(2006年2月2日に出願され、特許文献1として公開)および国際特許出願PCT/US06/04637号(2006年2月2日に出願され、特許文献2として公開)(集合的に、「Critchleyら」とする)において、以下の化学式の様々なE1酵素阻害剤が報告されている。

【化1】

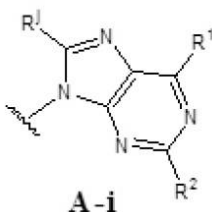
【化1】



ここで、Aは、

【化2】

【化2】



10

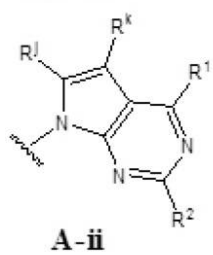
20

30

40

【化 3】

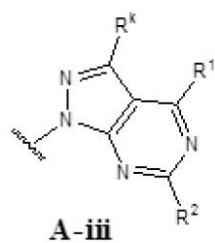
【化 3】



10

【化 4】

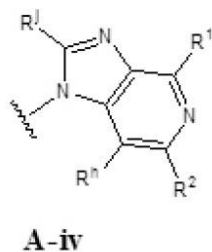
【化 4】



20

【化 5】

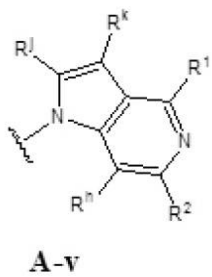
【化 5】



30

【化 6】

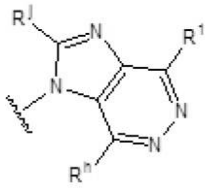
【化 6】



40

【化 7】

【化 7】



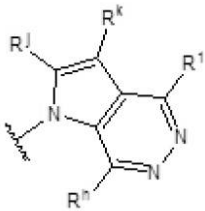
A-vi

10

または、

【化 8】

【化 8】



A-vii

20

である。

これらの出願は、本出願の主題である化学物質を報告していない。

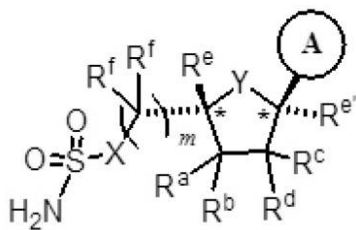
【0009】

米国特許出願第 11 / 700,614 号 (2007 年 1 月 31 日に出願され、特許文献 3 として公開)、および国際特許出願 PCT / US 07 / 025260 号 (2007 年 1 月 31 日に出願され、特許文献 4 として公開) (集合的に、「Langstonら」とする) において、以下の化学式の様々な E1 酵素阻害剤が報告されている。

【化 9】

【化 9】

30

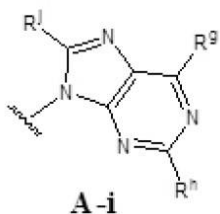


ここで、A は、

【化 10】

40

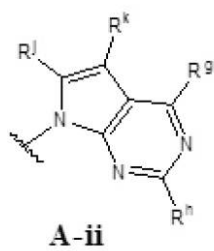
【化 10】



A-i

【化 1 1】

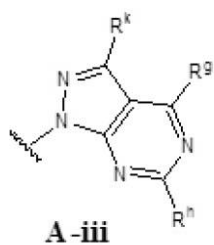
【化 1 1】



10

【化 1 2】

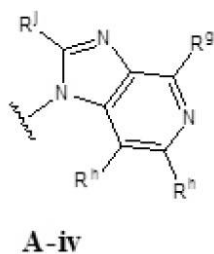
【化 1 2】



20

【化 1 3】

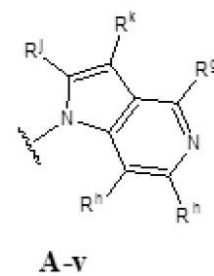
【化 1 3】



30

【化 1 4】

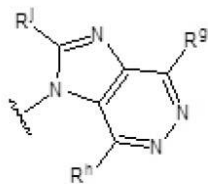
【化 1 4】



40

【化 1 5】

【化 1 5】



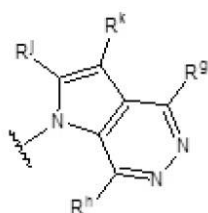
A-vi

10

または、

【化 1 6】

【化 1 6】



A-vii

20

である。

これらの出願は、本出願の主題である化学物質を報告していない。

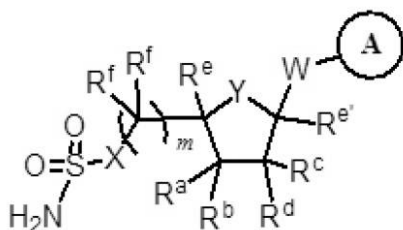
【0010】

米国特許出願第 11 / 890,338 号 (2007 年 8 月 6 日に出版され、特許文献 5 として公開)、および国際特許出願 PCT/US07/17463 号 (2007 年 8 月 6 日に出版され、特許文献 6 として公開) (集合的に、「Claiborne ら」とする) において、以下の化学式の様々な E1 酵素阻害剤が報告されている。

30

【化 1 7】

【化 1 7】



ここで、環 A は、6 員の窒素含有ヘテロアリール環であり、任意選択的に 5 員または 6 員のアリール、ヘテロアリール、脂環式環または複素環に結合され、および、W は、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(R^1)-$ 、 $-CF(R^1)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NHC(O)-$ である。

40

これらの出願は、本出願の主題である化学物質を報告していない。

【0011】

現時点で、政府の保健当局により治療剤として承認された E1 活性化酵素阻害剤はない。たとえば NAE 等の E1 活性化酵素の阻害剤に対する必要性は、いまだ存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

50

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 8 9 6 3 6 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 4 2 8 1 号

【特許文献 3】米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 1 2 9 3 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 2 2 1 3 号

【特許文献 5】米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 5 1 4 0 4 号明細書

【特許文献 6】国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 9 1 2 4 号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

一つの態様において、本発明は、化合物{(1S、2S、4R)-4-[(6-{[(1R、2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)およびその薬学的に受容可能な塩である化学物質、ならびにそれらのプロドラッグに関する。

10

【0014】

一つの態様において、本発明は、化合物{(1S、2S、4R)-4-[(6-{[(1R、2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)もしくはその薬学的に受容可能な塩である化学物質、またはそれらのプロドラッグ、および薬学的に受容可能な担体の一つ以上を含有する組成物に関する。

20

【0015】

一つの態様において、本発明は、化合物{(1S、2S、4R)-4-[(6-{[(1R、2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)またはその薬学的に受容可能な塩の固形形態に関する。

【0016】

一つの態様において、本発明は、癌の治療法であって、化合物{(1S、2S、4R)-4-[(6-{[(1R、2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)もしくはその薬学的に受容可能な塩である化学物質、またはそれらのプロドラッグを、そのような治療を必要としている患者に投与することを含む、癌の治療法に関する。

30

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

化合物{(1S、2S、4R)-4-[(6-{[(1R、2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩を含有する化学物質。

(項目 2)

前記化学物質が塩酸塩またはその薬学的に受容可能な溶媒和物である、項目 1 に記載の化学物質。

40

(項目 3)

前記化学物質が、実質的に結晶形 I である、項目 2 に記載の化学物質。

(項目 4)

少なくとも 70 重量%が、結晶形 I である、項目 2 に記載の化学物質。

(項目 5)

少なくとも 80 重量%が、結晶形 I である、項目 2 に記載の化学物質。

(項目 6)

少なくとも 90 重量%が、結晶形 I である、項目 2 に記載の化学物質。

50

(項目7)

少なくとも95重量%が、結晶形Iである、項目2に記載の化学物質。

(項目8)

形態Iが、 4.5° 、 15.2° 、 21.3° 、 21.8° および 24.0° の2角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

(項目9)

形態Iが、 4.5° 、 7.5° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 19.5° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° および 24.8° の2角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴づけられる、項目8に記載の化学物質。

10

(項目10)

形態Iが、 4.5° 、 7.5° 、 8.9° 、 9.8° 、 13.3° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 17.2° 、 19.5° 、 20.0° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° 、 24.8° 、 25.7° および 26.4° の2角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴づけられる、項目8に記載の化学物質。

(項目11)

形態Iが、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターン、および、基準ピークと比較して、 10.7° 、 16.8° 、 17.3° および 19.5° の2角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

20

(項目12)

形態Iが、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターン、および、基準ピークと比較して、 3.0° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 15.0° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° および 20.3° の2角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

(項目13)

形態Iが、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターン、および、基準ピークと比較して、 3.0° 、 4.4° 、 5.3° 、 8.8° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 12.7° 、 15.0° 、 15.5° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° 、 20.3° 、 21.2° および 21.9° の2角度でピークを有するX線粉末回析(XRPD)パターンにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

30

(項目14)

形態Iが、実質的に図4に示されるXRPDパターンにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

(項目15)

形態Iが、約129.6で始まり、約135.7でピークとなる吸熱により特徴付けられる示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

40

(項目16)

形態Iが、実質的に図5に示されるDSCサーモグラムにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

(項目17)

形態Iが、約100~約150で、約3.7%の重量消失により特徴づけられる、熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる、項目3~7のいずれかに記載の化学物質。

(項目18)

50

形態Ⅰが、実質的に図6に示されるTGAサーモグラムにより特徴づけられる、項目3～7のいずれかに記載の化学物質。

(項目19)

化学物質のプロドラッグであって、

前記化学物質が化合物{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩またはその薬学的に受容可能な塩であり、および、

前記プロドラッグが、前記化学物質の-NH-基のカルバミン酸塩もしくはアミドである、または、前記化学物質の-OH基のエーテルもしくはエステルである、化学物質のプロドラッグ。

10

(項目20)

項目1～18のいずれかに記載の化学物質、または項目19のプロドラッグ、および薬学的に受容可能な担体を含む組成物。

(項目21)

経口投与に適した、項目20に記載の組成物。

(項目22)

癌の治療方法であって、項目1～18のいずれかに記載の化学物質、または項目19に記載のプロドラッグを、そのような治療を必要とする対象に投与することを含む、癌の治療方法。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】30mg/kgでの単回皮下投与後の、HCT116腫瘍異種移植片を担持するメスNcrヌードマウスにおける、{(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[(6-{[(1R, 2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-115)の薬力学パラメータおよび薬物動態パラメータを示す。

【図2】10mg/kgでの単回皮下投与後の、HCT116腫瘍異種移植片を担持するメスNcrヌードマウスにおける、{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)の薬力学パラメータおよび薬物動態パラメータを示す。

30

【図3】30mg/kgでの単回皮下投与後の、HCT116腫瘍異種移植片を担持するメスNcrヌードマウスにおける、{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)の薬力学パラメータおよび薬物動態パラメータを示す。

【図4】{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)塩酸塩の結晶形Ⅰに対する、X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

40

【図5】{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)塩酸塩の結晶形Ⅰに対する、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【図6】{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩(I-216)

50

塩酸塩の結晶形 I に対する、熱重量分析 (TGA) サーマグラムを示す。

【図 7】以下の実施例 2 において作製された、{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (I - 216) 塩酸塩の結晶形 I に対する、X 線粉末回析 (XRPD) パターンを示す。

【図 8】以下の実施例 2 において作製された、{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (I - 216) 塩酸塩の結晶形 I に対する、示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムを示す。

【図 9】以下の実施例 2 において作製された、{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (I - 216) 塩酸塩の結晶形 I に対する、熱重量分析 (TGA) サーマグラムを示す。

【図 10】以下の実施例 9 において作製された、{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (I - 216) 塩酸塩の結晶形 I I に対する、X 線粉末回析 (XRPD) パターンを示す。

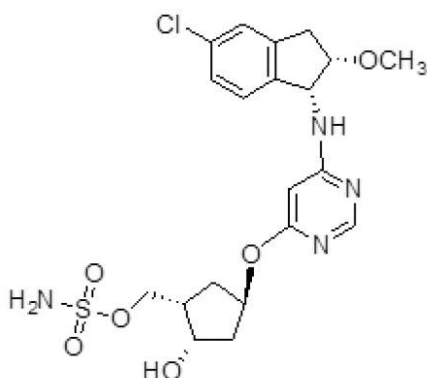
【発明を実施するための形態】

【0018】

Nedd8 活性化酵素 (NAE) の阻害剤として効果的な化学物質が提示される。当該化学物質は、*in vitro* および *in vivo* において、NAE 活性の阻害に有用であり、細胞増殖性疾患 (特に癌)、および NAE 活性が関連する他の疾患の治療に有用である。化学物質は、化合物 { (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (本明細書において、I - 216 と呼称する)、

【化 18】

【化 18】



および非共有結合的に結合する分子の実体である。化合物 I - 216 を含有する化学物質は、ゆえに、たとえば遊離化合物 I - 216、I - 216 の薬学的に受容可能な塩、I - 216 の薬学的に受容可能な溶媒和物、および I - 216 の薬学的に受容可能な塩の薬学的に受容可能な溶媒和物を含む。一部の実施形態において、化学物質は、遊離化合物 I - 216 またはその薬学的に受容可能な塩である。一部の実施形態において、化学物質は、I - 216 の薬学的に受容可能な塩である。一部の実施形態において、化学物質は、遊離化合物 I - 216 またはその薬学的に受容可能な溶媒和物である。一部の実施形態におい

て、化学物質は、I - 216 の薬学的に受容可能な塩の薬学的に受容可能な溶媒和物である。

【0019】

Clai borneらは、NAEを含むE1酵素の様々な阻害剤を報告している。たとえば、Clai borneらは、以下の表1の化合物が、NAEアッセイにおいて、500nMと等しいか、それ未満のIC₅₀値を示したことを報告している（Clai borne 実施例137）。

【表1 - 1】

表1

I - 1	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 2	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(6 - {(1 R, 2 S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} - アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 3	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 5	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

30

【表 1 - 2】

I - 6	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 4, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 8	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 9	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(8 - フェニル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 10	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ({2 - [(3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - アミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 11	[(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 12	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ({6 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 14	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 3】

I - 15	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(2 - {(1 S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 17	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 5, 6 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 18	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 19	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 21	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 24	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル} アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 25	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 4】

I - 26	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({4 - [(1 S) - 2, 3 - ジ ヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 1, 3, 5 - トリア ジン - 2 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 27	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[6 - (ベンジルアミノ) ピ リミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペン チル) メチルスルファミン酸塩
I - 29	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジ ヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファミン酸塩
I - 32	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル} オキシ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファミン酸塩
I - 34	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (2 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 37	((1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[8 - (2 - フェ ノキシフェニル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} シクロペン チル) メチルスルファミン酸塩
I - 38	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シク ロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 39	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(8 - ジベンゾ [b, d] フラン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシ クロペンチル} メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 5】

I - 4 0	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({6 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル} オキシ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 4 1	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 4 2	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({6 - [(1 - ナフチルメチル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} オキシ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 4 3	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(6 - {(1 S, 2 S) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 4 5	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 4 6	((1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [8 - (1 - ナフチル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 4 7	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(6 - {(1 R, 2 S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 6】

I - 49	((1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[8 - (1 - ナフチル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	
I - 55	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(4 - {[(1 R, 2 S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	10
I - 56	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[6 - クロロ - 2 - (1 - ナフチル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	
I - 60	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (3 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 6 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	20
I - 62	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({8 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 9 H - プリン - 6 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩	
I - 63	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(8 - フェニル - 9 H - プリン - 6 - イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	30
I - 64	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({8 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ナフチル] - 9 H - プリン - 6 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩	
I - 65	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(6 - {[(1 S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	40

【表 1 - 7】

I - 6 7	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 9H-プリン-6-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 6 8	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({8 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 9H-プリン-6-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 6 9	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(8-フェニル-9H-プリン-6-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 7 1	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(6 - {[(1 S) - 3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} - 5-フルオロピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 7 3	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (7-クロロキノリン-4-イル) - 7H-プリン-6-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 7 4	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[6 - (1-ナフチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 8 2	N - ({(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {[(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチル) スルファミド
I - 8 3	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(5-フルオロ-6 - {[(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 8】

I - 8 4	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(8-キノリン-8-イル-7H-プリン-6-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 8 7	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[8- (1-ナフチル) -9H-プリン-6-イル] オキシ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 8 8	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(8-ベンジル-9H-プリン-6-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 9 0	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(2-フェニル [1, 3] オキサゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 9 3	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[8- (2, 6-ジメトキシフェニル) -9H-プリン-6-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 9 9	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[8- (3-メトキシフェニル) -9H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 1 0 0	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[8- (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) -9H-プリン-6-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 1 0 1	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- ({8- [(3-メチルフェニル) スルホニル] -9H-プリン-6-イル} オキシ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 9】

I - 10 2	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 8 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 7 H-プリン-6-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 10 3	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 8 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1-ナフチル] - 7 H-プリン-6-イル} オキシ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 10 5	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(8-ビフェニル-3-イル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 10 6	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} (メチル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 10 7	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[8 - (2-メチルフェニル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 10 8	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4 - {[6 - (フェニルエチニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 10 9	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[2 - (1-ナフチル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] オキシ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 11 1	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[8 - (4-クロロフェニル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 10】

I - 1 1 2	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(8-イソキノリン-4-イル-7H-プリン-6-イル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファミン酸塩
I - 1 1 5	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(6- {(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I - 1 1 7	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[8- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 7H-プリン-6-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 1 1 8	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4- {[6- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 1 2 1	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) - 9H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I - 1 2 2	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- ({8- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] - 9H-プリン-6-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I - 1 2 4	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(6- {(1 S) - 3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩

10

20

30

【表 1 - 1 1】

I - 1 2 5	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(4- {(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} アミノ} - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I - 1 2 6	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	10
I - 1 2 8	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(8-シクロヘキシル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I - 1 2 9	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[8- (1-ベンジル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 7 H-プリン-6-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	20
I - 1 3 0	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(9-メチル-8-フェニル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I - 1 3 1	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(8-tert-ブチル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	30
I - 1 3 3	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[8- (2-メトキシフェニル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	
I - 1 3 4	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(4- {(1 S) - 3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] アミノ} - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	40

【表 1 - 1 2】

I - 1 3 6	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({8-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-7H-プリン-6-イル}オキシ)シクロペンチル]メチルスルファミン酸塩
I - 1 3 7	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4-({8-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]-9H-プリン-6-イル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファミン酸塩
I - 1 3 9	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-{[8-(4-ピロリジン-1-イル-1-ナフチル)-7H-プリン-6-イル]オキシ}シクロペンチル)メチルスルファミン酸塩
I - 1 4 0	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-{[8-(1H-インドール-3-イル)-7H-プリン-6-イル]オキシ}シクロペンチル)メチルスルファミン酸塩
I - 1 4 2	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(6-{[(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファミン酸塩
I - 1 4 3	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(6-{[(1 S, 2 R) - 2-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファミン酸塩
I - 1 4 6	((1 S, 2 S, 4 R) - 4-{4-[(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-5, 6-ジヒドロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファミン酸塩

10

20

30

【表 1 - 13】

I-147	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(4 - {(1 R) - 2, 2-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} アミノ) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-150	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} アミノ) ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-151	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {(1 S, 2 R) - 2-メトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} アミノ) ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-153	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({4 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

