

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6184423号  
(P6184423)

(45) 発行日 平成29年8月23日 (2017. 8. 23)

(24) 登録日 平成29年8月4日 (2017. 8. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/49 (2006. 01)

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

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

C O 7 D 239/49 C S P

A 6 1 K 31/505

C O 7 D 403/12

C O 7 D 403/10

A 6 1 K 31/506

請求項の数 35 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-555888 (P2014-555888)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)  
 (65) 公表番号 特表2015-520729 (P2015-520729A)  
 (43) 公表日 平成27年7月23日 (2015. 7. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/064420  
 (87) 国際公開番号 W02013/172479  
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)  
 審査請求日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)  
 (31) 優先権主張番号 61/648, 816  
 (32) 優先日 平成24年5月18日 (2012. 5. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/806, 158  
 (32) 優先日 平成25年3月28日 (2013. 3. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000002912  
 大日本住友製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100138900  
 弁理士 新田 昌宏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦  
 (74) 代理人 100176474  
 弁理士 秋山 信彦  
 (72) 発明者 堀 誠治  
 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9  
 8 号 大日本住友製薬株式会社内

最終頁に続く

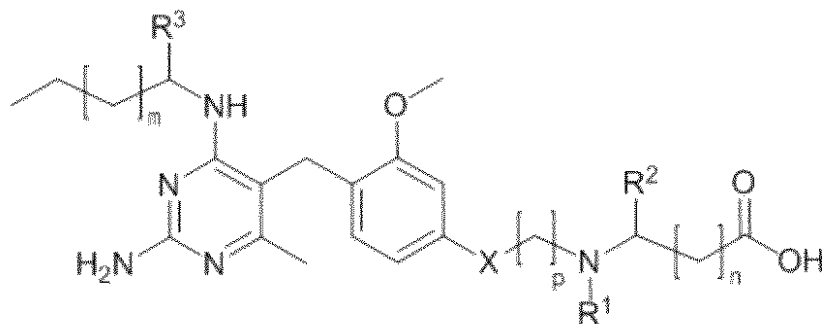
(54) 【発明の名称】 カルボン酸化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[ 式中、

n は、0、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

p は、1、2 または 3 であり、但し、X が酸素であるとき p は 2 または 3 であり、X が単結合であるとき p は 1 であり；

X は、酸素または単結合であり；

$R^1$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-3}$  アルキル - ( $CH_2$ ) - 基（ここで、 $C_{1-3}$  アルキル部分は 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている）、シアノで置換された  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-3}$  アルコキシ -  $C_{2-4}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基、およびホルミルから選択され；

$R^2$  は、水素および  $C_{1-4}$  アルキル基から選択されるか；または

$R^1$  と  $R^2$  は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和または不飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は  $C_{1-3}$  アルキルで置換されていてもよく；

$R^3$  は、水素、ヒドロキシメチルおよび 2 - ヒドロキシエチルから選択される]

で示される化合物またはその薬学上許容し得る塩。

10

【請求項 2】

m が 1 である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 3】

$R^3$  が 2 - ヒドロキシエチルである、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 4】

$R^2$  が、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 5】

$R^2$  が水素である請求項 4 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

20

【請求項 6】

X が単結合であり、p が 1 である、請求項 4 または 5 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 7】

X が酸素であり、p が 3 である、請求項 4 または 5 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 8】

n が 0 または 1 である、請求項 4 ~ 7 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 9】

30

$R^1$  と  $R^2$  が、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和または不飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は  $C_{1-3}$  アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 10】

$R^1$  と  $R^2$  が、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は  $C_{1-3}$  アルキルで置換されていてもよい、請求項 9 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 11】

40

飽和の 4 ~ 6 員ヘテロ環がピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはピペラジンである、請求項 10 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 12】

$R^1$  と  $R^2$  が、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、不飽和の 5 または 6 員ヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は  $C_{1-3}$  アルキルで置換されていてもよい、請求項 9 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

【請求項 13】

不飽和の 5 または 6 員ヘテロ環がイミダゾールである、請求項 12 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

50

## 【請求項 14】

n が 0 である、請求項 9 ~ 13 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 15】

X が酸素であり、p が 3 である、請求項 9 ~ 14 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 16】

X が単結合であり、p が 1 である、請求項 9 ~ 14 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 17】

R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 アルキル - (CH<sub>2</sub>) - (ここで、C<sub>1</sub> - 3 アルキル部分は 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている)、シアノで置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ - C<sub>2</sub> - 4 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルカルボニルまたはホルミルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 18】

R<sup>1</sup> がエチル、2 - モノフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルまたはアセチルである、請求項 17 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 19】

R<sup>1</sup> が、エチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルまたはアセチルである、請求項 18 記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩。

## 【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つ、および少なくとも 1 つの薬学上許容し得る希釈剤または担体を含むこととなる医薬組成物。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つを有効成分として含有する、TLR7 が単独でまたは部分的に介在する疾患または医学的状態を処置するための医薬。

## 【請求項 22】

TLR7 が単独でまたは部分的に介在する疾患が癌である請求項 21 記載の医薬。

## 【請求項 23】

癌が、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される請求項 22 記載の医薬。

## 【請求項 24】

TLR7 が単独でまたは部分的に介在する疾患が、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病である、請求項 21 記載の医薬。

## 【請求項 25】

請求項 1 ~ 19 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 26】

癌の処置において使用するための医薬である、請求項 25 記載の医薬。

## 【請求項 27】

以下のステップ (1)、(2) および (3) を含んでなる、請求項 1 ~ 19 のいずれか記載の化合物またはその薬学上許容し得る塩の製造方法：

(1) 塩基の存在下、式 (II) の化合物：

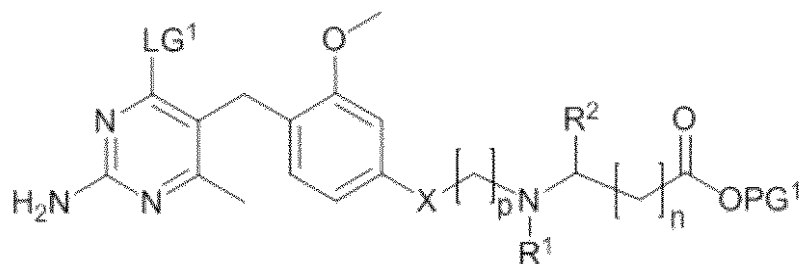
10

20

30

40

## 【化 2】



( I I )

10

[ 式中、

n は、0、1 または 2 であり；

p は、1、2 または 3 であり、但し、X が酸素であるとき p は 2 または 3 であり、X が単結合であるとき p は 1 であり；

X は、酸素または単結合であり；

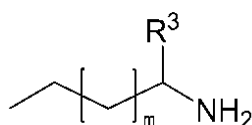
R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 アルキル - (CH<sub>2</sub>) - (ここで、C<sub>1</sub> - 3 アルキルは 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている)、シアノで置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ - C<sub>2</sub> - 4 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルカルボニルまたはホルミルであり；R<sup>2</sup> は、水素または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであるか；または

20

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒に、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和又は不飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は C<sub>1</sub> - 3 アルキルで置換されていてもよく；L G<sup>1</sup> は脱離基であり；P G<sup>1</sup> はカルボン酸の保護基である ]

で示される化合物を式 ( I I I )：

## 【化 3】



30

( I I I )

[ 式中、m は 1 または 2 であり、R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロキシメチルまたは 2 - ヒドロキシエチルである ]

で示される化合物と接触させ、

( 2 ) ステップ ( 1 ) で得た化合物の保護基を脱離し、

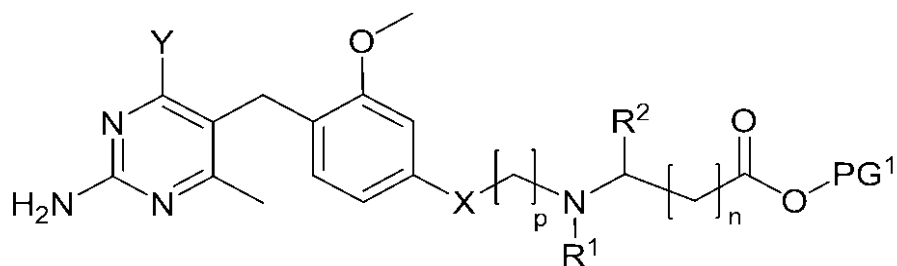
( 3 ) 必要に応じ薬学上許容し得る塩を形成する。

## 【請求項 28】

式 ( I V )：

## 【化 4】

40



( I V )

50

[ 式中、

n は、0、1 または 2 であり；

p は、1、2 または 3 であり、但し、X が酸素であるとき p は 2 または 3 であり、X が単結合であるとき p は 1 であり；

X は、酸素または単結合であり；

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> アルキル - (CH<sub>2</sub>) - (ここで、C<sub>1-3</sub> アルキルは 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている)、シアノで置換された C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ - C<sub>2-4</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルまたはホルミルであり；

R<sup>2</sup> は、水素または C<sub>1-4</sub> アルキルであるか；または

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和又は不飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は C<sub>1-3</sub> アルキルで置換されていてもよく；

Y はヒドロキシ、ヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基またはハロ脱離基であり；

PG<sup>1</sup> は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である]

で示される化合物またはその塩。

【請求項 29】

以下の群から選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学上許容される塩：

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸；

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ブチルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸；

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸；

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸；

3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) プロパン酸；

3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) プロパン酸；

2 - ( N - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) アセトアミド ) 酢酸；

1 - ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

3 - ( ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ( エチル ) アミノ ) プロパン酸；

2 - ( ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸；

2 - ( ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸；

10

20

30

40

50

1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; および

1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸。

【請求項 3 0】

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸、又はその薬学上許容される塩。

10

【請求項 3 1】

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 3 2】

( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 3 3】

( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸、又はその薬学上許容される塩。

20

【請求項 3 4】

請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、癌治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、新規なカルボン酸化合物、より具体的には、T L R 7 アゴニストとして作用すると共に T L R 8 および h E R G に対して優れた選択性を示す、新規なカルボン酸化合物に関する。本発明はさらに、そのような化合物の製造方法およびその製造に有用な中間体、そのような化合物を含有する医薬組成物、医薬の製造におけるそのような化合物の使用、ならびに T L R 7 が介在する状態（アレルギー疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、特に癌、等）の処置におけるそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

T o l l 様受容体（T L R）は、マクロファージや樹状細胞（D C）を含む様々な免疫細胞で発現する。T L R は、病原体関連分子パターン（P A M P）と称する病原体上の分子モチーフを認識する。ヒトにおいては、細胞表面に存在する T L R 1、2、4、5 および 6、エンドソーム内に発現する T L R 3、7、8 および 9 を含む 1 3 種の T L R がこれまでに同定されている。T L R によってそれぞれ認識する病原体由来のリガンドが異なる（例えば、T L R 2（細菌のリボタンパク）、T L R 3（二本鎖 R N A / ポリ（I : C））、T L R 4（リポ多糖類）、T L R 5（フラジェリン）、T L R 7（一本鎖 R N A）および T L R 9（C p G 含有 D N A））。D C 等の抗原提示細胞上の T L R とリガンドの結合は、炎症性サイトカインの産生、樹状細胞の成熟および適応免疫系の刺激につながる。T L R 7 と T L R 9 は、形質細胞様樹状細胞（p D C）で発現し、リガンド認識はインターフェロン - （I N F - ）の分泌につながる。T L R の活性化の効果を評価する細菌

40

50

またはウイルス成分を用いた前臨床研究（単剤療法および／または抗がん剤との併用）では、様々なネズミの腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害を示した。

【 0 0 0 3 】

数多くの皮膚疾患（例えば、生殖器疣贅、伝染性軟属腫および黒色腫）の処置に用いられているイミダゾキノリンであるイミキモドを含め、低分子量の T L R 7 アゴニストが幾つか記載されている。黒色腫の場合、イミキモド（アルダラ<sup>TM</sup>、Graceway Pharmaceuticals, Bristol, TN）の局所適用は、皮膚転移性黒色腫および悪性黒子において治療効果を示し、表在性の基底細胞癌（BCC）の処置について承認されている。前臨床研究および臨床研究が示すところによれば、イミキモドは、1 型 I F N および I F N 誘導性遺伝子の誘導を介して機能しているようであり、これにより腫瘍細胞の増殖に対する直接の効果を有し、および／または適応免疫系のコンポーネントを利用し得る。イミキモドとは異なり、8 5 2 A は、全身投与に適したイミダゾキノリンである。現在、8 5 2 A は、黒色腫を含む多くの癌の適応症について第 I I 相臨床試験が行われている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

優れた効果および／または有益な物性（例えば、高い溶解性および／または低い血漿タンパク結合）および／または好ましい毒性プロファイルおよび／または好ましい代謝プロファイルという理由から、知られている他の T L R 7 アゴニスト（例えば 8 5 2 A）と比較して疾患（例えば癌）の処置においてより効果の高い、さらなる T L R 7 アゴニストが必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

本明細書において説明するように、本発明のカルボン酸化合物は、in vitroで T L R 7 を活性化することができる。この活性の結果として、本発明のカルボン酸化合物は、ヒトの疾患（例えば癌）の予防または処置（単剤治療または他の化学療法剤もしくは放射線療法との併用）において有用である。

【 0 0 0 6 】

さらに、本発明の化合物は、T L R 8 と比較して T L R 7 に対する顕著に優れた選択性を有する。T L R 7 と T L R 8 は、細胞内での発現に違いがあり、結果として選択的なアゴニストによる刺激は異なったサイトカインプロファイルを誘導する。T L R 8 刺激（T L R 8 選択的アゴニストまたは T L R 7 / 8 デュアルアゴニストのいずれかでの）の結果、T N F 、 I L - 1 および I L - 6 を含む炎症性サイトカインのレベルは増大する（Gorden et al (2005) J. Immunol. 174, 1259-1268）。反対に、T L R 8 刺激の結果、I F N は低レベルとなる。したがって、T L R 7 選択的アゴニストは、アレルギー疾患で増加する T h 2 サイトカインの抑制に重要な I F N （Huber et al (2010) J. Immunol. 185; 813-817）の誘導に有利に働く。また、化合物が T L R 8 と比べて T L R 7 に対し選択的であることで、炎症性サイトカインの誘導が減少し、ヒトでの炎症反応が回避される。

30

【 0 0 0 7 】

さらに、本発明の化合物は、顕著に優れた h E R G プロファイルを有する。h E R G イオンチャンネルに対する活性が顕著な化合物は、そのような活性が心室性不整脈の発生や心臓死に関係するため、望ましいといえない。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 】

【図 1】図 1 は、実施例 1 8 の化合物（形態 B）に関する示差走査熱量測定（DSC）を示す。x 軸は温度（ ）、y 軸は熱流量（ワット/g）を示す。

【図 2】図 2 は、実施例 1 9 の化合物（形態 A）に関する示差走査熱量測定（DSC）を示す。x 軸は温度（ ）、y 軸は熱流量（ワット/g）を示す。

【図 3】図 3 は、実施例 2 0 の化合物（形態 E）に関する示差走査熱量測定（DSC）を示

50

す。x 軸は温度 ( )、y 軸は熱流量 (ワット/g) を示す。

【図 4】図 4 は、実施例 21 の化合物 (形態 A) に関する示差走査熱量測定 (DSC) を示す。x 軸は温度 ( )、y 軸は熱流量 (ワット/g) を示す。

【図 5】図 5 は、実施例 18 の化合物 (形態 B) の X 線粉末回折パターンである。x 軸は 2 値、y 軸は強度を示す。

【図 6】図 6 は、実施例 19 の化合物 (形態 A) の X 線粉末回折パターンである。x 軸は 2 値、y 軸は強度を示す。

【図 7】図 7 は、実施例 20 の化合物 (形態 E) の X 線粉末回折パターンである。x 軸は 2 値、y 軸は強度を示す。

【図 8】図 8 は、実施例 21 の化合物 (形態 A) の X 線粉末回折パターンである。x 軸は 2 値、y 軸は強度を示す。

10

【図 9】図 9 は、ネズミの同系腎臓癌：Renca に対する実施例 3 化合物の腫瘍増殖阻害活性の結果を示す (平均及びSD)。X 軸：接種後の日数、Y 軸：腫瘍体積、 : 0.5%メチルセルロース処置群、 : 実施例 3 化合物処置群、\* :  $p < 0.05$  (対ビークル)。

【図 10】図 10 は、ネズミの同系腎臓癌：Renca に対する実施例 4 化合物の腫瘍増殖阻害活性の結果を示す (平均及びSD)。X 軸：接種後の日数、Y 軸：腫瘍体積、 : 0.5%メチルセルロース処置群、 : 実施例 4 化合物処置群、\* :  $p < 0.05$  (対ビークル)。

【図 11】図 11 は、LM8 腫瘍増殖阻害活性における転移試験の結果を示す (平均及びSD)。X 軸：NT は処置せず、RT は放射線処置 (2 Gy を連続 5 日間)、Y 軸：肺重量 (36 日目)、\* :  $p < 0.05$  (対ビークル)、# :  $p < 0.05$  (対 RT)。。

20

【図 12】図 12 は、CT26 における生存試験の結果を示す (平均及びSD)。NT は処置せず、RT は放射線処置 (2 Gy を連続 5 日間) を意味する。 : NT、 : RT、 : RT および実施例 3 化合物の併用。

【図 13】図 13 は、CT26 における生存試験の結果を示す (平均及びSD)。NT は処置せず、RT は放射線処置 (2 Gy を連続 5 日間) を意味する。 : NT、 : RT、 : RT および実施例 4 化合物の併用。

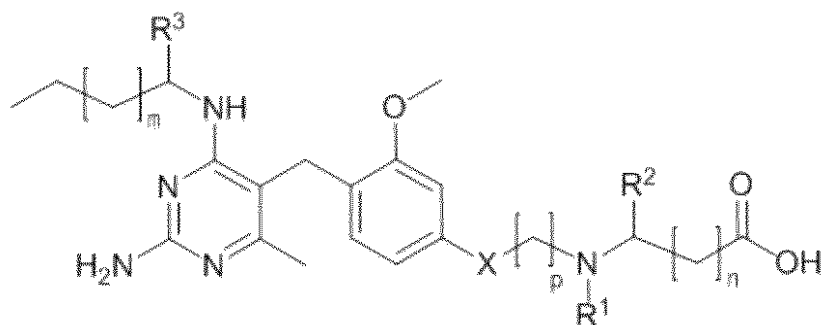
【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の第一の態様によれば、式 (I) :

【化 1】

30



40

(I)

[式中、

n は、0、1 または 2 であり ;

m は、1 または 2 であり ;

p は、1、2 または 3 であり、但し、X が酸素であるとき p は 2 または 3 であり、X が単結合であるとき p は 1 であり ;

X は、酸素または単結合であり ;

R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルキル-(CH<sub>2</sub>)-基 (ここで、C<sub>1-3</sub>アルキル部分は 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている)、シアノで置換された C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシ-C<sub>2-4</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキ

50



ルカルボニル基、およびホルミルから選択され；

$R^2$ は、水素および $C_{1-4}$ アルキル基から選択されるか；または

$R^1$ と $R^2$ は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、Sから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和および不飽和の4～6員のヘテロ環から選択される環を形成し、ここで該Nヘテロ原子は $C_{1-3}$ アルキルで置換されているもよく；

$R^3$ は、水素、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルから選択される]

で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つのものを提供する。

【0010】

10

上で定義した式(I)の化合物および/またはその薬学上許容し得る塩が、1またはそれ以上の不斉炭素原子によって光学活性体としてまたはラセミ体として存在する場合、そのような光学活性体またはラセミ体が本発明の範囲に包含されることは理解されよう。光学活性体の合成は、当分野でよく知られた有機化学の標準的な技術(例えば光学活性な出発物質からの合成またはラセミ体の分割)によって行うことができる。上述の活性は、以下に記載する標準的な実験技術を用いて評価することができる。

【0011】

上記式(I)で示される化合物および/またはその薬学上許容しうる塩が、溶媒和されていない形態でも溶媒和された形態(例えば水和物)でも存在し得ることは理解されよう。本発明が、そのような溶媒和された形態のすべてを包含することは理解されよう。

20

【0012】

また、式(I)で示される化合物が結晶形として存在し結晶多形を示し得ることは理解されよう。本発明は、そのような結晶形のすべてを包含する。

【0013】

用語「 $C_{1-4}$ アルキル」は、直鎖または分岐鎖であってよい1～4炭素原子長の飽和の炭素鎖を意味する。但し、「プロピル」など個別のアルキル基に言及する場合は、特に直鎖であるもののみを指し、tert-ブチルなど個別の分岐鎖アルキル基に言及する場合は、特に分岐鎖であるもののみを指す。例えば、「 $C_{1-4}$ アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルが挙げられるがこれに限定されない。用語「 $C_{2-4}$ アルキル」および「 $C_{1-3}$ アルキル」は、これに準じて解釈される。

30

【0014】

用語「 $C_{1-3}$ アルコキシ」は、直鎖または分岐鎖であってよい1～3炭素原子長の飽和炭素鎖を有するアルコキシ基を意味する。但し、「プロポキシ」など個別のアルコキシ基に言及する場合は、特に直鎖であるもののみを指し、イソプロポキシなど個別の分岐鎖アルコキシ基に言及する場合は、特に分岐鎖であるもののみを指す。例えば、「 $C_{1-3}$ アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられるがこれに限定されない。

【0015】

用語「 $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{2-4}$ アルキル」は、 $C_{1-3}$ アルコキシが置換した $C_{2-4}$ アルキルを意味する。

40

【0016】

用語「 $C_{1-3}$ アルキル-( $CH_2$ )-基(ここで、 $C_{1-3}$ アルキル部分は1、2または3個のフッ素原子で置換されている)」は、1、2または3個の水素原子がフッ素原子で置換されている $C_{1-3}$ アルキル部分に結合したメチレン基を意味する。例えば、「 $C_{1-3}$ アルキル-( $CH_2$ )-基(ここで、 $C_{1-3}$ アルキル部分は1、2または3個のフッ素原子で置換されている)」としては、2-モノフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルが挙げられるがこれに限定されない。

【0017】

用語「シアノで置換された $C_{1-4}$ アルキル」は、シアノで置換された $C_{1-4}$ アルキルを意

50

味する。

【0018】

用語「 $C_{3-6}$ シクロアルキル」は、3～6員の飽和のシクロアルキルを意味する。例えば、「 $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるがこれに限定されない。

【0019】

用語「 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル」は、 $C_{1-4}$ アルキルで置換されたカルボニル基を意味する。例えば、「 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル」としては、アセチル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、2-メチルプロパノイルおよび3-メチルブタノイルが挙げられるが、これに限定されない。

10

【0020】

$R^1$ および $R^2$ がそれらが結合している窒素および炭素原子と一緒に形成する「飽和の4～6員のヘテロ環」なる用語は、飽和の4、5または6員のヘテロ環を意味する。その環は、N、O、Sから選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよく、該N原子は場合により $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。そのような飽和の4～6員のヘテロ環としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノおよびピペラジニルが挙げられるがこれに限定されない。

【0021】

「飽和または不飽和の4～6員のヘテロ環」がN原子において $C_{1-3}$ アルキルで置換されている場合、可能なN原子上の任意の水素原子が $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。 $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい「可能な」N原子としては、例えば、ピペラジン-1-イル基の4位の窒素が挙げられるがこれに限定されない。

20

【0022】

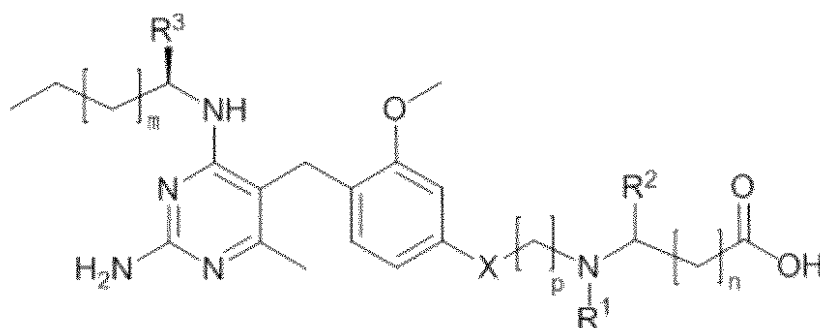
$R^1$ および $R^2$ がそれらが結合している窒素および炭素原子と一緒に形成する「不飽和の4～6員のヘテロ環」なる用語は、不飽和の4、5または6員のヘテロ環を意味する。その環は、N、O、Sから選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよく、該N原子は場合により $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい。そのような「不飽和の4～6員のヘテロ環」としては、例えば、不飽和の5-および6-員環のヘテロ環が挙げられるがこれに限定されない。不飽和の4～6員のヘテロ環の更なる例としては、例えば、イミダゾリル、ピラゾリルおよびチアゾリルが挙げられるがこれに限定されない。

30

【0023】

—実施形態では、式(IA)：

【化2】



40

(IA)

[式中、可変基X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、m、nおよびpは、上記式(I)について定義した可変基のいずれでもよい]

で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される。

【0024】

また、式(I)および/または式(IA)の可変基X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、m、nおよびpは、以下に記載するいずれでもよい。そのような可変基を、定義、クレーム、本明細書において定義した態様および/または実施形態のいずれかと一緒に用い、本発明のさらな

50

る実施形態またはクレームを提供することができ、文脈上許されない場合を除いて、任意の数の当該基の定義を互いに組み合わせて用い、さらなる実施形態、態様および/またはクレームを形成してもよい。

- ( i ) m は 1 である ;
- ( i i ) m は 2 である ;
- ( i i i ) n は 0 または 1 である ;
- ( i v ) n は 0 である ;
- ( v ) n は 1 である ;
- ( v i ) n は 2 である ;
- ( v i i ) X は単結合であり、 p は 1 である ; 10
- ( v i i i ) X は酸素原子であり、 p は 2 である ;
- ( i x ) X は酸素原子であり、 p は 3 である ;
- ( x ) R<sup>1</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-3</sub> アルキル - ( C H<sub>2</sub> ) - 基 ( ここで、C<sub>1-3</sub> アルキル部分は 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている )、シアノで置換された C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-3</sub> アルコキシ - C<sub>2-4</sub> アルキル基、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル基、およびホルミルから選択される ;
- ( x i ) R<sup>1</sup> は、エチル、2 - モノフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルおよびアセチルから選択される ;
- ( x i i ) R<sup>1</sup> は、エチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルおよびアセチルから選択される ; 20
- ( x i i i ) R<sup>1</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキル基から選択される ;
- ( x i v ) R<sup>1</sup> は、C<sub>1-3</sub> アルキル基から選択される ;
- ( x v ) R<sup>1</sup> は、メチル、エチル、およびプロピルから選択される ;
- ( x v i ) R<sup>1</sup> は、1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されていてもよいエチルである ;
- ( x v i i ) R<sup>1</sup> は、エチルである ;
- ( x v i i i ) R<sup>1</sup> は、2, 2 - ジフルオロエチルまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである ;
- ( x i x ) R<sup>1</sup> は、2, 2 - ジフルオロエチルである ;
- ( x x ) R<sup>1</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチルである ; 30
- ( x x i ) R<sup>1</sup> は、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル基から選択される ;
- ( x x i i ) R<sup>1</sup> は、アセチルである ;
- ( x x i i i ) R<sup>2</sup> は、水素および C<sub>1-4</sub> アルキル基から選択される ;
- ( x x i v ) R<sup>2</sup> は、水素および C<sub>1-2</sub> アルキル基から選択される ;
- ( x x v ) R<sup>2</sup> は、水素またはメチルである ;
- ( x x v i ) R<sup>2</sup> は、水素である ;
- ( x x v i i ) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和又は不飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は C<sub>1-3</sub> アルキルで置換されていてもよい ; 40
- ( x x v i i i ) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、S から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、飽和の 4 ~ 6 員のヘテロ環を形成し、ここで該 N ヘテロ原子は C<sub>1-3</sub> アルキルで置換されていてもよい ;
- ( x x i x ) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノまたはピペラジニル環を形成し、ここで 4 位の窒素原子が C<sub>1-3</sub> アルキルで置換されていてもよい ;
- ( x x x ) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリノ環を形成し、ここで 4 位の窒素原子が C<sub>1-3</sub> アルキルで置換されていてもよい ;
- ( x x x i ) R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあってピロリ 50

