

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7214900号  
(P7214900)

(45)発行日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(24)登録日 令和5年1月20日(2023.1.20)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 473/24 (2006.01)	C 0 7 D 473/24	C S P
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	Z N A
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 3 (全128頁)

(21)出願番号	特願2022-4832(P2022-4832)	(73)特許権者	591003013
(22)出願日	令和4年1月17日(2022.1.17)		エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
(62)分割の表示	特願2019-532184(P2019-532184) )の分割		F . HOFFMANN - LA ROCH E AKTIENGESELLSCHA FT
原出願日	平成29年8月28日(2017.8.28)		スイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル
(65)公開番号	特開2022-50632(P2022-50632A)		・グレンツァーヘルストラツセ 1 2 4
(43)公開日	令和4年3月30日(2022.3.30)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和4年1月20日(2022.1.20)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	PCT/CN2016/097140	(74)代理人	100106208
(32)優先日	平成28年8月29日(2016.8.29)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	PCT/CN2017/092653		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	平成29年7月12日(2017.7.12)	(74)代理人	100157923
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 鶴喰 寿孝
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ウイルス感染の治療又は予防用の7位置換スルホンイミドイルプリン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ; および

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ; より選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマー。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物と治療上不活性な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項3】

B型肝炎ウイルス感染の治療又は予防に用いるための、またはインターフェロン - の産生の誘導に用いるための、請求項2に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

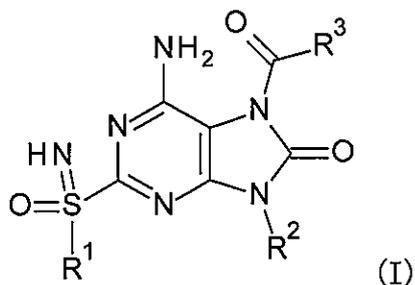
本発明は、生体内 ( in vivo ) T o l l 様受容体アゴニズム活性を有する新規スルホンイミドイルプリン誘導体、並びに、それらの製造法、それらを含む医薬組成物、及びそれらの医薬品としての潜在的な使用に関する。

【 0 0 0 2 】

本発明は、式 ( I ) :

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 4 】

[ 式中、 $R^1 \sim R^3$  は、下記に記載される ] の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又はジアステレオマーに関する。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

Toll様受容体 (TLR) は、広範囲の保存された病原体関連分子パターン (PAMP) を検出する。それらは、侵入病原体を感知することと後続の自然免疫応答の始動に重要な役割を担う。ヒトでは、TLRファミリーに10種のメンバーが知られていて、それらは、細胞外ロイシンリッチドメインと、保存されたToll/インターロイキン (IL) - 1受容体 (TIR) ドメインを含有する細胞質テールを特徴とするI型膜貫通タンパク質である。このファミリーでは、TLR3、TLR7、TLR8、及びTLR9がエンドソーム内に位置している。TLR7は、特定の低分子リガンド (即ち、TLR7アゴニスト) 又はそのネイティブリガンド (即ち、一本鎖RNA、ssRNA) へ結合することによって活性化され得る。ssRNAのTLR7への結合に続いて、この受容体は、その二量体型で構造変化を受けて、続いて、骨髄分化一次応答遺伝子88 (MyD88) が含まれる、アダプタータンパク質をその細胞質ドメインで動員すると考えられている。MyD88経路を介した受容体シグナル伝達カスケードの始動に続いて、インターフェロン調節因子7 (IRF-7) 及び核内因子 B (NF- $\kappa$ B) のような細胞質転写因子が活性化される。次いで、これらの転写因子は、核内へ転座して、様々な遺伝子、例えば、IFN- $\gamma$  遺伝子と他の抗ウイルス性サイトカイン遺伝子の転写を始動させる。TLR7は、形質細胞様細胞上で、そしてまたB細胞上で主に発現される。慢性ウイルス感染症の間には、免疫細胞の応答性の改変が自然免疫応答の低下へ与する可能性がある。故に、アゴニスト誘発性のTLR7の活性化は、慢性ウイルス感染症の治療への新規アプローチとなる可能性がある (D. J Connolly and L. AJ O' Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethle et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333)。

20

30

【 0 0 0 6 】

慢性HBV感染への現行の療法は、従来型の抗ウイルスヌクレオシ (チ) ド類似体とより最近のペグ化IFN- $\gamma$  (PEG-IFN- $\gamma$ ) という、2種の異なる薬物に基づく。経口ヌクレオシ (チ) ド類似体は、HBV複製を抑制することによって作用する。これは、生涯の治療コースであって、その間には、薬剤耐性がしばしば生じる。代替の選択肢として、一部の慢性被感染HBV患者を一定の治療期間内で治療するのに、ペグ化IFN- $\gamma$  (PEG-IFN- $\gamma$ ) が使用されてきた。これにより、少なくともごく数パーセントのHBV患者ではHBeAgでの血清変換が達成されたが、その副作用により、それはほとんど忍容し得ない。注目すべきことに、HBsAg血清変換として定義される機能的治癒は、現行のいずれの療法でもごく稀である。故に、HBV患者を機能的治癒に向けて治療するための新世代の治療オプションが喫緊に求められている。

40

【 0 0 0 7 】

50

経口 TLR7 アゴニストでの治療は、より大きな効力をより良好な忍容性で提供する有望な解決法の代表となる。ペグ化 IFN- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) は、慢性 HBV を治療するのに現在使用されて、抗ウイルス性ヌクレオシ(チ)ド類似体を用いた潜在的に生涯の治療法の代替法である。慢性 HBV 患者の亜集合では、PEG-IFN- $\alpha$  療法が一定期間の療法の後にウイルスの持続的な免疫学的制御を誘導する可能性がある。しかしながら、インターフェロン療法で血清変換を達成する HBV 患者の百分率は低く (HBeAg 陽性患者で 27% まで)、その治療は、典型的には、ほとんど忍容され得ない。さらに、PEG-IFN- $\alpha$  とヌクレオシ(チ)ド治療のいずれでも、機能的治癒 (HBsAg 消失と血清変換として定義される) は、ごく稀である。これらの限界に鑑みて、慢性 HBV を治療してその機能的治癒を引き起こすための改善された治療選択肢が喫緊に求められている。経口の低分子 TLR7 アゴニストでの治療は、より優れた効力及び忍容性を提供する潜在可能性がある、有望なアプローチである (T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

10

## 【0008】

事実、いくつかの同定された TLR7 アゴニストが治療目的のために考慮されてきた。これまでのところ、イミキモド (Imiquimod) (ALDARA<sup>TM</sup>) は、ヒト乳頭腫ウイルスによる皮膚病変を治療するための局所使用に米国 FDA 承認された、TLR7 アゴニスト薬である。TLR7/8 のデュアルアゴニストであるレジキモド (resiquimod) (R-848) と TLR7 アゴニストの 852A については、それぞれヒト性器ヘルペスと化学療法抵抗性転移性メラノーマを治療することについて評価されてきた。ANA773 は、慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染と慢性 B 型肝炎ウイルス感染のある患者の治療用に開発された、経口プロドラッグ TLR7 アゴニストである。GS-9620 は、経口で利用可能な TLR7 アゴニストである。第 I b 相試験では、慢性 B 型肝炎患者において、GS-9620 での治療が安全で十分に忍容されて、用量依存的な ISG15 mRNA 誘導をもたらすことが実証された (E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。故に、より多くの治療解決法を提供するか又は既存の部分的に有効な治療法に置き換わるための新たな HBV 治療法として、強力で安全な TLR7 アゴニストを開発することへの高い未充足の臨床ニーズが存在する。

20

## 【0009】

## 発明の要旨

本発明は、Toll 様受容体アゴニズム活性を有する一連の新規 6-アミノ-2-スルホンイミドイル-9 位置換-7 位置換-プリン-8-オン化合物とそれらのプロドラッグを提供する。本発明はまた、TLR7 受容体のような Toll 様受容体を活性化することによって SEAP レベル増加を誘導するこのような化合物の生体活性、ヒト肝細胞の存在下でのプロドラッグの親化合物への代謝的変換、並びにそのような化合物と、これらの化合物とそれらのプロドラッグを含んでなるその医薬組成物の、HBV 又は HCV のような感染性疾患を治療又は予防するための療法的又は予防的な使用を提供する。本発明はまた、優れた活性のある化合物を提供する。加えて、式 (I) の化合物はまた、良好な溶解性と PK プロフィールを示す。

30

40

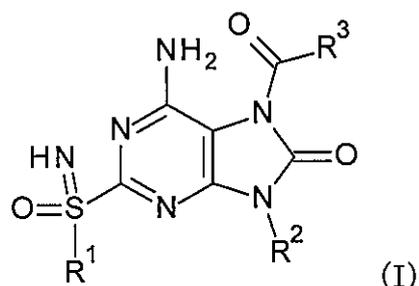
## 【0010】

本発明は、式 (I) :

## 【0011】

50

## 【化 2】



10

## 【0012】

式中：

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、ベンジルであり、該ベンジルは、未置換であるか又はハロゲンとC<sub>1</sub>-6アルキルより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換され；

R<sup>3</sup>は、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここで：

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルキル又はC<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>NCOC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>-6アルキル)アミノC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル(フェニル)C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニルオキシC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル(C<sub>1</sub>-6アルキル)アミノC<sub>1</sub>-6アルキル、又はピロリジニルカルバモイルオキシC<sub>1</sub>-6アルキルである；又は

20

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、それらに付く窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する新規化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーに関する；但し、

6-アミノ-9-ベンジル-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7-(ピロリジン-1-カルボニル)プリン-8-オン；

6-アミノ-9-ベンジル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

30

6-アミノ-9-ベンジル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

6-アミノ-9-ベンジル-7-(3,3-ジメチルピロリジン-1-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

1-[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸エチル；

6-アミノ-7-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-9-ベンジル-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

6-アミノ-9-ベンジル-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

40

6-アミノ-9-ベンジル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

6-アミノ-9-ベンジル-7-(3-フルオロ-3-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-8-オン；

及びそれらのエナンチオマー又はジアステレオマーは、除外される。

## 【0013】

本発明はまた、それらの製造、本発明に準拠した化合物に基づく医薬品とそれらの生産、並びに式(I)の化合物のTLR7アゴニストとしての使用に関する。従って、式(I)の化合物は、Toll様受容体アゴニズムを用いた、HBV及び/又はHCV感染の治療又は予防に有用である。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0014】

他に定義しなければ、本明細書に使用するすべ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通常理解されるのと同じ意味を有する。さらに、以下の諸定義について説明するのは、本発明について記載するために使用される様々な用語の意味及び範囲を明示して定義するためである。

## 【0015】

## 諸定義

「 $C_{1-6}$ アルキル」という用語は、1～6個、特に1～4個の炭素原子を含有する、飽和した直鎖又は分岐鎖アルキル基、例えば、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、等を意味する。特定の「 $C_{1-6}$ アルキル」基は、メチル、エチル、及び $n$ -プロピルである。

## 【0016】

「 $C_{1-6}$ アルコキシ」という用語は、式： $C_{1-6}$ アルキル-O-の基を意味する。 $C_{1-6}$ アルコキシの例には、限定されないが、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、及び*tert*-ブトキシが含まれる。特定の「 $C_{1-6}$ アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシ、及びイソプロポキシである。より特定の $C_{1-6}$ アルコキシ基は、エトキシである。

## 【0017】

「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、本明細書において交換可能的に使用されて、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSより選択される1～5個の環ヘテロ原子を含んでなり、残る環原子が炭素である、3～10個の環原子の一価で飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式の環系を意味する。特定の態様において、ヘテロシクリルは、N、O、及びSより選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含んでなり、残る環原子が炭素である、4～7個の環原子の一価で飽和した単環式の環系である。単環式飽和ヘテロシクリルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジメチルピロリジニル、エトキシカルボニルピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである。単環式飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、及び $C_{1-6}$ アルコシカルボニルより独立して選択される1～3の置換基によってさらに置換され得る。置換された単環式飽和ヘテロシクリルの例は、4-メチルピペラジニル、ジメチルピロリジニル、エトキシカルボニルピロリジニル、ジフルオロピロリジニル、フルオロ(メチル)ピロリジニルである。二環式飽和ヘテロシクリルの例は、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、オキサアザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[3.3.1]ノニル、オキサアザビシクロ[3.3.1]ノニル、チアアザビシクロ[3.3.1]ノニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、及びオキサアザスピロ[3.3]ヘプタニルである。部分不飽和ヘテロシクリルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピリジニル、及びジヒドロピラニルである。

## 【0018】

「カルボニル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、-C(O)-基を意味する。

「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」という用語は、 $C_{1-6}$ アルキル-C(O)-基を意味し、ここで「 $C_{1-6}$ アルキル」は、上記に定義される通りである。特定の「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」基は、アセチルである。

## 【0019】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化

10

20

30

40

50

化合物の2つの立体異性体を意味する。

「ジアステレオマー」という用語は、2個以上のキラル中心があって、それらの分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性）を有する。

【0020】

「医薬的に許容される塩」という用語は、生物学的にも他の点でも望ましくないものでない塩を意味する。医薬的に許容される塩には、酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。

【0021】

「医薬的に許容される酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸のような無機酸と、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、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、及びサリチル酸のような、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸の有機酸群より選択される有機酸とともに生成される医薬的に許容される塩を意味する。

【0022】

「医薬的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機塩基又は無機塩基とともに生成される医薬的に許容される塩を意味する。許容される無機塩基の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウムの塩が含まれる。医薬的に許容される無害な有機塩基より誘導される塩には、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、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、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、プリン類、ピペリジン (piperazine)、ピペリジン (piperidine)、N-エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂のような、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンが含まれる置換アミン、環式アミンと塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。

【0023】

1個又は数個のキラル中心を含有する一般式(I)の化合物とそれらのプロドラッグは、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物、又は光学活性がある単一異性体のいずれとしても存在し得る。ラセミ化合物は、既知の方法に従って、エナンチオマーへ分離させることができる。特に、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩は、ラセミ混合物より、例えば、D若しくはL-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又はカンファースルホン酸のような光学活性酸との反応によって生成される。

【0024】

「プロドラッグ」という用語は、生体内で、例えば、投与後に被験者の生体液又は酵素によって該化合物の薬理活性型へ代謝されて所望される薬理効果を生ずる、化合物の形態又は誘導体を意味する。プロドラッグについては、例えば、「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (医薬設計及び医薬作用の有機化学)」、Richard B. Silverman (著)、アカデミック・プレス、サンディエゴ(2004)、第8章、Prodrugs and Drug Delivery System (プロドラッグとドラッグデリバリーシステム) (497-558頁)に記載されている。

【0025】

「医薬活性代謝産物」とは、特定の化合物又はその塩の身体中での代謝により産生される薬理活性産物を意味すると企図される。身体中へのエントリーの後で、ほとんどの薬物は、それらの物理特性及び生体効果を変化させ得る化学反応の基質となる。これらの代謝変換は、通常、本発明の化合物の極性に影響を及ぼして、薬物が身体中に分布してそこから排出されるやり方を変化させる。しかしながら、ある場合には、薬物の代謝が治療効果のために必要とされる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 6 】

「治療有効量」という用語は、被験者へ投与される場合に、( i ) 特定の疾患、状態、又は障害を治療するか又は予防する、( i i ) 特定の疾患、状態、又は障害の 1 以上の症状を緩和する、改善する、又は消失させる、又は( i i i ) 本明細書に記載される特定の疾患、状態、又は障害の 1 以上の症状の発現を予防するか又は遅延させる、本発明の化合物又は分子の量を意味する。治療有効量は、該化合物、治療される病態、治療される疾患の重症度、被験者の年齢と相対健常性、投与の経路及び形態、担当医又は担当獣医師の判断、及び他の要因に依存して変動するものである。

## 【 0 0 2 7 】

「医薬組成物」という用語は、治療有効量の医薬有効成分を医薬的に許容される賦形剤と一緒に含んでなり、哺乳動物(例、それを必要とするヒト)へ投与される、混合物又は溶液剤を意味する。

10

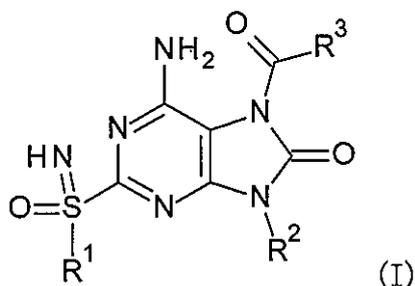
## 【 0 0 2 8 】

T L R 7 アゴニストとプロドラッグ

本発明は、式( I )：

## 【 0 0 2 9 】

## 【 化 3 】



20

## 【 0 0 3 0 】

式中：

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>-6 アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、ベンジルであり、該ベンジルは、未置換であるか又はハロゲンと C<sub>1</sub>-6 アルキルより独立して選択される 1、2 又は 3 の置換基によって置換され；

30

R<sup>3</sup> は、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで：

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub>-6 アルキル又は C<sub>1</sub>-6 アルコキシ C<sub>1</sub>-6 アルキルであり；

R<sup>5</sup> は、(C<sub>1</sub>-6 アルキル)<sub>2</sub>NCOC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル(フェニル)C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニルオキシ C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル(C<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ C<sub>1</sub>-6 アルキル、又はピロリジニルカルバモイルオキシ C<sub>1</sub>-6 アルキルである；又は

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、それらに付く窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する；

40

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーに関する；但し、

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - (3, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン；

50

1 - [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル )  
 プリン - 7 - カルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボン酸エチル ;  
 6 - アミノ - 7 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - カルボニル ) - 9 - ベン  
 ジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;  
 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン -  
 6 - カルボニル ) - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;  
 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボニル )  
 - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;  
 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - ( 3 - フルオロ - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カル  
 ボニル ) - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;

10

## 【 0 0 3 1 】

本発明のさらなる態様は、( i i )

R<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

R<sup>2</sup> は、ベンジルであり、該ベンジルは、未置換であるか又はハロゲン又は C<sub>1</sub> - 6 アル  
 キルによって置換され ;

R<sup>3</sup> は、アゼチジニル ;

C<sub>1</sub> - 6 アルキルによって置換されたピペラジニル ;

ピペリジニルによって置換されたピペリジニル ;

ピロリジニル ; 又は

20

- NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、ここで :

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル又は C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

R<sup>5</sup> は、( C<sub>1</sub> - 6 アルキル )<sub>2</sub> N C O O C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ C<sub>1</sub> - 6  
 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル ( C<sub>1</sub> - 6 アルキル ) アミノ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C  
<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル ( フェニル ) C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニ  
 ル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニルオキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アル  
 キル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルカルボニル ( C<sub>1</sub> - 6 アルキル ) アミノ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、又はピ  
 ロリジニルカルバモイルオキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキルである ;

である、式 ( I ) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジア  
 ステレオマーである。

30

## 【 0 0 3 2 】

本発明のさらなる態様は、( i i i )

R<sup>1</sup> がエチル又はプロピルであり ;

R<sup>2</sup> は、ベンジル、プロモベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、又はメチル  
 ベンジルであり ;

R<sup>3</sup> は、アゼチジニル ;

4 - メチルピペラジニル ;

ピペリジニルピペリジニル ;

ピロリジニル ; 又は

- NR<sup>4</sup> R<sup>5</sup>、ここで :

40

R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、プロピル、又はメトキシエチルであり ;

R<sup>5</sup> は、アセチル ( メチル ) アミノエチル、ブチル、ブチル ( メチル ) カルバモイルオ  
 キシエチル、ジエチルカルバモイルオキシエチル、エトキシカルボニル ( メチル ) アミノ  
 エチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルイソブチル、エトキシカルボニ  
 ルイソペンチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルオキシエチル、エトキ  
 シカルボニル ( フェニル ) エチル、エチル、イソブチル、イソプロポキシカルボニルイソ  
 ペンチル、イソプロポキシカルボニル ( フェニル ) エチル、イソプロピル、メトキシカル  
 ボニル ( メチル ) アミノエチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、プロピル、プロピ  
 ル ( メチル ) カルバモイルオキシエチル、ピロリジニルカルバモイルオキシエチル、t e  
 r t - ブトキシカルボニル ( メチル ) アミノエチル、t e r t - ブトキシカルボニルエチ

50

ル、*tert*-ブトキシカルボニルイソペンチル、又は*tert*-ブトキシカルボニル(フェニル)エチルである；

である、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0033】

本発明のさらなる態様は、(iii-1)

R<sup>1</sup>がエチル又はプロピルであり；

R<sup>2</sup>は、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、又はメチルベンジルであり；

R<sup>3</sup>は、アゼチジニル；

4-メチルピペラジニル；

ピペリジニルピペリジニル；

ピロリジニル；又は

-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、ここで：

R<sup>4</sup>は、メチル、エチル、プロピル、又はメトキシエチルであり；

R<sup>5</sup>は、アセチル(メチル)アミノエチル、ブチル、ブチル(メチル)カルバモイルオキシエチル、ジエチルカルバモイルオキシエチル、エトキシカルボニル(メチル)アミノエチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルイソブチル、エトキシカルボニルイソペンチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルオキシエチル、エトキシカルボニル(フェニル)エチル、エチル、イソブチル、イソプロポキシカルボニルイソペンチル、イソプロポキシカルボニル(フェニル)エチル、イソプロピル、メトキシカルボニル(メチル)アミノエチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、プロピル、プロピル(メチル)カルバモイルオキシエチル、ピロリジニルカルバモイルオキシエチル、*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノエチル、*tert*-ブトキシカルボニルエチル、*tert*-ブトキシカルボニルイソペンチル、又は*tert*-ブトキシカルボニル(フェニル)エチルである；

である、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0034】

本発明のさらなる態様は、(iv)

R<sup>3</sup>が、アゼチジニル、4-メチルピペラジニル、ピペリジニルピペリジニル、ピロリジニル、アセチル(メチル)アミノエチル(メチル)アミノ、ビス(メトキシエチル)アミノ、ブチル(エチル)アミノ、ブチル(メチル)アミノ、ブチル(メチル)カルバモイルオキシエチル(メチル)アミノ、ジエチルカルバモイルオキシエチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニル(メチル)アミノエチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニルエチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニルイソブチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニルイソペンチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニルメチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニルオキシエチル(メチル)アミノ、エトキシカルボニル(フェニル)エチル(メチル)アミノ、エチル(メチル)アミノ、イソブチル(メチル)アミノ、イソプロポキシカルボニルイソペンチル(メチル)アミノ、イソプロポキシカルボニル(フェニル)エチル(メチル)アミノ、イソプロピル(メチル)アミノ、メトキシカルボニル(メチル)アミノエチル(メチル)アミノ、メトキシエチル(エチル)アミノ、メトキシエチル(メチル)アミノ、メトキシエチル(プロピル)アミノ、メトキシプロピル(メチル)アミノ、プロピル(エチル)アミノ、プロピル(メチル)アミノ、プロピル(メチル)カルバモイルオキシエチル(メチル)アミノ、ピロリジニルカルバモイルオキシエチル(メチル)アミノ、*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノエチル(メチル)アミノ、*tert*-ブトキシカルボニルエチル(メチル)アミノ、*tert*-ブトキシカルボニルイソペンチル(メチル)アミノ、又は*tert*-ブトキシカルボニル(フェニル)エチル(メチル)アミノである；

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

10

20

30

40

50

## 【0035】

本発明のさらなる態様は、(v)  $R^1$  がエチルである、式(I)の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(vi)  $R^2$  がハロゲン又は  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されたベンジルである、式(I)の化合物である。

## 【0036】

本発明のさらなる態様は、(vii)  $R^2$  が、プロモベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、又はメチルベンジルである、式(I)の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(vii-1)  $R^2$  が、クロロベンジル、フルオロベンジル、又はメチルベンジルである、式(I)の化合物である。

## 【0037】

本発明のさらなる態様は、(viii)  $R^2$  が、プロモベンジル、クロロベンジル、又はフルオロベンジルである、式(I)の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(viii-1)  $R^2$  がクロロベンジル又はフルオロベンジルである、式(I)の化合物である。

## 【0038】

本発明のさらなる態様は、(ix)  $R^3$  が  $-NR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^5$  は  $C_{1-6}$  アルキルである、式(I)の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(x)  $R^3$  がプロピル(メチル)アミノ又はエチル(メチル)アミノである、式(I)の化合物である。

## 【0039】

本発明のさらなる態様は、(xi)

$R^1$  が  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  は、ベンジルであり、該ベンジルは、ハロゲン又は  $C_{1-6}$  アルキルによって置換され；

$R^3$  は、 $-NR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^5$  は  $C_{1-6}$  アルキルである；

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

## 【0040】

本発明のさらなる態様は、(xii)

$R^1$  がエチルであり；

$R^2$  は、メチルベンジル、プロモベンジル、クロロベンジル、又はフルオロベンジルであり；

$R^3$  は、プロピル(メチル)アミノ又はエチル(メチル)アミノである；

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

## 【0041】

本発明のさらなる態様は、(xii-1)

$R^1$  がエチルであり；

$R^2$  は、メチルベンジル、クロロベンジル、又はフルオロベンジルであり；

$R^3$  は、プロピル(メチル)アミノ又はエチル(メチル)アミノである；

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

## 【0042】

本発明の別の態様は、(xiii) 式(I)の特定の化合物が以下：

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピル

10

20

30

40

50

- スルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - [ 4 - ( 1 - ピペリジル ) ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ブチル - N - エチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N , N - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 7 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソプロピル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ( 3 - メトキシプロピル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソブチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] 酢酸エチル ;
- 3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル ;
- 3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸 tert - ブチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸イソプロピル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - メチル - ブタン酸エチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸エチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸エチル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸イソプロピル ;
- ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル ;

10

20

30

40

50

N - [ 2 - [ アセチル (メチル) アミノ ] エチル ] - 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N -  
メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;  
N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミ  
ドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミ  
ン酸メチル ;

N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミ  
ドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミ  
ン酸 tert - ブチル ;

N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミ  
ドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミ  
ン酸エチル ;

10

N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキ  
ソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ]  
エチル ;

ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (  
プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ;

N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オ  
キソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ  
] エチル ;

N , N - ジエチルカルバミン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 -  
( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ;

20

エチル炭酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホン  
イミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ;

6 - アミノ - N - ブチル - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 -  
オキソ - 2 - [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - N - ブチル - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 -  
オキソ - 2 - [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - N - メチル - 8 -  
オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( S ) - プロピルスルホ  
ンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;

30

6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( R ) - プロピルスルホ  
ンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチ  
ル ) - 7 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチ  
ル ) - 7 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [ S ( S )  
- プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミ  
ド ;

40

6 - アミノ - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [ S ( R )  
- プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミ  
ド ;

6 - アミノ - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイ  
ル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - N - ブチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイ  
ル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホ  
ンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド  
;

50

- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - エチル - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( S ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( S ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ; 及び
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様は、( x i v ) 式 ( I ) のより特定の化合物が以下 :

- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エ

50

- チルスルホンイミドイル] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) -  
 エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ  
 - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ  
 - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル -  
 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル 10  
 - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メ  
 チル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェ  
 ニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェ  
 ニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - N - エチル - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 9 - [ ( 4 - フルオロ  
 フェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( S ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - 9 - [ 20  
 ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサ  
 ミド ;  
 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - 9 - [  
 ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサ  
 ミド ;  
 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイ  
 ル ) - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェ  
 ニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェ 30  
 ニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - ( エチルスル  
 ホンイミドイル ) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;  
 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( S ) -  
 ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミ  
 ド ; 及び  
 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) -  
 ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミ  
 ド ;

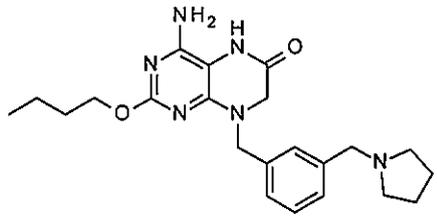
又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【 0 0 4 4 】

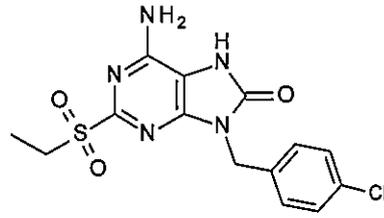
いくつかの態様では、本発明の化合物について試験して、以下の参照化合物と比較した。肝疾患を治療するための T L R 7 アゴニストの探索及び開発に集中している最も成功したバイオ医薬企業として、ギリアド ( Gilead ) 社は、第 I I 相試験へ入った G S - 9 6 2 0 のようなリード化合物がある、最も先進的な T L R 7 アゴニストのパイプラインを有する。本出願では、 U S 2 0 1 0 0 1 4 3 3 0 1 において実施例 4 9 として開示されたギリアドの化合物 : G S - 9 6 2 0、 J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 に開示された化合物 S - 2 と化合物 S - 3 のいずれも参照化合物として選択した :

