

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6471103号
(P6471103)

(45) 発行日 平成31年2月13日 (2019. 2. 13)

(24) 登録日 平成31年1月25日 (2019. 1. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14	(2006. 01)	C O 7 D 401/14
A 6 1 K 31/506	(2006. 01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 1/00	(2006. 01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04	(2006. 01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16	(2006. 01)	A 6 1 P 1/16

請求項の数 32 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-561646 (P2015-561646)
(86) (22) 出願日	平成26年3月6日 (2014. 3. 6)
(65) 公表番号	特表2016-510752 (P2016-510752A)
(43) 公表日	平成28年4月11日 (2016. 4. 11)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/021130
(87) 国際公開番号	W02014/138368
(87) 国際公開日	平成26年9月12日 (2014. 9. 12)
審査請求日	平成29年3月2日 (2017. 3. 2)
(31) 優先権主張番号	61/773, 706
(32) 優先日	平成25年3月6日 (2013. 3. 6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/776, 260
(32) 優先日	平成25年3月11日 (2013. 3. 11)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	397060175
	ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー. ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(74) 代理人	100092783
	弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100120134
	弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100093676
	弁理士 小林 純子
(74) 代理人	100147131
	弁理士 今里 崇之
(74) 代理人	100104282
	弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

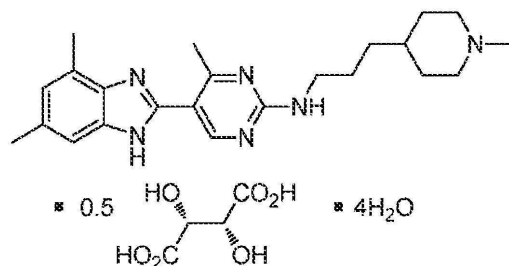
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH4 受容体のベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンモジュレータ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



の [5-(4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチルピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの結晶性ヘミタートレートテトラヒドレート。

【請求項 2】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートの X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、請求項 1 に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 1】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
21.734	4.09	79383	86.3
24.352	3.66	48026	52.2

【請求項 3】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートの X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、請求項 1 に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 2】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2

【請求項 4】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートの X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、請求項 1 に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 3】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

【請求項 5】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートの X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、請求項 1 に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 4】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

【請求項 6】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートの X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、請求項 1 に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 5】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
11.957	7.40	5763	6.3
12.107	7.31	51083	55.5
12.419	7.13	6894	7.5
13.956	6.35	5038	5.5
14.463	6.12	6922	7.5
15.355	5.77	6205	6.7
15.393	5.76	5573	6.1
15.755	5.62	4416	4.8
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
17.051	5.20	6303	6.8
17.442	5.08	5085	5.5
18.445	4.81	7903	8.6
18.540	4.79	5021	5.5
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
22.514	3.95	8529	9.3
23.115	3.85	4787	5.2
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
26.434	3.37	8095	8.8
27.012	3.30	13716	14.9
30.257	2.95	5159	5.6
30.297	2.95	6434	7.0
30.449	2.94	7306	7.9

有効量の少なくとも請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のヘミタートレートテトラヒドレート化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患もしくは医学的状态を処置するための医薬組成物であって、

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症であるか、または

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択されるか、または

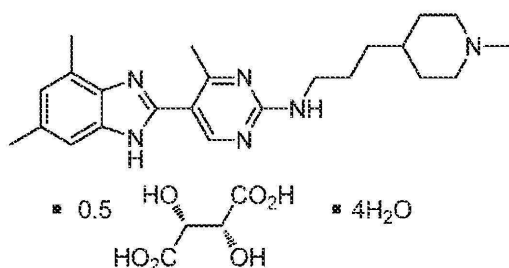
前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、じんましん、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺腫瘍、悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症からなる群から選択され、

前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうちの 1 つである、
医薬組成物。

【請求項 8】

式：

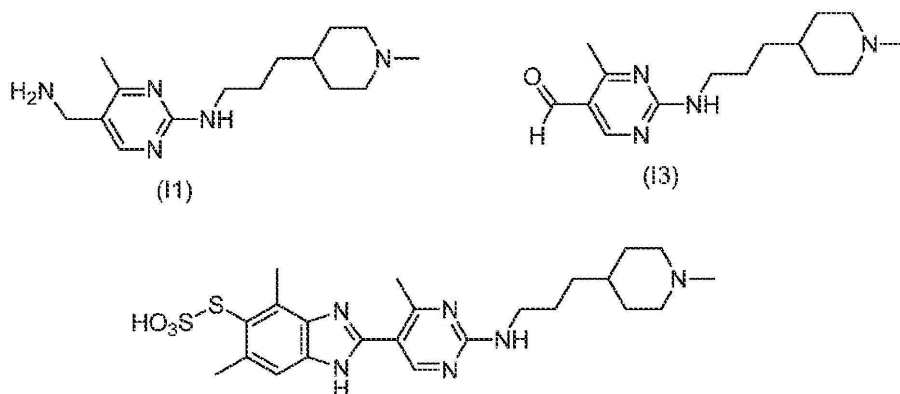
【化 2】



の [5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチルピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテトラヒドレートであって、

前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも式：

【化 3】



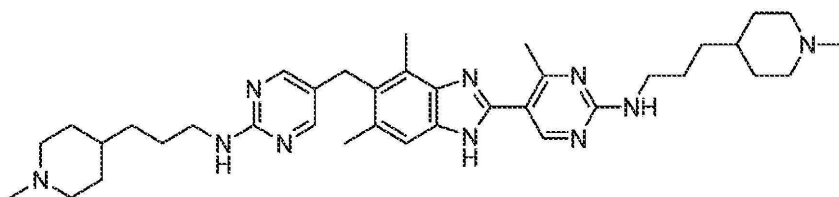
(18)

の不純物 I 1、I 3、及び I 8を含んでいない、ヘミタートレートテトラヒドレート。

【請求項 9】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも式：

【化 4】



(15)

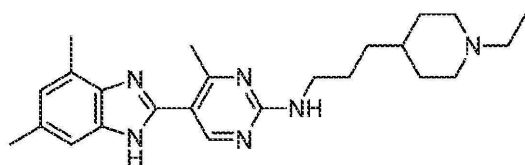
10

の不純物 I 5を更に実質的に含んでいない、請求項 8に記載の [5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

【請求項 10】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、約 0.2% 超の式：

【化 5】



(17)

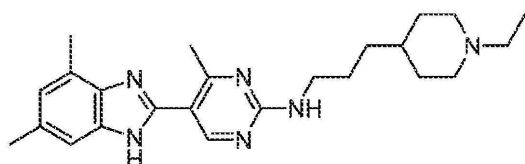
20

の不純物 I 7を含有していない、請求項 9に記載の [5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

【請求項 11】

前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、約 0.06% 超の式：

【化 6】



(17)

30

の不純物 I 7を含有していない、請求項 10に記載の [5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

【請求項 12】

有効量の少なくとも請求項 8に記載の化合物を含む、ヒスタミン H₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物であって、

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症であるか、または

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択されるか、または

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、

40

50

慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、じんましん、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺腫瘍、悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症からなる群から選択され、前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうちの1つである、
医薬組成物。

10

【請求項13】

有効量の少なくとも請求項9に記載の化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物であって、

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症であるか、または

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択されるか、または

20

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、じんましん、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺腫瘍、悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症からなる群から選択され、前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうちの1つである、
医薬組成物。

30

【請求項14】

有効量の少なくとも請求項10に記載の化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物であって、

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症であるか、または

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択されるか、または

40

前記疾病、疾患もしくは医学的状态が、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、じんましん、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺腫瘍、悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜

50

炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症からなる群から選択され、前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうちの1つである、
医薬組成物。

【請求項15】

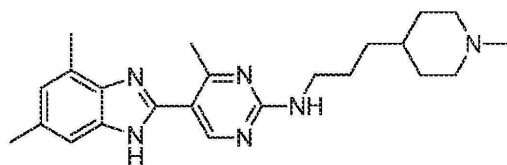
有効量の少なくとも請求項11に記載の化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的狀態を処置するための医薬組成物であって、
前記疾病、疾患もしくは医学的狀態が、炎症であるか、または
前記疾病、疾患もしくは医学的狀態が、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択されるか、または
前記疾病、疾患もしくは医学的狀態が、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、じんましん、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺腫瘍、悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症からなる群から選択され、
前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうちの1つである、
医薬組成物。

【請求項16】

[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの精製された医薬的に許容可能な塩を得る方法であって、

式(2)：

【化7】



(2)

の化合物のヘミタートレート塩を、低アルキルアルコール溶媒中で形成して、ヘミタートレート塩アルコール混合物を産出することと、

前記混合物から式2.1：

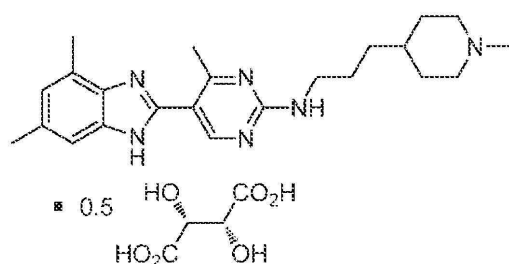
10

20

30

40

【化 8】



(2.1)

10

の固形のヘミタートレートを第 1 結晶化することと、

前記固形のヘミタートレートを、低アルキルアルコール含有媒体内に溶解し、低アルキルアルコール含有ヘミタートレート溶液を産出することと、

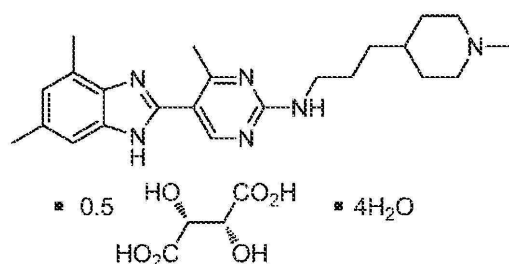
前記ヘミタートレート溶液から、式 2. 1 の再結晶化ヘミタートレートを第 2 結晶化することと、

前記ヘミタートレートを水中で溶解し、ヘミタートレート水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記ヘミタートレート水溶液を第 3 結晶化し、式 (3) :

【化 9】



(3)

20

の前記固形のヘミタートレートテトラヒドレートを形成することと、を含む、方法。

【請求項 1 7】

30

前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約 99 % の純度を有する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約 99. 5 % の純度を有する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約 99. 8 % の純度を有する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記式 (3) のヘミタートレートテトラヒドレートを水中で溶解し、ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液を産出することと、

40

前記ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液に前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記水性ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液を第 4 結晶化し、式 (3) の再結晶化ヘミタートレートテトラヒドレートを産出することと、を更に含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第 4 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) の再結晶化ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約 99. 9 % の純度を有する、請求項 2 0 に記載の方法

。

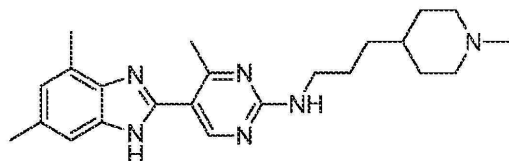
50

【請求項 2 2】

[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの精製された医薬的に許容可能な塩を得る方法であって、

式(2)：

【化10-1】



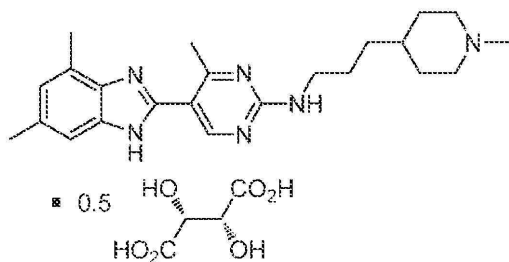
(2)

10

の化合物のヘミタートレート塩を、低アルキルアルコール溶媒中で形成して、ヘミタートレート塩アルコール混合物を産出することと、

前記混合物から式2.1：

【化10-2】



(2.1)

20

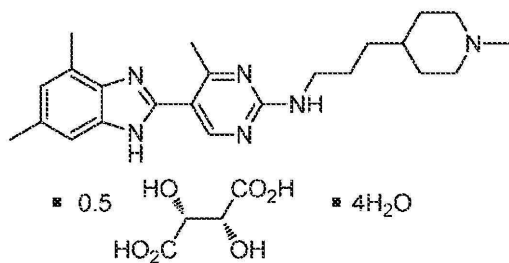
の固形のヘミタートレートを第1結晶化することと、

前記ヘミタートレートを水中で溶解し、ヘミタートレート水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記ヘミタートレート水溶液を第2結晶化し、式(3)：

【化10-3】



(3)

30

の固形のヘミタートレートテトラヒドレートを形成することと、を含む、方法。

【請求項 2 3】

前記第2結晶化することは、一回実施され、前記式(3)のヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約99%の純度を有する、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記式(3)のヘミタートレートテトラヒドレートを水中で溶解し、ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液を形成することと、

前記ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記ヘミタートレートテトラヒドレート生成物水溶液を第3結晶化し、式(3)の再結

40

50

晶化ヘミタートレートテトラヒドレートを産出することと、を更に含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 2 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) の再結晶化ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも約 99.5% の純度を有する、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 3 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 35～40℃にて約 4 時間攪拌することと、約 5℃まで冷却することと、を実施することを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 27】

前記第 4 結晶化することは、前記生成物水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 40℃にて約 1 時間、該水溶液を維持することと、続いて、約 5℃まで冷却することと、を実施することを含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 28】

前記第 2 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 35～40℃にて約 1 時間攪拌することと、続いて、約 5℃まで冷却することと、を実施することを含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 29】

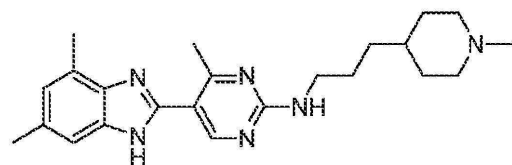
前記第 3 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 40℃にて約 1 時間、前記水溶液を維持することと、続いて、約 5℃まで冷却することと、を実施することを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 30】

[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの精製された医薬的に許容可能な塩を得る方法であって、

式 (2) :

【化 11】



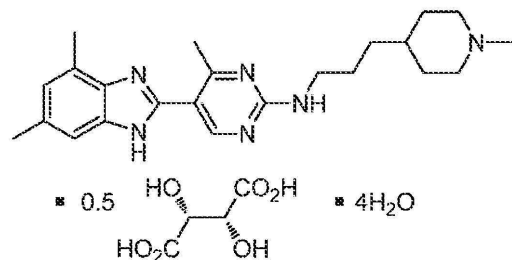
(2)

の化合物のヘミタートレート塩を水中で形成し、ヘミタートレート塩水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種し、接種水溶液を得ることと、

前記接種水溶液から、式 (3) :

【化 12】



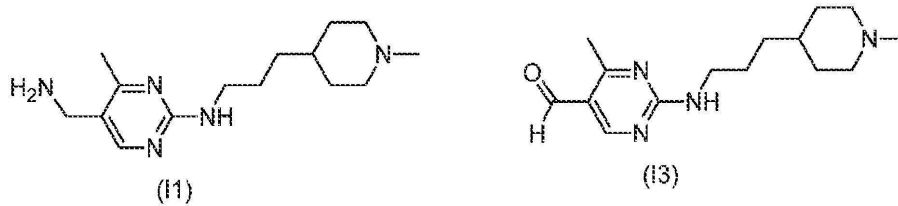
(3)

の固形のヘミタートレートテトラヒドレートを結晶化することと、を含む、方法。

【請求項 31】

前記式 (3) の固形のヘミタートレートテトラヒドレートは、式：

【化 13】



の少なくとも不純物 I 1 及び I 3 を含まない、請求項 30 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記ヘミタートレート塩を形成することは、式 (2) の化合物を水中の L- (+) -酒石酸と反応させることを含み、前記結晶化することは、約 5℃ まで、前記接種水溶液を冷却することを含む、請求項 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年3月6日出願の米国特許仮出願第61/773,706号、2013年3月11日出願の米国特許仮出願第61/776,260号、及び2013年3月14日出願の米国特許仮出願第61/784,909号の利益を主張するものである。

20

【0002】

(発明の分野)

本発明は、あるベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンと、同ベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンの精製方法と、同ベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンを含む医薬組成物と、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病状態、疾患、及び医学的状態の処置のために同ベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンを取得及び用いる方法と、に関する。

【背景技術】

【0003】

30

ヒスタミンH₄受容体 (H₄R) は、ヒスタミンの特定受容体のうちの1つである (概観のための参照: Fung-Leung, W. -P., et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004年, 5 (11), 1174~1183、de Esch, I. J. P., et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005年, 26 (9), 462~469)。受容体は、骨髄及び脾臓において認められ、好酸球、好塩基球、肥満細胞 (Liu, C., et al., Mol. Pharmacol. 2001年, 59 (3), 420~426、Morse, K. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001年, 296 (3), 1058~1066、Hofstra, C. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003年, 305 (3), 1212~1221、Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004年, 123 (1), 116~123、Voehringer, D., et al., Immunity 2004年, 20 (3), 267~277)、CD8⁺T細胞 (Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002年, 303 (1), 300~307)、樹状細胞、及び関節リウマチ患者のヒト滑膜細胞 (Ikawa, Y., et al., Biol. Pharm. Bull. 2005年, 28 (10), 2016~2018) において発見されている。しかしながら、好中球及び単球における発現は、十分に定義されていない (Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004年, 142 (1), 161~171)。受容体の発現は、さまざまな炎症性刺激によって、少なくとも部分的に制御されており (Coge, F., et al., Bio

40

50

chem. Biophys. Res. Commun. 2001年, 284 (2), 301～309、Morse, et al., 2001年)、これによって、 H_4 受容体活性が炎症反応に影響を与えているということが支持されている。 H_4 受容体は、免疫適格細胞上に優先的に発現することから、免疫反応中のヒスタミンの調節機能と密接に関係している。

【0004】

免疫性及び自己免疫性疾患におけるヒスタミンの生物学的活性は、アレルギー反応及びその有害な影響、例えば、炎症などと密接に関係している。炎症反応を誘発する事象としては、物理的刺激（外傷を含む）、化学的刺激、感染、及び異物の侵入が挙げられる。炎症反応は、疼痛、体温上昇、発赤、腫脹、機能低下、又はこれらの組み合わせによって特徴付けられる。

【0005】

肥満細胞の脱顆粒（開口分泌）によってヒスタミンが放出され、最初にヒスタミンにより調整される膨疹－潮紅反応を特徴とし得る炎症反応を引き起こす。多種多様な免疫性刺激（例えば、アレルゲン又は抗体）及び非免疫学性（例えば、化学的）刺激により、肥満細胞の活性化、漸増、及び脱顆粒を引き起こす場合がある。肥満細胞の活性化によってアレルギー性炎症反応が起こり、それにより、更なる炎症反応の一因となるその他の効果細胞の漸増が引き起こされる。ヒスタミンは、マウス肥満細胞の走化性を誘導することが示されている（Hofstra, et al., 2003年）。 H_4 受容体ノックアウトマウスから得た肥満細胞を用いる場合、走化性は起こらない。また、炎症反応は、 H_4 特異的アンタゴニストによって阻止されるが、 H_1 、 H_2 、又は H_3 受容体アンタゴニストによっては阻止されない（Hofstra, et al., 2003年、Thurmond, R. L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004年, 309 (1), 404～413）。肥満細胞のヒスタミンへのインビボ遊走もまた調査されており、 H_4 受容体依存性であることが示されている（Thurmond, et al., 2004年）。肥満細胞の遊走は、肥満細胞数の増加が認められるアレルギー性鼻炎及びアレルギーにおいて一端を担う場合がある（Kirby, J. G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987年, 136 (2), 379～383、Crimi, E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1991年, 144 (6), 1282～1286、Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000年, 162 (6), 2295～2301、Gauvreau, G. M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000年, 161 (5), 1473～1478、Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001年, 31 (9), 1432～1440）。更に、アレルゲンに反応して、鼻粘膜の上皮内層（epithelial lining）に対する肥満細胞の再分布が起こることが知られている（Fokkens, W. J., et al., Clin. Exp. Allergy 1992年, 22 (7), 701～710、Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996年, 110, 929～933）。これらの結果は、肥満細胞の走化性反応がヒスタミン H_4 受容体によって介在されることを示している。

【0006】

好酸球は、ヒスタミンに向かって走化する場合があることが示されている（O'Reilly, M., et al., J. Recept. Signal Transduction 2002年, 22 (1～4), 431～448、Buckland, K. F., et al., Br. J. Pharmacol. 2003年, 140 (6), 1117～1127、Ling et al., 2004年）。 H_4 選択性リガンドを用いることで、好酸球のヒスタミン誘導性走化性は、 H_4 受容体を介して介在されることが示されている（Buckland, et al., 2003年、Ling et al., 2004年）。接着分子CD11b／CD18（LFA-1）及びCD54（ICAM-1）の好酸球上の細胞表面発現は、ヒスタミン処置後に増加する（Ling, et al., 200

10

20

30

40

50

4年)。この増加は、 H_4 受容体アンタゴニストによって阻止されるが、 H_1 、 H_2 、又は H_3 受容体アンタゴニストによっては阻止されない。

【0007】

H_4 Rもまた、樹状細胞及びT細胞において役割を果たす。ヒト単球由来樹状細胞において、 H_4 R刺激は、IL-12p70の生成を抑制し、ヒスタミン介在走化性の動因となる(Gutzmer, R., et al., J. Immunol. 2005年, 174(9), 5224~5232)。CD8⁺T細胞における H_4 受容体の役割もまた報告されている。Gantner, et al., (2002年)は、 H_4 及び H_2 受容体の両方が、ヒトCD8⁺T細胞からのヒスタミン誘導性IL-16放出を制御することを示した。IL-16は、アレルゲン—又はヒスタミン—曝露喘息の気管支肺胞洗浄液において認められ(Mashikian, V. M., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1998年, 101(6, Part 1), 786~792、Krug, N., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000年, 162(1), 105~111)、CD4⁺細胞遊走において重要であると考えられる。これらの細胞型における受容体の活性は、自己免疫性疾患において活性であるもののように、適応免疫反応において重要な役割を示唆する。

