

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6463680号
(P6463680)

(45) 発行日 平成31年2月6日(2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月11日(2019.1.11)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|-------------|-----------|-----------------|
| C07D 239/48 | (2006.01) | C07D 239/48 |
| C07D 403/12 | (2006.01) | C07D 403/12 |
| C07D 487/04 | (2006.01) | C07D 487/04 144 |
| A61K 31/505 | (2006.01) | A61K 31/505 |
| A61K 31/506 | (2006.01) | A61K 31/506 |

請求項の数 15 (全 55 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2015-531648 (P2015-531648) |
| (86) (22) 出願日 | 平成25年9月18日 (2013.9.18) |
| (65) 公表番号 | 特表2015-528488 (P2015-528488A) |
| (43) 公表日 | 平成27年9月28日 (2015.9.28) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/GB2013/052440 |
| (87) 國際公開番号 | W02014/045029 |
| (87) 國際公開日 | 平成26年3月27日 (2014.3.27) |
| 審査請求日 | 平成28年9月15日 (2016.9.15) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/702,285 |
| (32) 優先日 | 平成24年9月18日 (2012.9.18) |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) |

| | |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 515070077 ジアルコ ファーマ リミテッド Z1ARCO PHARMA LTD 英国 シーティー13 9エヌディー ケ ント州 サンドウイッチ ラムズゲート ロード ディスカバリー パーク イノベ ーション ハウス オフィス 49 |
| (74) 代理人 | 100113376 弁理士 南条 雅裕 |
| (74) 代理人 | 100179394 弁理士 瀬田 あや子 |
| (74) 代理人 | 100185384 弁理士 伊波 興一朗 |
| (74) 代理人 | 100137811 弁理士 原 秀貢人 |

最終頁に続く

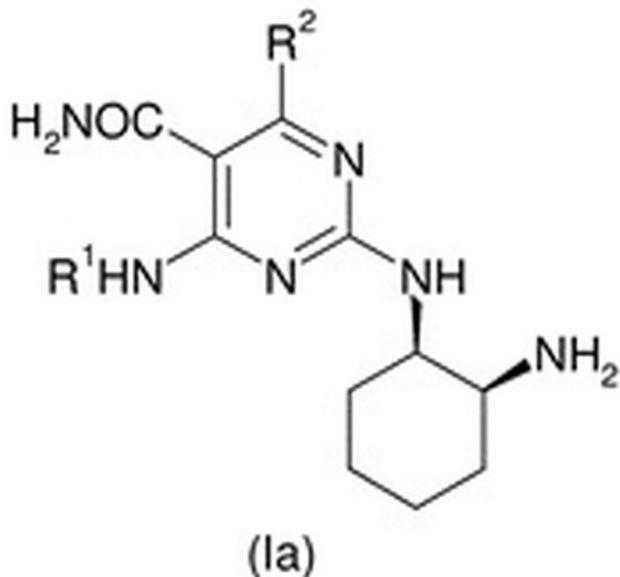
(54) 【発明の名称】脾臓チロシンキナーゼ1(SYK)阻害剤としての2-(2-アミノシクロヘキシル)アミノビリミジン-5-カルボキサミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia)の化合物:

【化1】



もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物であつて、式中：

20

R¹は、1個のR³基および任意選択により1～3個のR⁴基で置換されているインドールであり；

R²は、HまたはOHであり；

R³は、-(CH₂)_n-Ar(式中、nは1、2、3または4であり、Arは1～3個のR⁴基で任意選択により置換されたフェニル基である)であり；

30

R⁴は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、ハロ、-CN、-OR⁵、-NR⁶R⁷、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-COOR⁵、-NR⁵COR⁵、-CONR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁸、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁵CONR⁶R⁷、-NR⁵COOR⁸、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-COR⁹および-COOR⁹からそれぞれ独立して選択されるが、但し、-COR⁹および-COOR⁹はR¹のN原子を介してのみ結合し；

R⁵は、H、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり；

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキルもしくはC₃～C₈シクロアルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1～2個の窒素原子もしくは1個の窒素原子および1個の酸素原子を含有し、1個以上のC₁～C₆アルキル基もしくはC₃～C₈シクロアルキル基で任意選択により置換されている4員、5員もしくは6員の飽和複素環式環を形成し；

R⁸は、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり；

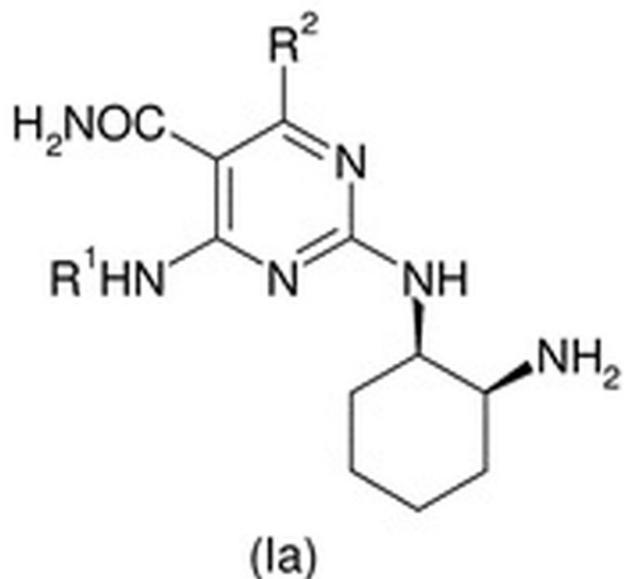
R⁹は、ハロ、OH、C₁～C₆アルキルおよびS-C₁～C₆アルキルで任意選択により置換されているピリジル、ベンジルまたはフェニルである；

化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項2】

式(Ia)の化合物：

【化2】



もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物であつて、式中：

20

R¹は、(i)任意選択により1個のR³基および1～3個のR⁴基で置換されているテトラヒドロイソキノリン；または、

(ii)任意選択により1～3個のR⁴基で置換されているベンジルフェニルまたはフェニルチオフェニルであり；

R²は、HまたはOHであり；

R³は、-(CH₂)_n-Ar(式中、nは0、1、2、3または4であり、Arは1～3個のR⁴基で任意選択により置換されたフェニル基である)であり；

30

R⁴は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、ハロ、-CN、-OR⁵、-NR⁶R⁷、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-COOR⁵、-NR⁵COR⁵、-CONR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁸、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁵CONR⁶R⁷、-NR⁵COOR⁸、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-COR⁹および-COOR⁹からそれぞれ独立して選択されるが、但し、-COR⁹および-COOR⁹はR¹のN原子を介してのみ結合し；

R⁵は、H、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり；

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキルもしくはC₃～C₈シクロアルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1～2個の窒素原子もしくは1個の窒素原子および1個の酸素原子を含有し、1個以上のC₁～C₆アルキル基もしくはC₃～C₈シクロアルキル基で任意選択により置換されている4員、5員もしくは6員の飽和複素環式環を形成し；

R⁸は、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₈シクロアルキルであり；

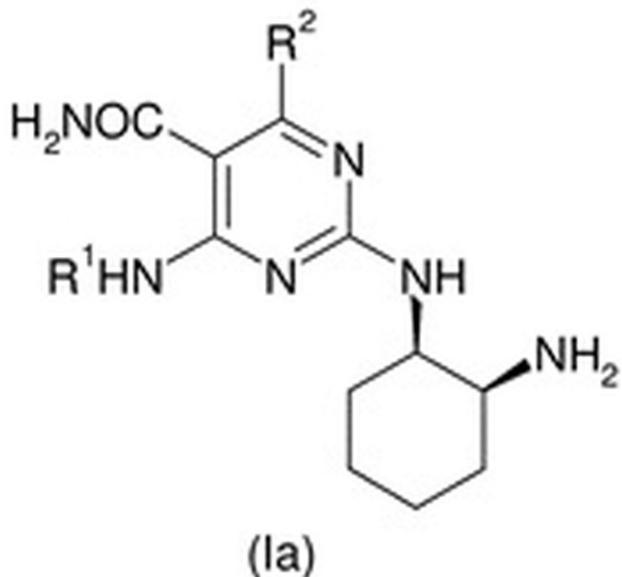
40

R⁹は、ハロ、OH、C₁～C₆アルキルおよびS-C₁～C₆アルキルで任意選択により置換されているピリジル、ベンジルまたはフェニルである；化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項3】

式(Ia)の化合物：

【化3】



もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物であって、式中：

R¹ は、任意選択により 1 ~ 3 個の R⁴ 基で置換されているビフェニルであり；

R² は、H または OH であり；

R⁴ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、ハロ、-CN、-OH、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-COOR⁵、-NR⁵COR⁵、-CONR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁸、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁵C₁ONR⁶R⁷、-NR⁵COOR⁸、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-COR⁹ および -COOR⁹ からそれぞれ独立して選択され；

R⁵ は、H、C₁ ~ C₆ アルキルまたはC₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキルもしくはC₃ ~ C₈ シクロアルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の窒素原子もしくは 1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子を含有し、1 個以上のC₁ ~ C₆ アルキル基もしくはC₃ ~ C₈ シクロアルキル基で任意選択により置換されている 4 員、5 員もしくは 6 員の飽和複素環式環を形成し；

R⁸ は、C₁ ~ C₆ アルキルまたはC₃ ~ C₈ シクロアルキルであり；

R⁹ は、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキルおよびS-C₁ ~ C₆ アルキルで任意選択により置換されているピリジル、ベンジルまたはフェニルである；

化合物であって、

ここで、R² が H であるとき、R¹ は置換されていなければならず、R⁴ は F または SO₂CH₃ であってはならない、

化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 4】

以下からなる群から選択される化合物：

2 - { [(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン；および

2 - { [(1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - [(4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) アミノ] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン、

もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の

20

30

40

50

薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 5】

R² が H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 6】

R³ が - (C₂H₂)_n - Ar (式中、n は 1、2、3 または 4 であり、Ar は 1 ~ 2 個の R⁴ 基で任意選択により置換されたフェニル基である) である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ が H または C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 1、2、3、5、または 6 に記載の化合物。 10

【請求項 8】

R⁴ が C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、ハロ、-CN、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-COOR⁵、-COR⁹、-COOR⁹、または -OH である、請求項 1、2、3、5、6、または 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物であって、前記化合物が、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 20

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - (4 - メチルベンジル) - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [3 - (3 - メトキシフェニル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - (3 - メチルベンジル) - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 30

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - [(1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)] エチル - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 40

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [2 - (3 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ} - 4 - {[1 - [3 - (2 - メトキシフェニル) プロピル] - 1H - インドール - 4 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カ 50

ルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - { [(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - [(1 - ベンジル - 1 H - インドール - 5 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル)プロピル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [2 - (3 - メトキシフェニル)エチル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [2 - (2 - メトキシフェニル)エチル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド.

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル)プロピル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - { [(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - [(1 - ベンジル - 1 H - インドール - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({1 - [3 - (メチルチオ)ベンジル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド。

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド.

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({1 - [4 - (メチルチオ)ベンジル] - 1 H - インドール - 4 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - メチルベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル]アミノヒドロキシン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - クロロペンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル]アミノヒドロキシン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (3 - クロロペンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (3 - メトキシベンジル) - 1 H インドール - 6 イル]アミノ}ピリミジン - 5 カルボキサミド

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - インドール - 6 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - インドール - 4 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、または、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、である、

化合物。

【請求項 10】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記化合物が、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (シクロブチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (フェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(2 - プロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(2 - イソニコチノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

メチル 7 - [2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

エチル 7 - [2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (エチルスルフォニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

フェニル 7 - [2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (3 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[(2 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - [3 - (メチルチオ)ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

イソプロピル 7 - [2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H 10) - カルボキシレート、

4 - {[(2 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ] - 2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

ベンジル 7 - [2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (3 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 20

シクロプロピル 7 - [2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - カルバモイルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (メチルスルフォニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (シクロプロピルスルフォニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 30

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (3 - エチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (シクロヘキシルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (イソプロピルスルフォニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 40

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (2 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*} , 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、 50

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (シクロペンチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (3 - メチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (シクロプロピルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 2 - [4 - (メチルチオ)ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (4 - エチル
ベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジ
ン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (2 - エチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[2 - (ピリジン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({ 2 - [2 - (メチルチオ)ベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(2 - ベンジル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ([2 - (2 - メチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(2 - イソブチリ

ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
2 - {[(1 R ^{*} , 2 S ^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[3 - (4 - メトキ

シベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、
2-[[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-4-[3-(4-クロロ
ベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、

2 - {[(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[3 - (3 - メチルベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(3 - ベンジルフェニル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(4 - ベンジルフェニル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(3 - ヒドロキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(4 - ヒドロキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(4 - メトキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(4 - クロロフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(3 - メチルフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - ({3 - [(3 - メトキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[3 - (フェニルチオ)フェニル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、または、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - {[4 - (フェニルチオ)フェニル]アミノ}ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

である、

化合物。

【請求項 1 1】

請求項 3 に記載の化合物であって、前記化合物が、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(3' - メチルビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(4' - クロロ - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、または、

2 - {[(1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - [(4' - クロロビフェニル - 3 - イル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

である、

化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療を必要とする対象における、S Y K 阻害剤の適応疾患または症状を治療するために用いられる、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の医薬組成物であって、前記疾患または症状が、アレルギー性鼻炎、鼻閉、鼻漏、通年性鼻炎、鼻の炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、慢性または