【 0 0 4 5 】

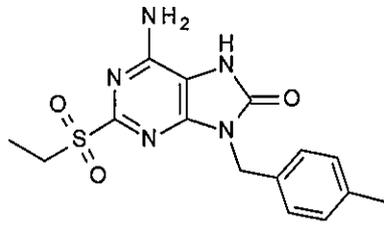
## 【化 4】



(GS-9620),



(S-2),



(S-3)

10

## 【 0 0 4 6 】

## 合成

本発明の化合物は、どの慣用の手段によっても製造することができる。下記のスキームと実施例では、上記の化合物並びにそれらの出発材料を合成するのに適した方法を提供する。すべての置換基、特に  $R^1 \sim R^{14}$  は、他に断らなければ、上記に定義された通りである。さらに、そして他に明確に述べなければ、すべての反応、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た意味を有する。

20

## 【 0 0 4 7 】

## スキーム 1 :

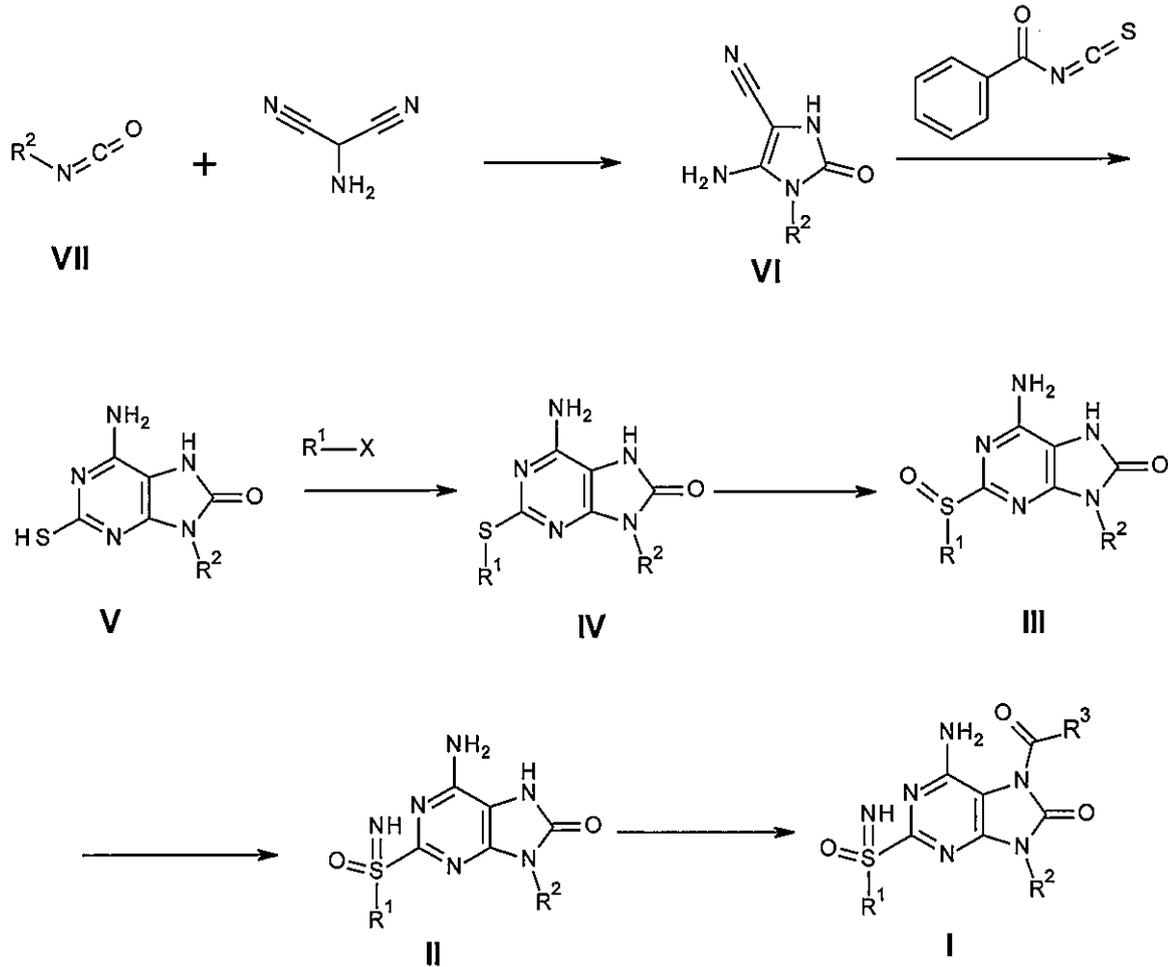
## 【 0 0 4 8 】

30

40

50

## 【化5】



10

20

## 【0049】

イソシアネートVIIのアミノマロノニトリルp-トルエンスルホネートとの環化によって、式VIの化合物を製造する。次いで、NaOH又はKOHのような無機塩基の存在下での式VIの化合物のイソチオシアン酸ベンゾイルとの反応によって、二環Vを合成する。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH、又はCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基の存在下での、二環Vのアルキルハロゲン化物でのアルキル化により、式IVの化合物を得る。メタ-クロロペルオキシ安息香酸、尿素-過酸化水素付加物、及びHIO<sub>4</sub>のような酸化剤での式IVの化合物の酸化によって、式IIIの化合物を製造する。酸中のアジ化ナトリウム（該酸は、例えば、イートン試薬又はPPAである）のようなイミノ化試薬での式IIIの化合物のイミノ化によって、式IIの化合物を入手する。ピリジンとトリエチルアミン、ピリジンとDIEA、DMApとトリエチルアミン、又はDMApとDIEAのような混合塩基の存在下での式IIの化合物の塩化カルバモイルとの反応によって、式Iの化合物を入手する。

30

## 【0050】

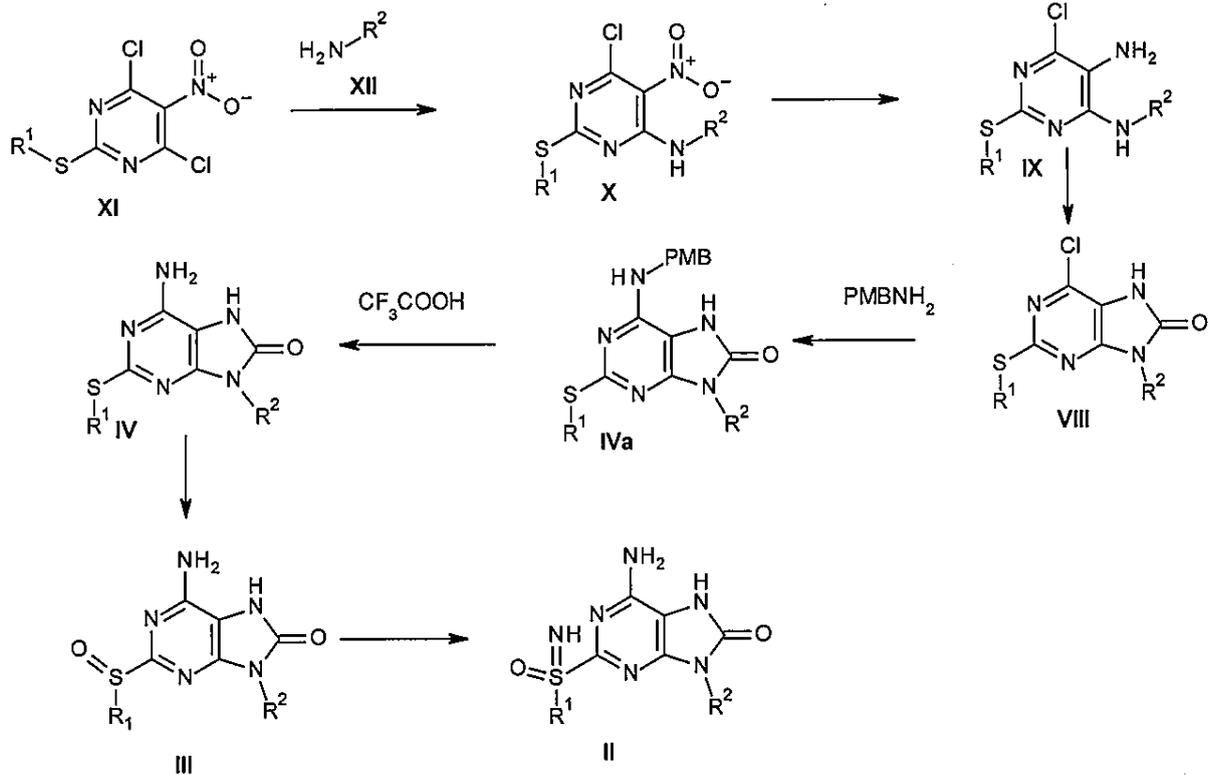
スキーム2

## 【0051】

40

50

## 【化6】



## 【0052】

式IIの化合物は、スキーム2のように製造することもできる。

式XIの化合物のR<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>との反応によって、式Xの化合物を製造する。AcOH中の亜鉛粉又は鉄粉のような還元試薬での化合物Xの還元により、式IXの化合物を得る。ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチル、及びトリホスゲンのような環化試薬での式IXの化合物の環化により、式VIIIの化合物を得る。式VIIIの化合物をPMBNH<sub>2</sub>で処理することによって、式IVaの化合物を製造する。式IVaの化合物のCF<sub>3</sub>COOHのような酸での脱保護化に続く、メタ-クロロペルオキシ安息香酸、尿素-過酸化水素付加物、及びHIO<sub>4</sub>のような酸化剤での酸化によって、式IIIの化合物を製造する。酸中のアジ化ナトリウム（該酸は、例えば、イートン試薬又はPPAである）のようなイミノ化試薬での式IIIの化合物のイミノ化によって、式IIの化合物を入手する。

30

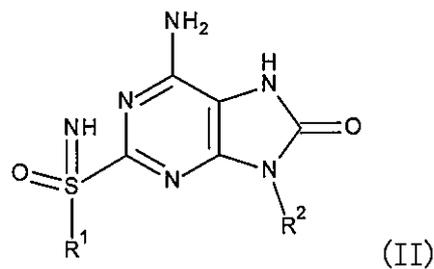
## 【0053】

本発明はまた、以下の反応：

式(II)：

## 【0054】

## 【化7】



## 【0055】

[ 式中、 $R^1$ と $R^2$ は、上記に定義される ] の化合物の、混合塩基の存在下での塩化カルバモイルとの反応を含んでなる、式( I )の化合物の製造方法に関する。

上記の工程において、混合塩基は、例えば、ピリジンとトリエチルアミン、ピリジンとDIPEA、DMA Pとトリエチルアミン、又はDMA PとDIPEAであり得る。

【 0 0 5 6 】

式( I )の化合物は、上記の方法に従って製造される場合、本発明の目的でもある。

医薬組成物と投与

別の態様は、本発明の化合物と治療上不活性な担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬品、並びに、本発明の化合物を使用してそのような組成物及び医薬品を製造する方法を提供する。1つの例では、式( I )の化合物を、周囲温度で、適正なpHで、そして所望される度合いの純度で、生理学的に許容される担体(即ち、製剤投与形態へ利用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無害である担体)と混合することによって製剤化し得る。製剤のpHは、化合物の具体的な使用とその濃度に主に依存するが、好ましくは、約3~約8のあらゆる範囲に及ぶ。1つの例では、式( I )の化合物を酢酸塩緩衝液においてpH5で製剤化する。別の態様において、式( I )の化合物は、無菌である。該化合物は、例えば、固形性又は非晶性の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液剤として保存し得る。

【 0 0 5 7 】

組成物は、良好な医療行為に一致したやり方で製剤化、用量決定されて、投与される。この状況における考慮要因には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与の計画、及び医療従事者に知られた他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配されるものであって、TLR7受容体を活性化してIFN- と他のサイトカインを産生することをもたらすのに必要な最小量であり、限定されないが、B型及び/又はC型肝炎ウイルス被感染患者の治療又は予防にこれを使用し得る。

【 0 0 5 8 】

1つの例において、非経口的に投与される本発明の化合物の投薬当たりの医薬有効量は、患者の体重1kgにつき、1日当たり約0.1~50mg、あるいは約0.1~30mgの範囲にあって、使用される化合物の典型的な初回範囲は、0.3~15mg/kg/日であろう。別の態様では、錠剤及びカプセル剤のような経口の単位剤形は、好ましくは、本発明の化合物の約20~約1000mgを含有する。

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、経口、局部(頬内及び舌下が含まれる)、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、及び硬膜外、及び鼻腔内と(局所治療が所望されるならば)病巣内の投与が含まれる、どの適した手段によっても投与し得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下の投与が含まれる。

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳液剤、パッチ剤、等といったどの簡便な投与形態でも投与してよい。そのような組成物は、医薬調製品に慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増嵩剤、及びさらなる有効成分を含有してよい。

【 0 0 6 1 】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体及び賦形剤は、当業者によく知られていて、例えば、Ansel, Howard C., et al. 「Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (アンセルの医薬剤形と薬物送達系)」フィラデルフィア: リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス(2004); Gennaro, Alfonso R., et al. 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy (レミントン: 調剤の科学及び実践)」フィラデルフィア: リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス(2000); 及び、Rowe, Raymond C. 「Handbook of Pharmaceutical Excipients (医薬賦形剤ハンドブック)」シカ

10

20

30

40

50

ゴ、ファーマシューティカル・プレス（2005）に詳しく記載されている。この製剤には、薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された提示を提供するか又はその製剤製品（即ち、医薬品）の製造に役立てるために、1以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、及び他の既知の添加剤も含めてよい。

#### 【0062】

好適な経口剤形の例は、約20～1000mgの本発明の化合物を約30～90mgの無水乳糖、約5～40mgのクロスカルメロスナトリウム、約5～30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約1～10mgのステアリン酸マグネシウムと複合して含有する錠剤である。最初に、粉末化した成分を一緒に混合して、次にPVPの溶液剤と混合する。生じる組成物は、慣用の機器を使用して、乾燥させ、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤の形態へ圧縮することができる。本発明の化合物（例えば、20～1000mg）を好適な緩衝溶液剤（例、リン酸塩緩衝液）に溶かし、所望されるならば等張化剤（例、塩化ナトリウムのような塩）を加えることによって、エアゾール製剤の例を調製することができる。この溶液剤は、例えば、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過して、不純物や混在物を除去してよい。

10

#### 【0063】

故に、ある態様には、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー又はジアステレオマーを含んでなる医薬組成物が含まれる。

20

さらなる態様には、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー又はジアステレオマーを医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物が含まれる。

#### 【0064】

別の態様には、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はエナンチオマー又はジアステレオマーを含んでなる、B型肝炎ウイルス感染症の治療に使用のための医薬組成物が含まれる。

#### 【0065】

##### 適応症と治療の方法

本発明は、その必要な患者において、B型肝炎ウイルス感染症及び/又はC型肝炎ウイルス感染症を治療するか又は予防するための方法を提供する。

30

#### 【0066】

さらに本発明は、B型及び/又はC型肝炎ウイルス感染の治療及び/又は予防のために、式（I）の化合物又は本発明の他の化合物の治療有効量を患者の血流へ導入するための方法を提供する。

#### 【0067】

本発明の方法は、ヒト患者に特によく適している。特に、本発明の方法及び用量は、限定されないが、HBV及び/又はHCV被感染患者に有用であり得る。本発明の方法及び用量は、他の抗ウイルス治療を受けている患者にも有用である。本発明の予防法は、ウイルス感染のリスク状態にある患者に特に有用である。これらの患者には、限定されないが、医療従事者（例えば、医師、看護師、ホスピス介護者）；軍人；教師；保育士；海外現地（特に、第三世界の現地）へ旅行するか又はそこで暮らす患者（社会支援ワーカー、宣教師、及び外交官が含まれる）が含まれる。最後に、本発明の方法及び組成物には、難治性の患者、又は治療抵抗性（逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、等に対する抵抗性のような）の患者の治療が含まれる。

40

#### 【0068】

別の態様には、そのような処置が必要な哺乳動物において、B型肝炎ウイルス感染及び/又はC型肝炎ウイルス感染を治療するか又は予防する方法が含まれ、ここで該方法は、式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、プロドラッグ、又は医薬的に許容される塩の治療有効量を該哺乳動物へ投与することを含む。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】図1は実施例41-Bの単結晶X線回折を示す。

【図2】図2は実施例42-Aの単結晶X線回折を示す。

【図3】図3は実施例43-Bの単結晶X線回折を示す。

【図4】図4は、担体、実施例43-A(10mg/kg QODとQW)で42日間処理したAAV-HBV被感染マウスのHBV DNA、HBsAg、及び抗HBs抗体のレベルを示す。この結果は、平均±SEMとして提示する。LLOQ：定量下限。

【図5】図5は、担体、実施例41-A(1、3、及び10mg/kg QODと10mg/kg QW)で42日間処理したAAV-HBV被感染マウスのHBV DNA、HBsAg、及び抗HBs抗体のレベルを示す。この結果は、平均±SEMとして提示する。LLOQ：定量下限。

10

【図6】図6は、担体、実施例42-A(1、3、及び10mg/kg QOD)で42日間処理したAAV-HBV被感染マウスのHBV DNA、HBsAg、及び抗HBs抗体のレベルを示す。この結果は、平均±SEMとして提示する。LLOQ：定量下限。

【図7】図7は、担体、実施例41-B(1、3、及び10mg/kg QOD)で42日間処理したAAV-HBV被感染マウスのHBV DNA、HBsAg、及び抗HBs抗体のレベルを示す。この結果は、平均±SEMとして提示する。LLOQ：定量下限。

## 【実施例】

【0070】

20

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されよう。しかしながら、それらは、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならない。

略語：

aq.： 水性

BSA： N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド

CDI： N, N' - カルボニルジイミダゾール

DIEPA： N, N - ジエチルプロピルアミン

DBU： 1, 8 - ジアザビシクロウンデク - 7 - エン

DPPA： ジフェニルホスホリルアジド

EC<sub>50</sub>： アゴニストの最大可能反応の50%をもたらす、該アゴニストのモル濃度

30

EDC： N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン

EtOAc又はEA： 酢酸エチル

HATU： 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸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

hr(s)： 時間(複数)

HPLC： 高速液体クロマトグラフィー

HOBt： N - ヒドロキシベンゾトリアゾール

MS(ESI)： 質量分析法(電子スプレーイオン化)

m-CPBA： 3 - クロロ過安息香酸

40

MTBE： メチルtert-ブチルエーテル

NMP： N - メチルピロリドン

obsd.： 実測値

PE： 石油エーテル

PMB： p - メトキシベンジル

PPA： ポリリン酸

QOD： 隔日に

QW： 週1回

RT又はrt： 室温

sat.： 飽和

50

T F A : トリフルオロ酢酸

T E A : トリエチルアミン

V / V : 容量比

全般的な実験条件

中間体と最終化合物は、以下の機器の1つを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：i) Biotage SP1 システム及び Quad 12/25 Cartridge モジュール、ii) ISCO combi-フラッシュクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランド及び孔径

：i) KP-SIL 60、粒径：40～60 μm；ii) CAS登録番号：Silica Gel：63231-67-4，粒径：47～60ミクロンシリカゲル；iii) ZCX (Qingdao Haiyang Chemical 株式会社製)、空孔：200～300又は300～400。

10

【0071】

中間体と最終化合物は、X Bridge<sup>TM</sup> Perp C<sub>18</sub> (5 μm, OBD<sup>TM</sup> 30 × 100 mm) カラム又はSun Fire<sup>TM</sup> Perp C<sub>18</sub> (5 μm, OBD<sup>TM</sup> 30 × 100 mm) カラムを使用する逆相カラムでの分取用HPLCによって精製した。

【0072】

LC/MSスペクトルは、Waters UPLC-SQD Mass を使用して入手した。標準的なLC/MS条件は、以下の通りであった(操作時間：3分)：

酸性条件：A：H<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸及び1%アセトニトリル；B：アセトニトリル中0.1%ギ酸；

20

塩基性条件：A：H<sub>2</sub>O中0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O；B：アセトニトリル；

質量スペクトル(MS)：全般的には、親質量を示すイオンだけを報告して、他に述べなければ、引用される質量イオンは、陽性の質量イオン(M+H)<sup>+</sup>である。

【0073】

NMRスペクトルは、Bruker Avance 400 MHz を使用して入手した。

空気感受性の試薬が関わるすべての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。他に述べなければ、試薬は、市販の供給業者より受け取ったままで、さらに精製せずに使用した。

【0074】

製造の実施例

中間体の製造

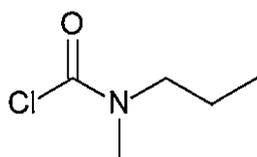
30

中間体 A A

N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド

【0075】

【化8】



AA

40

【0076】

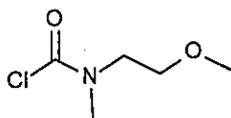
N - メチルプロパン - 1 - アミン (5 g, 68.4ミリモル) と炭酸水素ナトリウム (11.5 g, 137ミリモル) のDCM (70 mL) 中の混合物へDCM (30 mL) 中の炭酸ビス(トリクロロメチル) (8.11 g, 27.3ミリモル) を0 で滴下した。この混合物を室温で2時間攪拌して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。入手したN - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (7.2 g, 中間体 A A) をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0077】

中間体 A B

50

N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - カルバモイルクロリド  
 【 0 0 7 8 】  
 【 化 9 】



**AB**

【 0 0 7 9 】

中間体 AB は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに 2 - メトキシ - N - メチル - エタンアミンを使用することによって、中間体 AA と同様に製造した。N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - カルバモイルクロリド ( 8 g , 中間体 AB ) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

10

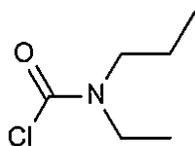
【 0 0 8 0 】

中間体 AC

N - エチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド

【 0 0 8 1 】

【 化 1 0 】



**AC**

【 0 0 8 2 】

中間体 AC は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに N - エチルプロパン - 1 - アミンを使用することによって、中間体 AA と同様に製造した。N - エチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 1 2 . 6 g , 中間体 AC ) を黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

20

30

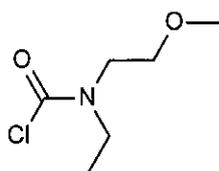
【 0 0 8 3 】

中間体 AD

N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド

【 0 0 8 4 】

【 化 1 1 】



**AD**

【 0 0 8 5 】

中間体 AD は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに N - エチル - 2 - メトキシエタンアミンを使用することによって、中間体 AA と同様に製造した。粗製の N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド ( 2 . 5 g , 中間体 AD ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

40

50

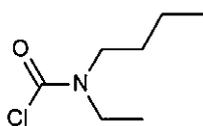
【 0 0 8 6 】

中間体 A E

N - ブチル - N - エチル - カルバモイルクロリド

【 0 0 8 7 】

【 化 1 2 】

**AE**

10

【 0 0 8 8 】

中間体 A E は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに N - エチルブタン - 1 - アミン ( 5 g ) を使用することによって、中間体 A A と同様に製造した。粗製の N - ブチル - N - エチル - カルバモイルクロリド ( 6 . 3 g , 中間体 A E ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 0 8 9 】

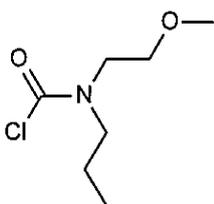
中間体 A F

N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - プロピル - カルバモイルクロリド

20

【 0 0 9 0 】

【 化 1 3 】

**AF**

30

【 0 0 9 1 】

中間体 A F は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに N - ( 2 - メトキシエチル ) プロパン - 1 - アミン ( 2 g , 1 7 . 1 ミリモル ) を使用することによって、中間体 A A と同様に製造した。粗製の N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 2 . 5 g , 中間体 A F ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 0 9 2 】

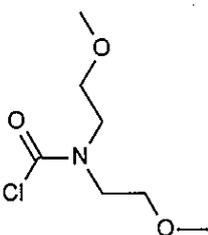
中間体 A G

N , N - ビス ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド

40

【 0 0 9 3 】

【 化 1 4 】

**AG**

50

## 【 0 0 9 4 】

中間体 A G は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりにビス ( 2 - メトキシエチル ) アミン ( 2 g , 1 5 ミリモル ) を使用することによって、中間体 A A と同様に製造した。粗生成物の N , N - ビス ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド ( 2 . 6 g , 中間体 A G ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

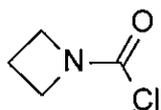
## 【 0 0 9 5 】

中間体 A H

アゼチジン - 1 - カルボニルクロリド

## 【 0 0 9 6 】

## 【 化 1 5 】

**AH**

## 【 0 0 9 7 】

中間体 A H は、N - メチルプロパン - 1 - アミンと重炭酸ナトリウム ( 2 当量 ) の代わりに塩酸アゼチジン ( 1 0 . 7 g , 1 0 7 ミリモル ) と重炭酸ナトリウム ( 3 当量 ) を使用することによって、中間体 A A と同様に製造した。粗製のアゼチジン - 1 - カルボニルクロリド ( 1 . 5 g , 中間体 A H ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

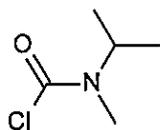
## 【 0 0 9 8 】

中間体 A I

N - イソプロピル - N - メチル - カルバモイルクロリド

## 【 0 0 9 9 】

## 【 化 1 6 】

**AI**

## 【 0 1 0 0 】

中間体 A I は、N - メチルプロパン - 1 - アミンの代わりに N - メチルプロパン - 2 - アミン ( 5 g , 1 9 . 4 ミリモル ) を使用することによって、中間体 A A と同様に製造した。粗製の N - イソプロピル - N - メチル - カルバモイルクロリド ( 8 . 6 g , 中間体 A I ) を黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

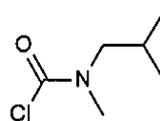
## 【 0 1 0 1 】

中間体 A L

N - イソブチル - N - メチル - カルバモイルクロリド

## 【 0 1 0 2 】

## 【 化 1 7 】

**AL**

10

20

30

40

50

## 【0103】

中間体ALは、N-メチルプロパン-1-アミンの代わりにN-2-ジメチルプロパン-1-アミン(4.8g)を使用することによって、中間体AAと同様に製造した。粗製のN-イソブチル-N-メチル-カルバモイルクロリド(8.1g, 中間体AL)を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

## 【0104】

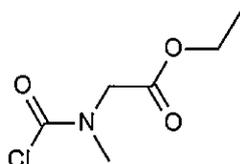
中間体AP

2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]酢酸エチル

## 【0105】

## 【化18】

10



AP

## 【0106】

トリホスゲン(728mg, 2.45ミリモル)のDCM(5mL)溶液へ2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩(1.3g, 8.46ミリモル)及びピリジン(1mL)のDCM(5mL)溶液を0で滴下した。この反応混合物は、橙色になって、黄色の沈殿が出現してから、これをそのまま室温まで温めた。1時間攪拌した後で、この反応混合物へHCl水溶液(0.1N, 25mL)を加え、橙色の層を分離し、0.1N HCl(10mL)で2回、塩水(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて真空で濃縮して、粗製の2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]酢酸エチル(2.0g, 中間体AP)を淡黄色のオイルとして得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。

20

## 【0107】

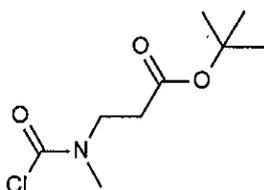
中間体AR

3-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸tert-ブチル

30

## 【0108】

## 【化19】



AR

40

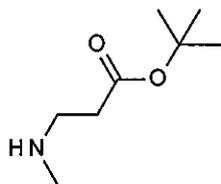
## 【0109】

工程1: 3-(メチルアミノ)プロパン酸tert-ブチル(化合物AR-1)の製造

## 【0110】

50

## 【化20】



AR-1

## 【0111】

アクリル酸 *tert*-ブチル (3 g) の DMF (40 mL) 溶液へ塩酸メチルアミン (4.74 g, 70 ミリモル) と DBU (21.4 g, 140 ミリモル) を -45 で加えた。次いで、反応温度をそのまま -10 へ温めた。この反応混合物を同じ温度で 2.5 時間攪拌した。Et<sub>2</sub>O (200 mL) を加えて、生じる混合物を塩水 (50 mL) で 4 回洗浄した。分離した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて真空で濃縮して、3-(メチルアミノ)プロパン酸 *tert*-ブチル (3.5 g, 化合物 AR-1) を淡黄色のオイルとして得た。

