

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7482152号  
(P7482152)

(45)発行日 令和6年5月13日(2024.5.13)

(24)登録日 令和6年5月1日(2024.5.1)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 451/14 (2006.01)	C 0 7 D 451/14	C S P
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
請求項の数 41 (全114頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-562812(P2021-562812)	(73)特許権者	514190040 セラヴァンス バイオファーマ アール& ディー アイピー, エルエルシー アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ゲ ートウェイ ブールバード 9 0 1
(86)(22)出願日	令和2年4月23日(2020.4.23)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2022-529371(P2022-529371 A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	令和4年6月21日(2022.6.21)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/US2020/029466	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2020/219640	(74)代理人	230113332
(87)国際公開日	令和2年10月29日(2020.10.29)		
審査請求日	令和5年3月27日(2023.3.27)		
(31)優先権主張番号	62/837,827		
(32)優先日	平成31年4月24日(2019.4.24)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
最終頁に続く			

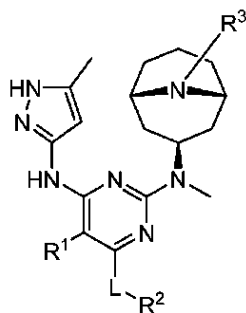
(54)【発明の名称】 皮膚疾患の処置のためのピリミジン J A K 阻害剤 発明の背景

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) の化合物 :

## 【化 6 5】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、R<sup>1</sup>は、FまたはHであり；Lは、結合、-CH<sub>2</sub>O-、-O-および-OCH<sub>2</sub>-からなる基から選択され；R<sup>2</sup>は、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびオキセパンからなる基から選択され、これらのそれぞれは、1～3個のR<sup>a</sup>で必要に応じて置換されてお

り；

各  $R^a$  は、F、CN、OH、 $C_{1-4}$  アルキル-OH、 $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択され、前記  $C_{1-4}$  アルキルは、1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されており；

$R^3$  は、

(a) -  $S(O)_2 - C_{1-4}$  アルキルであって、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、-CN または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されているもの；

(b) -  $C_{1-4}$  アルキル- $CONR^X R^Y$  であって、ここで、 $R^X$  および  $R^Y$  のそれぞれは、H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され、必要に応じて、 $R^X$  および  $R^Y$  は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c) -  $C(O)R^b$  であって、ここで、 $R^b$  は、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されている、 $C_{1-4}$  アルキルであるもの；ならびに

(d) -  $CO_2 R^c$  であって、ここで、 $R^c$  は、

(i)  $C_{1-4}$  アルコキシで必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される；

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

$R^3$  が、

(a) -  $S(O)_2 - C_{1-4}$  アルキル；

(b) -  $C_{1-4}$  アルキル- $CONR^X R^Y$  であって、ここで、 $R^X$  および  $R^Y$  のそれぞれは、独立して、H および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、必要に応じて、 $R^X$  および  $R^Y$  は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c) -  $C(O)R^b$  であって、ここで、 $R^b$  は、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは  $C_{1-4}$  アルコキシで必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキルであるもの；ならびに

(d) -  $CO_2 R^c$  であって、ここで、 $R^c$  は、

(i)  $C_{1-4}$  アルコキシで必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

$R^3$  が、

(a) -  $S(O)_2 - C_{1-2}$  アルキル；

(b) -  $C_{1-2}$  アルキル- $CONR^X R^Y$  であって、ここで、 $R^X$  および  $R^Y$  のそれぞれは、独立して、H および  $C_{1-3}$  アルキルから選択され、必要に応じて、 $R^X$  および  $R^Y$  は、連結されて4員または5員の複素環基を形成してもよいもの；

(c) -  $C(O)R^b$  であって、ここで、 $R^b$  は、 $C_{3-5}$  シクロアルキルまたは  $C_{1-2}$  アルコキシで必要に応じて置換されている  $C_{1-2}$  アルキルであるもの；ならびに

(d) -  $CO_2 R^c$  であって、ここで、 $R^c$  は、

(i)  $C_{1-2}$  アルコキシで必要に応じて置換されている  $C_{1-2}$  アルキル、および

(ii) 5～6員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項4】

$R^3$  が、

10

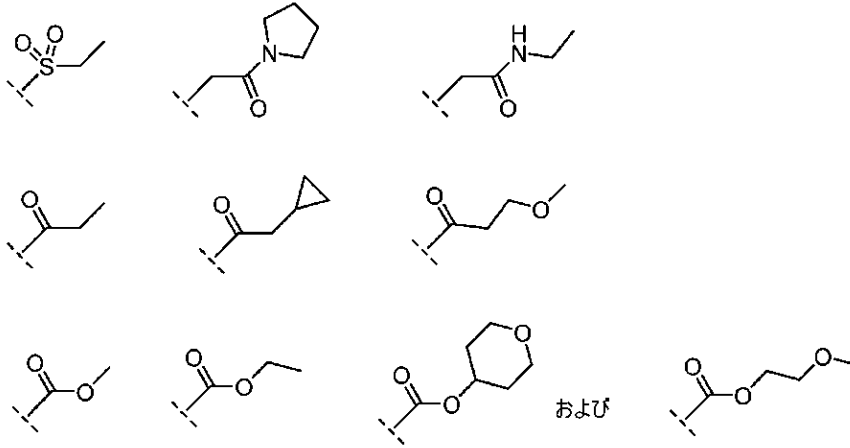
20

30

40

50

## 【化 6 6】



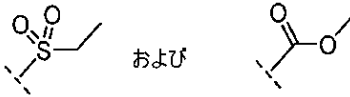
10

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 5】

$R^3$  が、

## 【化 6 7】



20

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 6】

$R^3$  が、

## 【化 6 8】



30

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 7】

$R^1$  が F である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 8】

$R^1$  が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 9】

$R^2$  が、オキセタン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランからなる群から選択され、これらのそれぞれが 1 ~ 3 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

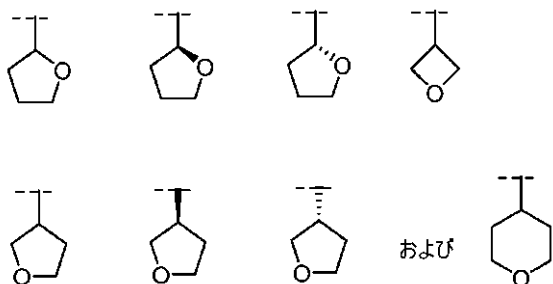
40

## 【請求項 10】

$R^2$  が、

50

## 【化 6 9】



10

からなる群から選択され、これらのそれぞれが 1 ~ 3 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 1】

L が結合である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 2】

L が  $-CH_2O-$  である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 3】

L が  $-O-$  である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

## 【請求項 1 4】

L が  $-OCH_2-$  である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 5】

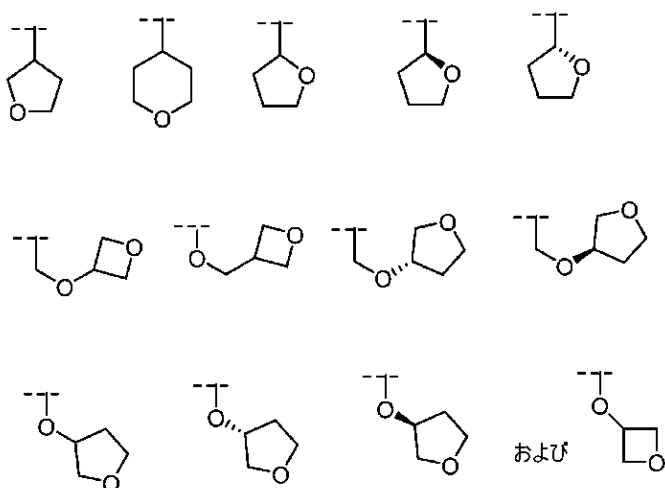
## 【化 7 0】



が、

30

## 【化 7 1】



40

からなる群から選択され、

式中、 $R^2$  は、1 ~ 2 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されており、各  $R^a$  は、独立して、F、OH、 $C_{1-3}$ アルキル-OH、 $C_{1-3}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_{1-3}$ アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ基で必要に応じて置換されてよい、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

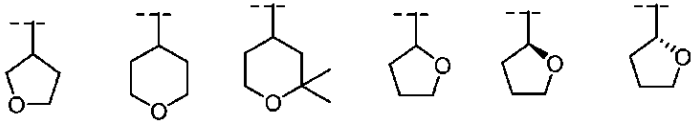
【請求項 16】

【化 7 2】

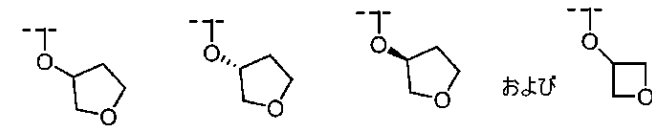
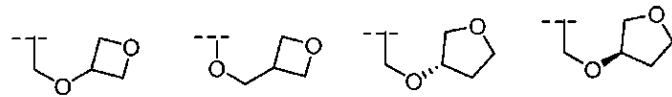


が、

【化 7 3】



10



20

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

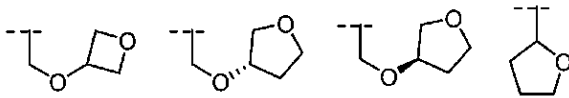
【請求項 17】

【化 7 4】

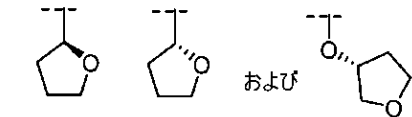


が、

【化 7 5】



30



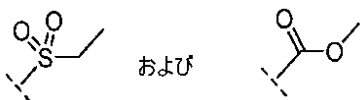
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 18】

R<sup>1</sup> が F または H であり、R<sup>3</sup> が、

【化 7 6】



からなる群から選択され、

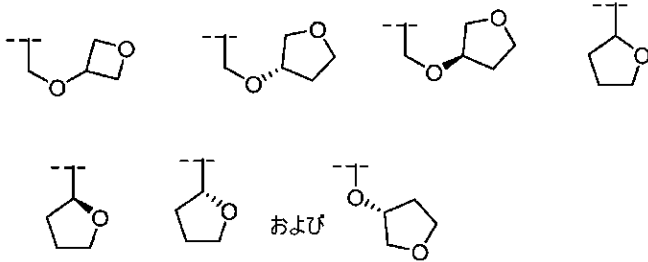
50

【化 7 7】



が、

【化 7 8】



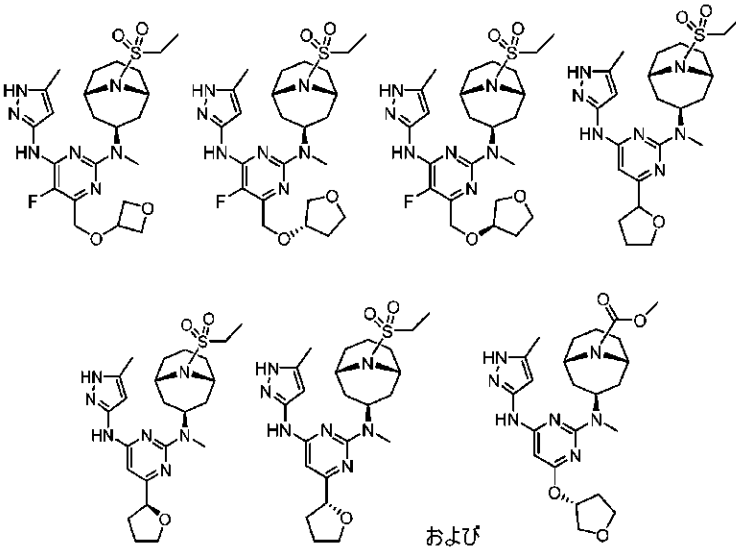
10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 9】

前記化合物が、

【化 7 9】



20

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物。

【請求項 2 1】

1 またはそれを超えるさらなる治療剤をさらに含む、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 2 2】

前記薬学的組成物が軟膏またはクリームである、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

哺乳動物の炎症性または自己免疫性皮膚疾患の処置において使用するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 2 4】

哺乳動物の炎症性皮膚疾患の処置において使用するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

アトピー性皮膚炎の処置において使用するための、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

50

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

円形脱毛症の処置において使用するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される炎症性または自己免疫性皮膚疾患の処置において使用するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

10

【請求項 3 0】

哺乳動物の炎症性または自己免疫性皮膚疾患の処置のための薬の製造における、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 3 1】

哺乳動物の炎症性皮膚疾患の処置のための薬の製造における請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記炎症性皮膚疾患がアトピー性皮膚炎である、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、請求項 3 2 に記載の使用。

20

【請求項 3 4】

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 5】

哺乳動物の自己免疫性皮膚疾患の処置のための薬の製造における請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記自己免疫性皮膚疾患が円形脱毛症である、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が、白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される、請求項 3 0 に記載の使用。

30

【請求項 3 8】

前記組成物が、前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物として前記哺乳動物の皮膚に投与される、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が自己免疫性皮膚疾患である、請求項 2 3 に記載の組成物。

40

【請求項 4 0】

薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 4 1】

J A K 阻害剤が適応となる哺乳動物の疾患の処置において使用するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、J A K 阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、このような化合物を

50

含む薬学的組成物ならびに炎症性および自己免疫性疾患を処置するためにこのような化合物を使用する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

JAK 酵素のファミリーの阻害は、多くの重要な炎症促進性サイトカインのシグナル伝達を阻害する。その作用機序から、JAK 阻害剤は、アトピー性皮膚炎等の炎症性皮膚疾患の処置において有用であると予想される。アトピー性皮膚炎 (AD) は、米国だけで推定 1400 万人が罹患している一般的な慢性炎症性皮膚疾患である。先進国では、小児の 10 ~ 20 % および成人の 1 ~ 3 % が AD に罹患していると推定されており (Baor、JAK-STAT, 2013, 2, e24137)、有病率は増加している。JAK-STAT 経路に依存する炎症促進性サイトカイン、特に、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-13、IFN および TSLP の上昇が AD と関連付けられてきた (Baor、Leungら、The Journal of Clinical Investigation, 2004, 113, 651-657)。さらに、JAK 対形成を介してシグナル伝達する別のサイトカインである IL-31 の上方制御は、AD の慢性状態と関連するそう痒において役割を有することが示されている (Sonkolyら、Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006, 117, 411-417)。

10

免疫系に対する JAK/STAT 経路の調節効果に起因して、JAK 阻害剤への全身曝露は、有害な全身的免疫抑制効果を有し得る。したがって、有意な全身作用なしに作用部位において効果を有する新しい JAK 阻害剤を提供することが望ましいであろう。特に、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の処置のために、局所投与することができ、皮膚において治療上適切な曝露を達成することができる、全身曝露を最小限に抑えるために迅速に除去される、新しい JAK 阻害剤を提供することが望ましいであろう。水性および/または有機賦形剤中で十分な溶解度を有し、局所適用のための製剤の開発を可能にする JAK 阻害剤化合物が依然として必要とされている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Baor、JAK-STAT, 2013, 2, e24137

30

【文献】Baor、Leungら、The Journal of Clinical Investigation, 2004, 113, 651-657

【文献】Sonkolyら、Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006, 117, 411-417

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

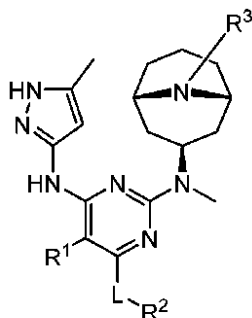
【0004】

一態様において、本発明は、JAK 阻害剤としての活性を有する化合物を提供する。

したがって、本発明は、式 (I) の化合物：

【化 1】

40



(I)

50

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、 $R^1$ は、FまたはHであり；

$L$ は、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ および $-OCH_2-$ からなる群から選択され；

$R^2$ は、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびオキセパンからなる群から選択され；これらのそれぞれは、1～3個の $R^a$ で必要に応じて置換されており；

各 $R^a$ は、F、CN、OH、 $C_1\sim 4$ アルキル-OH、 $C_1\sim 4$ アルコキシおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記 $C_1\sim 4$ アルキルは、1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されており；

$R^3$ は、

(a)  $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキルであって、ここで、 $C_1\sim 4$ アルキルは、 $-CN$ または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されているもの；

(b)  $-C_1\sim 4$ アルキル- $CONR^X R^Y$ であって、ここで、 $R^X$ および $R^Y$ のそれぞれは、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、必要に応じて、 $R^X$ および $R^Y$ は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されている、 $C_1\sim 4$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

(i)  $C_1\sim 4$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_1\sim 4$ アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される。

【0005】

本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物も提供する。

【0006】

本発明は、薬として使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩も提供する。

【0007】

本発明は、JAK阻害剤が適応となる哺乳動物の疾患の処置において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩も提供する。

【0008】

本発明は、炎症性および自己免疫性疾患または障害の処置において使用するための本明細書中に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩も提供する。

【0009】

本発明は、JAK阻害剤が適応となる哺乳動物の疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む方法も提供する。

【0010】

本発明は、哺乳動物の皮膚の炎症性および自己免疫性疾患、特にアトピー性皮膚炎および円形脱毛症を処置する方法であって、化合物(I)またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む方法も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

いくつかの実施形態の中でも特に、本発明は、式(I)のJAK阻害剤またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0012】

本発明は、式(I)の化合物：

10

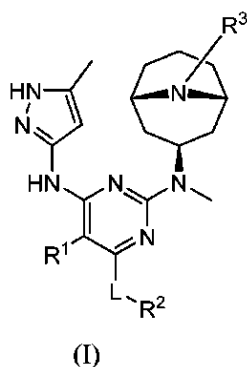
20

30

40

50

## 【化 2】



10

式中、 $R^1$ は、FまたはHであり；

Lは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ および $-OCH_2-$ からなる群から選択され；

$R^2$ は、オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびオキサパンからなる群から選択され；これらのそれぞれは、1～3個の $R^a$ で必要に応じて置換されており；

各 $R^a$ は、F、CN、OH、 $C_1\sim 4$ アルキル-OH、 $C_1\sim 4$ アルコキシおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記 $C_1\sim 4$ アルキルは、1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されており；

20

$R^3$ は、

(a)  $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキルであって、ここで、 $C_1\sim 4$ アルキルは、 $-CN$ または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されているもの；

(b)  $-C_1\sim 4$ アルキル- $CONR^X R^Y$ であって、ここで、 $R^X$ および $R^Y$ のそれぞれは、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、必要に応じて、 $R^X$ および $R^Y$ は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されている、 $C_1\sim 4$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

30

(i)  $C_1\sim 4$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_1\sim 4$ アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される；

またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

(a)  $-S(O)_2-C_1\sim 4$ アルキル；

(b)  $-C_1\sim 4$ アルキル- $CONR^X R^Y$ であって、ここで、 $R^X$ および $R^Y$ のそれぞれは、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、必要に応じて、 $R^X$ および $R^Y$ は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

40

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルまたは $C_1\sim 4$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_1\sim 4$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

(i)  $C_1\sim 4$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_1\sim 4$ アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される。

## 【0013】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

(a)  $-S(O)_2-C_1\sim 2$ アルキル；

50

(b) - C<sub>1</sub>~2アルキル - CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>であって、ここで、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>のそれぞれは、HおよびC<sub>1</sub>~3アルキルから独立して選択され、必要に応じて、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、連結されて4または5員の複素環基を形成してもよいもの；

(c) - C(O)R<sup>b</sup>であって、ここで、R<sup>b</sup>は、C<sub>3</sub>~5シクロアルキルまたはC<sub>1</sub>~2アルコキシで必要に応じて置換されているC<sub>1</sub>~2アルキルであるもの；ならびに

(d) - CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>であって、ここで、R<sup>c</sup>は、

(i) C<sub>1</sub>~2アルコキシで必要に応じて置換されているC<sub>1</sub>~2アルキル、および

(ii) 5~6員の複素環基、

から選択されるもの；

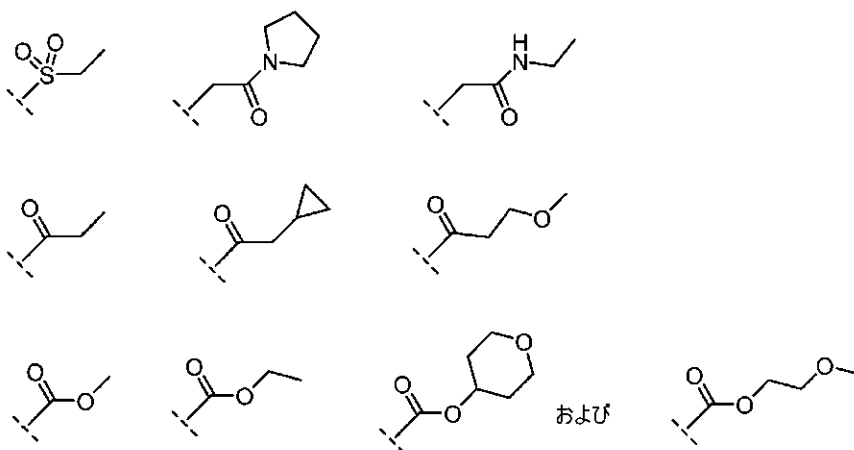
からなる群から選択される。

10

【0014】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、

【化3】



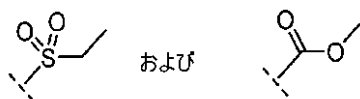
20

からなる群から選択される。

【0015】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、

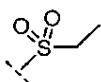
【化4】



30

からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、

【化5】



である。

40

【0016】

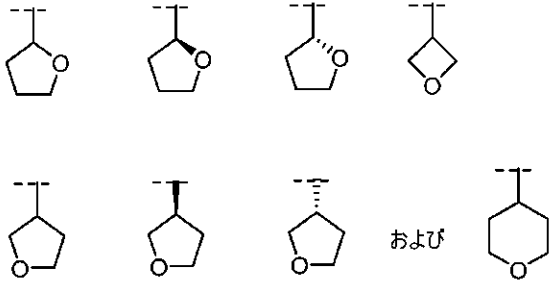
いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>はFである。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>はHである。

【0017】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、オキサタン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1~3個のR<sup>a</sup>で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、

50

## 【化6】



10

からなる群から選択され、

これらのそれぞれは、1～3個の $R^a$ で必要に応じて置換されている。

## 【0018】

いくつかの実施形態において、Lは結合である。いくつかの実施形態において、Lは $-CH_2O-$ である。いくつかの実施形態において、Lは $-O-$ であり、いくつかの実施形態において、Lは $-OCH_2-$ である。

## 【0019】

いくつかの実施形態において、

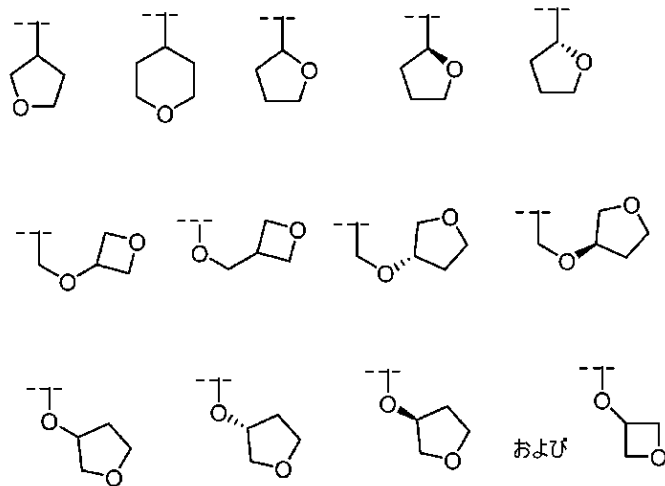
## 【化7】



20

は、

## 【化8】



30

からなる群から選択され、

$R^2$ は、1～2個の $R^a$ で必要に応じて置換されており；各 $R^a$ は、F、OH、 $C_{1-3}$ アルキル-OH、 $C_{1-3}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記 $C_{1-3}$ アルキルは、1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、

40

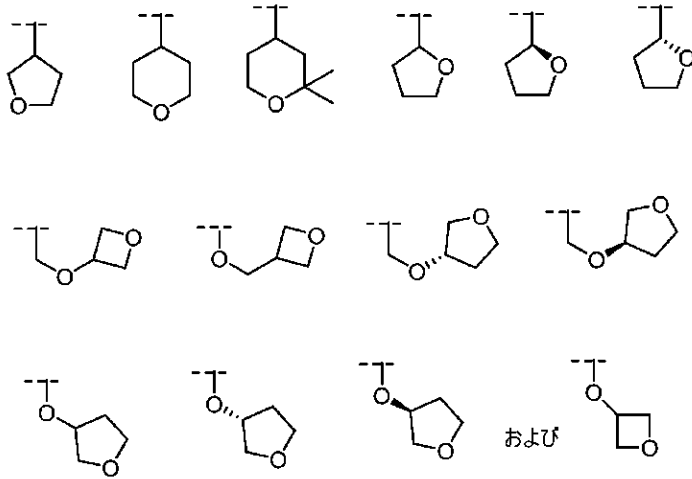
## 【化9】



は、

50

【化10】



10

からなる群から選択される。

【0020】

いくつかの実施形態において、

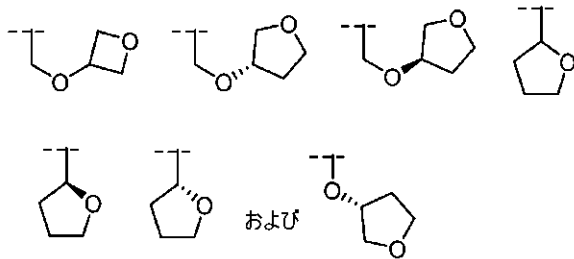
【化11】



20

は、

【化12】

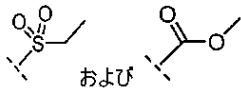


30

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、FまたはHであり、R<sup>3</sup>は、

【化13】



からなる群から選択され、

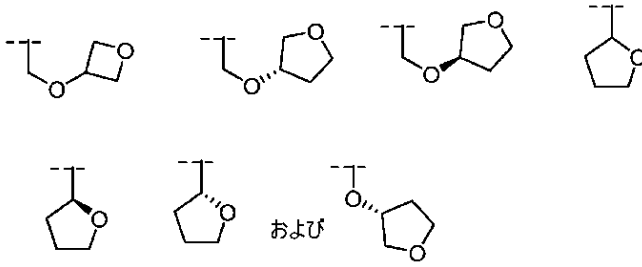
【化14】



40

は、

## 【化 1 5】



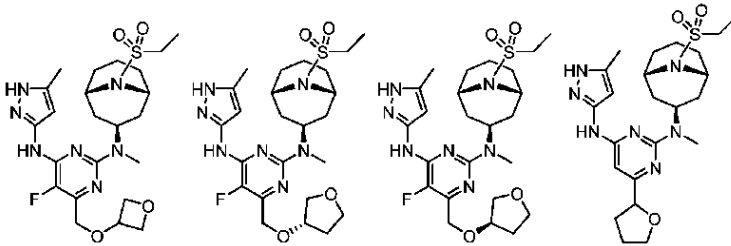
からなる群から選択される。

10

## 【0021】

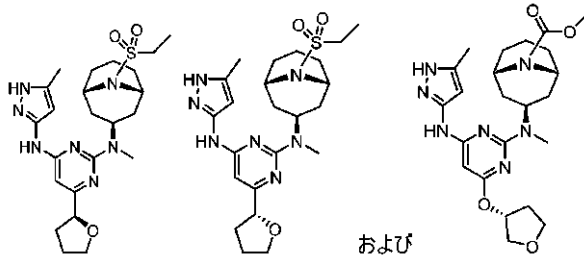
いくつかの実施形態において、化合物は、

## 【化 1 6】



20

## 【化 1 7】



30

からなる群またはこれらの薬学的に許容され得る塩から選択される。

## 【0022】

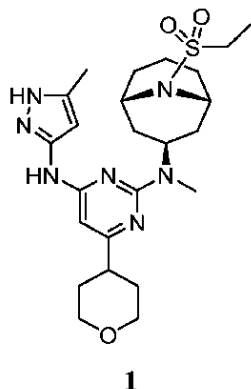
いくつかの実施形態において、本発明は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、1またはそれを超えるさらなる治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は軟膏またはクリームである。

## 【0023】

本明細書では、化学構造は、ChemDrawソフトウェア(PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA)に実装されているIUPAC規則に従って命名されている。例えば、化合物1:

40

## 【化 18】



10

は、 $N^2 - ((1R, 3S, 5S) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザビシクロ[3.3.1]ノナン - 3 - イル) - N^2 - メチル - N^4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン$ と命名される。

## 【0024】

(1R, 3S, 5S)表記は、9 - アザビシクロ[3.3.1]ノナン基に対するピリミジニルアミノ基のエキソ配向を記述する。

## 【0025】

さらに、式(I)の化合物および本明細書に開示される他の化合物のピラゾリル部分は、互変異性形態で存在する。具体的な構造は特定の形態で示されまたは命名されているが、本発明はその互変異性体も含むことが理解されよう。

20

## 【0026】

本開示の化合物は、1またはそれを超えるキラル中心を含有し、したがって、このような化合物(およびその中間体)は、ラセミ混合物; 純粋な立体異性体(すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー); 立体異性体濃縮混合物などとして存在することができる。キラル中心において定義された立体化学なしに本明細書中に示されたまたは命名されたキラル化合物は、特に明記しない限り、定義されていない立体中心における任意のまたはすべての可能な立体異性体変化を含むことが意図される。特定の立体異性体の描写または命名は、描写または命名された化合物の有用性が別の立体異性体の存在によって失われまいという前提で、別段の指示がなければ少量の他の立体異性体も存在し得るという理解の下に、示された立体中心が指定された立体化学を有することを意味する。

30

## 【0027】

式(I)の化合物は、遊離形態として、またはモノ - プロトン化された塩形態、ジ - プロトン化された塩形態、トリ - プロトン化された塩形態もしくはこれらの混合物などの様々な塩形態で存在し得る。別段の指示がない限り、このような形態はすべて、本発明の範囲内に含まれる。

## 【0028】

本開示は、ある原子が、同じ原子番号を有するが、自然界において優勢である原子量とは異なる原子量を有する原子で置き換えられているまたは濃縮されている、式(I)の化合物を含む本開示の化合物の同位体標識されたバージョンも含む。式(I)の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{35}S$ および $^{18}F$ が挙げられるが、これらに限定されない。特に興味深いのは、トリチウムまたは炭素 - 14が濃縮された式(I)の化合物であり、これらの化合物は、例えば、組織分布研究において使用することができる。特に代謝の部位における重水素が濃縮された式(I)の化合物も特に興味深く、これらの化合物はより高い代謝安定性を有すると予想される。さらに、 $^{11}C$ 、 $^{18}F$ 、 $^{15}O$ および $^{13}N$ などの陽電子放出同位体が濃縮された式(I)の化合物は特に興味深く、これらの化合物は、例えば、陽電子放出断層撮影(PET)研究において使用することができる。

40

50

## 定義

## 【0029】

様々な態様および実施形態を含む本発明を説明する際、以下の用語は、別段示されない限り、以下の意味を有する。

## 【0030】

用語「アルキル」は、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る一価の飽和炭化水素基を意味する。別段定義されない限り、そのようなアルキル基は、代表的には、1～10個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル(n-Pr)または(nPr)、イソプロピル(i-Pr)または(iPr)、n-ブチル(n-Bu)または(nBu)、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル(t-Bu)または(tBu)、n-ペンチル、n-ヘキシル、2,2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、2,2-ジメチルペンチル、2-プロピルペンチルなどが挙げられる。

10

## 【0031】

具体的な数の炭素原子が、特定の用語に対して意図されているとき、炭素原子の数は、その用語の前に示される。例えば、用語「C<sub>1-3</sub>アルキル」は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、ここで、それらの炭素原子は、直鎖または分枝鎖の配置を含む化学的に許容され得る任意の配置で存在する。

## 【0032】

用語「アルコキシ」は、一価の基-O-アルキルを意味し、ここで、アルキルは、上記のように定義される。代表的なアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

20

## 【0033】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式であり得る一価の飽和炭素環式基を意味する。別段定義されない限り、そのようなシクロアルキル基は、代表的には、3～10個の炭素原子を含む。代表的なシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル(cPr)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどが挙げられる。

## 【0034】

用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。

30

## 【0035】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、「複素環式」または「複素環式環」は、3～10個の総環原子を有し、環が2～9個の炭素環原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子とを含有する、一価の飽和または部分不飽和環状非芳香族基を意味する。複素環式基は、単環式または多環式(すなわち、縮合または架橋されている)であり得る。代表的な複素環式基としては、例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリル、インドリン-3-イル、2-イミダゾリニル、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、キヌクリジニル、7-アザノルボルナニル、ノルトロパニルなどが挙げられ、結合点は任意の利用可能な炭素または窒素環原子である。文脈が複素環式基の結合点を明らかにする場合には、そのような基は、代替的に、無価の種、すなわちピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール、テトラヒドロピランなどと呼ばれ得る。

40

## 【0036】

用語「治療有効量」は、処置を必要とする患者に投与されたとき、処置をもたらすのに十分な量を意味する。

## 【0037】

用語「処置」は、本明細書中で使用されるとき、哺乳動物(特にヒト)などの患者における疾患、障害または病状(例えば、胃腸炎症性疾患)の処置を意味し、それには、以下のうちの1つまたはそれを超えるものが含まれる:

## 【0038】

50

- ( a ) 疾患、障害または病状の発生を予防すること、すなわち、疾患もしくは病状の再発を予防すること、またはその疾患もしくは病状になりやすい患者の予防的処置；
- ( b ) 疾患、障害または病状を回復させること、すなわち、患者の疾患、障害もしくは病状を排除するかまたはそれらを後退させること（他の治療剤の効果を相殺することを含む）；
- ( c ) 疾患、障害または病状を抑制すること、すなわち、患者の疾患、障害または病状の発症を遅延させるかまたは停止させること；または
- ( d ) 患者の疾患、障害または病状の症候を軽減すること。

## 【 0 0 3 9 】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、患者または哺乳動物（例えば、ヒト）への投与が許容され得る塩（例えば、所与の投与レジメンについて許容され得る哺乳動物の安全性を有する塩）を意味する。代表的な薬学的に許容され得る塩としては、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンズルホン酸、エジシル酸（*edisylic*）、フマル酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルクロン酸（*glucoronic*）、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、粘液酸、ナフタレンズルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2, 6 - ジスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オロチン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、*p* - トルエンズルホン酸およびキシナホ酸（*xinafoic acid*）などの塩が挙げられる。

## 【 0 0 4 0 】

用語「その塩」は、酸の水素がカチオン（例えば、金属カチオンまたは有機カチオンなど）によって置き換えられたときに形成される化合物を意味する。例えば、カチオンは、プロトン化型の式（I）の化合物、すなわち、1つまたはそれを超えるアミノ基が酸によってプロトン化されている形態であり得る。代表的には、塩は、薬学的に許容され得る塩であるが、これは、患者への投与が意図されていない中間体化合物の塩には求められない。

## 【 0 0 4 1 】

用語「アミノ保護基」は、アミノ窒素において望まれない反応を妨げるのに適した保護基を意味する。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル；アシル基、例えば、アルカノイル基（例えば、アセチルおよびトリ - フルオロアセチル）；アルコキシカルボニル基（例えば、*tert* - ブトキシカルボニル（*Boc*））；アリアルメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（*Cbz*）および9 - フルオレニルメトキシカルボニル（*Fmoc*））；アリアルメチル基（例えば、ベンジル（*Bn*）、トリチル（*Tr*）および1, 1 - ジ - （4' - メトキシフェニル）メチル）；シリル基（例えば、トリメチルシリル（*TMS*）、トリイソプロピルシリル（*TIPS*）、*tert* - ブチルジメチルシリル（*TBS*または*TBDMS*）、[2 - （トリメチルシリル）エトキシ]メチル（*SEM*））；などが挙げられるが、これらに限定されない。数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、*T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York*に記載されている。

一般的な合成手順

## 【 0 0 4 2 】

式（I）の化合物およびその中間体は、市販のまたは慣用のように調製される出発物質および試薬を使用して、以下の一般的な方法および手順に従って調製することができる。以下のスキームで使用される置換基および変数（例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $L$ など）は、特に明記しない限り、本明細書の他の箇所で定義されるものと同じ意味を有する。さらに、酸性または塩基性の原子または官能基を有する化合物は、特に明記しない限り、塩として使用され得る、または製造され得る（いくつかの事例においては、特定の反応における塩の使用は、反応を行う前に慣用的な手順を使用して、塩を非塩形態、例えば遊離塩基に変換することを必要とする）。