ジニル環を形成する；

( $x x x i i$ )  $R^1$ と $R^2$ は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、Sから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい、不飽和の5～6員のヘテロ環を形成し、ここで該Nヘテロ原子は $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい；

( $x x x i i i$ )  $R^1$ と $R^2$ は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあってイミダゾリル環を形成する；

( $x x x i v$ )  $R^3$ は、水素、ヒドロキシメチル、または2-ヒドロキシエチルである；

( $x x x v$ )  $R^3$ は、水素または2-ヒドロキシエチルである；および

( $x x x v i$ )  $R^3$ は、2-ヒドロキシエチルである。

【0025】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは単結合であり、pは1であり、およびnは0または1である] で示される化合物を提供する。

【0026】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは単結合であり、pは1であり、nは0または1であり、 $R^2$ は水素である] で示される化合物を提供する。

【0027】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは単結合であり、pは1であり、nは0または1であり、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、Sから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい飽和または不飽和の4～6員のヘテロ環を形成し、ここで該Nヘテロ原子は $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい] で示される化合物を提供する。

【0028】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは単結合であり、pは1であり、nは0である] で示される化合物を提供する。

【0029】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは単結合であり、pは1であり、nは0であり、 $R^2$ は水素である] で示される化合物を提供する。

【0030】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは酸素であり、pは3であり、nは0である] で示される化合物を提供する。

【0031】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは酸素であり、pは3であり、nは0であり、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、N、O、Sから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい飽和または不飽和の4～6員のヘテロ環を形成し、ここで該Nヘテロ原子は $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよい] で示される化合物を提供する。

【0032】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、Xは酸素であり、pは3であり、nは0であり、 $R^1$ および $R^2$ は隣接する窒素原子および炭素原子と一緒にあってピロリジニルまたはイミダゾリルを形成する] で示される化合物を提供する。

【0033】

本発明の一実施形態では、式(I)または式(IA) [式中、mは1であり $R^3$ は2-ヒドロキシエチルである] で示される化合物を提供する。

【0034】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物および/または式(IA)

[式中、

nは0または1であり；

mは1であり；

pは1または3、但し、Xが酸素であるときpは3、Xが単結合であるときpは1であり；

10

20

30

40

50

Xは酸素または単結合であり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルキル部分が1、2または3個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル-(CH<sub>2</sub>)-基、シアノで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基から選択され；

R<sup>2</sup>は、水素である；かまたは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジニル、イミダゾリルまたはモルホリノ環を形成し；

R<sup>3</sup>は、水素または2-ヒドロキシエチルである]

で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

10

#### 【0035】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物および/または式(IA)

[式中、

nは0であり；

mは1であり；

pは1であり；

Xは単結合であり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルキル部分が1、2または3個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル-(CH<sub>2</sub>)-基、シアノで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基から選択され；

20

R<sup>2</sup>は水素である；かまたは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジニル、イミダゾリルまたはモルホリノ環を形成し；

R<sup>3</sup>は、水素または2-ヒドロキシエチルである]

で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

#### 【0036】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物および/または式(IA)

[式中、

nは0であり；

mは1であり；

pは1であり；

Xは単結合であり；

R<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルキル部分が1、2または3個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル-(CH<sub>2</sub>)-基であり；

R<sup>2</sup>は水素であり；

R<sup>3</sup>は水素または2-ヒドロキシエチルである]

で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

30

#### 【0037】

本発明の一実施形態では、以下から選択される少なくとも1つを提供する：

2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(エチル)アミノ)酢酸；

2-(4-(2-アミノ-4-(ブチルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(エチル)アミノ)酢酸；

2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸；

2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-

40

50

メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) 酢酸;

3 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (エチル) アミノ) プロパン酸;

3 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) プロパン酸;

2 - (N - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) アセトアミド) 酢酸;

10

1 - (3 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

3 - ((3 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) (エチル) アミノ) プロパン酸;

2 - ((3 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) (エチル) アミノ) 酢酸;

20

2 - ((3 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) 酢酸;

1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸; および

それらの薬学上許容し得る塩。

30

#### 【0038】

本発明の一実施形態では、(S) - 2 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (エチル) アミノ) 酢酸およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

#### 【0039】

本発明の一実施形態では、(S) - 2 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (エチル) アミノ) 酢酸を提供する。

#### 【0040】

40

本発明の一実施形態では、(S) - 2 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (エチル) アミノ) 酢酸の薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

#### 【0041】

本発明の一実施形態では、(S) - 2 - ((4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) 酢酸およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

#### 【0042】

50

本発明の一実施形態では、(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸を提供する。

【0043】

本発明の一実施形態では、(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸の薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0044】

本発明の一実施形態では、(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)酢酸およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

10

【0045】

本発明の一実施形態では、(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)酢酸を提供する。

【0046】

本発明の一実施形態では、(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)酢酸の薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

20

【0047】

本発明のさらなる態様は、本明細書において定義した実施形態のいずれかである(但し、1またはそれ以上の特定の実施例(例えば、実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例5、実施例6等)を個別に除く)。

【0048】

上述のとおり、式(I)の化合物のいくつかには多形が存在し得る。結晶性物質を、X線粉末回折(以下、「XRPD」)分析、示差走査熱量測定(以下、「DSC」)、熱重量分析(以下、「TGA」)、拡散反射赤外フーリエ変換(DRIFT)分光法、近赤外(NIR)分光法、液相および/または固相核磁気共鳴分光法などの慣用技術を用いて分析できることが一般に知られている。そのような結晶性物質の含水率は、カールフィッシャー分析により測定できる。

30

【0049】

例えば、実施例3の化合物には多形が存在し、本明細書では3つの結晶形が特定される。

【0050】

したがって、本発明のさらなる態様は、形態Bの結晶形態の(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸である。

40

【0051】

本発明のさらなる態様によれば、形態Bの結晶形態の(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2θで表して、約6.5°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0052】

本発明のさらなる態様によれば、形態Bの結晶形態の(S)-2-((4-((2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-

50

イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約9.5°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0053】

本発明のさらなる態様によれば、形態Bの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約6.5°および9.5°に少なくとも2つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0054】

本発明のさらなる態様によれば、形態Bの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約6.5、9.5、10.1、10.9、13.9、15.2、16.5および16.8°に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0055】

本発明のさらなる態様によれば、形態Bの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、図5に示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有するものが提供される。

【0056】

本発明のさらなる態様は、形態Aの(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸である。

【0057】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約7.9°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0058】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約12.4°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0059】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約7.9°および12.4°に少なくとも2つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0060】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2 で表して、約7.9、10.9、12.4、13.1、14.7、15.7、16.3および17.0°に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するも

10

20

30

40

50



のが提供される。

【0061】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、図6に示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有するものが提供される。

【0062】

本発明のさらなる態様は、形態Eの(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸である。

10

【0063】

本発明のさらなる態様によれば、形態Eの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2θで表して、約8.2°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0064】

本発明のさらなる態様によれば、形態Eの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2θで表して、約11.6°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

20

【0065】

本発明のさらなる態様によれば、形態Eの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2θで表して、約8.2°および11.6°に少なくとも2つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

【0066】

本発明のさらなる態様によれば、形態Eの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、2θで表して、約8.2、11.6、11.9、12.9、14.7、15.6、16.3および18.3°に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

30

【0067】

本発明のさらなる態様によれば、形態Eの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)酢酸であって、図7に示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有するものが提供される。

40

【0068】

実施例4の化合物にも多形が存在することが見出されており、本明細書では1つの結晶形が特定される。

【0069】

したがって、本発明のさらなる態様は、形態Aの(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)酢酸である。

50

## 【0070】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ酢酸であって、2θで表して、約10.9°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

## 【0071】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ酢酸であって、2θで表して、約12.3°に少なくとも1つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

10

## 【0072】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ酢酸であって、2θで表して、約10.9°および12.3°に少なくとも2つの特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

## 【0073】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ酢酸であって、2θで表して、約7.9、10.9、12.3、13.0、15.7、16.3、16.9および17.8°に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを有するものが提供される。

20

## 【0074】

本発明のさらなる態様によれば、形態Aの結晶形態の(S)-2-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ酢酸であって、図8に示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有するものが提供される。

30

## 【0075】

X線粉末回折パターンの2θ値は、機器毎にまたは試料毎にわずかに変化し得るので、本明細書に記載した数値が絶対ではないことは、理解されよう(Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures参照)。一般に、X線粉末回折スペクトルにおける回折角の測定誤差は、2θで例えば約±0.1°であり、X線粉末回折データを検討する際にはその程度の測定誤差を考慮に入れるべきである。さらに、実験条件や試料調製(好ましい配向)によって強度が変動し得ることは理解されよう。

40

## 【0076】

本発明のさらなる態様では、本明細書に記載した2θ値の±0.1の2θ値であるXRDの2θ値によって特徴づけられる結晶形態が提供される。

## 【0077】

また、測定条件(たとえば、使用する機器または装置)によって1またはそれ以上の測定誤差を有するX線粉末回折パターンが得られる可能性があることも知られている。例えば、30ミクロンを超えるサイズやアスペクト比が単一ではない結晶粒は、ピークの相対強度に影響を及ぼす可能性がある。また、当業者は、反射の位置が、回折計にサンプルを置いたところの厳密な高さと同様の回折計のゼロ校正によって影響を受ける可能性があることも認識する。サンプル表面の平面性も多少影響を及ぼしうる。したがって、特に記載しない

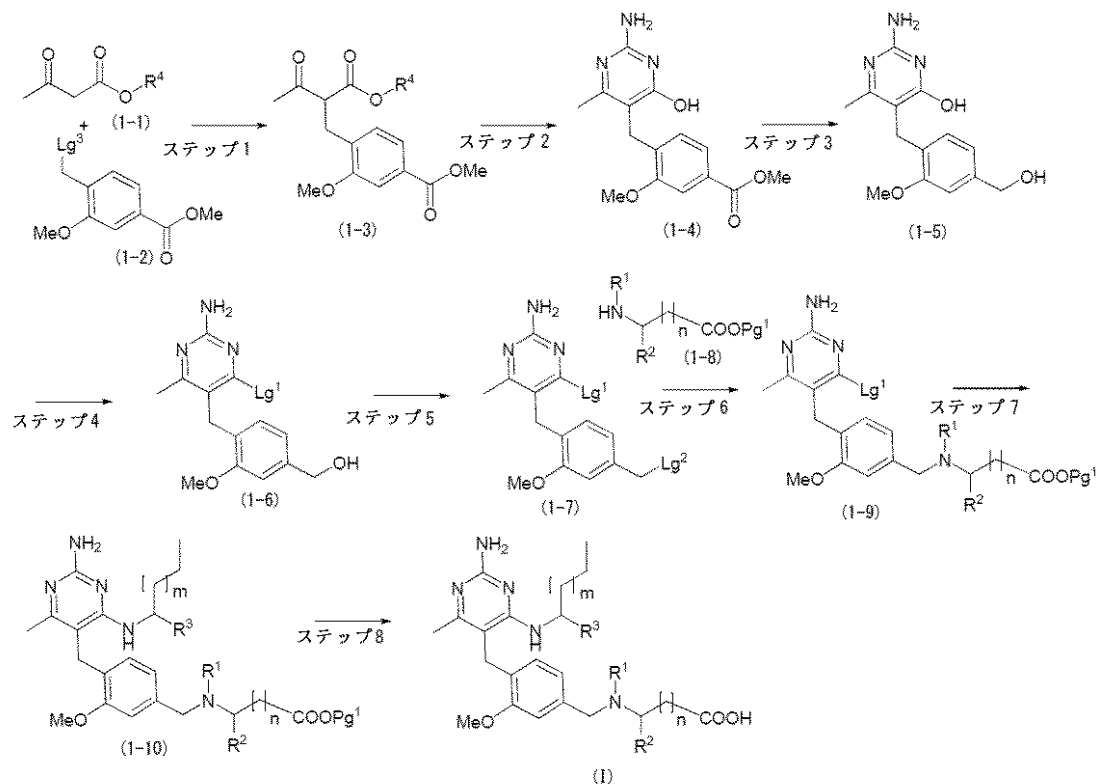
50

限り、上記の本発明の結晶形態は、図 5、6、7 および 8 に示す X 線粉末回折パターンをもたらす結晶に限定されるわけではなく、これらの図に示す X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンをもたらす結晶はいずれも本発明の範囲に含まれると理解すべきである。X 線粉末回折の分野の当業者は、X 線粉末回折パターンの実質的同一性について判断することができる。

#### 【0078】

式 (I) において、X が単結合であり p が 0 である場合、式 (I) の化合物は反応式 1 に示すように製造することができる：

#### 【化 3】



#### 反応式 1

式中、m、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、式 (I) における定義と同意義であり、R<sup>4</sup> は C<sub>1</sub> - 4 アルキル基から選択され、Lg<sup>1</sup>、Lg<sup>2</sup> および Lg<sup>3</sup> 基は、当業者に周知の慣用の脱離基（例えば置換および非置換のヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基（例えば p - トルエンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシおよびメタンスルホニルオキシ基）、およびハロ脱離基（例えばヨード、プロモまたはクロロ脱離基）から独立に選択してよい。Pg<sup>1</sup> 基は、カルボン酸基のための保護基（例えばエステル、例えばメチルエステル、エチルエステルまたは tert - ブチルエステル）から選択される。

#### 【0079】

##### (ステップ 1)

式 (1 - 3) の化合物は、式 (1 - 1) の化合物および式 (1 - 2) の化合物を用い、標準的なアルキル化反応により製造することができる。例えば、式 (1 - 1) の化合物を、適当な溶媒中（例えば、THF または DMF）、適当な温度（例えば、0 ~ 20）にて塩基（例えば、NaH、KOtBu、またはナトリウムヘキサメチルジシラジド）と反応させた後、式 (1 - 2) の化合物を添加することにより行うことができる。反応混合物は、場合により触媒量のヨウ化物塩（例えば、ヨウ化カリウム）の存在下、適当な温度（例えば 50 ~ 100）に加熱してもよい。

#### 【0080】

## (ステップ2)

式(1-4)の化合物は、メタノールまたはエタノール等の適当な溶媒中、上昇させた温度(例えば、50 ~ 150 の範囲の温度)にて、式(1-3)の化合物をグアニジンまたは炭酸グアニジンと反応させることにより製造することができる。式(1-4)の化合物は塩として単離することができる。

## 【0081】

本発明の一態様では、反応式1で定義した式(1-4)の化合物およびその塩から選択される少なくとも一つが提供される。

## 【0082】

## (ステップ3)

式(1-5)の化合物は、適当な溶媒中(例えば、THF)、適当な温度(0 ~ 50)にて、式(1-4)の化合物を還元剤(例えば、水素化トリエチルホウ素リチウムまたは水素化アルミニウムリチウム)と反応させることにより、製造することができる。

## 【0083】

本発明の一態様では、反応式1で定義した式(1-5)の化合物およびその塩から選択される少なくとも一つが提供される。

## 【0084】

## (ステップ4)

Lg<sup>1</sup>がヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基(例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ、または2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ)である場合、式(1-6)の化合物は、塩基(例えば、トリアルキルアミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン)または1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン)の存在下、適当な溶媒中(例えば、THF)、適当な温度(0 ~ 50)にて、式(1-5)の化合物とヒドロカルビルスルホニルハライド(例えば、2-メシチレンスルホニルクロリドまたは2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシクロリド)とを反応させることにより製造することができる。

## 【0085】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(1-6)の化合物およびその塩から選択される少なくとも一つを提供する。

## 【0086】

## (ステップ5)

Lg<sup>2</sup>がハロゲン原子(例えば、クロロまたはブロモ)である場合は、式(1-7)の化合物は、式(1-6)の化合物を、臭化リチウムまたは塩化リチウムの存在下、ヒドロカルビルスルホニルブロミドまたはヒドロカルビルスルホニルクロリドと(例えば、メタンスルホニルクロリドと塩化リチウム)、適当な溶媒中(例えば、THF)、適当な温度(例えば、10 ~ 40 の範囲の温度)にて反応後、適当な溶媒中(例えば、ジクロロメタンまたはTHF)、室温(例えば、10 ~ 40 の範囲の温度)にて、酸(例えば、HCl(ジオキサン溶液))で処理することにより製造することができる。

## 【0087】

あるいは、Lg<sup>2</sup>がヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基(例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシまたはメシチレンスルホニルオキシ)である場合は、式(1-7)の化合物は、式(1-6)の化合物を、塩基(例えばトリアルキルアミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン))の存在下、適当な溶媒中(例えば、THF)、0 ~ 50 の範囲の温度にて、ヒドロカルビルスルホニルハライド(例えば、2-メシチレンスルホニルクロリド)と反応させることにより製造することができる。

## 【0088】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(1-7)の化合物およびその塩から選択される少なくとも一つを提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 9 】

## (ステップ 6)

式 ( 1 - 9 ) の化合物は、式 ( 1 - 7 ) の化合物を、塩基 (例えば、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム) の存在下、場合によりヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムとともに、適当な溶媒 (例えばアセトニトリル) 中、0 ~ 100 の範囲の温度にて、式 ( 1 - 8 ) の化合物と反応させることにより製造することができる。ステップ 6 は、式 ( 1 - 7 ) の化合物を単離することなくステップ 5 に引き続いて行うことができる。

## 【 0 0 9 0 】

本発明の一態様では、反応式 1 で定義される式 ( 1 - 9 ) の化合物およびその塩から選択される少なくとも 1 つを提供する。

10

## 【 0 0 9 1 】

## (ステップ 7)

式 ( 1 - 10 ) の化合物は、式 ( 1 - 9 ) の化合物と過剰量の適当なアミンまたはアミノアルコール (ここで、該アミノアルコールは場合により保護されたアルコール基を有していてもよい) とを、適当な溶媒中 (例えば、プロピオニトリル、ブタノール、アニソール、クロロベンゼンまたは 1, 4 - ジオキサン)、トリフルオロ酢酸の存在下、慣用の加熱手段またはマイクロ波加熱を用いて上昇させた温度 (例えば、50 ~ 200 の範囲の温度) にて反応させることにより製造することができる。

## 【 0 0 9 2 】

一実施形態では、本明細書中で定義される式 ( 1 - 10 ) の化合物およびその塩から選択される少なくとも 1 つを提供する。

20

## 【 0 0 9 3 】

## (ステップ 8)

式 ( I ) の化合物は、カルボン酸部分保護基を脱離することにより製造することができる。PG<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> - 4 アルキルである場合、PG<sup>1</sup> は、0 ~ 40 の温度にて、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム水溶液) の存在下での加水分解反応により脱離することができる。PG<sup>1</sup> が tert - ブチルである場合、PG<sup>1</sup> は、0 ~ 100 の温度にて、酸 (0.1 N ~ 10 N 塩酸またはトリフルオロ酢酸等) の存在下での加水分解により脱離することができる。

## 【 0 0 9 4 】

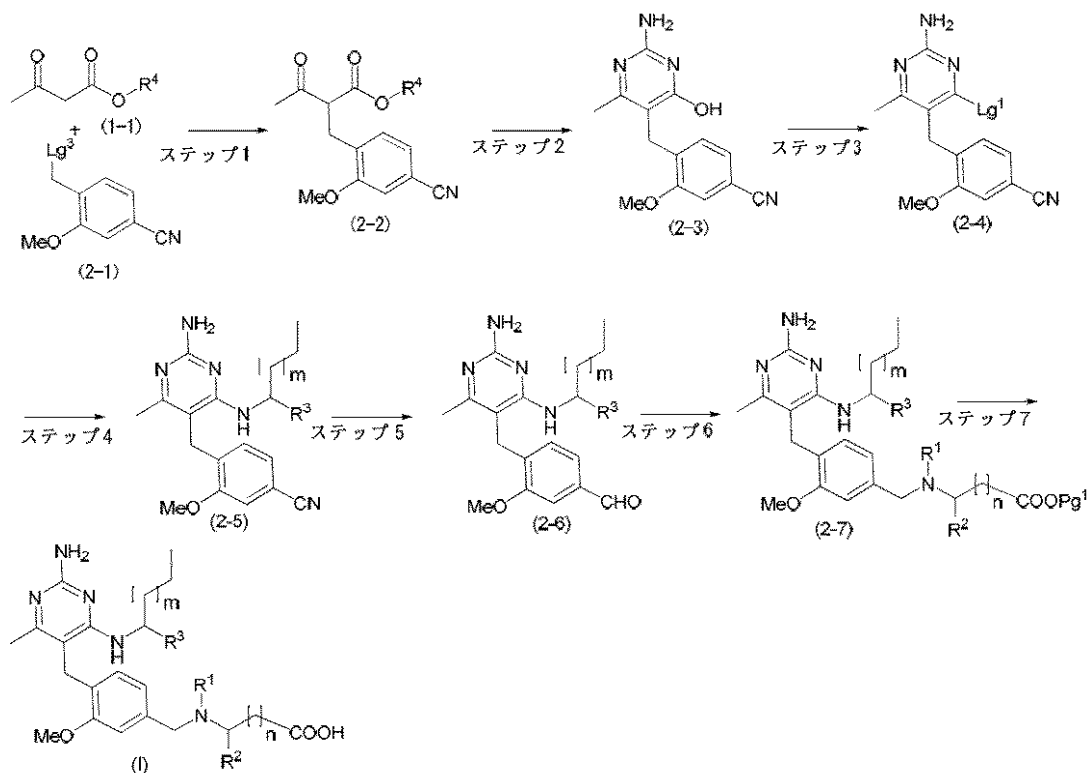
R<sup>3</sup> がヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであり、ヒドロキシ基が保護基で保護されている場合、当業者に周知の方法に従って保護基を脱離することもできる。

30

## 【 0 0 9 5 】

あるいは、式 ( I ) の化合物は、反応式 2 に示したとおりに製造することができる：

## 【化 4】



## 反応式 2

式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (I) における定義と同意義であり、 $R^4$  は  $C_{1-4}$  アルキル基から選択され、 $Lg^1$  および  $Lg^3$  基は、当業者に周知の慣用の脱離基（例えば、置換および非置換ヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基（例えば、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基）、およびハロ脱離基（例えば、ヨード、ブromo、クロロ脱離基））から独立に選択される。 $Pg^1$  基は、カルボン酸基のための保護基（例えばエステル（メチルエステル、エチルエステルまたは *tert*-ブチルエステル等））から選択される。

【0096】

(ステップ1)

式 (2-2) の化合物は、反応式 1 のステップ 1 と同様にして製造することができる。

【0097】

(ステップ2)

式 (2-3) の化合物は、反応式 1 のステップ 2 と同様にして製造することができる。

【0098】

(ステップ3)

式 (2-4) の化合物は、反応式 1 のステップ 4 と同様にして製造することができる。

【0099】

(ステップ4)

式 (2-5) の化合物は、反応式 1 のステップ 7 と同様にして製造することができる。

【0100】

(ステップ5)

式 (2-6) の化合物は、式 (2-5) の化合物と還元剤（例えば、Raney ニッケル）とを、適当な溶媒（例えば、ピリジン、酢酸、水）中、適当な温度（例えば、20 ~ 50 の温度）にて反応させることにより製造することができる。

【0101】

(ステップ6)

10

20

30

40

50

式(2-7)または(1-10)の化合物は、式(2-6)の化合物と式(1-8)の適当なアミン化合物とを、当業者に周知の還元的アミノ化条件下で反応させることにより製造することができる。例えば、還元的アミノ化は、適当な還元剤(例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド)を用い、適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン)および酸(例えば、酢酸)中、活性化したモレキュラーシーブの存在下で行うか、または適当な溶媒中(例えば、メタノール)、 $\text{NaBH}_4$ を用いることにより行うことができる。

【0102】

(ステップ7)

式(I)の化合物は、反応式1のステップ8と同様にして製造することができる。

【0103】

一実施形態では、式(2-3)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。一実施形態では、式(2-4)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。一実施形態では、式(2-5)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。一実施形態では、式(2-6)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

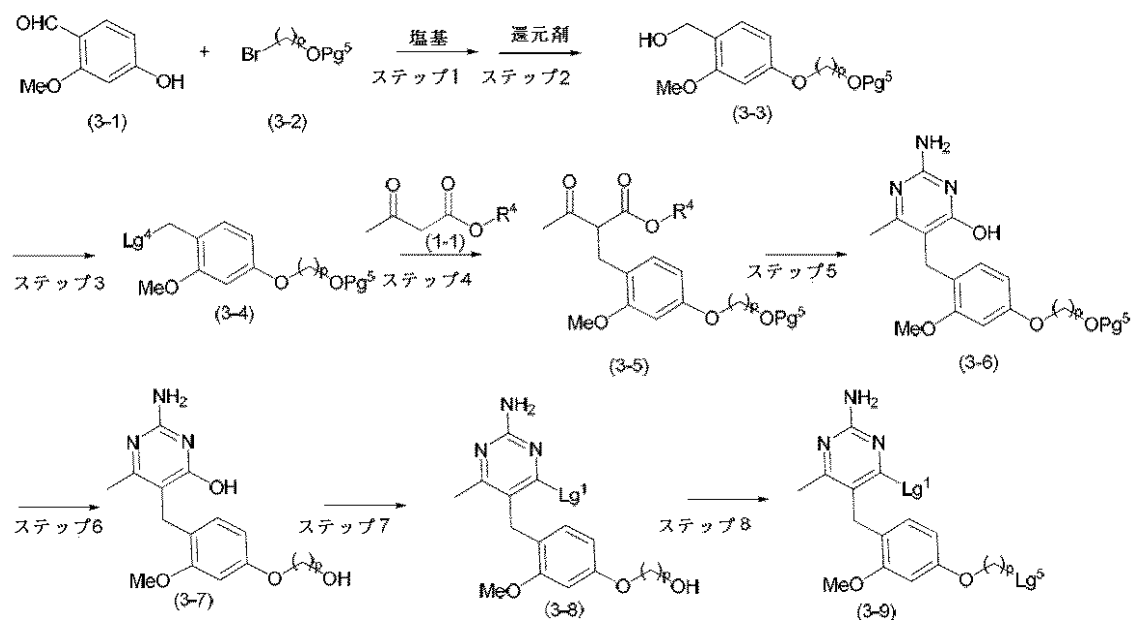
【0104】

式(2-7)または式(1-10)の化合物に場合により導入される保護基は、合成における任意の都合の良い時点で当業者に周知の標準的な脱保護条件を用いて脱離してよい。式(2-7)の化合物および式(1-10)の化合物は塩として単離することができる。

【0105】

式(I)において、Xが酸素であり、pが2または3である場合、式(I)の化合物は、以下の反応式3-1および3-2に示すように製造することができる：

【化5】



反応式3-1

式中、m、n、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、式(I)における定義と同意義であり、pは2または3であり、 $\text{R}^4$ は $\text{C}_{1-4}$ アルキル基から選択され、 $\text{Lg}^1$ 、 $\text{Lg}^4$ 、 $\text{Lg}^5$ 基は、当業者に周知の慣用の脱離基(例えば、置換および非置換ヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基(例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基)またはハロ脱離基(例えば、ヨード、プロモ、クロロ脱離基))から独立に選択される。 $\text{Pg}^5$ 基はヒドロキシ基のための保護基(例えば、トリアルキルシリル基(例えば、t-ブチルジメチルシリル基))から選択される。

## 【0106】

(ステップ1および2)

式(3-3)の化合物は、当業者に知られている慣用の方法により製造することができる。例えば、式(3-1)のベンズアルデヒド化合物を、塩基(例えば、炭酸水素カリウム)の存在下、適当な溶媒中(例えば、DMF)、室温にて式(3-2)の化合物と反応させた後、生成物を、還元剤(例えば、ホウ素化水素ナトリウム)を用い、適当な溶媒中(例えば、アルコール(例えば、メタノールまたはエタノール)またはエーテル(例えば、THF))、0 ~ 40 の温度にて還元することにより、式(3-3)の化合物を得ることができる。

## 【0107】

(ステップ3)

式(3-3)の化合物におけるヒドロキシ基は、当業者に周知の慣用の脱離基(例えば、置換または非置換ヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基(例えば、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ)またはハロ脱離基(例えば、ヨード、ブロモ、クロロ脱離基))に変換して、式(3-4)の化合物を得ることができる。

## 【0108】

(ステップ4)