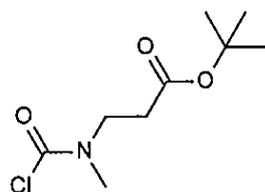
10

## 【0112】

工程 2: 3-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸 *tert*-ブチル (中間体 AR) の製造

## 【0113】

## 【化21】



AR

20

## 【0114】

中間体 AR は、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに 3-(メチルアミノ)プロパン酸 *tert*-ブチル (3.4 g, 化合物 AR-1) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の 3-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸 *tert*-ブチル (3.5 g, 中間体 AR) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

30

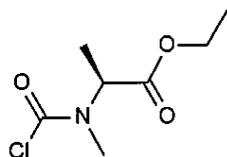
## 【0115】

中間体 AS

(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸エチル

## 【0116】

## 【化22】



AS

40

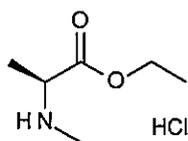
## 【0117】

工程 1: (2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル塩酸塩 (化合物 AS-1) の製造

50

【0118】

【化23】

**AS-1**

【0119】

10

(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸(1g, 9.70ミリモル)のEtOH(10mL)溶液へSOCl<sub>2</sub>(1.50g, 12.61ミリモル)を0℃で0.5時間のうちに滴下した。この反応混合物を25℃で15.5時間攪拌してからEA(20mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(5mL)と塩水(5mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、真空で濃縮した。(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル塩酸塩(1.8g, 化合物AS-1)を黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

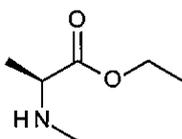
【0120】

工程2:(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(化合物AS-2)の製造

【0121】

20

【化24】

**AS-2**

【0122】

30

(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル塩酸塩(1.8g, 化合物AS-1)のEA(10mL)溶液を10重量%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH=8へ調整した。この反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。有機層を塩水(5mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて真空で濃縮した。(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(620mg, 化合物AS-2)を黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

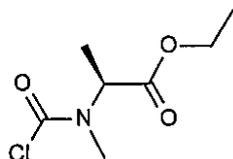
【0123】

工程3:(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸エチル(中間体AS)の製造

【0124】

【化25】

40

**AS**

【0125】

中間体ASは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(2S)-2-(メチルアミノ)プロパン酸エチル(260mg, 化合物AS-2)を使用することによって

50

、中間体 A P と同様に製造した。粗製の (2 S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] プロパン酸エチル (200 mg, 中間体 A S) を黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

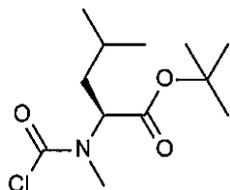
【0126】

中間体 A T

(2 S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル

【0127】

【化26】



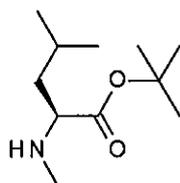
AT

【0128】

工程 1 : (2 S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸 tert - ブチル (化合物 A T - 1) の製造

【0129】

【化27】



AT-1

【0130】

DCM (50 mL) 中へ 2 - メチルプロペン (25 g, 446 ミリモル) を - 78 で泡立てて入れた。次いで、この 2 - メチルプロペン溶液を (S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸塩酸塩 (500 mg, 2.75 ミリモル) と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3.68 g, 2 mL, 37.5 ミリモル) のジオキサン (20 mL) 溶液へ 0 で加えた。この反応混合物を密封管において室温で 18 時間攪拌した。この反応溶液を氷冷 KOH 水溶液 (水 (30 mL) 中 8.4 g) の中へ注いで、生じる混合物を DCM (50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL) で 2 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて真空で濃縮して、粗生成物の (2 S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸 tert - ブチル (化合物 A T - 1) を淡黄色のオイルとして得た。

【0131】

工程 2 : (2 S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル (中間体 A T) の製造

【0132】

10

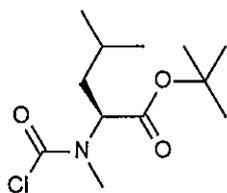
20

30

40

50

## 【化 2 8】



AT

## 【0 1 3 3】

中間体 AT は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに (2S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸 tert - ブチル (300 mg, 化合物 AT - 1) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の (2S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル (350 mg, 中間体 AT) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

10

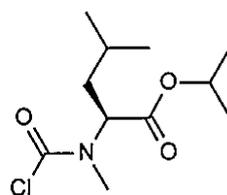
## 【0 1 3 4】

中間体 AU

(2S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸イソプロピル

## 【0 1 3 5】

## 【化 2 9】



AU

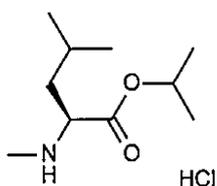
## 【0 1 3 6】

工程 1 : (2S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸イソプロピル塩酸塩 (化合物 AU - 1) の製造

30

## 【0 1 3 7】

## 【化 3 0】



AU-1

40

## 【0 1 3 8】

(S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸塩酸塩 (0.5 g) の i - Pr OH (7.8 g, 10 mL) 溶液へ塩化チオニル (655 mg, 402 μL) を室温で滴下した。生じる混合物を 16 時間攪拌して還流させてから、真空で濃縮した。その残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) で塩基性にして、DCM (50 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて真空で濃縮した。その残渣を HCl / EtOAc (10 mL, 1 ミリモル / mL) で塩化して濃縮して、(2S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペンタン酸イソプロピル塩酸塩 (510 mg, 化合物 AU - 1)

50

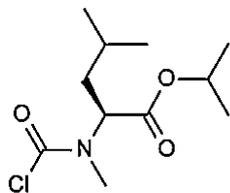
を白色の固形物として得た。

【0139】

工程2：(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸イソプロピル(中間体AU)の製造

【0140】

【化31】



AU

10

【0141】

中間体AUは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(2S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸イソプロピル塩酸塩(500mg, 化合物AU-1)を使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製の(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸イソプロピル(650mg, 中間体AU)を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

20

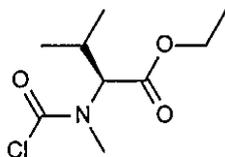
【0142】

中間体AV

(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ブタン酸エチル

【0143】

【化32】



AV

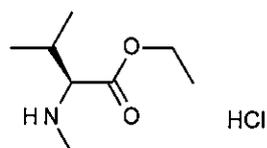
30

【0144】

工程1：(2S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタン酸エチル塩酸塩(化合物AV-1)の製造

【0145】

【化33】



AV-1

40

【0146】

(2S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタン酸(1.0g, 7.6ミリモル)のEtOH(10mL)溶液へ塩化チオニル(2.45g, 21ミリモル)を室温で滴下した。生じる混合物を16時間攪拌して還流させてから、真空で濃縮した。その残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)で塩基性にして、DCM(50mL)で2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて真空で濃縮した。その残渣

50

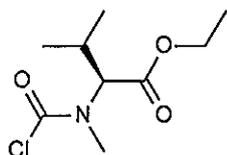
を HCl / EtOAc (10 mL, 1 M) に溶かして濃縮して、(2S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタン酸エチル塩酸塩 (1.9 g, 化合物 AV-1) を白色の固形物として得た。

【0147】

工程2：(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ブタン酸エチル(中間体 AV)の製造

【0148】

【化34】



AV

10

【0149】

中間体 AV は、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(2S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタン酸エチル塩酸塩 (500 mg, 化合物 AV-1) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ブタン酸エチル (600 mg, 中間体 AV) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

20

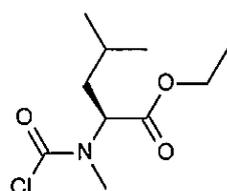
【0150】

中間体 AW

(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル

【0151】

【化35】



AW

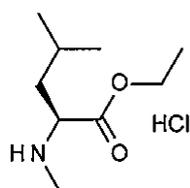
30

【0152】

工程1：(2S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸エチル塩酸塩(化合物 AW-1)の製造

【0153】

【化36】



AW-1

40

【0154】

(2S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸 (1 g, 6.9 ミリモル) の EtOH (10 mL) 溶液へ塩化チオニル (1.07 g, 8.3 ミリモル) を室温で滴下

50

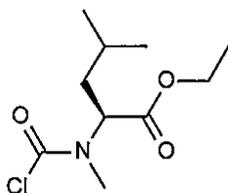
した。生じる混合物を還流で16時間攪拌してから、真空で濃縮した。その残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)で塩基性にして、DCM(50mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて真空で濃縮した。その残渣をHCl/EtOAc(10mL, 1ミリモル/mL)で塩化して濃縮して、(2S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸エチル塩酸塩(1.8g, 化合物AW-1)を白色の固形物として得た。

【0155】

工程2: (2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル(中間体AW)の製造

【0156】

【化37】



AW

【0157】

中間体AWは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(2S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタン酸エチル塩酸塩(610mg, AW-1)を使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製の(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル(280mg, 中間体AW)を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0158】

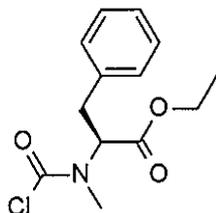
中間体AX

(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸エチル

【0159】

【化38】

キラル



AX

【0160】

中間体AXは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(S)-エチル-2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロパノエートを使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製の(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸エチル(200mg, 中間体AX)を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0161】

中間体AY

10

20

30

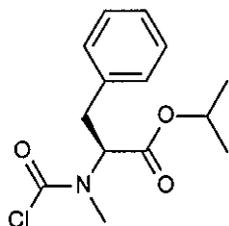
40

50

(2S) - 2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸イソプロピル

【0162】

【化39】



**AY**

10

【0163】

中間体AYは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに(2S)-2-(メチルアミノ)-3-フェニル-プロパン酸イソプロピル(190mg)を使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製の(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸イソプロピル(220mg, 中間体AY)を淡褐色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

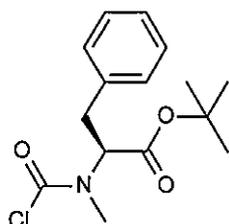
【0164】

中間体AZ

2-(クロロカルボニル)(メチル)アミノ-3-フェニルプロパン酸(S)-tert-ブチル

【0165】

【化40】



**AZ**

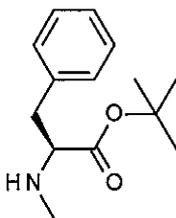
30

【0166】

工程1: (2S)-2-(メチルアミノ)-3-フェニル-プロパン酸tert-ブチル(化合物AZ-1)の製造

【0167】

【化41】



**AZ-1**

40

【0168】

DCM(50mL)中で2-メチルプロペン(25g, 446ミリモル)を-78で泡立てた。次いで、この2-メチルプロペン溶液を(S)-2-(メチルアミノ)-3-

50

フェニルプロパン酸 (500 mg) と  $H_2SO_4$  (3.68 g, 2 mL) のジオキサン (20 mL) 溶液へ 0 で加えた。この反応混合物を密封管において室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を氷冷 KOH 水溶液 (水 (30 mL) 中 8.4 g) の中へ注いで、生じる混合物を DCM (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を塩水 (30 mL) で 2 回洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて真空で濃縮して、(2S) - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル (710 mg, 化合物 AZ - 1) を淡黄色のオイルとして得た。

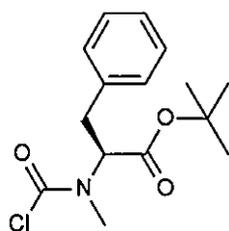
【0169】

工程 2 : 2 - ((クロロカルボニル)(メチル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (S) - tert - ブチル (中間体 AZ) の製造

10

【0170】

【化 4 2】



**AZ**

20

【0171】

中間体 AZ は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに (2S) - 2 - (メチルアミノ) - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル (化合物 AZ - 1) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の (2S) - 2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル (360 mg, 中間体 AZ) を淡黄色のオイルとして入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0172】

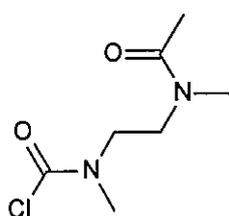
中間体 BA

N - [2 - [アセチル(メチル)アミノ]エチル] - N - メチル - カルバモイルクロリド

【0173】

30

【化 4 3】



**BA**

40

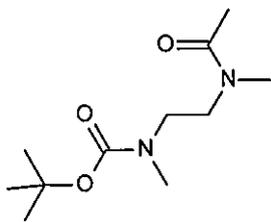
【0174】

工程 1 : N - [2 - [アセチル(メチル)アミノ]エチル] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 BA - 1) の製造

【0175】

50

## 【化44】



BA-1

10

## 【0176】

メチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.13g, 6ミリモル)のピリジン(10mL)溶液へ無水酢酸(3.06g, 30ミリモル)を0で滴下した。次いで、この溶液を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、その残渣をEtOAc(50mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)の間で分配した。有機層を分離し、塩水(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて真空で濃縮して、N-[2-[アセチル(メチル)アミノ]エチル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(1.28g, 化合物BA-1)を黄色のオイルとして得た。

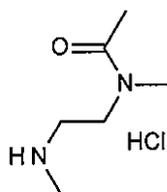
## 【0177】

工程2：N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アセトアミド塩酸塩(化合物BA-2)の製造

20

## 【0178】

## 【化45】



BA-2

30

## 【0179】

N-[2-[アセチル(メチル)アミノ]エチル]-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(1.1g, 化合物BA-1)のHCl/EtOAc(10mL, EtOAc中1N HCl)中の混合物を室温で2時間攪拌してから、この混合物を濾過した。採取した固形物をEtOAc(5mL)で3回洗浄して真空で乾燥させて、粗製のN-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アセトアミド塩酸塩(460mg, 化合物BA-2)を白色の固形物として得た。

## 【0180】

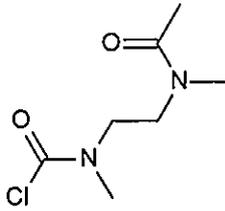
工程3：N-[2-[アセチル(メチル)アミノ]エチル]-N-メチル-カルバモイルクロリド(中間体BA)の製造

40

## 【0181】

50

## 【化 4 6】

**BA**

10

## 【0182】

中間体 BA は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - メチル - N - (2 - (メチルアミノ) エチル) アセトアミド塩酸塩 (200 mg, 化合物 BA - 2) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の N - [2 - [アセチル(メチル)アミノ]エチル] - N - メチル - カルバモイルクロリド (300 mg, 中間体 BA) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

## 【0183】

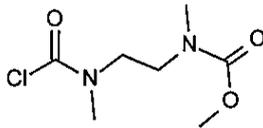
中間体 BB

N - [2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル] - N - メチル - カルバミン酸メチル

20

## 【0184】

## 【化 4 7】

**BB**

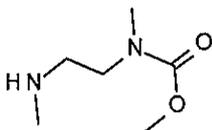
## 【0185】

工程 1 : N - メチル - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] カルバミン酸メチル (化合物 BB - 1) の製造

30

## 【0186】

## 【化 4 8】

**BB-1**

40

## 【0187】

N, N' - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (10 g) の THF (40 mL) 溶液へク ロロギ酸メチル (1.92 g) を -70 で 1 時間のうちに滴下した。この混合物を 25 で 15 時間攪拌してから濾過して、水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して黄色の残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - メチル - N - [2 - (メチルアミノ) エチル] カルバミン酸メチル (2 g, 化合物 BB - 1) を無色のオイルとして得た。

## 【0188】

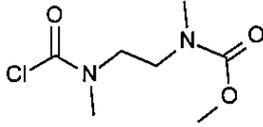
工程 2 : N - [2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル] - N - メチル - カ

50

ルバミン酸メチル（中間体 B B）の製造

【 0 1 8 9 】

【 化 4 9 】



**BB**

10

【 0 1 9 0 】

中間体 B B は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ) エチル ] カルバミン酸メチル ( 2 . 0 g , 化合物 B B - 1 ) を使用することによって、中間体 A P と同様に製造した。粗製の N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸メチル ( 2 . 2 g , 中間体 B B ) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 1 9 1 】

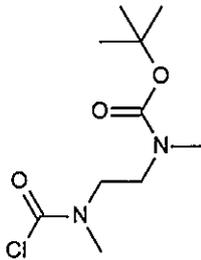
中間体 B C

N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル

20

【 0 1 9 2 】

【 化 5 0 】



**BC**

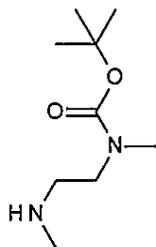
30

【 0 1 9 3 】

工程 1 : N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 化合物 B C - 1 ) の製造

【 0 1 9 4 】

【 化 5 1 】



**BC-1**

40

【 0 1 9 5 】

N , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 4 0 . 4 g ) の D C M ( 3 0 0 m L ) 溶液へ B o c <sub>2</sub> O ( 1 0 g , 1 0 . 6 m L , 4 5 . 8 ミリモル ) の D C M ( 1 0 0 m L ) 溶

50

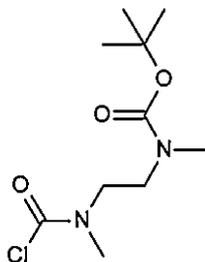
液を 0 で 1 時間にわたり滴下した。この反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) 水溶液、塩水 (50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて真空で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル (6 . 8 g , 化合物 BC - 1 ) を黄色のオイルとして得た。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 3.34 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【 0 1 9 6 】

工程 2 : N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (中間体 BC ) の製造

【 0 1 9 7 】

【 化 5 2 】



**BC**

10

20

【 0 1 9 8 】

中間体 BC は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 15 g , 化合物 BC - 1 ) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 3 g , 中間体 BC ) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 1 9 9 】

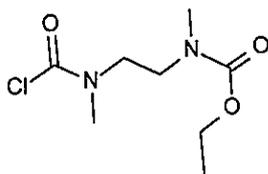
中間体 BD

N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸エチル

30

【 0 2 0 0 】

【 化 5 3 】



**BD**

40

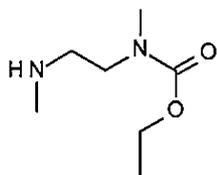
【 0 2 0 1 】

工程 1 : N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ) エチル ] カルバミン酸エチル (化合物 BD - 1 ) の製造

【 0 2 0 2 】

50

## 【化54】



BD-1

## 【0203】

N, N' - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン ( 10 g ) の D C M ( 40 m L ) 溶液へク  
ロロギ酸エチル ( 2.58 g ) を - 70 で 1 時間のうちに滴下した。この反応混合物を  
25 で 15 時間攪拌してから濾過して、水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて真空  
で濃縮した。この黄色の残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - メチル  
- N - [ 2 - (メチルアミノ)エチル ] カルバミン酸エチル ( 2 g , 化合物 B D - 1 ) を  
無色のオイルとして得た。

10

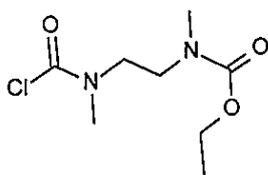
## 【0204】

工程 2 : N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カ  
ルバミン酸エチル ( 中間体 B D ) の製造

## 【0205】

## 【化55】

20



BD

## 【0206】

中間体 B D は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - メチル - N - [ 2 - (メチルアミノ)エチル ] カルバミン酸エチル ( 化合物 B D - 1 ) を使用することによ  
って、中間体 A A と同様に製造した。粗製の N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル)  
アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸エチル ( 2.2 g , 中間体 B D ) を入手し  
て、さらに精製せずに次の工程に使用した。

30

## 【0207】

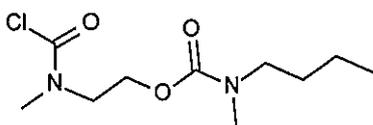
中間体 B E

N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エ  
チル

## 【0208】

## 【化56】

40



BE

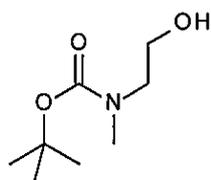
## 【0209】

工程 1 : N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチル  
( 化合物 B E - 1 ) の製造

## 【0210】

50

## 【化57】



BE-1

## 【0211】

2 - (メチルアミノ)エタノール (10 g, 133.14ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ Boc<sub>2</sub>O (34.87 g, 159.77ミリモル) を 25 で加えた。この混合物を 25 で 16 時間攪拌してから濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (20 g, 化合物 BE - 1) を無色のオイルとして得た。

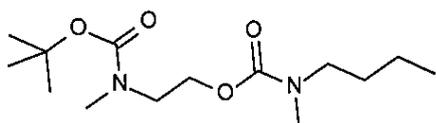
10

## 【0212】

工程 2 : N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ ] エチル (化合物 BE - 2) の製造

## 【0213】

## 【化58】



BE-2

20

## 【0214】

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (880 mg, 化合物 BE - 1) と Et<sub>3</sub>N (1 g, 10.08ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ N - ブチル - N - メチル - カルバモイルクロリド (903 mg, 7.04ミリモル) を -10 で 1 時間のうちに滴下した。この反応混合物を 25 で 15 時間攪拌してから濾過して、水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して、N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ ] エチル (2 g, 化合物 BE - 2) を無色のオイルとして得た。

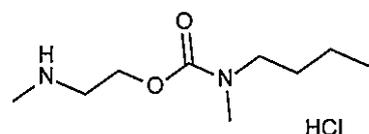
30

## 【0215】

工程 3 : N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - (メチルアミノ) エチル塩酸塩 (化合物 BE - 3) の製造

## 【0216】

## 【化59】



BE-3

40

## 【0217】

N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル (メチル

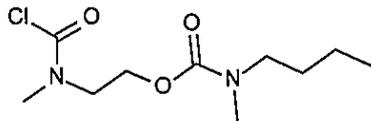
50

) アミノ]エチル (1 g, 化合物 BE - 2) の溶液へ HCl / EA (40 mL, 1 M) を加えた。この反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌して 25 へ温めて、さらに 15.5 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - (メチルアミノ) エチル塩酸塩 (400 mg, 化合物 BE - 3) を無色のオイルとして得た。  
【0218】

工程 4 : N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ]エチル (中間体 BE) の製造

【0219】

【化60】



**BE**

【0220】

中間体 BE は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - (メチルアミノ) エチル塩酸塩 (374 mg, 化合物 BE - 3) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製の N - ブチル - N - メチル - カルバミン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ]エチル (330 mg, 中間体 BE) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

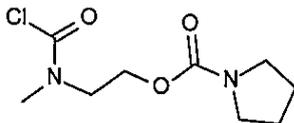
【0221】

中間体 BF

ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ]エチル

【0222】

【化61】



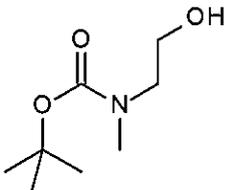
**BF**

【0223】

工程 1 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 BF - 1) の製造

【0224】

【化62】



**BF-1**

【0225】

2 - (メチルアミノ) エタノール (10 g, 133.14 ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ Boc<sub>2</sub>O (34.87 g, 159.77 ミリモル) を 25 で加えた。この

10

20

30

40

50

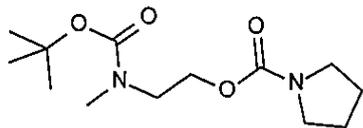
混合物を 25 で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル ( 20 g , 化合物 BF - 1 ) を無色のオイルとして得た。

【 0 2 2 6 】

工程 2 : ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ( 化合物 BF - 2 ) の製造

【 0 2 2 7 】

【 化 6 3 】



10

### BF-2

【 0 2 2 8 】

N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル ( 300 mg , 1 . 71 ミリモル、化合物 BF - 1 ) と Et<sub>3</sub>N ( 578 mg , 5 . 71 ミリモル ) の DCM ( 5 mL ) 溶液へピロリジン - 1 - カルボニルクロリド ( 458 mg , 3 . 4 ミリモル ) を 0 で 0 . 5 時間滴下してから、25 で 15 . 5 時間攪拌した。濾過後、濾液を水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して、ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ( 335 mg , 化合物 BF - 2 ) を無色のオイルとして得た。

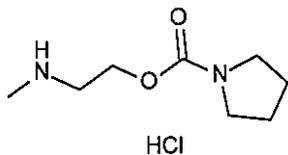
20

【 0 2 2 9 】

工程 3 : ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - ( メチルアミノ ) エチル塩酸塩 ( 化合物 BF - 3 ) の製造

【 0 2 3 0 】

【 化 6 4 】



30

### BF-3

【 0 2 3 1 】

EA 中の HCl ( 12 . 3 mL , 1 M ) へピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [ tert - ブトキシカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ( 335 mg , 化合物 BF - 2 ) を加えて、この混合物を 0 で 0 . 5 時間、そして次いで 25 でさらに 15 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - ( メチルアミノ ) エチル塩酸塩 ( 300 mg , 化合物 BF - 3 ) を無色のオイルとして得た。

40

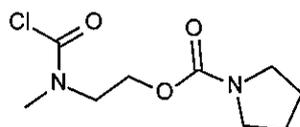
【 0 2 3 2 】

工程 4 : ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ( 中間体 BF ) の製造

【 0 2 3 3 】

50

## 【化 6 5】

**BF**

## 【0 2 3 4】

中間体 BF は、2 - (メチルアミノ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりにピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) エチル塩酸塩 (299 mg, 化合物 BF - 3) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。粗製のピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] エチル (230 mg, 中間体 BF) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

10

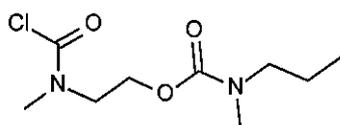
## 【0 2 3 5】

中間体 BG

N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] エチル

## 【0 2 3 6】

## 【化 6 6】

**BG**

20

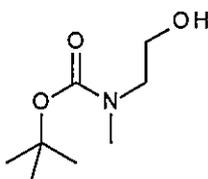
## 【0 2 3 7】

工程 1 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 BG - 1) の製造

30

## 【0 2 3 8】

## 【化 6 7】

**BG-1**

40

## 【0 2 3 9】

2 - (メチルアミノ) エタノール (10 g, 133.14 ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ Boc<sub>2</sub>O (34.87 g, 159.77 ミリモル) を 25 で加えた。この反応混合物を 25 で 16 時間攪拌してから濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (20 g, 化合物 BG - 1) を無色のオイルとして得た。

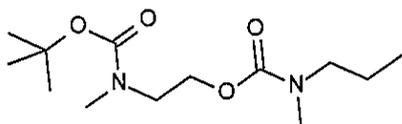
## 【0 2 4 0】

工程 2 : N - メチル - N - [2 - [メチル (プロピル) カルバモイル] オキシエチル] カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 BG - 2) の製造

## 【0 2 4 1】

50

## 【化68】

**BG-2**

## 【0242】

N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル ( 265 mg , 化合物 BG - 1 ) と Et<sub>3</sub>N ( 1 mL , 5.71 ミリモル ) の DCM ( 5 mL ) 溶液へ N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 410 mg , 1.83 ミリモル ) を 0 で 0.5 時間滴下した。この反応混合物を 25 で 15.5 時間攪拌してから濾過して、濾液を水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して、N - メチル - N - [ 2 - [ メチル ( プロピル ) カルバモイル ] オキシエチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 380 mg , 化合物 BG - 2 ) を無色のオイルとして得た。

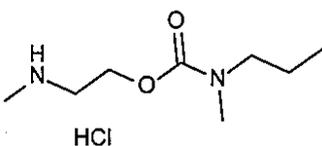
10

## 【0243】

工程 3 : N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - ( メチルアミノ ) エチル塩酸塩 ( 化合物 BG - 3 ) の製造

## 【0244】

## 【化69】

**BG-3**

## 【0245】

EA中のHCl ( 13.7 mL , 1 M ) へ N - メチル - N - [ 2 - [ メチル ( プロピル ) カルバモイル ] オキシエチル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 380 mg , 化合物 BG - 2 ) を加えた。この混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。次いで、この混合物を 25 でさらに 15.5 時間攪拌して濃縮して、N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - ( メチルアミノ ) エチル塩酸塩 ( 300 mg , 化合物 BG - 3 ) を無色のオイルとして得た。

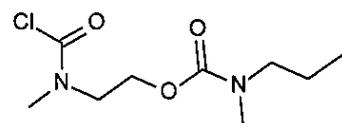
30

## 【0246】

工程 4 : N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ( 中間体 BG ) の製造

## 【0247】

## 【化70】

**BG**

## 【0248】

中間体 BG は、2 - ( メチルアミノ ) 酢酸エチル塩酸塩の代わりに N - メチル - N - プ

50

ロピル - カルバミン酸 2 - (メチルアミノ)エチル塩酸塩 (330 mg, 化合物 BG - 3) を使用することによって、中間体 AP と同様に製造した。この N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル (300 mg, 中間体 BG) を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

