

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7171444号

(P7171444)

(45)発行日 令和4年11月15日(2022.11.15)

(24)登録日 令和4年11月7日(2022.11.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 491/052 (2006.01)

C 0 7 D 491/052

C S P

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 31/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 8 (全15頁)

(21)出願番号 特願2018-566863(P2018-566863)

(86)(22)出願日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(65)公表番号 特表2019-524662(P2019-524662
A)

(43)公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/066307

(87)国際公開番号 WO2018/002319

(87)国際公開日 平成30年1月4日(2018.1.4)

審査請求日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(31)優先権主張番号 16177401.3

(32)優先日 平成28年7月1日(2016.7.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 510020022

ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド
・アンリミテッド・カンパニー
アイルランド国 コーク州 リンガスキデ
ィ シーオー, パーナヒリー

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100093676

弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100149010

弁理士 星川 亮

最終頁に続く

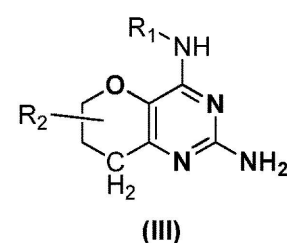
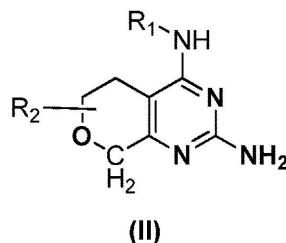
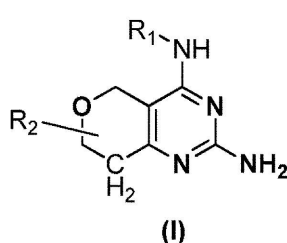
(54)【発明の名称】 ウイルス感染治療用のジヒドロピラノピリミジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下

【化1-1】



10

の構造を有する式(I)、(II)または(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物(式中、

R₁は、アルコールまたはC₁~3アルコキシから独立に選択される1つ以上の置換基で置換されるC₁~6アルキルであり；

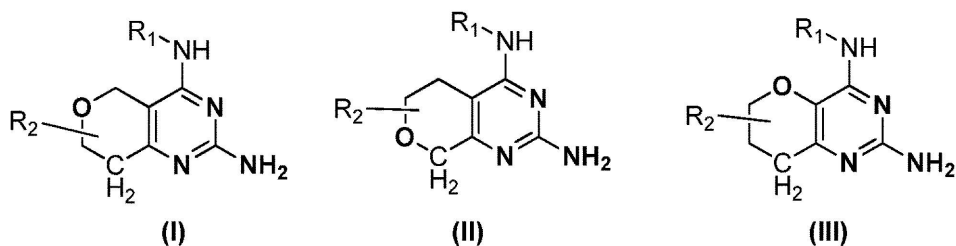
R₂は、水素、フッ素、C₁~3アルキル、シクロプロピル、-CF₃、C₁~3アルコキシ、またはニトリルから選択される)。

【請求項2】

以下

20

【化 1 - 2】



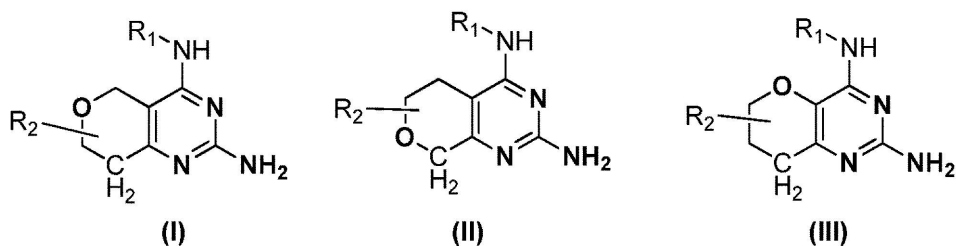
の構造を有する式 (I)、(II) または (III) の化合物の立体異性体の形態 (式中、
R₁ は、アルコールまたは C₁ ~ 3 アルコキシから独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換される C₁ ~ 6 アルキルであり；

R₂ は、水素、フッ素、C₁ ~ 3 アルキル、シクロプロピル、-CF₃、C₁ ~ 3 アルコキシ、またはニトリルから選択される)。

【請求項 3】

以下

【化 1 - 3】



の構造を有する式 (I)、(II) または (III) の化合物の多形体 (式中、

R₁ は、アルコールまたは C₁ ~ 3 アルコキシから独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換される C₁ ~ 6 アルキルであり；

R₂ は、水素、フッ素、C₁ ~ 3 アルキル、シクロプロピル、-CF₃、C₁ ~ 3 アルコキシ、またはニトリルから選択される)。

【請求項 4】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または請求項 4 に記載の化合物を、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物。

【請求項 6】

薬剤として使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

T L R 7 および / または T L R 8 の調節が関与する疾患の治療に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

T L R 8 の調節が関与する疾患の治療に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジヒドロピラノピリミジン誘導体、その調製方法、医薬組成物、およびウイルス感染の治療におけるその使用に関する。

