

(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2019-523770  
(P2019-523770A)

(43) 公表日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 403/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/04 C S P	4 C O 6 3
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 1 7 Z	4 C O 6 5
<b>A61K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-564963 (P2018-564963)  
 (86) (22) 出願日 平成29年6月9日(2017.6.9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月4日(2019.2.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/064107  
 (87) 国際公開番号 W02017/216054  
 (87) 国際公開日 平成29年12月21日(2017.12.21)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2016/085471  
 (32) 優先日 平成28年6月12日(2016.6.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

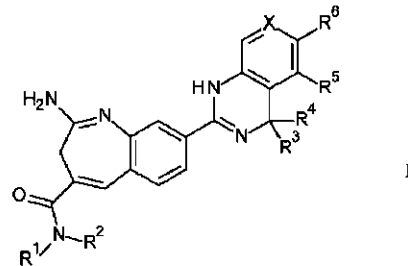
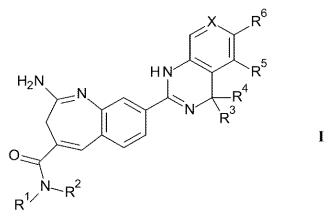
(71) 出願人 306021192  
 エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アクチエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハー-4070バーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラ-セ124番  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人  
 (72) 発明者 デイ, ファビアン  
 スイス国 4070 バーゼル, グレ  
 ンツァッハーシュトラ-セ 124, シ-  
 /オー エフ ホフマン-ラ ロシュ ア  
 クチエンゲゼルシャフト

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジヒドロピリミジニルベンズアゼピンジカルボキサミド化合物

(57) 【要約】

本発明は式



[ 式中、X及びR<sup>1</sup>~R<sup>6</sup>は、本明細書及び本特許請求

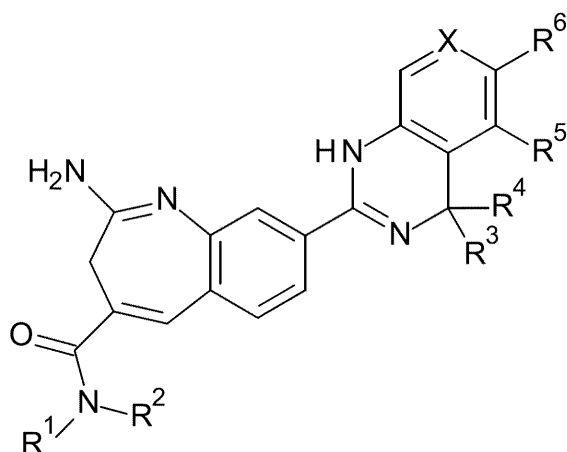
の範囲に定義したとおりである ] の新規ベンズアゼピン  
 カルボキサミド化合物、並びに薬学的に許容されるそれ  
 らの塩に関する。これらの化合物はTLR8アゴニスト  
 であり、したがって、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血  
 症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、  
 免疫不全及び感染症などの治療のための医薬として有用  
 でありうる。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式



I

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>3-7</sub>-アルキルであり；R<sup>2</sup>は、C<sub>3-7</sub>-アルキル又はC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-7</sub>-アルキルであり

；

R<sup>3</sup>は、水素又はC<sub>1-7</sub>-アルキルであり；R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1-7</sub>-アルキルであり；R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から  
選択され；R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から  
選択され；XはN又はC<sup>R7</sup>であって、R<sup>7</sup>は水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-  
アルコキシからなる群から選択される ]

のベンズアゼピンカルボキサミド化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup>がn-プロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>2</sup>がn-プロピル、イソブチル及びシクロプロピルメチルから選択される、請求項 1  
又は 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がn-プロピルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>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】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がメチルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

XがC<sup>R7</sup>であり、R<sup>7</sup>が水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコ  
キシからなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>7</sup>が水素又はハロゲンである、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

XがNである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>5</sup>が、水素、ハロゲン及びC<sub>1-7</sub>-アルキルからなる群から選択される、請求項 1  
から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

40

50

## 【請求項 1 1】

R<sup>6</sup>が、水素、ハロゲン及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択される、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

2 - アミノ - 8 - ( 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 1 , 4 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - N - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ( 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N - プロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N - イソブチル - N - プロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 5 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 H - キナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 6 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 5 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、

2 - アミノ - 8 - ( 5 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド、及び

2 - アミノ - 8 - ( 6 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

## 【請求項 1 3】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 I の化合物。

## 【請求項 1 4】

T L R アゴニストで媒介されうる疾患の治療のための医薬としての使用のための、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 I の化合物。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 I の化合物と薬学的に許容される担体及び / 又はアジュバントとを含む医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

T L R アゴニストで媒介されうる疾患の治療、具体的にがん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症からなる群から選択される疾患の治療のための医薬の調製のための、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の使用。

## 【請求項 1 7】

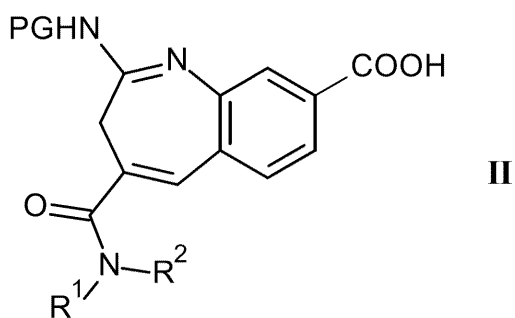
a ) 式 I I の化合物

10

20

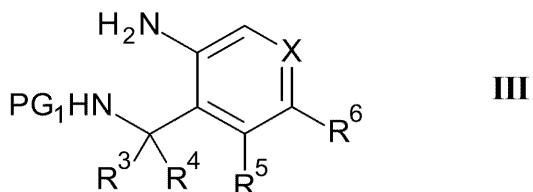
30

40



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、請求項 1 に定義したとおりであり、PG は保護基である ]  
を、式 III の化合物

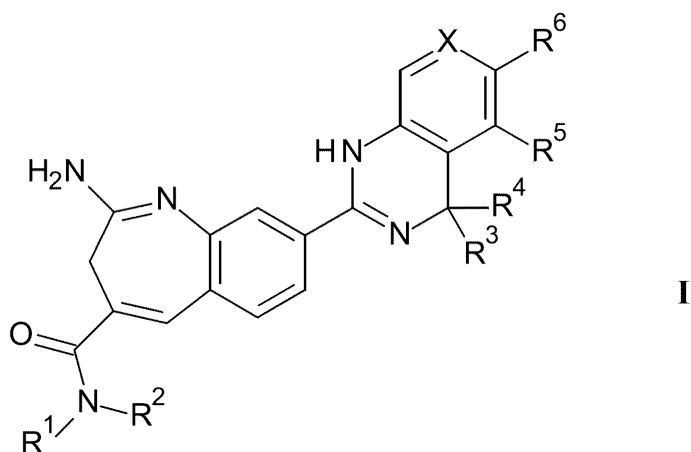
10



[ 式中、X 並びに  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、請求項 1 に定義したとおりであり、PG<sub>1</sub> は保護基である ]

と、カップリング剤の存在下に塩基性条件でカップリングさせて、保護基 PG 及び PG<sub>1</sub> を酸性条件で除去し、式 I の化合物

20



[ 式中、X 及び  $R^1 \sim R^6$  は、請求項 1 に定義したとおりである ]

を得る方法を含み、必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容される塩に変換する、請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

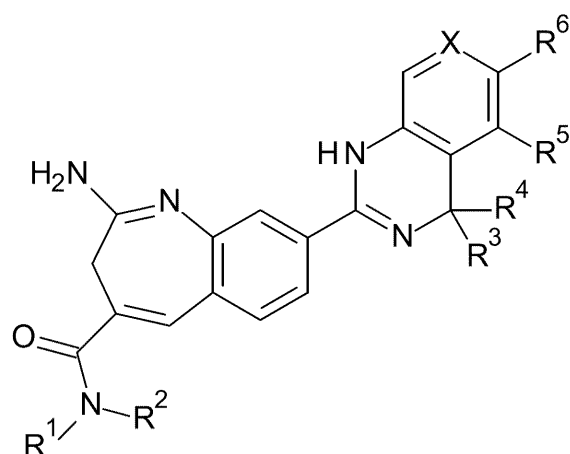
【0001】

本発明は医薬活性を有する新規のジヒドロピリミジニルベンズアゼピンカルボキサミド化合物、それらの製造、それらを含む医薬組成物及び医薬としてのそれらの潜在的な使用に関する。

40

【0002】

具体的には、本発明は式



I

[ 式中、X 及び  $R^1 \sim R^6$  は、以下に説明するとおりである ] の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩に関する。

## 【 0003 】

本化合物は TLR アゴニストである。より詳細には、本化合物は TLR 8 アゴニストであり、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全及び感染症の治療及び予防（例えば、ワクチン接種）に有用でありうる。

## 【 0004 】

Toll 様受容体 (TLR) は、樹状細胞、マクロファージ、単球、T細胞、B細胞、NK細胞、及びマスト細胞のような免疫系の細胞上だけでなく、内皮細胞、上皮細胞、さらに腫瘍細胞などの様々な非免疫細胞上にも発現する膜貫通受容体のファミリーである (Kawai et al., *Immunity*, 2011, 34, 637-650, Kawai et al., *Nat. Immunol.*, 2010, 11

, 373-384)。細菌及び真菌成分を認識する TLR は、細胞表面に発現し (すなわち TLR 1、2、4、5 及び 6)、一方、TLR 3、7、8 及び 9 のようなウイルス又は微生物の核酸を認識する他のものは、エンドリソソーム / ファゴソーム区画に局在し (Hennessy et al. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2010, 9, 293-307)、主に骨髄系統の細胞により発現

されることが見出されている。TLR ライゲーションは、特異的活性化配列並びに特異的 TLR 及び細胞型に対する応答を有する、NF- $\kappa$ B 及び IRF 依存性経路の活性化につ

ながる。TLR 7 は、全ての樹状細胞のサブタイプに (DC 及びここでは pDC、形質細胞様 DC において高く) 主に発現され、IFN の刺激時に B 細胞内に誘導されうる (Bekeredjian-Ding et al. *J. Immunology* 2005, 174:4043-4050) 一方で、TLR 8 発現は、むしろ単球、マクロファージ及び骨髄 DC に限定される。MyD88 を介した TLR 8 シグナル伝達は、細菌性の一本鎖 RNA、小分子アゴニスト及び最近発見されたマイクロ RNA (Chen et al. *RNA* 2013, 19:737-739) により活性化されうる。TLR 8 の活性化は、様々な炎症誘発性サイトカイン、例えば IL-6、IL-12 及び TNF- $\alpha$  などの産生、並びに共刺激分子、例えば CD80、CD86 及びケモカイン受容体などの発現の増強をもたらす (Cros et al. *Immunity* 2010, 33:375-386)。加えて、TLR 8 活性化は、初代ヒト単球内に I 型インターフェロン (IFN $\alpha$ ) を誘導しうる (Pang et al. *BM C Immunology* 2011, 12:55)。

## 【 0005 】

TLR 7 及び TLR 8 受容体両方の小分子アゴニスト、並びにワクチンアジュバント又はコンジュゲートとしての使用のために修飾されたアナログが、多くの特許 (すなわち国際公開第 1992015582 号、国際公開第 2007024612 号、国際公開第 2009111337 号、国際公開第 2010093436 号、国際公開第 2011017611 号、国際公開第 2011068233 号、国際公開第 2011139348 号、国際公開第 2012066336 号、国際公開第 2012167081 号、国際公開第 2013033345 号、国際公開第 2013166110 号及び米国特許出願公開第 2013202629 号) において同定されている。主に TLR 7 アゴニストについて臨床経験が

20

30

40

50

得られているが、高度に特異的な TLR8 アゴニストの使用に焦点を当てた臨床研究はほとんどない。これまで、FDA (米国食品医薬品局) が承認した唯一の小分子薬は、性器疣贅、表在型基底細胞癌及び日光角化症の治療用外用剤としての TLR7 アゴニストのイミキモド (ALDARA (商標)) である。しかしながら、レシキモドのような初期の TLR7 アゴニストの全身適用が、治療レベルでの全般的なケモカインの刺激時に観察される許容不能な心毒性のため断念されている (Hollack, Drug Discovery Today, 2013, 1-4)。TLR8 アゴニストについての知識はあまり進歩しておらず、ほとんどがレシキモドのような初期の混合 TLR7 / 8 アゴニストを用いたデータに限られている。しかしながら、レシキモドアゴニストについて、TLR7 の刺激能は TLR8 の活性化と比較して優れており、そのためレシキモドの効果の大部分は、TLR7 活性の効果に占めている。より最近では、VTX-2337 のような TLR8 に特異的な化合物が VentriX Pharmaceuticals によって記載されており (すなわち国際公開第 2007024612 号)、同時に TLR7 の活性化なしに TLR8 の特異的役割を分析することを初めて可能にした。現在、小分子 TLR8 アゴニスト、特に改善された効力又は選択性を有するものに対する必要性が依然として存在する。