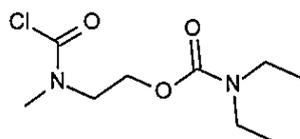
【0249】

中間体 BH

N, N - ジエチルカルバミン酸 2 - [クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル

【0250】

【化71】



**BH**

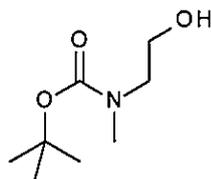
10

【0251】

工程 1 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 BH - 1) の製造

【0252】

【化72】



**BH-1**

20

【0253】

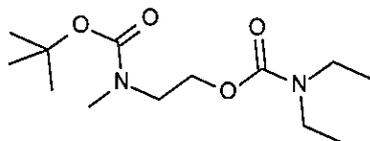
2 - (メチルアミノ)エタノール (10 g, 133.14ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ Boc<sub>2</sub>O (34.87 g, 159.77ミリモル) を 25 で加えた。この混合物を 25 で 16 時間攪拌してから濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (20 g, 化合物 BH - 1) を無色のオイルとして得た。

【0254】

工程 2 : N, N - ジエチルカルバミン酸 2 - [tert - ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル (化合物 BH - 2) の製造

【0255】

【化73】



**BH-2**

40

【0256】

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (200 mg, 1.14ミリモル、化合物 BH - 1) と Et<sub>3</sub>N (578 mg, 5.71ミリモル

50

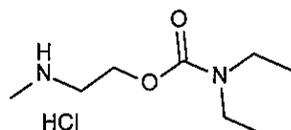
)のDCM(5mL)溶液へN,N-ジエチルカルバモイルクロリド(248mg, 1.83ミリモル)を0で0.5時間滴下して、25で15.5時間攪拌した。濾過後、濾液を水と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して、このN,N-ジエチルカルバミン酸2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル(313mg, 化合物BH-2)を無色のオイルとして得た。

【0257】

工程3:N,N-ジエチルカルバミン酸2-(メチルアミノ)エチル塩酸塩(化合物BH-3)の製造

【0258】

【化74】



### BH-3

【0259】

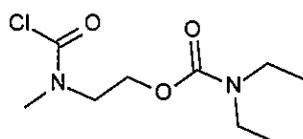
EA中のHCl(17mL, 1M)へN,N-ジエチルカルバミン酸2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル(436mg, 1.77ミリモル, 化合物BH-2)を加えた。この混合物を0で0.5時間攪拌した。次いで、この混合物を25でさらに15.5時間攪拌して濃縮して、N,N-ジエチルカルバミン酸2-(メチルアミノ)エチル塩酸塩(230mg, 化合物BH-3)を無色のオイルとして得た。

【0260】

工程4:N,N-ジエチルカルバミン酸2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル(中間体BH)の製造

【0261】

【化75】



### BH

【0262】

中間体BHは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりにN,N-ジエチルカルバミン酸2-(メチルアミノ)エチル塩酸塩(274mg, 化合物BH-3)を使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製のN,N-ジエチルカルバミン酸2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル(250mg, 中間体BH)を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0263】

中間体BI

2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸エチル

【0264】

10

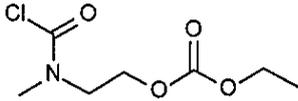
20

30

40

50

## 【化76】

**BI**

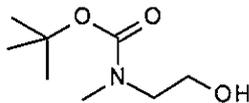
## 【0265】

工程1：N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(化合物BI-1)の製造

10

## 【0266】

## 【化77】

**BI-1**

## 【0267】

2-(メチルアミノ)エタノール(1g, 13.31ミリモル)のDCM(10mL)溶液へBoc<sub>2</sub>O(3.49g, 15.98ミリモル)を25℃で加えた。この反応混合物を25℃で16時間攪拌してから濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(1.6g, 化合物BI-1)を無色のオイルとして得た。

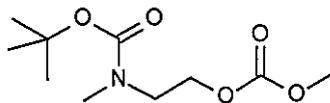
20

## 【0268】

工程2：2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸メチル(化合物BI-2)の製造

## 【0269】

## 【化78】

**BI-2**

## 【0270】

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-カルバミン酸tert-ブチル(1g, 化合物BI-1)、DMAP(0.1g)、及びピリジン(1.15g, 11.41ミリモル)のEA(20mL)溶液へクロロギ酸メチル(1.21g, 11.15ミリモル)を-10℃で滴下した。この混合物を-10℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を5%クエン酸と塩水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮して、2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸メチル(1.22g, 化合物BI-2)を無色のオイルとして得た。

40

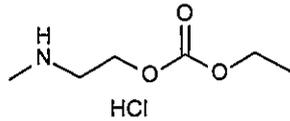
## 【0271】

工程3：2-(メチルアミノ)エチル炭酸エチル塩酸塩(化合物BI-3)の製造

## 【0272】

50

【化 7 9】

**BI-3**

【0 2 7 3】

EA中のHCl(10mL, 40ミリモル)へ2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸メチル(1.22g, 4.94ミリモル、化合物BI-2)を加えて、この混合物を0で0.5時間、そして25でさらに15.5時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して、2-(メチルアミノ)エチル炭酸エチル塩酸塩(1.06g, 化合物BI-3)を得た。

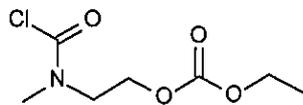
10

【0 2 7 4】

工程4: 2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸エチル(中間体BI)の製造

【0 2 7 5】

【化 8 0】

**BI**

20

【0 2 7 6】

中間体BIは、2-(メチルアミノ)酢酸エチル塩酸塩の代わりに2-(メチルアミノ)エチル炭酸エチル塩酸塩(150mg, 中間体BI-3)を使用することによって、中間体APと同様に製造した。粗製の2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル炭酸エチル(145mg, 中間体BI)を入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。

30

【0 2 7 7】

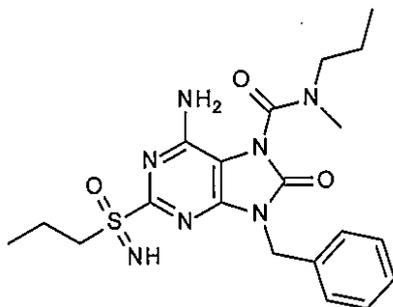
製造の実施例

実施例 1

6-アミノ-9-ベンジル-N-メチル-8-オキシ-N-プロピル-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボキサミド

【0 2 7 8】

【化 8 1】

**1**

40

【0 2 7 9】

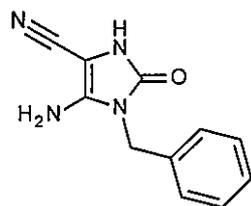
50

方法 A :

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニ  
トリル (化合物 1 a ) の製造

【 0 2 8 0 】

【 化 8 2 】



1a

10

【 0 2 8 1 】

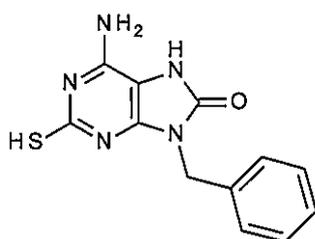
アミノマロノニトリル p - トルエンシルホネート ( 2 5 g , 9 8 . 5 ミリモル、TCl ,  
カタログ番号 : A 1 1 1 9 - 2 5 G ) の乾燥 THF ( 1 0 0 m L ) 溶液へイソシアン酸ベ  
ンジル ( 1 3 . 2 g , 9 8 . 5 ミリモル ) と TEA ( 1 0 . 2 g , 7 9 . 0 ミリモル ) を  
室温で加えた。室温で 2 4 時間攪拌後、この反応物を真空で濃縮して、残渣を EtOAc  
( 5 0 0 m L ) と水 ( 2 5 0 m L ) の間で分配した。分離した有機層を塩水 ( 5 0 m L )  
で 2 回洗浄して、水酸化ナトリウム溶液 ( 5 0 m L , 1 N ) で 2 回抽出した。合わせた水  
酸化ナトリウム溶液層を 1 0 重量 % 硫酸水素ナトリウム溶液で中和して、EtOAc で抽  
出した。分離した有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮  
した。残渣を 2 - イソプロポキシプロパンに摩砕してからこの懸濁液を濾過して、4 - ア  
ミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 1 5 g ,  
化合物 1 a ) を黄色の固形物として得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用  
した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 215.

20

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化  
合物 1 b ) の製造

【 0 2 8 2 】

【 化 8 3 】



1b

30

【 0 2 8 3 】

4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (   
1 5 . 0 g , 7 0 . 0 ミリモル、化合物 1 a ) の THF ( 7 0 0 m L ) 溶液へベンゾイル  
イソチオシアネート ( 2 8 . 6 g , 1 7 5 . 1 ミリモル、TCl , カタログ番号 : A 1 1 5  
9 6 - 1 0 0 G ) を滴下した。室温で 1 2 時間攪拌後、この反応混合物を真空で濃縮した  
。残渣をジエチルエーテル ( 1 0 0 m L ) に摩砕して、生じる沈殿を濾過によって回収し  
た。

40

【 0 2 8 4 】

入手した沈殿の THF ( 7 0 0 m L ) 溶液へ水酸化ナトリウム ( 7 0 m L , 2 N ) を加  
えた。この混合物を 5 0 時間還流させてから、1 0 重量 % 硫酸水素ナトリウム水溶液で p

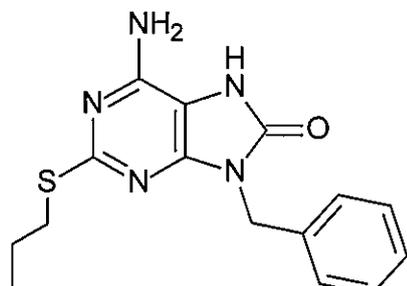
50

H = 3 へ酸性化した。生じる沈殿を濾過によって回収して、粗製の 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 8 . 1 g , 化合物 1 b ) を黄色の固形物として得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 274.

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( 2 - プロピルスルファニル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 c ) の製造

【 0 2 8 5 】

【 化 8 4 】



1c

10

【 0 2 8 6 】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 5 . 4 6 g , 2 0 . 0 ミリモル、化合物 1 b ) の DMF 溶液へ炭酸カリウム ( 2 . 7 6 g , 2 0 . 0 ミリモル ) を加えた。そして次いで、DMF ( 5 . 0 mL ) 中の 1 - ブロモプロパン ( 2 . 4 4 g , 2 0 . 0 ミリモル、TCI, カタログ番号 : B 0 6 3 8 - 5 0 0 G ) を先の溶液へゆっくり加えた。室温で 1 2 時間攪拌後、この反応混合物を水 ( 2 0 0 mL ) へ注いでから、10 重量% 硫酸水素ナトリウム水溶液で酸性化して、EtOAc ( 1 0 0 mL ) で 2 回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( 2 - プロピルスルファニル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 4 . 8 g , 化合物 1 c ) を白色の固形物として得た。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 316.

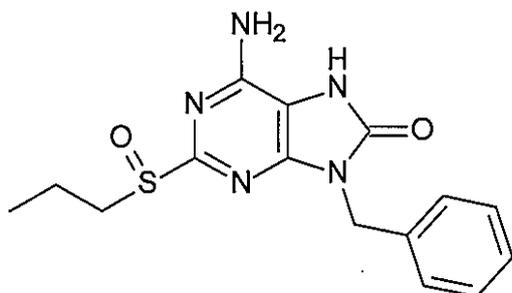
20

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 d ) の製造

30

【 0 2 8 7 】

【 化 8 5 】



1d

40

【 0 2 8 8 】

化合物 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( 2 - プロピルスルファニル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 7 g , 8 . 7 ミリモル、化合物 1 c ) の DCM / MeOH ( 5 0 0 mL , V / V = 1 : 1 ) 懸濁液へ 3 - クロロ過安息香酸 ( 2 . 1 5 g , 8 . 7 ミリモル、純度 7 0 % , Aldrich , カタログ番号 : 2 7 3 0 3 1 - 1 0 0 G ) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した後で、反応混合物の容量を真空で約 5 0 mL へ減らした。生じる沈殿を濾過によって回収し、メタノールで洗浄して乾燥させて、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 -

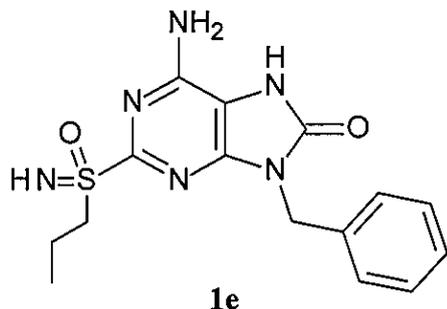
50

プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1 . 0 g , 化合物 1 d ) を白色の固形物として得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 332.

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の製造

【 0 2 8 9 】

【 化 8 6 】



10

【 0 2 9 0 】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1 . 5 2 g , 4 . 6 ミリモル、化合物 1 d ) のイートン試薬 ( 4 0 m L , メタンスルホン酸中 7 . 5 重量%の五酸化リン、Aldrich , カタログ番号 : 3 8 0 8 1 4 - 1 0 0 M L ) 溶液へアジ化ナトリウム ( 3 6 0 m g , 5 . 5 ミリモル ) を 5 0 で加えた。この温度で 3 0 分間攪拌後、この反応混合物を室温へ冷やして、飽和重炭酸ナトリウム水溶液中へ注いだ。この反応混合物を n - B u O H ( 1 0 0 m L ) で 2 回抽出して、有機相を真空で濃縮した。残渣を分取用 H P L C による精製へ処して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1 . 2 g , 化合物 1 e ) を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.53 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>]: 347.

20

30

化合物 1 e のキラル H P L C による分離により、化合物 1 e - A ( より遅い溶出、5 0 0 m g ) と化合物 1 e - B ( より速い溶出、4 9 0 m g ) を白色の固形物として得た ( 分離条件 : メタノール : 5 % ~ 4 0 % ( 0 . 0 5 % D E A ) / C O <sub>2</sub>、ChiralPak AS-3 カラム )。

【 0 2 9 1 】

化合物 1 e - A : <sup>1</sup>H NMR ( D M S O - d <sub>6</sub> , 4 0 0 M H z ) ppm: 10.56 (s, 1H), 7.21-7.46 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

化合物 1 e - B : <sup>1</sup>H NMR ( D M S O - d <sub>6</sub> , 4 0 0 M H z ) ppm: 10.57 (s, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 1.49-1.74 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

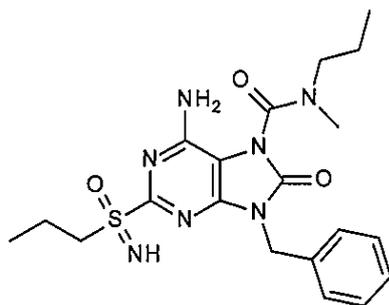
40

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 1 ) の製造

【 0 2 9 2 】

50

## 【化 8 7】



1

10

## 【 0 2 9 3 】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (300 mg, 化合物 1 e)、ピリジン (329 mg, 4.2 ミリモル)、及び D I P E A (538 mg, 4.2 ミリモル) の NMP (5 mL) 溶液へ N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (564 mg, 4.2 ミリモル、中間体 A A) を室温で加えた。この混合物を室温で 10 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して、残渣を分取用 H P L C によって精製して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド (108 mg, 実施例 1) を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.45-7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.01-0.72 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.

20

イソプロパノール : 5% ~ 40% (0.05% D E A) / C O<sub>2</sub>、ChiralPak AS-3 カラムでのキラル H P L C による実施例 1 の化合物の分離により、実施例 1 - A (より遅い溶出、50 mg) と実施例 1 - B (より速い溶出、40 mg) を白色の固形物として得た。

## 【 0 2 9 4 】

実施例 1 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.44-7.24 (m, 5H), 6.89 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.00-0.72 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.

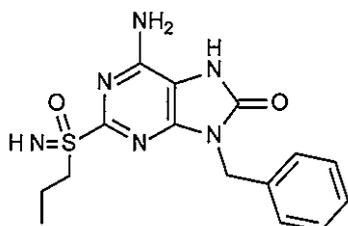
30

実施例 1 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.45-7.26 (m, 5H), 6.88 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.02-0.67 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.

方法 B : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) を製造するための代替法

## 【 0 2 9 5 】

## 【化 8 8】



1e

40

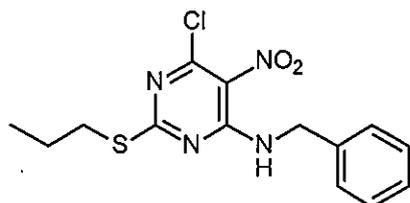
## 【 0 2 9 6 】

50

工程 1 : N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 1 f ) の製造

【 0 2 9 7 】

【 化 8 9 】



1f

10

【 0 2 9 8 】

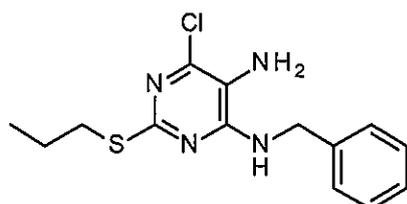
4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニルピリミジン ( 150.0 g , 559.5ミリモル ) と DIPEA ( 108.5 g , 839.2ミリモル ) の THF ( 1.5 L ) 溶液へ THF ( 200 mL ) 中のフェニルメタンアミン ( 60.0 g , 559.5ミリモル ) を -78 でゆっくり加えた。添加後、この混合物を 25 まで温めて、この温度で 16 時間攪拌した。生じる混合物を EA ( 1 L ) で希釈し、水 ( 400 mL ) 3 回と塩水 ( 500 mL ) で洗浄した。分離した有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮して、N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン ( 180.0 g , 化合物 1 f ) を黄色の固形物として得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 339.1.

20

工程 2 : N4 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 化合物 1 g ) の製造

【 0 2 9 9 】

【 化 9 0 】



1g

30

【 0 3 0 0 】

N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン ( 180 g , 化合物 1 f ) と HOAc ( 319 g , 5.31モル ) の THF ( 3.0 L ) 溶液へ Zn ( 174 g , 2.66モル ) を 25 でゆっくり加えた。添加後、この混合物を 25 で 16 時間攪拌した。この反応物を濾過して、濾液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 800 mL ) で塩基性にし、EA ( 400 mL ) で 3 回抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N4 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 125 g , 化合物 1 g ) を茶褐色の固形物として得た。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 309.1.

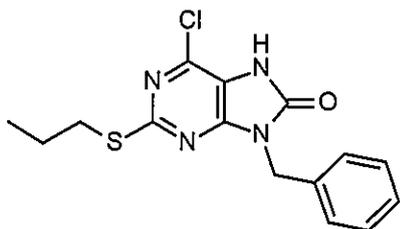
40

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 h ) の製造

【 0 3 0 1 】

50

## 【化91】

**1h**

10

## 【0302】

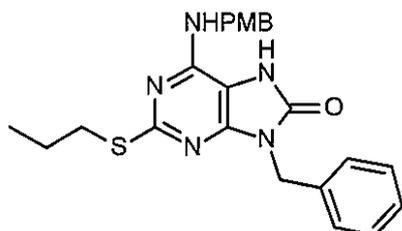
N - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - (プロピルスルファニル)ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 72 . 0 g , 233 . 1ミリモル、化合物 1 g ) と CDI ( 75 . 2 g , 233 . 1ミリモル ) の THF ( 800 mL ) 溶液を 80 で 16 時間攪拌した。生じる混合物を EA ( 400 mL ) で希釈し、水 ( 200 mL ) 2 回と塩水 ( 200 mL ) で洗浄した。分離した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を MTBE ( 200 mL ) で洗浄して、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 58 . 0 g , 化合物 1 h ) を白色の固形物として得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 335.1.

工程 4 : 9 - ベンジル - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 i ) の製造

20

## 【0303】

## 【化92】

**1i**

30

## 【0304】

9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 58 . 0 g , 化合物 1 h ) と PMBNH<sub>2</sub> ( 54 . 7 g , 398 . 42ミリモル ) の n - BuOH ( 600 mL ) 溶液を 120 で 20 時間攪拌した。この反応物を濃縮して、残渣を MTBE ( 400 mL ) で洗浄して、9 - ベンジル - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 75 g , 化合物 1 i ) を白色の固形物として得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 436.2.

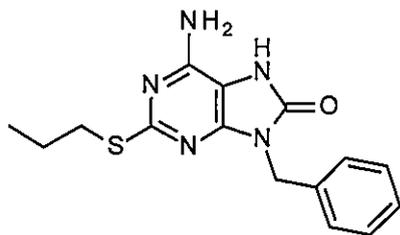
工程 5 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 c ) の製造

40

## 【0305】

50

## 【化93】



1c

10

## 【0306】

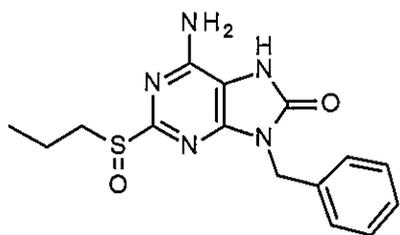
TFA (200 mL) 中の 9 - ベンジル - 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (87.0 g, 化合物 1 i) を 80 で 16 時間攪拌した。生じる反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (600 mL) で塩基性にした。生じる沈殿を濾過によって回収して (PE/DCM = 2 : 1, 400 mL) で洗浄して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (38.0 g, 化合物 1 c) を白色の固形物として得た。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 316.1.

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の製造

20

## 【0307】

## 【化94】



1d

30

## 【0308】

m - CPBA (22.98 g, 113.2 ミリモル) の THF (50 mL) 溶液を 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (35.0 g, 化合物 1 c) の THF (200 mL) 懸濁液へ 0 で滴下した。添加後、この反応混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。この混合物を濾過して、MeCN (400 mL)、MTBE (500 mL) で洗浄して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (35.1 g, 化合物 1 d) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 332.1.

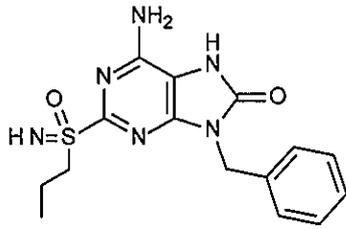
工程 7 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) の製造

40

## 【0309】

50

## 【化 9 5】



1e

10

## 【0310】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 34.0 g , 化合物 1 d ) のイートン試薬 ( 170.0 mL , メタンスルホン酸中 7.5 重量 % ) 溶液へ  $\text{NaN}_3$  ( 15.34 g , 253.97 ミリモル ) を 60 でゆっくり加えた。次いで、この混合物を 60 で 30 分間攪拌した。生じる反応混合物を 25 へ冷やし、氷冷  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 500 mL , 1 モル / L ) 中へ注ぎ、*n*-BuOH ( 100 mL ) で 4 回抽出して、真空で濃縮した。残渣を分取用 HPLC によって精製して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 10 g , 化合物 1 e ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.53$  Hz, 3H). MS obsd. ( $\text{ESI}^+$ ) [ $\text{M}^+\text{H}^+$ ]: 347.

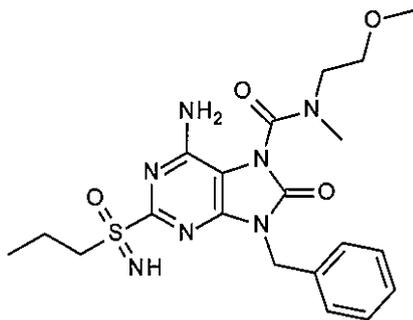
20

## 実施例 2

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド

## 【0311】

## 【化 9 6】



2

30

## 【0312】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A B ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 120 mg , 実施例 2 ) を白色の固形物として入手した。 $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.89 (br.

40

s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d,  $J = 4$  Hz, 1H), 3.62 (br. dd,  $J = 4, 12$  Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d,  $J = 12$  Hz, 3H), 3.05 (s, 1H

50

), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 462.

メタノール : 5% ~ 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak OJ-3 カラムでのキラル HPLC による実施例 2 の化合物の分離により、実施例 2 - A (より速い溶出、33 mg) と実施例 2 - B (より遅い溶出、46 mg) を白色の固形物として得た。

【0313】

実施例 2 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d, J = 4 Hz, 1H), 3.62 (br. dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 462.

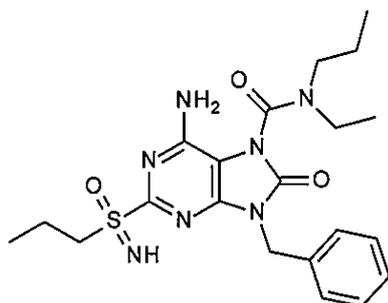
実施例 2 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. d, J = 4 Hz, 1H), 3.62 (br. dd, J = 4, 12 Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 6H), 3.12 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 462.

実施例 3

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド

【0314】

【化97】



3

【0315】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 AA) の代わりに N - エチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 AC) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド (51 mg, 実施例 3) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.85 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13-3.54 (m, 4H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.00-1.26 (m, 6H), 0.81-0.95 (m, 5H), 0.73 (t, J = 8 Hz, 1H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 474.

実施例 4

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - [4 - (1 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン

【0316】

10

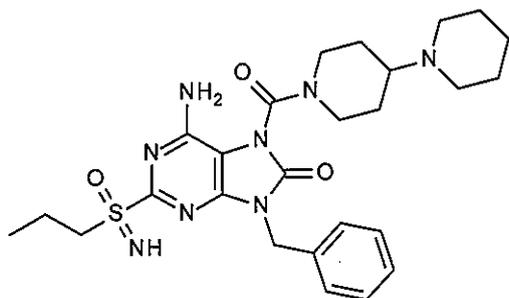
20

30

40

50

## 【化 9 8】



4

10

## 【 0 3 1 7】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに ( 1 , 4 ' - ピペリジン ) - 1 ' - カルボニルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - [ 4 - ( 1 - ピペリジル ) ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ( 5 5 m g , 実施例 4 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.39-7.27 ( m, 5H), 6.97 ( br. s., 2H), 4.99 ( s, 2H), 4.20 ( br. s., 2H), 3.85 ( d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.43-3.15 ( m, 3H), 2.96 ( t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.56 ( m, 4H), 1.83 ( m, 1H), 1.79-1.54 ( m, 4H), 1.50 ( br. s., 4H), 1.45-1.33 ( m, 3H), 0.93 ( t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 541.2.

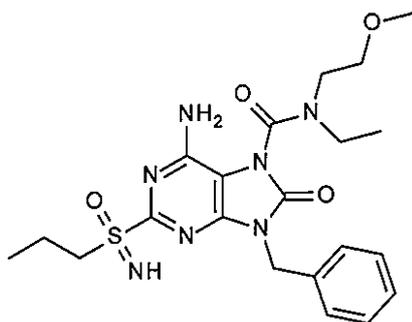
20

## 実施例 5

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 3 1 8】

## 【化 9 9】



5

30

## 【 0 3 1 9】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド (中間体 A D) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 3 4 m g , 実施例 5 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.39-7.28 ( m, 5H), 6.89 ( br. s., 1H), 6.74 ( br. s., 1H), 4.99 ( s, 2H), 4.17 ( d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 ( br. s., 2H), 3.63-3.51 ( m, 2H), 3.50-3.34 ( m, 4H), 3.29 ( s, 1H), 3.11 ( s, 2H), 1.73-1.59 ( m, 2H), 1.23-1.07 ( m, 3H), 0.93 ( t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 476.3.

40

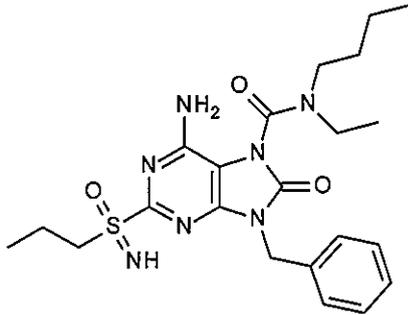
## 実施例 6

50

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ブチル - N - エチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド

【0320】

【化100】



6

10

【0321】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - ブチル - N - エチル - カルバモイルクロリド (中間体 A E) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ブチル - N - エチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カ

20

ルボキサミド (51 mg, 実施例 6) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

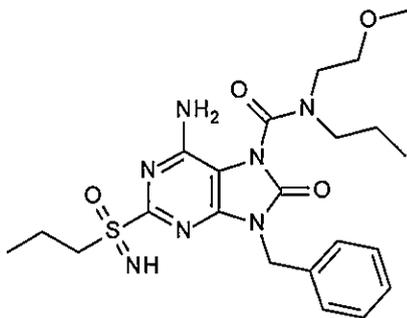
DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.85 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13-3.54 (m, 4H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.00-1.26 (m, 6H), 0.81-0.95 (m, 5H), 0.73 (t, J = 8 Hz, 1H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 474.