10

【0008】

インビボ H_4 受容体アンタゴニストは、ジモサン誘導腹膜炎又は胸膜炎モデルにて、好中球を阻止可能であった(Takeshita, K., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003年, 307(3), 1072~1078、Thurmond, R., et al., 2004年)。加えて、 H_4 受容体アンタゴニストは、広く使用され、十分特性化されている大腸炎モデルにて活性を有する(Varga, C., et al., Eur. J. Pharmacol. 2005年, 522(1~3), 130~138)。これらの結果は、 H_4 受容体アンタゴニストがインビボで抗炎症性である性質を有するという結論を支持する。

20

【0009】

ヒスタミンの他の生理学的役割は、痒みのモジュレータとしてであり、 H_1 受容体アンタゴニストは、臨床においてあまり効果的ではない。最近、 H_4 受容体はまた、マウスにおけるヒスタミン誘導性擦過に関与している(Bell, J. K., et al., Br. J. Pharmacol. 2004年, 142(2), 374~380)。ヒスタミンの効果は、 H_4 アンタゴニストによって阻止可能であった。これらの結果は、 H_4 受容体がヒスタミン誘導性痒みに関与することと、したがって、 H_4 受容体アンタゴニストがそう痒症を処置する際に明白な効果を有するであろうことと、の仮定を支持する。

30

【0010】

H_4 受容体の調節により、炎症メディエータの放出を制御し、白血球の漸増を阻害し、したがって、炎症のようなアレルギー反応の有害な効果を含む、 H_4 —介在疾病及び医学的状态を予防及び／又は処置する能力がもたらされる。本発明に従った化合物は、 H_4 受容体調節特性を有する。本発明に従った化合物は、白血球漸増阻害特性を有する。本発明に従った化合物は、抗炎症特性を有する。

【0011】

炎症の対象に関する教本の例としては、Gallin, J. I., Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999年、Stvrtnova, V., et al., Inflammation and Fever: Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students), Academic Press: New York, 1995年、Cecil, et al. Textbook Of Medicine, 18th ed., W. B. Saunders Co., 1998年、及びStedman's Medical Dictionaryが挙げられる。

40

50

【0012】

炎症及び炎症に関連した医学的状态に関する参考資料及び概観資料は、以下のような記事にて見出すことができる。Nathan, C., Nature 2002年, 420 (6917), 846~852、Tracey, K. J., Nature 2002年, 420 (6917), 853~859、Coussens, L. M., et al., Nature 2002年, 420 (6917), 860~867、Libby, P., Nature 2002年, 420, 868~874、Benoist, C., et al., Nature 2002年, 420 (6917), 875~878、Weiner, H. L., et al., Nature 2002年, 420 (6917), 879~884、Cohen, J., Nature 2002年, 420 (6917), 885~891、Steinberg, D., Nature Med. 2002年, 8 (11), 1211~1217。

10

【0013】

したがって、本発明に従った低分子ヒスタミンH₄受容体モジュレータは、炎症メディエータの放出を制御し、白血球漸増を阻害し、以下の医学的状态及び疾病、すなわち、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、そう痒症、及び免疫不全疾患を含む、様々な病因の炎症を処置することにおいて有用であり得る。ヒスタミンH₄受容体活性によって介在される疾病、疾患、及び医学的状态は、本明細書で言及されるものを含む。

【0014】

20

ヒスタミンH₄受容体モジュレータは、例えば、それらの全てを参考として引用し、本明細書に組み込む、米国特許第7, 432, 378号、同第7, 507, 737号、同第8, 343, 989号、米国特許出願公開第2009/0137608号、米国特許出願第13/676, 595号（米国特許第8, 598, 189号）、米国特許第8, 309, 720号、米国特許出願第13/663, 233号、米国特許出願公開第2010/0076324号に記載されている。ヒスタミンH₄受容体モジュレータはまた、例えば、米国特許出願公開第2010/0029942号、同第2010/0184740号、同第2010/0178932号、及び国際公開第2010/002777号に記載されている。しかしながら、所望の医薬的特性を有するヒスタミンH₄受容体モジュレータの必要性が依然として存在する。

30

【0015】

かかるモジュレータの特定の形態に関して、最初遊離塩基形態である、活性な医薬成分はしばしば、それらの特定の医薬的特性を改善するために、それらの塩形態に変換される。本出願で記載した化合物での場合のように、十分な塩基性化合物から製造可能な複数の塩が典型的に存在する。特定の塩、同塩の特定の溶媒和物、存在する場合、かかる特定の溶媒和物に関して、医薬的特性の特定の改善をもたらすであろう特定の溶媒和度は、しばしば予測不可能である。これは、例えば、とりわけ、「薬物安定性、吸湿特性などを含む、医薬的特性の改善のために、例えば、無水物よりも水和物を好む、又は逆も同様である、一般的傾向は存在しない」ことと、医薬的特性の最適化は、ケースバイケースに基づいて実施されるべきであることと、を言及する、国際公開第2012/060590号において認識されている。吸湿性、結晶化度、融点、可溶性、溶解度、及び不純物分離能力などの物理的な医薬的特性は、予測性の課題を提示し得る。更に、同一の化合物の所望の処方のためにかかる特性を任意に提示する活性な医薬的化合物の特定の形態を同定することは、達成することが困難な特定の例において生じる場合がある。当業者がかかる特性に関して予測可能である物におけるこれらの制限、及び医薬業界の特定の態様においてそれらが果たす役割のために、以上で例示的に列記したもののような、改善された特性を有する特定の医薬的化合物の特定の形態を発見する必要性がまだ存在している。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

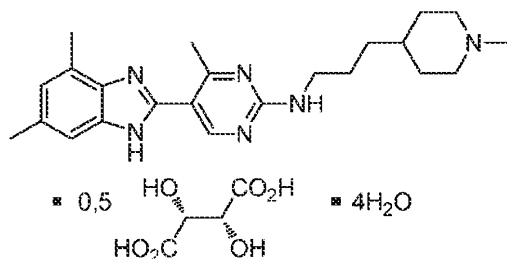
【0016】

50

本発明は、以下の構造式によって示されたような、水和ヘミタートレートベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンと、それを使用、取得、及び精製する方法と、に関する。

【0017】

【化1】



10

【0018】

本発明はまた、同ベンゾイミダゾール-2-イルピリミジンのフマル酸塩及びリン酸塩に関する。

【0019】

更なる態様において、本発明は、有効量の少なくとも1つの上記化合物をそれぞれ含む、医薬組成物に関する。

【0020】

別の態様において、本発明は、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾患、疾患、若しくは医学的状态に罹患している、又はそれと診断された対象を処置する方法を対象とし、かかる処置を必要としている対象に、有効量の、上記化合物若しくはその医薬的に許容可能な塩、医薬的に許容可能なプロドラッグ、又はかかる化合物の医薬的活性代謝物のうち少なくとも1種を投与することを含む。本発明の方法の特定の好ましい実施形態では、疾病、疾患、又は医学的状态は、炎症である。本明細書で炎症は、順に少なくとも1つの刺激によって引き起こされる、ヒスタミン放出の結果として発展する反応を意味する。かかる刺激の例としては、免疫性刺激及び非免疫性刺激が挙げられる。

20

【0021】

別の態様において、本発明は、ヒスタミンH₄受容体を有効量の、上記化合物のうち少なくとも1つに曝露することを含む、ヒスタミンH₄受容体活性を調節するための方法を対象とする。

30

【0022】

他の態様において、本発明は、上記化合物を精製することを含む、製造することを目的とする。

【0023】

以下の発明を実施するための形態及び本発明の実施によって、本発明の付加的な実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】化合物2. 2の粉末X線回折(XRD)プロファイルである。

【図2】化合物2及び3に関する、不純物分離プロファイルの比較である(実施例5も参照のこと)。

40

【図3】化合物2. 1及び3に関する、不純物分離プロファイルの比較である(実施例7も参照のこと)。

【図4】化合物3のXRDプロファイルである。

【図5】化合物2及び4に関する、不純物分離プロファイルの比較である(実施例9も参照のこと)。

【図6】化合物2. 1の示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析(TGA)である。

【図7】化合物3のDSC及びTGAである。

【図8】化合物2. 2のDSC及びTGAである。

【図9】化合物2. 1、2. 2、及び3のXRDプロファイルである。

50

【発明を実施するための形態】

【0025】

本明細書で使用する時、用語「包含する」、「含有する」、及び「含む」を幅広い非限定的意味で用いる。

【0026】

利用の特定の例において、特に定量化しない限り、用語「低アルキル」又は「低-アルキル」は、鎖内に1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。アルキル基の例としてメチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が挙げられる。用語「C₁～₄アルキル」は、鎖内に1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。

10

【0027】

また、本明細書に示すいかなる式も当該化合物の非標識形態ばかりでなく同位体標識付き形態も表わすことを意図する。同位体標識化合物は、1個以上の原子が選択した原子質量又は質量数を有する原子に置き換わっている以外は本明細書に示す式で表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことが可能な同位体の例としては、それぞれ、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、及び¹²⁵Iのような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素が挙げられる。かかる同位体標識化合物は、代謝研究（好ましくは¹⁴Cを用いた）、反応速度研究（例えば、²H又は³Hを用いた）、薬剤若しくは基質組織分布アッセイを含む検出若しくは造影技術〔例えば、陽電子放出断層撮影法（PET）若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）〕、又は患者の放射線処置で用いるに有用である。特に、¹⁸F又は¹¹C標識化合物は、PET又はSPECT検定に特に好まれ得る。更に、重質同位体、例えば、重水素（すなわち、²H）などによる置換を行うと、代謝安定性がより高くなり、例えば、生体内半減期が長くなるか、あるいは必要な投薬量が少なくなるなど、結果として特定の治療的利点が得られ得る。本発明の同位体標識化合物及びこれらのプロドラッグは、本スキーム又は本実施例に開示する手順を実施し、容易に入手可能な同位体標識試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて以下に記載する調製を行うことで概ね調製できる。

20

30

【0028】

本明細書に示すいずれかの式に言及する場合、指定変更可能な種のリストからの個々の部分の選択は、他のいずれかの場所に現れる変更に関して当該種を同じく選択することを定義することを意図するものではない。言い換えれば、同一の式において変更が2回以上現れる場合、指定リストからの種の選択は、特に明記しない限り、式中の他の場所に位置する同じ変更に関して選択する種の選択から独立している。

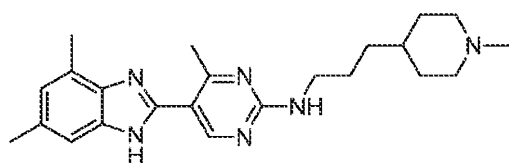
【0029】

化合物2は、それらのすべてを参考として引用し、本明細書に組み込む、例えば、米国特許第7,507,737号、同8,343,989号、米国出願公開第2009/0137608号、及び米国出願第13/676,595号（米国特許第8,598,189号）に記載されたようなH₄受容体モジュレータ活性を有する。

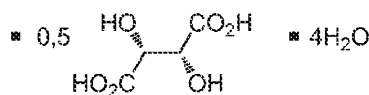
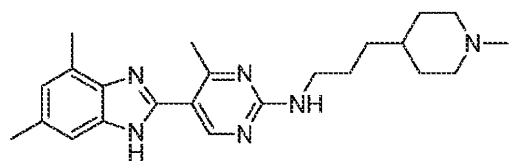
40

【0030】

【化 2】



2



3

【0031】

本発明の文脈において、化合物3と本明細書で呼ぶ、化合物2のヘミタートレートテトラヒドレートは、改善された所望の物理医薬的特性を有し、それは、H₄受容体活性によって介在された医学的状态、疾病、又は疾患の予防又は処置のためのより好適な化学物質を製造する。医薬品内の不純物は、不要な化学製品であり、その合成の後に活性な医薬成分とともに残り、処方の中に、又は活性な医薬成分が、薬剤として処方されるか否かに関わらず、薬剤となった時に現れる。医薬不純物の制御は、医薬業界において重要な問題である。化合物3の合成により、より十分に不純物を除去でき、かつ／又は更に面倒な精製プロセスを必要とするような程度までの不純物を除去できるので、化合物3は、それに改善された物理医薬的特性を与える、不純物分離特性を有することが発見された。

【0032】

化合物3は、炎症を処置するために投与可能である。炎症は、（以下により具体的に示す医学的状态及び疾病を包む、）例えば、炎症性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患など様々な疾病、疾患、又は医学的状态に関連し得る。炎症の発症及び増悪に関連した炎症性の疾病又は炎症が介在した疾病又は医学的状态として、これらに限定するものでないが、急性炎症、アレルギー性炎症、及び慢性炎症が挙げられる。

【0033】

本発明に従うヒスタミンH₄受容体調節剤で処置可能な炎症の例示的な型としては、アレルギー、喘息、好酸球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、（大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎を含む）炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、皮膚の痒み、アトピー性皮膚炎、（蕁麻疹（hives）としても知られる）じんましん（urticaria）、眼炎症、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻の痒み、寄生虫感染又は真菌感染（例えば、シラミ、疥癬、水泳性痒疹、いんきんたむし、水虫）、汗腺膿瘍、リンパ腫（例えば、ホジキン病）のような悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺疾患／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、神経疾病、薬剤誘導性痒み（例えば、アレルギー、光線皮膚炎、モルヒネ、あへん剤、クロロキン）、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み（例えば、妊娠性胆汁うっ滞症、痒みを伴うじんま疹、妊娠性丘疹及びプラーク、妊娠性ヘルペス）、（ドライスキンとしても知られている）乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ／ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、疾患のいくつかのステージにおける、過剰な、又は延長された炎症によって特徴づけられる免疫介在性（1型としても知られる）糖尿病及び狼瘡のような、複数の医学的状态のうち任意の1つによる、又は関連した炎症が挙げられる。炎症

10

20

30

40

50

をもたらす他の自己免疫性疾患としては、重症筋無力症、ギラン・バレーなどの自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症が挙げられる。

【0034】

そう痒症としては、アレルギー性皮膚疾患（アトピー性皮膚炎及び蕁麻疹など）の症状及び他の代謝異常（慢性腎不全、肝内胆汁うっ滞、及び真性糖尿病など）の症状が挙げられる。

10

【0035】

化合物3はまた、（大鬱病性障害、双極性障害、治療抵抗性大鬱病、及び治療抵抗性双極性障害を含むが、これらに限定はされない）気分障害、（全般性不安障害、対人恐怖症、及び外傷後ストレス障害を含むが、これらに限定はされない）不安障害を処置するために投与可能である。

【0036】

化合物3はまた、肺機能及び喘息の治療における喘息を改善するために、共同して作用する長期作用βアゴニストとともに投与されてもよい。

【0037】

他の実施形態において、化合物3は、アレルギー、喘息、自己免疫性疾患、又はそう痒症を処置するために投与される。

20

【0038】

本明細書で用いる用語「処置」又は「処置する」は、ヒスタミンH₄受容体活性を調節することによって治療的又は予防的な利益をもたらす目的で、化合物3を対象に投与することを指すことを意図する。処置することは、ヒスタミンH₄受容体活性の調節によって、介在された疾病、疾患、若しくは医学的状态、又はかかる疾病、疾患、又は医学的状态の1種以上の症状を回復に向かわせることと、寛解させることと、軽減することと、その進行を阻止することと、その重症度を和らげることと、又は予防することと、を含む。用語「対象」は、かかる処置を必要としている哺乳動物患者、例えば人などを指す。「モジュレータ」は、阻害剤及び活性剤の両方をみ、「阻害剤」は、ヒスタミンH₄受容体の発現又は活性を減少、予防、不活性化、脱感作、又は下方制御する化合物を指し、「活性剤」は、ヒスタミンH₄受容体の発現又は活性を増加、活性化、促進、感作、又は上方制御する化合物を指す。

30

【0039】

本発明による処置方法では、かかる疾病、疾患、又は医学的状态に罹患しているか、又はそうであると診断された対象に有効量の少なくとも化合物3を投与する。「有効量」とは、対象の疾病、疾患、又は医学的状态のこのような処置を必要としている患者において、所望の治療的又は予防的効果を概ねもたらすのに十分な量又は十分な投与量を意味する。化合物3の有効量又は投与量は、モデリング、投与量漸増研究若しくは臨床治験などの常用方法、及び投与方法若しくは投与経路、又は薬剤送達などの常用の要因、薬剤の薬物動態、疾病、疾患、若しくは医学的状态の重症度及び経過、対象が以前若しくは現在受けている治療、対象の健康状態若しくは薬剤に対する反応、並びに処置を施す医者の判断などを考慮に入れることで確定することができる。投与量の例は、1回の投与単位又は分割された投薬単位（例えば、1日2回、1日3回、1日4回）で、対象の体重1kg当たり約0.001～約200mg/日、好ましくは約0.01～7mg/kg/日、最も好ましくは約0.04～1.4mg/kg/日の範囲の遊離塩基等価物である。70kgのヒトに対して、遊離塩基等価物の好適な経口投与量の例示的範囲は、約0.05～約300mg/日、又は好ましくは約1～50mg/日、より好ましくは約3～30mg/日、最も好ましくは3mg/日又は10mg/日又は30mg/日の投与量である。

40

【0040】

50

一旦、患者の疾病、疾患、又は医学的状態の改善が生じたならば、投与量を予防療法又は維持療法に適した量に調整してもよい。例えば、投与量若しくは頻度、又は両方を所望の処置効果若しくは予防効果が維持される水準まで症状の関数として減らしてもよい。勿論、症状が適切な水準まで軽減したなら、処置を止めてもよい。しかしながら、症状がいくらか再発すると、患者は、長期的に断続的処置が必要となる。

【0041】

加えて、化合物3は、上記医学的状態の処置において、追加的な活性化合物と組み合わせて用いられてもよい。追加的な化合物は、化合物3とは別に同時投与されてもよく、又は追加的な有効成分としてのかかる薬剤として本発明による医薬組成物に含められてもよい。例示的な実施形態では、追加的な活性化合物は、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された医学的状態、疾患、若しくは疾病の治療に有効であることが知られているか、又は見出されているもの、例えば、別のヒスタミンH₄受容体モジュレータ、又は特定の医学的状態、疾患、若しくは疾病に関連する別の標的に対して有効な化合物である。（例えば、本発明による薬剤の効力又は効果を高める化合物を組み合わせに含めることなどで）かかる組み合わせによって、有効性が増大し、又は1種以上の副作用を低下させるか、若しくは本発明による薬剤の必要投与量を低下させることができる。

10

【0042】

標的受容体の調節について述べる場合、「有効量」とは、かかる受容体の活性に影響するだけの十分な量を意味する。標的受容体の活性の測定は常用の分析方法を用いて実施可能である。標的受容体の調節は、アッセイを含む種々の設定において有用である。

20

【0043】

化合物3を単独で用いて、又は1つ以上の他の有効成分と併用して、本発明の医薬組成物を処方する。本発明の医薬組成物は、少なくとも化合物3の有効量を含む。医薬的に許容可能な賦形剤は、本発明に従った医薬組成物にいくつかの実施形態の部分である。

【0044】

「医薬的に許容可能な賦形剤」は、毒性ではないが、生物学的に許容可能な物質を指し、ないしは別の方法で、不活性な物質など、対象への投与に生物学的に好適であり、医薬組成物に添加されるか、ないしは別の方法で、ビヒクル、担体、又は希釈剤として用いられ、医薬剤の投与を容易にし、かつ医薬剤と適合し得る、物質を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、いろいろな糖及びいろいろな種類の澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油類、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0045】

1投与単位以上の化合物3を含有する医薬組成物の送達形態物は、好適な医薬賦形剤を用い、かつ当業者に既知であるか、あるいは利用可能である配合技術を用いて実施可能である。本発明の方法では、組成物を好適な送達経路、例えば経口、非経口、直腸、局所、又は眼経路などで、あるいは吸入によって投与してもよい。

【0046】

製剤の形態は、錠剤、カプセル、小袋、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、調整用粉末、液状製剤、又は座薬であってもよい。好ましくは、本組成物は、静脈内注射、局所投与、又は経口投与用に処方される。

40

【0047】

経口投与の場合、本発明の化合物3を錠剤又はカプセルの形態で、あるいは溶液、乳液、又は懸濁液として提供してもよい。経口組成物の調製では、化合物3は、例えば、1日当たり約0.05～約50mg/kg、1日当たり約0.05～約20mg/kg、又は1日当たり約0.1～約10mg/kg、最も好ましくは3mg/日、10mg/日又は30mg/日の遊離塩基等価物の投与量を産生するように処方されてもよい。

【0048】

経口錠剤は、本剤と、希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤、及び防腐剤などの適合可能な医薬的に許容可能な賦形剤と混合された任意の他の有効成分と、を含んでもよい。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リ

50

ン酸ナトリウム及びリンカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。経口用液状賦形剤の例としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。澱粉、ポリビニルピロリドン（PVP）、グリコール酸ナトリウムデンプン、微結晶性セルロース、及びアルギン酸は、崩壊剤の例である。結合剤として、デンプン及びゼラチンが挙げられる。存在する場合、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってもよい。所望の場合、錠剤は、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングし、胃腸管内で起こる吸収を遅らせてもよく、あるいは腸溶コーティングによってコーティングされてもよい。