10

20

30

40

50

急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、肺気腫、慢性好酸球性肺炎、成人呼吸窮迫症候群、他の薬物療法の結果として起こる気道反応亢進の増悪、肺血管疾患（肺動脈高血圧症を含む）、急性肺損傷、気管支拡張症、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、特発性肺線維症またはアトピー性皮膚炎、特に、喘息またはアレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎またはアレルギー性結膜炎、炎症、関節炎、疼痛、発熱、肺サルコイドーシス、珪肺症、心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全および心臓再灌流障害を含む）、心筋症、脳卒中、虚血、再灌流障害、脳浮腫、脳外傷、神経変性、肝疾患、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、腎炎、網膜炎、網膜症、黄斑変性、緑内障、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む）、ドライアイ症、糖尿病性神経障害、ウイルスおよび細菌感染、筋痛症、内毒素ショック、中毒性ショック症候群、自己免疫疾患、骨粗鬆症、多発性硬化症、子宮内膜症、月経性痙攣、腫瘍、カンジダ症、癌、結膜炎、食物アレルギー、線維症、肥満、筋ジストロフィー、多発筋炎、アルツハイマー病、皮膚潮紅、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、酒さ、円板状エリテマトーデス、結節性痒疹、脱毛症ならびに日焼けから選択される、
医薬組成物。

【請求項 15】

請求項13に記載の医薬組成物であって、前記疾患または症状が、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、酒さ、脱毛症、アレルギー性結膜炎およびドライアイ症から選択される、
医薬組成物。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリミジン誘導体、このような化合物を含む医薬組成物、および医薬としてのそれらの使用に関する。より詳細には、本発明は、脾臓チロシンキナーゼ（SYK）阻害剤であり、アレルギー症状および呼吸器症状、特に、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、酒さ、脱毛症、アレルギー性結膜炎およびドライアイ症の治療に有用なピリミジン誘導体を提供する。

【背景技術】

30

【0002】

アレルギー性炎症症状は、主として、肥満細胞および好塩基球上の高親和性IgE受容体（FcRI）へのアレルゲン特異的IgEの結合の現れである。アレルゲン-IgE複合体によるFcRI架橋の結果、脱顆粒が起こり、その後、事前に産生された急性炎症性メディエーター（例えば、ヒスタミン、トリプターゼ）、デノボ合成されたアラキドン酸（AA）代謝物（例えば、ロイコトリエンLT C4、プロスタグランジンD2）および種々のサイトカインおよびケモカインが放出される。急性メディエーターおよびAA代謝物は、血管透過性の亢進、平滑筋収縮、および初期の炎症細胞の流入を特徴とする即時相アレルギー反応（EAR）を引き起こす。遅発相アレルギー反応（LAR）は、サイトカインおよびケモカインにより媒介される活性化ならびに追加の炎症細胞（好酸球、マクロファージ、T細胞）の動員を特徴とする。従って、肥満細胞および好塩基球の脱顆粒の抑制は、喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性皮膚疾患などのアレルギー性炎症障害の治療に有効な方法である。

40

【0003】

脾臓チロシンキナーゼ（SYK）は、72KDの非受容体タンパク質チロシンキナーゼであり、それは肥満細胞および好塩基球中のFcRIおよびFcRSигナル伝達を調節し、様々な炎症細胞に広く発現する。SYKは、カルシウムの流れおよび遺伝子転写を調節するシグナル伝達カスケードの上流にあり、従って、アレルゲン-IgE複合体に応答した即時相と遅発相の両方のアレルギー性炎症メディエーターの産生および分泌に不可欠である。SYKが脱顆粒反応の調節に重要な役割を果たすことは、以下の知見に裏付け

50

られている：(i) SYK-/-マウス肥満細胞は、Fc RIを介して刺激しても、ヒスタミン、LT C₄およびTNF_αを産生することができない；(ii)ヒトの10~20%は、これらの細胞がIgE架橋に応答して脱颗粒することができない「非放出」好塩基球表現型を有するが；これは、細胞系限定の可逆的なSYK欠損(deficiency)によるものである、および(iii)小分子SYK阻害剤はヒト肥満細胞からの急性メディエーターおよびサイトカインの放出を用量依存的に阻害する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

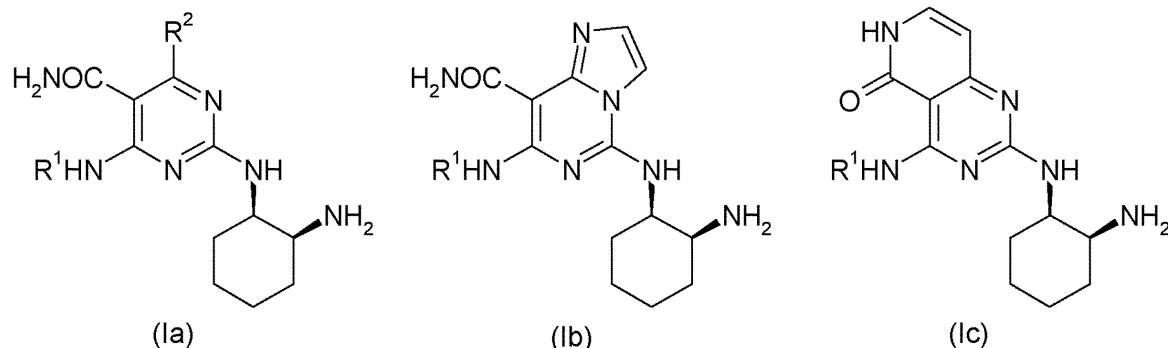
従って、アレルギー症状および疾患の治療に効能を有する新規なSYK阻害剤の提供が 10 必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

従って、本発明は、実施形態E1として、式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)：

【化1】



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物を提供し、式中：

R¹は、(i)(a)1~4個のN原子、もしくは(b)1個のO原子もしくはS原子および0~3個のN原子のいずれかを含有し、1個のR³基および1~3個のR⁴基で任意選択により置換されている9員の二環式芳香族複素環であるか、または(ii)1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているビフェニル基、ベンジルフェニル基、フェノキシフェニル基もしくはフェニルチオフェニル基であり； 30

R²は、HまたはOHであり；

R³は、-(CH₂)_n-Ar(式中、nは0~4であり、Arは1~3個のR⁴基で任意選択により置換されたフェニル基である)であり；

R⁴は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、ハロ、-CN、-OR⁵、-NR⁶R⁷、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-COOR⁵、-NR⁵COR⁵、-CONR⁶R⁷、-NR⁵SO₂R⁸、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁵CONR⁶R⁷、-NR⁵COOR⁸、-NR⁵SO₂NR⁶R⁷、-COR⁹および-COOR⁹からそれぞれ独立して選択されるが、但し、-COR⁹および-COOR⁹はR¹のN原子を介してのみ結合し； 40

R⁵は、H、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり；

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、H、C₁~C₆アルキルもしくはC₃~C₈シクロアルキルであるか、または、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、1~2個の窒素原子もしくは1個の窒素原子および1個の酸素原子を含有し、1個以上のC₁~C₆アルキル基もしくはC₃~C₈シクロアルキル基で任意選択により置換されている4員、5員もしくは6員の飽和複素環式環を形成し；

R⁸は、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり； 50

R⁹ は、ハロ、OH、C₁ ~ C₆ アルキルおよびS-C₁ ~ C₆ アルキルで任意選択により置換されたピリジル、ベンジルまたはフェニルである。

【0006】

式(Ia)の化合物については、式中、

R² がHであり、且つR¹ がビフェニルである場合、前記ビフェニルは置換されていなければならず、R⁴ はF、SO₂CH₃ またはNR⁶R⁷ (式中、R⁶ およびR⁷ は、それらが結合しているN原子と一緒にになって、ピペリジン環、ピロリジン環またはモルホリン環を形成している) であってはならず；

R² がHまたはOHである場合、R¹ は非置換フェノキシフェニルであってはならない。

10

式(Ib)の化合物については、式中、

R² がHであり、且つR¹ がインドールである場合、前記インドールは置換されていなければならず、R⁴ はC₁ ~ C₆ アルキルであってはならない。

R² がHであり、且つR¹ がインドールである場合、前記インドールは2位がフェニルで置換されていてはならない。

R² がHである場合、R¹ は非置換インダゾールであってはならない。

【0007】

本発明は、実施形態E2として、式(Ia)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物も提供し、式中、R¹ およびR² は実施形態E1で定義した通りである。

20

【0008】

本発明は、実施形態E3として、式(Ib)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物も提供し、式中、R¹ は実施形態E1で定義した通りである。

【0009】

本発明は、実施形態E4として、式(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物も提供し、式中、R¹ は実施形態E1で定義した通りである。

【0010】

本発明は、実施形態E5として、実施形態E1、E2、E3、E4またはE5のいずれか1つで定義した、化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは薬学的に許容される塩の薬学的に許容される溶媒和物も提供し、式中、R¹ は、(i) 1個のR³基および1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているインドリル、または(ii) 1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているビフェニルである。

30

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の好ましい実施形態には、式(Ia)および(Ic)の化合物がある。

式(Ia)の化合物が特に好ましく

R¹ は、好ましくは、1個のR³基および1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているインドールもしくはテトラヒドロイソキノリンであるか；または、

40

1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているビフェニル、ベンジルフェニル&フェニルチオフェニルであり；

より好ましくは、R¹ は、インドール；または1個のR³基および1~3個のR⁴基で任意選択により置換されているテトラヒドロイソキノリン；または1~3個のR⁴基で置換されているビフェニルであり；

R² は、好ましくはHであり、

好ましくは、R³ は-(CH₂)_n-Ar (式中、nは0~4であり、Arは1~2個のR⁴基で任意選択により置換されたフェニル基である) であり；

R⁴ は、好ましくは、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、ハロ、-CN、NR⁶R⁷、-SR⁵、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-COR⁵、-OCOR⁵、-C

50

OOR⁵、-COR⁹、-COOR⁹、OR⁵であるが、但し、-COR⁹および-COOR⁹はR¹のN原子を介してのみ結合し、

R⁵は、好ましくはHまたはC₁～C₆アルキルであり；
より好ましくは、R⁵はHまたはCH₃である。

【0012】

特に好ましい化合物は、後述する実施例1～123のいずれか1つもしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物である。これらの実施例のいずれか2つ以上を組み合わせて、本発明の別の実施形態を構成してもよい。

【0013】

他の好ましい化合物としては以下のものが挙げられる。

【0014】

【表1】

| 名称 | 実施例番号 |
|---|-------|
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 1 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 2 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 3 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 4 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 5 |

【0015】

10

20

【表2】

| | | |
|--|----|----|
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 6 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 7 | |
| 2-{{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 8 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(3-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 9 | |
| 2-{{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(1-ベンジル-1H-インドール-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 10 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド | 11 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(ピリジン-3-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 12 | |
| 2-{{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 13 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 14 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 20 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 21 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 22 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 23 | |
| 5-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7-(ビフェニル-3-イルアミノ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-8-カルボキサミド | 25 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 26 | 30 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 27 | |
| 2-{{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 28 | |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 29 | |
| 2-{{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 59 | |

10

20

30

40

【0016】

さらに別の好ましい実施形態には次の化合物がある。

【0017】

【表3】

| 名称 | 実施例番号 |
|--|-------|
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 1 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 2 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 4 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 6 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド | 11 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{2-(ピリジン-3-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 12 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 14 |
| 5-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7-(ビフェニル-3-イルアミノ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-8-カルボキサミド | 25 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 27 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 59 |

【0018】

本発明は、治療を必要とする対象における、SYK阻害剤の適応疾患を治療する方法であって、式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物を治療有効量、対象に投与することを含む方法；SYK阻害剤の適応疾患または症状を治療する医薬を製造するための、式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物の使用；医薬として使用される式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；SYK阻害剤の適応疾患または症状の治療に使用される、式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物；式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物と、薬学的に許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物；式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む、SYK阻害剤の適応疾患または症状を治療する医薬組成物も提供する。

【0019】

SYK阻害剤の適応疾患または症状は、好ましくは、アレルギー症状または呼吸器症状、例えば、アレルギー性鼻炎、鼻閉、鼻漏、通年性鼻炎、鼻の炎症、あらゆる種類の喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、肺気腫、慢性好酸球性肺炎、成人呼吸窮迫症候群、他の薬物療法の結果として起こる気道反応亢進の増悪、肺血管疾患(肺動脈高血圧症を含む)、急性肺損傷、気管支拡張症、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、特発性肺線維症またはアトピー性皮膚炎、特に、喘息またはアレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎またはアレルギー性結膜炎である。

【0020】

10

20

30

40

50

対象となる他の疾患および症状には、炎症（神経炎症を含む）、関節炎（関節リウマチ、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus）関節炎、変形性関節症および痛風性関節炎を含む）、疼痛、発熱、肺サルコイドーシス（pulmonary sarcoidosis）、珪肺症、心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全および心臓再灌流障害を含む）、心筋症、脳卒中、虚血、再灌流障害、脳浮腫、脳外傷、神経変性、肝疾患、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、腎炎、網膜炎、網膜症、黄斑変性、緑内障、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む）、ドライアイ症、糖尿病性神経障害、ウイルスおよび細菌感染、筋痛症（myalgia）、内毒素ショック、中毒性ショック症候群、自己免疫疾患、骨粗鬆症、多発性硬化症、子宮内膜症、月経性痙攣、膿炎、カンジダ症、癌、結膜炎、食物アレルギー、線維症、肥満、筋ジストロフィー、多発筋炎、アルツハイマー病、皮膚潮紅、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、酒さ、円板状エリテマトーデス、結節性痒疹、脱毛症および日焼けがある。10

【0021】

喘息のタイプとしては、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、IgE媒介型アトピー性気管支喘息、気管支喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的障害によって引き起こされる内因性喘息、環境要因によって引き起こされる外因性喘息、原因が不明または不詳の本態性喘息、気管支炎性喘息、肺気腫性喘息、運動誘発喘息、アレルゲン誘発喘息、冷気誘発喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原生動物、またはウイルス感染によって引き起こされる感染性喘息、非アレルギー性喘息、初期（incipient）喘息、小児喘鳴症候群および細気管支炎（bronchiolitis）が挙げられる。20

【0022】

喘息の治療には、喘鳴、咳、息切れ、胸部圧迫感、浅いまたは速い呼吸、鼻開大（nasal flaring）（呼吸に伴う鼻孔サイズの拡大）、陥没（呼吸に伴い頸部および肋骨間または肋骨の下が内側に移動する）、チアノーゼ（皮膚が灰色または青みを帯びた色になるが、これはまず口の周囲に現れる）、鼻水または鼻詰まり、および頭痛などの喘息の症候および症状の緩和的療法が含まれる。