【0002】

本発明は、T o l l 様受容体 (T L R) の調節または活性化作用が関与する、ウイルス感染、免疫疾患または炎症性疾患の治療におけるジヒドロピラノピリミジン誘導体の使用に関する。T o l l 様受容体は、ロイシンに富む細胞外ドメイン、および保存領域を含有する細胞質の伸長を特徴とする主要な膜貫通タンパク質である。自然免疫系は、一定のタイプの免疫細胞の細胞表面上に発現するこの T L R を介して病原体関連分子パターンを認識することができる。外来病原体を認識すると、サイトカインの産生および食細胞における共刺激分子の上方制御が活性化される。これにより、T 細胞挙動が調節される。

【背景技術】

【0003】

ほとんどの哺乳類種は、10 ~ 15 種の T o l l 様受容体を有すると推定されている。ヒトおよびマウスで合わせて 13 種類の T L R (T L R 1 ~ T L R 13 と称される) が同定されており、他の哺乳動物種でもこれらの多くと同等の形態が発見されてきた。しかしながら、ヒトに見られる特定の T L R に相当するものが、全ての哺乳動物において存在するわけではない。例えば、ヒトの T L R 10 に類似したタンパク質をコードする遺伝子がマウスに存在するが、過去のある時点で、レトロウイルスによって損傷されたと考えられる。一方、マウスは、ヒトでは示されない T L R 11、12、および 13 を発現する。他の哺乳動物は、ヒトに見られない T L R を発現し得る。トラフグ属のフグ (T a k i f u g u p u f f e r f i s h) に見られる T L R 14 によって示されるように、他の非哺乳動物種が、哺乳動物とは異なる T L R を有することもある。これにより、ヒトの自然免疫のモデルとして実験動物を使用する方法が複雑になることがある。

【0004】

T L R に関する概説については、次の雑誌論文を参照されたい。H o f f m a n n , J . A . , N a t u r e , 426 , p 33 - 38 , 2003 ; A k i r a , S . , T a k e d a , K . , a n d K a i s h o , T . , A n n u a l R e v . I m m u n o l o g y , 21 , p 335 - 376 , 2003 ; U l e v i t c h , R . J . , N a t u r e R e v i e w s : I m m u n o l o g y , 4 , p 512 - 520 , 2004。

【0005】

国際公開第 2006 / 117670 号パンフレットではプリン誘導体、国際公開第 2012 / 156498 号パンフレットではキナゾリン誘導体、および国際公開第 2007 / 024612 号パンフレットでは置換ベンゾアゼピン、ならびに国際公開第 2012 / 136834 号パンフレットではピリミジンなどの、T o l l 様受容体に対して活性を示す化合物が既に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、従来技術の化合物と比較して、選択性が高く、より有効であり、かつ良好な安全性プロファイルを有する新規な T o l l 様受容体調節剤が強く求められている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明によって、式 (I 、 I I または I I I)

10

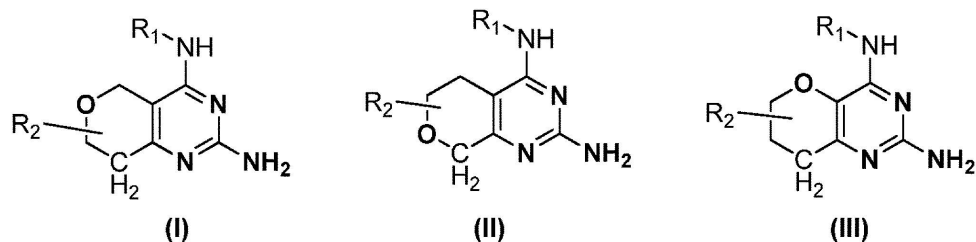
20

30

40

50

【化 1】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物
もしくは多形体（式中、

R₁は、アルコールまたはC₁～3アルコキシから独立に選択される1つ以上の置換基で任
意選択により置換されるC₁～6アルキルであり；

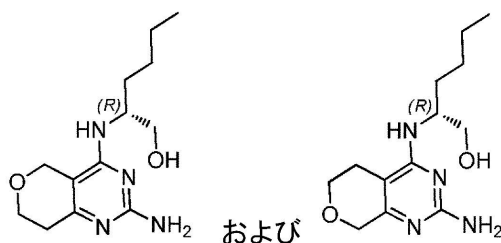
R₂は、水素、フッ素、C₁～3アルキル、シクロプロピル、-CF₃、C₁～3アルコキ
シ、またはニトリルから選択される）

が提供される。

【0008】

式IおよびIIの好ましい化合物としては、以下の構造が含まれる。

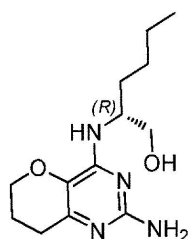
【化 2】



【0009】

式IIIの最も好ましい化合物は、以下の構造を有する。

【化 3】



【0010】

式（I、II、III）の化合物、およびその薬学的に許容される塩、互変異性体、立
体異性体の形態、溶媒和物または多形体は、医薬品として、特に、Toll様受容体7お
よび8（特に、TLR8）の調節剤としての活性を有する。