10

20

30

## 【0006】

本発明は、がん、好ましくは固形腫瘍及びリンパ腫の治療における使用のため、及び特定の皮膚状態又は疾患、例えばアトピー性皮膚炎などの治療、感染症、好ましくはウイルス性疾患の治療を含むその他の使用のため、並びにがん療法における使用のために製剤化されたワクチン中のアジュバントとしての使用、又は自己免疫疾患の治療における連続刺激による受容体の脱感作による使用のための、このタイプの既知の TLR8 アゴニストを上回る、改善された細胞効力を有するベンズアゼピン化合物を対象とする。

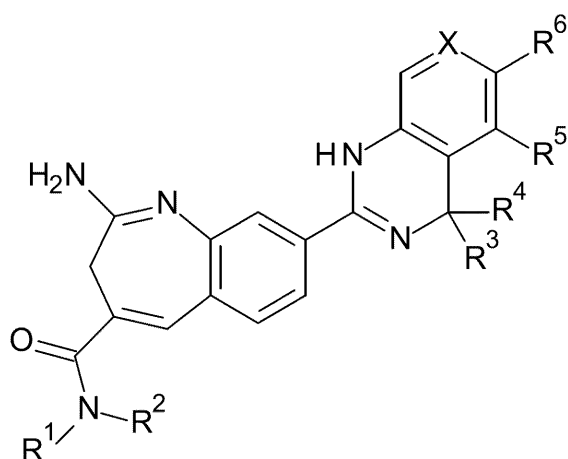
## 【0007】

本新規化合物は、VTX-2337 などの既知の TLR8 アゴニストと比較して、TLR8 での改善された細胞効力によって特徴付けられる。加えて、これらの化合物は、TLR8 に対して高度に特異的であり、TLR7 に対しては低い活性しか有しないか、又は全く活性を有しない。より制限された TLR8 の発現パターンのために、全身に投与されたときに副作用の低減をもたらすことが期待され、したがって、化合物は複合 TLR7 / 8 アゴニストと比較して、有利な特性を有することが期待される。

## 【発明の概要】

## 【0008】

本発明は式



I

[式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>3-7</sub> - アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>3-7</sub> - アルキル又は C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-7</sub> - アルキルであり

；

R<sup>3</sup> は、水素又は C<sub>1-7</sub> - アルキルであり；

50

R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1-7</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択され；

XはN又はCR<sup>7</sup>であって、R<sup>7</sup>は水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択される]

のベンズアゼピン-4-カルボキサミド化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩に関する。

【0009】

本発明は、式Iの化合物の製造方法にも関する。

10

【0010】

本発明は、上述の式Iの化合物と薬学的に許容される担体及び/又はアジュバントとを含む医薬組成物にも関する。

【0011】

本発明のさらなる態様は、TLRアゴニスト、具体的にTLR8アゴニストによって媒介されうる疾患の治療のための治療活性物質としての式Iの化合物の使用である。したがって、本発明は、例えばがん及び自己免疫疾患又は感染症などのTLRアゴニストによって媒介されうる疾患の治療のための方法にも関する。

20

【課題を解決するための手段】

【0012】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を持つ。さらに、本発明を説明するために使用される様々な用語の意味及び範囲を例示及び定義するために、以下の定義を示す。

【0013】

本出願に使用される命名法は、別途示されない限りIUPACの系統的命名法に基づく。

【0014】

用語「本発明の化合物」は、式Iの化合物及びその溶媒和物又は塩（例えば、薬学的に許容される塩）を指す。

30

【0015】

用語「置換基」は、親分子上の水素原子を置き換える1個の原子又は原子団を意味する。

【0016】

用語「低級アルキル」又は「C<sub>1-7</sub>-アルキル」は、単独で又は組合せで、1~7個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の置換されていてもよいアルキル基、具体的に1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基、より具体的に1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分岐C<sub>1-7</sub>アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル及び異性体ヘプチルである。メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルが特に好ましい。

40

【0017】

用語「C<sub>3-7</sub>-アルキル」は、同様に、上で定義したように、3~7個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。n-プロピルが特に好ましい。

【0018】

用語「C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-7</sub>-アルキル」は、上で定義したように、低級アルキル基であって、低級アルキル基の少なくとも1つの水素原子はシクロアルキル基によって置き換えられているものを指す。具体的に対象となるシクロアルキルアルキル基

50

にはシクロプロピルメチルがある。

【0019】

用語「シクロアルキル」又は「 $C_{3-7}$ -シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を含有する飽和炭素環基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、より具体的にシクロプロピルを示す。

【0020】

用語「 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-7}$ -アルキル」は、上で定義したように、低級アルキル基であって、低級アルキル基の少なくとも1つの水素原子はシクロアルキル基によって置き換えられているものを指す。具体的に対象となる低級シクロアルキルアルキル基にはシクロプロピルメチルがある。

10

【0021】

用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを指し、フルオロ、クロロ及びプロモを具体的に対象とする。より具体的には、ハロゲンはフルオロ又はクロロを指す。

【0022】

用語「低級アルコキシ」又は「 $C_{1-7}$ -アルコキシ」は、 $R'$ が低級アルキルである基 $R'-O-$ を指し、用語「低級アルキル」は、前述の意味を有する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び*tert*-ブトキシ、具体的にメトキシである。

20

【0023】

用語「薬学的に許容される」は、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではなく、獣医用途及びヒトの医薬用途にとって許容される医薬組成物を調製するのに有用である材料の属性を表す。

【0024】

式Iの化合物は、薬学的に許容される塩を形成しうる。用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的効果と、遊離塩基又は遊離酸の特性とを保持する塩であって、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではないものを指す。薬学的に許容される塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。塩は例えば、生理学的に適合する鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、亜硫酸又はリン酸など；又は有機酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、コハク酸又はサリチル酸などと式Iの化合物との酸付加塩である。加えて、薬学的に許容される塩は、遊離酸に対する無機塩基又は有機塩基の付加により調製されうる。無機塩基に由来する塩には、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅、マンガン及びアルミニウム塩などが含まれる。有機塩基に由来する塩は、限定されないが、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、ピペラジン、 $N$ -エチルピペリジン、ピペリジン及びポリアミン樹脂などが含まれる。式Iの化合物は、双性イオンの形態でも存在しうる。具体的に対象とされる式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩又は第三級アミンを有する塩である。

30

40

【0025】

式IIの化合物は、溶媒和、例えば水和もされうる。溶媒和は、製造方法の中でもたらされうるか、又は、例えば式Iの初期無水化合物の吸湿性の結果として起こりうる（水和）。用語「薬学的に許容される塩」は、生理的に許容される溶媒和物も含む。

【0026】

用語「アゴニスト」は、例えばGoodman及びGilman著「The Pharmacologi

50



cal Basis of Therapeutics, 7th ed.」(Macmillan Publ. Company, Canada, 1985)の

35頁に定義されている別の化合物又は受容体部位の活性を増強させる化合物を意味する。「完全アゴニスト」は完全応答をもたらすが、「部分アゴニスト」は、受容体集団全体を占めるときでさえ完全より少ない活性化をもたらす。「逆アゴニスト」はアゴニストの効果とは反対の効果をもたらすが、同じ受容体結合部位に結合する。

【0027】

用語「半数効果濃度」(EC<sub>50</sub>)は、特定の*in vivo*効果の最大値の50%を得るために必要な特定の化合物の血漿濃度を意味する。

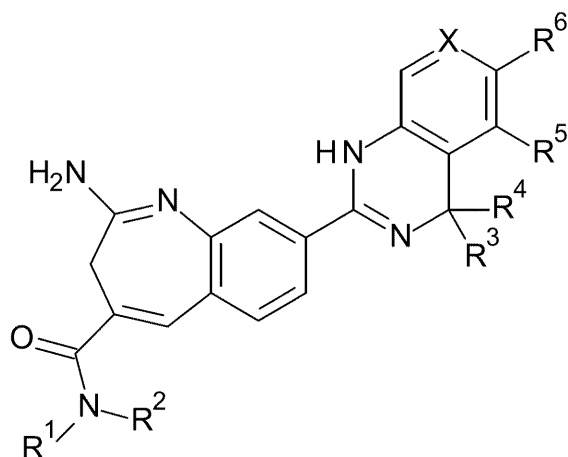
【0028】

用語「治療的有効量」は、対象に投与されたとき、本明細書に記載の(i)特定の疾患、状態又は障害を治療又は予防する、(ii)特定の疾患、状態又は障害の1以上の症候を軽減、改善又は排除する、又は(iii)特定の疾患、状態又は障害の1以上の症状の発症を予防する又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。治療的有効量は、化合物、治療される疾患状態、重症度又は治療される疾患、対象の年齢及び相対的健康度、投与の経路及び形態、担当する医師又は獣医師の判断、並びに他の要因に応じて変化するであろう。

10

【0029】

詳細には、本発明は、



I

[式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>3-7</sub>-アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>3-7</sub>-アルキル又はC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-7</sub>-アルキルであり

；

R<sup>3</sup>は、水素又はC<sub>1-7</sub>-アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1-7</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択され；

40

XはN又はC R<sup>7</sup>であって、R<sup>7</sup>は水素、ハロゲン、C<sub>1-7</sub>-アルキル及びC<sub>1-7</sub>-アルコキシからなる群から選択される]

の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩に関する。

【0030】

特定の態様において、本発明は、R<sup>1</sup>がn-プロピルである式Iの化合物に関する。

【0031】

別の態様において、R<sup>2</sup>がn-プロピル、イソブチル及びシクロプロピルメチルからなる群から選択される式Iの化合物が提供される。具体的には、本発明は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がn-プロピルである式Iの化合物に関する。

50

## 【0032】

さらなる態様において、本発明は、 $R^3$ が、水素又は $C_{1-7}$ -アルキル、具体的に水素又はメチルである、本明細書で先に定義した式Iの化合物に関する。別の態様において、本発明は、 $R^4$ が、水素又は $C_{1-7}$ -アルキル、具体的に水素又はメチルである、本明細書で先に定義した式Iの化合物に関する。より具体的には、 $R^3$ 及び $R^4$ の両方は水素である。別の特定の態様において、 $R^3$ 及び $R^4$ の両方はメチルである。

## 【0033】

さらなる態様において、Xが $CR^7$ であり、 $R^7$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-7}$ -アルキル及び $C_{1-7}$ -アルコキシからなる群から選択される、式Iの化合物が提供される。より具体的には、 $R^7$ は水素又はハロゲンである。具体的には、ハロゲンはクロロである。

10

## 【0034】

別の態様において、XがNである、式Iの化合物が提供される。

## 【0035】

さらなる態様において、本発明は、 $R^5$ が、水素、ハロゲン及び $C_{1-7}$ -アルキルからなる群から選択される、式Iの化合物に関する。より具体的には、 $R^5$ は水素、クロロ、フルオロ又はメチルである。

## 【0036】

別の態様において、 $R^6$ が水素、ハロゲン及び $C_{1-7}$ -アルコキシからなる群から選択される、式Iの化合物が提供される。具体的には、 $R^6$ は水素、クロロ又はメトキシである。

20

## 【0037】

本発明の特定の化合物は以下のとおりである：

2-アミノ-8-(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-8-(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N-プロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N-イソブチル-N-プロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

30

2-アミノ-8-(5-クロロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(7-クロロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(4,4-ジメチル-1H-キナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(6-クロロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