【0023】

特に本発明の化合物が治療に適している適応症状としては、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、酒さ、脱毛症、アレルギー性結膜炎およびドライアイ症が挙げられる。30

【0024】

特に本発明の化合物が治療に最も適している適応症状には、喘息、COPD、アトピー性皮膚炎、乾癬、アレルギー性結膜炎、ドライアイ症がある。

【0025】

本発明は、式（Ia）、（Ib）もしくは（Ic）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物を、別の薬理活性化合物、特に、後述する特定の薬理作用を有する種類または特定の化合物の1つと併用する、前述の使用、方法または組成物のいずれかも提供する。一般に、併用される化合物は、薬学的に許容される1種以上の医薬品添加物を配合した製剤として一緒に投与される。40

【0026】

式（Ia）、（Ib）もしくは（Ic）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前記化合物もしくは塩の薬学的に許容される溶媒和物との併用療法に、特に、呼吸器疾患の治療に使用するのに好適な薬剤としては：

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）拮抗薬；

LTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄、CysLT₁またはCysLT₂の拮抗薬などのロイコトリエン拮抗薬（LTRA）、例えば、モンテルカストまたはザフィルルカスト；

ヒスタミン1型受容体拮抗薬またはヒスタミン2型受容体拮抗薬などのヒスタミン受容体拮抗薬、例えば、ロラチジン、フェキソフェナジン、デスロラチジン、レボセチリジン50

、メタピリレンまたはセチリジン；

1 - アドレノセプター作動薬または 2 - アドレノセプター作動薬、例えば、フェニレフリン、メトキサミン、オキシメタゾリンまたはメチルノルエフリン；

ムスカリンM3受容体拮抗薬、例えば、チオトロピウムまたはイプラトロピウム；

二重作用 (dual) ムスカリンM3受容体アンタゴノニスト / 2作動薬；

PDE3阻害剤、PDE4阻害剤またはPDE5阻害剤などのPDE阻害剤、例えば、テオフィリン、シルデナフィル、バルデナフィル、タadalafil、イブジラスト、シロミラストまたはロフルミラスト；

クロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウム；

非選択的阻害剤（例えば、アスピリンもしくはイブプロフェン）または選択的阻害剤（10 例えば、セレコキシブもしくはバルデコキシブ）などのシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤；

グルココルチコステロイド、例えば、フルチカゾン、モメタゾン、デキサメタゾン、ブレドニゾロン、ブデソニド、シクレソニドまたはベクラメタゾン；

抗炎症性モノクローナル抗体、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、タネズマブ（tanezumab）、ラニビズマブ、ベバシズマブまたはメポリズマブ；

2作動薬、例えば、サルメテロール、アルブテロール、サルブタモール、フェノテロールまたはホルモテロール、特に、持効性 作動薬；

インチグリン拮抗薬、例えば、ナタリズマブ；

VLA-4拮抗薬などの接着分子阻害剤；

キニンB₁またはB₂受容体拮抗薬；

IGE経路の阻害剤（例えば、オマリズマブ）またはシクロスボリンなどの免疫抑制剤；

MMP-9またはMMP-12の阻害剤などのマトリックスメタロプロテアーゼ（MM P）阻害剤；

タキキニンNK₁、NK₂またはNK₃受容体拮抗薬；

エラスターーゼ、キマーゼまたはカテオブシンGの阻害剤などのプロテアーゼ阻害剤；

アデノシンA_{2a}受容体作動薬；

アデノシンA_{2b}受容体拮抗薬；

ウロキナーゼ阻害剤；

ドーパミン受容体作動薬（例えば、ロピニロール）、特に、ドーパミンD₂受容体作動薬（例えば、プロモクリプチン）；

IKK阻害剤などのNF-B経路の調節剤；

SYKキナーゼ、sykキナーゼ、p38キナーゼ、SHPK-1キナーゼ、Rhoキナーゼ、EGF-RまたはMK-2の阻害剤などのサイトカインシグナル伝達経路の別の調節剤；

粘液溶解剤、粘液クリアランス補助（mucokinetic）剤または鎮咳剤

抗生物質；

抗ウイルス剤；

ワクチン；

ケモカイン；

上皮ナトリウムチャネル（ENaC）遮断薬または上皮ナトリウムチャネル（ENaC）阻害剤；

P2Y2作動薬などのヌクレオチド受容体作動薬；

トロンボキサン阻害剤；

ナイアシン；

5-リポキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤、例えば、ジロイトン（Zileuton）；

VLA-M、ICAMまたはELAMなどの接着因子；

CRTH2受容体（DP₂）拮抗薬；

10

20

30

40

50

プロスタグランジン D₂ 受容体 (D P₁) 拮抗薬；
 造血プロスタグランジン D₂ 合成酵素 (H P G D S) 阻害剤；
 インターフェロン - ；
 可溶性ヒト T N F 受容体、例えば、エタネルセプト；
 H D A C 阻害剤；
 ホスホイノシトチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤；
 ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤；
 C X C R - 1 または C X C R - 2 受容体拮抗薬；
 I R A K - 4 阻害剤；および
 T L R - 4 または T L R - 9 阻害剤；

10

が挙げられ、

これには、具体的に名前を挙げた化合物の薬学的に許容される塩ならびに前記具体的に名前を挙げた化合物および塩の薬学的に許容される溶媒和物が含まれる。

【 0 0 2 7 】

ヒトの治療に有用である他に、式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物は、伴侶動物、外来動物および家畜の獣医学的治療にも有用である。

【 0 0 2 8 】

本願で使用する場合、以下の略語は下記に記載する意味を有する：

A c O H は酢酸であり；

A P C I (質量分析に関する) は大気圧化学イオン化であり；

20

B O P は (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり；

C a l c は計算値であり；

C D C l₃ は重水素化クロロホルムであり；

C O₂ E t はカルボン酸エチルであり；

D C C は N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドであり；

D C M はジクロロメタンであり；

D E A はジエチルアミンであり；

D I A D はアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり；

D I E A は、N, N - ジイソプロピルエチルアミンであり；

30

D I P E A は、N, N - ジイソプロピルエチルアミンであり；

D M A は、N, N - ジメチルアセトアミドであり；

D M F は、N, N - ジメチルホルムアミドであり；

D M F - D M A は、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールであり；

D M S O は、ジメチルスルホキシドであり；

D M S O - d₆ は、完全に重水素化されたジメチルスルホキシドであり；

E D C / E D C I / E D C . C l は、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩であり；

E S (質量分析に関する) は、エレクトロスプレーであり；

E t は、エチルであり；

40

E t O A c は、酢酸エチルであり

E x は、実施例であり；

h は、時間であり；

H A T U は、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；

H B T U は、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；

H C l は、塩酸であり；

1 H N M R または ¹ H N M R は、プロトン核磁気共鳴であり；

H O A t は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールであり；

50

H O B t は、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり；

H P L C は、高速液体クロマトグラフィーであり；

H₂ S O₄ は、硫酸であり；

I P A は、イソプロピルアルコールであり；

i P r は、イソプロピルであり；

K₂ C O₃ は、炭酸カリウムであり；

K M n O₄ は、過マンガン酸カリウムであり；

K O H は、水酸化カリウムであり；

K O A c は、酢酸カリウムであり；

L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析であり；

L R M S は、低分解能質量分析であり；

m - C P B A は、m - クロロ過安息香酸であり

M e は、メチルであり；

M e C N は、アセトニトリルであり；

M e O H は、メタノールであり；

M e O D - d₄ は、完全に重水素化されたメタノールであり；

M g S O₄ は、硫酸マグネシウムであり；

2 - M e T H F は、2 - メチルテトラヒドロフランであり；

m i n は、分であり；

M S は、質量分析であり；

N a C l は、塩化ナトリウムであり；

N a O H は、水酸化ナトリウムであり；

N a H は、水素化ナトリウムであり；

N B S は、N - ブロモスクシンイミドであり；

N I S は、N - ヨードスクシンイミドであり；

N M M は、4 - メチルモルホリンであり；

N M P は、N - メチルピロリジンであり；

O b s は、実測値であり；

P d (O A c)₂ は、酢酸パラジウム(II)であり；

R T は、保持時間であり；

S E M - C l は、(2 - クロロメトキシエチル)トリメチルシランであり；

S P h o s は、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - デメトキシビフェニルであり；

S T A B は、ナトリウム(トリアセトキシ)ボロハイドライドであり；

T B T U は、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートであり；

T E A は、トリエチルアミンであり；

T F A は、トリフルオロ酢酸であり；

T H F は、テトラヒドロフランであり；

t B M E は、2 - メトキシ - 2 - メチル - プロパンであり；

p - T s O H は、p - トルエンスルホン酸である。

【0029】

本明細書で他に定義しない限り、本発明に関して使用する科学技術用語は、当業者が一般的に理解している意味を有する。

【0030】

「治療有効」という語句は、化合物もしくは医薬組成物の量、または、併用療法の場合は有効成分の合計量が治療に適切であることを認める(qualify)ものとする。この量または合計量で関連する症状を治療する目的を達成することができる。

【0031】

「治療」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、且つ他の規

10

20

30

40

50

定がない限り、予防的、緩和的、支持的、回復促進的または治癒的治療を実施するための化合物、医薬組成物または組み合わせの投与を意味する。治療という用語は、関連する症状または疾患に関する対象の任意の客観的または主観的改善を包含する。

【0032】

「予防的治療」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、関連する症状が対象に、特に、関連する症状を発症する素因が高い対象または母集団の成員に生じることを抑制または防止するために、化合物、医薬組成物または組み合わせを対象に投与することを意味する。

【0033】

「緩和的療法」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、関連する症状の進行またはその根底にある病因を必ずしも軽減するわけではないが、症状の徴候および/または症候を改善するために、化合物、医薬組成物または組み合わせを対象に投与することを意味する。

【0034】

「支持的治療」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、治療計画の一部として化合物、医薬組成物または組み合わせを対象に投与するが、このような療法が化合物、医薬組成物または組み合わせの投与に限定されるものではないことを意味する。他に明記しない限り、支持的治療は、特に化合物または医薬組成物を支持的療法の別の成分と組み合わせる場合、予防的、緩和的、回復促進的または治癒的治療を包含し得る。

10

20

【0035】

「回復促進的治療」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、症状の根底にある進行または病因を軽減するために、化合物、医薬組成物または組み合わせを対象に投与することを意味する。非限定例としては、肺障害に関する一秒率 (FEV1) の増加、経時的な肺機能低下率の減少、進行性神経破壊の抑制、疾患または障害に関連および相關するバイオマーカーの低減、再発の低減、生活の質の改善、急性増悪イベント時の入院時間の短縮等が挙げられる。

【0036】

「治癒的治療」という用語は、本発明を説明するために本明細書で使用する場合、疾患もしくは障害を完全に寛解させる目的で化合物、医薬組成物もしくは組み合わせを対象に投与すること、または、このような治療の後に疾患もしくは障害が検出不可能であるとを意味する。

30

【0037】

「選択的」という用語は、特定の薬理作用を有する受容体リガンドまたは酵素阻害剤を説明するために使用する場合、同じファミリー内の他の受容体サブタイプまたは酵素サブタイプと比較して、特定の受容体サブタイプまたは酵素サブタイプに関して選択的であることを意味する。例えば、選択的 PDE5 阻害剤は、他の任意の PDE 酵素サブタイプより強力に PDE5 酵素サブタイプを阻害する化合物である。このような選択性は、好ましくは少なくとも 2 倍 (通常の結合アッセイを使用して測定した場合)、より好ましくは少なくとも 10 倍、最も好ましくは少なくとも 100 倍である。

40

【0038】

「アルキル」という用語は、単独の場合でもまたは組み合わせた場合でも、直鎖であってもまたは分岐鎖であってもよい式 $C_n H_{2n+1}$ の飽和アルキル炭化水素基を意味する。このような基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミルおよびヘキシルが挙げられる。特記しない限り、アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を含む。

【0039】

アルキル部分および他の様々な炭化水素含有部分の炭素原子の含有量は、その部分の小さい方の炭素原子数と大きい方の炭素原子数を指示する接頭語により示される、即ち、接頭語 $C_i \sim C_j$ は、整数「 i 」個 ~ 整数「 j 」個の炭素原子 (両端値を含む) を有する部

50

分を示す。従って、例えば、C₁～C₆アルキルは1個～6個の炭素原子（両端値を含む）を有するアルキルを指す。

【0040】

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、OH基を意味する。

【0041】

R¹の定義の一部を構成する複素環は芳香族複素環であり、環炭素原子を介して結合している。置換されている場合、置換基は、環炭素原子上に位置しても（全ての場合）または適切な原子価を有する環窒素原子上に位置してもよい（置換基が炭素原子を介して結合している場合）。複素環は芳香族であり、従って、必然的に縮合二環である。具体例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリルおよびベンゾトリアゾーリルが挙げられる。

10

【0042】

「シクロアルキル」という用語は、式C_nH_{2n-1}の単環式飽和炭化水素基を意味する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。特記しない限り、シクロアルキル基は3～8個の炭素原子を含む。

【0043】

「オキソ」という用語は、二重結合した酸素を意味する。

【0044】

「アルコキシ」という用語は、メトキシ基などの、酸素原子に結合しているアルキル基を含む基を意味する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。

20

【0045】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0046】

本明細書で使用する場合、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物と他の1種以上の治療剤との組み合わせを指す「併用投与(co-administration)」、「併用投与される(co-administered)」および「と併用して(in combination with)」という用語には、以下が含まれる：

・治療を必要とする患者に式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物と別の治療剤とのこのような組み合わせを同時投与することであって、この場合、このような成分は、前記成分を前記患者に実質的に同時に放出する単一の剤形と一緒に製剤化されている、