式(3-5)の化合物は、標準的なアルキル化反応により、式(3-4)および式(1-1)の化合物を用い、反応式1のステップ1に示したように製造することができる。例えば、適当な溶媒中(例えば、THFまたはDMF)、適当な温度(例えば、0 ~ 20 の温度)にて式(1-1)の化合物と塩基(例えば、NaH)を反応させた後、式(3-4)の化合物を加える。反応混合物は、場合により触媒量のヨウ化物塩(例えば、KI)の存在下で加熱(例えば、50 ~ 100 の温度に)してもよい。

## 【0109】

(ステップ5)

式(3-6)の化合物は、式(3-5)の化合物とグアニジンまたは炭酸グアニジンとを、適当な溶媒中(例えば、メタノールまたはエタノール)、上昇させた温度(例えば、50 ~ 150 の温度)にて反応させることにより製造することができる。式(3-6)の化合物は、塩として単離することができる。

## 【0110】

本発明の一態様では、反応式3-1で定義される式(3-6)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

## 【0111】

(ステップ6)

式(3-6)の化合物の保護基Pg<sup>5</sup>は適当な脱保護剤で脱離することができる。Pg<sup>5</sup>がトリアルキルシリル基である場合は、式(3-6)の化合物と酸(例えば塩化水素)を、メタノール中、0 ~ 40 の範囲の温度で反応させて式(3-7)の化合物を得ることができる。

## 【0112】

(ステップ7)

Lg<sup>1</sup>がヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基である場合、式(3-8)の化合物は、式(3-7)の化合物とヒドロカルビルスルホニルハライド(例えば、2-メシチレンスルホニルクロリド)とを、塩基(例えばトリアルキルアミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン))の存在下、適当な溶媒中(例えば、THF)、0 ~ 50 の範囲の温度で反応させることにより製造することができる。

## 【0113】

本発明の一態様では、反応式3-1で定義した式(3-8)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

## 【0114】



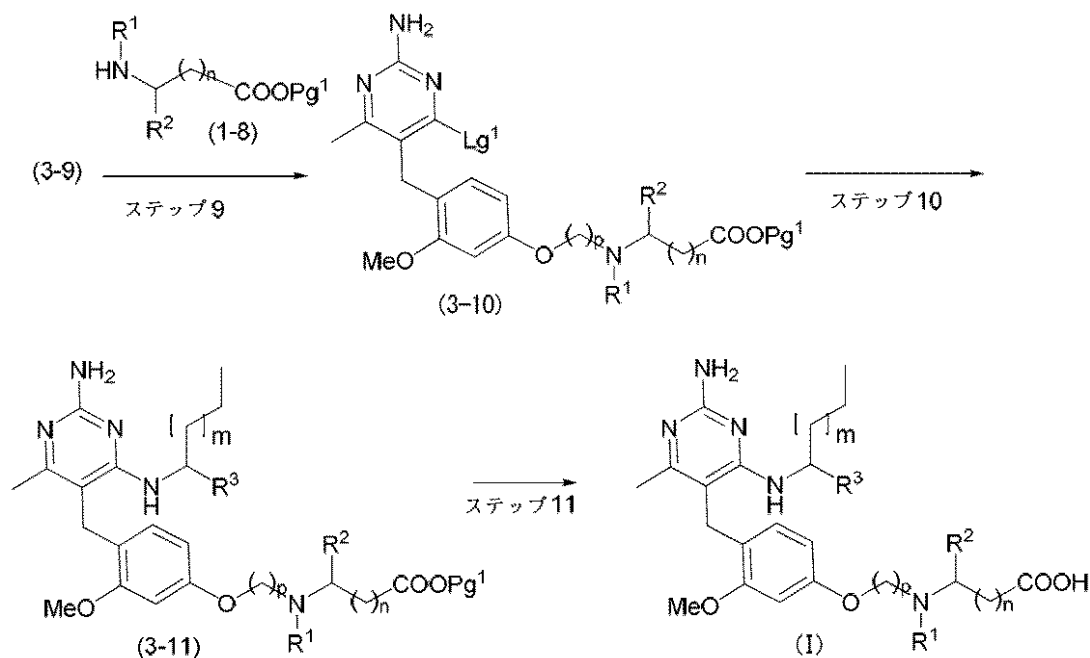
(ステップ 8)

L g<sup>5</sup> がヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基である場合、式 (3 - 9) の化合物は、式 (3 - 8) の化合物とヒドロカルビルスルホニルハライド (例えば、メタンスルホニルクロリド) とを、適当な溶媒中 (例えば、T H F)、室温 (例えば、10 ~ 40 の範囲の温度) で反応させることにより製造することができる。また、式 (3 - 9) の化合物は、式 (3 - 8) の化合物とハロゲン化剤 (例えば、臭化リチウムまたは塩化リチウム) とを、ヒドロカルビルスルホニルブロミドまたはヒドロカルビルスルホニルクロリドの存在下、適当な溶媒中 (例えば、T H F)、室温 (例えば 10 ~ 40 の温度) で反応させることによっても製造することができる。

【0115】

本発明の一態様では、反応式 3 - 1 で定義した式 (3 - 9) の化合物およびその塩から選択される少なくとも 1 つを提供する。

【化 6】



反応式 3 - 2

式中、m、n、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、式 (I) における定義と同意義であり、p は 2 または 3 であり、 $\text{Lg}^1$  基は、当業者に周知の慣用の脱離基 (例えば、置換および非置換ヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基 (例えば、p - トルエンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基)、およびハロ脱離基 (例えば、ヨード、プロモ、クロロ脱離基)) から独立に選択される。 $\text{Pg}^1$  基は、カルボン酸基のための保護基 (例えばエステル (例えばメチルエステル、エチルエステルまたは t e r t - ブチルエステル) から

【0116】

(ステップ 9)

式 (3 - 10) の化合物は、式 (3 - 9) の化合物と式 (1 - 8) の化合物とを、塩基 (例えば、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム) の存在下、場合によりヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムとともに、適当な溶媒中 (例えばアセトニトリル)、0 ~ 100 の温度にて反応させることにより製造することができる。

【0117】

本発明の一態様では、反応式 1 で定義される式 (3 - 10) の化合物およびその塩から選択される少なくとも 1 つを提供する。

## 【 0 1 1 8 】

## (ステップ 1 0)

式 ( 3 - 1 1 ) の化合物は、式 ( 3 - 1 0 ) の化合物と過剰量の適当なアミンまたはアミノアルコール (ここで、該アミノアルコールは場合により保護されたアルコール基を有していてもよい) とを、適当な溶媒中 (例えば、(例えば、プロピオニトリル、ブタノールまたは 1 , 4 - ジオキサン)、トリフルオロ酢酸の存在下、慣用の加熱手段またはマイクロ波加熱を用いて上昇させた温度 (例えば、5 0 ~ 2 0 0 の範囲の温度) にて反応させることにより製造することができる。

## 【 0 1 1 9 】

一態様では、本明細書中で定義される式 ( 3 - 1 1 ) の化合物およびその塩を提供する。

10

## 【 0 1 2 0 】

## (ステップ 1 1)

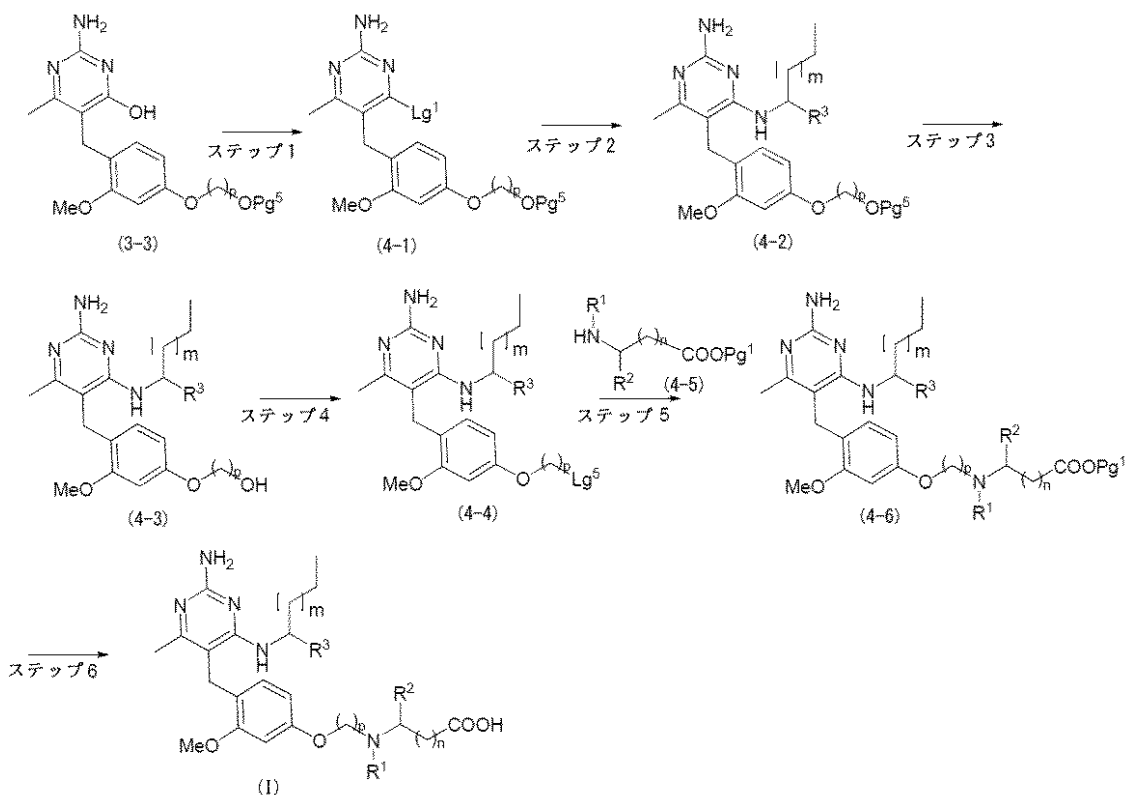
式 ( I ) の化合物は、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム水溶液) の存在下、0 ~ 4 0 の温度にて、カルボン酸部分の保護基を脱離することにより製造することができる。R<sup>3</sup> がヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであり、ヒドロキシ基が保護基で保護されている場合は、当業者に周知の方法にしたがって脱保護してもよい。

## 【 0 1 2 1 】

あるいは、式 ( I ) の化合物は、反応式 4 に示すとおりに製造することができる：

## 【 化 7 】

20



30

40

反応式 4

式中、m、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、式 ( I ) における定義と同意義であり、pは2または3であり、Lg<sup>1</sup>およびLg<sup>5</sup>基は、当業者に周知の慣用の脱離基 (例えば、置換および非置換のヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基 (例えば p - トルエンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ、2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシおよびメタンスルホニルオキシ基)、およびハロ脱離基 (例えばヨード、ブロモまたはクロロ脱離基) から独立に選択してよい。Pg<sup>1</sup>基は、カルボン酸基のための保護基 (例えばエステル (例えばメチルエステル、エチルエステルまたは t e r t - ブチルエ

50

ステル))から選択される。Pg<sup>5</sup>基は、ヒドロキシ基のための保護基(例えば、トリアルキルシリル基(例えばt-ブチルジメチルシリル))から選択される。

【0122】

(ステップ1)

式(4-1)の化合物は、反応式3-1のステップ7に記載した方法と同様の方法によって製造することができる。

【0123】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(4-1)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0124】

(ステップ2)

式(4-2)の化合物は、反応式3-2のステップ10に記載した方法と同様の方法によって製造することができる。

【0125】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(4-2)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0126】

(ステップ3)

R<sup>3</sup>がヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであり、ヒドロキシ基が保護されていない場合、式(4-2)の化合物と無水酢酸または塩化アセチルとを、塩基(例えば、トリアルキルアミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン))および触媒量のN,N-ジメチル-4-アミノピリジンの存在下、適当な溶媒中(例えばTHF)、適当な温度(例えば、10~40の温度)にて反応させることによりヒドロキシ基を保護することができ、その後保護基Pg<sup>5</sup>を適当な脱保護剤で脱保護することができる。Pg<sup>5</sup>がトリアルキルシリル基である場合、中間体とフッ化テトラブチルアンモニウムとを、THF中、0~40の温度で反応させて式(4-3)の化合物を得ることができる。

【0127】

あるいは、R<sup>3</sup>がフリーのヒドロキシ基を含んでいない場合、式(4-3)の化合物を、反応式3-1のステップ6と同様の方法により製造することができる。

【0128】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(4-3)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0129】

(ステップ4)

式(4-4)の化合物は、反応式3-1のステップ8と同様の方法により製造することができる。

【0130】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(4-4)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0131】

(ステップ5)

式(4-6)の化合物は反応式3-2のステップ9と同様の方法により製造することができる。

【0132】

本発明の一態様では、反応式1で定義される式(4-6)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0133】

(ステップ6)

式(I)の化合物は、塩基(例えば、水酸化ナトリウム水溶液)の存在下、0~40

10

20

30

40

50

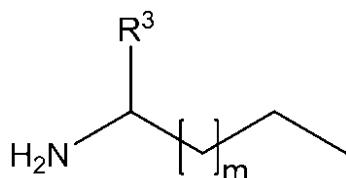
の範囲の温度にて、カルボン酸部分保護基を脱離することにより製造することができる。 $R^3$  がヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであり、ヒドロキシ基が保護基で保護されている場合は、当業者に周知の方法にしたがって脱保護してもよい。

【0134】

$R^3$  におけるヒドロキシ基が保護されている場合の保護基としては、例えば、アルキルエステル基、シリコン - ベースの保護基またはベンジル - ベースの保護基が挙げられる。

一実施形態では、式(1-10)、式(2-5)、式(2-6)、式(2-7)、式(3-11)の化合物、またはこれら化合物の出発物質である次式：

【化8】



で示される化合物の、 $R^3$  におけるヒドロキシ基は、シリコン - ベースの保護基またはベンジル - ベースの保護基で保護することができる。シリコン - ベースの保護基としては、トリ( $C_{1-4}$  アルキル)シリル基(例えば、トリメチルシリル基またはtert-ブチルジメチルシリル基)が挙げられる。一実施形態では、 $R^3$  は、tert-ブチルジメチルシリルである。

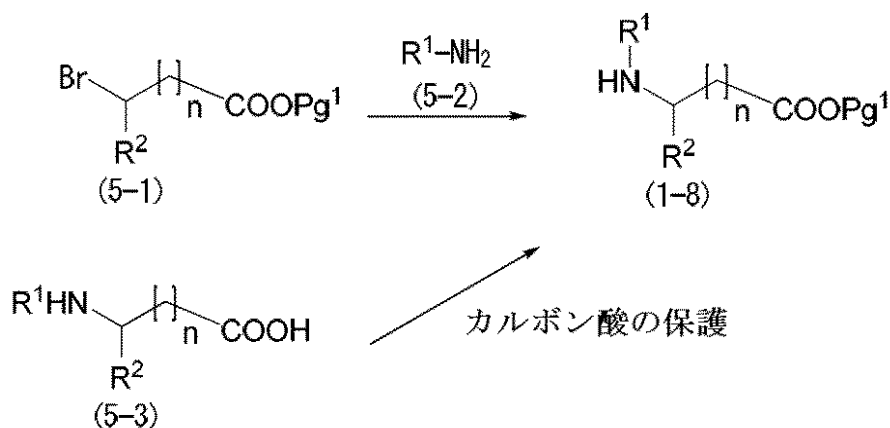
【0135】

一実施形態では、 $R^3$  におけるそのようなヒドロキシ基は、アセチル基で保護し、それぞれ反応式の最終ステップで、塩基性条件下で脱離することができる。

【0136】

式(1-8)の化合物は市販で入手可能か、または慣用の当業者に知られている方法により製造することができる。例えば、 $R^2$  が水素または $C_{1-4}$  アルキルである場合、式(1-8)の化合物は反応式5-1に従って製造することができる：

【化9】



反応式5-1

式中、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  は、式(I)における定義と同意義であり、 $Pg^1$  基は、カルボン酸基のための保護基(例えばエステル(メチルエステル、エチルエステルまたはtert-ブチルエステル等)から選択される。

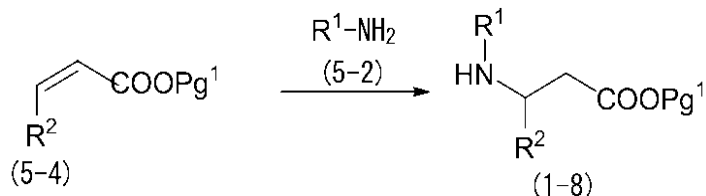
【0137】

式(1-8)の化合物は、式(5-1)の化合物と式(5-2)の化合物とを塩基(例えばトリアルキルアミン、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)の存在下、適当な溶媒中(例えば、THF、アセトニトリルまたはジクロロメタン)、適当な温度(例えば、10 ~ 40 の温度)にて反応させることにより製造することができる。

## 【0138】

あるいは、式(1-8)の化合物は、市販で入手可能または当業者に知られている慣用の方法により製造することができる式(5-3)のカルボン酸を保護することにより製造することができる。nが1であるとき、式(1-8)の化合物は、以下の反応式5-2に示すとおりアルキル化反応により製造することができる。

## 【化10】



10

## 反応式 5 - 2

式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、式(I)における定義と同意義であり、 $Pg^1$ 基は、カルボン酸基のための保護基(例えばエステル(メチルエステル、エチルエステルまたはtert-ブチルエステル等))から選択される。

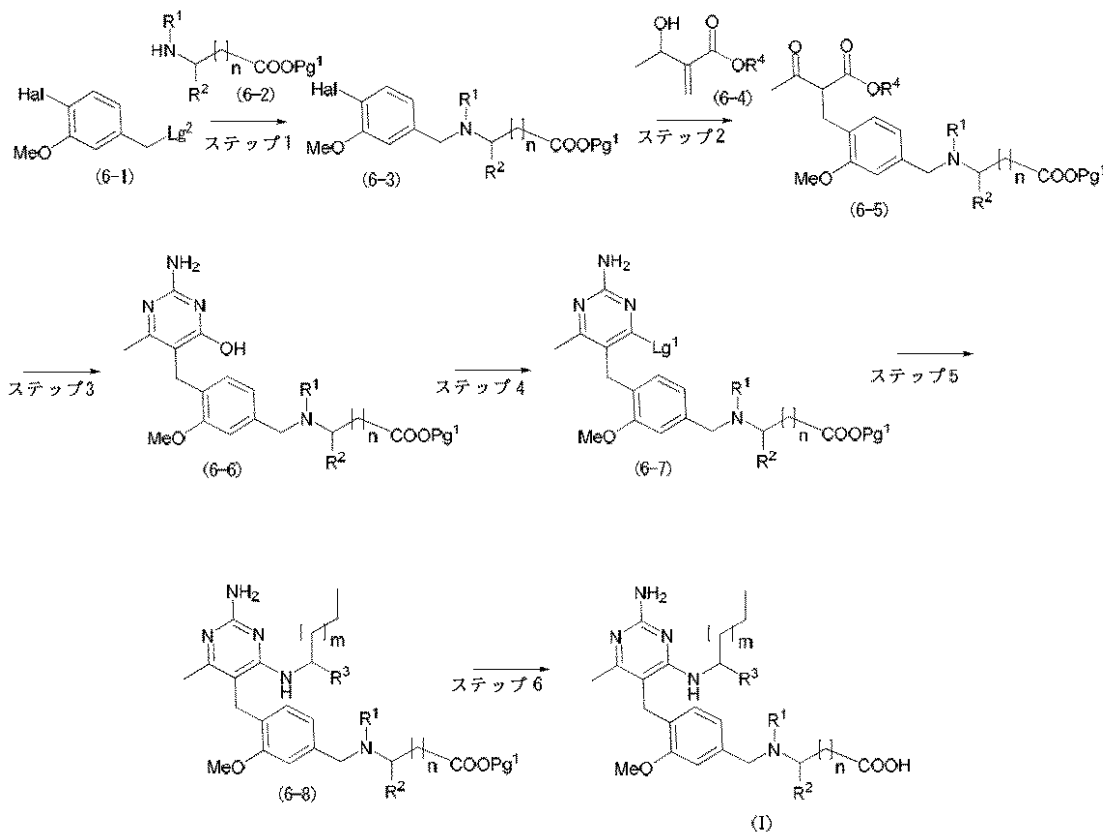
## 【0139】

式(5-4)の化合物は、適当な溶媒(アルコール等(例えば、エタノール))中で式(5-2)の化合物と反応させて式(1-8)の化合物を得ることができる。

## 【0140】

あるいは、式(I)の化合物は、反応式6に示したとおりに製造することができる。

## 【化11】



30

40

## 反応式 6

式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式(I)における定義と同意義であり、 $R^4$  は  $C_{1-4}$  アルキル基から選択され、 $Lg^1$  および  $Lg^2$  基は、当業者に周知の慣用の脱離基(例えば置換および非置換のヒドロカルビルスルホニルオキシ脱離基(例えばp-トルエンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ、2,4,6-トリイソプロピル

50

ベンゼンスルホニルオキシおよびメタンスルホニルオキシ基)、およびハロゲン原子(例えばヨード、プロモまたはクロロ)から独立に選択してよい。Pg<sup>1</sup>基は、カルボン酸基のための保護基(例えばエステル(メチルエステル、エチルエステルまたはtert-ブチルエステル等)から選択される。Halは臭素またはヨウ素である。

【0141】

(ステップ1)

式(6-3)の化合物は、式(6-1)の化合物と式(6-2)の化合物を用い、塩基(例えば、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下、場合によりヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムとともに、適当な溶媒中(例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド)、室温(例えば、0 ~ 100 の範囲)にて、標準的なN-アルキル化反応を行うことにより製造することができる。

10

【0142】

本発明の一実施形態では、反応式6で定義する式(6-3)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0143】

(ステップ2)

式(6-5)の化合物は、式(6-3)の化合物と式(6-4)の化合物とのHec k反応により製造することができる。反応は、パラジウム触媒(例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>または1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド)、塩基(例えば、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはジシクロヘキシルメチルアミン、アンモニウム塩(例えば、塩化テトラメチルアンモニウムまたは臭化テトラメチルアンモニウム))を用いて行うことができる。反応は、適当な溶媒中(例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルアセトアミド)、例えば50 ~ 150 の範囲の温度にて行うことができる。

20

【0144】

本発明の一態様では、反応式6で定義する式(6-3)の化合物およびその塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0145】

(ステップ3)

式(6-6)の化合物は、反応式1のステップ2と同様にして製造することができる。

30

【0146】

(ステップ4)

式(6-7)の化合物は、反応式1のステップ4と同様にして製造することができる。

【0147】

(ステップ5)

式(6-8)の化合物は、反応式1のステップ7と同様にして製造することができる。

【0148】

(ステップ6)

式(I)の化合物は、反応式1のステップ8と同様にして製造することができる。また、R<sup>3</sup>がヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであり、ヒドロキシ基が保護基で保護されている場合は、当業者に周知の方法にしたがって脱保護してもよい。

40

【0149】

本明細書に記載する反応の幾つかにおいては、化合物中のいずれかの感受性基を保護することが必要である、あるいは保護することが望ましいことは認識されよう。保護が必要であるか望ましい場合、保護に適した方法は当業者に知られている。慣用の保護基は標準的な手順に従い利用することができる(詳細は、T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, 1999参照)。したがって、反応物が、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記載する反応の幾つかにおいてはその基を保護することが望ましいであろう。

50

## 【0150】

本明細書に記載する化合物は、式(I)の化合物の製造のための有用な中間体であり得、遊離塩基/酸または塩として単離することができる。したがって、本発明のある特定の態様および実施形態では、本明細書に記載する中間体またはその塩を提供し、これら中間体について記載した可変基はいずれも、その基に関連して本明細書に記載された任意の基であってよい。

## 【0151】

式(I)の化合物の薬学上許容し得る適当な塩の例としては、式(I)の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、アスパラギンまたはグルタミン)との酸付加塩が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、式(I)の化合物の薬学上許容し得る適当な塩の例として、式(I)の化合物の塩基付加塩、例えば、無機または有機の塩基(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、メチルアミンまたは2-アミノエタノール)との塩基付加塩が挙げられるが、これに限定されない。

## 【0152】

本発明の式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、プロドラッグ(すなわちヒトまたは動物体内で分解されて本発明の化合物または塩を放出する化合物)の形態で投与することができる。プロドラッグは、本発明の少なくとも1つの化合物の物理的性質および/または薬物動態学的性質を変更するように用いることができる。プロドラッグは、本発明の少なくとも1つの化合物が、特性を修飾する少なくとも1つの基が結合できる少なくとも1つの適当な基および/または置換基を含むときに形成することができる。プロドラッグの例としては、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つにおける少なくとも1つのアミノ基において形成し得る *in vivo* で開裂するアミド誘導体が挙げられるがこれに限定されない。

## 【0153】

従って、本発明は、有機合成により利用可能となる、およびそのプロドラッグがヒトまたは動物体内で開裂することにより利用可能となる、本明細書中上で定義した、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩を含む。従って、本発明は、有機合成手段によって製造される式(I)の化合物、また前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物体内で生じるそのような化合物を含む。すなわち、式(I)の化合物は、合成により製造される化合物でも代謝により生じる化合物でもよい。

## 【0154】

式(I)の化合物の適当な薬学上許容し得るプロドラッグの例としては、望ましくない薬理活性や過度の毒性なくヒトまたは動物体内への投与に適するという合理的な医学的判断に基づいたものが含まれるが、これに限定されない。

## 【0155】

例えば下記の文献に、様々なプロドラッグの形態が記載されている。

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen および H. Bundgaard編, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs" (H. Bundgaard著) p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; および
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press,

1987.