実施例 7

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - (2 - メトキシエチル) - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド

【0322】

【化101】



7

30

40

【0323】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - エチル - N - (2 - メトキシエチル)カルバモイルクロリド (中間体 A F) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - (2 - メトキシエチル) - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド (35 mg, 実施例 7) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.40-7.28 (m, 5H), 6.89 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 5.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.77 (br.

50

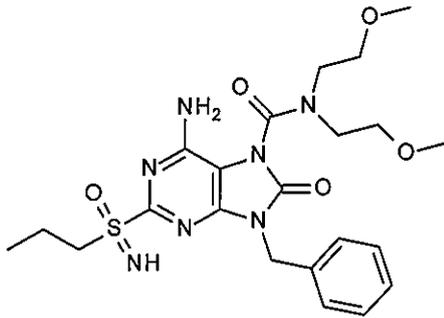
s., 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 5H), 3.23-3.02 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 4H), 0.96-0.70 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 490.5.

実施例 8

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N , N - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 3 2 4 】

【 化 1 0 2 】



8

10

【 0 3 2 5 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりにビス ( 2 - メトキシエチル ) カルバモイルクロリド ( 中間体 A G ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N , N - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 3 5 m g , 実施例 8 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.40-7.28 (m, 5H), 6.83 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (br. s., 3H), 3.52-3.27 (m, 11H), 3.09 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 506.

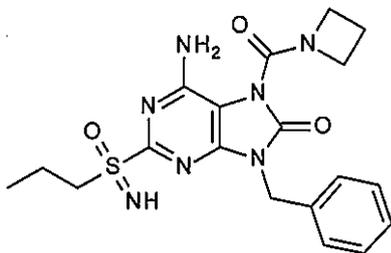
20

実施例 9

6 - アミノ - 7 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン

【 0 3 2 6 】

【 化 1 0 3 】



9

30

【 0 3 2 7 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりにアゼチジン - 1 - カルボニルクロリド ( 中間体 A H ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 7 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 8 - オン ( 1 2 0 m g , 実施例 9 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.02-7.43 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.40 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 430.

40

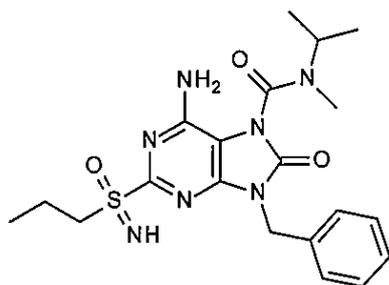
50

## 実施例 10

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソプロピル - N - メチル - 8 - オキシ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド

【0328】

【化104】



10

【0329】

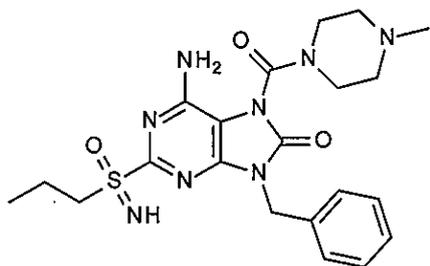
表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - イソプロピル - N - メチル - カルバモイルクロリド (中間体 A I) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソプロピル - N - メチル - 8 - オキシ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド (97 mg, 実施例 10) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 6.87 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.21 (br d, J = 8 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.

## 実施例 11

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン

【0330】

【化105】



11

【0331】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - オン (59.5 mg, 実施例 11) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.39-7.31 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 6H), 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 2H), 0.95-0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 473.

## 実施例 12

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチル - 8 - オキシ

10

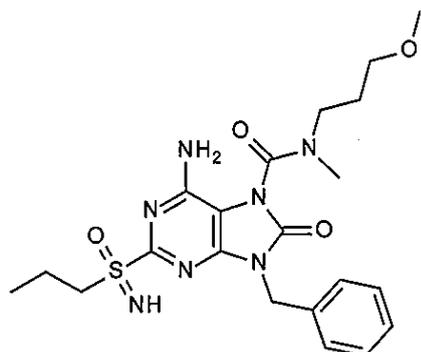
20

30

40

50

- 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド  
 【 0 3 3 2 】  
 【 化 1 0 6 】



12

【 0 3 3 3 】

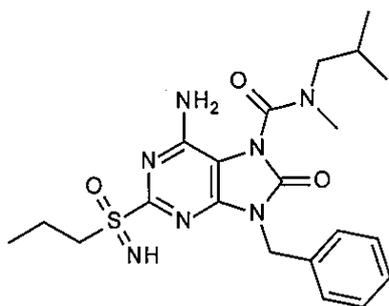
表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - ( 3 - メトキシプロピル ) - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - ( 3 - メトキシプロピル ) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド ( 9 2 . 2 m g , 実施例 1 2 ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.23-7.45 (m, 5H), 6.94 (s., 2H), 4.93-5.08 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.30-3.62 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 476.3.

実施例 1 3

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソブチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 3 3 4 】

【 化 1 0 7 】



13

【 0 3 3 5 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - イソブチル - N - メチル - カルバモイルクロリド (中間体 A L) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - イソブチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - カルボキサミド ( 6 4 m g , 実施例 1 3 ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.40 (m, 5H), 6.89 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.87-2.09 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 0.75-0.99 (m, 9H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 460.

実施例 1 4

2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル

10

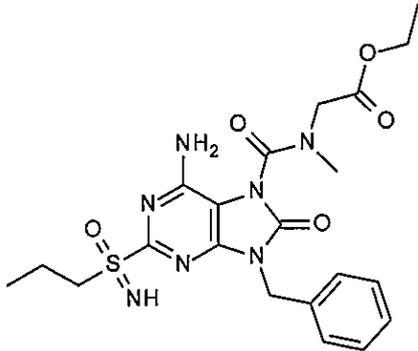
20

30

40

50

) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] 酢酸エチル  
 【 0 3 3 6 】  
 【 化 1 0 8 】



14

10

【 0 3 3 7 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに 2 - ( (クロロカルボニル) (メチル) アミノ ) 酢酸エチル (中間体 A P) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] 酢酸エチル ( 3 8 m g , 実施例 1 4 ) を淡黄色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.41-7.27 (m, 5H), 6.82 (br. s., 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.35 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 490.

20

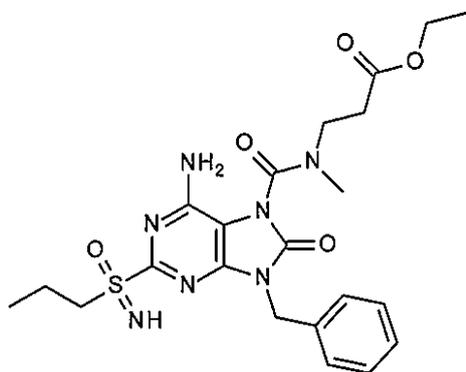
実施例 1 5

3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル

【 0 3 3 8 】

【 化 1 0 9 】

30



15

40

【 0 3 3 9 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに 3 - ( (クロロカルボニル) (メチル) アミノ ) プロパン酸エチルを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル ( 3 5 m g , 実施例 1 5 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.43-7.26 (m, 5H), 6.93 (br. s., 2H),

50

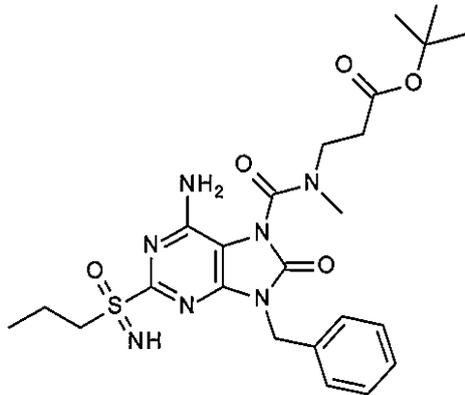
4.99 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.27-1.05 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 504.

実施例 16

3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸 tert - ブチル

【 0 3 4 0 】

【 化 1 1 0 】



16

【 0 3 4 1 】

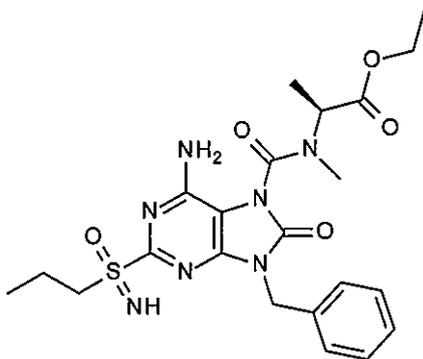
表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに 3 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] プロパン酸 tert - ブチル ( 中間体 A R ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。3 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸 tert - ブチル ( 60 mg, 実施例 16 ) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.41-7.27 (m, 5H), 6.93 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 532.

実施例 17

( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル

【 0 3 4 2 】

【 化 1 1 1 】



17

10

20

30

40

50

## 【 0 3 4 3 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに ( 2 S ) - 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] プロパン酸エチル ( 中間体 A S ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。 ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] プロパン酸エチル ( 3 4 . 1 m g , 実施例 1 7 ) を黄色の固形物として入手した。  $^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm: 7.22-7.49 ( m, 5 H), 6.78 ( br. s., 2H), 4.93-5.08 ( m, 2H), 4.75 ( br. s., 1H), 3.96-4.29 ( m, 3H), 3.30-3.46 ( m, 2H), 3.09 ( s, 2H), 2.93 ( br. s., 1H), 1.55-1.77 ( m, 2H), 1.48 ( d, J = 7.16 Hz, 3H), 1.09-1.29 ( m, 3H), 0.94 ( t, J = 7.44 Hz, 3H). MS obsd. ( ESI $^+$  ) [( M+H ) $^+$ ]: 504.2.

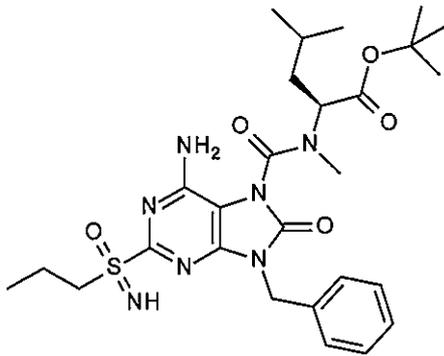
10

## 実施例 1 8

( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル

## 【 0 3 4 4 】

## 【 化 1 1 2 】



18

20

## 【 0 3 4 5 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに ( 2 S ) - 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル ( 中間体 A T ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。 ( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸 tert - ブチル ( 2 2 m g , 実施例 1 8 ) を白色の固形物として入手した。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm: 7.42-7.27 ( m, 5H), 6.78 ( br. s., 2H), 5.05-4.96 ( m, 2H), 4.78 ( br. s., 1H), 4.33 ( br. s., 1H), 3.51-3.37 ( m, 2H), 3.01 ( s, 3H), 1.75-1.54 ( m, 4H), 1.44 ( s, 8H), 1.33-1.11 ( m, 2H), 0.99-0.82 ( m, 9H). MS obsd. ( ESI $^+$  ) [( M+H ) $^+$ ]: 574.3.

30

40

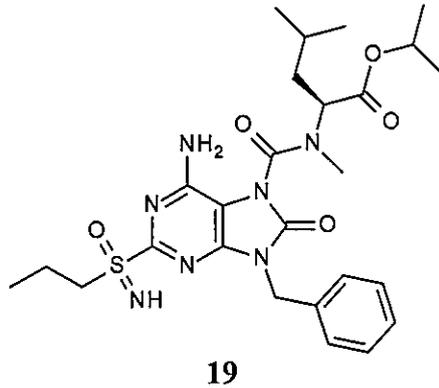
## 実施例 1 9

( 2 S ) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 4 - メチル - ペンタン酸イソプロピル

## 【 0 3 4 6 】

50

## 【化 1 1 3】



10

## 【 0 3 4 7】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに (2S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸イソプロピル (中間体 A U) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。(2S) - 2 - [[6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル] - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ペンタン酸イソプロピル (43 mg, 実施例 19) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.43-7.27 (m, 5H), 6.75 (br. s., 2H), 5.05-4.94 (m, 3H), 4.88 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.25-1.16 (m, 6H), 0.99-0.83 (m, 9H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 560.3.

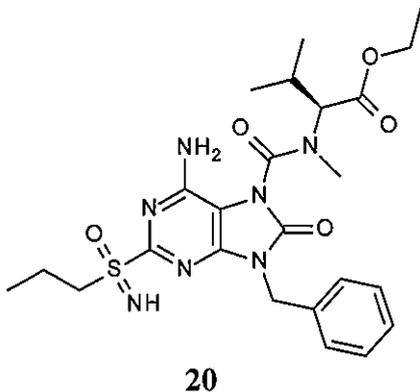
20

## 実施例 2 0

(2S) - 2 - [[6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル] - メチル - アミノ] - 3 - メチル - ブタン酸エチル

## 【 0 3 4 8】

## 【化 1 1 4】



30

## 【 0 3 4 9】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに (2S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 3 - メチル - ブタン酸エチル (中間体 A V) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。(2S) - 2 - [[6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル] - メチル - アミノ] - 3 - メチル - ブタン酸エチル (51.5 mg, 実施例 20) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.23-7.51 (m, 5H), 6.76 (br. s., 2H), 5.01 (br. s., 2H), 4.42 (br. s., 1H), 3.97-4.26 (m, 3H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.12 (br. s., 3H), 2.24 (br. s., 1H), 1.65 (br. s., 2H), 1.13-1.29 (m, 3H), 0.88-1.10 (m, 9H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [M+H<sup>+</sup>]: 532.2.

40

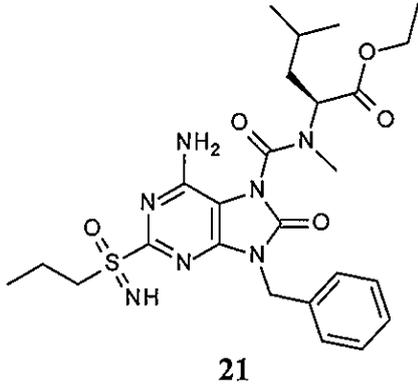
50

## 実施例 2 1

(2S)-2-[[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル

【0350】

【化115】



10

【0351】

表題化合物は、N-メチル-N-プロピル-カルバモイルクロリド(中間体AA)の代わりに(2S)-2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル(中間体AW)を使用することによって、実施例1、方法A、工程6と同様に製造した。(2S)-2-[[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-ペンタン酸エチル(17.3mg, 実施例21)を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

20

DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.26-7.45 (m, 5H), 6.73 (br. s., 2H), 4.91-5.09 (m, 3H), 4.06-4.25 (m, 3H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.04 (br. s., 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.54-1.78 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.09 Hz, 3H), 0.77-1.01 (m, 9H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 546.3.

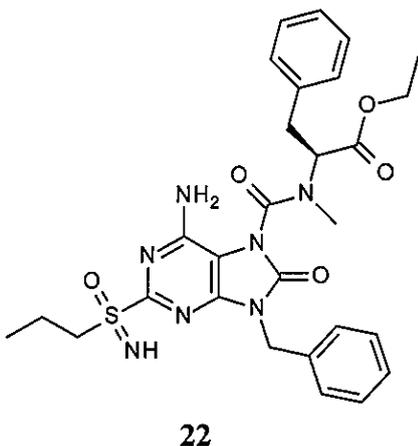
30

## 実施例 2 2

(2S)-2-[[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]-3-フェニル-プロパン酸エチル

【0352】

【化116】



40

【0353】

50

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに (2 S) - 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸エチル (中間体 A X) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。(2 S) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸エチル (30 mg, 実施例 2 2) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.42-7.16 (m, 10H), 4.97 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35-3.15 (m, 6H), 3.10-2.90 (m, 3H), 1.71-1.46 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.97-0.85 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 580.

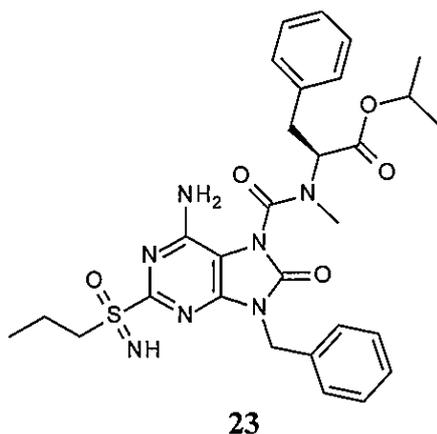
#### 実施例 2 3

(2 S) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸

イソプロピル

【0354】

【化117】



【0355】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに (2 S) - 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸イソプロピル (中間体 A Y) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。(2 S) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸イソプロピル (22 mg, 実施例 2 3) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.35-7.01 (m, 10H), 5.02-4.89 (m, 3H), 3.37-3.17 (m, 3H), 3.02-3.09 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 594.

#### 実施例 2 4

(2 S) - 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] - 3 - フェニル - プロパン酸

tert - ブチル

【0356】

10

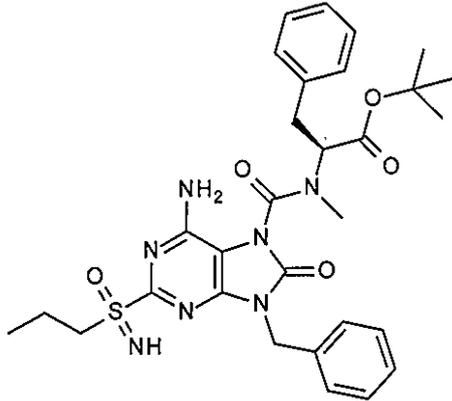
20

30

40

50

## 【化 1 1 8】



24

10

## 【 0 3 5 7】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに (2S) - 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル (中間体 A Z) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。(2S) - 2 - [[6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル] - メチル - アミノ] - 3 - フェニル - プロパン酸 tert - ブチル (34 mg, 実施例 24) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.42-7.16 (m, 10H), 5.03-4.90 (m, 3H), 3.68-3.24 (m, 5H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H),

20

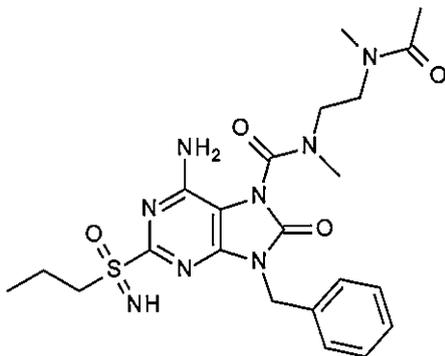
0.99-0.85 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 608.3.

## 実施例 2 5

N - [2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル] - 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 3 5 8】

## 【化 1 1 9】



25

30

40

## 【 0 3 5 9】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - [2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル] - N - メチル - カルバモイルクロリド (中間体 B A) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N - [2 - [アセチル (メチル) アミノ] エチル] - 6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボキサミド (26.1 mg, 実施例 25) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.43-7.27 (m, 5H), 7.02 (br, 2H), 5.04-4.97 (m, 2H), 4.19-4.

50

13 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 503.2.

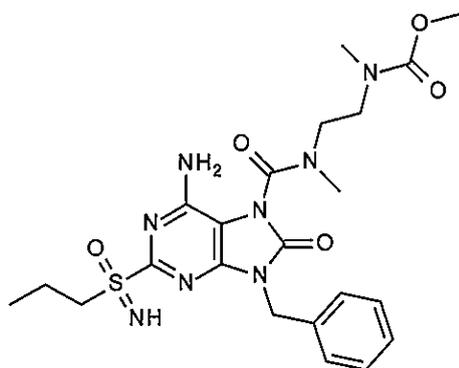
実施例 26

N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸メチル

【 0 3 6 0 】

【 化 1 2 0 】

10



26

20

【 0 3 6 1 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに N - [ 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸メチル ( 中間体 B B ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸メチル ( 65 mg, 実施例 26 ) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.29-7.49 (m, 5H), 5.63-5.92 (m, 2H), 5.03-5.17 (m, 2H), 3.43-3.69 (m, 8H), 3.13-3.27 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 1.05 (t, J = 7.40 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 14.12, 6.96 Hz, 2H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 519.2.

30

実施例 27

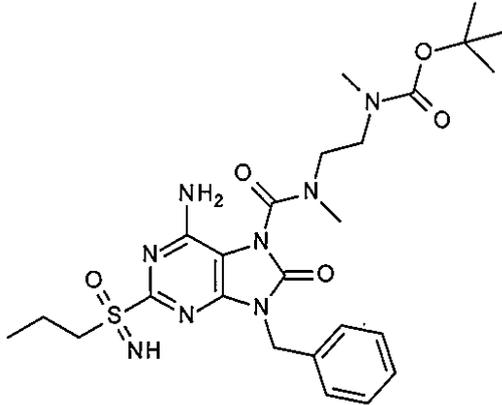
N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル

【 0 3 6 2 】

40

50

## 【化 1 2 1】



27

10

## 【0 3 6 3】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (中間体 B C) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸 tert - ブチル (32 mg, 実施例 27) を白色の粉末として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.43-7.26 (m, 5H), 6.89 (br. s., 2H), 4.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.86 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 562.

20

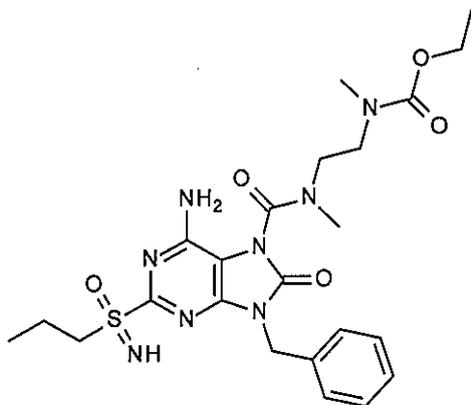
## 実施例 28

N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸エチル

30

## 【0 3 6 4】

## 【化 1 2 2】



28

40

## 【0 3 6 5】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - [ 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル ] - N - メチル - カルバミン酸エチル (中間体 B D) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N - [ 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルス

50

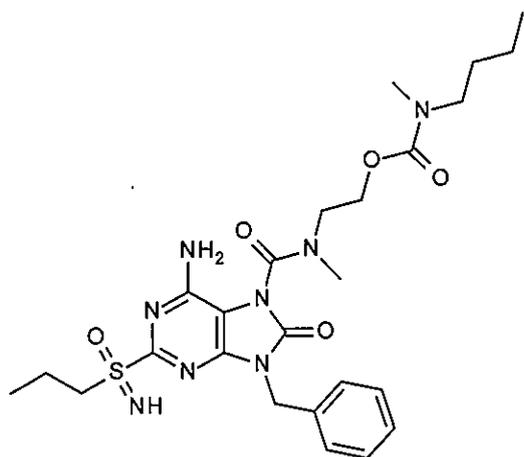
ルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]エチル]-N-メチル-カルバミン酸エチル(87mg, 実施例28)を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.29-7.53 (m, 5H), 5.65-5.90 (m, 2H), 5.02-5.14 (m, 2H), 3.38-4.21 (m, 9H), 3.14-3.26 (m, 3H), 3.00 (br. s., 2H), 2.73 (s, 1H), 1.76-1.99 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 3H), 1.05 (s, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 533.2.

#### 実施例 29

N-ブチル-N-メチル-カルバミン酸2-[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]エチル

【0366】

【化123】



29

【0367】

表題化合物は、N-メチル-N-プロピル-カルバモイルクロリド(中間体AA)の代わりにN-ブチル-N-メチル-カルバミン酸2-[クロロカルボニル(メチル)アミノ]エチル(中間体BE)を使用することによって、実施例1、方法A、工程6と同様に製造した。N-ブチル-N-メチル-カルバミン酸2-[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]エチル(19mg, 化合物29)を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.25-7.48 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.06-4.36 (m, 3H), 3.59-3.83 (m, 1H), 3.33-3.49 (m, 3H), 3.07-3.21 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.05-1.47 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.40 Hz, 3H), 0.70-0.87 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 561.2.

#### 実施例 30

ピロリジン-1-カルボン酸2-[[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-カルボニル]-メチル-アミノ]エチル

【0368】

10

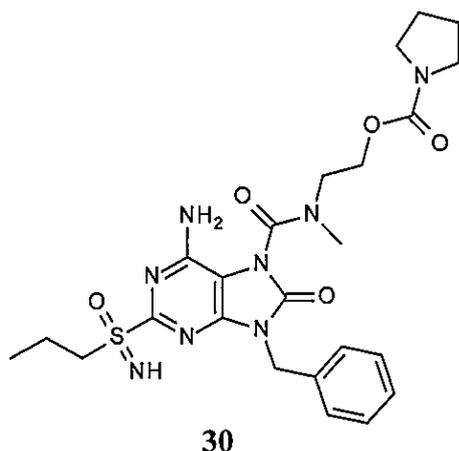
20

30

40

50

## 【化 1 2 4】



10

## 【0 3 6 9】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりにピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] エチル (中間体 B F) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - [[ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ] エチル (10 . 0 mg , 実施例 3 0) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.26-7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.01-4.35 (m, 4H), 3.29-3.47 (m, 3H), 3.23 (br. s., 3H), 3.03-3.17 (m, 4H), 1.52-1.84 (m, 6H), 0.90-0.96 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 545.2.

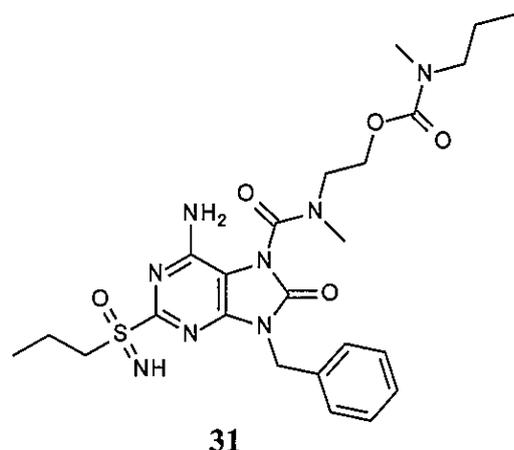
20

## 実施例 3 1

N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [[ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ] エチル

## 【0 3 7 0】

## 【化 1 2 5】



40

## 【0 3 7 1】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [クロロカルボニル (メチル) アミノ] エチル (中間体 B G) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N - メチル - N - プロピル - カルバミン酸 2 - [[ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ] エチル (3 . 7 mg , 実施例 3 1) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR

50

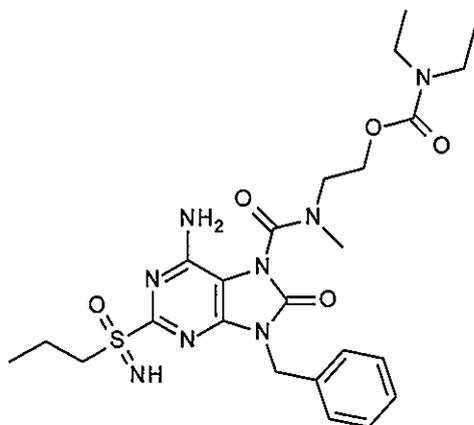
(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm: 7.22-7.48 (m, 5H), 5.09-5.22 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.38-3.57 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.61-1.85 (m, 4H), 1.22-1.41 (m, 3H), 0.88-1.13 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 547.2.

実施例 3 2

N, N - ジエチルカルバミン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル

【 0 3 7 2 】

【 化 1 2 6 】



32

【 0 3 7 3 】

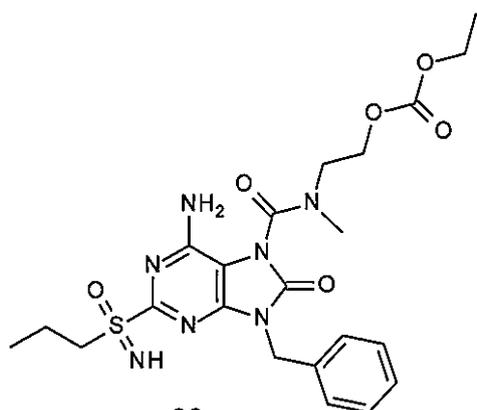
表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに N, N - ジエチルカルバミン酸 2 - [ クロロカルボニル (メチル) アミノ ] エチル (中間体 B H) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。N, N - ジエチルカルバミン酸 2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル (21.7 mg, 実施例 3 2) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.25-7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.08-4.36 (m, 3H), 3.70 (br, 1H), 3.33-3.46 (m, 3H), 3.01-3.24 (m, 7H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.86-1.05 (m, 9H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 547.2.