30

・治療を必要とする患者に式(I)の化合物と別の治療剤とのこのような組み合わせを実質的に同時投与することであって、この場合、このような成分は、前記患者により実質的に同時に摂取されると、前記成分が前記患者に実質的に同時に放出される別々の剤形に互いに別々に製剤化されている、

・治療を必要とする患者に式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物と別の治療剤とのこのような組み合わせを逐次投与することであって、この場合、このような成分は、前記患者により各投与間にかなりの時間間隔を空けて順次摂取されると、前記成分が実質的に異なる時間に前記患者に投与される別々の剤形に互いに別々に製剤化されている；および

40

・治療を必要とする患者に式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物と別の治療剤とのこのような組み合わせを逐次投与することであって、この場合、このような成分は前記成分を制御放出する単一の剤形と一緒に製剤化されている。

【0047】

「医薬品添加物」という用語は、本明細書では式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合以外の任意の成分を表すために使用される。医薬品添加物の選択は、特定の投与方法、溶解性および安定性に及ぼす医薬品添加物の影響、ならびに剤形の性質などの要因に大きく依存する。「医薬品添加物」という用語は、賦形剤、担体またはアジュバントを包含する。

50

【0048】

本発明を実施する方法の1つに、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物をプロドラッグの形態で投与することがある。従って、それ自体は薬理活性をほとんどまたは全く有していないことがある式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の特定の誘導体は、体内にまたは身体上に投与されると、例えば、加水分解切断、特に、エステラーゼまたはペプチダーゼ酵素により促進される加水分解切断により、所望の活性を有する式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物に変換され得る。このような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関する詳細な情報は、「Prodrugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) および 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association) に記載されている。また、Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 および Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550 を参照することができる。

【0049】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、「Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) に記載の「プロ部分 (pro-moieties)」として当業者に既知の特定の部分で置き換えることにより製造することができる。

【0050】

従って、本発明のプロドラッグには、(a)式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物中のカルボン酸のエステル誘導体もしくはアミド誘導体；(b)式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物中のヒドロキシル基のエステル誘導体、カーボネート誘導体、カルバメート誘導体、ホスフェート誘導体もしくはエーテル誘導体；(c)化合物形態式(I)中のアミノ基のアミド誘導体、イミン誘導体、カルバメート誘導体もしくはアミン誘導体；(d)式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物中のチオール基のチオエステル誘導体、チオカーボネート誘導体、チオカルバメート誘導体もしくはスルフィド誘導体；または(e)式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物中のカルボニル基のオキシム誘導体もしくはイミン誘導体がある。

【0051】

本発明のプロドラッグの幾つかの具体例としては：

(i)式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がカルボン酸官能基(-COOH)を含有する場合、そのエステル、例えば、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物のカルボン酸官能基の水素がC₁～C₈アルキル(例えば、エチル)または(C₁～C₈アルキル)C(=O)OCH₂- (例えば、^tBuC(=O)OCH₂-)で置き換えられている化合物など；

(ii)式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含有する場合、そのエステル、例えば、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物のアルコール官能基の水素が-CO(C₁～C₈アルキル)(例えば、メチルカルボニル)で置き換えられている、またはアルコールがアミノ酸でエステル化されている化合物；

(iii)式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含有する場合、そのエーテル、例えば、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物のアルコール官能基の水素が(C₁～C₈アルキル)C(=O)OCH₂-または-C₂H₅OP(=O)(OH)₂で置き換えられている化合物；

(iv)式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含有する場合、そのホスフェート、例えば、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物のアルコール官能基の水素が-P(=O)(OH)₂または-P(=O)(ONa)

² または $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$ で置き換えられている化合物；

(v) 式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物が第一級または第二級アミノ官能基 ($-NH_2$ または $-NHR$ 、式中、 $R-H$) を含有する場合、そのアミド、例えば、場合により、式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が ($C_1 \sim C_{10}$) アルカノイル、 $-COCH_2NH_2$ で置き換えられている、またはアミノ基がアミノ酸で誘導体化されている化合物；

(vi) 式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物が第一級または第二級アミノ官能基 ($-NH_2$ または $-NHR$ 、式中、 $R-H$) を含有する場合、そのアミン、例えば、場合により、式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物のアミノ官能基の一方または両方の水素が $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ で置き換えられている化合物；

10

が挙げられる。

【0052】

式 (I a)、(I b) または (I c) の特定の化合物自体が、式 (I a)、(I b) または (I c) の他の化合物のプロドラッグとなってもよい。また、式 (I a)、(I b) または (I c) の 2 種類の化合物を一緒に結合させてプロドラッグの形態にすることも可能である。特定の状況では、式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物のプロドラッグは、式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物中の 2 つの官能基を内部結合することにより、例えば、ラクトンを形成することにより形成されてもよい。

【0053】

以下で式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物に言及する場合、それは化合物自体およびそのプロドラッグを含むものとする。本発明は、式 (I a)、(I b) または (I c) のこのような化合物およびこのような化合物の薬学的に許容される塩ならびに前記化合物および塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む。

20

【0054】

式 (I a)、(I b) または (I c) の化合物の薬学的に許容される塩としては、酸付加塩および塩基塩が挙げられる。

【0055】

好適な酸付加塩は、無毒の塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩 / 炭酸塩、硫酸水素塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセブト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物塩、臭化水素酸塩 / 臭化物塩、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシリル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ナファトレン-1,5-ジスルホン酸塩およびキシノホ酸塩が挙げられる。

30

【0056】

好適な塩基塩は、無毒の塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオールアミン塩、グリシン塩、リシン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が挙げられる。

40

【0057】

酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩なども形成することができる。好適な塩の概要については、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley - VCH, 2002) を参照されたい。

【0058】

50

式(I a)、(I b)または(I c)の化合物の薬学的に許容される塩は、3つの方法の1つ以上により、即ち、

(i)式(I a)、(I b)または(I c)の化合物を所望の酸または塩基と反応させることにより；

(i i)式(I a)、(I b)もしくは(I c)の化合物の好適な前駆体から酸もしくは塩基に対して不安定な保護基を除去することにより、または、好適な環状前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを、所望の酸もしくは塩基を使用して開環させることにより；あるいは

(i i i)適切な酸もしくは塩基との反応によりまたは好適なイオン交換カラムで、式(I a)、(I b)または(I c)の化合物の1種の塩を別の塩に変換することにより；
10 製造することができる。

【 0 0 5 9 】

3つの反応は全て、典型的には溶液中で行われる。得られる塩を沈殿させ、濾過することにより回収してもよく、または溶媒を蒸発させることにより回収してもよい。得られる塩のイオン化度は、完全にイオン化した状態からほぼイオン化していない状態まで様々となり得る。

【 0 0 6 0 】

式(I a)、(I b)または(I c)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、溶媒和していない形態および溶媒和した形態で存在し得る。「溶媒和物」という用語は、本明細書では、式(I a)、(I b)もしくは(I c)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子錯体を表すのに使用される。「水和物」という用語は、前記溶媒が水である場合に使用することができる。
20

【 0 0 6 1 】

有機水和物に関して現在認められている分類体系には、隔離部位水和物、チャネル水和物、または金属イオン配位水和物を定義するものがあり、*Polyorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995) を参照されたい。隔離部位水和物は、介在する有機分子により水分子が互いに直接接觸しないように隔離されているものである。チャネル水和物では、水分子は、水分子が他の水分子と隣接している格子チャネル内にある。金属イオン配位水和物では、水分子は金属イオンに結合している。
30

【 0 0 6 2 】

溶媒または水が強く結合している場合、錯体は湿度と無関係な明確な化学量論を有する。しかし、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物におけるように、溶媒または水の結合が弱い場合、水 / 溶媒含有率は湿度や乾燥条件に依存することになる。このような場合、非化学量論が標準となる。

【 0 0 6 3 】

また、化学量論的量または非化学量論的量に薬物と他の少なくとも1種の成分とが存在する多成分錯体（塩および溶媒和物以外）も本発明の範囲に含まれる。この種の錯体にはクラスレート（薬物 - ホスト包接化合物）および共結晶が含まれる。後者は、典型的には、中性の分子成分が非共有結合性相互作用により一緒に結合している結晶性錯体と定義されるが、中性の分子と塩との錯体であってもよい。共結晶は、溶融結晶化により、溶媒から再結晶することにより、または成分を一緒に物理的に粉碎することにより製造することができる - O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004年) による *Chem Commun*, 17, 1889 - 1896 を参照されたい。多成分錯体の総説については、Halebian (1975年8月) による *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269 - 1288 を参照されたい。
40

【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までにわたる一連の固体状態で存在
50

し得る。「非晶質」という用語は、物質に分子レベルで長距離規則度がなく、物質が温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的にはこのような物質は特有のX線回折パターンを示さず、また、固体の性質を示すが、より正式には液体と記載される。加熱すると、状態変化、典型的には二次の状態変化（「ガラス転移」）を特徴とする、固体の性質から液体の性質への変化が起こる。「結晶質」という用語は、物質が分子レベルで秩序のある規則的な内部構造を有し、明確なピークを有する特有のX線回折パターンを示す固相を指す。このような物質は、十分加熱すると、液体の性質も示すが、固体から液体への変化は、相変化、典型的には一次の相変化（「融点」）を特徴とする。

【0065】

式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物はまた、好適な条件下では中間状態（中間相または液晶）で存在し得る。中間状態は真の結晶状態と真の液体状態（溶融物または溶液のいずれか）との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と表され、水または別の溶媒などの第2の成分の添加により生じるものは「リオトロピック」と表される。リオトロピック中間相を形成する可能性がある化合物は、「両親媒性」と表され、イオン性（-COO⁻Na⁺、-COO⁻K⁺もしくは-SO₃⁻Na⁺など）または非イオン性（-N⁻N⁺(CH₃)₃など）の極性頭部基を有する分子からなる。詳細な情報については、N. H. Hartshorne and A. StuartによるCrystals and the Polarizing Microscope, 第4版（Edward Arnold, 1970年）を参照されたい。

【0066】

以下で式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物について言及する場合、これは全て、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、多成分錯体および液晶、ならびにその薬学的に許容される塩の溶媒和物、多成分錯体および液晶の言及も含む。

【0067】

式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物は、cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含有する。この基の2つのアミノ部分はシクロヘキシル環に関してcisの関係にあるが、これは本発明の本質的な特徴であり；本発明は、シクロヘキシル環に関してアミノ基がtransの関係にある化合物を含まない。このcis-2-アミノシクロヘキシルアミノ基は、2つの鏡像異性体の1つとして存在し得る。本発明は、両方の鏡像異性体、ラセミ体および2つの鏡像異性体の任意の比での混合物に関する。1R, 2Sの形態は、前述の実施形態E1、E2、E3、E4およびE5のそれぞれについて好ましい鏡像異性体である。本発明はまた含む。実施例の項では、ラセミ体はIUPAC命名法により命名され（1R*, 1S*）、好ましい鏡像異性体は慣用名で命名されている（1R, 1S）。本発明の他の好ましい化合物は、ラセミ体として後述する実施例のそれぞれの（1R, 1S）の形態である。

【0068】

他の立体異性はR¹基に不斉中心が存在することから生じ得るが、他のこのような立体異性体は全て個々に本発明の範囲に入り、その混合物も本発明の範囲に入る。

【0069】

式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物は、多形および/または他の1種以上の異性（例えば、幾何異性または互変異性体の異性）を示し得る。式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物はまた同位元素標識されてもよい。このような変形形態は、それらの構造的特徴を参照することによりそのものとして定義されている式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物に属する、従って、本発明の範囲に入ることが含意されている。

【0070】

式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物がアルケニル基またはアルケニレン基を含有する場合、幾何cis/trans（またはZ/E）異性体が可能である。エネルギー障壁が低いため構造異性体が相互変換可能である場合、互変異性体の異性（「互変異性」）が起こり得る。これは、例えば、イミノ基、ケト基もしくはオキシム基を含有する式（Ia）、（Ib）もしくは（Ic）の化合物ではプロトン互変異性の形態、または芳香

10

20

30

40

50

族部分を含有する化合物ではいわゆる原子価互変異性の形態をとり得る。従って、単一の化合物が2種類以上の異性を示すことがある。

【0071】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の薬学的に許容される塩は、光学活性な対イオン(例えば、d-乳酸イオンもしくはL-リシン)またはラセミ体である対イオン(例えば、dL-酒石酸イオンもしくはdL-アルギニン)も含有し得る。

【0072】

Cis/trans異性体は、当業者に公知の常法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶により分離することができる。

【0073】

個々の鏡像異性体を製造/単離する常法としては、光学的に純粋な好適な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が挙げられる。あるいは、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、好適な光学活性化合物、例えば、アルコールと反応させても、または式(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物が酸性部分もしくは塩基性部分を含有する場合、1-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸などの塩基もしくは酸と反応させてもよい。得られるジアステレオマー混合物はクロマトグラフィーおよび/または分別結晶により分離することができ、ジアステレオマーの一方または両方を当業者に周知の手段で対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。式(Ia)、(Ib)または(Ic)のキラル化合物(およびそのキラル前駆体)は、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用し、不斉樹脂で、炭化水素、典型的には、イソプロパノールを0~50体積%、典型的には2体積%~20体積%、およびアルキルアミンを0~5%体積%、典型的にはジエチルアミンを0.1%含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いて、一方の鏡像異性体の濃度が高くなった形態で得ることができる。溶出液の濃縮により濃度が高くなった混合物が得られる。亜臨界流体および超臨界流体を使用するキラルクロマトグラフィーを使用することができる。本発明の幾つかの実施形態に有用なキラルクロマトグラフィー法は、当該技術分野で既知である(例えば、Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998年), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249およびそれに引用されている文献を参照されたい)。本明細書の幾つかの関連する実施例では、Daiichi(登録商標)Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japanの子会社である、Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania, USAからカラムを入手した。