10

20

30

40

50

## 【0043】

以下の手順では、本発明の特定の実施形態が示され、または記載され得るが、当業者は、そのような手順を使用して、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を使用することによって、本発明の他の実施形態または態様も調製することができることを認識するであろう。特に、式(I)の化合物は、最終生成物を生成する途中で異なる中間体を与えるために反応物が異なる順序で組み合わせられる様々なプロセス経路によって調製され得ることが理解されよう。

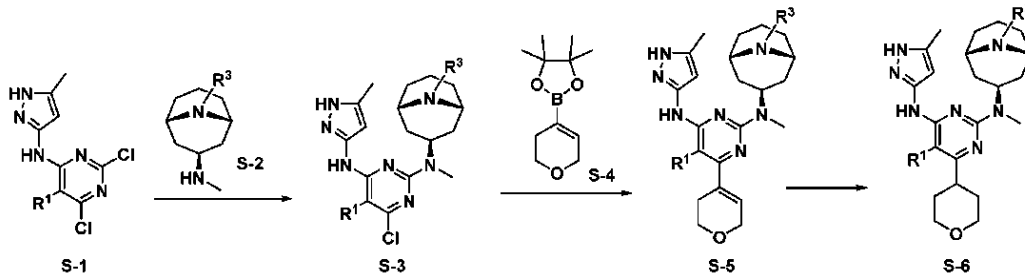
## 【0044】

式(I)の化合物を調製する一般的な方法をスキーム1、2および3に示す。

## スキーム1

10

## 【化19】



20

## 【0045】

スキーム1は、Lが結合である式(I)の化合物の合成を記載する。スキーム1は、R<sup>2</sup>が4-テトラヒドロピランである化合物の合成を記載しているが、対応するボロン酸またはエステルを使用することによって、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびオキセパンなどの、置換されていてもよくまたは置換されていなくてもよい他の複素環基に同様の合成を適用できることが理解されよう。

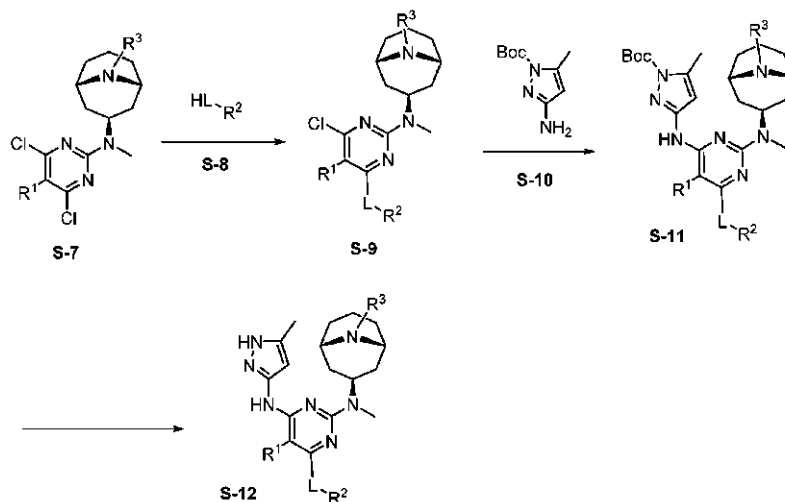
## 【0046】

出発物質S-1をZn(OAc)<sub>2</sub>の存在下でアミンS-2と反応させてS-3を形成することができる。次いで、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>などのパラジウム触媒および塩基の存在下で、S-3をS-4などのボロン酸またはエステルと反応させてS-5を形成する。いくつかの実施形態において、この反応は、加熱下で行われる。いくつかの実施形態において、塩基は、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>である。次いで、適切な条件下で、例えばPd/Cの存在下での水素化によって、S-5中の不飽和テトラヒドロピランを還元して、S-6を得ることができる。

30

## スキーム2

## 【化20】



40

50

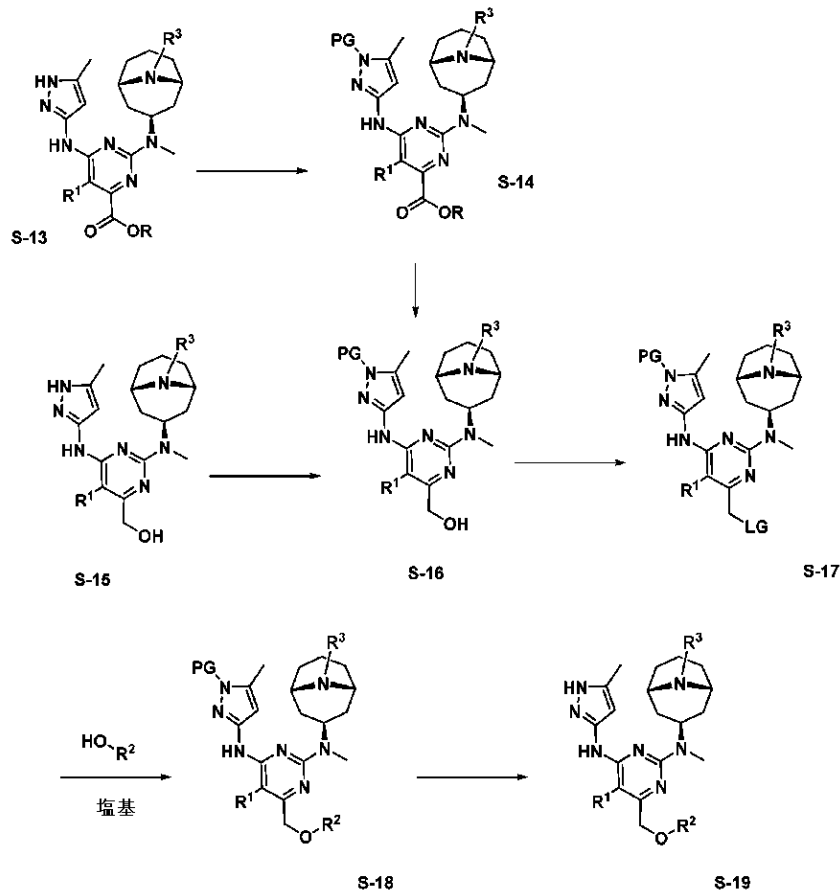
## 【 0 0 4 7 】

スキーム 2 は、L が - O - または - O C H<sub>2</sub> - である式 ( I ) の化合物の合成を記載する。出発物質 S - 8 を塩基の存在下で S - 7 と反応させて S - 9 を形成することができる。この反応では、S - 8 を N a H などの強塩基で脱プロトン化することができる。次いで、X p h o s および塩基の存在下、P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> などのパラジウム触媒の存在下で S - 9 をアミン S - 1 0 とカップリングさせて S - 1 1 を形成することができる。いくつかの実施形態において、この反応は、加熱下で行われる。いくつかの実施形態において、塩基は C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> である。次いで、S - 1 1 中の B o c 保護された窒素を、濃 H C l などの強酸の存在下で脱保護して、S - 1 2 を得る。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は H である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は F である。

10

スキーム 3

## 【 化 2 1 】



20

30

## 【 0 0 4 8 】

スキーム 3 は、L が - C H<sub>2</sub> O - である式 ( I ) の化合物の合成を記載する。

## 【 0 0 4 9 】

S - 1 3 中のピラゾール基を B o c またはテトラヒドロピランなどのアミノ保護基で保護して、S - 1 4 を得ることができる。次いで、S - 1 4 中のエステルを水素化ホウ素化物などの試薬で還元して、アルコール S - 1 6 を得ることができる。アルコール S - 1 6 は、アルコール S - 1 5 のピラゾール官能基の保護によっても得ることができる。B o c またはテトラヒドロピランなどのアミノ保護基を使用してもよい。S - 1 6 は、L G がメシラートまたは塩化物などの脱離基である S - 1 7 に変換され得る。例えば、メシラートは、塩基の存在下でメシルクロリドと反応させることによって形成され得る。次いで、N a H または K o t B u などの塩基の存在下で、S - 1 7 を R<sup>2</sup> - O H と反応させることができる。最後に、S - 1 8 の脱保護により S - 1 9 が得られる。例えば、P G がテトラヒドロピランである場合、p - トルエン sulfonic 酸の存在下で脱保護を行うことができる。

40

薬学的組成物

50

## 【 0 0 5 0 】

式 ( I ) の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は、典型的には、薬学的組成物または製剤の形態で使用される。そのような薬学的組成物は、経口、局所 ( 経皮を含む )、直腸、鼻、吸入および非経口投与様式を含むがこれらに限定されない任意の許容され得る投与経路によって患者に投与され得る。

## 【 0 0 5 1 】

したがって、その組成物の態様の 1 つにおいて、本発明は、薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤と、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む薬学的組成物に関する。必要に応じて、そのような薬学的組成物は、所望であれば他の治療剤および / または製剤化剤を含有し得る。組成物およびその使用を論じる場合、「本発明の化合物」は、本明細書では「活性な作用物質」とも呼ばれ得る。

10

## 【 0 0 5 2 】

本開示の薬学的組成物は、典型的には、治療有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含有する。しかしながら、当業者は、薬学的組成物が、治療有効量を超える量、すなわちバルク組成物、または治療有効量未満の量、すなわち治療有効量を達成するために複数回投与用に設計された個別の単位用量を含有し得ることを認識するであろう。

## 【 0 0 5 3 】

代表的には、そのような薬学的組成物は、約 0 . 1 ~ 約 9 5 重量 % の活性な作用物質 ( 約 5 ~ 約 7 0 重量 % の活性な作用物質を含む ) を含む。

20

## 【 0 0 5 4 】

任意の従来キャリアまたは賦形剤を、本発明の薬学的組成物において使用してもよい。特定のキャリアもしくは賦形剤、またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者を処置するために用いられる投与様式、または病状もしくは疾患状態のタイプに依存する。この点において、特定の投与様式に対して好適な薬学的組成物の調製法は、十分に薬学分野の当業者の技術の範囲内である。さらに、本発明の薬学的組成物において使用されるキャリアまたは賦形剤は、商業的に入手可能である。さらなる例証として、従来製剤化の手法は、Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000) ; および H . C . Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999) に記載されている。

30

## 【 0 0 5 5 】

薬学的に許容され得るキャリアとして機能し得る材料の代表例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：糖 ( 例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース ) ; デンプン ( 例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン ) ; セルロース ( 例えば、微結晶性セルロース ) およびその誘導体 ( 例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース ) ; トラガント末 ; 麦芽 ; ゼラチン ; タルク ; 賦形剤 ( 例えば、カカオバターおよび坐剤ろう ) ; 油 ( 例えば、落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油 ) ; グリコール ( 例えば、プロピレングリコール ) ; ポリオール ( 例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール ) ; エステル ( 例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル ) ; 寒天 ; 緩衝剤 ( 例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム ) ; アルギン酸 ; 発熱物質非含有水 ; 等張食塩水 ; リンガー溶液 ; エチルアルコール ; リン酸緩衝液 ; および薬学的組成物において使用される他の無毒性の適合性物質。

40

## 【 0 0 5 6 】

薬学的組成物は、代表的には、活性な作用物質を薬学的に許容され得るキャリアおよび 1 つまたはそれを超える必要に応じた成分と十分かつ完全に混合または混和することによ

50

って調製される。次いで、得られた均一に混和された混合物は、従来の手順および器具を用いて、錠剤、カプセル剤、丸剤などに成形または充填され得る。

【0057】

本開示の薬学的組成物は、単位剤形で包装され得る。用語「単位剤形」は、患者に投薬するのに適した物理的に分離した単位、すなわち、単独でまたは1もしくはそれを超える追加の単位と組み合わせて所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性な作用物質を含有する各単位を指す。例えば、そのような単位剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤など、または非経口投与に適した単位パッケージであり得る。

【0058】

一実施形態において、本発明の薬学的組成物は経口投与に適している。経口投与に好適な薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、舐剤、カシェ剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤の形態であり得るか；または水性もしくは非水性液体における溶液もしくは懸濁液として存在し得るか；または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして存在し得るか；またはエリキシル剤もしくはシロップ剤などとして存在し得；各々は、所定の量の本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を活性成分として含んでいる。

【0059】

固体剤形で（すなわち、カプセル剤、錠剤、丸剤などとして）の経口投与が意図されているとき、本開示の薬学的組成物は、通常、活性な作用物質またはその薬学的に許容され得る塩および1またはそれを超える薬学的に許容され得るキャリアを含む。必要に応じて、そのような固体剤形は、充填剤または増量剤（例えば、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、リン酸二カルシウム、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア）；保湿剤（例えば、グリセロール）；崩壊剤（例えば、クロスカルメロース（crosscarmellose）ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび/または炭酸ナトリウム）；溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよび/またはモノステアリン酸グリセロール）；吸収剤（例えば、カオリンおよび/またはベントナイト粘土）；滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよび/またはそれらの混合物）；着色剤；ならびに緩衝剤を含み得る。

【0060】

離型剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味料、香味料および香料、保存剤ならびに酸化防止剤も、本開示の薬学的組成物に存在し得る。薬学的に許容され得る酸化防止剤の例としては、水溶性の酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性の酸化防止剤（例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなど）；および金属キレート剤（例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸など）が挙げられる。錠剤、カプセル剤、丸剤などのためのコーティング剤としては、腸溶コーティングのために使用されるもの（例えば、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸、メタクリル酸エステル共重合体、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートなど）が挙げられる。

【0061】

本開示の薬学的組成物はまた、例えば、様々な比率でヒドロキシプロピルメチルセルロース；または他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/もしくはミクロスフェアを用いて、活性な作用物質の持続放出または制御放出を提供するように製剤化され得る。さらに、本開示の薬学的組成物は、必要に応じて不透明化剤を含んでもよく、消化管のある

10

20

30

40

50

特定の部分において、必要に応じて遅延様式で、活性成分だけを放出するようにまたは活性成分を優先的に放出するように製剤化され得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろろが挙げられる。活性な作用物質は、適切な場合、上に記載された賦形剤の1つまたはそれ超とともに、マイクロカプセル化された形態でも存在し得る。

#### 【0062】

経口投与に好適な液体剤形としては、例証として、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、代表的には、活性な作用物質および不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、オレイン酸、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含む。あるいは、ある特定の液体製剤は、例えば噴霧乾燥によって、粉末に変換され得、その粉末は、従来の手順によって固形剤形を調製するために使用される。

10

#### 【0063】

懸濁液は、活性成分またはその薬学的に許容され得る塩に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにそれらの混合物を含み得る。

20

#### 【0064】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、非経口的に（例えば、静脈内、皮下、筋肉内または腹腔内注射によって）も投与され得る。非経口投与の場合、活性な作用物質またはその薬学的に許容され得る塩は、代表的には、非経口投与に好適なビヒクルと混合され、そのビヒクルの例としては、滅菌水溶液、食塩水、低分子量アルコール、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、ゼラチン、脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。非経口製剤は、1またはそれを超える酸化防止剤、可溶化剤、安定剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤または分散剤も含み得る。これらの製剤は、滅菌された注射可能な媒質、滅菌剤の使用、濾過、照射または加熱によって、滅菌され得る。

30

#### 【0065】

あるいは、本開示の薬学的組成物は、吸入による投与のために製剤化される。吸入による投与に好適な薬学的組成物は、代表的には、エアゾルまたは粉末の形態であり得る。そのような組成物は、一般に、周知の送達デバイス（例えば、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、噴霧器または同様の送達デバイス）を用いて投与される。

#### 【0066】

加圧容器を用いて吸入によって投与されるとき、本開示の薬学的組成物は、代表的には、活性成分またはその薬学的に許容され得る塩および好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガス）を含み得る。さらに、薬学的組成物は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および粉末吸入器での使用に適した粉末を含むカプセルまたはカートリッジ（例えばゼラチンでできたもの）の形態であり得る。好適な粉末基剤の例としては、ラクトースまたはデンプンが挙げられる。

40

#### 局所製剤

#### 【0067】

皮膚症状を処置するために、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、好ましくは、皮膚への局所投与のために製剤化される。局所組成物は、ポリマー、増粘剤（thickener）、緩衝剤、中和剤、キレート剤、防腐剤、界面活性剤または乳化剤、酸化防止剤、ワックスまたは油、皮膚軟化剤、日焼け止め剤、および溶媒または混合溶媒系を含み得るがこれらに限定されない流体または半固体ビヒクルを含む。本開示におい

50

て有用な局所組成物は、多種多様な製品類型にすることができる。これらには、ローション、クリーム、ゲル、スティック、スプレー、軟膏、ペースト、フォーム (foam)、ムースおよびクレンザーが含まれるが、これらに限定されない。これらの製品類型は、粒子、ナノ粒子およびリポソームを含むがこれらに限定されないいくつかの種類のキャリア系を含むことができる。所望であれば、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤を添加することができる。製剤化および投与のための技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995) の中に見出すことができる。製剤は、体内の所望の標的部位への送達を最大化するように選択することができる。

10

## 【0068】

摩擦なしに皮膚または毛髪表面に塗布される調製物であるローションは、典型的には、細かく分割された固体、ろう状物 (waxy) または液体がその中に分散されている液体または半液体調製物である。ローションは、典型的には、より良好な分散液をもたらすための懸濁化剤、ならびに活性な作用物質を皮膚または毛髪と接触させて局在化および保持するのに有用な化合物、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを含有する。

## 【0069】

本開示による送達のための活性な作用物質またはその薬学的に許容され得る塩を含有するクリームは、水中油型または油中水型のいずれかの粘性液体または半固体エマルジョンである。クリーム基剤は、水洗浄可能であり、油相、乳化剤および水相を含有する。油相は、一般に、ペトローラタムまたは脂肪アルコール、例えばセチル-またはステアリルアルコールから構成され、水相は、必ずとは限らないが、通常、体積で油相を上回り、一般に湿潤剤を含有する。Remington: The Science and Practice of Pharmacyで説明されているように、クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。クリーム製剤の構成要素としては、油性基剤 (例えば、ペトローラタム (petrolatum)、鉱油、植物油および動物油ならびにトリグリセリド); クリーム基剤 (例えば、ラノリンアルコール、ステアリン酸およびセトステアリルアルコール); ゲル基剤 (例えば、ポリビニルアルコール); 溶媒 (例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール); 乳化剤 (例えば、ポリソルベート、ステアレート (例えば、ステアリン酸グリセリル、ヒドロキシステアリン酸オクチル (octylhydroxysteate)、ステアリン酸ポリオキシル、PEGステアリルエーテル、パルミチン酸イソプロピルおよびモノステアリン酸ソルピタン); 安定剤 (例えば、多糖および亜硫酸ナトリウム); 軟化剤 (すなわち、保湿剤 (例えば、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピルおよびジメチコン)); 硬化剤 (例えば、セチルアルコールおよびステアリルアルコール); 抗菌剤 (例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェノキシエタノール、ソルビン酸、ジアゾリジニル尿素およびブチル化ヒドロキシアニソール); 浸透促進剤 (例えば、N-メチルピロリドン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレートなど); およびキレート剤 (例えば、エデト酸二ナトリウム) が挙げられ得る。

20

30

40

## 【0070】

ゲル製剤も本発明に関連して使用することができる。局所薬物製剤化の分野の従事者によって理解されるように、ゲルは半固体である。単相ゲルは、典型的には水性であるが、溶媒または溶媒混和物でもあり得るキャリア液体全体にわたって実質的に均一に分布した有機高分子を含有する。

## 【0071】

半固体調製物である軟膏は、典型的にはペトローラタムまたはその他の石油誘導体を基礎とする。当業者に理解されるように、使用されるべき具体的な軟膏基剤は、所定の製剤のために選択された活性な作用物質に最適な送達を与え、好ましくは、他の所望の特性、例えば皮膚軟化性なども与えるものである。他のキャリアまたはビヒクルと同様に、軟膏基

50

剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性であるべきである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)、1399~1404頁において説明されているとおり、軟膏基剤は、油性基剤；乳化可能な基剤；エマルジョン基剤；および水溶性基剤という4つのクラスに分類され得る。油性軟膏基剤としては、例えば、植物油、動物から得られる脂肪、および石油から得られる半固体炭化水素が挙げられる。吸収性軟膏基剤としても知られる乳化可能な軟膏基剤は、水をほとんどまたは全く含有せず、例えば、硫酸ヒドロキシステアリン、無水ラノリンおよび親水性ワセリンを含む。エマルジョン軟膏基剤は、油中水型(W/O)エマルジョンまたは水中油型(O/W)エマルジョンのいずれかであり、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンおよびステアリン酸が挙げられる。水溶性軟膏基剤は、様々な分子量のポリエチレングリコールから調製され得る。さらなる情報については、同じく、上記のRemington: The Science and Practice of Pharmacyが参照され得る。軟膏製剤に使用するのに適した油性材料には、ペトロラタム(ワセリン)、蜜蝋、ココアバター、シアバターおよびセチルアルコールが含まれる。軟膏は、必要に応じて、所望であれば、浸透促進剤をさらに含み得る。

10

## 【0072】

本開示の有用な製剤は、スプレーも包含する。スプレーは、一般に、送達のために皮膚または毛髪上にミストとしてかけることができる水性および/またはアルコール性溶液中に活性な作用物質を提供する。そのようなスプレーには、送達後に投与の部位において活性な作用物質溶液の濃度を提供するように製剤化されたものが含まれ、例えば、スプレー溶液は、薬物または活性な作用物質をその中に溶解することができるアルコールまたは他の同様の揮発性液体から主に構成され得る。皮膚または毛髪に送達されると、キャリアは蒸発し、濃縮された活性な作用物質が投与の部位に残る。

20

## 【0073】

局所薬学的組成物は、適切な固体またはゲル相キャリアも含み得る。そのようなキャリアの例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0074】

局所薬学的組成物は、水中油型または油中水型の混合および懸濁を強化または促進する作用物質を指す適切な乳化剤も含み得る。本明細書で使用される乳化剤は、単一の乳化剤からなり得るか、あるいは非イオン性、アニオン性、カチオン性もしくは両性界面活性剤または2もしくはそれを超えるこのような界面活性剤の混和物であり得る。本明細書での使用に好ましいのは、非イオン性またはアニオン性乳化剤である。このような界面活性剤は、"McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, NJ. 07452, USAに記載されている。

30

## 【0075】

セテアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、乳化ワックス、モノステアリン酸グリセリルなどの高分子量アルコールが使用され得る。他の例は、エチレングリコールジステアラート、ソルビタントリステアラート、プロピレングリコールモノステアラート、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノステアラート(SPAN 60)、ジエチレングリコールモノラウラート、ソルビタンモノパルミタート、スクロースジオレアート、スクロースステアラート(CRODESTA F-160)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(BRIJ 30)、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル(BRIJ 72)、ポリオキシエチレン(21)ステアリルエーテル(BRIJ 721)、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrij 45)、ポリオキシエチレン

40

50

ソルビタンモノステアレート (TWEEN 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノレート (TWEEN 80)、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (TWEEN 20) およびオレイン酸ナトリウムである。外用エマルジョンでは、コレステロールおよびコレステロール誘導體も使用され得る。

【0076】

適切な非イオン性乳化剤の例は、Kenneth Lissantによって編集され、Dekker, New York, N.Y.によって1974年に出版された "Emulsions and Emulsion" の中で、Paul L. Lindnerによって記載されている。使用され得る非イオン性乳化剤の例としては、BRIJ製品、例えばBRIJ 2 (ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル)、BRIJ S20 (ポリオキシエチレン(20)ステアリルエーテル)、BRIJ 72 (4.9のHLBを有するポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル)、BRIJ 721 (15.5のHLBを有するポリオキシエチレン(21)ステアリルエーテル)、Brij 30 (9.7のHLBを有するポリオキシエチレンラウリルエーテル)、Polawax (8.0のHLBを有する乳化ワックス)、Span 60 (4.7のHLBを有するソルビタンモノステアレート)、Crodesta F-160 (14.5のHLBを有するステアリン酸スクロス)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

局所薬学的組成物は、適切な皮膚軟化剤も含み得る。皮膚軟化剤は、乾燥の防止または軽減および皮膚または毛髪のプロテクションのために使用される材料である。有用な皮膚軟化剤には、セチルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリルアルコールなどが含まれるが、これらに限定されない。多種多様な適切な皮膚軟化剤が公知であり、本明細書で使用することができる。例えば、いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972) および1990年4月24日発行のDecknerらに付与された米国特許第4,919,934号を参照されたい。

【0078】

局所薬学的組成物は、酸化を阻害することが知られている物質である適切な酸化防止剤も含み得る。本発明に従って使用するのに適した酸化防止剤としては、以下の化合物の薬学的に許容され得る塩およびエステルを含む、ブチル化ヒドロキシルエン、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸パルミタート、ブチル化ヒドロキシアニソール、2,4,5-トリヒドロキシブチロフェノン、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、エリソルビン酸、グアヤクガム、没食子酸プロピル、チオジプロピオン酸、チオジプロピオン酸ジラウリル、tert-ブチルヒドロキノンおよびビタミンEなどのトコフェロールが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、酸化防止剤は、ブチル化ヒドロキシルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、これらの薬学的に許容され得る塩もしくはエステル、またはこれらの混合物である。最も好ましくは、酸化防止剤はブチル化ヒドロキシルエンである。

【0079】

局所薬学的組成物は、適切な防腐剤も含み得る。防腐剤は、抗微生物剤として作用するために薬学的製剤に添加される化合物である。非経口製剤において有効であり、許容され得るとして当技術分野で公知の防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、クロロヘキシジン、フェノール、m-クレゾール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、o-クレゾール、p-クレゾール、クロロクレゾール、硝酸フェニル水銀、チメロサル、安息香酸およびこれらの様々な混合物がある。例えば、Wallhauser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel)を参照されたい。

【0080】

10

20

30

40

50

局所薬学的組成物は、脂質二重層を横切らない金属カチオンと錯体を形成するのに適したキレート剤も含み得る。適切なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、エチレングリコール-ビス（-アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-四酢酸（EGTA）および8-アミノ-2-[(2-アミノ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-メトキシキノリン-N,N,N',N'-四酢酸、四カリウム塩（QUIN-2）が挙げられる。好ましくは、キレート剤はEDTAおよびクエン酸である。

【0081】

局所薬学的組成物は、製剤のpHを薬学的に許容され得る範囲内に調整するために使用される適切な中和剤も含み得る。中和剤の例としては、トロラミン、トロメタミン、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸および酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0082】

局所薬学的組成物は、適切な増粘剤（viscosity increasing agent）も含み得る。これらの成分は、作用物質とポリマーとの相互作用を通じてポリマー含有溶液の粘度を増加させることができる拡散性化合物である。Carbopol Ultrez 10を増粘剤として使用し得る。

【0083】

局所投与に適したローションなどの液体形態は、緩衝剤、懸濁剤および分配（dispensing）剤、増粘剤、浸透促進剤などとともに適切な水性または非水性ビヒクルを含み得る。クリームまたはペーストなどの固体形態は、界面活性剤、ポリエチレングリコールなどのポリマー、増粘剤、固体などとともに、例えば、以下の成分のいずれか、水、油、アルコールまたはグリースを基材として含み得る。液体または固体製剤は、リポソーム、ミクロソーム、マイクロスポンジなどの増強された送達技術を含み得る。さらに、化合物は、治療剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持続放出系を使用して送達することができる。様々な持続放出性材料が確立されており、当業者に周知である。

20

【0084】

局所適用のために製剤化される場合、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.1~50%で存在し得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.1~25%で存在する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.1~10%で存在する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.25~5%で存在する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.25~2%で存在する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.25~1%で存在する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.05~0.5%で存在する。

30

【0085】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5または10%で存在する。

40

【0086】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物は、1またはそれを超える追加の治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、1またはそれを超えるさらなる治療剤は、自己免疫性皮膚疾患を処置するために有用である。いくつかの実施形態において、1またはそれを超えるさらなる治療剤は、炎症性皮膚疾患を処置するために有用である。いくつかの実施形態において、1また

50

はそれを超えるさらなる治療剤は、アトピー性皮膚炎を処置するために有用である。いくつかの実施形態において、1またはそれを超えるさらなる治療剤は、円形脱毛症を処置するために有用である。薬学的組成物中で式(I)の化合物と組み合わせられ得る特定の化合物のクラスまたは特定の化合物が後の段落に例示されている。

【0087】

以下の非限定的な例は、本発明の代表的な薬学的組成物を例証する。

錠剤経口固体剤形

【0088】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、錠剤1つあたり5mg、20mgまたは40mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドンおよびクロスカルメロースナトリウムと4:5:1:1の比で乾式混合され、錠剤に圧縮される。

10

カプセル経口固体剤形

【0089】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、カプセル1つあたり5mg、20mgまたは40mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドンおよびクロスカルメロースナトリウムと4:5:1:1の比で湿式造粒によって混和され、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセルに充填される。

20

液体製剤

【0090】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(0.1%)、水(98.9%)およびアスコルビン酸(1.0%)を含む液体製剤は、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を水とアスコルビン酸の混合物に添加することによって形成される。

【0091】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ポリビニルピロリドンを含む水溶液に溶解し、1:5w/wという活性な作用物質:ビーズの比で微結晶性+セルロースまたは糖のビーズ上にスプレーコーティングし、次いで、アクリル共重合体、例えば、商品名Eudragit-L(登録商標)およびEudragit-S(登録商標)として入手可能なアクリル共重合体の組み合わせまたは酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む腸溶コーティングのおよそ5%重量増加を適用する。腸溶コーティングされたビーズを、例えば、カプセル1つあたり30mgの活性な作用物質という単位投与量が提供されるように、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセルの中に充填する。

30

腸溶コーティングされた経口剤形

【0092】

Eudragit-L(登録商標)とEudragit-S(登録商標)との組み合わせまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを含む腸溶コーティングを、上に記載された錠剤経口剤形またはカプセル経口剤形に適用する。

局所投与用の軟膏製剤

40

【0093】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、ペトロラタム、C<sub>8</sub>~C<sub>10</sub>トリグリセリド、ヒドロキシステアリン酸オクチルおよびN-メチルピロリドンと、ある比で混和される。

局所投与用の軟膏製剤

【0094】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、ペトロラタム、C<sub>8</sub>~C<sub>10</sub>トリグリセリド、ヒドロキシステアリン酸オクチル、ベンジルアルコールおよびN-メチルピロリ

50

ドンと、ある比で混和される。

局所投与用の軟膏製剤

【0095】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、白色ワセリン、プロピレングリコール、モノ-およびジ-グリセリド、パラフィン、ブチル化ヒドロキシトルエンおよびエデト酸カルシウムナトリウムと、ある比で混和される。

局所投与用の軟膏製剤

【0096】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、鉱油、パラフィン、炭酸プロピレン、白色ワセリンおよび白ろうと混和される。

10

局所投与用のクリーム製剤

【0097】

鉱油が、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、プロピレングリコール、パルミチン酸イソプロピル、ポリソルベート60、セチルアルコール、モノステアリン酸ソルピタン、ステアリン酸ポリオキシ40、ソルビン酸、メチルパラベンおよびプロピルパラベンと混和されて、油相が形成され、それが、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む組成物が提供されるように、剪断混合(shear blending)によって精製水と混和される。

20

局所投与用のクリーム製剤

【0098】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、ベンジルアルコール、セチルアルコール、無水クエン酸、モノおよびジグリセリド、オレイルアルコール、プロピレングリコール、硫酸セトステアリルナトリウム、水酸化ナトリウム、ステアリルアルコール、トリグリセリドならびに水を含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

局所投与用のクリーム製剤

【0099】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、セトステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、セトマクロゴール1000、ジメチコン360、クエン酸、クエン酸ナトリウムおよび精製水を、防腐剤としてのイミド尿素、メチルパラベンおよびプロピルパラベンとともに含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

30

局所投与用のクリーム製剤

【0100】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、ステアリン酸、セトステアリルアルコール、パルミチン酸イソプロピル、ヒドロキシステアリン酸オクチル、BRIS2(PEG2ステアリルエーテル)、BRIS20(PEG20ステアリルエーテル)、N-メチルピロリジン、PEGおよび水を含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

40

局所投与用のクリーム製剤

【0101】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、ステアリン酸、セトステアリルアルコール、パルミチン酸イソプロピル、ヒドロキシステアリン酸オクチル、BRIS2(PEG2ステアリルエーテル)、BRIS20(PEG20ステアリルエーテル)、N-メチルピロリジン、PEG400および水を含むクリーム製剤は、重量基準で0.05%~5%の活性な作用物質を含む。

有用性

【0102】

50

式 ( I ) の化合物は、酵素の J A Kファミリー： J A K 1、 J A K 2、 J A K 3 および T Y K 2 の強力な阻害剤であることが示されている。 J A K 酵素のファミリーの阻害は、多くの重要な炎症促進性サイトカインのシグナル伝達を阻害する。したがって、式 ( I ) の化合物は、炎症性および掻痒性皮膚疾患、胃腸炎症性疾患、炎症性眼疾患および炎症性呼吸器疾患などの炎症性疾患の処置に有用であると予想される。

炎症性皮膚疾患

【 0 1 0 3 】

アトピー性皮膚炎は、 J A K - S T A T 経路に依存する炎症促進性サイトカイン、特に I L - 4、 I L - 5、 I L - 1 0、 I L - 1 3 および I F N の上昇と関連付けられてきた。式 ( I ) の化合物は、4つの J A K 酵素すべてで強力な阻害を示すので、アトピー性皮膚炎および他の炎症性皮膚疾患に特徴的な炎症促進性サイトカインを強力に阻害すると予想される。式 ( I ) の化合物は、細胞アッセイにおいて I L - 2 誘導性 S T A T 5 リン酸化の阻害に対して高い p I C <sub>50</sub> 値を示すことも本明細書で示された。インターロイキン - 2 2 ( I L - 2 2 ) によって抑制されたフィラグリン発現について試験された化合物の回復は、1 μ M 未満の濃度で観察された。 I L - 1 2、 I L - 2 2 および I L - 2 3 は、乾癬に關与するサイトカインである ( B a l i w a g ẽ、 C y t o k i n e、 2 0 1 5、 7 3 ( 2 )、 3 4 2 - 3 5 0 2 0 1 5 )。これらのサイトカインは、 J A K 2 および T y k 2 酵素を介してシグナル伝達する ( I s h i z a k i ẽ、 J . I m m u n o l .、 2 0 1 1、 1 8 7、 1 8 1 - 1 8 9 )。これらのサイトカインを標的とする抗体療法は、乾癬において臨床的有用性が実証されている ( S c h a d l e r ẽ、 D i s e a s e - a - M o n t h、 2 0 1 8、 1 ~ 4 0 )。これらのサイトカインを遮断することができる局所 J A K 阻害剤は、この疾患において有効であると予想される。これらのサイトカインは T y k 2 および J A K 2 を介してシグナルを伝達するので、式 ( I ) の化合物はこの疾患において活性を有すると予想される。

【 0 1 0 4 】

著しい全身レベルの非存在下における J A K 阻害剤の持続的な皮膚レベルは、全身的に引き起こされる有害作用なしに皮膚において強力な局所的抗炎症および抗そう痒活性をもたらすことが予想される。このような化合物は、アトピー性皮膚炎、白斑、非分節型白斑、皮膚 T 細胞リンパ腫およびサブタイプ (セザリー症候群、菌状息肉症、パジェット様細網症、肉芽腫様弛緩皮膚、リンパ腫様丘疹症、慢性苔癬状粧糠疹、急性苔癬状痘瘡状粧糠疹、 C D 3 0 + 皮膚 T 細胞リンパ腫、続発性皮膚 C D 3 0 + 大細胞リンパ腫、非菌状息肉症 C D 3 0 - 皮膚大 T 細胞リンパ腫、多形性 T 細胞リンパ腫、レナートリンパ腫、皮下 T 細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、芽球型 N K 細胞リンパ腫)、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎、原発性限局性皮膚アミロイドーシス、水疱性類天疱瘡、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、環状肉芽腫、慢性単純性苔癬、そう痒、外陰部 / 陰囊 / 肛門周囲のそう痒、硬化性苔癬、帯状疱疹後神経痛かゆみ、毛孔性扁平苔癬、乾癬、慢性手湿疹、化膿性汗腺炎、好酸球増加症候群、全身性紅斑性狼瘡および脱毛性毛包炎 ( f o l i c u l i t i s d e c a l v a n s ) が挙げられるが、これらに限定されない多数の皮膚炎症性症状または皮膚そう痒性症状において有益であると予想される。特に、アトピー性皮膚炎 ( B a o ẽ、 J A K - S T A T、 2 0 1 3、 2、 e 2 4 1 3 7 )、単発型円形脱毛症、多発型円形脱毛症、蛇行型、全身性円形脱毛症、全頭型円形脱毛症および須毛部円形脱毛症などのサブタイプを含む円形脱毛症 ( X i n g ẽ、 N a t M e d . 2 0 1 4、 2 0、 1 0 4 3 - 1 0 4 9 )、白斑 ( C r a i g l o w ẽ、 J A M A D e r m a t o l . 2 0 1 5、 1 5 1、 1 1 1 0 - 1 1 1 2 )、皮膚 T 細胞リンパ腫 ( N e t c h i p o r o u k ẽ、 C e l l C y c l e . 2 0 1 4 ; 1 3、 3 3 3 1 - 3 3 3 5 )、結節性痒疹 ( S o n k o l y ẽ、 J A l l e r g y C l i n I m m u n o l . 2 0 0 6、 1 1 7、 4 1 1 - 4 1 7 )、扁平苔癬 ( W e l z - K u b i a k ẽ、 J I m m u n o l R e s . 2 0 1 5、 I D : 8 5 4 7 4 7 )、原発性限局性皮膚アミロイドーシス ( T a n a k a ẽ、 B r J D e r m a t o l . 2 0 0 9、 1 6 1、 1 2 1 7 - 1 2 2 4 )、水疱性類天疱瘡 ( F e l

icianiら、Int J Immunopathol Pharmacol . 1999 , 12 , 55 - 61 ) および移植片対宿主病の皮膚発現 ( Okiyamaら、J Invest Dermatol . 2014 , 134 , 992 - 1000 ) は、JAKの活性化を介してシグナル伝達するある特定のサイトカインの増加を特徴とする。したがって、式 ( I ) の化合物は、これらのサイトカインによって引き起こされる関連する皮膚炎症またはそう痒を緩和すると予想される。特に、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アトピー性皮膚炎およびその他の炎症性皮膚疾患の処置に有用であると予想される。