【0156】

アミノ基を有する式(I)の化合物の適当な薬学上許容しうるプロドラッグの例としては、*in vivo*で開裂可能なそのアミド誘導体が挙げられるがこれに限定されない。アミノ基から形成される適当な薬学上許容しうるアミドの例としては、 $C_{1-10}$ アルカノイル基(例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、置換ベンゾイル基および置換フェニルアセチル基等)とで形成されるアミドが挙げられるがこれに限定されない。フェニルアセチルおよびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、*N*-アルキルアミノメチル、*N,N*-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチルおよび4-( $C_{1-4}$ アルキル)ピペラジン-1-イルメチルなどが挙げられるがこれに限定されない。

10

【0157】

式(I)の化合物の*in vivo*効果は、一部は、式(I)の化合物の投与後ヒトまたは動物体内で形成される1以上の代謝産物によって発揮されうる。前述のように、式(I)の化合物の*in vivo*効果は、前駆体化合物(プロドラッグ)の代謝によっても発揮されうる。

【0158】

本発明の一実施形態によれば、本明細書中、上で定義した、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、少なくとも1つの薬学上許容し得る希釈剤または担体と組み合わせて含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は癌の治療に用いることができる。該組成物は、経口投与に適した形態(例えば、錠剤またはカプセル);滅菌された溶液、懸濁液またはエマルジョンとしての注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内または輸注)に適した形態;局所投与に適した形態(例えば、軟膏またはクリーム);または直腸投与に適した形態(例えば座剤)であり得る。

20

【0159】

式(I)で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つはまた、吸入用のエアスプレーとして投与することもできる。エアスプレー(例えば、スプレー、エアロゾル、ドライパウダー製剤等)は、場合により、水溶液または懸濁液として、あるいは加圧包装体(例えば液化したプロペラントを用いる加圧式の定量吸入器など)から送達されるエアロゾルとして製剤化することができる。ドライパウダー製剤も使用できる。吸入に適したエアロゾルは、懸濁液または溶液のいずれでもよく、一般的に、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つ、および任意の適当なプロペラント(フッ化炭素、水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物等)を含有する。例えば、ハイドロフルオロアルカン(例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン(HFA)(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-*n*-プロパン等)またはそれらの混合物を含有し得る。エアロゾルは、場合により、界面活性剤(例えば、オレイン酸やレシチン)などの当業者によく知られているさらなる添加剤および共溶媒(例えば、エタノール)などを含有し得る。例えば、エアロゾル製剤は、タービュヘイラー(登録商標)として知られている吸入器を使用して送達することができる。

30

40

【0160】

経口投与のために、本発明の式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、少なくとも1つのアジュバントおよび/または担体(例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール;デンプン(例えばジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンまたはアミロペクチン)、セルロース誘導体);結合剤(例えば、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン);および/または滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなど)と混合した後、錠剤に圧縮することができる。コート錠が望ましい場合は、上記のように調製したコアを、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含有し得る濃縮糖溶液でコーティングすることができる。あるいは、揮発性

50



の有機溶媒に溶解した適当なポリマーで錠剤を被覆してもよい。

【0161】

ソフトゼラチンカプセルの調製のために、本発明の式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合することができる。ハードゼラチンカプセルは、錠剤について上に記載した賦形剤のいずれかを用いて化合物の顆粒を含有し得る。また、本発明の少なくとも1つの化合物の液体または半固体製剤をハードゼラチンカプセル内に充填してもよい。経口投与用の液体製剤は、シロップまたは懸濁液の形態であってもよく、例えば、糖、並びにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物と本発明の少なくとも1つの化合物を含有する溶液であってもよい。このような液体製剤は、場合により、着色料、香料、サッカリン、増粘剤としてカルボキシメチルセルロースおよび/または当業者に知られている他の添加剤を含有してもよい。

10

【0162】

式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つは、患者(例えば温血動物)に対し、 $5\text{ mg/m}^2 \sim 5000\text{ mg/m}^2$  (体表面積)、即ち、約 $0.1\text{ mg/kg} \sim 100\text{ mg/kg}$ 、の範囲の単位用量にて投与し、これは通常、治療上有効な用量をもたらす。用量は、式(I)の化合物の重量で表記する。錠剤またはカプセル等の単位投与形態は、通常、例えば $1\text{ mg} \sim 250\text{ mg}$ の活性成分(例えば式(I)の化合物)を含有する。例えば、 $1\text{ mg/kg} \sim 50\text{ mg/kg}$ の範囲の日用量を用いることができる。但し、この日用量は、処置する宿主、具体的な投与経路および処置する疾患の重症度によって変更する必要がある。したがって、至適用量は、患者を個別に処置している施術者によって決定され得る。

20

【0163】

投与経路および投与レジメについてのさらなる情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry、第5巻25.3章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990を参照のこと。

【0164】

本明細書では、特にことわらない限り、用語「治療」には「予防」も含まれる。用語「治療の」および「治療上」はこれに準じて解釈される。

【0165】

本明細書において用いられる、用語「処置」は、症状のいずれか、幾つかまたはすべてを全体的にまたは部分的に緩和するため、または背景にある病理の矯正もしくは穴埋めのために、疾患に対処するという、その通常の日常的な意味を有する。

30

【0166】

本明細書において用いられる場合、用語「予防」は、その通常の日常の意味を有し、疾患の発症を防ぐ一次予防、および二次予防(既に疾患が発症し、患者がその疾患の一時的または永続的な増悪もしくは悪化、またはその疾患に関連する新たな症状の発症がそれにより保護される)を包含する。

【0167】

本発明の式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つは、*in vitro*でのTLR7の効果的な活性化因子である。従って、本発明の少なくとも1つの化合物は、TLR7が単独でまたは部分的に介在する疾患または医学的状態の処置または予防において潜在的に有用であると期待される。例えば、下記1~8に示す疾患および状態は本発明の化合物で処置することが可能である。

40

1. 呼吸器: 以下を含む気道の閉塞性疾患: 断続的および永続的のいずれの、あらゆる重症度の喘息(気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬剤誘発性喘息(アスピリンおよびNSAID誘発を含む)および粉塵誘発性喘息を含む); および他の原因による気道過敏; 慢性閉塞性肺疾患(COPD); 気管支炎(感染性および好酸球性気管支炎を含む)、肺気腫; 気管支拡張症; 嚢胞性線維症; サルコイドーシス; 農夫肺および関連疾患; 過敏性肺炎; 肺線維症(特発性線維化性肺肺炎、特発性

50

間質性肺炎、抗新生物治療および慢性感染（結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染症を含む）に伴う線維症を含む）；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎や血栓症、および肺高血圧症；気道の炎症や分泌状態に関連する慢性の咳および医原性の咳の処置を含む鎮咳作用；急性および慢性鼻炎（薬物性鼻炎および血管運動神経性鼻炎を含む）；通年性および季節性アレルギー性鼻炎（神経性鼻炎（花粉症）を含む）；鼻ポリープ症；急性ウイルス感染（一般的な風邪、および呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスに起因する感染を含む）；

2．皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎や他の湿疹性皮膚疾患、および遅延型過敏反応；植物性皮膚炎および光線皮膚炎；感染性而非感染性の両方の、脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛症、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑、蜂巣炎；脂肪織炎、皮膚リンパ腫、非メラノーマ皮膚癌やその他の異形成病変；固定薬疹を含む薬剤誘発性疾患；

3．眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜を冒す、自己免疫性、変性または炎症性障害；交感神経眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌、および細菌を含む感染症；

4．泌尿生殖器：間質性腎炎や糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性（間質性）膀胱炎およびハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎；前立腺炎；精巣上体炎；卵巣炎および卵管炎；外陰炎；ペイロニー病；勃起障害（男性および女性の両方）；

5．同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後の、または輸血後の急性および慢性の拒絶反応、または慢性の移植片対宿主病；

6．関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群、およびセザリー症候群を含む、その他の自己免疫疾患およびアレルギー性疾患；

7．癌：膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、腸および結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、皮膚癌、腎臓（kidney）癌、腎臓（renal）癌、食道癌、肝臓癌、子宮癌、骨癌、甲状腺癌、脳の癌、胆管癌および脳腫瘍などの一般的な癌、骨髄（白血病を含む）およびリンパ増殖系に影響を及ぼす悪性疾患（ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫等）の処置（転移性疾患および腫瘍再発、並びに腫瘍随伴症候群の予防および処置を含む）；

8．感染症：ウイルス疾患（生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、天然痘、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザなど）；細菌性疾患（結核、マイコバクテリウムアビウム、ハンセン病など）；他の感染症（真菌症、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス・カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染およびリーシュマニア症等）。

#### 【0168】

本明細書に記載する治療または予防方法に関して、式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、哺乳動物（例えばヒト）に投与することが想定される。同様に、本明細書に記載した疾患または医学的状態の処置のための、式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用に関して、式（I）の少なくとも1つの化合物を、哺乳動物（例えばヒト）に投与されることが想定される。

#### 【0169】

したがって、本発明の別の態様によれば、医薬として使用するための、式（I）の化合

10

20

30

40

50

物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0170】

本発明のさらなる態様によれば、TLR7が介在する疾患の処置または予防において使用するための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。本発明の一実施形態では、TLR7が介在する該疾患は癌である。式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩はまた、転移、腫瘍再発および腫瘍随伴症候群の処置または予防において使用できると期待される。

【0171】

本発明のさらなる実施形態では、前記癌は、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、甲状腺癌、胆管癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される。本発明の一実施形態では、TLR7が介在する前記疾患は、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病である。

10

【0172】

本発明のさらなる態様によれば、TLR7が介在する疾患の処置または予防のための医薬の製造のための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用を提供する。本発明の一実施形態では、TLR7が介在する該疾患は癌である。本発明のさらなる実施形態では、前記癌は、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、甲状腺癌、胆管癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される。本発明の一実施形態では、TLR7が介在する前記疾患は、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病である。

20

【0173】

本発明のさらなる態様によれば、癌の処置または予防のための医薬の製造のための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用を提供する。本発明の一実施形態では、前記癌は、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される。

30

【0174】

本発明のさらなる態様によれば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病の処置または予防のための医薬の製造のための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用を提供する。

【0175】

本発明の一態様では、癌の処置において使用するための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0176】

本発明のさらなる態様によれば、癌の処置または予防のための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用方法を提供する。したがって、温血動物(例えばヒト)等の患者の癌を処置または予防する方法であって、有効量の、本明細書において定義される式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、そのような処置または予防を必要とする該患者に投与することを含んでなる、方法を提供する。本発明の一実施形態では、前記癌は、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、甲状腺癌、胆管癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される。

40

【0177】

本発明のさらなる態様によれば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結

50

膜炎、アトピー性皮膚炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病の処置または予防のための、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用方法を提供する。

【0178】

本発明のさらなる態様によれば、TLR7の活性化が有益である疾患を患っているヒトを処置または予防する方法であって、それを必要とする人に、治療上有効量の、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを投与する手段を含んでなる方法を提供する。本発明の一実施形態では、TLR7の活性化が有益である疾患は癌である。本発明のさらなる実施形態では、前記癌は、膀胱癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、大腸癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、甲状腺癌、胆管癌、脳腫瘍、悪性骨髄腫およびリンパ増殖性腫瘍から選択される。本発明の一実施形態では、TLR7の活性化が有益である疾患は、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染または皮膚病である。

10

【0179】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は膀胱癌である。

【0180】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は頭頸部癌である。

【0181】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は前立腺癌である。

20

【0182】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は乳癌である。

【0183】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は肺癌である。

【0184】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は子宮癌である。

【0185】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は膵臓癌である。

【0186】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は肝臓癌である。

30

【0187】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は腎臓癌である。

【0188】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は卵巣癌である。

【0189】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は大腸癌である。

【0190】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は胃癌である。

【0191】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は皮膚癌である。

40

【0192】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は骨癌である。

【0193】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は甲状腺癌である。

【0194】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は胆管癌である。

【0195】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は脳腫瘍である。

【0196】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌は悪性骨髄腫である。

50

## 【 0 1 9 7 】

本明細書に記載したいずれかの態様または実施形態では、癌はリンパ増殖性腫瘍である。

## 【 0 1 9 8 】

本明細書で定義する抗癌治療または予防は、単独での治療として適用でき、あるいは、本発明の化合物に加えて慣用の外科手術または放射線療法または化学療法を含むものであってもよい。

## 【 0 1 9 9 】

慣用の外科手術は、本発明の化合物での処置の前または後に適用することができる。

## 【 0 2 0 0 】

放射線療法は、本発明の化合物での処置と、同時 (concurrently)、同時 (simultaneously)、順次にまたは別個に投与することができ、放射性物質 (例えば、放射能標識したモノクローナ抗体) を用いた、外照射療法、内照射療法または全身放射線療法の 1 またはそれ以上を含み得る。

## 【 0 2 0 1 】

本発明のさらなる態様では、癌の処置に使用するための、式 (I) の化合物またはその薬学上許容し得る塩と放射線療法との組み合わせを提供する。

## 【 0 2 0 2 】

本発明のさらなる態様では、温血動物 (例えば、ヒト) における癌を処置する方法であって、有効量の式 (I) の化合物または薬学上許容し得るその塩を、有効量の放射線療法と組み合わせて、そのような処置を必要とする該動物に投与することを含んでなる方法を提供する。

## 【 0 2 0 3 】

化学療法は、発明の化合物での処置と、同時 (concurrently)、同時 (simultaneously)、順次にまたは別個に投与することができ、以下の非限定的なカテゴリーの抗癌剤の 1 以上を含み得る：

( i ) 内科的腫瘍学において使用されるような、他の抗増殖 / 抗新生物剤およびそれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤 (例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ミリプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ベンダムスチンテモゾラミドおよびニトロソウレア) ; 代謝拮抗剤 (例えばゲムシタビンおよび葉酸代謝拮抗剤、例えばフルオロピリミジン (例えば 5 - フルオロウラシルおよびテガフル)、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレアおよびフルダラビン等のプリン類似体) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルピシン、アムルピシン、イダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン) ; 有糸分裂阻害剤 (例えばビンカルカロイド、例えばピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンおよびタキソイド、例えばタキソールおよびタキソテルおよびボロキナーゼ阻害剤) ; およびトポイソメラーゼ阻害剤 (例えばエポドフィロトキシン、例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン) ;

( i i ) 細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン (例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン)、抗アンドロゲン (例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよびシプロテロンアセテート)、

アンドロゲン受容体の核転座およびその DNA または活性化補助因子タンパク質のいずれかに結合するのを防ぐ、アンドロゲン受容体アンタゴニスト MDV3100 または ARN - 509、CYP17A1 の阻害剤 (例えばアピラテロン (ZYTIGA (登録商標))、アンドロゲン受容体機能と CYP17A1 の混合阻害剤 (例えば TOK - 001 (ガレテロン))、LHRH アンタゴニストまたは LHRH アゴニスト (例えばゴセレリン、ロイプロレリンおよびブセレリン)、プロゲステロゲン (例えばメゲストロールアセテート

10

20

30

40

50

)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン)および5-レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド;

(iii) 抗侵襲剤(例えばc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530; 国際特許出願WO01/94341)、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]}-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)、およびメタロプロテインナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット、ウロキナーゼプラスミノゲンアクティベーター受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体);

(iv) 増殖因子機能の阻害剤: このような阻害剤は例えば増殖因子抗体および増殖因子受容体抗体(例えば抗erbB2抗体トラスツマブ[ハーセプチン(登録商標)]、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ[エルビタックス, C225]およびStern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29に記載の増殖因子または増殖因子受容体抗体)を含む; このような阻害剤にはチロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子ファミリーの阻害剤(例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI 774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)、erbB2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ); 肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤; インスリン増殖因子ファミリーの阻害剤; イマチニブおよび/またはニロチニブ(AMN107)のような血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤; セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤のようなRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY43-9006)、ティピファーニブ(R115777)、BRAF阻害剤(ベムラフェニブ)およびロナファーニブ(SCH66336))、MEKおよび/またはAKTキナーゼによる細胞のシグナル伝達の阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体(インスリン様増殖因子)キナーゼ阻害剤; オーロラキナーゼ阻害剤(例えばAZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)並びにCDK2および/またはCDK4阻害剤のようなサイクリン依存性キナーゼ阻害剤を含む;

(v) 抗血管新生剤、例えば血管内皮増殖因子の影響を阻害するもの[例えば抗血管内皮増殖因子抗体ベバズマブ(アバスタンTM)、およびVEGF受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、例えばバンデタニブ(ZD6474)、パタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU11248)、アキシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW786034)および4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171; WO00/47212内の実施例240)、国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856およびWO98/13354中に開示されているもののような化合物、並びに他の機構によって作用する化合物(例えばリノマイド、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能の阻害剤およびアンジオスタチン)];

(vi) 血管傷害剤、例えばコンプレタスタチンA4並びに国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434およびWO02/08213に開示されている化合物;

(vii) エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン(ZD4054)またはアトラセンタン;

10

20

30

40

50

(viii) アンチセンス療法、例えば上記の抗 *ras* アンチセンス *ISIS* 2503等を標的とするもの；

(ix) 例えば、異常 *p53* 或いは異常 *BRC A 1* または *BRC A 2* のような異常遺伝子を置き換える方法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼ酵素使用するものような *GDEPT* (遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法) 法、および多剤耐性遺伝子療法のような化学療法または放射線療法に対する患者の認容性を増加するための方法を含む、遺伝子療法的方法；並びに

(x) 免疫療法的方法、例えば免疫チェックポイントを阻害する方法、例えば、抗 *CTLA 4* 抗体イピリムマブ (*Yervoy* (登録商標)、抗 *CTLA 4* 抗体 (*MEDI - 1123*)、抗 *PD 1* 抗体 (*BMS - 936558*、または *MK 3475*)、または抗 *PD L 1* 抗体 (*BMS - 936559*) 等；免疫応答を刺激する方法、例えば抗 *CD 40* 抗体 (*HCD - 122*)、抗 *OX - 40* 抗体、または抗 *4 - 1 BB* 抗体 (*BMS - 663513* または *PF - 05082566*)；アポトーシスを誘導する方法、例えば抗 *TRAIL* 抗体 (*AMG - 951*)、抗 *TRAIL - R 1* 抗体 (*HGS - ETR 1*)、または抗 *TRAIL - R 2* 抗体 (*AMG - 655*)；患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるための *ex vivo* および *in vivo* 方法、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインでのトランスフェクション；*T* 細胞アネルギーを低下させるための方法、トランスフェクト免疫細胞 (例えばサイトカイントランスフェクト樹状細胞) を使用する方法、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用する方法、および抗イディオタイプ抗体を使用した方法、免疫抑制細胞 (例えば、制御性 *T* 細胞、骨髄由来抑制細胞または *IDO* (インドールアミン 2, 3 - デオキシゲナーゼ) 発現樹状細胞) の機能を減少させるための方法、および腫瘍関連抗原由来のタンパク質またはペプチド (例えば *NY - ESO - 1*、*MAGE - 3*、*WT 1* または *Her 2/neu*) からなる癌ワクチンを用いた方法。

#### 【0204】

本発明の別の態様によれば、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つと、癌の併用治療 (*conjoint treatment*) のための本明細書で定義した少なくとも 1 つさらなる抗腫瘍物質とを含有する医薬品を提供する。

#### 【0205】

本発明のこの態様によれば、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つと、癌の併用治療のための本明細書で定義した少なくとも 1 つのさらなる抗腫瘍物質とを含有する医薬品を提供する。

#### 【0206】

本発明のこの態様によれば、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つと、癌の併用治療のための少なくとも 1 つのさらなる抗腫瘍物質とを含有する医薬品を提供する。

#### 【0207】

本発明のこの態様によれば、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つと、上記 (i) ~ (ix) に記載した抗癌剤から選択される少なくとも 1 つの抗癌剤とを含んでなる、癌の処置における使用に適した組み合わせを提供する。

#### 【0208】

本発明のこの態様によれば、本明細書で定義した式 (I) の化合物またはその薬学上許容し得る塩と、上記 (i) ~ (x) に記載したいずれか 1 つの抗癌剤とを含んでなる、癌の処置における使用に適した組み合わせを提供する。

#### 【0209】

したがって、本発明のさらなる態様では、上記 (i) ~ (ix) に記載したものから選択される少なくとも 1 つの抗癌剤と組み合わせ、式 (I) で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも 1 つを提供する。

## 【0210】

したがって、本発明のさらなる態様では、上記(i)～(x)に記載したものから選択される抗癌剤と組み合わせて、式(I)で示される化合物またはその薬学上許容し得る塩を提供する。

## 【0211】

一実施形態では、癌の処置において使用するための、式(I)の化合物または薬学上許容し得るその塩と、ゲムシタビンとの含有する組み合わせを提供する。一実施形態では、癌の処置において使用するための、式(I)の化合物または薬学上許容し得るその塩と、抗CTLA4抗体(Yervoy(登録商標)またはMEDI-1123等)とを含んでなる組み合わせを提供する。

10

## 【0212】

一実施形態では、癌の処置に使用するための、式(I)の化合物または薬学上許容し得るその塩と、抗PDL1抗体(BMS-936559等)とを含んでなる組み合わせを提供する。

## 【0213】

本明細書において、用語「組み合わせ」を用いる場合、同時に、別個にまたは順次に投与することを意味すると理解される。一実施形態では、「組み合わせ」は同時に投与することを意味する。本発明の別の実施形態では、「組み合わせ」は別個に投与することを意味する。

## 【0214】

20

本発明のさらに別の実施形態では、「組み合わせ」は順次に投与することを意味する。順次にまたは別個に投与する場合は、2番目の成分の投与の遅れによってその組み合わせによる有益な効果が失われないようにする。

## 【0215】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、上記(i)～(ix)に記載したものから選択される抗癌剤と組み合わせて、薬学上許容し得る希釈剤または担体とともに含んでなる医薬組成物を提供する。

## 【0216】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩を、上記(i)～(x)に記載したものから選択される抗癌剤と組み合わせて、薬学上許容し得る希釈剤または担体とともに含んでなる医薬組成物を提供する。

30

## 【0217】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つと、上記(i)～(ix)に記載したものから選択される少なくとも1つの抗癌剤とを、薬学上許容し得る少なくとも1つの希釈剤または担体とともに組み合わせて含んでなる、癌の処置において使用するための医薬組成物を提供する。

## 【0218】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩と、上記(i)～(x)に記載したものから選択される抗癌剤とを、薬学上許容し得る少なくとも1つの希釈剤または担体とともに組み合わせて含んでなる、癌の処置において使用するための医薬組成物を提供する。

40

## 【0219】

本発明の別の特徴によれば、温血動物(ヒトなど)における癌において使用するための医薬の製造における、上記(i)～(ix)に記載したものから選択される少なくとも1つの抗癌剤と組み合わせた、式(I)の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用を提供する。

## 【0220】

本発明の別の態様によれば、式(I)の化合物または薬学上許容し得るその塩を、上記(i)～(x)に記載したものから選択される抗癌剤と組み合わせて、薬学上許容し得る

50



希釈剤または担体とともに組み合わせて含んでなる、癌の処置において使用するための医薬組成物を提供する。

【0221】

本発明の別の特徴によれば、温血動物（ヒトなど）における癌の処置において使用するための、上記（i）～（ix）に記載したもののから選択される少なくとも1つの抗癌剤と組み合わせた、式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

【0222】

本発明の別の特徴によれば、温血動物（ヒトなど）における癌の処置において使用するための、上記（i）～（x）に記載したもののから選択される抗癌剤と組み合わせた、式（I）の化合物またはその薬学上許容し得る塩を提供する。

10

【0223】

したがって、本発明のさらなる特徴では、治療上有効量の式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを、上記（i）～（ix）に記載したもののから選択される少なくとも1つの抗癌剤と組み合わせて、温血動物（ヒトなど）に投与することを含んでなる、そのような処置を必要とする該動物において癌を処置する方法を提供する。

【0224】

したがって、本発明のさらなる特徴では、有効量の式（I）の化合物またはその薬学上許容し得る塩を、上記（i）～（x）に記載したもののから選択される抗癌剤と組み合わせて、温血動物（ヒトなど）に投与することを含んでなる、そのような処置を必要とする該動物において癌を処置する方法を提供する。

20

【0225】

本発明のさらなる態様によれば、上記（i）～（ix）に記載したもののから選択される少なくとも1つの抗癌剤と組み合わせて、式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを含んでなるキットを提供する。

【0226】

本発明のさらなる態様によれば、上記（i）～（x）に記載したもののから選択される抗癌剤と組み合わせて、式（I）の化合物またはその薬学上許容し得る塩を含んでなるキットを提供する。

30

【0227】

本発明のさらなる態様によれば、以下を含んでなるキットを提供する：

- a) 式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの第一の単位投与形態；
- b) 上記（i）～（ix）に記載したもののから選択される少なくとも1つの抗癌剤の第二の単位投与形態；および
- c) 該第一および第二の単位投与形態を入れるための容器手段。

本発明のさらなる態様によれば、少なくとも1つのさらなる抗癌剤と組み合わせて、式（I）の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを含んでなるキットを提供する。

40

【0228】

本発明のさらなる態様によれば、以下を含んでなるキットを提供する：

- a) 式（I）の化合物または薬学上許容し得るその塩の第一の単位投与形態；
- b) 上記（i）～（x）に記載したもののから選択される抗癌剤の第二の単位投与形態；および
- c) 該第一および第二の単位投与形態を入れるための容器手段。

【0229】

本発明のさらなる態様によれば、さらなる抗癌剤と組み合わせて、式（I）の化合物またはその薬学上許容し得る塩を含んでなるキットを提供する。

【0230】

50

本発明のさらなる態様によれば、以下を含んでなるキットを提供する：

- a) 式 (I) で示される化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの第一の単位投与形態；
- b) 少なくとも1つの別の抗癌剤の第二の単位投与形態；および
- c) 該第一および第二の単位投与形態を入れるための容器手段。

#### 【0231】

本発明の一態様では、式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つはワクチンアジュバントとして有用であり得る。

#### 【0232】

本発明のさらなる態様として、ワクチンアジュバントとして使用するための、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つを提供する。

#### 【0233】

本発明のさらなる態様として、疾患または状態の処置のためのワクチンの製造における、ワクチンアジュバントとしての、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つの使用を提供する。

#### 【0234】

本発明はさらに、疾患または状態を処置またはそのリスクを減少させる方法であって、治療上有効量のワクチンと、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つとを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる方法を提供する。

#### 【0235】

本発明はさらに、患者におけるワクチンに対する応答を増大する方法であって、治療上有効量のワクチンと、本明細書で定義した式 (I) の化合物およびその薬学上許容し得る塩から選択される少なくとも1つとを、それを必要とする患者に投与することを含んでなる方法を提供する。

#### 【0236】

実験手順 (化学合成および生物学的分析)

以下に記載する実験手順において以下の略語を使用することもある：

「EtOAc」= 酢酸エチル；「min(s)」= 分；「THF」= テトラヒドロフラン；「DMF」= N, N - ジメチルホルムアミド；「NaH」= 水素化ナトリウム；「M」= mol/L；「h」= 時間；「アミノシリカゲル」= アミノプロピルで表面を修飾したシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (アミノプロピルで表面を修飾したシリカゲルを充填した、HiFlash Column amino 40  $\mu$ M 60 A; Cat. No. W091、W092またはW093、山善株式会社より購入)；「DMSO」= ジメチルスルホキシド；「Mes」= メシチレニル；「Ms」= メタンスルホニル；「sat.」= 飽和水溶液；「RT」= 室温；「LC-MS」= 液体クロマトグラフィー質量分析法；「m/z」= 測定された質量と電荷の比；「M」= モル濃度；「EtOH」= エタノール。プロトン核磁気共鳴データ ( $^1\text{H}$  NMR) は、特に記載しない限り、重水素化 DMSO を用いて 300 ~ 500 MHz にて得た。 $^1\text{H}$  NMR について用いた略号は以下のとおり：「s」= シングレット、  
「d」= ダブルレット、「t」= トリプレット、「q」= カルテット、「m」= マルチプレット、「dd」= ダブルダブルレット、「brs」= ブロードシングレット、「dt」= ダブルトリプレット、「td」= トリプルダブルレットなど。

#### 【0237】

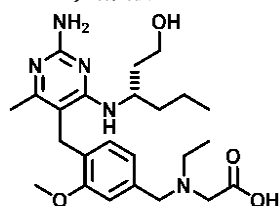
分取逆相 HPLC (「RPHPLC」) は Phenomenex Gemini (登録商標) C18 5  $\mu$ m カラムを用い、溶出液として 0.1%  $\text{NH}_3$  水溶液中  $\text{CH}_3\text{CN}$  を用いて行った。220 nm また 254 nm 等の波長にて紫外分光法により検出しフラクションを集めた。

#### 【実施例】

#### 【0238】

実施例 1 :

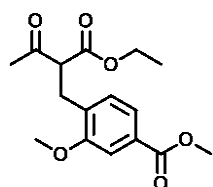
(S) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸



10

標題の化合物を以下に記載するとおり製造した :

( i ) メチル 3 - メトキシ - 4 - ( 2 - ( メトキシカルボニル ) - 3 - オキソブチル ) ベンゾエート

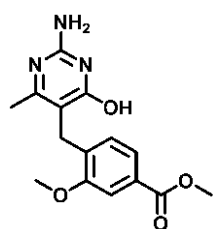


NaH ( ミネラルオイル中 60 %、1.5 g ) を、0 にて、THF ( 60 mL ) 中のアセト酢酸エチル ( 4.4 mL ) の溶液に一度に加えた。次いで、混合物を 10 分間攪拌した。その後、THF ( 40 mL ) 中のメチル 4 - ( プロモメチル ) - 3 - メトキシベンゾエート ( 7.5 g ) の溶液を加え、混合物を 70 に温め、15 時間攪拌した。次いで、混合物を氷水 ( 300 mL ) に注ぎ 30 分間攪拌した。得られた水性混合物を EtOAc で抽出した。有機の抽出物を集め、乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。同じ規模でこの反応を繰り返した。2 バッチ分の粗製物を集め、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 ( 1.5 g ) を無色の油として得た ;  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) = 7.48 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.24 (1H, d), 4.05 (2H, q), 3.95 (1H, dd), 3.86 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.10 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 2.17 (3H, s), 1.09 (3H, t) .

20

【 0 2 3 9 】

( i i ) メチル 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンゾエート

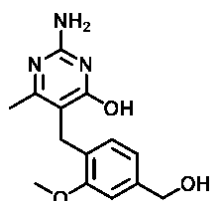


炭酸グアニジン ( 7.2 g ) を、EtOH ( 60 mL ) 中のステップ ( i ) の生成物 ( 9.0 g ) の溶液に加えた後、混合物を 80 に 15 時間加熱した。冷却後、得られた固体を濾過により集めた。次いで、この固体を水に懸濁し、濾過により集めた。次いで、この固体を EtOAc で洗浄し、乾燥して副題の化合物 ( 5.8 g ) を無色の固体として得、これをさらに精製することなく用いた ;  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $d_6$ -DMSO ) = 10.78 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.45 (1H, s), 6.98 (1H, d), 6.42 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.61 (2H, s), 1.93 (3H, s) ; LC-MS: m/z 304.