【0011】

さらなる態様において、本発明は、式（I、II、III）の化合物またはその薬学的
に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体を、1種以上
の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0012】

さらに、本発明に係る式（I、II、III）の化合物またはその薬学的に許容される
塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体、あるいは式（I、II、
III）の前記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異

10

20

30

40

50

性体の形態もしくは多形体を含む医薬組成物は、薬剤として使用され得る。

【0013】

本発明の別の態様は、式(I、II、III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体、あるいは式(I、II、III)の前記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体を含む前記医薬組成物が、TLR7および/またはTLR8、好ましくはTLR8の調節が関与する疾患の治療に適宜使用できることである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

「(C₁₋₃)-アルキル」または「(C₁₋₆)-アルキル」という用語は、規定数の炭素原子を含有する、直鎖状、分枝鎖状または環状の飽和脂肪族炭化水素を指す。

10

【0015】

「シクロアルキル」という用語は、シクロ-プロピルなどの規定数の炭素原子を含有する炭素環を指す。

【0016】

「アルコキシ」という用語は、C₁₋₃アルコキシなどの酸素に単結合されるアルキル(炭素と水素との鎖)基(例えば、メトキシ基またはエトキシ基)を指す。

【0017】

本明細書で使用される場合、実線のくさび形結合または破線のくさび形結合としてではなく実線としてのみ示される結合を有する化学式、あるいは1つ以上の原子の周りに特定の配置(例えばR、S)を有するものとして別の方法で示されるあらゆる化学式は、それぞれあり得る立体異性体、または2つ以上の立体異性体の混合物を考慮している。

20

【0018】

上記または下記の、「立体異性体」、「立体異性体の形態」または「立体化学的異性体形態」という用語は、互換的に使用される。

【0019】

本発明は、本発明の化合物の全ての立体異性体を、純粋な立体異性体として、または2つ以上の立体異性体の混合物として含む。

【0020】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。

30

【0021】

ジアステレオマー(またはジアステレオ異性体)は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち、鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置またはZ配置となり得る。化合物が少なくとも二置換非芳香族環式基を含有する場合、置換基は、シス配置またはトランス配置であり得る。

【0022】

したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体、およびこれらの混合物を含む。

40

【0023】

その全ての用語、すなわち、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体およびこれらの混合物の意味は、当業者に知られている。

【0024】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ順位則に従って特定される。不斉原子における配置は、RまたはSのいずれかによって特定される。絶対配置が不明の分割された立体異性体は、これらが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)または(-)によって示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)または(-)で示すことができる。

50

【 0 0 2 5 】

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち他の立体異性体を、50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、より一層好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満しか伴わないことを意味する。したがって、式(I)の化合物が例えば(R)として特定される場合、これは、その化合物が実質的に(S)異性体を含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばEとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にZ異性体を含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばシスとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にトランス異性体を含まないことを意味する。

【 0 0 2 6 】

式(I)、(II)または(III)の化合物の薬学的に許容される塩としては、その酸付加塩および塩基塩が挙げられる。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物はまた、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在してもよい。本明細書では「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と、1種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子複合体を表すために用いられる。

【 0 0 2 8 】

「多形体」という用語は、本発明の化合物が2つ以上の形態または結晶構造で存在する能力を指す。

【 0 0 2 9 】

本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与され得る。それらは、沈澱、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。それらは、単独で、または本発明の1種以上の他の化合物と組み合わせて、もしくは1種以上の他の薬物と組み合わせて投与されてもよい。一般に、それらは、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を伴う製剤として投与されることになる。本明細書では「賦形剤」という用語は、本発明の化合物以外の任意の成分を表すために使用される。賦形剤の選択は、特定の投与形態、溶解性および安定性への賦形剤の影響、ならびに剤形の性質などの要因に大きく依存する。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物またはその任意のサブグループは、投与目的のための様々な医薬品形態に製剤化され得る。適切な組成物として、全身投与薬物に通常使用される全ての組成物を挙げることができる。本発明の医薬組成物を調製するために、活性成分としての特定の化合物の有効量が、任意選択により付加塩形態において、薬学的に許容される担体と組み合わせられて均質混合物にされ、この担体は、投与に所望される製剤の形態に応じて多種多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、例えば、経口投与、経腸投与、または経皮投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物を調製する際に、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤などの経口液体製剤の場合には、例えば、水、グリコール、オイル、アルコールなど；または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体などの通常の医薬媒体のいずれも用いられ得る。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固体医薬担体が当然使用される。使用の直前に、液体形態に変換することができる固形製剤もまた含まれる。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、任意の性質を持った好適な添加剤を低比率で任意選択的に組み合わせた、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択的に含むが、これらの添加剤は、重大な有害作用を皮膚にもたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし得、かつ/または所望の組成物を調製するのに役立ち得る。これらの組成物は様々な方法で、例えば、経皮パッチ剤として、スポットオン製剤として、軟膏剤として投与することができる。本発明の化合物はまた、吸入または吹送による投与のために当該技術分野において用いられる方法および製剤を用いて、吸入または吹送によって投与され得る。し