【0049】

本発明のいくつかの実施形態において、錠剤は、コーティングされた錠剤の形態であり、これらは、いくつかの実施形態では、約65.5mg/錠剤～約190.4mg/錠剤の範囲でのケイ化微結晶セルロース又はコロイド状二酸化ケイ素である充填剤/結合剤、いくつかの実施形態において、約21.0mg/錠剤～約63mg/錠剤の範囲の量でのマンニトールである充填剤、いくつかの実施形態において、約0.3mg/錠剤～約0.9mg/錠剤の範囲の量でのシリカコロイド状無水物である流動促進剤、いくつかの実施形態において、約1.5mg/錠剤～約4.5mg/錠剤の範囲の量でのステアリン酸マグネシウムである潤滑剤、及びいくつかの実施形態において、約3.0mg/錠剤～約9.0mg/錠剤の範囲の量でのオパドライホワイト（opadry white）II85F18422である、フィルムコーティング剤とともに錠剤化された化合物3を含有する。かかる錠剤の実施形態において、化合物3の量は、4.124mg、13.747mg、及び41.241mg、又は3mg、10mg、及び30mgの遊離塩基等価物量に相当する量である。

【0050】

経口投与用カプセルとして、硬質及び軟質ゼラチン製カプセルが挙げられる。硬質ゼラチン製カプセルの調製では、有効成分を固形状、半固形状、又は液状の希釈剤と混合してもよい。軟質ゼラチン製カプセルは、活性成分を水、落花生油又はオリーブ油などの油、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノ及びジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400、又はプロピレングリコールと混合することで調製することができる。

【0051】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液、又はシロップの形態であってもよく、又は凍結乾燥され、乾燥製品として提示されてもよく、乾燥製品は、使用前に水又は他の適切なビヒクルで復元される。かかる液状組成物は任意選択的に、懸濁化剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）などの医薬的に許容可能な賦形剤、例えば、油（例えば、アーモンド油又は分留ヤシ油）などの非水性ビヒクル、プロピレングリコール、エチルアルコール、又は水、防腐剤（例えば、メチル若しくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、又はソルビン酸）、レシチンなどの湿潤剤、及び、所望の場合、香料又は着色剤を含有してもよい。

【0052】

化合物3はまた、非経口経路によって投与されてもよい。例えば、組成物は、直腸投与を目的として座薬として処方されてもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内、又は皮下経路を含む非経口用途の場合、化合物3は、適切なpH及び等張性に緩衝された無菌の水溶液若しくは懸濁液において、又は非経口的に許容可能な油において提供されてもよい。好適な水性ビヒクルとしては、リンガー液及び等張性の塩化ナトリウムが挙げられる。かかる形態は、アンプル又は使い捨て注射デバイスのような単位投与量形態、適切な投与量を取り出すことが可能なバイアル瓶などの複数投与量形態、又は注射可能製剤を調製するために使用可能な固形形態若しくは予濃縮形態で提示されてもよい。例示的な注入投与量は、医薬的担体（pharmaceutical carrier）と混ざり合っている薬剤が数分から数日の範囲の期間に渡って約1～1000µg/kg/分の範囲に及ぶ。

【0053】

局所投与の場合には、化合物 3 は、薬物の約 0.1%～約 10%の濃度で医薬的担体と混合されてもよい。化合物 3 を投与する別の様式では、経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

【0054】

本発明の方法に従う化合物 3 の投与は、鼻又は経口路を介して、例えば、好適な担体も含有するスプレー製剤において、吸入によって実施されてよい。

【0055】

化合物 4 及び 5 もまた、本発明の使用方法にしたがって、化合物 3、2.1、及び 2.2 のように投与可能である。

10

【0056】

ここに、本発明の方法で用いるのに有用な化学物質の例を、以下の一般的調製及び以下の具体的実施例に例示する合成スキームに言及することで記載する。本明細書に示すいろいろな化合物を得るために、最終的に所望の置換基を、適宜保護を用い、あるいは用いずに反応スキーム全体に渡って担持させることで、所望の生成物が生成されるよう、出発材料を好適に選択することができることを当業者は理解するであろう。あるいは、最終的な所望の置換基の代わりに反応スキーム全体にわたって担持され、かつ適宜必要な置換基と置き換わり得る適切な基を用いることが必要であり得、又は所望され得る。

【0057】

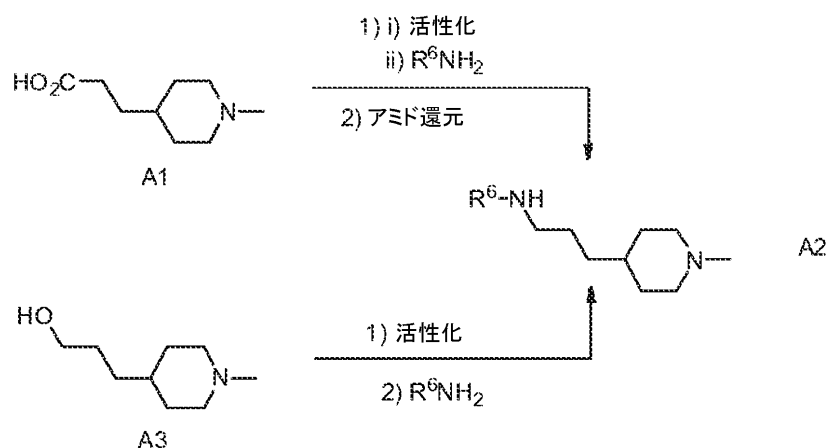
以下の描写したスキームにおいて、当業者は、 R^6 がH、又はtert-ブトキシカルボニル基(Boc)のような好適な窒素保護基であってもよく、合成における後の段階において保護基が置換されることを認識することとなる。

20

【0058】

【化3】

スキーム A



30

【0059】

スキーム A を参照して、アミン A 2 は市販されているか、酸 A 1 又はアルコール A 3 から調製される。ジシクロヘキシルカルボジイミド、EDC/HOBt、又はカルボニルジイミダゾールなどの活性剤の存在下、DMF 又は THF のような溶媒中での酸 A 1 とアミン R^6NH_2 との連結により、相当するアミドがもたらされる（図示されていない）。あるいは、酸 A 1 をそれらの相当する酸塩化物に活性化し、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、DCM 又は THF などの溶媒中でアミン R^6NH_2 と反応させる。結果として得られるアミドを、LiAlH4 などの好適な還元剤によって、THF などの溶媒中でアミン A 2 に還元させる。アルコール A 3 を一般的な方法を用いて活性化し、例えば、アルキルハライド又はアルキルトシレート进行形成する。NaH、NaOH、トリエチルアミン、又はジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、DCM 又は THF などの溶媒中で、 R^6NH_2 で置換して、アミン A 2 がもたら

40

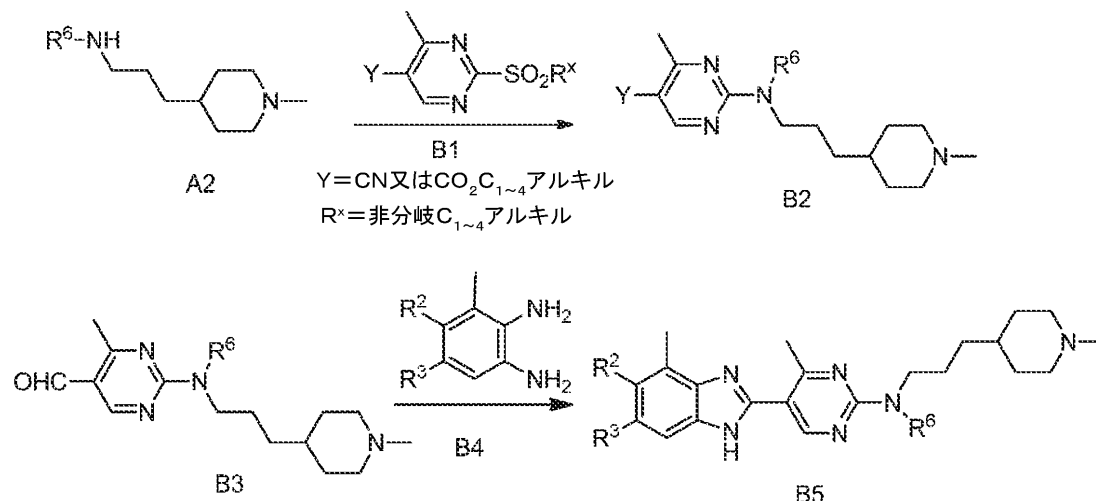
50

される。あるいは、アミン A 2 を Mitsunobu 条件 (Mitsunobu condition) 下、フタルイミド又は好適なアミノサロゲートとの反応によって、アルコール A 3 より調製する。フタルイミドが使用される場合、遊離アミンは、ヒドラジンでの処理によって曝露される。

【0060】

【化4】

スキーム B



10

20

【0061】

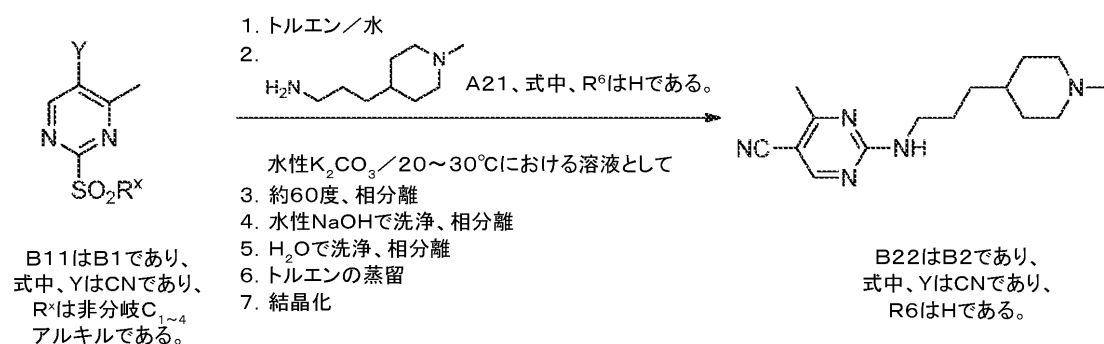
スキーム B を参照して、アミン A 2 を、市販されているか、又は市販されているアルキルスルファニルピリミジンの酸化によって、又は他の一般的な方法によって調製するピリミジン B 1 と、ピリジン、DMF、MeOH、若しくは EtOH、又はこれらの混合物などの溶媒中、約室温～溶媒の還流温度の温度にて、又は最高約 120℃ の温度における密封管内で反応させる。B 4 及び B 5 おいて、R² が H 又は F であってもよく、R³ が CH₃ 又は H であってもよい。2-アミノピリミジン B 2 は、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの好適な還元剤によって Y 置換基の減少によってアルデヒド B 3 に変換される。Y がエステル基である場合、還元により、アルデヒド B 3 又は相当するアルコール (示されていない) が産出される。アルコールが生成される場合、MnO₂、Desse-Martin 30

30

【0062】

【化5】

スキーム B. 1



40

【0063】

スキーム B にて記載したような化合物 B 2 2 を調製するための合成法に加えて、他の方

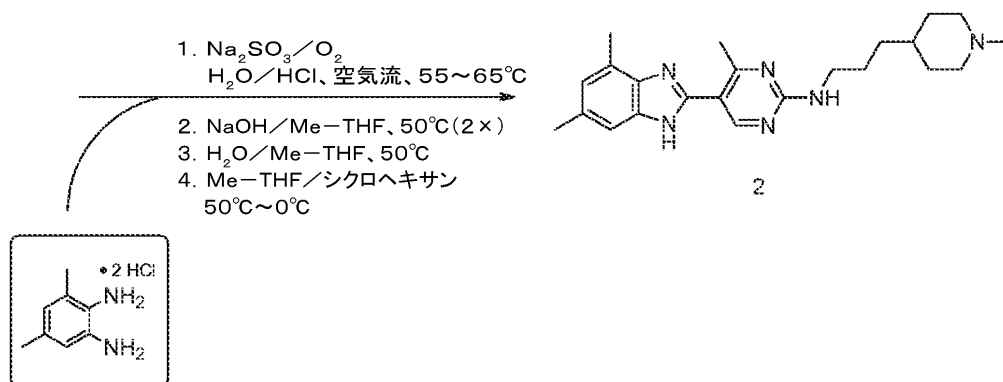
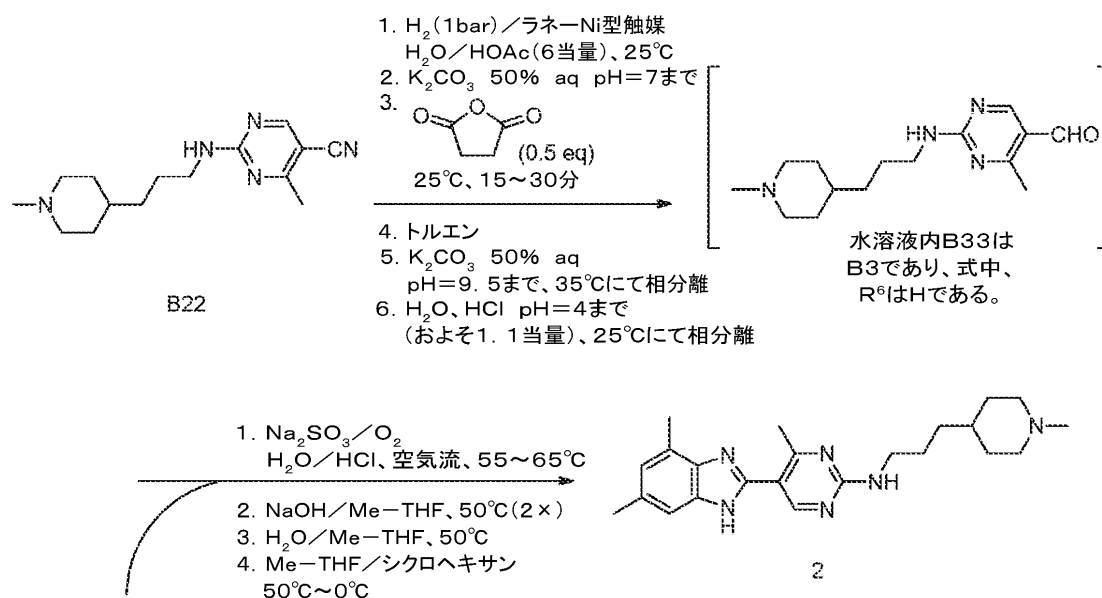
50

法論が、例えば、その全てが本明細書にて参照により組み込まれる、米国特許出願公開第2010/0004450号、米国特許第8,309,720号にて記載されている。例示的な非限定的な目的のために、かかる公報中の実施例7、10、12、16、24及び25を参照のこと。B22の調製のための代替的な手順は、 K_2CO_3 のような塩基と共に、トルエン及び水のような二相溶媒系において、スキームB. 1にて示したように、約60～65℃の温度まで加熱して化合物A21及びB11を使用する。本反応物の実施形態において、10% K_2CO_3 の水溶液中の化合物A21をトルエンのような溶媒においてB11の溶液に加える。A21とB11の反応混合物を60℃～65℃の温度まで加熱する。その次の工程において、およそ20分間、60～65℃の温度にて加熱した後、水性部分を取り除き、1N $NaOH_{(aq)}$ の溶液を加え、およそ10分間、60～65℃の温度まで加熱する。 $NaOH_{(aq)}$ 溶液を除去し、水を加え、およそ10分間、60～65℃の温度まで加熱する。その次の工程において、水溶液を除去し、残りの有機溶媒を蒸留によって除去する。化合物B22を任意にトルエンのような溶媒からの再結晶によって精製する。

【0064】

【化6】

スキームB. 2



【0065】

スキームBを実施するための代替手順をスキームB. 2にて概説する。本スキームに従った化合物B33は単離されない。本スキームに従った方法論は、化合物B22、ラネーニッケルのようなニッケル-アルミニウムアロイ由来のニッケルからほぼなる微細粒状固形物である触媒と、20～40℃の温度にて酢酸水溶液のような溶媒中の水素ガスとを使用する。本方法論の実施形態は、準化学量のかかる触媒を使用する。これは、不足当量の触媒の存在が、本方法論における決定特徴ではないために有利な特徴である。同一の触媒を用いる多くのプロセスは、不足当量のかかる触媒中のその存在に依存する。本方法論の他の特徴は、不純物11を実質的に除去させる、無水コハク酸の利用である。化合物B22は、以上で示唆したように、触媒による水素化によって還元する。約3%未満の化合物B22が残っていることによって判断されるように、かかる水素化が完了した時に、触媒

を濾別し、濾液を、水性 K_2CO_3 溶液（50% w/w）で $pH=7$ に中和する。続いて、無水コハク酸を加え、例えばトルエンのような有機溶媒を加える。このようにして、二相有機－水性媒体が形成される。また二相有機－水性媒体をもたらす想定される代替実施形態において、無水コハク酸を有機溶媒内に溶解し、次いで、水性媒体に加える。かかる無水物は不純物を誘導する。その次の工程において、溶液の pH を、適切な塩基で約 9.5 に調節する。いくつかの実施形態において、かかる pH 調節を、水性 K_2CO_3 溶液（50% w/w）と、続いて、およそ 15～30 分間、約 35℃ の温度まで加熱することによって実施した。有機層の相分離を後に実行する。反応混合液の有機部分を集収し、水性部分を任意に、トルエンのような溶媒で再抽出し、かかる第 2 の抽出を実行する場合、第 2 の抽出から得られる有機部分を第 1 の有機部分と合わせる。その次の工程において、有機部分を 15～25℃ の温度まで冷却し、 pH を適切な酸で約 3.5～4 に調節する。いくつかの実施形態において、かかる pH 調節を 8% 水性 HCl 溶液の添加によって実行した。その次の工程において、有機及び水性部分を分離し、水性部分は、化合物 B 3 3 を含有する。

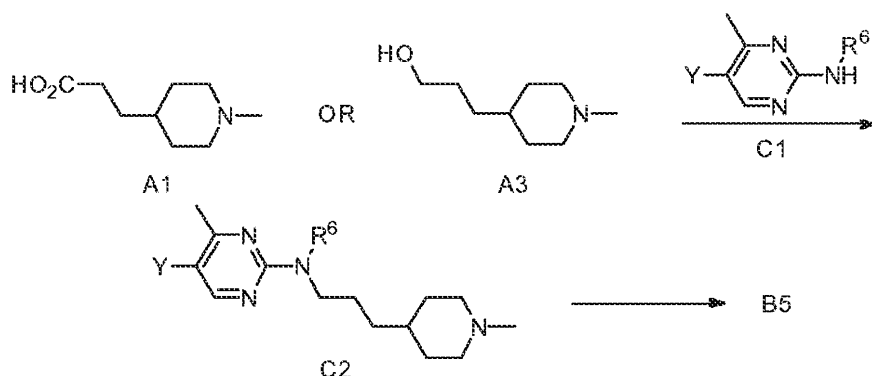
【0066】

別の容器において、亜硫酸ナトリウム、1, 2-ジアミノ-3, 5-ジメチルベンゼンジヒドロクロライド及び水を室温にて攪拌する。塩酸を加え、反応液を 20 分以内で 50℃ まで加熱する。空気流を溶液にわたって循環させる。水溶液中の化合物 B 3 3 を 1.5 時間かけて本媒体に加え、化合物 B 3 3 の反応生成物と、ジアミノジメチルベンゼンと、を含有する、反応混合液を形成する。反応混合液を、およそ 1～2.5 時間、約 55～60℃ の温度まで加熱する。その次の工程において、固形物を濾別し、2-メチルテトラヒドロフランを濾液に加える。その次の工程において、30% $NaOH_{(aq)}$ を加え、およそ 9.5～11.5 に pH を調節する。反応混合液を、15 分間、45～50℃ まで加熱する。一連の抽出工程をその後実行する。水層を除去及び廃棄し、水と 30% $NaOH_{(aq)}$ を有機層に加え、二相媒体を形成し、5～15 分間、45～50℃ まで加熱する。本二相媒体からの水層を除去及び廃棄し、水を残りの有機層に加え、他の二相媒体を形成し、次いで、5～15 分間、45～50℃ まで加熱する。かかる媒体からの水層を除去及び廃棄し、シクロヘキサンを加え、有機層を 45～50℃ まで加熱し、次いで、固形化合物 2 をかかる有機層を 0～5℃ まで冷却することによって得、それより化合物 2 が結晶化され、濾過によって単離する。

【0067】

【化 7】

スキーム C



【0068】

スキーム C を参照して、酸 A 1 又はアルコール A 3 が、スキーム A にて説明した方法を用いて、2-アミノピリミジン C 1 と結合して、アミド（図示せず）とアミン C 2 を形成することができる。アミドと化合物 C 2 とを、スキーム B にて説明したように処理し、式 B 5 の化合物がもたらされた。

【0069】

更なる合成方法は、参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第7, 507, 737号及び同第8, 309, 720号に記載されている。更なる合成方法は、米国特許出願公開第2010/0029942号に記載されている。

【0070】

更なる合成方法は、参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第2005/0070550号（米国特許第7, 432, 378号）に記載されている。

【0071】

以下の例は、本発明の態様及び種々の好ましい実施形態を更に例示するために提供される。

【0072】

特に記載のない限り、以下の実施例に記載する化合物及び相当する分析データを得るにあたって、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0073】

特に明記しない限り、反応混合物は、室温（rt）で磁気的に攪拌された。溶液が「乾燥される」場合、それらは一般的に Na_2SO_4 又は MgSO_4 などの乾燥剤上で乾燥される。混合物、溶液、及び抽出液を「濃縮」する場合、それらは典型的にはロータリーエバポレーター上で減圧下で濃縮された。

【0074】

薄層クロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60 F₂₅₄ 2.5 cm×7.5 cm、250 µm又は5.0 cm×10.0 cm、250 µmコーティング済シリカゲルプレートを使用して実施された。

【0075】

順相フラッシュカラムクロマトグラフィー（FCC）は、特に明記しない限り、シリカゲル（SiO₂）上でMeOH/DCMにおいて2M NH₃で溶出させることで実施した。