2-アミノ-8-(5-メチル-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、

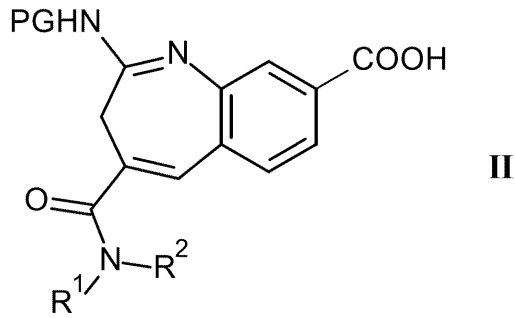
40

2-アミノ-8-(5-フルオロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド、及び

2-アミノ-8-(6-メトキシ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド。

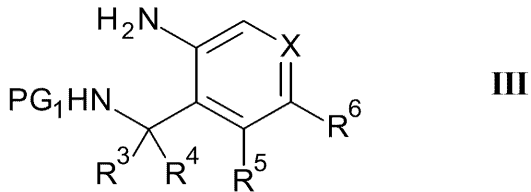
## 【0038】

本発明のさらなる態様は上で定義した式Iの化合物の製造方法であって、その方法は、  
a) 式IIの化合物



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、請求項 1 に定義したとおりであり、PG は保護基である ]  
を、式 III の化合物

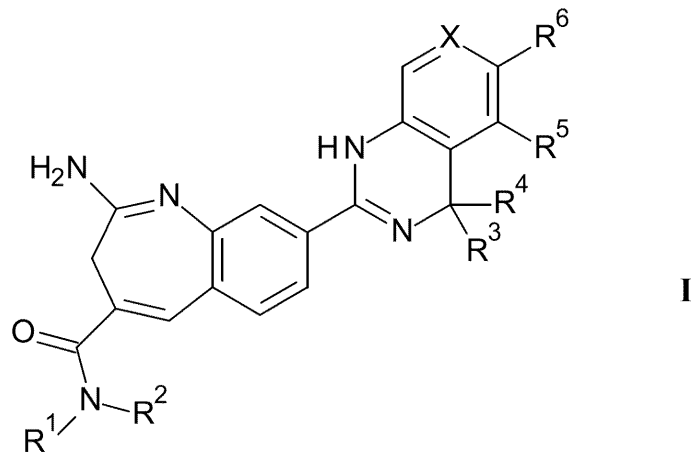
10



[ 式中、X 並びに  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、請求項 1 に定義したとおりであり、PG<sub>1</sub> は保護基である ]

と、カップリング剤の存在下に塩基性条件でカップリングさせて、保護基 PG 及び PG<sub>1</sub> を酸性条件で除去し、式 I の化合物

20



[ 式中、X 及び  $R^1 \sim R^6$  は、請求項 1 に定義したとおりである ]

を得る方法を含み、必要に応じて、得られた化合物を薬学的に許容される塩に変換する。

【0039】

*in vivo* で親化合物に戻るように変換できる誘導体を提供するために、本発明の一般式 I の化合物は官能基において誘導体化されうることを理解されたい。*in vivo* で一般式 I の親化合物をもたらすことができる、生理学的に許容され、代謝的に不安定な誘導体も本発明の範囲内である。

40

【0040】

具体的には、適切な保護基 PG は、Boc (tert-ブトキシカルボニル)、ベンジル (Bz) 及びベンジロキシカルボニル (Cbz) から選択されるアミノ保護基である。具体的には、保護基は Boc である。

【0041】

「酸性条件下で保護基 PG を除去すること」とは、保護された化合物を、適切な溶媒中において酸で処理することを意味し、例えばジクロロメタン (DCM) などの溶媒中でトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いることができる。

【0042】

50

式 I I の化合物と式 I I I のアミンの反応のための適切な「カップリング剤」は、N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、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 (EDCI)、1 - [ビス(ジメチルアミノ) - メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU)、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール (HOBT)、O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスファート (HBTU) 又は O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU) からなる群から選択される。具体的には、カップリング剤は TBTU である。適切な塩基は、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン及び具体的に、ジイソプロピルエチルアミンを含む。

10

**【0043】**

「塩基性条件で」とは、塩基、具体的にトリエチルアミン、N - メチルモルホリン及び具体的に、ジイソプロピルエチルアミンから選択される塩基の存在を意味する。典型的には、反応は、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、室温で行われる。

**【0044】**

本発明はさらに、上に定義された方法により得られる、上に定義された式 I の化合物に関する。

**【0045】**

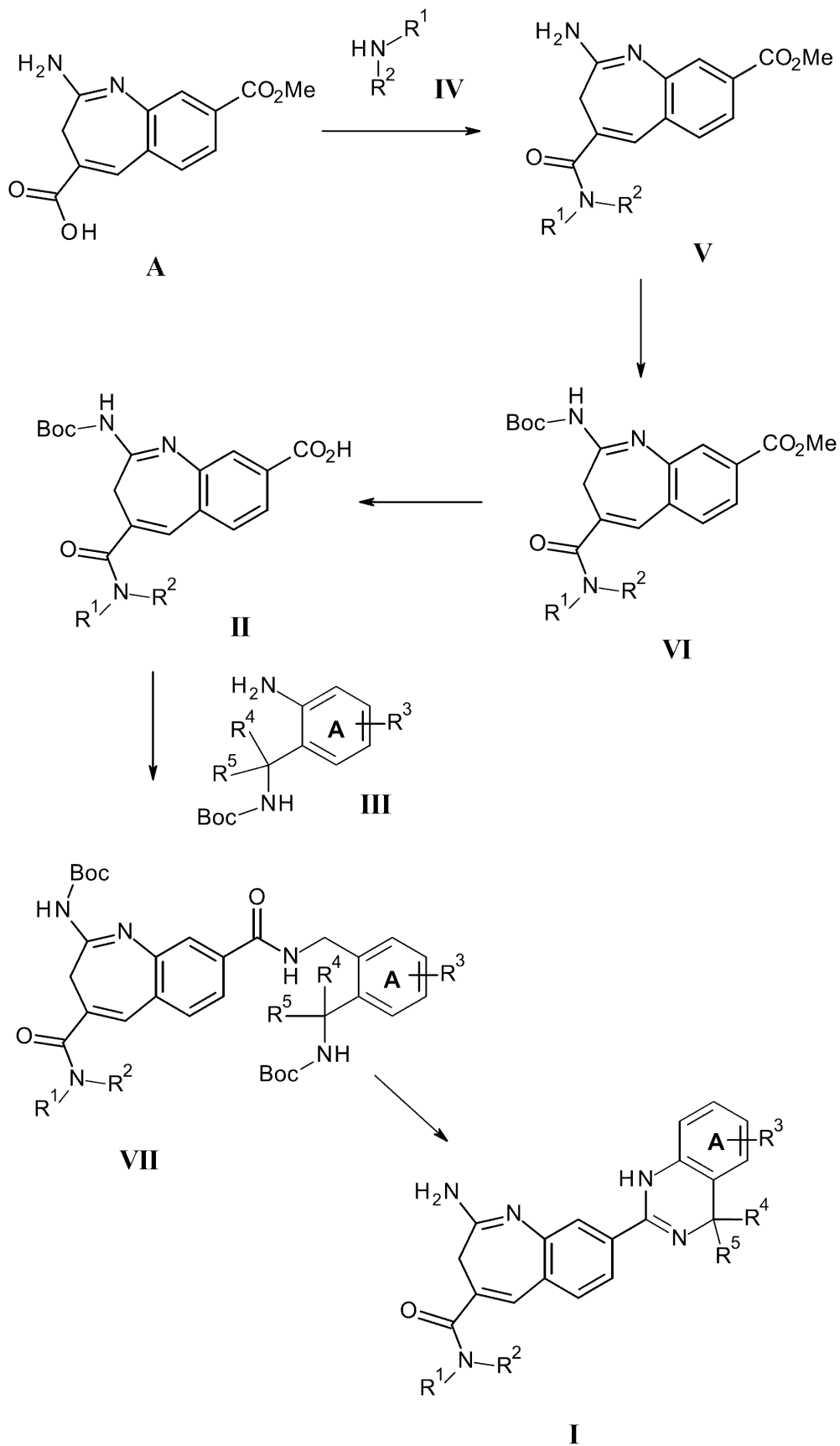
本発明の化合物は、一般的な方法によって調製されうる。これら化合物及びその出発物質を合成するための適切な方法は、以下のスキーム及び実施例において提供される。全ての置換基、具体的に、 $R^1 \sim R^4$  は、別途示されない限り、上に定義されたとおりである。さらに、別途明示的に記載されない限り、全ての反応、反応条件、略語及び記号は、有機化学の当業者によく知られている意味を有する。

20

**【0046】**

式 I の化合物を調製するための一般的な合成経路を以下のスキーム 1 に示す。A はアリール環またはヘテロアリール環を表す。

スキーム 1



【 0 0 4 7 】

式Iの化合物は、スキーム1に従って調製されうる。カルボン酸Aと選択されたアミンIVのカップリング反応は式Vのアミドを与え、その後Bocなどのアミノ保護基で保護

され、式 V I の化合物を得る。式 V I の化合物の加水分解は式 I I のカルボン酸をもたらす。式 I I のカルボン酸はその後選択されたアリール又はヘテロアリールアミン I I I とカップリングされ、式 V I I のアミドを得る。最後に、式 I の化合物はアミノ保護基（例えば B o c ）の脱保護及び *i n s i t u* の式 V I I のアミドの環化により得られる。いくつかの場合において、式 V I I の化合物は、最後の脱保護工程でまた除去されるであろう、B o c 又は T B S のような、アミン I V 又はアミン I I I に由来する追加の酸に不安定な保護基を含有してもよい。

【 0 0 4 8 】

式 A のカルボン酸と選択されたアミン I V をカップリングさせるために、D I P E A のような塩基の存在下、D C M のような溶媒中、常温又は高温において、H B T U のようなカップリング試薬が用いられ、式 V の化合物を与える。

10

【 0 0 4 9 】

その後、式 V の化合物はアミノ保護基、具体的に B o c で保護され、式 V I の化合物を提供する。

【 0 0 5 0 】

式 V I の化合物は、適切な溶媒、例えば T H F / M e O H / H<sub>2</sub>O のような混合溶媒中、常温又は高温において、塩基、具体的に L i O H により加水分解され、式 I I のカルボン酸を得る。

【 0 0 5 1 】

式 I I のカルボン酸は、その後適切なカップリング試薬、具体的に H A T U の支援下、D C M のような溶媒中、D I P E A のような塩基の存在下、常温又は高温において、選択された式 I I I のアリール又はヘテロアリールアミンと反応し、式 V I I の化合物をもたらす。

20

【 0 0 5 2 】

最後に、式 I の化合物は、式 V I I の化合物をジクロロメタン中 T F A で処理（B o c 脱保護及び *i n s i t u* 環化）し、分取 H P L C によるその後の精製によって得られる。

【 0 0 5 3 】

出発材料の 1 つが、1 以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である 1 以上の官能基を含有する場合、当該技術分野において周知の方法を適用して、適切な保護基（P G）（例えば T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition に記載されているような保護基）を重要な工程の前に導入することができる。このような保護基は、合成の後半の段階において、当該技術分野で既知の標準的な方法を用いて除去することができる。アミジンでの B o c 保護基以外に、式 V I I の化合物は B o c 又は T B S のような、この工程でまた除去されるであろう、アミン I I に由来する追加の酸に不安定な保護基も含有する。

30

【 0 0 5 4 】

式の 1 以上の化合物がキラル中心を含有する場合、式 I の化合物は、ジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは当該技術分野で周知の方法、例えば（キラル）H P L C 又は結晶化により分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化によりジアステレオマー塩を介してその鏡像体に分離することができるか、又はキラルな吸着剤又はキラルな溶出剤を用いた特定のクロマトグラフ法による鏡像体の分離により分離することができる。

40

【 0 0 5 5 】

本明細書中で上述のように、本発明の式 I の化合物は、T L R アゴニストによって媒介される疾患の治療のため、具体的に T L R 8 アゴニストによって媒介される疾患の治療のための医薬として使用されうる。

【 0 0 5 6 】

本発明において定義される化合物は、*i n v i t r o* での細胞アッセイにおける T L R 8 受容体のアゴニストである。したがって、本発明の化合物は、T L R 8 アゴニストを

50

介した免疫系の活性化から恩恵を受けうる疾患又は医学的状態の治療において、潜在的に有用な薬剤であることが期待される。それらは、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症などの疾患の治療又は予防において有用である。