10

20

30

40

50

たがって、一般に、本発明の化合物は、溶液、懸濁液または乾燥粉末の形態で肺に投与され得る。

【0031】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することはとりわけ有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、単位投与量として好適である物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤（分割錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末パッケージ、ウェハー、坐剤、注射液または懸濁剤など、およびそれらの分離複合剤である。

【0032】

感染症の治療の当業者は、本明細書で以下に示される試験結果から有効量を決定することができるであろう。一般に、有効な1日量は、 0.01 mg/kg 体重 $\sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは 0.1 mg/kg 体重 $\sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重であろうと考えられる。必要な用量を2回、3回、4回またはそれより多い回数のサブ用量として、1日の間に適切な間隔をおいて投与することが適切な場合がある。前記サブ用量は、例えば、単位剤形当たり $1 \sim 1000 \text{ mg}$ 、特に $5 \sim 200 \text{ mg}$ の活性成分を含有する単位剤形として製剤化され得る。

【0033】

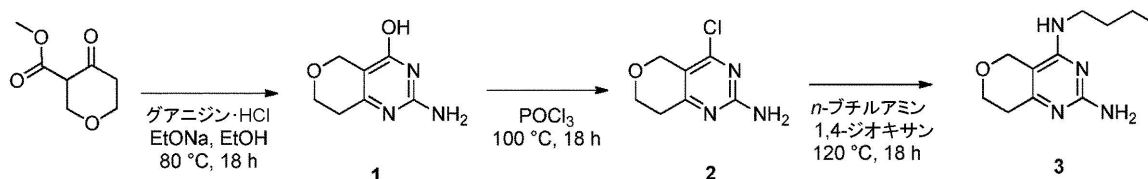
正確な投与量および投与頻度は、当業者によく知られているように、使用される特定の式（I）、（II）のまたは（III）の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重および全身健康状態、ならびに個体が摂取している可能性がある他の薬に依存する。さらに、有効量は、治療される対象の応答に応じて、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少または増加させ得ることは明らかである。したがって、上記の有効量の範囲は指針であるに過ぎず、本発明の範囲または使用をいかなる程度であれ限定するものではない。

【実施例】

【0034】

式（I）の化合物の調製

【化4】



2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (1) 。塩酸グアニジン (906 mg、9.48 mmol) のエタノール (30 mL) 懸濁液に、ナトリウムエトキシド (4.03 mL、9.48 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で10分間攪拌し、その後エタノール (35 mL) 中の4 - オキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸メチル (1.00 g、6.32 mmol) を添加した。反応混合物を、80 で一晩加熱し、続いて濃縮乾固させ、残渣を水で希釈し、HCl (1 N 水溶液) により pH を 4 に調整した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、淡黄色固体として標題の化合物を得た (860 mg、81%) 。¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ ppm 2.36 (t , J = 5.56 Hz , 2 H) , 3.77 (t , J = 5.56 Hz , 2 H) , 4.24 (s , 2 H) , 6.34 (s , 2 H) , 10.78 (s , 1 H) .

【0035】

4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (2) 。2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -

オール (450 mg、2.69 mmol) の POCl_3 (6 mL) 中混合物を、100 で5時間加熱し、続いて室温に一晩置いた。反応混合物を濃縮し、 K_2CO_3 (飽和水溶液) をゆっくりと添加した (pH = 8 まで)。得られた水性懸濁液を、 EtOAc により3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、固体を濾過により除去し、濃縮させて、淡黄色固体として標題の化合物を得た (370 mg、74%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.64 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.89 (s, 2H)。LC-MS RT: 1.64 min, $m/z = 186.3$, 方法A) 【0036】

N^4 -ブチル-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン (3)。密閉したチューブ内で、4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-アミン (220 mg、1.19 mmol) の1,4-ジオキサン (1 mL) 懸濁液に、*n*-ブチルアミン (0.469 mL、4.74 mmol) を添加した。得られた懸濁液を120 まで一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を、 CH_2Cl_2 / (CH_3OH 、5% NH_3 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して油を得、これを Et_2O 中でトリチュレーションした。得られた固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体として標題の化合物を得た (161 mg、61%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.89 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.05 (t, $J = 5.31$ Hz, 1H)。LC-MS RT: 1.89 min, $m/z = 222.9$, 方法A)