【0076】

別途記載のない限り、質量スペクトル（MS）は、Agilentシリーズ1100 MSD上でエレクトロスプレーイオン化（ESI）をポジティブモードで用いて得た。計算された（calcd.）質量は、正確な質量に対応する。

【0077】

核磁気共鳴（NMR）スペクトルをBrukerモデルDRX分光計を用いて得た。以下に示す¹H NMRデータのフォーマットは、テトラメチルシラン標準のダウンフィールドの化学シフト（ppm）（多重度、結合定数J（Hz）、積分値）である。

【0078】

本明細書で例示した化合物の粉末X線回折による特性化を、以下で示唆したように、様々なX線供給源及び回折メータを使用することによって実行した。

【0079】

図1で示され、そのデータが表2及び2.1にて提示される、化合物2.2の粉末X線回折プロファイル及び関連データを、NaIシンチレーションカウンタを備えた、APD 2000 Diffraktometer（G. N. R. s. r. l.（Agrate Conturbia, Italy））上で実施した。試料を3°～40°2θまでステップサイズ0.01°及びステップあたり時間5秒で走査した。試験管の電圧及び電流はそれぞれ40KV及び30mAであった。試料をゼロバックグラウンドアルミニウムホルダ上に配置した。

【0080】

図4で示し、そのデータが表5、6、6.1、6.2、及び6.3に示される、化合物3のシンクロトロン粉末X線回折測定及び関連データを、Villigen（Switzerland）のPaul Scherrer Institute（PSI）でのSwiss Light Source（SLS）のMaterials Scienceビームラインにて実施した。試料を、T=295Kにて、1.0mmの直径を有するスピニ

10

20

30

40

50

ングガラスキャピラリにおいて測定した。本実験で使用した放射線の波長は、ケイ素粉末測定及び精製から求められた。 $\lambda = (1.000180 \pm 0.000051) \text{ \AA}$ 、エネルギー $= (12.395773 \pm 0.000627) \text{ keV}$ 、 2θ オフセット $= (+0.001474 \pm 0.000032)^\circ$ 、検出器：マイクロストリップ、温度調整：クライオジェット、ロボットシステムを使用して、キャピラリを装着した。記録した粉末プロファイル、PSIにて前処理し、その後、CuK α 波長スケール ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)へ変換した。

【0081】

図9に関して、ここで示した粉末X線回折プロファイルを、銅供給源を備えたX線回折メータを使用して得た (Cu/K α $1.54056 \text{ \AA}$)。かかる回折メータの例としては、Bruker AXS D8 Discover X-ray Diffractometer及びRigaku D/Max Rapid X-ray Diffractometerが挙げられる。Bruker AXS D8 Discover X-ray Diffractometerは、GADDS (商標) (General Area Diffraction Detection System)、システム校正により 15.05 cm の距離における Bruker AXS HI-STAR Area Detector、自動化x-y-zステージ、及び 0.5 mm コリメータを備える。試料を、ペレット形態に圧密し、x-y-zステージ上に装着する。試料は定常のままである一方、ディフラクトグラムを反射モードにて、 40 kV 及び 40 mA の出力設定にて、周辺条件下において取得する (制御ソフトウェア：GADDS (商標) for WNT v4.1.14, (著作権) Bruker AXS, 1997年~2003年)。曝露時間は、典型的には5分である。得られたディフラクトグラムは、空間再マッピング手順を経て、面積検出器の幾何学的糸巻形ひずみを生成し、次いで、それを、 $-118.8 \sim -61.8^\circ$ のカイ、及び 2 -シータ $2.1 \sim 37^\circ$ に沿って正規化セットで 0.02° のステップサイズにて積分し、二進法で正規化する。Jadeソフトウェアを用いることに加えて、Brukerマシン上で得た回折パターンを、EVAソフトウェア (回折ソフトウェア：Diffract^{Plus} EVA、バージョン9.0、(著作権) Bruker AXS, 2003年)を用いて視察する。Rigaku D/Max Rapid X-ray Diffractometerは、手動x-yステージ及び 0.3 mm コリメータを備える。管の一端を切開し、開口部を軽く叩くことによって、切開された端部を試料のベッド内へ入れ、 0.3 mm のホウ素が豊富なガラス製毛細管 (Charles Supper Company, 15 Tech Circle (Natick, MA) 01760-1024) 内に試料を装填する。装填された毛細管を、x-yステージに固定されたホルダ内に装着する。ディフラクトグラムは、 $1^\circ/\text{秒}$ にて $0 \sim 5^\circ$ でオメガ軸を中心に振動し、 $2^\circ/\text{秒}$ にてファイ軸を中心に回る一方で、反射モードにおいて、 40 mA で 46 kV の出力設定にて、周辺条件下において取得される (制御ソフトウェア：RINT Rapid Control Software、Rigaku Rapid/XRD、バージョン1.0.0、(著作権) Rigaku Co., 1999年)。曝露時間は、典型的に5分である。得られたディフラクトグラムは、器具とともに提供されたRINT Rapidディスプレイソフトウェアにおけるcylintユーティリティを用いて、 $2 \sim 40$ 度の 2 -シータ、及び $0 \sim 360^\circ$ のカイ (1セグメント) において、 0.02° のステップサイズで積分される (分析ソフトウェア：RINT Rapidディスプレイソフトウェア、バージョン1.18、(著作権) Rigaku Co., 1999年)。暗カウント値 (dark counts value) を、システム校正により8に設定し、正規化を平均に設定し、オメガオフセットを 180° に設定し、カイ又はファイのオフセットを積分のために使用する。回折パターンを、Jadeソフトウェアを用いて見て、パターンからバックグラウンドを除去し、ピーク位置を割り当てる。 (回折ソフトウェア：Jade、バージョン5.0及び6.0、(著作権) Materials Data, Inc., 1995年~2004年)。

【0082】

示差走査熱量測定 (DSC) 実験を以下のように実施した。試料のアリコート、アルミニウム製試料パン (パン部 # 900793.901、液体部 # 900794.901、TA Instruments, 109 Lukens Drive (New Castle, DE) 19720) 内に計量し、圧着によって密封した。試料パンを装置 (Q1000 Differential Scanning Calorimeter, TA Instruments, 109 Lukens Drive, (New Castle, DE) 19720) 内に装填した。参照として空のアルミニウム製密封パンを用いて、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で $T_{\min}$ (典型的に室温) から $T_{\max}$ (典型的に 300°C) まで個々に試料を熱することによって、サーモグラフを得た。DSC 実験と TGA 実験の両方向への制御ソフトウェアは、Advantage for QW-Series、バージョン 1.0.0.78、Thermal Advantage Release 2.0, (著作権) TA Instruments - (Water LLC) 2001 年であった。乾燥窒素 (圧縮窒素、グレード 4.8、BOC Gases (575 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974-2082)) を試料パージガスとして使用し、 $50\text{mL}/\text{分}$ の流速で設定した。温度遷移を、器具とともに提供された回折ソフトウェアを用いて検討及び解析した (解析ソフトウェア: Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT、バージョン 3.1E、Build 3.1.0.40, (著作権) TA instruments - (Water LLC) 1991 年 - 2001 年)。

10

【0083】

20

熱重量分析 (TGA) 実験を以下のように実施した。試料のアリコート、アルミニウム製試料パン (パン部 # 952019.906.901、TA Instruments, 109 Lukens Drive (New Castle, DE) 19720) 内に計量した。パンを装填用プラットフォーム上に定置し、次に、制御ソフトウェアを用いて、自動的に装置内に装填した (Q500 Thermogravimetric Analyzer, TA Instruments, 109 Lukens Drive (New Castle, DE) 19720)。流動乾燥窒素下、 $60\text{mL}/\text{分}$ の試料パージ流速及び $40\text{mL}/\text{分}$ のバランスパージ流速にて、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ にて、 $T_{\min}$ (典型的に室温) から $T_{\max}$ (典型的に 300°C) まで個々に試料を加熱することでサーモグラフを得た。温度遷移 (例えば、重量変化) を器具とともに提供された解析ソフトウェアを用いることによって検討及び解析した (解析ソフトウェア: Universal Analysis 2000 for Windows 95/95/2000/NT、バージョン 3.1E、Build 3.1.0.40, (著作権) TA instruments - (Water LLC) 1991 年 - 2001 年)。

30

【0084】

化学名を ChemDraw (Cambridge Soft (Cambridge, MA)) を用いることによって生成した。

【0085】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書で与えられる量的表現の一部は、用語「約」により修飾されていない。用語「約」が明示的に使用されているか否かによらず、本明細書に記載されている全ての数量は、実際の所定値を示すことを意図しており、更にまた、かかる所定値の近似が、一般的な当業者によって妥当に推論され得ることを意味している。これには、かかる所定値の実験及び/又は測定条件に応じた等価値又は近似値が含まれる。

40

【0086】

収率をパーセントとして示す場合にはいつでも、かかる収率は、個々の化学量論的条件下で得ることが可能な当該物質の最大量を基準にして、当該収率が得られた時の当該物質の質量を指す。パーセントとして示す濃度は、別途指定のない限り、質量比を指す。

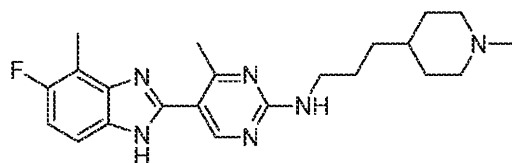
【実施例】**【0087】**

50

実施例 1。[5-(5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミン。

【0088】

【化 8】



1

10

【0089】

工程 A；4-メチル-2-エチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボキシル酸エチルエステル。エチルアセトアセテート (6.37 mL, 50.0 mmol)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (8.94 g, 75.0 mmol)、及び触媒 p-トルエンスルホン酸の混合液を 100 °C にて 2 時間熱した。室温まで冷却した後、混合液を、50 mL N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) で希釈し、2-エチルイソチオウレアヒドロプロミド (9.10 g, 50.0 mmol) を加えた。100 °C にて 18 時間加熱した後、混合液を室温まで冷却し、濃縮して、未精製残余物を得、FCC (EtOAc/ヘキサン) によって精製して、7.1 g (61%) の固形物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.97–8.91 (m, 1H), 4.43–4.35 (m, 2H), 3.24–3.15 (m, 2H), 2.81–2.72 (m, 3H), 1.47–1.35 (m, 6H)。

20

【0090】

工程 B；2-エタンスルホンル-4-メチル-ピリミジン-5-カルボキシル酸エチルエステル。50 mL のジクロロメタン (DCM) 中の 4-メチル-2-エチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (3 g, 13.3 mmol) の 0 °C 溶液に、過酸化尿素 (5.20 g, 55.7 mmol)、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (7.39 mL, 53.1 mmol) を滴下して加えた。溶液を室温まで 2 時間温め、飽和 Na₂S₂O_{3(aq)} (20 mL) でクエンチして、DCM (100 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、1.50 g のオレンジ色固形物を得、精製なしに次の工程ですぐ使用した。¹H NMR (CDCl₃): 9.28 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.47–1.42 (m, 6H)。

30

【0091】

工程 C；4-メチル-2-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピルアミノ]-ピリミジン-5-カルボキシル酸エチルエステル。EtOH (3 mL) 中の、2-エタンスルホンル-4-メチル-ピリミジン-5-カルボキシル酸エチルエステル (0.30 g, 1.18 mmol) と 3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピルアミン (0.18 mg, 1.10 mmol) の混合液を、密封管内で、100 °C にて 6 時間加熱した。混合液を FCC によって濃縮及び精製し、200 mg (53%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.88–8.72 (m, 1H), 5.60–5.44 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52–3.39 (m, 2H), 2.91–2.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.72–1.57 (m, 4H), 1.41–1.20 (m, 8H)。

40

【0092】

工程 D；{4-メチル-2-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピルアミノ]-ピリミジン-5-イル}-メタノール。THF (6 mL) 中の 4-メチル-2

50

ー [3- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) プロピルアミノ] -ピリミジン-5-カルボキシル酸エチルエステル (0.20 g、0.63 mmol) の 0℃ 溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (ヘキサン中 1M、1.25 mL、1.25 mmol) を滴下して加えた。混合液を室温まで、1 時間かけて温めた。反応液を 1M H_2SO_4 (2 mL) でクエンチした。混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ で中和し、 MeOH (2 mL)、 CHCl_3 (10 mL)、及び飽和水性酒石酸ナトリウムカリウム (10 mL) で希釈した。混合液を層が分離するまで、激しく攪拌した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、未精製生成物 (138 mg) を得、更なる精製なしに、次の工程で使用した。 ^1H NMR (CDCl_3) : 8.07 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.35-1.16 (m, 5H)。

【0093】

工程 E ; [5- (5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) -ピリミジン-2-イル] - [3- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -プロピル] -アミン。トルエン (3 mL) 中の 4-メチル-2- [3- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -プロピルアミノ] -ピリミジン-5-イル} -メタノール (0.14 g、0.49 mmol) の混合液に、 MnO_2 (0.22 g、2.48 mmol) を加えた。70℃ にて 30 分後、混合液を珪藻土によって「濾過した。濾液を濃縮させ、DMF 中すぐに溶解させた。本溶液の一部 (4-メチル-2- [3- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -プロピルアミノ] -ピリミジン-5-カルバルデヒド) の 0.05 g、0.17 mmol に相当) を次いで、4-フルオロ-3-メチル-ベンゼン-1, 2-ジアミン (1.1 当量) と、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.25 当量) で、90℃ にて 12 時間処理した。MS : $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$ に対する質量計算値、396.24、 m/z 実測値、397.2 [M+H]⁺。 ^1H NMR (CD_3OD) : 8.62 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 5H)。

【0094】

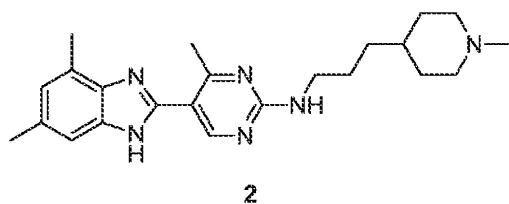
いくつかの実施形態において、実施例 2 で示した、化合物 2 を実施例 1 にて記載した手順に類似して合成した。

【0095】

実施例 2。[5- (4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) -4-メチル-ピリミジン-2-イル] - [3- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -プロピル] -アミン。

【0096】

【化 9】



【0097】

MS : 質量計算値、 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6$ 、392.27、 m/z 実測値、393.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (CD_3OD) : 8.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.2

10

20

30

40

50

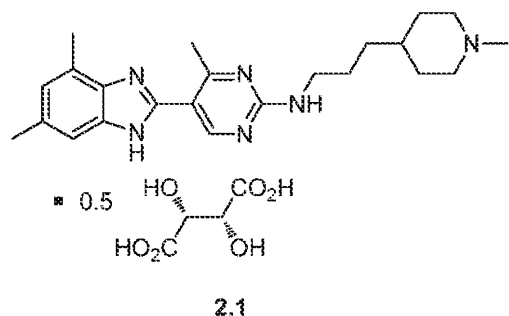
5 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 2H), 1.34–1.21 (m, 5H)。

【0098】

実施例3。5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミン2,3-ジヒドロキシブタンジオエート(1:0.5)、多形体A、化合物2.1の調製。

【0099】

【化10】



10

【0100】

4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルの調製は、全てが参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第8,309,720号におけるスキーム1、2、3、及び4並びに実施例7、10、12、16、24、及び25において記載された。

20

【0101】

化合物2.1の調製にて使用された4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルの調製のための代替手順は以下の通りである。トルエン(260g)中の4-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(21.64g、109.7mmol)の溶液に、10% $K_2CO_3(aq)$ (110.2g、100mL)中の3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロパン-1-アミン(14.30g、91.5mmol)を加えた。反応物を20時間60~65℃に加熱した。次いで、水層を除去し、有機層に1M NaOH(110.1g)を加えた。混合液を65℃まで再加熱し、10分間攪拌し、水層を除去した。有機層に水(110.8g)を加え、溶液を10分間、65℃に再加熱した。水層を除去し、有機層を減圧下で濃縮した。次いで、4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを約65℃の温度にてトルエン(およそ65g)の溶液から結晶化し、21.20gの4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピペリジン-5-カルボニトリルを得た。

30

【0102】

工程A:

40

100Lのガラスライニング反応器に4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピペリジン-5-カルボニトリル(5.41kg、19.8mol)とトルエン(47.13g)を充填した。得られた懸濁液を攪拌し、約0~5℃に冷却した。次に、内部反応温度を<2℃に維持しながら、窒素圧を介して、トルエン(40.55kg、47.33mol)中の1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)を加えた。添加を完了した後、得られた反応液を、約5~10℃まで温め、反応の完了をHPLCによってモニタした。次いで、冷酢酸エチル(4.89kg)を30分にわたって加え、得られた混合液を15~20分間攪拌した。(4-メチル-2-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒドを含有する)得られた混合液を100Lのガラス製レシーバに移し、

50

トルエン（1.00 kg）で濯いだ。

【0103】

4-メチル-2-（（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルバルデヒドを調製するための代替手順は以下のようである。4-メチル-2-（（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル（「化合物1-E-2」）を酢酸（1.32 kg／化合物1-E-2（kg））内に溶解した。ラネーニッケル、3202型（55% w/w水中懸濁液、0.29 g／化合物1-E-2（g））のようなニッケル-アルミニウムアロイ由来のニッケルからほぼなる微細粒状固形物である触媒を加え、反応物を、 $T = 25^{\circ}\text{C}$ にて、 H_2 の雰囲気下（ $p(\text{H}_2) = 1 \sim 1.3 \text{ bar}$ ）に定置した。化合物1-E-2が約3%以下残っていることによって判断されるように、反応が完了した時、反応混合物を濾別し、濾液を水性炭酸カリウム（50% w/w）溶液で $\text{pH} = 7$ に中和した。無水コハク酸（0.185 g／化合物1-E-2の初期量（g））を加えた。トルエン（4.5 g／化合物1-E-2の初期量（g））を加え、更に水性炭酸カリウム50%を加えて、溶液の pH を、 $\text{pH} > 9$ 、いくつかの実施形態においては、 $\text{pH} = 9.5$ に調節した。かかる二相有機-水性溶媒中の層を分離し、水層をトルエン（0.5 g／化合物1-E-2の初期量（g））で1回洗浄した。有機層を合わせ、次いで、約4以下の pH 、いくつかの実施形態においては、約3.5の pH にて、水溶液で抽出した。いくつかの実施形態において、かかる溶液は、8%水性HCl溶液（1.01 g／化合物1-E-2の初期量（g））であった。4-メチル-2-（（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルバルデヒドを含む本水層を、更に操作することなしに、次の工程A-1にて使用した。そのようにして調製されたカルバルデヒド溶液を更なる工程で使用して、化合物2、2.1及び3のような、本発明に従った化合物を調製可能でるだろう。

【0104】

工程A-1。いくつかの実施形態において、別の容器中、亜硫酸ナトリウム（化合物1-E-2の初期量に対して1.2当量（eq））、1,2-ジアミノ-3,5-ジメチルベンゼンジヒドロキシクロリド（化合物1-E-2の初期量に対して1.2当量（eq））、及び水（5.74 g／化合物1-E-2の初期量（g））を室温にて攪拌した。塩酸（37%、0.24 g／化合物1-E-2の初期量（g））を加え、反応液を20分以内に 50°C まで加熱し、空気流を溶液にわたって循環させた。例えば、以上で示唆したように調製した、水溶液中の化合物B33を1.5時間かけて本反応混合液に加えた。反応液をおよそ1~2.5時間、約 $55 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度まで加熱した。その次の工程において、固形物を濾別し、2-メチルテトラヒドロフラン（7.18 g／化合物1-E-2の初期量（g））を濾液に加えた。その次の工程において、30% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ （1.1~1.2 g／化合物1-E-2の初期量（g））を加えて、 pH をおよそ9.5~11.5に調節した。反応混合液を、15分間、 $45 \sim 50^{\circ}\text{C}$ に熱した。水層を除去し、水（0.65 g／化合物1-E-2の初期量（g））と30% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ （0.18 g／化合物1-E-2の初期量（g））を有機層に加え、5~15分間、 $45 \sim 50^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。得られる二相媒体中の水層を除去及び廃棄し、水（0.62 g／化合物1-E-2の初期量（g））を有機層に加え、他の二相媒体が形成され、5~15分間、 $45 \sim 50^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。かかる二相媒体からの水層を除去及び廃棄し、シクロヘキサンを有機層に加え、 $45 \sim 50^{\circ}\text{C}$ まで加熱して、固形化合物2を、 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ まで冷却することと、化合物2をそれより結晶化することと、濾過によって単離することと、によって得た。

【0105】

工程B：

水／硫酸の冷溶液（27.05 kg／2.26 kg）の冷溶液をそれぞれ100 L Hastelloy反応器及び100 Lのガラスライニング反応器に加えた。得られた水性酸溶液を攪拌し、約 $2 \sim 5^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。常時、温度 $< 30^{\circ}\text{C}$ を維持し、50（体積）%の、工程Aにて調製した混合液を各水性硫酸溶液に加えた。得られた懸濁液の pH （目標 $\text{pH} \quad 4 \sim 5$ ）を調べ、約1.5~2時間、約 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。懸濁液を次い

で、約10～15℃まで冷却し、懸濁液のpHを、6N水酸化ナトリウム（16.12kg、81.42mol）を20分間にわたって加えて、pH～11～12に調節した。次いで、得られた混合液を更に15～20分間攪拌し、攪拌を止めて、層を分離させた。

【0106】

有機層を、真空を介して各反応器の最上から除去し、合わせた。次いで、水相と中間油相を、各反応器の底値を介して流れ出させ、捨てた。有機相を合わせて、～40℃にて濃縮して、固形物を得た。本固形物を、乾燥トレーに移し、一晩乾燥させて（8kPa（60Torr）、30～35℃）黄色固形物4-メチル-2-（（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルバルデヒドを得た。