【0020】

Clai borneらは、さらに以下の表2の化合物が、このNAEアッセイにおいて、500nM超および10μM未満のIC₅₀値を示したことを報告している(Clai borne 実施例137)。

30

【表 2 - 1】

表2

I-4	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
-----	---

【表 2 - 2】

I-7	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[2 - (ベンジルアミノ) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-1 6	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4- [(ピリジン-3-イルカルボニル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-2 8	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4- (イソニコチノイルアミノ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-3 3	[(1 S, 2 S, 4 S) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} メチル) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-3 5	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(2 - {[(1 S) - 5-クロロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] アミノ} ピリジン-4-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-3 6	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(7-メチル-8-フェニル-7 H-プリン-6-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-4 8	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(8-ビフェニル-2-イル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-5 3	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[6 - ({(1 S, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} アミノ) ピリミジン-4-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 2 - 3】

I-5 4	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩	
I-6 6	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[6 - ((1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} アミノ) ピリミジン-4-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	10
I-7 7	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {[(1 S, 2 R) - 1-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] オキシ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I-7 9	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {[(1 R, 2 S) - 1-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル] オキシ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	20
I-8 0	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(9-ベンジル-9 H-プリン-6-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	30
I-8 1	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[6 - (2-フェニルエチル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	
I-8 6	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4 - {[6 - (2-フェニルエチル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩	40

【表 2 - 4】

I-9 2	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 S, 2 S) - 2 - (ベンジルオキシ) シクロペンチル} アミノ} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I-9 4	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({2 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリジン-4-イル} オキシ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩	10
I-9 6	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {(1 R, 2 S) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} オキシ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	
I-9 8	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6 - {(1 S, 2 R) - 2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル} オキシ} ピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	20
I-1 10	(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - {[8 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} シクロペンタノール	
I-1 13	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({2 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] - 5-フルオロピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩	30
I-1 14	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - [(6-フェニルピリミジン-4-イル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩	

10

20

30

40

【表 2 - 5】

I-1 19	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[6- (1-ナフチルメトキシ) ピリミジン-4-イル] オキシ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-1 20	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[6- (1, 3-ジヒドロ-2 H-イソインドール-2-イル) ピリミジン-4-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-1 23	{(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [メチル (9-メチル-8-フェニル-9 H-プリン-6-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-1 27	((1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[6- (シクロペンチルアミノ) ピリミジン-4-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-1 32	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(6-ベンジルピリミジン-4-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-1 38	(1 S, 2 S, 4 R) - 4- {[8- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル) - 9 H-プリン-6-イル] アミノ} - 2- (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール
I-1 41	((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[6- (2-ナフチルメトキシ) ピリミジン-4-イル] オキシ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-1 48	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4- [(6- {[(1 S, 2 R) - 2, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩

10

20

30

40

【表 2 - 6】

I-149	{(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [(6 - {(1 R, 2 S) - 2, 7 - ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} アミノ} ピリミジン-4-yl) オキシ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-152	((1 S, 3 S) - 3 - {[8 - (1-ナフチル) - 9H-プリン-6-イル] オキシ} シクロペンチル) メチルスルファミン酸塩

10

【0021】

Clai borneらはまた、以下の表3の化合物が、このNAEアッセイにおいて10 μM超のIC₅₀値を示したことを報告している(Clai borne 実施例137)。

【表 3 - 1】

表3

I-13	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6-アミノ-2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-20	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({2 - [ベンジル (メチル) アミノ] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-22	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({6 - [ベンジル (メチル) アミノ] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-23	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4 - [(ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファミン酸塩

20

30

【表 3 - 2】

I-3 0	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[6 - (ベンジルアミノ) - 2-メチルピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-3 1	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} オキシ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-5 8	[(1 R, 3 R, 4 R) - 3 - ({6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 4-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-6 1	((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {[6 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) -イル) ピリミジン-4-イル] オキシ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩
I-7 6	[(1 S, 3 R, 4 R) - 3 - ({6 - [(1 S) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 4-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-8 5	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(6 - {[(1 R, 2 R) - 2 - (ベンジルオキシ) シクロペンチル] アミノ} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-8 9	[(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ({6 - [(4-クロロベンジル) オキシ] ピリミジン-4-イル} オキシ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファミン酸塩
I-9 7	[(1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- (ピリミジン-4-イルオキシ) シクロペンチル] メチルスルファミン酸塩

10

20

30

【表 3 - 3】

I-1 4 4	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(2 - {(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ} カルボニル} ピリジン-4-イル) - アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩
I-1 4 5	((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[2 - (2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-イルカルボニル) ピリジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩

10

【 0 0 2 2 】

C l a i b o r n eらはまた、s u m o活性化酵素 (S A E) およびユビキチン活性化酵素 (U A E) H T R F アッセイを実施例 1 3 7 で報告している。しかし、I C ₅₀ 値は報告されていない。

【 0 0 2 3 】

図において示されるように、I - 2 1 6 (1 0 m g / k g で投与された) に対する血漿 A U C (図 1) は、I - 1 1 5 (3 0 m g / k g で投与された) に対して観察されたもの (図 2) と匹敵し、I - 2 1 6 (3 0 m g / k g で投与された) に対して観察された A U C (図 3) のおよそ半分である。ゆえに、化合物 I - 2 1 6 は、I - 1 1 5 よりも 2 ~ 3 倍超、N A E の阻害効果があると期待される。

20

【 0 0 2 4 】

本明細書において「約」という用語は、およそ、~ の辺りにある、大体、または、~ の前後、ということの意味する。「約」という用語が数の範囲とともに用いられた場合、標記された数値の上下の境界を拡げることにより、その範囲を改変する。他で明記されない限り、「約」という用語は本明細書において、1 0 % の差異で規定値の数値を上下に修正するために用いられる。

30

【 0 0 2 5 】

他で明記されない限り、「含む (i n c l u d e) 」および「含む (i n c l u d i n g) 」等という用語は、非限定的であると意図される。たとえば、「含む (i n c l u d i n g) 」とは、他で示唆されない限り、含むが、限定されないことを意味する。

【 0 0 2 6 】

本明細書に記述される化合物において、相対立体化学が定義される場合、当該化合物のジアステレオ異性体の純度は、好ましくは少なくとも 8 0 % 、より好ましくは少なくとも 9 0 % 、さらにより好ましくは少なくとも 9 5 % 、および最も好ましくは少なくとも 9 9 % である。本明細書において、「ジアステレオ異性体の純度」という用語は、存在する総ジアステレオ異性体の総量のパーセンテージとして表された、示された相対立体化学を有する化合物の量を指す。

40

【 0 0 2 7 】

好ましくは、当該化合物の鏡像異性体の純度は、少なくとも 8 0 % 、より好ましくは少なくとも 9 0 % 、さらにより好ましくは少なくとも 9 5 % 、および最も好ましくは少なくとも 9 9 % である。本明細書において、「鏡像異性体の純度」という用語は、示された化合物およびその鏡像異性体の総量のパーセンテージとして表された、示された完全立体化学を有する化合物の量を指す。

【 0 0 2 8 】

ジアステレオ異性体の純度および鏡像異性体の純度の測定法は、当分野に公知である。ジアステレオ異性体の純度は、化合物およびそのジアステレオ異性体を定量的に区別する

50

ことができる任意の分析法により測定することができる。適切な分析法の例としては、限定されないが、核磁気共鳴分光法（NMR）、ガスクロマトグラフィー（GC）、および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）が挙げられる。同様に、鏡像異性体の純度は、化合物とその鏡像異性体を定量的に区別することができる任意の分析法により測定することができる。適切な分析法の例としては、限定されないが、キラルカラムを充填する物質を用いたGCまたはHPLCが挙げられる。鏡像異性体はまた、たとえばモッシャーの酸等の光学的に富化した誘導体化剤と最初に誘導体化されていれば、NMRにより区別することができる。

【0029】

本明細書において、「結晶質の」とは、構成原子、分子またはイオンが規則正しい順序でパックされ、高度に均一な化学構造を有する3次元パターンを繰り返している固体を指す。特に、結晶塩は、一つ以上の結晶形として生成されてもよい。本出願の目的に対し、「結晶形」および「多形体」という用語は同義語であり、異なる特性（たとえば、異なるXRPDパターン、異なるDSCスキャン結果等）を有する結晶を区別する用語である。擬似多形体とは、典型的には物質の異なる溶媒和物であり、ゆえに、その性質はお互いに異なる。ゆえに、明確に異なる多形体および擬似多形体は、本明細書において明確に異なる結晶形であるとみなされる。

【0030】

「実質的に結晶質」とは、少なくとも特定の重量パーセントの結晶である塩を指す。特定の重量パーセントとしては、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%および99.9%が挙げられる。一部の実施形態において、実質的に結晶質とは、少なくとも70%が結晶質である塩を指す。一部の実施形態において、実質的に結晶質とは、少なくとも80%が結晶質である塩を指す。一部の実施形態において、実質的に結晶質とは、少なくとも85%が結晶質である塩を指す。一部の実施形態において、実質的に結晶質とは、少なくとも90%が結晶質である塩を指す。一部の実施形態において、実質的に結晶質とは、少なくとも95%が結晶質である塩を指す。

【0031】

「溶媒和物または溶媒和された」という用語は、本発明の化合物と一つ以上の溶媒分子との物理的関係を意味する。この物理的関係には、水素結合が含まれる。ある特定の例において、溶媒和物は、たとえば一つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれている場合に、単離されることができる。「溶媒和物または溶媒和された」とは、溶液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、たとえば、水和物、エタノール和物（ethanolates）およびメタノール和物（methanolates）が挙げられる。

【0032】

「水和物」という用語は、定義された化学量論量で存在する溶媒分子が水である溶媒和物を指し、たとえば、半水和物、一水和物、二水和物および三水和物等を含む。

【0033】

「混合物」という用語は、組み合わせの相状態（たとえば、液状、または液状/結晶質）に関係なく、混合物の組み合わせられた成分を指す。

【0034】

「シーディング（seeding）」という用語は、結晶化を開始させるために、溶液または混合物に結晶性材料を添加することを指す。

【0035】

本発明の一部の実施形態は、I-216塩酸塩を目的とし、ここで、少なくとも塩酸塩の特定の重量パーセントは結晶質である。一部の実施形態において、塩酸塩は、実質的に結晶質である。結晶質または実質的に結晶質の塩酸塩の例としては、塩酸塩の結晶形または異なる結晶形の混合物が挙げられる。本発明の一部の実施形態は、塩酸塩を目的とし、ここで、塩酸塩の特定の重量パーセントは、結晶質である。特定の重量パーセントとして

10

20

30

40

50

は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、および99.9%が挙げられる。塩酸塩の特定の重量パーセントが結晶質である場合、塩酸塩の残りは、塩酸塩の非晶質形である。

【0036】

本発明の一部の実施形態は、結晶形であるI-216塩酸塩、または実質的に結晶形であるI-216塩酸塩を目的とする。結晶形は、結晶塩酸塩の特定の重量パーセントであってもよい。特定の重量パーセントとしては、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、および99.9%が挙げられる。塩酸塩の特定の重量パーセントが指定された結晶形である場合、塩酸塩の残りは、塩酸塩の非晶質形と、指定された結晶形を除く塩酸塩の結晶形の一つ以上とのいくつかの組み合わせである。一部の実施形態において、塩酸塩は、結晶形が少なくとも90重量%である。一部の実施形態において、塩酸塩は、結晶形が少なくとも95重量%である。一部の実施形態において、塩酸塩は、結晶形が少なくとも80重量%である。一部の実施形態において、塩酸塩は、結晶形が少なくとも85重量%である。

10

【0037】

他で規定されない限り、塩酸塩の結晶形が2 角度として与えられるXRPDピークの一つ以上を用いて特定される場合、2 値のそれぞれは、任意の値 ± 0.2 度を意味すると理解される。

20

【0038】

本明細書およびクレーム全体を通して、塩酸塩の結晶形がDSCプロファイル（たとえば、吸熱転移の発現、溶解等）から一つ以上の温度を用いて特定される場合、温度の値のそれぞれは、任意の値 ± 2 を意味すると理解される。

【0039】

固状形態

本明細書において、I-216の塩酸塩の結晶形1（形態1）を記述するために、特性情報の一式を提示する。

【0040】

図4において、CuK 放射を用いて得られた、I-216の塩酸塩の形態IのX線粉末回析（XRPD）パターンを示す。図4において特定されたピークは、表4にリストアップされたものを含む。

30

【表 4 - 1】

表 4

角度 $2-\theta$ °	強度%
4.491	63.1
7.506	58.9
8.89	24.7
9.847	41.6
13.274	29.2
14.418	59.1
14.613	58
15.176	100
15.874	58.1
17.012	16.7
17.205	42.1
17.847	28.4
18.241	32.2
18.49	21.7
19.177	33.9
19.454	53.6
20.045	35.4
21.31	67.6
21.771	83.5
22.206	34.2
22.35	55.6
22.707	58.9
23.045	27.4
23.528	34.4

10

20

30

40

【表 4 - 2】

24.032	69.3
24.803	53.6
25.654	41.1
26.407	40.9
26.694	34.5
26.932	33.1
27.978	17
28.36	16.7
29.066	21.4

10

【0041】

一部の実施形態において、形態Ⅰは、 4.5° 、 15.2° 、 21.3° 、 21.8° 、および 24.0° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態Ⅰは、 4.5° 、 7.5° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 19.5° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° 、および 24.8° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態Ⅰは、 4.5° 、 7.5° 、 8.9° 、 9.8° 、 13.3° 、 14.4° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.9° 、 17.2° 、 19.5° 、 20.0° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.4° 、 22.7° 、 24.0° 、 24.8° 、 25.7° 、および 26.4° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態Ⅰは、図4において実質的に示されるXRPDパターンにより特徴付けられる。

20

【0042】

一部の実施形態において、形態Ⅰは、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2 角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して 10.7° 、 16.8° 、 17.3° 、および 19.5° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、物質の多形形態を特徴づける（すなわち、装置雑音とは区別される）と当業者がみなすXRPDディフラクトグラムにおけるピークを指す。「相対」については、それぞれのピークの観察された2 角度が、基準ピークの2 角度およびそのピークの相対2 角度の合計であることを意味する。たとえば、もし基準ピークが 4.4° の2 角度を有している場合、相対ピークは 15.1° 、 21.2° 、 21.7° 、および 23.9° の2 角度を有する；もし基準ピークが 4.5° の2 角度を有する場合、相対ピークは 15.2° 、 21.3° 、 21.8° 、および 24.0° の2 角度を有する；もし基準ピークが 4.6° の2 角度を有する場合、相対ピークは 15.3° 、 21.4° 、 21.9° 、および 24.1° の2 角度を有する等である。一部の実施形態において、形態Ⅰは、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2 角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して 3.0° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 15.0° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° 、および 20.3° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態Ⅰは、 $4.5 \pm 0.3^\circ$ の2 角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して 3.0° 、 4.4° 、 5.3° 、 8.8° 、 9.9° 、 10.1° 、 10.7° 、 11.4° 、 12.7° 、 15.0° 、 15.5° 、 16.8° 、 17.3° 、 17.9° 、 18.2° 、 19.5° 、 20.3° 、 21.2° 、および 21.9° の2 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。物質の多形形態を特徴づけると当業者が見なす任意

30

40

50

のピークは基準ピークとしての役割を果たすことができ、次いで、相対ピークを算出することができる。たとえば、もし基準ピークが 24.0° の 2° 角度を有している場合、次いで、相対ピークは基準ピークと比較して、 -19.5° 、 -8.8° 、 -2.7° 、および -2.2° の 2° 角度を有する。図5において、形態Iの示差走査熱量測定(DSC)プロファイルを示す。DSCサーモグラムは、試料由来の温度関数として、熱流量をプロットし、熱変化率は約 $10^{\circ}/\text{分}$ である。一部の実施形態において、形態Iは、実質的に図5に示されるDSCプロファイルにより特徴付けられる。図5において、約 129.8° で開始し、および約 135.6° でピークとなる吸熱事象(溶解に伴う水分の消失に相当する)を示す。約 181.6° で開始し、約 195.5° でピークとなる幅広い吸熱、ならびに、約 275.3° で開始し、約 275.5° でピークとなる急な吸熱がまた観察された。

10

【0043】

図6において、I-216の塩酸塩の形態Iの熱重量分析(TGA)プロファイルを示す。TGAサーモグラムは、温度関数として試料の重量消失パーセントをプロットし、温度変化率は約 $10^{\circ}/\text{分}$ である。図6において、 $100^{\circ} \sim 150^{\circ}$ の間で約 3.7% の重量消失が示され、このことから、I-216HCl形態Iは、一水和物であることが示唆される。一部の実施形態において、I-216HCl形態Iは、図6において実質的に示されるTGAプロファイルにより特徴付けられる。Karl Fischer測定により、約 3.5% の水分含量が示され、このことから、TGAプロファイルで見られた重量の消失が水分の消失によるものであることがさらに示唆され、形態Iが一水和物であることが示される。

20

【0044】

図10において、CuK α 放射を用いて得られたI-216の塩酸塩の形態IIのX線粉末回析(XRPD)パターンを示す。図10で特定されたピークは、表5でリストアップされたものを含む。

【表 5】

表 5

角度 $2-\theta$ °	強度%
3.261	8.4
4.269	24.9
6.85	5.1
8.693	81.3
11.1	2.6
11.252	3.8
12.426	18.4
13.115	3.3
13.522	3.6
14.529	13
15.176	37.4
15.708	100
16.574	6.9
17.253	11.3
18.202	12
18.495	11.8
19.579	37.2
20.014	27.6
20.813	20.1
22.004	18.4
22.456	23
23.128	29
24.234	50.4
24.728	18
25.737	16.5
28.163	9.6
29.403	11

10

20

30

【0045】

40

一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 8.7° 、 15.2° 、 15.7° 、 19.6° 、および 24.2° の $2-\theta$ 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 4.3° 、 8.7° 、 15.2° 、 15.7° 、 19.6° 、 20.0° 、 20.8° 、 22.5° 、 23.1° 、および 24.2° の $2-\theta$ 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 4.3° 、 8.7° 、 12.4° 、 14.5° 、 15.2° 、 15.7° 、 17.3° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.6° 、 20.0° 、 20.8° 、 22.0° 、 22.5° 、 23.1° 、 24.2° 、 24.7° 、 25.7° 、 28.2° 、および 29.4° の $2-\theta$ 角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、図10において実質的に示されるXRPD

50

パターンにより特徴付けられる。

【0046】

一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 $8.7 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して 6.5° 、 7.0° 、 10.9° および 15.5° の2角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。「基準ピーク」および「相対」という用語は、前述と同じ意味を有する。一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 $8.7 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して -4.4° 、 6.5° 、 7.0° 、 10.9° 、 11.3° 、 12.1° 、 13.8° 、 14.4° 、および 15.5° の2角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。一部の実施形態において、形態ⅠⅠは、 $8.7 \pm 0.3^\circ$ の2角度を伴う基準ピークを有し、基準ピークと比較して -4.4° 、 3.7° 、 5.8° 、 6.5° 、 7.0° 、 8.6° 、 9.5° 、 9.8° 、 10.9° 、 11.3° 、 13.3° 、 13.8° 、 14.4° 、 15.5° 、 16.0° 、 17.0° 、 19.5° 、および 20.7° の2角度でピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられる。物質の多形形態を特徴付けると当業者がみなす任意のピークは、基準ピークとしての役割を果たすことができ、次いで、相対ピークを算出することができる。たとえば、もし基準ピークが 24.2° の2角度を有する場合、次いで、相対ピークは基準ピークと比較して -15.5° 、 -9.0° 、 -8.5° 、および -4.6° の2角度を有する。

10

【0047】

合成法

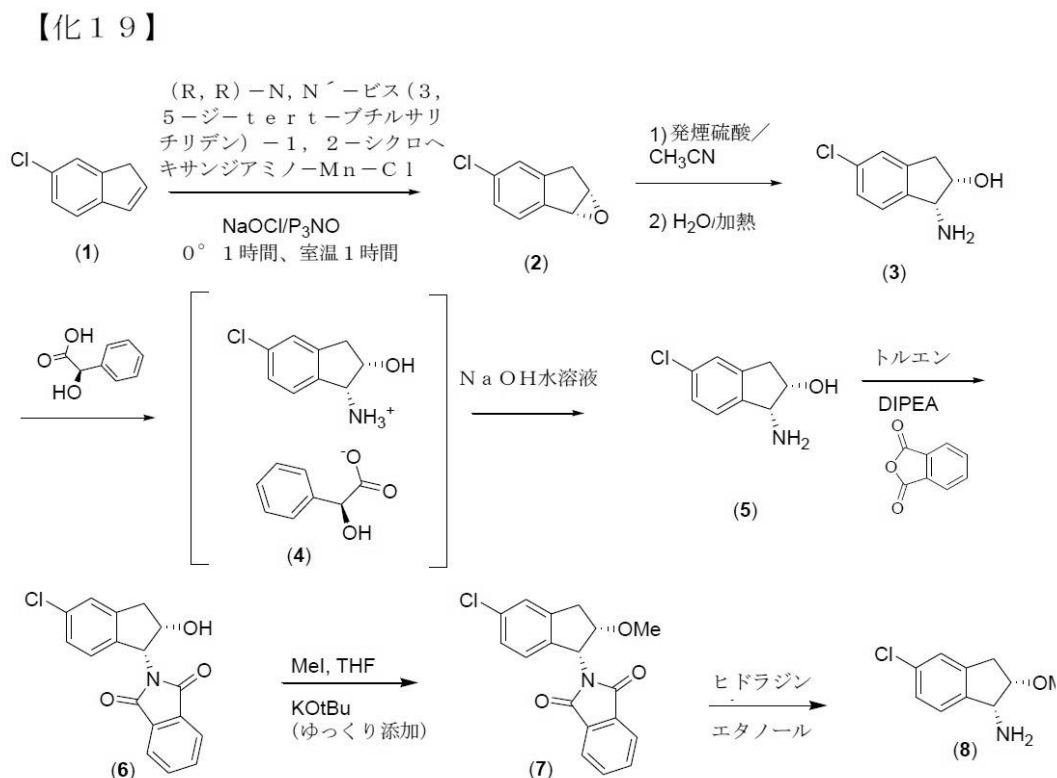
20

化合物Ⅰ-216は、当業者に公知の方法により、および/または、以下に示すスキームおよびその後の実施例を参照することにより調製することができる。例示的な合成経路は、以下のスキーム1～4、および以下の実施例において説明される。

【0048】

スキーム1

【化19】



30

40

【0049】

スキーム1において、(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシインダン-1-アミン(8)の合成を記述し、以下の実施例1においてさらに実証する。6-クロロ-1H-

50

インデン(1)は、オキシレン(2)を得るためにJacobsen触媒を用いてエポキシド化され、アセトニトリル中で発煙硫酸を用いて処置され、水の添加後、加熱され、rel-(1R, 2S)-1-アミノ-5-クロロインダン-2-オール(3)を得た。rel-(1R, 2S)-1-アミノ-5-クロロインダン-2-オール(3)は、キラル補助基の除去後、(1R, 2S)-1-アミノ-5-クロロインダン-2-オール(5)を得るために、D-()-マンデル酸を用いてキラル的に分解された。(5)の1級アミンの保護は、無水フタル酸を用いて達成され、化合物(6)を得た。ヨウ化メチルを用いたヒドロキシル基のメチル化により、化合物(7)を得て、その後、ヒドラジンで脱保護され、所望の(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシインダン-1-アミン(8)を得た。

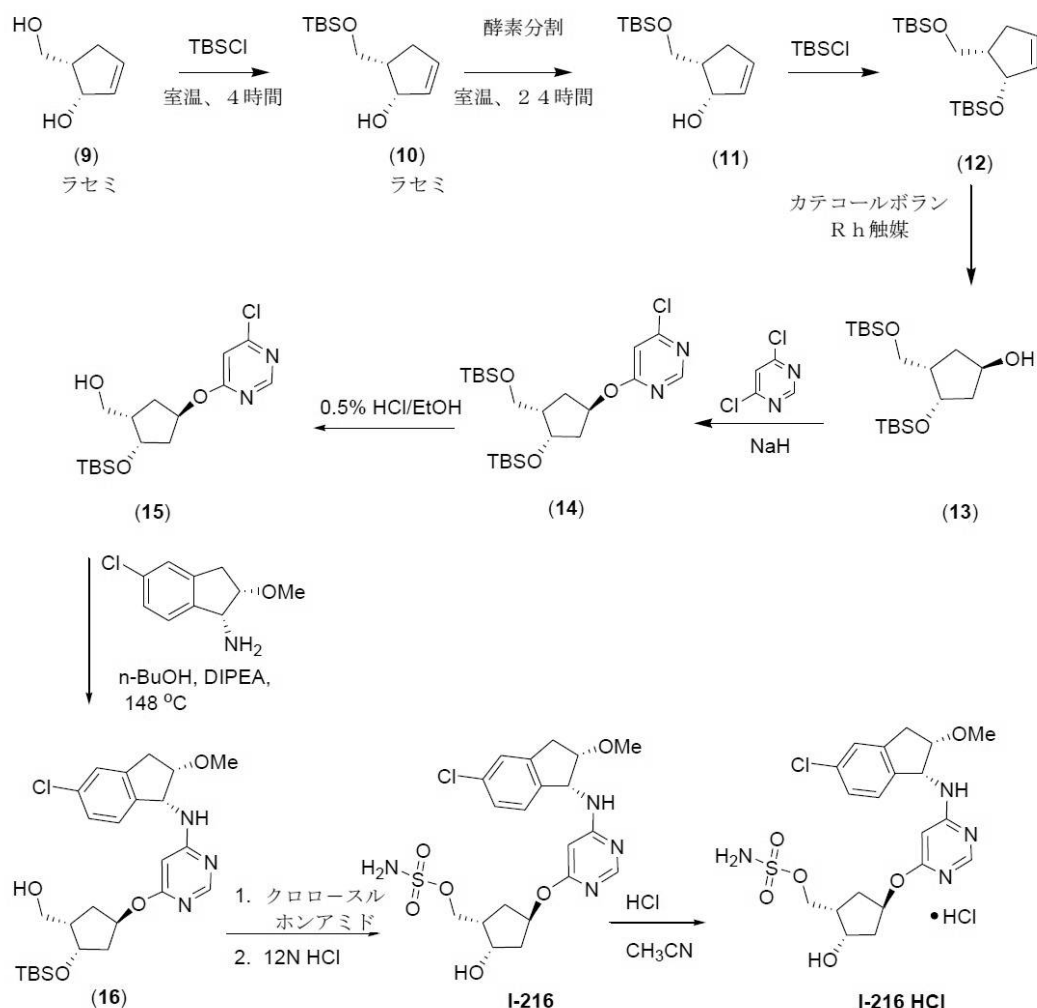
10

【0050】

スキーム2

【化20】

【化20】



20

30

40

【0051】

スキーム2において、{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩HClの形態1の合成を示し、以下の実施例2においてさらに実証する。ラセミ(9)の1級アルコールは、tert-ブチルジメチルシリルエーテルとして保護され、化合物(10)を得て、アクリル樹脂上でカンジダアンタラクティカ(Candida Antartica)を用いて酵素分割され、99%超の鏡像体過剰率で化合物(11)を得た。

50

次いで、(11)の2級アルコールは、そのtert-ブチルジメチルシリルエーテルとして保護され、(12)を得た。化合物(12)は、Wilkinsonの触媒の存在下、カテコールボランで処理され、(13)を得て、4,6-ジクロロピリミジンとさらに反応させ、化合物(14)を得た。(14)の1級アルコールを選択的に脱保護し、次いで、分子のインダン部分を(15)と(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシインダン-1-アミン(8)との反応により組み込み、化合物(16)を得た。I-216は、化合物(16)とクロロスルホンアミドとの反応により調製され、その後、酸性条件下で2級アルコールを脱保護した。I-216は、アセトニトリル中で、塩酸で処置し、I-216の塩酸塩の形態Iを得た。

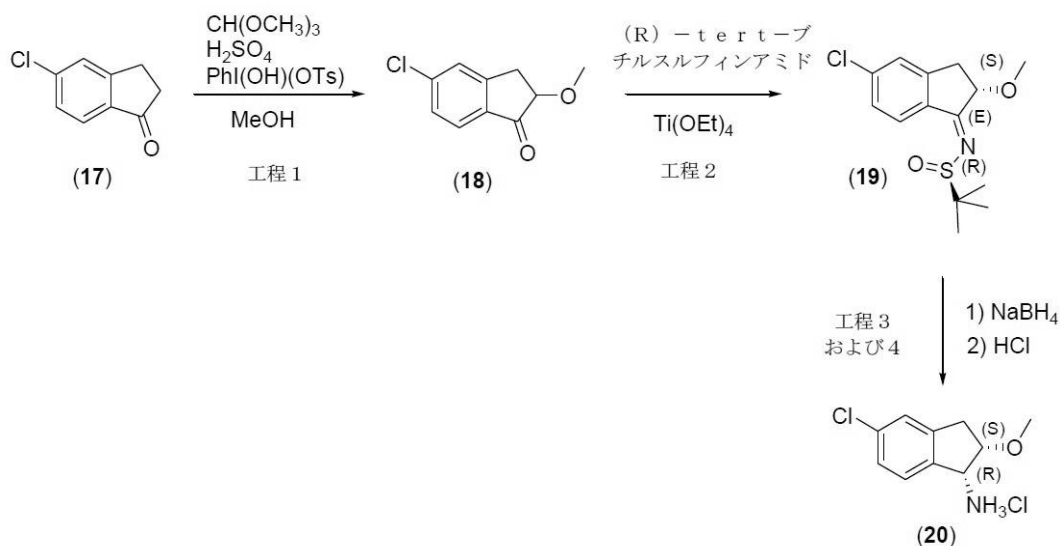
【0052】

10

スキーム3

【化21】

【化21】



20

【0053】

30

スキーム3において、(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩(20)の調製を記述し、以下の実施例4においてさらに実証する。5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(17)を、酸性条件下、トリメチルオルトギ酸エステルと反応させ、次いで、Koserの試薬[$\text{PhI}(\text{OH})(\text{OTs})$]で処置し、5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(18)を得た。インデノンに、チタニウムテトラエトキシドの存在下で(R)-tert-ブチルスルフィンアミドで処置し、対応するスルフィンアミド(19)を得た。望ましくないジアステレオ異性体のHPLCによる検出が5%未満になるまで、反応を進行させた。粗スルフィンアミドは、 NaBH_4 を用いて還元させ、1級アミンを得て、塩酸で処置し、(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩(20)を得た。

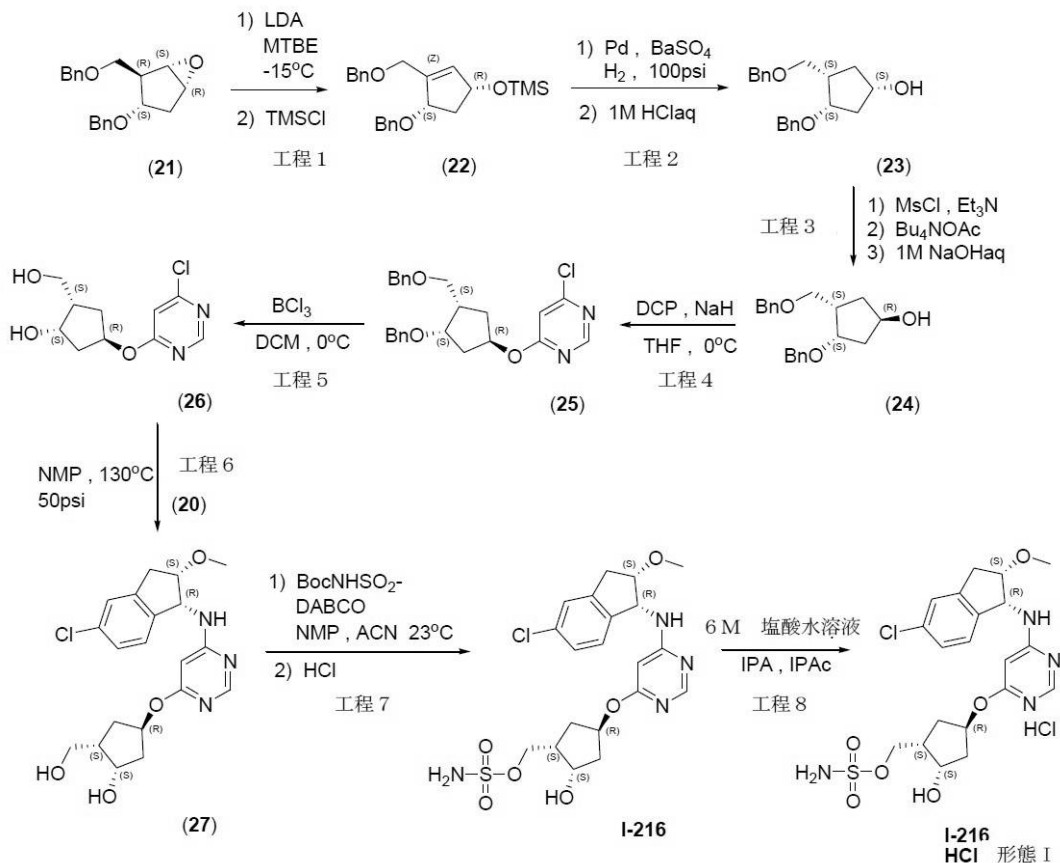
40

【0054】

スキーム4

【化 2 2】

【化 2 2】



10

20

【0055】

スキーム 4 において、I - 216 塩酸塩の形態 I の調製経路を示し、以下の実施例 5 においてさらに実証する。(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 6 - オキサピシクロ[3.1.0]ヘキサン(21)中のエポキシドを、リチウムジイソプロピルアミドで処置することにより開環させ、得られた陰イオンをトリメチルシリルクロライドで処置することによりトラップし、(22)を得た。二重結合を、水素および Pd / BaSO₄ 触媒を用いて還元し、トリメチルシリル保護基を除去し、2 級アルコール(23)を得た。2 級アルコール(23)をメシレート化し、次いで、酢酸テトラブチルアンモニウムで処置し、その後、水酸化ナトリウムで処置し、(24)を得て、水素化ナトリウムおよび 4, 6 - ジクロロピリミジンで処置し、中間体(25)を得た。三塩化ボロンを用いてベンジル保護基を除去し、(26)を得て、その後、130 および 50 psi で(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミン塩酸塩(20)と反応させ、((1S, 2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファミン酸塩(27)を形成させた。化合物(27)の 1 級アルコールをスルファミン酸化し、I - 216 を得た。I - 216 の塩酸塩の形態 I は、イソプロピルアルコールに溶解した I - 216 を、6 M の塩酸で処置し、次いで、抗溶媒として酢酸イソプロピルを添加することにより生成した。

30

40

【0056】

使用

本発明の化学物質は、E1 酵素活性の有用な阻害剤である。特に、化学物質は、NAE の阻害剤となるように設計されている。阻害剤とは、ub1 (特に、Nedd8) の標的タンパク質への結合における E1 酵素の促進効果を減ずる(たとえば、ユビキチン化、N

50

E D D化の減少)、u b l (特に、N e d d 8) 結合により調節される細胞内シグナル伝達を減ずる、および/または、u b l (特に、N e d d 8) 結合により調節されるタンパク質分解を減ずる(たとえば、カリン依存性ユビキチン化およびタンパク質溶解(たとえば、ユビキチン-プロテアソーム経路)の障害)、化学物質を含むよう意図されている。ゆえに、i n v i t r oもしくはi n v i v oで、または細胞内で、または動物モデルで、本明細書にさらに詳細に提示される方法または当分野に公知の方法に従い、本発明の化学物質の、E 1 酵素を阻害する活性を分析してもよい。化学物質は、E 1 酵素に結合する能力、または、E 1 酵素活性を直接調節する能力について、評価されてもよい。あるいは、化学物質の活性は、間接的な細胞アッセイ、または、E 1 阻害による下流効果の阻害(たとえば、カリン依存性ユビキチン化およびタンパク質分解の阻害)を評価するためにE 1 活性化の下流効果を測定するアッセイを介して評価されてもよい。たとえば、活性は、u b l 結合基質(たとえば、u b l 結合E 2、N E D D化カリン、ユビキチン化基質)の検出;下流タンパク質基質の安定化の検出(たとえば、p 2 7の安定化、I Bの安定化);U P P 活性阻害の検出;タンパク質E 1 阻害の下流効果および基質安定化の検出(たとえば、レポーターアッセイ、たとえば、N F B レポーターアッセイ、p 2 7 レポーターアッセイ)により評価されてもよい。活性評価のためのアッセイは、以下の実施例の項に記述される、および/または当分野に公知である。

10

【0057】

本発明の化学物質は、i n v i v oで元の化学物質に逆行転換することができるプロドラッグ誘導体を得るために、官能基で誘導体化されてもよいことが理解される。そのようなプロドラッグの例としては、生理学的に受容可能で、代謝で変化しやすい誘導体が挙げられる。より具体的には、本発明の化学物質のプロドラッグは、本化学物質のN H基のアミドもしくはカルバミン酸塩、または本化学物質のO H基のエステルもしくはエーテルである。

20

【0058】

そのような本化学物質のN H基のカルバミン酸塩プロドラッグとしては、以下のカルバミン酸塩が挙げられる: 9 - フルオレニルメチル、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチル、9 - (2, 7 - ジブプロモ)フルオレニルメチル、17 - テトラベンゾ[a , c , g , i]フルオレニルメチル、2 - クロロ - 3 - インデニルメチル、ベンズ[f]インデン - 3 - イルメチル、2, 7, ジ - t e r t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサンチル)]メチル、1, 1 - ジオキソベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル - メチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - フェニルエチル、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチル、2 - クロロエチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブプロモエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル)エチル、1 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチル、2 - (2' - および4' - ピリジル)エチル、2, 2 - ビス(4' - ニトロフェニル)エチル、N - 2 - ピバロイルアミノ) - 1, 1 - ジメチルエチル、2 - [(2 - ニトロフェニル)ジチオ] - 1 - フェニルエチル、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミデオ)エチル、t e r t - ブチル、1 - アダマンチル、2 - アダマンチル、ビニル、アリル、1 - イソプロピルアリル、シンナミル、4 - ニトロシンナミル、3 - (3' - ピリジル)プロップ - 2 - エニル、8 - キノリル、N - ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、パラ - メトキシベンジル、パラ - ニトロベンジル、パラ - プロモベンジル、パラ - クロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、4 - メチルスルフィニルベンジル、9 - アンスリルメチル、ジフェニルメチル、フェノチアジニル - (10) - カルボニル、N' - パラ - トルエンシルホニルアミノカルボニル、およびN' - フェニルアミノチオカルボニル。

30

40

【0059】

そのような本化学物質のN H基のアミドプロドラッグとしては、以下のアミドが挙げられる: N - ホルミル、N - アセチル、N - クロロアセチル、N - トリクロロアセチル、N -

50

トリフルオロアセチル、N - フェニルアセチル、N - 3 - フェニルプロピオニル、N - 4 - ペンテノイル、N - ピコリノイル、N - 3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル、N - ベンゾイル、およびN - パラ - フェニルベンゾイル。

【 0 0 6 0 】

そのような本化学物質のOH基のエーテルプロドラッグとしては、以下のエーテルが挙げられる：メチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、パラ - メトキシベンジルオキシメチル、パラ - ニトロベンジルオキシメチル、オルト - ニトロベンジルオキシメチル、(4 - メトキシフェノキシ)メチル、グアイアコールメチル、tert - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス(2 - クロロエトキシ)メチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル、メントキシメチル、テトラヒドロピラニル、3 - ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S - ジオキシド、1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル)フェニル] - 4 - メトキシピペリジン - 4 - イル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピペリジン - 4 - イル、1, 4 - ジオキサソ - 2 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 7, 8, 8, - トリメチル - 4, 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチル、1 - (2 - クロロエトキシ)エチル、1 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、1 - メチル - 1 - フェノキシエチル、2, 2, 2, - トリクロロエチル、1, 1 - ジアニシル - 2, 2, 2, - トリクロロエチル、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - フェニルイソプロピル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - (ベンジルチオ)エチル、2 - (フェニルセレニル)エチル、tert - ブチル、アリル、プロパルギル、パラ - クロロフェニル、パラ - メトキシフェニル、パラ - ニトロフェニル、2, 4 - ジニトロフェニル、2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - 4 - トリフルオロメチル)フェニル、ベンジル、パラ - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、オルト - ニトロベンジル、パラ - ニトロベンジル、パラ - ハロベンジル、2, 6 - ジクロロベンジル、パラ - シアノベンジル、パラ - フェニルベンジル、2, 6 - ジフルオロベンジル、パラ - アシルアミノベンジル、パラ - アジドベンジル、4 - アジド - 3 - クロロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、パラ - (メチルスルフィニル)ベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキシド、2 - キノリニルメチル、1 - ピレニルメチル、ジフェニルメチル、p, p' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、アルファ - ナフチルジフェニルメチル、パラ - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(パラ - メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(パラ - メトキシフェニル)メチル、4 - (4' - ブロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4, 4', 4'' - トリス(4, 5 - ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4'' - トリ(レブリンノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4'' - トリ(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、4, 4' - ジメトキシ - 3'' - [N - (イミダゾリルメチル)トリチル、4, 4' - ジメトキシ - 3'' - [N - イミダゾリルエチル]カルバモイル]トリチル、1, 1 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、4 - (17 - テトラベンゾ[a, c, g, i]フルオレニルメチル) - 4, 4'' - ジメトキシトリチル、9 - アンスリル、9 - (9 - フェニル)キサントニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アンスリル、1, 3 - ベンゾジチオラン - 2 - イル、ベンズイソチアゾリルS, S - ジオキシド、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリエチルプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルテキシルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ - パラ - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ - tert - ブチルメチルシリル、トリス(トリメチルシリル)シ

10

20

30

40

50

リル、(2-ヒドロキシシチリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシシチリル)ジイソプロピルシリル、tert-ブチルメトキシフェニルシリル、およびtert-ブトキシジフェニルシリル。

【0061】

そのような本化学物質のOH基のエステルプロドラッグとしては、以下のエステルが挙げられる：ギ酸塩、ギ酸ベンゾイル、酢酸塩、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、パラ-クロロフェノキシアセテート、フェニルアセテート、パラ-P-フェニルアセテート、ジフェニルアセテート、ニコチン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-ペンテノエート、4-オキソペンタノエート、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート、5-[3-ビス(4-メトキシフェニル)ヒドロキシメチルフェノキシ]レプリネート、ピバロエート、1-アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、パラ-フェニルベンゾエート、および2,4,6-トリメチルベンゾエート。さらに、生理学的に受容可能な、本化学物質の任意の同等物、代謝で変化しやすいエーテル、OH基のエステル、またはNH基のカルバミン酸塩もしくはアミドの類似物(本明細書に記述される元の化学物質をin vivoで生成することができる)が本発明の範囲内にある。たとえば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rdEd. John Wiley & Sons, Inc. (1999)を参照のこと。

【0062】

本発明の一部の実施形態は、本発明の化学物質および薬学的に受容可能な担体を含む組成物に関する。本発明の一部の実施形態は、本発明の化学物質のプロドラッグおよび薬学的に受容可能な担体を含む組成物に関する。

【0063】

もし薬学的に受容可能な塩がこれらの組成物で利用される本発明の化学物質である場合、当該塩は、好ましくは無機酸または有機酸、および、無機塩基または有機塩基から誘導される。適切な塩の概説については、たとえば、Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977)およびRemington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) ("Remington's")を参照のこと。

【0064】

適切な酸付加塩の例としては、以下が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩、グリセリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモエート、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、およびウンデカノエート。

【0065】

適切な塩基付加塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(たとえば、ナトリウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(たとえば、カルシウム塩およびマグネシウム塩)、有機塩基を含む塩(たとえば、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン)、およびアミノ酸(たとえば、アルギニン、リジン等)を含む塩。

【0066】

また、塩基性窒素含有基が、低級ハロゲン化アルキル(たとえば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチル、ならびに臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル)；ジアルキル硫酸塩(たとえば、ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩、ジブチル硫酸塩およびジアミル硫酸塩)、ハロゲン化長鎖(たとえば、塩化デシル、塩化ラウ

10

20

30

40

50

リル、塩化ミリスチル、および塩化ステアシル、ならびに臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアシル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアシル)、ハロゲン化アラルキル(たとえば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル)等のような剤で4級化されてもよい。水溶性または油溶性または分散性の生成物がそれにより得られる。

【0067】

本発明の医薬組成物は、好ましくは受療対象、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトへの投与に適した形態である。「薬学的に受容可能な担体」という用語は、本明細書において、受療対象と相性が良く、活性剤を、その剤の活性が消えることなく標的部位に送達するのに適した物質を指す。担体に関連した毒性または副作用は、たとえあったとしても、活性剤の意図される使用に対し、好ましくは妥当なリスク/ベネフィット比に見合うものである。そのような多くの薬学的に受容可能な担体が当分野に公知である。たとえば、Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed., R.C. Rowe et al. (ed s.), Pharmaceutical Press (2009)を参照のこと。

10

【0068】

本発明の医薬組成物は、たとえば、特に、従来の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥または乳化プロセス等の当分野に公知の方法により製造することができる。組成物は、様々な形態(顆粒、沈殿または粒子、粉末(フリーズドライ、回転乾燥またはスプレードライ粉末を含む)、非晶質粉末、錠剤、カプセル、シロップ、座薬、注射、乳濁液、エリキシル剤、懸濁液もしくは溶液を含む)で生成されてもよい。製剤は、任意選択的に、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤、可溶化剤、生体利用効率調整剤、およびそれらの組み合わせを含んでも良い。

20

【0069】

これらの組成物中に用いられうる薬学的に受容可能な担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白質(たとえば、ヒト血清アルブミン)、緩衝物質(たとえば、リン酸塩または炭酸塩)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解液(たとえば、硫酸プロタミン)、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリ

30

【0070】

好ましい実施形態に依れば、本発明の組成物は、哺乳類(好ましくは人類)への医薬投与に対して処方される。そのような本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔投与、経腔投与または移植されたレゼルポアを介して投与されてもよい。「非経口」という用語は、本明細書において、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨下、くも膜下、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射、または点滴術を含む。好ましくは、本組成物は、経口、静脈内または皮下に投与される。本発明の製剤は、短期作用、即時放出または長期作用であるように設計されてもよい。さらには、化合物は、全身よりもむしろ局所手段(たとえば、腫瘍部位での投与(たとえば、注射により))で投与することができる。

40

【0071】

医薬組成物は、液体(たとえば、油、水、アルコールおよびそれらの組み合わせ等)を用いて、液体懸濁液または水溶液として調製されてもよい。たとえばシクロデキストリン等の可溶化剤が含まれても良い。薬学的に適した界面活性剤、懸濁剤、または乳化剤が、経口投与または非経口投与のために添加されてもよい。懸濁液は、油(たとえば、ピーナッツ油、ごま油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油等)を含んでも良い。懸濁調合液はまた、脂肪酸エステル(たとえば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリド等)を含有してもよい。懸濁製剤

50

は、たとえばエタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコール等のアルコールを含んでも良い。たとえばポリ(エチレングリコール)等のエーテル、たとえば鉱物油およびワセリン等の石油炭化水素、ならびに水がまた、懸濁剤に用いられても良い。

【0072】

本発明の組成物の無菌注射剤型は、水性または油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当分野に公知の技術により製剤化されてもよい。また、滅菌された注射用製剤は、非毒性の非経口投与可能な希釈剤または溶媒に溶解した、滅菌された注射用溶液または懸濁液(たとえば、1, 3-ブタンジオールに溶解した溶液)であってもよい。用いられうる受容可能な賦形剤および溶媒の中には、水、Ringerの溶液、および生理食塩水がある。さらに、滅菌された、固定油が慣例的に溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的に対して、任意の無刺激性の固定油(合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む)を用いてもよい。たとえばオレイン酸等の脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、たとえばオリーブ油またはヒマシ油等が薬学的に受容可能な天然油であるように、特にポリオキシエチル化バージョンにおいて、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤(たとえば、カルボキシメチルセルロースまたは、乳濁液および懸濁液を含む薬学的に受容可能な剤型の製剤に普遍的に用いられている類似の分散剤)もまた含有してもよい。他の普遍的に用いられている界面活性剤(たとえば、Tween、Spanおよび他の乳化剤)、または薬学的に受容可能な固形、液体もしくは他の剤型の製造に普遍的に用いられている生体利用効率増強剤がまた、製剤の目的に対して用いられてもよい。化合物は、たとえばボラス注入法または持続注入法等の注射による非経口投与のために処方されてもよい。注射のための単回投薬の形態は、アンプル、または複数回投与用容器であってもよい。

【0073】

本発明の医薬組成物は、任意の経口投与が受容可能な投与形態(カプセル、錠剤、水性懸濁液または水溶液を含む)で経口投与されてもよい。水性懸濁液が経口での使用に必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。また、所望の場合は、ある特定の甘味剤、香味剤、着色剤が添加されてもよい。そのような固体剤型において、活性のある化学物質は、少なくとも一つの不活性な、薬学的に受容可能な賦形剤もしくは担体(たとえば、クエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウム)、ならびに/または、a) 充填剤もしくは増量剤(たとえば、スターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、微結晶性セルロースおよびケイ酸等)、b) 結合剤(たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、スクロースおよびアカシア等)、c) 保湿剤(たとえば、グリセロール)、d) 崩壊剤(たとえば、寒天、炭酸カルシウム、ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース、スターチグリコール酸ナトリウム、ジャガイモスターチまたはタピオカスターチ、アルギン酸、ある特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム等)、e) 溶液遅延剤(たとえば、パラフィン)、f) 吸収促進剤(たとえば、4級アンモニウム化合物)、g) 湿潤剤(たとえば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール等)、h) 吸収剤(たとえば、カオリンおよびベントナイトクレイ等)、およびi) 潤滑剤(たとえば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化シリコン)、およびそれらの組み合わせと混合される。また、カプセル、錠剤、および丸薬の場合には、剤型は、緩衝剤を含有してもよい。

【0074】

活性化学物質はまた、上述の一つ以上の賦形剤と共に、マイクロカプセルに封入された形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤型は、たとえば腸溶コーティング、放出調節コーティング、および製剤処方分野で公知の他のコーティング等のコーティングおよび外殻と共に調製されることができる。そのような固形剤型において、活性化合物は、少なくとも一つの不活性な希釈剤(たとえば、スクロース、ラクト

10

20

30

40

50

ース、またはスターチ等)と混合されてもよい。そのような剤型はまた、通常の慣行通り、不活性な希釈剤以外の追加の物質(たとえば錠剤化潤滑剤、およびステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースのような他の錠剤化補助剤)を含有してもよい。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、剤型はまた、緩衝剤を含有してもよい。任意選択的に、乳白剤を含有してもよく、また、活性成分(複数含む)のみを、または選択的に消化管のある特定の部分において、任意選択的に、遅延して放出する組成物であってもよい。用いることができる包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。

【0075】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与のために座薬の形態で投与されてもよい。これらは、適切な非刺激性の賦形剤(室温で固体だが、直腸温度で液体となり、ゆえに、直腸内で溶けて薬剤を放出する)と剤とを混合することにより調製されうる。そのような物質としては、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0076】

本発明の医薬組成物はまた、特に治療標的が局所投与により容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合(眼疾患、皮膚疾患、または下部消化管疾患を含む)には、局所的に投与されてもよい。適切な局所投与の剤型は、これらの領域または器官のそれぞれに対して容易に調製される。

【0077】

下部消化管に対する局所投与は、直腸座薬製剤(上述を参照)、または適切な浣腸製剤で達成されてもよい。また、局所的な経皮貼布を用いてもよい。局所投与のために、医薬組成物は、一つ以上の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏で処方されてもよい。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉱物油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられる。あるいは、医薬組成物は、一つ以上の薬学的に受容可能な担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する、適切なローションまたはクリームで処方されてもよい。適切な担体としては、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

20

【0078】

眼への使用に対しては、医薬組成物は、等張の、pH調整された滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液として、または好ましくは、等張の、pH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、たとえば塩化ベンジルアルコニウム等の防腐剤を添加または無添加のいずれかで、処方されてもよい。あるいは、眼への使用に対しては、医薬組成物は、たとえばワセリン等の軟膏中で処方されてもよい。

30

【0079】

本発明の医薬組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入により投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤の分野で公知の技術により調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生体利用効率を上げるための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の慣習的な可溶化剤もしくは分散剤を用いた生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。

40

【0080】

本発明の医薬組成物は、本明細書に記述される疾患(たとえば、増殖性疾患(たとえば、癌)、炎症性疾患、神経変性疾患)に関する治療応用に特に有用である。本明細書において「対象」という用語は、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトを意味する。本明細書において「患者」という用語は、ヒトを意味する。好ましくは、組成物は、治療される関連疾患の再発を経験している、もしくは治療される関連疾患が再発するリスクを有する、もしくは治療される関連疾患を有する対象または患者への投与のために処方される。本発明の好ましい医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、または皮下投与用に処方されたものである。しかしながら、本発明の化学物質の治療有効量を含有する上述の任意の剤型は、日常的な実験の範囲内にあり、ゆえに、本発明の範囲内に十分にある。ある特定

50

の実施形態において、本発明の医薬組成物はさらに、他の治療剤を含有しても良い。好ましくは、そのような他の治療剤は、治療される疾患、障害、または状態を有する患者に標準的に投与されるものである。

【0081】

「治療有効量」とは、単回または複数回の投薬で、E1酵素活性の検出可能な減少、および/または治療される疾患または障害状態の重篤度の減少をもたらすのに十分な化学物質または組成物の量を意味する。「治療有効量」はまた、細胞を処置する、治療される疾患または障害の状態の進行を長引かせるまたは阻害する（たとえば、癌のさらなる腫瘍増殖を阻害する、さらなる炎症反応を阻害する）、そのような処置が無かった場合に予期される状態よりも対象の疾患の症状を改善、緩和、軽減または好転させるために十分な量を含むことが意図される。必要とされるE1酵素阻害剤の量は、投与される組成物の特定の化合物、治療される疾患の型、投与経路、および疾患の治療に必要な時間の長さに依存する。また、任意の特定の患者に対する具体的な投与量または治療計画は、様々な要因（使用される具体的な化学物質の活性、患者の年齢、体重、一般健康状態、性別および食事、投与時間、排出率、薬物の組み合わせ、治療する臨床医の判断、および治療される特定の疾患の重篤度を含む）に依存することを理解されたい。阻害剤が他の剤との組み合わせで投与される、ある特定の態様において、本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、典型的には、唯一の活性剤としてその治療剤を含有する組成物で標準的に投与される量を超えない。好ましくは、追加の治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその剤を含有する組成物中に標準的に存在する量の、約50%～約100%の範囲である。

【0082】

一部の実施形態において、本発明は、本発明の化学物質または本発明の化学物質を含有する組成物と試料とを接触させることを含む、試料中のE1酵素活性を阻害または減少させる方法に関する。本明細書において、試料は、精製された、または部分的に精製されたE1酵素、培養細胞、または細胞培養物の抽出物；哺乳類から得られた生検細胞もしくは液体またはそれらの抽出物；および体液（たとえば、血液、血清、唾液、尿、糞便、精液、涙）またはその抽出物を含有する試料を含む。試料中のE1酵素活性の阻害は、*in vitro*もしくは*in vivo*、*in cellulo*、または*in situ*で実行されてもよい。

【0083】

一部の実施形態において、本発明による医薬組成物または化学物質を患者に投与することを含む、疾患の再発を経験している、再発するリスクのある、疾患の症状のある、または疾患を有する患者を治療する方法が本発明により提示される。治療は、疾患、疾患の症状、または疾患にかかりやすい傾向を治す、治療する、軽減する、緩和する、変える、矯正する、改善する、和らげる、改良する、または影響を及ぼすことであってもよい。学説に縛られることは望まないが、治療は、たとえば、本明細書に記述される疾患（たとえば、増殖性疾患（たとえば、癌）、炎症性疾患）等を調節する細胞または組織（たとえば、異常細胞、病的な組織等）を*in vitro*もしくは*in vivo*で、除去する、または増殖を阻害することをもたらす、またはさもないければ細胞もしくは組織の能力を減ずると考えられる。本明細書において、細胞または組織（たとえば、増殖細胞、腫瘍組織）の「増殖を阻害する」または「増殖阻害」とは、その増殖および転移を遅延させる、中断する、阻む、止めることを指し、必ずしも増殖の全消失を示すとは限らない。

【0084】

疾患応用は、E1酵素活性の阻害により病的な細胞もしくは組織の生存および/または拡大に弊害がもたらされる疾患（たとえば、細胞がE1阻害に感受性である；E1活性阻害が疾患機序を混乱させる；E1活性の減少により疾患機序の阻害物質であるタンパク質が安定化する；E1活性の減少により疾患機序の活性化物質であるタンパク質の阻害がもたらされる）を含む。疾患応用はまた、効果的なカリンおよび/またはユビキチン化活性（その活性は、E1酵素活性（たとえばNAE活性）の減弱により調節されうる）を必要とする任意の疾患、障害または状態を含むことが意図される。

【0085】

たとえば、本発明の方法は、細胞増殖（疾患状態を維持および／または進行させるために、効果的なカリン依存性ユビキチン化およびタンパク質分解経路（たとえば、ユビキチンプロテアソーム経路）を必要とする疾患を含む）を伴う疾患の治療に有益である。本発明の方法は、E1活性（たとえば、NAE活性）により調節されるタンパク質（たとえば、NF- κ B活性化、p27^{Kip}活性化、p21^{WAF/CIP1}活性化、p53活性化）を介して調節される疾患の治療に有益である。関連疾患としては、増殖性疾患、中でも癌、および炎症性疾患（たとえば、リウマチ性関節炎、炎症性大腸炎、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、骨関節炎、皮膚病（たとえばアトピー性皮膚病、乾癬）、血管増殖性疾患（たとえば、アテローム性動脈硬化症、再狭窄）、自己免疫性疾患（たとえば、多発性硬化症、組織および臓器拒絶反応）、ならびに感染症に関連した炎症（たとえば、免疫応答）、神経変性疾患（たとえば、アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、神経因性疼痛、トリプレット病、星状細胞腫、およびアルコール性肝疾患の結果としての神経変性）、虚血性障害（たとえば、脳卒中）、および悪液質（たとえば、様々な生理学および病理学的状態（たとえば、神経障害、断食、熱、アシドーシス、HIV感染、癌による障害、およびある特定の内分泌障害）に付随する加速性の筋タンパク質破壊）が含まれる。

10

【0086】

本発明の化合物および医薬組成物は、特に癌の治療に対し有益である。本明細書において、「癌」は、コントロールできない、または制御不全となった細胞増殖、細胞分化の減少、不適切な周辺組織への浸潤能力、および／または異所での新たな増殖を確立する能力により特徴づけられる細胞性疾患を指す。「癌」という用語には、固形がんおよび血液による腫瘍が含まれる。「癌」という用語には、肌、組織、器官、骨、軟骨、血液、および血管の疾患が包含される。「癌」という用語にはさらに、原発癌および転移癌が包含される。

20

【0087】

一部の実施形態において、癌は固形癌である。本発明の方法により治療されうる固形癌の例としては、膵臓癌、膀胱癌、大腸癌、乳癌（転移性乳癌を含む）、前立腺癌（アンドロゲン依存性、およびアンドロゲン非依存性前立腺癌を含む）、腎癌（たとえば、転移性腎細胞癌を含む）、肝細胞癌、肺癌（たとえば、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、細気管支肺胞癌（BAC）および肺のアデノカルシノーマを含む）、卵巣癌（たとえば、進行性上皮腹膜癌または原発性腹膜癌を含む）、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌（たとえば、頭頸部の扁平上皮癌を含む）、メラノーマ、神経内分泌癌（転移性神経内分泌腫瘍を含む）、脳腫瘍（たとえば、グリオーマ、未分化希突起グリオーマ、成人多形成グリア芽細胞腫、および成人未分化星細胞腫を含む）、骨癌、および軟部組織肉腫が挙げられる。

30

【0088】

一部の実施形態において、癌は悪性血液疾患である。悪性血液疾患の例としては、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（移行期CMLおよびCML急性転化期（CML-BP）を含む）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキン病（HD）、非ホジキンリンパ腫（NHL）（濾胞性リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫を含む）、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、ワルデンシュトローム型マクログロブリン血症、骨髄異形成症候群（MDS）（不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RA-RS）（過剰な芽球を伴う不応性貧血（RAEB）および移行期のRAEB（RAEB-T）を含む）、および骨髄増殖性症候群が挙げられる。

40

【0089】

治療される特定の疾患または状態に依存して、一部の実施形態において、本発明のE1酵素阻害剤は、追加の治療剤（複数含む）と併せて投与される。一部の実施形態において、追加の治療剤（複数含む）は、治療される疾患または状態にある患者に標準的に投与さ

50

れるものである。本明細書において、特定の疾患または状態を治療するために標準的に投与される追加の治療剤は、「治療される疾患または状態に対して適切である」として公知である。

【0090】

本発明のE1阻害剤は、単回投与剤型で、または別個の剤型として他の治療剤と共に投与されてもよい。別個の剤型として投与される場合、他の治療剤は、本発明のE1阻害剤の投与の前、それと同時、またはその後に投与されてもよい。

【0091】

一部の実施形態において、本発明のE1酵素阻害剤は、増殖性疾患および癌の治療に適した、細胞毒性剤、放射線治療、および免疫療法から選択される治療剤と併せて投与される。本発明のE1酵素阻害剤との組み合わせでの使用に適した細胞毒性剤の例としては、代謝拮抗物質（たとえば、カペシタビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロウラシル/ロイコボリン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびメトトレキサートを含む）、トポイソメラーゼ阻害剤（たとえば、エトポシド、テニポシド、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、ドキソルビシンおよびダウノルビシンを含む）、ピンカアルカロイド（たとえば、ビンクリスチンおよびビンブラスチンを含む）、タキサン（たとえば、パクリタキセルおよびドセタキセルを含む）、プラチナ製剤（たとえば、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンを含む）、抗生物質（たとえば、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、ミトマイシンC、アドリアマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ドキソルビシンおよびベグ化リボソーマルドキソルビシンを含む）、アルキル化剤（たとえば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジンおよびシクロホスファミド等）、たとえば、CC-5013およびCC-4047を含むもの、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤（たとえば、イマチニブメシレートおよびゲフィチニブを含む）、プロテアソーム阻害剤（たとえば、ボルテゾミブを含む）、サリドマイドおよび関連アナログ、抗体（たとえば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブを含む）、ミトキサントロン、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびテモゾロミドが挙げられる。

【0092】

本発明の阻害剤と組み合わせてもよい他の剤の例としては、抗炎症剤（たとえば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン）、免疫調整剤および免疫抑制剤（たとえば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサートおよびスルファサラジン）、抗菌剤および抗ウイルス剤、およびアルツハイマー治療剤（たとえば、ドネペジル、ガランタミン、メマンチンおよびリバスチグミン）が挙げられる。

【0093】

本発明のさらなる完全な理解のために、以下の調製例および試験例を説明する。これらの実施例は、解説のみを目的としており、決して本発明の範囲を限定するとみなされるものではない。

【実施例】

【0094】

略語

AcOH	酢酸
AcN	アセトニトリル
DABCO	トリエチレンジアミン
DCM	ジクロロメタン
DCP	4, 6-ジクロロピリミジン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M S O	ジメチルスルホキシド
E t ₂ O	ジエチルエーテル
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
E t ₃ N	トリエチルアミン
F A	ギ酸
H ₂ O	水
h	時間
I P A	イソプロピルアルコール
I P A c	酢酸イソプロピル
L C / M S	液体クロマトグラフィー質量スペクトル
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル
M e O H	メタノール
m i n	分
M S	質量スペクトラム
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン
r t	室温
P ₃ N O	4 - フェニルプロピルピリジン - N - オキシド
T B S	t e r t - ブチルジメチルシリル
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
T M S	トリメチルシリル

【 0 0 9 5 】

一般的方法

X線粉末回析。X R P Dは、B r u k e r A X S D 8 A d v a n c e X - r a y D i f f r a c t o m e t e rを用いて実施された。粉末計測のために、約100mgの試料をゆっくりと50mmの直径の石英試料パン内で平らに伸ばした。試料は、2 / 固定結合角度を用いて、2 . 9 ~ 2 9 . 6 ° 2 で連続スキャンとして測定された。各角度の間隔は、0 . 0 5 ° 2 であり、データは、2秒間、収集された。試料の測定は、大気条件下で行われ、全てのデータ分析は、E V Aソフトウェアv e r . 9を用いて実行された。

【 0 0 9 6 】

熱分析。熱事象は、示差走査熱量測定 (D S C) および熱重量分析 (T G A) を用いて分析された。T A 装置 D S C Q 2 0 0 および T G A Q 5 0 0 を全ての試料の測定に用いた。サーモグラムは、QシリーズソフトウェアのT h e r m a l A d v a n t a g e を用いて分析された。

【 0 0 9 7 】

示差走査熱量測定。試料 (1 ~ 2 m g) は、アルミニウムパンに、蓋を用いて密封された。試料を10 / 分のランプ速度で25 から400 に加熱する一方で、窒素試料バージは、50mL / 分で一定に維持された。

【 0 0 9 8 】

熱重量分析。試料 (5 ~ 1 0 m g) は、開放されたプラチナパン内で測定された。試料は、60mL / 分の窒素試料バージを伴いながら、10 / 分のランプ速度で400 に加熱した。

(実施例 1)

【 0 0 9 9 】

(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシインダン - 1 - アミン (8) の合成。
工程 1 : r e l - (1 a R , 6 a S) - 4 - クロロ - 6 , 6 a - ジヒドロ - 1 a H - イン

10

20

30

40

50

デノ [1 , 2 - b] オキシレン (2)

【 0 1 0 0 】

塩化メチレン (2 0 m L) に溶解した 4 - フェニルプロピルピリジン - N - オキシド (2 7 8 m g 、 1 . 3 1 m m o l) の攪拌溶液に、0 で、(R , R) - J a c o b s e n 触媒 (2 3 7 . 0 m g 、 0 . 3 7 3 2 m m o l) 、および次亜塩素酸ナトリウムの溶液 (水に溶解した 2 . 0 M ; 1 6 m L 、 3 2 m m o l) を加えた。得られた茶色の懸濁液を、0 で 1 5 分間、攪拌し、次いで、シリンジを介して、塩化メチレン (2 0 m L) に溶解した 6 - クロロ - 1 H - インデン (1) (2 . 8 1 g 、 1 8 . 6 m m o l) の溶液を、追加の次亜塩素酸ナトリウム (水に溶解した 2 . 0 M ; 1 6 m L 、 3 2 m m o l) と同時に添加した。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、氷槽を取り除き、反応物を室温で 1 時間攪拌した。分注物を取り、シリカ (ヘキサン類) 上の T L C は全ての開始物質が消費されたことを示した。反応物をブライン中へ注ぎ、塩化メチレンで抽出した。混合抽出物を生理食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させ、高真空下に静置した際に凝固した粗生成物を得た。収率 約 3 . 7 g (茶色固体) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.03 (dd, J = 45.8, 18.2 Hz, 2H)。

10

【 0 1 0 1 】

工程 2 : r e l - (1 R , 2 S) - 1 - アミノ - 5 - クロロインダン - 2 - オール (3)

【 0 1 0 2 】

アセトニトリル (3 0 m L 、 5 0 0 m m o l) に溶解した発煙硫酸 (4 . 0 9 8 m L 、 4 4 . 0 6 m m o l) の混合物 (- 4 0) に、アセトニトリル (7 0 m L) およびヘキサン (4 0 m L) に溶解した r e l - (1 a R , 6 a S) - 4 - クロロ - 6 , 6 a - ジヒドロ - 1 a H - インデノ [1 , 2 - b] オキシレン (2) (2 . 9 4 g 、 1 7 . 6 m m o l) の懸濁液を滴下して加えた。二相性の混合物を、次いで、室温まで暖め、さらに 1 時間攪拌し、ぼんやりと赤茶けた混合物を得た。水 (3 0 m L) を注意深く加え (全ての固形物は溶解し、赤褐色の溶液を得た) 、得られた溶液を 3 0 分間攪拌した。次いで、さらに水 (7 0 m L) を加え、反応物を室温、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。水 (5 0 m L) を反応物に加え、蒸留頭を付着させ、頭部温度が 1 0 0 に達するまで混合物を還流および蒸留させた。蒸留頭を除去し、還流コンデンサーを付着させ、反応物を 1 時間、加熱灌流し、澄んだオレンジ色の溶液 (縁の周囲にいくらか暗い粘着性の個体を伴う) を得た。反応物をわずかに冷やし、次いで、熱い溶液を粘性物質から 5 0 0 m l の丸底フラスコへ静かに移した。溶液を攪拌し、室温まで冷却し、次いで、5 0 % N a O H 水溶液の滴下で塩基性 (p H 1 2) にした。塩化メチレンを加え、混合物を良く攪拌し、次いで、分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層を追加の塩化メチレンで繰り返し抽出した (T L C 分析により、すべての生成物が水層から抽出されたことが示されるまで) 。有機層を組み合わせ、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で蒸発させ、薄茶色の粉末として 2 . 5 3 g の粗生成物を得た。L C M S : ギ酸、[M + H + + Na +] = 208; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.92 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.43 (s, 2H)。キラル H P L C (9 5 / 5 / 0 . 1 % のヘキサン / E t O H / D E A @ 2 . 0 m l / 分 - 4 5 分の実行で溶出された、C h i r a l p a k A D 4 . 6 X 2 5 0 カラム) は、8 0 % の e e を示した。

20

30

40

【 0 1 0 3 】

工程 3 および 4 : (1 R , 2 S) - 1 - アミノ - 5 - クロロインダン - 2 - オール (5) のキラル分割

【 0 1 0 4 】

還流でメタノール (1 0 0 m L) に溶解した r e l - (1 R , 2 S) - 1 - アミノ - 5 - クロロインダン - 2 - オール (3) (2 . 5 3 g 、 1 3 . 8 m m o l) の溶液が入ったフラスコに、D - (-) - マンデル酸 (2 . 0 9 g 、 1 3 . 8 m m o l) を攪拌しながら加えた。約 1 5 分間、還流した後に、マントルヒーターを取り除き、溶液を攪拌しながら

50

室温まで冷却した。熱源が除去されて約 15 分後に固形物が沈殿し始めた。得られた混合物を室温で一晩、攪拌した。次いで、混合物をろ過し、メタノール (10 mL)、次いでジエチルエーテル (15 mL) で洗浄し、真空で乾燥させ、中間体の塩 (2.50 g) を得た。ろ過物を約 1/3 の体積に濃縮し、一晩冷やし、その間により多くの生成物を沈殿させた。再度、混合物をろ過し、メタノール (7.5 mL)、次いでジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、真空で乾燥させ、追加の中間体の塩 (0.60 g) を得た。トータルで 3.1 g が収集された。

【0105】

中間体の塩は、酢酸エチル (50 mL) と NaOH 水溶液 (0.2 M、60 mL) の混合物中で、完全に溶解するまで攪拌された。混合物を分液漏斗へ移し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 50 mL) でさらに抽出した。混合有機層を生理食塩水で洗浄液が中性になるまで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、淡褐色の固形物を得た。高真空下でさらに乾燥させ、淡褐色の粉末として標題の化合物 1.42 g (収率 56%) を得た。標題化合物の分析データ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.85 (s, 2H)。キラル HPLC (95/5/0.1% のヘキサン/EtOH/DEA @ 2.0 mL/分 - 45 分の実行で溶出された、Chiralpak AD 4.6 × 250 カラム) は、99% 超の ee を示した。

【0106】

工程 5: 2 - [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (6)

【0107】

1 L の丸底フラスコ中で、トルエン (473 mL、4.44 mol) に溶解した (1S, 2R) - 1 - アミノ - 5 - クロロインダン - 2 - オール (16.0 g、0.0871 mol) および無水フタル酸 (14.2 g、0.0958 mol) の懸濁液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (15.2 mL、0.0871 mol) を加え、反応混合物を 18 時間、加熱還流した。反応物を室温にまで冷却し、その時点で多量の固形物が沈殿した。所望の生成物である固形物をろ過し、EtOAc でリンスし、収集した。ろ過物を 0

まで冷却し、ろ過し、固形物を EtOAc でリンスし、最初のバッチと組み合わせた。ろ過物を分液漏斗に移し、 H_2O (200 mL) で希釈した。層を分離させ、水層を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。混合有機層を 1 × ブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮した。得られたオフホワイトの固形物を EtOAc 中に懸濁し、大きな塊をソニケーションで破壊し、懸濁液を 0 まで冷却した。固形物をろ過し、従前の 2 つのバッチと組み合わせた。ろ過物を真空で濃縮し、得られた白色固形物を最後にもう一度 Et_2O (100 mL) 中に懸濁し、ろ過し、従前の 3 つのバッチを組み合わせた。固形物の 4 つすべてのバッチの総収量は 25.3 g (92%) であった。LCMS: (FA) ES + 分子イオン 314、主要イオン化 167; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.83 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.0, 8.1$, 1H), 5.52 (d, $J = 7.4$, 1H), 5.34 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.64 (dt, $J = 6.9, 12.7$, 1H), 3.21 (dd, $J = 7.4, 16.1$, 1H), 3.02 (dd, $J = 6.1, 16.1$, 1H)

【0108】

工程 6: 2 - [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (7)

【0109】

テトラヒドロフラン (186 mL、2.29 mol) に溶解した 2 - [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (25.8 g、0.0822 mol) の溶液に、ヨウ化メチル (20.5 mL、0.329 mol) を加え、溶液を 0 で攪拌した。この溶液に、テトラヒドロフラン (90.4 mL、0.0904 mol) に溶解した 1.

0.0 Mのカリウム *tert*-ブトキシドを、1時間以上かけて添加漏斗を介して滴下で加えた。反応を、0.1 NのHCl (250 mL) の添加を介して停止し、EtOAc (600 mL) を含有する分液漏斗に移した。層を分離させ、有機層を1 NのNaOH (それぞれ2 x 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、2 - [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (25.8 g, 96%) を得て、さらなる精製をすることなく、次の工程に用いた。

【0110】

工程7: (1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシインダン - 1 - アミン (8)

10

【0111】

エタノール (260 mL, 4.4 mol) に溶解した2 - [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (7) (25.8 g, 0.0787 mol) の懸濁液に、ヒドラジン (4.94 mL, 0.157 mol) を加え、フラスコに還流コンデンサーを取り付け、90 の水槽温度になるまで加熱した。数分間攪拌した後、沈殿物が形成を始め、加熱1時間後、混合物はどろとしたスラリー/固形物となった。反応物を室温にまで冷却し、固形反応副産物をろ過し、CH₂Cl₂ (約300 mL) で洗浄した。揮発性物質を真空でろ過物から除去し、残渣をCH₂Cl₂ (250 mL) に懸濁し、その時点で固形副産物は再度、ろ過により除去された。揮発性物質を真空で除去し、残渣を再度、CH₂Cl₂ (約50 mL) に懸濁した。最後に固形副産物をろ過により除去し、赤/橙色のろう質の固形物として、(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシインダン - 1 - アミン (15.5 g, 99%) を得た。LCMS: (FA) ES + 分子イオン 198、主要イオン化 181; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.30 (d, J = 7.9, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.14 (d, J = 4.9, 1H), 3.89 (td, J = 2.8, 4.9, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.89 (ddd, J = 3.8, 16.4, 21.3, 2H), 2.04 (s, 2H)。キラルHPLC (95 / 5 / 0.1%のヘキサン/EtOH/DEA @ 1.0 mL / 分 - 30分の実行で溶出された、Chiralpak AD 4.6 X 250 カラム) は、99%超のeeを示した。

20

(実施例2)

【0112】

30

{(1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - {[(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ}ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファミン酸塩 (I - 216) の合成。
工程1: rel - (1R, 5R) - 5 - ({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペント - 2 - エン - 1 - オール (10)

【0113】

塩化メチレン (800 mL, 10 mol) に溶解したrel - (1R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル)シクロペント - 2 - エン - 1 - オール (47.20 g, 0.4135 mol)、N, N - ジメチルアミノピリジン (2.52 g, 0.0207 mol) および1H - イミダゾール (30.97 g, 0.4549 mol) の溶液に、窒素雰囲気下、0 で、塩化*tert*-ブチルジメチルシリル (28.0 g, 0.186 mol) を加えた。反応物を0 で2.5時間、攪拌し、その時点で塩化*tert*-ブチルジメチルシリル (28.0 g, 0.186 mol) を加えた。反応物をさらに2時間、攪拌した。反応を飽和NaCl水溶液 (200 mL) および水 (200 mL) の添加により停止した。層を分離させ、有機層を水 (3 x 200 mL) およびブライン (1 x 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮した。その物質をさらなる精製を行うことなく次の工程で用いた。

40

【0114】

工程2: (1S, 5S) - 5 - ({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペント - 2 - エン - 1 - オール (11)

50

【0115】

メチル *tert*-ブチルエーテル (1500 mL、10 mol) に溶解した *rel*- (1*R*, 5*R*)-5-({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-シクロペンタ-2-エン-1-オール(前述の工程からの粗(10))およびアクリル樹脂上のカンジダアンタールクティカ (*Candida Antarctica*) (24.9 g; 10,800 ユニット/g) の懸濁液に、酢酸エチルエステル (190 mL、2.05 mol) を加え、反応物を一晩攪拌した。固形物をろ過で除去し、揮発性物質を真空で除去して、透明無色の油 (143 グラム) を得て、カラムクロマトグラフィー (1 kg シリカゲルカラム、溶離液 0~30% Et₂O:ヘキサン類) で精製し、所望の鏡像異性体 (1*S*, 5*S*)-5-({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) シクロペンタ-2-エン-1-オール (37.5 グラム、79.5%) を得た。キラル HPLC; Chiral Technologies Chiralpak AS RH (4.6 X 150 mm) 5 ミクロンカラム、溶離液 - 55% (99:1 H₂O/CH₃CN に溶解した 0.1% ギ酸)、45% (95:5 CH₃CN/H₂O に溶解した 0.1% ギ酸) は、99% 超の *ee* を示唆した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.96 - 5.91 (m, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 2.3, 4.9, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.7, 10.1, 1H), 3.79 (dd, *J* = 7.7, 10.1, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.35 (ddt, *J* = 2.0, 8.4, 16.8, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H)。望ましくない鏡像異性体は、81.6% の収率で対応する酢酸塩として単離された。

10

【0116】

工程 3: *tert*-ブチル [((1*S*, 2*S*)-2-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロペンタ-3-エン-1-イル)メトキシ]ジメチルシラン (12)

20

【0117】

オーブンで乾燥させた 2 L の二首フラスコ中で、窒素下で冷却され、塩化メチレン (500 mL、8 mol) に溶解した (1*S*, 5*S*)-5-({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オール (11) (98.07 g、0.3864 mol) の溶液に 1*H*-イミダゾール (31.57 g、0.4637 mol) を加えた。得られた黄色溶液に、塩化メチレン (300 mL、5 mol) に溶解した塩化 *tert*-ブチルジメチルシリル (58.2 g、0.386 mol) の溶液を、添加漏斗を介して約 30 分以上かけて加えた。混合物を機械的に 18 時間、攪拌した。反応物を、水 (500 mL) の添加を介して急冷し、層を分離させた。有機層を水 (2 x 500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮して、粗残渣として、*tert*-ブチル [((1*S*, 2*S*)-2-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロペンタ-3-エン-1-イル)メトキシ]ジメチルシラン (143.3 g) を得て、さらなる精製を行わずに用いた。

30

【0118】

工程 4: (1*R*, 3*S*, 4*S*)-3-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-({[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペンタノール (13)

40

【0119】

2 L の丸底フラスコ中で、*tert*-ブチル [((1*S*, 2*S*)-2-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロペンタ-3-エン-1-イル)メトキシ]ジメチルシラン (12) (粗残渣の 12.08 g) をトルエンと 3 回、共沸させ、真空で 30 分間、乾燥させ、アルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (402.7 mL) に溶解させた。溶液に、テトラヒドロフランに溶解させたカテコールボラン (1.00 M、88.1 mL、0.0881 mol) を滴下で加えた。次いで、反応溶液を脱酸素するために、20 分間、アルゴンを通気させた。次いで、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (I) (3.26 g、0.00352 mol) を添加し、反応物をアルゴン下、室温で 18 時間攪拌した。反応物に、水に溶解した 1.00 M の水酸化ナトリウム (52

50

8.8 mL、0.5288 mol)を加え、その後、過酸化水素溶液を注意深く加え(35重量%で水に溶解、30.79 mL、0.3525 mol)、混合物を室温で4時間、攪拌した。飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 mL)を加えることにより反応を停止し、層を分離させ、EtOAc(2 x 300 mL)を用いて水層を抽出した。混合有機部分をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。茶色の油を、カラムクロマトグラフィー(溶離液0%~20%ヘキサン中のエーテル)で精製し、(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - ([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロペンタノール(7.78 g、2工程収率は66%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.50 (d, J= 4.3, 1H), 4.34 (td, J = 2.7, 4.8, 1H), 3.71 (dd, J = 7.0, 10.0, 1H), 3.53 (dd, J = 7.0, 10.0, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.04 (ddd, J= 2.6, 6.7, 13.9, 1H), 1.85 (ddd, J = 7.1, 10.3, 13.5, 1H), 1.73 (dt, J= 4.8, 13.9, 1H), 1.63 (ddd, J = 2.1, 7.9, 13.5, 1H), 1.35 (s, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 9H)。

【0120】

工程5: 4 - {[(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - ([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロペンチル]オキシ} - 6 - クロロピリミジン(14)

【0121】

火で乾燥させた50 mLの丸底フラスコに水素化ナトリウム(0.322 g、0.008 mol)およびテトラヒドロフラン(20 mL、0.3 mol)を入れ、得られた懸濁液を窒素雰囲気下、0℃まで冷却した。懸濁液に、0.5 mLのTHFに溶解した(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - ([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロペンタノール(13)(1.45 g、0.004 mol)の溶液を0℃で滴下して加えた。混合物を10分間、0℃で攪拌し、その時点で4, 6 - ジクロロピリミジン(0.659 g、0.004 mol)を加え、混合物を室温にまで暖め、18時間、攪拌した。反応を、飽和 NH_4Cl 水溶液(25 mL)を加えることにより停止し、分液漏斗に移した。層を分離させ、水層を、tert-BuOMe(3 x 25 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液 - 0~10%ヘキサン中のEtOAc)で精製し、4 - {[(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - ([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロペンチル]オキシ} - 6 - クロロピリミジン(1.75 g、収率92%)を得た。LCMS: (FA) ES + 473; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.55 (d, J= 0.7, 1H), 6.69 (d, J = 0.8, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 4.36 (dd, J= 4.6, 6.8, 1H), 3.73 (dd, J = 7.0, 10.0, 1H), 3.57 (dd, J = 6.7, 9.9, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.73 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 - 0.00 (m, 12H)。

【0122】

工程6: {(1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル)オキシ]シクロペンチル}メタノール(15)

【0123】

2 Lの丸底フラスコ中で、4 - {[(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} - 4 - ([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロペンチル]オキシ} - 6 - クロロピリミジン(14)(20.5 g、0.0433 mol)をエタノール(647.2 mL、11.08 mol)に溶解し、内部温度 - 45℃まで冷却した。これに前もって冷却した(-20℃)、エタノールに溶解した2%濃塩酸の溶液(326 mL、0.0516 mol、319.5 mLエタノールに6.5 mL濃塩酸を希釈することにより調製)を加えた。反応混合物を - 25℃にまで暖め(フラスコに蓋をしたときの圧力増加を防ぐため)、次いで、蓋をして、 - 35℃の冷

10

20

30

40

50

凍庫に静置した。反応物を 18 時間、-35 に静置した。反応を、水 (40 mL、2 mol) に溶解した溶液としての炭酸ナトリウム (13.78 g、0.1300 mol) (HCl に対して約 3 等量) で停止した。揮発性物質を真空で除去し、反応混合物を CH₂Cl₂ (750 mL) で希釈した。固形物をろ過、破棄して、揮発性物質を真空でろ過物から除去した。得られた水性混合物を EtOAc (500 mL) および水 (200 mL) で希釈して、分液漏斗に移した。層を分離させ、水層を、2 x 250 mL の EtOAc で抽出した。混合物有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (約 50 mL の CH₂Cl₂、400 g カラム、溶離液 0 ~ 40 % EtOAc : ヘキサンのカラムにアプライ) で 40 分以上、精製し、{(1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル} メタノール (11.2 g、72 %) を得た。LCMS : (FA) ES + 359 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (app d, J = 0.6, 1H), 6.70 (app d, J = 0.8, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 5.6, 10.9, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (ddd, J = 6.0, 7.6, 11.3, 1H), 2.48 (dd, J = 4.6, 7.6, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (ddd, J = 6.3, 9.8, 14.2, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (ddd, J = 1.9, 8.0, 14.3, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)。

【0124】

工程 7 : {(1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - [(6 - {[(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル} メタノール (16)

【0125】

350 mL の密封可能な反応管中で、1 - ブタノール (99.2 mL、1.09 mol) に溶解した {(1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル} メタノール (15) (11.2 g、0.0312 mol) および N, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミン (9.00 g、0.0384 mol) の溶液に、トリエチルアミン (21.7 mL、0.156 mol) を加えた。管を密封し、次いで、攪拌しながら油浴で 72 時間、148 まで加熱した。管を室温にまで冷却し、揮発性物質を真空で除去し、Et₂O (200 mL) を得られた残渣に加えた。固形物をソニケーションでホモジナイズして、ろ過し、Et₂O (50 mL) でリンスした。ろ過物に Celite (登録商標) (100 mL) を加え、揮発性物質を真空で除去した。Celite (登録商標) 上に吸着した生成物を乾いた装填カートリッジに加え、カラムクロマトグラフィー (400 g カラム、溶離液 0 ~ 80 % EtOAc : ヘキサン、80 分以上) で精製し、{(1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - [(6 - {[(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル} メタノール (11.5 g、71 %) を得た。LCMS : (FA) ES + 520 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.45 (dt, J = 2.9, 5.8, 2H), 4.57 (dd, J = 5.9, 11.2, 1H), 4.19 (td, J = 1.3, 4.7, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (d, J = 16.6, 1H), 2.97 (dd, J = 4.5, 16.7, 1H), 2.58 (dd, J = 4.8, 7.4, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 3H), 1.90 (dd, J = 8.0, 14.2, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)。

【0126】

工程 8 : {(1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - {[(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファミン酸塩 (I - 216)

【0127】

N, N - ジメチルアセトアミド (160 mL、1.7 mol) に溶解した { (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] シクロペンチル } メタノール (16) (11.5 g、0.0221 mol) の溶液に、クロロスルホンアミド (6.64 g、0.0575 mol) を加え、反応物を室温で1時間、攪拌した。次いで、反応混合物を0に冷却し、その時点で、内部反応温度を50 未満に維持しながら12 M塩酸 (90 mL、1.1 mol) を、添加漏斗を介して25分以上かけて滴下で添加した。添加が完了した時点で、冷却槽を除去し、反応物を2時間、攪拌しながら室温にまで暖めた。次に、水 (200.0 mL、11.10 mol) に溶解した炭酸ナトリウム (70.30 g、0.6633 mol) の懸濁液をゆっくり注意深く添加しながら、反応を停止した。得られた懸濁液をろ過し、固形物を EtOAc でリンス (3 回のリンス、トータルで 800 mL) した。固形物を破棄し、ろ過物を分液漏斗に移し、層を分離させた。水層を 3 x EtOAc (トータルで EtOAc は 2000 mL) で抽出し、混合有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂、400 g カラム、溶離液 0 ~ 10 % MeOH : CH₂Cl₂、80 分以上、次いで、10 % MeOH : CH₂Cl₂、20 分) で精製し、{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (10.3 g、96 %) を得た。LCMS (FA) ES + 485 ; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.16 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.52 (d, J = 32.8, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 7.5, 9.8, 1H), 4.22 (td, J = 2.5, 5.0, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 9.8, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.10 (dd, J = 2.1, 16.6, 1H), 3.02 (dd, J = 4.8, 16.6, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 2.2, 6.9, 14.8, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 4H)。

【 0 1 2 8 】

工程 9 : { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩の HCl 塩 (I - 216 HCl 形態 I)

【 0 1 2 9 】

{ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 (I - 216) (24.1 g、0.0497 mol) を、攪拌棒を備えた 500 - mL の rbf に静置した。アセトニトリル (500 mL) を攪拌しながら加えた。混合物を1分間、ソニケートして、次いで、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌して、固形物を完全に分散させた。塩酸水溶液 (6.0 M、9.15 mL、0.0549 mol) をゆっくりとした流れのなかで加えた。溶液は粘着性がなくなるが、全部は溶解しなかった。従前に調製された I - 216 HCl 塩 (以下の実施例 3 の記述で調製) の結晶をいくつか混合物中にシーディングし、混合物を1分間ソニケートし、次いで、窒素雰囲気下で2時間、室温で攪拌した。この間に白色固形物が溶液から沈殿し、混合物はかなり粘性が高くなった。攪拌された混合物を、ジエチルエーテル (500 mL) で希釈し、次いで、冷蔵庫で一晩保存した。沈殿物をフリットガラス漏斗で回収し、エーテルで洗浄し、次いで真空中で一晩、40 で乾燥させ、フワフワした白色結晶性粉末として標題の化合物を得た (24.37 g、収率 94 %)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.44 (s, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 20.1, 8.1 Hz, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 4H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (dt, J = 18.8, 7.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H)。 LCMS : ギ酸、 [M + H +] = 485.3。キラル HPLC (60 / 40 /

0.1%のヘキサン/EtOH/DEA@0.75ml/分-60分の実行で溶出された、Chiralcel OJ 4.6X250カラム)は、生成物が99.7%のeeであることを示した。HPLC分析により、生成物が99.2%の純度であったことが示された。本実施例2で生成されたI-216HCl形態IのXRPDデータを図7に示す。図7で識別されるピークは、表5にリストアップされたものを含む。

【表6-1】

表5

角度 $2-\theta^{\circ}$	強度%
4.759	56.2
7.807	81.1
9.16	27.8
10.089	42.6
13.512	29.6
14.748	78.7
14.812	71.9
15.486	89.9
16.166	68.6
17.151	26.3
17.484	38.5
18.13	29
18.255	23.3
18.519	42.6
19.439	37.9

10

20

30

【表 6 - 2】

19.729	53.8
20.296	37.9
21.581	77.5
22.065	100
22.391	48.5
22.662	60.9
22.993	66.3
23.323	37.5
23.796	45.6
24.289	81.7
25.086	63.3
25.927	43.8
26.678	52.7
26.961	47.1
27.069	50.1
28.185	26
28.63	26.6
29.277	29.6

10

20

30

【0130】

本実施例 2 で生成された I - 216 HCl 形態 I の DSC データを図 8 に示し、本実施例 2 で生成された I - 216 HCl 形態 I の TGA データを図 9 に示す。

(実施例 3)

【0131】

{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩の HCl 塩 (I - 216 HCl) の合成

【0132】

{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [(6 - { [(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファミン酸塩 I - 216 (4.44 g、0.00916 mol) を、攪拌棒を備えた 250 - ml の丸底フラスコに静置した。アセトニトリル (82.5 mL) を攪拌しながら加えた。混合物を攪拌し、数分間ソニケートした (固形物は完全には溶解しなかった)。フラスコを氷浴させ、次いで、攪拌しながら塩酸水溶液 (6.0 M、1.69 mL、0.0101 mol) をゆっくりとした流れの中で加え、この間に固形物が部分的に溶解した。氷槽を取り除き、反応混合物を窒素雰囲気下で 2 時間、室温で攪拌し、この間に濃い白色沈殿が形成された。ジエチルエーテル (82.5 mL) を攪拌しながら加え、得られた混合物を冷蔵庫で一晩保存した。沈殿

40

50

生成物をフリット漏斗で回収し、冷却したエーテルで洗浄し、次いで、高真空で24時間、42℃で乾燥させ、フワフワした白色粉末として標題の化合物を得た(3.84g、収率80%)。LCMS:ギ酸、 $[M+H]^+$ = 485.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (td, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (ddd, J = 15.0, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (dt, J = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 2H)。

(実施例4)

【0133】

(1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミン塩酸塩(20)の合成

【0134】

工程1: 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オン(18)

【0135】

温度プローブ、窒素注入口、冷却槽およびオーバーヘッドメカニカルスターラー(overhead mechanical stirrer)を備えた22Lのマルチネック反応器に、メタノール(2400mL)を入れ、-20℃に冷却した。1時間以上かけて添加漏斗を介して硫酸(384mL、7.22mol)を加えた。温度は、約-25℃で維持され、ピークでは約5分間、-18℃であった。オルトギ酸トリメチル(906mL、8.3mol)を10分以上かけて加え、次いで、固形物として5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オン(17)(600.00g、3.61mol)を加えた。内部温度は徐々に2℃上昇した。Koserの試薬(1553g、3.97mol)をメタノール(2400mL)に20分以上かけて溶解させ、反応管に1時間15分以上かけて加えた。この添加は発熱性であり、内部温度は約-20℃で維持された。添加が完了した時点で、暗赤色の溶液を1時間、-20℃で攪拌し、その時点でのHPLC分析により、所望の生成物へと完全に転換されたことが示唆された。水(7200mL)を少量ずつ加えた。少量の水(約50mL)を加えた後、突然、生成物が沈殿した。攪拌はゆっくり、そして困難になった。混合物を1時間、0~10℃で攪拌し、3000mLの粗いフリット漏斗を介してろ過した。2時間でろ過を完了し、ろ過物のpHが約5になるまで、ケーキを水(7200mL)でリンスした。湿潤なケーキを反応器に戻し、ヘプタン(3000mL)を加えた。混合物を1時間、-20℃で攪拌し、ろ過した。ケーキをヘプタン(1200mL)でリンスし、30分間、その条件においた。湿潤なケーキを高真空で3日間、乾燥させ、ヘプタンを完全に除去し、水含有量を2%未満に減少させた。この物質は99%の純度であり(HPLCによるAUC)、重量%分析により93重量%であった(622.88g、88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.69 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (m, 1H) および 2.99 (m, 1H)。

【0136】

工程2: (R, E) - N - ((S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(19)

【0137】

コンデンサー、窒素注入口、マントルヒーターおよびオーバーヘッドメカニカルスターラー(overhead mechanical stirrer)を備えた22Lのマルチネックの反応器に、5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オン(18)(622.88g、3.17mol)および(R) - tert - ブチルスルフィンアミド(460.7g、3.8mol)を入れた。テトラヒドロフラン(3100mL)を混合物に加え、温度を9℃にまで落とした。Ti(OEt)₄(985mL、4.76mol)を10分以上かけて加えた。混合物を68℃にまで加熱し、全ての

10

20

30

40

50

固形物を約 35 で溶解させた。5 時間後、反応物は、HPLC 重量% 分析により測定され、50% の収率を得た。望ましくないジアステレオマーが 5% 未満 (AUC) に分解されるまで、反応物をさらに 5 時間、68 で攪拌した。反応物を 2 時間以上かけて大気温度に冷却し、16 時間、攪拌した。HPLC 分析により、この間、反応プロファイルに明らかな変化は何もないことが示された。この粗反応混合物を、さらなる精製を行うことなく、次の工程に用いた。

【0138】

工程 3 および 4 : (1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミン塩酸塩 (20)

【0139】

窒素注入口、冷却槽およびオーバーヘッドメカニカルスターラー (overhead mechanical stirrer) を備えた 22 L のマルチネックの反応器に、テトラヒドロフラン (4000 mL) に溶解した、粗 (R, E) - N - ((S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (21) [約 475 g、約 1.58 mol] を入れた。メタノール (9300 mL) を少量で、加えた。明らかな温度変化は認められなかった。混合物を、アセトン/ドライアイス槽を用いて -24 に冷却した。2 L の 3 つ首丸底フラスコに、トリグリム (528 mL) を入れ、9 に冷却した。NaBH₄ (60.2 g、1.58 mol) を少量で、加えた。温度はわずかに 1 上昇した。混合物を大気温度に暖め、全ての固形物が溶解するまで 2 時間、攪拌し、わずかに混濁した溶液を得た。22 L の反応器に、NaBH₄ 溶液を -24 で 50 分以上かけて入れた。発熱は添加速度により制御される。明らかなガスの発生は観察されなかった。添加の完了の時点で、混合物は -24 でさらに 2 時間攪拌され、その時点での HPLC 分析により、反応完了および 92% dr が示された。混合物を 3 時間以上かけて大気温度まで暖め、16 時間攪拌した。反応物を再び約 -7 に冷却し、水 (950 mL) を部分的に加え、内部温度を 5 上昇させた。Celite (475 g) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、混合物を大きな卓上フィルター (内径 19 インチ (約 48 センチメートル)) を介してろ過し、フィルターケーキをメタノール (4000 mL) でリンスした。ろ過物の最後の部分の HPLC 分析により、生成物は、有意量はないことが示された。混合ろ過物を、減圧下で約 6 L の体積にまで濃縮した。酢酸イソプロピル (950 mL) を添加し、層を分離させた。水層を酢酸イソプロピル (900 mL) で抽出し、混合有機層を飽和ブライン (2000 mL) で洗浄した。次いで、溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、約 2 L にまで濃縮した。次いで、混合物をテトラヒドロフラン (3000 mL x 2) と共沸で蒸留させた。Karl - Fisher 分析により、約 0.2% の水含有量が示された。

【0140】

窒素注入口、冷却槽およびオーバーヘッドメカニカルスターラー (overhead mechanical stirrer) を備えた 22 L のマルチネックの反応器に、粗スルホニル中間体 (約 475 g、約 1.58 mol) および 2 - メチル - テトラヒドロフラン (9500 mL) を入れた。溶液を -20 まで冷却し、ジオキサン (800 mL、3.16 mol) に溶解した 4 M 塩酸を 40 分以上かけて添加した。発熱は観察されなかった。生成物は、添加終了の少し前に沈殿した。混合物をさらに 1 時間、-20 で攪拌し、その時点での HPLC 分析により転換が完了したことが示された。混合物を大きな Buchner 漏斗 (内径 11 インチ (約 28 センチメートル)) を介してろ過した。ろ過は 2 時間以上かけて行われた。フィルターケーキをアセトン (1000 mL) でリンスし、1 時間、その状態に置かれた。次いで、固形物を反応器に戻し、アセトン (3500 mL) を添加した。混合物を 16 時間、大気温度で攪拌し、次いで、ろ過した。フィルターケーキをアセトン (500 mL) でリンスし、次いで、真空で 16 時間、乾燥させた。約 293 g の生成物がオフホワイトの固形物として得られた。HPLC 分析により 96% の純度と 96% の ee が示された。コンデンサー、窒素注入口、マントルヒーター、およびオーバーヘッドメカニカルスターラー (overhead mechanical st

10

20

30

40

50

irrer)を備えた22Lのマルチネックの反応器に、(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩(20)(290g、1.24mol)およびエタノール(5200mL)を入れた。混合物を1時間攪拌し、わずかに濁った溶液が得られた。混合物を細いフリット漏斗を介してろ過し、透明な過物を反応器に戻し入れた。溶液を55℃まで加熱し、30分間攪拌した。2-メトキシ-2-メチルプロパン(5200mL)を1.5時間以上かけて添加し、添加の間、55℃で温度を維持した。固形物が添加終了の少し前に沈殿した。得られた白色懸濁液を1時間、55℃で攪拌し、ゆっくりと2時間以上かけて大気温度に冷却した。混合物を2日間、大気温度で攪拌し、次いで、大きなBuchner漏斗(内径11インチ(約28センチメートル))を介してろ過した。フィルターケーキをMTBE(1000mL)でリンスし、真空下で16時間乾燥させた。生成物は白色固形物として得られた(184.4g、50%、99%超のAUC、99%超のee)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H) および 3.19 (m, 1H)。

10

(実施例5)

【0141】

((1S, 2S, 4R)-4-(6-((1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファミン酸塩の塩酸塩形態I(I-216 HCl形態I)の合成

20

【0142】

工程1: ((1R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-3-(ベンジルオキシメチル)シクロペント-2-エニルオキシ)トリメチルシラン(22)

【0143】

2-メトキシ-2-メチルプロパン(2000mL)に溶解したジプロピルアミン(212mL、1.55mol)の溶液(-15℃)に、窒素で覆いながら、ヘキサン(567mL、1.42mol)に溶解した2.50Mのn-ブチルリチウムを、-10℃未満に温度を維持しながらゆっくり10分以上かけて添加した。得られた白色懸濁液を-15℃で30分間攪拌した。この懸濁液に、内部温度を-10℃未満に維持しながら、メチルtert-ブチルエーテル(1200mL)に溶解した溶液として(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(ベンジルオキシ)-2-(ベンジルオキシメチル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(21)(400.00g、1.29mol)をゆっくりと30分以上かけて添加した。反応混合物を-15℃で30分間攪拌した。TLC分析により、開始物質が残っていないことが示された(20%酢酸エチル/ヘプタン)。クロロトリメチルシラン(204mL、1.61mol)を、温度を-10℃未満に維持しながら添加した。混合物を0℃にまで暖め、30分間攪拌した。TLC分析により、アルコール中間体が無いことが示された(20%酢酸エチル/ヘプタン)。反応を、内部温度を8℃未満に維持しながら、水(4L)をゆっくり加えて停止した。水層を分離させ、有機層を水(3×4L)で3回、および水に溶解した飽和塩化ナトリウム(4L)で1回、抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、オレンジ色の油を得て(480g、97.4%)、さらなる精製を行うことなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 7.18 (m, 10H), 5.65 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.30 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.47 (m, 1H) および 0.00 (s, 9H)。

30

40

【0144】

工程2: (1S, 3S, 4S)-3-(ベンジルオキシ)-4-(ベンジルオキシメチル)シクロペンタノール(23)

【0145】

テトラヒドロフラン(9.6L)に溶解した((1R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-3-(ベンジルオキシメチル)シクロペント-2-エニルオキシ)トリメチルシラン(22)(478.00g、1.2494mol)の溶液に、硫酸バリウム(265.9

50

g、0.1249 mol) 上の Pd、5 重量%を加え、混合物を、18 時間、大気温度で水素 100 psi 下、200 rpm で攪拌した。18 時間後の HPLC 分析により、開始物質の消費が示された。反応混合物を、中型フリット漏斗を介してろ過し、床をテトラヒドロフラン (2000 mL) で洗浄した。ろ過物を濃縮し、黄色油を得た。得られた油を酢酸エチル (2000 mL) に吸収させ、水に溶解させた 2.0 M の塩酸 (2000 mL) を添加し、二層の混合物を 1 時間攪拌した。有機層を分離させ、水に溶解した飽和重炭酸ナトリウム (2000 mL) で 1 度抽出し、水に溶解した 2.0 M の水酸化ナトリウム (2000 mL) で 2 度抽出し、最後に、水に溶解した飽和塩化ナトリウム (2000 mL) で抽出した。有機層は濃縮され、茶色の油 (3.44 g、88%) を得て、さらなる精製を行うことなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 7.18 (m, 10H), 4.38 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 1H) および 1.42 (m, 1H)。

10

【0146】

工程 3 : (1R, 3S, 4S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ベンジルオキシメチル) シクロペンタノール (24)

【0147】

塩化メチレン (3400 mL) に溶解した (1S, 3S, 4S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ベンジルオキシメチル) シクロペンタノール (23) (340.00 g、1088.3 mmol) およびトリエチルアミン (455.08 mL、3265.0 mmol) の溶液 (0) に、窒素で覆いながら、塩化メタンスルホニル (92.661 mL、1197.2 mmol) をゆっくりと、温度を 10 °C 未満に維持しながら加えた。反応物を大気温度まで暖め、1 時間攪拌した。HPLC により、開始材料の完全な消費が示された。反応混合物を 0 °C まで冷却し、温度を 10 °C 未満に維持しながら水 (1700 mL) で反応を停止した。有機物を分離させ、水 (1700 mL) で 2 回抽出し、水に溶解した飽和重炭酸ナトリウム (1700 mL) で 2 回抽出した。硫酸ナトリウム (50 g) を添加し、混合物を 10 分間攪拌した。スラリーをろ過し、ろ過物を濃縮して茶色の油を得た。油をテトラヒドロフラン (3400 mL) に吸収させ、酢酸テトラブチルアンモニウム (656.28 g、2176.7 mmol) を加え、混合物を 20 時間、大気温度で攪拌した。HPLC 分析により、開始材料が完全に消費されたことが示された。反応混合物を約 2 体積 (700 mL) まで濃縮し、酢酸エチル (3400 mL) を加え、混合物を水 (1700 mL) で 3 度抽出し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム (1700 mL) で 1 度抽出した。有機物を濃縮し、得られた残渣を、シリカゲル栓 (1 kg) (0 ~ 20% 酢酸エチル/ヘキサン [酢酸エチル (4 L) + ヘキサン (16 L)]) を介して溶出した。所望の分画を組み合わせて、濃縮して、茶色の残渣を得た。得られた残渣にメタノール (400 mL) を加え、次いで、水に溶解した水酸化ナトリウム (2000 mL) (130.59 g、3265.0 mmol) の混合物を加え、反応混合物を 1 時間、大気温度で攪拌した。HPLC 分析により、開始材料が完全に消費されたことが示された。反応混合物中のメタノールの大部分が濃縮され、水 (1700 mL) が加えられた。混合物を、酢酸エチル (3 x 1700 mL) で 3 度、抽出した。混合有機物を水に溶解した飽和塩化ナトリウム (1700 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム (50 g) で乾燥させた。得られたスラリーをろ過し、濃縮して、淡褐色の油を得た (23.8 g、70%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 7.28 (m, 10H), 4.50 (m, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H) および 1.75 (m, 3H)。

20

30

40

【0148】

工程 4 : 4 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ベンジルオキシメチル) シクロペンチルオキシ) - 6 - クロロピリミジン (25)

【0149】

0 °C で、窒素で覆いながら、テトラヒドロフラン (1150 mL) に溶解した (1R, 3S, 4S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ベンジルオキシメチル) シクロペンタノール (24) (226.500 g、725.026 mmol) の溶液に、温度を 10 °C 未

50

満に維持しながら少量ずつ鉱物油に溶解した60% NaH (86.995 g、2175.1 mmol)を加えた。次いで、30分以上かけて温度を5 未満に維持しながら、テトラヒドロフラン(1150 mL)に溶解した4,6-ジクロロピリミジン(118.81 g、797.53 mmol)の溶液を加えた。混合物を大気温度にまで暖め、24時間攪拌した。HPLC分析により、反応混合物が74%の開始物質を含有していることが示された。反応混合物を水(1150 mL)と水に溶解した飽和塩化アンモニウム(1150 mL)の混合物で、10 未満に温度を維持しながら反応を停止した。テトラヒドロフラン層を分離させ、約2体積(500 mL)まで濃縮した。水層を酢酸エチル(1150 mL)で2度抽出した。有機層を組み合わせ、水(1150 mL)で2度洗浄し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム(1150 mL)で1度洗浄した。次いで、有機層を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(2300 mL)に吸収させ、窒素で覆いながら0 まで冷却した。温度を10 未満に維持しながら、鉱物油に溶解した60% NaH (86.995 g、2175.1 mmol)を少しずつ加えた。混合物を大気温度にまで暖め、16時間攪拌した。HPLC分析により、反応が完了したことが示された。反応混合物を水(1150 mL)と水に溶解した飽和塩化アンモニウム(1150 mL)の混合物で反応を停止した。テトラヒドロフラン層を分離させ、約2体積(500 mL)まで濃縮した。水層を酢酸エチル(1150 mL)で2度抽出した。有機層を組み合わせ、水(1150 mL)で2度洗浄し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム(1150 mL)で1度洗浄した。次いで有機物を濃縮し、粗中間体4-(1R,3S,4S)-3-(ベンジルオキシ)-4-(ベンジルオキシメチル)シクロペンチルオキシ)-6-クロロピリミジンを得た。この粗反応混合物は、さらなる精製を行うことなく次の工程で用いた。

【0150】

工程5:(1S,2S,4R)-4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(26)

【0151】

粗中間体4-(1R,3S,4S)-3-(ベンジルオキシ)-4-(ベンジルオキシメチル)シクロペンチルオキシ)-6-クロロピリミジン(25)を塩化メチレン(3000 mL)に吸収させ、混合物を0 に冷却した。塩化メチレンに溶解した1.0 Mトリクロロボラン(1087.538 mL、1087.538 mmol)を、温度を10 未満に維持しながらゆっくりと加えた。得られた混合物を1時間、0 で攪拌させた。HPLC分析により開始物質が消費されたことが示された。反応混合物を水に溶解した飽和重炭酸ナトリウム(2300 mL)にゆっくりと加え、二層混合物を20分間、攪拌させた。塩化メチレン層を分離させ、水層を塩化メチレン(2300 mL)で2度抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲル柱(1 kg)(50~100%酢酸エチル/ヘキサン(ヘキサン(6 L)+酢酸エチル(14 L)))を介して溶出することにより精製した。所望の分画を組み合わせ、濃縮し、赤色の固形物を得た(124 g、70%)。¹H NMR (300 MHz, CD3OD,): 8.58 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.25 (m, 3H) および 2.00 (m, 2H)。

【0152】

工程6:(1S,2S,4R)-4-(6-(1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(27)

【0153】

500 mLのParr圧力管に、N-メチルピロリドン(200 mL)に溶解した(1S,2S,4R)-4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(26)(25.00 g、102.2 mmol)を加えた。この混合物に、(1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩(31.10 g、132.8 mmol)を加え、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(88.99 mL、510.9 mmol)を加えた。次いで、管を密封し、窒素30 psiで加圧し、22時間、130 に加熱した。反応物

が温度に達したときに 50 p s i に圧力を上げ、反応経過中、維持した。22 時間後、反応物を大気温度まで冷却し、圧力を放出した。塩化メチレン (250 mL) を反応混合物に加え、次いで、水に溶解した飽和重炭酸ナトリウム (250 mL) でこれを抽出した。次いで、有機層を水 (250 mL) で 4 度抽出し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム (250 mL) で 1 度抽出した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム (7.5 g) 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。黒色の半固体油にアセトニトリル (250 mL) を加え、混合物を大気温度で 2 時間、攪拌した。この間に、ベージュ色の固体が沈殿し、これをろ過し、減圧下で 16 時間、40 で乾燥させた。明るいベージュ色の個体を得られた (17 g、41%)。¹H NMR (300 MHz, CD3OD,) : 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) および 1.97 (m, 3H)。

【0154】

工程 7 : ((1S, 2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩 (I - 216)

【0155】

(1S, 2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (27) (85.00 g、209.4 mmol) を、3 L の反応器中で、N - メチルピロリドン (510 mL) に溶解した。この溶液に (4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクト - 1 - イルスルホニル) (tert - ブトキシカルボニル) アザニド - 1, 4 - ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (1:1) 塩酸塩 (実施例 6 に記述されるように調製) (368 g、838 mmol) を一部加え、次いで、アセトニトリル (255 mL) をゆっくりと加えた。得られた粘性の高いスラリーを 3 時間、大気温度で攪拌した。反応が完了した時点で、水 (595 mL) を大気温度でゆっくりと加えた。得られた混合物に酢酸エチル (1.70 L) を加えた。有機層を分離させ、水 (2 x 595 mL) で 2 度洗浄し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム (595 mL) で 1 度洗浄した。混合有機層を酢酸エチル (850 mL) で 3 度抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウム (20 g) 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル (680 mL) に吸収させ、得られた溶液を 5 未満の温度まで冷却した。水に溶解した 12.0 M の塩酸 (255 mL、3060 mmol) を、内部温度を 10 未満に維持しながらゆっくりと加え、得られた混合物を 13 時間、大気温度で攪拌した。HPLC により、Boc 保護中間体が残っていないことが占めされた。反応混合物を、20 未満に維持しながら、水に溶解した飽和炭酸ナトリウム (850 mL) と水 (850 mL) の混合物にゆっくりと加えた。次いで、酢酸エチル (850 mL) を加えた。有機層を分離させ、水 (850 mL) で 2 度抽出し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム (850 mL) で 1 度抽出した。水層を組み合わせ、酢酸エチル (850 mL) で 2 度抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウム (20 g) 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (170 mL) に溶解し、シリカ栓 (1Kg) (4 L の塩化メチレン、4 L の塩化メチレン / 酢酸エチル (1:1) および最終的には 8 L の酢酸エチル) を通して、溶出した。所望の分画を組み合わせ、濃縮し、残渣 NMP を含有する黄色の半固体 (71 g) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD3OD,) : 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) および 2.00 (m, 2H)。

【0156】

工程 8 : ((1S, 2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩の塩酸塩形態 I (I - 216 HCl 形態 I) の調製

【 0 1 5 7 】

三つ首の 3 L の反応器中で、工程 7 の粗 I - 2 1 6 (1 4 2 . 0 0 g、2 9 2 . 8 1 m m o l) を、イソプロピルアルコール (7 1 0 m L) 中でスラリー状にし、混合物を 2 0 分間、6 0 に加熱した。次いで、水に溶解した 6 . 0 M の塩酸 (9 7 . 6 0 4 m L、5 8 5 . 6 2 m m o l) を、非常にゆっくりと加え、混合物を 1 0 分間、6 0 で攪拌した。1 0 m l の 6 M H C l を加えた後、7 の発熱を伴い、完全に溶解したことが確認された。反応混合物を 5 0 に冷却し、従前に調製された I - 2 1 6 H C l 形態 I (以下の実施例 7 に記述されるように調製された) (1 0 0 m g) をシーディングした。固形物がゆっくりと沈殿を開始し、このスラリーを 6 0 分間、5 0 で攪拌させた。酢酸イソプロピル (1 4 2 0 m L) をゆっくりと 1 時間以上かけて、4 5 超に維持しながら加えた。混合物を大気温度まで冷却させ、2 時間攪拌し、5 未満に冷却させ、2 時間攪拌した。固形物をろ過し、床を酢酸、1 - メチルエチルエステル (7 1 0 m L) で重力洗浄した。固形物を減圧下で 4 5 で、1 6 時間、乾燥させ、白色固形物を得た (1 1 3 . 5 g、2 工程以上で 5 1 %)。¹H NMR (300 MHz, CD3OD,) : 8.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (m, 1H) および 2.17 (m, 3H)。LCMS : R_f = 9 . 3 0 分、E S⁺ = 4 8 5 (F A)。形態 I の X R P D データを図 4 に示す。形態 I の D S C データを図 5 に示し、形態 I の T G A データを図 6 に示す。

10

(実施例 6)

20

【 0 1 5 8 】

(4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 1 - イルスルホニル) (t e r t - ブトキシカルボニル) アザニド - 1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (1 : 1) 塩酸塩の合成。

【 0 1 5 9 】

イソシアン酸クロロスルホニル (4 5 . 2 K g、3 1 9 . 4 m o l) をトルエン (1 9 4 . 2 K g) に加え、得られた溶液を約 0 ~ 6 の間に冷却した。次いで、トルエン (4 8 . 0 K g) に溶解した t e r t - ブチルアルコール (2 3 . 6 K g、3 1 8 . 4 m o l) の溶液を、温度を約 0 ~ 6 の間に維持しながら、9 0 分間以上かけて加えた。次いで、混合物を t e r t - ブチルアルコールが完全に消費されるまで (およそ 8 0 分)、攪拌した。次いで、トルエン (2 9 3 . 0 K g) に溶解したトリエチレンジアミン (D A B C O、7 1 . 4 K g、6 3 6 . 5 m o l) の溶液を、約 0 ~ 6 の間に温度を維持しながら、2 . 5 時間以上かけて混合物に加えた。次いで、混合物を 2 0 ~ 2 5 に暖め、8 時間攪拌した。固形生成物を、窒素雰囲気下で遠心ろ過により単離し、トルエン (1 8 0 . 8 K g) で洗浄し、次いで、t e r t - ブチルメチルエーテル (5 1 . 0 ガロン (約 1 9 3 リットル)) で洗浄し、排出される溶液が無くなったように見えるまで回転させた (約 6 0 分)。次いで、固形物を真空下でさらに乾燥させ、1 3 2 . 9 K g の (4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 1 - イルスルホニル) (t e r t - ブトキシカルボニル) アザニド - 1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (1 : 1) 塩酸塩を得た。

30

40

(実施例 7)

【 0 1 6 0 】

実施例 5 で用いられた I - 2 1 6 塩酸塩形態 I の種結晶の合成

【 0 1 6 1 】

工程 1 : t e r t - ブチル [({ (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [(6 - { [(1 R , 2 S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メトキシ) スルホニル] カルバミン酸塩

【 0 1 6 2 】

5 0 0 m L の反応器中で、アセトニトリル (3 0 m L) に溶解した (4 - アザ - 1 - ア

50

ゾニアピシクロ[2.2.2]オクト-1-イルスルホニル)(tert-ブトキシカルボニル)アザニド-1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(1:1)塩酸塩(43.4g、98.6mmol)の溶液に、N-メチルピロリドン(60mL)に溶解した(1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(27)(10g、24.6mmol)を加えた。得られた粘性のあるスラリーを、大気温度で3時間、攪拌した。反応が完了した時点で、水(66.6mL)を大気温度でゆっくりと加えた。得られた混合物に、酢酸エチル(66.7mL)を加えた。水層を酢酸エチル(3×66.6mL)で3度抽出した。混合有機層を水(66.7mL)で1度洗浄し、水に溶解した飽和塩化ナトリウム(66.7mL)で1度洗浄した。混合有機層を硫酸マグネシウム(3g)上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。この生成物を、さらなる精製を行うことなく次の工程に用いた。

【0163】

工程2:((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファミン酸塩の塩酸塩形態I(I-216 HCl形態I)の調製。

【0164】

工程1の残渣(10g)をアセトニトリル(81.5mL)に吸収させ、得られた溶液を5 未満の温度に冷却した。12.0Mの塩酸(27.7mL、904mmol)を、内部温度を10 未満に維持しながらゆっくりと加え、得られた混合物を4時間、0 で攪拌し、次いで、室温に暖め、15時間攪拌した。HPLCにより、Boc保護中間体が残っていないことが示された。反応混合物に、水(20mL、1110mmol)を加え、温度を60 に上げた。温度に達した時点で、反応物に、実施例8で記述されるように調製された物質をシーディングした。種結晶を維持し、反応物を室温にまでゆっくりと冷却させ、16時間攪拌した。反応物をろ過し、水(66mL)で洗浄し、減圧下で一晩乾燥させた。これにより、60%の収率で、白色固形の生成物を得た(5.3g、9.8mmol)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) および2.00 (m, 2H)。

(実施例8)

【0165】

実施例7で用いられたI-216塩酸塩形態Iの種結晶の合成。

【0166】

tert-ブチル[({(1S,2S,4R)-4-[(6-{(1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メトキシ)スルホニル]カルバミン酸塩(1g、実施例7の工程1で記述されるものと同じ方法で調製された)を、アセトニトリル(8.12mL)に吸収させ、得られた溶液を5 未満の温度に冷却した。12.0Mの塩酸(2.7mL、89mmol)を、内部温度を10 未満に維持しながらゆっくりと加え、得られた混合物を0 で4時間、攪拌し、次いで、室温に暖め、15時間攪拌した。HPLCにより、Boc保護中間体が残っていないことが示された。中和させるため、少量の水と重炭酸ナトリウムを反応混合物に加えたが、この量では溶液を完全には中和できなかった。反応混合物を40 で濃縮し、次いで、溶液を室温に冷却し、一晩攪拌した。さらなる水を加え、溶液を1時間長く、攪拌した。反応物をろ過し、水で洗浄し、減圧下で一晩乾燥させ、白色固形の生成物を68%の収率で得た(0.598g、1.15mmol)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) および2.00 (m, 2H)。

【0167】

この白色固形物 (250 mg、0.479 mmol) を、イソプロピルアルコール (2.5 mL、32.6 mmol) に懸濁し、60 に加熱した。水に溶解した 8.0 M の HCl (0.120 mL、0.959 mmol) を加え、一部溶解した。15 分後、加熱を止め、懸濁液を室温に冷却し、一晚攪拌した。固形物をろ過し、5% IPA 水溶液で洗浄し、減圧下で一晩乾燥させた。これにより、標題の化合物を 81.6% の収率で得た (0.204 g、0.391 mmol)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) および 2.00 (m, 2H)。

10

(実施例 9)

【0168】

((1S, 2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 2S) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファミン酸塩の塩酸塩形態 II (I - 216 HCl 形態 II) の調製

【0169】

I - 216 HCl 形態 I (0.5 g、上述の実施例 5 に記載のように調製された) を、大気温度で 18 時間、水 (10 mL) 中でスラリー状にした。得られた固形物をろ過し、水 (2.5 mL) で洗浄し、大気温度で 16 時間、減圧下で乾燥させた。これにより、90% の収率で白色固形物として I - 216 HCl の形態 II を得た (0.45 g)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 8.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 1H) および 2.10 (m, 3H)。LCMS : R_f = 9.29 分、ES⁺ = 485 (FA)。形態 II の XRPD データを図 10 に示す。

20

(実施例 10)

【0170】

in vivo 腫瘍薬力学モデル

100 μL のリン酸緩衝生理食塩水中の HCT116 腫瘍細胞 (2 × 10⁶) (ATCC 番号 CCL-247) を、26 ゲージ針を用いて、メスの Ncr ノードマウス (5 ~ 8 週齢、Charles River) の右側背腹の皮下空間に無菌的に接種した。接種後 7 日目より、ノギスを用いて腫瘍を週に 2 回計測した。腫瘍体積は標準方法を用いて算出した (0.5 × (長さ × 幅²))。腫瘍体積が約 3 ~ 700 mm³ に達したとき、マウスをランダムに群に分け、様々な投与量で阻害化合物 (200 μL) を皮下注射した。腫瘍を回収し、Covaris バッグ中で破壊し、次いで、Covaris E200 でのソニケーションのためにドライアイス上でガラス管に移した。哺乳類タンパク質抽出試薬 (MPER) 溶解緩衝液 (Pierce、78501) に以下を補った (最終濃度) : 1 × プロテアーゼ阻害剤カクテルセット (Calbiochem、539134)、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した 5 mM o - フェナントロリン (Sigma、番号 P1294 および Sigma DMSO 番号 D2650)、10 mM ヨードアセチミド (Sigma)、2 mM オルトバナジウム酸ナトリウム (Sigma、番号 S6508)、25 mM フッ化ナトリウム、および 25 mM - グリセロリン酸。冷却溶解緩衝液 (300 ~ 800 μL) を、ソニケーションの直前に腫瘍に添加した。ソニケーション工程は、以下である : 10 秒、1% 500 mV 50、20 秒、20% 500 mV 50、20 秒、10% 500 mV 50。ソニケーション後、試料を湿った氷上に静置し、エッペンドルフチューブに注ぎ入れ、微量遠心管で、4 で、20 分間、14000 rpm で遠心した。上清を新しいチューブに移し、Pierce ビシンコニン酸 (BCA) 試薬およびタンパク質標準を用いて、タンパク質濃度を測定した。腫瘍溶解物は、-80 で保存した。

30

40

【0171】

NEDD 化カリンの定量分析の手順は以下である。リチウムドデシル硫酸 (LDS) 口

50

ーディング緩衝液および試料還元剤 (Invitrogen NP0007およびNP0004) と、20 μ g の腫瘍溶解物を、4 ~ 12 % の bis - tris ゲル (1.5 mM、10 ウェルゲル (Invitrogen NP0315 Box)) にロードした。ゲルは、150 V で、2 - (N - モルホリノ) エタンスルホン酸 (MES) ランニング緩衝液 (Invitrogen NP0002) にて、泳動した。ゲルを適切な分子量マーカーで切り出し、セミドライのトランスファー器具 (Amersham Biosciences、TE70) を用いて、PVDF - FL (Millipore、IPFL00010) にトランスファーを行った。トランスファーの後、膜を Odyssey blocker (LI - COR Biosciences 番号 927 - 40000) でブロックし、次いで、+0.1 % Tween - 20 (Sigma 番号 P7949) を加えた Odyssey blocker 中の一次抗体と、4 ° で一晩、インキュベートした。膜を、Tween - 20 を加えた tris 緩衝生理食塩水 (TBS) で3度洗浄し、次いで、Alexa Fluor 680 で標識したヤギ抗ウサギイムノグロブリン G、重鎖および軽鎖 (IgG (H + L)) 抗体 (Molecular Probes Cat 番号 A - 21109) とインキュベートした。暗所での2次抗体との1時間のインキュベーション後、光を遮りながら、膜を TBS で5度洗浄し、tris 緩衝生理食塩水 (TBS) で1度洗浄した。膜は少なくとも1時間乾燥させ、次いで、Odyssey Infrared Imaging System (LI - COR Biosciences) でスキャンした。以下の1次抗体を用いた：Anti - Nedd - 8 (MIL10 クローン 52 - 9 - 5、Epitomics と開発、1 : 4000 で希釈)。2次抗体は、1 : 2000 で用いた。ウェスタンブロット上のシグナル定量は、Odyssey ソフトウェアで実施した。

【0172】

本明細書で言及する特許および学術文献は、当業者に利用可能な知識を定めている。他で定義されない限り、本明細書で使用されている全ての技術的および学術的な用語は、本発明が属する分野の当業者により普遍的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に引用されている登録特許、特許出願および参考文献は、それぞれが参照により援用されると、個々に、および具体的に示されていると同程度に、参照により本明細書に援用される。矛盾がある場合には、定義を含めた本開示が優先されることが意図されている。

【0173】

本発明の多くの実施形態が記述されているが、提示されている基本的な実施例は、本発明の化合物、方法等を活用する他の実施形態を伝えるために変化させてもよいことが明らかである。ゆえに、本発明の範囲は、本明細書に実施例を経て表され、具体的な実施形態により限定される意図は無いことが認識される。

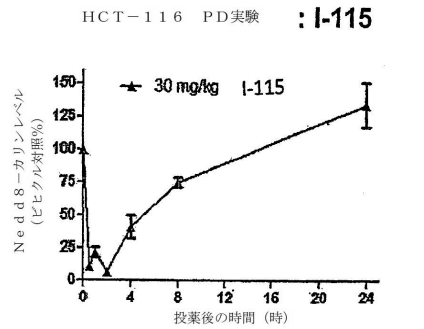
10

20

30

【図 1】

【図 1】

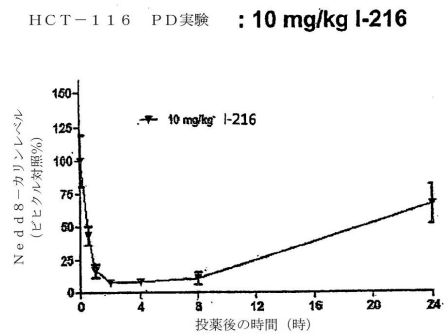


30 mg/kg で単回皮下投与後の、HCT116 腫瘍異種移植片を担持したメスネオマウスにおける、I-115 の PK パラメータ

試料	AUC 最終 (nM×時間)	Cmax (nM)
血漿	26271	27138

【図 2】

【図 2】

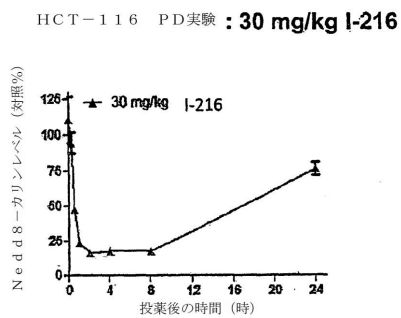


10 mg/kg で単回皮下投与後の、HCT116 腫瘍異種移植片を担持したメスネオマウスにおける、I-216-HC1 の PK パラメータ

試料	AUC 最終 (nM×時間)	Cmax (nM)
血漿	24523	10419

【図 3】

【図 3】

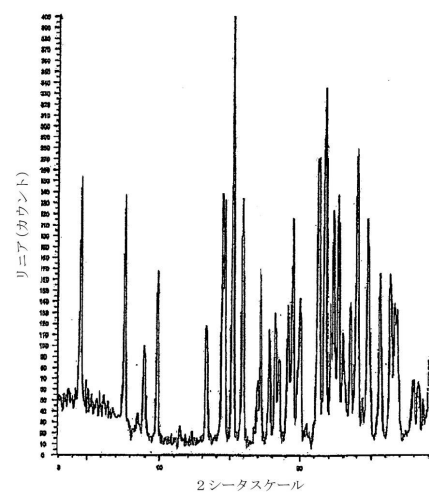


30 mg/kg で単回皮下投与後の、HCT116 腫瘍異種移植片を担持したメスネオマウスにおける、I-216-HC1 の PK パラメータ

試料	AUC 最終 (nM×時間)	Cmax (nM)
血漿	54800	24200

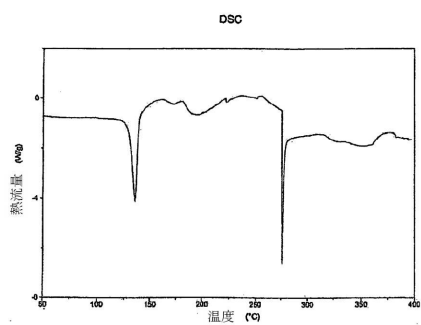
【図 4】

【図 4】



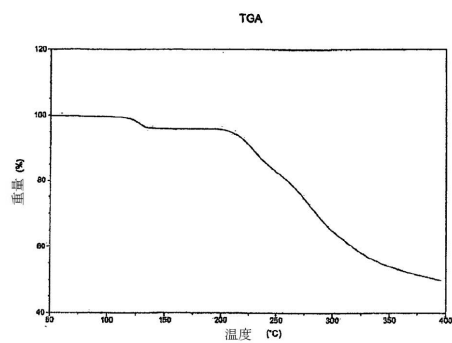
【図 5】

【図 5】



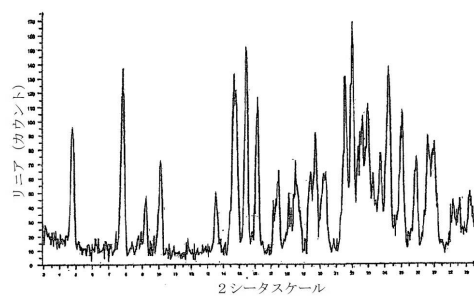
【図 6】

【図 6】



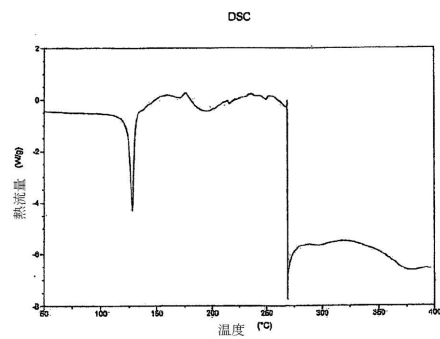
【図 7】

【図 7】



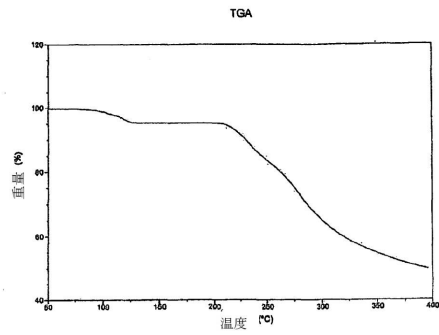
【図 8】

【図 8】



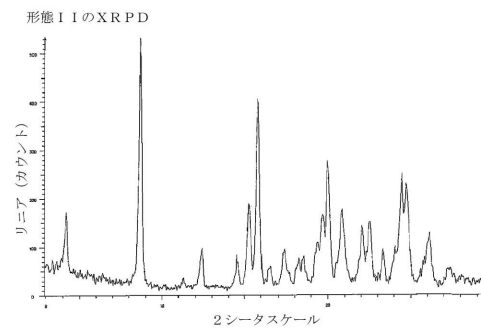
【図 9】

【図 9】



【図 10】

【図 10】



フロントページの続き

- (72)発明者 マキャロン, アシュリー スー
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 03110, ペドフォード, グリーンフィールド パークウェイ 21
- (72)発明者 セルズ, トッド ビー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01772, サウスボロー, デイビス ロード 1
- (72)発明者 スティーリング, マシュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02368, ランドルフ, ハックルベリー レーン 1
- (72)発明者 ストラウド, スティーブン ジー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, テスラ アベニュー 53

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2010-500353(JP, A)
平山令明編, 有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ -, 丸善株式会社, 2008年 7月25日, p.57-84

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D239/00 - 239/96
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)