実施例 3 3

2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル炭酸エチル

【 0 3 7 4 】

【 化 1 2 7 】



33

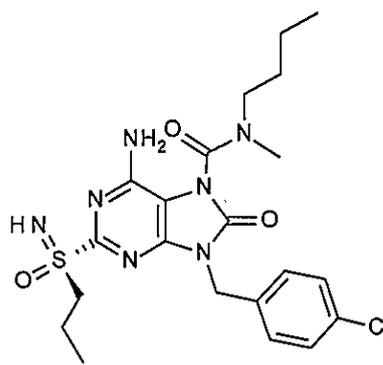
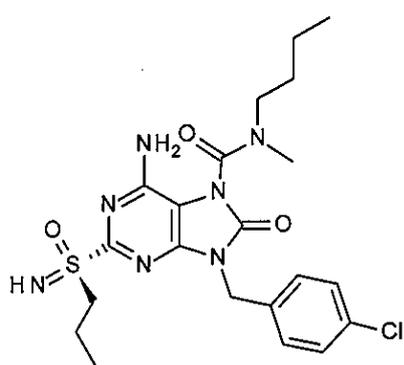
【 0 3 7 5 】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに 2 - [ クロロカルボニル ( メチル ) アミノ ] エチル炭酸エチル ( 中間体 B I ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。2 - [ [ 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボニル ] - メチル - アミノ ] エチル炭酸エチル ( 46 mg, 実施例 33 ) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.82-0.99 (m, 3H), 1.02-1.28 (m, 3H), 1.56-1.76 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 3H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.73 (t, J = 5.08 Hz, 2H), 4.08-4.27 (m, 3H), 4.37 (br. s., 1H), 5.00 (s, 2H), 6.76-7.11 (m, 2H), 7.22-7.45 (m, 5H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 520.

10

実施例 34 - A と実施例 34 - B

6 - アミノ - N - プチル - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] プリン - 7 - カルボキサミドと  
6 - アミノ - N - プチル - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] プリン - 7 - カルボキサミド  
【 0 3 7 6 】  
【 化 1 2 8 】



20

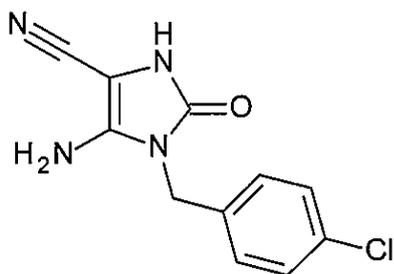
【 0 3 7 7 】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 化合物 34 a ) の製造

30

【 0 3 7 8 】

【 化 1 2 9 】



34a

40

【 0 3 7 9 】

化合物 34 a は、イソシアン酸ベンジルの代わりにイソシアン酸 4 - クロロベンジルを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 1 と同様に製造した。4 - アミノ - 3 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 8.0 g, 化合物 34 a ) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 249.

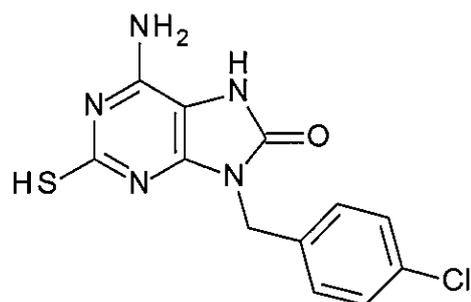
工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - スルファニル - 7

50

H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 b) の製造

【 0 3 8 0 】

【 化 1 3 0 】



34b

10

【 0 3 8 1 】

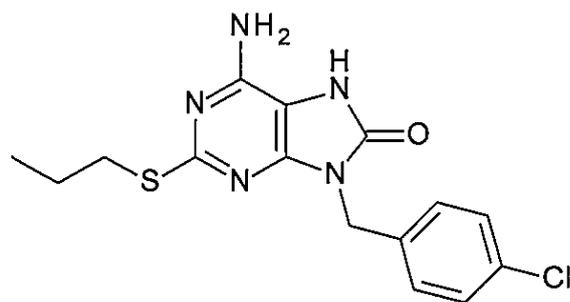
化合物 3 4 b は、4 - アミノ - 3 - フェニルメチル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 1 a) の代わりに 4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 3 4 a) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 2 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 . 4 g, 化合物 3 4 b) を黄色の固形物として入手して、さらに精製せずに次の工程に使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 308.

20

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 c) の製造

【 0 3 8 2 】

【 化 1 3 1 】



34c

30

【 0 3 8 3 】

化合物 3 4 c は、6 - アミノ - 9 - フェニルメチル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 b) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 3 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (8 0 0 m g, 化合物 3 4 c) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 350.

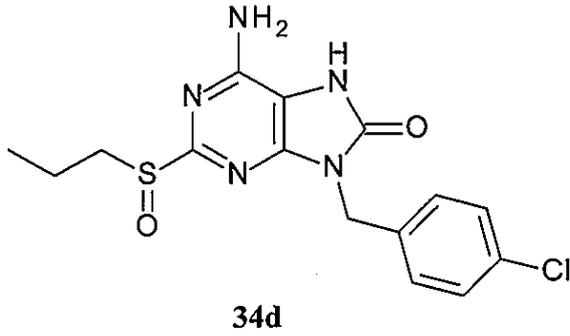
40

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 d) の製造

【 0 3 8 4 】

50

## 【化 1 3 2】



10

## 【 0 3 8 5】

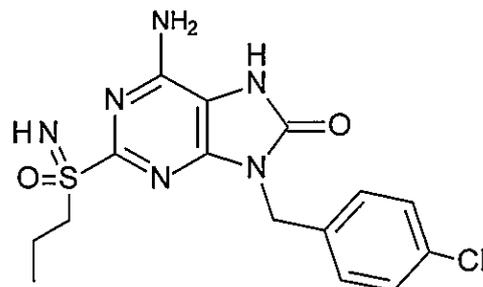
化合物 3 4 d は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 c) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 4 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 0 m g, 化合物 3 4 d) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 3 6 6.

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 e)、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [S(S) - プロピルスルホンイミドイル] - 7 H - プリン - 8 - オンと 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - [S(S) - プロピルスルホンイミドイル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 e - A と化合物 3 4 e - B) の製造

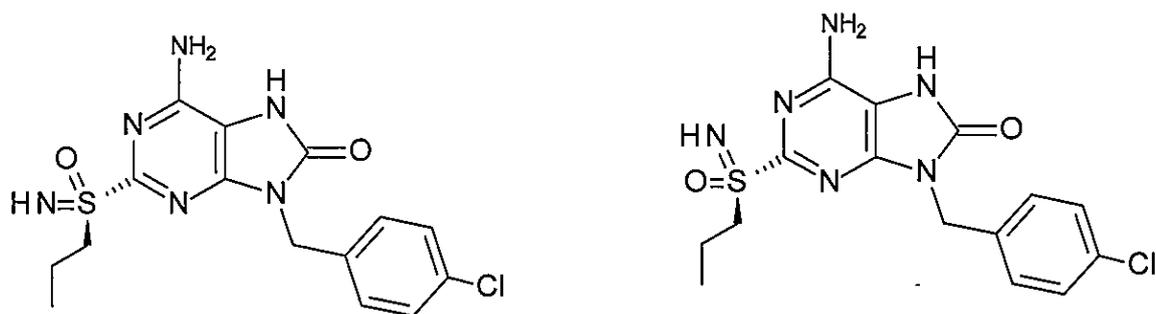
20

## 【 0 3 8 6】

## 【化 1 3 3】

**34e**

30



34e-A と 34e-B

40

50

## 【0387】

化合物34eは、6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-プロピルスルフィニル)-7H-プリン-8-オン(化合物1d)の代わりに6-アミノ-9-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(化合物34d)を使用することによって、実施例1、方法A、工程5と同様に製造した。6-アミノ-9-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン(250mg, 化合物34e)を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.60 (br. s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, J = 8 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 381.

10

メタノール: 5% ~ 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak OJ-3 カラムでのキラルHPLCによる化合物34eの化合物の分離により、化合物34e-A(より速い溶出、110mg)と化合物34e-B(より遅い溶出、100mg)を白色の固形物として得た。

## 【0388】

化合物34e-A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 381.

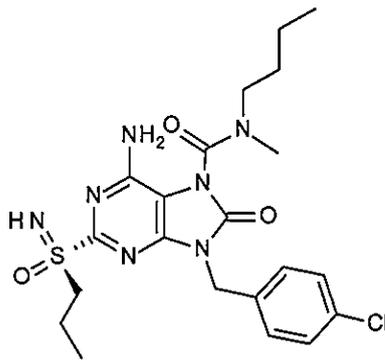
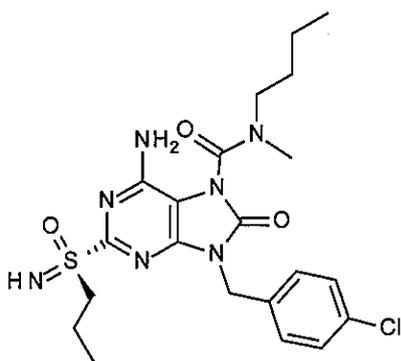
化合物34e-B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.63 (br. s, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 381.

20

工程6: 6-アミノ-N-ブチル-9-[(4-クロロフェニル)メチル]-N-メチル-8-オキソ-2-[S(S)-プロピルスルホンイミドイル]プリン-7-カルボキサミドと6-アミノ-N-ブチル-9-[(4-クロロフェニル)メチル]-N-メチル-8-オキソ-2-[S(S)-プロピルスルホンイミドイル]プリン-7-カルボキサミド(実施例34-Aと実施例34-B)

## 【0389】

## 【化134】



30

## 【0390】

実施例34-Aは、6-アミノ-9-ベンジル-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン(化合物1e)とN-メチル-N-プロピル-カルバモイルクロリド(中間体AA)の代わりに化合物34e-AとN-ブチル-N-メチル-カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例1、方法A、工程6と同様に製造した。

40

## 【0391】

実施例34-A(160mg): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.37-7.45 (m, 4H), 6.91 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.28-3.40 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.49-1.70 (m, 4H), 1.15-1.37 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 5H), 0.76

(t, J = 8 Hz, 1H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 494.

50

実施例 34 - B ( 167 mg ) は、化合物 34 e - A 代わりに化合物 34 e - B を使用することによって、実施例 34 - A と同様に製造した。

【 0392 】

実施例 34 - B :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 7.36-7.45 (m, 4H), 6.91 (br.

s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.28-3.41 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.50-1.71 (m, 4H), 1.15-1.37 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 5H), 0.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H). MS obsd. (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 494.

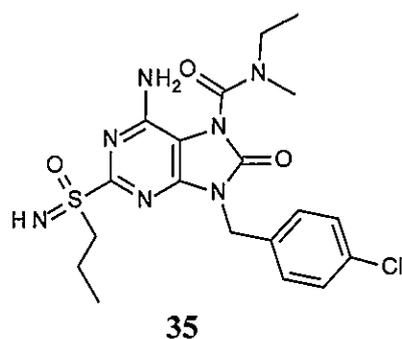
実施例 35

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド

10

【 0393 】

【 化 135 】



20

【 0394 】

表題化合物は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 34 e ) と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 60 mg, 実施例 35 ) を白色の固形物として入手した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 7.40 (s, 4H), 6.91 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 466.

30

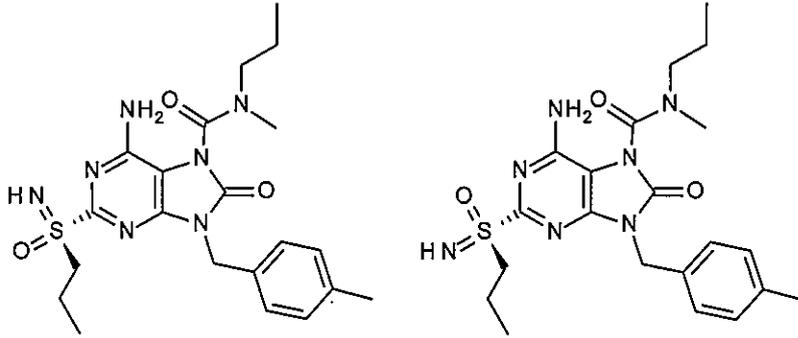
実施例 36 - A と実施例 36 - B

6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミドと 6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( R ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド

40

【 0395 】

【化 1 3 6】



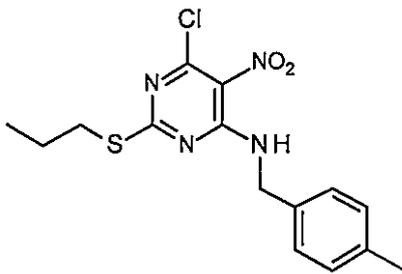
10

【 0 3 9 6】

工程 1 : 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - N - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 3 6 a ) の製造

【 0 3 9 7】

【化 1 3 7】



20

36a

【 0 3 9 8】

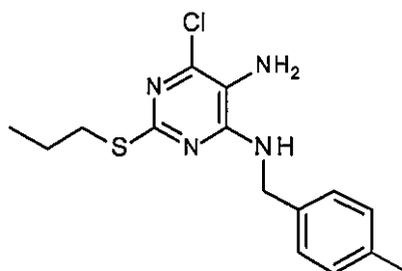
化合物 3 6 a は、フェニルメタンアミンの代わりに p - トリルメチルアミンを使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 1 と同様に製造した。6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - N - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 3 . 9 g , 化合物 3 6 a ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 353.

30

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 化合物 3 6 b ) の製造

【 0 3 9 9】

【化 1 3 8】



40

36b

【 0 4 0 0】

化合物 3 6 b は、N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 1 f ) の代わりに 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - N - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 3 6 a ) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 2 と同様に製造した。6 - クロロ - 2

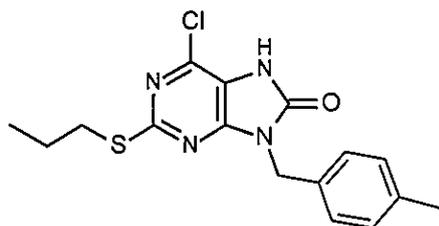
50

- プロピルスルファニル - N 4 - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 2 . 2 g , 化合物 3 6 b ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 323.

工程 3 : 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 c ) の製造

【 0 4 0 1 】

【 化 1 3 9 】



36c

10

【 0 4 0 2 】

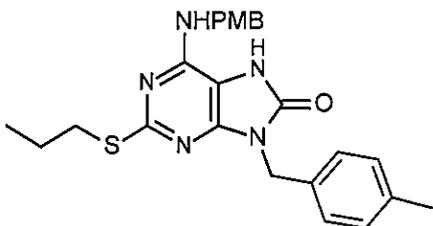
化合物 3 6 c は、N - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - ( プロピルスルファニル ) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 化合物 1 g ) の代わりに 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - ( p - トリルメチル ) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 化合物 3 6 b ) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 3 と同様に製造した。6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 2 g , 化合物 3 6 c ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 349.

20

工程 4 : 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 d ) の製造

【 0 4 0 3 】

【 化 1 4 0 】



36d

30

【 0 4 0 4 】

化合物 3 6 d は、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 h ) の代わりに 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 c ) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 4 と同様に製造した。6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 0 g , 化合物 3 6 d ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 450.

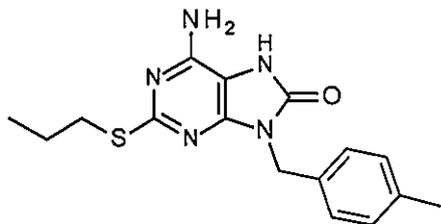
40

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 e ) の製造

【 0 4 0 5 】

50

## 【化 1 4 1】



36e

10

## 【0 4 0 6】

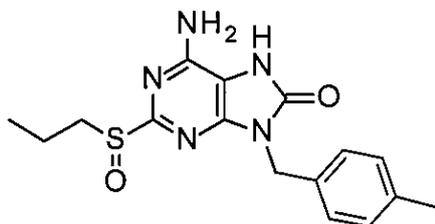
化合物 36e は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 i) の代わりに 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 36d) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 5 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1.0 g, 化合物 36e) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 330.

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 36f) の製造

20

## 【0 4 0 7】

## 【化 1 4 2】



36f

30

## 【0 4 0 8】

化合物 36f は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに 6 - アミノ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 36e) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (220 mg, 化合物 36f) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 345.

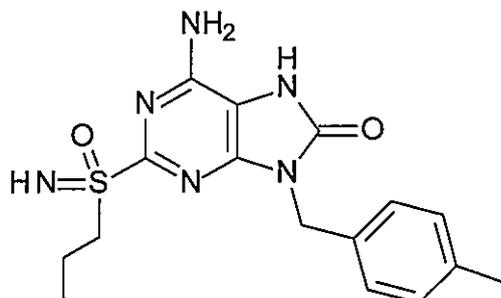
工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 36g) の製造

40

## 【0 4 0 9】

50

## 【化 1 4 3】



36g

10

## 【0 4 1 0】

化合物 36 g は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 36 f) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 7 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (127 mg, 化合物 36 g) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.67 (br. s., 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 361.

20

30% イソプロパノール (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラル HPLC による化合物 36 g の分離により、化合物 36 g - A (より速い溶出、50 mg) と化合物 36 g - B (より遅い溶出、49 mg) を白色の固形物として得た。

## 【0 4 1 1】

化合物 36 g - A : <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.51 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.40 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 361.

30

化合物 36 g - B : <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.54 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.57 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.40 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 361.

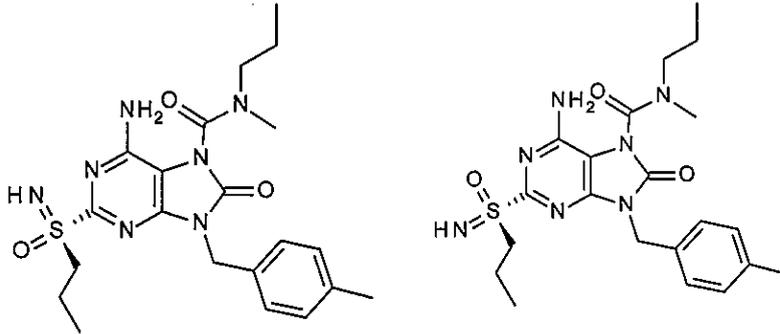
工程 8 : 6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( S ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミドと 6 - アミノ - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 [ S ( R ) - プロピルスルホンイミドイル ] - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド (実施例 36 - A と実施例 36 - B) の製造

## 【0 4 1 2】

40

50

## 【化 1 4 4】



10

## 【 0 4 1 3】

実施例 36 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) の代わりに化合物 36 g - A を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。実施例 36 - A (108 mg) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.87 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.33-3.57 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.73 (m, 4H), 0.75-0.97 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 460.

20

実施例 36 - B は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) の代わりに化合物 36 g - B を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。実施例 36 - B (125 mg): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.87 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.33-3.57 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.73 (m, 4H), 0.75-0.97 (m, 5H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 460.

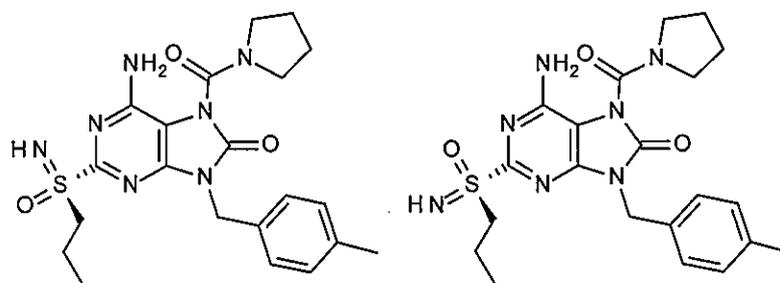
実施例 37 - A と実施例 37 - B

6 - アミノ - 2 - [S(S) - プロピルスルホンイミドイル] - 9 - (p - トリルメチル) - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オンと 6 - アミノ - 2 - [S(R) - プロピルスルホンイミドイル] - 9 - (p - トリルメチル) - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オン

30

## 【 0 4 1 4】

## 【化 1 4 5】



40

## 【 0 4 1 5】

実施例 37 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 AA) の代わりに化合物 36 g - A とピロリジン - 1 - カルボニルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。

## 【 0 4 1 6】

実施例 37 - A (390 mg) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.31-7.11 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H),

50

3.65-3.47 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 458.2.

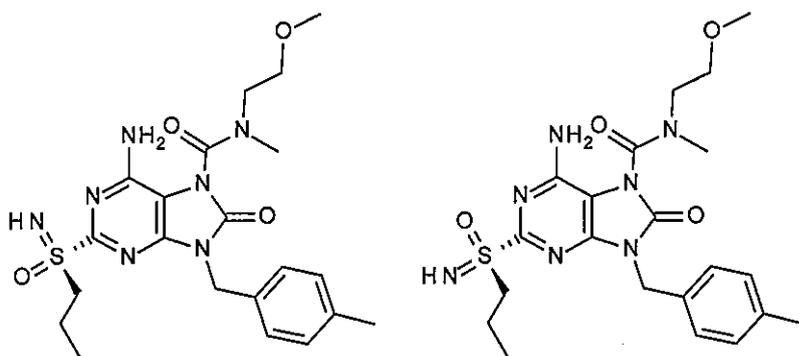
実施例 37 - B (125 mg) は、化合物 36 g - A の代わりに化合物 36 g - B を使用することによって、実施例 37 - A と同様に製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.28-7.14 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.65-3.47 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 4H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 458.3.

実施例 38 - A と実施例 38 - B

6 - アミノ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [S(S) - プロピルスルホンイミドイル] - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミドと 6 - アミノ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - [S(R) - プロピルスルホンイミドイル] - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド

【0417】

【化146】



【0418】

実施例 38 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド (中間体 A A) の代わりに化合物 36 g - A と N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - カルバモイルクロリド (中間体 A B) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。

【0419】

実施例 38 - A (57.8 mg) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.09-3.08 (m, 3H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 476.3.

実施例 38 - B (46.6 mg) は、化合物 36 g - A の代わりに化合物 36 g - B を使用することによって、実施例 38 - A と同様に製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.09-3.08 (m, 3H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 2H), 0.95

(t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 476.3.

実施例 39

6 - アミノ - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド

【0420】

10

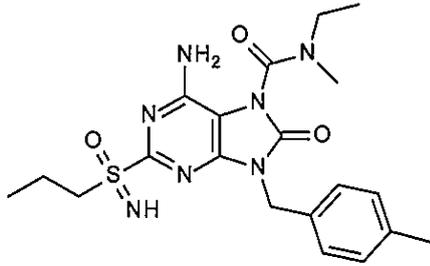
20

30

40

50

## 【化 1 4 7】



39

10

## 【 0 4 2 1】

表題化合物は、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) と 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の代わりに N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドと 6 - アミノ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 g ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 1 4 1 . 8 m g , 実施例 3 9 ) を淡黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.26 ( d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 ( d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.89 ( s, 2H), 4.95 ( s, 2H), 4.24-4.07 ( m, 1H), 3.52-3.35 ( m, 4H), 3.10-2.95 ( m, 3H), 2.26 ( s, 3H), 1.77-1.55 ( m, 2H), 1.24-1.10 ( m, 3H), 0.95 ( t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.1.

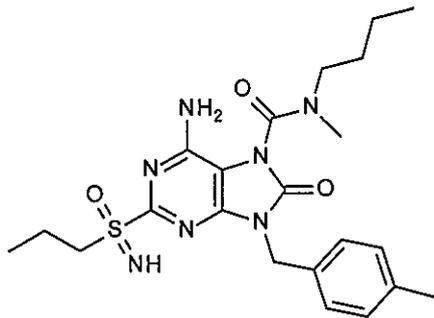
20

## 実施例 4 0

6 - アミノ - N - プチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 4 2 2】

## 【化 1 4 8】



40

30

## 【 0 4 2 3】

表題化合物は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに 6 - アミノ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 6 g ) と N - プチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - N - プチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 3 2 m g , 実施例 4 0 ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.28-7.14 ( m, 4H), 6.88 ( s, 2H), 4.95 ( s, 2H), 4.16 ( s, 1H), 3.41-3.36 ( m, 2H), 3.

40

50

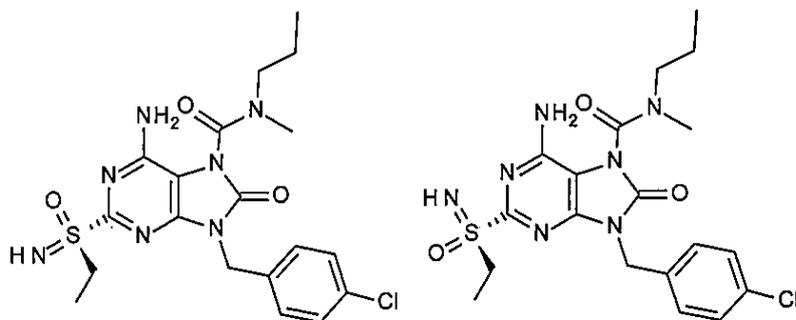
10-2.99 (m, 3H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H), 0.97-0.74 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 474.3.

実施例 41-A と実施例 41-B

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 41 - A ) と 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 41 - B )

【 0 4 2 4 】

【 化 1 4 9 】



41-A

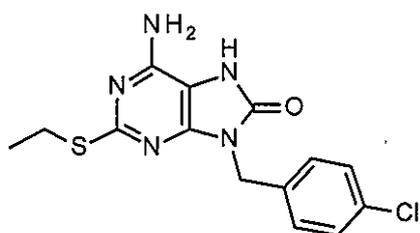
41-B

【 0 4 2 5 】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 41 a ) の製造

【 0 4 2 6 】

【 化 1 5 0 】



41a

【 0 4 2 7 】

化合物 41 a は、プロモプロパンと 6 - アミノ - 9 - フェニルメチル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 b ) の代わりにヨードエタンと 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 3 4 b ) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 3 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 5 g , 化合物 41 a ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 336.

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 41 b ) の製造

【 0 4 2 8 】

10

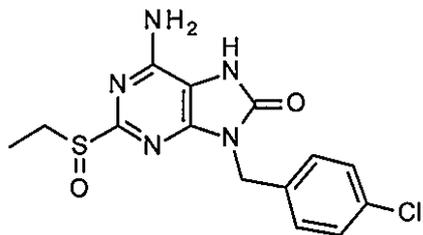
20

30

40

50

## 【化 1 5 1】



41b

10

## 【0 4 2 9】

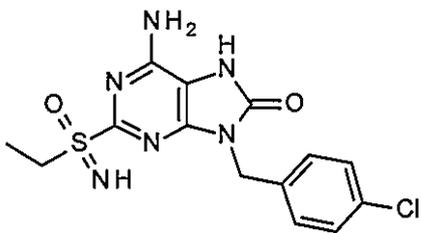
化合物 4 1 b は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 1 a) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 4 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1.94 g, 化合物 4 1 b) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 352.

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 1 c) の製造

## 【0 4 3 0】

20

## 【化 1 5 2】



41c

30

## 【0 4 3 1】

化合物 4 1 c は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに 6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 1 b) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 5 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2.17 mg, 実施例 4 1 c) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.61 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 367.0.

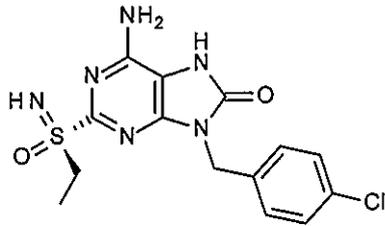
メタノール : 5% ~ 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak I C-3 カラムでのキラル HPLC による化合物 4 1 の化合物の分離により、化合物 4 1 c - A (より速い溶出、31.8 mg) と化合物 4 1 c - B (より遅い溶出、10 mg) を白色の固形物として得た。

40

## 【0 4 3 2】

50

## 【化 1 5 3】



41c-A

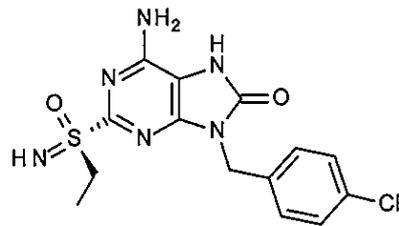
10

## 【0 4 3 3】

化合物 4 1 c - A :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.76 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 367.0.

## 【0 4 3 4】

## 【化 1 5 4】



41c-B

20

## 【0 4 3 5】

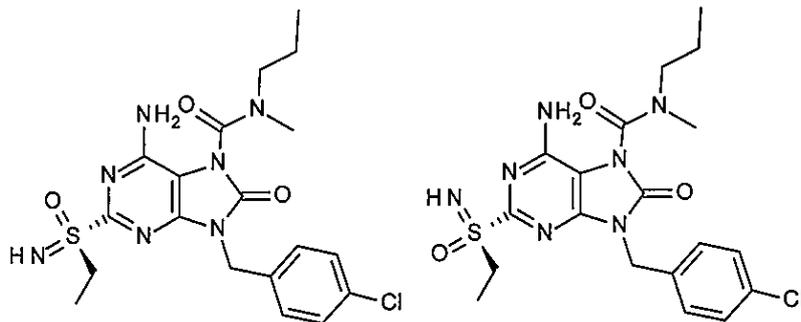
化合物 4 1 c - B :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.70 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). MS obsd. (ESI $^+$ ) [(M+H) $^+$ ]: 367.0.