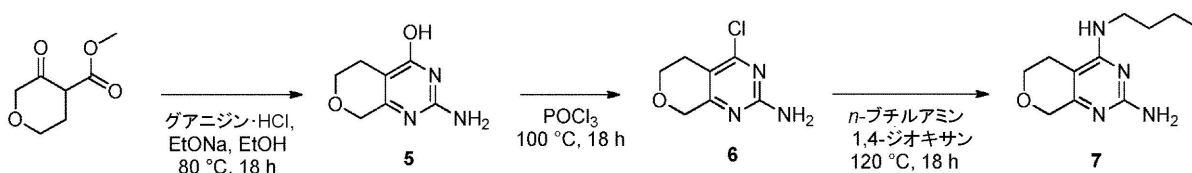
【0037】

(2R)-2-[(2-アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]ヘキサン-1-オール (4、式Iによる化合物)。密閉したチューブ内で、4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-アミン (134 mg、0.722 mmol) の1,4-ジオキサン (0.670 mL) 懸濁液に、D-ノルロイシノール (338 mg、2.89 mmol) を添加した。得られた懸濁液を120 で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を、 CH_2Cl_2 / (CH_3OH 、5% NH_3 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して油を得、これを Et_2O 中でトリチュレーションした。得られた固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、灰白色固体として標題の化合物を得た (143 mg、74%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.85 (t, $J = 6.82$ Hz, 3H), 1.20 - 1.31 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 14.15$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.15$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.30$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)。LC-MS RT: 1.86 min, $m/z = 266.9$, 方法A)。[α] $_D^{20} + 20.4$ (c 0.27, DMF)

【0038】

式(II)の化合物の調製

【化5】



2 - アミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (5) 。塩酸グアニジン (832 mg、8.71 mmol) のエタノール (30 mL) 懸濁液に、ナトリウムエトキシド (3.71 mL、8.71 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後エタノール (30 mL) 中の 3 - オキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸エチル (1.00 g、5.81 mmol) を添加した。反応混合物を、80 °で一晩加熱し、続いて濃縮乾固させ、残渣を水で希釈し、(HCl、1 N 水溶液) により pH を 4 に調整した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、淡桃色固体として標題の化合物を得た (970 mg、100 %) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ ppm 2.26 (t, J = 5.56 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 5.56 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 6.29 (s, 2 H), 10.71 (s, 1 H) .

10

【 0039 】

4 - クロロ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (6) 。2 - アミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (398 mg、2.38 mmol) の POCl₃ (5.3 mL) 中混合物を、100 °で 5 時間加熱し、続いて室温に一晩置いた。反応混合物を濃縮し、K₂CO₃ (飽和水溶液) をゆっくりと添加した (pH = 8 まで) 。得られた水性懸濁液を、EtOAc により 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、固体を濾過により除去し、濾液の溶媒を減圧下で除去して、淡桃色固体として標題の化合物を得た (231 mg、52 %) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ ppm 2.55 (t, J = 5.81 Hz, 2 H), 3.87 (t, J = 5.81 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.88 (s, 2 H) . LC - MS RT: 1.71 min, m/z = 186.3, 方法 A) .

20

【 0040 】

N⁴ - ブチル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (7) 。密閉したチューブ内で、4 - クロロ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (150 mg、0.808 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (0.7 mL) 懸濁液に、n - ブチルアミン (319 μL、3.23 mmol) を添加した。得られた懸濁液を 120 °で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / (CH₃OH、5 % NH₃ 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して油を得、これを Et₂O 中でトリチュレーションした。得られた固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体として標題の化合物を得た (128 mg、71 %) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ ppm 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 1.30 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 2.25 (t, J = 5.06 Hz, 2 H), 3.15 - 3.19 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.82 (t, J = 5.56 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 6.27 (m, 1 H) . LC - MS RT: 2.01 min, m/z = 222.9, 方法 A)

30

【 0041 】

(2 R) - 2 - [(2 - アミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] ヘキサン - 1 - オール (8、式 II による化合物) 。密閉したチューブ内で、4 - クロロ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - アミン (163 mg、878 μmol) の 1 , 4 - ジオキサン (815 μL) 懸濁液に、D - ノルロイシノール (412 mg、3.51 mmol) を添加した。得られた懸濁液を 120 °で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / (CH₃OH、5 % NH₃ 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して油を得、これを Et₂O 中でトリチュレーションした。得られた固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、ベージュ色固体として標題の化合物を得た (85 mg、36 %) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ ppm