40

【 0 2 4 0 】

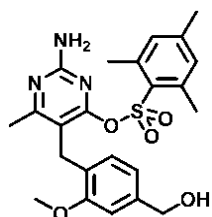
( i i i ) 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - オール



水素化トリエチルホウ素リチウム (93 mL) を、5 分間かけて、THF (25 mL) 中のステップ (i i) の生成物 (5.0 g) の溶液に加え、反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。水 (60 mL) および 2 M 塩酸 (40 mL) を混合物に加えた。有機溶媒を除去した。2 M 塩酸 (16 mL) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。沈殿を濾過により集め、水で洗浄し、50 にて減圧乾燥して副題の化合物 (4.7 g) を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) ; 10.76 (1H, br s), 6.89 (1H, s), 6.77-6.70 (2H, m), 6.30 (2H, br s), 5.10 (1H, t), 4.42 (2H, d), 3.79 (3H, s), 3.51 (2H, s), 1.91 (3H, s).

【0241】

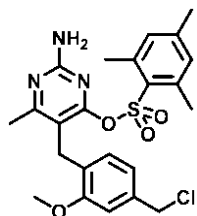
(i v) 2 - アミノ - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシベンジル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート



2 - メシチレンスルホニルクロリド (7.2 g) を、THF (200 mL) 中の、ジイソプロピルエチルアミン (5.5 mL) とステップ (i i i) の生成物 (6.1 g) の懸濁液に加え、混合物を攪拌しながら 12 時間還流した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、副題の化合物 (8.6 g) を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 6.92 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.77 (2H, s), 4.67 (2H, br s), 4.64 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.81 (2H, s), 2.57 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.81 (1H, t).

【0242】

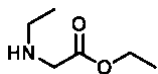
(v) 2 - アミノ - 5 - (4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンジル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート



メタンスルホニルクロリド (1.4 mL) を、THF (45 mL) 中の、塩化リチウム (0.74 g) とステップ (i v) の生成物 (4.0 g) の混合物に加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を淡黄色の油として得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 6.91 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.81-6.74 (2H, m), 4.69 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (2H, s), 2.54 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.24 (3H, s).

【0243】

(vi) エチル 2 - (エチルアミノ) アセテート

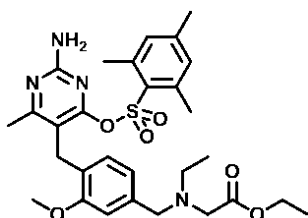


硫酸 ( 3 m L ) を E t O H ( 1 5 m L ) 中の N - エチルグリシン ( 2 . 0 g ) の溶液に加え、混合物を攪拌しながら 9 時間還流した。混合物を室温に冷却し、5 M 水酸化ナトリウムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。溶液を E t O A c で抽出し、集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。副題の化合物 ( 1 . 4 g ) を淡黄色の油として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 4.17(2H, q), 3.38(2H, s), 2.63(2H, q), 1.25(3H, t), 1.10(3H, t) .

【 0 2 4 4 】

( v i i ) エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) アセテート

10



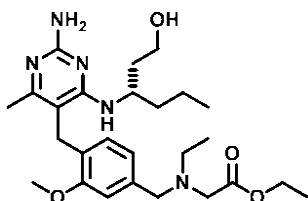
ステップ ( v i ) の生成物 ( 3 9 0 m g ) を、アセトニトリル ( 5 m L ) 中の、炭酸カリウム ( 4 1 0 m g ) 、ヨウ化カリウム ( 4 9 m g ) およびステップ ( v ) の粗製物の混合物に加えた。混合物を 7 0 にて 4 時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 ( 4 9 0 m g ) をアモルファス状の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ; 6.91(2H, s), 6.87(1H, s), 6.72(2H, s), 4.65(2H, br s), 4.14(2H, q), 3.82-3.79(5H, m), 3.70(2H, s), 3.28(2H, s), 2.67(2H, q), 2.56(6H, s), 2.28(3H, s), 2.23(3H, s), 1.25(3H, t), 1.07(3H, t) .

20

【 0 2 4 5 】

( v i i i ) ( S ) - エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) アセテート

30

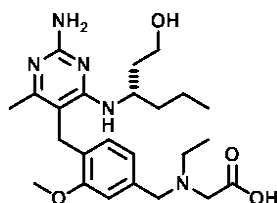


トリフルオロ酢酸 ( 0 . 0 6 6 m L ) を、プロピオニトリル ( 5 m L ) 中の、( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 3 0 0 m g ) およびステップ ( v i i ) の生成物 ( 4 9 0 m g ) の混合物に加えた。混合物を 1 2 0 に 1 6 時間加熱し、室温に冷却した。溶媒を留去した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 ( 3 3 0 m g ) を無色のゴム状物質として得た ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ; 6.94(1H, s), 6.88(1H, d), 6.79(1H, d), 4.66(1H, d), 4.58(2H, br s), 4.13(2H, q), 4.11-4.06(1H, m), 3.88(3H, s), 3.70(2H, s), 3.66(2H, s), 3.42(1H, ddd), 3.28-3.20(3H, m), 2.65(2H, q), 2.34(3H, s), 1.82-1.74(1H, m), 1.45-1.33(1H, m), 1.26-1.21(5H, m), 1.07-1.02(5H, m), 0.73(3H, t) .

40

【 0 2 4 6 】

( i x ) ( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸

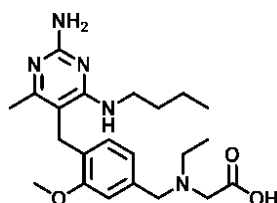


3 M水酸化ナトリウム ( 1 m L ) を、メタノール ( 3 m L ) 中の、ステップ ( v i i i ) の生成物 ( 3 1 0 m g ) の溶液に加えた。溶媒を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を 4 M塩酸 ( 1 m L ) で中和し、クロロホルム / E t O H ( 3 / 1 ) で抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮し、副題の化合物 ( 3 0 0 m g ) をアモルファス状の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(DMSO) ; 7.00(1H, s), 6.79(1H, d), 6.72(1H, d), 5.87(2H, br s), 5.63(1H, d), 4.20-4.14(1H, m), 3.83(3H, s), 3.76(2H, s), 3.60(2H, s), 3.27(2H, q), 3.13(2H, s), 2.66(2H, q), 2.02(3H, s), 1.60-1.51(1H, m), 1.45-1.31(3H, m), 1.13-1.06(2H, m), 1.00(3H, t), 0.75(3H, t).

【 0 2 4 7 】

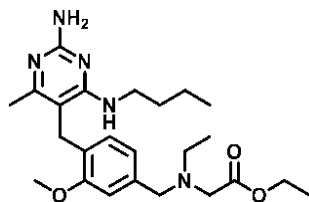
実施例 2 :

2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ブチルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した :

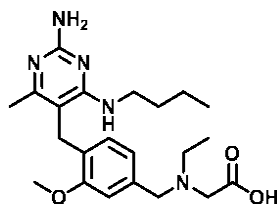
( i ) エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ブチルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシ - ベンジル ) ( エチル ) アミノ ) アセテート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i i ) の方法により、実施例 1 ステップ ( v i i ) の生成物 ( 1 5 0 m g ) および 1 - ブチルアミン ( 5 6 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 7 7 m g ) を黄色の油状物として得た；<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) ; 6.94(1H, s), 6.86(1H, d), 6.77(1H, d), 4.84(1H, t), 4.55(2H, br s), 4.13(2H, q), 3.88(3H, s), 3.70(2H, s), 3.64(2H, s), 3.30-3.23(4H, m), 2.66(2H, q), 2.30(3H, s), 1.43-1.34(2H, m), 1.24(3H, t), 1.19-1.12(2H, m), 1.06(3H, t), 0.83(3H, t).

【 0 2 4 8 】

( i i ) 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ブチルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) 酢酸



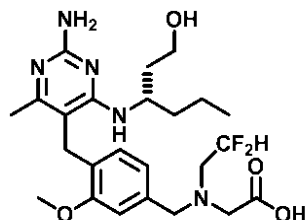
副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i ) の生成物 ( 7 1 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 7 4 m g ) をクリーム色の固体として得た；<sup>1</sup>H N

MR(DMSO); 7.00(1H, s), 6.77(1H, d), 6.65(1H, d), 6.09(1H, t), 5.85(2H, br s), 3.83(3H, s), 3.76(2H, s), 3.58(2H, s), 3.22(2H, dt), 3.15(2H, s), 2.66(2H, q), 1.96(3H, s), 1.44-1.34(2H, m), 1.23-1.10(2H, m), 1.00(3H, t), 0.81(3H, t).

【 0 2 4 9 】

実施例 3 :

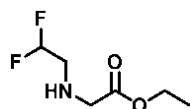
( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸



10

標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した :

( i ) エチル 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチルアミノ ) アセテート



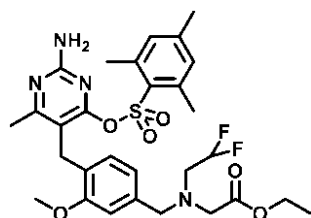
20

2 , 2 - ジフルオロエチルアミン ( 4 . 0 g ) を、アセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 中の、プロモ酢酸エチル ( 5 . 4 m L )、ヨウ化カリウム ( 0 . 8 2 g ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 9 . 8 m L ) の懸濁液に加え、混合物を室温で 2 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、副題の化合物 ( 7 . 0 g ) を無色の油状物として得た ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 5.82(1H, t), 4.18(2H, q), 3.46(2H, s), 3.00(2H, dt), 1.26(3H, t).

【 0 2 5 0 】

( i i ) エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) アセテート

30

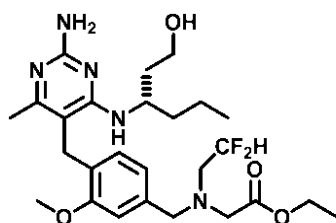


副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) の生成物 ( 4 9 0 m g ) および実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 4 7 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 5 2 0 m g ) をアモルファス状の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.91(2H, s), 6.83(1H, s), 6.76-6.72(2H, m), 5.75(1H, tt), 4.65(2H, br s), 4.10(2H, q), 3.85(2H, s), 3.79(5H, s), 3.11-3.01(4H, m), 2.55(6H, s), 2.29(3H, s), 2.24(3H, s), 1.25(3H, t).

40

【 0 2 5 1 】

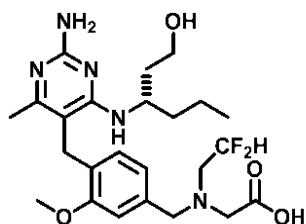
( i i i ) ( S ) - エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i i ) の方法により、ステップ ( i i ) の生成物 ( 5 2 0 m g ) および ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 3 0 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 3 4 0 m g ) を無色のゴム状物質として得た；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)；6.90-6.88(2H, m), 6.78(1H, d), 5.73(1H, tt), 4.60(1H, d), 4.55(2H, br s), 4.15(2H, q), 4.11-4.03(1H, m), 3.88(3H, s), 3.85(2H, s), 3.66(2H, s), 3.47-3.37(3H, m), 3.25(1H, ddd), 3.04(2H, dt), 2.33(3H, s), 1.83-1.73(1H, m), 1.51-1.32(3H, m), 1.25(3H, t), 1.06-0.99(2H, m), 0.73(3H, t).

【 0 2 5 2 】

( i v ) ( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸

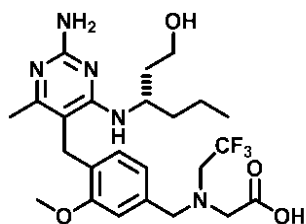


副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i i i ) の生成物 ( 3 3 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 3 3 0 m g ) をアモルファス状の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(DMSO)；6.94(1H, s), 6.76-6.70(2H, m), 6.40(2H, br s), 6.02(1H, tt), 5.93(1H, d), 4.24-4.17(1H, m), 3.82(5H, s), 3.60(2H, s), 3.31-3.25(4H, m), 3.03(2H, dt), 2.02(3H, s), 1.60-1.54(1H, m), 1.48-1.43(1H, m), 1.38-1.32(2H, m), 1.12-1.03(2H, m), 0.75(3H, t).

【 0 2 5 3 】

実施例 4 :

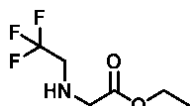
( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

( i ) エチル 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) アセテート

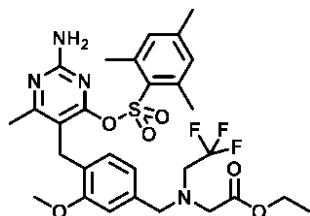




2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン ( 2 . 0 g ) を、ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 3 m L ) 中の、プロモ酢酸エチル ( 2 . 3 m L ) およびヨウ化カリウム ( 0 . 3 4 g ) の懸濁液に加え、混合物を室温で 5 . 5 時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル ( 3 0 m L ) で希釈し、室温で 3 0 分間攪拌した。この懸濁液を濾過し、減圧下で濃縮した。副題の化合物 ( 2 . 6 g ) を黄色の油状物として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 4.19 (2H, q), 3.50 (2H, s), 3.22 (2H, q), 1.26 (3H, t).

【 0 2 5 4 】

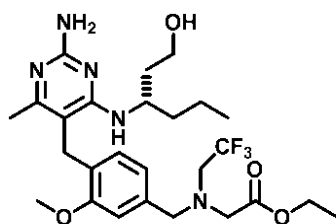
( i i ) エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) の生成物 ( 1 9 0 m g ) および実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 5 0 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 3 6 0 m g ) を黄色の油状物として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.91 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.76-6.68 (2H, m), 4.67 (2H, br s), 4.15 (2H, q), 3.95 (2H, s), 3.79 (5H, s), 3.45 (2H, s), 3.35 (2H, q), 2.53 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.04 (3H, t).

【 0 2 5 5 】

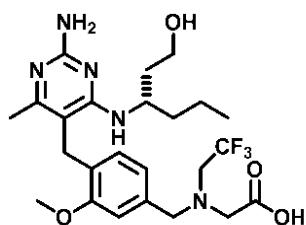
( i i i ) ( S ) - エチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i i ) の方法により、ステップ ( i i ) の生成物 ( 6 1 m g ) および ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 3 4 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 2 4 m g ) を淡黄色のゴム状物質として得た ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ); 6.93 (1H, s), 6.89 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.62-4.59 (3H, m), 4.15 (2H, q), 4.10-4.04 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.44 (2H, s), 3.37-3.20 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.82-1.69 (1H, m), 1.42-1.32 (3H, m), 1.24 (3H, t), 1.09-0.98 (2H, m), 0.73 (3H, t).

【 0 2 5 6 】

( i v ) ( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸

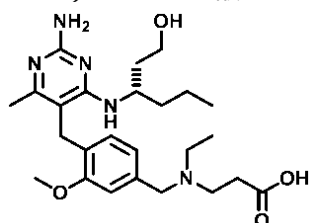


副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i i i ) の生成物 ( 2 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 2 0 m g ) を淡黄色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(DMSO)；6.90(1H, s), 6.71(2H, s), 5.79(2H, br s), 5.52(1H, d), 4.17-4.10(1H, m), 3.87(2H, s), 3.81(3H, s), 3.58(2H, s), 3.54-3.44(2H, m), 3.23- 3.17(2H, m), 2.95(2H, s), 2.03(3H, s), 1.59-1.50(1H, m), 1.45-1.23(3H, m), 1.14-1.05(2H, m), 0.76(3H, t).

【 0 2 5 7 】

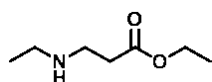
実施例 5：

( S ) - 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) プロパン酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

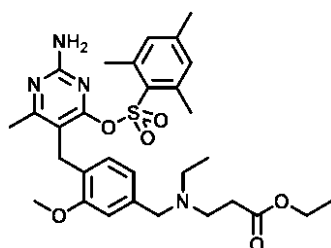
( i ) エチル 3 - ( エチルアミノ ) プロパノエート



E t O H ( 3 0 m L ) 中の、エチルアミン ( 水中 7 0 % 、 5 . 8 m L ) の溶液を、0 にて E t O H ( 2 0 m L ) 中のアクリル酸エチル ( 2 . 0 g ) の懸濁液に加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 ( 2 . 4 g ) を淡黄色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)；4.13(2H, q), 2.88(2H, t), 2.66(2H, q), 2.52(2H, t), 1.24(2H, t), 1.11(3H, t).

【 0 2 5 8 】

( i i ) エチル 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) プロパノエート

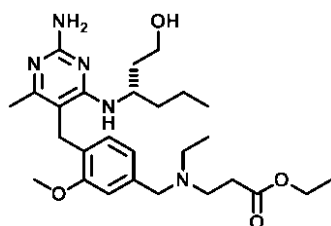


副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) および実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 3 . 1 g ) から合成した。副題の化合物 ( 2 . 7 g ) を黄色のゴム状物質として得た；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)；6.91(2H, s), 6.82(1H, s), 6.70(

2H, s), 4.65(2H, br s), 4.10(2H, q), 3.82-3.79(5H, m), 3.51(2H, s), 2.79(2H, t), 2.56(6H, s), 2.51-2.45(4H, m), 2.28(3H, s), 2.24(3H, s), 1.21(3H, t), 1.01(3H, t).

【 0 2 5 9 】

( i i i ) ( S ) - エチル 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) プロパノエート



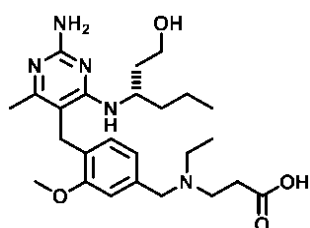
10

副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i i ) の方法により、ステップ ( i i ) の生成物 ( 2 . 7 g ) および ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 1 . 6 g ) から合成した。副題の化合物 ( 6 7 0 m g ) を無色のゴム状物質として得た；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.93(1H, s), 6.86(1H, d), 6.76(1H, d), 4.80-4.65(3H, m), 4.09(2H, q), 3.88(3H, s), 3.65(2H, s), 3.50(2H, s), 3.42-3.37(1H, m), 3.24(1H, ddd), 2.77(2H, t), 2.46-2.41(4H, m), 2.02(3H, s), 1.82-1.72(1H, m), 1.42-1.29(1H, m), 1.26-1.19(5H, m), 1.07-0.96(5H, m), 0.74(3H, t).

20

【 0 2 6 0 】

( i v ) ( S ) - 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( エチル ) アミノ ) プロパン酸



30

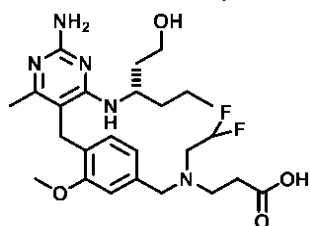
副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i i i ) の生成物 ( 6 7 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 6 4 0 m g ) を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(DMSO); 6.97(1H, s), 6.79-6.70(4H, m), 6.56-6.51(1H, m), 4.31-4.23(1H, m), 3.83(3H, s), 3.64(2H, s), 3.57(2H, s), 3.33-3.26(4H, m), 2.70(2H, t), 2.36(2H, t), 2.07(3H, s), 1.60-1.49(2H, m), 1.42-1.34(2H, m), 1.13-1.04(2H, m), 0.96(3H, t), 0.76(3H, t).

【 0 2 6 1 】

実施例 6 :

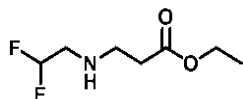
( S ) - 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) プロパン酸

40



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

( i ) エチル 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチルアミノ ) プロパノエート

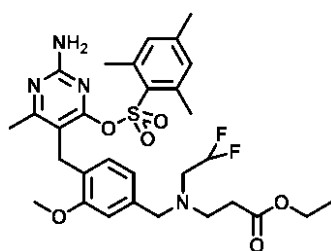


2, 2 - ジフルオロエチルアミン ( 0 . 5 0 g ) を、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 2 m L ) 中の、エチル 3 - プロモプロパノエート ( 1 . 1 g ) およびヨウ化カリウム ( 0 . 1 0 g ) の懸濁液に加え、混合物を 1 0 0 にて 3 . 5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、副題の化合物 ( 0 . 6 9 g ) を淡黄色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 5.81 (1H, tt), 4.13 (2H, q), 2.95 (2H, dt), 2.93 (2H, t), 2.48 (2H, t), 1.24 (3H, t) .

10

#### 【 0 2 6 2 】

( i i ) エチル 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) プロパノエート



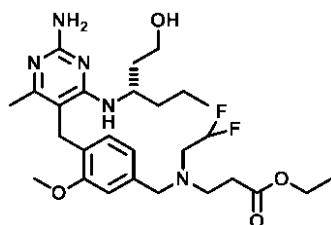
20

副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) および実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 2 6 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 3 1 0 m g ) を淡黄色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 6.91 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.74 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.70 (1H, tt), 4.64 (2H, br s), 4.10 (2H, q), 3.79 (5H, s), 3.65 (2H, s), 2.80 (2H, dt), 2.55 (6H, s), 2.51-2.45 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.24 (3H, t) .

#### 【 0 2 6 3 】

( i i i ) ( S ) - エチル 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) プロパノエート

30

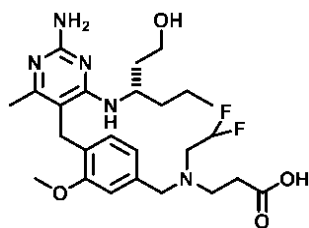


副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i i ) の方法により、ステップ ( i i ) の生成物 ( 1 9 0 m g ) および ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 1 1 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 1 3 0 m g ) を無色のゴム状物質として得た；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ; 6.91 (1H, s), 6.87 (1H, d), 6.79 (1H, d), 5.72 (1H, tt), 5.69 (2H, br s), 4.19-4.15 (2H, m), 4.11 (2H, q), 3.89 (3H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.21 (1H, ddd), 2.90 (2H, t), 2.78 (2H, dt), 2.48-2.43 (5H, m), 1.85-1.74 (1H, m), 1.49-1.37 (1H, m), 1.32-1.17 (5H, t), 1.09-0.99 (2H, m), 0.77 (3H, t) .

40

#### 【 0 2 6 4 】

( i v ) ( S ) - 3 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) プロパン酸



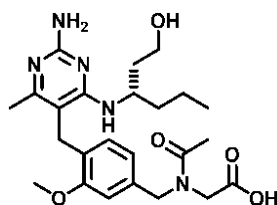
副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i i i ) の生成物 ( 1 2 0 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 8 6 m g ) を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(DMSO) ; 6.95(1H, s), 6.75-6.68(2H, m), 6.01(1H, tt), 5.74(2H, br s), 5.59(1H, d), 4.19-4.12(1H, m), 3.83(3H, s), 3.62(2H, s), 3.58(2H, s), 3.49-3.21(2H, m), 2.79(2H, dt), 2.71(2H, t), 2.19(2H, t), 2.00(3H, s), 1.59-1.50(1H, m), 1.43-1.27(3H, m), 1.16-1.05(2H, m), 0.76(3H, t).

10

【 0 2 6 5 】

実施例 7 :

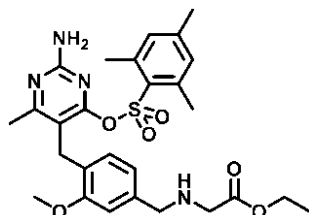
( S ) - 2 - ( N - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) アセトアミド ) 酢酸



20

標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した :

( i ) エチル 2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジルアミノ ) アセテート



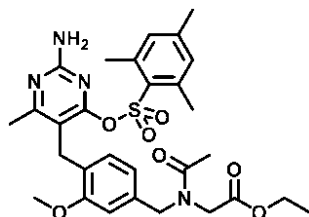
30

副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 1 0 0 m g ) およびグリシンエチルから合成した。副題の化合物 ( 2 3 m g ) をアモルファス状の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 6.92(2H, s), 6.84(1H, s), 6.76-6.70(2H, m), 4.68(2H, br s), 4.18(2H, q), 3.81(3H, s), 3.79(2H, s), 3.77(2H, s), 3.39(2H, s), 2.56(6H, s), 2.28(3H, s), 2.22(3H, s), 1.26(3H, t); LC-MS: m/z = 543.

【 0 2 6 6 】

( i i ) エチル 2 - ( N - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) アセトアミド ) アセテート

40



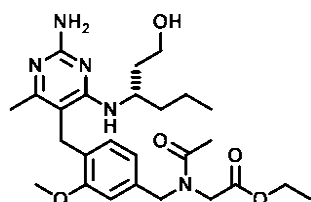
無水酢酸 ( 6 μ L ) を、T H F ( 1 m L ) 中の、ステップ ( i ) の生成物 ( 2 3 m g ) およびトリエチルアミン ( 9 μ L ) の溶液に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合

50

物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。副題の化合物(25mg)を無色のゴム状物質として得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた; LC-MS:  $m/z = 585$ .

## 【0267】

(iii)(S)-エチル 2-(N-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)アセトアミド)アセテート



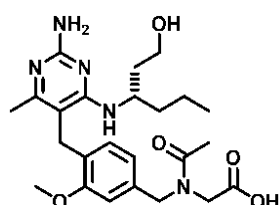
10

副題の化合物を実施例1ステップ(viii)の方法により、ステップ(ii)の生成物(25mg)および(S)-3-アミノヘキサン-1-オール(15mg)から合成した。副題の化合物(5.1mg)を無色のゴム状物質として得た;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.93(1H, d), 6.72-6.67(2H, m), 4.82(2H, br s), 4.65(1H, d), 4.56(2H, s), 4.18-4.08(3H, m), 3.99(2H, s), 3.88(3H, s), 3.65(2H, s), 3.48-3.42(1H, m), 3.32-3.26(1H, m), 2.33(3H, s), 2.17(3H, s), 1.84-1.74(1H, m), 1.46-1.35(1H, m), 1.23(3H, t), 1.16-0.97(4H, m), 0.73(3H, t); LC-MS:  $m/z = 502$ .

20

## 【0268】

(iv)(S)-2-(N-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)アセトアミド)酢酸



30

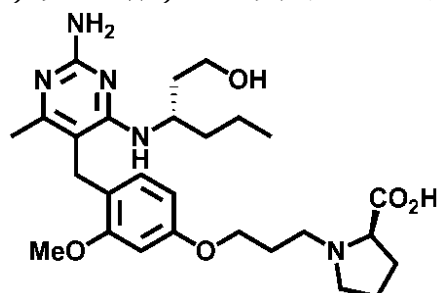
副題の化合物を実施例1ステップ(ix)の方法により、ステップ(ii)の生成物(330mg)から合成した。副題の化合物(330mg)をアモルファス状の固体として得た;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ ; 6.96-6.92(4H, m), 6.81(1H, d), 5.83(1H, d), 4.73(1H, d), 4.50(1H, d), 4.21-4.10(1H, m), 3.88(3H, s), 3.80(2H, s), 3.60(2H, s), 3.21-3.06(2H, m), 2.38(3H, s), 2.14(3H, s), 1.81-1.71(1H, m), 1.43-1.37(1H, m), 1.31-1.09(4H, m), 0.82(3H, t); LC-MS:  $m/z = 474$ .