【0074】

ラセミ体が結晶化する場合、2種類の異なる結晶が形成し得る。第1の種類は上記で言及したラセミ化合物(真のラセミ体)であり、両方の鏡像異性体を等モル量含有する均質な1つの結晶形態が生成する。第2の種類は、ラセミ混合物または集塊であり、それぞれが単一の鏡像異性体を含む2つの結晶形態が等モル量生成する。ラセミ混合物中に存在する結晶形態はどちらも同一の物理的特性を有するが、それらは真のラセミ体と比較して異なる物理的特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者に既知の常法で分離することができ(例えば、E.L. Eliel and S.H. WilenによるStereochimistry of Organic Compounds (Wiley, 1994年)を参照されたい)。

【0075】

本発明は、1個以上の原子が、原子番号は同じであるが、原子質量または質量数が自然界で最も多い原子質量または質量数とは異なる原子で置き換えられている式(Ia)、(Ib)または(Ic)の薬学的に許容される同位元素標識された化合物を全て含む。式(Ia)、(Ib)または(Ic)の同位元素標識された化合物は、一般に、当業者に既知

10

20

30

40

50

の常法で、または添付の実施例および製造に記載しているのと類似の方法で、これまでに使用された標識されていない試薬の代わりに同位元素標識された適切な試薬を使用して製造することができる。このような重水素化化合物は比較的代謝され難いことがあるため、特に、水素原子を重水素原子で置き換えることができる。

【0076】

また、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の活性代謝物、即ち、薬物を投与すると、多くの場合、酸化または脱アルキル化により *in vivo* で生成する化合物も本発明の範囲に含まれる。本発明の代謝物の幾つかの例としては、

(i) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がメチル基を含有する場合、そのヒドロキシメチル誘導体 (-CH₃->-CH₂OH) ; 10

(ii) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がアルコキシ基を含有する場合、そのヒドロキシ誘導体 (-OR->-OH) ;

(iii) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物が第三級アミノ基を含有する場合、その第二級アミノ誘導体 (-NRR'->-NHRまたは-NH₂) ;

(iv) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物が第二級アミノ基を含有する場合、その第一級誘導体 (-NHR->-NH₂) ;

(v) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がフェニル部分を含有する場合、そのフェノール誘導体 (-Ph->-PhOH) ; および

(vi) 式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物がアミド基を含有する場合、そのカルボン酸誘導体 (-CONH₂->COOH) ; 20 が挙げられる。

【0077】

ヒト患者への投与に関して、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の全1日量は、もちろん投与方法に応じて、典型的には0.01mg～500mgの範囲である。本発明の別の実施形態では、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の全1日量は、典型的には0.1mg～300mgの範囲である。本発明のさらに別の実施形態では、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の全1日量は典型的には1mg～30mgの範囲である。全1日量は、1回で投与されてもまたは分割投与されてもよく、医師の判断で本明細書に記載する典型的な範囲に入らなくてもよい。これらの投与量は、体重約65kg～70kgの平均的なヒト対象に基づくものである。医師は、小児や高齢者などの、体重がこの範囲に入らない対象に対する用量を容易に決定することができる。 30

【0078】

乾燥粉末吸入器およびエアゾールの場合、投与単位は、予め充填されたカプセル、ブリスターもしくは小袋によって、または計量供給がなされる投与チャンバを使用するシステムによって決まる。本発明の単位は、典型的には、薬物1～5000μgを含有する一定の用量または「吐出量(puff)」が投与されるようになっている。全1日量は典型的には1μg～20mgの範囲であり、これは1回で投与されても、または、より一般的には、1日全体を通して分割投与されてもよい。

【0079】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物はそれ自体で投与されても、または、薬学的に無害な通常の医薬品添加物および/または添加剤の他に、有効成分として本発明の少なくとも1種の化合物を有効量含有する医薬組成物の形態で投与されてもよい。 40

【0080】

本発明の化合物の送達に好適な医薬組成物およびその製造方法は、当業者に容易に明らかとなる。このような組成物およびその製造方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版(Mack Publishing Company, 1995年)に記載されている。

【0081】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物は経口投与されてもよい。経口投与は化合物が胃腸管に入るように嚥下することを含み得、または、化合物が口から直接血流に入 50

るバッカル投与もしくは舌下投与を使用してもよい。経口投与に好適な製剤としては、固体製剤、例えば、錠剤、粒子、液体もしくは粉末が入ったカプセル剤、ロゼンジ剤（液体が充填されたものを含む）、咀嚼剤（chews）、多粒子剤（multiparticles）およびナノ粒子剤、ゲル剤、固溶体剤、リポソーム剤、フィルム剤、オビユール剤（ovules）、スプレー剤、および液体製剤が挙げられる。

【0082】

液体製剤としては、懸濁剤、溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。このような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤の充填物として使用されてもよく、典型的には担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または好適な油と、1種以上の乳化剤および/または懸濁化剤とを含む。液体製剤は、例えば、小袋から固体を溶剤/分散媒に溶解/懸濁する（recognition）ことにより調製されてもよい。

10

【0083】

式（Ia）、（Ib）または（Ic）の化合物はまた、Liang and Chen（2001年）によりExpert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986に記載されているものなどの速溶性、速崩壊性の剤形で使用されてもよい。

【0084】

錠剤剤形に関して、用量に応じ、薬物は剤形の1重量%～80重量%、より典型的には剤形の5重量%～60重量%を構成してもよい。薬物の他に、錠剤は一般に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は1重量%～25重量%を構成する。本発明の一実施形態では、崩壊剤は剤形の5重量%～20重量%を構成する。結合剤は、一般に、錠剤の製剤に凝集性を付与するために使用される。好適な結合剤としては、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成のゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥した一水和物、および無水物等）、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよび第二リン酸カルシウム二水和物などの賦形剤を含有してもよい。錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動化剤を任意選択により含んでもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%～5重量%を構成してもよく、流動化剤は錠剤の0.2重量%～1重量%を構成してもよい。錠剤はまた、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、0.25重量%～1.0重量%を構成する。本発明の一実施形態では、滑沢剤は錠剤の0.5重量%～3重量%を構成する。他の添加され得る成分としては、抗酸化剤、着色剤、香味剤、保存剤および味マスキング剤が挙げられる。

20

【0085】

例示的な錠剤は、薬物約80%以下、結合剤約10重量%～約90重量%、賦形剤約0重量%～約85重量%、崩壊剤約2重量%～約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%～約1.0重量%を含有する。

30

【0086】

錠剤ブレンド物を直接またはローラーで圧縮して錠剤を形成してもよい。あるいは、打錠する前に、錠剤ブレンド物またはブレンド物の一部を、湿式造粒、乾式造粒、もしくは溶融造粒しても、溶融凝固してもまたは押出してもよい。最終的な製剤は、1つ以上の層

40

50

を含んでもよく、コーティングされていても、またはコーティングされていなくてもよく；それはさらにはカプセル化されていてもよい。錠剤の製剤化については、H. Lieberman and L. LachmanによりPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980年)に論述されている。

【0087】

ヒト用または動物用の可食性経口フィルム剤は、典型的には、迅速に溶解するものであつてもまたは粘膜接着性であつてもよい水溶性または水膨潤性の柔軟な薄膜状の剤形であり、典型的には式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物、皮膜形成ポリマー、結合剤、溶剤、保湿剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調整剤および溶剤を含む。製剤の幾つかの成分が2つ以上の機能を果たすこともある。皮膜形成ポリマーは、天然多糖類、タンパク質または合成ハイドロコロイドから選択されてもよく、典型的には0.01~9.9重量%の範囲、より典型的には30~80重量%の範囲で存在する。他の可能な成分としては、抗酸化剤、着色剤、香味剤および香味向上剤、保存剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、共溶媒(油を含む)、エモリエント剤、增量剤、消泡剤、界面活性剤および味マスキング剤が挙げられる。本発明のフィルム剤は、典型的には、剥離可能な支持基材(backing support)または剥離紙の上にコーティングされた水性薄膜を蒸発乾燥させることにより製造される。これは、乾燥オーブンもしくはトンネル、典型的には複合型の塗工乾燥機内で、または凍結乾燥もしくは減圧することにより行ってもよい。

【0088】

経口投与用の固体製剤は、即時放出および/または調整放出されるように製剤化されてもよい。調整放出としては、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が挙げられる。本発明の目的に好適な調整放出製剤は米国特許第6,106,864号明細書に記載されている。高エネルギー分散体ならびに浸透圧ポンプ型の被覆粒子などの、他の好適な放出技術の詳細は、Verma et al (2001年)によりPharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14に記載されている。制御放出を達成するためのチューリングガムの使用は国際公開第00/35298号パンフレットに記載されている。

【0089】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物はまた、血流、筋肉、または内臓に直接投与することもできる。このような非経口投与としては、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下投与が挙げられる。非経口投与に好適なデバイスとしては、針(マイクロニードルを含む)注射器、無針注射器および注入法が挙げられる。

【0090】

本発明の化合物は、非全身送達または局所送達に特に有利であり、それにより化合物は特定の臓器の表面に局所投与され、標的だけに有効性が発揮され、全身遊離薬物濃度が最小限に抑えられる。これは、有効性を発揮するのに高い全身薬物濃度を必要とする、より標準的な送達系(例えば、経口および静脈内投与)と対照的である。このような非全身送達または局所送達により、経口医薬と比較して、化合物は安全性および忍容性に関して特に有利になる。医薬を全身的に摂取すると、望ましくない副作用が起こるおそれがあり、これは生命を脅かさない疾患には許容され得ない。これは、標的臓器に直接送達することにより回避できる。特に有利な非全身送達形態は、局所経路により、特に、鼻腔内、吸入、皮膚または経皮送達により標的臓器に至らしめる形態である。

【0091】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物は、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゲル剤、懸濁剤および溶液剤の形態で、皮膚または粘膜に局所投与することができる、即ち、皮膚投与または経皮投与することができる。

【0092】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物はまた、典型的には乾燥粉末の形態で(

10

20

30

40

50

単独で、混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンド物として、または混合成分粒子として、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合されたものとして)乾燥粉末吸入器から、エアゾールスプレー剤として加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー(好ましくは、微細なミストを発生させる電気流体力学を用いるアトマイザー)、もしくはネプライザーから、1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパンなどの好適な噴射剤を使用してもしくは使用することなく、または点鼻薬として、鼻腔内にまたは吸入により投与することもできる。鼻腔内用では、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでもよい。鼻腔内用では、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでもよい。鼻腔内送達は、本発明の化合物に好ましい投与経路である。

10

【0093】

加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー、またはネプライザーは、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または、化合物を分散させる、可溶化するもしくは広く放出するのに好適な代替の薬剤、溶剤としての噴射剤、およびソルビタントリオレエート、オレイン酸またはオリゴ乳酸などの任意選択による界面活性剤を含む、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の溶液または懸濁剤を収容する。

【0094】

乾燥粉末製剤または懸濁製剤として使用する前に、薬品を吸入による送達に好適なサイズ(典型的には5ミクロン未満)に微細化する。これは、スパイラルジェットミル粉碎、流動層ジェットミル粉碎、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧ホモジナイザー法または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法により達成することができる。

20

【0095】

吸入器または注入器(inhalator)に使用されるカプセル(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース製)、ブリスターおよびカートリッジは、本発明の化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤と、1-ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤との粉末混合物を収容するように製剤化されてもよい。ラクトースは、無水物であってもまたは一水和物の形態であってもよく、好ましくは後者である。他の好適な医薬品添加物としてはデキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、果糖、ショ糖およびトレハロースが挙げられる。

30

【0096】

微細なミストを発生させる電気流体力学を用いるアトマイザーに使用するのに好適な溶液製剤は、作動1回当たり本発明の化合物1μg~20mgを含有してもよく、作動容量は1μl~100μlの範囲であってもよい。典型的な製剤は、式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用できる代替の溶剤としては、グリセリンおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0097】

メントールおよびレボメントールなどの好適な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、鼻腔内投与を目的とした本発明の製剤に添加してもよい。鼻腔内投与用の製剤は、例えば、PGLAを使用して、即時放出および/または調整放出されるように製剤化されてもよい。調整放出としては、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が挙げられる。

40

【0098】

式(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物はまた、典型的には、pH調節された等張の滅菌生理食塩水に懸濁または溶解した微細な懸濁剤または溶液剤の液滴の形態で目または耳に直接投与されてもよい。他の形態としては、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤およびゲル剤が挙げられる。

【0099】

前述の投与方法のいずれかを使用する場合、溶解性、溶解速度、味、バイオアベイラビ

50

リティおよび／または安定性を改善するために、式(Ⅰa)、(Ⅰb)または(Ⅰc)の化合物を、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性高分子成分と組み合わせてもよい。薬物-シクロデキストリン複合体は、例えば、一般に大部分の剤形および投与経路に有用であることが判明している。包接化合物と非包接化合物の両方を使用することができる。薬物と直接複合体を形成する代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤、即ち、担体、賦形剤または溶解補助剤として使用することができる。これらの目的に最も一般的に使用されているのは、-、-および-シクロデキストリンであり、これらの例は国際公開第91/11172号パンフレット、国際公開第94/02518号パンフレットおよび国際公開第98/55148号パンフレットに見られる。

10

【0100】

例えば、特定の疾患または症状を治療する目的で、活性化合物の組み合わせを投与することが望ましい場合があるため、少なくとも1種が式(Ⅰa)、(Ⅰb)または(Ⅰc)の化合物を含有する2種以上の医薬組成物を好都合に組み合わせて、組成物の併用投与に好適なキットの形態にすることは本発明の範囲に入る。従って、本発明のキットは、少なくとも1種が式(Ⅰa)、(Ⅰb)または(Ⅰc)の化合物を含有する2種以上の別々の医薬組成物と、容器、分包ボトルまたは分包箔包装などの前記組成物を別々に保持する手段とを含む。このようなキットの一例としては、錠剤およびカプセル剤等の包装に使用される、よく知られたプリスター・パックがある。このようなキットは、異なる剤形、例えば、経口剤形および非経口剤形を投与するのに、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するのに、または別々の組成物を互いに調整するのに特に好適である。コンプライアンスを助けるために、キットは典型的には投与に関する説明書を含み、いわゆる記憶補助手段を備えてよい。