【 0 0 5 7 】

さらに詳細には、本発明の式 I の化合物は、腫瘍学において有用であり、すなわち膀胱がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、肝臓がん、膵臓がん、腸及び結腸がん、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、皮膚及び脳の腫瘍、並びに骨髄を冒す悪性腫瘍（例えば白血病）及びリンパ増殖系を冒す悪性腫瘍（例えばホジキン及び非ホジキンリンパ腫）を含む一般的ながんの治療に使用することができ、これには転移性がん及び腫瘍再発、並びに腫瘍随伴症候群の予防（例えばワクチン接種）及び治療が含まれる。

10

【 0 0 5 8 】

本発明の式 I の化合物は、自己免疫疾患の治療にも有用である。「自己免疫疾患」は、個体自身の組織若しくは臓器から生じてこれらに向けられた疾患若しくは障害、又はその共分離若しくは顕在化、又はそれから生じる状態である。「自己免疫疾患」は、臓器特異的な疾患（すなわち免疫応答が内分泌系、造血系、皮膚、心肺系、胃腸及び肝臓系、腎臓系、甲状腺、耳、神経筋系、中枢神経系などの臓器系に特異的に向けられているもの）又は多くの臓器系を冒す全身性疾患（例えば全身性紅斑性狼瘡（SLE）、関節リウマチ、多発筋炎など）でありうる。特定の態様では、自己免疫疾患は、皮膚、筋組織及び/又は結合組織に関連付けられる。

20

【 0 0 5 9 】

特定の自己免疫疾患には、自己免疫性リウマチ疾患（例えば関節リウマチ、シェーグレン症候群、強皮症、SLE及びループス腎炎などの狼瘡、多発性筋炎/皮膚筋炎、低温型グロブリン血症、抗リン脂質抗体症候群及び乾癬性関節炎）、自己免疫性胃腸及び肝臓障害（例えば炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病、自己免疫性胃炎及び悪性貧血、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、及びセリアック病）、脈管炎（例えば、チャージシュトラウス症候群を含むANCA陰性脈管炎及びANCA関連脈管炎、ウェグナー肉芽腫症、及び顕微鏡的多発性血管炎）、自己免疫性神経障害（例えば多発性硬化症、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、重症筋無力症、視神経脊髄炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、及び自己免疫性多発ニューロパチー）、腎性障害（例えば糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、及びベルガー病）、自己免疫性皮膚疾患（例えば乾癬、蕁麻疹（urticaria、hives）、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、及び皮膚エリテマトーデス）、血液障害（例えば血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、輸血後紫斑病、及び自己免疫性溶血性貧血）、アテローム性動脈硬化症、ブドウ膜炎、自己免疫性聴覚障害（例えば内耳疾患及び聴覚損失）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植及び自己免疫性内分泌疾患（例えば、インスリン依存性糖尿病（IDDM）などの糖尿病関連自己免疫疾患、アジソン病及び自己免疫性甲状腺疾患（例えばグレース病及び甲状腺炎））、アレルギー症状及び応答、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、肥満細胞症などのまれなアレルギー性疾患、アレルギー反応、アレルギー性又はアトピー性湿疹を含む湿疹、気管支喘息及び自己免疫性喘息などの喘息、骨髄細胞及びT細胞の浸潤を伴う状態、並びに慢性炎症応答が含まれる。

30

40

【 0 0 6 0 】

本発明の式 I の化合物は、感染症の治療にも有用である。したがって、この化合物は、ウイルス性疾患、具体的にパピローマウイルス、例えばヒトパピローマウイルス（HPV）及び性器疣贅、一般的疣贅及び足底疣贅を引き起こすもの、単純ヘルペスウイルス（HSV）、伝染性軟属腫、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、デングウイルス、痘瘡ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス（例えばSARS）、インフルエンザ、おたふくかぜ、及

50

びパラインフルエンザからなる群より選択されるウイルスの感染により引き起こされる疾患の治療において有用でありうる。

【0061】

この化合物は、細菌性疾患、具体的にマイコバクテリウム属（例えば結核菌、マイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・レプレ）からなる群より選択される細菌の感染により引き起こされる疾患の治療においても有用でありうる。本発明の式Iの化合物はさらに、他の感染症、例えばクラミジア、真菌性疾患（具体的にカンジダ症、アスペルギルス症及びクリプトコックス髄膜炎からなる群より選択される真菌性疾患）、及び寄生虫病（例えばニューモシスチス・カリニ、肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染症及びリーシュマニア症）の治療において

10

【0062】

したがって、「TLR8アゴニストによって媒介される疾患」という表現は、TLR8アゴニストでの免疫系の活性化により治療されうる疾患、例えばがん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症を意味する。具体的には「TLRアゴニストによって媒介される疾患」という表現は、がん、自己免疫疾患、炎症、敗血症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病、免疫不全、及び感染症を意味する。

【0063】

特定の態様では、「TLR8アゴニストにより媒介される」という表現は、膀胱がん、頭頸部がん、肝臓がん、前立腺がん、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、膵臓がん、腸及び結腸がん、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、皮膚及び脳の腫瘍、並びに骨髄を冒す悪性腫瘍（例えば白血病）及びリンパ増殖系を冒す悪性腫瘍（例えばホジキン及び非ホジキンリンパ腫）からなる群より選択されるがんに関し、これには転移性がん及び腫瘍再発、並びに腫瘍随伴症候群の予防（例えばワクチン接種）及び治療が含まれる。

20

【0064】

本発明はまた、上で定義した式Iの化合物と薬学的に許容される担体及び/又はアジュバントとを含む医薬組成物に関する。具体的には、本発明は、TLR8アゴニストにより媒介される疾患の治療に有用な医薬組成物に関する。

30

【0065】

さらに、本発明は、治療的活性物質としての、具体的にTLR8アゴニストにより媒介される疾患の治療のための治療的活性物質としての使用のための、上で定義した式Iの化合物に関する。具体的には、本発明は、がん又は自己免疫疾患、又はウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療における使用のための、式Iの化合物に関する。

【0066】

別の態様では、本発明は、TLR8アゴニストにより媒介される疾患の治療のための方法に関し、この方法は、治療的に活性な量の式Iの化合物をヒト又は動物に投与することを含む。具体的には、本発明は、がん、並びにウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療のための方法に関する。

40

【0067】

本発明はさらに、TLR8アゴニストにより媒介される疾患の治療のための、上で定義した式Iの化合物の使用に関する。

【0068】

加えて、本発明は、TLR8アゴニストにより媒介される疾患の治療のための医薬の調製のための、上で定義した式Iの化合物の使用に関する。具体的には、本発明は、がん又は自己免疫疾患、又はウイルス性疾患、細菌性疾患、真菌性疾患及び寄生虫病からなる群より選択される感染症の治療のための医薬の調製のための、上で定義した式Iの化合物の使用に関する。

50



## 【 0 0 6 9 】

さらなる態様では、式 I の化合物は、がんの治療のレジメンにおいて 1 以上の追加の治療モダリティと組み合わせることができる。

## 【 0 0 7 0 】

併用療法には、本発明の化合物の投与の他に、がんの治療に有効な 1 以上のモダリティの補助的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、化学療法剤、免疫療法、抗血管新生剤、サイトカイン、ホルモン、抗体、ポリヌクレオチド、放射線及び光線力学治療剤が含まれる。特定の態様では、併用療法は、がんの再発の予防、転移の阻害、又はがん若しくは転移の増殖及び/若しくは拡大の阻害のために使用することができる。本明細書において使用される「と組み合わせる」とは、式 I の化合物が、上述のような 1 以上の追加の治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって本発明は、がんの治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物を 1 以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

10

## 【 0 0 7 1 】

式 I の化合物は、自己免疫疾患の治療において、単独で又は 1 以上の追加の治療モダリティと組み合わせ使用することができる。

## 【 0 0 7 2 】

併用療法には、本発明の化合物の投与の他に、自己免疫疾患の予防又は治療において補助となる 1 以上のモダリティの補助的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、化学療法剤、免疫療法、抗血管新生剤、サイトカイン、ホルモン、抗体、ポリヌクレオチド、放射線及び光線力学治療剤が含まれる。本明細書において使用される「と組み合わせる」とは、式 I の化合物が、上述のような 1 以上の追加の治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって本発明は、自己免疫疾患の治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物を 1 以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

20

## 【 0 0 7 3 】

さらなる態様では、式 I の化合物は、感染症の治療において、単独で又は 1 以上の追加の治療モダリティと組み合わせ使用することができる。

## 【 0 0 7 4 】

併用療法には、本発明の化合物の投与の他に、感染症の予防又は治療において補助となる 1 以上のモダリティの補助的な使用が含まれる。このようなモダリティには、限定されないが、抗ウイルス剤、抗生物質、及び抗真菌剤が含まれる。本明細書において使用される「と組み合わせる」とは、式 I の化合物が、上述のような 1 以上の追加の治療モダリティを含む治療レジメンの一部として投与されることを意味する。したがって本発明は、感染症の治療のための方法にも関し、この方法は、治療的に活性な量の式 I の化合物を 1 以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせるヒト又は動物に投与することを含む。

30

## 【 0 0 7 5 】

## 薬理試験

以下の試験を、式 I の化合物の活性を決定するために実施した。

40

## 【 0 0 7 6 】

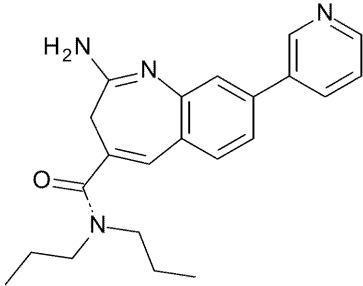
T L R 8 及び T L R 7 の活性試験のために、H E K - B l u e ヒト T L R 8 又は T L R 7 細胞 ( I n v i v o g e n , S a n D i e g o , C A , U S A ) がそれぞれ使用される。これら細胞は、N F - B の活性化をモニタリングすることによりヒト T L R 8 又は T L R 7 の刺激を研究するために設計される。S E A P ( 分泌された胚性アルカリホスファターゼ ) レポーター遺伝子を、5 つの N F - B 及び A P - 1 - 結合部位に融合した I F N - b 最小プロモーターの制御下に配置する。したがって、レポーター発現は、20 時間にわたりヒト T L R 8 又は T L R 7 を刺激すると、N F - B プロモーターにより制御される。細胞培養上清の S E A P レポーターの活性を、640 nm の波長で Q u a n t i B l u e キット ( I n v i v o g e n , S a n D i e g o , C a , U S A ) ( アル

50

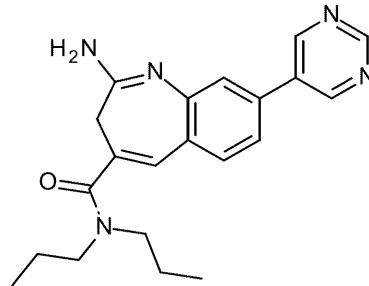
カリホスファターゼの存在下で紫/青に変わる検出媒体)を用いて決定した。EC<sub>50</sub>の値は、Activity Base分析(ID Business Solution, Limited)を用いて決定された。

【0077】

VTX-133及びVTX-135は、国際特許出願国際公開第2011/022509号に記載された2つの例であり、HEK-blueヒトTLR7及びTLR8細胞におけるそれらの活性を表1に示す。



VTX-133



VTX-135

【0078】

注目すべきことに、本特許に記載された新規化合物は、国際公開第2011022509号に記載されたVTX-133及びVTX-135などの既知のTLR8アゴニストと比較して、TLR8において改善した細胞効力を有する。加えて、これらの化合物はTLR7に対してこれといった活性を有さず、TLR8に対して高度に特異的である。したがって、それらは、より制限されたTLR8の発現パターンのために、複合TLR7/8アゴニストと比較して、有利な特性を有することが期待され、全身に投与されたときに副作用の低減をもたらす。

20

【0079】

式Iによる化合物は、ヒトTLR8についての上記アッセイにおいて、0.001 μMから0.03 μM、より具体的に0.001 μMから0.015 μMの範囲の活性(EC<sub>50</sub>値)を有し、一方ヒトTLR7についての上記アッセイにおける活性(EC<sub>50</sub>値)は100 μMを上回り、このことは化合物がヒトTLR8に対して非常に高い選択性を示すことを意味する。

30

【0080】

例えば、以下の化合物は、上記のアッセイにおいて以下のようなEC<sub>50</sub>値を示した。

実施例	ヒトTLR8 EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	ヒトTLR7 EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
VTX-133	0.077	1.86
VTX-135	0.039	3.61
1	0.003	>100
2	0.003	>100
3	0.006	>100
4	0.011	>100
5	0.011	>100
6	0.009	>100
7	0.007	>100
8	0.006	>100
9	0.001	>100
10	0.003	>100
11	0.002	>100

## 【0081】

## 医薬組成物

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば経腸、非経口又は局所投与のための医薬調製物の形態で、医薬として使用することができる。式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、全身投与（例えば非経口）又は局所投与（例えば局所又は病巣内注射）されうる。いくつかの例では、医薬製剤は、局所、非経口、経口、腔内、子宮内、鼻腔内又は吸入投与される。本明細書に記載のように、特定の組織は、TLR8アゴニストにとって好ましい標的である。したがって、TLR8アゴニストのリンパ節、脾臓、骨髓、血液、及びウイルスに曝された組織への投与は、好ましい投与の部位である。

30

## 【0082】

一態様では、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬製剤は、非経口投与される。投与の非経口経路には、限定されないが、経皮、経粘膜、鼻咽頭、肺及び直接注射が含まれる。注射による非経口投与は、限定されないが、ボーラス及び点滴（例えば急速又は緩徐に）を含め、静脈内（IV）、腹腔内（IP）、筋肉内（IM）、皮下（SC）及び皮内（ID）経路を含む任意の非経口注射経路であってよい。経皮及び経粘膜投与は、例えば、担体（例えばジメチルスルホキシド、DMSO）の封入、電気インパルス（例えばイオン導入）の適用、又はそれらの組み合わせにより達成されうる。経皮投与のために使用することができる様々な機器がある。非経口投与に適した式Iの化合物の製剤は、通常USP水又は注射用水中で製剤化され、さらにpHバッファ、塩充填剤、防腐剤、及び他の薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。

40

## 【0083】

経皮投与は、TLR8アゴニストが皮膚を通過して血流に入ることを可能にすることができるクリーム、リンス、ゲルなどの適用により達成される。経皮投与に適した組成物には、限定されないが、皮膚に直接適用されるか又は経皮デバイス（いわゆる「パッチ」）のような保護担体に組み込まれる、薬学的に許容される懸濁液、オイル、クリーム及び軟

50

膏が含まれる。適切なクリーム、軟膏などの例は、例えば医師用卓上参考書に見出すことができる。経皮透過は、例えば無傷の皮膚を通してそれらの製品を数日以上の間隔にわたって連続的に送達する市販のパッチを用いるイオン導入によっても達成することができる。この方法を用いることにより、比較的高濃度の医薬組成物の制御された透過、併用薬物の点滴、及び吸収促進剤の同時使用が可能となる。経皮及び経粘膜経路を介した投与は、連続的又は拍動性であってよい。

#### 【0084】

肺内投与は、吸入によって達成され、鼻腔内、経気管支及び経肺胞経路などの送達経路を含む。限定されないが、エアロゾルを形成するための懸濁液及び乾燥粉末吸入送達系のための粉末形態を含む、吸入による投与に適した式Iの化合物の製剤が提供される。吸入による投与に適したデバイスには、限定されないが、アトマイザー、ヴェポライザー、ネブライザー及び乾燥粉末吸入送達装置が含まれる。呼吸粘膜への送達の他の方法には、点鼻などによる液体製剤の送達が含まれる。点滴と同様の送達はネブライザーの使用により達成されるが、吸入による投与は、好ましくは、(例えば定量噴霧吸入器を介して)個別の用量で達成される。

10

#### 【0085】

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、例えば錠剤、コーティング錠、ドラジェ、硬質及び軟質のゼラチンカプセルの形態で経口投与されてもよい。

#### 【0086】

医薬調製物の製造は、記載される式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩を、任意選択的に他の治療的に有用な物質と組み合わせ、適切な非毒性且つ不活性の治療的に適合性の固体又は液体の担体材料、及び必要に応じて通常の薬学的アジュバントと共に、ガレン製剤投与形態にすることにより、当業者によく知られる方式で実現することができる。

20

#### 【0087】

適切な担体材料は、無機担体材料だけでなく、有機担体材料もある。したがって、例えばラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、ドラジェ及び硬質ゼラチンカプセルの担体材料として使用することができる。軟質ゼラチンカプセルに適した担体材料は、例えば植物油、ワックス、油脂、並びに半固体及び液体ポリオールである(ただし軟質ゼラチンカプセルの場合、活性成分の性質によっては、担体は不要でありうる)。溶液及びシロップ剤の製造に適した担体材料は、例えば水、ポリオール、スクロース、転化糖などである。注射溶液に適した担体材料は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適した担体材料は、例えば天然油又は硬化油、ワックス、油脂、及び半液体又は液体ポリオールである。局所用調製物に適した担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、水素添加油、液体ワックス、流動パラフィン、液状脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

30

#### 【0088】

通常安定剤、防腐剤、湿潤及び乳化剤、稠度改善剤、風味改良剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、並びに抗酸化剤が薬学的アジュバントとして考慮される。

40

#### 【0089】

式Iの化合物の用量は、コントロールされる疾患、患者の年齢及び個体状態、並びに投与様式に応じて広い範囲内で変動し、言うまでもなく、各特定の症例の個体要件に適合させる。成人患者の場合、一日当たりの用量として約1から1000mg、具体的に約1から300mgが考慮される。疾患の重症度及び正確な薬物動態プロファイルに応じて、化合物は、単一又は複数の日量単位、例えば1から3用量単位で投与することもできる。

#### 【0090】

医薬調製物は、約1~500mg、好ましくは1~100mgの式Iの化合物を好都合には含有する。

50

## 【0091】

以下の実施例 C 1 から C 3 は、本発明の典型的な組成物を示しているが、単にその代表例であるにすぎない。

## 【0092】

## 実施例 C 1

以下の成分を含有するフィルムコーティングされた錠剤は、常套的な方式で製造することができる：

成分	1 錠当たり	
核：		
式 I の化合物	10.0 mg	200.0 mg
結晶セルロース	23.5 mg	43.5 mg
乳糖水和物	60.0 mg	70.0 mg
ポビドン K 30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
(核の重量)	120.0 mg	350.0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄 (黄色)	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

## 【0093】

活性成分をふるいにかけて、結晶セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドン水溶液を用いて顆粒化する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮し、それぞれ 120 又は 350 mg の核を得る。核は、上記フィルムコーティングの水溶液 / 懸濁液で塗られる。

## 【0094】

## 実施例 C 2

以下の成分を含有するカプセルは、常套的な方式で製造することができる：

成分	1 カプセル当たり
式 I の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

## 【0095】

成分をふるいにかけて、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

## 【0096】

## 実施例 C 3

注射液は以下の組成を有することができる：

式 I の化合物	3. 0 mg
ポリエチレングリコール 400	150. 0 mg
酢酸	pH 5. 0 に調整する適量
注射用水	1. 0 ml に調整

#### 【0097】

活性成分をポリエチレングリコール 400 と注射用水（一部）との混合物に溶解する。pH を酢酸により 5. 0 に調整する。残りの量の水を付加することにより、量を 1. 0 ml に調整する。溶液をろ過し、適切な過剰分を用いてバイアルに充填し、滅菌する。

10

#### 【0098】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明する。しかしながら、これらは、いかなる方法によっても本発明の範囲を限定するようには意図されていない。

#### 【実施例】

#### 【0099】

[ 使用される略記号 ]

Boc<sub>2</sub>O = ジ - tert - ブチルジカルボナート、Boc = t - ブチルカルバメート、calcd = 計算値、CD<sub>3</sub>OD = 重水素化メタノール、d = 日、DIPEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン、DCM = ジクロロメタン、DMAp = 4 - ジメチルアミノピリジン、DMF - DMA : N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、EA = 酢酸エチル又は EtOAc、EC<sub>50</sub> = 半数効果濃度、h 又は hr = 時間、HBTU = O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、DMAp = 4 - ジメチルアミノピリジン、HATU = (1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート)、HPLC - UV = 紫外線検出器付高速液体クロマトグラフィー、Hz = ヘルツ、mg = ミリグラム、MHz = メガヘルツ、min = 分、mL = ミリリットル、mm = ミリメートル、mM = mmol / L、mmol = ミリモル、MS = 質量分析法、MW = 分子量、NMR = 核磁気共鳴、PE = 石油エーテル、prep - HPLC = 分取高速液体クロマトグラフィー、rt = 室温、sat. = 飽和、TBS = tert - ブチルジメチルシリル、sxt = セクステット、TEA = トリエチルアミン、TFA = トリフルオロ酢酸、THF = テトラヒドロフラン、μM = マイクロモル / L、μm = マイクロメートル、UV = 紫外線検出器、OD = 光学密度、TLR8 = トール様受容体 8、TLR7 = トール様受容体 7、NF - B = 活性化 B 細胞の核内因子 軽鎖エンハンサー、SEAP = 分泌型胎盤アルカリホスファターゼ、IFN - = インターフェロン - ベータ。

20

30

#### 【0100】

実施例 A - 重要中間体 A の調製

2 - アミノ - 8 - メトキシカルボニル - 3H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸

40

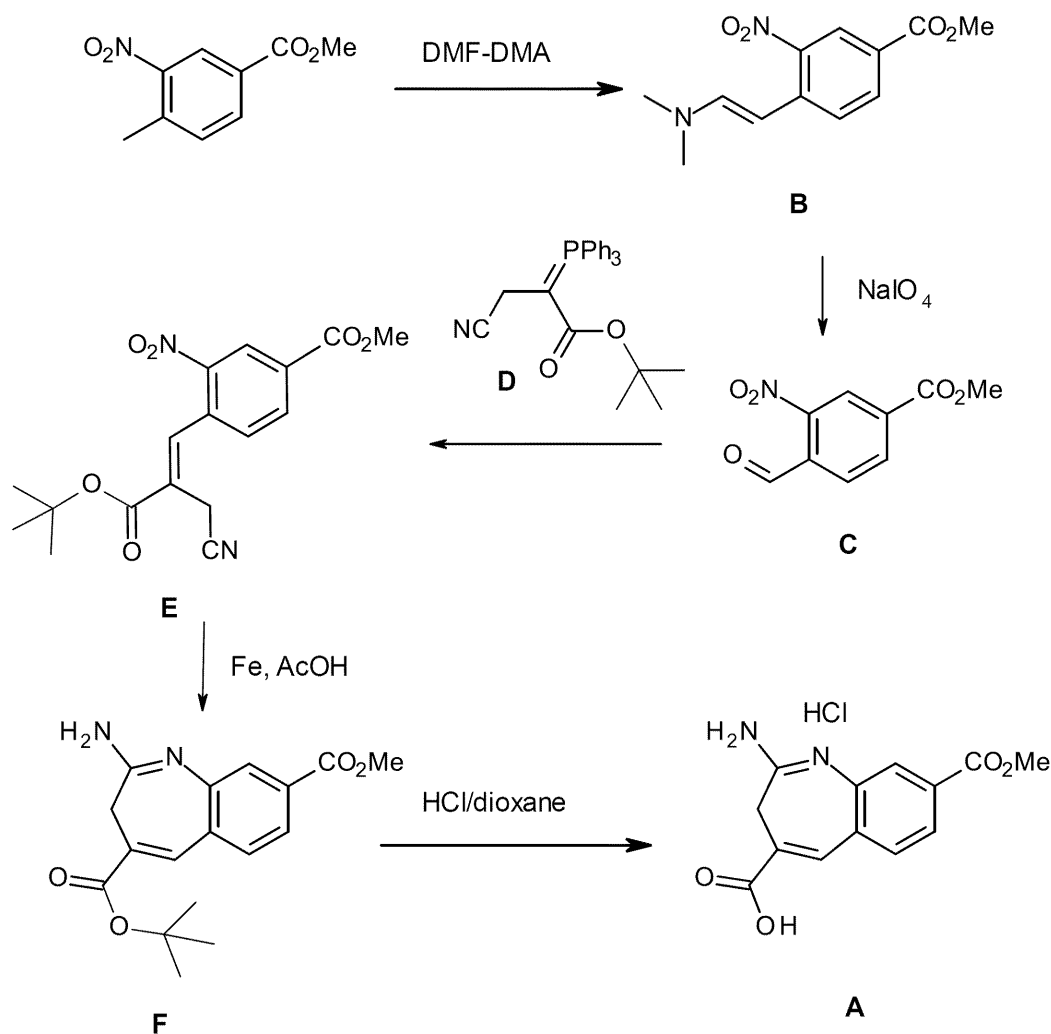
詳細な合成経路をスキーム 2 に示す。

#### 【0101】

a) 化合物 B の調製

メチル 4 - メチル - 3 - ニトロベンゾアート (100 g、0. 51 mol) の DMF (1 L) の溶液に、DMF - DMA (73 g、0. 61 mol) を加えた。反応混合物を、105 °C で 18 時間加熱した。その後溶媒を真空中で除去し、メチル 4 - (2 - (ジメチルアミノ)ピニル) - 3 - ニトロベンゾアート (化合物 B、127 g、クールド) を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。MS : 計算値 251 (M + H)<sup>+</sup>、測定値 251 (M + H)<sup>+</sup>。