## 【0269】

実施例8:

(R)-1-(3-(4-(2-アミノ-4-(S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)ピロリジン-2-カルボン酸

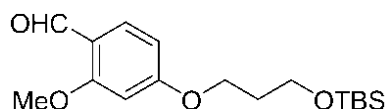
40



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造することができる:

50

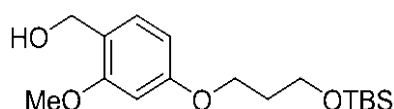
( i ) 4 - [ 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ] - 2 - メトキシベンズアルデヒド



D M F ( 1 0 0 m L ) 中の、4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアルデヒド ( 1 0 . 0 g )、( 3 - プロモプロポキシ ) - t e r t - ブチルジメチルシラン ( 2 5 . 0 g ) および炭酸カリウム ( 1 3 . 6 g ) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出し、集めた有機溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / E t O A c で溶出 ) で精製して副題の化合物 2 1 . 3 g を黄色の油状物として得た [ ( 3 - プロモプロポキシ ) - t e r t - ブチルジメチルシランとの混合物として ]。

【 0 2 7 0 】

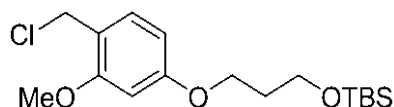
( i i ) { 4 - [ 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ] - 2 - メトキシフェニル } メタノール



ホウ素化水素ナトリウム ( 1 . 2 4 g ) を、T H F ( 1 0 0 m L ) およびメタノール ( 1 5 m L ) 中のステップ ( i ) の生成物 ( 2 1 . 3 g ) の溶液に加え、室温にて 2 . 5 時間攪拌した。混合物を水およびブラインで希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機溶液を乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / E t O A c で溶出 ) で精製して副題の化合物 ( 1 8 . 5 g ) を無色の油として得た ;  $^1\text{H}$  NMR: 7.14(1H, d), 6.42-6.48(2H, m), 4.61(2H, d), 4.06(2H, t), 3.84(3H, s), 3.80(2H, t), 2.15(1H, t), 1.94-2.02(2H, m), 0.89(9H, s), 0.04(6H, s)。

【 0 2 7 1 】

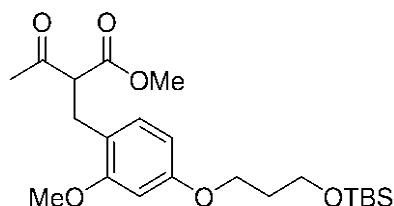
( i i i ) t e r t - ブチル { 3 - [ 4 - ( クロロメチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ] プロポキシ } ジメチルシラン



メタンスルホニルクロリド ( 4 . 0 2 m L ) を、室温にて T H F ( 1 0 5 m L ) 中の、ステップ ( i i ) の生成物 ( 8 . 4 7 g )、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 3 . 4 m L ) および塩化リチウム ( 3 . 2 9 g ) の混合物に加え、4 0 分間攪拌した。混合物を水およびブラインで希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して副題の化合物 1 0 . 0 g を黄色の油状物として得た ;  $^1\text{H}$  NMR: 7.23(1H, d), 6.44-6.49(2H, m), 4.63(2H, s), 4.06(2H, t), 3.85(3H, s), 3.79(2H, t), 1.94-.02(2H, m), 0.89(9H, s), 0.04(6H, s)。

【 0 2 7 2 】

( i v ) メチル 2 - { 4 - [ 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ] - 2 - メトキシベンジル } - 3 - オキソブタノエート



メチルアセトアセテート ( 4 . 1 8 m L ) を、0 にて D M F ( 6 0 m L ) 中の、N a H ( 油中 5 5 % 分散、1 . 7 0 g ) の懸濁液に加え、室温にて 0 . 5 時間攪拌した。D M F ( 6 0 m L ) 中の、ステップ ( i i i ) の生成物 ( 1 0 . 0 g ) およびヨウ化カリウム

10

20

30

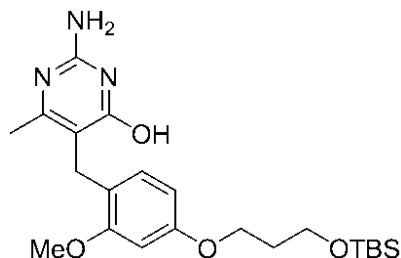
40

50

( 4 . 7 3 g ) をこの混合物に加え、 8 0 にて 6 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して副題の化合物 9 . 9 8 g を黄色の油状物として得た；<sup>1</sup>H NMR: 6.99(1H, d), 6.42(1H, d), 6.37(1H, dd), 4.02(2H, t), 3.89(1H, t), 3.80(3H, s), 3.79(2H, t), 3.67(3H, s), 2.99-3.14(2H, m), 2.17(3H, s), 1.92-2.00(2H, m), 0.88(9H, s), 0.04(6H, s) .

【 0 2 7 3 】

( v ) 2 - アミノ - 5 - { 4 - [ 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ] - 2 - メトキシベンジル } - 6 - メチルピリミジン - 4 - オール



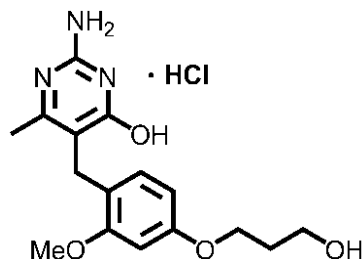
10

炭酸グアニジン ( 6 . 4 0 g ) を、メタノール ( 1 1 6 m L ) 中の、ステップ ( i v ) の生成物 ( 1 1 . 6 g ) の溶液に加え、 7 5 に 8 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を E t O A c ( 5 0 m L ) および水 ( 5 0 m L ) で希釈し、 5 . 5 時間攪拌した。沈殿を集め、水および E t O A c で洗浄して副題の化合物 7 . 4 9 g を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR: (d<sup>6</sup>-DMSO) 10.75(1H, br s), 6.71(1H, d), 6.48(1H, d), 6.36(1H, dd), 6.30(2H, br s), 3.97(2H, t), 3.77(3H, s), 3.73(2H, t), 3.45(2H, s), 1.92(3H, s), 1.82-1.90(2H, m), 0.85(9H, s), 0.02(6H, s) .

20

【 0 2 7 4 】

( v i ) 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ ) - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - オール 塩酸塩



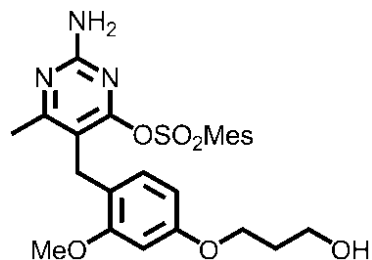
30

濃塩酸 ( 2 . 5 m L ) を、室温にてメタノール ( 4 3 m L ) 中の、ステップ ( v ) の生成物 ( 4 . 3 3 g ) に滴加し、 1 4 時間攪拌した。混合物を濃縮しメタノールで希釈した。沈殿を濾過により集め、メタノールで洗浄し、乾燥して副題の化合物 2 . 8 7 g を白色の固体として得、これをさらに精製することなく用いた；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 12.59(2H, brs), 8.05(2H, s), 6.89(1H, d), 6.51(1H, d), 6.36(1H, dd), 3.97(2H, t), 3.52(2H, t), 3.46(2H, s), 2.13(3H, s), 1.78-1.86(2H, m); LC-MS: m/z 320 .

【 0 2 7 5 】

( v i i ) 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ ) - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホネート

40



2 - メシチレンスルホニルクロリド ( 2 . 7 g ) を、T H F ( 2 0 0 m L ) 中の、ジイ

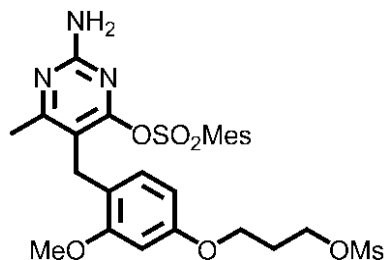
50



ソプロピルエチルアミン ( 4 . 6 m L ) およびステップ ( v i ) の生成物 ( 2 . 9 g ) の懸濁液に加え、混合物を攪拌しながら 1 8 時間還流した。得られた混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 ( 3 . 6 g ) を白色の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.92(2H, s), 6.71(1H, d), 6.40(1H, d), 6.32(1H, dd), 4.70(2H, br s), 4.07(2H, t), 3.88-3.82(2H, m), 3.76(3H, s), 3.73(2H, s), 2.57(6H, s), 2.29(3H, s), 2.24(3H, s), 2.06-1.98(2H, m); LC-MS: m/z 502.

【 0 2 7 6 】

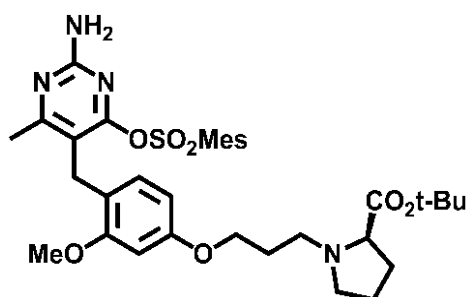
( v i i i ) 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - ( メチルスルホニルオキシ ) プロポキシ ) ベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホネート



メタンスルホニルクロリド ( 0 . 2 9 3 m L ) を、T H F ( 9 . 5 m L ) 中の、ジソプロピルエチルアミン ( 0 . 9 8 8 m L ) およびステップ ( v i i ) の生成物 ( 0 . 9 5 g ) の溶液に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水で希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を淡黄色の油として得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.93(2H, s), 6.73(1H, d), 6.39(1H, d), 6.31(1H, dd), 4.76(2H, br s), 4.43(2H, t), 4.03(2H, t), 3.77(3H, s), 3.73(2H, s), 2.98(3H, s), 2.57(6H, s), 2.29(3H, s), 2.25(3H, s), 2.24-2.16(2H, m); LC-MS: m/z 580.

【 0 2 7 7 】

( i x ) ( R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート



( R ) - t e r t - ブチル ピロリジン - 2 - カルボキシレート ( 4 8 5 m g ) を、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 0 m L ) 中の、炭酸カリウム ( 3 9 3 m g )、ヨウ化カリウム ( 3 1 m g ) およびステップ ( v i i i ) の粗製物の混合物に加えた。混合物を 7 0 °C にて 1 6 時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 ( 9 7 5 m g ) を白色アモルファス状の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.92(2H, s), 6.67(1H, d), 6.39(1H, d), 6.30(1H, dd), 4.64(2H, br s), 4.03-3.90(2H, m), 3.76(3H, s), 3.73(2H, s), 3.20-3.00(2H, m), 2.96-2.80(1H, m), 2.66-2.50(1H, m), 2.57(6H, s), 2.46-2.30(1H, m), 2.28(3H, s), 2.22(3H, s), 2.21-1.74(6H, m), 1.43(9H, s); LC-MS: m/z 655.

【 0 2 7 8 】

10

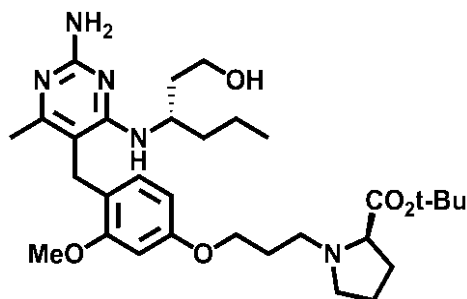
20

30

40

50

(x)(R)-tert-ブチル 1-(3-(4-(2-アミノ-4-((S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)ピロリジン-2-カルボキシレート



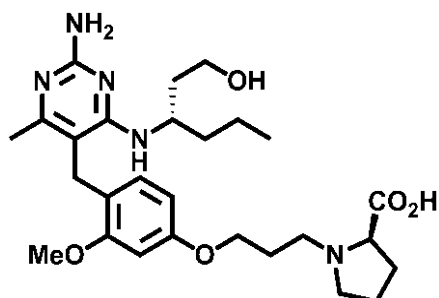
10

トリフルオロ酢酸(0.091 mL)を、プロピオニトリル(8 mL)中の、(S)-3-アミノヘキサン-1-オール(416 mg)およびステップ(i x)の生成物(775 mg)の混合物に加えた。混合物を120℃に16時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物(520 mg)を白色のゴム状物質として得た; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 6.38(1H, dd), 4.80(2H, br s), 4.13-4.03(1H, m), 4.03-3.90(2H, m), 3.84(3H, s), 3.59(2H, s), 3.49-3.37(1H, m), 3.34-3.22(1H, m), 3.18-3.08(1H, m), 3.08-3.00(1H, m), 2.91-2.80(1H, m), 2.62-2.49(1H, m), 2.41-2.30(1H, m), 2.35(3H, s), 2.10-1.70(8H, m), 1.44-1.34(1H, m), 1.42(9H, s), 1.28-0.89(4H, m), 0.75(3H, t); LC-MS: m/z 573.

20

#### 【0279】

(xi)(R)-1-(3-(4-(2-アミノ-4-((S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)ピロリジン-2-カルボン酸



30

トリフルオロ酢酸(6 mL)をステップ(x)の生成物(505 mg)に加え、混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、1 M水酸化ナトリウム(20 mL)およびメタノール(10 mL)を残留物に加え、混合物をメタノール中30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、クロロホルムで洗浄した。水層を6 M塩酸および飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム/EtOH(3/1)で抽出した。集めた有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロロホルムで希釈し、濾過し、濃縮し、クロロホルム/EtOAcで希釈した。沈殿を濾過により集め、EtOAcで洗浄し、乾燥して副題の化合物450 mgを白色の固体として得た; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.78(1H, d), 6.48(1H, d), 6.38(1H, dd), 5.35-5.20(1H, m), 4.20-3.97(3H, m), 3.86(3H, s), 3.55(2H, s), 3.63-3.47(1H, m), 3.40-3.09(4H, m), 2.91-2.75(1H, m), 2.60-2.45(1H, m), 2.35(3H, s), 2.30-2.02(4H, m), 2.02-1.70(3H, m), 1.50-1.33(1H, m), 1.33-0.95(5H, m), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 516.

40

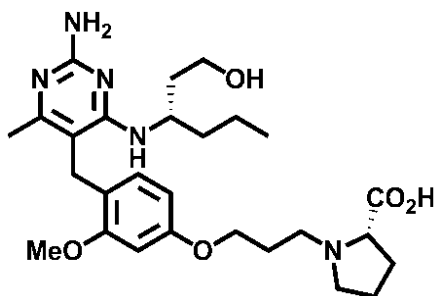
#### 【0280】

実施例9:

(S)-1-(3-(4-(2-アミノ-4-((S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ

50

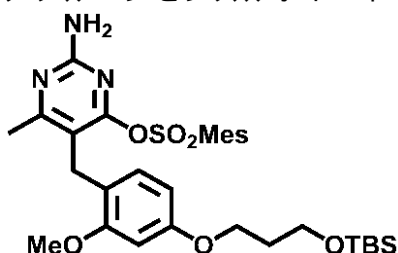
) プロピル) ピロリジン - 2 - カルボン酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造することができる：

10

( i ) 2 - アミノ - 5 - { 4 - [ 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ] - 2 - メトキシベンジル } - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホネート



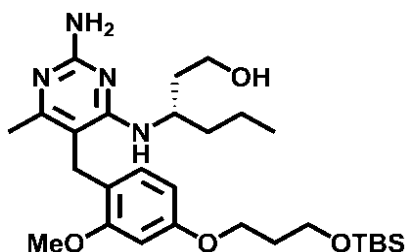
20

2 - メシチレンスルホニルクロリド ( 4 . 9 6 g , 2 2 . 7 m m o l ) を、 T H F ( 6 6 m L ) 中の、 N , N , N ' , N ' - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ( 3 . 7 9 m L , 2 2 . 7 m m o l ) および実施例 8 ステップ ( v ) の生成物 ( 6 . 5 5 g , 1 5 . 1 m m o l ) の溶液に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、 E t O A c で抽出した。集めた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して副題の化合物 8 . 8 7 g を白色の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.93(2H, s), 6.71(1H, d), 6.41(1H, d), 6.33(1H, dd), 4.66(2H, br s), 4.02(2H, t), 3.78(3H, s), 3.77-3.82(2H, m), 3.75(2H, s), 2.59(6H, s), 2.31(3H, s), 2.25(3H, s), 1.93-2.01(2H, m), 0.89(9H, s), 0.05(6H, s); LC-MS: m/z 616.

30

【 0 2 8 1 】

( i i ) ( S ) - 3 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロポキシ ) - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル アミノ ) ヘキサン - 1 - オール



40

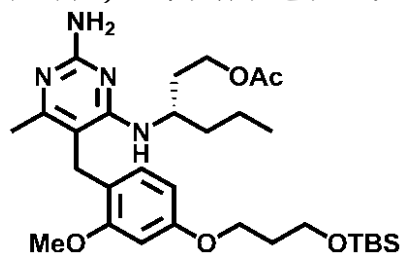
トリフルオロ酢酸 ( 0 . 1 5 4 m L ) を、プロピオニトリル ( 6 m L ) 中の、 ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 5 8 6 m g ) およびステップ ( i ) の生成物 ( 6 1 6 m g ) の混合物に加えた。混合物を 1 2 0 に 2 3 時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、 E t O A c で抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 ( 4 3 0 m g ) を無色の油状物として得た；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.83(1H, d), 6.44(1H, d), 6.39(1H, dd), 4.79(2H, br s), 4.15-4.04(1H, m), 4.00(2H, t), 3.85(3H, s), 3.77(2H, t), 3.60(2H, s), 3.50-3.40(1H, m), 3.33-3.22(1H, m), 2.36(3H, s), 2.00-1.88(2H, m), 1.86-1.71(1H, m), 1.48-1.32(1H, m), 1.30-0.95(4H, m), 0

50

.86(9H, s), 0.75(3H, t), 0.01(6H, s); LC-MS: m/z 534.

【 0 2 8 2 】

( i i i ) ( S ) - 3 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) - 2 - メトキシベンジル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ヘキシルアセテート



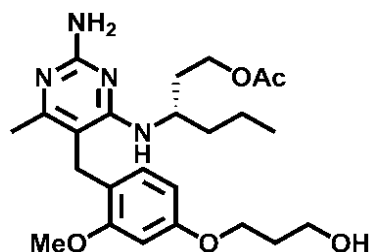
10

4 - ジメチルアミノピリジン (触媒量) を、T H F ( 1 0 m L ) 中の、無水酢酸 ( 0 . 1 6 2 m L ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 6 9 7 m L ) およびステップ ( i i ) の生成物 ( 7 6 0 m g ) の混合物に加えた。混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌後、反応混合物を水および飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を淡黄色の油状物として得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ); 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 6.38(1H, dd), 4.79(2H, br s), 4.25-4.15(1H, m), 3.99(2H, t), 3.96-3.88(2H, m), 3.85(3H, s), 3.76(2H, t), 3.58(2H, s), 2.33(3H, s), 1.97(3H, s), 2.00-1.88(2H, m), 1.86-1.71(1H, m), 1.64-1.50(1H, m), 1.48-1.32(1H, m), 1.30-0.95(3H, m), 0.86(9H, s), 0.76(3H, t), 0.02(6H, s); LC-MS: m/z 576.

20

【 0 2 8 3 】

( i v ) ( S ) - 3 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メトキシベンジル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ヘキシルアセテート



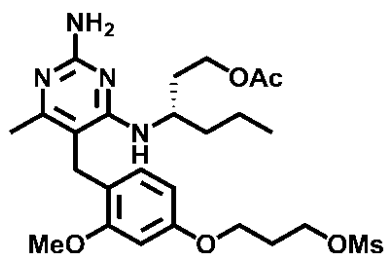
30

フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム ( 5 6 1 m g ) を、T H F ( 1 4 m L ) 中の、ステップ ( i i i ) の生成物の混合物に加えた。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌後、反応混合物を水および飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、E t O A c で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 ( 6 6 0 m g ) を無色の油として得た;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ); 6.82(1H, d), 6.45(1H, d), 6.39(1H, dd), 4.71(2H, br s), 4.23-4.13(1H, m), 4.07(2H, t), 3.85(3H, s), 3.85-3.74(4H, m), 3.58(2H, s), 2.33(3H, s), 2.15(1H, br s), 2.04-1.97(2H, m), 1.97(3H, s), 1.88-1.75(1H, m), 1.60-1.47(1H, m), 1.45-1.32(1H, m), 1.31-1.19(1H, m), 1.17-1.03(2H, m), 0.79(3H, t); LC-MS: m/z 461.

40

【 0 2 8 4 】

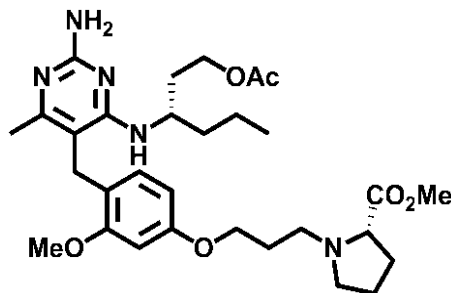
( v ) ( S ) - 3 - ( 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - ( メチルスルホニルオキシ) プロポキシ) ベンジル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ヘキシルアセテート



メタンスルホニルクロリド (0.083 mL) を、THF (10 mL) 中の、ジイソプロピルエチルアミン (0.279 mL) およびステップ (i v) の生成物 (0.246 g) の溶液に加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.042 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、水および飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物 (300 mg) を淡黄色の油として得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた; LC-MS: m/z 539.

【0285】

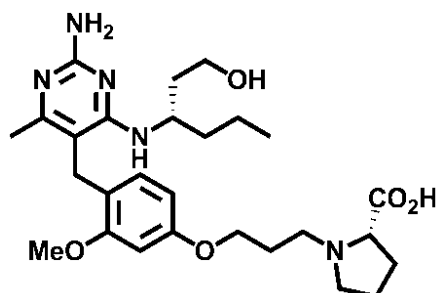
(v i) (S) - メチル 1 - (3 - (4 - ((S) - 1 - アセトキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート



(S) - メチル ピロリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (44 mg) を、アセトニトリル (2 mL) 中の、炭酸カリウム (74 mg)、ヨウ化カリウム (3 mg) およびステップ (v) の粗製物 (75 mg) の混合物に加えた。混合物を70℃にて16時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、水および飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をアミノシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し副題の化合物 (60 mg) を無色の油として得た; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.80(1H, d), 6.44(1H, d), 6.37(1H, dd), 4.85(2H, br s), 4.24-4.15(1H, m), 4.00-3.87(4H, m), 3.85(3H, s), 3.67(3H, s), 3.57(2H, s), 3.22-3.14(2H, m), 2.89-2.78(1H, m), 2.61-2.50(1H, m), 2.42-2.30(1H, m), 2.34(3H, s), 2.16-2.05(1H, s), 1.97(3H, s), 1.97-1.70(6H, m), 1.63-1.49(1H, m), 1.46-1.32(1H, m), 1.29-1.15(1H, m), 1.12-0.98(2H, m), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 572.

【0286】

(v i i) (S) - 1 - (3 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - カルボン酸



1 M水酸化ナトリウム (2 mL) を、メタノール (2 mL) 中の、ステップ (v i) の

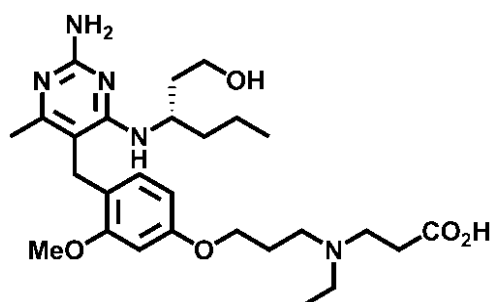
生成物 (60 mg) の溶液に加え、混合物を室温で9時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、クロロホルムで洗浄した。水層を2 M 塩酸で中和し、クロロホルム/EtOH (3/1) で抽出した。集めた有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロロホルムで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して副題の化合物 (48 mg) を白色の固体として得た;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ); 6.79(1H, d), 6.48(1H, d), 6.38(1H, dd), 6.17(1H, br s), 5.24(1H, br s), 4.20-3.97(3H, m), 3.85(3H, s), 3.70-3.58(1H, m), 3.55(2H, s), 3.48-3.34(2H, m), 3.32-3.15(2H, m), 3.05-2.80(1H, m), 2.75-2.55(1H, m), 2.35(3H, s), 2.30-2.07(4H, m), 2.05-1.85(2H, m), 1.85-1.70(1H, m), 1.48-1.34(1H, m), 1.33-0.98(4H, m), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 516.

【0287】

10

実施例 10:

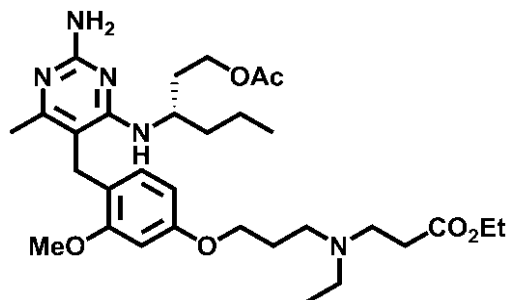
(S)-3-((3-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)プロパン酸



20

標題の化合物を以下に記載するステップにより製造することができる:

(i) (S)-エチル 3-((3-(4-(4-(1-アセトキシヘキサン-3-イルアミノ)-2-アミノ-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)プロパノエート



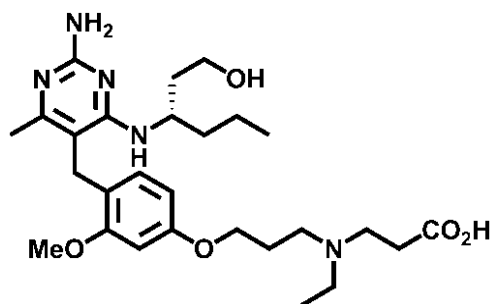
30

副題の化合物を実施例 9 ステップ (vi) の方法により、実施例 9 ステップ (v) の生成物 (75 mg) および実施例 5 ステップ (i) の生成物から合成した。副題の化合物 (60 mg) を淡黄色の油として得た;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.81(1H, d), 6.45(1H, d), 6.37(1H, dd), 4.95(2H, br s), 4.28-4.13(1H, m), 4.09(2H, q), 3.97-3.86(4H, m), 3.86(3H, s), 3.57(2H, s), 2.77(2H, t), 2.56(2H, t), 2.50(2H, q), 2.41(2H, t), 2.35(3H, s), 1.97(3H, s), 1.92-1.70(3H, m), 1.63-1.50(1H, m), 1.46-1.32(1H, m), 1.30-1.15(2H, m), 1.22(3H, t), 1.13-0.95(2H, m), 0.99(3H, t), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 588.

40

【0288】

(ii) (S)-3-((3-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)プロパン酸

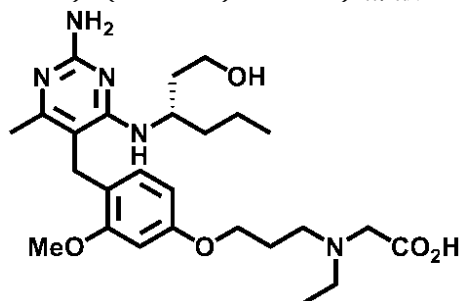


副題の化合物を実施例 9 ステップ (vii) の方法により、ステップ (i) の生成物 (60 mg) から合成した。副題の化合物 (47 mg) を白色のアモルファス状の固体として得た;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 6.37(1H, dd), 5.61(1H, br s), 5.06-4.92(1H, m), 4.18-4.04(1H, m), 3.98(2H, t), 3.86(3H, s), 3.58(2H, s), 3.46-3.36(1H, m), 3.30-3.19(1H, m), 2.94-2.66(6H, m), 2.47(2H, t), 2.35(3H, s), 2.08-1.93(2H, m), 1.85-1.70(1H, m), 1.48-1.35(1H, m), 1.34-1.00(7H, m), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 518.

【0289】

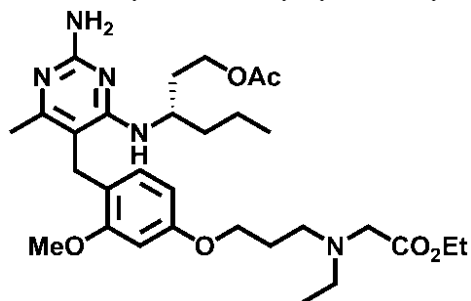
実施例 11:

(S)-2-((3-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)酢酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造することができる:

(i) (S)-エチル 2-((3-(4-(4-(1-アセトキシヘキサン-3-イルアミノ)-2-アミノ-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)アセテート

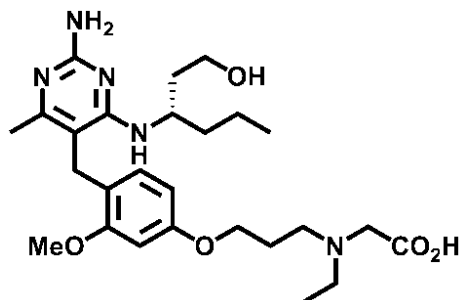


副題の化合物を実施例 9 ステップ (vi) の方法により、実施例 9 ステップ (v) の生成物 (75 mg) および実施例 1 ステップ (vi) の生成物から合成した。副題の化合物 (60 mg) を淡黄色の油として得た;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 6.38(1H, dd), 4.95(2H, br s), 4.28-4.05(3H, m), 4.00-3.85(4H, m), 3.85(3H, s), 3.57(2H, s), 3.32(2H, s), 2.77-2.62(4H, m), 2.36(3H, s), 1.97(3H, s), 1.95-1.72(3H, m), 1.63-1.50(1H, m), 1.48-1.33(1H, m), 1.30-1.15(2H, m), 1.24(3H, t), 1.11-0.98(2H, m), 1.03(3H, t), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 574.