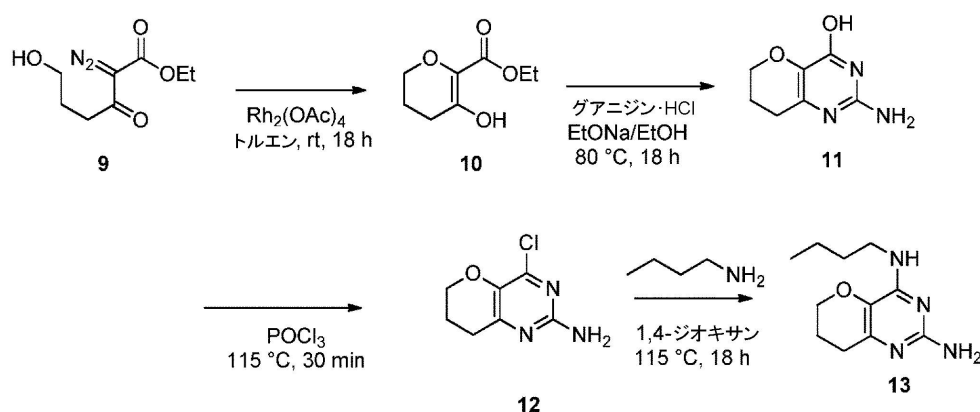
40

50

0.85 (t, J = 6.57 Hz, 3H), 1.19 - 1.33 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.73 (d, J = 8.59 Hz, 1H). LC-MS RT: 1.95 min, m/z = 266.9, 方法A). $[\alpha]_D^{20} + 21.8$ (c 0.28, DMF) 【0042】

式(III)の化合物の調製

【化6】



2-ジアゾ-6-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エチル(9)。ジアゾ酢酸エチル(13.4 g、118 mmol)とジヒドロフラン-2(3H)-オン(6.75 g、78.4 mmol)の無水THF(420 mL)溶液に、LiHMDSの無水THF(78.4 mL、118 mmol、1.5 M)溶液を-78で滴加し、反応混合物を-78で90分間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液で希釈し、得られた二相溶液をEtOAcにより3回抽出した。合わせた有機層をNH₄Cl(水溶液)、続いて塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、固体を濾過により除去し、濾液の溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘプタン/EtOAcの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油として標題の化合物を得た(5.78 g、37%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (t, J = 7.08 Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 6.50 Hz, J = 5.20 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.08 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.20 Hz, 1H)。

【0043】

5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸エチル(10)。2-ジアゾ-6-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エチル(5.78 g、28.9 mmol)の乾燥トルエン(200 mL)溶液に、酢酸ロジウム(II)ダイマー(255 mg、0.577 mmol)を添加し、得られた緑色懸濁液を室温で一晩撹拌し、濾過して茶色溶液を得、これを溶離液としてCH₂Cl₂を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油として標題の化合物を得た(2.47 g、45%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.32 (t, J = 6.57 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 4.21 (d, J = 7.07 Hz, 2H), 10.19 (s, 1H)。

【0044】

2-アミノ-7,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,2-d]ピリミジン-4-オール(11)。塩酸グアニジン(1.38 g、14.4 mmol)のエタノール(45 mL)懸濁液に、ナトリウムエトキシド(6.14 mL、14.4 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で10分間撹拌し、その後5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピ

ラン - 6 - カルボン酸エチル (1 . 8 4 g 、 9 . 6 2 m m o l) のエタノール (4 5 m L) 溶液を添加した。反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、残渣を水で希釈し、1 N の H C l 水溶液により p H を 4 に調整した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿した固体を濾過し、大量の水で洗浄し、真空中で乾燥させて、橙色個体として標題の化合物を得た (5 8 0 m g 、 3 6 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ p p m 1 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 3 6 (t , J = 6 . 6 0 H z , 2 H) , 3 . 9 0 (t , J = 5 . 0 6 H z , 2 H) , 5 . 9 0 (s , 2 H) , 1 0 . 7 6 (s , 1 H) .

【 0 0 4 5 】

4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミン (1 2) 。 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - オール (5 8 0 m g 、 3 . 4 7 m m o l) のオキシ塩化リン (8 m L) 中混合物を、1 1 5 ° で 3 0 分間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を濃縮し、 K_2CO_3 飽和水溶液をゆっくりと添加した (p H = 8 まで) 。得られた水性懸濁液を、E t O A c により 3 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 4 3 m g の淡黄色個体を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ p p m 1 . 9 7 (m , 2 H) , 2 . 6 6 (t , J = 6 . 6 0 H z , 2 H) , 4 . 1 3 (t , J = 5 . 0 5 H z , 2 H) , 6 . 3 9 (s , 2 H) . LC - MS RT : 1 . 7 0 m i n , m / z = 1 8 6 . 3 , 方法 A) .

【 0 0 4 6 】

N^4 - ブチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (1 3) 。 4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミン (1 5 0 m g 、 0 . 8 0 8 m m o l) と n - ブチルアミン (0 . 3 1 9 m L 、 3 . 2 3 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 中混合物を 1 1 5 ° で一晩加熱した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 / (CH_3OH 、 5 % NH_3 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して油を得、これを CH_3CN (2 m L) と水 (1 0 m L) の混合物中で凍結乾燥させて、橙色油として標題の化合物を得た (1 5 1 m g 、 8 4 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ p p m 0 . 8 8 (t , J = 7 . 3 6 H z , 3 H) , 1 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (m , 2 H) , 1 . 9 2 (m , 2 H) , 2 . 4 4 (t , J = 6 . 6 2 H z , 2 H) , 3 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 0 4 (t , J = 5 . 0 0 H z , 2 H) , 5 . 7 3 (m , 2 H) , 6 . 6 6 (s , 1 H) . LC - MS RT : 2 . 1 3 m i n , m / z = , 2 2 3 . 0 , 方法 A .