## スキーム 2



## 【0102】

## b) 化合物 C の調製

$\text{NaIO}_4$  (327 g、1.53 mol) の THF (1.3 L) と水 (2.0 L) の混合溶媒の溶液に、メチル 4-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-3-ニトロベンゾエート (化合物 A、127 g、0.51 mol) の THF (0.7 L) 溶液を 10 で加えた。反応混合物を 25 で 18 時間時間攪拌した後、混合物をろ過し、その後 EA で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、メチル 4-ホルミル-3-ニトロベンゾエート (化合物 C、84 g、79%) を黄色の固体として得た。MS : 計算値 210 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、測定値 210 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0103】

## c) 化合物 D の調製

tert-ブチル 2-(トリフェニルホスホニリデン)アセタート (300 g、0.797 mol) の EA (2 L) の溶液に、2-ブロモアセトニトリル (57 g、0.479 mol) を 25 で加えた。反応物を還流で 18 時間加熱した。常温に冷却した後、固体をろ過し、濾液を濃縮した。残留物を、EA 及び PE (200 mL、2.5 : 1) から粉砕することにより精製し、所望の生成物 tert-ブチル 3-シアノ-2-(トリフェニルホスホニリデン)プロパノエート (化合物 D、125 g、63%) を白色の固体として得た。MS : 計算値 416 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、測定値 416 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0104】

30

40

50

## d) 化合物 E の調製

4 - ホルミル - 3 - ニトロベンゾアート (化合物 C、50 g、0.24 mol) のトルエン (600 mL) の溶液に、tert - ブチル 3 - シアノ - 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) プロパノアート (化合物 D、109 g、0.26 mol) を 25 で加えた。反応混合物を 25 で 18 時間攪拌した後、氷浴で 1 時間冷却した。沈殿物を、収集し、乾燥させて所望の生成物を白色の固体として得た。ろ液を濃縮し、EtOH (120 mL) で処理した。溶解しない物質をろ過し、ろ液を濃縮して所望の生成物の追加バッチを得た。これら 2 バッチを組み合わせて、メチル 4 - (3 - (tert - ブトキシ) - 2 - (シアノメチル) - 3 - オキソプロピ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - ニトロベンゾアート (化合物 E、60 g、72%) を得た。MS: 計算値 347 (M + H)<sup>+</sup>、測定値 347 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0105】

## e) 化合物 F の調製

メチル 4 - (3 - (tert - ブトキシ) - 2 - (シアノメチル) - 3 - オキソプロピ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - ニトロベンゾアート (化合物 E、30 g、87 mmol) の AcOH (450 mL) の溶液に、Fe 粉末 (29.1 g、520 mmol) を 60 で加えた。反応混合物を 85 で 3 時間加熱した後、セライトを通してろ過し、沈殿物を酢酸で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、残留物を、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (300 mL) を用いて注意深く塩基性化した。その後 EA (600 mL) を加えた。混合物を、セライトを通してろ過し、沈殿物を EA (200 mL) で洗浄した。その後ろ液を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して 4 - tert - ブチル 8 - メチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 , 8 - ジカルボキシラート (化合物 F、25 g、93%) を淡黄色の固体として得た。MS: 計算値 317 (M + H)<sup>+</sup>、測定値 317 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0106】

## f) 化合物 A の調製

4 - tert - ブチル 8 - メチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 , 8 - ジカルボキシラート (化合物 F、25 g、80 mmol) のジオキサン (400 mL) の溶液に、HCl の 1 M のジオキサン (600 mL) の溶液を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 18 時間攪拌した後、真空中で濃縮して 2 - アミノ - 8 - (メトキシカルボニル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 A、25 g、クロード) を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。MS: 計算値 261 (M + H)<sup>+</sup>、測定値 261 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0107】

## 実施例 B - 重要中間体 J の調製

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 8 - カルボン酸

詳細な合成経路をスキーム 3 に示す。

【0108】

## g) 化合物 G の調製

DMF (400 mL) 中、2 - アミノ - 8 - (メトキシカルボニル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 A、19 g、64 mmol)、HBTU (29 g、77 mmol)、DIPEA (33 g、257 mmol) の混合物に、ジ - n - プロピルアミン (13 g、128 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を 2 時間 20 で攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (500 mL) でクエンチし、H<sub>2</sub>O (1 L) で希釈し、EA (300 mL x 3) で抽出した。混合有機層を、ブライン (300 mL x 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA = 1:1) により精製し、メチル 2 - アミノ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 8 - カルボキシラート (化合物 G、18 g、82%) を黄色の固体として得た。MS: 計算値 344 (M + H)<sup>+</sup>、測定

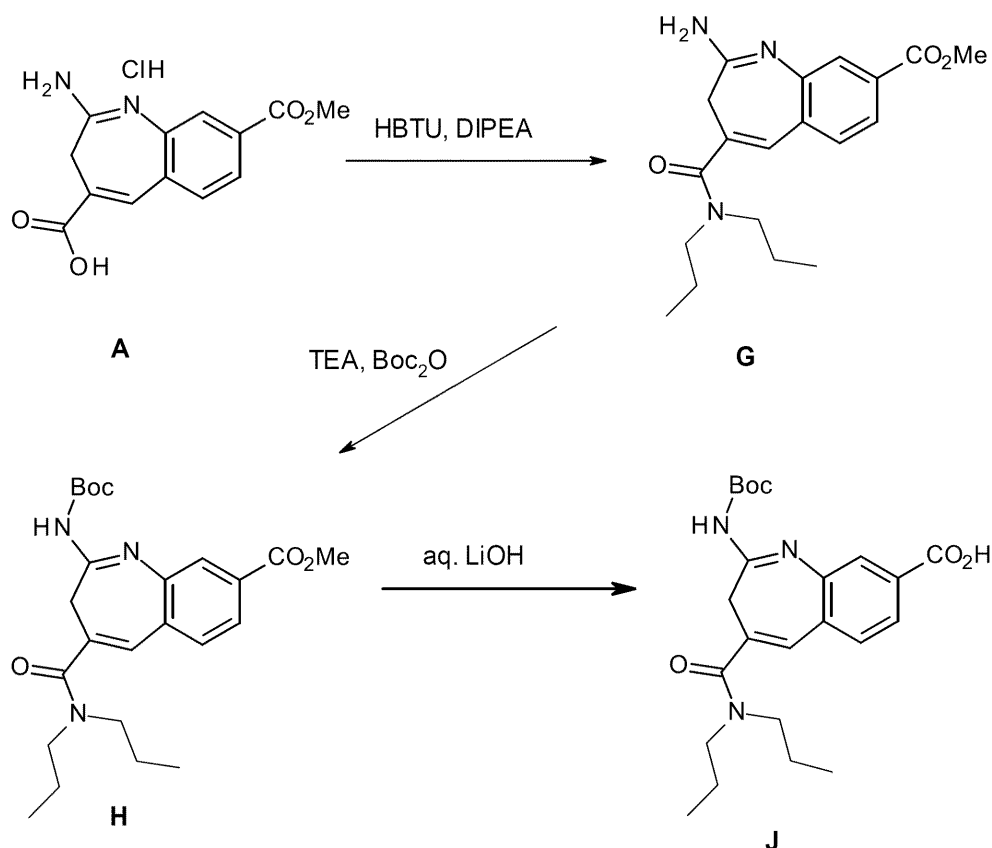
40

50



値 344 (M + H)<sup>+</sup>.

スキーム 3



【0109】

h) 化合物 H の調製

DCM (300 mL) 中、メチル 2 - アミノ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 G、18 g、53 mmol) 及び TEA (16 g、157 mmol) の混合物に、Boc<sub>2</sub>O (17 g、79 mmol) を 0 で加えた。混合物を 16 時間 20 で攪拌した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (300 mL) でクエンチし、H<sub>2</sub>O (500 mL) で希釈し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。混合有機層を、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) により精製し、メチル 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 H、21 g、収率 : 91%) を黄色の固体として得た。MS : 計算値 444 (M + H)<sup>+</sup>、測定値 444 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0110】

i) 化合物 J の調製

メチル 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 8 - カルボキシレート (化合物 H、5.0 g、11.3 mmol) の THF / H<sub>2</sub>O (1 / 1、100 mL) の溶液に、LiOH 水溶液 (1 M、17 mL、17 mmol) を 0 で加えた。その後混合物を、25 に温め、6 時間混合した。混合物を、氷水 (150 mL) に注ぎ、クエン酸水溶液 (5%) で pH = 5 に酸性化し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。混合有機層を、ブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮し、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (ジプロピルカルバモイル) - 3 H - 1 - ベンゾアゼピン - 8 - カルボン酸 (化合物 J、4.0 g、83.3%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm = 7.78 - 7.72 (m, 1H

40

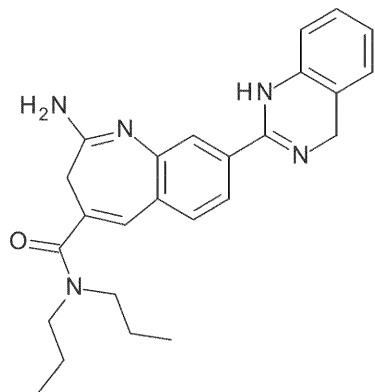
50

), 7.64 (dd,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 3.14 (s, 6H), 1.54 (br. s., 4H), 1.44 (s, 9H), 0.80 (br. s., 6H). MS: 計算値 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、測定値 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0111】

#### 実施例 1

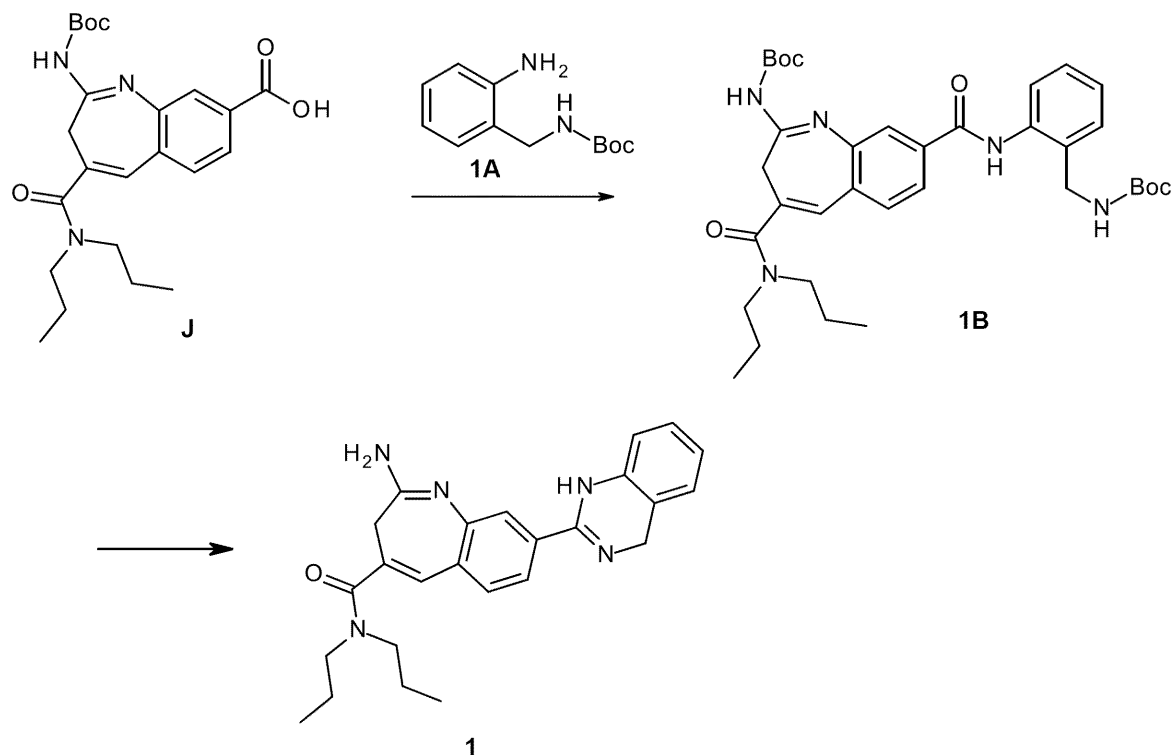
2 - アミノ - 8 - (1, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - N, N - ジブロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド



実施例 1 は、スキーム 1 の一般手順に従って調製することができる。詳細な合成経路をスキーム 4 に示す。

20

#### スキーム 4



【0112】

#### 化合物 1 B の調製：

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (ジブロピルカルバモイル) - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 8 - カルボン酸 (化合物 J、200 mg、0.465 mmol) の DMF (4.0 mL) の溶液に、HATU (177 mg、0.550 mmol)、DIPEA (84 mg、0.60 mmol) 及び tert - ブチル N - [(2 - アミノフェニル)メチル] - カルバメート (化合物 1 A、122 mg、0.55 mmol) を加

50

えた。溶液を50で24時間攪拌した。水(10mL)を加えて混合物をEA(10mL x 2)で抽出した。有機層をブライン(10mL x 2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。残留物を分取TLCにより精製し、tert-ブチル N-[[2-[[2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-4-(ジプロピルカバモイル)-3H-1-ベンズアゼピン-8-カルボニル]アミノ]フェニル]メチル]カルバメート(化合物1B、15mg)を黄色固体として得た。MS:計算値634(M+H)<sup>+</sup>,測定値634(M+H)<sup>+</sup>.