20

【0101】

以下の実施例は式(Ⅰa)、(Ⅰb)または(Ⅰc)の好ましい化合物である。

【0102】

【表4】

| 名称 | 実施例番号 |
|--|-------|
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 1 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 2 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 3 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 4 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 5 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(4-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 6 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 7 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 8 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(3-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 9 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(1-ベンジル-1H-インドール-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 10 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド | 11 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{2-(ピリジン-3-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 12 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 13 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 14 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{2-(シクロプロチルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 15 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{2-(フェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 16 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-メチルビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 17 |

【0103】

【表5】

| | |
|---|----|
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 18 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(2-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 19 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 20 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(4-クロロベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 21 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 22 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 23 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(2-イソニコチノイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 24 |
| 5-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7-(ビフェニル-3-イルアミノ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-8-カルボキサミド | 25 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 26 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-[2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 27 |
| 2-{{(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 28 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 29 |
| 2-{{(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 30 |
| 2-{{(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 31 |
| 2-{{(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(3-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 32 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-4-イル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 33 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 34 |
| 2-{{(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 35 |
| 7-[(2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸メチル | 36 |
| 2-{{(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-1H-インドール-4-イル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 37 |

10

20

30

40

【0104】

【表6】

| | |
|--|----|
| 7-[(2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシン酸エチル | 38 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 39 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(エチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 40 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 41 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[(1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド} | 42 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 43 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[(4'-クロロ-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド} | 44 |
| 7-[(2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸フェニル | 45 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(3-ヒドロキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 46 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[(2-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド} | 47 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{(2-[3-(メチルチオ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 48 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(ベンジルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 49 |
| 7-[(2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸イソプロピル | 50 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[(4'-クロロビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド} | 51 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{(1-[3-(メチルチオ)ベンジル]-1H-インドール-4-イル)アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 52 |
| 4-{[(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド} | 53 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 54 |
| 7-[(2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸ベンジル | 55 |
| 2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(3-フルオロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 56 |
| 7-[(2-{[(1R [*] ,2S [*])-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-5-カルバモイルピリミジン-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸シクロプロピル | 57 |

【表7】

| | |
|--|----|
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 58 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン} | 59 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-フルオロベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 60 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(シクロプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 61 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(4-フルオロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 62 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({[1-[4-(メチルチオ)ベンジル]-1H-インドール-4-イル]アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 63 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(2-ピリジン-2-イル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 64 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-メチルベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 65 |
| 5-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7-[(3'-メチルビフェニル-3-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-8-カルボキサミド | 66 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(3-メトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 67 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(3-エチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 68 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(シクロヘキシルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 69 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(イソプロピルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 70 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(2-メトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 71 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(4-メチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 72 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(2-クロロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 73 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-クロロベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 74 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(フルオロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 75 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[3-(フェノキシメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 76 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[2-(4-クロロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 77 |

【0106】

【表8】

| | |
|--|----|
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(シクロペンチルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 78 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(3-クロロベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 79 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(3-メチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 80 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(シクロプロピルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 81 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 82 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(4-エチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 83 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(3-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 84 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 85 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[3-(4-メトキシベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 86 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-6-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 87 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(2-エチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 88 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(3-クロロベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 89 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(ピリジン-2-イルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 90 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(3-フェノキシベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 91 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(4-メトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 92 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン | 93 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[2-(メチルチオ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 94 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[3-(4-クロロベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 95 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 96 |
| 2-{{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{{[(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 97 |

【表9】

| | |
|---|-----|
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(3-ヒドロキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 98 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 99 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(4-メトキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 100 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[2-(2-メチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 101 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-6-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 102 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[3-(3-メチルベンジル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 103 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 104 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[1-(シクロプロピルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 105 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(4-クロロフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 106 |
| 5-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7-[(2-メトキシ-3'-メチルビフェニル-4-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-8-カルボキサミド | 107 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 108 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[2-(フェニルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 109 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- [(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 110 |
| 2-{[(1R*,2S*)R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(3-メチルフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 111 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[1-(2-メトキシベンジル)-1H-インドール-5-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 112 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-({3-[(3-メトキシフェニル)チオ]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 113 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3-ベンジルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 114 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]-6-メチルピリミジン-5-カルボキサミド | 115 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4- {[3-(フェニルチオ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 116 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4-ベンジルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 117 |

【0108】

10

20

30

40

【表 10】

| | |
|--|-----|
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド | 118 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[4-(フェニルチオ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 119 |
| 2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]-6-メチルピリミジン-5-カルボキサミド | 120 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-[(2-イソブチリル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド | 121 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(シクロプロピルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 122 |
| 2-{[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[1-(2-フェノキシベンジル)-1H-インドール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド | 123 |

10

20

【実施例】

【0109】

以下の詳細な実験手順は、実施例 1、2 および 4 の製造方法を詳細に示す。他の実施例および式 (Ia)、(Ib) または (Ic) の他の化合物は、当業者の一般的な常識を用いて、類推して製造することができる（例えば、Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons を参照されたい）。

【0110】

後述の HPLC 法 A、B および C は次の通りである。

【0111】

【表 1 1】

方法A

| HPLC 条件 | 分析 (QC) | 分取 | | |
|---------|--|--|-----------|------|
| カラム | Gemini-NX 3 μ m C18 110A | Gemini-NX 5 μ m C18 21.2 x 100mm | | |
| 温度 | 周囲温度 | 周囲温度 | | |
| 検出 | UV 225nm - ELSD - MS | UV 225nm - ELSD - MS | | |
| 注入量 | 5 μ L | 1000 μ L | | |
| 流量 | 1.5 mL/分 | 18 mL/分 | | |
| 移動相 | A: H ₂ O + 0.1% 酢酸アンモニウム B: MeCN + 0.1% 酢酸アンモニウム | A: H ₂ O + 0.1% DEA B: MeCN + 0.1% DEA | | |
| 勾配 | 時間 (分) | %B | 時間 (分) | %B |
| | 0 | 5 | 0-1.0 | 5 |
| | 0-3.0 | 5-95 | 1.0-7.0 | 5-98 |
| | 3.0-4.0 | 95 | 7.0-9.0 | 98 |
| | 4.0-4.1 | 95-5 | 9.0-9.10 | 98-5 |
| | 4.1-5.0 | 5 | 9.10-10 | 5 |

【0 1 1 2】

10

20

【表 1 2】

方法B

| HPLC 条件 | 分析(QC) | 分取 | | |
|---------|--|--|-----------|----|
| カラム | Gemini-NX 3 μ m C18 110A | Gemini-NX 5 μ m C18 21.1x 100mm | | |
| 温度 | 周囲温度 | 周囲温度 | | |
| 検出 | UV 225nm - ELSD - MS | UV 225nm - ELSD - MS | | |
| 注入量 | 5 μ L | 1000 μ L | | |
| 流量 | 1.5 mL/分 | 18 mL/分 | | |
| 移動相 | A: H ₂ O + 0.1% ギ酸 B: MeCN + 0.1% ギ酸 | A: H ₂ O + 0.1% ギ酸 B: MeCN + 0.1% ギ酸 | | |
| 勾配 | 時間 (分) | %B | 時間 (分) | %B |
| | 0 | 5 | 初期 | 20 |
| | 0-3.0 | 5-95 | 1 | 20 |
| | 3.0-4.0 | 95 | 5.4 | 70 |
| | 4.0-4.1 | 95-5 | 6.33 | 98 |
| | 4.1-5.0 | 5 | 6.4 | 20 |
| | | | 7 | 20 |

【0 1 1 3】

10

20

【表 1 3】

方法C

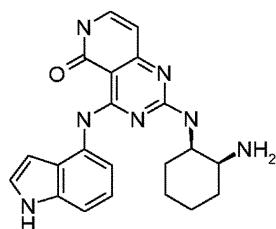
| HPLC 条件 | 分取 | |
|---------|--|------|
| カラム | Phenomenex Luna C18 5μm-100Å 21.2 x 150mm | |
| 温度 | 周囲温度 | |
| 検出 | UV 254nm - ELSD - MS | |
| 注入量 | 1000μL | |
| 流量 | 18 mL/分 | |
| 移動相 | A: H ₂ O + 0.05% ギ酸 B: MeCN + 0.05% ギ酸 | |
| 勾配 | 時間(分) | %B |
| | 0-2.5 | 5 |
| | 2.5-17.5 | 5-95 |
| | 17.5-22.5 | 95 |
| | 22.5-22.6 | 95-5 |
| | 22.6-23.0 | 5 |

【0114】

実施例 1

2 - { [(1 R ^{*} , 2 S ^{*}) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン

【化 2】



工程(1) : 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) - 6 - メチル - 2 - メチルスルfonyルピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

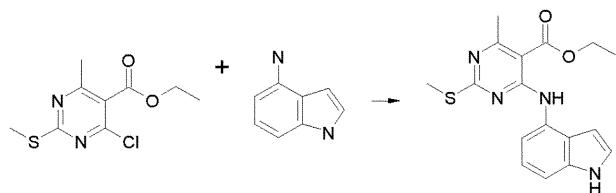
10

20

30

40

【化3】



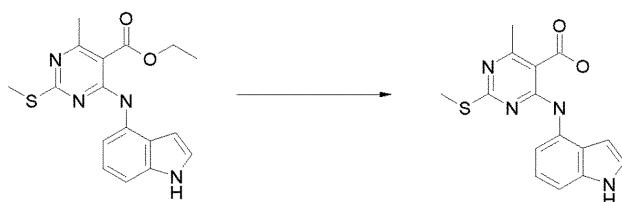
クロロピリミジンおよびアミノインドール（共に市販されている）を D M F 中で混合し、70 で終夜加熱した。L C M S は、生成物質量イオン（E S + 3 4 3 ）の主要ピーク（E L S D により 1 . 3 8 m i n で 8 9 % ）を示した。D M F を減圧留去して橙色固体を得た。熱 T B M E / 水に懸濁してスラリーを形成し、室温に冷却した。濾別して生成物を灰色固体として得た。 10

L C M S : m / z 3 4 3 M H ⁺ .

【0115】

工程 (2) 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) - 6 - メチル - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - カルボン酸

【化4】



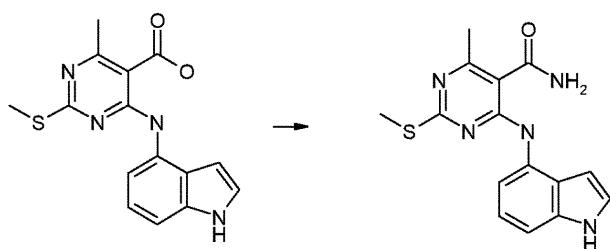
工程 (1) のエステル (3 . 5 g) を E t O H (3 0 m l) に溶解した溶液に、N a O H 水溶液 (1 M、2 0 m l) を添加した。反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。L C M S から、主要な新規生成物に完全に変換したことが分かり、質量イオンは所望の生成物と一致した。反応混合物を室温に冷却し、E t O H を減圧留去して固体を得た。水 2 0 m l を添加し、2 N H C l で pH 4 / 5 の酸性にした。緑色固体が生成し、それを濾別した。得られたペーストをジエチルエーテルで洗浄し、高真空中下、6 5 で 2 時間乾燥し、所望の生成物を緑色固体として得た。 30

L C M S : m / z 3 1 5 M H ⁺ .

【0116】

工程 (3) : 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) - 6 - メチル - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - カルボン酸アミド

【化5】



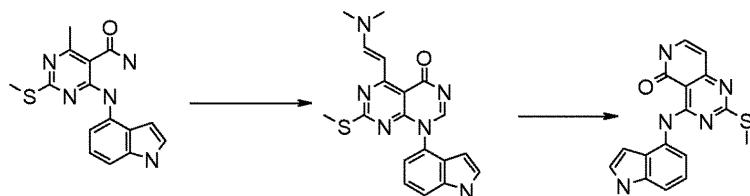
工程 (2) の酸を D M F に溶解し、それに H O B t および E D C . H C l を添加した。室温で 4 0 分間攪拌した後、アンモニアを添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。L C M S は約 5 0 % の S M : 生成物を示した。反応混合物を蒸発させ、それにさらに試薬を加えて再度反応させた。2 時間後、反応は所望の生成物への完全な変換を示す。反応混合物を蒸発させた。残渣を E t O A c / 水に溶解させ、残った沈殿を濾過し、水 / E t O A c で洗浄し、減圧乾燥して緑色固体を得た。 40

L C M S : m / z E S + 314 (M H⁺).

【 0117 】

製造 4 : 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) - 2 - メチルスルファニル - 6 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 化 6 】



10

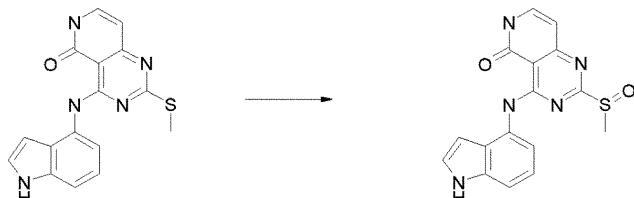
工程 (3) のピリミジンを D M F に溶解し、 D M F - D M A を添加し、 85 で 1 時間一緒に攪拌した。この後、反応混合物を冷却し、減圧蒸発し、ほぼ乾固するまで溶媒を減少させ、濃褐色残渣 / 油状物を得た。残差を冰 A c O H (1 m l) 中で 4 時間還流 (110)攪拌した後、終夜室温に冷却した。反応混合物を蒸発させて濃褐色残渣を得、それをシリカカラムに乾燥物としてロードした。 99 : 1 : 0 . 1 ~ 90 : 10 : 1 (D C M : M e O H : アンモニア) で溶出し、生成物画分を回収して黄色固体を得た。

L C M S : m / z 324, M H⁺.