【 0 0 4 7 】

(2 R) - 2 - [(2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] ヘキサン - 1 - オール (1 4 、式 (I I I) による化合物) 。 4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミン (9 0 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l) と D - ノルロイシノール (2 2 7 m g 、 1 . 9 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 . 4 m L) 中混合物を 1 1 5 ° で 2 0 時間加熱し、続いて反応混合物を室温まで冷却し、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 / (CH_3OH 、 5 % NH_3 水溶液含有) の勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粘稠な黄色油として標題の化合物を得た (9 2 m g 、 7 1 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ p p m 0 . 8 5 (t , J = 6 . 5 7 H z , 3 H) , 1 . 1 5 - 1 . 3 3 5 (m , 4 H) , 1 . 4 2 (m , 1 H) , 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 9 2 (m , 2 H) , 2 . 4 2 (t , J = 6 . 1 3 H z , 2 H) , 3 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 9 3 - 4 . 0 9 (m , 3 H) , 4 . 6 7 (t , J = 4 . 5 7 H z , 1 H) , 5 . 4 2 (s , 2 H) 5 . 7 7 (d , J = 9 . 0 9 H z , 1 H) . LC - MS RT : 1 . 9 9 m i n , m / z = 2 6 7 . 0 , 方法 A . [α] $\text{D}^{20} + 1 5$ (c 0 . 2 6 , DMF) .

【 0 0 4 8 】

LC - MS 法

LC測定を、脱気装置を有するバイナリポンプ、オートサンプラー、ダイオードアレイ検出器(DAD)および下記の方法で明記するカラムを備えた、カラムを40℃の温度に保持するUPLC Acquity (Waters) システムを使用して行った。カラムからの流れを、MS検出器に送った。MS検出器はエレクトロスプレーイオン源を備えるものであった。キャピラリーニードル電圧は3 kVであり、イオン源温度を、Quattro (Waters製のトリプル四重極型質量分析装置) 上で130℃に維持した。ネブライザーガスとして窒素を使用した。Waters - Micromass Masslynx - Openlynx データシステムを用いてデータ収集を行った。

【0049】

方法A。逆相UPLCは、Waters Acquity BEH (架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッド) C18カラム(1.7 μm, 2.1 × 100 mm)を用いて、0.343 mL/分の流量で実施した。2種の移動相(移動相A: 95% 7 mM酢酸アンモニウム/5% アセトニトリル; 移動相B: 100%アセトニトリル)を使用し、84.2% Aおよび15.8% B(0.49分間の保持)から2.18分間で10.5% Aおよび89.5% Bとし、1.94分間保持し、0.73分間で初期条件に戻し、0.73分間保持する勾配条件で操作した。注入量2 μLを使用した。コーン電圧は、正イオン化モードと負イオン化モードで20 Vであった。質量スペクトルは、0.1秒の走査間遅延を使用して、100~1000の走査を0.2秒で行うことにより取得した。

【0050】

式(I、II、III)の化合物の生物学的活性

ヒトTLR7活性およびヒトTLR8活性の評価。化合物がヒトTLR7および/またはTLR8を活性化する能力を、TLR7またはTLR8発現ベクターおよびNFκB - 1ucレポーター構築物で一過的にトランスフェクトされたHEK293細胞を用いた細胞レポーターアッセイで評価した。

【0051】

簡潔に述べると、HEK293細胞を、培養培地(10% FCSおよび2 mMグルタミンが補充されたDMEM)中で増殖させた。15 cmディッシュ内での細胞のトランスフェクションについては、細胞をトリプシン-EDTAで剥離し、CMV-TLR7またはTLR8プラスミド(1700 ng)と、NFκB - 1ucプラスミド(850 ng)と、トランスフェクション試薬との混合物をトランスフェクトし、加湿した5% CO₂ 雰囲気中37℃で48時間インキュベートした。次に、トランスフェクトした細胞をPBS中で洗浄し、トリプシン-EDTAで剥離し、1.25 × 10⁵ 個の細胞/mLの密度で培地に再懸濁した。次に、40マイクロリットルの細胞を、100% DMSO中200 nLの化合物が既に存在する、384ウェルプレートの各ウェル中に分注した。37℃、5% CO₂で6時間インキュベートした後、15 μLのSteady Lite Plus基質(Perkin Elmer)を各ウェルに添加し、ViewLux ultra HTS マイクロプレートイメージャー(Perkin Elmer)で読み取りを実施してルシフェラーゼ活性を測定した。4通り実施した測定値から用量反応曲線を作成した。最低有効濃度(LEC)値を、アッセイの標準偏差より少なくとも2倍高い効果を誘発する濃度として定義し、各化合物について測定した。