【0107】

10

工程C：

100Lのガラスライニング反応器中、ナトリウムメタビスルファイト（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ）（1.96kg、9.79mol）を精製水（54.63kg）に溶解し、続いて3,5-ジメチル-1,2-ベンゼンジアミン-2HCl（2.07kg、9.86mol）を添加し、続いて約20～25℃にて得られた混合液を攪拌して、溶液に影響を与えた。次に、濃縮塩化水素酸（1.65kg、16.79mol）を加え、続いて上記工程Bにて調製した4-メチル-2-（（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルバルデヒド（2.74kg、9.79mol）を添加し、得られた混合物を約23～77℃にて攪拌して、溶液に影響を与えた。得られた混合液を、約57～62℃まで加熱し、HPLCによって完了をモニタした。

20

【0108】

反応混合液を約20～25℃まで冷却し、次いで、容量の半分（約30L）を、計量ポンプを介して、精製水（15kg）内に溶解した炭酸カリウム（3.9kg、28.2mol）の溶液を含む攪拌50Lガラス反応器システムに加え、沈殿の形成がもたらされた。沈殿した生成物を、約1時間攪拌し、静置した。透明上清（約20L）を、50L反応器システムの頂部から除去し、精製水（約20kg）を加えた。得られた混合液を10分間攪拌し、濾過し、水（13kg）で洗浄し、35～40℃にて真空下で乾燥させて、固形物[5-（4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-メチルピリミジン-2-イル]-[3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-プロピル]-アミン、化合物2を得た。MS：[M+H]⁺=393, ¹H NMR（600MHz, Me t h a n o l - d₆）{3}, 1.38～1.43（m, 2H）, 1.43～1.52（m, 2H）, 1.53～1.61（br m, 1H）, 1.64～1.71（m, 2H）, 1.90～1.96（br m, 2H）, 2.42（s, 3H）, 2.53（s, 3H）, 2.54（s, 3H）, 2.74（s, 3H）, 2.78～2.86（br m, 2H）, 3.15～3.36（m, 2H）, 3.36～3.47（m, 2H）4.35（s, 1H）, 6.90（s, 1H）, 7.20（s, 1H）, 8.44（br s, 1H）。

30

【0109】

工程D：[5-（4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-メチルピリミジン-2-イル]-[3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-プロピル]-アミンのヘミタートレート調製。

40

【0110】

100LのHastelloy反応器中、以上で示唆したように調製した[5-（4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-メチルピリミジン-2-イル]-[3-（1-メチルピペリジン-4-イル）-プロピル]-アミン（6.58kg、15.56mol）を、一実施形態においては、約48～52℃にて変性エタノール（31.00kg）である、少なくとも1つの低アルキルアルコールを含有する媒体内に溶解した。変性エタノールは、95：5（容積比）のエタノール：2-プロパノールの混合液である。

【0111】

50

15分間の攪拌後、得られた濁った溶液を約25～30℃まで冷却した。硫酸マグネシウム(0.60kg)を加え、得られた混合液を、更に30分間攪拌した。硫酸マグネシウムを、CELITE(登録商標)(0.30kg)上で濾過し、得られた透明溶液(カール・フィッシャー滴定、測定水含量=0.22%)を、透明の100Lガラスライニング反応器に移し、約48～52℃まで加熱した。一実施形態において、変性エタノール(10.0kg)である、少なくとも1つの低アルキルアルコールを含有する媒体中のL-(+)-酒石酸(1.16kg、7.73mol)の溶液を、20分間かけて反応器に充填した。得られたヘミタートレート塩アルコール混合物を約70～75℃まで加熱し、1時間寝かせた。得られた黄色スラリーを2時間かけて約0～5℃まで冷却し、その後、20分間寝かせた。(沈殿物としての)生成物を濾過し、冷変性エタノール(5.20kg)で洗浄し、約75～80℃にて、真空下で乾燥させて、その相当するヘミタートレート固形塩として、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンである化合物2.1を得た。2回以上の結晶化を本発明に従って実施したので、化合物2.1に対する上記の結晶化は、第1の結晶化と呼ばれることがある。本明細書を通して、用語「結晶化」を使用する際、通常用語は、参照の目的で使用され、特定の通常用語は、前の通常用語によって特徴付けられる対応する動作もまた実施されなければならないということを暗示する必要はない。

【0112】

工程E：再結晶化

方法E-S。100LのHastelloy反応器中、上記工程Dのように調製された、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートである化合物2.1(5.19kg、11.10mol)を、一実施形態においては、ヒドロアルコール性溶媒であり、一実施形態においては約75～78℃にて変性エタノール(32.40kg)及び水(2.62kg)の混合液である、低アルキルアルコール含有媒体内で溶解した。得られた溶液を約50～55℃に冷却し、透明な100Lガラスライニング反応器内に研磨濾過し(外来粒子を除去し)、続いて変性エタノール(4.15kg)で濯いだ。一実施形態では変性エタノール(25.62kg)である、少なくとも1つの低アルキルアルコールを含有する溶媒を加え、得られた溶液を攪拌し、約78～80℃まで加熱して、51Lの溶媒を大気に放出した。得られた溶液を約55～60℃まで冷却し、一実施形態では変性エタノール(27.63kg)である、少なくとも1つの低アルキルアルコールを含む追加溶媒を加え、続いて、約78～80℃まで加熱して、27Lの溶媒を大気中に放出した。次いで、得られた溶液を約50～55℃まで冷却し、化合物2.1の種(2.0g、4.3mmol)を接種し、更に約18～22℃まで冷却し、その後、1時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、変性エタノール(5.00kg)で洗浄し、約75～80℃で真空下乾燥させて、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの固形のヘミタートレート(化合物2.1)が得られた。融点は179℃であった。

【0113】

方法E-T。化合物2.1である[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートの再結晶化のための代替的な手順。500mLの反応器に[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンヘミタートレート(24.0g、25.7mmol)と、一実施形態においては、少なくとも1つの低アルキルアルコールを含有する媒体であり、一実施形態においてはアルコールであり、一実施形態においてはメタノールである低アルキルアルコール含有媒体(63.0g)を充填した。得られた混合液を、固形物が全て溶解

したと観察されるまで、50℃まで15分間温めた。次いで、一実施形態において、少なくとも1つの低アルキルアルコールであり、一実施形態において、変性エタノールである、低アルキルアルコール含有媒体(105.0g)を加え、得られた溶液を(50℃にて)濾過し、残っている粒子を除去した。濾液をすぐに加熱し還流させ、その後、およそ60℃まで冷却し、化合物2.1の結晶を接種した。得られた混合液を、結晶化のために、以下の温度特性を経させた。60℃にて1時間、40℃まで2時間かけて冷却、50℃まで1時間かけて加熱、30℃まで2時間かけて冷却、40℃まで1時間かけて加熱、20℃まで2時間かけて冷却、30℃まで1時間かけて加熱、10℃まで2時間かけて冷却、20℃まで1時間かけて加熱、その後、0℃まで2時間かけて冷却。得られた懸濁液を、0℃にて7時間維持し、その後得られた固形沈殿物を吸引濾過によって単離し、変性エタノール(3×30.0g)で洗浄し、40℃にて減圧下乾燥させ、白色結晶固形物として、化合物2.1を産出した。図6は、化合物2.1の示差走査熱量測定(DSC)と熱重量分析(TGA)のプロファイルを示す。

10

【0114】

2回以上の結晶化を本発明に従って実施したので、化合物2.1に対して上記の再結晶化は、第2の結晶化と呼ばれることがある。再結晶化は、方法E-S又はE-Tに従ったのか、[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンの無水ヘミタートレートである化合物2.1の試料の¹H NMR:¹H NMR(300MHz, Methanol-d₄) δ, 8.44(br, s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.35(s, 1H), 3.35~3.48(m, 4H), 2.76~2.89(o, m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.88~1.99(br, m, 2H), 1.34~1.75(m, o, 7H)。

20

【0115】

化合物2.1は、室温で約1.1g/mLの水溶解度を有する。本化合物は、吸湿性である。これは、約70%の相対湿度にて化合物3に変換し、水溶液においてテトラヒドレート化合物3を形成する。

【0116】

本実施例3にて記載したように得られた化合物2.1の実施形態は、約98.95%に等しい純度を有した。再結晶化により、99.23%又は約99.23%の純度の同一化合物実施形態が生成された。化合物2.1の再結晶化における純度の変化を表1に示す。本明細書で提示された種々の表中で参照された不純物I1~I11及びA1~A19を、表9にて特性化し、実施例11におけるその関連する化学構造をまた、表1及び7で特性化する。

30

【0117】

【表 1】

表 1

不純物	m/z [M+H] ⁺	相対保持時間 (RRT)	再結晶化前の 化合物 2. 1 の 平均純度 (%)	再結晶化後の 化合物 2. 1 の 平均純度 (%)
I1 又は A1	278	0. 32	na	nd
A2	276	0. 48	0. 01	nd
I3 又は A3	277	0. 73	nd	nd
A4	395	0. 81	0. 03	nd
I5 又は A5	653	0. 86	0. 24	0. 154
A6	unk	0. 87	nd	0. 01
A7	274/733	0. 89	0. 09	0. 06
A8a & A8b	653/unk	0. 91	0. 11	0. 02
I8 又は A9	505	0. 93	0. 02	0. 02
A10	unk	0. 95	0. 03	0. 01
A11	unk	0. 97	0. 02	0. 01
A12	unk	0. 98	0. 02	0. 02
化合物 2. 1	393	1. 00	98. 95	99. 23
A13	unk	1. 03	nd	0. 01
I7 又は A14	407	1. 04	0. 18	0. 23
A15	unk	1. 048	nd	Nd
A16	unk	1. 057	nd	0. 01
A17	unk	1. 064	0. 01	0. 03
A18a & A18b	512/409	1. 07	0. 08	0. 04
A19	unk	1. 08	0. 03	0. 01
A20	unk	1. 10	0. 06	0. 04
A21	unk	1. 14	0. 04	Nd
A22	847	1. 17	0. 05	0. 02

直前の表で使用された略語：n d = 未検出、u n k = 不明

n a = 未解析

【0118】

図 6 にて表示したように、無水形態 2. 1 は、170℃まで表面水分の初期 0. 3%重量損失と、続いて酒石酸（約 15%、16. 05%理論的）の適切な化学（0. 5mol）重量損失を示す。融点は、184℃にて最大である極めて急な吸熱性である。

【0119】

実施例 4：実施例 4-1 及び 4-2。化合物 2. 1 からの 5-（4，6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-4-メチル-N-〔3-（1-メチル-4-ピペリジニル）-プロピル〕-2-ピリミジンアミン 2，3-ジヒドロキシブタンジオエート（1：0. 5）、多形体 B である化合物 2. 2 の調製。

【0120】

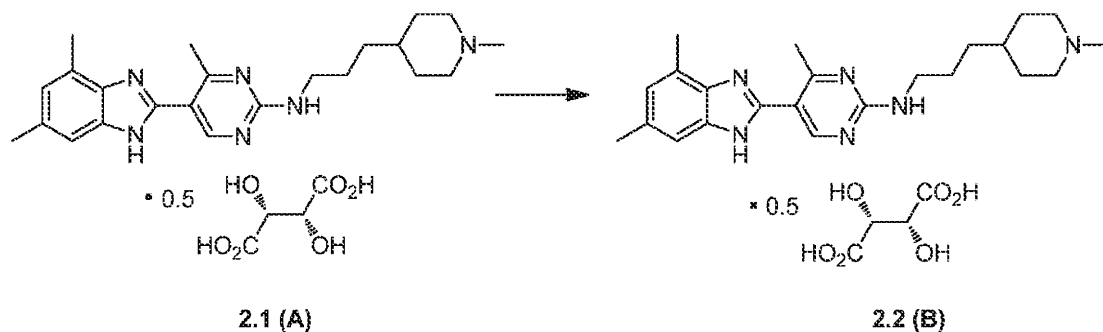
10

20

30

40

【化 1 1】



10

【0 1 2 1】

実施例 4-1。磁気攪拌棒を備えた、10 mL のガラス管において、5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミン 2,3-ジヒドロキシブタンジオエート (1:0.5) である化合物 2.1 (1 g) を、室温 (22 °C) にて水 (10 mL) 内に溶解した。透明の黄色がかった溶液を、室温にて一晩攪拌し、その後、2.5 °C まで 2 時間冷却し、生成物を濾過によって単離し、減圧下で一晩 55 °C にて乾燥させ、0.9 g の化合物 2.2 (水含量 4.9 %) を得た。

【0 1 2 2】

実施例 4-2。他の実施形態において、化合物 2.2 を以下のように調製した。磁気攪拌棒を備えた、10 mL のガラス管において、5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミン 2,3-ジヒドロキシブタンジオエート (1:0.5) である化合物 2.1 (0.5 g) を、50 °C にて水 (4.5 mL) と 2-プロパノール (0.5 mL) の混合液内に溶解した。透明の黄色がかった溶液を 2 時間以内 10 °C に冷却し、白色固体の結晶化をもたらした。得られた濃厚懸濁液を 10 °C にて一晩保持し、その後、生成物を濾過によって単離し、21 時間減圧下乾燥させて、0.43 g の化合物 2.2 を得た。

20

【0 1 2 3】

化合物 2.2 の実施形態、すなわち、実施例 4.2 の粉末 X 線回折 (XRD) パターンを、図 1 に示し、XRD ピークリストを表 2 及び 2.1 で示す。図 8 は、化合物 2.2 の示差走査熱量測定 (DSC) と熱重量分析 (TGA) とのプロファイルを示す。

30

【0 1 2 4】

【表 2】

表 2 化合物 2. 2 の実施形態に対する X R D ピークリスト少なくとも 9 % の相対強度

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.96	12.69	186	11.1
7.67	11.52	586	34.8
8.26	10.70	291	17.3
8.63	10.24	256	15.2
9.91	8.92	413	24.6
11.34	7.80	153	9.1
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
19.24	4.61	279	16.6
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3
25.04	3.55	296	17.6
26.25	3.39	318	18.9

【0125】

【表 3】

表 2. 1 化合物 2. 2 の実施形態に対する X R D ピークリスト少なくとも 20 % の相対強度

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
7.67	11.52	586	34.8
9.91	8.92	413	24.6
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3

【0126】

化合物 2. 2 は、周囲条件にて、緊密に密封したバイアル瓶において保管されたときのみ、物理的に安定である。これは、大気に曝露した時に、水を簡単に吸収し、化合物 3 に変換する。

【0127】

化合物 2. 1 の再結晶化による精製が、水：2-プロパノール（90：10、重量比）と、一晚減圧下、55℃での乾燥と、を用いることによってのように代替的な条件を用いることによって実施された場合、化合物 2. 1 が予想されるが、代わりに化合物 2. 2 が

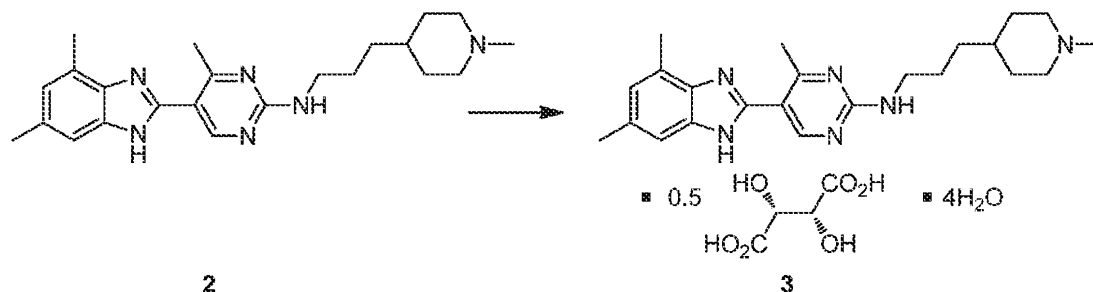
得られた。水を使用する他の代替的再結晶化プロセス並びにその後の濾過による単離及び 21 時間の減圧下での乾燥において、化合物 2. 2 はまた、予想された化合物 2. 1 の代わりに得られた。反対に、化合物 3 の再結晶化より、この多形体の生成は生じないが、同一の化合物の 1 つの単独に特徴化された形態を生成する。

【0128】

実施例 5。遊離塩基化合物 2 からの 5-(4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミン 2, 3-ジヒドロキシブタンジオエートテトラヒドレート (1:0.5:4) である化合物 3 の調製。

【0129】

【化12】



【0130】

機械的攪拌機を有するガラス反応器に、5-(4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミンである化合物 2 (10.0 g、25.2 mmol (純度に依存した本当量に対して適切のようにアッセイ補正)、L-(+)-酒石酸 (1.90 g、12.5 mmol)、及び水 (75.1 g) を 20 °C にて充填した。固形物が完全に溶解するまで反応混合液を加熱し還流させた次に、透明な溶液を 35 °C まで冷却し、5-(4, 6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミン 2, 3-ジヒドロキシブタンジオエートテトラヒドレート (1:0.5:4) である化合物 3 (S (実施例 6 にて調製) の接種結晶を加えた。5 °C まで一晩、徐々に冷却した後、生成物を、吸引濾過によって単離し、濾過ケーキを水 (10 g) で洗浄した。固形物を減圧下 (200 mbar 付近にて) ガスブリードで乾燥させ、表題の化合物 3 (93.2 % の収率) を産出した。表 3 及び図 2 は、本実施例に従った、化合物 2 及び 3 に対する不純物プロファイルを表示し、これは、化合物 3 の不純物プロファイルが、化合物 2 のものと比較して有意に減少していることを示している。

【0131】

10

20

30

【表 4】

表 3 化合物 2 及び 3 に対する不純物プロファイル（実施例 5）

	化合物 2	化合物 3
不純物 1 (I1)	0.03	0
不純物 2 (I2)	0	0
不純物 3 (I3)	0.04	0
不純物 4 (I4)	0.18	0.03
不純物 5 (I5)	0.37	0.05
不純物 6 (I6)	0.07	0
不純物 7 (I7)	0.17	0.05
不純物 8 (I8)	0.15	0.14
不純物 9 (I9)	0.08	0.06
不純物 10 (I10)	0.09	0

10

【0132】

化合物 3 の DSC 及び TGA プロファイル（図 7）は、100℃前に初期 12.7%の水分損失を示し、これは、約 4mol の水（13.3%計算）に相当し、続いて、酒石酸の 12.8%の重量喪失を示す。融点は、97.5℃にて最大である急な吸熱性であり、無水形態の特徴である 184℃での吸熱性はもはや存在しない。

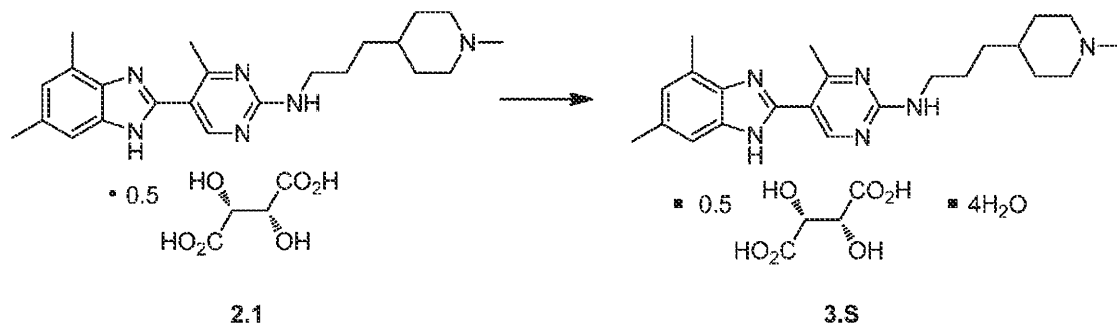
20

【0133】

実施例 6。例えば、実施例 7 にて記載した接種において使用された接種結晶－5－（4，6－ジメチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル）－4－メチル－N－[3－（1－メチル－4－ピペリジニル）－プロピル]－2－ピリミジンアミン 2，3－ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート（1：0.5：4）である化合物 3.S の調製。

【0134】

【化 13】



30

【0135】

磁気攪拌棒を備えるガラス管内で、（5－（4，6－ジメチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル）－4－メチル－N－[3－（1－メチル－4－ピペリジニル）プロピル]－2－ピリミジンアミン 2，3－ジヒドロキシブタンジオエート（1：0.5））である化合物 2.1（未精製）を、60℃の水の中に溶解した。溶液は、室温に冷却され、その後、一晚、攪拌された。黄色がかった懸濁液が形成された。反応混合液を 1.5 時間、2.5℃まで冷却した後に、固形物を濾過によって単離し、水で洗浄して、5－（4，6－ジメチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル）－4－メチル－N－[3－（1－メチル－4－ピペリジニル）－プロピル]－2－ピリミジンアミン 2，3－ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート（1：0.5：4）である化合物 3.S を得た。

40

【0136】

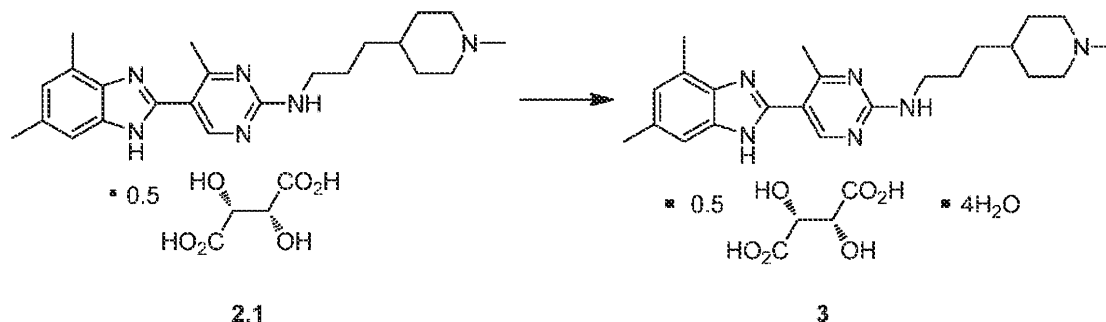
実施例 7。無水ヘミタートレートである化合物 2.1 からの－5－（4，6－ジメチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル）－4－メチル－N－[3－（1－メチル－4－