【 0118 】

工程 (5) : 4 - (1 H - インドール - 4 - イルアミノ) - 2 - メタンスルフィニル - 6 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 化 7 】



20

m - C P B A (45 m g, 0 . 2 m m o l) を、工程 (4) の硫化物 (26 m g, 0 . 08 m m o l) を D M F (0 . 4 m L) に溶解した溶液に 0 で少量ずつ添加した。混合物を 0 で 10 分間攪拌した後、室温に終夜加温した。1当量の m - C P B A をさらに添加し、反応混合物を室温に加温した。さらに 3 時間後、生成物を濾別し、最小限の D C M で洗浄して黄色固体を得た。

L C M S : m / z 340 (M H⁺).

【 0119 】

工程 (6) : 最終生成物

工程 (5) のスルホキシド (14 m g, 0 . 04 m m o l) および c i s - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン 25 m g (5 当量) を D M S O 1 m L 中で混合し、 100 で終夜 40 一緒に攪拌した。分取 H P L C (方法 A) で精製した。

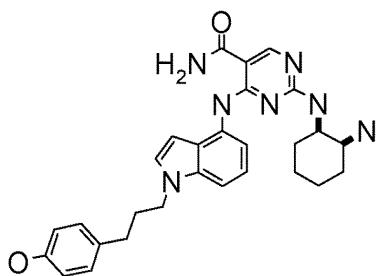
L C M S m / z +390 (M H⁺).

【 0120 】

実施例 2

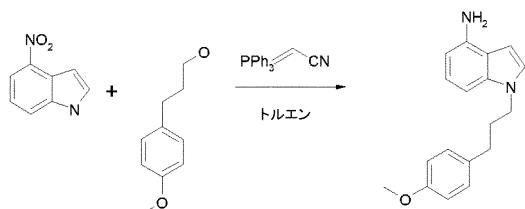
2 - { [(1 R * , 2 S *) - 2 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - ({ 1 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 1 H - インドール - 4 - イル } アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド

【化 8】



工程(1) ; 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 1 H , 4 - アミノインドール

【化 9】

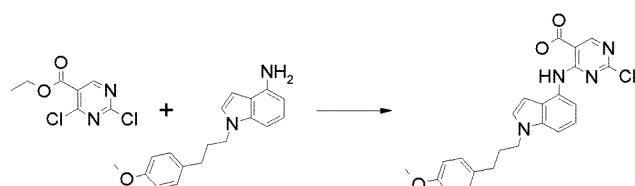


ニトロインドール(100mg、0.617mmol)、ホスフィン(279mg、0.925mmol)およびアルコール(0.617mmol)をトルエン(2mL)中、80で終夜加熱した。混合物を室温に冷却した。混合物に10%Pd/C(10mg)および酢酸アンモニウム(389mg、6.17mmol)を添加した。混合物を60で2時間攪拌した後、窒素下、arboce1で濾過した。arboce1パッドをEtOHで洗浄した。混合物を減圧蒸発させた。残渣をMeOHに溶解し、SCX-2カートリッジを通過させた。カートリッジをMeOH(25mL)で洗浄した。次いで、カートリッジを2Mアンモニアメタノール溶液(25mL)でフラッシングした。アンモニア溶液を蒸発させ、生成物を赤色油状物として得たLCMS m/z 281 MH⁺

【0121】

工程(2) : 2 - クロロ - 4 - { 1 - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - 1 H - インドール - 4 - イルアミノ } - ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 10】



ジクロロピリミジン(93.5mg、0.423mmol)を無水THF(2mL)に溶解した溶液に-78で、工程(1)のアミノインドール(119mg、0.423mmol)を無水THF(2mL)に溶解した溶液を滴下した後、DIPPEA(81uL、0.465mmol)を滴下した。混合物を室温に終夜加温した。水(20mL)を混合物に添加した。混合物をEtOAc(10mL)で2回抽出した。EtOAc層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、相分離カートリッジで乾燥した。残渣をTHF(2mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.592mL、0.592mmol)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を1M塩酸溶液(600uL)で処理した。混合物を濾過し、水で洗浄した。固体を45で終夜減圧乾燥した。

LCMS : m/z 437 M³⁵C1H⁺.

10

20

30

40

50

【0122】

工程(3)：2-((1R*,2S*)-2-アミノ-シクロヘキシルアミノ)-4-{1-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-1H-インドール-4-イルアミノ}-ピリミジン-5-カルボン酸アミド

【化11】



10

工程(2)の酸(0.23mmol)のDMF(2mL)溶液に、EDC·Cl(53mg、0.275mmol)およびHOBT(42mg、0.275mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に0.88アンモニア(71uL、3.66mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは反応の終了を示した。混合物を飽和K₂CO₃水溶液(10mL)で処理した。混合物をEtOAc(5mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、相分離カートリッジで乾燥し、減圧蒸発させた。残渣をTHF(2mL)に溶解した。混合物をcis-1,2-シクロヘキサンジアミンジアミン(40uL、0.343mmol)、続いてDIPSEA(48uL、0.275mmol)で処理した。混合物を60℃で終夜攪拌した。沈殿を濾過し、THFで洗浄し、45℃で終夜減圧乾燥した。

LCMS: m/z 514 MH⁺.

【0123】

工程(4)：最終生成物

工程(3)のアニソール(62mg、0.12mmol)のDCM(500uL)溶液を、BBr₃の1M DCM溶液(1.20mL、1.20mmol)で処理した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をアンモニア水(880)(2mL)で処理した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過した。得られた粘性物質をMeOHに溶解した。MeOH溶液を減圧蒸発させた。残渣を分取HPLC(方法A)で精製した。

LCMS: m/z 500 MH⁺.

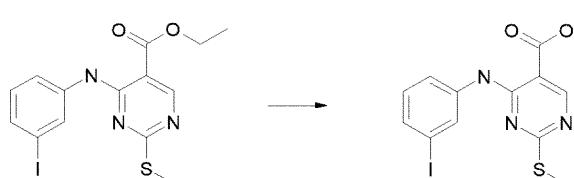
【0124】

実施例4

2-((1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ]-4-[(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド

工程(1)：4-(3-ヨードフェニルアミノ)-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸

【化12】



40

ヨウ化アリール(国際公開第2009/136995号パンフレットのように製造)を1M NaOHおよびTHFで処理した。水酸化物を添加すると僅かに黄色に発色し、その後、急に沈殿した。混合物を50℃で2時間加熱し、その後、沈殿物は溶解し、LCMSから完全に反応したことが分かった。2M HCl(10mL)を添加して中和し、得

50

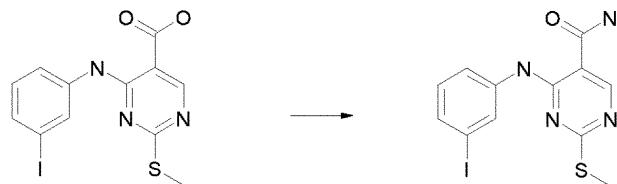
られた固体を濾過により回収し、白色固体を得た。

L C M S : m / z 388 M H⁺, 386 (M - H)⁻.

【0125】

工程(2) : 4 - (3 - ヨードフェニルアミノ) - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 5 - カルボン酸アミド

【化13】



10

工程(1)の酸をD M Fに溶解し、それにH O B tおよびE D C . H C lを添加した。室温で40分間攪拌した後、アンモニアを添加し、反応を室温で終夜攪拌した(アンモニアを添加すると多量の沈殿が生じた)。

濾過により沈殿を回収し、白色固体4.13gを得た。

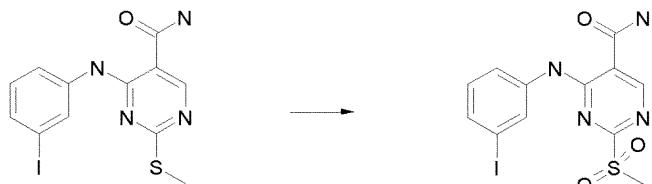
L C M S m / z 387 M H⁺, 385 (M - H).

【0126】

工程(3) : 4 - (3 - ヨードフェニルアミノ) - 2 - メチルスルホニルピリミジン - 5 - カルボン酸アミド

20

【化14】



m - C P B Aを、工程(2)の硫化物のD M F溶液に0で少量ずつ添加した。混合物を0で10分間攪拌した後、室温に終夜加温した。固体が幾らか沈殿し、そのためこれを濾過により1.11g回収した。濾液にメタノールを添加すると、さらに沈殿が生じた。これも濾過により1.5g回収した。放置すると、濾液はさらに沈殿し始め、そのため最後に生成物を濾過により520mg回収した。合わせた全収量3.13g。

30

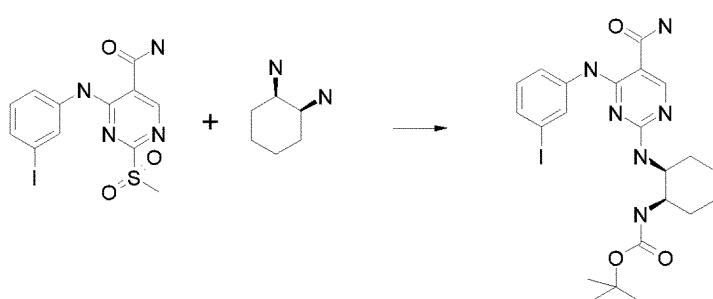
L C M S : m / z 419 M H⁺, 417 (M - H).

【0127】

工程(4) : { (1 R^{*}, 2 S^{*}) - 2 - [5 - カルバモイル - 4 - (3 - ヨードフェニルアミノ)ピリミジン - 2 - イルアミノ]シクロヘキシリル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化15】

40



50

工程(3)のスルホンおよびc i s - 1, 2 - シクロヘキサンジアミンをD M S O 中で混合し、80°で終夜加熱した。E t O A c と水(各100m l)との間で分配した。有機物を水(50m l)および飽和食塩水(50m l)で洗浄し、M g S O 4 で乾燥し、濃縮して橙色油状物を得たが、まだD M F でひどく汚染されていた。残渣をD C M に溶解し、それにB o c 2 O を添加した。反応を室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させた。

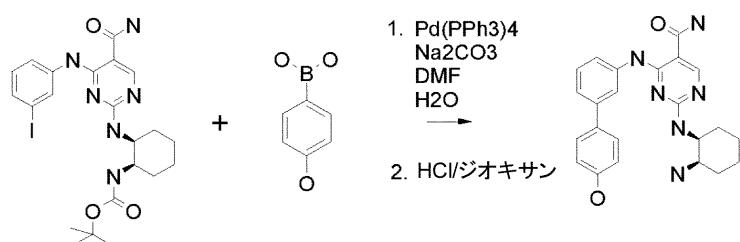
I S C O R e d i s e p 80 g で、ヘプタン:E t O A c 、100:0~0:100 で溶出して精製し、所望の化合物をクリーム状の固体として得た。

L C M S : m / z 553 M H + .

【0128】

工程5: 最終生成物

【化16】



10

工程(4)のヨウ化物、ホウ酸、および炭酸ナトリウムをD M F 中で混合した。混合物を窒素で脱気した。P d (P P h 3) 4 (5 m o l %) を添加し、週末の間、反応を60°に加熱した。L C M S から完全に反応したことが分かる。少量になるまで反応を濃縮し、残渣を4M H C l ジオキサン溶液で処理した。室温で1.5時間攪拌し、その後、B o c の除去を完了した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取H P L C (方法A) で精製した。

L C M S : m / z 419 M H + , 417 (M - H) - .

【0129】

式(I a)、(I b)または(I c)の化合物の活性は、次のアッセイで評価することができる。

【0130】

S y k 酵素活性

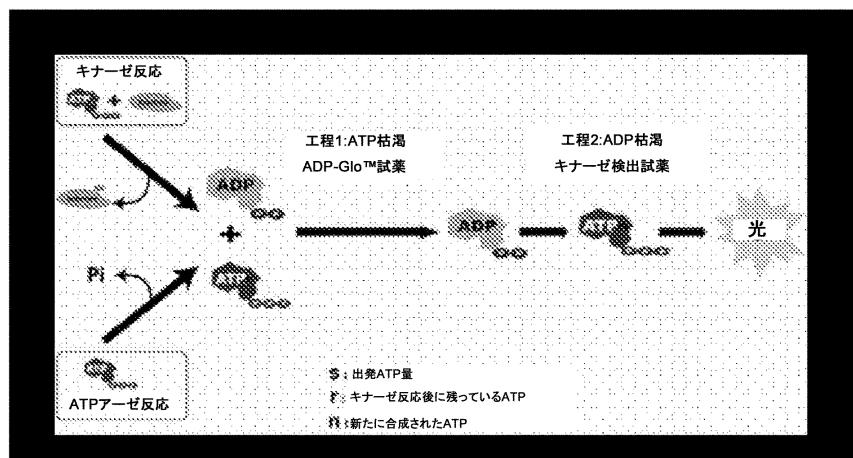
P r o m e g a A D P - G l o K i n a s e A s s a y は、キナーゼ反応中に生成するA D P の量を定量することによりキナーゼ活性を測定する、汎用の均質で高スループットのスクリーニング方法を提供する発光A D P 検出アッセイである。

【0131】

20

30

【表14】



10

アッセイ緩衝液:

| 原液成分 | 容積/質量 | 緩衝液中の濃度 | 供給業者および参照 |
|------------------------------------|-------|----------------------|--------------|
| 1M Tris | | 25 mM (100ml中2.5 ml) | Sigma T2663 |
| 1% Tween 20 | | 0.01% (100 ml中1 ml) | Sigma P2443 |
| 1M MgCl ₂ | | 10 mM (100ml中1 ml) | Sigma M1028 |
| 1 M DDT | | 1 mM (10 ul / 10 ml) | Sigma 646563 |
| 水 | | | |
| 注記1: アッセイ緩衝液(DDTを除く)は室温で少なくとも1週間安定 | | | |
| 注記2: DDTは常に、実験日に新たに添加した | | | |

20

【0132】

【表15】

化合物賦形剤

| 原液成分 | 容積/質量 | 緩衝液中の濃度 | 供給業者および参照 |
|--|-------|-----------------------|-------------|
| Pluronic (F127) dH ₂ O 溶液 5% | | 0.05% (100 ml 中 1 ml) | Sigma P2443 |
| 水 95% | | | |

40

【0133】

【表16】

酵素製剤

| 成分 | 容積/質量 | 検量線用溶液中の濃度 | 供給業者および参照 |
|--|-------|----------------------------|--|
| SYK 酵素 (1.9 uM) 100% DMSO | | 3.75 nM (1.5nM FAC) | Invitrogen PV089 Lot # 716672D 0.19 mg/ml |

10

【0134】

【表17】

ATP&ペプチド製剤

| 成分 | 容積/質量 | 検量線用溶液中の濃度 | 供給業者および参照 |
|--|-------|---------------------------|---|
| ペプチド 9 (1.5 mM) 100% DMSO | | 5uM (2 uM FAC) | Anaspec 64141 Lot # 72634 DMSO 455ul を バイアル 1mg へ 添加 |
| ATP (10mM) | | 100 uM (40 uM FAC) | ADP-Glo キットから |

ペプチドはアッセイ緩衝液で 1:300 に希釈
ATP はアッセイ緩衝液で 1:100 に希釈

注記: アリコートは-20 で保存

20

【0135】

A D P - G l o キット

30

P r o m e g a V 9 1 0 2 、 キット使用説明書の通り調製。

h t t p : / / w w w . p r o m e g a . c o m / t b s / t m 3 1 3 / t m 3 1 3 . p d f

【0136】

方法

化合物プレートを (1 0 0 % D M S O 中、 0 . 4 u l) 1 0 0 r p m で 1 分間回転させる。

1 ウエル当たり化合物賦形剤 3 0 u l を化合物プレートに添加 = 5 2 . 6 u M

2 u l / ウエルを少量アッセイプレートに移す。

1 酵素をプレートに添加する

40

- 4 u l / ウエル 酵素を化合物プレートに添加する前に、酵素をダミープレートに流す (チューブをコーティングする) 。室温で 15 分間インキュベートする。

2 ペプチド / A T P 混合物を添加し、反応を開始させる

- 4 u l / ウエル A T P / ペプチド混合物を化合物プレートに添加する前に、 A T P / ペプチド混合物をダミープレートに流す (チューブをコーティングする) 。室温で 6 0 分間インキュベートする。

3 反応時間の終わりに、 A D P - G l o 試薬を添加する

- 4 u l / ウエル 室温で 6 0 分間インキュベートする

4 A D P - G l o 検出試薬を添加する

- 8 u l / ウエル 室温で 3 0 分間インキュベートする

50

5 Analyst (Protocol 401) または Envision (Stand ard USM Luminescence) [ADP Glo (LF)] のいずれかで発光を読み取る

化合物 2 u l (5 倍希釈)

酵素 4 u l (2.5 倍希釈)

ペプチド / ATP 混合物 4 u l (2.5 倍希釈)

【0137】

次の表は、前述のアッセイにおける実施例 1 ~ 123 の IC_{50} データを示す。

【0138】

【表 18】

10

| 実施例番号 | SYK IC_{50} |
|-------|------------------------------|
| 1 | 0.809 nM (0.000498-1310 n=2) |
| 2 | 1.18 nM (0.0252-55.1 n=2) |
| 3 | 1.37 nM (0.161-11.6 n=3) |
| 4 | 1.57 nM (0.000230-10700 n=2) |
| 5 | 2.50 nM (0.0542-115 n=2) |
| 6 | 2.76 nM (0.900-8.45 n=2) |
| 7 | 3.02 nM (0.0168-543 n=2) |
| 8 | 3.27 nM (2.64-4.04 n=4) |
| 9 | 3.40 nM (0.652-17.7 n=2) |
| 10 | 3.63 nM (0.491-26.8 n=2) |
| 11 | 3.86 nM |
| 12 | 4.15 nM (2.84-6.06 n=2) |
| 13 | 4.47 nM (1.19-16.8 n=2) |
| 14 | 4.75 nM (1.92-11.8 n=2) |

| 実施例番号 | SYK IC_{50} |
|-------|----------------------------|
| 63 | 25.4 nM (23.7-27.2 n=2) |
| 64 | 27.9 nM (18.1-42.8 n=4) |
| 65 | 28.0 nM (27.3-28.8 n=2) |
| 66 | 28.3 nM (0.200-4030 n=2) |
| 67 | 28.8 nM (7.95-105 n=3) |
| 68 | 29.4 nM (0.206-4200 n=2) |
| 69 | 30.5 nM (5.07-183 n=2) |
| 70 | 30.6 nM (5.98-156 n=2) |
| 71 | 31.3 nM (8.28-118 n=2) |
| 72 | 31.4 nM (0.985-999 n=2) |
| 73 | 31.4 nM (0.273-3620 n=2) |
| 74 | 32.2 nM (1.32-783 n=2) |
| 75 | 33.6 nM (18.8-59.9 n=2) |
| 76 | 33.7 nM (0.0119-94900 n=2) |

【0139】

40

【表 1 9】

| | | | |
|-----|-------------------------------|--|----|
| 15 | 4.96 nM (0.395-62.4 n=2) | | |
| 16 | 4.97 nM (2.70-9.17 n=4) | | |
| 17 | 5.48 nM (0.0278-1080 n=2) | | |
| 18 | 5.49 nM (2.56-11.7 n=2) | | |
| 19 | 5.62 nM (0.169-187 n=2) | | 10 |
| 20 | 5.67 nM (0.0806-399 n=2) | | |
| 21 | 5.71 nM (0.135-242 n=2) | | |
| 22 | 5.87 nM (0.382-90.3 n=2) | | |
| 23 | 6.08 nM (0.824-44.9 n=2) | | |
| 24 | 6.25 nM (5.48-7.12 n=2) | | |
| 25 | 7.59 nM (0.178-325 n=2) | | |
| 26 | 9.04 nM (4.00-20.5 n=4) | | |
| 27 | 9.25 nM (0.146-588 n=2) | | |
| 28 | 10.5 nM (0.222-496 n=2) | | |
| 29 | 10.7 nM (0.427-269 n=2) | | |
| 30 | 10.8 nM (0.309-377 n=2) | | |
| 31 | 11.1 nM (3.42-35.8 n=3) | | 20 |
| 32 | 12.0 nM (3.51-41.1 n=2) | | |
| 33 | 12.1 nM (0.149-979 n=2) | | |
| 34 | 12.2 nM | | |
| 35 | 12.3 nM (6.45-23.6 n=2) | | |
| 36 | 12.4 nM (1.85-83.6 n=2) | | |
| 37 | 12.7 nM (1.84-87.2 n=2) | | |
| 38 | 14.9 nM (9.69-22.8 n=2) | | |
| 39 | 15.1 nM (0.000492-463000 n=2) | | 30 |
| 40 | 15.2 nM (1.25-184 n=2) | | |
| 41 | 15.3 nM (0.209-1120 n=2) | | |
| 77 | 34.8 nM (1.21-1000 n=2) | | |
| 78 | 35.7 nM (1.82-700 n=2) | | |
| 79 | 36.1 nM (20.8-62.6 n=3) | | |
| 80 | 36.4 nM (9.22-144 n=2) | | |
| 81 | 36.9 nM (9.88-138 n=2) | | |
| 82 | 37.4 nM (0.302-4630 n=2) | | |
| 83 | 40.6 nM (1.22-1360 n=2) | | |
| 84 | 41.1 nM (21.1-80.2 n=3) | | |
| 85 | 42.4 nM (23.8-75.8 n=3) | | |
| 86 | 44.9 nM (0.0261-77100 n=2) | | |
| 87 | 45.8 nM (35.5-59.1 n=2) | | |
| 88 | 48.4 nM (27.3-85.7 n=2) | | |
| 89 | 48.6 nM (0.990-2390 n=2) | | |
| 90 | 48.9 nM (19.9-120 n=2) | | |
| 91 | 55.1 nM (0.0972-31200 n=2) | | |
| 92 | 56.0 nM (0.0169-186000 n=2) | | |
| 93 | 60.9 nM (39.1-94.8 n=4) | | |
| 94 | 61.3 nM (4.55-824 n=2) | | |
| 95 | 69.9 nM (0.305-16000 n=2) | | |
| 96 | 72.4 nM (12.2-431 n=2) | | |
| 97 | 72.6 nM (29.5-179 n=2) | | |
| 98 | 72.9 nM (7.46-713 n=2) | | |
| 99 | 74.5 nM (40.2-138 n=2) | | 40 |
| 100 | 75.9 nM (0.00111-5.22E6 n=2) | | |
| 101 | 78.4 nM (4.73-1300 n=2) | | |
| 102 | 94.9 nM (2.00-4520 n=2) | | |
| 103 | 96.3 nM (1.59-5830 n=2) | | |

【表20】

| | | | |
|----|-------------------------------|-----|----------------------------|
| 42 | 15.4 nM (2.18-109 n=2) | 104 | 98.3 nM (95.2-101 n=2) |
| 43 | 15.9 nM (7.51-33.5 n=2) | 105 | 113 nM (3.51-3670 n=2) |
| 44 | 16.6 nM (0.349-785 n=2) | 106 | 118 nM (0.303-46400 n=2) |
| 45 | 17.4 nM (11.3-26.9 n=2) | 107 | 130 nM (0.204-83200 n=2) |
| 46 | 17.4 nM (4.48-67.9 n=2) | 108 | 133 nM (77.0-230 n=4) |
| 47 | 17.6 nM (6.64-46.4 n=6) | 109 | 135 nM (0.0947-192000 n=2) |
| 48 | 17.6 nM (2.99-103 n=2) | 110 | 139 nM (43.1-449 n=2) |
| 49 | 17.9 nM (13.5-23.8 n=3) | 111 | 142 nM (46.8-431 n=2) |
| 50 | 17.9 nM (3.30-97.8 n=2) | 112 | 171 nM |
| 51 | 19.0 nM (0.000166-2.18E6 n=2) | 113 | 173 nM (73.8-405 n=2) |
| 52 | 21.0 nM (3.21-137 n=2) | 114 | 174 nM (79.3-381 n=4) |
| 53 | 21.4 nM (3.58-128 n=2) | 115 | 212 nM (6.20-7250 n=2) |
| 54 | 21.5 nM (6.56-70.7 n=2) | 116 | 215 nM (151-307 n=4) |
| 55 | 22.2 nM (2.53-195 n=2) | 117 | 225 nM (7.26-6960 n=2) |
| 56 | 23.8 nM (3.41-166 n=2) | 118 | 245 nM (19.9-3020 n=2) |
| 57 | 24.0 nM (15.0-38.6 n=3) | 119 | 267 nM (233-305 n=2) |
| 58 | 24.2 nM (0.600-977 n=2) | 120 | 272 nM (11.4-6510 n=2) |
| 59 | 24.3 nM (0.111-5310 n=2) | 121 | 273 nM (5.27-14100 n=2) |
| 60 | 24.9 nM (0.00150-412000 n=2) | 122 | 284 nM (0.402-201000 n=2) |
| 61 | 24.9 nM (4.29-145 n=2) | 123 | 298 nM (127-701 n=2) |
| 62 | 25.3 nM (1.87-342 n=2) | | |

10

20

30

40

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I |
|-------------|--------|----------------------------------|
| A 6 1 K | 31/519 | (2006.01) A 6 1 K 31/519 |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) A 6 1 P 37/08 |
| A 6 1 P | 11/02 | (2006.01) A 6 1 P 11/02 |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) A 6 1 P 11/06 |
| A 6 1 P | 11/08 | (2006.01) A 6 1 P 11/08 |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) A 6 1 P 11/00 |
| A 6 1 P | 27/14 | (2006.01) A 6 1 P 27/14 |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) A 6 1 P 17/00 |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) A 6 1 P 19/02 |
| A 6 1 P | 25/04 | (2006.01) A 6 1 P 25/04 |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) A 6 1 P 25/28 |
| A 6 1 P | 1/16 | (2006.01) A 6 1 P 1/16 |
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) A 6 1 P 13/12 |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) A 6 1 P 27/02 |
| A 6 1 P | 27/06 | (2006.01) A 6 1 P 27/06 |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) A 6 1 P 3/10 |
| A 6 1 P | 31/12 | (2006.01) A 6 1 P 31/12 |
| A 6 1 P | 31/04 | (2006.01) A 6 1 P 31/04 |
| A 6 1 P | 21/00 | (2006.01) A 6 1 P 21/00 |
| A 6 1 P | 39/02 | (2006.01) A 6 1 P 39/02 |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) A 6 1 P 37/06 |
| A 6 1 P | 19/10 | (2006.01) A 6 1 P 19/10 |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P | 15/00 | (2006.01) A 6 1 P 15/00 |
| A 6 1 P | 15/02 | (2006.01) A 6 1 P 15/02 |
| A 6 1 P | 31/10 | (2006.01) A 6 1 P 31/10 |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P | 37/00 | (2006.01) A 6 1 P 37/00 |
| A 6 1 P | 3/04 | (2006.01) A 6 1 P 3/04 |
| 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 | 17/08 | (2006.01) A 6 1 P 17/08 |
| A 6 1 P | 17/14 | (2006.01) A 6 1 P 17/14 |
| C 0 7 D | 401/14 | (2006.01) C 0 7 D 401/14 |
| C 0 7 D | 471/04 | (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z |

(72)発明者 ウィットロック ギャビン エー

英国 シーティー13 9エヌジェイ ケント サンドイッч ラムスゲート ロード

(72)発明者 グロソップ ポール アラン

英国 シーティー13 9エヌジェイ ケント サンドイッч ラムスゲート ロード

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2011/053861(WO, A1)
米国特許出願公開第2010/0048567(US, A1)
特表2011-518157(JP, A)
特開2001-055378(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)