【0052】

384ウェルプレート中で、CMV-TLR7構築物のみをトランスフェクトした、ウェル当たり40 μLの細胞(1.25 × 10⁵ 個の細胞/mL)とともに、同様の希釈系列の化合物を使用して、化合物の毒性を並行して測定した。37℃、5% CO₂で6時間インキュベートした後に、ウェル当たり15 μLのATP lite (Perkin Elmer)を添加し、ViewLux ultra HTS マイクロプレートイメージャー(Perkin Elmer)で読み取ることによって、細胞生存率を測定した。データをCC₅₀として報告した。

【0053】

並行して、NFκB - 1ucレポーター構築物のみをトランスフェクトした、1ウェル

10

20

30

40

50

当たり40 μL の細胞 (1.25×10^5 個の細胞/mL) とともに、同様の希釈系列の化合物 (100% DMSO中、200 nLの化合物) を使用した。37℃、5% CO_2 で6時間インキュベートした後、15 μL のSteady Lite Plus基質 (Perkin Elmer) を各ウェルに添加し、ViewLux ultra HTSマイクロプレートイメージャー (Perkin Elmer) で読み取りを実施して、ルシフェラーゼ活性を測定した。カウンタースクリーンデータをLECとして報告した。

【0054】

【表1】

表2. 式(I、II、III)の化合物の生物学的活性

化合物#	ヒトTLR 7 (LEC) μM	ヒトTLR 8 (LEC) μM
3	14.8	1.0
4	>100	1.3
7	4.7	0.5
8	>100	1.4
13	0.8	0.1
14	32.5	0.1

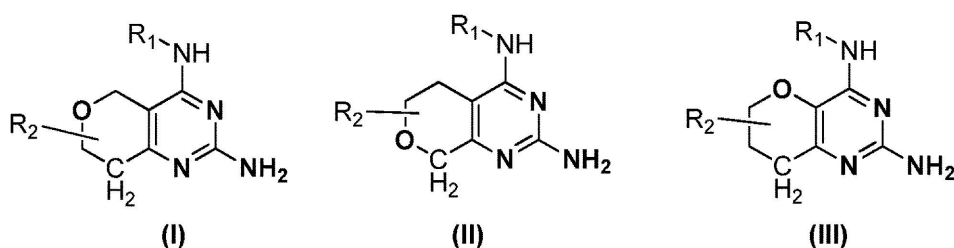
【0055】

上記のHEK293NF-kBカウンタースクリーンアッセイにおいて、どの化合物にも活性は見られなかった (LEC > 25 μM)。

以下の態様を包含し得る。

[1] 式(I)、(II)または(III)

【化7-1】



の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体 (式中、

R_1 は、アルコールまたは $C_1 \sim 3$ アルコキシから独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_2 は、水素、フッ素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、シクロプロピル、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、またはニトリルから選択される)。

[2] 下記の構造を有する上記[1]に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【化 7 - 2】



10

[3] 上記 [1] に記載の式 (I)、(I I) もしくは (I I I)、もしくはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または上記 [2] に記載の構造のいずれかを、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物。

[4] 薬剤として使用するための、上記 [1] に記載の式 (I)、(I I) もしくは (I I I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または上記 [3] に記載の医薬組成物。

[5] T L R 7 および / または T L R 8、好ましくは T L R 8 の調節が関与する疾患の治療に使用するための、上記 [1] に記載の式 (I)、(I I) もしくは (I I I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または上記 [3] に記載の医薬組成物。

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 ヨンカーズ, ティム, ヒューゴ, マリア
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ
エヌ・ペー・内
- (72)発明者 ラボイソン, ピエール, ジャン - マリー, ベルナルド
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ
エヌ・ペー・内
- (72)発明者 ギーユモン, ジェローム, エミール, ジョルジュ
フランス国 9 2 7 8 7 イシ - レ - ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, 1 リュ
カミーユ デムーラン, ヤンセン - シラグ内
- (72)発明者 エムシー ゴーワン, デイビッド クレイグ
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ
エヌ・ペー・内
- (72)発明者 エンプレッツ, ヴェルナー, コンスタント, ヨハン
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ
エヌ・ペー・内
- (72)発明者 クーイマンズ, ラディック, ポール
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティカ
エヌ・ペー・内
- (72)発明者 カルムス, ローレント
フランス国 6 7 4 0 5 イルキルシュ セデックス ビーピー 3 0 1 7 0, ブルヴァード内 セバス
チャン ブラント バイオパーク ノヴァリックス エスエーエス内
- 審査官 水島 英一郎
- (56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 0 6 3 8 0 (J P , A)
特表 2 0 1 4 - 5 1 2 3 6 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 0 / 0 1 2 4 8 7 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 0 3 7 4 4 (J P , A)
DATABASE REGISTRY on STN, 2014年02月24日, RN 1554428-57-7 REGISTRY
DATABASE REGISTRY on STN, 2014年02月20日, RN 1550772-90-1 REGISTRY
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)