50

ピペリジニル) - プロピル] - 2 - ピリミジンアミン 2, 3 - ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート (1 : 0.5 : 4) である化合物 3 の調製。

【0137】

【化14】



10

【0138】

ジャケット付ガラス反応器に 20℃にて (5 - (4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - N - [3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - プロピル] - 2 - ピリミジンアミン 2, 3 - ジヒドロキシブタンジオエート (1 : 0.5) である化合物 2.1 (60.0 g、121.9 mmol) と水 (280.0 g) を充填した。固形物を反応混合液を $T \geq 58^\circ\text{C}$ まで加熱することによって溶解した。得られた透明な黄色溶液を濾過し (研磨濾過)、フィルタを水 (20.0 g) で洗浄した。濾液を $T \leq 40^\circ\text{C}$ まで冷却し、5 - (4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - N - [3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - プロピル] - 2 - ピリミジンアミン 2, 3 - ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート (1 : 0.5 : 4) である化合物 3.S (0.01 g) を接種した。希薄な懸濁液を $T = 35 \sim 40^\circ\text{C}$ にて 1 時間攪拌し、その後、5℃まで段階的に冷却し、生成物の結晶化がもたらされた。2 回以上の結晶化が本発明に従って実施されたので、化合物 3 に対して上記の結晶化は、第 3 の結晶化と呼ばれることがある。化合物 2.1 が 1 回だけ結晶化された場合、第 2 の結晶化と呼ばれることがある。白色懸濁液を、 $T = 5^\circ\text{C}$ にて 4 時間保持し、その後、生成物を遠心によって単離した。生成物ケーキを水 (104.0 g) で洗浄した。固形物を減圧下 (200 ~ 300 mbar)、20 ~ 30℃にて 28 時間、ガスブリードで乾燥させ、表題の化合物 3 (95% の収率) を産出した。本化合物は、室温にて、約 4.1 mg/mL の水溶解性を有する。これは、周囲条件下、安定であるが、加熱又は低相対湿度における脱水の際、化合物 2.2 に変換する。化合物 3 の実施形態の粉末 X 線回折 (XRD) プロファイルを図 4 に示し、XRD ピークリストを、表 5、6 及び 6.1 ~ 6.3 で示す。図 9 は、化合物 2.1、2.2、及び 3 に対する XRD プロファイルを表示する。表 4 及び図 3 は、本実施例に従った、化合物 2.1 及び 3 に対する不純物プロファイルを表示し、それは化合物 2 に関して留意したように、化合物 3 の不純物プロファイルは、化合物 2.1 のものに対して有意に減少する。本実施例 7 にて記載したように得られた化合物 3 の実施形態は、99.86%、又は約 99.86% の純度を有した。化合物 3 は、有利な発展の化学的特徴を提示する。化合物 3 の合成は、高く、再現性のある収率 (約 95%、化合物 2.1 の約 85% と比較) を提供し、共沸蒸留又は MeOH/EtOH の存在下、長期攪拌時間と加熱への曝露を必要としない単純な方法で合成され、副生成物の形成をもたらしことができ、特定のアミノ不純物の除去を含む、高く、再現性のある純度を提示し、結晶化は、母液焼却の必要なく、溶媒として水中で実施可能であり、費用を節約するグリーンケミストリーをもたらす。

20

30

40

【0139】

【表 5】

表 4 化合物 2. 1 及び 3（実施例 7）の不純物プロファイル

	化合物 2. 1	化合物 3
不純物 11 (I11)	0. 98	0
不純物 1 (I1)	0	0
不純物 2 (I2)	0. 07	0
不純物 3 (I3)	0. 29	0
不純物 4 (I4)	0	0
不純物 5 (I5)	0. 03	0
不純物 6 (I6)	0. 29	0
不純物 7 (I7)	0. 67	0. 18
不純物 8 (I8)	0. 06	0. 02

【 0 1 4 0 】

【表 6】

表 5 相対強度 > 5 % を有するピークに対する化合物 3 (実施例 7) の
実施形態に対する XRD ピークリスト

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
11.957	7.40	5763	6.3
12.107	7.31	51083	55.5
12.419	7.13	6894	7.5
13.956	6.35	5038	5.5
14.463	6.12	6922	7.5
15.355	5.77	6205	6.7
15.393	5.76	5573	6.1
15.755	5.62	4416	4.8
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
17.051	5.20	6303	6.8
17.442	5.08	5085	5.5
18.445	4.81	7903	8.6
18.540	4.79	5021	5.5
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
22.514	3.95	8529	9.3
23.115	3.85	4787	5.2
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
26.434	3.37	8095	8.8
27.012	3.30	13716	14.9
30.257	2.95	5159	5.6
30.297	2.95	6434	7.0
30.449	2.94	7306	7.9

【表 7】

表 6 相対強度 > 10 % を有するピークに対する化合物 3 (実施例 7) の実施形態に対する XRD ピークリスト

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

【0142】

【表 8】

表 6. 1 相対強度 > 50 % を有するピークに対する化合物 3 (実施例 7) の実施形態に対する XRD ピークリスト

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
21.734	4.09	79383	86.3
24.352	3.66	48026	52.2

【0143】

【表 9】

表 6. 2 相対強度 > 20 % を有するピークに対する化合物 3 (実施例 7) の実施形態に対する XRD ピークリスト

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2

10

【0144】

【表 10】

表 6. 3 13 % 以上の相対強度を有するピークに対する化合物 3 (実施例 7) の実施形態に対する XRD ピークリスト

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

20

30

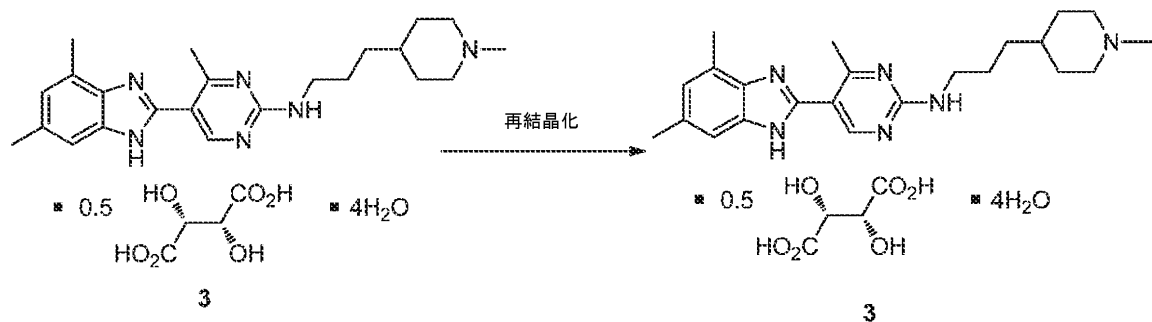
【0145】

実施例 8。-5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミン2,3-ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート(1:0.5:4)である化合物3の再結晶化。

40

【0146】

【化 15】



10

【0147】

温度プローブ及び機械的攪拌機を備える500mLのガラス反応器において、5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミン2,3-ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート(1:0.5:4)である化合物3(実施例5)(72.0g、133.4mmol)を、15~25℃にて、水(400.0g)中スラリー化した。その後、白い懸濁液をおよそ30分以内で60℃まで加熱し、完全に固形物を溶解させた。次いで、得られた黄色がかった溶液に接種結晶(2mLの水において20~25℃にて1時間攪拌した0.36gの5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミン2,3-ジヒドロキシブタンジオエートヒドレート(1:0.5:4)である化合物3.S)の懸濁液を加えた。希薄な懸濁液を、およそ1時間、40℃で保持し、次に、最短9時間内で5℃まで段階的に冷却した。一晚、5℃で保持され、生成物は遠心分離によって単離された。2回以上の結晶化を本発明に従って実施したので、化合物3に対する上記の再結晶化は、第4の結晶化と呼ばれることがある。化合物2.1が1回だけ結晶化された場合、第3の結晶化と呼ばれることがある。生成物ケーキを水(99.0g)で洗浄した。湿潤生成物を、室温/周囲気圧にて5日間乾燥させて、再結晶化した表題化合物3(97%収率)を産出した。本実施例8に従った再結晶化の後、結晶化前の段階にて、99.86%の純度を有した化合物3は、99.90%又は約99.90%の純度を有した。化合物3の再結晶化の際の純度の変化を表7に示す。

20

30

【0148】

【表 1 1】

表 7

不純物	m/z [M+H] ⁺	相対保持時間 (RRT)	再結晶前の 化合物3における 平均不純物(%)	再結晶後の 化合物3における 平均不純物(%)
I1	278	0.32	n. d.	n. d.
A2	276	0.48	n. d.	n. d.
I3	277	0.73	n. d.	n. d.
A4	395	0.81	n. d.	n. d.
I5	653	0.86	0.02	n. d.
A6	unk	0.87	n. d.	n. d.
A7	274/733	0.89	n. d.	n. d.
A8a & A8b	653/unk	0.91	n. d.	n. d.
I8	505	0.93	n. d.	n. d.
A10	unk	0.95	n. d.	n. d.
A11	unk	0.97	n. d.	n. d.
A12	unk	0.98	n. d.	n. d.
化合物3	393	1.00	99.86	99.90
A13	unk	1.03	n. d.	n. d.
I7	407	1.04	0.06	0.05
A15	unk	1.048	n. d.	n. d.
A16	unk	1.057	n. d.	n. d.
A17	unk	1.064	n. d.	n. d.
A18a & A18b	512/409	1.07	n. d.	0.02
A19	unk	1.08	n. d.	n. d.
A20	unk	1.10	n. d.	n. d.
A21	unk	1.14	0.04	0.04
A22	847	1.17	n. d.	n. d.

直前の表で使用された略語：n d = 未検出、u n k = 不明

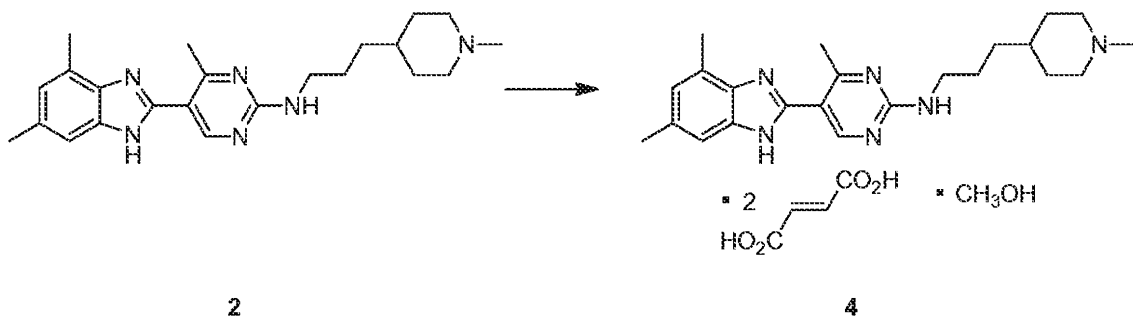
n a = 未解析

【0149】

実施例 9。5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミンフマル酸メタノラート(1:2:1)である化合物 4 の調製。

【0150】

【化 1 6】



【0151】

10.012 g (0.0255 mol) の 5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミンである化合物 2 を含有する 500 mL の三角フラスコに 6.2155 g のフマル酸 (2.1 当量) と攪拌棒を加えた。この固形混合物に、加熱及び攪拌しながら、約 300 mL の 1:1 (重量比) の高温の MeOH:EtOAc を加えた。用語「熱溶媒」はここでは、かかる溶媒がかかる溶媒沸点に基づいて温められるように用いられる。いくつかの実施形態において、高温の MeOH:EtOAc は、約 50℃～60℃ の温度で使用された。全ての固形物が完全に溶解するまで更なる溶媒が加えられてもよい。溶液混合物を更に 10 分間沸騰温度で加熱し、黄色の均質溶液を得た。反応混合液を加熱プレートから除去し、ベンチの上面で室温 (rt) まで冷却させた。沈殿物が、2 日後、フラスコの底においてクラスタとして形成された。淡黄色固形結晶としての 13.0702 g の 5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミンフマル酸メタノラート (1:2:1) である化合物 4 を吸引フィルタによって収集した。XRD プロファイルは、所望のフマル酸塩の固有パターンを確認し、IR-オフガス解析にしたがって、この材料は、フマル酸塩のメタノール溶媒和物である (4.1% 重量喪失)。表 8 及び図 5 は、化合物 2 及び 4 に対する不純物プロファイルを表示する。

【0152】

実施例 5 及び 7 で実施された観察とは対照的に、本実施例 9 に記載されたように得られた化合物 4 の実施形態は、化合物 2 のものに対して、全体的な改善を示さない、不純物プロファイルを示した。更に、本フマル酸塩の実施形態のアッセイは、モノー及びジフマル酸の混合物を含む、種々の組成物を示唆した。更に、フマル酸は、塩形成に対して典型的に好ましい溶媒において比較的低い溶解度を示す。

【0153】

【表 12】

表 8 化合物 2 及び 4 (実施例 9) の不純物プロファイル

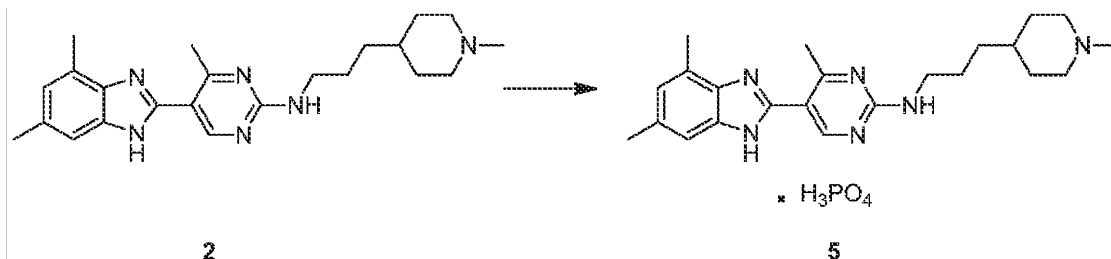
	化合物 2	化合物 4
不純物 1 (I1)	0.03	0
不純物 2 (I2)	0	0.03
不純物 3 (I3)	0.04	0
不純物 4 (I4)	0.18	0.22
不純物 5 (I5)	0.37	0.18
不純物 6 (I6)	0.07	0.02
不純物 7 (I7)	0.17	0.16
不純物 8 (I8)	0.15	0.07
不純物 9 (I9)	0.08	0
不純物 10 (I10)	0.09	0.16

【0154】

実施例 10. 5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-プロピル]-2-ピリミジンアミンリン酸塩 (1:1) である化合物 5 の調製。

【0155】

【化 17】



【0156】

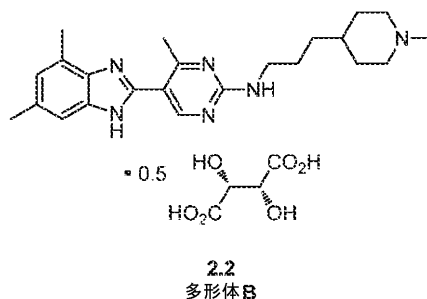
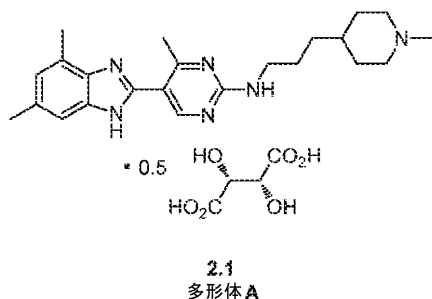
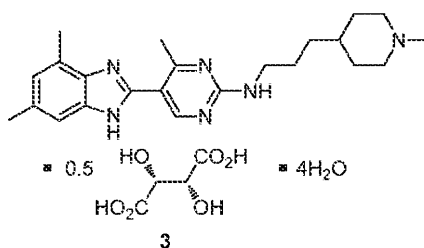
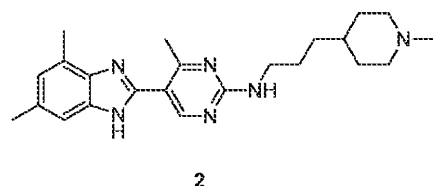
500.32mg (1.275mmol) の 5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミンである化合物 2 及び攪拌棒を含有する 50mL の三角フラスコに、約 20mL の高温の 50:50 の MeOH:EtOH 溶媒を加えた。いくつかの実施形態において、高温の MeOH:EtOH を約 50℃~60℃ の温度で使用した。黄透明な溶液が得られた。溶液を、攪拌しながら、ホットプレート上で沸騰温度にし、96μL のリン酸（水中 85%、1.1 当量）を滴下して加えた。反応混合液は、酸の添加に伴って、曇るようになり、攪拌するに伴って、すぐに黄透明な溶液に変化した。反応混合液を、更に 10 分間、低温にてホットプレート上で加熱したままにし、その後、除去し、ベンチの上面で rt まで冷却した。フラスコを一晩室温のままにして結晶を沈殿させた。本実験のために、接種しながら小スパチュラのリン酸塩を反応混合液に加え、rt にて一晩開いたままにして結晶を形成した。非常に微細な結晶ニードル (crystalline needle) が、2 日後、フラスコの底で形成される。531.3mg (85% 収率) のオフホワイト、淡黄色固形結晶 5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-N-[3-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピル]-2-ピリミジンアミンリン酸塩 (1:1) である化合物 5 を真空フィルタによって回収した。接種のない場合、沈殿物は、2 日以上後に rt にて発生することとなるが、冷温 (5℃) にて放置する場合、フラスコの底に油層が形成される。母液中の有意な欠損がいくつかの実施形態において観察された。更に、本リン酸塩は、反応器の壁上にべっとりした油を形成する傾向にあり、これにより、化合物 2.1 及び 3 よりも扱いがより難しくなる。XRD プロファイルは、所望のリン酸塩のパターンを確認した。純度に関して、本リン酸塩は、化合物 2.1 のそれに対して、不純物分離能力の改善を示さなかった。

【0157】

実施例 2~5 及び 7 は、以下の化合物のような、化合物に対する、本発明に従った合成方法論を記載する。

【0158】

【化 1 8】



10

【0 1 5 9】

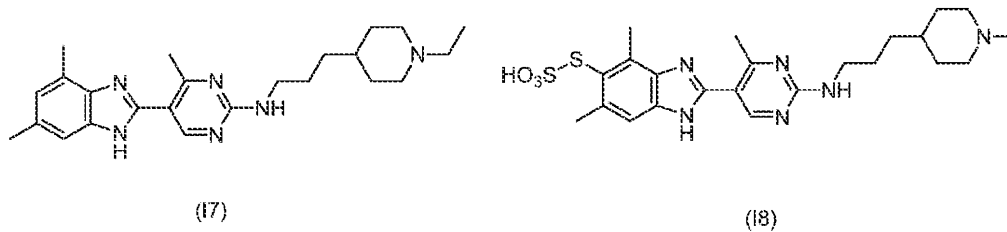
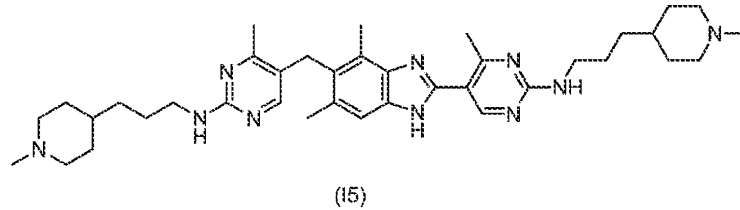
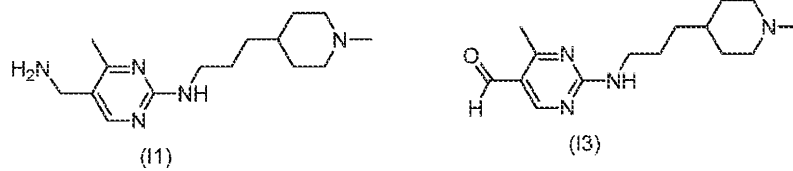
先の実施例にて留意されたような種々のかかる化合物の不純物分離の特徴に加えて、化合物 2 の医薬的に許容可能な塩は一般に、遊離塩基化合物 2 それ自身の処方に対する医薬 20
 利用にとって好ましい。更に、化合物 3 は、（それぞれ多形体 A 及び B のような）2 つ以上の形態でそれら自身を提示する化合物 2. 1 及び 2. 2 のような、無水塩に対して一般に好ましい、よく特性化された形態としてそれ自身を提示する。化合物 3 が遊離塩基化合物 2（実施例 5）からか、又は無水ヘミタートレート化合物 2. 1（実施例 7）からのいずれかから製造される場合、化合物 3 は、約 99. 86 % 純度で非常に純粋であること見出された。追加の再結晶化により、約 99. 90 % へその純度を改善し、かかる再結晶化に際して、他の塩の形態は見られなかった。化合物 3 の他の形態への変換が検出されなかったもので、本化合物によって、湿式造粒作業のような水性系の製剤開発をそれで実施する 30
 有利な可能性がもたらされる。化合物 2. 1 の再結晶化が本明細書に記載される一方で、実施例 3、工程 E を参照して、化合物 3 の不純物分離特性は、本明細書で例示された高純度におけるその合成が、例示目的のために前述の実施例にて提示されたかかる化合物 2. 1 の再結晶化に依存しないようである。

【0 1 6 0】

実施例 1 1。不純物構造式及び特性化。

【0 1 6 1】

【化 1 9】



【 0 1 6 2 】

【表 1 3】

表 9

不純物表記	特性化
I1	分子量277、構造I1の化合物
I2	分子量394
I3	分子量276、構造I3の化合物
I4	分子量652
I5	分子量652、構造I5の化合物
I6	分子量732
I7	分子量406、構造I7の化合物
I8	分子量504、構造I8の化合物
I9	相対保持時間は、1.07である。
I10	相対保持時間は1.37である。
I11	分子量推定は277である。

【 0 1 6 3 】

本明細書で参照される材料が、任意の所与の不純物含量が「0」であり、又はかかる所与の不純物が検出されないことを、典型的に「n. d.」又は「nd」として略されて言うことによって特性化される場合、かかる材料はまた、任意のかかる所与の不純物「を実質的に含まない」と言う。

【 0 1 6 4 】

不純物は、質量分析(MS)又は紫外線分光法(UV)による検出での標準高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)に従って解析され、1つ以上の不純物質質量、相対保持時間、及び(相対面積の割合のような)量を見出し、これらは、かかる標準方法論において典型的である表記法を用いることによって本明細書で提供される。同じものの例示的な再

10

20

30

40

50

確認のために、HPLCモード、HPLC理論、薬物解析におけるHPLCの役割、及び特定化されたHPLCの分離を記載している、例えばhttp://www.forumsci.co.il/HPLC/WEBPharm_Review/HPLC_pharma_Modes-RP.htmlで利用可能な）参照によって本明細書に援用される、例えば、S. Levin, 「High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis」、Medtechnia (2010年2月)を参照のこと。

【0165】

本明細書で報告されたような不純物量は、この業界の標準において許可されるレベル以下のレベルで検出された。例えば、化合物2の不純物解析法の検証において、4%以下の相対標準偏差が見られた（すなわち、この場合、不純物量yが0.05%の場合、4%以下の相対標準偏差は、yが $0.05 \pm 0.002\%$ であることを意味する）。

10

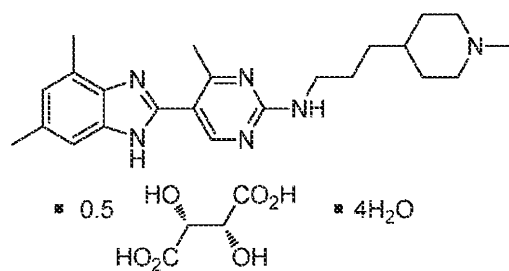
【0166】

実施例を参照して本発明を例証してきたが、本発明が上述の発明を実施するための形態に限定することを意図するものでない理解される。

上記の開示によって提供される本願発明の具体例として、以下の発明が挙げられる。

[1] 式：

【化20】



20

の[5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

[2] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートのX線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[1]に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

30

【表14】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
21.734	4.09	79383	86.3
24.352	3.66	48026	52.2

40

[3] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートのX線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[1]に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 1 5】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2

[4] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートのX線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[1]に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 1 6】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

[5] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートのX線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[1]に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 17】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

[6] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートのX線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[1]に記載のヘミタートレートテトラヒドレート。

【表 18】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
11.957	7.40	5763	6.3
12.107	7.31	51083	55.5
12.419	7.13	6894	7.5
13.956	6.35	5038	5.5
14.463	6.12	6922	7.5
15.355	5.77	6205	6.7
15.393	5.76	5573	6.1
15.755	5.62	4416	4.8
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
17.051	5.20	6303	6.8
17.442	5.08	5085	5.5
18.445	4.81	7903	8.6
18.540	4.79	5021	5.5
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
22.514	3.95	8529	9.3
23.115	3.85	4787	5.2
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
26.434	3.37	8095	8.8
27.012	3.30	13716	14.9
30.257	2.95	5159	5.6
30.297	2.95	6434	7.0
30.449	2.94	7306	7.9

[7] 有効量の少なくとも[1]に記載の化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によっ

10

20

30

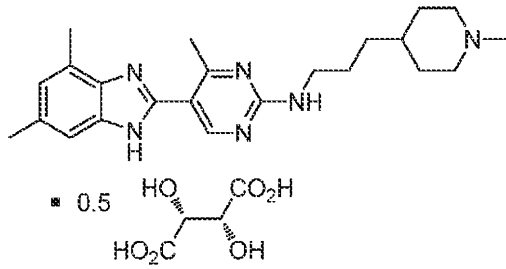
40

50

て介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[8] 式：

【化 2 1】



10

の前記 [5 - (4 , 6 -ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2 -イル) -4 -メチル-ピリジン-2 -イル] - [3 - (1 -メチル-ピペリジン-4 -イル) -プロピル] -アミンのヘミタートレートが多形体 B であって、

前記多形体 B の X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、多形体 B。

【表 1 9】

位置[° 2 θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
7. 67	11. 52	586	34. 8
9. 91	8. 92	413	24. 6
12. 09	7. 31	344	20. 5
13. 66	6. 48	1682	100. 0
14. 73	6. 01	579	34. 4
16. 85	5. 26	677	40. 2
18. 21	4. 87	385	22. 9
20. 89	4. 25	417	24. 8
23. 25	3. 82	1378	81. 9
23. 98	3. 71	611	36. 3

20

30

[9] 前記多形体 B の X 線回析プロファイルは、以下のピークを含む、[8]に記載の多形体。

【表 20】

位置[° 2θ]	格子面間隔[Å]	強度(カウント)	相対強度(%)
6.96	12.69	186	11.1
7.67	11.52	586	34.8
8.26	10.70	291	17.3
8.63	10.24	256	15.2
9.91	8.92	413	24.6
11.34	7.80	153	9.1
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
19.24	4.61	279	16.6
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3
25.04	3.55	296	17.6
26.25	3.39	318	18.9

[10] 有効量の少なくとも[8]に記載の化合物を含む、ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[11] ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态に罹患しているか、又は該疾病、疾患、又は医学的状态と診断された対象を処置する方法であって、かかる処置を必要としている対象に、有効量の少なくとも[1]に記載の化合物を投与することを含む方法。

[12] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、炎症である、[11]に記載の方法。

[13] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択される、[11]に記載の方法。

[14] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、アレルギー、喘息、好中球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、敏感肌、アトピー性皮膚炎、じんま疹、眼炎、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺膿瘍、リンパ腫のような悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺病／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、精神病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触性皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在真性糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、パーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫性疾患、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シェーグレン症候群、及びそう痒症から選

択される、[11]に記載の方法。

[15] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、アレルギー、喘息、自己免疫性疾患、及びそう痒症から選択される、[11]に記載の方法。

[16] 前記炎症性腸疾患は、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうち1つである、[11]に記載の方法。

[17] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、寄生虫感染である、[14]に記載の方法。

[18] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、真菌感染である、[14]に記載の方法。

[19] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、シラミ感染、疥癬、水泳性痒疹、いんきんたむし、水虫のうち1つである、[14]に記載の方法。

[20] 前記悪性腫瘍は、リンパ腫である、[14]に記載の方法。

[21] 前記悪性腫瘍は、ホジキン病である、[14]に記載の方法。

[22] 前記薬剤誘導性痒みは、光線皮膚症、モルヒネ誘導性痒み、あへん剤誘導性痒み、及びクロロキン誘導性痒み)のうち1つである、[14]に記載の方法。

[23] 前記妊娠に関連した痒みは、妊娠性胆汁うっ滞症、痒みを伴うじんま疹、妊娠性丘疹及びプラーク、並びに妊娠性ヘルペスのうち1つである、[14]に記載の方法。

[24] 前記自己免疫性神経障害は、ギラン・バレー神経障害である、[14]に記載の方法。

[25] 前記血管炎は、ウェゲナー肉芽腫症である、[14]に記載の方法。

[26] 前記脊椎関節症は、強直性脊椎炎である、[14]に記載の方法。

[27] ヒスタミンH₄受容体活性によって介在された疾病、疾患、若しくは医学的状态に罹患しているか、又は該疾病、疾患、若しくは医学的状态と診断された対象を処置する方法であって、かかる処置を必要としている対象に、有効量の少なくとも[8]に記載の化合物を投与することを含む方法。

[28] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、炎症である、[27]に記載の方法。

[29] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、炎症疾患、アレルギー疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、及び免疫不全疾患からなる群から選択される、[27]に記載の方法。

[30] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、アレルギー、喘息、好中球喘息、ドライアイ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、そう痒症、敏感肌、アトピー性皮膚炎、じんま疹、眼炎、結膜炎、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、鼻痒み、寄生虫感染又は真菌感染、汗腺膿瘍、リンパ腫のような悪性腫瘍、黄疸、赤血球増加症、斑状掌蹠角皮症、甲状腺病／副甲状腺機能亢進症、糖尿病、水疱瘡、鉄欠損貧血、精神病、薬剤誘導性痒み、胆汁うっ滞、妊娠に関連した痒み、乾燥症、日焼け、ふけ、かさぶた／傷跡、虫さされ、ツタウルシ、ウルシ、痔、接触皮膚炎、老化に関連した痒み、透析に関連した痒み、強皮症、自己免疫甲状腺疾患、免疫介在糖尿病、狼瘡、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、バーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫性疾患、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、シューグレン症候群、及びそう痒症から選択される、[27]に記載の方法。

[31] 前記疾病、疾患、又は医学的状态は、アレルギー、喘息、自己免疫性疾患、及びそう痒症から選択される、[27]に記載の方法。

[32] 前記炎症性腸疾患は、大腸炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎のうち1つである、[30]に記載の方法。

[33] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、寄生虫感染である、[30]に記載の方法。

[34] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、真菌感染である、[30]に記載の方法。

[35] 前記寄生虫感染又は真菌感染は、シラミ感染、疥癬、水泳性痒疹、いんきんたむし、水虫のうち1つである、[30]に記載の方法。

[36] 前記悪性腫瘍は、リンパ腫である、[30]に記載の方法。

10

20

30

40

50

[3 7] 前記悪性腫瘍は、ホジキン病である、[3 0]に記載の方法。

[3 8] 前記薬剤誘導性痒みは、光線皮膚炎、モルヒネ誘導性痒み、あへん剤誘導性痒み、及びクロロキン誘導性痒みのうち1つである、[3 0]に記載の方法。

[3 9] 前記妊娠に関連した痒みは、妊娠性胆汁うっ滞症、痒みを伴うじんま疹、妊娠性丘疹及びプラーク、並びに妊娠性ヘルペスのうち1つである、[3 0]に記載の方法。

[4 0] 前記自己免疫性神経障害は、ギラン・バレー神経障害である、[3 0]に記載の方法。

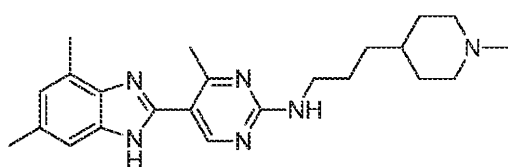
[4 1] 前記血管炎は、ウェゲナー肉芽腫症である、[3 0]に記載の方法。

[4 2] 前記脊椎関節症は、強直性脊椎炎である、[3 0]に記載の方法。

[4 3] [5 - (4 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンの精製された医薬的に許容可能な塩を得る方法であって、

式 (2) :

【化 2 2】

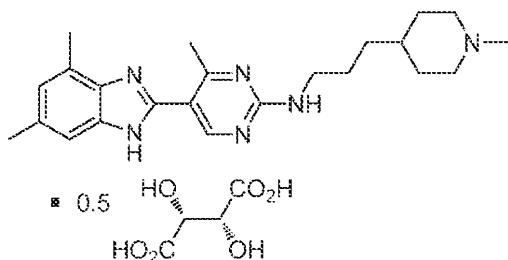


(2)

の化合物のヘミタートレート塩を、低アルキルアルコール溶媒中で形成して、ヘミタートレート塩アルコール混合物を産出することと、

前記混合物から式 2 . 1 :

【化 2 3】



(2.1)

の固形のヘミタートレートを第1結晶化することと、を含む、方法。

[4 4] 前記第1結晶化することとは、一回実施され、前記一回実施された結晶化の後に得られる前記式 (2 . 1) の固形のヘミタートレートは、少なくとも約 9 8 . 9 % の純度を有する、[4 3]に記載の方法。

[4 5] 前記固形のヘミタートレートを、低アルキルアルコール含有媒体内に溶解し、低アルキルアルコール含有ヘミタートレート溶液を産出することと、

前記ヘミタートレート溶液から、式 2 . 1 の再結晶化ヘミタートレートを第2結晶化することと、を更に含む、[4 3]に記載の方法。

[4 6] 前記第1結晶化することとは、一回実施され、前記第2結晶化することとは、一回実施され、前記一回実施された第2結晶化の後に得られる前記式 (2 . 1) の再結晶化ヘミタートレートは、少なくとも約 9 9 . 2 % の純度を有する、[4 5]に記載の方法。

[4 7] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、ヒドロアルコール性溶媒である、[4 5]に記載の方法。

[4 8] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、ヒドロアルコール性溶媒である、[4 6]に記載の方法。

[4 9] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、少なくとも1種の低アルキルアルコール

を含有する媒体である、[45]に記載の方法。

[50] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、少なくとも1種の低アルキルアルコールを含有する媒体である、[46]に記載の方法。

[51] 前記ヘミタートレート塩を形成することは、前記式(2)の化合物をL-(+)-酒石酸と反応させることを含み、前記低アルキルアルコール溶媒は、変性エタノールである、[43]に記載の方法。

[52] 前記第1結晶化することは、前記アルコール混合物に対して、以下の操作、すなわち、約70～75℃まで加熱することと、続いて、約1時間寝かすことと、続いて、約0～5℃まで約2時間冷却することと、続いて、約20分間寝かせることと、を実施することを含む、[43]に記載の方法。

[53] 前記固形のヘミタートレートを低アルキルアルコール含有媒体内に溶解することは、変性エタノールと水混合溶媒との混合物内に溶解することを含み、前記低アルキルアルコール含有ヘミタートレート溶液は、変性エタノール及びヘミタートレート水溶液である、[45]に記載の方法。

[54] 前記第2結晶化することは、前記ヘミタートレート溶液に対して、以下の操作、すなわち、約78～80℃まで加熱することと、続いて、前記溶媒を部分的に蒸留することと、約50～55℃まで冷却することと、化合物2.1の種を接種することと、約18～22℃まで冷却することと、を実施することを含む、[53]に記載の方法。

[55] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、メタノール及び変性エタノールを含み、前記第2結晶化することは、前記ヘミタートレート溶液に対して、以下の操作、すなわち、化合物2.1を接種することと、少なくとも5サイクル、周期的に加熱及び冷却することと、を実施することを含む、[53]に記載の方法。

[56] 前記ヒドロアルコール性溶媒は、変性アルコール及び水である、[47]に記載の方法。

[57] 前記ヒドロアルコール性溶媒は、変性アルコール及び水である、[48]に記載の方法。

[58] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、メタノールである、[49]に記載の方法。

[59] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、メタノール及び変性エタノールである、[49]に記載の方法。

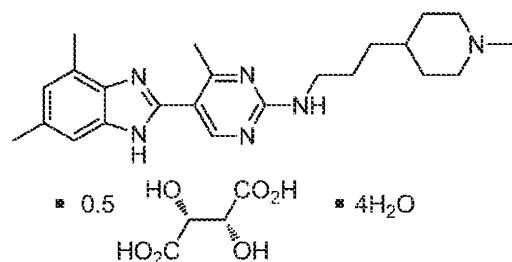
[60] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、メタノールである、[50]に記載の方法。

[61] 前記低アルキルアルコール含有媒体は、メタノール及び変性エタノールである、[50]に記載の方法。

[62] 前記ヘミタートレートを水中で溶解し、ヘミタートレート水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、前記ヘミタートレート水溶液を第3結晶化し、式(3)：

【化24】



(3)

の前記固体テトラヒドレートヘミタレートを形成することと、を更に含む、[45]に記載の方法。

[6 3] 前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99 % の純度を有する、[6 2] に記載の方法。

[6 4] 前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99.5 % の純度を有する、[6 2] に記載の方法。

[6 5] 第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99.8 % の純度を有する、[6 2] に記載の方法。

[6 6] 前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートを水中で溶解し、テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液を産出することと、

前記テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液に前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記水性テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液を第 4 結晶化し、式 (3) の再結晶化テトラヒドレートヘミタートレートを産出することと、更にを含む、[6 2] に記載の方法。

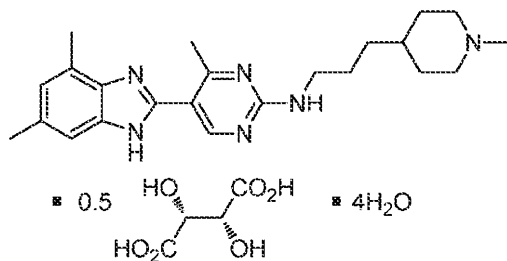
[6 7] 前記第 4 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) の再結晶化テトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99.9 % の純度を有する、[6 6] に記載の方法。

[6 8] 前記ヘミタートレートを水中で溶解し、ヘミタートレート水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記ヘミタートレート水溶液を第 2 結晶化し、式 (3) :

【化 2 5】



(3)

の固形のテトラヒドレートヘミタートレート形成することと、を更に含む、[6 3] に記載の方法。

[6 9] 前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99 % の純度を有する、[6 8] に記載の方法。

[7 0] 前記式 (3) のテトラヒドレートヘミタートレートを水中で溶解し、テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液を形成することと、

前記テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種することと、

前記テトラヒドレートヘミタートレート生成物水溶液を第 3 結晶化し、式 (3) の再結晶化テトラヒドレートヘミタートレートを産出することと、を更に含む、[6 8] に記載の方法。

[7 1] 前記第 3 結晶化することは、一回実施され、前記式 (3) の再結晶化テトラヒドレートヘミタートレートは、少なくとも約 99.5 % の純度を有する、[6 8] に記載の方法。

[7 2] 前記第 3 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 35 ~ 40 °C にて約 4 時間攪拌することと、約 5 °C まで冷却することと、を実施することを含む、[6 2] に記載の方法。

[7 3] 前記第 4 結晶化することは、前記生成物水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 40 °C にて約 1 時間、該水溶液を維持することと、続いて、約 5 °C まで冷却することと、を実施することを含む、[6 6] に記載の方法。

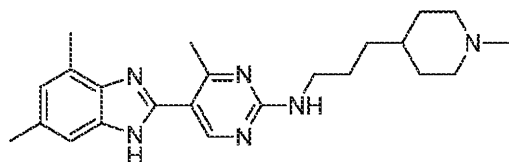
[7 4] 前記第 2 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 3 5 ～ 4 0 °C にて約 1 時間攪拌することと、続いて、約 5 °C まで冷却することと、を実施することを含む、[6 8] に記載の方法。

[7 5] 前記第 3 結晶化することは、前記ヘミタートレート水溶液に対して、以下の操作、すなわち、約 4 0 °C にて約 1 時間、前記水溶液を維持することと、続いて、約 5 °C まで冷却することと、を実施することを含む、[7 0] に記載の方法。

[7 6] [5 - (4 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンの精製された医薬的に許容可能な塩を得る方法であって、

式 (2) :

【化 2 6】



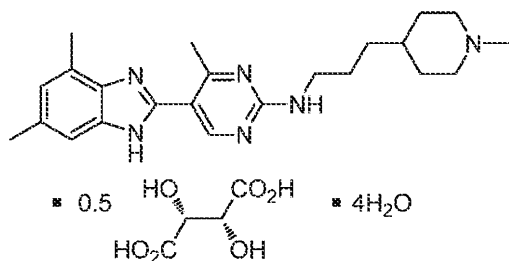
(2)

の化合物のヘミタートレート塩を水中で形成し、ヘミタートレート塩水溶液を産出することと、

前記水溶液に、前記ヘミタートレートのテトラヒドレートの結晶種を接種し、接種水溶液を得ることと、

前記接種水溶液から、式 (3) :

【化 2 7】

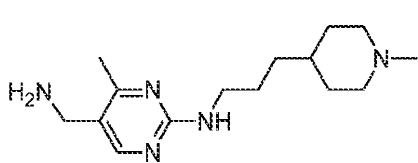


(3)

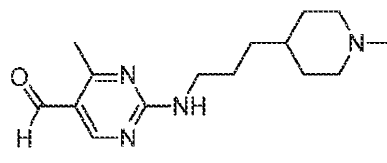
の個形のテトラヒドレートヘミタレート結晶化することと、を含む、方法。

[7 7] 前記式 (3) の固形のテトラヒドレートヘミタートレートは、式 :

【化 2 8】



(I1)



(I3)

の少なくとも不純物 1 1 及び 1 3 を実質的に含まない、[7 6] に記載の方法。

[7 8] 前記ヘミタートレート塩を形成することは、式 (2) の化合物を水中の L - (+) - 酒石酸と反応させることを含み、前記結晶化することは、約 5 °C まで、前記接種水溶液を冷却することを含む、[7 6] に記載の方法。

[7 9] 式 :

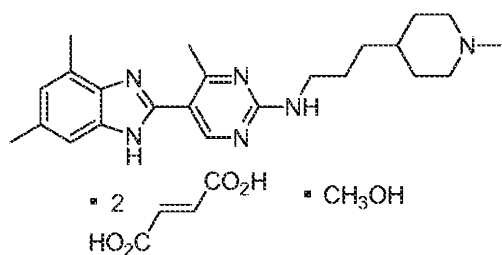
10

20

30

40

【化 29】



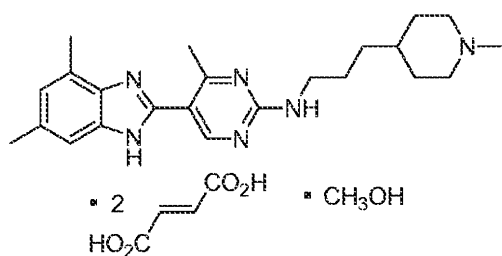
の [5 - (4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのフマル酸メタノラート。

10

[80] 有効量の少なくとも [79] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[81] 式：

【化 30】

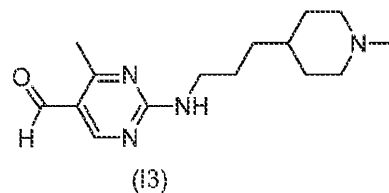
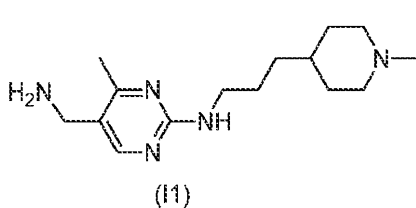


20

の [5 - (4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのフマル酸メタノラートであって、

前記フマル酸メタノラートは、式：

【化 31】



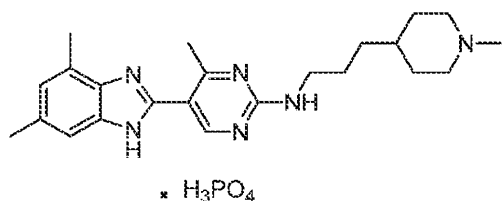
30

の少なくとも不純物 11 及び 13 を実質的に含んでいない、フマル酸メタノラート。

[82] 有効量の少なくとも [81] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[83] 式：

【化 32】



40

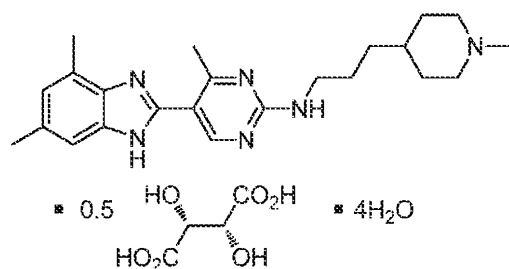
の [5 - (4, 6 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのリン酸塩。

[84] 有効量の少なくとも [83] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[85] 式：

50

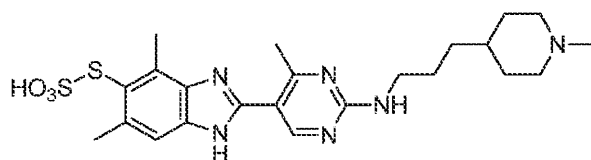
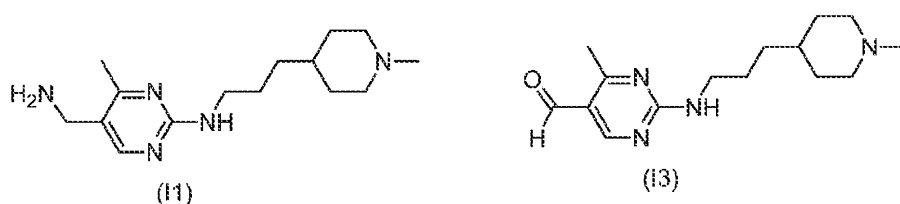
【化 3 3】



の [5-(4,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-
ピリミジン-2-イル]-[3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-
アミンのヘミタートレートテトラヒドレートであって、

前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも式：

【化 3 4】

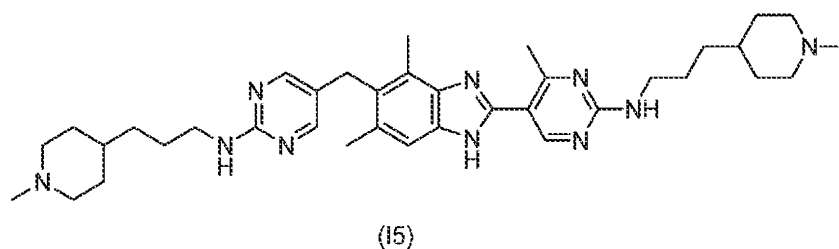


(I8)

の不純物 11、13、及び 18 を実質的に含んでいない、ヘミタートレートテトラヒド
レート。

[86] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、少なくとも式：

【化 3 5】



の不純物 15 を更に実質的に含んでいない、[85]に記載の [5-(4,6-ジメチル
-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピリミジン-2-イル]-[3
-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミンのヘミタートレートテト
ラヒドレート。

[87] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、約 0.2% 超の式：

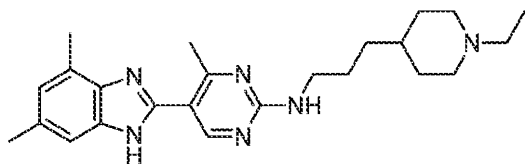
10

20

30

40

【化 3 6】



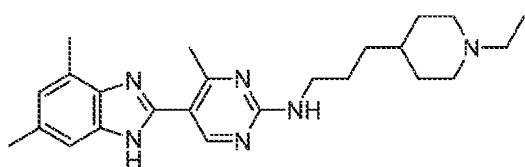
(17)

の不純物 17 を含有していない、[8 6] に記載の [5 - (4 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

10

[8 8] 前記ヘミタートレートテトラヒドレートは、約 0 . 0 6 % 超の式：

【化 3 7】



(17)

20

の不純物 17 を含有していない、[8 7] に記載の [5 - (4 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのヘミタートレートテトラヒドレート。

[8 9] 有効量の少なくとも [8 5] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[9 0] 有効量の少なくとも [8 6] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

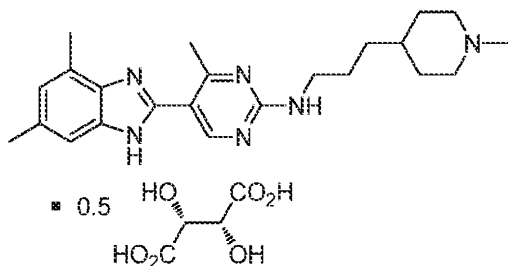
[9 1] 有効量の少なくとも [8 7] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

30

[9 2] 有効量の少なくとも [8 8] に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

[9 3] 式：

【化 3 8】

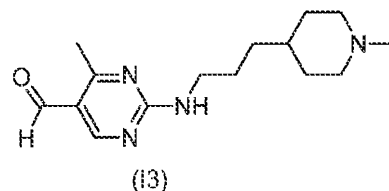
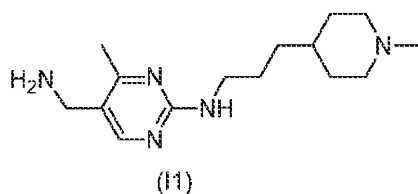


40

の [5 - (4 , 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピリミジン - 2 - イル] - [3 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミンのヘミタートレートであって、

前記ヘミタートレートは、式：

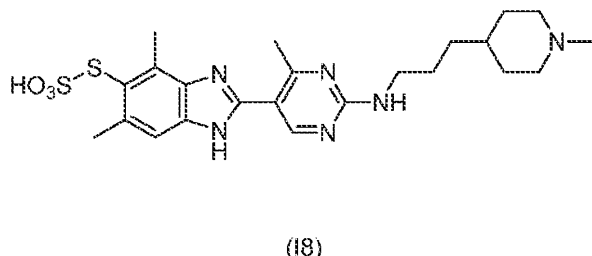
【化 3 9】



の不純物 1 1 及び 1 3 を実質的に含んでいない、ヘミタートレート。

〔 9 4 〕 前記ヘミタートレートは、約 0. 0 2 % 超の式：

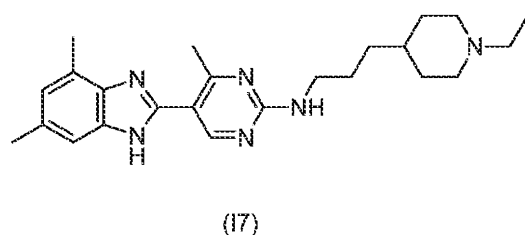
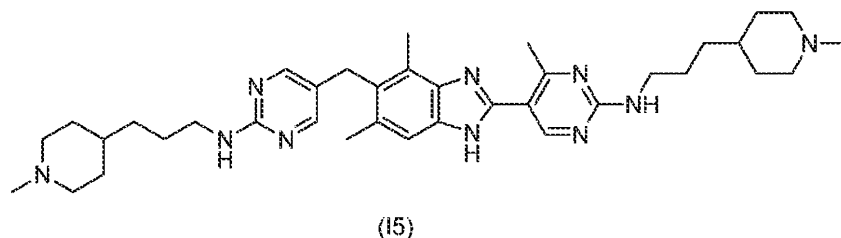
【化 4 0】



の不純物 1 8 を含有していない、〔 9 3 〕に記載の〔 5 - (4 , 6 -ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2 -イル) - 4 -メチル-ピリミジン-2 -イル〕 - 〔 3 - (1 -メチル-ピペリジン-4 -イル) -プロピル〕 -アミンのヘミタートレート。

〔 9 5 〕 前記ヘミタートレートは、約 0. 2 5 % 超の式：

【化 4 1】



のそれぞれの不純物 1 5 及び 1 7 を含有していない、〔 9 3 〕に記載の〔 5 - (4 , 6 -ジメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2 -イル) - 4 -メチル-ピリミジン-2 -イル〕 - 〔 3 - (1 -メチル-ピペリジン-4 -イル) -プロピル〕 -アミンのヘミタートレート。

〔 9 6 〕 有効量の少なくとも〔 9 3 〕に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

〔 9 7 〕 有効量の少なくとも〔 9 4 〕に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

〔 9 8 〕 有効量の少なくとも〔 9 5 〕に記載の化合物を含む、ヒスタミン H_4 受容体活性によって介在された疾病、疾患、又は医学的状态を処置するための医薬組成物。

〔 9 9 〕 〔 4 4 〕に記載の方法によって得られた生成物。

〔 1 0 0 〕 〔 4 6 〕に記載の方法によって得られた生成物。

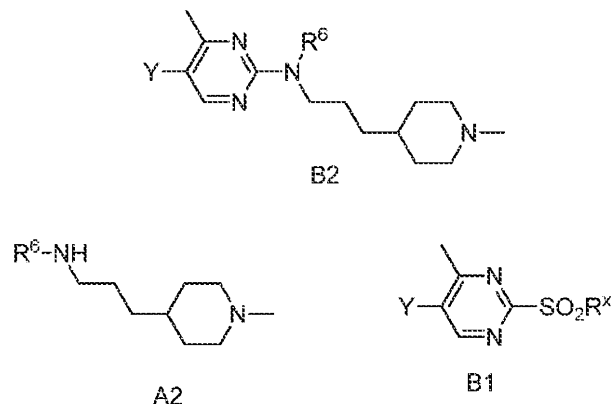
〔 1 0 1 〕 〔 7 7 〕に記載の方法によって得られた生成物。

〔 1 0 2 〕 〔 6 2 〕に記載の方法によって得られた生成物。

〔 1 0 3 〕 〔 6 3 〕に記載の方法によって得られた生成物。

[104] [64]に記載の方法によって得られた生成物。
 [105] [65]に記載の方法によって得られた生成物。
 [106] [66]に記載の方法によって得られた生成物。
 [107] [67]に記載の方法によって得られた生成物。
 [108] [69]に記載の方法によって得られた生成物。
 [109] [71]に記載の方法によって得られた生成物。
 [110] 式B2の化合物を調製する方法であって

【化42】



10

式B1のスルホンを、式A2のジアミンと反応させることを含み、式中、 R^6 は、H又は好適な窒素保護基であり、Yは、CN又は $CO_2C_{1\sim4}$ アルキルであり、 R^x は、非分岐 $C_{1\sim4}$ アルキルである、方法。

20

[111] R^6 は、Hであり、Yは、CNであり、 R^x は、非分岐 $C_{1\sim4}$ アルキルである、[110]に記載の方法。

[112] 前記非分岐 $C_{1\sim4}$ アルキルは、メチル及びエチルのうち1つである、[111]に記載の方法。

[113] 前記反応させることは、二相媒体において実施される、[111]に記載の方法。

[114] 前記二相媒体は、トルエン及び水である、[111]に記載の方法。

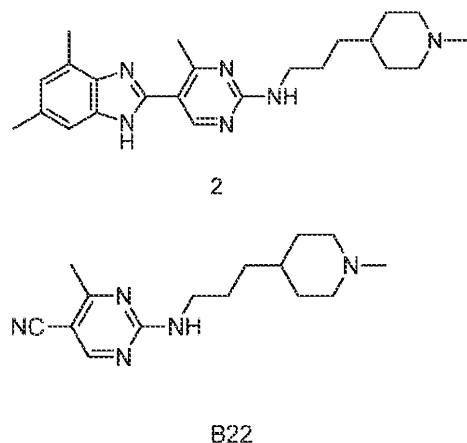
[115] 前記反応させることは、有機溶媒中の前記スルホンを、水性溶媒中の前記ジアミンと混合することによって実施される、[111]に記載の方法。

30

[116] 前記有機溶媒は、トルエンである、[115]に記載の方法。

[117] 式2の化合物を調製する方法であって、式B22

【化43】



40

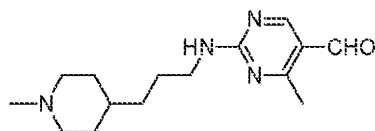
の化合物を触媒の存在下で $H_{2(g)}$ で水素化することを含み、前記触媒は、ラネーニッケルであり、前記ラネーニッケル触媒は、不足当量で存在する、方法。

[118] 前記水素化は、酢酸水溶液媒体において実施される、[117]に記載の方法。

[119] 前記水素化は、溶媒中で実施され、アルデヒドB33を有する溶液を産生し

50

【化 4 4】



B33

前記溶媒は、酢酸水溶液である、[117]に記載の方法。

[120] 無水コハク酸と有機溶媒をアルデヒドB33を有する前記溶液に加え、二相水性－有機媒体を形成することを更に含む、[119]に記載の方法。

[121] 前記媒体は、約9より大きいpHにpH調節される、[120]に記載の方法。

[122] 前記pHは、約9.5である、[121]に記載の方法。

[123] 前記水性－有機媒体を水性部分と有機部分とに相分離することと、前記有機部分を抽出することと、を更に含む、前記有機部分は、溶解したアルデヒドB33を含有する、[121]に記載の方法。

[124] 前記溶解したアルデヒドB33を酸性水性媒体内に抽出することと、続いて、前記酸性水性媒体内の前記溶解したアルデヒドB33を1,2-ジアミノ-3,5-ジメチルベンゼンジヒドロクロリドと反応させることと、更にを含む、[123]に記載の方法。

[125] 前記酸性水性媒体は、約4以下のpHである、[124]に記載の方法。

[126] 前記pHは、約3.5である、[125]に記載の方法。

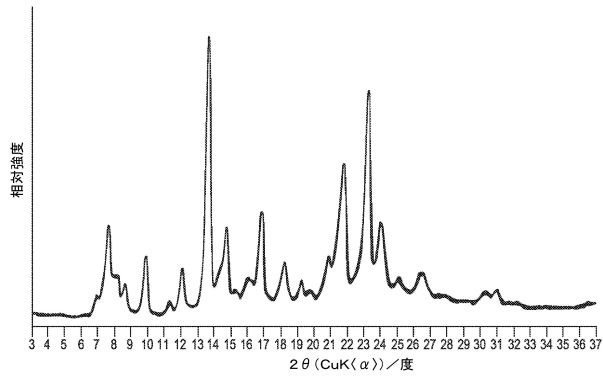
[127] 前記溶解したアルデヒドB33を反応させた後、約9のpHまでpH調節することと、式2の溶解化合物を、式2の溶解化合物を有する有機層内に抽出することと、を更に含む、[124]に記載の方法。

[128] 前記式2の化合物を、式2の溶解化合物を有する前記有機層から結晶化することを更に含む、[127]に記載の方法。

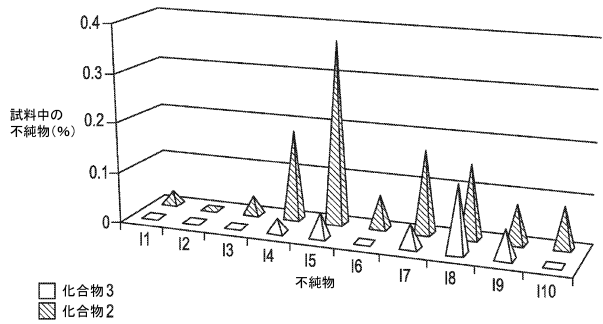
10

20

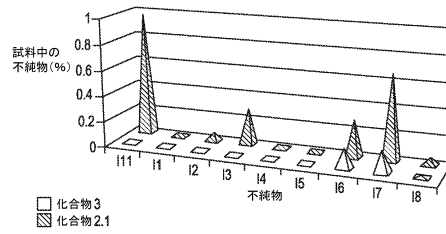
【図 1】



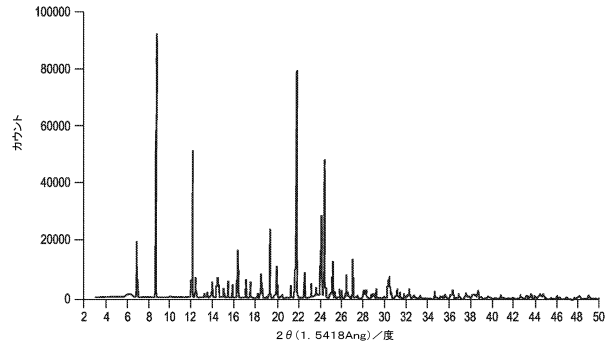
【図 2】



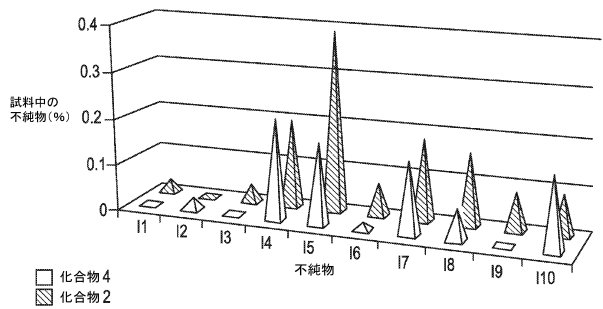
【図 3】



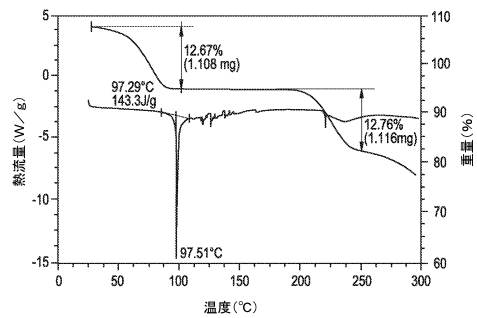
【図 4】



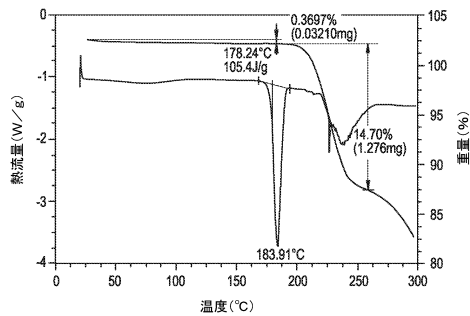
【図 5】



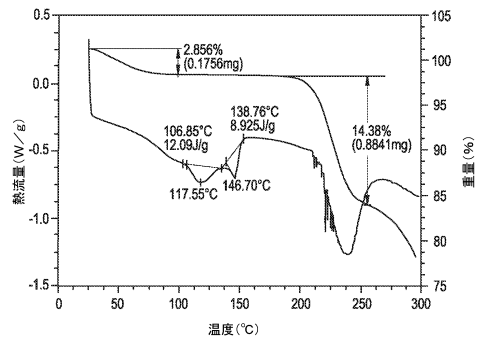
【図 7】



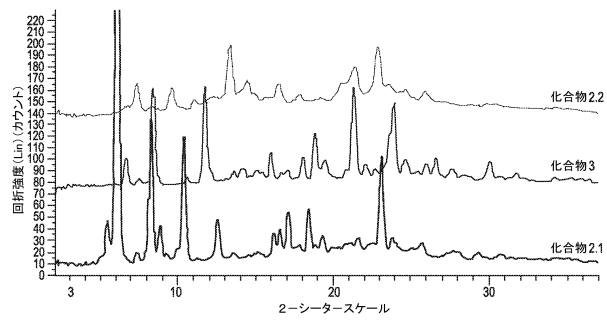
【図 6】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	5/16	(2006.01)	A 6 1 P 5/16
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P 5/38
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P	33/14	(2006.01)	A 6 1 P 33/14
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 3

(31)優先権主張番号 61/784,909

(32)優先日 平成25年3月14日(2013.3.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ヒッキー, マガリ, ビー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02090, ウェストウッド, ポンド ストリート 440

(72)発明者 ホーンズ, ステファン

スイス国 ツェーハー 8200 シャフハウゼン, ジェー. ジェー. ウェプファーシュトラッセ 5

(72)発明者 ロシュナー, スザンヌ

ドイツ国 シンゲン 78224, ティティスブル 1

(72)発明者 コンザ, マテオ

スイス国 ツェーハー 8240 タインゲン, ブーテンウェグ 8

審査官 吉海 周

- (56)参考文献 特表2012-528849 (JP, A)
特表2010-504913 (JP, A)
特表2011-526911 (JP, A)
特表2009-532366 (JP, A)
特表2006-528161 (JP, A)
特表2005-511595 (JP, A)
特表2003-531173 (JP, A)
国際公開第2012/069442 (WO, A1)
米国特許出願公開第2011/0184016 (US, A1)
米国特許第06242460 (US, B1)
CAIRN M R, TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, ドイツ, SPRINGER, 1998年, V198, P163-208
平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, p.10-11, 57-72, 78-81

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/14
A61K 31/506
CAplus/REGISTRY (STN)