【0290】

(ii) (S)-2-((3-(4-(2-アミノ-4-(1-ヒドロキシヘキサン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシフェノキシ)プロピル)(エチル)アミノ)酢酸

シ) プロピル) (エチル) アミノ) 酢酸

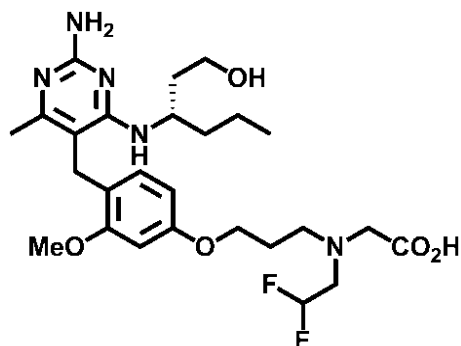


副題の化合物を実施例 9 ステップ (vii) の方法により、ステップ (i) の生成物 (52 mg) から合成した。副題の化合物 (44 mg) を白色のアモルファス状の固体として得た;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.90-6.60(1H, m), 6.79(1H, d), 6.47(1H, d), 6.40(1H, dd), 5.40(1H, d), 4.20-4.07(1H, m), 4.03(2H, t), 3.85(3H, s), 3.55(2H, s), 3.40-3.30(1H, m), 3.32(2H, s), 3.24-3.14(1H, m), 3.02-2.87(4H, m), 2.37(3H, s), 2.10-1.98(2H, m), 1.85-1.70(1H, m), 1.49-1.36(1H, m), 1.34-0.98(7H, m), 0.78(3H, t); LC-MS: m/z 504.

【0291】

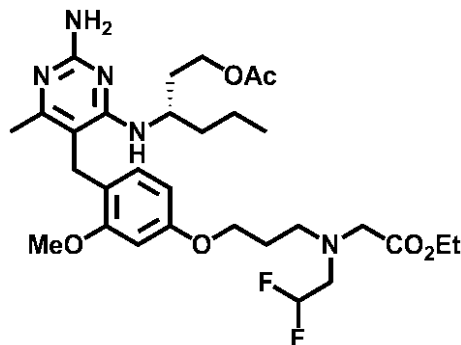
実施例 12:

(S) - 2 - ( (3 - (4 - ( (2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) 酢酸



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造することができる:

(i) (S) - エチル 2 - ( (3 - (4 - ( (4 - (1 - アセトキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) アセテート

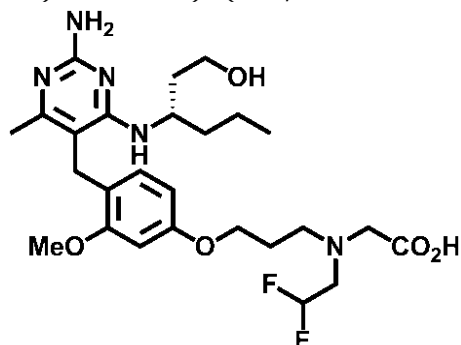


副題の化合物を実施例 9 ステップ (vi) の方法により、実施例 9 ステップ (v) の生成物 (75 mg) および実施例 3 ステップ (i) の生成物 (112 mg) から合成した。副題の化合物 (44 mg) を淡黄色の油として得た;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 6.37(1H, dd), 5.77(1H, tt), 4.97(2H, br s), 4.28-4.09(3H, m), 4.00-3.85(4H, m), 3.86(3H, s), 3.58(2H, s), 3.45(2H, s), 3.11-2.86(4H, m), 2.36(3H, s), 1.97(3H, s), 1.95-1.74(3H, m), 1.63-1.50(1H, m), 1.46-1.33(1H, m), 1.30-1.15(5H, m), 1.12-0.98(2H, m), 0.77(3H, t); LC-MS: m/z 610.



## 【 0 2 9 2 】

( i i ) ( S ) - 2 - ( ( 3 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸



10

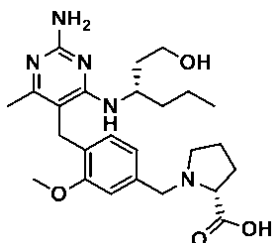
副題の化合物を実施例 9 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) の生成物 ( 4 4 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 3 8 m g ) を白色のアモルファス状の固体として得た；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 6.80(1H, d), 6.48-6.40(2H, m), 5.89(1H, tt), 5.89-5.73(1H, m), 4.28-4.13(1H, m), 4.07-3.97(2H, m), 3.86(3H, s), 3.63-3.56(1H, m), 3.56(2H, s), 3.40-3.30(1H, m), 3.33(2H, s), 3.17-2.85(5H, m), 2.44(3H, s), 1.96-1.85(2H, m), 1.85-1.71(1H, m), 1.52-1.39(1H, m), 1.39-1.00(4H, m), 0.81(3H, t); LC-MS: m/z 540.

20

## 【 0 2 9 3 】

実施例 1 3 :

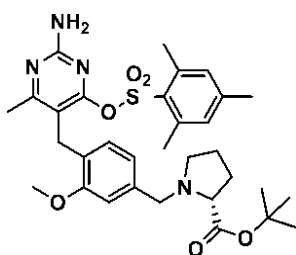
( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸



30

標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

( i ) ( R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( メシチルスルホニルオキシ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート



40

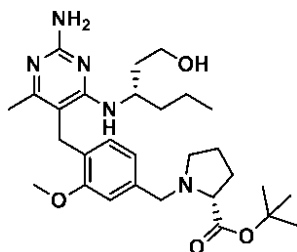
副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 2 0 0 m g ) および ( R ) - t e r t - ブチル ピロリジン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 8 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 2 3 4 m g ) を無色のアモルファス状の固体として得た；LC-MS: m/z 611.

## 【 0 2 9 4 】

( i i ) ( R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3

50

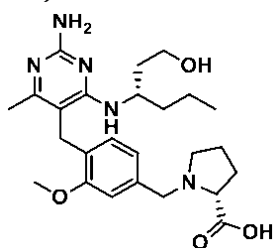
- メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート



副題の化合物を実施例 1 ステップ (vii) の方法により、ステップ (i) の生成物 (234 mg) および (S) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール (X mg) から合成した。副題の化合物 (70 mg) を無色のアモルファス状の固体として得た; LC-MS: m/z 528. 【0295】

10

(iii) (R) - 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - カルボン酸



20

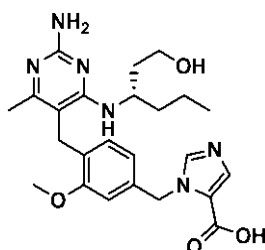
クロロホルム (1.5 mL) 中の、ステップ (ii) (70 mg) の生成物の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、混合物を室温で攪拌した。12 時間後、メタノール (10 mL) を室温で攪拌した。12 時間後、混合物を減圧下で濃縮した。10% 炭酸カリウム水溶液を加え、得られた混合物をクロロホルム / EtOH (3/1) で抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮して副題の化合物 (50 mg) を白色の固体として得た; <sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>): 7.23 (1H, d), 7.02-6.97 (2H, m), 4.47 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.85-3.80 (3H, m), 3.64 (1H, m), 3.45-3.41 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.74-1.20 (7H, m), 0.87 (3H, t); LC-MS: m/z 472.

30

【0296】

実施例 14:

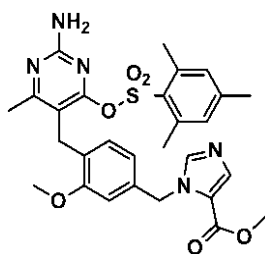
(S) - 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸



40

標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した:

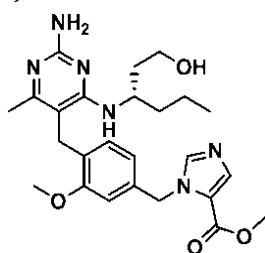
(i) メチル 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - (メシチレンスルホニルオキシ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - メトキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、実施例 1 ステップ ( v ) の生成物 ( 5 0 0 m g ) およびメチル 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート ( 1 9 9 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 9 0 m g ) を白色の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, s), 6.89 (2H, s), 6.83 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.55 (1H, d), 5.42 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.68 (5H, s), 2.46 (3H, s), 2.42 (6H, s), 2.26 (3H, s); LC-MS: m/z 566.

【 0 2 9 7 】

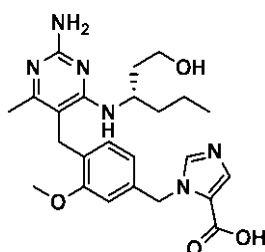
( i i ) ( S ) - メチル 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( v i i ) の方法により、ステップ ( i ) の生成物 ( 9 0 m g ) および ( S ) - 3 - アミノヘキサン - 1 - オール ( 5 6 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 5 3 m g ) を無色の油として得た ; LC-MS: m/z 483.

【 0 2 9 8 】

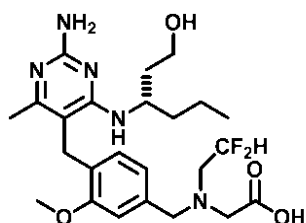
( i i i ) ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸



副題の化合物を実施例 1 ステップ ( i x ) の方法により、ステップ ( i i ) の生成物 ( 5 3 m g ) から合成した。副題の化合物 ( 1 6 m g ) を無色のアモルファス状の固体として得た ; LC - MS: m/z 469.

【 0 2 9 9 】

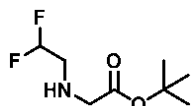
実施例 1 5 : ( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸の製造 ( 別法 )



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

( i ) tert - ブチル 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチルアミノ ) アセテート

10

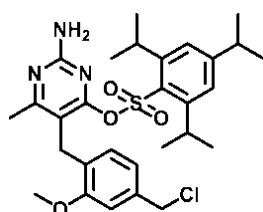


tert - ブチル プロモアセテート ( 2 . 7 2 g ) を、アセトニトリル ( 5 m L ) 中の、2 , 2 - ジフルオロエチルアミン ( 1 . 4 6 g ) および炭酸カリウム ( 2 . 4 8 g ) の懸濁液に加え、混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。混合物を Et O A c ( 1 0 m L ) およびヘキサン ( 1 0 m L ) で希釈した。この懸濁液を Na H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m L ) およびブライン ( 1 0 m L ) の混合物で洗浄した。有機の抽出物を乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗製物を減圧蒸留 ( 1 2 h P a 、 7 8 ~ 8 0 ) により精製して副題の化合物 ( 1 . 8 5 g ) を無色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 5.82(1H, tt, J= 4.4, 56 Hz), 3.45(2H, s), 2.98(2H, dt, J=4.4, 15.1 Hz), 1.45(9H, s).

20

【 0 3 0 0 】

( i i ) 2 - アミノ - 5 - ( 4 - クロロメチル - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホネート



30

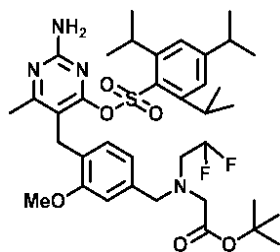
テトラヒドロフラン ( 5 0 g ) 中の、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - オール ( 5 . 0 g ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 1 . 7 g ) の溶液に、2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド ( 8 . 3 g ) を加え、1 0 時間還流した。室温に冷却後、塩化リチウム ( 2 . 3 g ) を反応混合物に加え、0 . 5 時間攪拌し、メタンスルホニルクロリド ( 4 . 2 g ) を 0 . 2 5 時間かけて滴加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。この反応混合物に水 ( 2 5 g ) を加え、酢酸エチル ( 2 5 g ) で抽出した。有機層を水 ( 2 5 m L ) で洗浄し、減圧濃縮した。残留物にトルエン ( 2 0 g ) を加え、減圧濃縮して明褐色の固体を得た。この固体をトルエン ( 3 0 g ) で析出させて副題の化合物 ( 6 . 8 g ) を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17(2H, s), 6.90-6.82(3H, m), 5.16(2H, brs), 4.55(2H, s), 4.10(2H, septet, J=6.8Hz), 3.82(3H, s), 3.81(2H, s), 2.91(1H, septet, J=6.8Hz), 2.32(3H, s), 1.25(6H, d, J=7.2Hz), 1.19(12H, d, J=6.8Hz)

【 0 3 0 1 】

( i i i ) tert - ブチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニルオキシ ) ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) アミノ ) アセテート

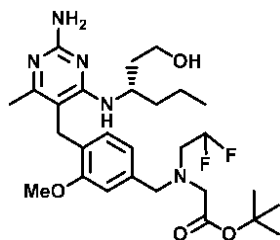


アセトニトリル (4.0 g) 中の、ステップ (i) の生成物 (209 mg)、ステップ (ii) の生成物 (500 mg)、炭酸ナトリウム (283 mg) およびヨウ化カリウム (44 mg) の混合物を 7 時間還流した。室温に冷却後、水 (7.5 mL) を混合物に加え、EtOAc (10 mL) および n-ヘプタン (4 mL) の混合物で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧濃縮した。残留物をヘプタン (18 g) で析出させて副題の化合物 (537 mg) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1.2Hz), 5.74 (1H, tt,  $J=4.4$ , 56 Hz), 4.73 (2H, brs), 4.17-4.08 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.80-3.77 (5H, m), 3.33 (2H, s), 3.04 (2H, dt,  $J=4.4$ , 15 Hz), 2.93-2.85 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.18 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.12 (12H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )

#### 【0302】

(iv) (S) - tert - ブチル 2 - ( (4 - ( (2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシベンジル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) アセテート



モノクロロベンゼン (1.5 mL) 中の、ステップ (iii) の生成物 (300 mg)、(S) - 3 - アミノ - 1 - ヘキサノール (98 mg) およびトリフルオロ酢酸 (24 mg) の混合物を 8 時間還流した。混合物を室温に冷却し、トルエン (4 mL) および THF (1 mL) で希釈した。混合物を 0.5% LiOH 水溶液 (10 mL) で 3 回洗浄し、ブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 (210 mg) を無色の油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ); 6.91-6.76 (2H, m), 6.78 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, tt,  $J=4.4$ , 56 Hz), 4.87 (1H, brs), 4.69 (2H, brs), 4.15-4.05 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.66 (1H, s), 3.48-3.42 (2H, m), 3.30-3.07 (3H, m), 3.03 (2H, dt,  $J=4.4$ , 15 Hz), 2.35 (3H, s), 1.83-1.75 (1H, m), 1.43-0.99 (15H, m), 0.74 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

#### 【0303】

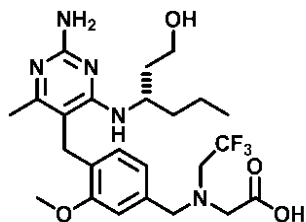
(v) (S) - 2 - ( (4 - ( (2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシベンジル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) 酢酸

3N HCl (1 mL) 中のステップ (iv) の生成物 (13 mg) の混合物を 50 にて 1.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、混合物の pH を 1N NaOH 水溶液で pH 5 ~ 6 に調整した。混合物をエタノール/クロロホルム (1/3) で抽出し、有機層を乾燥し、減圧下で濃縮して副題の化合物 (12 mg) を無色の粉末として得た。

#### 【0304】

実施例 16: (S) - 2 - ( (4 - ( (2 - アミノ - 4 - (1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシベンジル)

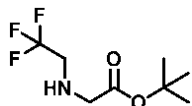
( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸の製造 ( 別法 )



標題の化合物を以下に記載するステップにより製造した：

10

( i ) tert - ブチル 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) アセテート

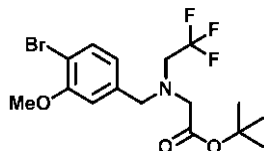


副題の化合物を、実施例 15 ステップ ( i ) の方法により、tert - ブチル プロモアセテート ( 13 . 6 g ) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン ( 8 . 9 g ) から合成した。副題の化合物 ( 11 g ) を無色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 3.39(2H, s), 3.20(2H, q, J=9.4 Hz), 1.44(9H, s) .

【 0 3 0 5 】

( i i ) tert - ブチル 2 - ( ( 4 - ブロモ - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート

20



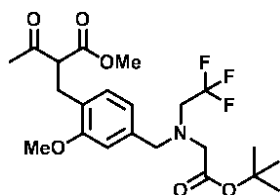
N , N - ジメチルアセトアミド ( 2 m L ) 中の、1 - ブロモ - 4 - ( ブロモメチル ) - 2 - メトキシベンゼン ( 200 m g )、ステップ ( i ) の生成物 ( 228 m g )、炭酸カリウム ( 179 m g ) およびヨウ化カリウム ( 35 m g ) の混合物を 75 にて 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc ( 10 m L ) で希釈し、混合物を水 ( 10 m L ) およびブライン ( 10 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 ( 166 m g ) を無色の油として得た；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; 7.51(1H, d, J=8.0 Hz), 7.12(1H, d, J=1.6 Hz), 6.82(1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz), 3.89(2H, s), 3.81(3H, s), 3.50(2H, q, J=10 Hz), 3.35(2H, s), 1.41(9H, s) .

30

【 0 3 0 6 】

( i i i ) メチル 2 - ( 4 - ( ( ( 2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソブタノエート

40



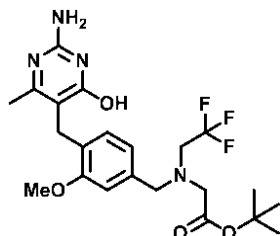
N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 m L ) 中の、ステップ ( i i ) の生成物 ( 110 m g )、メチル 3 - ヒドロキシ - 2 - メチレンブタノエート ( 70 m g )、N - メチルジシクロヘキシルアミン ( 105 m g )、塩化テトラメチルアンモニウム ( 8 m g ) および 1 , 1' - ビス ( ジ - tert - ブチルホスフィノ ) フェロセンパラジウムジクロリド ( 19 m g ) の混合物を 100 にて 8 時間攪拌した。混合物を EtOAc ( 10 m L ) で

50

希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 (81 mg) を無色の油として得た； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ; 7.01 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.86 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 3.91-3.84 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.48 (2H, q,  $J=10$  Hz), 3.04-2.89 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.42 (9H, s). MS: APCI 462 (M+1).

【0307】

(iv) tert - ブチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



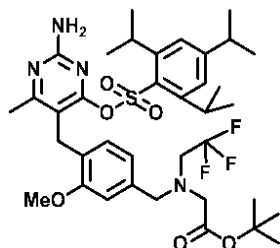
10

MeOH (1 mL) 中の、ステップ (iii) の生成物 (75 mg) および炭酸グアニジン (50 mg) の混合物を 65 にて 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、混合物の pH を酢酸で約 8 に調整し、0.5 時間攪拌した。残留物を濾過し、濾液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 (35 mg) を無色の粉末として得た； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ; 10.71 (1H, s), 6.87-6.84 (1H, m), 6.79-6.77 (1H, m), 6.71-6.68 (1H, m), 6.28 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.52-3.45 (4H, m), 1.92 (3H, s), 1.41 (9H, s).

20

【0308】

(v) tert - ブチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニルオキシ ) ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



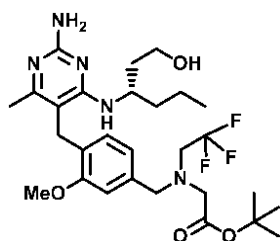
30

THF (1 mL) 中の、ステップ (iv) の生成物 (28 mg)、2,4,6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (30 mg) および DABCO (5.5 mg) の混合物を 40 にて 3 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈した。混合物を  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して副題の化合物 (28 mg) を無色の油として得た； $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.16 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.71 (1H, dd,  $J=7.6$  Hz, 1.2 Hz), 4.73 (2H, brs), 4.15 (2H, septet,  $J=6.8$  Hz), 3.92 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.39-3.32 (4H, m), 2.91 (1H, septet,  $J=7.2$  Hz), 2.25 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.25 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.19 (12H, d,  $J=6.4$  Hz)

40

【0309】

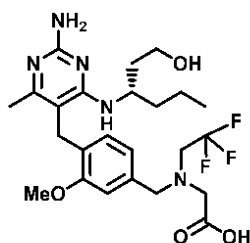
(vi) (S) - tert - ブチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテート



副題の化合物を実施例 15 ステップ ( i v ) の方法により、実施例 16 ステップ ( v ) の生成物 ( 25 mg ) から合成した。副題の化合物 ( 12 mg ) を無色の油として得た；  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ; 7.01 (1H, s), 6.87-6.85 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 4.23-4.20 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.44-3.30 (6H, m), 2.24 (3H, s), 1.85-1.70 (1H, m), 1.46-1.30 (13H, m), 1.23-1.08 (2H, m), 0.81-0.77 (3H, m).

【 0 3 1 0 】

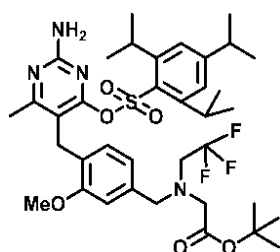
( v i i ) ( S ) - 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 3 - イルアミノ ) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) 酢酸



副題の化合物を実施例 15 ステップ ( v ) の方法により、ステップ ( v i ) の生成物 ( 12 mg ) から合成した。副題の化合物 ( 11 mg ) を無色の粉末として得た。

【 0 3 1 1 】

実施例 17 : t e r t - ブチル 2 - ( ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - ( 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニルオキシ ) ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ) アセテートの製造 ( 別法 )



アセトニトリル ( 48 g ) 中の、2 - アミノ - 5 - ( 4 - クロロメチル - 2 - メトキシベンジル ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホネート ( 6 . 0 g )、t e r t - ブチル 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) アセテート ( 2 . 7 g )、炭酸ナトリウム ( 3 . 4 g ) およびヨウ化カリウム ( 0 . 5 g ) の混合物を 8 時間還流した。室温に冷却後、水 ( 30 g ) を混合物に加え、トルエン ( 48 g ) で抽出した。有機層を水 ( 30 g ) で洗浄し、減圧濃縮した。残留物をヘプタン ( 18 g ) で析出させて副題の化合物 ( 12 . 2 g ) を得た。

【 0 3 1 2 】

実施例 18 : 形態 B の実施例 3 化合物の調製

M e O H ( 12 . 5 m L ) 中の実施例 3 ステップ ( i i i ) の生成物 ( 1 . 38 g ) の溶液に、3 M N a O H 水溶液 ( 4 . 2 m L ) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、4 M H C l 水溶液 ( 5 . 0 m L ) および飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 5 . 0 m L ) で中和



した。得られた懸濁液をおよそ半分の体積まで濃縮した。次いで、析出した結晶を濾過し、冷水（15 mL）で洗浄した。減圧乾燥後、形態 B の実施例 3 化合物（1.0 g）を白色の固体として得た。

#### 【0313】

実施例 19：形態 A の実施例 3 化合物の調製

実施例 18 の化合物（45 mg）を水（1 mL）およびアセトン（0.2 mL）と混合して 60 にて 1 時間攪拌した。次いで、水（0.5 mL）を加え、混合物を室温に冷却した。1 時間後、析出した結晶を濾過した。減圧乾燥後、形態 A の実施例 3 化合物（38 mg）を白色の固体として得た。

#### 【0314】

10

実施例 20：形態 E の実施例 3 化合物の調製

実施例 19 の化合物（5 mg）を 90 にて EtOH（50 mL）に溶解した。溶液を室温に冷却した。1 時間後、析出した結晶を濾過し、相対湿度 93 % の条件下に 3 日間置いた。形態 E の実施例 3 化合物（2 mg）を白色の固体として得た。

#### 【0315】

実施例 21：形態 A の実施例 4 化合物の調製

3N NaOH（0.5 mL）を、MeOH（2 mL）中の実施例 4 ステップ（iii）の生成物（170 mg）の溶液に加えた。溶液を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 2N HCl（1.4 mL）で酸性化し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（0.3 mL）で中和し、CHCl<sub>3</sub> / EtOH（v/v = 3/1）で抽出した。集めた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。EtOAc（20 mL）を残留物に加え、音波処理した。混合物を還流条件下で 5 分間攪拌した後、室温に冷却した。この懸濁液を室温で 30 分間攪拌した。沈殿を濾過により集めた。形態 A の実施例 4 化合物（143 mg）を白色の固体として得た。

20

#### 【0316】

実施例 22：実施例 18～21 で得られた化合物の示差走査熱量測定（DSC）

温度上昇に対する試験サンプルの熱量応答を TA Instruments Q1000 示差走査熱量計（DSC）を用いて調べた。10～250（加熱速度：10 / 分）で測定を行った。試験サンプル（約 0.5～5 mg）は、窒素気流下（50 mL / 分）、（ピンホールが開けられた圧着の）蓋付きアルミパンの中に入れた。結果を図 1～4 に示す。吸熱ピークおよび発熱ピークは 260 から現れた。

30

#### 【0317】

実施例 23：実施例 18～21 で得られた化合物の X 線粉末解析

解析には、Panalytical X'pert Alpha 1 システム（単色 Cu K 線（45 kV および 40 mA））を用いた。一次光学系（primary optics）は金属マスクとオートマチック発散スリットを含んでいる。平板上のサンプルを、測定中回転するゼロバックグラウンドプレート上に調製した。二次光学系（secondary optics）はソーラスリット、オートマチック散乱線除去スリットおよび単色光分光器を含んでいる。回折シグナルは検出器（X'Celerator）で検出した。回折パターンは、連続スキャンモード（100 秒暴露 / 0.017 °）にて、4 ° 2 θ 30～40 ° で収集した。生データは電子的に保存した。結果を図 5～8 および表 1～4 に示す。

40

【表 1】

表 1 : 実施例 18 (形態 B) の XRD データ

位置[° 2θ]	d-間隔[Å]	相対強度[%]	
6.5405	13.50317	100	
9.5427	9.26071	6.19	
10.1255	8.72892	75.35	
10.9117	8.10168	58.65	10
13.0489	6.77919	10.92	
13.9263	6.35398	16.1	
15.2431	5.80793	15.96	
16.4823	5.37392	8	
16.777	5.28021	24.4	
17.0169	5.2063	17.93	
17.5125	5.06006	11.74	
17.9973	4.92482	15.27	20
18.3734	4.82485	13.12	
18.6586	4.75175	10.63	
19.2222	4.61369	43.79	
19.5965	4.52639	11.33	
20.0458	4.42594	9.6	
20.4279	4.34401	10.49	
20.8812	4.25072	32.04	
22.1453	4.01086	14.91	
22.8051	3.89628	7.87	30
23.637	3.761	55.76	
24.2084	3.67352	12.39	
25.1576	3.53702	13.37	
25.6668	3.46799	15.53	
25.9557	3.43004	27.97	
26.5107	3.35948	14.07	
27.4235	3.24969	17.76	
30.814	2.89941	5.88	40

【表 2】

表 2 : 実施例 19 (形態 A) の XRD データ

位置[° 2θ]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
7.8835	11.20558	38.83
10.9385	8.08194	45.5
12.3678	7.15094	68.29
13.1016	6.75202	14.38
14.6608	6.03724	17.09
15.7499	5.62214	25.46
16.0343	5.52306	10.08
16.3252	5.4253	14.29
16.9925	5.21372	49.92
17.763	4.98927	43.88
18.3066	4.84233	10.49
18.588	4.76965	40.3
19.1668	4.62689	32.82
19.6059	4.52424	20.27
20.9633	4.23426	100
21.5335	4.12342	12.96
21.937	4.04846	31.4
22.5622	3.93768	20.21
23.3569	3.80547	19.35
23.8257	3.73164	44.83
24.4437	3.63867	57.1
25.787	3.45209	41.09
27.3243	3.26126	10.13
28.8489	3.09229	10.23
29.8528	2.99055	19.07
30.9551	2.88652	13.15
31.2064	2.86385	11.54
31.7293	2.81783	10.8
31.9519	2.79871	15.59
37.4073	2.40213	10.72

10

20

30

40

【表 3】

表 3 : 実施例 20 (形態 E) の XRD データ

位置[° 2θ]	d-間隔[Å]	相対強度[%]	
8.1575	10.82981	100	
11.2091	7.88743	5.81	
11.5525	7.65373	6.57	
11.9207	7.41815	26.96	
12.8753	6.87017	48.08	10
14.6921	6.02448	9.64	
15.0144	5.89585	5.33	
15.5873	5.68043	8.02	
15.8084	5.60147	8.22	
16.3069	5.43135	12.71	
17.4032	5.09159	7.27	
18.2706	4.85179	16.74	
19.2195	4.61433	5.18	
19.853	4.4685	10.6	20
20.0704	4.42058	11.12	
20.8876	4.24944	10.7	
21.3279	4.16269	10.49	
21.8003	4.07355	7.31	
22.0481	4.02832	5.39	
22.7843	3.89979	20.23	
23.1742	3.83505	9.78	
23.9179	3.71747	18.89	
24.5882	3.61762	11.8	30
24.9957	3.55956	27.96	
25.402	3.50353	13.89	
25.9936	3.42513	6.99	