## 【0113】

実施例1の調製:

tert-ブチル N-[[2-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(ジプロピルカバモイル)-3H-1-ベンズアゼピン-8-カルボニル]アミノ]フェニル]メチル]カルバメート(化合物1B、15mg、0.023mmol)のDCM(1.0mL)の溶液に、TFA(0.3mL)を加えた。反応物を20で2時間攪拌した。その後反応混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製し、2-アミノ-8-(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド(実施例1,12mg)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) ppm=7.89-7.85(m, 3H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.16(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.48(m, 4H), 3.41(s, 2H), 1.74-1.69(m., 4H), 1.00-0.93(m, 6H). MS:計算値416(M+H)<sup>+</sup>,測定値416(M+H)<sup>+</sup>.

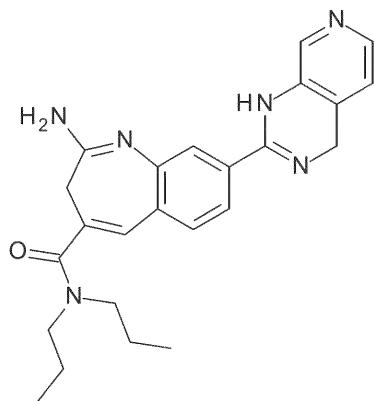
10

20

## 【0114】

実施例2

2-アミノ-8-(1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド



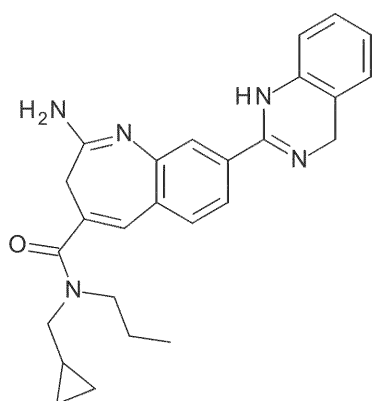
標題化合物を、実施例1と同様にして、tert-ブチル 2-アミノベンジルカルバメートの代わりに、tert-ブチル((3-アミノピリジン-4-イル)メチル)カルバメートを用いて調製した。実施例2を黄色固体として得た(16mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) ppm=8.44(m, 2H), 7.84-7.80(m, 3H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.01(s, 1H), 4.94(s, 2H), 3.41-3.16(m, 6H), 1.75-1.55(m., 4H), 1.15-0.8(m, 6H). MS:計算値417(M+H)<sup>+</sup>,測定値417(M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0115】

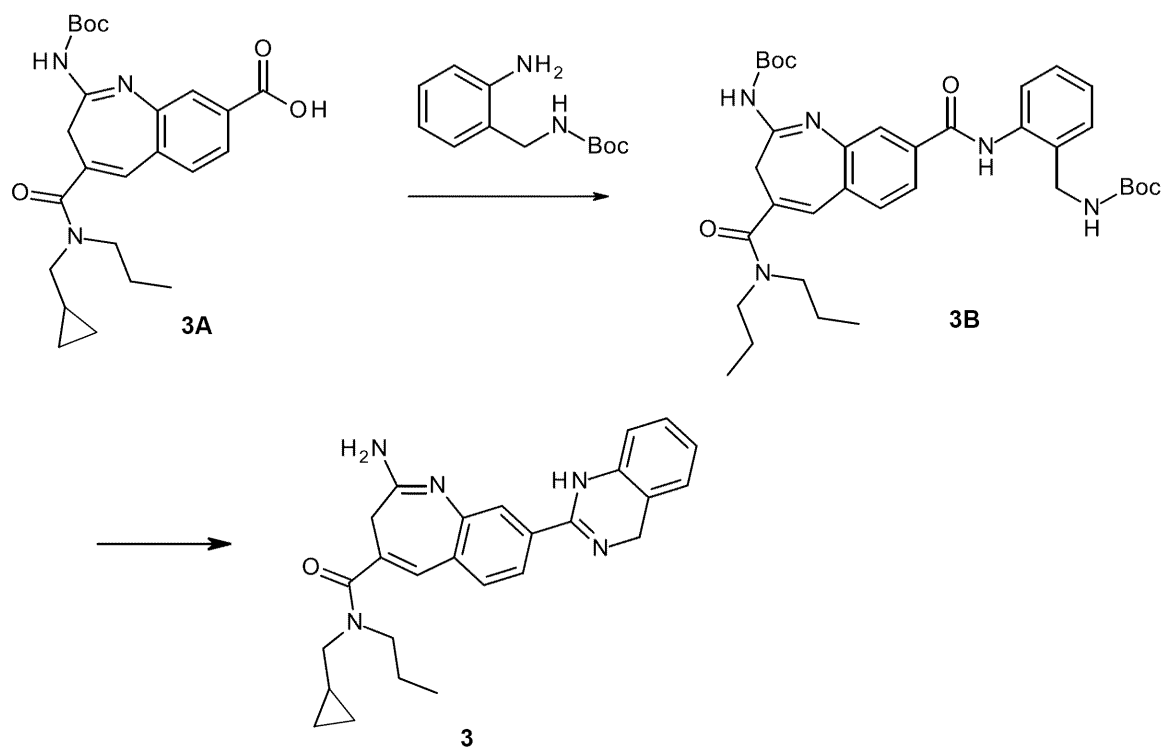
実施例3

2-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-8-(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N-プロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド



詳細な合成経路をスキーム 5 に示す。

スキーム 5



標題化合物を、実施例 1 と同様にして、2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - ( ジプロピルカバモイル ) - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 8 - カルボン酸 ( 化合物 J ) の代わりに、2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - ( ( シクロプロピルメチル ) ( プロピル ) カルバモイル ) - 3 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 8 - カルボン酸 ( 化合物 3 A ) を用いて調製した。実施例 3 を白色固体として得た ( 2 mg ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , MeOD ) ppm = 7 . 87 - 7 . 85 ( m , 3 H ) , 7 . 42 - 7 . 36 ( m , 2 H ) , 7 . 30 - 7 . 24 ( m , 2 H ) , 7 . 17 ( s , 1 H ) , 5 . 04 ( s , 2 H ) , 3 . 61 - 3 . 59 ( m , 2 H ) , 3 . 44 - 3 . 41 ( m , 4 H ) , 1 . 76 - 1 . 74 ( m , 2 H ) , 1 . 31 ( brs , 1 H ) , 1 . 11 - 0 . 97 ( brs , 3 H ) , 0 . 64 ( brs , 2 H ) , 0 . 31 ( brs , 2 H ) . MS : 計算値 428 ( M + H )  $^+$  , 測定値 428 ( M + H )  $^+$  .

40

【 0 1 1 6 】

化合物 3 A の調製 :

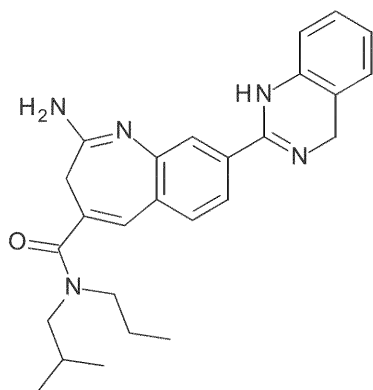
標題化合物を、実施例 B の重要中間体 J と同様にして、ジ - n - プロピルアミンの代わりに、N - ( シクロプロピルメチル ) プロパン - 1 - アミンを用いて調製した。

【 0 1 1 7 】

50

## 実施例 4

2 - アミノ - 8 - ( 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N - イソブチル - N - プロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド



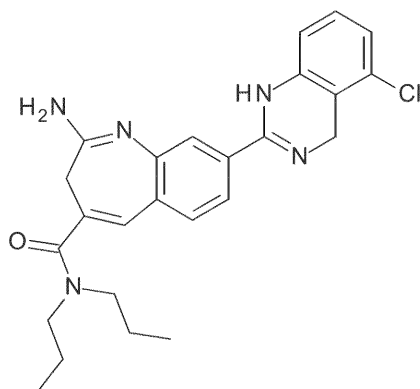
標題化合物を、実施例 3 と同様にして、N - ( シクロプロピルメチル ) プロパン - 1 - アミンの代わりに、2 - メチル - N - プロピルプロパン - 1 - アミンを用いて調製した。実施例 4 を黄色固体として得た ( 4 . 5 m g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , M e O D ) p p m = 7 . 8 7 - 7 . 8 3 ( m , 3 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 7 ( m , 4 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 5 . 0 3 ( s , 2 H ) , 3 . 3 8 ( b r s , 6 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 ( m , 3 H ) , 0 . 9 2 ( b r s , 9 H ) 。 MS : 計算値 4 3 0 ( M + H )  $^+$  , 測定値 4 3 0 ( M + H )  $^+$  .

20

【 0 1 1 8 】

## 実施例 5

2 - アミノ - 8 - ( 5 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N - ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド



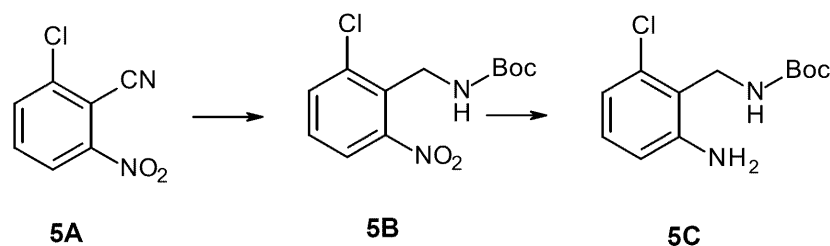
標題化合物を、実施例 1 と同様にして、tert - ブチル N - [ ( 2 - アミノフェニル ) メチル ] - カルバメートの代わりに、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - クロロベンジルカルバメート ( 化合物 5 C ) を用いて調製した。実施例 5 を白色固体として得た ( 1 9 m g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , M e O D ) p p m = 7 . 7 6 - 7 . 7 2 ( m , 3 H ) , 7 . 7 9 - 7 . 7 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 3 ( s , 2 H ) , 4 . 9 2 ( s , 2 H ) , 3 . 3 7 ( b r s , 6 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 5 9 ( m . , 4 H ) , 1 . 0 0 - 0 . 9 3 ( m , 6 H ) 。 MS : 計算値 4 5 0 ( M + H )  $^+$  , 測定値 4 5 0 ( M + H )  $^+$  .

40

【 0 1 1 9 】

化合物 5 C の調製をスキーム 6 に示す。

## スキーム 6



## 【0120】

10

2-クロロ-6-ニトロベンゾニトリル(化合物5A、2.0g、10.98mmol)のTHF(20mL)の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (33mL、32.9mmol)を加えた。溶液を3時間還流した。反応溶液を氷浴で冷却し、その後MeOH(20mL)を滴加した。溶液を30分間攪拌し、その後 $\text{Boc}_2\text{O}$ (2.63g、12.1mmol)を加えた。溶液を20℃で3時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=20/1~5/1)により精製し、粗tert-ブチル 2-クロロ-6-ニトロベンジルカルバメート(化合物5B、1.4g、44.5%)を黄色オイルとして得て、直接次の工程に用いた。MS:計算値287(M+H)<sup>+</sup>,測定値287(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0121】

20

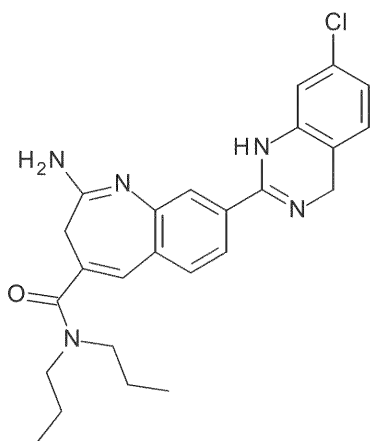
tert-ブチル 2-クロロ-6-ニトロベンジルカルバメート(化合物5B、1.4g、4.9mmol)のMeOH(70mL)の溶液に、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (3.6g、68.5mmol)及びZn(2.79g、44.0mmol)を加えた。溶液を20℃で2時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。水(30mL)を加えて、混合物をEA(30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗い、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空中で濃縮し、tert-ブチル 2-アミノ-6-クロロベンジルカルバメート(化合物5C、800mg、64%)を黄色固体として得て、直接次の工程に用いた。MS:計算値257(M+H)<sup>+</sup>,測定値257(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0122】

## 実施例 6

30

2-アミノ-8-(7-クロロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド



標題化合物を、実施例5と同様にして、tert-ブチル N-[(2-アミノフェニル)メチル]カルバメートの代わりに、tert-ブチル 2-アミノ-4-クロロベンジルカルバメートを用いて調製した。実施例5を白色固体として得た(5mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) ppm=7.88-7.84(m, 3H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.15(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.48-3.40(m, 6H), 1.75-1.68(m, 4H), 0.96(brs, 6H)

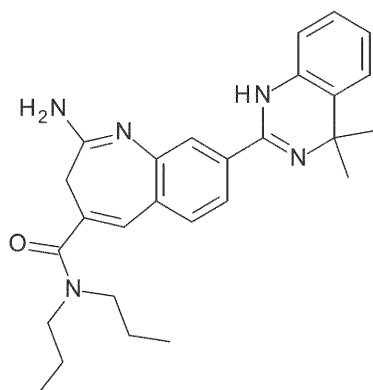
50

・MS：計算値450(M+H)<sup>+</sup>，測定値450(M+H)<sup>+</sup>。

【0123】

実施例7

2-アミノ-8-(4,4-ジメチル-1H-キナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド



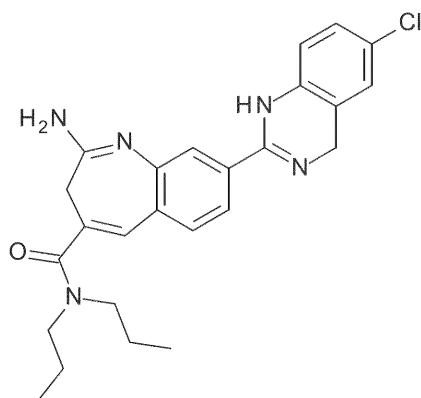
標題化合物を、実施例1と同様にして、tert-ブチル N-[(2-アミノフェニル)メチル]カルバメートの代わりに、2-(2-アミノプロパン-2-イル)アニリンを用いて調製した。実施例7を白色固体として得た(18mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD) ppm=7.86(brs, 3H), 7.51-7.25(m, 4H), 7.17(s, 1H), 3.55-3.40(m, 6H), 1.86(s, 6H), 1.73-1.71(m, 4H), 0.97(brs, 6H)。MS：計算値444(M+H)<sup>+</sup>，測定値444(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0124】

実施例8

2-アミノ-8-(6-クロロ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド



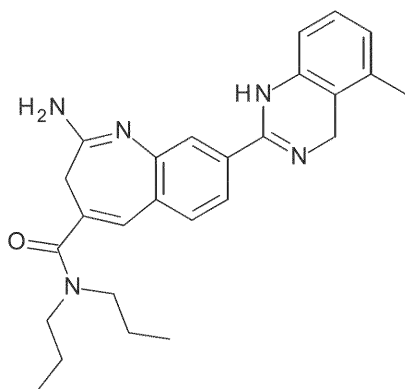
標題化合物を、実施例5と同様にして、tert-ブチル 2-アミノ-6-クロロベジルカルバメートの代わりに、tert-ブチル 2-アミノ-5-クロロベンジルカルバメートを用いて調製した。実施例8を白色固体として得た(6mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD) ppm=7.86-7.83(m, 3H), 7.42-7.23(m, 3H), 7.15(s, 1H), 5.02(s, 2H), 3.49-3.39(m, 6H), 1.74-1.69(m, 4H), 1.00-0.92(brs, 6H)。MS：計算値450(M+H)<sup>+</sup>，測定値450(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0125】

実施例9

2-アミノ-8-(5-メチル-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-N,N-ジプロピル-3H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド

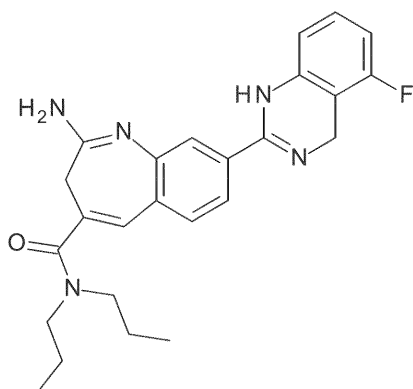


標題化合物を、実施例 5 と同様にして、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - クロロベ  
 ジルカルバメートの代わりに、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - メチルベンジルカル  
 バメートを用いて調製した。実施例 9 を白色固体として得た ( 29 mg )。<sup>1</sup>H NMR  
 ( 400 MHz , MeOD ) ppm = 7 . 87 - 7 . 85 ( m , 3 H ) , 7 . 30 - 7  
 . 28 ( m , 1 H ) , 7 . 20 - 7 . 16 ( m , 2 H ) , 7 . 06 - 7 . 04 ( s , 1 H  
 ) , 4 . 99 ( s , 2 H ) , 3 . 48 ( brs , 4 H ) , 3 . 41 ( s , 2 H ) , 2 . 3  
 0 ( s , 3 H ) , 1 . 75 - 1 . 69 ( m . , 4 H ) , 0 . 99 - 0 . 93 ( brs , 6  
 H ) . MS : 計算値 430 ( M + H )<sup>+</sup> , 測定値 430 ( M + H )<sup>+</sup> .

【 0126 】

実施例 10

2 - アミノ - 8 - ( 5 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N -  
 ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド



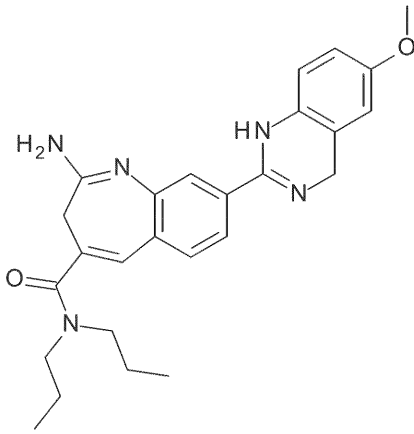
標題化合物を、実施例 5 と同様にして、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - クロロベ  
 ジルカルバメートの代わりに、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - フルオロベンジルカル  
 バメートを用いて調製した。実施例 10 を白色固体として得た ( 5 mg )。<sup>1</sup>H NM  
 R ( 400 MHz , MeOD ) ppm = 7 . 87 - 7 . 83 ( m , 3 H ) , 7 . 46 -  
 7 . 40 ( m , 1 H ) , 7 . 13 - 7 . 06 ( m , 3 H ) , 5 . 03 ( s , 2 H ) , 3 .  
 46 - 3 . 31 ( brs , 4 H ) , 3 . 30 ( s , 2 H ) , 1 . 72 - 1 . 67 ( m . ,  
 4 H ) , 0 . 98 - 0 . 97 ( brs , 6 H ) . MS : 計算値 434 ( M + H )<sup>+</sup> , 測定  
 値 434 ( M + H )<sup>+</sup> .

【 0127 】

実施例 11

2 - アミノ - 8 - ( 6 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - N , N -  
 ジプロピル - 3 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボキサミド





標題化合物を、実施例 5 と同様にして、tert - ブチル 2 - アミノ - 6 - クロロベ  
ンジルカルバメートの代わりに、tert - ブチル 2 - アミノ - 5 - メトキシベンジルカ  
ルバメートを用いて調製した。実施例 11 を白色固体として得た ( 37 mg ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , MeOD ) ppm = 7 . 85 - 7 . 84 ( m , 3 H ) , 7 . 21  
- 7 . 15 ( m , 2 H ) , 6 . 99 - 6 . 96 ( m , 1 H ) , 6 . 87 - 6 . 86 ( m ,  
1 H ) , 5 . 00 ( s , 2 H ) , 3 . 85 ( s , 3 H ) , 3 . 48 ( brs , 4 H ) , 3  
. 41 ( s , 2 H ) , 2 . 30 ( s , 3 H ) , 1 . 74 - 1 . 69 ( m . , 4 H ) , 1 .  
00 - 0 . 93 ( brs , 6 H ) . MS : 計算値 446 ( M + H )  $^+$  , 測定値 446 ( M  
+ H )  $^+$  .

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/064107

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D403/04 A61K31/55 C07D471/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/022509 A2 (VENTIRX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US]; HOWBERT JA) 24 February 2011 (2011-02-24) cited in the application page 55, paragraph 0095; claims 1-19; tables 1-3	1-17
A	----- WO 2011/022508 A2 (VENTIRX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US]; HOWBERT JA) 24 February 2011 (2011-02-24) claims 1-13,15-19; example 198; tables 2,3 -----	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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
10 July 2017		21/07/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rufet, Jacques

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/064107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011022509 A2	24-02-2011	AU 2010284241 A1	08-03-2012
		AU 2017200936 A1	02-03-2017
		CA 2771484 A1	24-02-2011
		CN 102781933 A	14-11-2012
		CN 105669552 A	15-06-2016
		DK 2467380 T3	13-03-2017
		EP 2467380 A2	27-06-2012
		EP 3159337 A2	26-04-2017
		ES 2617676 T3	19-06-2017
		HR P20170268 T1	19-05-2017
		IL 218155 A	29-02-2016
		JP 5756805 B2	29-07-2015
		JP 2013502431 A	24-01-2013
		JP 2015155472 A	27-08-2015
		RU 2012110246 A	27-09-2013
		US 2011118235 A1	19-05-2011
		US 2014142086 A1	22-05-2014
		US 2016137608 A1	19-05-2016
		WO 2011022509 A2	24-02-2011
		WO 2011022508 A2	24-02-2011
AU 2017200937 A1	02-03-2017		
CA 2771609 A1	24-02-2011		
CN 102753542 A	24-10-2012		
CN 105669553 A	15-06-2016		
DK 2467377 T3	03-04-2017		
EP 2467377 A2	27-06-2012		
ES 2620629 T3	29-06-2017		
HR P20170404 T1	19-05-2017		
JP 5756804 B2	29-07-2015		
JP 2013502430 A	24-01-2013		
JP 2015155471 A	27-08-2015		
RU 2012110251 A	27-09-2013		
US 2011092485 A1	21-04-2011		
US 2014234376 A1	21-08-2014		
US 2016129010 A1	12-05-2016		
WO 2011022508 A2	24-02-2011		

## 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 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	

(81)指定国・地域 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,RO,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,JO,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

(72)発明者 ワン, リーシャー  
スイス国 4070 パーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シーノオー エフ  
ホフマン - ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ユン, ホンイン  
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 720, ビ  
ルディング 5

(72)発明者 チャン, ウェイシン  
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 720, ビ  
ルディング 5

(72)発明者 チャン, チーウェイ  
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 720, ビ  
ルディング 5

(72)発明者 チュー, ウェイ  
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン ロード, ナンバー 720, ビ  
ルディング 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC31 DD19 EE01  
4C065 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK06 LL01 PP18  
QQ02 QQ04  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 HA30 MA01 MA04 MA52 MA55  
NA14 ZA61 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZB32 ZB35 ZC41