【 0 1 0 5 】

式 ( I ) の化合物は、ヒトマイクロソームにおいて高いクリアランスを有することが示されている。したがって、式 ( I ) の化合物は迅速に除去され、全身曝露を最小限に抑え、有害作用のリスクを低減するという利点を有する。

10

【 0 1 0 6 】

式 ( I ) の化合物は、皮膚へのより良好な浸透を可能にすると思われるため、皮膚適応症に有益な高い透過性も有する。

【 0 1 0 7 】

式 ( I ) の化合物は、局所組成物への製剤化を容易にする、水性および/または有機賦形剤中での有利な溶解特性も有する。

【 0 1 0 8 】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物 ( 例えば、ヒト ) における炎症性または自己免疫性皮膚疾患を処置する方法であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的キャリアとを含む薬学的組成物を前記哺乳動物の皮膚に適用することを含む、方法を提供する。

20

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物 ( 例えば、ヒト ) における炎症性または自己免疫性皮膚疾患を処置する方法であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、炎症性皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎である。いくつかの実施形態において、アトピー性皮膚炎は、軽度から中等度である。いくつかの実施形態において、アトピー性皮膚炎は、中等度から重度である。いくつかの実施形態において、自己免疫性皮膚疾患は円形脱毛症である。

30

【 0 1 1 0 】

式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、炎症性皮膚疾患を処置するのに有用な 1 またはそれを超える化合物と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態において、1 またはそれを超える化合物は、ステロイド、コルチコステロイド、抗生物質、ヒスタミン H 1 レセプターアンタゴニスト、カルシニューリン阻害剤、IL - 1 3 アンタゴニスト、PDE 4 阻害剤、Gタンパク質共役レセプター - 4 4 アンタゴニスト、IL - 4 アンタゴニスト、5 - HT 1 a レセプターアンタゴニスト、5 - HT 2 b レセプターアンタゴニスト、2 アドレノセプターアゴニスト、カンナビノイド CB 1 レセプターアンタゴニスト、CCR 3 ケモカイン、アンタゴニスト、コラゲナーゼ阻害剤、細胞質型ホスホリパーゼ A 2 阻害剤、エオタキシリンリガンド阻害剤、GATA 3 転写因子阻害剤、ヒスタミン H 4 レセプターアンタゴニスト、IL - 1 0 アンタゴニスト、IL - 1 2 アンタゴニスト、IL - 1 7 アンタゴニスト、IL - 2 アンタゴニスト、IL - 2 3 アンタゴニスト、IL - 4 レセプター調節因子、IL - 1 5 アンタゴニスト、IL - 6 アンタゴニスト、IL - 8 アンタゴニスト、IL - 9 アンタゴニスト、IL - 5 アンタゴニスト、免疫グロブリン E アンタゴニスト、免疫グロブリン E 調節因子、インターフェロンレセプターアンタゴニスト、インターフェロン リガンド、インターロイキン 3 3 リガンド阻害剤、インターロイキン - 3 1 レセプターアンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、肝臓 X レセプターアゴニスト、肝臓 X レセプター アゴニスト、核内因子 B 阻害剤、OX - 4 0 レセプターアンタゴニスト、PGD 2 アンタゴニスト、ホスホリパーゼ

40

50

A 2 阻害剤、S H 2 ドメインイノシトールホスファターゼ 1 刺激物質、胸腺間質リンホブ  
 ロテインリガンド阻害剤、T L R 調節因子、T N F リガンド調節因子、T L R 9 遺伝子  
 刺激物質、細胞傷害性 T - リンパ球タンパク質 - 4 刺激物質、オピオイドレセプター ア  
 ゴニスト、ガレクチン - 3 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ - 1 阻害剤、ヒストンデアセ  
 チラーゼ - 2 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ - 3 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ - 6  
 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、グルココルチコイドアゴニスト、S y k チロシ  
 ンキナーゼ阻害剤、T r k A レセプターアンタゴニスト、インテグリン - 4 / - 1 ア  
 ンタゴニスト、インターロイキン 1 様レセプターアンタゴニスト、インターロイキン - 1  
 変換酵素阻害剤、インターロイキン - 3 1 レセプターアンタゴニスト、K C N A 電位開口  
 型カリウムチャネル - 3 阻害剤、P D E 4 B 遺伝子阻害剤、カリクレイン 2 阻害剤、スフ  
 ィンゴシン - 1 - リン酸レセプター - 1 アゴニスト、網膜色素上皮タンパク質刺激物質、  
 T 細胞表面糖タンパク質 C D 2 8 阻害剤、T G F アンタゴニスト、パニロイド V R 1 ア  
 ンタゴニスト、N K 1 レセプターアンタゴニスト、ガレクチン - 3 阻害剤、サイトカイン  
 レセプターアンタゴニスト、アンドロゲンレセプターアンタゴニスト、スフィンゴシン 1  
 リン酸ホスファターゼ 1 刺激物質、スフィンゴシン - 1 - リン酸レセプター - 1 調節因子  
 、スフィンゴシン - 1 - リン酸レセプター - 4 調節因子、スフィンゴシン - 1 - リン酸レ  
 セプター - 5 調節因子、インターロイキン - 1 リガンド阻害剤、O X 4 0 リガンド阻害  
 剤、インターロイキン 1 様レセプター 2 阻害剤、メラニン細胞刺激ホルモンリガンド、C  
 D 4 0 リガンドレセプターアンタゴニスト、オステオポンチンリガンド調節因子、インタ  
 ーロイキン - 1 リガンド調節因子、I - B キナーゼ 阻害剤、5 - - 還元酵素阻害  
 剤、5 - - 還元酵素 - 1 阻害剤 ; 5 - 還元酵素 - 2 阻害剤、ナトリウムチャネル阻害  
 剤、N A C H T L R R P Y D ドメインタンパク質 3 阻害剤、W n t リガンド調節因子、  
 W n t 7 A リガンド、メラノコルチン M C 1 レセプターアゴニスト、m T O R 阻害剤、  
 アクチン重合調節因子、ラミニン - 5 アゴニスト、メタロプロテアーゼ - 2 調節因子、メ  
 タロプロテアーゼ - 9 調節因子、核内因子 B 阻害剤、サイモシン 4 リガンド、サイモ  
 シンレセプターアゴニスト、F G F - 7 リガンド、フォリスタチンアゴニスト、V E G F  
 リガンド、M E K - 1 プロテインキナーゼ阻害剤、R a s 遺伝子阻害剤、5 - 還元酵素  
 阻害剤、1 A アドレノセプターアンタゴニスト、カリクレイン 7 阻害剤、サイトゾルホ  
 スホリパーゼ A 2 阻害剤、伸長因子 2 阻害剤、N A D A D P リボシル転移酵素刺激物質  
 、インターロイキン - 2 リガンド、核内因子 B 阻害剤、I L - 2 2 アンタゴニスト、表  
 皮成長因子レセプターアゴニスト、網膜色素上皮タンパク質刺激物質、A M P 活性化プロ  
 テインキナーゼ刺激物質、I C E 阻害剤、K C N A 電位開口型カリウムチャネル 3 阻害剤  
 、G タンパク質共役胆汁酸レセプター 1 アゴニストまたはカリウムチャネル調節因子であ  
 る。

10

20

30

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は  
 、ベタメタゾン、フシジン酸、G R - M D - 0 2 、デュピルマブ、酢酸ロシプトール、A  
 S - 1 0 1 、シクロスポリン、I M D - 0 3 5 4 、セクキヌマブ、アクティミューン、レ  
 ブリキズマブ、C M P - 0 0 1 、メボリズマブ、ペグカントラチニブ、テゼベルマブ、M  
 M - 3 6 、クリサボロール、A L X - 1 0 1 、ベルチリムマブ、F B - 8 2 5 、A X - 1  
 6 0 2 、B N Z - 1 、アパタセプト、タクロリムス、A N B - 0 2 0 、J T E - 0 5 2 、  
 Z P L - 3 8 9 、ウステキヌマブ、G B R - 8 3 0 、G S K - 3 7 7 2 8 4 7 、A S N -  
 0 0 2 、レメチノスタット、アプレミラスト、チマピプラント、M O R - 1 0 6 、アシバ  
 トレブ ( a s i v a t r e p ) 、ノモリズマブ、フェビピプラント、ドキシサイクリン、  
 M D P K - 6 7 b 、デスロラタジン、トラロキヌマブ、フェキソフェナジン、ピメクロリ  
 ムス、ベポタスチン、ナルフラフィン、V T P - 3 8 5 4 3 、Q - 3 0 1 、リゲリズマブ  
 ( l i g e l i z u m a b ) 、R V T - 2 0 1 、D M T - 2 1 0 、K P I - 1 5 0 、A K  
 P - 1 1 、E - 6 0 0 5 、A M G - 0 1 0 1 、A V X - 0 0 1 、P G - 1 0 2 、Z P L -  
 5 2 1 、M E D I - 9 3 1 4 、A M - 1 0 3 0 、W O L - 0 7 1 0 0 7 、M T - 0 8 1 4  
 、吉草酸ベタメタゾン、S B - 0 1 1 、エピナスチン、タクロリムス、トラニラスト、ト

40

50

ラディピタント、ジファミラスト、LY-3375880、タピナロフ、エトキマブ、クラスコテロン、エトラシモド、ベルメキマブ、KHK-4083、SAR-440340、BI-655130、EDP-1815、EDP-1066、DUR-928、アフアメラノチド、アドリホラント、ジロリユートン(diroleuton)、FOL-005、KY-1005、PUR-0110、BTX-1204、ADSTEM、フィナステリド、BMX-010、BBI-5000、MSB-01、ATI-501、B-244、ASN-008、次亜塩素酸、ジフェニルシクロプロペノン、RG-6149、LY-3454738、SB-414、S1P1アゴニスト、SM-04554、PL-8177、ラパマイシン、ローズベンガルナトリウム、トナバカーゼ(tonabacase)、オミガナン五塩酸塩、デソニド、同種間葉系幹細胞療法、チンベタシン(timbetasin)、ASLAN-004、HSC-660、フルオシノニド、ニクロサミド、アントロキノール、デュタステリド、タムスロシン、UCA-001、ダブゾン、プリラシジン、BPR-277、アナプソス、デュタステリド、デニロイキンジフチトクス、シャンレルゲン(chandlergen)、ARGX-112、PF-06817024、塩酸エピナスチン、IDP-124、ネピデルミン、roseomonas mucosaベースの生物療法、ENERGI-F701、HAT-1、ロタミラスト、HY-209、モメタゾン、メルゲイン、ドキシサイクリン、TS-133、イコムクレト、CRTH2アンタゴニスト、ACH-24、プロピオン酸フルチカゾン、CD-4802、ミノキシジル、フィナステリド、ハロメタゾン、トリコミンもしくはピロメド(viromed)、またはこれらの任意の組み合わせと組み合わせで投与される。

10

20

## 【0112】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、ステロイド、抗生物質および保湿剤(Lakhaniら、Pediatric Dermatology, 2017, 34, 3, 322-325)と組み合わせで投与される。いくつかの実施形態において、1またはそれを超える化合物は、ムピロシンまたはフシジン酸などのグラム陽性抗生物質である。

## 【0113】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、炎症性皮膚疾患を処置するために、ムピロシンおよびフシジン酸などのグラム陽性抗生物質と組み合わせでも使用され得る。したがって、一態様において、本発明は、哺乳動物における炎症性皮膚疾患を処置する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびグラム陽性抗生物質を哺乳動物の皮膚に適用することを含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、グラム陽性抗生物質と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物を提供する。

30

## 【0114】

したがって、別の態様において、本発明は、皮膚炎症性障害の処置において使用するための治療的組み合わせ物であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、皮膚炎症性障害の処置に有用な1またはそれを超える他の治療剤とを含む、治療的組み合わせ物を提供する。二次剤(単数または複数)は、含まれる場合、治療有効量で、すなわち式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と同時投与した場合に治療上有益な効果を生じる任意の量で存在する。

40

## 【0115】

したがって、式(I)の化合物またはその薬学的塩と、皮膚炎症性障害を処置するのに有用な1またはそれを超える他の治療剤とを含む薬学的組成物も提供される。

## 【0116】

さらに、方法の態様において、本発明は、皮膚炎症性障害を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と皮膚炎症性障害を処置するのに有用な1またはそれを超える他の治療剤とを哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

胃腸炎症性疾患

## 【0117】

50

酵素の JAKファミリーを阻害するので、式(I)の化合物は、潰瘍性大腸炎(直腸S状結腸炎、汎大腸炎、潰瘍性直腸炎および左側大腸炎)、クローン病、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、パーチェット病、セリアック病、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎、回腸炎、好酸球性食道炎、移植片対宿主病関連大腸炎および感染性大腸炎を含むがこれらに限定されない様々な胃腸炎症性適応症に対して有用であると予想される。潰瘍性大腸炎(Reimundら、J Clin Immunology, 1996, 16, 144-150)、クローン病(Woywodtら、Eur J Gastroenterology Hepatology, 1999, 11, 267-276)、コラーゲン蓄積大腸炎(Kumawatら、Mol Immunology, 2013, 55, 355-364)、リンパ球性大腸炎(Kumawatら、2013)、好酸球性食道炎(Weinbrand-Goichbergら、Immunol Res, 2013, 56, 249-260)、移植片対宿主病関連大腸炎(Coghillaら、Blood, 2001, 117, 3268-3276)、感染性大腸炎(Stallmachら、Int J Colorectal Dis, 2004, 19, 308-315)、パーチェット病(Zhouら、Autoimmun Rev, 2012, 11, 699-704)、セリアック病(de Nittoら、World J Gastroenterol, 2009, 15, 4609-4614)、免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される大腸炎(例えば、CTLA-4阻害剤によって誘発される大腸炎;(Yanoら、J Translation Med, 2014, 12, 191)、PD-1またはPD-L1阻害剤によって誘発される大腸炎)および回腸炎(Yamamotoら、Dig Liver Dis, 2008, 40, 253-259)は、ある特定の炎症促進性サイトカインのレベルの上昇を特徴とする。多くの炎症促進性サイトカインがJAK活性化を介してシグナルを伝達するので、本出願に記載される化合物は、炎症を軽減し、症候緩和を提供することが可能であり得る。

#### 【0118】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、哺乳動物(例えば、ヒト)における胃腸炎症性疾患を処置する方法であって、薬学的に許容され得るキャリアと式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む薬学的組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0119】

いくつかの実施形態において、本開示は、哺乳動物(例えば、ヒト)における胃腸炎症性疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0120】

本開示はさらに、哺乳動物における潰瘍性大腸炎を処置する方法であって、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または薬学的に許容され得るキャリアと本開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩とを含む薬学的組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0121】

潰瘍性大腸炎を処置するために使用される場合、本開示の化合物は、典型的には、1日に1回の用量でまたは1日に複数回の用量で経口投与されるが、他の形態の投与が使用され得る。用量当たり投与される活性な作用物質の量または1日当たり投与される総量は、処置されるべき症状、選択された投与の経路、投与される実際の化合物およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症候の重度などを含む、関連する状況に照らして、代表的に、医師によって決定されるであろう。

#### 【0122】

潰瘍性大腸炎および他の胃腸炎症性障害の処置に好適な用量は、平均的な70kgのヒトの場合、約5~約300mg/日および約20~約70mg/日の活性な作用物質を含む、約1~約400mg/日の活性な作用物質の範囲であると予想される。

#### 【0123】

10

20

30

40

50

式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、胃腸炎症性障害の処置をもたらすために同じ機構によってまたは異なる機構によって作用する 1 またはそれを超える作用物質と組み合わせて使用され得る。併用療法に有用な作用物質のクラスには、アミノサリチラート、ステロイド、全身性免疫抑制剤、抗 T N F 抗体、抗 V L A - 4 抗体、抗インテグリン 4 7 抗体、抗菌剤および下痢止め薬が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 4 】

式 ( I ) の化合物と組み合わせて使用され得るアミノサリチラートとしては、メサラミン、オサラジンおよびスルファサラジンが挙げられるが、これらに限定されない。ステロイドの例としては、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、ベクロメタゾンおよびフルチカゾンが挙げられるが、これらに限定されない。炎症性障害の処置に有用な全身免疫抑制剤には、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、6 - メルカプトプリンおよびタクロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブおよびセルトリズマブが含まれるがこれらに限定されない抗 T N F 抗体が、併用療法で使用され得る。他の機構によって作用する有用な化合物としては、抗 V L A - 4 抗体、例えばナタリズマブ、抗インテグリン 4 7 抗体、例えばベドリズマブ、抗菌剤、例えばリファキシミン、および下痢止め薬、例えばロペラミドが挙げられる。( M o z a f f a r i ら、E x p e r t O p i n . B i o l . T h e r . 2 0 1 4 , 1 4 , 5 8 3 - 6 0 0 ; D a n e s e , G u t , 2 0 1 2 , 6 1 , 9 1 8 - 9 3 2 ; L a m ら、I m m u n o t h e r a p y , 2 0 1 4 , 6 , 9 6 3 - 9 7 1 ) 。

10

20

【 0 1 2 5 】

したがって、別の態様において、本開示は、胃腸炎症性障害の処置において使用するための治療的組み合わせ物であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、胃腸炎症性障害の処置に有用な 1 またはそれを超える他の治療剤とを含む、治療的組み合わせ物を提供する。例えば、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、アミノサリチラート、ステロイド、全身性免疫抑制剤、抗 T N F 抗体、抗 V L A - 4 抗体、抗インテグリン 4 7 抗体、抗菌剤および下痢止め薬から選択される 1 またはそれを超える作用物質とを含む組み合わせ物を提供する。二次剤 ( 単数または複数 ) は、含まれる場合、治療有効量で、すなわち本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と同時投与した場合に治療上有益な効果を生じる任意の量で存在する。

30

【 0 1 2 6 】

したがって、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、胃腸炎症性障害を処置するのに有用な 1 またはそれを超える他の治療剤とを含む薬学的組成物も提供される。

【 0 1 2 7 】

さらに、方法の態様において、本開示は、胃腸炎症性障害を処置する方法であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と胃腸炎症性障害を処置するのに有用な 1 またはそれを超える他の治療剤とを哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

呼吸器疾患

40

【 0 1 2 8 】

J A K - S T A T 経路を通じてシグナル伝達するサイトカイン、特に、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 9、I L - 1 1、I L - 1 3、I L - 2 3、I L - 3 1、I L - 2 7、胸腺間質リンホポエチン ( T S L P )、インターフェロン - ( I F N )、および顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F ) は、喘息性炎症および他の炎症性呼吸器疾患にも関与している。上記のように、式 ( I ) の化合物は、ヤヌスキナーゼの強力な阻害剤であることが示されており、細胞アッセイにおいて I L - 1 3 炎症促進性サイトカインの強力な阻害を実証した。

【 0 1 2 9 】

喘息の前臨床モデルにおいて、J A K 阻害剤の抗炎症活性が確実に実証されている ( M

50

alaviyaら、Int Immunopharmacol, 2010, 10, 829, - 836; Matsunagaら、Biochem and Biophys Res Commun, 2011, 404, 261 - 267; Kudlaczら、Eur J Pharmacol, 2008, 582, 154 - 161)。したがって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、喘息などの炎症性呼吸器障害の処置に有用であり得る。肺の炎症および線維症は、喘息に加えて他の呼吸器疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、嚢胞性線維症(CF)、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症が含まれる)、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、および閉塞性細気管支炎に特徴的である。したがって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症が含まれる)、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、閉塞性細気管支炎、慢性移植肺機能不全(CLAD)、肺移植片拒絶およびサルコイドーシスの処置に有用であり得る。

10

## 【0130】

したがって、一態様において、本開示は、哺乳動物(例えば、ヒト)における呼吸器疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

## 【0131】

一態様において、呼吸器疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺臓炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、嚢胞性線維症(CF)、肺臓炎、間質性肺疾患(特発性肺線維症を含む)、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、気管支炎、気腫、閉塞性細気管支炎、アレルギー性鼻炎またはサルコイドーシスである。別の態様において、呼吸器疾患は、喘息または慢性閉塞性肺疾患である。

20

## 【0132】

1つのさらなる態様において、呼吸器疾患は、肺感染症、蠕虫感染症、肺動脈高血圧症、サルコイドーシス、リンパ管平滑筋腫、気管支拡張、または浸潤性肺疾患である。さらに別の態様において、呼吸器疾患は、薬剤誘起性肺臓炎、真菌誘起性肺臓炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、過敏性肺臓炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、特発性急性好酸球性肺炎、特発性慢性好酸球性肺炎、好酸球増加症候群、レフラー症候群、閉塞性細気管支炎性器質化肺炎、または免疫チェックポイント阻害剤誘起性肺臓炎である。

## 【0133】

本開示は、呼吸器疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を哺乳動物に投与することを含む、方法をさらに提供する。

30

## 【0134】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、呼吸器疾患に有用な1またはそれを超える化合物と組み合わせて使用され得る。

眼疾患

## 【0135】

多数の眼疾患が、JAK-STAT経路に依存する炎症促進性サイトカインの上昇に関連することが示されている。

40

## 【0136】

したがって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼乾燥症、加齢性黄斑変性およびアトピー性角結膜炎を含むがこれらに限定されないいくつかの眼疾患の処置に有用であり得る。

## 【0137】

特に、ブドウ膜炎(Horai and Caspi, J Interferon Cytokine Res, 2011, 31, 733 - 744)、糖尿病性網膜症(Abco uwer, J Clin Cell Immunol, 2013, Suppl 1, 1 - 12)、糖尿病性黄斑浮腫(Sohnら、American Journal of Opt hamology, 2011, 152, 686 - 694)、眼乾燥症(Stevens o

50

nら、Arch Ophthalmol, 2012, 130, 90-100)、網膜静脈閉塞(Shchukor, Indian Journal of Ophthalmology, 2015, 63(12), 905-911)および加齢性黄斑変性(Knickelbein, Int Ophthalmol Clin, 2015, 55(3), 63-78)は、JAK-STAT経路を介してシグナル伝達する一定の炎症促進性サイトカインの上昇を特徴とする。したがって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、関連する眼炎症を軽減し、疾患進行を逆転させ、または症候緩和を提供することが可能であり得る。

【0138】

したがって、一態様において、本開示は、哺乳動物における眼疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩と薬学的キャリアとを含む薬学的組成物を前記哺乳動物の眼に投与することを含む、方法を提供する。一態様において、眼疾患は、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、眼乾燥症、加齢性黄斑変性、またはアトピー性角結膜炎である。一態様において、本方法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を硝子体内注射によって投与することを含む。

10

【0139】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、眼疾患に有用な1またはそれを超える化合物と組み合わせて使用され得る。

その他の疾患

20

【0140】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、他の炎症性疾患、自己免疫疾患またはがんなどの他の疾患を処置するのに有用であり得る。

【0141】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、口腔、口腔粘膜炎および再発性アフタ性口内炎を処置するのに有用であり得る。

【0142】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、移植片拒絶、眼球乾燥、乾癬性関節炎、糖尿病、インスリン依存性糖尿病、運動ニューロン疾患、骨髄異形成症候群、疼痛、筋肉減少、悪液質、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス、白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、強直性脊椎炎、骨髄線維症、B細胞リンパ腫、肝細胞癌腫瘍、ホジキン病、乳がん、多発性骨髄腫、黒色腫、扁平上皮癌腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、卵巣明細胞癌腫、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、真性赤血球増加症、シェーグレン症候群、軟部組織肉腫、肉腫、脾腫、T細胞リンパ腫および重症型サラセミアのうちの1またはそれより多くを処置するのに有用であり得る。

30

【0143】

本開示は、哺乳動物においてこれらの疾患を処置する方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩と薬学的キャリアとを含む薬学的組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0144】

前の段落では、併用療法で使用される場合には、作用物質は、上に開示されるように単一の薬学的組成物中に製剤化されてもよく、または作用物質は、同時にもしくは別々の時間に、同一のもしくは異なる投与経路によって投与される別個の組成物で提供されてもよい。別々に投与される場合、作用物質は、所望の治療効果を提供するように時間的に十分に近接して投与される。このような組成物は、別々に包装することができ、またはキットとして一緒に包装され得る。キット中の2またはそれを超える治療剤は、同一の投与経路または異なる投与経路によって投与され得る。

【実施例】

50

## 【 0 1 4 5 】

以下の合成および生物学の実施例は、本発明を例証するために提供されるのであって、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。下記の実施例では、以下の省略形は、別段示されない限り、以下の意味を有する。下記に定義されない省略形は、それらの一般に認められている意味を有する。

A C N = アセトニトリル

B n = ベンジル

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

d = 日

D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エチルアルコール

h = 時間

H A T U = 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ァート

I P A = イソプロピルアルコール

M e O H = メタノール

m i n = 分

N M P = N - メチルピロリドン

R T = 室温

T E A = トリエチルアミン

T H F = テトラヒドロフラン

T F A = トリフルオロ酢酸

## 【 0 1 4 6 】

試薬および溶媒は、商業的供給業者 ( A l d r i c h , F l u k a , S i g m a など ) から購入し、さらに精製せずに使用した。反応混合物の進行は、薄層クロマトグラフィー ( T L C ) 、分析用高速液体クロマトグラフィー ( a n a l . H P L C ) および / または質量分析法によってモニターした。反応混合物は、各反応において具体的に記載されるようにワークアップした。通常、反応混合物は、抽出ならびに温度および溶媒依存性の結晶化および沈殿などの他の精製方法によって精製した。さらに、反応混合物は、代表的には C 1 8 または B D S カラムパッキングおよび従来の溶離剤を用いる、カラムクロマトグラフィーまたは分取 H P L C によって慣用のように精製した。反応生成物の特徴付けは、質量分析および <sup>1</sup> H - N M R 分光法によって慣用のように行った。N M R 分析のために、重水素化された溶媒 ( C D <sub>3</sub> O D , C D C l <sub>3</sub> または d <sub>6</sub> - D M S O など ) 中に試料を溶解し、<sup>1</sup> H - N M R スペクトルを取得した。

調製 1 : ベンジル t e r t - ブチル ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) ( メチル ) カルバマート ( I 1 )

10

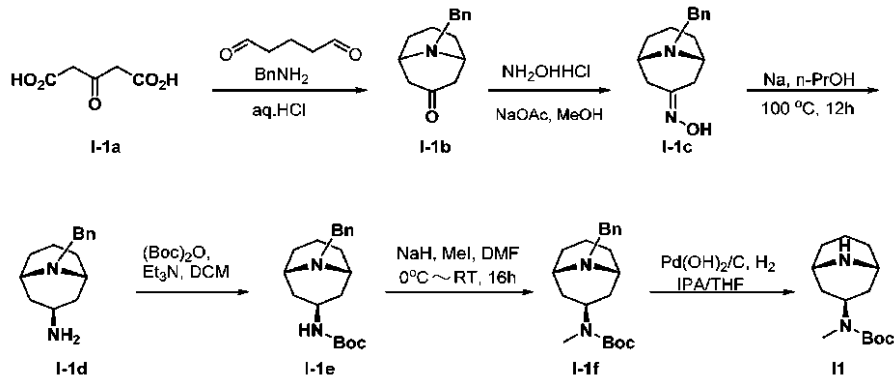
20

30

40

50

## 【化 2 2】



工程 1 : 9 - ベンジル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - オン ( I - 1 b ) の調製

## 【 0 1 4 7 】

ジオキサン / H<sub>2</sub>O ( 1 : 6 の比、 2 4 0 0 m L ) 中の I - 1 a ( 1 0 0 g、 6 8 3 m m o l ) およびグルタルアルデヒド ( 4 1 0 m L、 1 . 0 2 m o l ) の氷冷溶液に、 B n N H<sub>2</sub> ( 7 3 . 1 1 g、 6 8 2 . 6 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を 0 に冷却し、濃 H C l ( p H 約 2 . 0 ) で酸性化した。反応混合物を 6 0 で 1 時間攪拌した後、 0 に冷却し、 p H が約 1 0 になるまで 1 2 N N a O H 水溶液で塩基性とした。得られた溶液を E t O A c ( 3 × 1 0 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン溶液 ( 3 × 5 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、溶離剤であるヘキサン中 2 0 % の E t O A c を使用するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) でのカラムクロマトグラフィーによってこれを精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体 I - 1 b として得た ( 9 0 g、 5 8 % )。

工程 2 : ( 1 R , 5 S , Z ) - 9 - ベンジル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - オンオキシム ( I - 1 c ) の調製

## 【 0 1 4 8 】

M e O H ( 2 . 0 L ) 中の I - 1 b ( 9 0 . 0 g、 3 9 3 m m o l ) の氷冷溶液に、 C H<sub>3</sub> C O O N a ( 9 0 . 1 2 g、 1 0 9 9 m m o l ) を添加した後、 N H<sub>2</sub> O H · H C l ( 1 0 3 . 6 6 g、 1 4 9 1 . 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を T L C によってモニターした。反応が完了したら、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 水溶液中に溶解した。得られた溶液を D C M ( 3 × 5 0 0 m L ) で抽出した。有機層を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを n - ペンタンを用いてトリチュレートすると、オフホワイトの固体 I - 1 c ( 8 3 g、 9 3 % ) として所望の生成物が得られた。 L C - M S : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 4 5 . 0 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 4 5 . 1 7 )。

工程 3 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ベンジル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( I - 1 d ) の調製

## 【 0 1 4 9 】

n - プロパノール ( 8 0 0 m L ) 中の化合物 I - 1 c ( 1 5 . 0 g、 6 1 . 4 m m o l ) の攪拌溶液に、 N a 金属 ( 5 6 . 7 2 g、 2 4 5 6 m m o l ) を室温で 1 時間にわたって添加した。反応混合物を還流下で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を室温に冷却し、氷冷水中に注ぎ、 E t O A c ( 3 × 5 0 0 m L ) で抽出した。有機層を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物をゴム状液体として得た。ヘキサンを添加し、不溶性残渣を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮して、暗褐色残渣を得て、酸 - 塩基後処理を用いてこれをさらに精製して、褐色液体として I - 1 d を得た ( 6 . 5 g、 4 6 % )。 L C - M S : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 3 1 . 2 9 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 3 1 . 1 9 )。

10

20

30

40

50

工程4: tert-ブチル((1R, 3s, 5S)-9-ベンジル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)カルバマート(I-1e)の調製

【0150】

DCM(50mL)中の化合物I-1d(5.00g, 21.7mmol)の氷冷溶液に、Et<sub>3</sub>N(3.30mL, 23.9mmol)を添加した。反応混合物を氷上で30分間攪拌した。(Boc)<sub>2</sub>O(5.00mL, 23.9mmol)を滴下により添加した。混合物を室温まで加温し、さらに16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ペンタンで処理し、濾過して、オフホワイトの固体としてI-1eを得た(5.0g, 74%)。

工程5: tert-ブチル((1R, 3s, 5S)-9-ベンジル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)(メチル)カルバマート(I-1f)の調製

【0151】

DMF(50mL)中の化合物I-1e(5.00g, 15.2mmol)の氷冷溶液に、NaH(60%の鉱油分散物、1.80g, 45.4mmol)を分割して添加し、その後CH<sub>3</sub>I(1.90mL, 30.4mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をLCMSによってモニターした。反応が完了したら、混合物を0℃に冷却し、氷冷水でクエンチし、EtOAc(3×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物をオフホワイトの固体I-1f(4.0g, 76%)として得、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 345.34(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 345.25)。

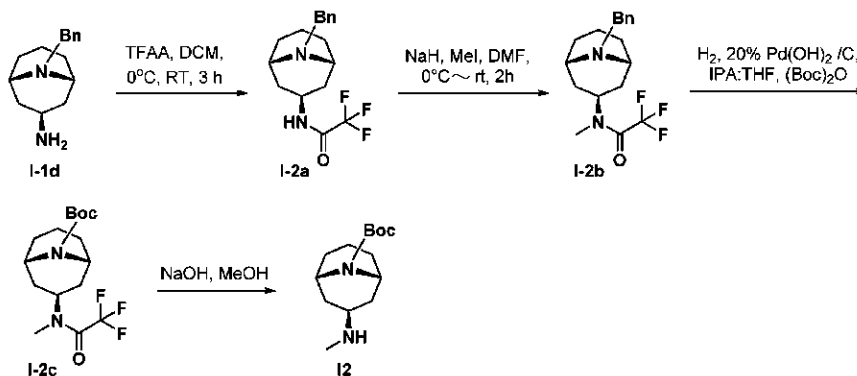
工程6: ベンジルtert-ブチル((1R, 3s, 5S)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)(メチル)カルバマート(I-1)の調製

【0152】

IPA/THF(1:1の比、10mL)中の化合物I-1f(5.0g, 14.51mmol)の攪拌溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub>/C(0.4g)を室温で添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした。反応が完了したら、セライトパッドを通して混合物を濾過し、IPA/THFの1:1溶液で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色液体I-1として得た(3.69g, 定量的)。<sup>1</sup>HNMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 4.86 (br s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.40 (s, 9H)。

調製2: tert-ブチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(I-2)

【化23】



工程1: N-((1R, 3s, 5S)-9-ベンジル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(I-2a)の調製

【0153】

DCM(500mL)中の化合物I-1d(50.0g, 217mmol)の氷冷溶液に、TFAA(36.96mL, 26.46mmol)を滴下により添加した。反応混合

物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、反応混合物を氷冷水でクエンチし、DCM(3×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液(3×250mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I-2a(51g、72%)を得、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 327.28(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 327.17)。

工程2: N-(1R, 3s, 5S)-9-ベンジル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド(I-2b)の調製

【0154】

DMF(300mL)中のNaH(60%の鉱油分散物、9.2g、230mmol)の氷冷溶液に、DMF(200mL)中のI-2a(50.0g、153mmol)の溶液を滴下により添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。MeI(11.45mL、183.84mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行をLCMSによってモニターした。反応が完了したら、混合物を0℃に冷却し、氷冷水でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が褐色液体I-2b(43g、82%)として得られ、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 341.28(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 341.18)。

工程3: tert-ブチル(1R, 3s, 5S)-3-(2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(I-2c)の調製

【0155】

IPA/THF(1:1の比、400mL)の混合物中の化合物I-2b(40.0g、117.5mmol)の攪拌溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O(32.36mL、141.0mmol)を添加し、その後Pd(OH)<sub>2</sub>/C(40g、w/w)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした。反応が完了したら、セライト床で混合物を濾過し、IPA/THFの溶液(1:1の比、50mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これを溶離剤であるヘキサン中15%のEtOAcを使用するカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(100~200M)]によって精製して、所望の化合物I-2cを褐色液体として得た(35g、85%)。

工程4: tert-ブチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(I2)の調製

【0156】

MeOH(500mL)中の化合物I-2c(32.0g、91.3mmol)の氷冷溶液に、3N NaOH水溶液(10.96g、274mmol、921mLのH<sub>2</sub>O中に溶解)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮した。残存した残渣を氷冷水中に溶解し、EtOAc(3×250mL)で抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を粘性液体I2(24g、定量的)として得て、これを精製せずに次の工程で使用した。<sup>1</sup>HNMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 4.15-4.13 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.23 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91-1.51 (m, 8H), 1.47-1.39 (m, 9H), 1.28-1.14 (m, 2H)。

調製3: 1-(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)プロパン-1-オン(I3)

10

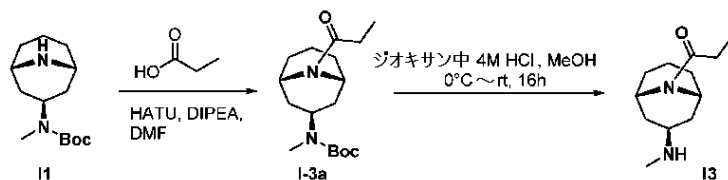
20

30

40

50

## 【化24】



工程1：tert-ブチルメチル((1R,3S,5S)-9-プロピオニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)カルバマート(I-3a)の調製

## 【0157】

DMF(50mL)中のプロピオン酸(3.61mL、35.4mmol)の氷冷溶液に、DIPEA(12.6mL、70.8mmol)を添加した後、HATU(8.97g、23.6mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、I1(6.00g、23.6mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を水で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I-3a(5.8g、73%)を得、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=311.29(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=311.23)。

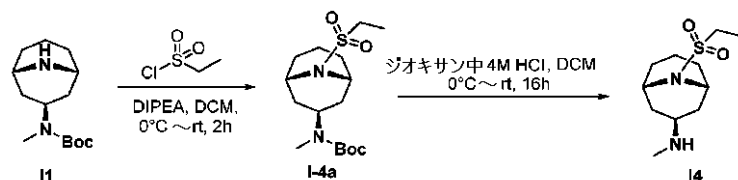
工程2：1-((1R,3S,5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)プロパン-1-オン(I3)の調製

## 【0158】

MeOH(53mL)中の化合物I-3a(5.30g、15.8mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中の4M HClの溶液(53mL)を0で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水(100mL)で希釈し、NH<sub>4</sub>OH水溶液で、pH約10まで塩基性とした。得られた溶液をEtOAc(3×250mL)で抽出し、有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I3(3.80g、定量的)を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=211.28(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=211.18)。

調製4：(1R,3S,5S)-9-(エチルスルホニル)-N-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン(I4)

## 【化25】



工程1：tert-ブチル((1R,3S,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)(メチル)カルバマート(I-4a)の調製

## 【0159】

I1(2.00g、7.86mmol)DCM(20mL)の氷冷溶液に、DIPEA(4.10mL、23.5mmol)を添加した後、プロピルスルホニルクロリド(1.5g、11.8mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を氷冷水でクエンチし、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液(3×250mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I-4a(2.0g、82%)を得、これを精製せずに次の工程で使用した。

工程2：(1R,3S,5S)-9-(エチルスルホニル)-N-メチル-9-アザビ

## シクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン(I4)の調製

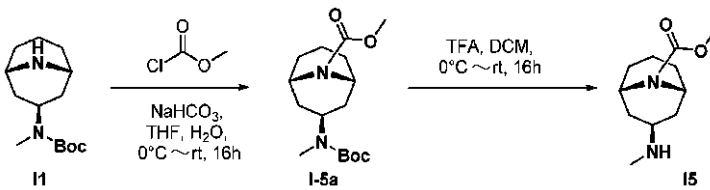
【0160】

DCM(20mL)中の化合物I-4a(2.00g、5.77mmol)の氷冷攪拌溶液に、ジオキサン中の4MHClの溶液(20mL)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水(50mL)で希釈し、NH<sub>4</sub>OH水溶液で、pH約10まで塩基性とした。得られた溶液をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I4(1.4g、定量的)を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。<sup>1</sup>HNMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 3.91 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2, 3H).

10

調製5:メチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(I5)

【化26】



20

工程1:メチル(1R, 3s, 5S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(I-5a)の調製

【0161】

THF(10mL)中の化合物I1(1.5g、5.9mmol)の攪拌溶液に、H<sub>2</sub>O(10mL)中のNaHCO<sub>3</sub>(0.594g、7.08mmol)の溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で10分間攪拌し、クロロギ酸メチル(0.70mL、8.9mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を水で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I-5a(1.3g、70%)を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

30

工程2:メチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(I5)の調製

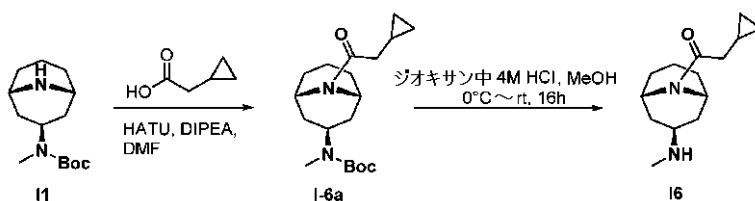
【0162】

DCM(20mL)中の化合物I-5a(1.2g、5.8mmol)の攪拌溶液に、TFA(1mL)を0で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して、I5(0.82g、定量的)を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。<sup>1</sup>HNMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 4.20-4.16 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.23 (d, J = 8Hz, 3H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H).

40

調製6:2-シクロプロピル-1-((1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)エタン-1-オン(I6)

【化27】



50

工程 1 : tert - ブチル ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( 2 - シクロプロピルアセチル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) ( メチル ) カルバマート ( I - 6 a ) の調製

【 0 1 6 3 】

DMF ( 5 0 m L ) 中のシクロプロピル酢酸 ( 3 . 6 1 m L , 3 5 . 4 m m o l ) の氷冷溶液に、DIPEA ( 1 2 . 6 m L , 7 0 . 8 m m o l ) を添加した後、HATU ( 8 . 9 7 g , 2 3 . 9 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。I 1 ( 6 . 0 g , 2 3 . 6 m m o l ) を添加し、混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 2 5 0 m L ) で抽出した。有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I - 6 a ( 5 . 8 g , 7 3 % ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

10

工程 2 : 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( I 6 ) の調製

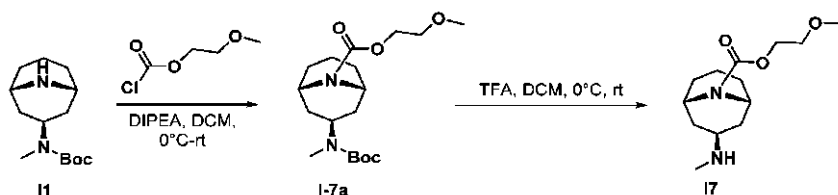
【 0 1 6 4 】

MeOH ( 5 3 m L ) 中の化合物 I - 6 a ( 5 . 3 0 g , 1 5 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl ( 5 3 m L ) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、NH<sub>4</sub>OH 水溶液で、pH 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を EtOAc ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I 6 ( 3 . 8 g 、定量的 ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。LC - MS : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 3 7 . 3 4 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 3 7 . 2 0 ) 。

20

調製 7 : 2 - メトキシエチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( I 7 )

【 化 2 8 】



30

工程 1 : 2 - メトキシエチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( I - 7 a )

【 0 1 6 5 】

DCM ( 3 0 m L ) 中の I 1 ( 3 . 0 0 g , 1 1 . 8 m m o l ) の氷冷溶液に、DIPEA ( 4 . 1 1 m L , 2 3 . 6 m m o l ) を添加した後、クロロギ酸メトキシエチル ( 1 . 9 5 g , 1 4 . 2 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を氷冷水でクエンチし、DCM ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液 ( 3 × 2 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I - 7 a ( 2 . 8 0 g ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

40

工程 2 : 2 - メトキシエチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( I 7 )

【 0 1 6 6 】

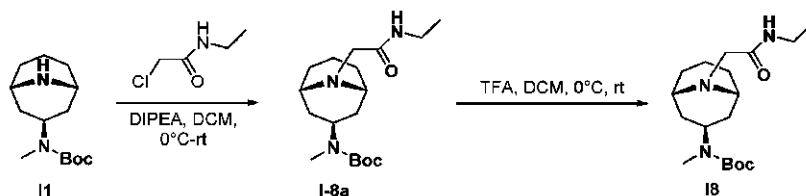
DCM ( 2 0 m L ) 中の化合物 I - 7 a ( 1 . 7 0 g , 4 . 7 7 m m o l ) の氷冷攪拌溶液に、TFA ( 2 0 m L ) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水 ( 5 0 m L ) で希釈し、NH<sub>4</sub>OH 水溶液で、pH 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を E

50

t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I 7 ( 1 . 6 0 g ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。<sup>1</sup>H N M R : 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 4.19 (s, 2H), 4.10 (t, J = 4.54 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.94-1.91(m, 2H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.69-1.52(m, 6H), 1.30-1.23(m, 2H).

調製 8 : N - エチル - 2 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) アセトアミド ( I 8 )

【化 2 9】



10

工程 1 : tert - ブチル ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 9 - ( 2 - ( エチルアミノ ) - 2 - オキシエチル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) ( メチル ) カルバマート ( I - 8 a )

【 0 1 6 7】

I 1 ( 3 . 0 0 g , 1 1 . 8 m m o l ) D C M ( 3 0 m L ) の氷冷溶液に、D I P E A ( 3 . 0 0 m L , 2 3 . 6 m m o l ) を添加した後、エチルクロロアセトアミド ( 1 . 5 0 g , 1 2 . 3 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を氷冷水でクエンチし、D C M ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液 ( 3 × 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I - 8 a ( 2 . 1 g ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

20

工程 2 : N - エチル - 2 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) アセトアミド ( I 8 )

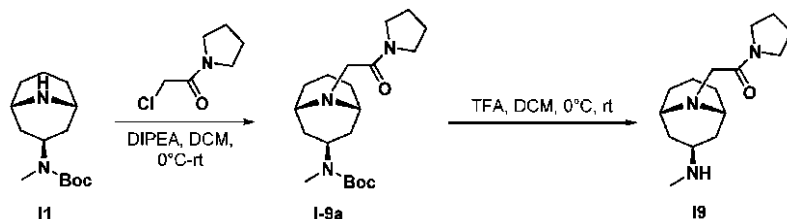
【 0 1 6 8】

D C M ( 1 0 m L ) 中の化合物 I - 8 a ( 2 . 0 g , 5 . 9 m m o l ) の氷冷溶液に、T F A ( 5 m L ) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水 ( 5 0 m L ) で希釈し、N H <sub>4</sub> O H 水溶液で、p H 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を E t O A c ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I 8 ( 1 . 6 0 g ) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

30

調製 9 : 2 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) - 1 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン ( I 9 )

【化 3 0】



40

工程 1 : tert - ブチルメチル ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 9 - ( 2 - オキシ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) カルバマート ( I - 9 a )

【 0 1 6 9】

D C M ( 5 0 m L ) 中の I 1 ( 5 . 0 0 g , 1 9 . 6 m m o l ) の氷冷溶液に、D I P E A ( 6 . 9 0 m L , 3 9 . 9 m m o l ) を添加した後、ピロリルクロロアセトアミド (

50

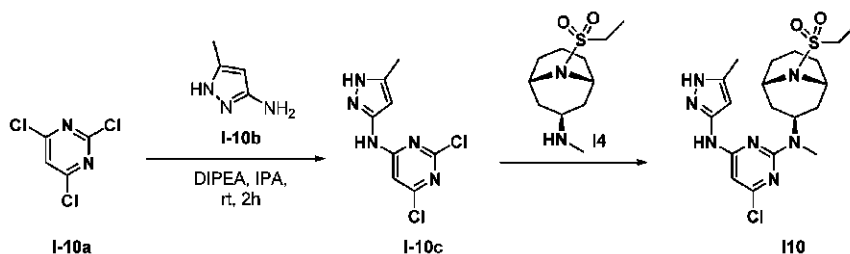
4.30 g、29.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を氷冷水でクエンチし、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液 (3 × 250 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I-9a (5.10 g) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。

工程2: 2-(1R, 3s, 5S)-3-(メチルアミノ)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン (I9) 【0170】

DCM (50 mL) 中の化合物 I-9a (5.00 g、14.3 mmol) の氷冷攪拌溶液に、TFA (30 mL) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水 (100 mL) で希釈し、NH<sub>4</sub>OH 水溶液で、pH 約 10 まで塩基性とした。得られた溶液を EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、I9 (1.60 g) を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 266.36 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 266.22)。

調製10: 6-クロロ-N2-(1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン (I10)

【化31】



工程1: 2,6-ジクロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン (I-10c)

【0171】

室温のIPA (200 mL) 中の I-10a (20.0 g、109.28 mmol) の攪拌溶液に、I-10b (10.60 g、109.3 mmol) を添加した後、DIPEA (39.16 mL、303.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したら (TLC によってモニター)、混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、固体沈殿物を得た。沈殿物を濾過によって除去し、n-ペンタンで洗浄して、I-10c を白色固体として得た (19.0 g、52%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 243.97、245.96、247.92 (計算値 m/z [M(<sup>35</sup>Cl、<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup> = 244.02、m/z [M(<sup>35</sup>Cl、<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup> = 246.01、m/z [M(<sup>37</sup>Cl、<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup> = 248.01); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.23 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

工程2: 6-クロロ-N2-(1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン (I10)

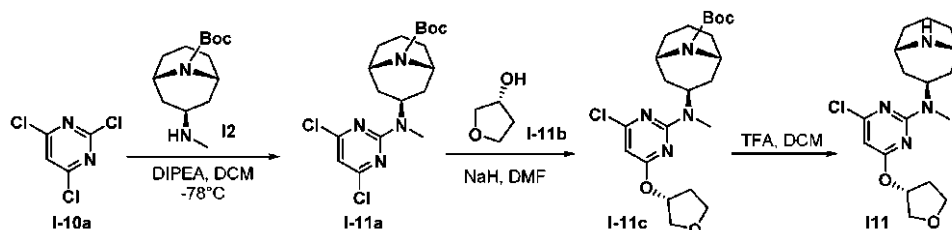
【0172】

IPA (5 mL) 中の I-10c (250 mg、1.02 mmol) の攪拌溶液に、I4 (278 mg、1.13 mmol) および Zn(OAc)<sub>2</sub> (207 mg、1.13 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 90 °C で16時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを分取 RP-HP

LCによって精製して、I 10をオフホワイトの固体として得た(90 mg、20%)。LC-MS:  $m/z$   $[M+H]^+ = 454.21, 456.19$  (計算値  $m/z$   $[M(^{35}Cl)+H]^+ = 454.18, m/z$   $[M(^{37}Cl)+H]^+ = 456.18$ );  $^1H$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$  11.98 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.13 (q,  $J = 7.24$  Hz, 14.53 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 5H), 1.22 (t,  $J = 7.2$ , 3H)。

調製 11: (1R, 3s, 5S)-N-(4-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン (I 11)

【化32】



工程 1: tert-ブチル(1R, 3s, 5S)-3-((4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート (I-11a)

【0173】

DCM (50 mL) 中の、化合物 I 2 (5.00 g、27.3 mmol) および DIPEA (4.84 mL、27.3 mmol) の攪拌溶液に、DCM (20 mL) 中の 2,4,6-トリクロロピリミジン I-10a (6.93 g、27.26 mmol) の溶液を -78 で添加した。混合物を -78 で 2 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を DCM (500 mL) で希釈し、得られた溶液を冷水 (250 mL) およびブライン溶液 (250 mL) で洗浄した。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル (100~200 M) および溶離剤であるヘキサン中 30% の EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体 I-11a として得た (3.1 g、28%)。LC-MS:  $m/z$   $[M+H]^+ = 401.22, 403.24$  (計算値  $m/z$   $[M(^{35}Cl, ^{35}Cl)+H]^+ = 401.15, m/z$   $[M(^{35}Cl, ^{37}Cl)+H]^+ = 403.15$ )。

工程 2: tert-ブチル tert-ブチル(1R, 3s, 5S)-3-((4-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート (I-11c)

【0174】

THF (30 mL) 中のアルコール I-11b (0.56 g、6.4 mmol) の氷冷溶液に、NaH (0.56 g、12.8 mmol、60% の鉱油分散物) を添加した。混合物を氷上で 1 時間攪拌し、I-11a (1.7 g、4.25 mmol) を分割して添加した。混合物を氷上で 2 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。溶離剤であるヘキサン中 30% の EtOAc を使用するシリカゲル (12 g スナップ) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の生成物 I-11c をオフホワイトの固体として得た (1.3 g、28%)。LC-MS:  $m/z$   $[M+H]^+ = 453.37$  (計算値  $m/z$   $[M(^{35}Cl)+H]^+ = 453.23$ )。

工程 3: (1R, 3s, 5S)-N-(4-クロロ-6-((R)-テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( I 1 1 )

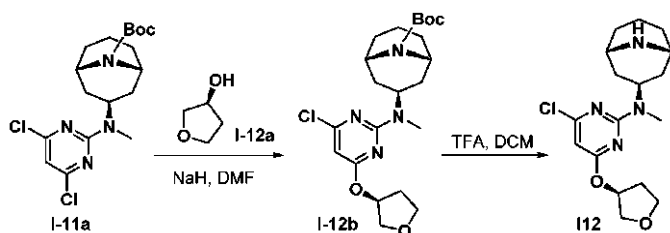
【 0 1 7 5 】

DCM ( 3 0 m L ) 中の化合物 I - 1 1 c ( 1 . 3 g , 3 . 7 m m o l ) の氷冷溶液に、TFA ( 1 5 m L ) を添加した。混合物を氷上で 3 0 分間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水に溶解し、N H <sub>4</sub> O H 水溶液で、p H 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の化合物 I 1 1 をオフホワイトの固体として得た ( 1 . 2 g 、定量的 )。L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 2 9 、 3 5 5 . 2 9 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>3 5</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 1 7 、 m / z [ M ( <sup>3 7</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 3 5 5 . 1 7 ) ; <sup>1</sup> H N M R : 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 8 . 7 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 5 ( s , 1 H ) , 6 . 2 1 ( s , 1 H ) , 5 . 5 8 ( s , 1 H ) , 5 . 5 2 ( s , 1 H ) , 3 . 8 4 - 3 . 8 0 ( m , 3 H ) , 3 . 7 6 ( b r s , 3 H ) , 2 . 9 1 ( s , 3 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 1 9 ( m , 3 H ) , 2 . 0 - 1 . 7 5 ( m , 8 H ) .

10

調製 1 2 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 - クロロ - 6 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( I 1 2 )

【 化 3 3 】



20

工程 1 : t e r t - ブチル t e r t - ブチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシレート ( I - 1 2 b )

【 0 1 7 6 】

T H F ( 3 0 m L ) 中のアルコール 1 2 a ( 0 . 3 3 g , 7 . 4 m m o l ) の氷冷溶液に、N a H ( 0 . 2 8 0 g , 7 . 3 6 m m o l 、 6 0 % の鉱油分散物 ) を添加した。混合物を氷上で 1 時間攪拌し、化合物 I - 1 1 a ( 1 . 7 g , 4 . 2 5 m m o l ) を分割して添加した。混合物を氷上で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。溶離剤であるヘキサン中 3 0 % の E t O A c を使用するシリカゲル ( 1 2 g スナップ ) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物 I - 1 2 b をオフホワイトの固体として得た ( 1 . 1 0 g )。L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 3 . 2 8 、 4 5 5 . 2 6 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>3 5</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 5 3 . 2 3 、 m / z [ M ( <sup>3 7</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 5 5 . 2 2 ) .

30

40

工程 2 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 - クロロ - 6 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( I 1 2 )

【 0 1 7 7 】

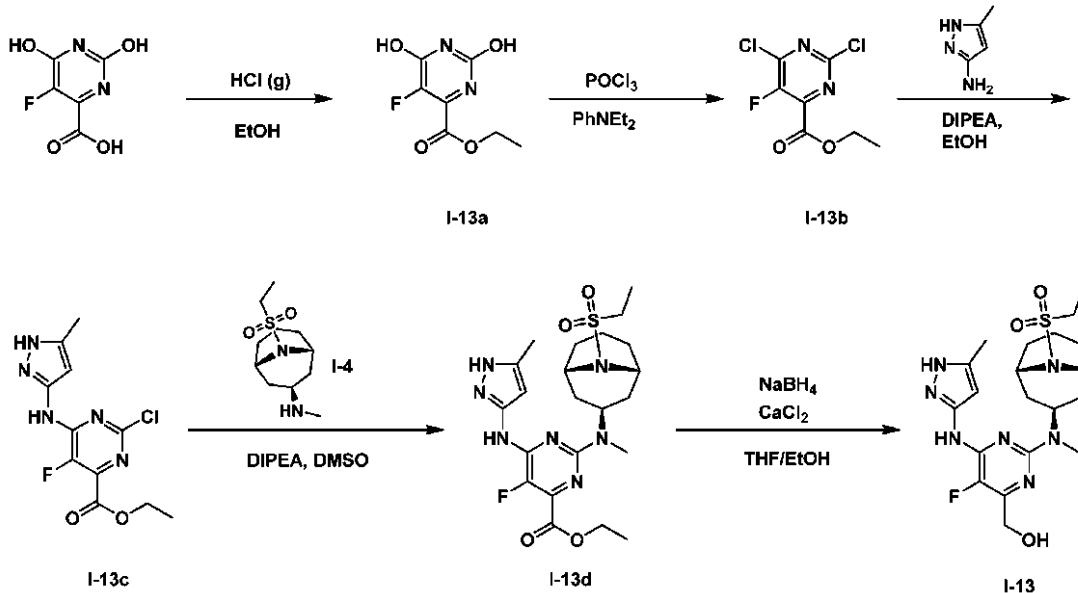
DCM ( 3 0 m L ) 中の化合物 I - 1 2 a ( 1 . 0 g , 2 . 2 m m o l ) の氷冷溶液に、TFA ( 1 5 m L ) を添加した。混合物を氷上で 3 0 分間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水に溶解し、N H <sub>4</sub> O H 水溶液で、p H 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮

50

して、所望の化合物 I 1 2 をオフホワイトの固体として得た ( 1 . 0 g 、粗製 ) 。 LC - MS : m/z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 2 3 、 3 5 5 . 2 1 ( 計算値 m/z [ M ( <sup>3 5</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 1 7 、 m/z [ M ( <sup>3 7</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 3 5 5 . 1 7 ) ; <sup>1</sup>H NMR : 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 8.62-8.53 ( m, 2H ), 6.21 ( s, 1H ), 5.59-5.58 ( br s, 1H ), 5.51 ( br s, 1H ), 3.85-3.82 ( m, 4H ), 3.80-3.76 ( m, 4H ), 2.91 ( s, 3H ), 2.21-2.14 ( m, 4H ), 2.01-1.77 ( m, 5H ) .

調製 1 3 : ( 2 - ( ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 5 - フルオロ - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) メタノール ( I - 1 3 )

【化 3 4】



工程 1

【 0 1 7 8 】

飽和 HCl ( 1 . 4 0 k g 、 3 8 . 4 m o l ) を含むエタノール ( 1 5 . 0 L ) 中の 5 - フルオロ - 2 , 6 - ジヒドロキシピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 1 . 0 0 k g 、 5 . 7 4 m o l 、 1 . 0 当量 ) の溶液を 9 0 ° で 6 0 時間攪拌した。HPLC は、1 つの主ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを収集して、化合物 1 - 1 3 a ( 1 . 0 0 k g 、 収率 8 1 . 8 % 、 純度 9 8 . 8 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR : 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.82 ( br s, 1H ), 10.82 ( br s, 1H ), 4.31 ( q, J = 7.2 Hz, 2H ), 1.27 ( t, J = 6.8 Hz, 3H ) .

工程 2

【 0 1 7 9 】

5 つの反応を並行して行った。POCl<sub>3</sub> ( 1 . 6 8 L ) 中の化合物 1 - 1 3 a ( 5 6 0 g 、 2 . 7 7 m o l 、 1 . 0 当量 ) の溶液に、N, N - ジエチルアニリン ( 2 8 9 g 、 1 . 9 4 m o l 、 0 . 7 当量 ) を添加した。混合物を 1 4 0 ° で 1 2 時間攪拌した。TLC ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 、 生成物 R<sub>f</sub> = 0 . 5 0 ) は、化合物 I - 1 3 a が完全に消費されたことを示した。5 つの反応物を合わせた。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル ( 2 5 . 0 L ) で希釈した。溶液を砕いた氷 ( 2 5 . 0 L ) 中に注いだ。水相を酢酸エチル ( 2 5 . 0 L ) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液 ( 1 0 . 0 L × 2 ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。カラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> 、 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 0 - 5 0 : 1 ) によって残渣を精製して、化合物 I - 1 3 b ( 2 . 0 0 k g ) を褐色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR : 400 MHz CDCl<sub>3</sub> 4.51 ( q, J = 7.2 Hz, 2

10

20

30

40

50

H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

### 工程 3

#### 【0180】

4つの反応を並行して行った。エタノール(2.60 L)中の、化合物 I - 13 b (480 g、2.01 mol、1.0当量)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(224 g、2.31 mol、1.15当量)および DIPEA (519 g、4.02 mol、2.0当量)の混合物を脱気してN<sub>2</sub>でパージすることを3回行い、次いで混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下にて25℃で4時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)は、化合物 I - 13 bが完全に消費されたことを示した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1、生成物R<sub>f</sub>=0.40)は、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。4つの反応物を合わせた。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを収集した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水(38.0 L)でトリチュレートし、濾過した。濾過ケーキ(300 g)をエタノール(600 mL)でトリチュレートし、濾過した。2つの濾過ケーキを合わせて、化合物 I - 13 c (1.50 kg、収率62.2%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.31 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

### 工程 4

#### 【0181】

4つの反応を並行して行った。DMSO(600 mL)中の、化合物 I - 13 c (254 g、848 mmol、1.0当量)、化合物 1 - 4 (300 g、1.06 mol、HCl、1.25当量)および DIPEA (548 g、4.24 mol、5.0当量)の溶液を130℃で16時間攪拌した。TLC(酢酸エチル:石油エーテル=2:1、R<sub>f</sub>=0.30)および LCMSは、出発物質の約9%が残存していることを示した。混合物を25℃に冷却した。4つの反応物を合わせ、氷水(12.0 L)中に注いだ。黄色沈殿物が形成された。固体を濾過により収集して、化合物 I - 13 d (1.50 kg、純度約76%)を黄色固体として得た。(m/z): [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Sの計算値510.22、実測値510.2。

20

#### 【0182】

エタノール(1.10 L)中の化合物 I - 13 d (440 g、656 mmol、純度約76%)の懸濁液を、固体が溶解するまで95℃に加熱した。溶液を25℃に冷却し、12時間攪拌した。HPLCは約96.9%の純度を示した。3つの反応物を合わせた。懸濁液を濾過して濾過ケーキを得て、化合物 I - 13 d (約570 g、純度96.9%)を淡黄色固体として得た。生成物を次の工程に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.12 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.76-1.87 (m, 5H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

### 工程 5

#### 【0183】

5つの反応を並行して行った。テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)(3.25 L)およびエタノール(3.25 L)中の化合物 I - 13 d (130 g、255 mmol、1.0当量)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(77.2 g、2.04 mol、8.0当量)およびCaCl<sub>2</sub>(113 g、1.02 mol、4.0当量)を0℃で分割して添加した。混合物を10℃に加温し、2時間攪拌した。TLC(酢酸エチル:石油エーテル=3:1、生成物R<sub>f</sub>=0.20)は、反応が完了したことを示した。5つの反応物を合わせた。混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液(6.00 L)によってクエンチし、酢酸エチル(15.0 L)で希釈し、0.5時間攪拌した。懸濁液を濾過して濾液を得た。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(5.00 L x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5.00 L)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、I - 13 (500 g、粗製)を淡黄色固体として得た。

40

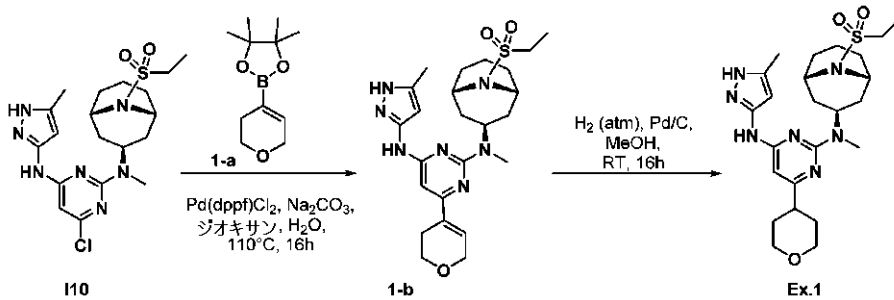
#### 【0184】

50

精製：5つの反応を並行して行った。エタノール（3.00L）中のI-13（100g、210mmol）の懸濁液を、固体が溶解するまで95℃に加熱した。溶液を25℃に冷却し、12時間攪拌すると、多くの沈殿物が形成された。HPLCは100%の純度を示した。5つの反応物を合わせた。固体を濾過によって収集して、合計330gの化合物I-13（純度99.3%）を淡黄色固体として得た。（m/z）：[M+H]<sup>+</sup>C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値468.21、実測値468.3。<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.02 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.82-2.01 (m, 3H), 1.63-1.74 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【実施例1】 N<sup>2</sup>-((1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの調製

【化35】



工程1：6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N2-((1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(1-b)

【0185】

ジオキサン（10mL）および水（3mL）中の、I10（400mg、0.881mmol）およびピナコールボロン酸エステル1-a（370mg、1.76mmol）の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（231mg、2.20mmol）を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（160mg、0.176mmol）を添加した。混合物を110℃で16時間攪拌した。反応が完了したら（TLCによってモニター）、混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、1-b（300mg、粗製）が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

工程2：N2-((1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例1)

【0186】

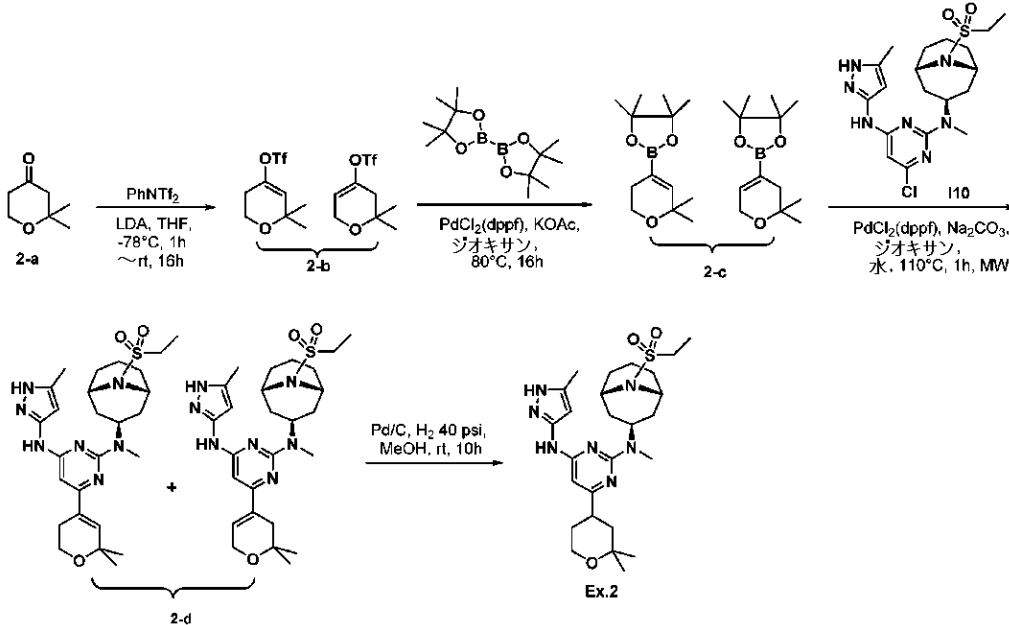
MeOH（10.0mL）中の1-b（300mg、0.598mmol）の溶液にPd/C（300mg）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下にて室温で16時間攪拌した。反応が完了したら（TLCによってモニター）、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH（10mL）で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して粗残渣を得、分取RP-HPLCによってこれを精製して実施例1（65mg、21%）を得た。LC-MS：m/z [M+H]<sup>+</sup> = 504.35（計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 504.28）；<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.33 - 2.13 (

m, 1H), 2.0-1.97 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 10H), 1.22 (t, J = 7.2, 3H).

【 0 1 8 7 】

[ 実施例 2 ] 6 - ( 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

【 化 3 6 】



10

20

工程 1 : 6 , 6 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルトリフルオロオメタンスルホナートおよび 2 , 2 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート ( 2 - b )

【 0 1 8 8 】

- 7 8 の THF ( 2 0 . 0 m L ) 中のケトン 2 - a ( 3 . 0 g 、 8 . 6 m m o l ) の 攪拌溶液に、LDA ( 4 . 6 8 m L 、 9 . 3 7 m m o l ) を添加した。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した後、PhNTf<sub>2</sub> ( 1 . 0 g 、 7 . 8 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を 1 0 % の NaOH 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) を使用し、ヘキサン中 5 % の酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物混合物 2 - b を無色油状物として得た ( 1 . 1 0 g ) 。

30

工程 2 : 2 - ( 6 , 6 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランおよび 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 2 - c )

40

【 0 1 8 9 】

ジオキサン ( 2 0 . 0 m L ) 中の、2 - b ( 1 . 0 g 、 3 . 8 4 m m o l ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( bis ( pinacolato ) diboron ) ( 2 . 4 4 g 、 9 . 6 1 m m o l ) の攪拌懸濁液に、KOAc ( 9 4 2 m g 、 9 . 6 1 m m o l ) を添加した。混合物をアルゴンで 1 5 分間脱気した後、PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) · DCM ( 2 8 1 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) を添加した。得られた反応混合物を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC によってモニター ) 、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、2 - c を分離不可能な混合物として得た ( 1 . 8 0 g 、 粗製 ) 。

50

## 【0190】

工程3：6-(6,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N2-(1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンおよび6-(2,2-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N2-(1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(2-d)

## 【0191】

ジオキサン(15.0mL)および水(3.0mL)中の、中間体I10(600mg、1.3mmol)およびピナコールボロン酸エステル2-c(790mg、3.24mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(344mg、3.24mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(190mg、0.26mmol)を添加した。混合物を110で16時間撹拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル(100~200M)を使用し、ヘキサン中40%の酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物2-dをベージュ色の固体として得た(120mg、純度72%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=530.36(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=530.29)。

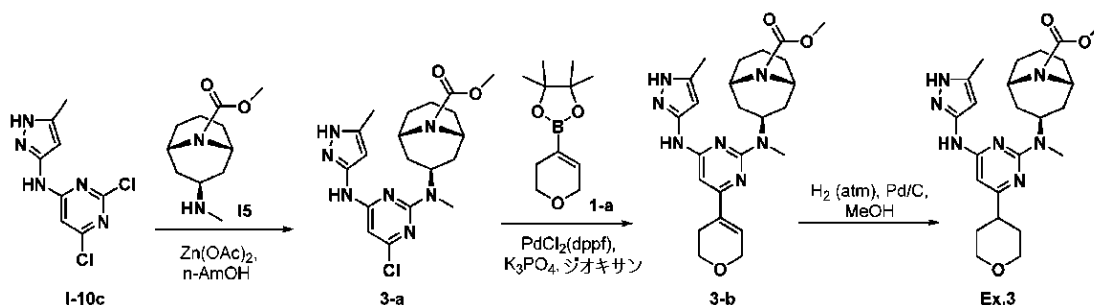
工程4：6-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N2-(1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例2)

## 【0192】

MeOH(10.0mL)中の2-d(110mg、0.20mmol)の溶液にPd/C(110mg)を添加した。得られた反応混合物を水素雰囲気(40psi)下、室温で6時間撹拌した。反応が完了したら(LCMSおよびTLCによってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH(10mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを分取RP-HPLCによって精製して、実施例2をオフホワイトの固体として得た(65mg、67%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=532.51(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=532.31);<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.38(s, 1H), 11.11(s, 1H), 10.92(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.67(br s, 1H), 4.06(s, 2H), 3.71-3.61(m, 4H), 3.16(br d, J=6.8, 2H), 2.96(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.1-1.95(m, 2H), 1.95-1.80(m, 4H), 1.80-1.70(m, 6H), 1.40-1.18(m, 9H)。

[実施例3]メチル(1R,3s,5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラートの調製

## 【化37】



10

20

30

40

50

工程 1：メチル (1 R, 3 s, 5 S) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 3 - a )

【 0 1 9 3 】

n - AmOH ( 1 5 m L ) 中の I - 1 0 c ( 1 . 5 0 g、 6 . 1 5 m m o l ) の攪拌溶液に、 I 5 ( 1 . 4 3 g、 6 . 7 7 m m o l ) および Zn ( O A c ) <sub>2</sub> ( 1 . 4 8 g、 6 . 7 7 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 9 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) および溶離剤である D C M 中 2 % の Me O H を使用するカラムクロマトグラフィーによる精製により、 3 - a をオフホワイトの固体として得た ( 9 0 0 m g、 3 5 % )。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 2 0 . 2 7、 4 2 2 . 2 5 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>3 5</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 2 0 . 1 9、 m / z [ M ( <sup>3 7</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 2 2 . 1 9 )。

10

工程 2：メチル (1 R, 3 s, 5 S) - 3 - ( ( 4 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 3 - b )

【 0 1 9 4 】

ジオキサン ( 1 5 . 0 m L ) および水 ( 3 . 0 m L ) 中の、 3 - a ( 5 0 0 m g、 1 . 1 9 m m o l ) およびボロン酸ピナコールエステル 1 - a ( 5 0 1 m g、 2 . 3 8 m m o l ) の溶液に、 K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 3 7 9 m g、 1 . 7 8 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、 Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 1 7 0 m g、 0 . 2 4 m m o l ) を添加した。反応混合物を 1 1 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター )、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 2 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) および溶離剤であるヘキサン中 6 0 % の酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 3 - b をベージュ色固体として得た ( 3 0 0 m g、 5 4 % )。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 6 8 . 2 9 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 6 8 . 2 7 )。

20

30

工程 3：メチル (1 R, 3 s, 5 S) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 実施例 3 )

【 0 1 9 5 】

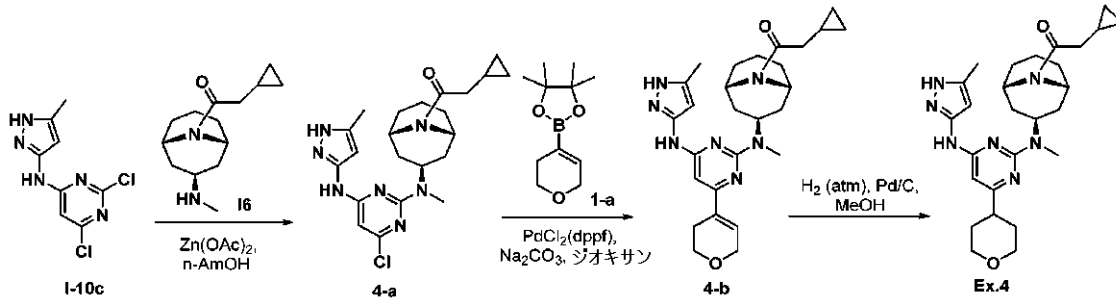
Me O H ( 1 0 . 0 m L ) 中の 3 - b ( 3 0 0 m g、 0 . 6 4 1 m m o l ) の溶液に Pd / C ( 3 0 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 p s i ) 下、室温で 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S および T L C によってモニター )、セライト床を通して混合物を濾過し、Me O H ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 R P - H P L C による精製により、実施例 3 を白色固体として得た ( 1 2 0 m g、 4 0 % )。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 7 0 . 3 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 7 0 . 2 9 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 11.84 ( s, 1H), 9.23 ( s, 1H), 6.28 ( s, 1H), 6.09 ( s, 1H), 5.74 ( s, 1H), 4.31 ( d, J = 12.8 H z, 2H), 3.90 ( d, J = 11.2 H z, 2H), 3.63 ( s, 3H), 3.43 - 3.35 ( m, 2H), 2.84 ( s, 3H), 2.17 ( s, 3H), 1.90 - 1.80 ( m, 2 H), 1.80 - 1.65 ( m, 12H)。

40

[ 実施例 4 ] 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R, 3 s, 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オンの調製

50

【化 3 8】



10

工程 1：1 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) - 2 - シクロプロピルエタン - 1 - オン ( 4 - a )

【 0 1 9 6 】

n - AmOH ( 1 5 mL ) 中のジクロロピリミジン I - 1 0 c ( 1 . 5 0 g 、 6 . 1 5 mmol ) の攪拌溶液に、中間体 I 6 ( 1 . 6 0 g 、 6 . 7 7 mmol ) および Zn ( OAc )<sub>2</sub> ( 1 . 4 8 g 、 6 . 7 7 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を 90 ° で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) および溶離剤である DCM 中 3 % の MeOH を使用するカラムクロマトグラフィーによる精製により、化合物 4 - a をオフホワイトの固体として得た ( 5 0 0 mg 、 1 8 % ) 。 LC - MS : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 4 4 4 . 2 8 、 4 4 6 . 3 0 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>35</sup>C1 ) + H ]<sup>+</sup> = 4 4 4 . 2 3 、 m / z [ M ( <sup>37</sup>C1 ) + H ]<sup>+</sup> = 4 4 6 . 2 3 ) 。

20

工程 2：2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( 4 - b )

【 0 1 9 7 】

ジオキサン ( 1 5 . 0 mL ) および水 ( 3 . 0 mL ) 中の、4 - a ( 5 0 0 mg 、 1 . 1 2 mmol ) およびピナコールボロン酸エステル 1 - a ( 4 7 3 mg 、 2 . 2 5 mmol ) の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 9 8 mg 、 2 . 8 0 mmol ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 1 6 0 mg 、 0 . 2 2 4 mmol ) を添加した。反応混合物を 1 1 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS によってモニター ) 、混合物を水 ( 2 5 0 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 x 2 5 0 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣 ( residue ) を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) を使用し、DCM 中 3 % の MeOH で溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、4 - b をベージュ色固体として得た ( 3 0 0 mg 、 6 3 % の LCMS 純度 ) 。 LC - MS : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 4 9 2 . 3 4 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 4 9 2 . 3 1 ) 。

30

40

工程 3：2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( 実施例 4 )

【 0 1 9 8 】

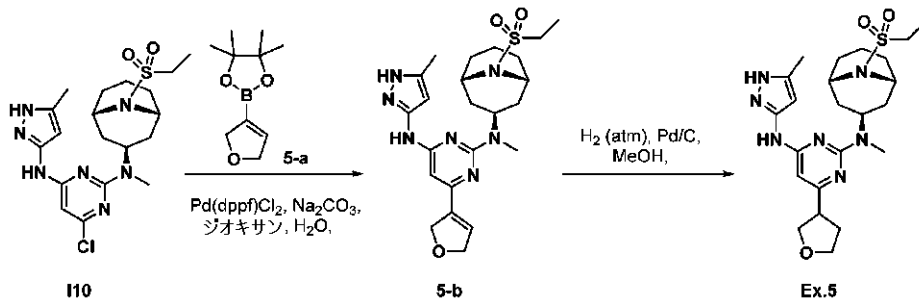
MeOH ( 1 0 . 0 mL ) 中の 4 - b ( 3 0 0 mg 、 0 . 6 1 mmol ) の溶液に Pd / C ( 3 0 0 mg ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 psi ) 下、室温で 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS および TLC によってモニター ) 、セライ

50

ト床を通して混合物を濾過し、MeOH(10mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取RP-HPLCによる精製により、実施例4をオフホワイトの固体として得た(81mg、27%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=494.36(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=494.32);<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.84(s, 1H), 9.23(s, 1H), 6.29(s, 1H), 6.08(s, 1H), 5.78(s, 1H), 4.76(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.91(d, J=11 Hz, 2H), 3.43-3.36(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.27(d, J=6.6 Hz, 2H), 2.18(s, 4H), 1.95-1.60(m, 14H), 0.97(m, 1H), 0.46(d, J=6.7 Hz, 2H), 0.14(d, J=4 Hz, 2H)。

【実施例5】 N<sup>2</sup>-((1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの調製

【化39】



工程1: 6-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-N<sup>2</sup>-((1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(5-b)

【0199】

ジオキサソ(8.0mL)および水(2.0mL)中の、中間体I10(300mg、0.66mmol)およびピナコールボロン酸エステル5-a(259mg、1.32mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(175mg、1.65mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(94mg、0.132mmol)を添加した。反応混合物を110で16時間撹拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、5-b(280mg、粗製)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

工程2: N<sup>2</sup>-((1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例5)

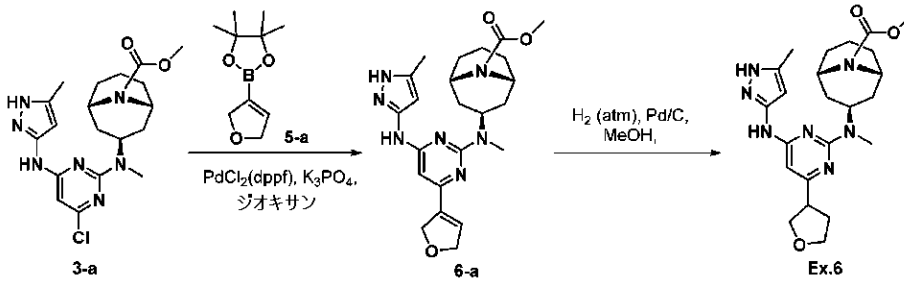
【0200】

MeOH(10.0mL)中のアルケニル中間体5-b(200mg、0.410mmol)の溶液に、Pd/C(200mg)を添加した。得られた混合物を水素雰囲気(40psi)下、室温で6時間撹拌した。反応が完了したら(LCMSおよびTLCによってモニター)、セライトパッドを通して混合物を濾過し、MeOH(10mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取RP-HPLCによる精製により、実施例5をオフホワイトの固体として得た(36mg、18%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=490.35(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=490.26);<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.86(s, 1H), 9.28(s, 1H), 6.30(br s, 1H), 6.25(br s, 1H), 5.77(br s, 1H), 4.04(br s, 2H), 3.98(t, J=7.6, 1H), 3.86-3.75(m, 2H), 3

.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 5H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【実施例6】メチルメチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラートの調製

【化40】



10

工程1：メチルメチル(1R, 3s, 5S)-3-(4-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(6-a)

20

【0201】

ジオキサン(10mL)および水(2.0mL)中の、クロロピリミジン中間体3-a(500mg、1.19mmol)およびピナコールボロン酸エステル5-a(466mg、2.38mmol)の溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(544mg、2.56mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(169mg、0.238mmol)を添加した。マイクロ波照射下110℃で反応混合物を45分間撹拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、6-a(330mg、粗製、60%)が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=454.29(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=454.26)。

30

工程2：メチルメチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(実施例6)

【0202】

MeOH(10.0mL)中の6-a(300mg、0.661mmol)の溶液にPd/C(300mg)を添加した。得られた混合物を水素雰囲気(40psi)下、室温で6時間撹拌した。反応が完了したら(LCMSおよびTLCによってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH(10mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取RP-HPLCによる精製により、実施例6をオフホワイトの固体として得た(30mg、10%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=456.30(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=456.27); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 1.85 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 9H)。

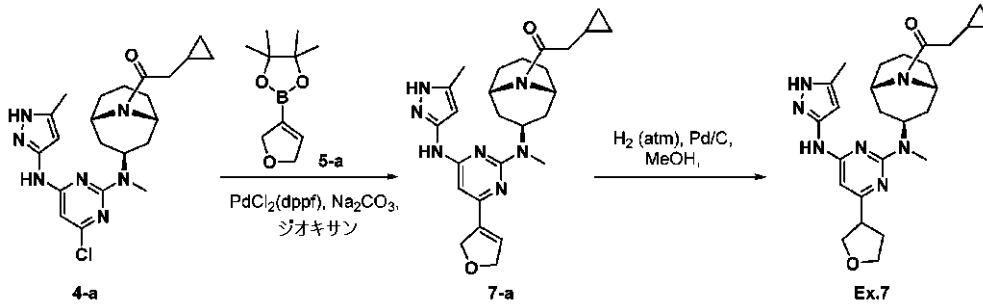
40

【実施例7】2-シクロプロピル-1-(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン

50

- 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン  
- 9 - イル)エタン - 1 - オンの調製

【化 4 1】



10

工程 1 : 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - ( 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( 7 - a )

【 0 2 0 3 】

ジオキサソール ( 1 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の、クロロピリミジン中間体 4 - a ( 5 0 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 5 - a ( 4 4 1 m g 、 2 . 2 5 m m o l ) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 2 9 8 m g 、 2 . 8 0 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  ( 1 6 0 m g 、 0 . 2 2 4 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 1 0 °C で反応混合物を 4 5 分間撹拌した。反応が完了したら ( LCMS によってモニター ) 、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、7 - a ( 3 3 0 m g 、 粗製、4 7 % ) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC - MS :  $m/z$  [  $M + H$  ]  $^+$  = 4 7 8 . 3 4 ( 計算値  $m/z$  [  $M + H$  ]  $^+$  = 4 7 8 . 2 9 ) 。

20

工程 2 : 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( 実施例 7 )

30

【 0 2 0 4 】

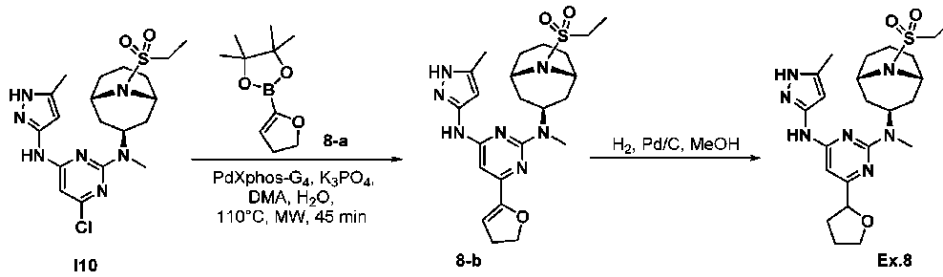
MeOH ( 1 0 . 0 m L ) 中の 7 - a ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 6 1 m m o l ) の溶液に Pd / C ( 3 0 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 p s i ) 下、室温で 6 時間撹拌した。反応が完了したら ( LCMS および TLC によってモニター ) 、セラライト床を通して混合物を濾過し、MeOH ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP - HPLC による精製により、実施例 7 をオフホワイトの固体として得た ( 5 3 m g 、 1 8 % ) 。LC - MS :  $m/z$  [  $M + H$  ]  $^+$  = 4 8 0 . 3 9 ( 計算値  $m/z$  [  $M + H$  ]  $^+$  = 4 8 0 . 3 1 ) ;  $^1\text{H NMR}$ : 400 MHz DMSO- $d_6$  1 1.85 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.74 (brs, 1H), 4.7 6 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.8, 2H), 2.18 (s, 3H ) , 2.15 - 2.09 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 8H) 。

40

【 実施例 8 】  $\text{N}^2$  - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) -  $\text{N}^2$  - メチル -  $\text{N}^4$  - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

50

## 【化 4 2】



工程 1 : 6 - ( 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル ) - N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S )  
- 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N  
2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 -  
ジアミン ( 8 - b )

## 【 0 2 0 5】

DMA ( 8 . 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の、中間体 I 1 0 ( 2 5 0 m g 、 0 .  
5 5 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 8 - a ( 2 7 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l )  
の溶液に、 $K_3PO_4$  ( 3 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) を添加した。得られた混合  
物を窒素で脱気した後、PdXphos - G 4 ( 2 4 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l ) を添加  
した。マイクロ波照射下 1 1 0 で反応混合物を 4 5 分間攪拌した。反応が完了したら (   
LCMS によってモニター )、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 1 0  
0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥さ  
せ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) を使用し  
、DCM 中 2 % の MeOH で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、8  
- b ( 1 6 0 m g 、 6 0 % ) が得られた。LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 8 .  
2 6 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 8 . 2 4 ) 。

工程 2 : N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシク  
ロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラ  
ゾール - 3 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジア  
ミン ( 実施例 8 )

## 【 0 2 0 6】

MeOH ( 1 0 . 0 m L ) 中の 8 - b ( 1 6 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の溶液に Pd  
/ C ( 1 6 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 p s i ) 下、室温で  
6 時間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS および TLC によってモニター )、セラ  
イト床を通して混合物を濾過し、MeOH ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮し  
て、粗残渣を得た。分取 RP - HPLC による精製により、実施例 8 をオフホワイトの固  
体として得た ( 7 1 m g 、 4 4 % ) 。LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 9 0 . 3 9  
( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 9 0 . 2 6 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.  
87 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 6.27 (br s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.54 (t, J = 6.4, 1H), 4.  
03 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 6.8 Hz, 14 Hz, 1H),  
3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H  
) , 2.01-1.98 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 5H), 1.73-1.65 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【 0 2 0 7】

[ 実施例 9 および 1 0 ] N <sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル )  
- 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メ  
チル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル )  
ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンおよび N <sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスル  
ホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N 2 - メチル - N 4 -  
( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 2  
- イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 9 および実施例 1 0 ) の単離

10

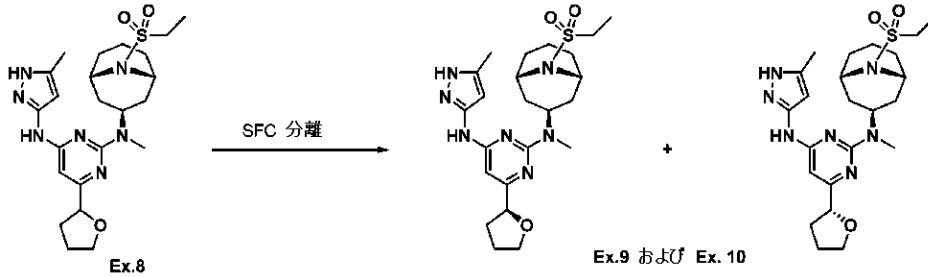
20

30

40

50

## 【化43】



キラルSFC (Chiralcel OJ-H [21×250mm、5mic]、10～30%のMeOH/CO<sub>2</sub>、100mL/分)を用いて実施例9と10を分離した。2バッチでの実施例8 (0.356g、0.73mmol)の分割によって、実施例9 (0.134g、0.27mmol、e.r. > 99:1、収率73%)および実施例10 (0.111g、0.22mmol、e.r. 98:2、収率62%)を得た。

## 【0208】

実施例9: LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.05 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.26); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.75 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 6.27 (app. s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.89 (app. q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.79 (app. q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.69 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); キラルSFC: (Chiralcel OJ-H [4.6×100mm、5mic]、10～50%のMeOH/CO<sub>2</sub>、4.0mL/分、 = 254nm、5μL注入、D = 4.26分)。

## 【0209】

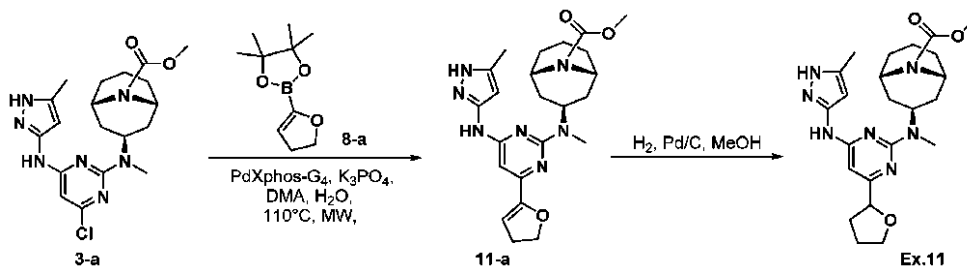
実施例10: LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.00 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.26); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 6.28 (app. s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.89 (app. q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (app. q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.19 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.70 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H); キラルSFC: (Chiralcel OJ-H [4.6×100mm、5mic]、10～50%のMeOH/CO<sub>2</sub>、4.0mL/分、 = 254nm、5μL注入、D = 5.01分)。

## 【0210】

実施例9および実施例10の絶対配置は割り当てられなかった。

[実施例11] メチル(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラートの調製

## 【化44】



工程1: メチル(1R, 3s, 5S)-3-(4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-

10

20

30

40

50

イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 1 1 - a )

【 0 2 1 1 】

DMA ( 1 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の、クロロピリミジン中間体 3 - a ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 8 - a ( 4 1 9 m g 、 2 . 1 4 m m o l ) の溶液に、 $K_3PO_4$  ( 5 4 4 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、PdXphos-G4 ( 1 4 7 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 1 0 で反応混合物を 4 5 分間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS によってモニター)、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 x 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、1 1 - a ( 4 5 0 m g 、 粗製 ) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC-MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 4 . 2 7 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 4 . 2 6 ) 。

10

工程 2 : メチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 実施例 1 1 )

【 0 2 1 2 】

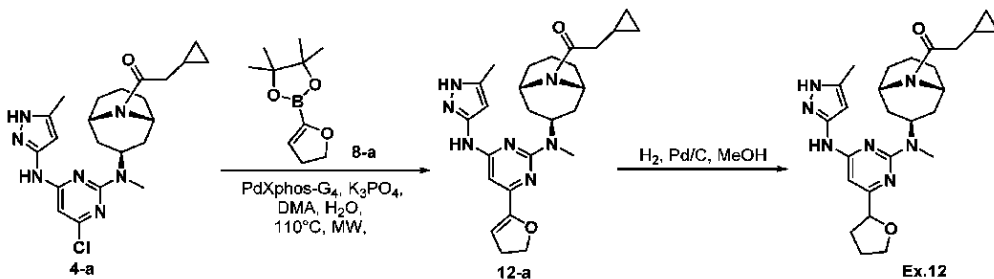
MeOH ( 1 5 . 0 m L ) 中の 1 1 a ( 4 0 0 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l ) の溶液に Pd / C ( 4 0 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 p s i ) 下、室温で 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS および TLC によってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP - HPLC による精製により、実施例 1 1 をオフホワイトの固体として得た ( 7 0 m g 、 1 8 % ) 。LC-MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 6 . 3 3 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 5 6 . 2 7 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.86 ( s , 1H ) , 9.30 ( s , 1H ) , 6.30 ( br s , 2H ) , 5.73 ( s , 1H ) , 4.53 ( t , J = 6.8 Hz , 1 H ) , 4.31 ( d , J = 11.2 Hz , 2H ) , 3.88 ( q , J = 7.2 Hz , 14.4 Hz , 1H ) , 3.79 ( q , J = 6.8 Hz , 14.4 Hz , 1H ) , 3.63 ( s , 3H ) , 2.82 ( s , 3H ) , 2.20-2.05 ( m , 2H ) , 2.18 ( s , 3H ) , 1.95-1.76 ( m , 4H ) , 1.76 - 1.66 ( m , 8H ) 。

20

[ 実施例 1 2 ] 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン の調製

30

【 化 4 5 】



40

工程 1 : 2 - シクロプロピル - 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - ( 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) エタン - 1 - オン ( 1 2 - a )

【 0 2 1 3 】

DMA ( 1 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の、クロロピリミジニル中間体 4 - a ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 7 5 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 8 - a ( 3 3 1 m g 、 1 . 6 8 m m o l ) の溶液に、 $K_3PO_4$  ( 4 3 0 m g 、 2 . 0 3 m m o l ) を添加

50

した。得られた混合物を窒素で脱気した後、PdXphos-G4 (116 mg、0.135 mmol) を添加した。マイクロ波照射下 110 で反応混合物を 45 分間撹拌した。反応が完了したら (LCMS によってモニター)、混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で水層を抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、12-a (300 mg、粗製、81%) が得られ、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 478.34 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 478.29)。

工程 2: 2-シクロプロピル-1-((1R,3s,5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)エタン-1-オン (実施例 12)

10

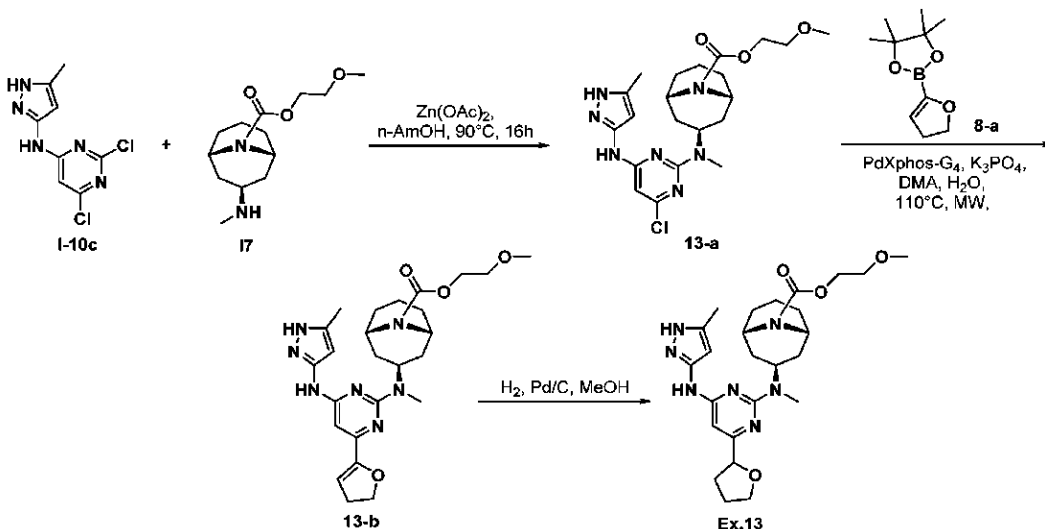
【0214】

MeOH (15.0 mL) 中の 12-a (300 mg、0.62 mmol) の溶液に Pd/C (300 mg) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下、室温で 6 時間撹拌した。反応が完了したら (LCMS および TLC によってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH (10 mL) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP- HPLC による精製により、実施例 12 をオフホワイトの固体として得た (87 mg、43%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 480.43 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 480.31); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.6 (m, 12 H), 0.98 (m, 1H), 0.467 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。

20

[実施例 13] 2-メトキシエチル(1R,3s,5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラートの調製

【化 46】



30

40

工程 1: 2-メトキシエチル(1R,3s,5S)-3-((4-クロロ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート (13-a)

【0215】

n-AmOH (12.50 mL) 中のジクロロピリミジン中間体 I-10c (1.0 g、4.1 mmol) の撹拌溶液に、中間体 I7 (1.58 g、6.17 mmol) および

50

Zn(OAc)<sub>2</sub> (1.35 g, 6.17 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 90 で 16 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル (100 ~ 200 M) を使用し、ヘキサン中 60 % の EtOAc で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、13-a をオフホワイトの固体として得た (550 mg, 29%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 464.30 (計算値 m/z [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup> = 464.22)。

工程 2: 2-メトキシエチル (1R, 3s, 5S) - 3 - ((4 - (4, 5-ジヒドロフラン - 2 - イル) - 6 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシラート (13-b)

10

## 【0216】

DMA (15.0 mL) および水 (3.0 mL) 中の、13-a (300 mg, 0.64 mmol) およびピナコールボロン酸エステル 8-a (317 mg, 1.62 mmol) の溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (343 mg, 1.62 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、PdXphos-G4 (111 mg, 0.130 mmol) を添加した。マイクロ波照射下 110 で反応混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMS によってモニター)、混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 13-b をベージュ色の固体として得た (110 mg, 33%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 498.43 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 498.28)。

20

工程 3: 2-メトキシエチル (1R, 3s, 5S) - 3 - (メチル (4 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシラート (実施例 13)

## 【0217】

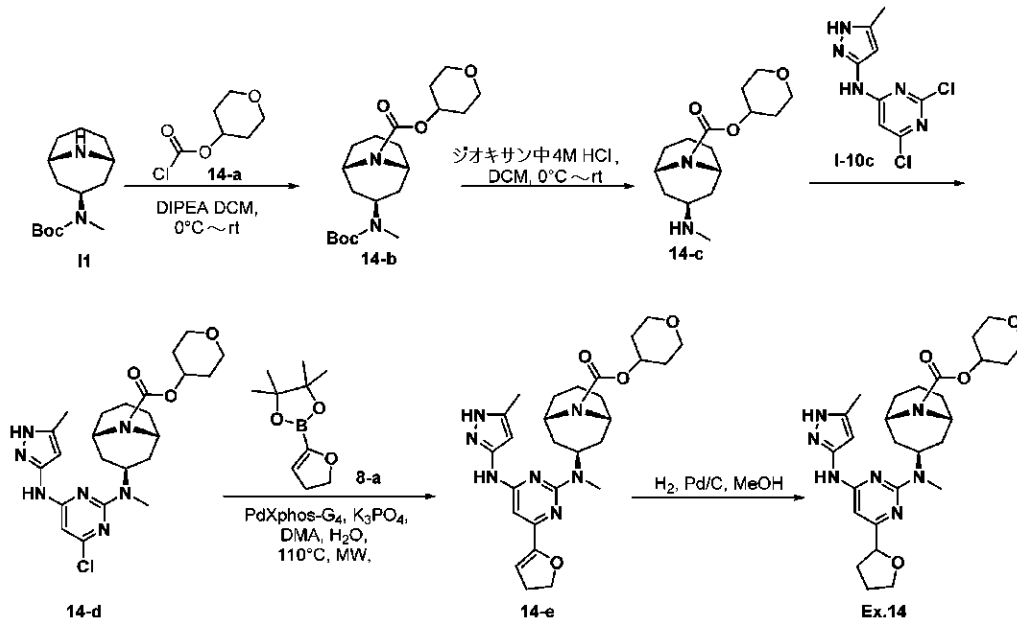
MeOH (10.0 mL) 中の 13-b (100 mg, 0.19 mmol) の溶液に Pd/C (100 mg) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下、室温で 6 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMS および TLC によってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH (10 mL) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP- HPLC による精製により、実施例 13 をオフホワイトの固体として得た (30 mg, 33%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 500.51 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 500.30); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 6H)。

30

[実施例 14] テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル (1R, 3s, 5S) - 3 - (メチル (4 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシラートの調製

40

## 【化 4 7】



10

工程 1：テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシレート ( 1 4 - b )

20

## 【 0 2 1 8 】

DCM ( 1 0 m L ) 中の中間体 I 1 ( 1 . 0 g , 3 . 9 3 m m o l ) の氷冷溶液に、D I P E A ( 1 . 7 5 m L , 7 . 8 7 m m o l ) を添加した後、テトラヒドロピラニルクロロホルマー 1 4 - a ( 0 . 7 1 g , 4 . 3 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を氷冷水でクエンチし、DCM ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 3 × 2 5 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) を使用し、ヘキサン中 2 0 % の E t O A c で溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、1 4 - b ( 7 0 0 m g , 4 6 % ) を得た。

30

工程 2：テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシレート ( 1 4 - c )

## 【 0 2 1 9 】

DCM ( 7 . 0 m L ) 中のカルバマー 1 4 - b ( 7 0 0 m g , 1 . 8 3 m m o l ) の氷冷攪拌溶液に、ジオキサン中 4 M H C l の溶液 ( 7 . 0 m L ) を添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水 ( 5 0 m L ) で希釈し、N H <sub>4</sub> O H 水溶液で、p H 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を E t O A c ( 3 × 2 5 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1 4 - c ( 4 5 0 m g ) を得て、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

40

工程 3：テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシレート ( 1 4 - d )

## 【 0 2 2 0 】

n - A m O H ( 1 2 . 5 0 m L ) 中のジクロロピリミジン中間体 I - 1 0 c ( 2 5 0 m g , 1 . 0 2 m m o l ) の攪拌溶液に、室温でアミン 1 4 - c ( 4 3 5 m g , 1 . 5 4 m m o l ) および Z n ( O A c ) <sub>2</sub> ( 3 3 8 m g , 1 . 5 4 m m o l ) を添加した。反応混合物を 9 0 °C で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、反応混合

50

物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル(100~200M)を使用し、DCM中3%のMeOHで溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、14-dをオフホワイトの固体として得た(250mg、49%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 490.40 (計算値m/z [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup> = 490.23)。

工程4: テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(1R, 3s, 5S)-3-(4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(14-e)

【0221】

DMA(15.0mL)および水(3.0mL)中の、14-d(300mg、0.61mmol)およびピナコールボロン酸エステル8-a(300mg、1.53mmol)の溶液に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(324mg、1.53mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、PdXphos-G4(102mg、0.120mmol)を添加した。マイクロ波照射下110で反応混合物を1時間攪拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(2x250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル(100~200M)を使用し、DCM中2%のMeOHで溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、14-eをベージュ色固体として得た(90mg、76%のLCMS純度)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 524.46 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 524.30)。

工程5: テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシラート(実施例14)

【0222】

MeOH(10.0mL)中の14e(90mg、0.17mmol)の溶液にPd/C(70mg)を添加した。得られた混合物を水素雰囲気(40psi)下、室温で6時間攪拌した。反応が完了したら(LCMSおよびTLCによってモニター)、セライト床を通して反応混合物を濾過し、MeOH(10mL)で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取RP-HPLCによる精製により、実施例14をオフホワイトの固体として得た(10mg、11%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 526.56 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 526.31); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 1.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.33 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 3H), 3.48 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.21-2.0 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 16H)。

[実施例15] N-エチル-2-(1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アセトアミドの調製

10

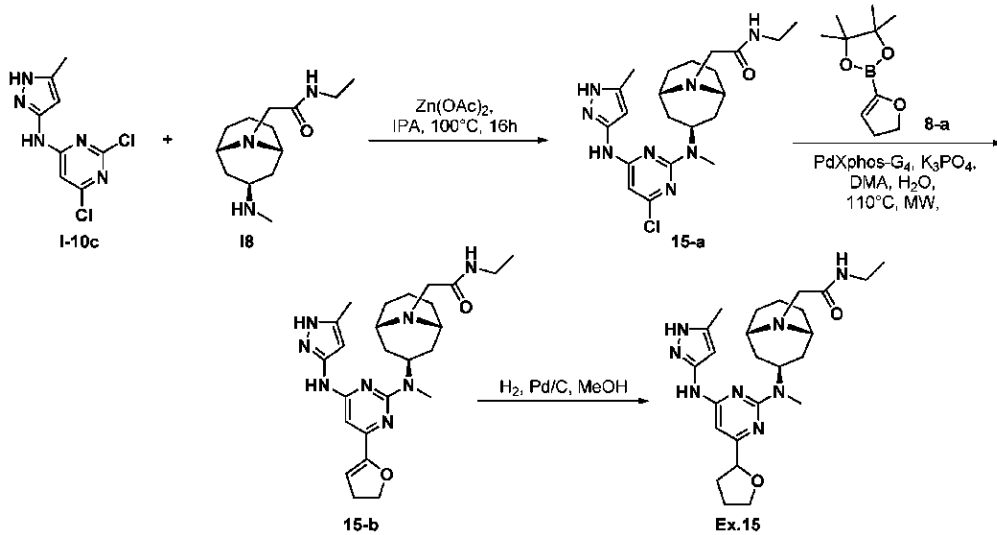
20

30

40

50

## 【化 4 8】



10

工程 1 : 2 - メトキシエチル 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) - N - エチルアセトアミド ( 15 - a )

20

## 【 0 2 2 3 】

I P A ( 1 0 m L ) 中のジクロロピリミジン I - 1 0 c ( 1 . 0 g 、 4 . 1 m m o l ) の攪拌溶液に、中間体 I 8 ( 1 . 5 g 、 6 . 1 m m o l ) および Z n ( O A c ) <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O ( 1 . 3 g 、 6 . 1 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング ) 、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 M ) を使用し、ヘキサン中 6 0 % の E t O A c で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、15 - a をオフホワイトの固体として得た ( 5 0 0 m g ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 4 7 . 3 7 、 4 4 9 . 3 6 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 7 . 2 4 、 m / z [ M ( <sup>37</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 9 . 2 4 ) 。

30

工程 2 : 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - ( 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) - N - エチルアセトアミド ( 15 - b )

## 【 0 2 2 4 】

D M E ( 5 . 0 m L ) 中の、モノクロロピリミジン中間体 15 - a ( 3 0 0 m g 、 1 . 6 8 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 8 - a ( 3 3 0 m g 、 1 . 6 8 m m o l ) の溶液に、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 5 4 5 m g 、 1 . 6 2 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、T e t r a k i s ( 1 5 4 m g 、 0 . 1 3 0 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 1 0 で反応混合物を 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター ) 、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 2 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) での、D C M 中 1 0 % の M e O H で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15 - b をベージュ色固体として得た ( 1 8 0 m g 、 3 3 % ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 1 . 4 7 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 1 . 3 0 ) 。

40

工程 3 : N - エチル - 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) ア

50

セトアミド (実施例 15)

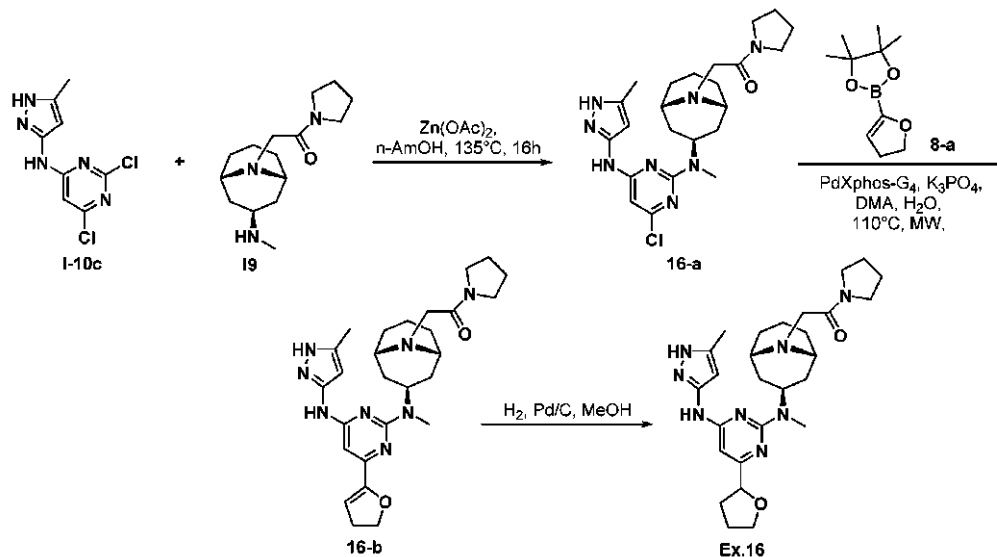
【0225】

MeOH (20.0 mL) 中の 15-b (180 mg, 0.190 mmol) の溶液に Pd/C (200 mg) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下、室温で 6 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMS および TLC によってモニター)、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH (10 mL) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP-HPLC による精製により、実施例 15 をオフホワイトの固体として得た (49 mg, 33)。LC-MS:  $m/z$   $[M+H]^+ = 483.46$  (計算値  $m/z$   $[M+H]^+ = 483.32$ );  $^1H$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$  11.85 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.53 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.89 (q,  $J = 7.2$  Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.79 (q,  $J = 6.8$  Hz, 14 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18 - 1.84 (m, 9H), 1.55 (br s, 1H), 1.44 (br s, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

10

【実施例 16】 2-((1R, 3s, 5S)-3-(メチル(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの調製

【化 49】



20

30

工程 1: 2-メトキシエチル(1R, 3s, 5S)-3-((4-クロロ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(16-a)

【0226】

n-AmOH (15 mL) 中のジクロロピリミジン中間体 I-10c (1.0 g, 4.10 mmol) の攪拌溶液に、アミン中間体 I9 (1.3 g, 4.9 mmol) および  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$  (1.07 g, 4.91 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 135 で 16 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル (100 ~ 200 M) を使用し、DCM 中 3% の MeOH で溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、16-a をオフホワイトの固体として得た (500 mg)。

40

工程 2: 2-((1R, 3s, 5S)-3-((4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-1-

50

(ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン ( 1 6 - b )

【 0 2 2 7 】

DMA ( 1 0 . 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の、モノクロロピリミジン中間体 1 6 - a ( 4 5 0 m g 、 0 . 9 5 m m o l ) およびピナコールボロン酸エステル 8 - a ( 3 7 3 m g 、 1 . 9 0 m m o l ) の溶液に、 $K_3PO_4$  ( 5 0 4 m g 、 2 . 3 7 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd X p h o s - G 4 ( 1 6 4 m g 、 0 . 1 9 0 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 1 0 で反応混合物を 1 時間撹拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター ) 、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 5 m L ) で水性混合物を抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物 1 6 - b をベージュ色の固体として得た ( 1 7 0 m g ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 7 . 3 7 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 7 . 3 2 ) 。

10

工程 3 : 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) - 1 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン ( 実施例 1 6 )

【 0 2 2 8 】

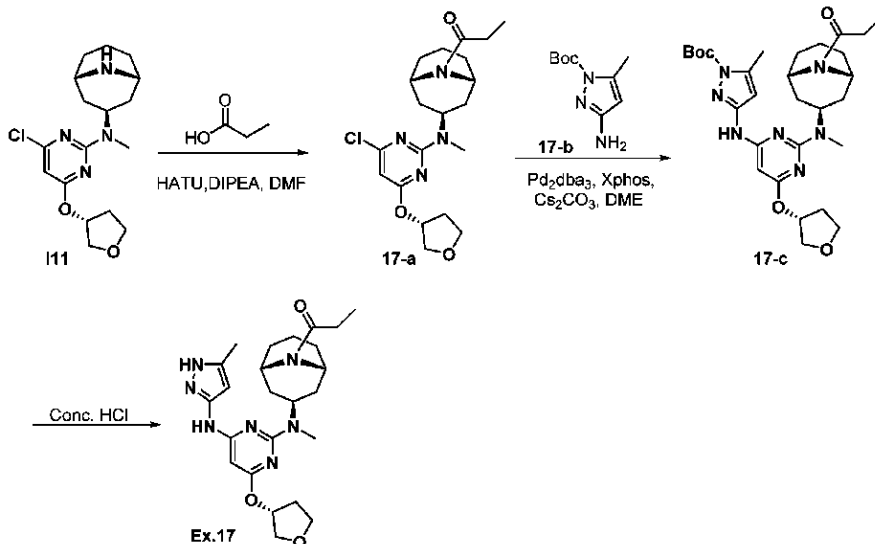
MeOH ( 1 0 . 0 m L ) 中の 1 6 - b ( 1 6 7 m g 、 0 . 3 3 m m o l ) の溶液に Pd / C ( 2 0 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気 ( 4 0 p s i ) 下、室温で 6 時間撹拌した。反応が完了したら ( L C M S および T L C によってモニター ) 、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。分取 RP - H P L C による精製により、実施例 1 6 をオフホワイトの固体として得た ( 4 5 m g 、 2 7 % ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 9 . 5 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 9 . 3 4 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.84 ( s , 1H ) , 9.27 ( s , 1H ) , 6.32 ( br s , 1H ) , 6.18 ( br s , 1H ) , 5.60 ( br s , 1H ) , 4.53 ( t , J = 6.2 Hz , 1H ) , 3.89 ( q , J = 7.2 Hz , 14 Hz , 1H ) , 3.79 ( q , J = 6.8 Hz , 14 Hz , 1H ) , 3.58 ( t , J = 6.4 Hz , 2H ) , 3.41 ( s , 2H ) , 3.32 - 3.26 ( m , 2H ) , 2.99 ( br s , 2H ) , 2.90 ( s , 3H ) , 2.21 - 2.15 ( m , 1H ) , 2.17 ( s , 3H ) , 2.10 - 1.84 ( m , 10H ) , 1.84 - 1.74 ( m , 2H ) , 1.70 - 1.60 ( m , 1H ) , 1.58 - 1.48 ( m , 2H ) , 1.48 - 1.36 ( m , 2H ) 。

20

[ 実施例 1 7 ] 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) - 6 - ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル ) プロパン - 1 - オンの調製

30

【 化 5 0 】



40

工程 1 : 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( ( R ) - テトラ

50

ヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル) プロパン - 1 - オン ( 1 7 - a )

【 0 2 2 9 】

D M F ( 5 m L ) 中のプロピオン酸 ( 0 . 0 9 6 m L , 1 . 3 m m o l ) の氷冷溶液に、 D I P E A ( 0 . 4 4 m L , 2 . 6 m m o l ) および H A T U ( 4 8 4 m g , 1 . 2 7 m m o l ) を 0 で添加した。得られた混合物を氷上で 1 0 分間攪拌し、中間体 I 1 1 ( 3 0 0 m g , 1 . 2 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を氷冷水でクエンチし、 E t O A c ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 2 × 2 5 m L ) で洗浄した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) での、 D C M 中 2 % のメタノールで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、アミド 1 7 - a ( 3 0 0 m g , 8 5 % ) を得た。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 0 9 . 2 5 , 4 1 1 . 2 5 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>3 5</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 0 9 . 2 0 , m / z [ M ( <sup>3 7</sup> C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 1 1 . 2 0 ) 。

10

工程 2 : t e r t - ブチル 5 - メチル - 3 - ( ( 2 - ( メチル ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - プロピオニル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル) アミノ) - 6 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 1 7 - c )

【 0 2 3 0 】

D M E ( 8 m L ) 中の、クロロピリミジン中間体 1 7 - a ( 3 0 0 m g , 0 . 7 3 m m o l ) およびアミノピラゾール 1 7 - b ( 1 8 8 m g , 0 . 9 5 m m o l ) の溶液に、 C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 5 8 m g , 1 . 1 0 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、 P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 1 3 4 m g , 0 . 1 4 m m o l ) および X p h o s ( 6 9 m g , 0 . 1 4 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 0 0 で反応混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター )、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物 1 7 - c をベージュ色の固体として得た ( 2 0 0 m g , 4 7 % ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 7 0 . 3 2 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 7 0 . 3 4 ) 。

20

30

工程 3 : 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 6 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル) プロパン - 1 - オン ( 実施例 1 7 )

【 0 2 3 1 】

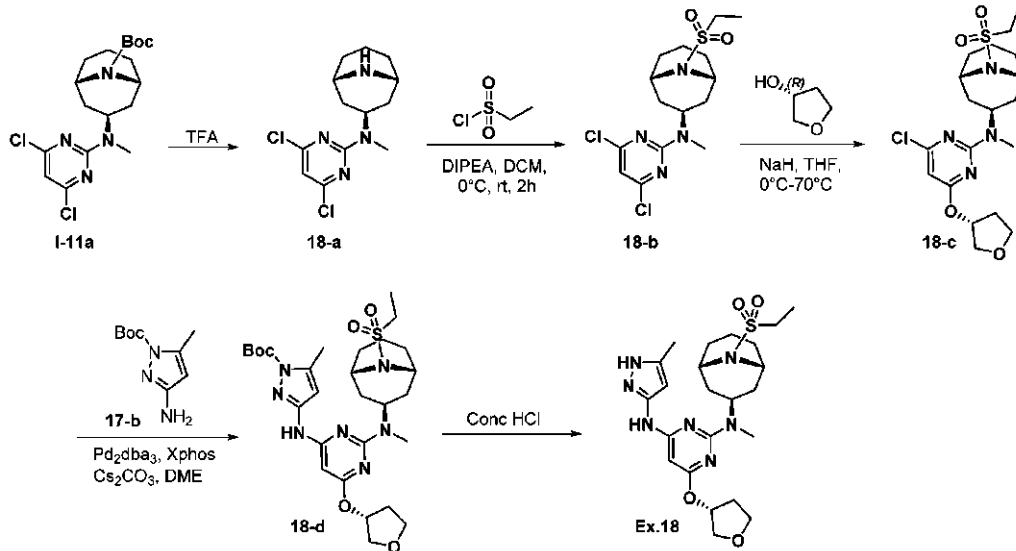
H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) 中の化合物 1 7 - c ( 2 0 0 m g , 0 . 4 2 m m o l ) の氷冷攪拌溶液に、 1 2 N H C l ( 5 m L ) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング )、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得た。分取 R P - H P L C による精製により、実施例 1 7 をオフホワイトの固体として得た ( 5 0 m g , 3 0 % ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 7 0 . 3 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 7 0 . 2 9 ) ; <sup>1</sup>H N M R : 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 11.80 ( s , 1 H ) , 9.08 ( s , 1 H ) , 6.16 ( b r s , 1 H ) , 5.72-5.61 ( m , 2 H ) , 5.44 ( s , 1 H ) , 4.76 ( s , 1 H ) , 4.20 ( s , 1 H ) , 3.89-3.73 ( m , 4 H ) , 2.83 ( s , 3 H ) , 2.39- 2.31 ( m , 2 H ) , 2.17 - 2.12 ( m , 2 H ) , 2.14 ( s , 3 H ) , 2.12 - 1.69 ( m , 10 H ) , 1.02 ( t , J = 7.2 H z , 3 H ) 。

40

[ 実施例 1 8 ] N <sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル) - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

50

## 【化 5 1】



10

工程 1 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル ) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 1 8 - a )

【 0 2 3 2 】

20

DCM ( 3 0 m L ) 中 の 中 間 体 I - 1 1 a ( 3 . 0 g , 7 . 4 8 m m o l ) の 氷 冷 攪 拌 溶 液 に 、 T F A ( 1 0 m L ) を 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 。 反 応 が 完 了 し た ら ( T L C モ ニ タ リ ン グ ) 、 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て 粗 残 渣 を 得 、 こ れ を 水 ( 1 0 0 m L ) で 希 釈 し 、 N H <sub>4</sub> O H 水 溶 液 で 、 p H 約 1 0 ま で 塩 基 性 と し た 。 水 性 混 合 物 を E t O A c ( 3 × 3 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 1 8 - a ( 2 . 5 0 g ) を 得 て 、 こ れ を さ ら に 精 製 せ ず に 次 の 工 程 で 使 用 し た 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 0 1 . 1 7 、 3 0 3 . 1 6 ( 計 算 値 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l , <sup>35</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 3 0 1 . 1 0 、 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l , <sup>37</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 3 0 3 . 1 0 ) 。

工程 2 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 1 8 - b )

30

【 0 2 3 3 】

DCM ( 1 0 m L ) 中 の ア ミ ン 1 8 - a ( 6 0 0 m g , 2 . 0 0 m m o l ) の 氷 冷 溶 液 に 、 D I P E A ( 1 . 0 m L , 6 . 0 m m o l ) を 添 加 し た 後 、 エ チ ル ス ル ホ ニ ル ク ロ リ ド ( 3 8 4 m g , 3 . 0 0 m m o l ) を 添 加 し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 が 完 了 し た ら ( T L C モ ニ タ リ ン グ ) 、 混 合 物 を 氷 冷 水 で ク エ ン チ し 、 D C M ( 3 × 2 5 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を プ ラ イ ン ( 2 × 2 5 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 ス ル ホ ン ア ミ ド 1 8 - b ( 5 5 0 m g , 7 0 % ) を 得 、 こ れ を 精 製 せ ず に 次 の 工 程 で 使 用 し た 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 9 3 . 2 0 、 3 9 5 . 1 8 ( 計 算 値 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l , <sup>35</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 3 9 3 . 0 9 、 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l , <sup>37</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 3 9 5 . 0 9 ) 。

40

工程 3 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 - クロロ - 6 - ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ピリミジン - 2 - イル ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 1 8 - c )

【 0 2 3 4 】

T H F ( 1 0 m L ) 中 の ( R ) - 3 - ヒ ド ロ キ シ テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン ( ( R ) - 3 - h y d r o x y t e t r a h y d r o f u r a n ) ( 3 8 4 m g , 3 . 0 0 m m o l ) の 氷 冷 溶 液 に 、 0 で N a H ( 9 1 m g , 2 . 3 m m o l ) を 添 加 し た 後 、 ジ ク ロ ロ ピ リ ミ ジ ン ( d i c h l o r p y r i m i d i n e ) 1 8 - b ( 4 5 0 m g , 1 . 1 4 m m o l

50

)を添加した。得られた混合物を70 で2時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニター)、混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc(3×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×250mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の18-c(310mg、70%)を得、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=445.18、447.20(計算値m/z [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>=445.17、m/z [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>=447.17)。

工程4:tert-ブチル3-(2-((1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(18-d)

【0235】

DME(5mL)中の、モノクロロピリミジン中間体18-c(240mg、0.54mmol)およびN-Boc-3-アミノ-5-メチルピラゾール(17-b)(117mg、0.59mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(351mg、1.08mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(98mg、0.10mmol)およびXphos(51mg、0.10mmol)を添加した。マイクロ波照射下100 で反応混合物を1時間攪拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(3×25mL)で水性混合物を抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の18-dをベージュ色の固体として得た(110mg)。

LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=606.37(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=606.31)。

工程5:N<sub>2</sub>-((1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N<sub>2</sub>-メチル-N<sub>4</sub>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例18)

【0236】

H<sub>2</sub>O(5.0mL)中の中間体18-d(90mg、0.14mmol)の氷冷攪拌溶液に、12N HCl(2.0mL)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニター)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得た。分取RP-HPLCによる精製により、実施例18をオフホワイトの固体として得た(30mg、30%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=506.31(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=506.25);<sup>1</sup>H NMR:400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.81(s, 1H), 9.10(s, 1H), 6.11(br s, 1H), 5.84-5.52(m, 2H), 5.43(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.89-3.73(m, 4H), 3.13(q, J=7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.17-2.12(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.12-1.80(m, 6H), 1.80-1.60(m, 5H), 1.22(t, J=7.2 Hz, 3H)。

[実施例19~22] 6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン類似体の調製

10

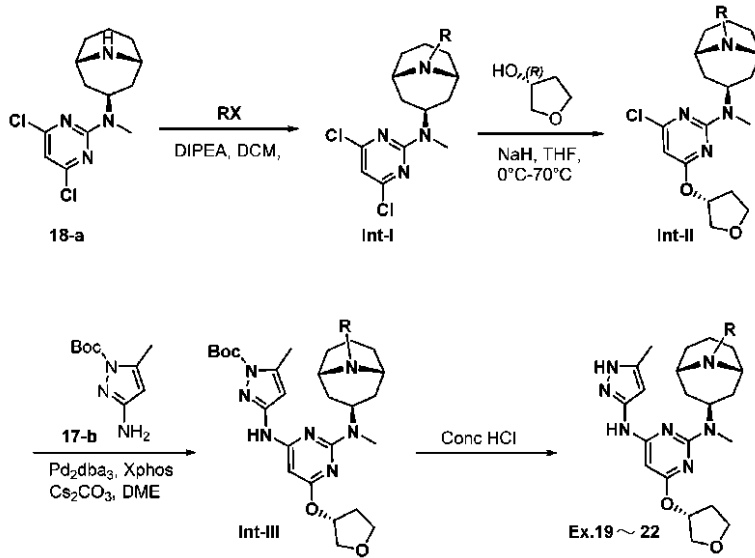
20

30

40

50

## 【化 5 2】



10

工程 1 :

【 0 2 3 7 】

実施例 18 の工程 2 に記載の手順に従って、DIPEA およびジクロロメタンの存在下で、第二級アミン 18 - a を適切な求電子試薬 R X u と反応させることによって、式 I n t - I の化合物を得た (以下の表 1 参照)。

20

工程 2 ~ 4 :

【 0 2 3 8 】

実施例 18 の工程 3 ~ 5 に記載の手順に従って、式 I n t - I の化合物を実施例 19 ~ 22 に変換した (以下の表 1 参照)。

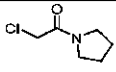
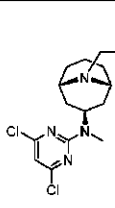
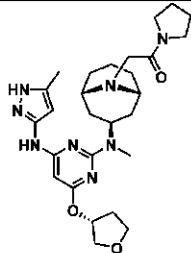
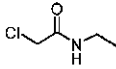
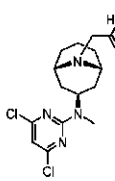
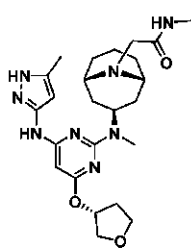
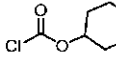
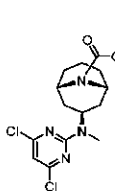
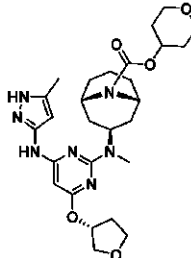
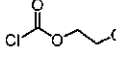
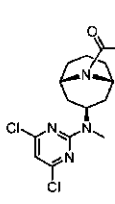
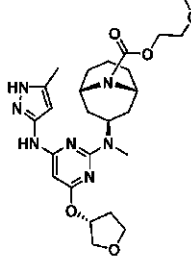
30

40

50

【表 1】

表 1.

RX	Int-I		実施例		LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / Hnmr
	構造	LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	実施例番号	構造	
		412.30, 414.29	19		[M+H] <sup>+</sup> = 525.46 (calc. 525.33); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.81 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 6.0 – 5.73 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.57 (t, q = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 6H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.52 (d, J = 8Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H),
		386.27, 388.26	20		[M+H] <sup>+</sup> = 499.47 47 (calc. 499.31); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.12 (brs, 1H), 5.90-5.57 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 7H), 1.66 (brs, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
		429.14, 431.17	21		[M+H] <sup>+</sup> = 542.56 (calc. 542.31); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.71-5.68 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.32 (brs, 2H), 3.89 – 3.73 (m, 6H), 3.48 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.90-1.80 (brs, 4H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.60-1.49 (m, 2H).
		403.24, 405.22	22		[M+H] <sup>+</sup> = 516.54 (calc. 516.29); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.67 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (q, J = 4.4 Hz, 9.2 Hz, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (brs, 1H), 1.90-1.60 (m, 9H).

10

20

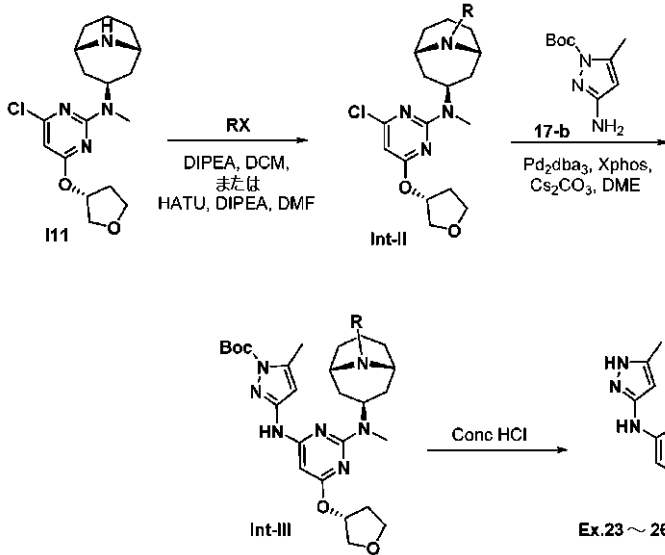
30

40

【 0 2 3 9 】

[ 実施例 2 3 ~ 2 6 ] 6 - ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ピリ  
ミジン類似体の調製

## 【化 5 3】



工程 1 :

【 0 2 4 0】

実施例 18 の工程 2 または実施例 17 の工程 1 のいずれかに記載の手順に従って、D I P E A およびジクロロメタンまたは D I P E A、H A T U およびジクロロメタンの存在下で、第二級アミン I 1 1 を求電子試薬 R X と反応させて、式 I n t - I I の化合物を得た (表 2 参照)。

工程 2 ~ 3 :

【 0 2 4 1】

実施例 18 の工程 4 および 5 に記載される手順に従って、式 I n t - I I の化合物を実施例 23 ~ 26 に変換した (表 2 参照)。

【表 2 - 1】

表 2.

RX	Int-II		実施例		
	構造	LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	実施例番号	構造	LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / Hnmr
		411.23, 413.28	23		[M+H] <sup>+</sup> = 472.34 (calc. 472.27); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 10H).

10

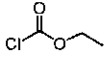
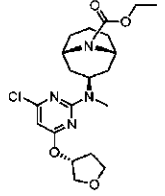
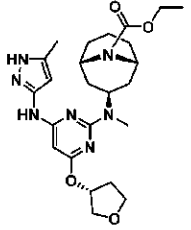
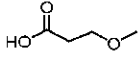
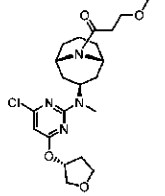
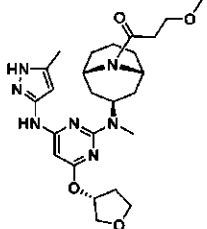
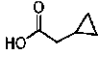
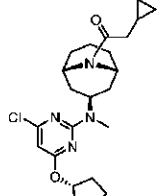
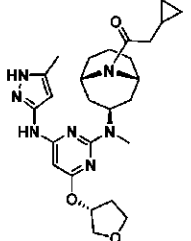
20

30

40

50

【表 2 - 2】

		425.18, 427.16	24		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 486.42 (calc. 486.28);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.85-3.3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
		439.31, 441.29	25		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 500.46 (calc. 500.30);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 8H).</p>
		435.19, 437.19	26		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 496.38 (calc. 496.30);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.68 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (q, J = 4.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 8 Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 - 1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.467 (dd, J = 1.6 Hz, 8Hz, 2H), 0.132 (dd, J = 4 Hz, 8.8 Hz, 2H).</p>

10

20

30

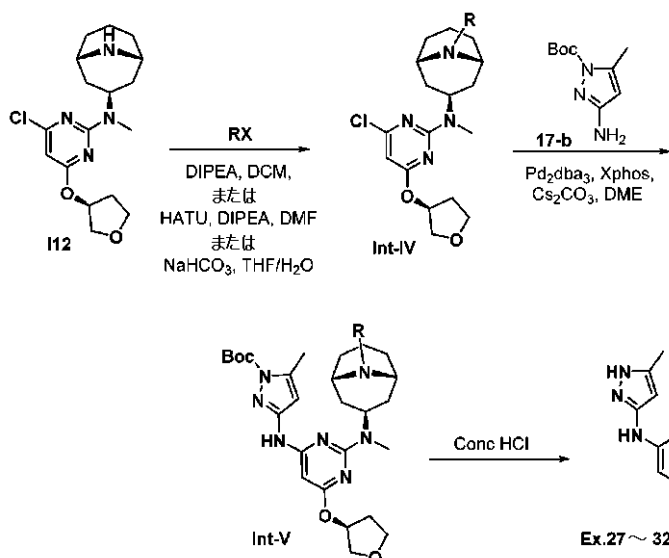
40

## 【 0 2 4 2 】

[ 実施例 2 7 ~ 3 2 ] 6 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) ピリ  
ミジン類似体の調製

50

## 【化 5 4】



10

工程 1 :

## 【 0 2 4 3】

実施例 18 の工程 2 または実施例 17 の工程 1 のいずれかに記載の手順に従って、DIPEA およびジクロロメタンの存在下で、第二級アミン I 12 を求電子試薬 RX と反応させた。あるいは、アミン I 12 を、HATU / DIPEA / DMF、または THF / H<sub>2</sub>O 中の NaHCO<sub>3</sub> の存在下で求電子試薬 RX と反応させて、式 Int - IV の化合物を得た (表 3 参照)。

20

工程 2 ~ 3 :

## 【 0 2 4 4】

実施例 18 の工程 4 および 5 に記載される手順に従って、式 Int - IV の化合物を実施例 27 ~ 32 に変換した (表 3 参照)。

## 【表 3 - 1】

表 3.


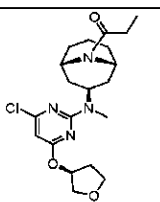
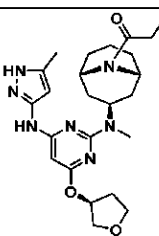
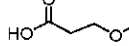
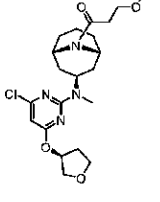
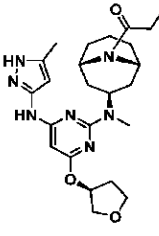

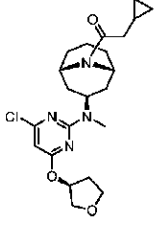
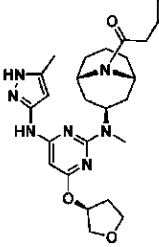
30

RX	Int-IV		実施例		LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> / Hnmr
	構造	LCMS $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>	実施例番号	構造	
		411.23, 413.23	27		[M+H] <sup>+</sup> = 472.34 (calc. 472.27); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.90-5.60 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 9H).

40

50

【表 3 - 2】

		409.25, 411.26	28		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 470.35 (calc. 470.29);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.90-5.60 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 7.2 Hz, 14 Hz, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>
		439.21, 441.18	29		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 500.51 (calc. 500.30);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.65 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90 – 3.60 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.60 (m, 8H).</p>
		435.28, 437.26	30		<p>[M+H]<sup>+</sup> = 496.38 (calc. 496.30);  <sup>1</sup>HNMR 400 MHz  DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.47 (dd, J = 1.2 Hz, 6.8 Hz, 2H), 0.142 (d, J = 4 Hz, 2H).</p>

10

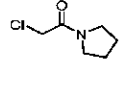
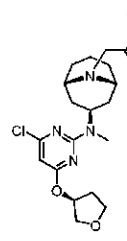
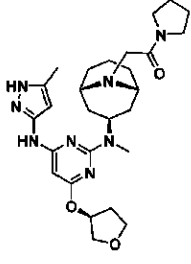
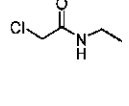
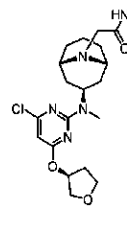
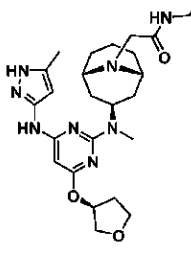
20

30

40

50

【表 3 - 3】

		na	31		[M+H] <sup>+</sup> = 525.52 (calc. 525.33); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.90 – 5.70 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.44 (brs, 2H).
		na	32		[M+H] <sup>+</sup> = 499.47 (calc. 499.31); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.90-5.70 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.90-3.71 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 6H), 1.67 (s, 1H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.46 (brs, 2H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

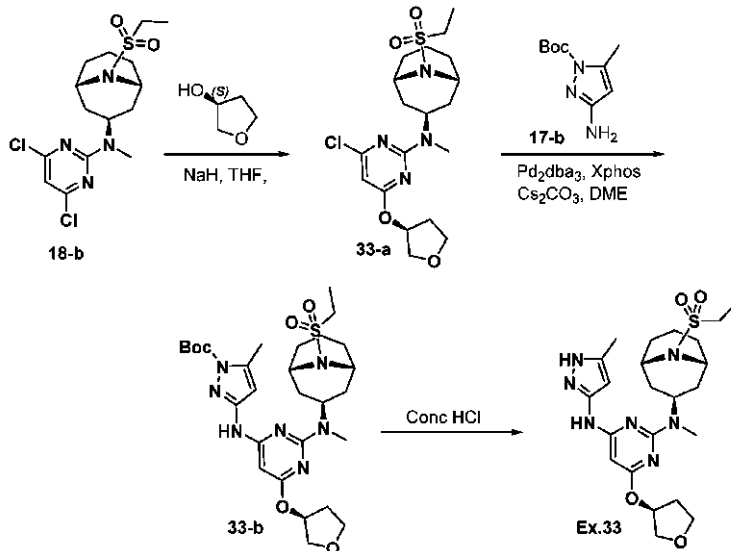
20

## 【 0 2 4 5】

【実施例 33】 N<sup>2</sup> - ((1R, 3s, 5S) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザビシクロ[3.3.1]ノナン - 3 - イル) - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>4</sup> - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの調製

30

## 【化 5 5】



40

工程 1 : (1R, 3s, 5S) - N - (4 - クロロ - 6 - (((S) - テトラヒドロフ

50

ラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) - 9 - (エチルスルホニル) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 3 3 - a )

【 0 2 4 6 】

T H F ( 5 m L ) 中の 3 - ( S ) - ヒドロキシテトラヒドロフラン ( 1 5 1 m g 、 1 . 7 2 m m o l ) の氷冷溶液に、 0 で N a H ( 9 1 m g 、 2 . 3 m m o l ) を添加した後、 T H F ( 5 m L ) 中のジクロロピリミジン中間体 1 8 - b ( 4 5 0 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) の溶液を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング ) 、混合物を氷冷水でクエンチし、 E t O A c ( 3 × 1 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 2 × 2 5 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の 3 3 - a ( 3 1 0 m g 、 6 1 % ) を得、これを精製せずに次の工程で使用した。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 4 5 . 1 8 、 4 4 7 . 2 0 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>35</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 5 . 1 7 、 m / z [ M ( <sup>37</sup> C l ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 7 . 1 7 ) 。

10

工程 2 : t e r t - ブチル 3 - ( ( 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 6 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート ( 3 3 - b )

【 0 2 4 7 】

D M E ( 5 m L ) 中の、 3 3 - a ( 2 4 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l ) および N - b o c 保護された 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール 1 7 - b ( 1 1 7 m g 、 0 . 5 9 m m o l ) の溶液に C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 5 1 m g 、 1 . 0 8 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、 P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 9 8 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) および X p h o s ( 5 1 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 0 0 で混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター ) 、混合物を水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 1 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、粗製の 3 3 - b がベージュ色の固体 ( 1 2 0 m g 、 3 7 % ) として得られ、これを精製せずに次の工程で使用した。

20

工程 3 : N <sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル) - N <sup>2</sup> - メチル - N <sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 3 3 )

30

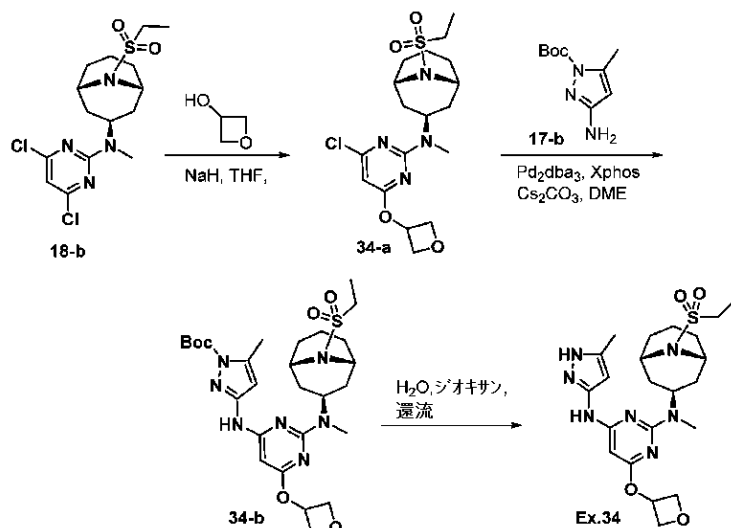
【 0 2 4 8 】

水 ( 5 . 0 m L ) 中の化合物 3 3 - b ( 1 2 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) の氷冷攪拌溶液に、濃 H C l ( 2 . 0 m L ) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング ) 、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得た。分取 R P - H P L C による精製により、実施例 3 3 をオフホワイトの固体として得た ( 4 5 m g 、 4 5 % ) 。 L C - M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 6 . 3 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 6 . 2 5 ) ; <sup>1</sup> H N M R : 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 11.81 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。

40

[ 実施例 3 4 ] N <sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル) - N <sup>2</sup> - メチル - N <sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

## 【化56】



10

工程1：(1R, 3s, 5S)-N-(4-クロロ-6-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-9-(エチルスルホニル)-N-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン(34-a)

【0249】

20

THF(5mL)中の3-ヒドロキシオキセタン(65mg、0.73mmol)の氷冷溶液に、NaH(49mg、1.2mmol)を0で添加した後、THF(5mL)中のジクロロピリミジン中間体18-b(120mg、0.30mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×25mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、34-a(170mg、粗製)を得、これを精製せずに次の工程で利用した。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=431.21、433.25(計算値m/z [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>=431.15、m/z [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>=433.15)。

30

工程2:tert-ブチル3-((2-((1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-6-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(34-b)

【0250】

DME(5.0mL)中の、エーテル34-a(160mg、0.37mmol)およびN-boc保護された3-アミノ-5-メチルピラゾール17-b(95mg、0.48mmol)の溶液にCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(180mg、0.56mmol)を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(68mg、0.074mmol)およびXPhos(35mg、0.074mmol)を添加した。マイクロ波照射下110で混合物を1時間攪拌した。反応が完了したら(LCMSによってモニター)、混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(2×125mL)で溶液を抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル(100~200M)を使用し、ヘキサン中70%のEtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、34-bをオフホワイトの固体として得た(100mg、47%)。LC-MS:m/z [M+H]<sup>+</sup>=592.28(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup>=592.29)；

40

工程3:N<sub>2</sub>-((1R, 3s, 5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-N<sub>2</sub>-メチル-N<sub>4</sub>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリミジン-2,4-ジアミ

50

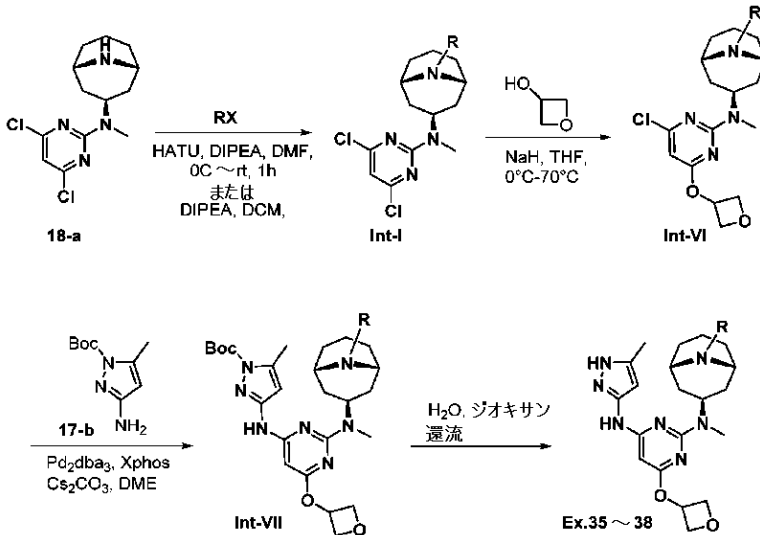
ン ( 実施例 3 4 )

【 0 2 5 1 】

1, 4 - ジオキササン ( 4 mL ) 中の 3 4 - b ( 9 0 mg、 0 . 1 5 mmol ) の攪拌懸濁液に水 ( 2 . 0 mL ) を添加した。混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをジエチルエーテルおよび n - ペンタンで処理して実施例 3 4 をオフホワイトの固体として得た ( 5 0 mg、 6 8 % )。LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 9 2 . 3 1 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 9 2 . 2 4 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 6.15 (s, br s), 5.78-5.55 (br s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

[ 実施例 3 5 ~ 3 8 ] 6 - ( オキサタン - 3 - イル ) オキシ - ピリミジン類似体の調製  
【 化 5 7 】



20

工程 1 :

【 0 2 5 2 】

実施例 1 8 の工程 2 に記載の手順に従って、第二級アミン 1 8 - a を、DMF 中の H A T U および D I P E A、またはジクロロメタン中の D I P E A の存在下で求電子試薬 R X と反応させて、式 I n t - I の化合物を得た ( 表 4 参照 )。

工程 2 ~ 3 :

【 0 2 5 3 】

実施例 1 8 の工程 3 および 4 に記載の手順に従い、3 - ( R ) - ヒドロキシ - テトラヒドロフランの代わりに 3 - ヒドロキシオキサタンを使用して、式 I n t - I の化合物を式 I n t - V I I の進行した中間体に変換した。

工程 4 :

【 0 2 5 4 】

実施例 3 4 の工程 3 に記載される手順に従って、式 I n t - V I I の進行した中間体中の B o c 保護基を除去して、実施例 3 5 ~ 3 8 を得た ( 表 4 参照 )。

【 表 4 - 1 】

表 4.


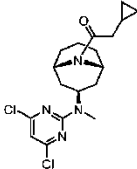
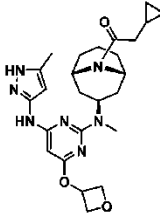

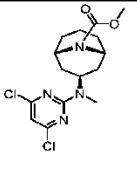
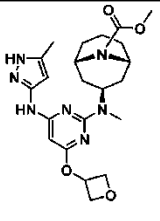

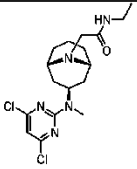
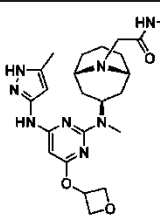

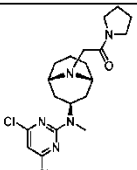
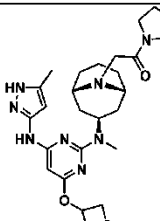
RX	Int-I		実施例		LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup> / Hnmr
	構造	LCMS m/z [M+H] <sup>+</sup>	実施例番号	構造	

30

40

50

【表 4 - 2】

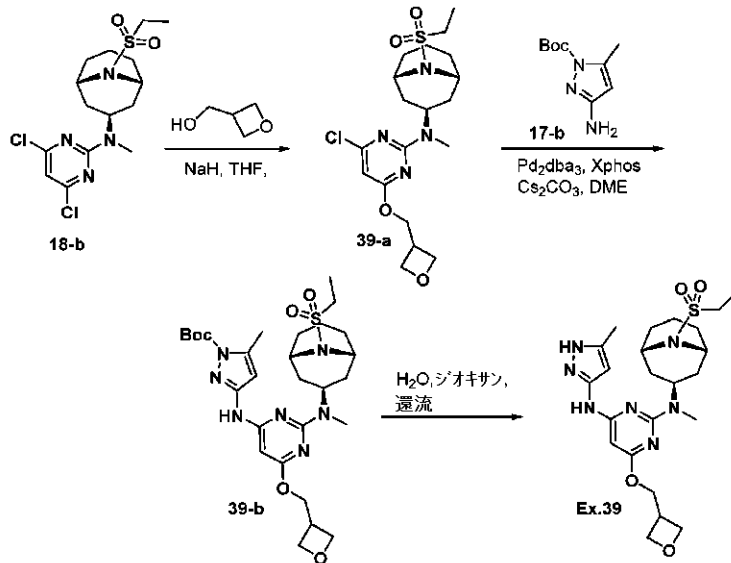
		383.15, 385.10	35		[M+H] <sup>+</sup> = 482.36 (calc. 482.29); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.83 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 9H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.14 (d, J = 3.6 Hz, 2H).	10
		359.17, 361.10	36		[M+H] <sup>+</sup> = 458.28 (calc. 458.25); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.82 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 6.114 (s, 1H), 5.90-5.61 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 9H).	20
		386.25, 388.23	37		[M+H] <sup>+</sup> = 485.51 (calc. 485.30); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.90-5.60 (brs, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	30
		412.28, 414.28	38		[M+H] <sup>+</sup> = 511.50 (calc. 511.31); <sup>1</sup> HNMR 400 MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ: 11.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.75 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.2, 2H), 3.57 (t, J = 6.8	40

【表 4 - 3】

					Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 5H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.79-1.60 (3H), 1.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H).
--	--	--	--	--	---

【実施例 39】 N<sup>2</sup> - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - メチル - N<sup>4</sup> - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イルメトキシ ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

【化 5 8】



10

20

工程 1 : ( 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 - クロロ - 6 - ( オキセタン - 3 - イルメトキシ ) ピリミジン - 2 - イル ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - N - メチル - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 3 9 - a )

【 0 2 5 6】

THF ( 1 5 m L ) 中の 3 - ヒドロキシルメチルオキセタン ( 2 3 0 m g 、 2 . 6 1 m m o l ) の氷冷溶液に、0 で NaH ( 1 8 0 m g 、 3 . 9 1 m m o l ) を添加した後、ジクロロピリミジン中間体 1 8 - b ( 5 0 0 m g 、 1 . 3 0 m m o l 、 5 . 0 m L の THF 中に溶解) を添加した。得られた混合物を 7 0 で 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( TLC モニタリング ) 、混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 2 × 2 5 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) での、ヘキサン中 3 0 % の酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、3 9 - a をオフホワイトの固体として得た ( 4 0 0 m g 、 7 0 % ) 。 LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 4 5 . 2 5 、 4 4 7 . 2 3 ( 計算値 m / z [ M ( <sup>3 5</sup>C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 5 . 1 7 、 m / z [ M ( <sup>3 7</sup>C 1 ) + H ] <sup>+</sup> = 4 4 7 . 1 7 ) 。

30

工程 2 : tert - ブチル 3 - ( ( 2 - ( ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イルメトキシ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート ( 3 9 - b )

40

【 0 2 5 7】

DME ( 5 m L ) 中の、3 9 - b ( 1 7 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l ) および N - boc 保護された 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール 1 7 - b ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 9 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 7 1 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l ) および Xphos ( 3 7 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l ) を添加した。マイクロ波照射下 1 0 0 で反応混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( LCMS によってモニター ) 、混合物を水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 7 5 m L ) で得られた水溶液を抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で

50

濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル(100~200メッシュ)での、ヘキサン中40%の酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、39-bをベージュの固体として得た(110mg、47%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 606.31(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 606.31)。

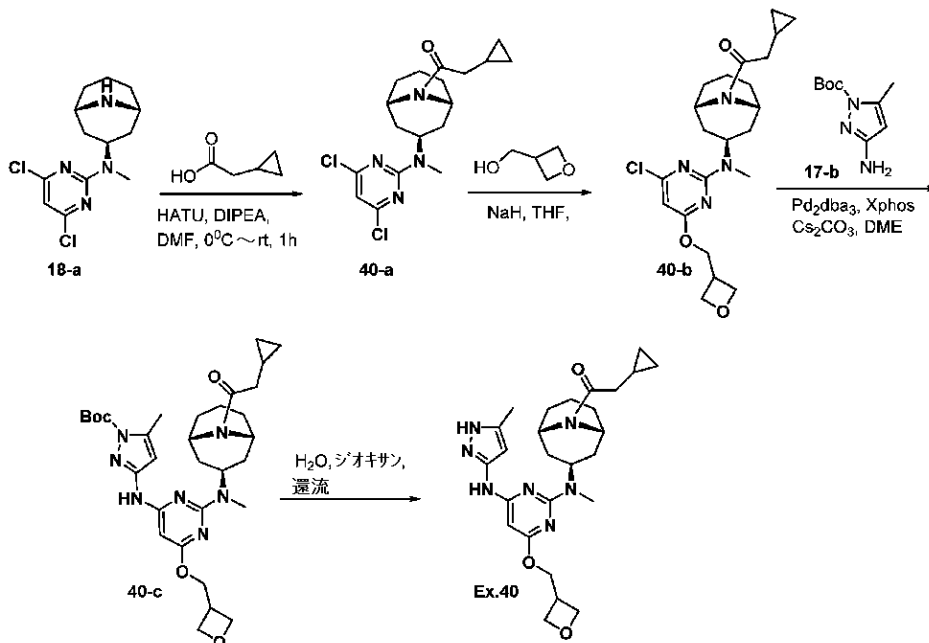
工程3: N2-(1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ口[3.3.1]ノナン-3-イル)-N2-メチル-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例39)

【0258】

1,4-ジオキサン(10mL)中の化合物39-b(100mg、0.17mmol)の氷冷攪拌溶液に水(5mL)を添加した。混合物を100で3時間攪拌した。反応が完了したら(TLCモニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、ジエチルエーテルを用いてこれをトリチュレートして実施例39をオフホワイトの固体として得た(70mg、84%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 506.33(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 506.25); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.81(s, 1H), 9.11(s, 1H), 6.12(br s, 1H), 5.90-5.40(m, 2H), 4.67(dd, J = 6.4 Hz, 7.6 Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 3.46(t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 3.13(q, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2H), 2.86(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.20-2.05(m, 1H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.80-1.65(m, 5H), 1.22(t, J = 7.2 Hz, 2H).

[実施例40] 2-シクロプロピル-1-((1R,3s,5S)-3-(メチル(4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-アザビシクロ口[3.3.1]ノナン-9-イル)エタン-1-オンの調製

【化59】



工程1: 2-シクロプロピル-1-((1R,3s,5S)-3-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ口[3.3.1]ノナン-9-イル)エタン-1-オン(40-a)

【0259】

DMF(5.0mL)中のシクロプロピル酢酸(0.23mL、2.3mmol)の氷冷溶液に、DIPEA(0.78mL、4.5mmol)を添加した後、HATU(570mg、1.50mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。ジクロロピリミジン18-a(450mg、1.50mmol)を添加し、混合物を室温で16

時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を水で希釈し、得られた水溶液を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル (100 ~ 200 M) を使用し、DCM 中 4 % の MeOH で溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、40 - a をオフホワイトベージュの固体として得た (500 mg、87 %)。LC - MS : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 383.15、385.10 (計算値 m/z [M (3<sup>5</sup>C1、3<sup>5</sup>C1) + H]<sup>+</sup> = 383.14、m/z [M (3<sup>5</sup>C1、3<sup>7</sup>C1) + H]<sup>+</sup> = 385.14)。

工程 2 : 1 - ((1R, 3s, 5S) - 3 - (4 - クロロ - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ)ピリミジン - 2 - イル) (メチル)アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1]ノナン - 9 - イル) - 2 - シクロプロピルエタン - 1 - オン (40 - b)

10

【0260】

THF (15 mL) 中の 3 - ヒドロキシメチルオキセタン (230 mg、2.61 mmol) の氷冷溶液に、NaH (180 mg、3.91 mmol) を 0 で添加した後、THF (5.0 mL) 中のアミド 40 - a (500 mg、1.30 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を 70 で 1 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液 (2 × 25 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。ヘキサン中 30 % の酢酸エチルで溶離するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、40 - b をオフホワイトの固体として得た (400 mg、70 %)。LC - MS : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 435.27、437.31 (計算値 m/z [M (3<sup>5</sup>C1) + H]<sup>+</sup> = 435.22、m/z [M (3<sup>7</sup>C1) + H]<sup>+</sup> = 437.21)。

20

工程 3 : tert - ブチル 3 - ((2 - ((1R, 3s, 5S) - 9 - (2 - シクロプロピルアセチル) - 9 - アザビシクロ [3.3.1]ノナン - 3 - イル) (メチル)アミノ) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (40 - c)

【0261】

DME (5 mL) 中の、40 - b (170 mg、0.39 mmol) および N - boc 保護された 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール 17 - b (100 mg、0.50 mmol) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190 mg、0.58 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気した後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (71 mg、0.078 mmol) および Xphos (37 mg、0.078 mmol) を添加した。マイクロ波照射下 100 で反応混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMS によってモニター)、混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) での、ヘキサン中 40 % の酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、40 - c をベージュの固体として得た (110 mg、47 %)。LC - MS : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 596.36 (計算値 m/z [M + H]<sup>+</sup> = 596.36)。

30

40

工程 4 : 2 - シクロプロピル - 1 - ((1R, 3s, 5S) - 3 - (メチル (4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ) - 6 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1]ノナン - 9 - イル)エタン - 1 - オンの調製 (実施例 40)

【0262】

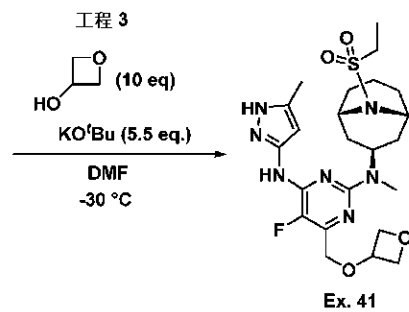
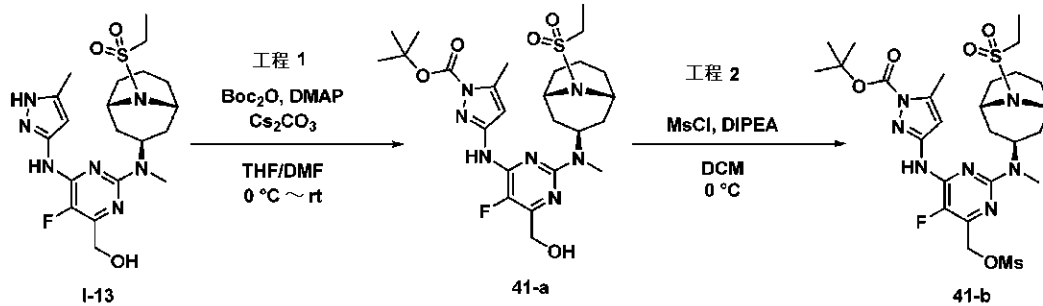
1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中の化合物 40 - c (100 mg、0.17 mmol) の氷冷溶液に水 (5 mL) を添加した。混合物を 100 で 3 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、ジエチルエーテルを用いてこれをトリチュレートして実施例 40 をオフホワイトの固体として得た (70 mg、84 %)。LC - MS : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 496.44 (計算値 m/z [

50

$[M + H]^+ = 496.30$ ;  $^1H$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$  11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.90-5.56 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.67 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.26 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.24 (d,  $J = 16$  Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.92-1.60 (m, 10 H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 0.14 (d,  $J = 4$  Hz, 2H).

[実施例 41] N2 - ((1R, 3s, 5S) - 9 - (エチルスルホニル) - 9 - アザピシクロ[3.3.1]ノナン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - N2 - メチル - N4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - ((オキセタン - 3 - イルオキシ)メチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの調製

【化 60】



工程 1

【0263】

THFおよびDMFの1:1混合物(60 ml)中の、I-13(1当量、3.0 g、6.4 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(1.25当量、1.75 g、8.02 mmol)の溶液を氷上で冷却し、炭酸セシウム(1.1当量、2.3 g、7.1 mmol)を添加した後、4-ジメチルアミノピリジン(0.1当量、0.078 g、0.64 mmol)を添加した。混合物を周囲温度まで温め、5.5時間攪拌した。 $NaHCO_3$ (飽和水溶液約50 mL)を添加することによって反応をクエンチし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルフラッシュカラム、0~5%のMeOH/DCM)による精製により、生成物(41-a)を無色油状物として得た(2.90 g、5.11 mmol、収率80%)。生成物を位置異性体の混合物として単離した。LC-MS:  $m/z$   $[M + H]^+ = 568.15$ (計算値  $m/z$   $[M + H]^+ = 568.27$ )。

工程 2

【0264】

DCM(50 ml)中の41-a(1当量、2.90 g、5.11 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.6当量、1.42 ml、8.17 mmol)の溶液を氷上で冷却し、塩化メタンスルホニル(1.25当量、0.49 ml、6.4 mmol)を滴下により添加した。混合物を氷上で2.5時間攪拌した。水(約50 mL)を添加することによって反応をクエンチし、得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を水、次いでブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存し

た残渣 ( 4 1 - b、3 . 3 0 g、褐色固体 ) をさらに精製せずにその後の反応に使用した。LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 6 4 6 . 0 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 6 4 6 . 2 5 )。

### 工程 3

#### 【 0 2 6 5 】

DMF ( 2 0 m L ) 中のオキセタン - 3 - オール ( 1 0 当量、1 . 7 7 m l、2 7 . 9 m m o l ) の溶液を - 3 0 に冷却し、カリウム t e r t - ブトキシド ( 5 . 5 当量、1 . 7 2 g、1 5 . 3 m m o l ) を添加した。混合物を - 3 0 で 2 0 分間攪拌し、DMF ( 2 0 m L ) 中の 4 1 - b の溶液を滴下漏斗を介して 1 5 分間にわたって滴下により添加した。混合物を - 3 0 で 5 時間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl ( 飽和水溶液約 4 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー ( シリカゲルフラッシュカラム、0 ~ 1 0 % の Me O H / D C M ) による 2 回の精製により、生成物 ( 実施例 4 1 ) が白色非晶質固体 ( 0 . 9 2 g、2 . 8 m m o l、収率 5 8 % ) として得られた。LC - MS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 2 4 . 0 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 2 4 . 2 5 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 4 0 0 M H z D M S O - d <sub>6</sub> 12.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.32 (app d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.02 (app s, 2H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[ 実施例 4 2 および 4 3 ] N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) メチル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 4 2 ) および N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) メチル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 4 3 ) の調製

10

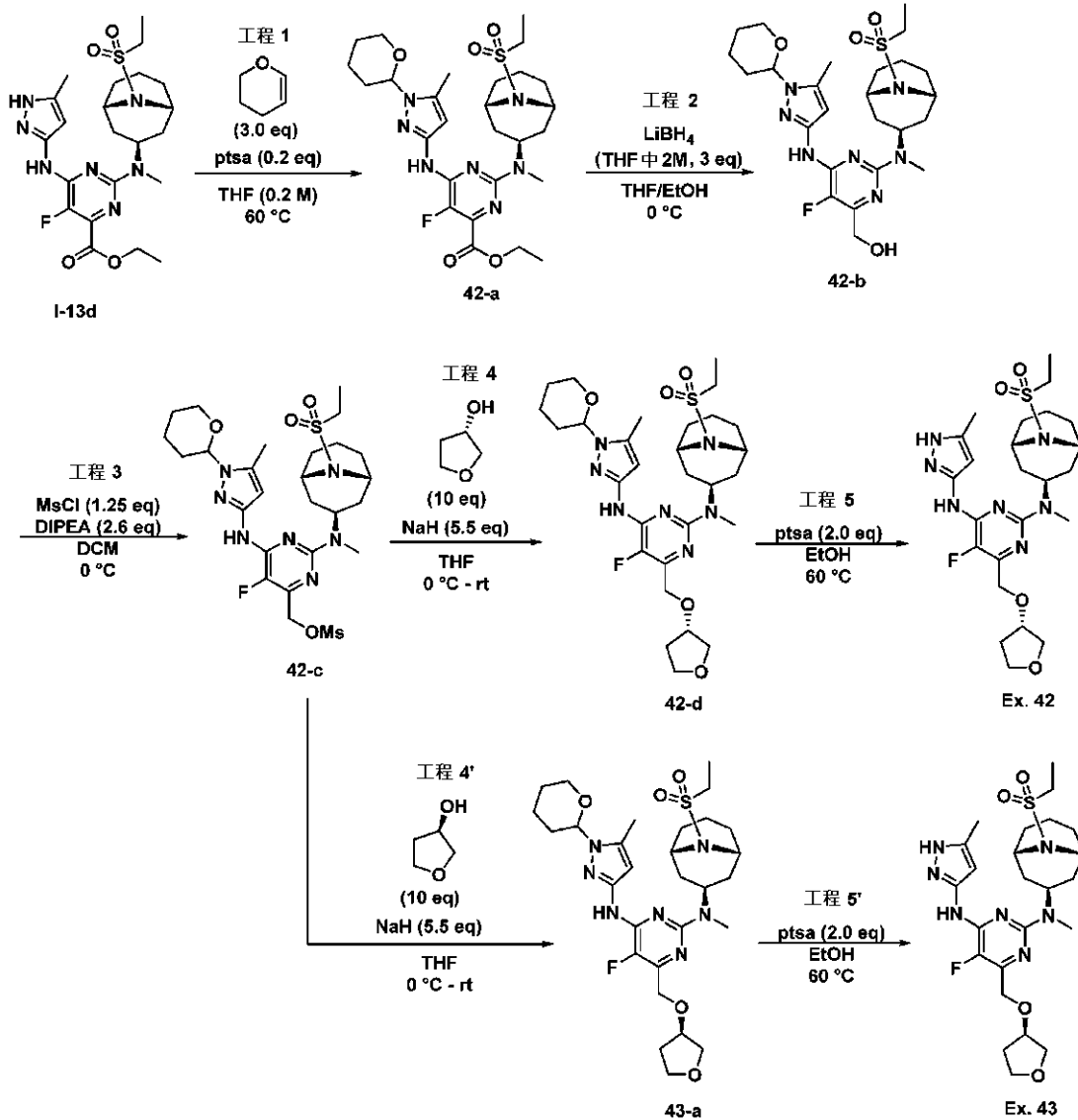
20

30

40

50

## 【化 6 1】



10

20

30

## 工程 1

## 【0266】

THF (30 ml) 中の、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3当量、1.61 ml、17.7 mmol) および I-13d (1当量、3.0 g、5.9 mmol) の溶液を氷上で冷却し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.2当量、0.224 g、1.18 mmol) を添加した。混合物を周囲温度まで温め、続いて60 °Cで16時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液約30 mL) を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー (シリカゲルフラッシュカラム、0~5%のMeOH/DCM) による精製により、生成物 (42-a) を非晶質白色固体として得た (3.29 g、5.54 mmol、収率94%)。生成物を位置異性体の混合物として単離した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 594.10 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 594.29)。

40

## 工程 2

## 【0267】

THF (15.1 ml) およびエタノール (6.1 ml) の混合物中の42-a (1当量、3.29 g、5.54 mmol) の溶液を氷上で冷却し、水素化ホウ素リチウム (THF中2.0 M、3当量、8.31 ml、16.6 mmol) を滴下により添加した。混

50

合物を氷上で2時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl (飽和水溶液約25 mL)を添加することによって、反応をクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をプラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、0~5%のMeOH/DCM)による精製により、生成物(42-b)を非晶質白色固体として得た(2.51 g、4.55 mmol、収率82%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 552.10 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 552.28)。

#### 工程3

##### 【0268】

DCM(45 mL)中の、42-b(1当量、2.5 g、4.5 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.6当量、2.05 mL、11.8 mmol)の溶液を氷上で冷却し、塩化メタンスルホニル(1.25当量、0.44 mL、5.7 mmol)を滴下により添加した。混合物を氷上で1.5時間攪拌し、氷冷水(約50 mL)を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をプラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残存した残渣(42-c、2.83 g、褐色固体)を、さらに精製せずに後の工程で使用した。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 630.05 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 630.25)。

#### 工程4

##### 【0269】

THF(28 mL)中の(S)-(+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン(10当量、1.55 mL、19.9 mmol)の溶液を氷上で冷却し、水素化ナトリウム(60%の鉱油分散物、5.5当量、0.437 g、10.9 mmol)を分割して添加した。混合物を氷上で30分間攪拌し、粘性懸濁液を生じた。THF(12 mL)中の42-c(1当量、1.25 g、1.99 mmol)の溶液を滴下漏斗を介して15分間にわたって滴下により添加した。混合物を周囲温度まで温め、24時間攪拌したままにした。NH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液約40 mL)を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をプラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルフラッシュカラム、0~5%のMeOH/DCM)、続いて2つに分けた逆相カラムクロマトグラフィー(C18フラッシュカラム、15~55%のH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)による精製によって、生成物(42-d、TFA)が白色固体(0.722 g、0.981 mmol、収率49%)として得られた。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 622.25 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 622.32)。

#### 工程5

##### 【0270】

p-トルエンスルホン酸一水和物(2当量、0.373 g、1.96 mmol)を、エタノール(9.8 mL)中の42-d、TFA(1当量、0.722 g、0.981 mmol)の溶液に添加し、混合物を60℃で4.5時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和水溶液約15 mL)を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をプラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、0~10%のMeOH/DCM)による精製により、生成物(実施例42)を非晶質白色固体として得た(0.49 g、0.90 mmol、収率92%)。LC-MS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 538.20 (計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 538.26); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.02 (s, 1H) 9.37 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.02 (apps, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

#### 工程4'

##### 【0271】

THF(36 mL)中の(R)-テトラヒドロフラン-3-オール(10当量、2.1 mL、27.0 mmol)の溶液を氷上で冷却し、水素化ナトリウム(60%の鉱油分

10

20

30

40

50

散物、5.5当量、0.594 g、14.9 mmol)を分割して添加した。混合物を氷上で30分間攪拌した。THF中の42-cの溶液(18 mL)を、滴下漏斗を介して10分間にわたって滴下により添加した。混合物を周囲温度まで温め、24時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液約50 mL)を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルフラッシュカラム、0~5%のMeOH/DCM)、続いて逆相カラムクロマトグラフィー(C18フラッシュカラム、20~55%のH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)による精製によって、生成物(43-a、TFA)が白色固体(0.954 g、1.30 mmol、収率48%)として得られた。LCMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 622.10(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 622.32)。

10

工程5'

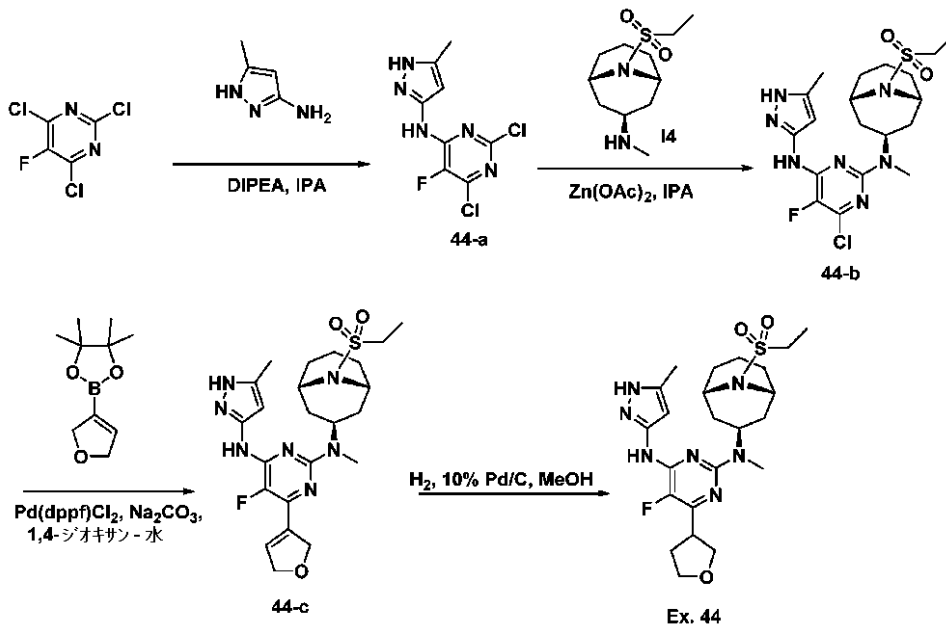
【0272】

p-トルエンスルホン酸一水和物(2当量、0.483 g、2.54 mmol)を、エタノール(13 mL)中の43-a、TFA(1当量、0.935 g、1.27 mmol)の溶液に添加し、60℃で4.5時間攪拌した。混合物をEtOAc(約30 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和水溶液)、次いでブラインで洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラムクロマトグラフィー(シリカゲルフラッシュカラム、0~10%のMeOH/DCM)による精製により、生成物(実施例43)を非晶質白色固体として得た(0.630 g、1.16 mmol、収率91%)。LCMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 538.10(計算値m/z [M+H]<sup>+</sup> = 538.26); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.02 (apps, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

[実施例44] N<sub>2</sub>-(1R,3s,5S)-9-(エチルスルホニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-5-フルオロ-N<sub>2</sub>-メチル-N<sub>4</sub>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの調製

【化62】



30

40

工程1: 2,6-ジクロロ-5-フルオロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン(44-a)

【0273】

室温で、IPA(100 mL)中の、2,4,6-トリクロロ-5-フルオロピリミジ

50

ン ( 1 0 g、5 0 m m o l ) および 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 4 . 8 g、5 0 m m o l ) の攪拌溶液に、D I P E A ( 1 7 . 1 m L、9 9 . 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C によってモニター)、混合物を氷冷水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、得られた沈殿物を濾過により除去し、n - ペンタンで洗浄して、4 4 - a を白色固体として得た ( 1 1 . 2 0 g、8 6 % )。

工程 2 : 6 - クロロ - N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 4 4 - b ) :

【 0 2 7 4 】

I P A ( 1 5 m L ) 中の 4 4 - a ( 1 . 5 0 g、5 . 7 2 m m o l ) の攪拌溶液に、I 4 ( 1 . 5 5 g、6 . 2 9 m m o l ) および Z n ( O A c ) <sub>2</sub> ( 1 . 3 7 g、6 . 2 9 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 1 3 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング)、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) での、3 % の M e O H / D C M で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、粘性液体として 4 4 - b を得た ( 3 0 0 m g、1 2 % )。<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.11 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.01 (app s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 3 : 6 - ( 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル ) - N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 4 4 - c )

【 0 2 7 5 】

1 , 4 - ジオキサン ( 6 . 0 m L ) および水 ( 1 . 0 m L ) 中の、4 4 - b ( 1 8 0 m g、0 . 3 8 m m o l ) および 2 - ( 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 1 2 m g、0 . 5 7 m m o l ) の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 0 1 m g、0 . 9 5 m m o l ) を添加した。混合物を窒素で脱気した後、Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> ( 5 5 m g、0 . 0 7 m m o l ) を添加し、マイクロ波照射下、1 1 0 ° で 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S によってモニター)、混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) での、5 0 % の E t O A c / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーによる精製により、4 4 - c をオフホワイトの固体として得た ( 1 4 0 m g、7 2 % )。L C M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 6 . 3 1 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 6 . 2 3 )。

工程 4 : N 2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N 2 - メチル - N 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 4 4 )

【 0 2 7 6 】

M e O H ( 2 0 . 0 m L ) 中の 4 4 - c ( 3 0 0 m g、0 . 6 0 m m o l ) の溶液に、1 0 % の P d / C ( 6 0 0 m g ) を添加した。得られた懸濁液を水素雰囲気 ( 6 0 p s i ) 下、室温で 8 時間攪拌した。反応が完了したら ( L C M S および T L C によってモニター)、セライトを通して混合物を濾過し、M e O H ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得、これを分取 R P - H P L C によって精製して、生成物 ( 実施例 4 4 ) をオフホワイトの固体として得た ( 5 5 m g、1 8 % )。L C M S : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 8 . 4 5 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 0 8 . 2 5 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 12.00 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.03-3

10

20

30

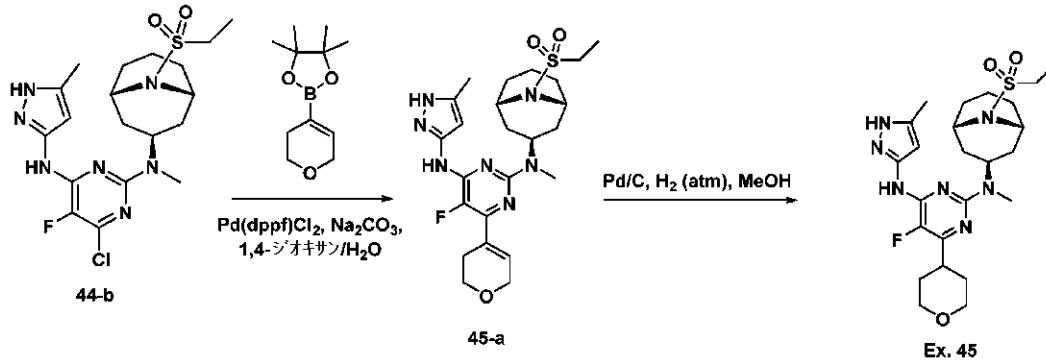
40

50

.99 (m, 3H), 3.82 (app. q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 5H), 2.02-1.82 (m, 5H), 1.71-1.65 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【実施例 45】 N2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N2 - メチル - N4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

【化 6 3】



工程 1: 6 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - N2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N2 - メチル - N4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 4 5 - a )

【 0 2 7 7】

1, 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 3 m L ) 中の、4 4 - b ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 4 9 m m o l ) および 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 3 5 7 m g 、 1 . 6 9 m m o l ) の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 2 3 m g 、 2 . 1 2 m m o l ) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気し、Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> ( 1 6 9 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l ) を添加した。混合物をマイクロ波照射下 1 1 0 °C で 4 5 分間攪拌した。反応が完了したら ( T L C によってモニター ) 、混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 4 5 - a ( 3 0 0 m g 、 粗製 ) を得た。LCMS : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 5 2 0 . 2 8 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 5 2 0 . 2 5 ) 。

工程 2 : N2 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 9 - ( エチルスルホニル ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - イル ) - 5 - フルオロ - N2 - メチル - N4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 実施例 4 5 )

【 0 2 7 8】

MeOH ( 1 0 . 0 m L ) 中の 4 5 - a ( 3 0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) の溶液に 1 0 % の Pd / C ( 6 0 0 m g ) を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下にて室温で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C によってモニター ) 、セライト床を通して混合物を濾過し、MeOH ( 1 0 m L ) で溶離した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残渣を得、これを分取 RP - H P L C によってさらに精製して、生成物を得た ( 実施例 4 5 、 5 1 m g 、 1 6 % ) 。LCMS : m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 5 2 2 . 4 9 ( 計算値 m / z [ M + H ]<sup>+</sup> = 5 2 2 . 2 7 ) ; <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 9.39 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.25 (br. s, 1H), 4.03 (app. s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.43 (t, J = 1 1 Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 5H), 1.71-1.65 (m, 5H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【実施例 46】 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( メチル ( 4 - ( ( 5 - メチル -

10

20

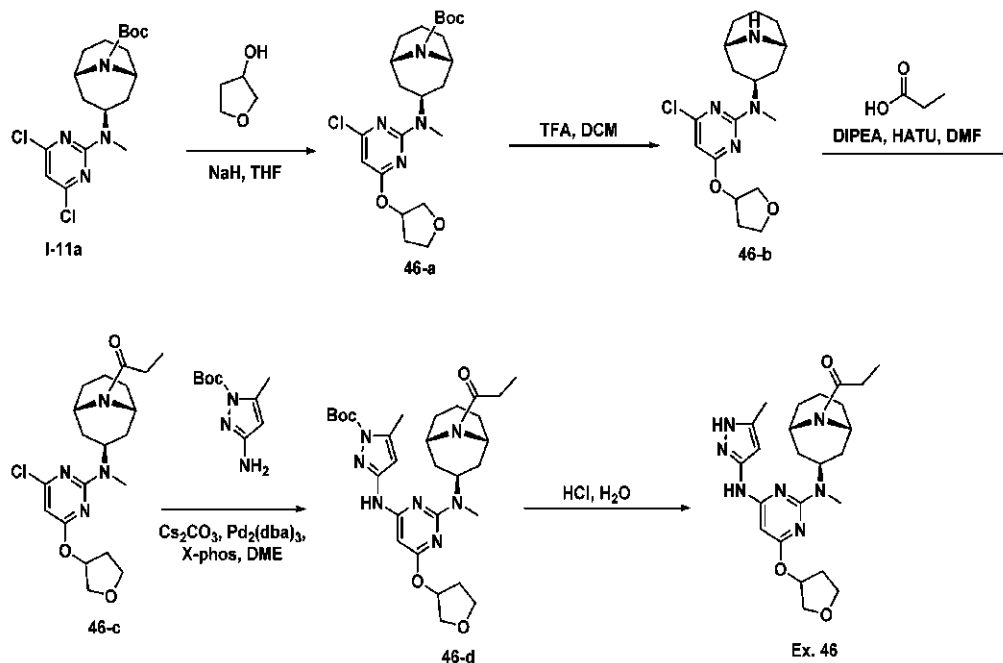
30

40

50

1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 6 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル) プロパン - 1 - オンの調製

【化 6 4】



10

20

工程 1 : tert - ブチル ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - カルボキシラート ( 4 6 - a )