## 【表 4】

表 4：実施例 2 1（形態 A）の XRD データ

位置[° 2θ]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
7.8637	11.23377	16.54
10.9314	8.08713	71.64
12.2995	7.1905	69.75
13.0374	6.78512	15.64
14.6241	6.05231	9.45
15.7034	5.63871	44.31
16.2899	5.43698	12.05
16.8872	5.24598	49.59
17.7791	4.98477	57.52
18.2426	4.85916	20.16
18.5466	4.7802	56.98
19.0971	4.64362	28.99
19.5228	4.54331	15.32
20.9586	4.23519	100
21.4725	4.13499	15.31
21.9023	4.0548	51.87
22.5885	3.93316	15.63
23.2747	3.81872	35.35
23.7843	3.73804	33.87
24.2659	3.66493	19.29
24.5021	3.63014	52.36
25.7954	3.45099	37.51
27.2366	3.27157	14.86
28.8434	3.09287	9.74
29.8817	2.98772	16.53
31.6801	2.8221	12.73
31.9161	2.80177	9.19
36.6275	2.45146	9.52
37.0775	2.42274	10.56

10

20

30

## 【0318】

## 実施例 2 4：ヒト TLR7 アッセイ

40

組み換えヒト TLR7 を、pNifty2-SEAP レポータープラスミドを既に安定に発現する HEK293 細胞株で安定に発現させた；レポーター遺伝子の融合を、抗生物質ゼオシンで選択することにより維持した。ヒト TLR7 の最も一般的な変異配列（EMBL 配列 AF240467 で表される）を、哺乳動物細胞発現ベクター pUNO にクローン化し、このレポーター細胞株にトランスフェクトした。安定に発現する形質転換体を、抗生物質プラスマイシンを使用して選択した。このレポーター細胞株において、分泌アルカリホスファターゼ（SEAP）の発現は、近位 ELAM-1 プロモーターと組み合わせた 5 個の NFκB 部位を含む NFκB/ELAM-1 複合プロモーターにより制御される。TLR7 シグナル伝達は NFκB の転位を導き、プロモーターの活性化は SEAP 遺伝子の発現をもたらす。TLR7 特異的な活性化を、細胞を、0.1%（v/v）ジメチ

50

ルスルホキシド（DMSO）の存在下、37℃にて標準化合物と一晚インキュベーション後、生成したSEAPのレベルを測定することにより評価した。化合物による濃度依存的なSEAP産生誘導を、その化合物についてSEAPの最大レベルの半分をもたらす化合物の濃度として示した（EC<sub>50</sub>）。本発明化合物のTLR7活性を、ヒトTLR7アッセイを用いて評価し、結果を以下の表5に示す（各化合物のTLR7活性化の程度をpEC<sub>50</sub>値として表す）。

【表5】

表5

化合物 実施例番号	TLR7 (pEC <sub>50</sub> )	化合物 実施例番号	TLR7 (pEC <sub>50</sub> )
1	6.8	8	6.9
2	6.1	9	6.7
3	7.1	10	6.6
4	7.0	11	6.7
5	7.3	12	7.0
6	6.6	13	6.7
7	6.6	14	5.7

## 【0319】

## 実施例25：ヒトTLR8アッセイ

TLR8/NF- $\kappa$ B/SEAPorter™ HEK 293 細胞株 (Imgenex Corporation)は、NF- $\kappa$ B 応答エレメントの転写制御下で全長ヒトTLR8と分泌型アルカリホスファターゼ（SEAP）レポーター遺伝子を発現する安定なコトランスフェクト細胞株である。この細胞株でのTLR8発現はフローサイトメトリーにより試験済みである。抗生物質プラスタジンおよびジェネティシンを使用して、安定に発現する形質転換体を選択した。TLRシグナル伝達はNF- $\kappa$ Bの転位を導き、プロモーターの活性化はSEAP遺伝子の発現をもたらす。TLR8特異的な活性化を、細胞を、0.1%（v/v）ジメチルスルホキシド（DMSO）存在下、37℃にて標準化合物と一晚インキュベーション後、生成したSEAPのレベルを測定することにより評価した。化合物による濃度依存的なSEAP産生誘導を、その化合物についてSEAPの最大レベルの半分をもたらす化合物の濃度として示した（EC<sub>50</sub>）。本発明化合物のTLR8活性を、ヒトTLR8アッセイを用いて評価し、その結果を以下の表6に示す（各化合物のTLR8活性化の程度をpEC<sub>50</sub>値として表す）。

10

20

30

【表 6】

表 6

化合物 実施例番号	TLR8 pEC <sub>50</sub>	化合物 実施例番号	TLR8 pEC <sub>50</sub>
1	<5	8	<5
2	<5	9	<5
3	<5	10	<5
4	<5	11	<5
5	<5	12	<5
6	<5	13	<5
7	<5	14	<5

10

## 【 0 3 2 0 】

実施例 26 : h E R G 解析 - 方法 1

セルカルチャー

h E R G を発現するチャイニーズハムスター卵巣 K 1 ( C H O ) 細胞 ( Persson, Carlsson, Duker 及び Jacobson, 2005 ) に記載 ) を、L - グルタミン、10 % ウシ胎仔血清 ( F C S ) 及び 0.6 mg / ml ハイグロマイシン ( すべて Sigma-Aldrich より入手可能 ) を含む F - 12 H a m 培地にて、加湿環境 ( 5 % C O<sub>2</sub> ) 下、37 °C でセミコンフルエンスまで増殖させた。使用前に、単層を、予め温めておいた ( 37 °C ) Versene 1 : 5000 ( Invitrogen ) 3 mL を用いて洗浄した。この溶液を吸引した後、さらに Versene 1 : 5,000 2 mL を加え、インキュベーター中 37 °C で 6 分間フラスコをインキュベートした。次いで、軽くタッピングすることによって、フラスコの底から細胞を脱離させ、カルシウム ( 0.9 mM ) 及びマグネシウム ( 0.5 mM ) を含むダルベッコリン酸緩衝食塩水 ( P B S ; Invitrogen ) 10 mL をフラスコに添加し、15 mL の遠心分離管に吸引後遠心分離 ( 50 g、4 分間 ) した。得られた上清を捨て、ペレットを P B S 3 mL へ静かに再懸濁した。細胞懸濁液の 0.5 mL を取り、( トリパンブルー 排除に基づく ) 生細胞数を、自動化したリーダー ( Cedex ; Innovatis ) で測定し、細胞再懸濁液の容量を P B S で調整して所望の最終細胞濃度が得られるようにした。アッセイのこの時点での細胞濃度が、このパラメータに言及するときに引用される。IONWORKS™ HT での電圧オフセットの調整に使用される CHO-Kv1.5 細胞を、使用のために同様に維持及び調製した。

20

30

## 【 0 3 2 1 】

電気生理学

この装置の原理及び操作は、Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003 に記載されている。簡単に言えば、384 ウェルプレート ( PATCHPLATE™ ) をベースとし、吸引を用いて、2 つの独立した液体チャンバを隔てる小さな穴に細胞を配置・保持することにより、各ウェルにおいて記録を行うというものである。シーリングが起これば、PATCHPLATE™ 下側の溶液を、アムホテリシン B を含むものに変える。これにより、各ウェルのホールを覆う細胞膜のパッチを透過性にし、実際に、穿孔ホールセルパッチクランプ記録が可能になる。

40

## 【 0 3 2 2 】

Essen Instrument 製の patch test IONWORKS™ HT を用いた。この装置では溶液を温めることができないので、以下のとおり、室温 ( 約 21 °C ) で操作を行った。「緩衝液」のリザーバに P B S 4 mL を入れ、「細胞」のリザーバに、上記の C H O - h E R G 細胞懸濁液を入れた。試験化合物 ( 最終試験濃度の 3 倍の濃度 ) を含む 96 ウェルプレート ( V 底、Greiner Bio-one ) を、「プレート 1」に置き、PATCHPLATE™ を、PATCHPLATE™ ステーションにクランプした。各化合物プレートは、カラムを 12 列に並べ、10 列を 8 点の濃度

50

- 効果曲線作成用とし、残りの2列で、ピークル（最終濃度0.33%のDMSO）を加えてアッセイベースラインを定義し、シサプリドの過最大遮断濃度（最終濃度10  $\mu$ M）を100%阻害レベルと定義した。次いで、IONWORKS<sup>TM</sup> HTのフルイディクスヘッド（F-ヘッド）がPATCHPLATE<sup>TM</sup>の各ウェルにPBS 3.5  $\mu$ Lを添加し、そしてその下側を、次の組成（単位：mM）を有する「内部」溶液が灌流した：K-グルコネート（100部）、KCl（40部）、MgCl<sub>2</sub>（3.2部）、EGTA（3部）及びHEPES（5部；10M KOHを用いてpH7.25～7.30に調整）。プライミング及び脱泡後、エレクトロニクスヘッド（E-ヘッド）が、PATCHPLATE<sup>TM</sup>の周りを移動し、ホール試験を行った（即ち、電圧パルスを加え各ウェルのホールが開いたか否かを判定した）。次いでF-ヘッドが、上記の細胞懸濁液3.5  $\mu$ LをPATCHPLATE<sup>TM</sup>の各ウェルに分配し、200秒間で細胞を各ウェルのホールに到達させシールした。この後、E-ヘッドがPATCHPLATE<sup>TM</sup>の周りを移動し、各ウェルのシール抵抗を測定した。次に、PATCHPLATE<sup>TM</sup>の下側の溶液を、次の組成（単位：mM）を有する「アクセス」溶液に交換した：KCl（140部）、EGTA（1部）、MgCl<sub>2</sub>（1部）及びHEPES（20部；10M KOHを使用してpH7.25～7.30に調整）並びに100  $\mu$ g/mLアムホテリシンB（Sigma-Aldrich）。9分間でパッチ穿孔を生じさせた後、E-ヘッドがPATCHPLATE<sup>TM</sup>の48ウェルの周りを移動すると同時にプレ-化合物hERG電流測定値を得る。次いでF-ヘッドが、化合物プレートの各ウェルから溶液3.5  $\mu$ LをPATCHPLATE<sup>TM</sup>上の4つのウェルに添加した（いずれのウェルも最終DMSO濃度0.33%）。これは、化合物のキャリーオーバーの影響を最小化するため、最も薄い化合物プレートのウェルから最も濃い化合物プレートのウェルへと移動するようにして行なった。約3.5分間のインキュベーション後、E-ヘッドがPATCHPLATE<sup>TM</sup>のすべての384ウェルを移動し、ポスト-化合物hERG電流測定値を得た。このようにして、判定基準が十分な割合のウェルで達成される場合には（以下参照）、試験化合物の各濃度の効果が1～4の細胞からの記録に基づいた非累積的な濃度効果曲線を作成することができる。

#### 【0323】

20秒間-70mVに保持、-60mVへの160ミリ秒間ステップ（リークの概算を得るため）、-70mVに戻す100ミリ秒間ステップ、+40mVへの1秒間ステップ、-30mVへの2秒間ステップ、最後に-70mVへの500ミリ秒間ステップ、からなる単一の電圧パルスによって、プレ-及びポスト-化合物hERG電流を誘発した。プレ-化合物電圧パルスとポスト-化合物電圧パルスの間に、膜電位のクランピングはない。電圧パルスプロトコルの開始時の+10mVのステップの間に誘発された電流の概算に基づいて、リーク電流を差し引く。IONWORKS<sup>TM</sup> HTの電圧オフセットは、2つのうち1つの方法で調整した。化合物の効力を測定する場合は、脱分極電圧ランプをCHO-Kv1.5細胞に適用し、電流トレースの屈曲点が存在する電圧（すなわち、ランププロトコルを用いてチャネル活性化が見られる点）に注目する。これが生じる電圧は、慣用の電気生理学において同じ電圧コマンドを用いて測定済みであり、-15mVであることが分かっている（データは示さず）ので、オフセット電位は、この値を基準点として用いてIONWORKS<sup>TM</sup> HTソフトウェアに入力することができた。hERGの基本的な電気生理学的性質を決定するとき、IONWORKS<sup>TM</sup> HTにおいてhERGテール電流逆転電位を測定し、これを、慣用の電気生理学で分かっている値（-82mV）と比較し、次いでIONWORKS<sup>TM</sup> HTソフトウェアにおいて必要なオフセット調整を行うことによってオフセットを調整した。電流シグナルは、2.5kHzでサンプリングする。

#### 【0324】

-70mV（ベースライン電流）での最初の保持期間の間に電流の40ミリ秒平均をとり、テール電流レスポンスのピークからこれを差し引くことによって、リークを差し引いたトレースからプレ-及びポスト-スキャンhERG電流量をIONWORKS<sup>TM</sup> HTソフトウェアにより自動的に測定した。各ウェルで誘発された電流の判定基準は、次の通りである：プレ-スキャンシール抵抗 > 60M $\Omega$ 、プレ-スキャンhERGテール電流振幅 > 150pA；ポスト-スキャンシール抵抗 > 60M $\Omega$ 。ポスト-スキャンhERG電流を各ウ



ェルのそれぞれのプレ - スキャン h E R G 電流で割ることによって、h E R G 電流の阻害程度を評価できる。参考文献：References: Persson, F. et al, J Cardiovasc. Electrophysiol., 16, 329-341 (2005) および Schroeder, K., et al, J Biomol Screen., 8, 50-64, (2003)。

#### 【 0 3 2 5 】

##### 実施例 2 7 : h E R G 解析 - 方法 2

h E R G カリウム電流を、h E R G を安定に発現する Chinese hamster ovary K1 (CHO) 細胞で測定した。実験は、自動化されたプランナーパッチクランプシステム QPatch HT (Sophion Bioscience A/S) を用いて行った。QPatch アッセイソフトウェアを用いて、ギガシール形成のための圧力を与えホールセルパッチクランプの構成を確立した。パッチクランプ実験を電圧クランプモードで行い、個々の細胞からホールセル電流を記録した。以下の刺激プロトコルを適用して h E R G カリウムチャンネルに対する化合物の効果を調べた。膜電位を - 8 0 m V に保持し、- 5 0 m V 2 0 ミリ秒間のパルスでベースラインを定義後、繰り返し ( 1 5 秒毎 ) 5 秒間 + 2 0 m V に脱分極させた後、5 秒間 - 5 0 m V の脱分極ステップでテール電流の振幅を評価した。実験は室温 ( 2 2 ± 2 ) で行った。

#### 【 0 3 2 6 】

化合物の効果は、累積的に濃度を増大させた 4 種類の濃度から決定し、ブロックされた電流の百分率として計算した。データポイントを Hill の式に当てはめ、5 0 % 阻害濃度を算出した。

試験溶液は下記を含有する：

細胞外溶液 ( m M ) : C a C l <sub>2</sub> ( 2 m M )、M g C l <sub>2</sub> ( 1 m M )、H E P E S ( 1 0 m M )、K C l ( 4 m M )、N a C l ( 1 4 5 m M ) およびグルコース ( 1 0 m M ) ; および

細胞内溶液 ( m M ) : C a C l <sub>2</sub> ( 5 . 4 m M )、M g C l <sub>2</sub> ( 1 . 8 m M )、H E P E S ( 1 0 m M )、K O H ( 3 1 m M )、E G T A ( 1 0 m M )、K C l ( 1 2 0 m M ) および A T P ( 4 m M )

結果は、以下の表 7 に示す。

#### 【 表 7 】

表 7

実施例 No.	hERG (方法 1) $\mu$ M	hERG (方法 2) $\mu$ M
1	>33	>10
2		>10
3	>33	>10
4		>10
5	>33	>10
6	>33	>10
7		>10
8		>10
9		>10

#### 【 0 3 2 7 】

##### 実施例 2 8 : R e n c a ( マウス同系腎臓癌腫瘍モデル ) における腫瘍増殖試験

雌性マウス ( 遺伝子型 B a l b / C、少なくとも 5 週齢 ) を用いて実験を行った。R e n c a マウス腫瘍細胞 ( Cancer Chemother Pharmacol. 1995; 36 ( 1 ) : 7-12 ) は、岩手

医科大学医学部泌尿器科の藤岡博士より恵与頂いた。0日目にR e n c aマウス腫瘍細胞 ( $5 \times 10^4$ ) をマウスの脇腹に皮下移植した。1日目、8日目および15日目に、薬物ピークル ( $0.5\%$  メチルセルロース)、実施例3化合物 ( $0.3 \text{ mg/kg}$  を週一回) または実施例4化合物 ( $3 \text{ mg/kg}$  を週一回) のいずれかの経口投与 (p . o . ) によりマウスを処置した。腫瘍の体積を、バイラテラルノギス (bilateral Vernier caliper) 測定により少なくとも1週間に2回測定した。コントロールと実施例3化合物処置群の間の腫瘍体積の差の比較により処置開始からの増殖阻害を評価した (図9に示す)。コントロールと実施例4化合物処置群の間の腫瘍体積の差の比較により処置開始からの増殖阻害を評価した (図10に示す)。

図9及び図10は、実施例3および4の化合物が経口投与により腫瘍増殖を阻害したことを示している。

10

#### 【0328】

実施例29：LM8 (マウス骨肉腫腫瘍モデル) における転移試験

実験は、雌性マウス (遺伝子型C3H, 少なくとも5週齢) を用いて実験を行った。LM8マウス腫瘍細胞 (RCB1450) は理研から購入した。0日目にLM8マウス腫瘍細胞 ( $3 \times 10^6$ ) をマウスの脇腹に皮下移植した。放射線治療 (RT) のみの群および併用治療群のマウスを麻酔し、11日目、12日目、13日目、14日目および15日目に放射線処置 ( $2 \text{ Gy}$ ) した。併用治療群のマウスは、11日目、18日目、25日目および32日目にさらに薬物 (実施例3化合物 ( $10 \text{ mg/kg}$  を週1回) または実施例4化合物 ( $5 \text{ mg/kg}$  を週1回) のいずれかを静脈内投与 (i . v . ) した。36日目にマウスを安楽死させ、肺を取り出した。肺の重量をそれぞれ計り、転移がないか観察した。

20

対照群と比較して、RT処置群および併用処置群では、肺の転移が有意に抑制された。

RT群と比較して、併用処置群では肺の転移が有意に抑制された (図11)。

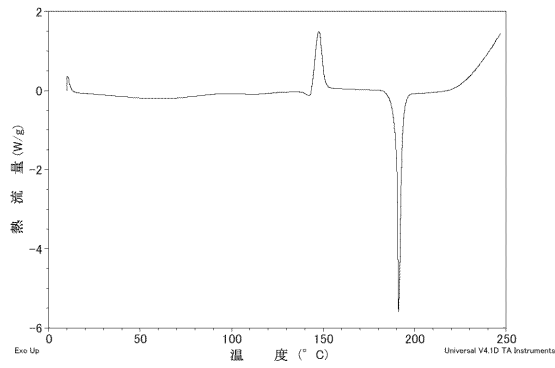
#### 【0329】

実施例30：CT26 (マウス同系結腸癌腫瘍モデル) における生存試験

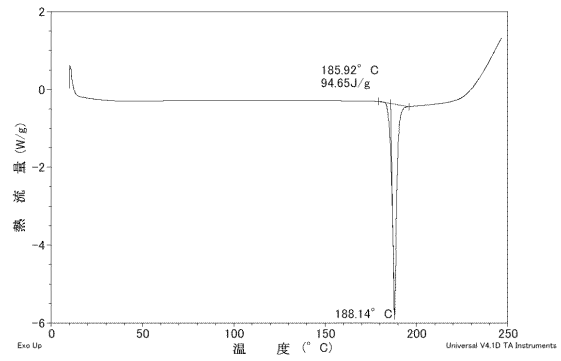
雌性マウス (遺伝子型Balb/C, 少なくとも5週齢) を用いて実験を行った。CT26マウス腫瘍細胞 (CRL-2638) はATCCから入手した。0日目に、CT26マウス腫瘍細胞 ( $1 \times 10^6$ ) をマウスの脇腹に皮下移植した。放射線治療 (RT) のみの群および併用処置群のマウスを麻酔し、7日目、8日目、9日目、10日目および11日目に放射線処置 ( $2 \text{ Gy}$ ) した。併用処置群のマウスは、7日目、14日目、22日目および27日目にさらに実施例3化合物 ( $30 \text{ mg/kg}$  を週1回) の経口投与か、または実施例4化合物 ( $5 \text{ mg/kg}$  を週1回) の静脈内投与 (i . v . ) により処置した。腫瘍の体積を、バイラテラルノギス測定により少なくとも1週間に2回測定した。生存期間は、腫瘍が処置の時点での4倍の体積に達するのに要した期間により決定した。併用処置群のマウスの生存期間は、コントロールまたはRT処置群よりも有意に長かった (図12および13)。

30

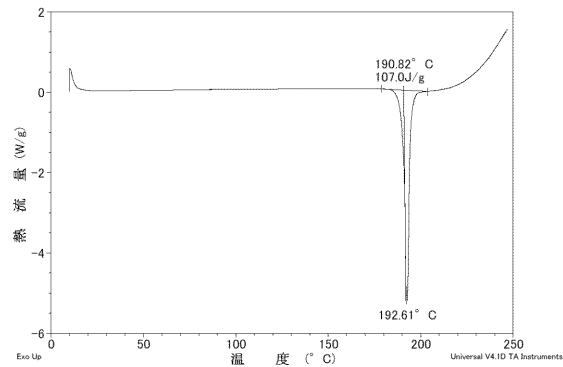
【図 1】



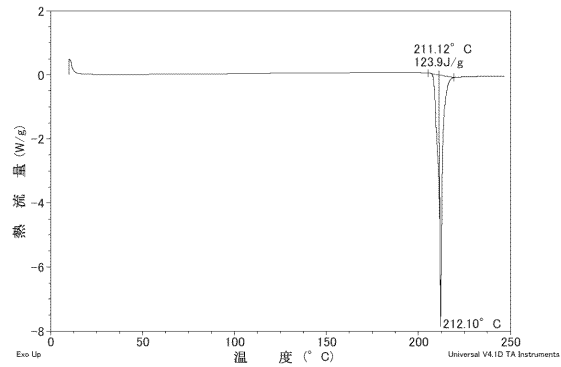
【図 3】



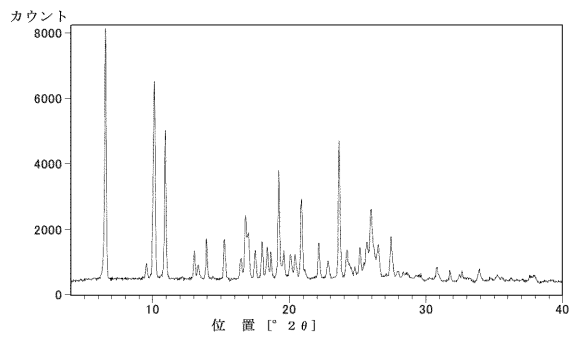
【図 2】



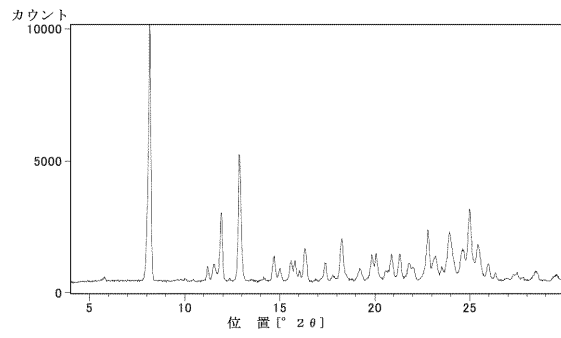
【図 4】



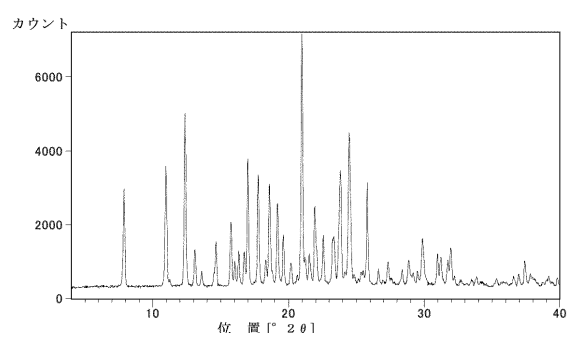
【図 5】



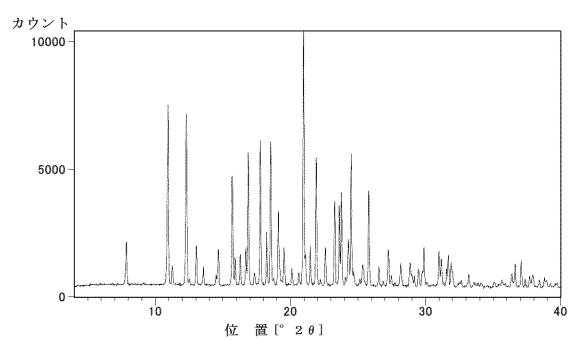
【図 7】



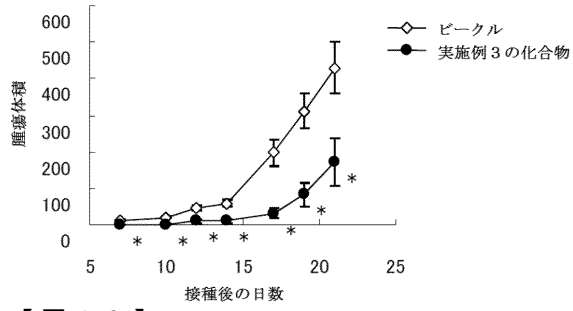
【図 6】



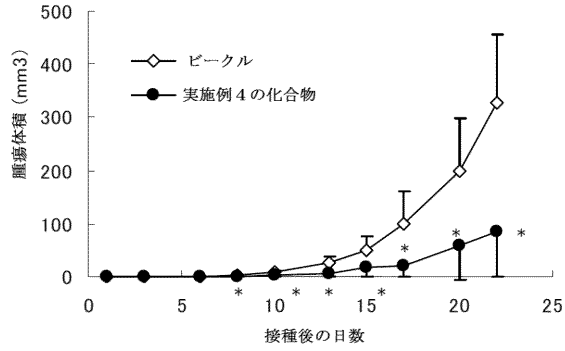
【図 8】



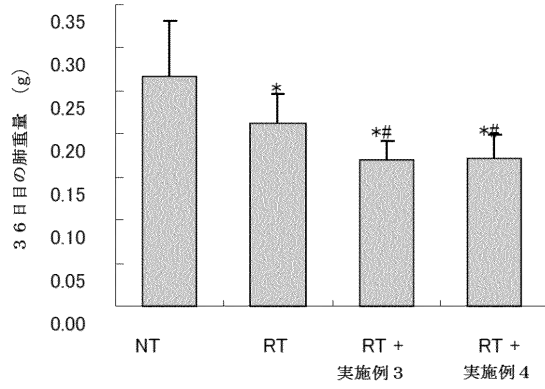
【図 9】



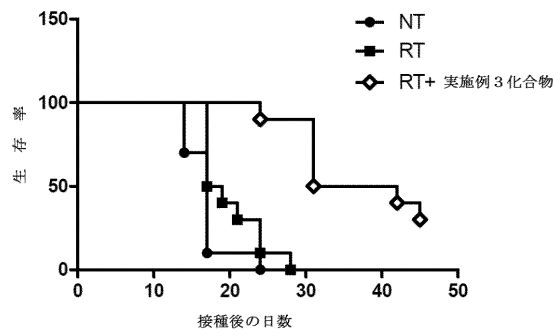
【図 10】



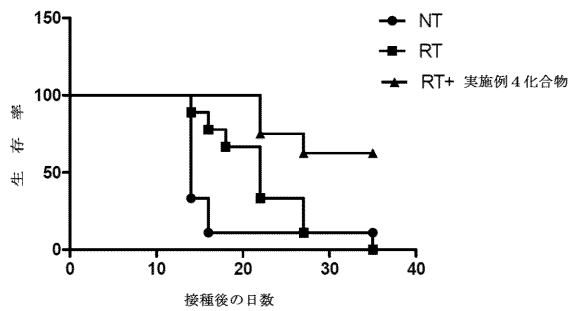
【図 11】



【図 12】



【図 13】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14		
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18		
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		

- (72)発明者 長谷川 太志  
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 浦辺 大輔  
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 紅林 宏臣  
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2011-504497(JP,A)  
特表2012-527443(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )