

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-500355  
(P2019-500355A)

(43) 公表日 平成31年1月10日(2019.1.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07D 239/14</b> (2006.01)	C07D 239/14	C S P	4 C 06 3
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C07D 401/12		4 C 08 6
<b>A61K 31/505</b> (2006.01)	A61K 31/505		
<b>A61K 31/506</b> (2006.01)	A61K 31/506		
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く

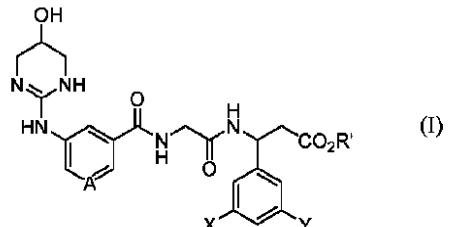
(21) 出願番号	特願2018-530561 (P2018-530561)	(71) 出願人	509039013 セントルイス ユニバーシティ アメリカ合衆国 ミズーリ州 63103 セントルイス ノース グランド ブル バード 221
(86) (22) 出願日	平成28年12月30日 (2016.12.30)	(74) 代理人	100078282
(85) 翻訳文提出日	平成30年7月24日 (2018.7.24)	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/069511	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02017/117538	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開日	平成29年7月6日 (2017.7.6)	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(31) 優先権主張番号	62/273, 246	(74) 代理人	230113332 弁護士 山本 健策
(32) 優先日	平成27年12月30日 (2015.12.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】汎インテグリンアンタゴニストとしてのメターアザ環式アミノ安息香酸誘導体

## (57) 【要約】

本開示は、変数が本明細書で定義される式の、医薬剤を提供する。そのような医薬剤を含む、医薬組成物、キットおよび製造品も提供される。様々な疾患および障害を処置するために医薬剤を使用する方法も、提供される。下記の式において、Aは、C - H、C - OH、またはNであり；R'は、水素、アルキル( $C_1$  ~  $C_8$ )、置換アルキル( $C_1$  ~  $C_8$ )、またはin vivoで水素に変換可能な置換基であり；XおよびYは、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、フルオロアルコキシ( $C_1$  ~  $C_2$ )、アルキル( $C_1$  ~  $C_2$ )、またはフルオロアルキル( $C_1$  ~  $C_2$ )であり、但しXおよびYが両方ともシアノまたはアルキル( $C_1$  ~  $C_2$ )ではないことを条件とする。

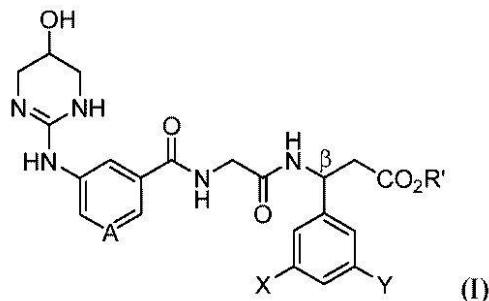


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1 1 4】



10

の化合物、または上記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体であって、式中、

A は、C - H、C - OH、またはNであり、

R' は、水素、アルキル (c<sub>1</sub> ~ 8)、置換アルキル (c<sub>1</sub> ~ 8)、または in vivo で水素に変換可能な置換基であり、

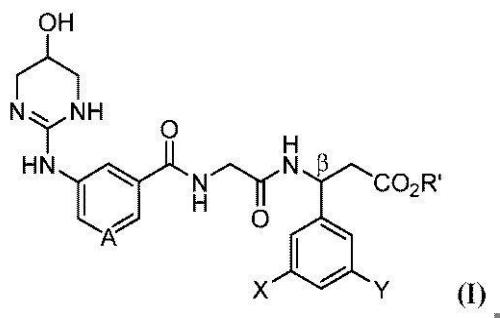
X および Y は、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、フルオロアルコキシ (c<sub>1</sub> ~ 2)、アルキル (c<sub>1</sub> ~ 2)、またはフルオロアルキル (c<sub>1</sub> ~ 2) であり、但し X および Y が両方ともシアノまたはアルキル (c<sub>1</sub> ~ 2) ではないことを条件とする、化合物、または薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

20

## 【請求項 2】

以下：

## 【化 1 1 5】



30

とさらに定義される、請求項 1 に記載の化合物、または上記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体であって、式中、

A は、C - OH または N であり、

R' は、水素、アルキル (c<sub>1</sub> ~ 8)、置換アルキル (c<sub>1</sub> ~ 8)、または in vivo で水素に変換可能な置換基であり、

X および Y は、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、フルオロアルコキシ (c<sub>1</sub> ~ 2)、アルキル (c<sub>1</sub> ~ 2)、またはフルオロアルキル (c<sub>1</sub> ~ 2) であり、但し X および Y が両方ともシアノまたはアルキル (c<sub>1</sub> ~ 2) ではないことを条件とする、化合物、または薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

40

## 【請求項 3】

A が N である、請求項 1 または請求項 2 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 4】

A が C - OH である、請求項 1 または請求項 2 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 5】

R' が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

X がハロである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 7】

Xが、-F、-Cl、または-Brである、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項 8】

Xが-Fである、請求項7に記載の化合物。

## 【請求項 9】

Xが-Clである、請求項7に記載の化合物。

## 【請求項 10】

Xが-Brである、請求項7に記載の化合物。

## 【請求項 11】

Xがフルオロアルコキシ( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。 10

## 【請求項 12】

Xが-OCF<sub>3</sub>である、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項 13】

Xがフルオロアルキル( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。 20

## 【請求項 14】

Xが-CHF<sub>2</sub>である、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項 15】

Xが-CF<sub>3</sub>である、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項 16】

Xがアルキル( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。 20

## 【請求項 17】

Xが-CH<sub>3</sub>である、請求項16に記載の化合物。

## 【請求項 18】

Yがハロである、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

Yが-F、-Cl、または-Brである、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項 20】

Yが-Fである、請求項18に記載の化合物。 30

## 【請求項 21】

Yが-Clである、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項 22】

Yが-Brである、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項 23】

Yがフルオロアルコキシ( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。 40

## 【請求項 24】

Yが-OCF<sub>3</sub>である、請求項23に記載の化合物。

## 【請求項 25】

Yがフルオロアルキル( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。 40

## 【請求項 26】

Yが-CHF<sub>2</sub>である、請求項25に記載の化合物。

## 【請求項 27】

Yが-CF<sub>3</sub>である、請求項25に記載の化合物。

## 【請求項 28】

Yがアルキル( $C_1 \sim C_2$ )である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。 50

## 【請求項 29】

Yが-CH<sub>3</sub>である、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項 3 0】

X および Y が、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-CF<sub>3</sub> からなる群より選択され、但し X および Y が両方とも -CH<sub>3</sub> ではない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

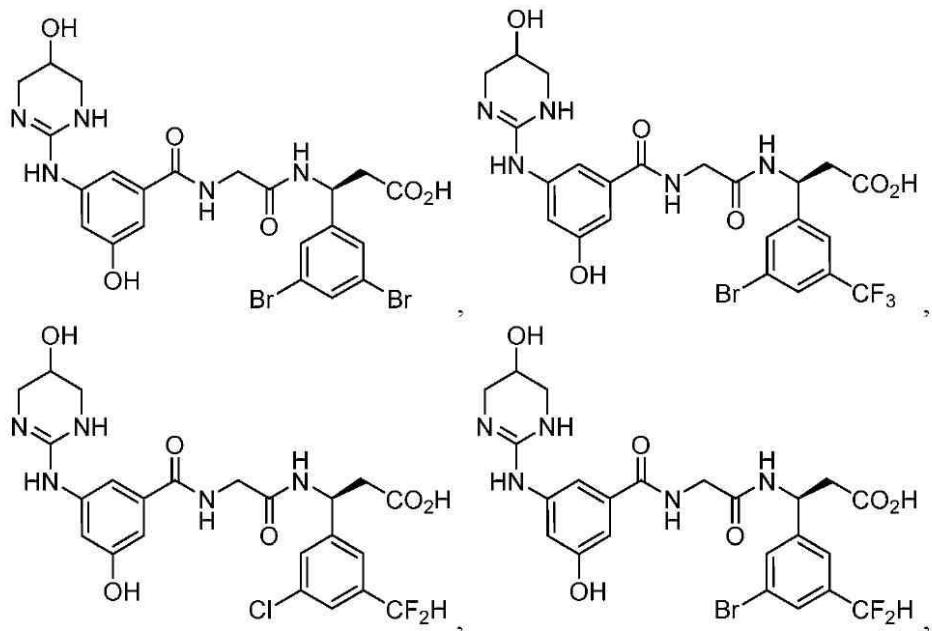
## 【請求項 3 1】

と標識された炭素原子が、S 立体配置にある、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 2】

以下：

## 【化 1 1 6】

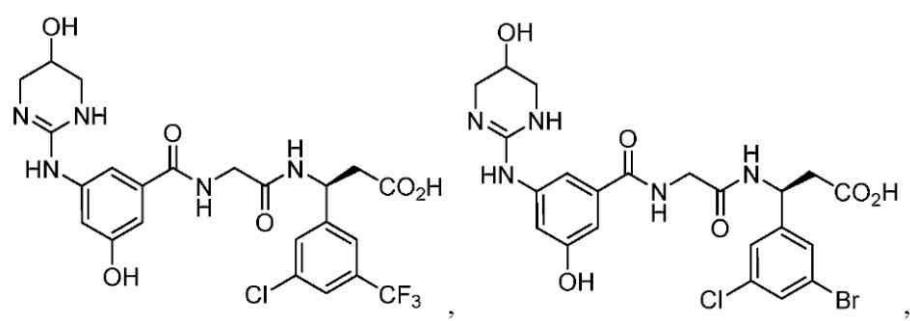


10

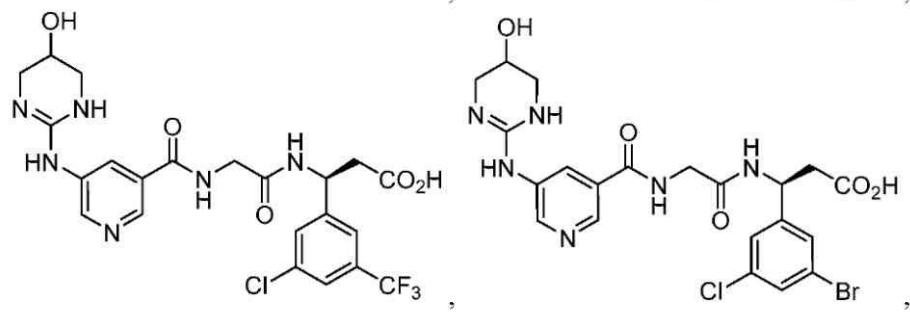
20

30

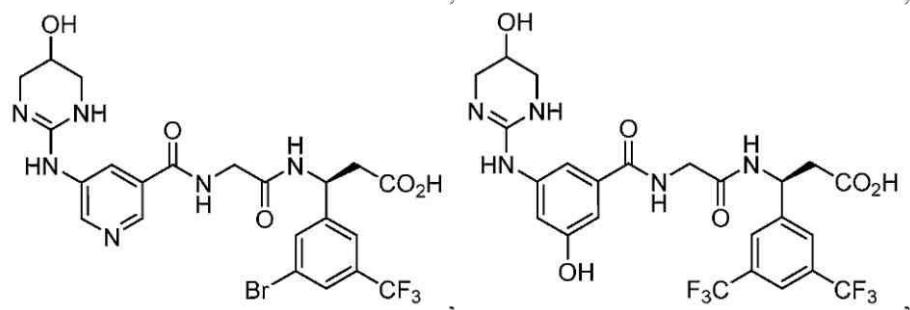
【化 1 1 7 】



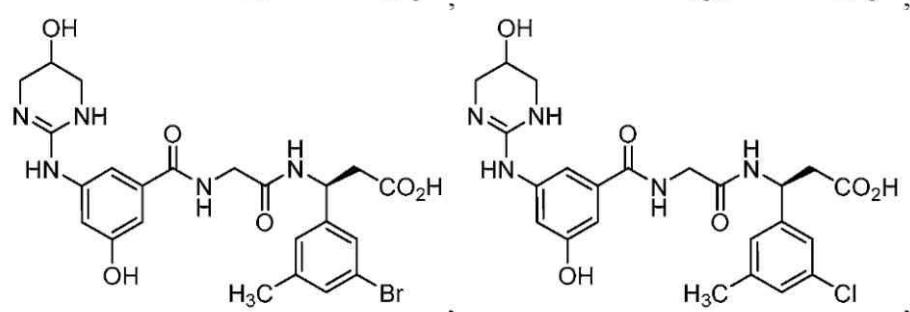
10



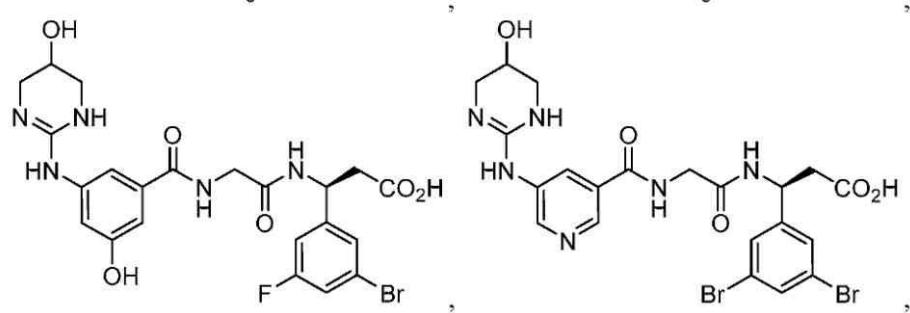
20



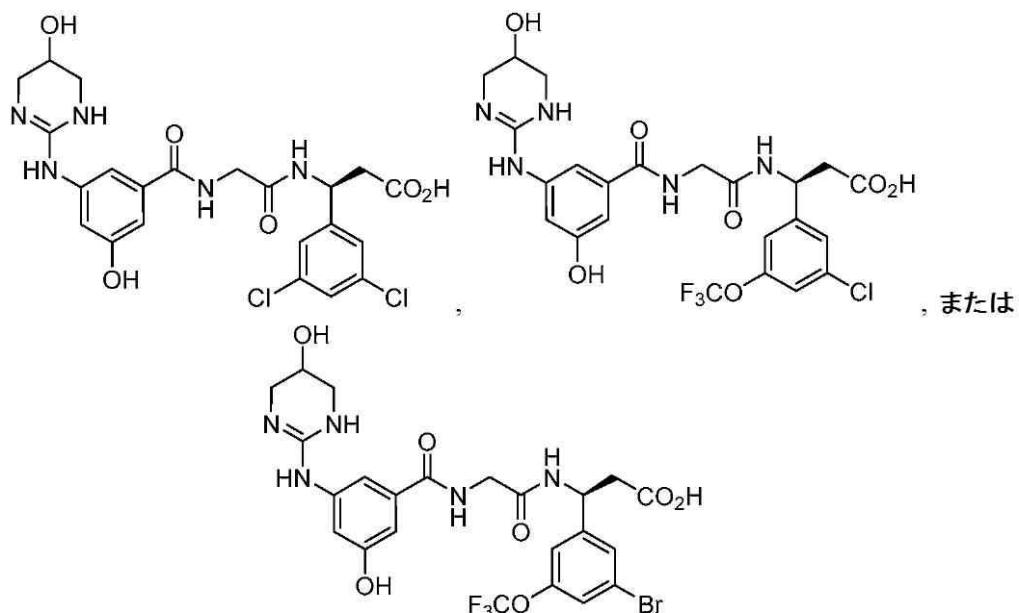
30



40



## 【化118】



10

20

30

40

とさらに定義される、請求項1に記載の化合物、または上記式のいずれかの薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

## 【請求項33】

前記化合物が、5 1、v 1、8 1、v 3、v 5、v 6、およびv 8からなる群より選択される3種またはそれよりも多くのRGDインテグリンを阻害するのに有効であり、前記化合物の有効性が、それぞれのインテグリンの機能に関して固相受容体アッセイ(S P R A)を使用して測定したときに、前記3種またはそれよりも多くのRGDインテグリンのそれぞれに関して10nM未満のIC<sub>50</sub>値に相当する、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項34】

ラット1kg当たり化合物1mgを含むi.v.ボーラスを使用してラットで測定したときに、少なくとも2時間の持続的な血漿中半減期を有する、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項35】

- a) 請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物と、
- b) 賦形剤と

を含む、医薬組成物。

## 【請求項36】

疾患または障害の処置および/または予防を必要とする患者において前記疾患または前記障害を処置および/または予防する方法であって、請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物を、前記疾患または前記障害を処置および/または予防するのに十分な量で前記患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項37】

前記疾患または前記障害が血管新生に関連する、請求項36に記載の方法。

## 【請求項38】

前記疾患または前記障害が線維症に関連する、請求項36に記載の方法。

## 【請求項39】

前記疾患または前記障害が、線維症および/または血管新生に関連する、請求項36に記載の方法。

## 【請求項40】

50

前記疾患または前記障害が、肺、肝臓、腎臓、心臓、および膵臓の線維症、強皮症、瘢痕化、未熟児網膜症、家族性滲出性硝子体網膜症、増殖性硝子体網膜症、黄斑変性症、糖尿病性網膜症、がん、骨粗しょう症、自己免疫疾患、悪性体液性高カルシウム血症、パジエット病、歯周病、乾癬、関節炎、再狭窄、および感染である、請求項36から39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

前記疾患または前記障害が、肺線維症である、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記疾患または前記障害が、肝線維症である、請求項40に記載の方法。

【請求項43】

前記疾患または前記障害が、心線維症である、請求項40に記載の方法。

【請求項44】

前記疾患または前記障害が、腎線維症である、請求項40に記載の方法。

【請求項45】

前記疾患または前記障害が、膵線維症である、請求項40に記載の方法。

【請求項46】

前記疾患または前記障害が、強皮症である、請求項40に記載の方法。

【請求項47】

前記疾患または前記障害が、瘢痕化である、請求項40に記載の方法。

【請求項48】

前記瘢痕化が皮膚瘢痕化である、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記瘢痕化が網膜瘢痕化である、請求項47に記載の方法。

【請求項50】

前記瘢痕化が角膜瘢痕化である、請求項47に記載の方法。

【請求項51】

前記疾患または前記障害が、未熟児網膜症である、請求項40に記載の方法。

【請求項52】

前記疾患または前記障害が、家族性滲出性硝子体網膜症である、請求項40に記載の方法。

【請求項53】

前記疾患または前記障害が、増殖性硝子体網膜症である、請求項40に記載の方法。

【請求項54】

前記疾患または前記障害が、黄斑変性症である、請求項40に記載の方法。

【請求項55】

前記疾患または前記障害が、糖尿病性網膜症である、請求項40に記載の方法。

【請求項56】

前記疾患または前記障害が、がんである、請求項40に記載の方法。

【請求項57】

前記がんが、充実性腫瘍増殖または新形成を含む、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

前記がんが、腫瘍の病部転位を含む、請求項56に記載の方法。

【請求項59】

前記がんが、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆のう、生殖器、尿生殖路、頭、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、首、口または鼻の粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである、請求項56に記載の方法。

【請求項60】

前記がんが、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髓腫、またはセミノーマである、請求項56に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 6 1】**

前記疾患または前記障害が、骨粗しょう症である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 2】**

前記疾患または前記障害が、自己免疫疾患である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 3】**

前記自己免疫障害が、多発性硬化症である、請求項 6 2 に記載の方法。

**【請求項 6 4】**

前記疾患または前記障害が、悪性体液性高カルシウム血症である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 5】**

前記疾患または前記障害が、パジェット病である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 6】**

前記疾患または前記障害が、歯周病である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記疾患または前記障害が、乾癬である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 8】**

前記疾患または前記障害が、関節炎である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 6 9】**

前記関節炎が、関節リウマチである、請求項 6 8 に記載の方法。

**【請求項 7 0】**

前記疾患または前記障害が、再狭窄である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 7 1】**

前記疾患または前記障害が、感染である、請求項 4 0 に記載の方法。

**【請求項 7 2】**

前記患者が、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である、請求項 3 6 から 7 1 に記載の方法。

**【請求項 7 3】**

前記患者が、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、またはモルモットである、請求項 7 2 に記載の方法。

**【請求項 7 4】**

前記患者が、ヒトである、請求項 7 2 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

この出願は、2015年12月30日に出願された米国出願第 6 2 / 2 7 3 , 2 4 6 号（この全体の内容は、参考として本明細書に援用される）への優先権の利益を主張する。

**【0 0 0 2】****I . 発明の分野**

本開示は、医薬品、薬、および細胞生物学の分野に関する。より詳細には、本開示は、血管新生および線維症の病理学的過程を媒介する 1 種または複数のインテグリンのアンタゴニストとしての生物活性を備える、インテグリン受容体アンタゴニストとして有用な医薬剤（化合物）に関する。したがって、使用され得るこれらの化合物は、そのようなインテグリンの 1 種または複数によって媒介される状態を含む疾患および障害を処置するための医薬組成物および方法において、有用である。

**【背景技術】****【0 0 0 3】****I I . 関連分野の説明**

インテグリンは、他の細胞とのおよび細胞外マトリクスとの細胞相互作用を媒介する、内在性細胞質膜タンパク質のファミリーである。インテグリンファミリーのメンバーのお

10

20

30

40

50

よそ3分の1は、それらの同族タンパク質リガンドの配列内に含有される、特異的なアミノ酸モチーフ、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)に直接結合する。RGD配列を含有するペプチドおよびRGD配列を模倣する合成小分子化合物は、これらのインテグリン受容体に、特異性の様々な程度で結合することが可能であり、それによって正常な生理学的リガンドへの結合が阻害されることが、当技術分野で確立されている(Millard, 2011年; Sunら、2014年)。そのような薬剤による処置の生物学的効果は、ある期間にわたり体組織においてどの程度まで特定のインテグリンまたはインテグリンの組合せが阻害されるのかを決定する、構造に反映される固有の分子特性に依存する。

## 【0004】

10

多くのヒト疾患は、2つの一般的に寄与する病理学的メカニズム：血管新生および線維症の、いずれかまたは両方によって特徴付けられる。RGD結合インテグリンの異なるサブセットには、これらの二重プロセスを推進する際の主な役割があり、したがって血管新生および線維症の同時拮抗作用は、いくつかの標的インテグリンを強力に結合することができる薬剤を必要とする。これらの薬剤は、それらのより制限された作用メカニズムに起因していくつかの適用例ではそれほど有効ではないと考えられる、単一インテグリンに結合するよう特異的に設計された薬剤とは対照的である。

## 【0005】

20

血管新生を促進させる際の役割があることが示されてきたインテグリンには、 $\alpha$ 3、 $\alpha$ 5、および $\alpha$ 1が含まれる。 $\alpha$ 3および $\alpha$ 5は、当初、角膜または漿尿膜(choroidal antoic)モデルにおけるそれらのbFGF-およびVEGF-誘導血管新生の媒介因子と記述された。これらのインテグリンに欠けるマウスを使用した研究からの後続のデータは、 $\alpha$ 1に関する重要な機能的役割も裏付ける。インテグリン $\alpha$ 1(VLA-5としても公知である。)はしばしば、この細胞外マトリクスタンパク質に対するその十分特徴付けられた相互作用を反映する、「古典的フィブロネクチン受容体」と呼ばれる。 $\alpha$ 1を発現する細胞は、第9および第10のIII型フィブロネクチン反復を組み込む領域でフィブロネクチンと結合し、その後者は、インテグリン結合に極めて重要なRGDモチーフを含有する。フィブロネクチンに加え、 $\alpha$ 1は、フィブリノーゲン、変性コラーゲン、およびフィブリリン-1を含む他のRGD含有細胞外マトリクスタンパク質と相互作用することが報告されている(Baxら、2003年; Perdih、2010年; Suehiraら、2000年)。これらのリガンドは、組織における創傷治癒応答の部分として、細胞が設定した仮のマトリクスの構成成分である。この応答の重要な構成成分は、急性損傷の治癒に有益であるが多くの疾患の文脈では有害である可能性がある、血管新生(新しい血管の形成)および線維症(瘢痕の形成)である。

30

## 【0006】

30

RGD結合インテグリンのアンタゴニストは、それらの病理の主要な部分として血管新生または線維症がある、ヒト疾患の処置に有用であるべきである。特に、血管新生における $\alpha$ 1の重要な役割は、数多くの研究によって裏付けられる。例えば、このインテグリンに欠けるマウスは、胚性および胚体外血管構造の両方に欠陥を含む表現型で、10~11日目に胚性致死を示す(Yangら、1993年)。bFGF、IL-8、TGF、およびTNFなどの血管新生サイトカインは、in vitroおよびin vivoでの内皮細胞での $\alpha$ 1の発現を上方調節し、免疫組織化学は、様々なタイプのヒト腫瘍生検および動物における異種移植腫瘍からの血管内の $\alpha$ 1およびフィブロネクチン染色の両方で協調的な増加を示す(Collo、1999年; Kimら、2000年)。 $\alpha$ 1を特異的に阻害するモノクローナル抗体、および $\alpha$ 1阻害剤として記述してきた化合物は、いくつかの実験モデルにおいて血管新生を著しく低減させる(Kimら、2000年; Bhaskarら、2007年; Livantら、2000年; Zahnら、2009年)。

## 【0007】

50

5 1 の発現は内皮に限定されないので、血管新生に加えて他の機能的役割を有する。線維芽細胞、造血および免疫細胞、平滑筋細胞、上皮細胞、および腫瘍細胞を含む多くの細胞型で、様々な程度で発現する。腫瘍細胞上での発現は、腫瘍成長および転移の進行に関わっている (Adachiら、2000年; Blaser、1995年; Danenら、1994年; Edward、1995年)。ヒト線維芽細胞において、5 1 は、運動性および生存を促進させる (Lobertら、2010年)。臍臓の星細胞では、結合組織成長因子と相互作用して、接着、移行、および線維発生を刺激する (GaoおよびBrigstock、2006年)。5 1 の薬理学的拮抗作用は、*in vitro* でのヒト網膜上皮細胞の付着・移行、および増殖を阻害し、網膜剥離のウサギの硝子体内に投与したときに網膜細胞増殖および瘢痕化を低減させることができた (Liら、2009年; Zahnら、2010年)。 10

#### 【0008】

5 1 の他に、器官損傷後に上方調節されるベータ-1 ファミリーの別の RGD 結合インテグリンは、8 1 である。研究は、このインテグリンが、線維症の主要な細胞媒介因子である組織筋線維芽細胞マーカーと、同時発現することを示している (Levineら、2000年; Bouzeghraneら、2004年)。細胞に与えられた 8 1 の異所性発現は、RGD 依存性の主要な線維化促進サイトカインである潜在型 TGF の拡散および接着を増大させた (Luら、2002年)。 20

#### 【0009】

アルファv ファミリーの RGD 結合インテグリンは、潜在型線維化促進サイトカイン TGF の生物学的活性化を促進させることに関係付けられている。これは、特に v 6 および v 8 によって、しかし同様に v 1、v 3、および v 5 によって、潜伏関連ペプチド (LAP) に結合することにより媒介される。さらに、アルファv インテグリンは、創傷修復過程に関連した多様な細胞型における付着、移行、増殖、およびその他の機能を媒介する。この機能的冗長性、差次的細胞発現、およびインテグリンノックアウトマウスの公知の線維症表現型は全て、このサブセット全体の非常に強力なアンタゴニストが、治療開発に特に有用になり得ることを示唆する。TGF 活性化を達成するには、これらのインテグリンは全て、LAP に含有されるアミノ酸配列 arg-gly-asp (RGD) に決定的に依存する。事実、LAP の RGD 配列中に変異を含有するマウスは、TGF 活性化が不可能であり、TGF - ヌルマウスの表現型を再現する。具体的には、マウスの筋線維芽細胞からのアルファv インテグリンの発現の遺伝子除去は、器官損傷のいくつかのモデルにおける線維症の発症に対する保護をもたらし、この効力は、CWHM-12 として公知の RGD 結合インテグリンの小分子インテグリンアンタゴニストによる連続輸液処置によって、同様に与えられた (Hendersonら、2013年)。そのような研究は、複数のインテグリンの同時阻害に、ある範囲の線維化状態の予防または処置に対して特定の有用性があるという概念を裏付ける。 30

#### 【0010】

当技術分野で既に記述されたマルチインテグリン受容体アンタゴニスト化合物には、一般に、上述の RGD インテグリンの全てに対して実証された広域スペクトル効力、または経口投薬による持続活性に適当な薬物動態特性のいずれか、またはその両方がない。経口投与後の、治療上有意な濃度での長い血漿中半減期は、臨床処置用の薬物製剤の開発に非常に望ましい性質であり、通常は医学的管理を必要とせずに、都合良く投与することができる。 40

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0011】

【非特許文献1】 Luら、J Cell Sci. (2002) 115: 4641~4648

【非特許文献2】 Hendersonら、Nat. Med. (2013) 19: 1617~1624

10

20

30

40

50

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

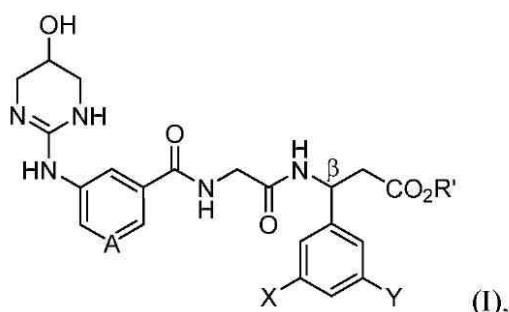
## 【0012】

本開示は、新規なインテグリン受容体アンタゴニスト、その医薬組成物、その製造方法、およびそれらの使用方法を提供する。

## 【0013】

一部の態様では、本開示は、式：

## 【化1】



## (式中：

Aは、C - H、C - OH、またはNであり；

R'は、水素、アルキル(<sub>c 1 ~ 8</sub>)、置換アルキル(<sub>c 1 ~ 8</sub>)、またはin vivoで水素に変換可能な置換基であり；

XおよびYは、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、フルオロアルコキシ(<sub>c 1 ~ 2</sub>)、アルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)、またはフルオロアルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)であり、但しXおよびYが両方ともシアノまたはアルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)ではない)

の化合物、または上記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を提供する。

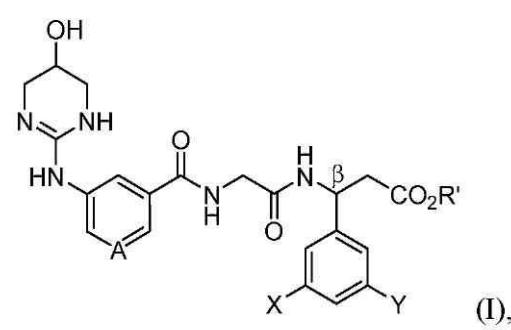
## 【0014】

一部の実施形態では、化合物は：

## 【化2】

20

30



40

## (式中：

Aは、C - OHまたはNであり；

R'は、水素、アルキル(<sub>c 1 ~ 8</sub>)、置換アルキル(<sub>c 1 ~ 8</sub>)、またはin vivoで水素に変換可能な置換基であり；

XおよびYは、それぞれ独立して、シアノ、ハロ、フルオロアルコキシ(<sub>c 1 ~ 2</sub>)、アルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)、またはフルオロアルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)であり、但しXおよびYが両方ともシアノまたはアルキル(<sub>c 1 ~ 2</sub>)ではない)

または上記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。

## 【0015】

50

一部の実施形態では、AがNである。他の実施形態では、AがC-OHである。一部の実施形態では、R'が水素である。

【0016】

一部の実施形態では、Xが、-F、-Cl、または-Brなどのハロである。一部の実施形態では、Xが-Fである。他の実施形態では、Xが-Clである。他の実施形態では、Xが-Brである。他の実施形態では、Xが、-OCF<sub>3</sub>などのフルオロアルコキシ(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。他の実施形態では、Xが、フルオロアルキル(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。一部の実施形態では、Xが-CHF<sub>2</sub>である。他の実施形態では、Xが-CF<sub>3</sub>である。他の実施形態では、Xが、-CH<sub>3</sub>などのアルキル(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。

【0017】

一部の実施形態では、Yが、-F、-Cl、または-Brなどのハロである。一部の実施形態では、Yが-Fである。他の実施形態では、Yが-Clである。他の実施形態では、Yが-Brである。他の実施形態では、Yが、-OCF<sub>3</sub>などのフルオロアルコキシ(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。他の実施形態では、Yがフルオロアルキル(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。一部の実施形態では、Yが-CHF<sub>2</sub>である。他の実施形態では、Yが-CF<sub>3</sub>である。他の実施形態では、Yが、-CH<sub>3</sub>などのアルキル(c<sub>1</sub>~<sub>2</sub>)である。

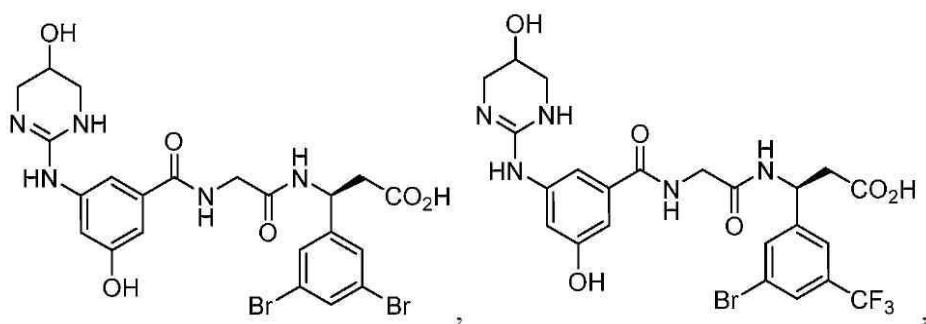
【0018】

一部の実施形態では、XおよびYは、それぞれ独立して、-F、-Cl、-Br、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-CF<sub>3</sub>からなる群より選択され、但しXおよびYが両方とも-CH<sub>3</sub>ではない。

【0019】

一部の実施形態では、と標識された炭素原子は、S型立体配置にある。一部の実施形態では、化合物は：

【化3】

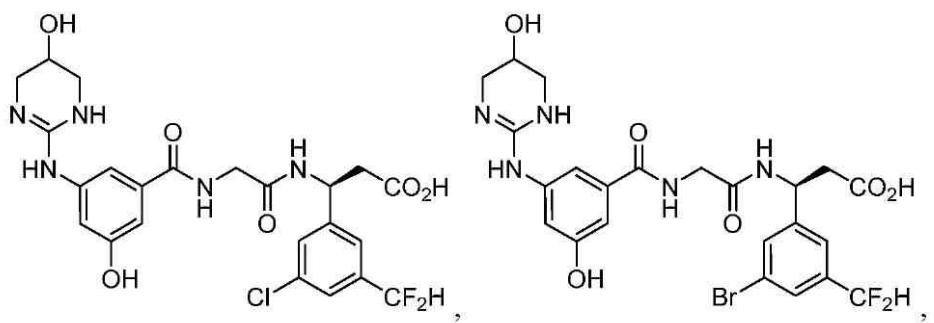


10

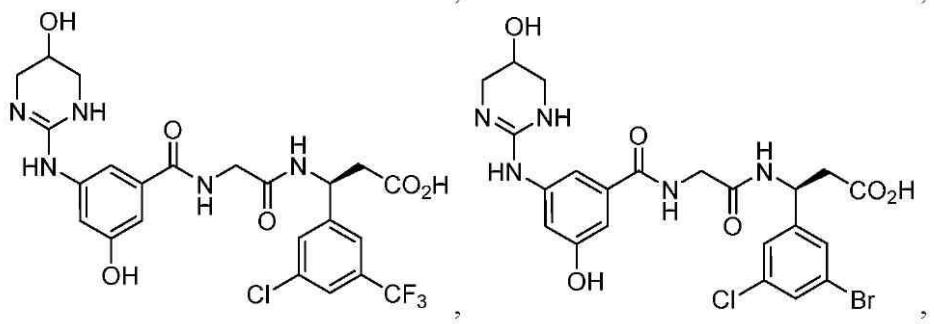
20

30

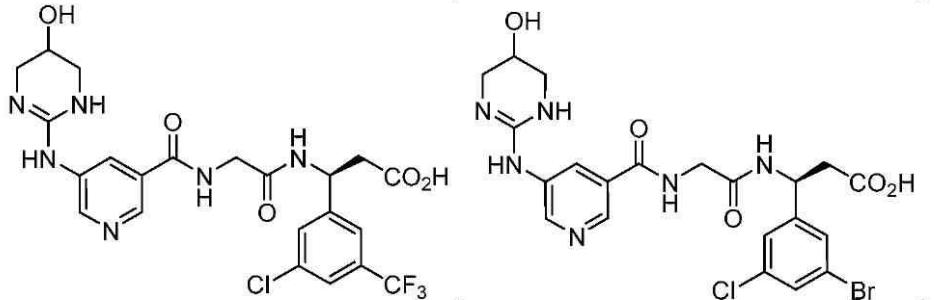
【化 4】



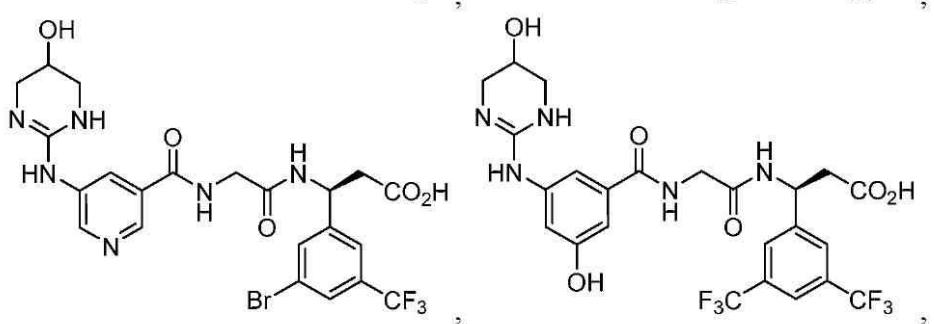
10



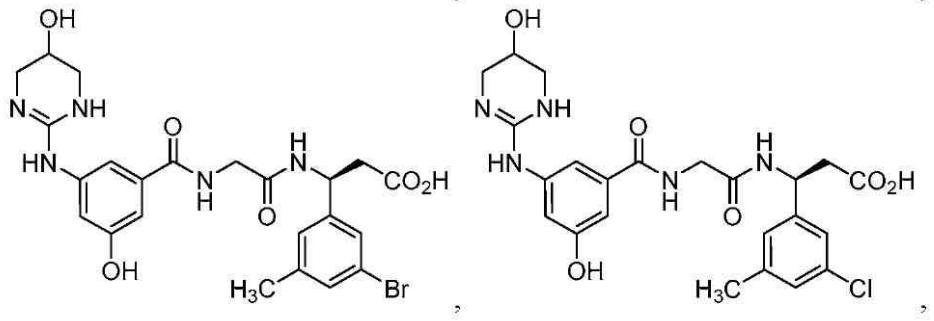
20



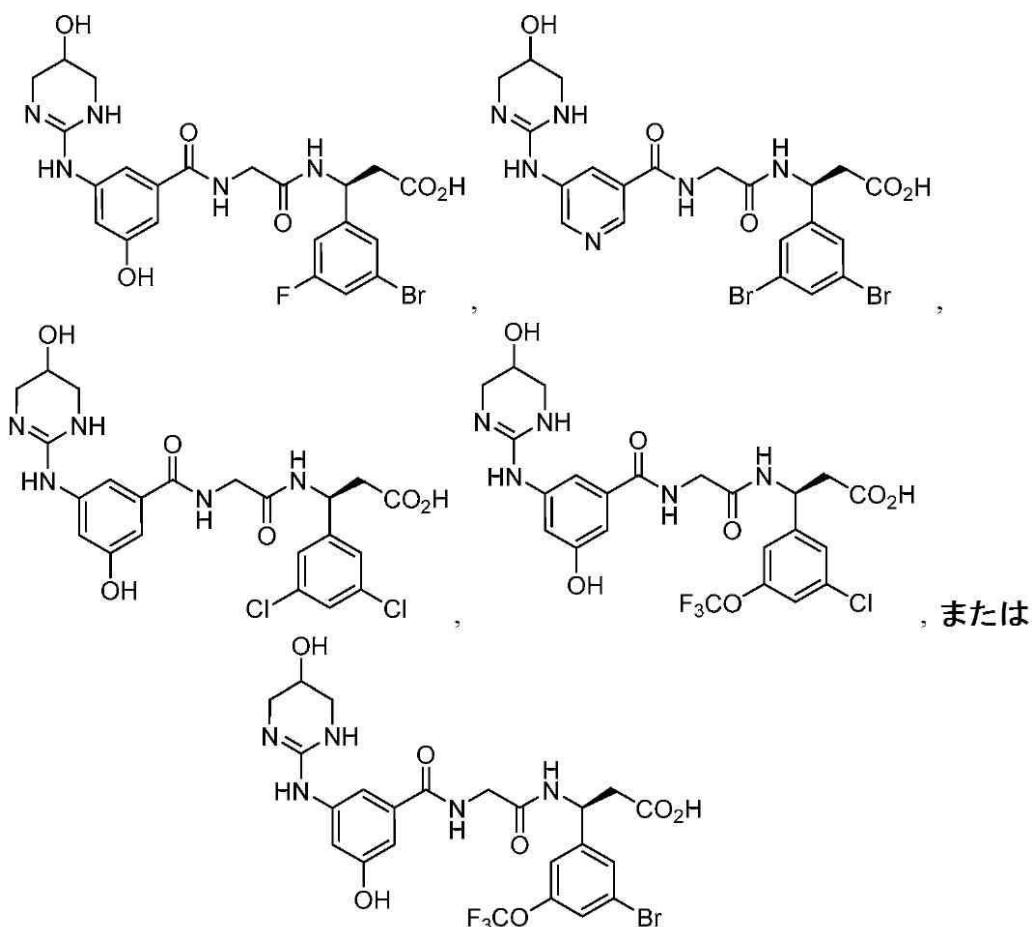
30



40



## 【化5】



10

20

30

40

または上記式のいずれかの薬学的に許容される塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。

## 【0020】

一部の実施形態では、化合物は、5 1、v 1、8 1、v 3、v 5、v 6、およびv 8からなる群より選択される3種またはそれよりも多くのRGDインテグリンを阻害するのに有効であり、化合物の有効性は、それぞれのインテグリンの機能に関して固相受容体アッセイ(S P R A)を使用して測定されたとき、3種またはそれよりも多くのRGDインテグリンのそれぞれに関して10nM未満のIC<sub>50</sub>値に対応する。

## 【0021】

一部の実施形態では、化合物は、治療上有意な血漿中濃度を患者において経口投与後に2時間またはそれよりも長い期間にわたり達成させ、および/または持続させる、薬物動態特性を保有する。一部の実施形態では、化合物は、ラット1kg当たり化合物1mgを含むi.v.ボーラスを使用してラットで測定したとき、少なくとも2時間の持続的な血漿中半減期を有する。

## 【0022】

さらに別の態様では、本開示は：

a) 本明細書に記述される化合物；および

b) 滴形剤

を含む、医薬組成物を提供する。

## 【0023】

さらになお別の態様では、本開示は、本明細書に記述される化合物または組成物を、疾

50

患または障害を処置および／または予防するのに十分な量で患者に投与することを含む、それを必要とする患者の疾患または障害を処置および／または予防する方法を提供する。

【0024】

一部の実施形態では、疾患または障害は、血管新生に関連付けられる。他の実施形態では、疾患または障害は、線維症に関連付けられる。一部の実施形態では、疾患または障害は、線維症および／または血管新生に関連付けられる。

【0025】

一部の実施形態では、疾患または障害は、肺、肝臓、腎臓、心臓、および膵臓の線維症、強皮症、瘢痕化、未熟児網膜症、家族性滲出性硝子体網膜症、増殖性硝子体網膜症、黄斑変性症、糖尿病性網膜症、がん、骨粗しょう症、自己免疫疾患、悪性体液性高カルシウム血症 (humoral hypercalcemia of malignancy)、パジェット病、歯周病、乾癬、関節炎、再狭窄、および感染である。一部の実施形態では、疾患または障害は肺線維症である。他の実施形態では、疾患または障害は肝線維症である。他の実施形態では、疾患または障害は心線維症である。他の実施形態では、疾患または障害は腎線維症である。他の実施形態では、疾患または障害は膵線維症である。

10

【0026】

他の実施形態では、疾患または障害は強皮症である。他の実施形態では、疾患または障害は瘢痕化である。一部の実施形態では、瘢痕化は皮膚瘢痕化である。他の実施形態では、瘢痕化は網膜瘢痕化である。他の実施形態では、瘢痕化は角膜瘢痕化である。

20

【0027】

他の実施形態では、疾患または障害は、未熟児網膜症である。他の実施形態では、疾患または障害は、家族性滲出性硝子体網膜症である。他の実施形態では、疾患または障害は、増殖性硝子体網膜症である。他の実施形態では、疾患または障害は、黄斑変性症である。他の実施形態では、疾患または障害は糖尿病性網膜症である。

30

【0028】

他の実施形態では、疾患または障害はがんである。一部の実施形態では、がんは、充実性腫瘍増殖または新形成を含む。一部の実施形態では、がんは、腫瘍の病部転位 (metathesis) である。一部の実施形態では、がんは、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、頸部 (cervix)、結腸、子宮内膜、食道、胆のう、生殖器、尿生殖路、頭、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、首、口または鼻の粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである。一部の実施形態では、がんは、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、またはセミノーマである。

30

【0029】

他の実施形態では、疾患または障害は、骨粗しょう症である。他の実施形態では、疾患または障害は、自己免疫疾患である。一部の実施形態では、自己免疫障害は、多発性硬化症である。他の実施形態では、疾患または障害は、悪性体液性高カルシウム血症である。他の実施形態では、疾患または障害は、パジェット病である。他の実施形態では、疾患または障害は、歯周病である。他の実施形態では、疾患または障害は、乾癬である。他の実施形態では、疾患または障害は、関節炎である。一部の実施形態では、関節炎が関節リウマチである。他の実施形態では、疾患または障害は再狭窄である。他の実施形態では、疾患または障害は感染である。

40

【0030】

一部の実施形態では、患者は、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である。一部の実施形態では、患者は、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、またはモルモットである。一部の実施形態では、患者がヒトである。

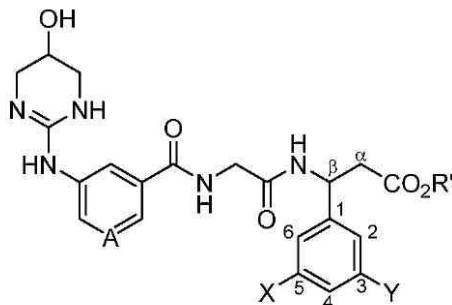
【0031】

一部の態様では、本開示は、フェニル環と、-アミノ酸上のアミノ酸主鎖との結合が、自由に回転しているという事実が企図される。したがって、一部の態様では、X基が主

50

鎖に向かって配向され、Yが主鎖から離れて配向されるように、および下記の構造で示されるようなX基が主鎖に向かって配向され、Yが主鎖から離れて配向されることを示す本明細書で最も一般的に描かれる手法で、構造が回転してもよいことが企図される。主鎖中の炭素標識と芳香族環中の1と標識された炭素とを接合する結合の自由回転を考慮すると、構造：

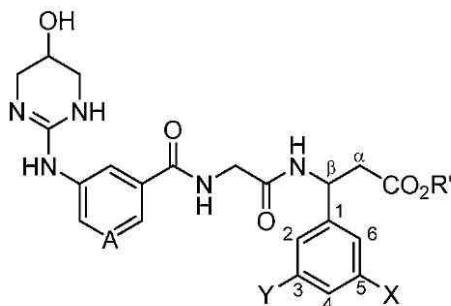
【化6】



10

は、構造：

【化7】



20

と等価である。

【0032】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかにされよう。しかし、詳細な説明および特定の実施例は本開示の特定の実施形態を示すものであるが、この詳細な記述から本開示の精神および範囲内の様々な変更例および修正例が当業者に明らかにされるので、詳細な説明および特定の実施例は単なる例示として示すものであることを理解すべきである。特定の化合物は1つの特定の一般式に帰せられるというだけの理由で、その化合物は別の一般式に属すこともできないことを意味するものではないことに留意されたい。

30

【0033】

下記の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のある特定の態様をさらに実証するために含まれる。本開示は、これらの図面の1つまたは複数を、本明細書で提示される具体的な実施形態の詳細な記述と組み合わせて参照することにより、より良好に理解され得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、各インテグリンについて表1AおよびBに示されている比較化合物（比較対象（comparator））および実施例の効力を比較するドットプロットである。横線は、群平均を示す。統計分析は、群平均の比較のための両側標準t検定を使用して実施した。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本明細書には、疾患の処置および/または予防のためを含めた、インテグリン受容体ア

50

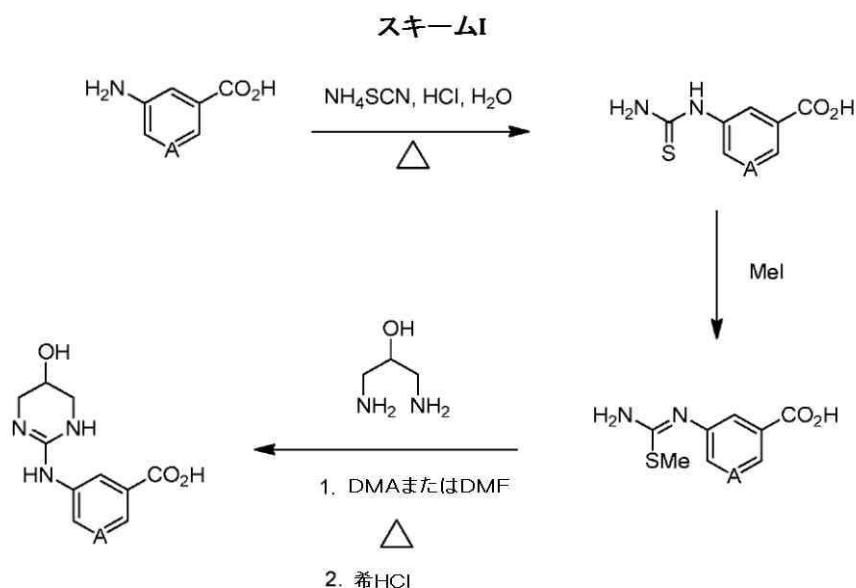
ンタゴニスト特性を備えた新規化合物および組成物と、それらの製造方法と、それらの使用方法とが開示される。

【0036】

I. 化合物および合成方法

本開示により提供される化合物は、以下に概説されるおよび実施例のセクションでさらに記述される方法を使用して、作製されてもよい。表1に示され、表3～5に列挙される比較化合物は、文献に開示されるように合成した。さらに、これらの比較化合物は、当業者が本明細書に記述される方法および手順を利用することにより容易に合成されてもよい。本開示で有用な化合物を調製するための一般的な合成順序を、スキームI～VIIに概説する。本開示の様々な態様の説明およびそれら様々な態様のための実際の手順は共に、必要に応じて記述する。下記のスキームおよび実施例は、本開示を単に例示するものであり、本開示をその範囲または精神のいずれにおいても限定するものではない。当業者なら、スキームおよび実施例に記述される条件およびプロセスの公知の変形例を使用して、本開示の化合物を合成できることが、容易に理解されよう。用いられる出発材料および設備は、商業的に入手可能であるか、または既に報告され、容易に複製される方法によって当業者が調製した。

【化8】



【0037】

スキームIは、本開示の式Iの、環状グアニジンで置換された左手側の芳香族酸部分であって、次いでGly-アミノ酸エステルにまたはGlyエステルに最初にカップリングすることができ、その後、(エステル加水分解後に)適当な -アミノ酸エステルにカップリングすることができるものを、調製するのに使用され得る一般的方法論を示す。簡単に言うと、スキームIでは、適当なアミノ安息香(またはピリジン)酸を、高温の希塩酸中でチオシアノ酸アンモニウムと反応させて、通常の後処理後に、結果として生じた3-チオ尿素安息香(またはピリジン)酸が得られる。出発アミノ安息香(またはピリジン)酸は、商業的に入手可能であるか、または対応するニトロ安息香(またはピリジン)酸の還元を介してそのようなアミノ安息香(またはピリジン)酸に変換することができるが、このニトロ安息香(またはピリジン)酸は、商業的に入手可能であるか、または適当な安息香(またはピリジン)酸をニトロ化することによって得られるものであり、その後、還元して所望のアミノ安息香(またはピリジン)酸にし、または当業者に公知のその他の報告された方法論によって合成することができる。このチオ尿素中間体は、還流下、エ

10

20

30

—

40

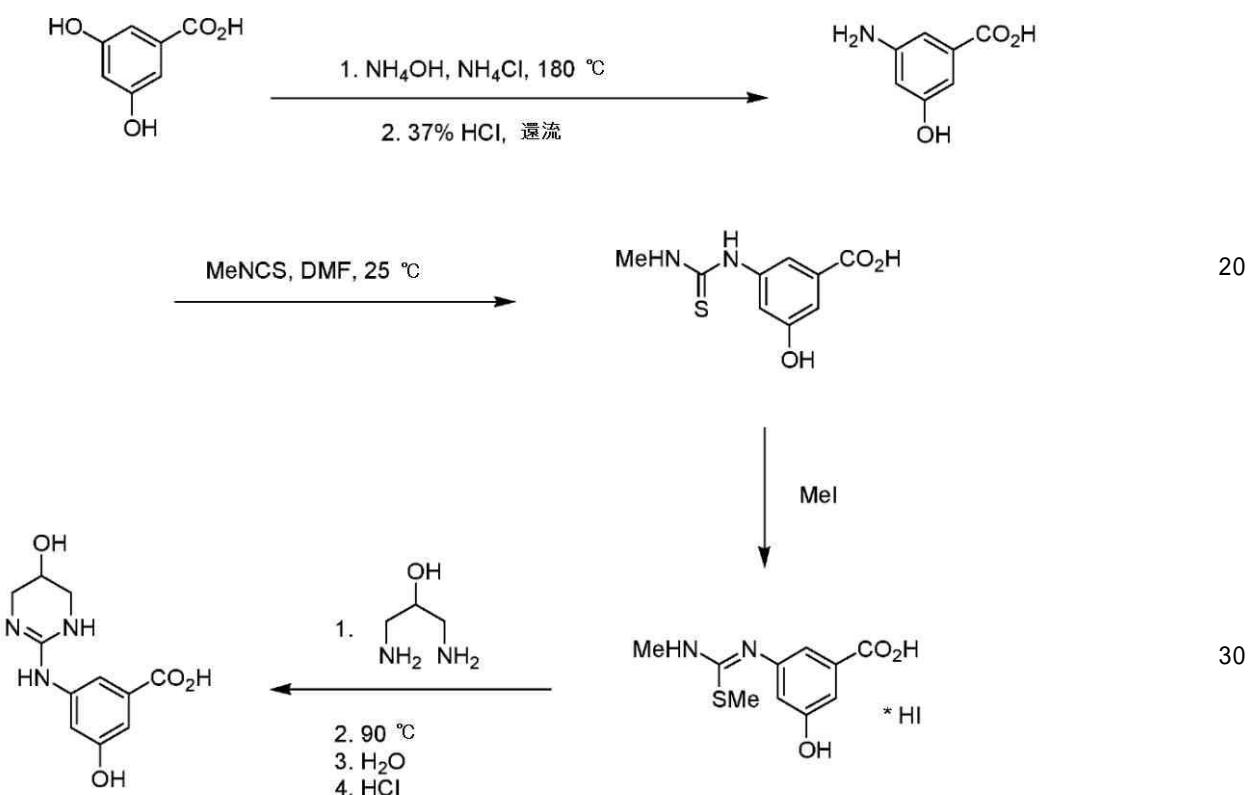
50

タノール中のヨウ化メチルとの反応によって、S-メチル誘導体に変換される。適当な1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンを、高温DMA（またはDMF）中で、この結果として生じた中間体と反応させる。冷却の際、沈殿物が形成され、両性イオン生成物を濾過によって単離する。HCl塩は、希塩酸から凍結乾燥することによって得てもよい。あるいは、生成物は、揮発物を除去し濃縮することによって、当初の反応混合物から単離されてもよい。結果として生じた生成物を水にとり、pHを、両性イオン生成物が沈殿する約5~7に調整し、濾過によって単離する。HCl塩は、先に述べたように、または単に希塩酸に溶解し固体まで濃縮して乾燥することにより、得てもよい。

## 【化9】

10

## スキーム II



## 【0038】

スキームIIは、本開示の式Iのテトラヒドロピリミジノ安息香酸部分であって、次いでGly- -アミノ酸エステルにまたはGlyエステルに最初にカップリングすることができ、その後、（エステル加水分解後に）適当な -アミノ酸エステルにカップリングすることができるものを、調製するのに使用され得る方法論を示す。簡単に言うと、スキームIIでは、3,5-ジヒドロキシ安息香酸が、Austr. J. Chem. 1981年またはBeckerら、1983年に記載される手順を使用して、3-アミノ-5-ヒドロキシ-安息香酸に変換される。生成物を、室温のDMF中でイソチオシアニ酸メチルと反応させて（Organic Process Research & Development, 2004年）、通常の後処理後に3-N'-メチルチオ尿素-5-ヒドロキシ安息香酸が得られる。このチオ尿素中間体は、40よりも低い未処理のヨウ化メチルと反応させることによってS-メチル誘導体に変換される。1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンを、高温DMA（またはDMF）中で、この結果として生じた中間体と反応させる。冷却後、沈殿物が形成され、両性イオン生成物が濾過によって単離される。HCl塩は、希塩酸から凍結乾燥することによって得てもよい。あるいは、生成物は、揮発物を除去し濃縮することによって、当初の反応混合物から単離されてもよい。

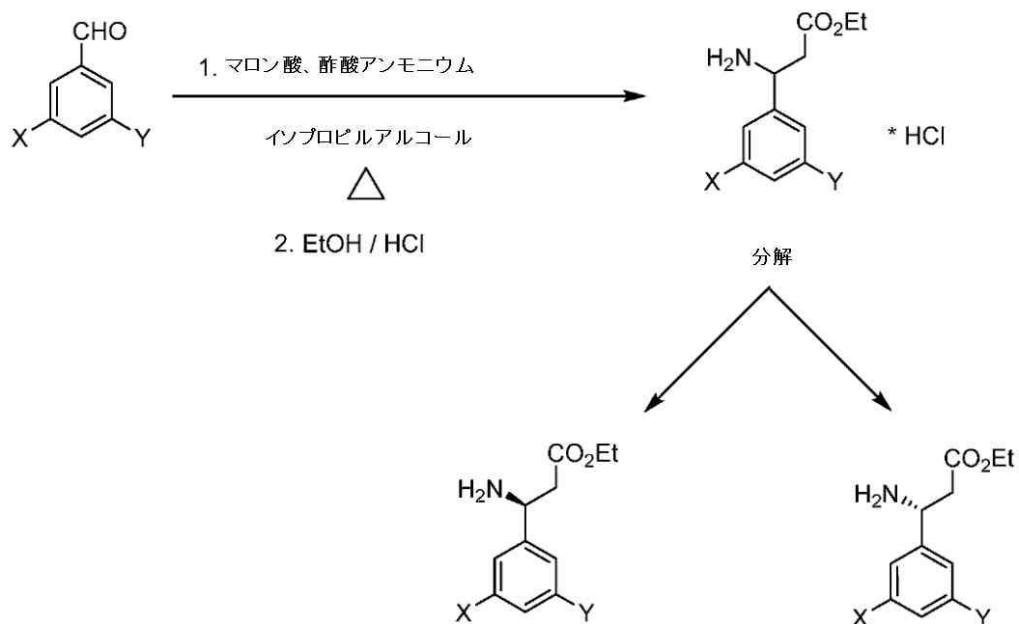
40

50

離されてもよい。結果として生じた生成物を水にとり、pHを、両性イオン生成物が沈殿する約5~7に調整し、濾過によって単離する。HCl塩は、先に述べたように、または単に希塩酸に溶解し固体を濃縮して乾燥することにより、得てもよい。

## 【化10】

スキーム III



## 【0039】

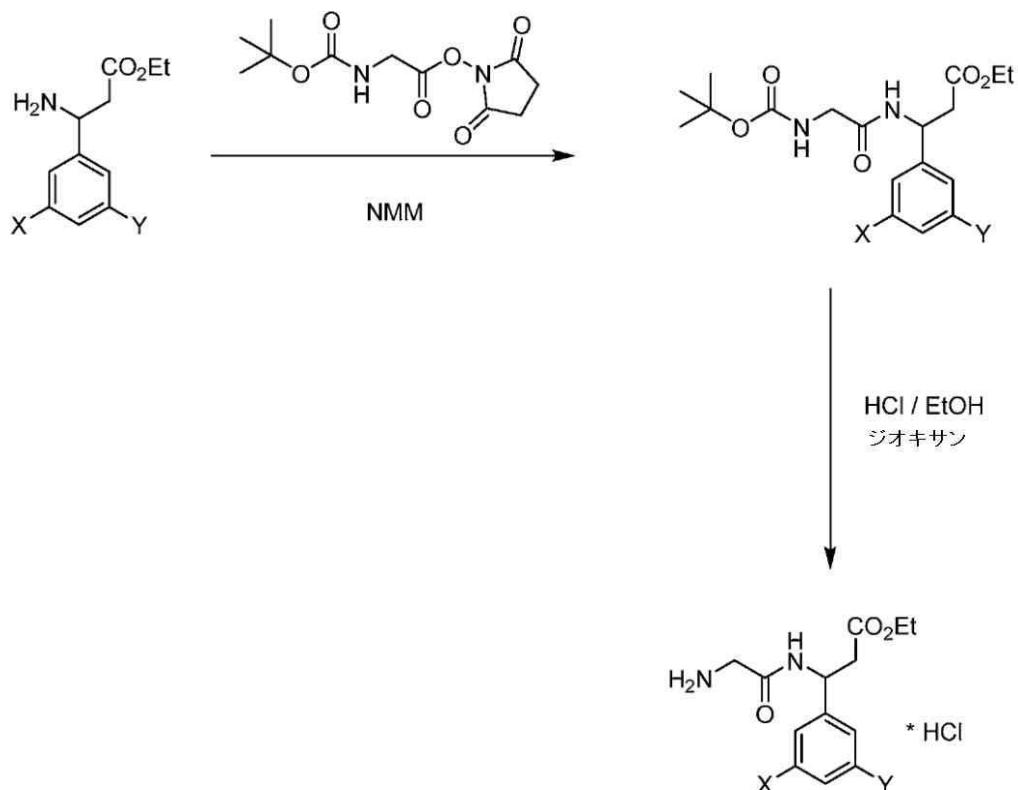
スキームIIIは、適当なベンズアルデヒドから出発して、本開示の式Iのベータアミノ酸エステル部分を合成するのに使用され得る、一般的方法論を示す。次いでこのベータアミノ酸エステルを、Boc-グリシンにカップリングし、その後(Boc保護基の除去後)、スキームIおよびIIに記述される適当な芳香族酸に、またはグリシンにカップリングされた芳香族酸にカップリングすることができる。スキームIIIで簡単に示されるように、イソプロパノール中の適当なベンズアルデヒドに酢酸アンモニウムを添加し、その後、マロン酸を添加する。反応混合物を還流下で攪拌し、結果として生じた沈殿物を濾過し、高温イソプロパノールで洗浄し、乾燥して、所望のラセミベータアミノ酸が得られる。エチルエステルは、過剰なHCl気体の存在下、過剰なエタノール中でこの酸を加熱することによって合成される。これらのラセミベータアミノ酸エステルは、参照により本明細書に組み込まれるFaulconbridgeら、2000年またはLandisら、2002年に記載されているキラルクロマトグラフ分離を介してまたは酵素的分離を介して、(R)および(S)鏡像異性体に分解することができる。一部の実施形態では、(S)鏡像異性体は、-アミノ酸基の好ましい鏡像異性体である。

30

40

## 【化11】

スキーム IV



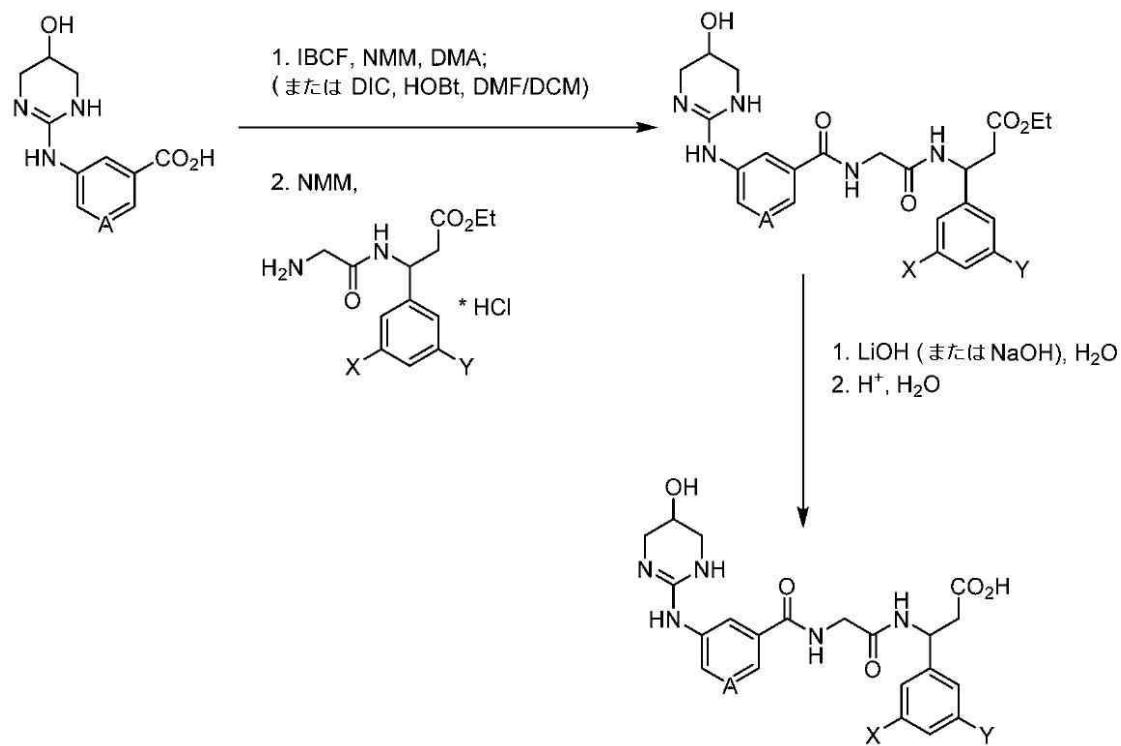
## 【0040】

スキームIVは、本開示の式Iのエチル-N-Gly-ベータアミノ酸部分であって、スキームIおよびIIに記述される式Iの芳香族酸部分にカップリングすることができるものを調製するのに使用され得る一般的方法論を示す。この方法は、グリシンに対するベータアミノ酸エステルのカップリングについて記述する。簡単に言うと、所望のベータアミノ酸エステル（上記スキームIIIに記述される）は、活性化Bocグリシンで処理される。Boc保護基の除去（例えば、エタノール/HClでの処理による）は、対応するベータアミノ酸エステルのグリシンアミドを与える（（S）鏡像異性体は、上記スキームに記述される（S）-ベータアミノ酸エステルを利用することによって得られる）。

30

## 【化12】

## スキーム V



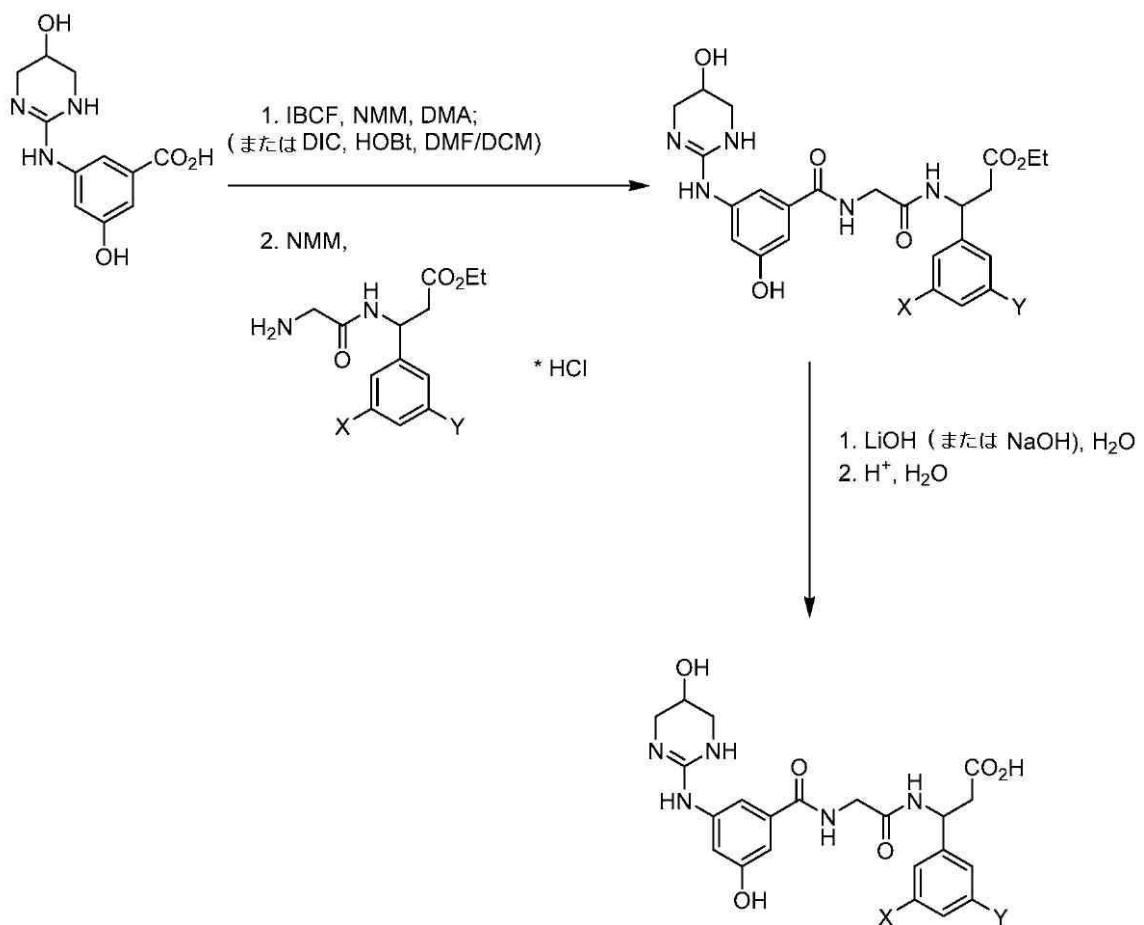
## 【0041】

スキーム V は、本開示の様々な化合物を調製するのに使用され得る一般的方法論を示す。簡単に言うと、式 I の環状グアニジンで置換された左手側の芳香族酸部分（スキーム I および II に記述される）は、公知の方法を使用してカップリングのために活性化される。したがって、DMAなどの適切な溶媒に溶解した後、等量のNMMを添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを添加する。混合無水中間体に、Gly-アミノ酸エステル（スキーム IV に記述される）およびNMMを添加する。反応の終了の際、生成物を、分取HPLCにより精製し、適切な溶媒（ジオキサン／水またはアセトニトリル／水）中でLiOHなどの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解する。あるいは、TFAなどの適切な酸を使用することができる。生成物は、分取HPLCによって、またはpH 5～7で両性イオンを単離し、標準的な手順で所望の塩に変換することによって、単離される((S)鏡像異性体は、上記スキームに記述される(S)-ベータアミノ酸エステルを利用することによって得られる）。

30

【化13】

## スキーム VI



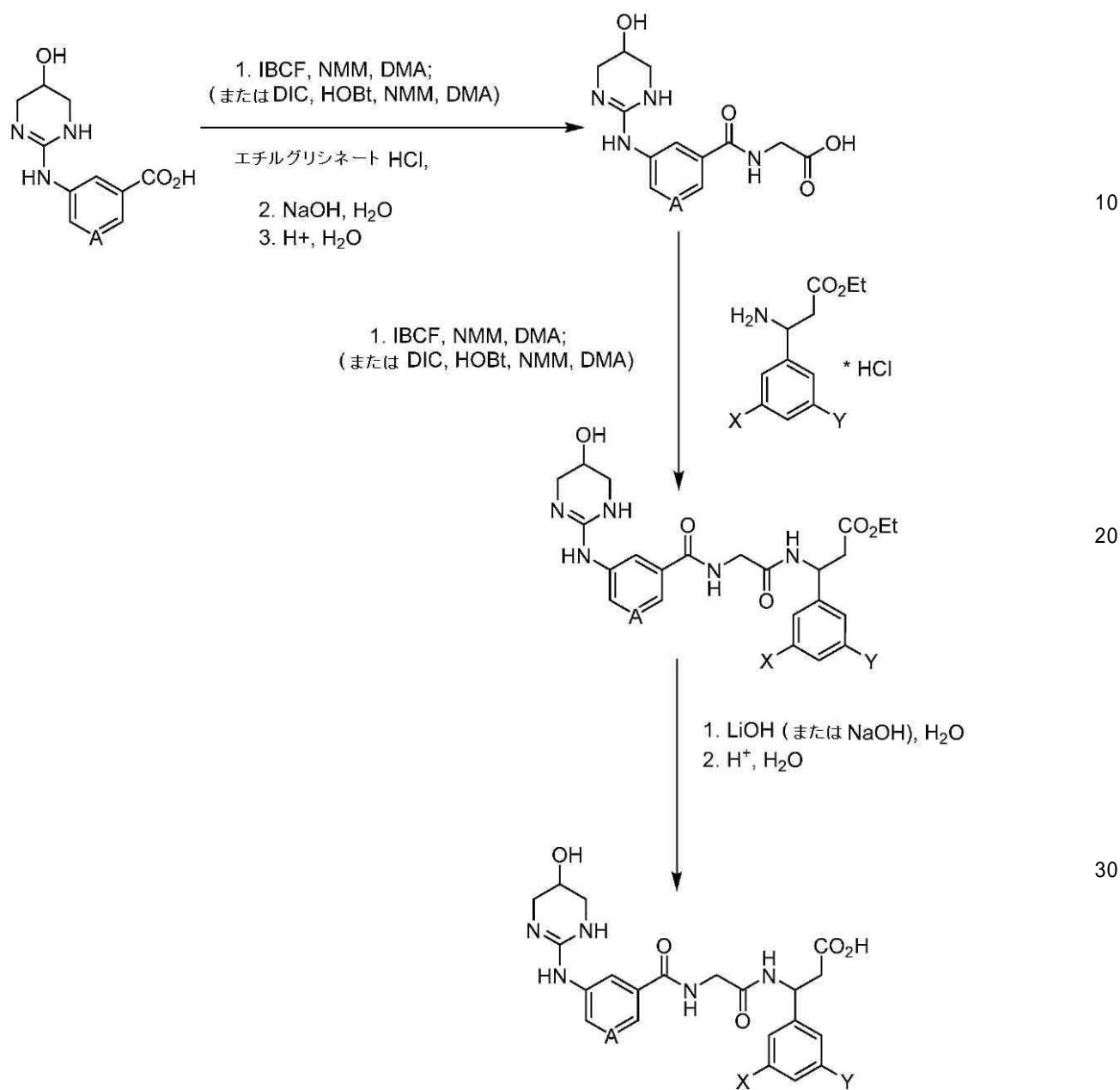
【0042】

スキームVIは、本開示の様々な化合物を調製するのに使用され得る一般的方法論を例示する。簡単に言うと、3-ヒドロキシ-5-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)アミノ]安息香酸(スキームIIに記述される)は、公知の方法を使用してカップリングするために活性化される。したがって、DMAなどの適切な溶媒に溶解後、等量のNMMを添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを添加する。混合無水中間体に、Gly-アミノ酸エステル(スキームIVに記述される)およびNMMを添加する。反応終了の際、生成物を、分取HPLCにより精製し、適切な溶媒(ジオキサン/水またはアセトニトリル/水)中でLiOHなどの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解する。あるいは、TFAなどの適切な酸を使用することができる。生成物は、分取HPLCによって、またはpH5~7で両性イオンを単離し、標準的な手順で所望の塩に変換することによって、単離される((S)鏡像異性体は、上記スキームに記述される(S)-ベータアミノ酸エステルを利用することによって得られる)。

40

【化14】

スキーム VII



【0043】

スキームVIIは、本開示の様々な化合物を調製するのに使用され得る一般的方法論を例示する。簡単に言うと、式Iの環状グアニジンで置換された左手側の芳香族酸部分（例えばスキームIおよびIIに記述される）は、公知の方法を使用してカップリングのために活性化される。したがって、DMAなどの適切な溶媒に溶解した後、等量のNMMを添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを添加する。混合無水中間体に、エチルグリシネートHClおよびNMMを添加する。反応の終了の際、生成物を、分取HPLCにより精製し、適切な溶媒（水、ジオキサン／水、またはアセトニトリル／水）中でNaOHなどの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解し、その後、酸性化する。次いでこのGly付加物を、公知の方法を使用してカップリングするために活性化する。したがって、DMAなどの適切な溶媒に溶解後、等量のNMMを添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを添加する。混合無水中間体に、適切なベータアミノ酸

40

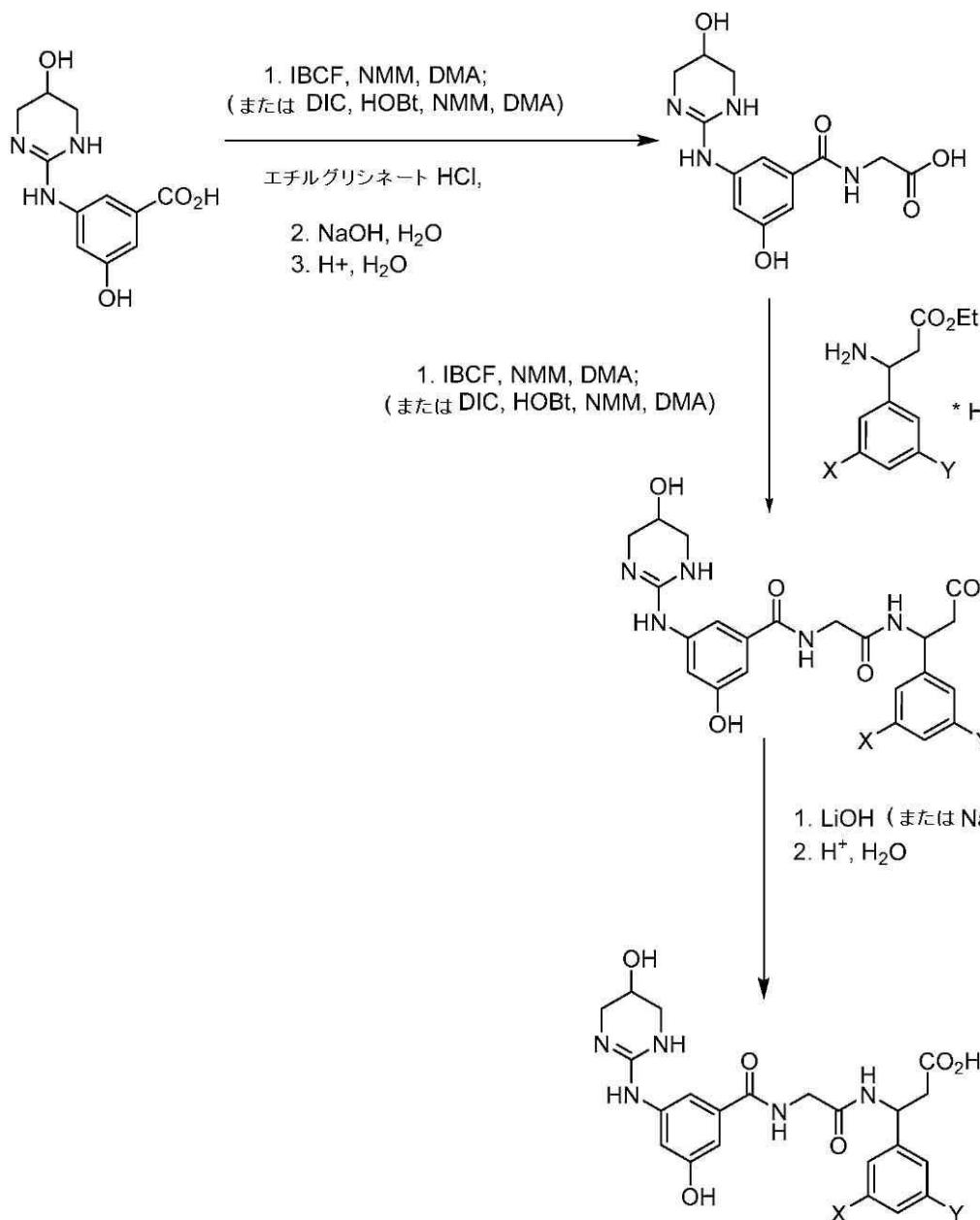
50

エステル塩（上記スキーム I II に記述される）および N M M を添加する。反応の終了の際、生成物を、分取 H P L C により精製し、適切な溶媒（ジオキサン / 水またはアセトニトリル / 水）中で Li OH などの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解する。あるいは、T F A などの適切な酸を使用することができる。生成物は、分取 H P L C によって、または pH 5 ~ 7 で両性イオンを単離し、標準的な手順で所望の塩に変換することによって、単離される（（S）鏡像異性体は、上記スキームに記述される（S）-ペータアミノ酸エステルを利用することによって得られる）。

## 【化 15】

## スキーム VIII

10



20

30

40

## 【0044】

スキーム V I I I は、本明細書に記述される様々な化合物を調製するのに有用であり得る一般的方法論を例示する。簡単に言うと、3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] 安息香酸（スキーム I I に記述される）は、公知の方法を使用してカップリングするために活性化される。したがつ

50

て D M A などの適切な溶媒に溶解した後、等量の N M M を添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、I B C F を添加する。混合無水中間体に、エチルグリシネート H C 1 および N M M を添加する。反応終了の際、生成物を、分取 H P L C によって精製し、適切な溶媒（水、ジオキサン／水、またはアセトニトリル／水）中で N a O H などの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解し、その後、酸性化する。次いでこの G 1 y 付加物を、公知の方法を使用してカップリングするために活性化する。したがって、D M A などの適切な溶媒に溶解後、等量の N M M を添加する。反応混合物を氷浴温度に冷却し、I B C F を添加する。混合無水中間体に、適切なベータアミノ酸エステル塩（上記スキーム I I に記述される）および N M M を添加する。反応の終了の際、生成物を、分取 H P L C により精製し、適切な溶媒（ジオキサン／水またはアセトニトリル／水）中で L i O H などの塩基で処理することにより、エステルを酸に加水分解する。あるいは、T F A などの適切な酸を使用することができる。生成物は、分取 H P L C によって、または pH 5 ~ 7 で両性イオンを単離し、標準的な手順で所望の塩に変換することによって、単離される（（S）鏡像異性体は、上記スキームに記述される（S）-ベータアミノ酸エステルを利用することによって得られる）。

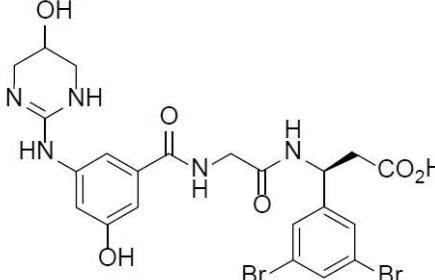
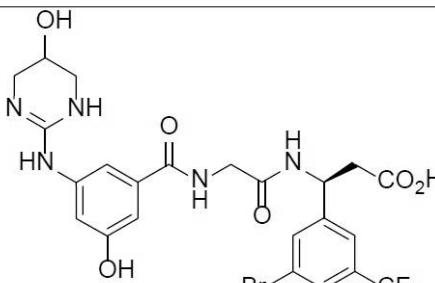
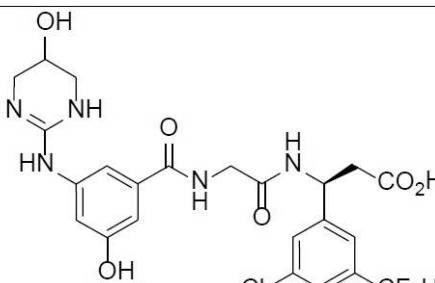
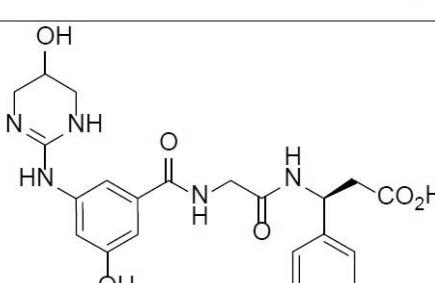
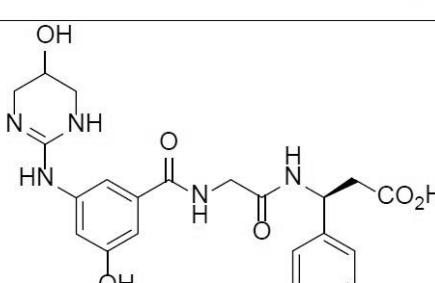
10

#### 【 0 0 4 5 】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、表 1 A（下記）、実施例、および特許請求の範囲に記述されるものである。

【表 1 - 1】

表 1A: 本開示の例示的化合物

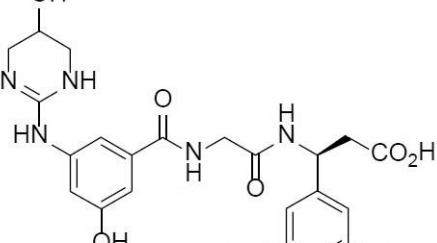
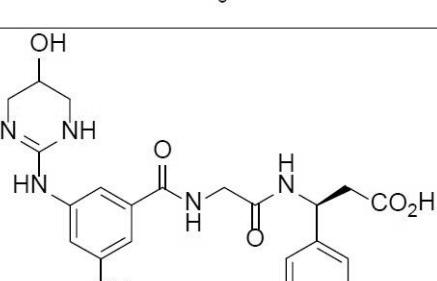
実施例番号	化合物の構造
1	
2	
3	
4	
5	

【表1-2】

【表1-3】

実施例番号	化合物の構造	
11		10
12		
13		20
14		30
15		40

【表1-4】

実施例番号	化合物の構造
16	
17	

【表 1 - 5】

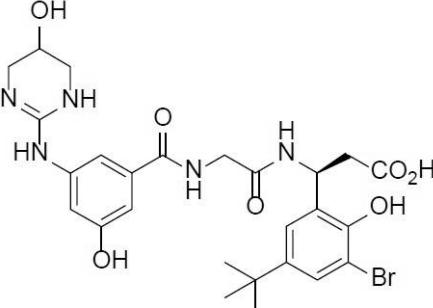
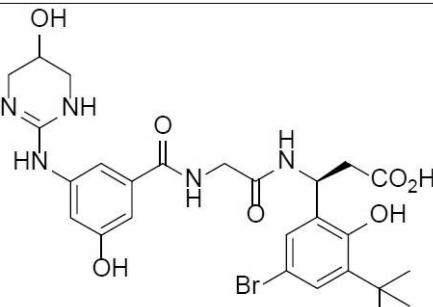
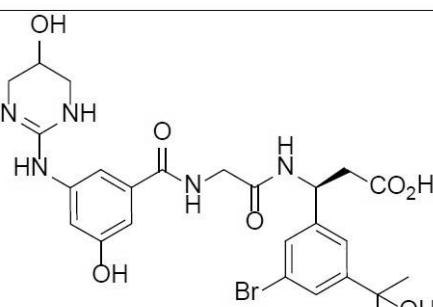
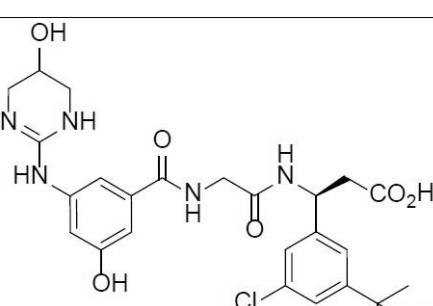
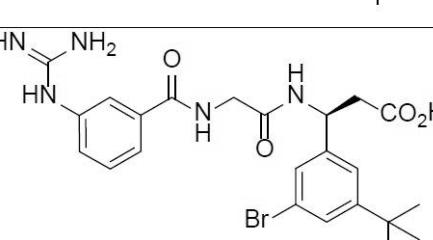
表 1B: 比較化合物

比較番号	化合物の構造
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

【表1-6】

比較番号	化合物の構造	
C7		10
C8		
C9		20
C10		30
C11		
C12		40

【表 1 - 7】

比較番号	化合物の構造
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	

【表1-8】

比較番号	化合物の構造	
C18		10
C19		
C20		20
C21		30
C22		40

【表1-9】

【表 1 - 1 0】

【 0 0 4 6 】  
上述のこれら全ての方法は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6,013,651 号および第 6,028,223 号に教示される原理および技法、ならびに当業者により適用される有機化学の原理および技法を使用して、さらに修正し最適化することができる。そのような原理および技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007 年) に教示される。

【 0 0 4 7 】

本開示の方法に用いられる化合物は、1個または複数の非対称に置換された炭素または窒素原子を含有していてもよく、光学的に活性なまたはラセミ形態で単離されてもよい。したがって、特定の立体化学または異性体形態が特に示されない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、エピマー形態、および全ての幾何学的異性体形態が意図される。一部の実施形態では、式 I の - アミノ酸部分が (S) 立体配置にある。一部の実施形態では、(S) 鏡像異性体が、- アミノ酸基の好みの鏡像異性体である。化合物は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、单一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして生じてもよい。一部の実施形態では、単一ジアステレオマーが得られる。本開示の化合物のキラル中心は、I U P A C 1974年勧告によって定義されるように、S または R 立体配置を有することができる。例えば、立体異性体の混合物は、以下の実施例のセクションに教示される技法、およびその修正例を使用して、分離されてもよい。互変異性体形態も、そのような異性体および互変異性体の薬学的

に許容される塩と同様に含まれる。

#### 【0048】

本開示の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むものとする。本開示の化合物は、同位体修飾されたまたは同位体濃縮された1個または複数の原子を含むもの、特に薬学的に許容される同位体を含むものまたは薬学的調査に有用なものを含む。本明細書で使用される同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有するような原子を含む。一般的な例として、限定することなく、水素の同位体には重水素およびトリチウムが含まれ、炭素の同位体には<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cが含まれる。同様に、本開示の化合物の1個または複数の炭素原子は、ケイ素原子により置き換えられてもよいことが企図される。さらに、本開示の化合物の1個または複数の酸素原子は、硫黄またはセレン原子により置き換えられてもよいことが企図される。

10

#### 【0049】

本開示の化合物は、プロドラッグ形態で存在していてもよい。プロドラッグは、医薬品の数多くの所望の品質（例えば、溶解度、バイオアベイラビリティー、製造など）を高めることが公知であるので、本開示のいくつかの方法で用いられる化合物は、望む場合には、プロドラッグ形態で送達されてもよい。したがって本開示は、本開示の化合物のプロドラッグおよびプロドラッグを送達する方法を企図する。本開示で用いられる化合物のプロドラッグは、通例の手作業でまたはin vivoで修飾が切断されて親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製されてもよい。したがってプロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が、プロドラッグが被験体に投与されたときに切断してヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基に結合される、本明細書に記述される化合物を含む。

20

#### 【0050】

この開示の任意の塩の一部を形成する特定の陰イオンまたは陽イオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、極めて重要というわけではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩とその調製および使用方法の追加の例は、参考により本明細書に組み込まれるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002年)に提示される。

#### 【0051】

本開示の化合物は、in vivoで水素に変換可能な置換基を含むようにさらに修飾されたものを含むことが、さらに理解されるべきである。この化合物は、加水分解および水素化分解を含むがこれらに限定することのない、酵素学的または化学的手段によって、水素原子に変換可能であってもよいような基を含む。例には、加水分解性基、例えばアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、o-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、およびジフェニルホスフィニルなどが含まれる。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、およびトリフルオロアセチルなどが含まれる。オキシカルボニル基を有する基の例には、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Boc)、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、および-(p-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが含まれる。適切なアミノ酸残基には、Gly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システィン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リシン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(トレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリシン)、Orn(オルニチン)、および-A1aの残基が含まれるがこれらに限定するものではない。適切なアミノ酸残基の例には、保護基で保護されたアミノ酸残基を含まれる。適切な保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオ

30

40

50

キシカルボニルおよび p - ニトロベンジルオキシカルボニル)、および tert - プトキシカルボニル基 (- C (O) OC (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などを含む、ペプチド合成に典型的に用いられるものが含まれる。適切なペプチド残基には、2から5個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が含まれる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基は、D型、L型、またはこれらの混合物である立体化学配置で存在することができる。さらに、アミノ酸またはペプチド残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例には、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr、およびTyrの残基が含まれる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびp - ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、およびtert - プチルオキシカルボニル基(- C (O) OC (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Boc)などを含む、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。「in vivoで水素に変換可能な」置換基のその他の例には、還元的になくすことが可能な水素化分解性基が含まれる。適切な、還元的になくすことが可能な水素化分解性基の例には、アリールスルホニル基(o - トルエンスルホニルなど)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されたメチル基(ベンジル、トリチル、およびベンジルオキシメチル)；アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびo - メトキシ - ベンジルオキシカルボニルなど)；およびハロエトキシカルボニル基(-, -, - トリクロロエトキシカルボニルおよび - ヨードエトキシカルボニルなど)が含まれるが、これらに限定するものではない。

10

20

30

40

50

#### 【0052】

本開示の化合物は、本明細書に記述される適応に使用されるとしてもまたはその他の適応に使用されるとしても、従来技術で公知の化合物よりも、効力があり、毒性が少なく、より長く作用し、より強力であり、より少ない副作用をもたらし、より容易に吸収され、および/またはより良好な薬物動態プロファイルを有し(例えば、より高い経口バイオアベイラビリティーおよび/またはより低いクリアランス)、および/またはより優れたその他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的性質を有していてもよいという利点を、有していてもよい。

#### 【0053】

##### I I . 生物活性

一部の実施形態では、本開示の化合物は、複数のRGD - 結合インテグリンと拮抗するのに使用されてもよい。これらの実施形態の一部では、化合物は、1つより多くのインテグリンが異常な血管新生を促進させる疾患を処置または予防するのに使用されてもよい。例えば化合物は、血管新生と共に依存するかまたは依存していない第2の疾患プロセスが、抗血管新生アンタゴニストにより同時に影響を受ける可能性があるRGDインテグリンによって媒介されるとき、特に有用であり得る。腫瘍は、直径数ミリメートルを超えて増殖を持続させるため、新しい血管の形成に依存することが公知である。網膜における異常な血管新生は、滲出型加齢黄斑変性症、硝子体網膜症、未熟児網膜症、および糖尿病性網膜症などの多くの失明障害の特徴である。血管新生は、肺および肝線維症の進行に、ならびに関節リウマチにおける滑膜パンヌスの増殖に、関連付けられてきた。

#### 【0054】

インテグリン v 3 および v 5 は、血管新生を促進させることを示唆しており(Avraamidesら、2008年)、したがってこれらの拮抗作用は、その他のインテグリンに加えてこのプロセスの優れた遮断をもたらすことが予測され得る。インテグリン v 3 は、腫瘍細胞転移において、ならびに骨粗しょう症およびいくつかのがんに関連した高い骨吸収において、役割を果たすことも公知である。本開示のアンタゴニストは、in vitroで潜在型サイトカインTGF複合体に結合することが報告されている少なくとも5つのインテグリン: v 1、v 3、v 5、v 6、および v 8に対して様々な活性を保有する。参照により本明細書に組み込まれる(Asanoら、2005年

; Muら、2002年; Mungerら、1999年; Wipffら、2007年; およびMungerら、1998年)を参照されたい。TGF- $\beta$ は、血管新生サイトカインVEGFと頻繁に共発現し、その合成を誘導する(Ferrariら、2006年)。血管調節活性を有することとは別に、TGF- $\beta$ は、肺、肝臓、腎臓、および皮膚などの多くの組織における線維症の強力な誘導因子である(Nishimura、2009年)。事実上全てのTGF- $\beta$ は、潜伏関連ペプチド(LAP)を含有する複合体中の細胞から分泌される。インテグリン $\alpha$ 3、 $\alpha$ 5、および $\alpha$ 6は、LAP内に含有されるRGDモチーフと相互作用し、複合体のコンフォメーション変化をもたらし、TGF- $\beta$ は、線維化促進経路を活性化する細胞受容体に結合することが可能になる。インテグリン $\alpha$ 8も、RGD依存的な手法でTGF- $\beta$ を活性化させるが、その他のインテグリンとは異なるプロテアーゼ依存性メカニズムを利用する。

10

20

30

40

## 【0055】

潜在型TGF- $\beta$ は、組織内に遍在的に存在し、空間的および時間的に制限される手法でインテグリンにより活性化される。したがって、肺または肝臓における上皮インテグリン $\alpha$ 6の上方調節は、特発性肺線維症(Horanら、2008年)または肝線維症(Popovら、2008年)の患者で観察されたように、局在化したコラーゲンの堆積および瘢痕化を促進させる可能性がある。同様に、 $\alpha$ 5と、より少ない程度までの $\alpha$ 3とは、間葉細胞上に存在し、間葉TGF- $\beta$ を活性化させることができる(Wipffら、2007年; Scottonら、2009年)。インテグリン $\alpha$ 8は、上皮、神経、免疫、および間葉細胞型のサブセット上に発現する。皮膚において、創傷治癒プロセスを伴うTGF- $\beta$ 活性化は、マトリクス堆積を媒介し瘢痕の形成を促進させる。本開示の化合物は、いくつかのTGF- $\beta$ 活性化インテグリンを同時に阻害する能力に起因して、より制限された阻害プロファイルを有する以前に記載された化合物よりも、線維症の処置において大きい効力を発揮する可能性を有する。さらに、例えば良好な $\alpha$ 5 $\beta$ 1の効力を有するものを含めた本明細書に提供される化合物は、異常な血管新生および線維症の両方の病理によって特徴付けられた疾患を処置および/または予防するのに使用されてもよい。

20

30

40

## 【0056】

TGF- $\beta$ は、FoxP3 $^{+}$ 調節性T細胞(Treg)の形成の重要な誘発因子である(Yoshimura、2011年)。一部の実施形態では、TGF- $\beta$ の活性化を阻害および/またはTreg活性を低減させるものを含む本開示の化合物は、単独でまたは既存の治療と組み合わせて投与されるとき、がんなどの疾患状態における免疫抑制を軽減するのに使用されてもよい。そのような化合物によるTreg活性の緩和には、がんおよび感染性疾患を予防または処置することが意図されるワクチンの活性を高める潜在性がある。TGF- $\beta$ は、IL-6の存在下、ナイーブT細胞からTH17細胞への変換を促進させる(Yoshimura、2011年)。これらの細胞は、様々な自己免疫疾患を促進させる。樹状細胞上での全ての $\alpha$ 8発現に欠けるマウスは、多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳炎からほぼ完全に保護されることが報告されている(Meltonら、2010年)。したがって、TGF- $\beta$ の活性化を阻害および/またはTH17活性を低減させるものを含む本開示の化合物は、単独でまたは既存の治療と組み合わせて投与するときに、自己免疫疾患を予防または処置するのに使用することができる。

30

40

## 【0057】

インテグリン $\alpha$ 1 $\beta$ 3(フィブリノーゲン受容体としても公知である)の拮抗作用は、血液凝固プロセスの一部として血小板凝集を遮断することが公知である。したがって、インテグリン $\alpha$ 5 $\beta$ 1およびその他のインテグリンによって媒介される状態または疾患状態を処置するときに、増大した出血を回避するために、 $\alpha$ 1 $\beta$ 3を選択的に温存する化合物を利用することが有益と考えられる。

40

## 【0058】

上記にて論じたように、インテグリンは、その他の細胞および細胞外マトリクス(ECM)との細胞相互作用を媒介する内在性細胞質膜タンパク質のファミリーである。これらのタンパク質は、細胞シグナル伝達においても役割を演じ、それによって細胞の形状、運

50

動性、および細胞周期が調節される。インテグリンは、受容体に典型的な「外側から内側の（outside-in）」シグナル伝達を行うだけでなく、「内側から外側の（inside-out）」モードでも動作する。したがって、ECMからの情報を細胞に伝達し、それと共に細胞の状態を外部に明らかにし、環境の変化に対する素早く柔軟な応答を可能にし、例えば血小板による血液凝固を可能にする。

【0059】

多くのタイプのインテグリンがあり、多くの細胞は、それらの表面に複数のタイプを有する。インテグリンは、全ての動物に極めて重要なものであり、海綿から哺乳動物まで調査した全ての動物に見出されている。したがって、インテグリンを標的とする化合物には、コンパニオン動物、家畜動物、動物園の動物、および野生動物を含む種々の動物において数多くの用途が見出されている。インテグリンは、ヒトにおいて大規模に研究されてきた。インテグリンは、カドヘリン、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子、セレクチン、およびシンデカンなどの他のタンパク質と並行して働いて、細胞-細胞および細胞-マトリクスの相互作用および連絡を媒介する。インテグリンは、細胞表面、ならびにフィブロネクチン、ビトロネクチン、コラーゲン、およびラミニンなどのECM構成成分に結合する。

10

【0060】

各インテグリンは、アルファおよびベータ糖タンパク質サブユニットの非共有結合性ヘテロダイマー化によって形成され、その組合せは、細胞付着、移行、増殖、分化、および生存などの異なる生物活性を伝達する。現在、表2に示されるように、18個のサブユニットと8個のサブユニットとを対にすることによって形成された、24種のインテグリンが、哺乳動物において記述されている。

20

## 【表2】

表2:インテグリン

遺伝子	タンパク質	同義語	タイプ
ITGA1	CD49a	VLA1	アルファ
ITGA2	CD49b	VLA2	アルファ
ITGA3	CD49c	VLA3	アルファ
ITGA4	CD49d	VLA4	アルファ
ITGA5	CD49e	VLA5	アルファ
ITGA6	CD49f	VLA6	アルファ
ITGA7	ITGA7	FLJ25220	アルファ
ITGA8	ITGA8		アルファ
ITGA9	ITGA9	RLC	アルファ
ITGA10	ITGA10		アルファ
ITGA11	ITGA11	HsT18964	アルファ
ITGAD	CD11D	FLJ39841	アルファ
ITGAE	CD103	HUMINAE	アルファ
ITGAL	CD11a	LFA1A	アルファ
ITGAM	CD11b	MAC-1	アルファ
ITGAV	CD51	VNRA, MSK8	アルファ
ITGAW	ITGAW		アルファ
ITGAX	CD11c		アルファ
ITGB1	CD29	FNRB, MSK12, MDF2	ベータ
ITGB2	CD18	LFA-1, MAC-1, MFI7	ベータ
ITGB3	CD61	GP3A, GPIIIa	ベータ
ITGB4	CD104		ベータ
ITGB5	ITGB5	FLJ26658	ベータ
ITGB6	ITGB6		ベータ
ITGB7	ITGB7		ベータ
ITGB8	ITGB8		ベータ

## 【0061】

さらに、サブユニットのいくつかの改変体が、差次的スプライシングによって形成され；例えばベータ-1サブユニットの4つの改変体が存在する。これら および サブユニットの種々の組合せを通して、およそ24種の独自のインテグリンが発生するが、その数が種々の研究に応じて様々である。

## 【0062】

## I I I . 治療方法

本開示は、医薬品、薬、および細胞生物学の分野に関する。より詳細には、本開示は、一部の実施形態において複数のインテグリン受容体アンタゴニストを含むインテグリン受容体アンタゴニストとして使用され得る、医薬剤（化合物）およびその医薬組成物に関する。したがってこれらの化合物は、そのようなインテグリンの1種または複数によって媒介される状態を、例えばこれらのインテグリンの1種または複数を阻害するかまたは拮抗することによって処置するための、医薬組成物においておよび方法において使用されてもよい。本開示のいくつかの態様では、本明細書に提供される化合物は、 5 b 1 、 8

10

20

30

40

50

1、 $v$  1、 $v$  3、 $v$  5、 $a v b$  6、および $a v b$  8 インテグリンの 1 種または複数が一定の役割を果たすものを含む、本明細書に提供される化合物を、様々な生物学的、予防的、または治療的な領域で使用してもよい。

【0063】

別の態様では、この開示は、本明細書に開示される化合物の 1 種または複数およびそれらの医薬組成物を使用して、 $v$  1、 $v$  3、 $v$  5、 $v$  6、および $v$  8 インテグリンの 1 種または複数を阻害するかまたは拮抗する方法を提供する。一部の実施形態では、これらの方

10

法は、本明細書で提供される治療有効量の化合物を投与することによって、腫瘍血管新生を含む血管新生、肺、腎臓、心臓、筋肉、および肝臓線維症などの線維症および線維疾患、網膜、角膜、および皮膚瘢痕化などの瘢痕化、糖尿病性網膜症および黄斑変性症を含む網膜症、未熟児網膜症 (ROP) および家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) を含む硝子体網膜症、骨粗しょう症、悪性体液性高カルシウム血症、パジェット病、腫瘍転移、充実性腫瘍増殖 (新形成)、関節リウマチを含む関節炎、歯周病、乾癬、平滑筋細胞遊走および再狭窄、多発性硬化症などの自己免疫疾患、および感染性病原体など、それに関連する病態を阻害する。一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物の一部として投与される。一部の実施形態では、化合物および / またはその医薬組成物は、経口、非経口、もしくは吸入スプレーによって、または従来の薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する単位投薬量製剤で局的に投与されてもよい。本明細書で使用される非経口という用語は、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、輸液技法、または腹腔内を含む。一部の実施形態では、本開示の化合物は、そのような経路に適応された医薬組成物の形で、および意図される処置に有効な用量で、任意の適切な経路によって投与される。医学的状態の進行を予防しもしくは停止させまたは処置するのに必要とされる、化合物の治療有効用量は、薬の分野に精通している前臨床および臨床手法を使用して当業者により容易に確認される。

20

【0064】

当業者に周知であり理解されている標準的な研究室用実験技法および手順に基づいて、ならびに公知の有用性を有する化合物との比較により、上述の化合物を、上記病態に罹っている患者の処置に使用することができる。当業者なら、本開示の最も適当な化合物の選択は、当業者の能力の範囲内にあり、標準アッセイおよび動物モデルで得られた結果の評価を含む様々な要因に依存することになることが理解されよう。

30

【0065】

別の態様では、本明細書で提供される化合物は、1 種または複数の $v$  1、 $v$  3、 $v$  5、 $a v b$  6、および $a v b$  8 インテグリンが役割を果たすものも含む、様々な生物学的、予防的、または治療的な分野で使用されてもよい。本開示はさらに、そのような処置を必要とする哺乳動物において、腫瘍血管新生を含む血管新生、肺線維症、腎臓、心臓、筋肉、および肝線維症などの線維症および線維疾患、強皮症、網膜、角膜、および皮膚瘢痕化などの瘢痕化、糖尿病性網膜症および黄斑変性症を含む網膜症、未熟児網膜症 (ROP) および家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) を含む硝子体網膜症、骨粗しょう症、悪性体液性高カルシウム血症、パジェット病、腫瘍転移、充実性腫瘍増殖 (新形成)、関節リウマチを含む関節炎、歯周病、乾癬、平滑筋細胞遊走および再狭窄など、それに関連する病態を処置または阻害することを含む。さらに、そのような医薬剤は、抗ウイルス剤および抗菌剤として有用である。さらに、そのような医薬剤は、標的化されたインテグリンを阻害するかまたは拮抗することから得られる TGF-活性化の阻害を介した免疫系モジュレーターとして有用である。そのような免疫モジュレーションは、免疫活性と T 調節および T エフェクター細胞の機能とに影響を及ぼし、したがって、多発性硬化症などの自己免疫疾患を含む免疫関連病理の処置で、ならびに腫瘍および感染性病原体の処置において有用であり得る。

40

【0066】

I V . 医薬製剤および投与経路

50

本開示の別の目的は、本明細書に記述される化合物の1種または複数を含む医薬組成物を提供することである。そのような組成物は、例えば v 5 1、v 8 1、v 1、v 3、v 6、および v 8 インテグリンを含むインテグリンを阻害するかまたは拮抗させるのに有用である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物の1種または複数、およびその医薬組成物を使用して、v 5 1、v 8 1、v 1、v 3、v 5、v 6、および v 8 インテグリンの1種または複数を阻害するかまたは拮抗するのに有効な、化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの実施形態の一部では、そのような医薬組成物はさらに、1種または複数の無毒性の薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバントを含む。

## 【0067】

10

そのような処置を必要とする患者に投与する目的で、医薬製剤（医薬調製物、医薬組成物、医薬製品、医薬品、薬、薬物（medication）、または医薬とも呼ぶ）は、指示される投与経路に適切な1種または複数の賦形剤および/または薬物担体を用いて製剤化された治療有効量の本発明の化合物を含む。一部の実施形態では、本発明の化合物は、ヒトおよび/または獣医学患者の処置に受け入れられる手法で製剤化される。一部の実施形態では、製剤化は、本発明の化合物の1種または複数を、下記の賦形剤：ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールの1種または複数と混合するまたは組み合わせることを含む。一部の実施形態では、例えば経口投与のために、医薬製剤を錠剤化してもカプセル封入してもよい。一部の実施形態では、化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または様々な緩衝液に溶解されてもスラリー化されてもよい。医薬製剤は、滅菌などの従来の医薬操作に供されてもよく、および/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、カプセル封入剤、例えば脂質、デンドリマー、ポリマー、アルブミンなどのタンパク質、または核酸、および緩衝液などの、薬物担体および/または賦形剤を含有していてもよい。

20

## 【0068】

30

本開示に有用な医薬組成物は、滅菌などの従来の医薬操作に供されてもよく、および/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの従来の医薬担体および賦形剤を含有していてもよい。

## 【0069】

本開示の化合物は、様々な方法によって、例えば経口的にまたは注射（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など）によって投与されてもよい。投与経路に応じて、活性化合物は、酸の作用、および化合物を不活性化し得るその他の自然条件から、化合物を保護する材料で被覆されてもよい。化合物は、疾患または創傷部位の連続灌流/輸液によって投与されてもよい。

## 【0070】

40

非経口投与以外によって治療用化合物を投与するには、その不活性化を防止する材料で化合物を被覆し、または不活性化を防止する材料と共に化合物を同時投与することが必要と考えられる。例えば、治療用化合物は、適切な担体、例えばリポソーム、または希釈剤において患者に投与されてもよい。薬学的に許容される希釈剤は、食塩液および水性緩衝溶液を含む。リポソームは、水中油中水 C G F エマルジョンおよび従来のリポソームを含む。

## 【0071】

50

治療用化合物は、非経口的、腹腔内、脊髄内、または脳内に投与されてもよい。分散物は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物中に、ならびに油中で調製することができる。通常の貯蔵および使用条件下、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するため保存剤を含有していてもよい。

## 【0072】

注射可能な用途に適切であり得る医薬組成物は、滅菌注射溶液または分散物の即時調製のために、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物および滅菌粉末を含む。全ての場合において、組成物は無菌であるべきであり、容易な注射可能性（syringability）が存在する程度まで流体でなければならぬ。組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならぬ、細菌または真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの適切な混合物、および植物油を含有する、溶媒または分散媒とすることができます。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要な粒度の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができます。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤によって、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、およびチメロサールなどによって、達成することができます。多くの場合、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールやソルビトールなどの多価アルコールを、組成物中に含むことが有用と考えられる。注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含むことによってもたらすことができる。

10

## 【0073】

滅菌注射液は、必要に応じて上記にて挙げられた成分の1種または組合せと共に適切な溶媒中に、必要な量で治療用化合物を組み込み、その後、濾過滅菌することによって、調製することができる。一般に分散物は、基本分散媒と、上記にて挙げられたものから必要なその他の成分とを含有する滅菌担体に、治療用化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射液の調製用の滅菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥および凍結乾燥を含み、その結果、既に滅菌濾過されたその溶液から、活性成分（即ち、治療用化合物）に加えて任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

20

## 【0074】

治療用化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化食用担体と共に、経口投与することができる。治療用化合物およびその他の成分は、硬質または軟質シェルゼラチンカプセル剤に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、または被験体の食餌に直接取り入れてもよい。経口治療投与の場合、治療用化合物は賦形剤に組み込まれてもよく、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、およびカシェ剤などの形で使用されてもよい。組成物および調製物中の治療用化合物のパーセンテージは、当然ながら変化してもよい。そのような治療上有用な組成物中の治療用化合物の量は、適切な投薬量が得られることになるようなものである。

30

## 【0075】

一部の実施形態では、投薬量の投与および均一性が容易になる単位剤形（dosageunit form）において非経口組成物を製剤化することが有利である。本明細書で使用される単位剤形は、処置がなされる被験体への单一投薬量として適切な、物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体に関連して所望の治療効果を発揮するように計算された、所定量の治療用化合物を含有する。本開示の単位剤形に関する仕様は、（a）治療用化合物の固有の特徴、および達成される特定の治療効果と、（b）患者の選択された状態を処置するための、そのような治療用化合物を配合する当技術分野に固有の限度とによって、決定され、またこれらに直接依存する。

40

## 【0076】

一部の実施形態では、治療用化合物は、皮膚、眼、または粘膜に局所的に投与されてもよい。あるいは、肺への局所送達が望まれる場合、治療用化合物は、乾燥粉末またはエアロゾル製剤において吸入により投与されてもよい。

## 【0077】

活性化合物は、患者の状態に関連した状態を処置するのに十分な治療有効投薬量で投与される。例えば、化合物の効力は、ヒトまたは別の動物の疾患の処置における効力を予測

50

し得る動物モデルシステム、例えば実施例および図面に示されるモデルシステムで、評価することができる。

【0078】

治療剤の有効用量範囲は、様々な種々の動物に関する動物研究で決定された有効用量から外挿することができる。一般に、 $\text{mg} / \text{kg}$ でのヒト等価用量（HED）は、下式（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Reagan-Shawら、2008年参照）：

$$\text{HED} (\text{mg} / \text{kg}) = \text{動物用量} (\text{mg} / \text{kg}) \times (\text{動物} K_m / \text{ヒト} K_m)$$

に従い計算することができる。

【0079】

変換における $K_m$ 係数の使用は、より正確なHED値をもたらし、これらの値は、体重のみに基づくのではなく体表面積（BSA）に基づく。ヒトおよび様々な動物に関する $K_m$ 値は、周知である。例えば、平均 $60\text{kg}$ のヒト（BSAは $1.6\text{m}^2$ である）に関する $K_m$ は37であり、それに対して $20\text{kg}$ の小児（BSA $0.8\text{m}^2$ ）は、25の $K_m$ を有する可能性がある。いくつかの関連ある動物モデルに関する $K_m$ も周知であり：マウスの $K_m$ が3（重量 $0.02\text{kg}$ およびBSA $0.007$ とする）；ハムスターの $K_m$ が5（重量 $0.08\text{kg}$ およびBSA $0.02$ とする）；ラットの $K_m$ が6（重量 $0.15\text{kg}$ およびBSA $0.025$ とする）、およびサルの $K_m$ が12（重量 $3\text{kg}$ およびBSA $0.24$ とする）が含まれる。

10

【0080】

治療用組成物の正確な量は、医師の判断に依存し、個体ごとに固有のものである。それにも関わらず、計算されたHED用量は、全体的な指針を提供する。用量に影響を及ぼす他の要因には、患者の身体および臨床状態、投与経路、意図される処置目的および効力、特定の治療製剤の安定性および毒性が含まれる。

20

【0081】

被験体に投与される、本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投薬量は、処置がなされる動物のタイプ、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置がなされる疾患のタイプ、先のまたは同時発生的な治療介入、被験体の特発性疾患、および投与経路などの身体的および生理的要因によって決定されてもよい。これらの要因は、当業者により決定されてもよい。投与に責任を持つ医師が、典型的には、組成物中の活性成分の濃度と、個々の被験体に適切な用量とを決定することになる。投薬量は、任意の合併症の場合には、個々の医師により調節されてもよい。

30

【0082】

有効量は、典型的には、1日または数日間にわたり（上記論じた投与モードおよび要因の過程に応じて）、毎日1回または複数回の用量投与で、約 $0.001\text{mg} / \text{kg}$ から約 $1000\text{mg} / \text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg} / \text{kg}$ から約 $750\text{mg} / \text{kg}$ 、約 $100\text{mg} / \text{kg}$ から約 $500\text{mg} / \text{kg}$ 、約 $1.0\text{mg} / \text{kg}$ から約 $250\text{mg} / \text{kg}$ 、約 $10.0\text{mg} / \text{kg}$ から約 $150\text{mg} / \text{kg}$ まで様々なになる。その他の適切な用量範囲には、1日当たり $1\text{mg}$ から $10000\text{mg}$ 、1日当たり $100\text{mg}$ から $10000\text{mg}$ 、1日当たり $500\text{mg}$ から $10000\text{mg}$ 、および1日当たり $500\text{mg}$ から $1000\text{mg}$ が含まれる。一部の特定の実施形態では、量は、1日当たり $10,000\text{mg}$ 未満であり、1日当たり $750\text{mg}$ から $9000\text{mg}$ の範囲である。

40

【0083】

有効量は、 $1\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、 $500\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、 $250\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、 $100\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、 $50\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、 $25\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ 、または $10\text{mg} / \text{kg} / \text{日未満}$ であってもよい。あるいは、 $1\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ から $200\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ の範囲にあってもよい。例えば、糖尿病患者の処置に関しては、単位投薬量は、処置していない被験体に比べて少なくとも40%、血糖を低減させる量であってもよい。別の実施形態では、単位投薬量は、非糖尿病被験体の血糖レベルの $\pm 10\%$ のレベルに、血糖を低減させる量である。

50

【0084】

他の非限定的な実施例では、用量は、投与当たり、体重1kg当たり約1マイクログラム、体重1kg当たり約5マイクログラム、体重1kg当たり約10マイクログラム、体重1kg当たり約50マイクログラム、体重1kg当たり約100マイクログラム、体重1kg当たり約200マイクログラム、体重1kg当たり約350マイクログラム、体重1kg当たり約500マイクログラム、体重1kg当たり約1ミリグラム、体重1kg当たり約5ミリグラム、体重1kg当たり約10ミリグラム、体重1kg当たり約50ミリグラム、体重1kg当たり約100ミリグラム、体重1kg当たり約200ミリグラム、体重1kg当たり約350ミリグラム、体重1kg当たり約500ミリグラム／から、体重1kg当たり約1000mg、またはそれよりも多い用量まで、およびそれらの範囲内で誘導可能な任意の範囲を含んでいてもよい。本明細書に列挙される数値から誘導可能な範囲の非限定的な例では、上述の数値に基づいて、体重1kg当たり約5mg／から体重1kg当たり約1000mg、体重1kg当たり約5マイクログラム／から体重1kg当たり約500ミリグラム／の範囲などを投与することができる。

10

#### 【0085】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、例えば、本開示の化合物を少なくとも約0.1%含んでいてもよい。他の実施形態では、本開示の化合物は、単位の重量の約1%から約75%の間、または例えば約25%から約60%の間、およびそれらの範囲内で誘導可能な任意の範囲を構成していてもよい。

20

#### 【0086】

薬剤の単回または多回用量が企図される。多回用量を送達するための所望の時間間隔は、単なる慣例的な実験を用いて当業者が決定することができる。例として、被験体は、約12時間の間隔で、2回用量を毎日投与されてもよい。一部の実施形態では、薬剤は、1日1回投与される。

30

#### 【0087】

薬剤は、慣例的なスケジュールで投与されてもよい。本明細書で使用される慣例的なスケジュールは、所定の指定された期間を指す。慣例的なスケジュールは、スケジュールが事前に決定されている限り、長さが同一のまたは異なる期間を包含していてもよい。例えば、慣例的なスケジュールは、1日2回、毎日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、毎週基準、毎月基準、またはそれらの間の任意の設定された日数もしくは週数での投与を含んでいてもよい。あるいは、所定の慣例的なスケジュールで、最初の1週間にわたり毎日2回基準で投与し、その後、数ヶ月間にわたり毎日基準で投与するなどを含んでいてもよい。他の実施形態では、本開示は、薬剤を経口摂取すること、およびそのタイミングは食物摂取に依存するかまたは依存しないことを提供する。したがって例えば、薬剤は、被験体が食べたかまたは食べるのかに関係なく、毎朝および／または毎晩摂取することができる。

30

#### 【0088】

##### Ⅴ. 併用療法

単独療法として使用することに加え、本開示の化合物は、併用療法での使用を見出してもよい。有効な併用療法は、両方の薬剤を含む単一組成物または薬理学的製剤で、あるいは、同時に投与される2種の別個の組成物または製剤で、達成されてもよく、この場合、1種の組成物は本開示の化合物を含み、その他は第2の薬剤を含むものである。あるいは治療は、何分から何ヶ月に及ぶ間隔で、その他の薬剤処置に先行するかまたは後続する。

40

#### 【0089】

そのような併用療法の非限定的な例には、本開示の1種または複数の化合物と、別の薬剤、例えば抗炎症剤、化学療法剤、放射線治療、抗うつ剤、抗精神病剤、抗痙攣剤、抗躁うつ病剤(moodstabilizer)、抗感染剤、抗高血圧症剤、コレステロール低下剤または血中脂質の他のモジュレーター、減量を促進させる薬剤、抗血栓剤、心筋梗塞または卒中などの心血管事象を処置または予防するための薬剤、抗糖尿病剤、移植拒絶または移植片対宿主疾患を低減させる薬剤、関節炎治療剤、鎮痛剤、喘息治療剤または呼吸器疾患用の他の処置、あるいは皮膚障害を処置または予防するための薬剤との組合せが含まれる。本開

50

示の化合物は、がんワクチンを含む（しかしこれに限定されない）、がんに対する患者の免疫応答を改善するように設計された薬剤と組み合わせてもよい。

【0090】

V I . 定義

化学基の文脈で使用されるとき：「水素」は - H を意味し；「ヒドロキシ」は - OH を意味し；「オキソ」は = O を意味し；「カルボニル」は - C ( = O ) - を意味し；「カルボキシ」は - C ( = O ) OH を意味し（ - COOH または - CO<sub>2</sub>H とも書かれる）；「ハロ」は独立して - F 、 - Cl 、 - Br 、または - I を意味し；「アミノ」は - NH<sub>2</sub> を意味する。

【0091】

10

化学式の文脈において、記号「 - 」は単結合を意味し、「 = 」は二重結合を意味し、「 - - - 」は三重結合を意味する。記号「 - - - 」は、任意選択の結合を表し、これは存在する場合には、単結合または二重結合のいずれかである。記号

【化16】

“—”

は単結合または二重結合を表す。したがって、例えば、式

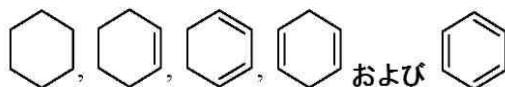
【化17】



20

は

【化18】



を含む。また、1つより多くの二重結合の部分を形成するそのような環原子は存在しないことが理解される。さらに、共有結合の記号「 - 」は、1個または2個のステレオジエン原子を接続する場合、いかなる好ましい立体化学も示さないことに留意されたい。代わりに、この記号は、全ての立体異性体およびこれらの混合物を包含する。記号

30

【化19】

“～～～”，

は、結合に垂直に交差して描かれる場合（例えば、メチルに関して

【化20】



）、基の付着点を示す。付着点は、典型的には、付着点を一義的に特定する際に読み手を支援するために、より大きい基に関して単にこのように特定されることに留意されたい。

40

記号

【化21】

“～～～”

は、楔の厚いほうの端部に付着された基が「頁の外」にある単結合を意味する。記号

【化22】

“～～～”

は、楔の厚いほうの端部に付着された基が「頁の中」にある単結合を意味する。記号

50

## 【化23】

“~~~”

は、二重結合の周りの幾何形状（例えば、EまたはZのいずれか）が定められていない単結合を意味する。したがって両方の選択肢およびこれらの組合せが意図される。本出願に示される構造の原子上の、任意の定められていない原子価は、その原子に結合された水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太字のドットは、その炭素に付着された水素が、用紙平面の外に向いていることを示す。

## 【0092】

化学基および化合物のクラスに関し、基またはクラスにおける炭素原子の数は、以下に示される通りである：「C<sub>n</sub>」は、基／クラスにおける炭素原子の正確な数（n）を定義する。「C<sub>n</sub>」は、基／クラスに存在することができる炭素原子の最大数（n）を定義し、それと共に、問題になっている基／クラスに関して可能な限り小さい最小数も定義され、例えば、基「アルケニル（C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>）」またはクラス「アルケン（C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>）」中の炭素原子の最小数は、2であることが理解される。1から10個の炭素原子を有するアルコキシを示す、「アルコキシ（C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>）」と比較する。「C<sub>n</sub>-n」は、基内の炭素原子の最小数（n）および最大数（n'）の両方を定義する。したがって、「アルキル（C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>）」は、2から10個の炭素原子を有するようなアルキル基を示す。これらの炭素数指標は、意味のいかなる変化も示すことなく、それが修飾する化学基またはクラスに先行するかまたは後続してもよく、括弧で閉じても閉じなくてもよい。したがって、「C<sub>5</sub>オレフィン」、「C<sub>5</sub>-オレフィン」、「オレフィン（C<sub>5</sub>）」、および「オレフィン<sub>C<sub>5</sub></sub>」という用語は、全て同義である。

## 【0093】

「飽和した」という用語は、化合物または化学基を修飾するのに使用される場合、以下に記されることを除き、化合物または化学基が炭素-炭素二重結合を持たず、炭素-炭素三重結合を持たないことを意味する。用語が、原子を修飾するのに使用されるとき、原子は、任意の二重結合または三重結合の一部ではないことを意味する。飽和した基の、置換されたバージョンの場合、1つまたは複数の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合が存在していてもよい。また、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素-炭素二重結合は、排除されない。「飽和した」という用語は、物質の溶液を修飾するのに使用される場合、物質がその溶液にもはや溶解できないことを意味する。

## 【0094】

「脂肪族」という用語は、「置換した」という修飾語なしで使用される場合、そのように修飾された化合物または化学基は非環式または環式であるが、非芳香族炭化水素化合物または基であることを意味する。脂肪族化合物／基において、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香族環（脂環式）内で一緒に接合することができる。脂肪族化合物／基は、飽和させることができ、即ち炭素間単結合によって接合させることができ（アルカン／アルキル）、あるいは1つもしくは複数の炭素間二重結合で（アルケン／アルケニル）または1つもしくは複数の炭素間三重結合で（アルキン／アルキニル）不飽和にことができる。

## 【0095】

「芳香族」という用語は、化合物または化学基を修飾するのに使用される場合、完全共役環状系内に4n+2個の電子を持つ原子の平面不飽和環を指す。

## 【0096】

「アルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、付着点として炭素原子を持ち、直鎖または分岐状非環式構造であり、炭素および水素以外の原子がない、1価の飽和脂肪族基を指す。基-C<sub>1</sub>H<sub>3</sub>（Me）、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>（Et）、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>（n-Prまたはプロピル）、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（i-Pr、<sup>i</sup>Pr、またはイソプロピル）、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（n-Bu）、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（n-Bu<sub>2</sub>）、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（n-Bu<sub>3</sub>）。

10

20

30

40

50

<sub>3</sub>) C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> (sec-ブチル)、- C H<sub>2</sub> C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (イソブチル)、- C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tert-ブチル、t-ブチル、t-Bu、または<sup>t</sup>Bu)、および- C H<sub>2</sub> C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (neo-ペンチル)が、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、1個または2個の飽和炭素原子を付着点として持ち、直鎖または分岐状非環式構造であり、炭素-炭素二重または三重結合がなく、炭素および水素以外の原子がない、2価の飽和脂肪族基を指す。基- C H<sub>2</sub>- (メチレン)、- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub>-、- C H<sub>2</sub> C (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C H<sub>2</sub>-、および- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub>-は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、2価の基= C R R' (式中、RおよびR'は独立して水素またはアルキルである)を指す。アルキリデン基の非限定的な例には: = C H<sub>2</sub>、= C H (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)、および= C (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> が含まれる。「アルカン」は、式H- R (式中、Rは、この用語が上記にて定義された通りのアルキルである)を有する化合物のクラスを指す。これらの用語のいずれかが、「置換された」という修飾語と共に使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して、- O H、- F、- C l、- Br、- I、- N H<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C O<sub>2</sub> H、- C O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C N、- S H、- O C H<sub>3</sub>、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C (O) C H<sub>3</sub>、- N H C H<sub>3</sub>、- N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- C (O) N H<sub>2</sub>、- C (O) N H C H<sub>3</sub>、- C (O) N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- O C (O) C H<sub>3</sub>、- N H C (O) C H<sub>3</sub>、- S (O)<sub>2</sub> O H、または- S (O)<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> により置き換えられている。下記の基は、置換アルキル基の非限定的な例である: - C H<sub>2</sub> O H、- C H<sub>2</sub> C l、- C F<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C N、- C H<sub>2</sub> C (O) O H、- C H<sub>2</sub> C (O) O C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C (O) N H<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> C (O) C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> O C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> O C (O) C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C l。 「ハロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであり、水素原子の置換えは、炭素、水素、およびハロゲンを除くその他の原子が存在しないように、ハロ(即ち、- F、- C l、- Br、または- I)に限定されたものである。基- C H<sub>2</sub> C lは、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであり、水素原子の置換えは、炭素、水素、およびフッ素を除くその他の原子が存在しないように、フルオロに限定される。基- C H<sub>2</sub> F、- C F<sub>3</sub>、および- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。

## 【0097】

「アルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用する場合、基- O R (式中、Rはアルキルであり、その用語が上記にて定義された通りである)を指す。非限定的な例には: - O C H<sub>3</sub> (メトキシ)、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> (エトキシ)、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- O C H (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (イソプロポキシ)、- O C (C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tert-ブトキシ)、- O C H (C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、- O -シクロペンチル、および- O -シクロヘキシルが含まれる。「フルオロアルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、- O R (式中、Rはフルオロアルキルである)と定義された基を指す。「アルキルチオ」および「アシリルチオ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基- S R (式中、Rはそれぞれアルキルおよびアシリルである)を指す。「アルコール」という用語は、上記にて定義されたアルカンに該当し、水素原子の少なくとも1個がヒドロキシ基で置き換えられている。「エーテル」という用語は、上記にて定義されたアルカンに該当し、水素原子の少なくとも1個がアルコキシ基で置き換えられている。これらの用語のいずれかが、「置換された」という修飾語と共に使用される場合、1個または複数の水素原子は独立して、- O H、- F、- C l、- Br、- I、- N H<sub>2</sub>、- N O<sub>2</sub>、- C O<sub>2</sub> H、- C O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C N、- S H、- O C H<sub>3</sub>、- O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C (O) C H<sub>3</sub>、- N H C H<sub>3</sub>、- N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- C (O) N H<sub>2</sub>、- C (O) N H C H<sub>3</sub>、- C (O) N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- O C (O) C H<sub>3</sub>、- N H C (O) C H<sub>3</sub>、- S (O)<sub>2</sub> O H、または- S (O)<sub>2</sub> N H<sub>2</sub> により置き換えられている。

10

20

30

40

50

## 【0098】

「有効な」という用語は、本明細書および/または特許請求の範囲で使用されるように、所望の、期待された、または意図される結果を達成するのに適切であることを意味する。「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的に有効な量」は、化合物で患者または被験体を処置する文脈で使用される場合、疾患を処置するために被験体または患者に投与されたときに疾患に関するそのような処置をなすのに十分な化合物の量を意味する。

## 【0099】

本明細書で使用される「IC<sub>50</sub>」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を指す。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的、または化学的プロセス（またはプロセスの構成成分、即ち酵素、細胞、細胞受容体、または微生物）を半分阻害するのに、特定の薬物またはその他の物質（阻害剤）がどの程度必要であるかを示す。

10

## 【0100】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物として同じ構成原子を含有するが、その原子の立体配置が3次元で異なる、別個の化合物である。

## 【0101】

本明細書で使用される「患者」または「被験体」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種などの、生きている哺乳類生物を指す。ある特定の実施形態では、患者または被験体が靈長類である。ヒト被験体の非限定的な例は、成人、若年、乳児、および胎児である。

20

## 【0102】

本明細書で一般に使用される「薬学的に許容される」は、適正な医療判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比と釣り合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触させて使用するのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形（dosage form）を指す。

## 【0103】

「薬学的に許容される塩」は、上記にて定義された、薬学的に許容されるおよび所望の薬理学的活性を保有する、本開示の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸で；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペニタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフト酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-（4-ヒドロキシベンジル）安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第3級ブチル酢酸、およびトリメチル酢酸などの有機酸で形成された、酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応することができるときに形成され得る塩基付加塩も含む。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびN-メチルグルカミンなどが含まれる。本開示の任意の塩の一部を形成する特定の陰イオンまたは陽イオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、重要ではない。薬学的に許容される塩と、その調製方法および使用方法の追加の例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth編、Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002年

30

40

50

)に提示されている。

【0104】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、化学的作用物質(chemical agent)の運搬または移送に関わる、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。

【0105】

「予防」または「予防すること」は:(1)疾患のリスクがありおよび/または疾患への素因を有する可能性があるがまだ疾患の病理または徴候のいずれかまたは全てを経験しておらずまたは示してもいい、被験体または患者における疾患の発症の阻害、および/または(2)疾患のリスクがありおよび/または疾患への素因を有する可能性があるがまだ疾患の病理または徴候のいずれかまたは全てを経験しておらずまたは示してもいい、被験体または患者における疾患の病理または徴候の発症の遅延を含む。

【0106】

「プロドラッグ」は、本開示による阻害剤に、代謝的に *in vivo* で変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体は、所与の標的タンパク質に関して活性を有していてもいなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、ヒドロキシ化合物に、*in vivo* で加水分解によって変換されるエステルとして投与されてもよい。ヒドロキシ化合物に、*in vivo* で変換され得る適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフト酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、およびアミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物は、アミン化合物に、*in vivo* で加水分解により変換されるアミドとして投与されてもよい。

【0107】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じその他の原子に結合されるがそれらの原子の立体配置が3次元で異なっている、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジエン中心とも呼ばれるキラル中心を含有し、これは、必ずしも原子である必要はないが、任意の2個の基の相互交換が立体異性体をもたらすように基を保持する分子中の、任意の点である。有機化合物において、キラル中心は、典型的には炭素、リン、または硫黄原子であるが、その他の原子が有機および無機化合物の立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することができ、多くの立体異性体が得られる。その立体異性が4面体ステレオジエン中心(例えば、4面体炭素)に起因する化合物では、仮説上可能性のある立体異性体の総数が  $2^n$  を超えない(式中、nは、4面体立体中心の数である)。対称性を持つ分子は頻繁に、立体異性体の最大限可能な数よりも少ない。鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれる。あるいは、鏡像異性体の混合物は、一方の鏡像異性体が50%よりも多い量で存在するよう、鏡像異性的に濃縮されている。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当技術分野で公知の技法を使用して分解または分離することができる。立体化学がまだ定義されていないキラリティーの任意の立体中心または軸に關し、キラリティーの立体中心または軸は、ラセミおよび非ラセミ混合物を含む、そのR体、S体で、またはR体およびS体の混合物として存在できることが企図される。本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が、15%、より好ましくは10%、さらにより好ましくは5%、または最も好ましくは1%の別の立体異性体を含有することを意味する。

10

20

30

40

50

## 【0108】

「*in vivo*で水素に変換可能な置換基」は、加水分解および水素化分解を含むがこれらに限定されない酵素学的または化学的手段によって、水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例には、加水分解性基、例えばアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、およびジフェニルホスフィニルなどが含まれる。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、およびトリフルオロアセチルなどが含まれる。オキシカルボニル基を有する基の例には、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、および-(*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが含まれる。適切なアミノ酸残基には、Gly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システィン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リシン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(トレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリシン)、Orn(オルニチン)、および-A1aの残基が含まれるが、これらに限定するものではない。適切なアミノ酸残基の例には、保護基で保護されたアミノ酸残基も含まれる。適切な保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、および*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などを含む、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。適切なペプチド残基には、2から5個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が含まれる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基は、D型、L型、またはこれらの混合物の立体化学配置で存在することができる。さらに、アミノ酸またはペプチド残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例には、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr、およびTyrの残基が含まれる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有する、ペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例には、アシル基(ホルミルおよびアセチルなど)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなど)、および*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などを含む、ペプチド合成で典型的に用いられるものが含まれる。「*in vivo*で水素に変換可能な」置換基のその他の例には、還元的に除去可能な水素化分解性基が含まれる。適切な、還元的に除去可能な水素化分解性基の例には、アリールスルホニル基(*o*-トルエンスルホニルなど)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されたメチル基(ベンジル、トリチル、およびベンジルオキシメチルなど)；アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*o*-メトキシ-ベンジルオキシカルボニルなど)；およびハロエトキシカルボニル基(、*o*-トリクロロエトキシカルボニルおよび*o*-ヨードエトキシカルボニルなど)が含まれるが、これらに限定するものではない。

## 【0109】

「処置」または「処置すること」は、(1)疾患の病理または徵候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患を阻害すること(例えば、病理および/または徵候のさらなる発症を停止させる)、(2)疾患の病理または徵候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患を改善する(ameliorate)こと(例えば、病理および/または徵候を逆転させる)、および/または(3)疾患の病理または徵候を経験するまたは示す、被験体または患者における疾患の、任意の測定可能な低減を行うことを含む。

## 【0110】

本明細書で使用されるその他の略語は、下記の通りである：<sup>1</sup>H NMRはプロトン核

10

20

30

40

50

磁気共鳴であり、 A c O H は酢酸であり、 A r はアルゴンであり、 A C N または C H <sub>3</sub> C N はアセトニトリルであり、 C H N 分析は炭素 / 水素 / 窒素元素分析であり、 C H N C l 分析は炭素 / 水素 / 窒素 / 塩素元素分析であり、 C H N S 分析は炭素 / 水素 / 窒素 / 硫黄元素分析であり、 D I 水は脱イオン水であり、 D I C はジイソプロピルカルボジイミドであり、 D M A は N , N - ジメチルアセトアミドであり、 D M A P は 4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) ピリジンであり、 D M F は N , N - ジメチルホルムアミドであり、 E D C l は 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩であり、 E t O A c は酢酸エチルであり、 E t O H はエタノールであり、 F A B M S は高速原子衝撃質量分光法であり、 g はグラムであり、 H O B T は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり、 H P L C は高速液体クロマトグラフィーであり、 I B C F はイソブチルクロロホルメートであり、 K S C N はチオシアノ酸カリウムであり、 L はリットルであり、 L i O H は水酸化リチウムであり、 M E M はメトキシエトキシメチルであり、 M E M C l は塩化メトキシエトキシメチルであり、 M e O H はメタノールであり、 m g はミリグラムであり、 M g S O <sub>4</sub> は硫酸マグネシウムであり、 m l はミリリットルであり、 m L はミリリットルであり、 M S は質量分光法であり、 M T B E はメチルtert - ブチルエーテルであり、 N <sub>2</sub> は窒素であり、 N a H C O <sub>3</sub> は重炭酸ナトリウムであり、 N a O H は水酸化ナトリウムであり、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> は硫酸ナトリウムであり、 N M M は N - メチルモルホリンであり、 N M P は N - メチルピロリジノンであり、 N M R は核磁気共鳴であり、 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> は五酸化リンであり、 P T S A はパラ - トルエンスルホン酸であり、 R P H P L C は逆相高速液体クロマトグラフィーであり、 R T は室温であり、 T F A はトリフルオロ酢酸であり、 T H F はテトラヒドロフランであり、 T M S はトリメチルシリルであり、 は、反応混合物を加熱することを示す。

### 【 0 1 1 1 】

上記定義は、本明細書に参照により組み込まれる参考文献のいずれかにおける定義との何等かの矛盾に対して優先するものである。しかし、ある特定の用語が定義されるという事実は、定義されていない任意の用語が不明確であることを示すとみなすべきではない。むしろ使用される全ての用語は、当業者が本開示の範囲および実施を理解することができるような用語で本開示について記述すると考えられる。

### 【 実施例 】

#### 【 0 1 1 2 】

下記の実施例は、本開示の好ましい実施形態を実証するために含まれる。後に続く実施例で開示される技術は、本開示の実践においてうまく機能するように本発明者らが発見した技術を表し、故に、その実践に好適なモードを構成するとみなされ得ることが、当業者にはわかるはずである。しかしながら、当業者ならば、本開示を考慮して、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される具体的な実施形態では多くの変更を行うことができ、類似または同様の結果を依然として得ることができることがわかるはずである。

#### 【 0 1 1 3 】

##### A . 器具使用および一般的な方法。

分析用 H P L C 分析は Agilent 1100 システムで実施し、 L C - M S 分析は Agilent 1100 シリーズ L C / M S D システムで行った。逆相分取 H P L C 精製は、 0 . 0 5 % T F A を含有するアセトニトリル / 水勾配を使用する Biotope K P - C 1 8 - H S 1 2 0 g S N A P カラム上、可変デュアル波長 U V 検出器を使用する Biotope S P 4 H P F C システムで実施した。全ての最終化合物を分析用 H P L C によって分析し、ピークを、 2 1 0 、 2 5 4 および 2 8 0 n M において純度についてモニターした。<sup>1</sup> H および <sup>19</sup> F N M R スペクトルは、 D M S O - d <sub>6</sub> 中、広帯域 N M R プローブを備えた Bruker Avance - I I I / 4 0 0 M H z 分光計で記録した。重水素化溶媒のシグナルを内部基準として使用した。化学シフトは p p m ( ) で表現し、カップリング定数 ( J ) はヘルツ ( H z ) で報告する。<sup>19</sup> F N M R は、最終精製の間の分取 H P L C 溶媒中における T F A に起因する最終生成物 ( 約 7 4 p p m )

10

20

30

40

50

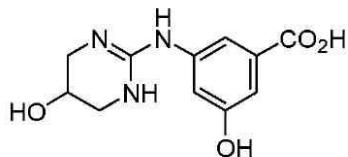
の TFA 塩についてシグナルを検出する。反応は、別段の記載がない限り、乾燥室素雰囲気下で実施した。

### B. 化合物の調製

#### (実施例 A)

3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ安息香酸の調製

#### 【化 2 4】



10

#### 【0 1 1 4】

3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ安息香酸は、文献の手順に従って合成した（参照により本明細書に組み込まれる、Organic Process Research & Development、8巻：571～575頁、2004年を参照）。

#### (実施例 B)

2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) 酢酸の調製

#### 【化 2 5】

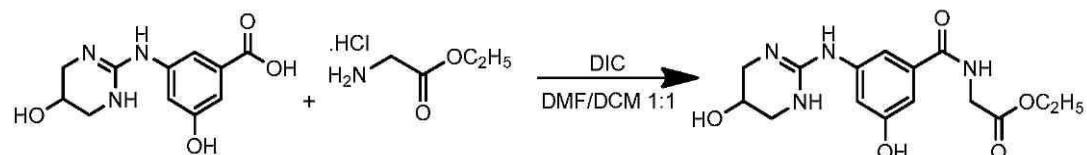


#### 【0 1 1 5】

2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) 酢酸は、下記の手順に従って調製した。

3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ安息香酸のグリシンエチルエステルとのカップリング：

#### 【化 2 6】



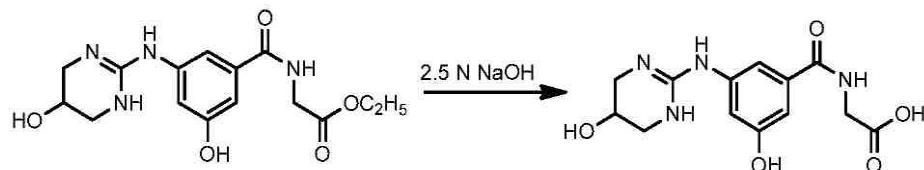
30

#### 【0 1 1 6】

DMF (50.0 mL) および DCM (50.0 mL) の 1 : 1 混合物中の 3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ安息香酸 (9.013 g、35.87 mmol) の懸濁物に、グリシンエチルエステル塩酸塩 (5.02 g、35.95 mmol) を添加し、混合物を、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。ニートの N , N ' - デイソプロピルカルボジイミド (6.75 mL、43.60 mmol) を上記の反応混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌して、無色懸濁物を得た。粗反応混合物を、上記のエステルの加水分解のためにそのまま使用した。

40

### 【化 2 7】



【 0 1 1 7 】

上記の粗反応混合物を 10 ℃ に冷却し (氷浴)、2.5 N NaOH 溶液 (90.0 mL) を攪拌しながらゆっくりと添加し、溶液温度を 20 ℃ 未満に保って、淡黄色溶液 / 懸濁物を得た。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら 5 N HCl で pH 5 に酸性化して、無色沈殿物を得、混合物を室温でさらに 15 分間攪拌し、濾過して、無色固体を得た。固体を水 (1 × 25 mL) で、次いでアセトニトリル (1 × 25 mL) で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、無色粉末 (9.686 g、収率 88 %) を得た。

【 0 1 1 8 】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.37 (dd, J = 12.7 および 3.1 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 12.7 および 2.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 6.97 (t, J = 2.01 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H). 試料の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

### ( 実 施 例 C )

## 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノニコチン酸の調製

【化 2 8】

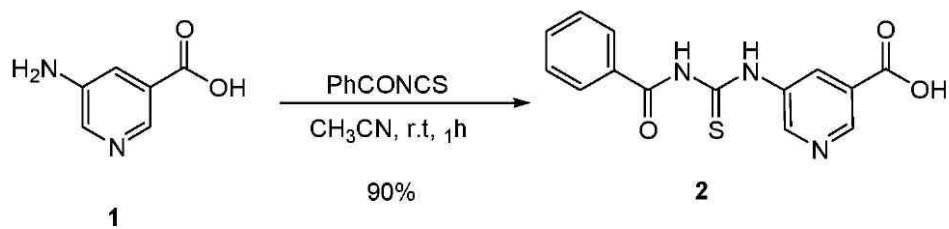


【 0 1 1 9 】

5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノニコチン酸は、下記の手順に従って調製した。

【化 2 9】

## ステップ 1

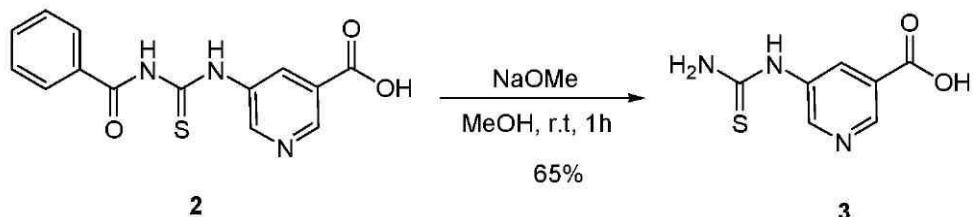


【 0 1 2 0 】

$\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 L) 中の化合物 1 (40 g, 0.3 mol) およびベンゾイルイソチオシアネート (95 g, 0.58 mol) の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。TL C は、出発材料が残っていないことを示した。沈殿物を濾過し、 $\text{CH}_3\text{CN}$  で洗浄し、乾燥させて、化合物 2 (80 g, 90 %) を薄黄色固体として得た。

## 【化30】

## ステップ2



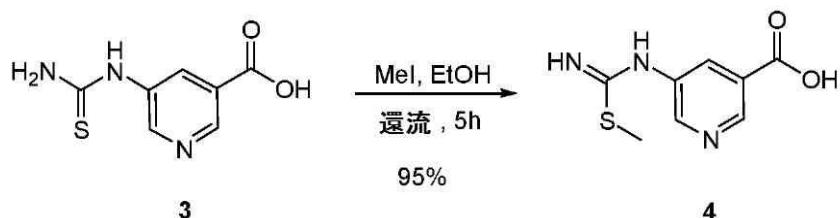
## 【0121】

10

無水  $\text{CH}_3\text{OH}$  (500 mL) 中の化合物 2 (80 g, 0.27 mol) の攪拌溶液に、NaOMe (28.5 g, 0.53 mol) を室温でゆっくりと添加した。透明溶液が20分で得られ、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を  $\text{t-BuOMe}$  とすり混ぜると、薄黄色粉末が残った。粉末を  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈し、pH = 2 ~ 3 に酸性化した。形成された黄色固体を濾過し、乾燥させて、化合物 3 (33.7 g, 65%)を得た。

## 【化31】

## ステップ3



20

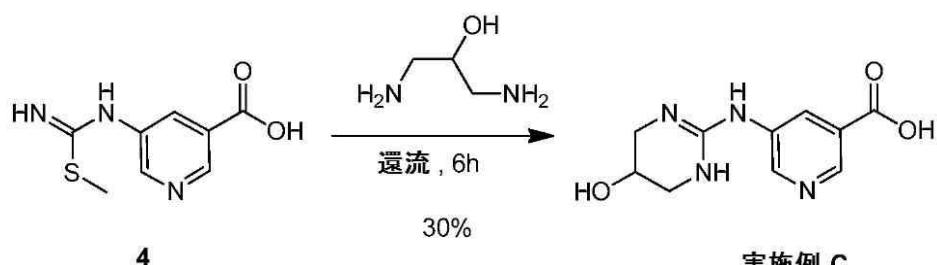
## 【0122】

30

DMF (200 mL) 中の化合物 3 (33.7 g, 0.17 mol) の攪拌溶液に、 $\text{CH}_3\text{I}$  (24.3 g, 0.17 mol) を室温でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、出発材料が残っていないことを示した。溶媒を除去し、化合物 4 (34.3 g, 95%) を黄色油状物として得た。

## 【化32】

## ステップ4



40

## 実施例C

## 【0123】

DMF (100 mL) 中の化合物 4 (15.5 g, 0.074 mol) およびヒドロキシジアミノプロパン (20 g, 0.22 mol) の混合物を、加熱還流し、5時間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。実施例 C (5.2 g, 30%) を、白色固体として得た。

## 【0124】

LC / M S ( $M + H = 237$ ) は、所望の生成物について一致している。 $^1\text{H}$  NMR: DMSO- $d_6$  400MHz 13.053 (s, 1H), 9.881 (s, 2H), 8.783 (s, 1H), 8.630 (s, 1H), 7.897 (s

50

, 1H), 5.492 (s, 1H), 4.112 (s, 1H), 3.410 (s, 2H), 3.228-3.190 (m, 2H).

(実施例 D)

2 - [ [ 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボニル ] アミノ ] 酢酸の調製

【化 3 3】

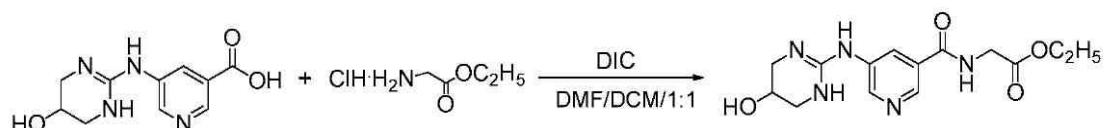


【0125】

2 - [ [ 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボニル ] アミノ ] 酢酸は、下記の手順に従って調製した。

【化 3 4】

ステップ 1

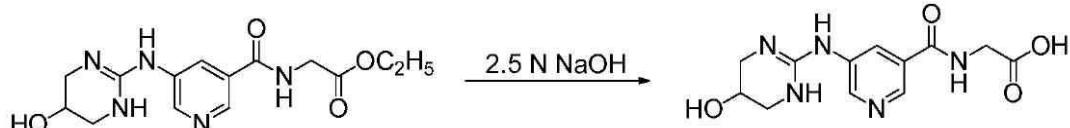


【0126】

DMF (10.0 mL) および DCM (10.0 mL) の 1 : 1 混合物中の 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ニコチン酸 (1.20 g, 5.08 mmol) の懸濁物に、グリシンエチルエステル塩酸塩 (0.798 g, 5.717 mmol) を添加し、混合物を、窒素雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。ニートの N , N ' - デイソプロピルカルボジイミド (1.10 mL, 7.104 mmol) を上記の反応混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌して、無色からクリーク色の懸濁物を得た。溶媒を真空中で蒸発させて、淡黄色粘性残留物を得た。残留物の LC - M S 分析は、所望の生成物の質量: m / z 322 (M + H) 、 m / z 344 (M + Na) および m / z 643 (2M + H) を示す; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 321.33。粗生成物を、上記のエステルの鹹化のために次のステップにおいてそのまま使用した。

【化 3 5】

ステップ 2



実施例 D

【0127】

上記の粗生成物を、DMF / DCM (1 : 1) の混合物 (10 mL) に溶解し、溶液を 10 に冷却し (氷浴)、2.5 N NaOH 溶液 (10.0 mL) を攪拌しながらゆっくりと添加し、溶液温度を 20 未満に保って、淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら 5 N HCl で pH 5 に酸性化して、黄色～橙色の溶液を得た。混合物を DCM (25 mL) で希釈し、有機および水性層を分離した。水性層を真空中で蒸発させて、黄色ガム状固体を得た。粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 40% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を無色から黄色のガム状固体として得た。固体をアセトニトリルとすり混ぜて、無色から淡黄色の結晶性固体を得て、これを、メタノールから再結晶させて、クリーム

10

20

30

40

50

色固体 (869.3 mg、収率59%)を得た。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 294 (M+H) およびm/z 316 (M+Na)を示す; C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>の計算値: 293.28。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.19 (dd, J = 12.47および3.67 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 12.47および2.93 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 8.12 (t, J = 2.20 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1.96 Hz, 1H)。化合物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例Dとしての生成物の示唆される構造と一致していた。

### 【0128】

ベータアミノ酸およびそれらの対応するベータアミノエステル中間体

実施例1～17の合成において出発材料および試薬として使用されるベータアミノ酸およびそれらの対応するベータアミノエステル中間体は、上記のスキームIIIで描寫されている通りに合成することができる。簡潔に述べると、そのようなベータアミノ酸およびエステルは、適切なベンズアルデヒドから、描寫されている条件下で合成することができる。あるいは、適切なベンズアルデヒドを、モノ-エチルまたはメチルマロネートと反応させて、ラセミベータアミノエチルエステルを直接産出することができる。そのような代替方法を利用する実施例を以下で記述する。別段の例示がない限り、全ての関連するベンズアルデヒドは、商業的に容易に入手できるか、または、適切な臭化フェニル、n-BuLiおよびDMFから、当業者に公知の方法によって容易に合成することができる。スキームIIIで注記されている通り、対応するラセミベータアミノエステルは、超臨界流体キラルクロマトグラフ分離を介して、または、アマノリパーゼPS (Sigma Aldrich)による(S)ベータアミノエステルの、容易に単離される(S)ベータアミノ酸への選択的酵素的開裂を介してのいずれかで、所望の(S)鏡像異性体に変換することができ、次いで、これを(S)エステルに変換し、本明細書で開示される実施例1～17の合成のためにそのまま使用することができる。

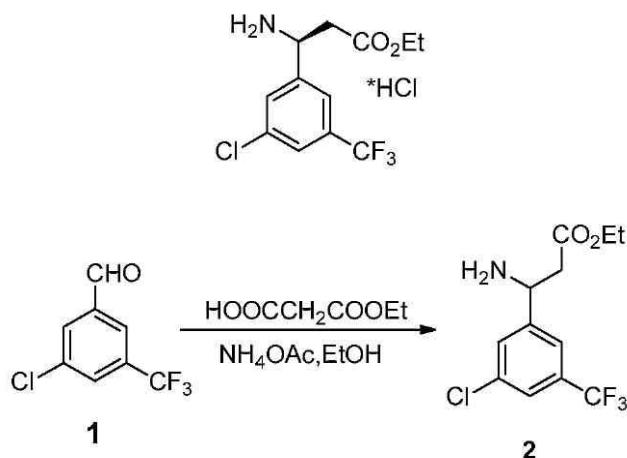
### 【0129】

下記は、後に続く実施例1～17の合成で利用される全てのベータアミノエステル中間体の形成における種々のステップにおいて使用される多様な一般的な手順を例示する代表的な方法であり、そのような方法の一般的有用性を例証することになっている。

(実施例E)

エチル(3S)-3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンエート塩酸塩の調製

### 【化36】



### 【0130】

EtOH (30 mL)中の、NH<sub>4</sub>OAc (1.33 g、0.12 mol)、HOOCCH<sub>2</sub>COOEt (4.5 g、0.034 mol)およびベンズアルデヒド1 (3.6 g、0.017 mol)を、70℃で6時間攪拌した。混合物を濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によってpH = 7.5に調整した。混合物をEtOAc (3 × 50 mL)で抽出

10

20

20

30

40

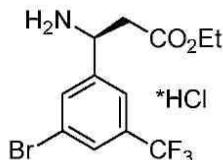
50

した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮乾固して、油状物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーを介して精製して、ラセミ化合物 2 ( 1 . 5 g、29.4% )を得た。(S)鏡像異性体、実施例 E を、実施例 F ( 以下 ) について記述されている酵素的分割手順を使用して単離した。

(実施例 F)

エチル (3S) - 3 - アミノ - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロパノエート塩酸塩の調製

【化 3 7】



10

ステップ 1

ラセミエチル 3 - アミノ - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロパノエートの調製

【化 3 8】



20

【0131】

(rac) - エチル 3 - アミノ - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロパノエートは、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルベンズアルデヒドの代わりに 3 - プロモ - 5 - トリフルオロメチルベンズアルデヒドを用い、実施例 E の調製について記述されている方法に従って調製した。

ステップ 2

(3S) - 3 - アミノ - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロパン酸の調製

【化 3 9】



【0132】

ラセミ混合物の酵素的分割 : 50 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液 ( 30.0 mL ) 中の ( rac ) - エチル 3 - アミノ - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロパノエート ( 570.0 mg、1.676 mmol ) の懸濁物を、室温で攪拌し、1.0 N  $\text{NaOH}$  溶液および 50 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液の添加によって水性層の pH を pH 8.32 に調整した。アマノリパーゼ PS ( 625.0 mg ) を上記の懸濁物に添加し、反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。混合物を M T B E ( 25 mL ) で希釈し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌して、( R ) - エステルを抽出した。( R ) - エステルを含有する M T B E 層を、L C - M S によって分析した後、廃棄した。真空中での水性層の蒸発により、( S ) - 酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝塩を含有する、クリーム色固体を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 60%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を無色ガラス状固体 ( 231.0 mg ) として得た。生成物の L C / M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 312

40

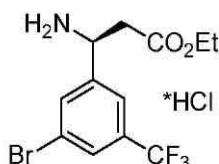
50

( $^{79}\text{Br}$  M + H)、m/z 314 ( $^{81}\text{Br}$  M + H)、m/z 334 ( $^{79}\text{Br}$  M + Na) および m/z 336 ( $^{81}\text{Br}$  M + Na) を示す; C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> の計算値: 312.08。 (S) - 酸の単離された TFA 塩を、(S) - エステルの調製のためにそのまま使用した。

## ステップ 3

エチル (3S) - 3 - アミノ - 3 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパノエート塩酸塩 (実施例 F) の調製

## 【化 4 0】



10

## 【0133】

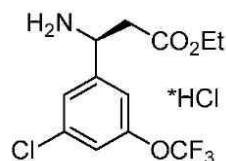
無水エタノール (3 mL) 中の上記のステップ 2 からの (3S) - 3 - アミノ - 3 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン酸 TFA 塩 (231.0 mg、0.542 mmol) の溶液に、乾燥 HCl ガスで飽和した無水エチルアルコール (10 mL) を添加し、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。真空中での溶媒の蒸発により、無色結晶性固体 (実施例 F) (198.5 mg、97%) を得た。固体の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 340 ( $^{79}\text{Br}$  M + H)、m/z 342 ( $^{81}\text{Br}$  M + H)、m/z 362 ( $^{79}\text{Br}$  M + Na) および m/z 364 ( $^{81}\text{Br}$  M + Na) を示す; C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> の計算値: 340.14。

20

## (実施例 G)

エチル (3S) - 3 - アミノ - 3 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化 4 1】



30

## ステップ 1

ラセミエチル 3 - アミノ - 3 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパノエートの調製

## 【化 4 2】



40

## 【0134】

無水エタノール (30 mL) 中の 3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (1.05 g、4.676 mmol) モノ - エチルマロネート (1.54 g、1.69 mmol) および 酢酸アンモニウム (1.985 g、25.75 mmol) の混合物の溶液を、80°で終夜加熱して、無色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色粘性液体を得た。残留物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、黄褐色粘性液体 (1.56 g) を得た。粗生成物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 312 ( $^{35}\text{Cl}$  M + H)、m

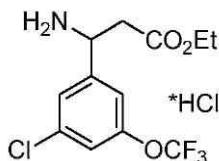
50

/ z 3 1 4 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + H ) 、 m / z 3 3 4 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) および m / z 3 3 6 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) を示す ; C <sub>1</sub> <sub>2</sub> H <sub>1</sub> <sub>3</sub> C 1 F <sub>3</sub> N O <sub>3</sub> の計算値 : 3 1 1 . 6 8 。 L C - M S は、副産物 : ( E ) - エチル 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アクリレートの質量 : m / z 2 9 5 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + H ) および m / z 2 9 7 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + H ) も示す ; C <sub>1</sub> <sub>2</sub> H <sub>1</sub> <sub>0</sub> C 1 F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> の計算値 : 2 9 4 . 6 5 。無水エタノール ( 2 mL ) 中の粗残留物の溶液に、ジエチルエーテル中 H C 1 の 2 . 0 M 溶液 ( 1 0 . 0 mL ) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌して、黄色溶液を得た。溶媒の蒸発後の残留物を、水 ( 2 5 mL ) とジクロロメタン ( 5 0 mL ) との間で分配した。有機および水性層を分離した。水性層を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。残留物を、0 . 0 5 % T F A を含有する水中 1 0 ~ 7 0 % C H <sub>3</sub> C N 勾配を用いる逆相分取 H P L C によって精製した。純粋画分混合物を真空中で蒸発させて、所望の生成物を無色結晶性固体 ( 3 4 7 . 2 mg 、収率 2 4 % ) として得た。生成物の L C / M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 3 1 2 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + H ) 、 m / z 3 1 4 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + H ) 、 m / z 3 3 4 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) および m / z 3 3 6 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) を示す ; C <sub>1</sub> <sub>2</sub> H <sub>1</sub> <sub>3</sub> C 1 F <sub>3</sub> N O <sub>3</sub> の計算値 : 3 1 1 . 6 8 。

## ステップ 2

ラセミエチル 3 - アミノ - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化 4 3】



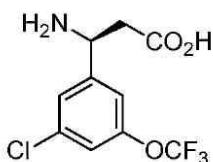
## 【0 1 3 5】

無水エタノール ( 2 mL ) 中の上記からの ( r a c ) - エチル 3 - アミノ - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] プロパノエート T F A 塩 ( 3 4 7 . 2 mg 、 0 . 8 1 6 mmol ) の溶液に、乾燥 H C 1 ガスで飽和した無水エチルアルコール ( 5 mL ) を添加し、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。真空中での溶媒の蒸発により、無色ガム状固体を得た。固体をヘキサン ( 2 × 1 0 mL ) でスラリー化し、溶媒層をデカントで除き、残留物を真空中で乾燥させて、無色結晶性固体 ( 2 7 0 . 7 mg 、収率 9 5 % ) を得た。固体の L C - M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 3 1 2 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + H ) 、 m / z 3 1 4 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + H ) 、 m / z 3 3 4 ( <sup>3</sup> <sub>5</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) および m / z 3 3 6 ( <sup>3</sup> <sub>7</sub> C <sup>1</sup> M + N a ) を示す ; C <sub>1</sub> <sub>2</sub> H <sub>1</sub> <sub>3</sub> C 1 F <sub>3</sub> N O <sub>3</sub> の計算値 : 3 1 1 . 6 8 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.08 ( t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- ), 3.06 ( dd, J = 16.1 および 8.8 Hz, 1H, CHH-C=O- ), 3.20 ( dd, J = 16.4 および 10.3 Hz, 1H, -CHH-C=O- ), 4.01 ( q, J = 7.1 および 2.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- ), 4.72 ( m, 1H, -NH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-C=O- ), 7.62 ( s, 1H, H-2 ), 7.64 ( s, 1H, H-6 ), 7.80 ( s, 1H, H-4 ), 8.87 ( brs, 3H, -NH<sub>2</sub>.HCl )。固体の <sup>1</sup>H N M R スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

## ステップ 3

( 3 S ) - 3 - アミノ - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] プロパン酸の調製

## 【化 4 4】



## 【0 1 3 6】

10

20

30

40

50

ラセミ混合物の酵素的分割：50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液(25.0 mL)中の(rac)-エチル3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエート塩酸塩(185.30 mg, 0.532 mmol)の懸濁物を、室温で攪拌し、1.0 N NaOH溶液および50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液の添加によって水性層のpHをpH 8.32に調整した。アマノリパーゼPS(201.0 mg)を上記の懸濁物に添加し、反応混合物を室温で2日間攪拌した。混合物をMBE(25 mL)で希釈し、反応混合物を室温で1時間攪拌して、(R)-エステルを抽出した。(R)-エステルを含有するMBE層を、LC-MSによって分析した後、廃棄した。真空中での水性層の蒸発により、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝塩を含有する、クリーム色固体を得た。上記の粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10~70%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を無色ガラス状固体(83.1 mg)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 284(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 286(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 306(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+Na)およびm/z 308(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+Na)を示す; C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>の計算値: 283.63。(S)-酸の単離されたTFA塩を、(S)-エステルの調製のためにそのまま使用した。

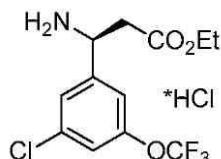
10

## ステップ4

エチル(3S)-3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエート塩酸塩(実施例G)の調製

20

## 【化45】



## 【0137】

無水エタノール(2.0 mL)中の上記のステップ3からの(S)-3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸TFA塩(83.0 mg, 0.209 mmol)の溶液に、乾燥HClガスで飽和した無水エチルアルコール(5 mL)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌して、無色溶液を得た。1時間後、反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物:エチル(3S)-3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエートの質量:m/z 312(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 314(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 334(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+Na)およびm/z 336(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+Na)を示す; C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>の計算値: 311.68。溶媒を真空中で蒸発させて、エステルの所望のHCl塩(実施例G)を無色結晶性固体(68.70 mg、収率94%)として得た。

30

## (実施例H)

エチル(3S)-3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

40

## 【化46】

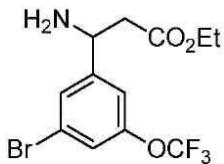


## ステップ1

ラセミエチル3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエートの調製

50

## 【化47】



## 【0138】

無水エタノール(25mL)中の3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(1.05g、3.90mmol)モノ-エチルマロネート(1.31g、9.91mmol)および酢酸アンモニウム(1.68g、21.79mmol)の混合物の溶液を、80°で5時間加熱して、無色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させて、無色粘性液体を得た。残留物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)と酢酸エチル(50mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、淡黄色粘性液体(1.40g)を得た。粗生成物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 356(<sup>79</sup>Br M+H)、m/z 358(<sup>81</sup>Br M+H)、m/z 378(<sup>79</sup>Br M+Na)およびm/z 380(<sup>81</sup>Br M+Na)を示す; C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>の計算値:356.14。LC-MSは、副産物:(E)-エチル3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリレートの質量:m/z 339(<sup>79</sup>Br M+H)およびm/z 341(<sup>81</sup>Br M+H)も示す; C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>の計算値:339.11。無水エタノール(2mL)中の粗残留物の溶液に、ジエチルエーテル中HClの2.0M溶液(15.0mL)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌して、淡黄色溶液を得た。溶媒の蒸発後の残留物を、水(25mL)とジクロロメタン(25mL)との間で分配した。有機および水性層を分離した。水性層を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。残留物を、0.05%TFAを含有する水中10~70%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相分取HPLCによって精製した。純粋画分混合物を真空中で蒸発させて、所望の生成物を無色結晶性固体(442.5mg、収率31%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 356(<sup>79</sup>Br M+H)、m/z 358(<sup>81</sup>Br M+H)、m/z 378(<sup>79</sup>Br M+Na)およびm/z 380(<sup>81</sup>Br M+Na)を示す; C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>の計算値:356.14。

## ステップ2

ラセミエチル3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化48】



40

## 【0139】

無水エタノール(2mL)中の上記からの(rac)-エチル3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエートTFA塩(442.8mg、0.942mmol)の溶液に、ジエチルエーテル中2.0M HCl溶液(10mL)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。真空中での溶媒の蒸発により、無色ガム状固体を得た。固体をヘキサン(2×10mL)でスラリー化し、溶媒層をデカントで除き、残留物を真空中で乾燥させて、無色結晶性固体(358.0mg、収率96%)を得た。固体のLC-MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 356(<sup>79</sup>Br M+H)、m/z 358(<sup>81</sup>Br M+H)、m/z 378(<sup>79</sup>Br M+Na)およびm/z

50

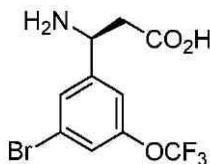
$z\ 3\ 8\ 0$  ( $^{81}\text{Br}\text{ M} + \text{Na}$ ) を示す ;  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_3$  の計算値 : 356.14。 $^1\text{H}\text{ NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 3.095 (二重AB q,  $J = 16.4$  および 8.7 Hz, および  $J = 16.4$  および 10.3 Hz, (各々 1H), 2H, - $\text{CHH-C=}$  および - $\text{CHH-C=O-}$ ; ジアステレオ性), 4.01 (dq,  $J = 7.1$  および 2.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 4.72 (dd,  $J = 8.3$  および 6.1 Hz, 1H, - $\text{NH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C=O-}$ ), 7.65 (appt,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.73 (appt,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (appt,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.74 (brs, 3H, - $\text{NH}_2\text{-HCl}$ )。固体の  $^1\text{H}\text{ NMR}$  スペクトルは、生成物の示唆される構造と一致していた。

## ステップ 3

(3S)-3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸の調製

10

## 【化49】



ラセミ混合物の酵素的分割 :

## 【0140】

50 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液 (30.0 mL) 中の上記のステップ 2 からの (rac)-エチル 3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸エト塩酸塩 (345.40 mg, 0.880 mmol) の懸濁物を、室温で攪拌し、1.0 N  $\text{NaOH}$  溶液および 50 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液の添加によって水性層の pH を pH 8.32 に調整した。アマノリパーゼ PS (317.0 mg) を上記の懸濁物に添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を MTE (25 mL) で希釈し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌して、(R)-エステルを抽出した。(R)-エステルを含有する MTE 層を、LC-MS によって分析した後、廃棄した。真空中での水性層の蒸発により、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝塩を含有する、クリーム色固体を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10~70%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、所望の生成物を無色ガラス状固体 (201.3 mg) として得た。生成物の LC/MS 分析は、所望の生成物の質量 :  $m/z$  328 ( $^{79}\text{Br}\text{ M} + \text{H}$ )、 $m/z$  330 ( $^{81}\text{Br}\text{ M} + \text{H}$ )、 $m/z$  350 ( $^{79}\text{Br}\text{ M} + \text{Na}$ ) および  $m/z$  352 ( $^{81}\text{Br}\text{ M} + \text{Na}$ ) を示す ;  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_3$  の計算値 : 328.08。(S)-酸の単離された TFA 塩を、(S)-エステルの調製のためにそのまま使用した。

20

30

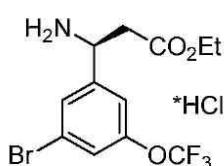
30

## ステップ 4

エチル (3S)-3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸エト塩酸塩 (実施例 H) の調製

40

## 【化50】



## 【0141】

無水エタノール (2.0 mL) 中の上記のステップ 3 からの (S)-3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸 TFA 塩 (201.30 mg, 0.455 mmol) の溶液に、乾燥  $\text{HCl}$  ガスで飽和した無水エチルアルコ

50

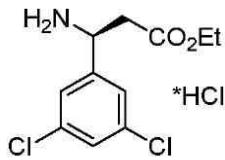
ール (5 mL) を添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌して、無色溶液を得た。1.5時間後、反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物：(S)-エチル3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパノエートの質量：m/z 356 (<sup>79</sup>Br M+H)、m/z 358 (<sup>81</sup>Br M+H)、m/z 378 (<sup>79</sup>Br M+Na)およびm/z 380 (<sup>81</sup>Br M+Na)を示す；C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>の計算値：356.14。溶媒を真空中で蒸発させて、エステルの所望のHCl塩(実施例H)を無色結晶性固体(171.0 mg、収率95%)として得た。

## (実施例I)

エチル(3S)-3-アミノ-3-[3,5-ジクロロ-フェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

10

## 【化51】



## ステップ1

(S)-3-アミノ-3-[3,5-ジクロロ-フェニル]プロパン酸の調製

## 【化52】



## 【0142】

ラセミ混合物の酵素的分割：50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液(30.0 mL)中の(rac)-エチル3-アミノ-3-[3,5-ジクロロフェニル]プロパノエート塩酸塩(3,5-ジクロロフェニルベンズアルデヒドから出発し、本明細書で記述されている手順に従って合成したもの)(316.0 mg、1.058 mmol)の懸濁物を、室温で攪拌し、1.0 N NaOH溶液および50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液の添加によって水性層のpHをpH 8.32に調整した。アマノリパーゼPS(295.0 mg)を上記の懸濁物に添加し、反応混合物を室温で2日間攪拌した。混合物をMTBE(25 mL)で希釈し、反応混合物を室温で1時間攪拌して、(R)-エステルを抽出した。(R)-エステルを含有するMTBE層を、LC-MSによって分析した後、廃棄した。真空中での水性層の蒸発により、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝塩を含有する、クリーム色固体を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50% CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を無色ガラス状固体(103.0 mg)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 234 (<sup>35</sup>Cl M+H)、m/z 236 (<sup>37</sup>Cl M+H)、m/z 256 (<sup>35</sup>Cl M+Na)およびm/z 258 (<sup>37</sup>Cl M+Na)を示す；C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>の計算値：234.08。(S)-酸の単離されたTFA塩を、(S)-エステルの調製のためにそのまま使用した。

20

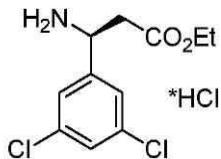
## ステップ2

エチル(3S)-3-アミノ-3-[3,5-ジクロロ-フェニル]プロパノエート塩酸塩(実施例I)の調製

30

40

## 【化53】



## 【0143】

無水エタノール(2.0mL)中の上記のステップ1からの(S)-3-アミノ-3-[3,5-ジクロロフェニル]プロパン酸(103.0mg、0.440mmol)の懸濁物に、乾燥HClガスで飽和した無水エチルアルコール(5mL)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌して、無色溶液を得た。1.5時間後、反応混合物のLC-MS分析は、所望の生成物：(S)-エチル3-アミノ-3-[3,5-ジクロロフェニル]プロパノエートの質量：m/z 262 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 264 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 284 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+Na)およびm/z 286 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+Na)を示す；C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>C<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>の計算値：262.13。溶媒を真空中で蒸発させて、エステルの所望のHCl塩(実施例I)を無色結晶性固体(131.20mg、収率99%)として得た。

10

## (実施例J)

ラセミエチル3-アミノ-3-[3,5-ブロモフェニル]プロパノエート塩酸塩の調製  
【化54】



## ステップ1

ラセミ3-アミノ-3-[3,5-ブロモフェニル]プロパン酸の調製

20

## 【化55】



30

## 【0144】

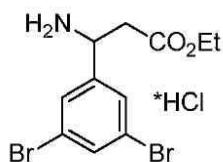
イソプロパノール(350mL)中の、3,5-ジブロモ-ベンズアルデヒド(50g、189.39mmol)、マロン酸(39.39g、378.78mmol)および酢酸アンモニウム(29.19g、378.78mmol)の懸濁物を、窒素下、14時間加熱還流して、濃厚な無色固体を得た。固体を熱いうちに濾過し、熱イソプロパノール(2×100mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望のラセミ生成物を無色固体(32.2g)として得た。

40

## ステップ2

ラセミエチル3-アミノ-3-[3,5-ブロモフェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化56】



## 【0145】

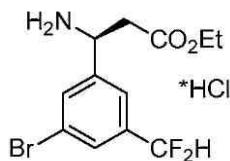
無水エタノール (500 mL、無水HClガスで飽和したもの) を、上記のステップ1からの3-アミノ-3-(3,5-ジブロモ-フェニル)-プロピオン酸 (32 g、99.07 mmol) に添加し、反応混合物を1.5時間加熱還流して、淡黄色溶液を得た。溶媒を真空中で除去して、無色固体を得た。固体をヘキサン (2×100 mL) で洗浄した。溶媒層をデカントで除いた後、残留物を真空中で乾燥させて、ラセミアミノエステル塩酸塩(実施例J)を白色固体 (38 g) として得た。

10

## (実施例K)

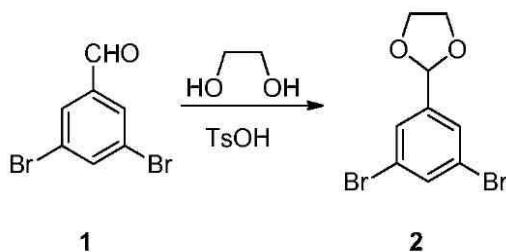
エチル(3S)-3-アミノ-3-[3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化57】



20

## ステップ1



30

1

2

-

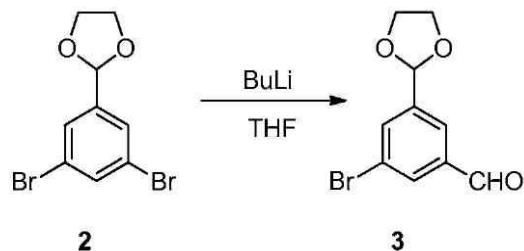
## 【0146】

トルエン (20 mL) 中の、3,5-ジブロモベンズアルデヒド1 (10 g、37.8 mmol、1.0当量)、エタン-1,2-ジオール (7.0 g、11.4 mmol、3.0当量) およびTsOH (0.32 g、1.89 mmol) を、110°で4時間攪拌した。混合物を23℃に冷却し、濃縮し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインドで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濃縮乾固して、化合物2 (9.2 g、83.6%) を油状物として得た。

40

## ステップ2

## 【化58】



50

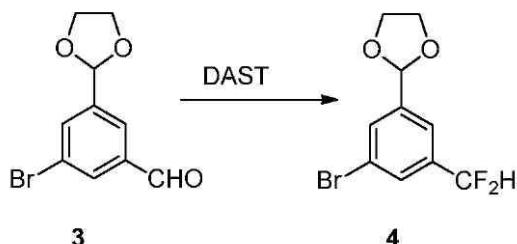
## 【0147】

T H F ( 1 0 0 m L ) 中の化合物 2 ( 9 . 2 g 、 2 9 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を、 - 7 8 で攪拌した。 n - B u L i ( 1 2 m L 、 1 . 0 当量 ) を、上記の混合物に - 7 8 で滴下添加した。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。 D M F ( 4 . 5 6 g 、 1 . 5 当量 ) を、上記の混合物に - 7 8 で滴下添加した。混合物を - 7 8 で 3 時間攪拌し、次いで、 2 5 に加温した。水を混合物に添加し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a 2 S O 4 ) 、濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 3 ( 6 . 6 g 、 8 6 . 8 % ) を白色固体として得た。

ステップ3

10

## 【化59】



3

4

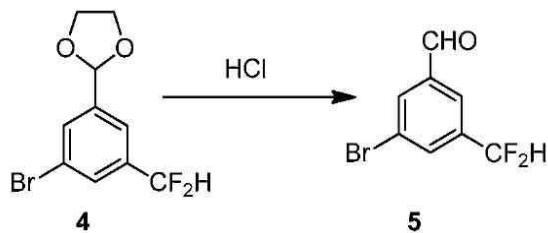
## 【0148】

20

化合物 3 ( 6 . 6 g 、 0 . 0 2 6 m o l ) を D C M ( 5 0 m L ) に添加し、次いで、 D A S T ( 8 . 3 g 、 0 . 0 5 2 m o l ) を溶液に添加し、反応物を N 2 下で 8 時間攪拌した。溶液を N a H C O 3 水溶液で洗浄し、混合物を D C M で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a 2 S O 4 ) 、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 4 ( 4 . 2 g 、 5 8 . 3 % ) を得た。

ステップ4

## 【化60】



4

5

## 【0149】

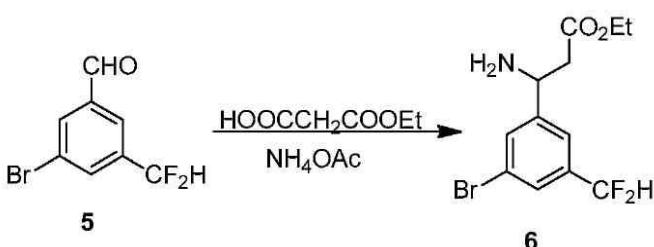
30

化合物 4 ( 4 . 2 g 、 0 . 0 2 6 m o l ) を、 T H F ( 4 0 m L ) および 3 N H C l ( 2 0 m L ) の溶液に添加し、反応物を 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 ( 3 . 6 g 、 7 6 . 9 % ) を得た。

ステップ5

40

## 【化61】



5

6

## 【0150】

50

E t O H ( 3 0 m L ) 中の、 N H 4 O A c ( 0 . 5 4 g 、 0 . 0 7 7 m o l ) 、 H O O

50

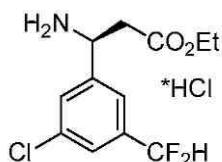
CC(=O)OCC (2.9 g, 0.022 mol) および化合物 5 (3.6 g, 0.011 mol) を、70 °C で 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、NaHCO3 水溶液の添加によって pH = 7.5 に調整した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濃縮乾固して、油状物を得た。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 6 (0.6 g, 17.1%)を得た。(S) 鏡像異性体、実施例 K を、上述した酵素的分割手順を使用して単離した。

## (実施例 L)

エチル (3S)-3-アミノ-3-[3-クロロ-5-(ジ-フルオロメチル)フェニル]プロパノエート塩酸塩の調製

## 【化62】

10



## 【0151】

実施例 L は、ステップ 1 において 3,5-ジ-プロモベンズアルデヒドの代わりに 3-プロモ-5-クロロベンズアルデヒドを用いたことを除き、実施例 K のための手順で記述されている通りに合成した。

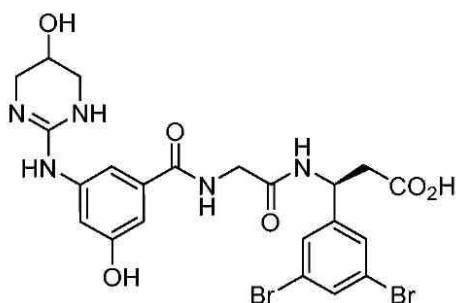
20

## (実施例 1)

(3S)-3-(3,5-ジプロモフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

## 【化63】

30

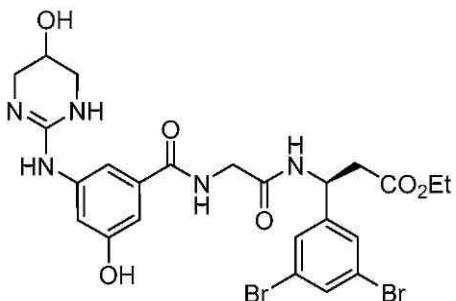


## ステップ 1

エチル (3S)-3-[3,5-ジプロモ(dibrom)-フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパノエートの調製

40

## 【化64】



50

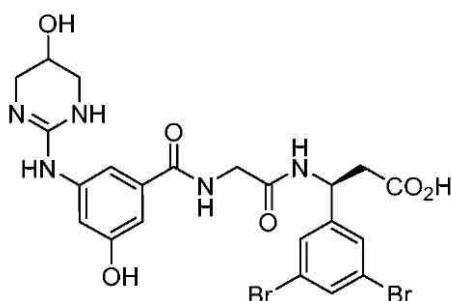
## 【0152】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 513.80 mg, 1.667 mmol ) 、エチル ( 3S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 , 5 - ジブロモフェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 酵素的リバーゼ開裂方法を介して形成された実施例 J の ( S ) エステル ) ( 645.80 mg, 1.667 mmol ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 52.0 mg, 0.340 mmol ) の混合物を、 DMF ( 6 mL ) およびジクロロメタン ( 6 mL ) の混合物に溶解し、反応混合物を、窒素雰囲気下、 10 分間攪拌して、クリーム色懸濁物を得た。ニートの N , N ' - デイソプロピルカルボジイミド ( 360.0  $\mu$  L, 2.325 mmol ) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : エチル ( 3S ) - 3 - [ 3 , 5 - ジブロモフェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエートの無色粘性残留物を得た。粗残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 640 ( <sup>79</sup>Br, <sup>79</sup>Br M + H ) 、 m / z 642 ( <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + H ) 、 m / z 644 ( <sup>81</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + H ) 、 m / z 662 ( <sup>79</sup>Br, <sup>79</sup>Br M + Na ) 、 m / z 664 ( <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + Na ) および m / z 666 ( <sup>81</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + Na ) を示す ; C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 641.31。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

( 3S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジブロモフェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパン酸の調製

## 【化 65】



## 【0153】

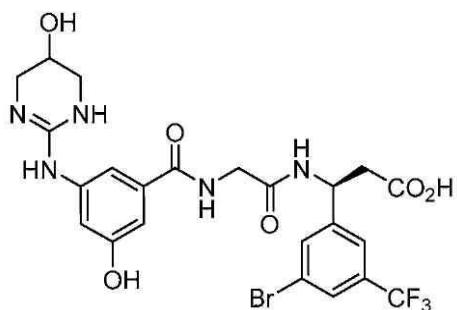
アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 ( 10 mL ) の混合物中の上記のステップ 1 からの粗製のエチル ( 3S ) - 3 - [ 3 , 5 - ジブロモフェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエート ( 1.667 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 ( 350.0 mg, 8.341 mmol ) を室温で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を TFA ( 10.0 mL の CH<sub>3</sub>CN 中 1.0 mL ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 70% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 ( 実施例 1 ) ( 684.2 mg, 収率 67% ) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 612 ( <sup>79</sup>Br, <sup>79</sup>Br M + H ) 、 m / z 614 ( <sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + H ) および m / z 616 ( <sup>81</sup>Br, <sup>81</sup>Br M + H ) を示す ; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 613.26。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.74 ( d, J = 7.10 Hz, 2H ), 3.16 ( d, J = 12.23 Hz, 2H ), 3.33 ( d, J = 11.25 Hz, 2H ), 3.86 ( d, J = 5.87 Hz, 2H ), 4.08 ( brs, 1H ), 5.14 ( q, J = 7.34 Hz, 1H ), 6.74 ( appt, J = 2.0 Hz, 1H ), 7.11 ( appt, 1H ), 7.14 ( appt, J = 1.7 Hz, 1H ), 7.56 ( d, J = 1.71 Hz, 2H ), 7

.71 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 12.40(brs, 1H).試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例1に関して提案されている構造と一致していた。

(実施例2)

(3S)-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

【化66】



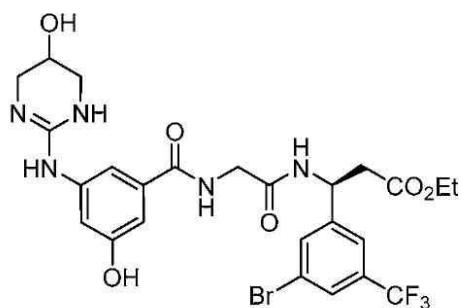
10

ステップ1

エチル(3S)-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

20

【化67】



30

【0154】

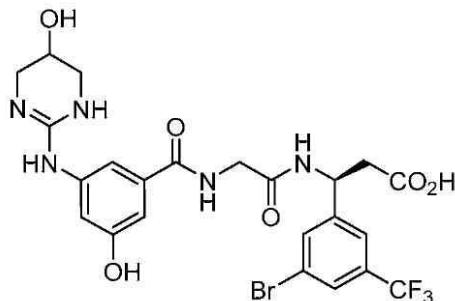
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(83.0mg、0.269mmol)、エチル(3S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例F)(102.0mg、0.271mmol)の混合物を、DMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(8.7mg、0.057mmol)を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(60.0μL、0.387mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物：エチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[3-ヒドロキシ-5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 630(<sup>79</sup>BrM+H)、m/z 632(<sup>81</sup>BrM+H)、m/z 652(<sup>79</sup>BrM+Na)およびm/z 654(<sup>81</sup>BrM+Na)を示す；C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値：630.41。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

40

ステップ2

50

(3S)-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製  
【化68】



10

## 【0155】

アセトニトリル／水の1:1混合物(4mL)の混合物中の、上記のステップ1からの粗製のエチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[3-ヒドロキシ-5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸エト(0.344mmol)の溶液に、水酸化リチウム-水和物(77.0mg、1.83mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をTFA(10.0mLのCH<sub>3</sub>CN中1.0mL)で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10~60%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体(実施例2)(124.0mg、収率60%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 602(<sup>79</sup>BrM+H)およびm/z 604(<sup>81</sup>BrM+H)を示す;C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値:602.36。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.78(d, J=7.3Hz, 2H), 3.16(d, J=12.2Hz, 2H), 3.33(d, J=12.2Hz, 2H), 3.87(d, J=5.8Hz, 2H), 4.08(appt, J=3.07Hz, 1H), 5.23(q, J=7.3Hz, 1H), 6.74(t, J=2.1Hz, 1H), 7.11(t, J=1.8Hz, 1H), 7.14(t, J=1.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.10(brs, 2H), 8.61(d, J=7.9Hz, 1H), 8.64(t, J=5.9Hz, 1H), 9.60(s, 1H), 10.02(brs, 1H), 12.41(brs, 1H, -COOH).生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例2に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -61.09(s), および-73.82(s).

## (実施例3)

(3S)-3-[3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸の調製  
【化69】

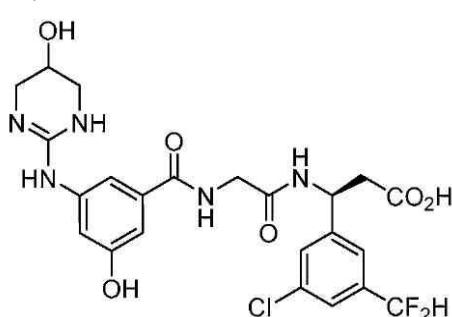
20

30

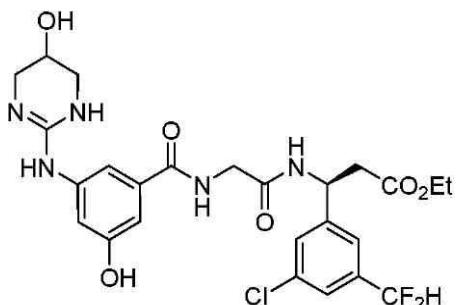
30

40

40



(3S)-エチル3-[3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパンエートの調製  
【化70】



10

## 【0156】

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(27.0mg; 0.088mmol)、(S)-エチル3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-(ジフルオロメチル)フェニル)プロパンエート塩酸塩(実施例L)(27.51mg、0.088mmol)の混合物を、DMF(1mL)およびジクロロメタン(1mL)に溶解して、無色懸濁物を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(3.0mg、0.020mmol)を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(20.0μL、0.129mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物:(3S)-エチル3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパンエートの淡黄色粘性残留物を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 568(<sup>35</sup>Cl<sup>1</sup>M+H)、m/z 570(<sup>37</sup>Cl<sup>1</sup>M+H)、m/z 590(<sup>35</sup>Cl<sup>1</sup>M+Na)およびm/z 592(<sup>37</sup>Cl<sup>1</sup>M+Na)を示す; C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>C<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 567.97。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

20

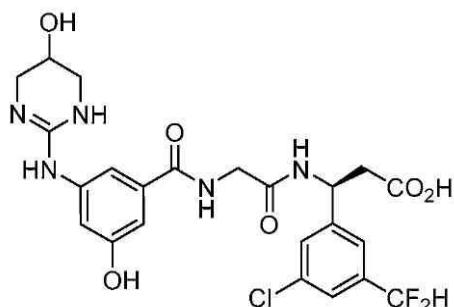
30

## ステップ2

(3S)-3-[3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸の調製

30

## 【化71】



40

## 【0157】

アセトニトリル/水の1:1混合物(4mL)の混合物中の、上記のステップ1からの粗製の(3S)-エチル3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-

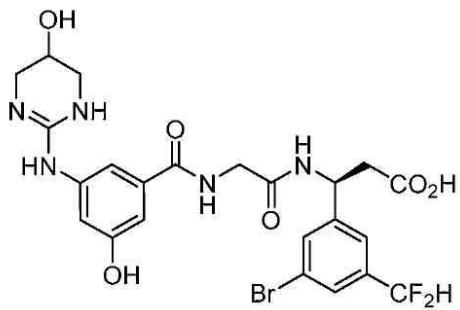
50

(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.088 mmol)の懸濁物に、水酸化リチウム-水和物(20.0mg、0.477mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をTFA(10.0mLのCH<sub>3</sub>CN中1mL)で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、黄色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10~60%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体(実施例3)(41.2mg、収率87%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 540(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)およびm/z 542(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)を示す;C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>C<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値:539.92。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.76(d, J=7.34Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16(d, J=12.23Hz, 2H), 3.33(d, J=10.76Hz, 2H), 3.87(dd/m, 3H), 4.08(t, J=3.18Hz, 1H), 5.21(q, J=7.34Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74(t, J=2.08Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 7.11(t, J=1.71Hz, 1H), 7.13(appt, 1H), 7.53(brs, 1H), 7.59(s, 1H), 8.14(brs, 2H), 8.63(t, J=5.87Hz, 1H), 9.67(brs, 1H), 10.02(brs, 1H), 12.44(brs, 1H, -COOH)。生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例3に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -74.12(s), および-110.28(d, J=56.0Hz)。

## (実施例4)

(3S)-3-[3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸の調製

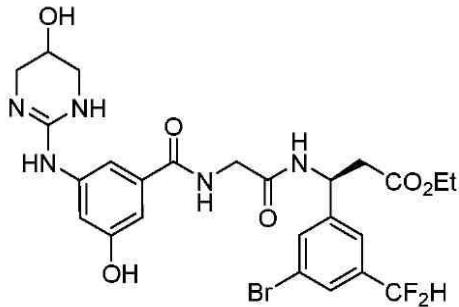
## 【化72】



10

(3S)-エチル3-[3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパノエートの調製

## 【化73】



30

## 【0158】

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(25.0mg; 0.081mmol)、エチル(3S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例K)(29.08mg、0.081

40

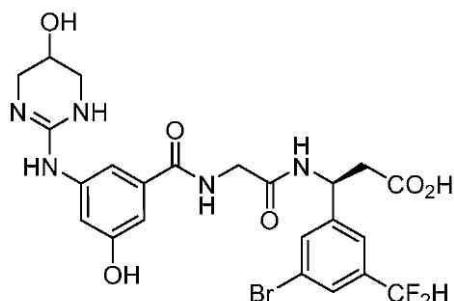
50

mmol) の混合物を、DMF (1 mL) およびジクロロメタン (1 mL) に溶解して、無色懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3.0 mg, 0.020 mmol) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (20.0 μL, 0.129 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物：(3S)-エチル 3-(3-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパンオートの黄橙色粘性残留物を得た。粗残留物の LC-MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 612 (79 Br M+H)、m/z 614 (81 Br M+H)、m/z 634 (79 Br M+N a) および m/z 636 (81 Br M+N a) を示す; C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 612.42。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用する。

## ステップ 2

( 3 S ) - 3 - [ 3 - ブロモ - 5 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸の調製

【化 7 4】



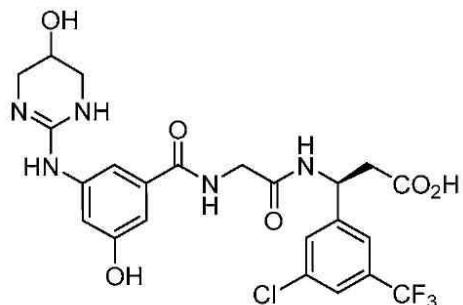
【 0 1 5 9 】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (4 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル (3S) - 3 - (3 - プロモ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパンオエート (0.080 mmol) の懸濁物に、水酸化リチウム - 水和物 (18.0 mg, 0.429 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を TFA (5.0 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 500  $\mu\text{L}$ ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、黄色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 60%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 4) (33.4 mg、収率 71%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量:  $m/z$  584 ( $^{79}\text{Br}\text{M} + \text{H}$ )、 $m/z$  586 ( $^{81}\text{Br}\text{M} + \text{H}$ )、 $m/z$  606 ( $^{79}\text{Br}\text{M} + \text{Na}$ ) および  $m/z$  608 ( $^{81}\text{Br}\text{M} + \text{Na}$ ) を示す;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_6$  の計算値: 584.37。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.76 (d,  $J = 7.34$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ )、3.16 (d,  $J = 12.47$  Hz, 2H)、3.33 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H)、3.87 (dd/m, 3H)、4.08 (t,  $J = 2.90$  Hz, 1H)、5.21 (q,  $J = 7.34$  Hz, 1H,  $-\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ )、6.74 (t,  $J = 2.08$  Hz, 1H)、7.02 (appt, 1H)、7.14 (appt, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、8.13 (brs, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.62 (t,  $J = 5.99$  Hz, 1H)、9.65 (brs, 1H)、10.02 (brs, 1H)、12.40 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )。生成物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、実施例 4 に関して提案されている構造と一致していた。 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ): -73.81 (s)、および -110.23 (d,  $J = 56.0$  Hz)。

### ( 実施例 5 )

( 3 S ) - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸の調製

【化 7 5】

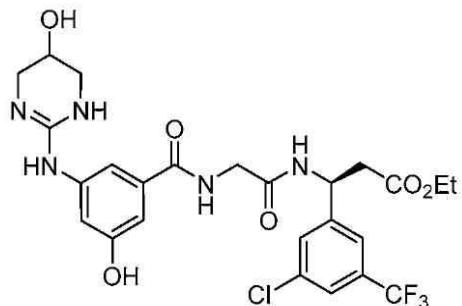


10

## ステップ 1

( 3 S ) - エチル 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ( trifluoromethyl ) ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパンオエートの調製

### 【化 7 6 】



20

【 0 1 6 0 】

30

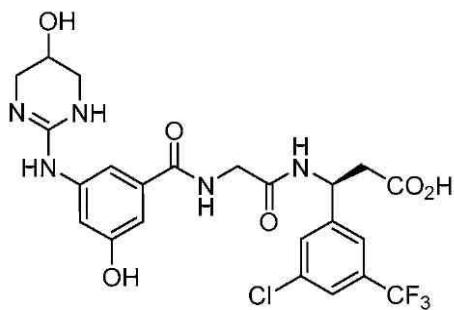
2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 43.0 mg ; 0.139 mmol ) 、エチル ( 3S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 5 - ( 1 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 実施例 E ) ( 46.33 mg , 0.139 mmol ) の混合物を、 DMF ( 1 mL ) およびジクロロメタン ( 1 mL ) に溶解して、無色懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 4.40 mg , 0.029 mmol ) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。 N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド ( 32.0  $\mu$ L , 0.207 mmol ) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : ( 3S ) - エチル 3 - ( 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパノエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 586 ( <sup>35</sup>C <sup>1</sup>M + H ) 、 m / z 588 ( <sup>37</sup>C <sup>1</sup>M + H ) 、 m / z 608 ( <sup>35</sup>C <sup>1</sup>M + Na ) および m / z 610 ( <sup>37</sup>C <sup>1</sup>M + Na ) を示す ; C <sub>25</sub>H <sub>27</sub>C <sub>1</sub>F <sub>3</sub>N <sub>5</sub>O <sub>6</sub> の計算値 : 585.96 。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

( 3 S ) - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2

50

- イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸の調製  
【化 7 7】



10

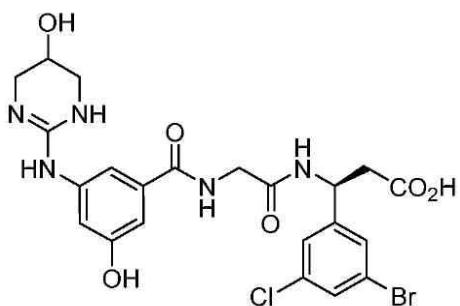
## 【0161】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (4 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル (3S)-3-[3-(3-クロロ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸エート (0.13 9 mmol) の懸濁物に、水酸化リチウム-水和物 (30.0 mg, 0.715 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を TFA (10.0 mL の CH<sub>3</sub>CN 中 1 mL) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、クリーム色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 60% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 5) (63.2 mg、収率 81%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 558 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) の計算値: 557.91。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.79 (d, J = 7.09 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 11.98 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.00 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 3.18 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 7.09 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 5.75 Hz, 1H), 9.66 (brs, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.43 (brs, 1H, -COOH)。生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、実施例 5 に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -61.11 (s), および -73.94 (s)。

## (実施例 6)

(3S)-3-[3-(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸の調製

## 【化 7 8】



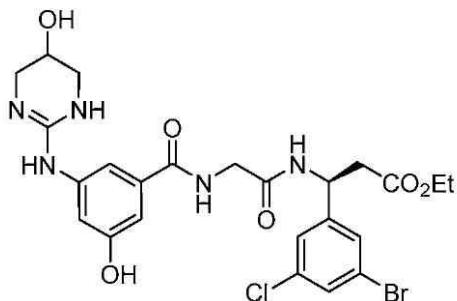
40

## ステップ 1

(3S)-エチル 3-[3-(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸エートの調製

50

## 【化79】



10

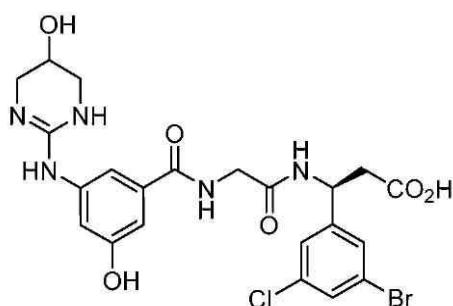
## 【0162】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 82.0 mg ; 0.266 mmol ) 、エチル ( 3S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 - プロモ - 5 - クロロ - フェニル ) プロパンオート塩酸塩 ( 3 - プロモ - 5 - クロロベンズアルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの ) ( 91.40 mg , 0.266 mmol ) の混合物を、DMF ( 1.5 mL ) およびジクロロメタン ( 1.5 mL ) に溶解して、クリーム色～橙色の懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 9.0 mg , 0.059 mmol ) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド ( 60.0 μL , 0.387 mmol ) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : ( 3S ) - エチル 3 - ( 3 - プロモ - 5 - クロロ - フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパンオートのくすんだ黄色～橙色のガム状残留物を得た。粗残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 596 ( 35C1 , 79Br M + H ) , m/z 598 ( 35C1 , 81Br , 37C1 , 79Br M + H ) , m/z 600 ( 37C1 , 81Br M + H ) , m/z 618 ( 35C1 , 79Br M + Na ) , m/z 620 ( 35C1 , 81Br , 37C1 , 79Br M + Na ) および m/z 622 ( 37C1 , 81Br M + Na ) ; C24H27BrClN5O6 の計算値 : 596.86 を示す。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

( 3S ) - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - クロロ - フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸の調製

## 【化80】



40

## 【0163】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 ( 4 mL ) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル ( 3S ) - 3 - ( 3 - プロモ - 5 - クロロ - フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 -

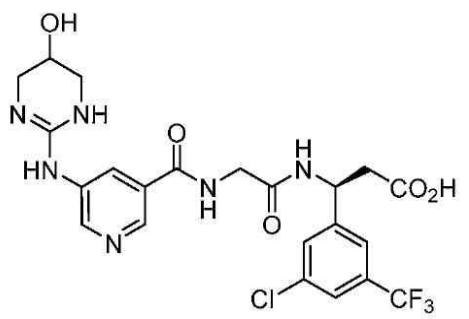
50

イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.266 mmol)の懸濁物に、水酸化リチウム一水和物(56.0 mg、0.1.334 mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌して、橙色～黄色の溶液を得た。混合物をTFA(10.0 mLのCH<sub>3</sub>CN中1mL)で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10～60%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体(実施例6)(88.7 mg、収率59%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 568(<sup>35</sup>Cl, 79Br M+H)、m/z 570(<sup>35</sup>Cl, 81Br, <sup>37</sup>Cl, 79Br M+H)およびm/z 572(<sup>37</sup>Cl, 81Br M+H)を示す; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 568.80。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.74 (d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 2.23 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 11.74 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.08 (appt, 1H), 5.15 (q, J = 7.42 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.75 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.84 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.65(brs, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.45 (brs, 1H, -COOH)。生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例6に関して提案されている構造と一致していた。

## (実施例7)

(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製 20

## 【化81】

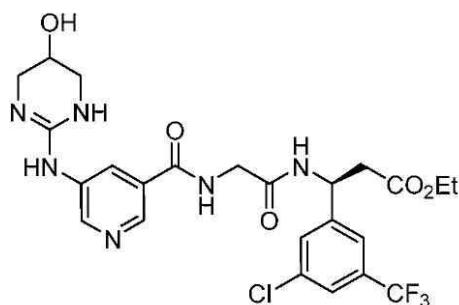


30

## ステップ1

エチル(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの調製

## 【化82】



40

## 【0164】

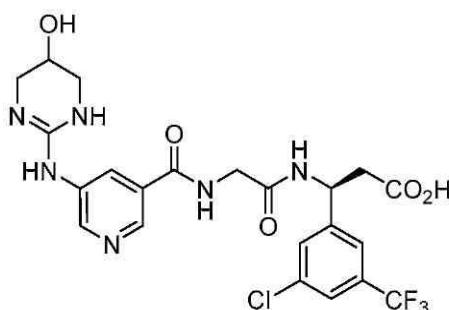
2-[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]酢酸(実施例D)(56.0 mg, 0 50

. 115 mmol)、エチル(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノエート塩酸塩(実施例E)(38.05mg、0.115mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(3.5mg、0.023mmol)の混合物を、DMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して、クリーム色懸濁物を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(25μL、0.161mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、中間生成物：エチル(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの無色ガム状固体を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 571(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)、m/z 573(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)；m/z 593(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+Na)およびm/z 595(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+Na)を示す；C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値：570.95。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ2

(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製

## 【化83】



## 【0165】

アセトニトリル／水の1：1混合物(4mL)の混合物中の、上記のステップ1からのエチル(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエート(0.115mmol)の懸濁物に、水酸化リチウム－水和物(25.0mg、0.596mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をTFA(5mLのCH<sub>3</sub>CN中250μL)で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色残留物を得た。粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10～70%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体(実施例7)(46.4mg、収率74%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 558(<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H)およびm/z 560(<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H)を示す；C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値：542.90。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：2.79(d, J=7.34Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.17(d, J=11.98Hz, 2H), 3.36(d, J=11.98Hz, 2H), 3.94(d, J=5.87Hz, 2H), 4.11(brt, 1H), 5.25(q, J=7.09Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 7.70(s, 1H), 7.75(s, 2H), 8.02(s, 1H), 8.43(brs, 2H), 8.59(brs, 1H), 8.66(d, J=8.07Hz, 1H), 8.90(brs, 1H), 9.04(t, J=5.75Hz, 1H), 9.92(s, 1H), 12.41(brs, 1H, -COOH).生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例7に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：-61.12(s), および-74.31(s).