【 0 2 7 9】

無水 THF ( 1 0 m L ) 中のテトラヒドロフラン - 3 - オール ( 0 . 1 2 g 、 1 . 4 m m o l ) の氷冷溶液に、NaH ( 0 . 1 0 g 、 2 . 5 m m o l 、 6 0 % の鉱油分散物) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、I - 1 1 a ( 0 . 5 0 g 、 1 . 2 5 m m o l ) を分割して添加した。混合物を 7 0 で 3 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング)、混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 8 0 m L ) で抽出した。有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。シリカゲル ( 1 2 g S N A P ) での、1 0 % の EtOAc / ヘキサンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、4 6 - a をオフホワイトの固体として得た ( 0 . 3 0 g 、 5 3 % ) 。

30

工程 2 : 1 R , 3 s , 5 S ) - N - ( 4 - クロロ - 6 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 3 - アミン ( 4 6 - b )

【 0 2 8 0】

DCM ( 1 0 m L ) 中の 4 6 - a ( 0 . 3 0 g 、 0 . 6 6 m m o l ) の氷冷溶液に、TFA ( 5 . 0 m L ) を添加した。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応が完了したら ( T L C モニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを水で希釈し、NH<sub>4</sub>OH 水溶液で、pH 約 1 0 まで塩基性とした。得られた溶液を EtOAc ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4 6 - b をオフホワイトの固体として得た ( 0 . 2 8 g 、 粗製、定量的)。LCMS : m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 1 6 ( 計算値 m / z [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 3 . 1 7 ) 。

40

工程 3 : 1 - ( ( 1 R , 3 s , 5 S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 6 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン - 9 - イル) プロパン - 1 - オン ( 4 6 - c ) の調製

【 0 2 8 1】

50

DMF (10 mL) 中の 46 - b (0.12 g、1.6 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (0.42 mL、2.4 mmol) および HATU (0.45 g、1.2 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で 10 分間攪拌し、プロピオン酸 (0.28 g、0.79 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液 (2 × 25 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。溶離液であるヘキサン中 20% の EtOAc を使用するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、46 - c (255 mg、79%) が得られた。LCMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 409.25 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 409.20)。

10

工程 4: tert - ブチル 5 - メチル - 3 - ((2 - (メチル (1R, 3s, 5S) - 9 - プロピオニル - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - イル) アミノ) - 6 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (46 - d)

【0282】

DME (10 mL) 中の、46 - c (0.25 g、0.61 mmol) および tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (0.15 g、0.73 mmol) の溶液に Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.30 g、0.91 mmol) を添加した。混合物を窒素で脱気した後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.11 mg、0.12 mmol) および Xphos (0.060 mg、0.12 mmol) を添加した。マイクロ波照射下 100 で混合物を 1 時間攪拌した。反応が完了したら (LCMS によってモニター)、混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、46 - d を黄色固体として得た (150 mg、粗製)。LCMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 570.37 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 570.34)。

20

工程 5: 1 - ((1R, 3s, 5S) - 3 - (メチル (4 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 6 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - イル) プロパン - 1 - オン (実施例 46)

30

【0283】

水 (5 mL) 中の 46 - d (150 mg、0.26 mmol) の氷冷攪拌溶液に濃 HCl (5 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。反応が完了したら (TLC モニタリング)、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得た。分取 RP - HPLC による精製により、実施例 46 をオフホワイトの固体として得た (9 mg、7%)。LCMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> = 470.35 (計算値 m/z [M+H]<sup>+</sup> = 470.29); <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> 11.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.71-5.69 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.89-3.73 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12-1.69 (m, 10H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

生物学的アッセイ

アッセイ 1: 生化学的 JAK および Tyk2 キナーゼアッセイ

【0284】

4 つの LanthaScreen JAK 生化学的アッセイのパネル (JAK1、2、3 および Tyk2) を、通常のキナーゼ反応緩衝液 (50 mM HEPES, pH 7.5、0.01% Brij - 35、10 mM MgCl<sub>2</sub> および 1 mM EGTA) に含めた。組換え GST タグ化 JAK 酵素および GFP タグ化 STAT1 ペプチド基質を Life Technologies から入手した。

【0285】

段階希釈したまたは離散的に希釈した化合物を、それらの 4 つの JAK 酵素の各々およ

50

び基質とともに、白色384ウェルマイクロプレート(Corning)において周囲温度で1時間プレインキュベートした。続いて、ATPを加えて、1% DMSOを含む10  $\mu$ Lの総体積でキナーゼ反応を開始した。JAK1、2、3およびTyk2に対する最終的な酵素濃度は、それぞれ4.2 nM、0.1 nM、1 nMおよび0.25 nMであり；使用された対応するKm ATP濃度は、25  $\mu$ M、3  $\mu$ M、1.6  $\mu$ Mおよび10  $\mu$ Mであり；基質濃度は、4つすべてのアッセイについて200 nMである。キナーゼ反応を周囲温度で1時間進めた後、TR-FRET希釈緩衝液(Life Technologies)中のEDTA(最終濃度10 mM)およびTb-抗pSTAT1(pTyr701)抗体(Life Technologies, 最終濃度2 nM)の10  $\mu$ L調製物を加えた。そのプレートを周囲温度で1時間インキュベートした後、EnVisionリーダ(Perkin Elmer)において読み出した。発光シグナル比(Emission ratio signals)(520 nm/495 nm)を記録し、それを用いて、DMSOに基づくパーセント阻害値およびバックグラウンドコントロールを算出した。

10

## 【0286】

用量反応解析の場合、パーセント阻害のデータを化合物の濃度に対してプロットし、Prismソフトウェア(GraphPad Software)を用いて、4パラメータのロバスタな適合モデルからIC<sub>50</sub>値を決定した。結果は、pIC<sub>50</sub>(IC<sub>50</sub>の対数に負号をつけたもの)として表され、続いてCheng-Prusoff式を用いてpK<sub>i</sub>(解離定数K<sub>i</sub>の対数に負号をつけたもの)に変換した。

アッセイ2: Tall-1 T細胞におけるIL-2刺激されたpSTAT5の阻害

20

## 【0287】

インターロイキン-2(IL-2)で刺激されたSTAT5リン酸化の阻害についての試験化合物の効力を、AlphaLISAを使用してTall-1ヒトT細胞株(DSMZ)において測定した。IL-2はJAK1/3を介してシグナル伝達するので、このアッセイはJAK1/3細胞効力の尺度を提供する。

## 【0288】

リン酸化STAT5は、AlphaLISA SureFire Ultra pSTAT5(Tyr694/699)キット(PerkinElmer)によって測定した。37、5% CO<sub>2</sub>の加湿恒温器において、15%の熱失活ウシ胎仔血清(FBS、Life Technologies)、2 mM Glutamax(Life Technologies)、25 mM HEPES(Life Technologies)および1 x Pen/Strep(Life Technologies)を補充したRPMI(Life Technologies)中で、Tall-1細胞株由来のヒトT細胞を培養した。化合物をDMSOで段階希釈し、空のウェルに音響学的に分注した。アッセイ培地(10% FBS(ATCC)が補充された無フェノールレッドDMEM(Life Technologies))を分注し(4  $\mu$ L/ウェル)、プレートを900 rpmで10分間振盪した。細胞を、アッセイ培地(4  $\mu$ L/ウェル)中に45,000細胞/ウェルで播種し、37、5% CO<sub>2</sub>で1時間インキュベートした後、予め加温したアッセイ培地(4  $\mu$ L)中のIL-2(R&D Systems; 最終濃度300 ng/mL)を30分間加えた。サイトカイン刺激の後、細胞を、1 x PhosStopおよびComplete tablet(Roche)を含む6  $\mu$ Lの3 x AlphaLISA溶解緩衝液(PerkinElmer)で溶解した。ライセートを、室温(RT)にて900 rpmで10分間振盪した。リン酸化STAT5を、pSTAT5 AlphaLISAキット(PerkinElmer)によって計測した。新たに調製したアクセプタービーズ混合物を、緑色フィルタリングした100 lux未満の光の下でライセート(5  $\mu$ L)上に分注した。プレートを900 rpmで2分間振盪し、短時間遠沈し、室温の暗所で2時間インキュベートした。ドナービーズを、緑色フィルタリングした100 lux未満の光の下で分注した(5  $\mu$ L)。プレートを900 rpmで2分間振盪し、短時間遠沈し、室温の暗所で一晚インキュベートした。ルミネセンスを、EnVisionプレートリーダー(PerkinElmer)を用いて緑色フィルタリングした100 lux未満の光の下で6

30

40

50

89 nmでの励起および570 nmでの発光を使用して測定した。

【0289】

試験化合物のIL-2に应答する阻害性効力を測定するために、ヒトT細胞株におけるpSTAT5に結合したビーズの平均発光強度を計測した。化合物濃度に対するシグナル強度の阻害曲線の解析から、IC<sub>50</sub>値を決定した。データは、pIC<sub>50</sub>（負の常用対数IC<sub>50</sub>）値（平均値±標準偏差）として表される。

アッセイ3：Caco-2透過アッセイ

【0290】

皮膚透過性の評価の代用として、Caco-2透過性アッセイを使用した。このアッセイは、小腸の腸細胞に形態的および機能的に類似するCaco-2細胞の単層を横切るインビトロ透過性を測定する。

10

【0291】

CacoReady 24ウェルトランスウェルプレート（Alameda, CA）から入手した。化合物は、10 mM DMSO原溶液から5 μMの濃度で、二連にて評価した（n=2）。Caco-2細胞単層中で、頂端から基底（A-B）方向への輸送を決定した。これらの値から、見かけの透過性（P<sub>app</sub>）を計算した。化合物がP-gp基質である可能性を知らせるために、公知のP-gp阻害剤であるベラパミル（Yusa and Tsuruoら、Cancer Research, vol. 49, no. 18, 1989, pp. 5002-06）の25 μMの存在下で、Caco-2細胞単層を横切る化合物の輸送も決定した。

20

【0292】

Caco-2培養培地は、標準的な濾過されたDMEM、FCS 10%、L-グルタミン1%およびPenStrep 1%からなつた。実験は、37 °CおよびCO<sub>2</sub>（5%）恒温器内で行つた。750 μLの輸送緩衝液をA-Bウェルに添加することによって、基底アッセイプレートを調製した。頂端ウェルからCaco-2培地を除去し、新鮮な輸送培地と交換する（合計3回の洗浄のために200 μLを反復）ことによって、CacoReady（商標）プレートを調製した。次いで、ブランク培地（200 μL）を希釈された化合物と交換した。インキュベーションを開始するために、基底プレートを恒温器から取り出し、その上に頂端切片を加えた。時間0（t<sub>0</sub>）に対して、頂端および基底区画から試料を収集した。120分後（t<sub>120</sub>）に、頂端および基底区画から試料を再び収集した。すべての試料を希釈し、LC-MS/MSによる生物分析のために調製した。cm/秒で表した透過係数（P<sub>app</sub>、平均A~B）および（P<sub>app</sub>、平均A~B+ベラパミル）は、dQ（フラックス）/（dt×面積×濃度）として計算した。

30

【0293】

このアッセイでは、約12×10<sup>-6</sup> cm/秒を超えるP<sub>app</sub>値を有する化合物は、高い透過性を有すると考えられる。

アッセイ4：ヒト肝臓ミクロソームアッセイ

【0294】

このアッセイの目的は、インビトロヒト肝臓細画分中の試験化合物の代謝安定性を評価することであつた。Bioreclamation-IVT（Baltimore, MD）から得られたヒト肝臓ミクロソームを氷上で解凍し、0.1 Mリン酸カリウム緩衝液pH 7.4中に希釈して、0.1 mg/mLの最終インキュベーションタンパク質濃度を得た。試験化合物（10 mM）をNADPH補因子中に希釈して、0.1 μM試験化合物および1 mM NADPHの最終インキュベーション濃度を得た。37 °Cの温度でインキュベーションを行い、試験アリコート（0、5、8、15、30および45分の時点で採取した。3%ギ酸および1 μM内部標準を含む水の中に各アリコートを入れた。得られた試料を分析のためにLC-MS/MSシステムに注入した。

40

【0295】

各インキュベーションについて、各t<sub>0</sub>アリコート中の分析物のピーク面積を100%に設定し、その後の時点のアリコートからのピーク面積をt<sub>0</sub>に対する残存親化合物のパ

50

パーセンテージに変換した。残存親化合物のパーセンテージを自然対数スケールに変換し、分単位での時間に対してプロットした。親の消失プロファイルの初期の低下について線形回帰分析を行い、最良適合線に対する式を決定した。mg/mLタンパク質でのタンパク質濃度または細胞数/mLに対して、得られた線の傾きを正規化し、肝臓ミクロソームについて $CL_{int}$ を以下のように計算した：

$$CL_{int} (\mu L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}) = (\text{傾き} \times 1000) / [\text{タンパク質, mg} / \text{mL}]$$

【0296】

0 ~ 8  $\mu\text{l}$  / 分 / mg の  $CL_{int}$  値は、低いクリアランス（すなわち、ヒトにおける肝血流の30%未満）を表す。9 ~ 49  $\mu\text{l}$  / 分 / mg の  $CL_{int}$  値は中程度のクリアランス（すなわち、ヒトにおける肝血流の30 ~ 70%）を表し、50  $\mu\text{l}$  / 分 / mg を超える値は高い肝臓クリアランス（すなわち、ヒトにおける肝血流の70%超）を表す。

インビトロアッセイの結果

【0297】

本開示の化合物を、上記アッセイのうちの1またはそれより多くで試験した。

【0298】

以下の表5において、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2酵素アッセイについて、Aは10以上の $pK_i$ 値（ $K_i < 0.1 \text{ nM}$ ）を表し、Bは9 ~ 10の $pK_i$ 値（ $1 \text{ nM} \sim 0.1 \text{ nM}$ の $K_i$ ）を表し、Cは8 ~ 9の $pK_i$ 値（ $10 \text{ nM} \sim 1 \text{ nM}$ の $K_i$ ）を表し、Dは7 ~ 8の $pK_i$ 値（ $100 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の $K_i$ ）を表し、Eは7またはそれを下回る $pK_i$ 値（ $100 \text{ nM}$ またはそれを上回る $K_i$ ）を表す。Tall-1効力アッセイについて、Aは8.0以上の $pIC_{50}$ 値を表し、Bは7.5（7.5を含む） ~ 8.0の $pIC_{50}$ 値を表す。Cacoアッセイについて、Aは $30 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒を上回る値を表し、Bは $15 \times 10^{-6} \sim 30 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒の値を表し、Cは $15 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒を下回る値を表す。Caco verap アッセイについて、Aは $35 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒を上回る値を表し、Bは $20 \times 10^{-6} \sim 35 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒の値を表し、Cは $12 \times 10^{-6} \sim 20 \times 10^{-6} \text{ cm}$  / 秒を表す。HLMアッセイについて、Aは1250 ~ 3000の $CL_{int}$ 値を表し、Bは500 ~ 1250の $CL_{int}$ 値を表し、Cは130 ~ 500の $CL_{int}$ 値を表す。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

化合物	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 IL2 pSTAT5 (pIC <sub>50</sub> )	Caco K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	Caco <sub>verap</sub> K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	HLM Clint μL/min/mg
1	A		B		A	A	A	B
2	B		B		A			
3	B		B		A			
4	A		B					
5	A		B		A	A	A	A
6	A		C		A			
7	A		C		A			
8	A	A	B	A	A	A	A	A
9	A	A	B	A	A	A	A	A
10	A	A	B	A	A	A	A	A
11	A	B	C	B	A	B	B	
12	B		C		A	B	C	
13	A	A	C	B	B			
14	A	A	C	B	B	B	B	
15	A		B		A	B	B	
16	A		C					
17	B		C		A			

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 IL2 pSTAT5 (pIC <sub>50</sub> )	Caco K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	Caco <sub>verap</sub> K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	HLM Clint μL/min/mg
18	A		B					
19	A		B		A			
20	A		B		A	B	B	
21	A	A	B	B	B	B	B	
22	A	A	B	B	B	B	B	
23	B	A	B	B	B	A	B	C
24	A		B		B			
25	B	A	B	B	A			
26	A		B		A			
27	A		B		B			
28	A		B		A			
29	A		B		A			
30	A		B		A			
31	B	A	B	B	A	C	C	
32	A	A	B	B				
33	A		B					
34	A		B		A			

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物	JAK 1 (pKi)	JAK 2 (pKi)	JAK 3 (pKi)	Tyk 2 (pKi)	Tall-1 IL2 pSTAT5 (pIC <sub>50</sub> )	Caco K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	Caco <sub>overap</sub> K <sub>p</sub> 10 <sup>-6</sup> cm/sec	HLM Clint μL/min/mg
35	A	A	B	A	A			
36	B		C		A	B	B	
37	A		B		A			
38	A		B		A			
39	A		A			B	B	
40	A		B		A			
41	A	A	B	A	A	A	A	C
42	B	A	B	A	A	A		B
43	B	A	B	A	A	A		C
44	A		C					
45	B		C		A	B	B	
46	A		B		A			

## アッセイ 5 : 水溶性アッセイ

## 【 0 2 9 9 】

このアッセイの目的は、pH 4 および pH 7.4 の PBS 緩衝液中の試験化合物の溶解度を定量することであった。アッセイには、試験標準を作製するために必要な 20 μL に加えて、所望の緩衝液あたり 40 μL の 10 mM DMSO 試験化合物溶液が必要であった。例えば、両方の緩衝液中で化合物を試験するためには、100 μL (2 × 40 μL + 20 μL) の 10 mM DMSO 化合物原溶液が必要であった。

## 【 0 3 0 0 】

20 μL の 10 mM DMSO 化合物原溶液を 180 μL のメタノール中に希釈することによって標準を作製し、溶液の均一性を確保するために 5 分間振盪した。得られた溶液は、1 mM、すなわち 1,000 μM の濃度の試験化合物を有していた。ピーク面積を得るために、2 μL を注入することによってこの 1,000 μM 溶液を Agilent 1260 LC-MS システムに流した。試験溶液については、PBS 緩衝液条件あたり 40 μL の 10 mM DMSO 化合物原溶液を一晩乾燥させて粉末とした。粉末形態になったら、400 μL の所望の PBS 緩衝液を粉末に添加し、4 時間激しく振盪させた。この試料溶液の最大理論濃度は 1,000 μM であった。4 時間の振盪後、試料を 3,000 RPM で 10 分間遠心分離した後、ピーク面積を得るために、同じ Agilent 12

60 LC-MSシステムに2 µLを注入した。標準および試験溶液のピーク面積が決定されると、標準面積に対する試料面積の比×1,000によって、試験化合物溶液のµM溶解度が、最大上限1,000 µMで与えられた。得られた結果を表6に要約する。

【0301】

以下の表6において、Aは500を上回る値を表し、Bは250～500の値を表し、Cは50～250の値を表し、Dは10～50の値を表し、Eは10を下回る値を表す。

【表6-1】

表6: 化合物の水溶性

化合物	PH 7.4 での溶解度 (µmol)
1	C
2	C
3	E
4	E
5	E
6	D
7	E
8	C
9	C

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

10	C
11	C
12	C
13	C
14	D
15	A
16	A
17	D
18	D
19	D
20	D
21	D
22	D
23	C
24	E
25	D
26	D
27	C
28	D
29	D

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

30	D
31	B
32	E
33	D
34	E
35	E
36	C
37	D
38	B
39	E
40	D
41	D
42	B
43	B
44	E
45	E
46	D

10

20

30

#### アッセイ 6：有機賦形剤中での溶解度アッセイ

##### 【0302】

このアッセイの目的は、アジピン酸ジイソプロピル、中鎖トリグリセリド（MCT）、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなどの異なる有機賦形剤中での試験化合物の溶解度を定量することであった。アッセイには、試験標準を作製するために必要な 40  $\mu\text{L}$  に加えて、所望の賦形剤あたり 80  $\mu\text{L}$  の 100 mM DMSO 試験化合物溶液が必要であった。

40

##### 【0303】

40  $\mu\text{L}$  の 100 mM DMSO 化合物原溶液を 160  $\mu\text{L}$  のメタノール中に希釈することによって標準を作製し、溶液の均一性を確保するために 5 分間振盪した。得られた溶液は、20 mM、すなわち 20,000  $\mu\text{M}$  の濃度の試験化合物を有していた。ピーク面積を得るために、0.2  $\mu\text{L}$  を注入することによってこの 20,000  $\mu\text{M}$  溶液を Ag i

50

l e n t 1 2 6 0 L C - M S システムに流した。試験溶液については、賦形剤当たり 80  $\mu$  L の 1 0 0 m M D M S O 化合物原溶液を一晩乾燥させて粉末とした。粉末形態になったら、4 0 0  $\mu$  L の所望の賦形剤を粉末に添加し、4 時間激しく振盪させた。この試料溶液の最大理論濃度は 2 0 , 0 0 0  $\mu$  M であった。4 時間の振盪後、試料を 3 , 0 0 0 R P M で 1 0 分間遠心分離した後、ピーク面積を得るために、同じ A g i l e n t 1 2 6 0 L C - M S システムに 0 . 2  $\mu$  L を注入した。標準および試験溶液のピーク面積が決定されると、標準面積に対する試料面積の比  $\times$  2 0 , 0 0 0 によって、試験化合物溶液の  $\mu$  M 溶解度が、最大上限 2 0 , 0 0 0  $\mu$  M で与えられた。得られた結果を表 7 に要約する。

【 0 3 0 4 】

下記表 7 において、A は 1 0 を上回る値を表し、B は 5 ~ 1 0 の値を表し、C は 5 を下回る値を表す。

10

【表 7 - 1】

表 7: 有機賦形剤中での化合物の溶解度

化合物	アジピン酸 ジイソプロピル (mg/mL)	MCT (mg/mL)	プロピレン グリコール (mg/mL)	PEG400 (mg/mL)
1	A	C	A	A
2	C	C	C	C
3	C	C	C	C
4	C	C	C	C

20

30

40

50

【表 7 - 2】

5	B	C	A	A
6	C	C	C	C
8	B	C	A	A
11	A	B	A	A
12	B	C	B	B
13	A	B	A	A
14	A	B	A	A
15	A	C	A	B
16	C	C	C	C
17	A	C	A	B
18	B	C	B	B
19	C	C	C	C
20	A	C	A	A
21	A	B	A	A
22	A	C	A	A
23	A	B	A	B
24	C	C	C	C
25	A	C	A	A
26	C	C	C	C
27	C	C	C	C

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

28	B	C	A	B
29	A	C	A	B
30	C	C	C	C
31	C	C	C	C
32	A	C	A	A
33	C	C	A	B
34	C	C	C	C
35	B	C	B	B
36	B	C	A	A
37	C	C	C	C
38	C	C	C	C
39	B	C	B	A
41	A	C	A	B
42	A	C	A	A
43	A	C	A	A
45	A	C	A	A

10

20

30

アッセイ 7 : 正常なヒト表皮ケラチン生成細胞における IL - 22 で抑制されたフィラグリンの回復

## 【 0 3 0 5】

IL - 22 は、フィラグリンなどの最終分化遺伝子の発現を阻害することが知られている。リアルタイム PCR を用いて、インターロイキン - 22 ( IL - 22 ) で抑制されたフィラグリン発現についての試験化合物の回復レベルを正常なヒト表皮ケラチン生成細胞 ( ATCC ) 中で測定した。

40

## 【 0 3 0 6】

37、5% CO<sub>2</sub> の加湿された恒温器内において、ケラチン生成細胞増殖キット ( ATCC ) および 1 × Pen / Strep ( Life Technologies ) を補充した皮膚細胞基礎培地 ( ATCC ) 中で初代表皮ケラチン生成細胞を培養した。100 μl で、BioCoat 96 ウェルプレート ( Corning ) 中に細胞を 5,000 細胞 / ウェルで播種し、37、5% CO<sub>2</sub> で 3 ~ 4 日間、100% の集密度になるまでインキュベートした。次いで、培地を除去し、用量応答の試験化合物を含有する 150 μL の

50

培地と交換した。化合物をDMSOで段階希釈し、次いで培地でさらに1000倍希釈して、最終DMSO濃度を0.1%にした。アッセイの1日目に、試験化合物とともに細胞を37で1時間インキュベートした後、予め加温された培地(50μL)中のIL-22(R&D Systems;最終濃度50ng/mL)を4日間添加した。試験化合物およびIL-22を含む培地を3日目に1回交換した。5日目に、1×PBS(Gibco)で細胞を洗浄し、TaqMan(登録商標)Gene Expression Cells-to-Ct(商標)Kit(Life Technologies)からの0.5μlのDnase Iを含有する50μlの溶解緩衝液で溶解した。室温(RT)で5分間インキュベートした後、キットからの停止溶液5μlを添加し、次いで室温で2分間インキュベートした。11.25μlのライセート、12.5μlの2×RT緩衝液およびキットからの1.25μlの20×RT酵素混合物を混合した。37で60分間、次いで95で5分間、混合物をインキュベートすることにより逆転写反応を行ってcDNAを作製した。PCRカクテルを作るために、各反応液は、10μlの2×TaqMan(登録商標)Gene Expression Mater Mix、1μlの2×TaqMan(登録商標)Filaggrin Gene Expression Assay(Life Technologies)、1μlの2×TaqMan(登録商標)UBC Gene Expression Assay(Life Technologies)、4μlのヌクレアーゼ非含有水および4μlのcDNAを含有した。PCR反応は、50で2分間、95で10分間、続いて40サイクルの95で15秒間および60で1分間のサイクル条件を用いて、StepOnePlus(商標)(Life Technologies)で行った。各サイクル後に蛍光シグナルを捕捉した。ベースライン対照としてIL-22および試験化合物を含まない細胞を用いて、遺伝子発現を定量するために、比較CT法を使用した。

10

20

【0307】

インターロイキン-22(IL-22)によって抑制されたフィラグリン発現についての化合物8、23、41、42および43の回復は、1μM未満の濃度で観察された。

【0308】

本発明は、その特定の態様または実施形態を参照して説明してきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更が行われ得、等価物で置換され得ることが当業者によって理解される。さらに、適用される特許法および規則によって認められる限りにおいて、本明細書に引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、各文書が個別に参照により本明細書中に援用されるのと同程度に、その全体が参照により本明細書に援用される。

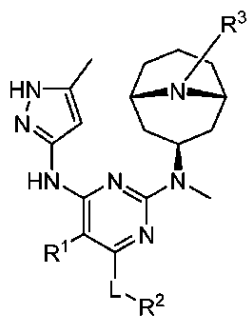
30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I)の化合物：

【化65】



(I)

40

またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、R<sup>1</sup>は、FまたはHであり；

50

Lは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ および $-OCH_2-$ からなる基から選択され；

$R^2$ は、オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびオキセパンからなる基から選択され、これらのそれぞれは、1～3個の $R^a$ で必要に応じて置換されており；

各 $R^a$ は、F、CN、OH、 $C_{1-4}$ アルキル-OH、 $C_{1-4}$ アルコキシおよび $C_{1-4}$ アルキルからなる群から独立して選択され、前記 $C_{1-4}$ アルキルは、1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されており；

$R^3$ は、

(a)  $-S(O)_2-C_{1-4}$ アルキルであって、ここで、 $C_{1-4}$ アルキルは、 $-CN$ または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されているもの；

(b)  $-C_{1-4}$ アルキル- $CONR^xR^y$ であって、ここで、 $R^x$ および $R^y$ のそれぞれは、Hおよび $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、必要に応じて、 $R^x$ および $R^y$ は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または1～3個のフルオロ基で必要に応じて置換されている、 $C_{1-4}$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

(i)  $C_{1-4}$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_{1-4}$ アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される；

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

$R^3$ が、

(a)  $-S(O)_2-C_{1-4}$ アルキル；

(b)  $-C_{1-4}$ アルキル- $CONR^xR^y$ であって、ここで、 $R^x$ および $R^y$ のそれぞれは、独立して、Hおよび $C_{1-4}$ アルキルから選択され、必要に応じて、 $R^x$ および $R^y$ は、連結されて4～6員の複素環基を形成してもよいもの；

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $C_{1-4}$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_{1-4}$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

(i)  $C_{1-4}$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_{1-4}$ アルキル、および

(ii) 4～7員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される、項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目3)

$R^3$ が、

(a)  $-S(O)_2-C_{1-2}$ アルキル；

(b)  $-C_{1-2}$ アルキル- $CONR^xR^y$ であって、ここで、 $R^x$ および $R^y$ のそれぞれは、独立して、Hおよび $C_{1-3}$ アルキルから選択され、必要に応じて、 $R^x$ および $R^y$ は、連結されて4員または5員の複素環基を形成してもよいもの；

(c)  $-C(O)R^b$ であって、ここで、 $R^b$ は、 $C_{3-5}$ シクロアルキルまたは $C_{1-2}$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_{1-2}$ アルキルであるもの；ならびに

(d)  $-CO_2R^c$ であって、ここで、 $R^c$ は、

(i)  $C_{1-2}$ アルコキシで必要に応じて置換されている $C_{1-2}$ アルキル、および

(ii) 5～6員の複素環基；

から選択されるもの；

からなる群から選択される、項目1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目4)

10

20

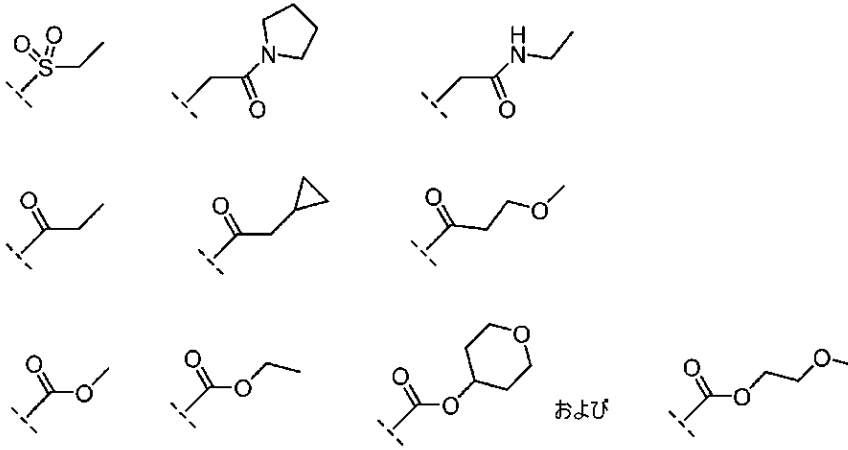
30

40

50

$R^3$ が、

【化 6 6】



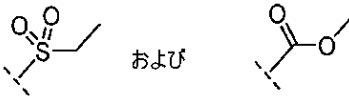
10

からなる群から選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 5)

$R^3$ が、

【化 6 7】



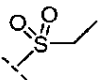
20

からなる群から選択される、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 6)

$R^3$ が、

【化 6 8】



30

である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 7)

$R^1$ が F である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 8)

$R^1$ が H である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

(項目 9)

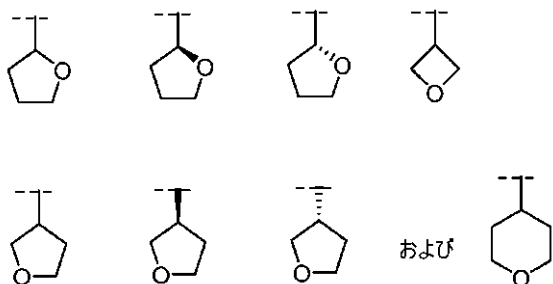
$R^2$ が、オキセタン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランからなる群から選択され、これらのそれぞれが 1 ~ 3 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 10)

$R^2$ が、

50

## 【化 6 9】



からなる群から選択され、これらのそれぞれが 1 ~ 3 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 1)

L が結合である、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 2)

L が  $-CH_2O-$  である、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 3)

L が  $-O-$  である、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 4)

L が  $-OCH_2-$  である、項目 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

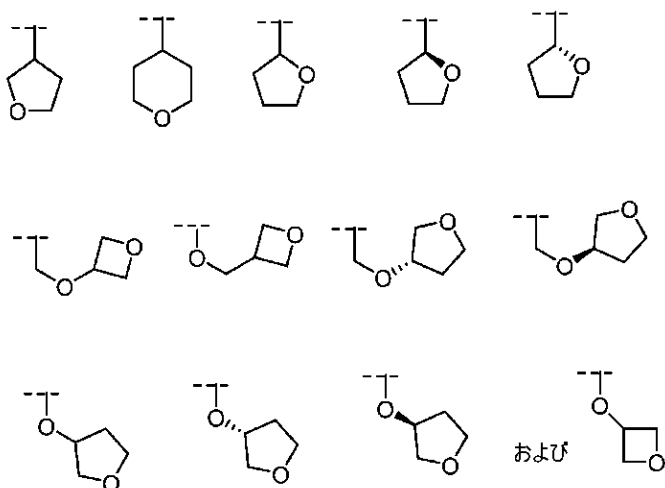
(項目 1 5)

## 【化 7 0】



が、

## 【化 7 1】



からなる群から選択され、

式中、 $R^2$  は、1 ~ 2 個の  $R^a$  で必要に応じて置換されており、各  $R^a$  は、独立して、F、OH、 $C_{1-3}$  アルキル-OH、 $C_{1-3}$  アルコキシおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され、前記  $C_{1-3}$  アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ基で必要に応じて置換されてよい、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

20

30

40

50





学的に許容され得る塩。

(項目 2 6)

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、項目 2 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 7)

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、項目 2 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 8)

円形脱毛症の処置において使用するための、項目 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 9)

白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される炎症性または自己免疫性皮膚疾患の処置において使用するための、項目 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 0)

哺乳動物の炎症性または自己免疫性皮膚疾患の処置のための薬の製造における、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 3 1)

哺乳動物の炎症性皮膚疾患の処置のための薬の製造における項目 3 0 に記載の使用。

(項目 3 2)

前記炎症性皮膚疾患がアトピー性皮膚炎である、項目 3 1 に記載の使用。

(項目 3 3)

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、項目 3 2 に記載の使用。

(項目 3 4)

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、項目 3 2 に記載の使用。

(項目 3 5)

哺乳動物の自己免疫性皮膚疾患の処置のための薬の製造における項目 3 0 に記載の使用。

(項目 3 6)

前記自己免疫性皮膚疾患が円形脱毛症である、項目 3 5 に記載の使用。

(項目 3 7)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が、白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される、項目 3 0 に記載の使用。

(項目 3 8)

哺乳動物の炎症性または自己免疫性皮膚疾患を処置する方法であって、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 3 9)

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物中で前記哺乳動物の皮膚に投与される、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が炎症性皮膚疾患である、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記炎症性皮膚疾患がアトピー性皮膚炎である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、項目 4 1 に記載の方

10

20

30

40

50

法。

(項目43)

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、項目41に記載の方法。

(項目44)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が自己免疫性皮膚疾患である、項目39に記載の方法。

(項目45)

前記自己免疫性皮膚疾患が円形脱毛症である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が、白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される、項目39に記載の方法。

(項目47)

薬として使用するための、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目48)

JAK阻害剤が適応となる哺乳動物の疾患の処置において使用するための、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目49)

JAK阻害剤が適応となる哺乳動物の疾患を処置するための、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目50)

哺乳動物の炎症性または自己免疫性皮膚疾患を処置するための、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目51)

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩と薬学的に許容され得るキャリアとを含む薬学的組成物中で前記哺乳動物の皮膚に投与される、項目50に記載の使用。

(項目52)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が炎症性皮膚疾患である、項目50に記載の使用。

(項目53)

前記炎症性皮膚疾患がアトピー性皮膚炎である、項目52に記載の使用。

(項目54)

前記アトピー性皮膚炎が中等度から重度のアトピー性皮膚炎である、項目53に記載の使用。

(項目55)

前記アトピー性皮膚炎が軽度から中等度のアトピー性皮膚炎である、項目53に記載の使用。

(項目56)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が自己免疫性皮膚疾患である、項目50に記載の使用。

(項目57)

前記自己免疫性皮膚疾患が円形脱毛症である、項目56に記載の使用。

(項目58)

前記炎症性または自己免疫性皮膚疾患が、白斑、結節性痒疹、扁平苔癬、接触性皮膚炎、移植片対宿主病の皮膚発現、類天疱瘡、円板状狼瘡、硬化性苔癬、毛孔性扁平苔癬、乾癬および脱毛性毛包炎からなる群から選択される、項目50に記載の使用。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

弁護士 山本 健策

## (72)発明者

ガーケン, フィリップ エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード 901

## (72)発明者

チャオ, ジャンフア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード 901

審査官

伊佐地 公美

## (56)参考文献

国際公開第2016/191524(WO, A1)

国際公開第2017/189822(WO, A1)

国際公開第2018/086547(WO, A1)

国際公開第2019/084383(WO, A1)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)