(実施例8)

10

20

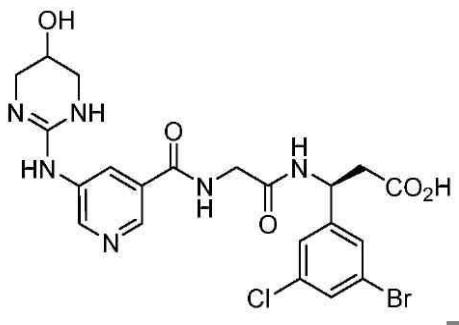
30

40

50

(3S)-3-[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製

## 【化84】

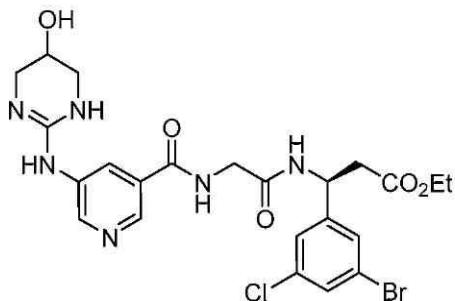


10

## ステップ1

エチル(3S)-3-[(3-ブロモ(bromoo)-5-クロロ-フェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの調製

## 【化85】



20

## 【0166】

2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]酢酸(実施例D)(80.0mg、0.164mmol)、エチル(3S)-3-アミノ-3-[(3-ブロモ-5-クロロフェニル)プロパノエート塩酸塩(3-ブロモ-5-クロロベンズアルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの)(56.15mg、0.164mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(6.0mg、0.039mmol)の混合物を、DMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して、クリーム色懸濁物を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(35.0μL、0.226mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、中間生成物：エチル(3S)-3-[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの無色固体を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 581(<sup>35</sup>Cl, 79Br M+H)、m/z 583(<sup>35</sup>Cl, 81Br, 37Cl, 79Br M+H)、m/z 585(<sup>37</sup>Cl, 81Br M+H)、m/z 603(<sup>35</sup>Cl, 79Br M+Na)、m/z 605(<sup>35</sup>Cl, 81Br, 37Cl, 79Br M+Na)およびm/z 607(<sup>37</sup>Cl, 81Br M+Na)を示す；C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値：581.85。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

30

40

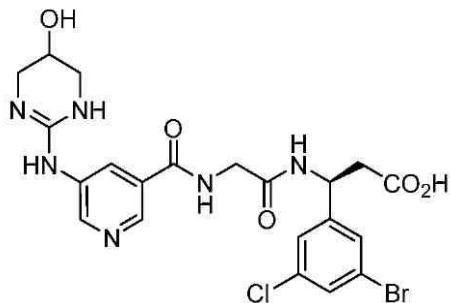
## ステップ2

(3S)-3-[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエート

50

## ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製

【化 8 6】



10

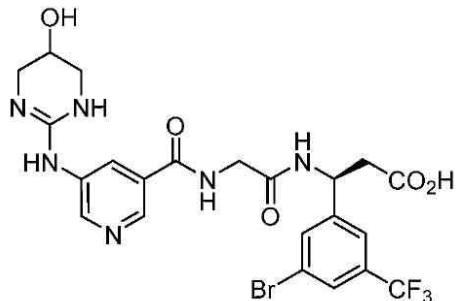
【 0 1 6 7 】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からのエチル (3S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - クロロ - フェニル] - 3 - [ [2 - [ [5 - [(5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパンオエート (0.164 mmol) の懸濁物に、水酸化リチウム - 水和物 (35.0 mg, 0.834 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を TFA (5 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 250  $\mu\text{L}$ ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色結晶性固体を得た。粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 8) (55.0 mg、収率 61%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 553 ( $^{35}\text{Cl}, ^{79}\text{Br}\text{M} + \text{H}$ )、m/z 555 ( $^{35}\text{Cl}, ^{81}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}, ^{79}\text{Br}\text{M} + \text{H}$ ) および m/z 557 ( $^{37}\text{Cl}, ^{81}\text{Br}\text{M} + \text{H}$ ) を示す;  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrClN}_6\text{O}_5$  の計算値: 553.79。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 2.75 (d, J = 7.34 Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.17 (d, J = 12.23 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 11.00 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 5.62 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 3.20 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.42 Hz, 1H, - $\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ ), 7.44 (t, J = 1.47 Hz, 1H), 7.53 (appt, 1H), 7.60 (t, J = 1.83 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 8.42 (brs, 2H), 8.59 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 8.90 (brs, 1H), 9.03 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 12.42 (brs, 1H, - $\text{COOH}$ )。生成物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、実施例 8 に関して提案されている構造と一致していた。

( 实 施 例 9 )

( 3 S ) - 3 - [ 3 - ブロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボニル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパン酸の調製

【化 8 7】



40

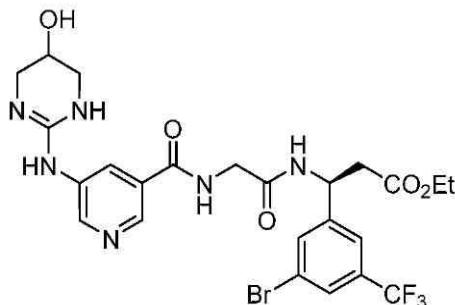
## ステップ 1

エチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル

50

アミノ] ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエートの調製

【化 8 8】



10

【 0 1 6 8 】

2 - [ [ 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボニル ] アミノ ] 酢酸 ( 実施例 D ) ( 64.0 mg, 0.131 mmol ) 、エチル ( 3S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 実施例 F ) ( 49.31 mg, 0.131 mmol ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 5.0 mg, 0.033 mmol ) の混合物を、 DMF ( 3 mL ) およびジクロロメタン ( 3 mL ) に溶解し、 窒素雰囲気下、 室温で 10 分間攪拌して、 クリーム色懸濁物を得た。 N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド ( 30.0  $\mu$  L, 0.194 mmol ) を添加し、 反応混合物を、 窒素雰囲気下、 室温で終夜攪拌した。 溶媒を真空中で蒸発させて、 中間生成物： エチル ( 3S ) - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボニル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエートの無色ガム状固体を得た。 粗残留物の LC - MS 分析は、 所望の生成物の質量 : m / z 615 ( <sup>79</sup>Br M + H ) 、 m / z 617 ( <sup>81</sup>Br M + H ) 、 m / z 637 ( <sup>79</sup>Br M + Na ) および m / z 639 ( <sup>81</sup>Br M + Na ) を示す ; C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : 615.40 。 粗残留物を、 ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

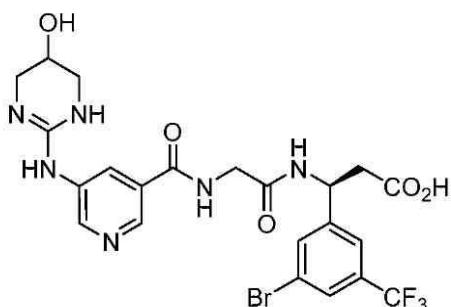
20

30

## ステップ2

(3S)-3-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-[5-[5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製

【化 8 9】



40

〔 0 1 6 9 〕

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からのエチル (3 S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - [2 - [[5 - [(5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノ]ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエート (0

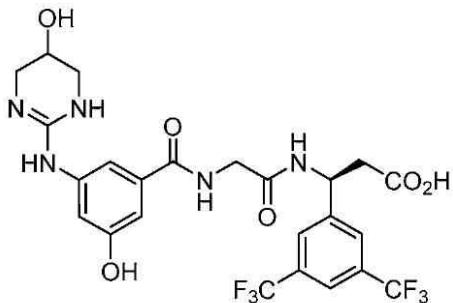
50

. 1 3 1 m m o l ) の懸濁物に、水酸化リチウム一水和物 ( 3 0 . 0 m g 、 0 . 7 1 5 m m o l ) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を T F A ( 5 m L ) の C H <sub>3</sub> C N 中 2 5 0  $\mu$  L ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色結晶性固体を得た。粗生成物を、0 . 0 5 % T F A を含有する水中 1 0 ~ 6 0 % C H <sub>3</sub> C N 勾配を用いる逆相 H P L C によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 ( 実施例 9 ) ( 6 9 . 6 m g 、 収率 9 0 % ) として得た。生成物の L C / M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 5 8 7 ( <sup>7</sup> <sub>9</sub> B r M + H ) 、 m / z 5 8 9 ( <sup>8</sup> <sub>1</sub> B r M + H ) 、 m / z 6 0 9 ( <sup>7</sup> <sub>9</sub> B r M + N a ) および m / z 6 1 1 ( <sup>8</sup> <sub>1</sub> B r M + N a ) を示す ; C <sub>2</sub> <sub>2</sub> H <sub>2</sub> B r F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> の計算値 : 5 8 7 . 3 5 。 <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z, D M S O - d <sub>6</sub> ) : 2 . 7 9 ( d, J = 7 . 3 4 H z, 2 H, - C H <sub>2</sub> - C O O H ) , 3 . 1 7 ( d, J = 1 2 . 4 7 H z, 2 H) , 3 . 3 6 ( d, J = 1 1 . 7 4 H z, 2 H) , 3 . 9 4 ( d, J = 5 . 8 7 H z, 2 H) , 4 . 1 1 ( b r t, 1 H) , 5 . 2 4 ( q, J = 7 . 2 5 H z, 1 H, - N H - C H <sub>2</sub> - C O O H ) , 7 . 7 3 ( s, 1 H) , 7 . 8 5 ( s, 1 H) , 8 . 0 2 ( t, J = 2 . 0 8 H z, 1 H) , 8 . 4 3 ( b r s, 2 H) , 8 . 5 9 ( d, J = 1 . 9 6 H z, 1 H) , 8 . 6 6 ( d, J = 8 . 0 7 H z, 1 H) , 8 . 9 0 ( s, 1 H) , 9 . 0 5 ( t, J = 5 . 7 5 H z, 1 H) , 9 . 9 2 ( s, 1 H) , 1 2 . 4 3 ( b r s, 1 H, - C O O H ) . 生成物の <sup>1</sup>H N M R スペクトルは、実施例 9 に関して提案されている構造と一致していた。 <sup>19</sup>F N M R ( 3 7 6 M H z, D M S O - d <sub>6</sub> ) : - 6 1 . 1 0 ( s) , および - 7 4 . 4 7 ( s) .

## ( 実施例 1 0 )

( 3 S ) - 3 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸の調製

## 【 化 9 0 】



10

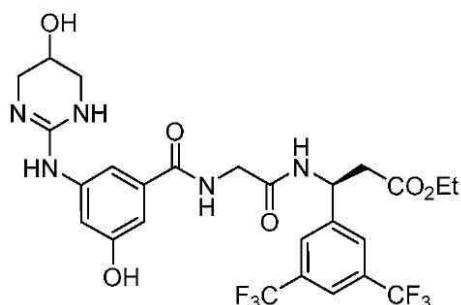
20

30

## ステップ 1

エチル ( 3 S ) - 3 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ] プロパン酸エートの調製

## 【 化 9 1 】



40

## 【 0 1 7 0 】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 6 5 . 5 0 m g ; 0 . 2 1 2 m m o l ) 、 エチル ( 3 S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 , 5 - ビス ( 1 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) プロパン酸エート塩酸塩 ( 3 , 5 - ビストリフルオロメチルベンズア

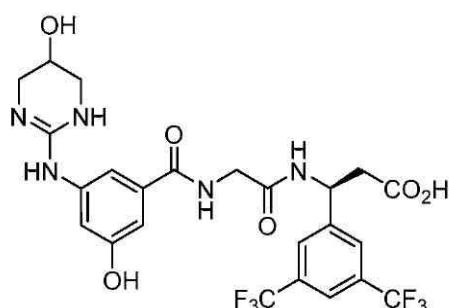
50

ルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの) (77.70 mg、0.212 mmol) の混合物を、DMF (2 mL) およびジクロロメタン (2 mL) に溶解して、無色懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (7.0 mg、0.046 mmol) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。N, N' - デイソプロピルカルボジイミド (45.0  $\mu$ L、0.291 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物：エチル (3S) - 3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパン酸の無色ガム状残留物を得た。粗残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 620 (M + H) および m/z 642 (M + Na) を示す; C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 619.51。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

(3S) - 3 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド] プロパン酸の調製

## 【化 92】



## 【0171】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル (3S) - 3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパン酸 (0.212 mmol) の懸濁物に、水酸化リチウム - 水和物 (45.0 mg、1.072 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を TFA (5.0 mL の CH<sub>3</sub>CN 中 250  $\mu$ L) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 60% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 10) (69.2 mg、収率 55%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 592 (M + H) および m/z 614 (M + Na) を示す; C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 591.46。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.83 (d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.15 (d, J = 12.23 Hz, 2H), 3.33 (brd, J = 10.67 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.62 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 3.18 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 7.09 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 7.10 (appt, 1H), 7.13 (appt, 1H), 7.85-8.22 (m, 4H), 8.48-8.93 (m, 2H), 9.64 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.45 (brs, 1H, -COOH)。生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、実施例 10 に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -61.14 (s), および -73.73 (s)

## (実施例 11)

(3S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - メチル - フェニル] - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ((5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパン酸の調製

10

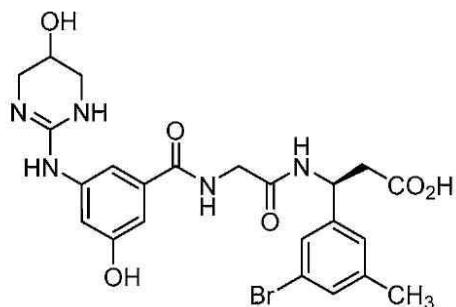
20

30

40

50

## 【化93】

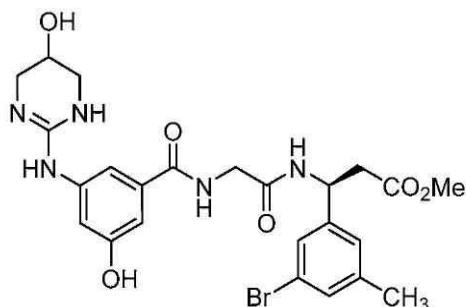


10

## ステップ1

メチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-メチル-フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパンエートの調製

## 【化94】



20

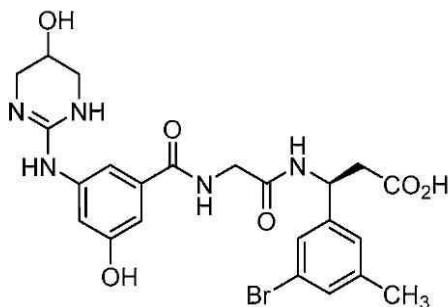
## 【0172】

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(94.70mg、0.307mmol)、メチル(3S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-メチル-フェニル)プロパンエート塩酸塩(3-ブロモ-5-メチルベンズアルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの)(94.80mg、0.307mmol)の混合物を、DMF(2mL)およびジクロロメタン(2mL)に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(10.20mg、0.067mmol)を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(70μL、0.452mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物:メチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-メチル-フェニル]-3-[2-[[3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパンエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 562(<sup>79</sup>BrM+H)、m/z 564(<sup>81</sup>BrM+H)、m/z 584(<sup>79</sup>BrM+Na)およびm/z 586(<sup>81</sup>BrM+Na)を示す;C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値:562.41。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ2

(3S)-3-[3-ブロモ-5-メチル-フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパン酸の調製

## 【化95】



10

## 【0173】

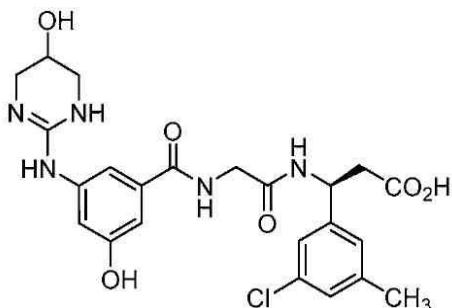
アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のメチル (3S) - 3 - [3 - ブロモ - 5 - メチル - フェニル] - 3 - [ [2 - [ [3 - ヒドロキシ - 5 - [ (5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ベンゾイル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパンオエート (0.307 mmol) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (65 mg, 1.55 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を TFA (5.0 mL の CH<sub>3</sub>CN 中 500 μL) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 50% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 11) (105.3 mg、収率 62%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 548 (7<sup>9</sup>B<sup>r</sup>M + H) および m/z 550 (8<sup>1</sup>B<sup>r</sup>M + H) を示す; C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>B<sup>r</sup>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 548.39。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.70 (d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 12.23 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 11.98 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 2.90 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 7.50 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14 (appt, 1H), 7.28 (appt, 1H), 7.31 (appt, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.48 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.37 (brs, 1H, -COOH)。生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、実施例 11 に関して提案されている構造と一致していた。

20

## (実施例 12)

(3S) - 3 - [3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル] - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - (5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパン酸の調製

## 【化96】



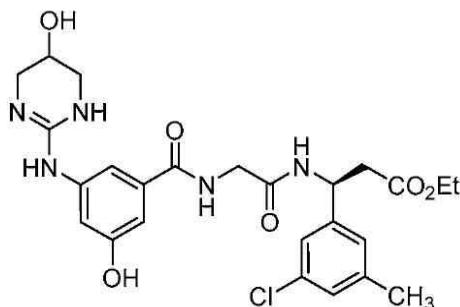
30

40

## ステップ 1

エチル (3S) 3 - (3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - (5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド) アセトアミド) プロパンオエートの調製

## 【化97】



10

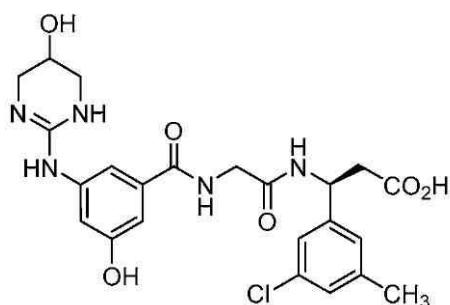
## 【0174】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 81.80 mg, 0.265 mmol ) 、 ( S ) - エチル 3 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 3 - クロロ - 5 - メチルベンズアルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの ) ( 73.81 mg, 0.265 mmol ) の混合物を、 D M F ( 2 mL ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 8.4 mg, 0.055 mmol ) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。 N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド ( 60  $\mu$  L, 0.390 mmol ) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : エチル ( 3 S ) - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物の LC - M S 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 532 (  $^{35}\text{C}^1\text{M} + \text{H}$  ) 、 m / z 534 (  $^{37}\text{C}^1\text{M} + \text{H}$  ) 、 m / z 554 (  $^{35}\text{C}^1\text{M} + \text{Na}$  ) および m / z 556 (  $^{37}\text{C}^1\text{M} + \text{Na}$  ) を示す ; C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 531.99 。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

( 3 S ) - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル ] - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパン酸の調製

## 【化98】



40

## 【0175】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 ( 6 mL ) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル ( 3 S ) - 3 - [ 3 - クロロ - 5 - メチル - フェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエート ( 0.265 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 ( 56 mg, 1.334 mmol ) を室温で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を TFA ( 5.0 mL の C H<sub>3</sub>C N 中 500  $\mu$  L ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色粘性残留物を得た。上

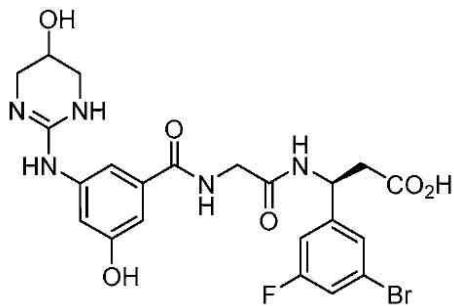
50

記の粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50% CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体（実施例12）（89.4mg、収率67%）として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量：m/z 504（<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+H）、m/z 506（<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H）、m/z 526（<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M+Na）およびm/z 528（<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M+H）を示す；C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値：503.94。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.70 (d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 11.98 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 11.00 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.09 (appt/m, 1H), 5.14 (q, J = 7.25 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 7.14 (appt, 2H), 7.18 (s, 1H), 8.14 (br s, 2H), 8.48 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.32 (brs, 1H, -COOH).生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例12に関して提案されている構造と一致していた。

（実施例13）

（3S）-3-[3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル]-3-[(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

【化99】



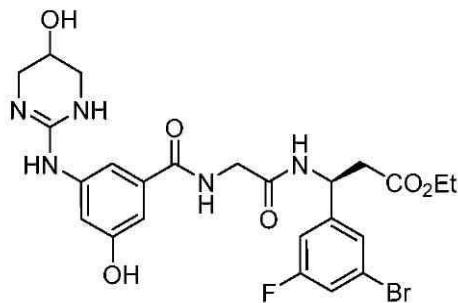
20

ステップ1

エチル(3S)-3-[3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル]-3-[(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド]プロパノエートの調製

30

【化100】



40

【0176】

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸（実施例B）（79.50mg、0.258mmol）、エチル(3S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)プロパノエート塩酸塩（3-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒドから出発し、上述した方法のように合成したもの）（84.22mg、0.258mmol）の混合物を、DMF（2mL）およびジクロロメタン（2mL）に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（8.0mg、0.052mmol）を上記の反応混合物に添加して、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,

50

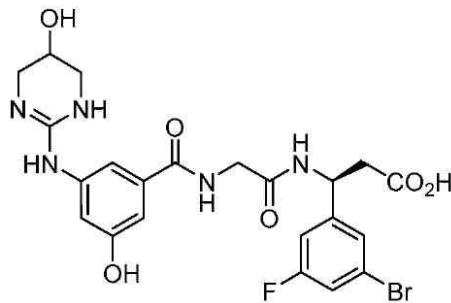
N' - デイソプロピルカルボジイミド (60  $\mu$  L、0.387 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物：エチル (3S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - [ [2 - [ [3 - ヒドロキシ - 5 - [(5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ベンゾイル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパンエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 580 ( $^{79}\text{Br}$  M + H)、m/z 582 ( $^{81}\text{Br}$  M + H)、m/z 602 ( $^{79}\text{Br}$  M + Na) および m/z 604 ( $^{81}\text{Br}$  M + Na) を示す; C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 580.40。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ2

10

(3S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - [(5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ベンズアミド) アセトアミド) プロパン酸の調製

## 【化101】



20

## 【0177】

アセトニトリル / 水の1:1混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ1からの粗製のエチル (3S) - 3 - [3 - プロモ - 5 - フルオロ - フェニル] - 3 - [ [2 - [3 - ヒドロキシ - 5 - [(5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ベンゾイル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパンエート (0.258 mmol) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (55 mg、1.32 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をTFA (5.0 mLのCH<sub>3</sub>CN中250  $\mu$  L) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色ガム状残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50% CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体（実施例13）(110.3 mg、収率77%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 552 ( $^{79}\text{Br}$  M + H) および m/z 554 ( $^{81}\text{Br}$  M + H) を示す; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 552.35。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 12.23 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 3.18 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 7.34 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.75 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 1.47 Hz, 1H), 7.14 (appt, 1H), 7.21 (t, J = 1.71 Hz, 1H), 7.24 (appt, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.13 (brs, 1H), 8.53 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.75 Hz, 1H), 9.66 (brs, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.40 (brs, 1H, -COOH)。生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例13に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -74.07(s), および-110.57 (t, J = 8.85 Hz)。

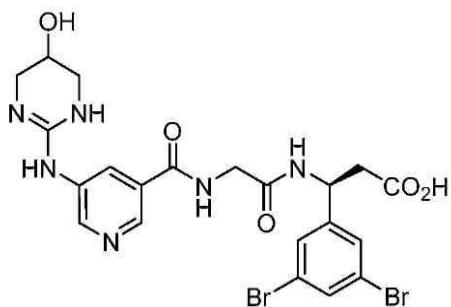
30

## (実施例14)

40

(3S) - 3 - (3,5 - デブロモフェニル) - 3 - [ [2 - [ [5 - [(5 - ヒドロキシ - 1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパン酸の調製

## 【化102】

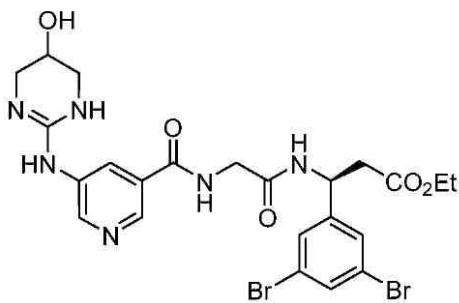


10

## ステップ1

エチル(3S)-3-[(3,5-ジブロモフェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパンエートの調製

## 【化103】



20

## 【0178】

2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]酢酸(実施例D)(78.0mg、0.266mmol)、エチル(3S)-3-アミノ-3-(3,5-ジブロモフェニル)プロパンエート塩酸塩(酵素的リバーゼ開裂方法を介して形成された実施例Jの(S)エステル)(103.06mg、0.266mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(8.15mg、0.053mmol)の混合物を、DMF(2mL)およびジクロロメタン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して、クリアム色懸濁物を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(60.0μL、0.387mmol)を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、中間生成物:エチル(3S)-3-[(3,5-ジブロモフェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパンエートの無色結晶性固体を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量:m/z 625(79Br, 79BrM+H)、m/z 627(79Br, 81BrM+H)、m/z 629(81Br, 81BrM+H)、m/z 647(79Br, 79BrM+Na)、m/z 649(79Br, 81BrM+Na)およびm/z 651(81Br, 81BrM+Na)を示す;C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値:626.30。粗残留物を、ステップ2における鹼化反応のためにそのまま使用した。

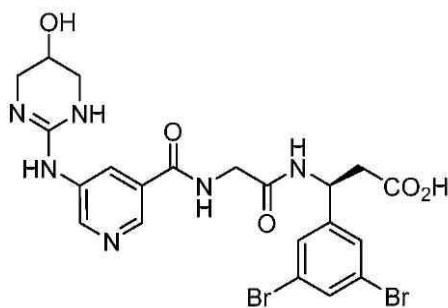
30

## ステップ2

(3S)-3-[(3,5-ジブロモフェニル)-3-[[2-[[5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパン酸の調製

40

【化 1 0 4】



10

【 0 1 7 9 】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からのエチル (3S) - 3 - [3, 5 - ジブロモフェニル] - 3 - [[2 - [[5 - [(5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] アセチル] アミノ] プロパノエート (0.266 mmol) の懸濁物に、水酸化リチウム - 水和物 (56.0 mg, 0.1.334 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を TFA (5 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 250  $\mu\text{L}$ ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色結晶性 / ガム状固体を得た。粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 14) (82.5 mg、収率 52%) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量 : m/z 597 ( ${}^7\text{Br}, {}^7\text{Br}\text{M} + \text{H}$ )、m/z 599 ( ${}^7\text{Br}, {}^8\text{Br}\text{M} + \text{H}$ ) および m/z 601 ( ${}^8\text{Br}, {}^8\text{Br}\text{M} + \text{H}$ ) を示す;  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_5$  の計算値: 598.24。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.74 (d,  $J = 7.34$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-COOH}$ )、3.17 (d,  $J = 12.23$  Hz, 2H)、3.36 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H)、3.93 (d,  $J = 5.62$  Hz, 2H)、4.11 (t,  $J = 3.06$  Hz, 1H)、5.15 (q,  $J = 7.42$  Hz, 1H, - $\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ )、7.57 (d,  $J = 1.71$  Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、8.03 (t,  $J = 2.20$  Hz, 1H)、8.42 (brs, 1H)、8.59 (m, 2H)、8.90 (d,  $J = 1.71$  Hz, 1H)、9.03 (t,  $J = 5.75$  Hz, 1H)、9.88 (s, 1H)、12.42 (brs, 1H, - $\text{COOH}$ )。生成物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、実施例 14 に関する提案されている構造と一致していた。

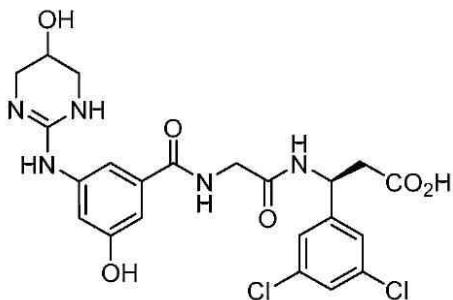
20

30

### ( 实 施 例 1 5 )

(3S)-3-[3,5-ジクロロ-フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

【化 1 0 5 】

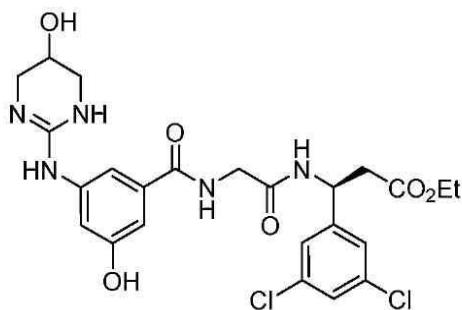


40

## ステップ 1

エチル(3S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

## 【化106】



10

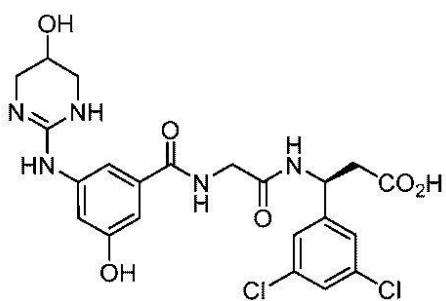
## 【0180】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 87.0 mg 、 0.282 mmol ) 、エチル ( 3S ) - 3 - アミノ - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 実施例 I ) ( 84.26 mg 、 0.282 mmol ) の混合物を、 DMF ( 2 mL ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 9.0 mg 、 0.059 mmol ) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。 N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド ( 65 μL 、 0.420 mmol ) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : エチル ( 3S ) - 3 - [ 3 , 5 - ジクロロフェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエートの無色ガム状残留物を得た。粗残留物の LC - MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 552 (  $^{35}\text{C}^1\text{M} + \text{H}$  ) 、 m / z 554 (  $^{37}\text{C}^1\text{M} + \text{H}$  ) 、 m / z 574 (  $^{35}\text{C}^1\text{M} + \text{Na}^+$  ) および m / z 576 (  $^{37}\text{C}^1\text{M} + \text{Na}^+$  ) を示す ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$  の計算値 : 552.41 。粗残留物を、ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ 2

( 3S ) - 3 - [ 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ] - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパン酸の調製

## 【化107】



40

## 【0181】

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 ( 6 mL ) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗製のエチル ( 3S ) - 3 - [ 3 , 5 - クロロフェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエート ( 0.282 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 ( 60 mg 、 1.43 mmol ) を室温で添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を TFA ( 5.0 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中 100  $\mu\text{L}$  ) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色粘性残留物を得た。上記の粗生成物を、 0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 ( 実施例 15 ) ( 1050 mg ) 得た。

50

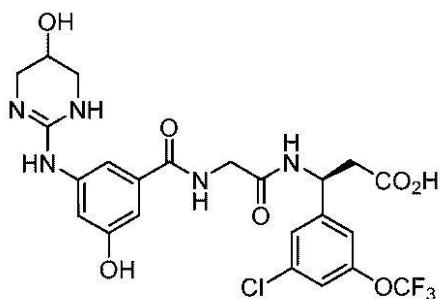
1.2 mg、収率 6.8% ) として得た。生成物の LC / MS 分析は、所望の生成物の質量 : m / z 524 ( <sup>35</sup>C<sup>1</sup> M + H ) および m / z 526 ( <sup>37</sup>C<sup>1</sup> M + H ) を示す ; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>C<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 524.35。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.75 (d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (brd, J = 11.98 Hz, 2H), 3.33 (brd, J = 12.23 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.08 (brs, 1H), 5.15 (q, J = 7.17 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.75 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 7.11 (appt, 1H), 7.14 (appt, 1H), 7.40 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.49 (appt, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.54 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.40 (brs, 1H, -COOH)。生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、実施例 15 に関して提案されている構造と一致していた。

10

## (実施例 16)

(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

## 【化 108】

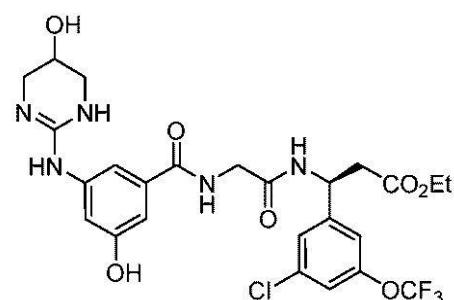


20

## ステップ 1

エチル (3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

## 【化 109】



30

## 【0182】

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸 (実施例 B) (61.0 mg, 0.198 mmol)、エチル (3S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパノエート塩酸塩 (実施例 G) (68.89 mg, 0.198 mmol) の混合物を、DMF (2 mL) およびジクロロメタン (2 mL) に溶解して、クリーム色懸濁物を得た。固体 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (6.1 mg, 0.040 mmol) を上記の反応混合物に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (46 μL, 0.297 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、生成物 : エチル (3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-[2-[[3-ヒドロキシ-5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロ

40

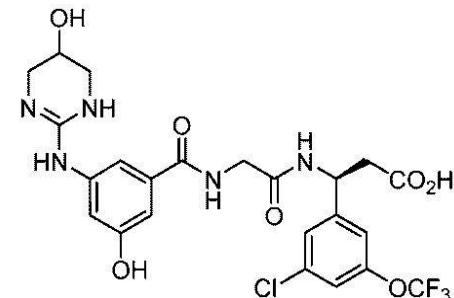
50

ロパノエートのクリーム色ガム状残留物を得た。粗残留物のLC-MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 602 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M + H)、m/z 604 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M + H)、m/z 624 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M + Na) および m/z 626 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M + Na) を示す; C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 601.96。粗残留物を、ステップ2における鹹化反応のためにそのまま使用した。

## ステップ2

(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

## 【化110】



## 【0183】

アセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)の混合物中の、上記のステップ1からの粗製のエチル(3S)-3-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-[2-[3-ヒドロキシ-5-[(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノエート(0.198mmol)の溶液に、水酸化リチウム-水和物(42mg、1.10mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をTFA(5.0mLのCH<sub>3</sub>CN中100μL)で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色粘性残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05%TFAを含有する水中10~70%CH<sub>3</sub>CN勾配を用いる逆相HPLCによって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体(実施例16)(69.50mg、収率61%)として得た。生成物のLC/MS分析は、所望の生成物の質量: m/z 574 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M + H)、m/z 576 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M + H)、m/z 596 (<sup>35</sup>C<sup>1</sup>M + Na) および m/z 598 (<sup>37</sup>C<sup>1</sup>M + Na) を示す; C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 573.91。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.76(d, J = 7.34 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.17(d, J = 12.47 Hz, 2H), 3.34(d, J = 12.72 Hz, 2H), 3.88(d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.09(t, J = 3.20 Hz, 1H), 5.21(q, J = 7.17 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.76(t, J = 2.08 Hz, 1H), 7.12(t, J = 1.59 Hz, 1H), 7.14(t, J = 1.00 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.45(d, J = 0.73 Hz, 1H), 7.49(t, J = 1.47 Hz, 1H), 8.13(brs, 1H), 8.58(d, J = 7.82 Hz, 1H), 8.65(t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.64(s, 1H), 10.03(brs, 1H), 12.44(brs, 1H, -COOH). 生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、実施例16に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -56.83(s), および-73.70(s).

## (実施例17)

(3S)-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

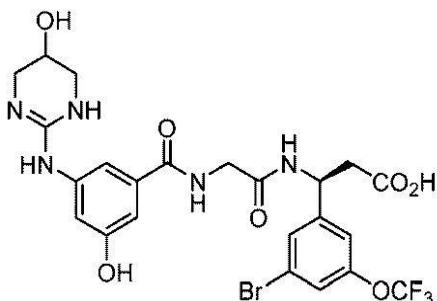
10

20

30

40

【化 1 1 1】

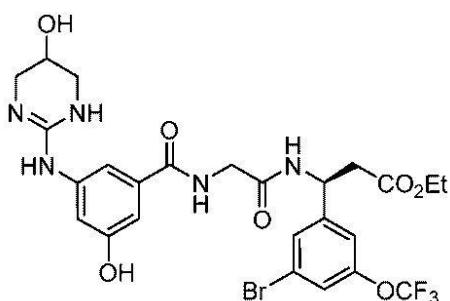


10

## ステップ 1

エチル(3S)-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパンオエートの調製

【化 1 1 2 】



20

【 0 1 8 4 】

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) 酢酸 ( 実施例 B ) ( 65.0 mg, 0.211 mmol ) 、 ( S ) - エチル 3 - アミノ - 3 - ( 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) プロパノエート塩酸塩 ( 実施例 H ) ( 82.75 mg, 0.211 mmol ) の混合物を、 DMF ( 2 mL ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) に溶解して、 無色懸濁物を得た。 固体 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 7.0 mg, 0.046 mmol ) を上記の反応混合物に添加し、 反応混合物を窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した。 N , N ' - デイソプロピルカルボジイミド ( 50  $\mu$  L, 0.323 mmol ) を添加し、 反応混合物を、 窒素雰囲気下、 室温で終夜攪拌した。 溶媒を真空中で蒸発させて、 生成物 : エチル ( 3S ) - 3 - [ 3 - プロモ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 3 - [ [ 2 - [ [ 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] アセチル ] アミノ ] プロパノエートのクリーム色ガム状残留物を得た。 粗残留物の LC - MS 分析は、 所望の生成物の質量 : m / z 646 ( <sup>79</sup>B<sup>r</sup> M + H ) 、 m / z 648 ( <sup>81</sup>B<sup>r</sup> M + H ) 、 m / z 668 ( <sup>79</sup>B<sup>r</sup> M + Na ) および m / z 670 ( <sup>81</sup>B<sup>r</sup> M + Na ) を示す ; C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>B<sup>r</sup>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> の計算値 : 646.41。 粗残留物を、 ステップ 2 における鹼化反応のためにそのまま使用した。

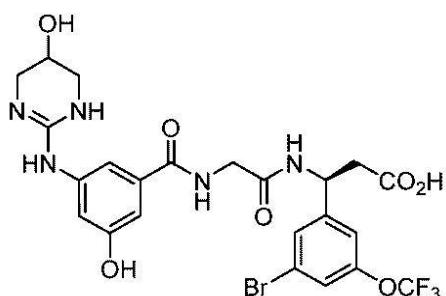
30

40

## ステップ 2

( 3 S ) - 3 - ( 3 - ブロモ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ) アセトアミド ) プロパン酸の調製

## 【化113】



## 【0185】

10

アセトニトリル / 水の 1 : 1 混合物 (6 mL) の混合物中の、上記のステップ 1 からの粗生成物 (0.211 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (48 mg, 1.144 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を TFA (5.0 mL の CH<sub>3</sub>CN 中 0.1 mL) で中和し、混合物を真空中で蒸発させて、無色粘性残留物を得た。上記の粗生成物を、0.05% TFA を含有する水中 10 ~ 70% CH<sub>3</sub>CN 勾配を用いる逆相 HPLC によって精製して、凍結乾燥後、所望の生成物を無色凍結乾燥固体 (実施例 17) (83.2 mg、収率 64%) として得た。生成物の LC/MS 分析は、所望の生成物の質量: m/z 618 (7<sup>9</sup>B<sup>r</sup>M + H)、m/z 620 (8<sup>1</sup>B<sup>r</sup>M + H)、m/z 640 (7<sup>9</sup>B<sup>r</sup>M + Na) および m/z 642 (8<sup>1</sup>B<sup>r</sup>M + N<sup>a</sup>) を示す; C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 618.36。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.75 (d, J = 7.09 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 12.23 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 3.20 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 7.42 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.75 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.11 (appt, 1H), 7.14 (t, J = 1.70 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.58 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 9.63 (brs, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.42 (brs, 1H, -COOH)。生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、実施例 17 に関して提案されている構造と一致していた。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -56.81 (s), および -73.81 (s)。

## 【0186】

20

## C. 生物学的アッセイ結果

本開示の化合物および比較化合物の活性を、下記のアッセイおよび実験的研究において試験した。結果を、表 2、3 および 4 ならびに図 1 に提示する。

## 【0187】

30

## 1. 5.1 機能についての固相受容体アッセイ (SPRA)

TBS + 緩衝液 (25 mM トリス pH 7.4、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>) 中で 2 μg/mL に希釈した精製ヒトフィブロネクチン (R&D Systems, 1918-FN) を、96 ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート (Greiner 675061) のウェル (50 μL / ウェル) に添加し、4°C で終夜インキュベートした。ウェルを 150 μL の TBS + で 3 回洗浄し、150 μL のプロッキング緩衝液 (TBS + に 1% ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを 37°C で 1 時間インキュベートし、次いで、TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した。組換えヒトインテグリン 5.1 (R&D Systems, 3230-A5) を、TBS + / 0.1% ウシ血清アルブミン中で 0.1 μg/mL に希釈した。化合物をインテグリン溶液中に 1 : 100 希釈し、次いで、洗浄したフィブロネクチンコーティングプレートの空のウェルに 50 μL を標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で 2 時間インキュベーション後、プレートを 150 μL の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した。各ウェルに、50 μL のビオチン化抗 5 抗体 (R&D Systems, BAF1864) を TBS + / 0.1% BSA 中 0.5 μg/mL で添加し、プレートにカバーをし、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを 150 μL の TBS + 緩衝液で 3 回洗

40

50

浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μLのストレプトアビシンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ (R & D Systems、DY998) をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS + 緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μLの室温のTMB基質 (Sigma、T4444) を各ウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する650 nm波長での比色検出によって読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰 (適合度 (best fit)) 分析によって構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

## 【0188】

## 2. v 1機能についての固相受容体アッセイ (SPRA)

TBS + 緩衝液 (25 mMトリス pH 7.4、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>) 中で5 μg / mLに希釈した精製ヒトフィプロネクチン (R & D Systems、1918-FN) を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート (Greiner 675061) のウェル (50 μL / ウェル) に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μLのTBS + で3回洗浄し、150 μLのブロッキング緩衝液 (TBS + に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS + 緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 1 (R & D Systems. 6579-AV) を、TBS + / 0.1%ウシ血清アルブミン中で2.0 μg / mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中に1:100希釈し、洗浄したフィプロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 μLを標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μLのTBS + 緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μLのビオチン化抗 v 抗体 (R & D Systems、BAF1219) をTBS + / 0.1%BSA中1 μg / mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 μLのTBS + 緩衝液で3回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した50 μLのストレプトアビシンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ (R & D Systems、DY998) をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS + 緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 μLのTMB基質 (Sigma、T4444) を各ウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する650 nm波長での比色検出によって読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰 (適合度) 分析によって構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

## 【0189】

## 3. v 3機能についての固相受容体アッセイ (SPRA)

TBS + 緩衝液 (25 mMトリス pH 7.4、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>) 中で1 μg / mLに希釈した組換えヒトビトロネクチン (R & D Systems、2308-VN) を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート (Greiner 675061) のウェル (50 μL / ウェル) に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 μLのTBS + で3回洗浄し、150 μLのブロッキング緩衝液 (TBS + に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS + 緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 3 (R & D Systems、3050-AV) を、TBS + / 0.1%ウシ血清アルブミン中で1 μg / mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中に1:100希釈し、次いで、洗浄したビトロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 μLを標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 μLのTBS + 緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 μLのビオチン化抗 v 抗体 (R & D Systems、BAF1219)

10

20

30

40

50

)をTBS+ / 0.1%BSA中0.5 $\mu$ g / mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 $\mu$ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈した50 $\mu$ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 $\mu$ LのTMB基質(Sigma、T4444)を各ウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する650nm波長での比色検出によって読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(適合度)分析によって構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

10

## 【0190】

## 4. v 5機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中の0.25 $\mu$ g / mLの組換えヒトビトロネクチン(R&D Systems、2308-VN)を96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェル(50 $\mu$ L / ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 $\mu$ LのTBS+で3回洗浄し、150 $\mu$ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリンv5(R&D Systems、2528-AV)を、TBS+ / 0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 $\mu$ g / mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中に1:100希釈し、次いで、洗浄したビトロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 $\mu$ Lを標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを150 $\mu$ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した。各ウェルに、50 $\mu$ lのビオチン化抗v抗体(R&D Systems、BAF1219)をTBS+ / 0.1%BSA中0.5 $\mu$ g / mLで添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを150 $\mu$ LのTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈した50 $\mu$ Lのストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄し、続いて、50 $\mu$ LのTMB基質(Sigma T4444)を各ウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する650nm波長での比色検出によって読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(適合度)分析によって構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

20

## 【0191】

## 5. v 6機能についての固相受容体アッセイ(SPRA)

TBS+緩衝液(25mMトリスpH7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中で0.25 $\mu$ g / mLに希釈した組換えヒトLAP(R&D Systems、246-LP)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェル(50 $\mu$ L / ウェル)に添加し、4で終夜インキュベートした。ウェルを150 $\mu$ LのTBS+で3回洗浄し、150 $\mu$ Lのブロッキング緩衝液(TBS+に1%ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906)を添加した。プレートを37で1時間インキュベートし、次いで、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリンv6(R&D Systems、3817-AV)を、TBS+ / 0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 $\mu$ g / mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中に1:100希釈し、次いで、洗浄したLAPコーティングプレートの空のウェルに50 $\mu$ Lを標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間イン

30

40

50

キュベーション後、プレートを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した。各ウェルに、 $50\text{ }\mu\text{L}$  のビオチン化抗  $\nu$  抗体 (R & D Systems, BAF1219) を TBS + / 0.1% BSA 中  $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  で添加し、プレートにカバーをし、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した  $50\text{ }\mu\text{L}$  の streptavidin-conjugate 西洋ワサビペルオキシダーゼ (R & D Systems, DY998) をウェルに添加し、プレートを室温で 20 分間インキュベートした。プレートを TBS + 緩衝液で 3 回洗浄し、続いて、 $50\text{ }\mu\text{L}$  の TMB 基質 (Sigma T4444) を各ウェルに添加し、プレートを室温で 20 分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire II プレートリーダーを使用する  $650\text{ nm}$  波長での比色検出によって読み取った。濃度 - 応答曲線を非線形回帰 (適合度) 分析によって構築し、 $\text{IC}_{50}$  値を各化合物について計算した。

10

## 【0192】

6.  $\nu$  8 機能についての固相受容体アッセイ (SPRA)  
 TBS + 緩衝液 ( $25\text{ mM}$  Tris pH 7.4,  $137\text{ mM}$  NaCl,  $2.7\text{ mM}$  KCl,  $1\text{ mM}$  CaCl<sub>2</sub>,  $1\text{ mM}$  MgCl<sub>2</sub>,  $1\text{ mM}$  MnCl<sub>2</sub>) 中で  $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  に希釈した組換えヒト LAP タンパク質 (R & D Systems, Inc, 246-LP) を、96 ウェルハーフウェル透明マイクロタイヤープレート (Greiner 675061) のウェル ( $50\text{ }\mu\text{l}/\text{ウェル}$ ) に添加し、4 で終夜インキュベートした。ウェルを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + で 3 回洗浄し、 $150\text{ }\mu\text{L}$  のブロッキング緩衝液 (TBS + に 1% ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを 37 で 1 時間インキュベートし、次いで、TBS + で 3 回洗浄した。組換えヒトイソグリニン  $\nu$  8 (R & D Systems, 4135-AV) を、TBS + / 0.1% ウシ血清アルブミン中で  $0.1\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  に希釈した。化合物をイソグリニン溶液中に 1:100 希釈し、洗浄した LAP コーティングプレートの空のウェルに  $50\text{ }\mu\text{L}$  を標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で 2 時間インキュベーション後、プレートを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + で 3 回洗浄した。各ウェルに、 $50\text{ }\mu\text{L}$  のビオチン化抗  $\nu$  抗体 (R & D Systems, BAF1219) を TBS + / 0.1% BSA 中  $1\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  で添加し、プレートにカバーをし、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + 緩衝液で 3 回洗浄した後、TBS + ブロッキング緩衝液中で希釈した  $50\text{ }\mu\text{L}$  の streptavidin-conjugate 西洋ワサビペルオキシダーゼ (R & D Systems, DY998) をウェルに添加し、プレートを室温で 20 分間インキュベートした。プレートを TBS + で 3 回洗浄し、続いて、 $50\text{ }\mu\text{L}$  の TMB 基質 (Sigma T4444) を各ウェルに添加し、プレートを室温で 20 分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire II プレートリーダーを使用する  $650\text{ nm}$  波長での比色検出によって読み取った。濃度 - 応答曲線を非線形回帰 (適合度) 分析によって構築し、 $\text{IC}_{50}$  値を各化合物について計算した。

20

30

## 【0193】

7. 8.1 機能についての固相受容体アッセイ (SPRA)  
 TBS + 緩衝液 ( $25\text{ mM}$  Tris pH 7.4,  $137\text{ mM}$  NaCl,  $2.7\text{ mM}$  KCl,  $1\text{ mM}$  CaCl<sub>2</sub>,  $1\text{ mM}$  MgCl<sub>2</sub>,  $1\text{ mM}$  MnCl<sub>2</sub>) 中で  $1\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  に希釈した組換えマウスネフロネクチン (nephronectin) タンパク質 (R & D Systems, Inc, 4298-NP) を、96 ウェルハーフウェル透明マイクロタイヤープレート (Greiner 675061) のウェル ( $50\text{ }\mu\text{l}/\text{ウェル}$ ) に添加し、4 で終夜インキュベートした。ウェルを  $150\text{ }\mu\text{L}$  の TBS + で 3 回洗浄し、 $150\text{ }\mu\text{L}$  のブロッキング緩衝液 (TBS + に 1% ウシ血清アルブミンを加えたもの、Sigma A7906) を添加した。プレートを 37 で 1 時間インキュベートし、次いで、TBS + で 3 回洗浄した。組換えヒトイソグリニン 8.1 (R & D Systems、発売前) を、TBS + / 0.1% ウシ血清アルブミン中で  $0.25\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$  に希釈した。化合物をイソグリニン溶液中に 1:100 希釈し、洗浄したネフロネクチンコ-

40

50

ティングプレートの空のウェルに  $50 \mu\text{L}$  を標準テンプレートに従って添加し、各試料について三連で繰り返した。室温で2時間インキュベーション後、プレートを  $150 \mu\text{L}$  のTBS+で3回洗浄した。各ウェルに、 $50 \mu\text{L}$  のビオチン化抗1抗体 (R&D Systems、BAF1778) をTBS+/0.1%BSA中  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  で添加し、プレートにカバーをし、室温で1時間インキュベートした。プレートを  $150 \mu\text{L}$  のTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TBS+プロッキング緩衝液中で希釈した  $50 \mu\text{L}$  のストレプトアビジンコンジュゲート西洋ワサビペルオキシダーゼ (R&D Systems、DY998) をウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+で3回洗浄し、続いて、 $50 \mu\text{L}$  のTMB基質 (Sigma T4444) を各ウェルに添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する  $650 \text{ nm}$  波長での比色検出によって読み取った。濃度-応答曲線を非線形回帰(適合度)分析によって構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

10

20

30

40

50

#### 【0194】

##### D. 薬物動態分析

###### 1. 材料

最低限十分な量のジメチルスルホキシド (DMSO) を、各試験化合物に添加して、可溶化を達成した。次いで、静脈内 (IV) 送達のために、化合物を、グリセロールホルマール：生理食塩水 (20:80または40:60v/vのいずれか) (Sigma Chemicals、St. Louis) 中溶液として製剤化した。経口 (PO) 投与のために、化合物を0.5%メチルセルロースとともに製剤化した。5~6つの化合物溶液を組み合わせて、IVおよびPOカセットのためにそれぞれ0.6%未満または1.2%未満の最終DMSO濃度を持つ、IVおよびPOカセット投与用の単一混合溶液とした。LC-20ADポンプ (Shimadzu、Kyoto、Japan)、HTC PALオートサンプラー (Leap technologies、Carrboro、N.C.) およびESIモードのSciex API-4000質量分析計 (AB Sciex、Foster City、CA.) からなるLC/MS/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析法) システムを使用して、検体を試験試料中で検出した。アムールC<sub>18</sub>逆相カラム (Analytical Sales and Services、Pompton Plains、N.J.) をクロマトグラフ分離に使用した。

30

#### 【0195】

##### 2. 実験プロトコール

セントルイス大学で行われた薬物動態 (PK) 研究では、200~220gの初期体重を持つ雄スプラードーリー系ラットを使用した。IV PK研究は、下記の化合物を用いて実施した：実施例1~3および5~17ならびに比較化合物C12~C18、C29およびC30。動物に、食物および水への自由なアクセスを許した。ラットを個々に収容し、頸静脈カテーテルに接続した。各カセット製剤を、2匹のラットに静脈内投与した(体重1kg当たり1mL)。各カセット製剤は、20:80または40/60いずれかのグリセロールホルマール/生理食塩水 (v/v) 中に5~6つの化合物を1mg/kgで含有していた。用量後0.017、0.083、0.5、1、2、4、6および24時間で、血液を、リチウムヘパリン管中にカテーテルを介して手動で収集した。実験の終わりに、動物をCO<sub>2</sub>で安楽死させた。

40

#### 【0196】

経口PK研究は、下記の化合物を用いて行った：実施例1~3および5~17ならびに比較化合物C12、C14~16およびC29~30。カセット当たり5~6つの化合物を含有するPOカセット製剤を、2匹のラットに経口胃管栄養法を介して投与した(体重1kg当たり10mL)。経口用量は、0.5%メチルセルロース中2mg/kg/化合物で投与した。採血時点は、リチウムヘパリン管中へ、用量後0.25、0.5、1、2、4、6および24時間であった。実験の終わりに、動物をCO<sub>2</sub>で安楽死させた。

#### 【0197】

内部標準を、全ての試料に 200 ng / mL (最終) で、150  $\mu$ L のアセトニトリルとともに添加した。血漿試料 (50  $\mu$ L の総体積) を適宜対照ナイープラット血漿で希釈して、試料測定値を標準曲線の線形ダイナミックレンジにした。試料に蓋をし、マルチプレートボルテクサー上で 5 分間混合し、3200 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を 96 ウェル試料プレートに移し、LC / MS / MS 分析のために蓋をした。化合物を最適化し、それらのそれぞれのMRM遷移についてモニターした。移動相は、0.35 mL / 分の流量でのアムール C<sub>18</sub> 逆相カラム (2.1 x 30 mm, 5 ミクロン) を用いる、0.1% ギ酸 (水溶液) および 100% アセトニトリル (有機) からなるものであった。出発相は、0.9 分間 10% アセトニトリルであり、次いで、0.4 分間かけて 90% アセトニトリルに増大し、追加で 0.2 分間維持された後、0.4 分間かけて 10% アセトニトリルに戻った。10% アセトニトリルを追加で 1.6 分間保持した。Analyst 1.5.1 (AB Sciex, Foster City, CA.) を使用して、ピーク面積を積分した。

10

20

30

40

## 【0198】

比較化合物 C19 ~ C28 について、同様のラット PK 研究を PRESCOS, LLC (San Diego, CA) によって行った。195 ~ 220 g の初期体重を持つ雌性スラーグドーリー系ラットを使用した。40 / 60 グリセロールホルマール / 生理食塩水中 1 mg / kg / 化合物を含むカセット製剤を、3 匹のラットに静脈内投与した。各動物について投薬体積は体重 1 kg 当たり 5 mL であった。用量後 0.017, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 および 8 時間で、血液試料を、K2EDTA 管中に頸静脈カテーテルを介して収集した。実験の終わりに、動物を CO<sub>2</sub> で安樂死させた。LC / MS / MS による試料加工および化合物測定は、HT Laboratories (San Diego, CA) によって実施した。

## 【表 3A】

表 3A-比較化合物についてのインテグリンアッセイ結果

	$\alpha 5\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha 8\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 3$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 5$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 6$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 8$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)
比較化合物							
C1	16 ± 9	8 ± 2	17 ± 2	5 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 2
C2	8	3 ± 0	5	3	0.4	>1000	5
C3	40	14	7	2	2	1	2
C4	7	63	10	4	2	2	6
C5	24	383	17 ± 5	4	1	17 ± 2	66
C6	7 ± 4	17	8 ± 6	6	1	1	9 ± 6
C7	59	26	101	11	25	12	7
C8	38	594	13	5	5	2	18
C9	8 ± 3	40	5 ± 2	4 ± 1	0.4	1	6 ± 3
C10	18	10	14 ± 8	6	2	3	5
C11	33	17	16 ± 4	9	2	4	11

【表3B】

表3B-実施例についてのインテグリンアッセイ結果

	$\alpha 5\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha 8\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 1$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 3$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 5$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 6$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha v\beta 8$ SPRA IC <sub>50</sub> (nM)
実施例							
1	1 ± 0.5	1.3	2 ± 2	2.3 ± 0.1	0.2	0.4	0.3 ± 0.1
2	0.8	1.5	2	2.7 ± 0.4	0.4	0.3	0.5 ± 0.0
3	0.5	0.9	2	1	0.2	0.4	0.3
4	0.7	0.6	2	3	0.4	0.4	0.4
5	0.8	0.9	2	3	0.5	0.5	0.6
6	0.6	0.5	3	1	0.2	0.4	0.5
7	0.7	0.6	1	3	0.2 ± 0.0	0.3	0.4
8	0.6	0.6	1	4	0.1	0.4	0.4
9	0.3	0.5	1	3	0.3	0.3	0.3
10	1 ± 0.4	1.1	2 ± 1	4	1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
11	0.5	0.7	0.4	2	0.3	0.5	0.6
12	2	0.8	4 ± 2	4	0.4	0.6	0.7 ± 0.1
13	0.6	0.6	1	1.7 ± 0.0	0.1	0.4	1.0 ± 0.3
14	0.6	0.4	0.7	0.3	0.1	0.2	0.2
15	1 ± 0.3	1.2	4 ± 1	4	0.3	0.6	1.1 ± 0.3
16	1 ± 0.4	0.5	3 ± 2	3 ± 0.3	0.6	0.5	0.3 ± 0.1
17	1 ± 0.1	0.7	4 ± 2	2.8 ± 1.1	0.6	0.7	0.3 ± 0.1

10

20

## 【表 4 A】

表 4A - 実施例の血漿中半減期

実施例	ラットにおける 1mg/kg IV ボーラス用量後の血漿 $t_{1/2}$
1	20.2 時間
2	9.1 時間
3	6.1 時間
4	未試験
5	6.6 時間
6	16.7 時間
7	4.6 時間
8	23.9 時間
9	5.6 時間
10	3.9 時間
11	24.0 時間
12	13.7 時間
13	11.0 時間
14	34.2 時間
15	23.8 時間
16	3.2 時間
17	4.1 時間

10

20

【表 4 B】

表 4B -比較化合物の血漿中半減期

比較化合物	ラットにおける 1mg/kg iv ボーラス用量後の血漿 $t_{1/2}$
C12	0.5 時間
C13	1.1 時間
C14	1.0 時間
C15	0.6 時間
C16	1.6 時間
C17	0.8 時間
C18	1.2 時間
C19	0.43 時間
C20	0.38 時間
C21	1.5 時間
C22	0.30 時間
C23	0.21 時間
C24	0.28 時間
C25	0.23 時間
C26	0.25 時間
C27	0.21 時間
C28	0.3 時間
C29	<.08 時間
C30	1.6 時間

10

20

30

## 【表 5 A】

表 5A - 化合物の AUC 血漿曝露

実施例	ラットにおける 2mg/kg PO 用量後の AUC (0-inf)(ng×時間/mL)
1	25048
2	19257
3	4870
4	未試験
5	11402
6	34386
7	3887
8	4468
9	4121
10	12969
11	9136
12	9107
13	13929
14	6502
15	15610
16	6808
17	13128

10

20

30

40

## 【表 5 B】

表 5B - 比較化合物の AUC 血漿曝露

比較化合物	ラットにおける 2mg/kg PO 用量後の AUC (0-inf)(ng×時間/mL)
C12	205
C14	224
C15	87
C16	62
C29	< 1
C30	< 1

## 【0199】

本明細書で記述されている実施例および選択比較化合物の AUC を、ラットにおける単回 2mg / kg 経口 (PO) 用量後に決定して、本開示の実施例の血漿曝露増大を実証した。

## 【0200】

本明細書で開示され特許請求されている化合物、組成物および方法の全ては、本開示を考慮して、必要以上の実験をすることなく作製し実行することができる。本開示の化合物、組成物および方法を好みの実施形態の観点から記述してきたが、本開示の概念、趣旨

50

および範囲を逸脱することなく、組成物および方法に、ならびに本明細書で記述されている方法のステップにおいてまたは一連のステップにおいて、変形形態が適用され得ることが、当業者には明らかとなると予想される。より具体的には、化学的にかつ生理学的に両方で関連するある特定の薬剤により、本明細書で記述されている薬剤を代用してよく、その上、同じまたは同様の結果が達成されることが明らかとなると予想される。当業者に明らかな全てのそのような同様の代用物および修正形態は、添付の特許請求の範囲によって定義される通り、本開示の趣旨、範囲および概念に含まれると考えられる。

### 【0201】

#### 参考文献

下記の参考文献は、本明細書で説明されているものを補足する例示的な手順のまたは他の詳細を提供する限りでは、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

米国特許第6,013,651号

米国特許第6,028,223号

Adachi et al., *Clin. Cancer Res.*, 6(1):96-101, 2000.

Asano et al., *J. Immunol.*, 175(11):7708-7718, 2005.

Avraamides et al., *Nat. Rev. Cancer*, 8(8):604-617, 2008.

Bax et al., *J. Biol. Chem.*, 278(36):34605-34616, 2003.

Becker et al., *Tetrahedron*, 39:4189-4192, 1983.

Bhaskar et al., *J. Transl. Med.*, 5:61, 2007.

Blase et al., *Int. J. Cancer*, 60(6):860-866, 1995.

Bouzeghrane, et al., *J. Mol. Cell. Cardiology*, 36:343-353, 2004.

Clark, et al., *Organic Process Research & Development*, 8:51-61, 2004.

Clark, et al., *Organic Process Research & Development*, 8:571-575, 2004.

Collo, *J. Cell Sci.*, 112(Pt 4):569-578, 1999.

Danen et al., *Histopathology*, 24(3):249-256, 1994.

Edward, *Curr. Opin. Oncol.*, 7(2):185-191, 1995.

Engleman et al., *J. Clin. Invest.*, 99(9):2284-2292, 1997.

Faulconbridge et al., *Tetrahedron Lett.*, 41:2679-2681, 2000.

Ferrari et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(46):17260-17265, 2006.

Gaoand Brigstock, *Gut*, 55:856-862, 2006.

Girsch et al., *J. Med. Chem.*, 50:1658-1667, 2007.

Girsch et al., *J. Med. Chem.*, 51:6752-6760, 2008.

Greene & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup>Ed., John Wiley, 1999.

*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth(Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Henderson, et al., *Nat. Med.*, 19:1617-1624, 2013.

Herlt, et al., *Austr. J. Chem.*, 34(6):1319-1324, 1981.

Horan et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 177(1):56-65, 2008.

Jorgensen, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42):12557-12565, 2002.

Kim et al., *Am. J. Pathol.*, 156(4):1345-1362, 2000.

Landis et al., *Organic Process Research & Development*, 6:539-546, 2002.

Levine, et al., *Am. J. Pathol.*, 156:1927-1935, 2000.

Li et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50(12):5988-5996, 2009.

Livant et al., *J. Clin. Invest.*, 105(11):1537-1545, 2000.

Lobert et al., *Dev. Cell*, 19(1):148-159, 2010.

Lu, et al., *J. Cell Sci.*, 115:4641-4648, 2002.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

Melton et al., *J. Clin. Invest.*, 120(12):4436-4444, 2010.

Millard et al., *Theranostics*, 1:154-88, 2011.

Mu et al., *Cell Biol.*, 157(3):493-507, 2002.

10

20

30

40

50

- Munger et al., *Cell.*, 96(3):319-328, 1999.  
 Munger et al., *Mol. Biol. Cell*, 9:2627-2638, 1998.  
 Nishimura, *Am. J. Pathol.*, 175(4):1362-1370, 2009.  
 Perdih, *Curr. Med. Chem.*, 17(22):2371-2392, 2010.  
 Popov et al., *J. Hepatol.*, 48(3):453-464, 2008.  
 Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008  
 Scotton et al., *J. Clin. Invest.*, 119(9):2550-2563, 2009.  
 Suehiro et al., *J. Biochem.*, 128(4):705-710, 2000.  
 Sun, et al., *Am. J. Therapeutics*, 2014.  
 Wipff et al., *J. Cell Biol.*, 179(6):1311-1323, 2007.  
 Yang et al., *Development*, 119(4):1093-1105, 1993.  
 Yoshimura, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 350:127-147, 2011.  
 Zahn et al., *Arch. Ophthalmol.*, 127(10):1329-1335, 2009.  
 Zahn et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 51(2):1028-1035, 2010

10

【図1】

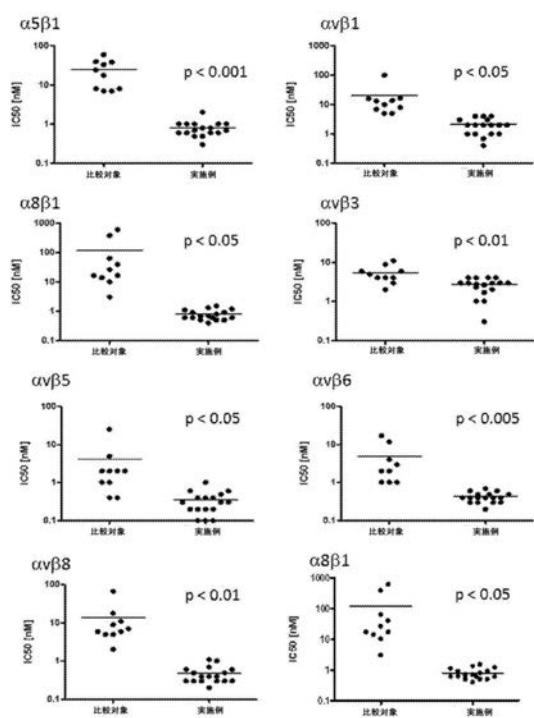


FIG. 1

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2016/069511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D239/16 C07D239/14 C07D239/02 C07D401/12 C07D233/28  
A61K31/44

## ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/020505 A1 (ROGERS THOMAS [US] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27) [0003]-[0004]; [0080]-[0092]; [0121]-[0134]; [0135]-[0146]; [0349]; [0357]-[0358]; [0971]-[0972]; claims -----	1-74
X	WO 2014/015054 A1 (UNIV SAINT LOUIS [US]) 23 January 2014 (2014-01-23) page 8, compound (11) and page 10, lines 1 to 3; page 14, lines 3-6; pages 14-26, compounds; pages 83-141, Table A; pages 201-304, Examples 1-26; pages 305-309, Example 3 and page 310, Table 2, "Biological Assay Results"; claims, e.g. claim 3 ----- -/-	1-74

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 March 2017

22/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sen, Alina

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/069511

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/051715 A1 (RUMINSKI PETER [US] ET AL) 20 February 2014 (2014-02-20) [0011]-[0012]; pages 10-11, Scheme IV and Scheme V; page 11, Scheme VI; [0069], Biological Activity; Examples 1 and 2; page 23, Table 2; claims -----	1-74
Y	US 6 013 651 A (ROGERS THOMAS E [US] ET AL) 11 January 2000 (2000-01-11) column 2, lines 54-67; column 46, line 65 - column 54, line 63; column 57, lines 41-61, Table; claims -----	1-74
Y	NAGARAJAN ET AL: "R-Isomers of Arg-Gly-Asp (RGD) mimics as potent alphavbeta3 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 11, 26 April 2007 (2007-04-26), pages 3783-3800, XP022047564, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2007.03.034 page 3784, compounds 1a-1d; page 3787, Scheme 5; page 3789, Scheme 9; page 3790, Table 2, IC50 values as well as compounds 129-133 -----	1-74

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2016/069511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 2005020505	A1 27-01-2005	AU 2003299600	A1	29-07-2004	
		BR 0317487	A	29-11-2005	
		CA 2510050	A1	22-07-2004	
		EP 1572210	A1	14-09-2005	
		JP 2006514050	A	27-04-2006	
		MX PA05006732	A	08-09-2005	
		US 2005020505	A1	27-01-2005	
		WO 2004060376	A1	22-07-2004	
<hr/>					
WO 2014015054	A1 23-01-2014	AU 2013292580	A1	29-01-2015	
		CA 2878469	A1	23-01-2014	
		CN 104640857	A	20-05-2015	
		EP 2875021	A1	27-05-2015	
		HK 1209749	A1	08-04-2016	
		JP 2015524412	A	24-08-2015	
		KR 20150038185	A	08-04-2015	
		US 2014038910	A1	06-02-2014	
		WO 2014015054	A1	23-01-2014	
<hr/>					
US 2014051715	A1 20-02-2014	NONE			
<hr/>					
US 6013651	A 11-01-2000	NONE			
<hr/>					

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(72) 発明者 ルミンスキ , ピーター ジー .

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 0 4 0 , ワイルドウッド , ブラックウルフ ラン コート  
3 3

(72) 発明者 グリッグス , デイビッド ダブリュー .

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 0 2 1 , ボールワイン , オーク ボロー ドライブ 1 2 3  
7

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 DD12 EE01

4C086	AA01	AA02	AA03	BC42	GA07	GA08	MA01	MA04	MA13	MA23
MA35	MA37	MA52	MA56	MA58	MA63	MA65	MA66	NA05	NA14	
ZA02	ZA33	ZA36	ZA51	ZA66	ZA67	ZA75	ZA81	ZA89	ZA91	
ZA96	ZA97	ZB07	ZB15	ZB26	ZB27	ZB31	ZB35	ZC21	ZC35	
ZC41										

【要約の続き】