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 1 - A ) と 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 1 - B )

30

## 【0 4 3 6】

## 【化 1 5 5】



41-A

41-B

40

## 【0 4 3 7】

実施例 4 1 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の代わりに化合物 4 1 c - B を使用することに

50

よって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 1 - A , 7 8 m g ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.43-7.41 ( m, 4H), 6.90 ( s, 2H), 5.00 ( s, 2H), 4.19 ( s, 1H), 3.46-3.39 ( m, 2H), 3.39-3.38 ( m, 2H), 3.09-2.99 ( m, 3H), 1.69-1.52 ( m, 2H), 1.19 ( t, J = 7.28 Hz, 3H), 0.95-0.66 ( m, 3H). MS obsd. ( ESI<sup>+</sup> ) [( M+H )<sup>+</sup>]: 466.1.

実施例 4 1 - B ( 1 2 5 m g ) は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の代わりに化合物 4 1 c - A を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 1 - B , 3 8 m g ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.43-7.41 ( m, 4H), 6.90 ( s, 2H), 5.00 ( s, 2H), 4.20 ( s, 1H), 3.46-3.41 ( m, 2H), 3.40-3.39 ( m, 2H), 3.10-3.00 ( m, 3H), 1.69-1.50 ( m, 2H), 1.24-1.12 ( m, 3H), 0.93-0.73 ( m, 3H). ( MS obsd. ( ESI<sup>+</sup> ) [( M+H )<sup>+</sup>]: 466.2.

実施例 4 1 - B の立体化学は、図面 1 に示す単結晶 X 線回折によって決定した。

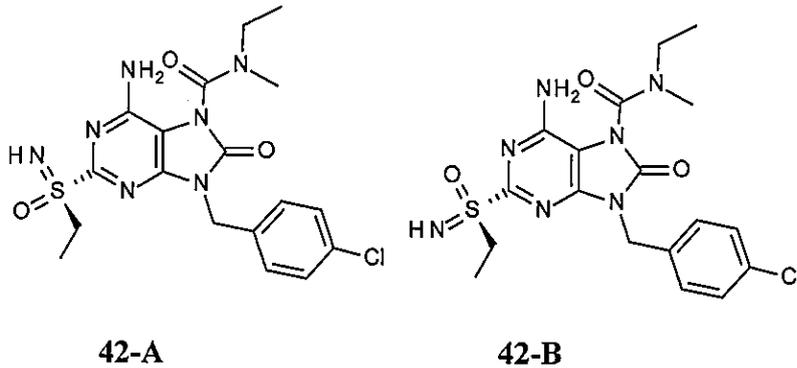
【 0 4 3 8 】

実施例 4 2 - A と実施例 4 2 - B

6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 2 - A ) と 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 2 - B )

【 0 4 3 9 】

【 化 1 5 6 】



【 0 4 4 0 】

実施例 4 2 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに化合物 4 1 c - A と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 2 - A , 4 0 m g ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 7.43-7.41 ( m, 4H), 6.90 ( s, 2H), 4.99 ( s, 2H), 4.18 ( s, 1H), 3.48-3.40 ( m, 2H), 3.39 ( s, 2H), 3.05-3.01 ( m, 3H), 1.20-1.14 ( m, 6H). MS obsd. ( ESI<sup>+</sup> ) [( M+H )<sup>+</sup>]: 452.2.

実施例 4 2 - B は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルク

ロリド（中間体 A A）の代わりに化合物 4 1 c - B と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド（実施例 4 2 - B, 3 8 m g）を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.43-7.41 (m, 4H), 6.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 3H), 1.23-1.11 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 452.2.

実施例 4 2 - A の立体化学は、図面 2 に示す単結晶 X 線回折によって決定した。

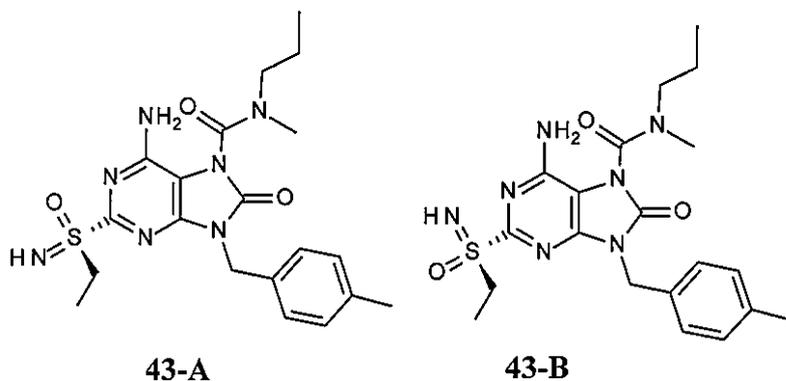
【 0 4 4 1 】

実施例 4 3 - A と実施例 4 3 - B

6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド（実施例 4 3 - A）と 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド（実施例 4 3 - B）

【 0 4 4 2 】

【 化 1 5 7 】

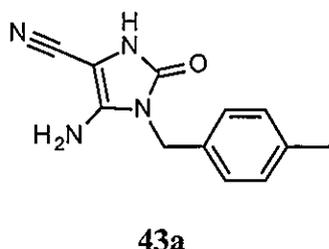


【 0 4 4 3 】

工程 1 : 4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - ( p - トリルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル（化合物 4 3 a）の製造

【 0 4 4 4 】

【 化 1 5 8 】



【 0 4 4 5 】

化合物 4 3 a は、イソシアン酸ベンジルの代わりにイソシアン酸 4 - メチルベンジルを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 1 と同様に製造した。4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - ( p - トリルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル（2 6 . 6 g, 化合物 4 3 a）を灰色の固形物として入手して、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 229.2.

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ( p - トリルメチル ) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン（化合物 4 3 b）の製造

10

20

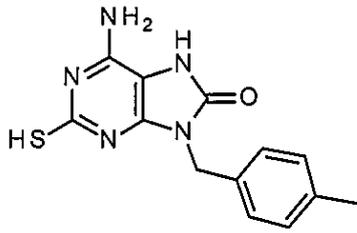
30

40

50

【 0 4 4 6 】

【 化 1 5 9 】



43b

10

【 0 4 4 7 】

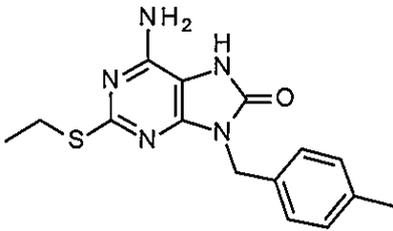
化合物 4 3 b は、4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 1 a) の代わりに 4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - ( p - トリルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 4 3 a) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 2 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - ( p - トリルメチル ) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 0 . 0 g , 化合物 4 3 b ) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 288.

工程 3 : 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 c) の製造

20

【 0 4 4 8 】

【 化 1 6 0 】



43c

30

【 0 4 4 9 】

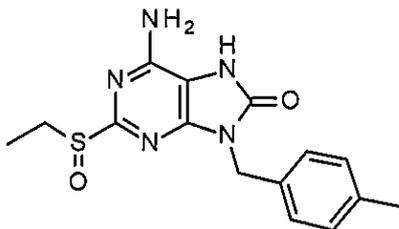
化合物 4 3 c は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) とプロモプロパンの代わりに 6 - アミノ - 9 - ( p - トリルメチル ) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 b) とヨードエタンを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 3 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1 3 g , 化合物 4 3 c ) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 316.

工程 4 : 6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - ( p - トリルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 d) の製造

40

【 0 4 5 0 】

【 化 1 6 1 】



43d

50

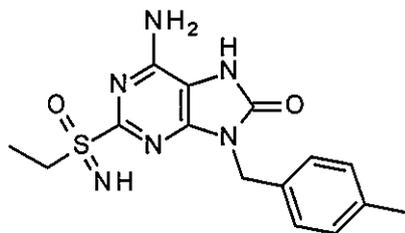
## 【0451】

化合物43dは、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1c)の代わりに6-アミノ-2-エチルスルファニル-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物43c)を使用することによって、実施例1、方法A、工程4と同様に製造した。6-アミノ-2-エチルスルフィニル-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(3.5g, 化合物43d)を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 332.

工程5: 6-アミノ-2-(エチルスルホンイミドイル)-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物43e)の製造

## 【0452】

## 【化162】



43e

## 【0453】

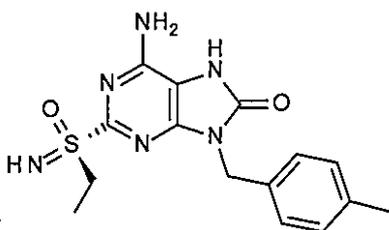
化合物43eは、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(化合物1d)の代わりに6-アミノ-2-エチルスルフィニル-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物43d)を使用することによって、実施例1、方法A、工程5と同様に製造した。6-アミノ-2-(エチルスルホンイミドイル)-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(530mg, 化合物43e)を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.53 (s, 1H),

7.24 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.36-3.41 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.28 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 347.

メタノール: 5% ~ 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラルHPLCによる化合物43eの化合物の分離により、化合物43e-A (より速い溶出、56.8mg) と化合物43e-B (より遅い溶出、56.7mg) を白色の固形物として得た。

## 【0454】

## 【化163】



43e-A

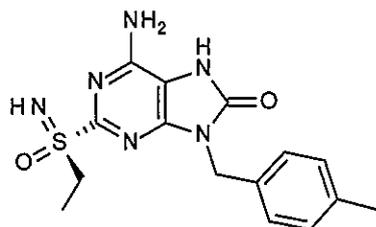
## 【0455】

化合物43e-A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.90 (s, 2H),

4.03 (s, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 347.

【 0 4 5 6 】

【 化 1 6 4 】



43e-B

10

【 0 4 5 7 】

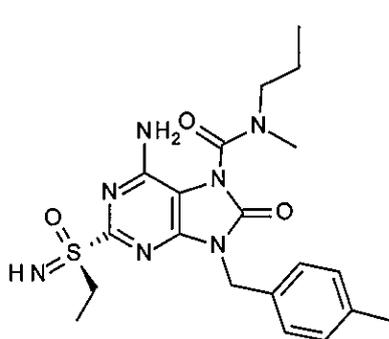
化合物 43e-B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.56 (br. s., 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (br. s., 2H), 4.90 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 347.

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 43 - A ) と 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 43 - B ) の製造

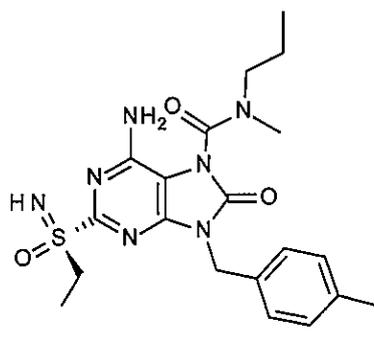
20

【 0 4 5 8 】

【 化 1 6 5 】



43-A



43-B

30

【 0 4 5 9 】

実施例 43 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の代わりに化合物 43 e - A を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル ) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 43 - A , 58 . 1 mg , より速い溶出、イソプロパノール : 5 % ~ 40 % ( 0 . 05 % DEA ) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラム ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.28 (d, J

40

= 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 (br. s., 2H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.61-3.36 (m, 4H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.45 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.65 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.

実施例 43 - B は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) の代わりに化合物 43 e - B を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エ

50

チルスルホンイミドイル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 - ( p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 3 - B , 4 0 . 1 m g , より遅い溶出、イソプロパノール : 5 % ~ 4 0 % ( 0 . 0 5 % D E A ) / C O <sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラム) を白色の固形物として入手した : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.28 (d, J

= 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (br. s., 2H), 5.03-4.86 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.71 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 446.3.

実施例 4 3 - B の立体化学は、図面 3 に示す単結晶 X 線回折によって決定した。

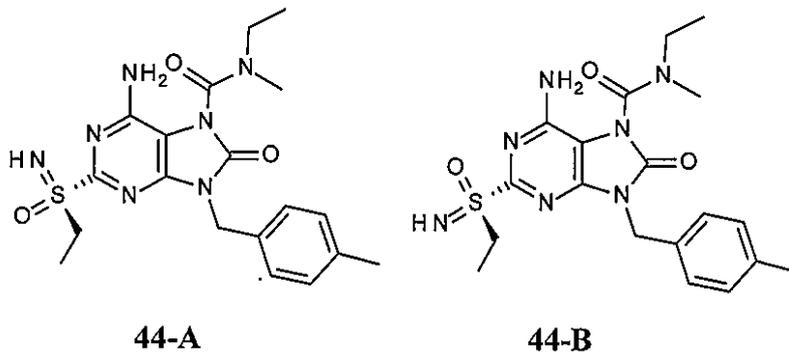
【 0 4 6 0 】

実施例 4 4 - A と実施例 4 4 - B

6 - アミノ - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 4 - A ) と 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 4 - B )

【 0 4 6 1 】

【 化 1 6 6 】



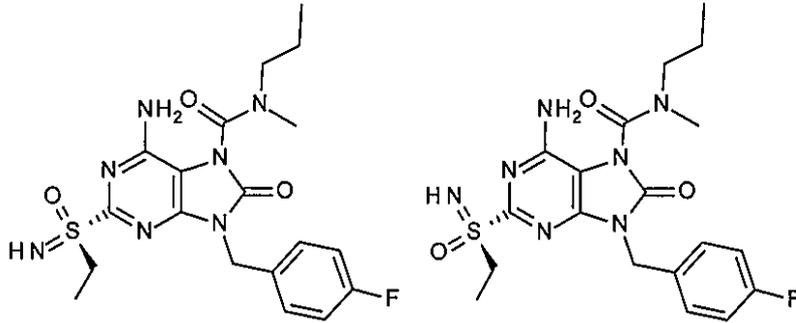
【 0 4 6 2 】

実施例 4 4 - A は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに化合物 4 3 e - B と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - N - エチル - 2 [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 4 - A , 7 3 . 1 m g ) を白色の固形物として入手した。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.48-3.39 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29-1.04 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 432.

実施例 4 4 - B は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに化合物 4 3 e - A と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - N - メチル - 8 - オキソ - 9 - ( p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 4 4 - B , 4 6 . 7 m g ) を白色の固形物として入手した : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.27-1.10 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 432.

実施例 4 5 - A と実施例 4 5 - B

6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) エチルスルホニイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド  
 と 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) エチルスルホニイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド  
 【 0 4 6 3 】  
 【 化 1 6 7 】



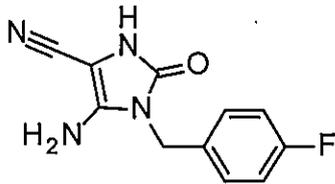
10

【 0 4 6 4 】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 化合物 4 5 a ) の製造

【 0 4 6 5 】

【 化 1 6 8 】



45a

20

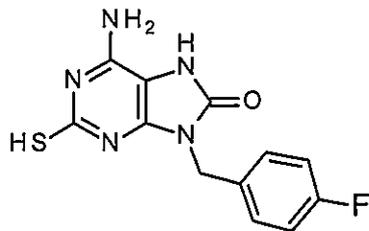
【 0 4 6 6 】

化合物 4 5 a は、イソシアン酸ベンジルの代わりにイソシアン酸 4 - フルオロベンジルを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 1 と同様に製造した。4 - アミノ - 3 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 4 8 g , 化合物 4 5 a ) を淡黄色の固形物として入手して、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 233.

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 4 5 b ) の製造

【 0 4 6 7 】

【 化 1 6 9 】



45b

30

40

【 0 4 6 8 】

化合物 4 5 b は、4 - アミノ - 3 - フェニルメチル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール

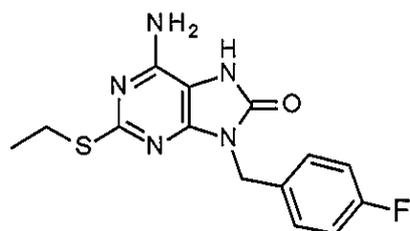
50

- 5 - カルボニトリル (化合物 1 a) の代わりに 4 - アミノ - 3 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 4 5 a) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 2 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (32.0 g, 化合物 4 5 b) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 292.

工程 3 : 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 c) の製造

【0469】

【化170】



45c

10

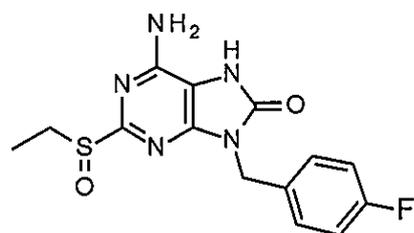
【0470】

化合物 4 5 c は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) とプロモプロパンの代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 b) とヨードエタンを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 3 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (5.6 g, 化合物 4 5 c) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 320.

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 d) の製造

【0471】

【化171】



45d

30

【0472】

化合物 4 5 d は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 c) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 4 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (4.8 g, 化合物 4 5 d) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 332.

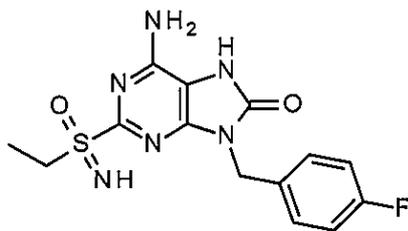
工程 6 : 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 e) の製造

【0473】

40

50

## 【化 1 7 2】



45e

10

## 【0 4 7 4】

化合物 4 5 e は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに 6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 d) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 5 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 9 g , 化合物 4 5 e ) を黄色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.57 (br. s., 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 351.

20

メタノール : 5 % ~ 4 0 % ( 0 . 0 5 % D E A ) / C O <sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラル H P L C による化合物 4 5 e の化合物の分離により、化合物 4 5 e - A (より速い溶出、8 5 . 4 m g) と化合物 4 5 e - B (より遅い溶出、3 6 . 4 m g) を白色の固形物として得た。

## 【0 4 7 5】

化合物 4 5 e - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.53 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 351.

化合物 4 5 e - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.53 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H) 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 351.

30

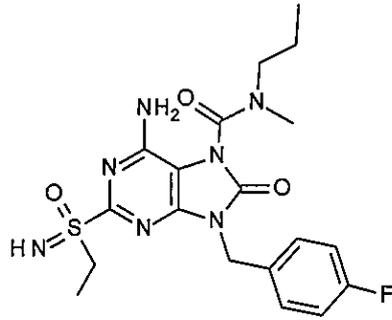
工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド (実施例 4 5)、6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミドと 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド (実施例 4 5 - A と実施例 4 5 - B) の製造

40

## 【0 4 7 6】

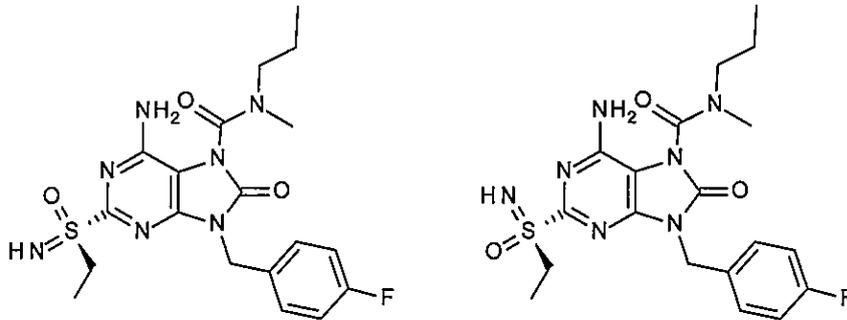
50

## 【化 1 7 3】



(実施例45)

10



(実施例45-A と 実施例45-B)

20

## 【0 4 7 7】

実施例 4 5 は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) の代わりに 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 5 e) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド (1 6 2 . 4 m g , 実施例 4 5) を白色の固形物として入手した。

30

## 【0 4 7 8】

メタノール : 5 % ~ 4 0 % ( 0 . 0 5 % D E A ) / C O <sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラル H P L C による実施例 4 5 の化合物の分離により、実施例 4 5 - A (より速い溶出、8 5 . 3 m g) と実施例 4 5 - B (より遅い溶出、5 2 m g) を白色の固形物として得た。

## 【0 4 7 9】

実施例 4 5 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.53-7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 3H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H), 0.94-0.72 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 450.

40

実施例 4 5 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.54-7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01-6.72 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.46-3.38 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 3H), 0.99-0.69 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 450.

実施例 4 6 - A と 実施例 4 6 - B

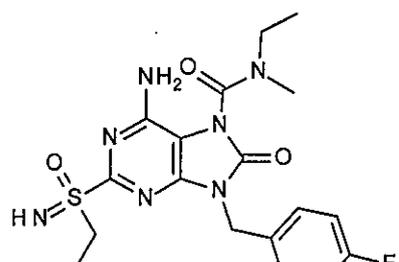
6 - アミノ - N - エチル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (実施例 4 6)、6 - アミノ - N - エチル - 2 - [S(S) - (エチルスルホンイミドイル)] - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボ

50

キサミドと 6 - アミノ - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ]  
- 9 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カ  
ルボキサミド ( 実施例 4 6 - A と 実施例 4 6 - B )

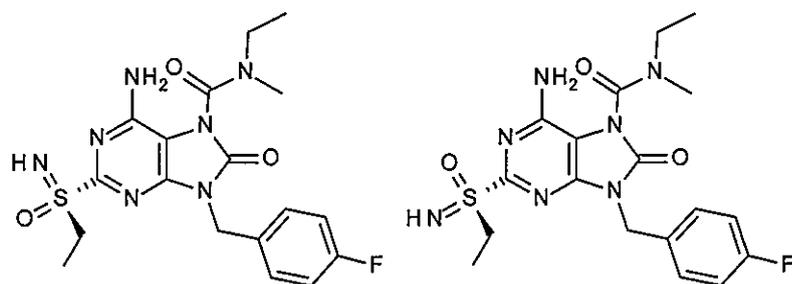
【 0 4 8 0 】

【 化 1 7 4 】



( 実施例 46 )

10



( 実施例 46-A と 実施例 46-B )

20

【 0 4 8 1 】

実施例 4 6 は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7  
H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリ  
ド ( 中間体 A A ) の代わりに 6 - アミノ - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 9 - [ (  
4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 4 5 e ) と N - エチ  
ル - N - メチルカルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程  
6 と同様に製造した。6 - アミノ - N - エチル - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 9  
- [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボ  
キサミド ( 5 1 m g , 実施例 4 6 ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.46-7.43 ( m, 2H), 7.20-7.15 ( m, 2H), 6.90 ( br. s., 2H), 4.9  
8 ( s, 2H), 4.18 ( s, 1H), 3.47-3.32 ( m, 4H), 3.05-3.01 ( m, 3H), 1.21-1.14 ( m, 6  
H). MS obsd. ( ESI<sup>+</sup>) [( M+H )<sup>+</sup>]: 436.

30

メタノール : 5 % ~ 4 0 % ( 0 . 0 5 % D E A ) / C O <sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラム  
でのキラル H P L C による実施例 4 6 の化合物の分離により、実施例 4 6 - A ( より速い  
溶出、7 2 m g ) と実施例 4 6 - B ( より遅い溶出、4 5 m g ) を白色の固形物として得  
た。

40

【 0 4 8 2 】

実施例 4 6 - A : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.46-7.43 ( m, 2H), 7.2  
0-7.16

( m, 2H), 6.90 ( br. s., 2H), 4.98 ( s, 2H), 4.18 ( s, 1H), 3.47-3.32 ( m, 4H), 3.05  
-3.01 ( m, 3H), 1.21-1.14 ( m, 6H). MS obsd. ( ESI<sup>+</sup>) [( M+H )<sup>+</sup>]: 436.

実施例 4 6 - B : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.46-7.43 ( m, 2H), 7.2  
0-7.14

50

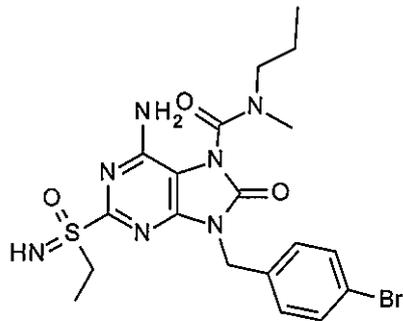
(m, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.47-3.32 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 436.

実施例 47 - A と実施例 47 - B

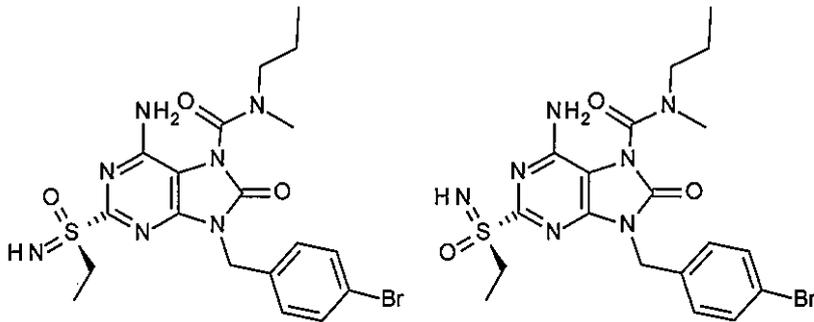
6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 47 )、6 - アミノ - 2 - [ S ( R ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド と 6 - アミノ - 2 - [ S ( S ) - エチルスルホンイミドイル ] - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 4 8 3 】

【 化 1 7 5 】



(実施例47)



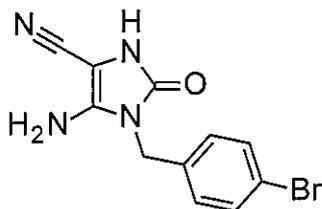
(実施例47-A と 実施例47-B)

【 0 4 8 4 】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 化合物 47 a ) の製造

【 0 4 8 5 】

【 化 1 7 6 】



47a

【 0 4 8 6 】

10

20

30

40

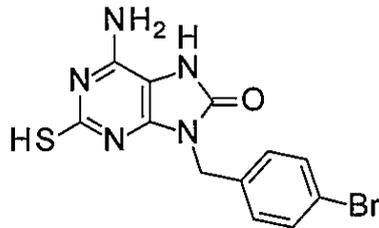
50

化合物 47a は、イソシアン酸ベンジルの代わりにイソシアン酸 4 - プロモベンジルを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 1 と同様に製造した。4 - アミノ - 3 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (500 mg, 化合物 47a) を淡黄色の固形物として入手して、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 9.94 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (br. s., 2H), 4.74 (s, 2H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 293.

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 47b) の製造

【0487】

【化177】



47b

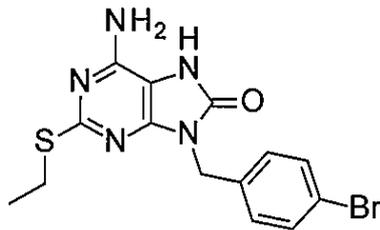
【0488】

化合物 47b は、4 - アミノ - 3 - フェニルメチル - 2 - オキソ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 1a) の代わりに 4 - アミノ - 3 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 47a) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 2 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (300 mg, 化合物 47b) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 352.

工程 3 : 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 47c) の製造

【0489】

【化178】



47c

【0490】

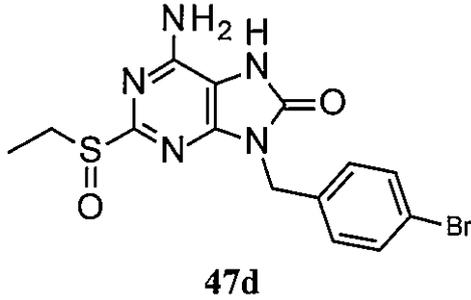
化合物 47c は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1b) とプロモプロパンの代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 45b) とヨードエタンを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 3 と同様に製造した。6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (5.6 g, 化合物 47c) を黄色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 380.

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - エチルスルフィニ

ル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 7 d) の製造

【 0 4 9 1 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 4 9 2 】

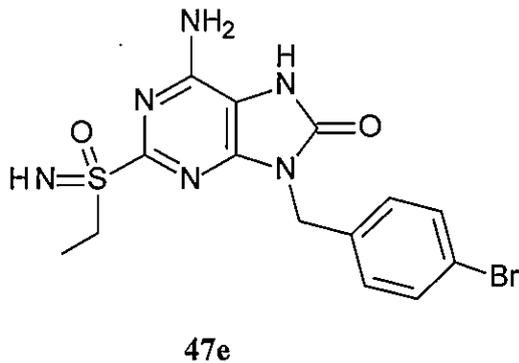
化合物 4 7 d は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( 2 - プロピルスルファニル ) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 7 c) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 3 . 2 g , 化合物 4 7 d ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 396.

20

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 7 e) の製造

【 0 4 9 3 】

【 化 1 8 0 】



30

【 0 4 9 4 】

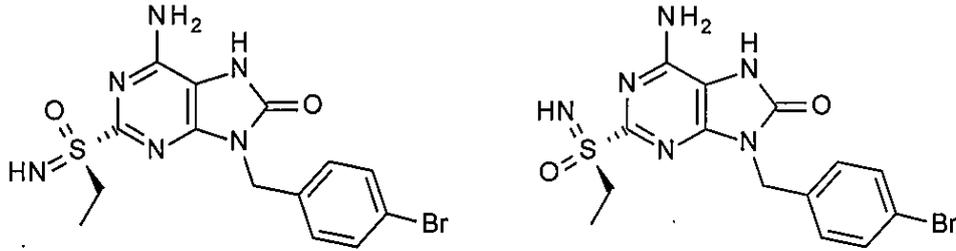
化合物 4 7 e は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 7 d) を使用することによって、実施例 1、方法 B、工程 7 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 4 . 0 g , 化合物 4 7 e ) を白色の固形物として入手した。MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 411.

40

【 0 4 9 5 】

50

## 【化 1 8 1】



化合物47e-A と 化合物47e-B

10

## 【0 4 9 6】

メタノール：5%～40%（0.05% DEA）/CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラルHPLCによる化合物47eの化合物の分離により、化合物47e-A（より速い溶出、112mg）と化合物47e-B（より遅い溶出、99mg）を白色の固形物として得た。

## 【0 4 9 7】

化合物47e-A：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） ppm: 10.58 (br. s., 1H), 7.52-7.54 (d, J = 8.0, 2H), 7.31-7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 411.

20

化合物47e-B：<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） ppm: 10.58 (br. s., 1H), 7.54-7.52 (d, J = 8.0, 2H), 7.31-7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 411.

工程6：6-アミノ-9-[(4-プロモフェニル)メチル]-2-(エチルスルホンイミドイル)-N-メチル-8-オキソ-N-プロピル-プリン-7-カルボキサミド（実施例47）、6-アミノ-9-[(4-プロモフェニル)メチル]-2-[S(R)-エチルスルホンイミドイル]-N-メチル-8-オキソ-N-プロピル-プリン-7-カルボキサミドと6-アミノ-9-[(4-プロモフェニル)メチル]-2-[S(S)-エチルスルホンイミドイル]-N-メチル-8-オキソ-N-プロピル-プリン-7-カルボキサミド（実施例47-Aと実施例47-B）の製造

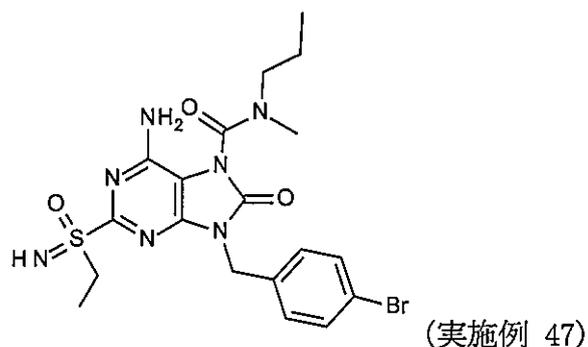
30

## 【0 4 9 8】

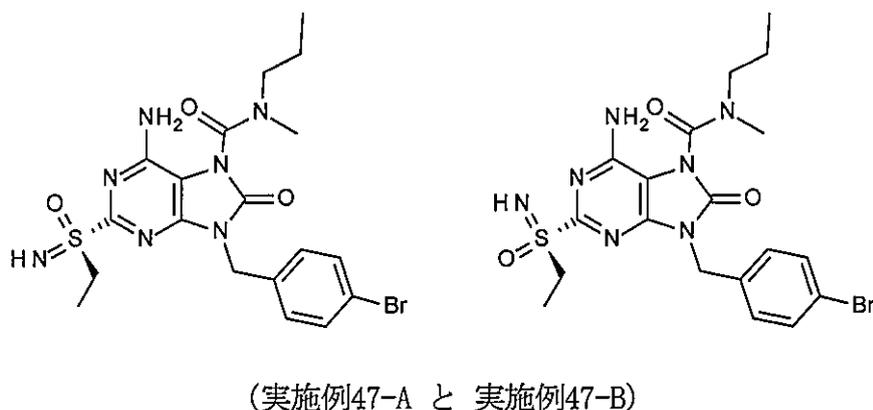
40

50

## 【化 1 8 2】



10



20

## 【 0 4 9 9】

実施例 47 は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 e) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 47 e) を使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド (570 mg, 実施例 47) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.19 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 510.

30

メタノール : 5% ~ 40% (0.05% DEA) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラル HPLC による実施例 47 e の化合物の分離により、実施例 47 - A (より速い溶出、260 mg) と実施例 47 - B (より遅い溶出、266 mg) を白色の固形物として得た。

## 【 0 5 0 0】

実施例 47 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.56 - 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 510.

40

実施例 47 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.54 - 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.06 - 3.02 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 3H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 510.

実施例 48 - A と実施例 48 - B

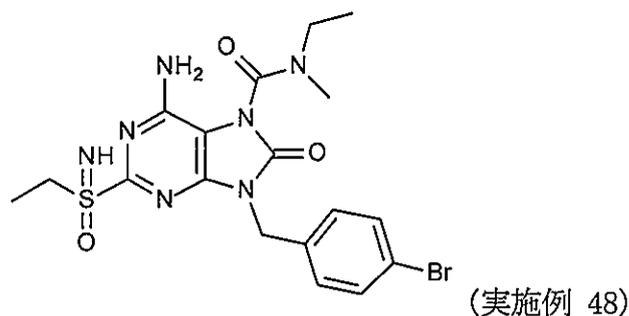
6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - N - エチル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (実施例 48

50

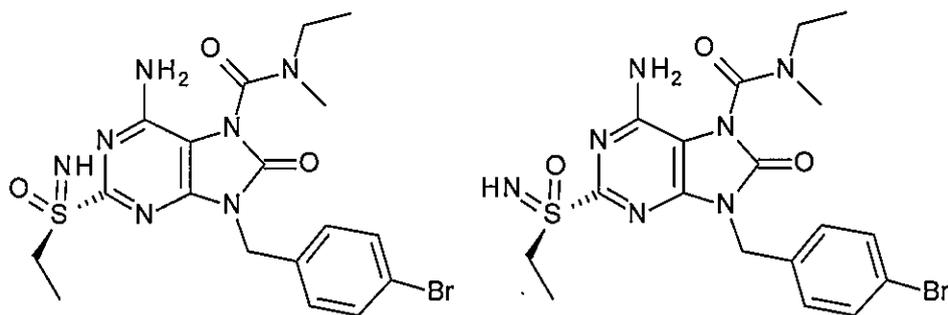
)、6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( S ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミドと6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - N - エチル - 2 - [ S ( R ) - ( エチルスルホンイミドイル ) ] - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ( 実施例 48 - A と実施例 48 - B )

【 0 5 0 1 】

【 化 1 8 3 】



10



20

【 0 5 0 2 】

実施例 48 は、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1 e ) と N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリド ( 中間体 A A ) の代わりに 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 47 e ) と N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドを使用することによって、実施例 1、方法 A、工程 6 と同様に製造した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - プロモフェニル ) メチル ] - 2 - ( エチルスルホンイミドイル ) - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - プリン - 7 - カルボキサミド ( 469 mg, 実施例 48 ) を白色の固形物として入手した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

30

DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.56-7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 3H), 1.22-1.16 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 496.

40

メタノール : 5% ~ 40% ( 0.05% DEA ) / CO<sub>2</sub>、ChiralPak AD-3 カラムでのキラル HPLC による実施例 48 の化合物の分離により、実施例 48 - A ( より速い溶出、198 mg ) と実施例 48 - B ( より遅い溶出、202 mg ) を白色の固形物として得た。

【 0 5 0 3 】

実施例 48 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.56-7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.19-4.

50

1.8 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 496.

実施例 48 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.56-7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.58-3.41 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 3H), 1.26-1.01 (m, 6H). MS obsd. (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>]: 496.

#### 実施例 49

HEK293 - hTLR7 アッセイにおける、化合物及び実施例の活性

HEK293 - Blue - hTLR7 細胞アッセイ:

InvivoGen (カタログ番号: hkb-htlr7, カリフォルニア州サンディエゴ、アメリカ) より、安定した HEK293 - Blue - hTLR7 細胞系を購入した。これらの細胞は、NF- $\kappa$ B の活性化をモニターすることによってヒト TLR7 の刺激について検討するために設計された。5つの NF- $\kappa$ B 及び AP-1 結合部位へ融合した IFN- $\gamma$  最小プロモーターの制御下に SEAP (分泌型胚性アルカリホスファターゼ) レポーター遺伝子を配置した。HEK-Blue-hTLR7 細胞を TLR7 リガンドで刺激することを介して NF- $\kappa$ B と AP-1 を活性化することによって、SEAP を誘導した。故に、そのレポーターの発現は、ヒト TLR7 の刺激時の NF- $\kappa$ B プロモーターによって 20 時間調節された。アルカリホスファターゼの存在下で紫色又は青色になる検出媒体である、QUANTI-Blue<sup>TM</sup> キット (カタログ番号: rep-qb1, InvivoGen, カリフォルニア州サンディエゴ、アメリカ) を 640 nm の波長で使用して、細胞培養上清の SEAP レポーター活性を定量した。

#### 【0504】

HEK293 - Blue - hTLR7 細胞を、96 ウェルプレートにおいて、4.5 g / l グルコース、50 U / ml ペニシリン、50 mg / ml ストレプトマイシン、100 mg / ml ノルモシン (Normocin)、2 mM L-グルタミン、10% (v/v) 熱不活性化胎仔ウシ血清を含有するダルベッコ改良イーグル培地 (DMEM) 中 180  $\mu$  L の容量において 250,000 ~ 450,000 個の細胞 / mL の密度で 24 時間インキュベートした。次いで、この HEK293 - Blue - hTLR7 細胞を、最終 DMSO が 1% で存在する系列希釈液中 20  $\mu$  L の試験化合物を加えてインキュベートし、CO<sub>2</sub> インキュベーターにおいて 37 °C で 20 時間のインキュベーションを実施した。次いで、各ウェルからの上清の 20  $\mu$  L を 180  $\mu$  L の Quantiblu<sup>TM</sup> 基質溶液とともに 37 °C で 2 時間インキュベートして、分光光度計を使用して 620 ~ 655 nm で吸光度を読み取った。TLR7 活性化が下流の NF- $\kappa$ B 活性化をもたらすシグナル伝達経路については広く受け入れられているので、TLR7 アゴニストについて評価するのに類似のレポーターアッセイも広く使用されてきた (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329-331; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196-200 (2002))。

#### 【0505】

本発明の化合物と実施例について、その TLR7 アゴニズム活性を本明細書に記載のような HEK293 - hTLR7 アッセイにおいて試験して、結果を表 1 に収載する。プロドラッグの実施例については、約 2.1  $\mu$  M ~ 約 1000  $\mu$  M の EC<sub>50</sub> を有することがわかり、活性型の化合物については、0.2  $\mu$  M 未満の EC<sub>50</sub> を有することがわかった。EC<sub>50</sub> (プロドラッグ) / EC<sub>50</sub> (活性型) の計算比は、32 ~ 約 7600 の範囲内であった。

#### 【0506】

表 1: HEK293 - hTLR7 アッセイにおける本発明の実施例及び化合物の活性

#### 【0507】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

プロドラッグ	HEK293-hTLR- 7EC <sub>50</sub> (プロドラッグ, μM)	対応する 活性型	HEK293-hTLR- 7EC <sub>50</sub> (活性型, μM)	比 (EC <sub>50</sub> (プロドラッグ)/ EC <sub>50</sub> (活性型))
実施例 1	50.4	化合物 1e	0.065	775.4
実施例 1-A	42.5	化合物 1e-A	0.067	634.3
実施例 1-B	27	化合物 1e-B	0.086	314.0
実施例 2	32	化合物 1e	0.065	372.1
実施例 2-A	3.7	化合物 1e-B	0.086	43.0
実施例 2-B	4.4	化合物 1e-A	0.067	65.7
実施例 3	15.1	化合物 1e	0.065	232.3
実施例 4	23	化合物 1e	0.065	353.8
実施例 5	41	化合物 1e	0.065	630.8
実施例 6	82.3	化合物 1e	0.065	1266.2
実施例 7	19.9	化合物 1e	0.065	306.2
実施例 8	2.1	化合物 1e	0.065	32.3
実施例 9	19.2	化合物 1e	0.065	295.4
実施例 10	68.5	化合物 1e	0.065	1053.8
実施例 11	5.6	化合物 1e	0.065	86.2
実施例 12	43.9	化合物 1e	0.065	675.4
実施例 13	67	化合物 1e	0.065	1030.8
実施例 14	2.4	化合物 1e	0.065	36.9
実施例 15	494	化合物 1e	0.065	7600

【 0 5 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例 16	32.1	化合物 1e	0.065	493.8
実施例 25	24.2	化合物 1e	0.065	372.3
実施例 26	13.4	化合物 1e	0.065	206.2
実施例 27	31.7	化合物 1e	0.065	487.7
実施例 28	6.9	化合物 1e	0.065	106.2
実施例 29	48.8	化合物 1e	0.065	750.8
実施例 32	22.5	化合物 1e	0.065	346.2
実施例 34-A	6.0	化合物 34e-A	0.014	428.6
実施例 34-B	6.36	化合物 34e-B	0.011	578.2
実施例 36-A	31.8	化合物 36g-A	0.019	1673.7
実施例 37-A	26.6	化合物 36g-A	0.019	1400
実施例 37-B	47.4	化合物 36g-B	0.022	2154.5
実施例 38-A	26.2	化合物 36g-A	0.019	1378.9
実施例 38-B	19.5	化合物 36g-B	0.022	886.4
実施例 39	4.3	化合物 36g	0.027	159.3
実施例 40	52.8	化合物 36g	0.027	1955.6
実施例 41	36	化合物 41c	0.053	679.2
実施例 41-A	44.1	化合物 41c-B	0.085	518.8
実施例 41-B	32.1	化合物 41c-A	0.071	452.1
実施例 42-A	40.5	化合物 41c-A	0.071	570.4
実施例 42-B	49.2	化合物 41c-B	0.085	578.8

【 0 5 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例 43-A	110	化合物 43e-A	0.11	1000
実施例 43-B	78.4	化合物 43e-B	0.035	2240
実施例 44-A	65.4	化合物 43e-B	0.035	1868.6
実施例 44-B	96.7	化合物 43e-A	0.11	879.1
実施例 45-A	153	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	0.26 又は 0.39	588 又は 392
実施例 45-B	>1000	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	0.26 又は 0.39	>3846 又は >2564
実施例 46-A	45.5	化合物 45e-A 又は 化合物 45e-B	0.26 又は 0.39	175 又は 116.7
実施例 46-B	45.7	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	0.26 又は 0.39	175.7 又は 117.2
実施例 47-A	10.9	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.021 又は 0.025	519.0 又は 436
実施例 47-B	13.1	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.021 又は 0.025	623.8 又は 524
実施例 48-A	18.3	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.021 又は 0.025	871.4 又は 732
実施例 48-B	20.8	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.021 又は 0.025	990.5 又は 832

10

20

30

## 【0510】

## 実施例 50

## 式 (I) の化合物のプロドラッグの代謝

ある試験を行って、プロドラッグである式 (I) の化合物の、その対応する活性型への代謝変換について評価した。式 (I) の化合物は、プロドラッグとして供される場合、身体中で本発明の活性化合物や他の化合物へ代謝され得る。動物又はヒトの身体中でのプロドラッグの代謝変換の度合いについて評価するには、ヒト肝臓マイクロソームがしばしば使用される。

40

## 【0511】

## 材料

- ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADP)、イソクエン酸、及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼが含まれる NADPH 補因子系をシグマ・アルドリッチ社 (ミズーリ州セントルイス、アメリカ) より購入した。ヒト肝臓マイクロソーム (カタログ番号: 452117, ロット番号: 38290) を Corning (マサチューセッツ州ウーバン、アメリカ) より入手した。マウス肝臓マイクロソーム (カタログ番号: M1000, ロ

50

ット番号：1310028)を Xenotech より入手した。

【0512】

化合物の作業溶液 (working solution) と他の溶液

化合物を DMSO に溶かして、10 mM のストック溶液を作製した。このストック溶液の 10  $\mu$ L をアセトニトリル (990  $\mu$ L) で希釈して、100  $\mu$ M の作業溶液を得た。

【0513】

インキュベーション

100  $\mu$ M リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) において 37  $^{\circ}$ C で 10 分間、ミクロソームを試験化合物と共にプレインキュベートした。NADPH 再生系を加えて 200  $\mu$ L の最終インキュベーション量とすることによって反応を開始して、37  $^{\circ}$ C の水浴において振り混ぜた。インキュベーション混合物は、肝臓ミクロソーム (0.5 mg のミクロソームタンパク質/mL)、基質 (1.0  $\mu$ M)、及び NADP (1 mM)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (1 ユニット/mL)、イソクエン酸 (6 mM) からなった。

10

【0514】

分析用試料の調製

30 分の時点で、600  $\mu$ L の冷アセトニトリル (100 ng/mL トルブタミドと 100 ng/mL ラベタロールが内部標準として含まれる) を加えることによって、反応をクエンチした。この試料を 4000 rpm で 20 分間遠心分離させて、生じる上清を LC-MS/MS 分析へ処した。

【0515】

検量線用の試料は、以下のように調製した。100  $\mu$ L / ウェルの肝臓ミクロソームと 98  $\mu$ L / ウェルの NADPH 再生系を 96 ウェルプレートへ分配する。600  $\mu$ L のクエンチング溶液を初めに加えてから、2  $\mu$ L の標準曲線用及び QC 作業用溶液を続けて加える。

20

【0516】

生物分析

化合物は、API 4000 LC-MC/MC 機器において ESI - ポジティブ MRM モードで定量した。

【0517】

試験を実施して、ヒト肝臓ミクロソームの存在下でのプロドラッグ (1  $\mu$ M) : 実施例 1、実施例 1 - A、実施例 1 - B、実施例 2、実施例 2 - A、実施例 2 - B、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8、実施例 9、実施例 10、実施例 11、実施例 12、実施例 13、実施例 14、実施例 15、実施例 16、実施例 17、実施例 21、実施例 22、実施例 23、実施例 25、実施例 26、実施例 27、実施例 28 実施例 29、実施例 30、実施例 31、実施例 32、実施例 33、実施例 34 - A、実施例 34 - B、実施例 36 - A、実施例 36 - B、実施例 37 - A、実施例 37 - B、実施例 38 - A、実施例 38 - B、実施例 39、実施例 40、実施例 41、実施例 41 - A、実施例 41 - B、実施例 42、実施例 42 - A、実施例 42 - B、実施例 43、実施例 43 - A、実施例 43 - B、実施例 44、実施例 44 - A、実施例 44 - B と実施例 45 - A、実施例 46 - A、実施例 46 - B、実施例 47 - A、実施例 47 - B、実施例 48 - A、実施例 48 - B のその対応する活性型：化合物 1 e、化合物 1 e - A、化合物 1 e - B、化合物 34 e - A、化合物 34 e - B、化合物 36 g - A、化合物 36 g - B、化合物 36 g、化合物 41 c、化合物 41 c - B、化合物 41 c - A、化合物 43 e、化合物 43 e - A、化合物 43 e - B、化合物 45 e - A、化合物 45 e - B、化合物 47 e - A、及び化合物 47 e - B への代謝変換について評価した。結果を表 2 に要約して示した。

30

40

【0518】

表 2：ヒト肝臓ミクロソームにおけるプロドラッグの代謝変換

【0519】

50

【表 2 - 1】

実施例 番号	対応する 代謝産物 (活性型)	ヒト肝臓ミクロ ソーム中の代謝 産物濃度( $\mu$ M)	実施例 番号	対応する 代謝産物 (活性型)	ヒト肝臓ミクロ ソーム中の代謝 産物濃度( $\mu$ M)
実施例 1	化合物 1e	0.0214	実施例 31	化合物 1e	0.005
実施例 1-A	化合物 1e-A	0.018	実施例 32	化合物 1e	0.013
実施例 1-B	化合物 1e-B	0.022	実施例 33	化合物 1e	0.59
実施例 2	化合物 1e	0.028	実施例 34-A	化合物 34e-A	0.2
実施例 2-A	化合物 1e-B	0.036	実施例 34-B	化合物 34e-B	0.088
実施例 2-B	化合物 1e-A	0.029	実施例 36-A	化合物 36g-A	0.02
実施例 3	化合物 1e	0.12	実施例 36-B	化合物 36g-B	0.019
実施例 5	化合物 1e	0.078	実施例 37-A	化合物 36g-A	0.004
実施例 6	化合物 1e	0.074	実施例 37-B	化合物 36g-B	0.002
実施例 7	化合物 1e	0.15	実施例 38-A	化合物 36g-A	0.026
実施例 8	化合物 1e	0.043	実施例 38-B	化合物 36g-B	0.034
実施例 9	化合物 1e	0.002	実施例 40	化合物 36g	0.032
実施例 10	化合物 1e	0.005	実施例 41-A	化合物 41c-B	0.38
実施例 11	化合物 1e	0.001	実施例 41-B	化合物 41c-A	0.36
実施例 12	化合物 1e	0.018	実施例 42-A	化合物 41c-A	0.14
実施例 13	化合物 1e	0.04	実施例 42-B	化合物 41c-B	0.004
実施例 14	化合物 1e	0.026	実施例 43-A	化合物 43e-A	0.014
実施例 15	化合物 1e	0.002	実施例 43-B	化合物 43e-B	0.016
実施例 16	化合物 1e	0.024	実施例 44-A	化合物 43e-B	0.002
実施例 17	化合物 1e	0.075	実施例 44-B	化合物 43e-A	0.002
実施例 21	化合物 1e	0.48	実施例 45-A	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	0.41
実施例 22	化合物 1e	0.42	実施例 46-A	化合物 45e-A 又は 化合物 45e-B	0.039

【 0 5 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 23	化合物 1e	0.42	実施例 46-B	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	0.18
実施例 25	化合物 1e	0.018	実施例 47-A	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.36
実施例 26	化合物 1e	0.042	実施例 47-B	化合物 47e-B 又は 化合物 47e-A	0.41
実施例 27	化合物 1e	0.11	実施例 48-A	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	0.11
実施例 28	化合物 1e	0.084	実施例 48-B	化合物 47e-B 又は 化合物 47e-A	0.053
実施例 29	化合物 1e	0.009			

10

## 【0521】

## 実施例 5 1

AAV - HBV マウスモデルにおける実施例 4 3 - A の生体内 (in vivo) 抗ウイルス効果

## 動物モデル

中国科学院 (SLAC) の上海実験動物センターより特定病原体未感染で 4 ~ 6 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを購入して、動物飼養施設の個別換気ケージにおいて、実験動物飼養ガイドラインに従って制御される温度及び光条件下に収容した。AAV - HBV ウイルスを北京大学分子医学研究所 (Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute) (北京、中国) より購入した。この組換えウイルスは、AAV 血清型 8 (AAV8) キャプシド中へ包まれた 1.3 コピーの HBV ゲノムを担う。C57BL/6 マウスに、緩衝生理食塩水に希釈した 200 µL の組換えウイルスを尾静脈より注射した。14 日目、このマウスを出血させて、血清中の HBV 表面抗原 (HBsAg) と HBV ゲノム DNA を測定してから、これらの HBV バイオマーカーに従って動物を数群へ無作為化した。

30

## 【0522】

## HBV バイオマーカーの測定

CLIA キット (Autobio Diagnostics 株式会社、鄭州、中国) を製造業者の説明書に従って使用して、血清の HBsAg 及び HBeAg を測定した。HBsAg の検出下限は、0.05 IU/mL であった。500 倍の血清希釈液を使用して、標準曲線の線形範囲内の数値を得た。

## 【0523】

MagNA Pure 96 DNA と Viral NA Small Volume Kit (ロシュ) を製造業者の説明書に従

40

って使用して、血清 HBV DNA を抽出した。この DNA 試料について、ヌクレオチド : 2969 ~ 3096 の 128 bp HBV ゲノム領域の特異的な増幅及び検出用の HBV 特異的プライマー及びプローブのセットを使用するリアルタイム定量 PCR (qPCR) によって分析した。プライマーとプローブの配列は、以下である :

フォワードプライマー : AAGAAAAACCCCGCCTGTAA ;

リバースプライマー : CCTGTTCTGACTACTGCCTCTCC ;

HBV - プローブ : 5' TAMRA - CCTGATGTGATGTTCTCCATGTT CAGC - BHQ2 - 3' 。

50

## 【0524】

血清中の抗HBについて、Anti-HBs CLIA キット (Autobio Diagnostics 株式会社、鄭州、中国) と Mabtech B Elispot キットからのビオチン共役マウス抗IgG (0.5 mg/mL) を使用して検定した。抗IgGビオチンは、PBSにおいて1 µg/mLの最終濃度で希釈した。Anti-HBs CLIA キット中のプレートのウェルにおいて、25 µLのマウス抗IgGを血清試料と混合して1時間インキュベートした。次いで、このプレートを洗浄して、ストレプトアビジン-HRPを加えて、室温で1時間インキュベートする。この洗浄工程を繰り返した後で、CLIA キットからの基質Aと基質Bを混合して、この混合物の50 µLを各ウェル中に加える。室温で5分のインキュベーションの後で、このプレートを Envision Plate Reader (パーキンエルマー) で読み取って、発光を測定した。

10

## 【0525】

## 試験デザインと結果

複製可能なHBVゲノムを担う組換えアデノ関連ウイルス(AAV)(AAV-HBV)をC57BL/6マウスに注射することによって、HBV DNAとHBsAgの両方を高レベルで発現するマウスモデルを作製した。長期持続性のHBVウイルス血症と十分に適格な免疫系を備えたこのAAV-HBVマウスモデルを利用して、表3に示す試験デザインに従って、TLR7アゴニストの抗ウイルス効果について評価した。

## 【0526】

表3. AAV-HBVマウスモデルにおける実施例43-Aの生体内(in vivo)効果試験

20

## 【0527】

## 【表3】

動物群	被験物質	用量 (mg/kg)	経路	頻度	処理
1	担体	0	PO	QOD	42日間
2	実施例43-A	10	PO	QOD	42日間
3		10	PO	QW	42日間

30

## 【0528】

具体的には、第2群と第3群に実施例43-Aを10 mg/kgでそれぞれ隔日(QOD)と週1回(QW)経口的に投薬して、対照群1には、担体のみを与えた。10 mL/kgの投薬量では、実施例43-A(1 mg/mL)を水中2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%メチルパラベン、0.01%プロピルパラベンとの包接体(inclusion complex)として製剤化した。動物は、全体で42日間処理して、試験を通して週2回、血清採取のために顎下より出血させた。この血清試料をHBVバイオマーカーの分析へ処した。

## 【0529】

40

図面4に示すように、実施例43-Aの10 mg/kg QODでの処理は、HBV DNA(>3 log(対数))とHBsAg(>2.8 log)の劇的な低下をもたらした。42日処理の最後に、これらウイルスマーカーのレベルは検出不能で定量下限(LLoQ)になった。より低頻度のQW投薬でも、実施例43-Aは、HBV DNA(>2 log)とHBsAg(>2.8 log)の両方を有意に低下させた。さらに、実施例43-Aの10 mg/kgでの処理は、QODとQWの投薬に拘らず、かなりのレベルの抗HBsAg抗体を誘導した。結論として、実施例43-Aは、HBVウイルスマーカーを低下させてHBV特異抗体の産生を促進することによって、良好な生体内(in vivo)抗HBV活性を明示した。

## 【0530】

50

実施例 5 2

AAV - HBV マウスモデルにおける実施例 4 1 - A の生体内 (in vivo) 抗ウイルス効果

実施例 4 1 - A の抗ウイルス効果について、表 4 の試験デザインに従って、実施例 5 1 に記載したのと同じ AAV - HBV モデルにおいて、HBV バイオマーカーを測定するための同じ方法で評価した。

【 0 5 3 1 】

表 4 . AAV - HBV マウスモデルにおける実施例 4 1 - A の生体内 (in vivo) 効果試験

【 0 5 3 2 】

【表 4】

動物群	被験物質	用量 (mg/kg)	経路	頻度	処理
1	担体	0	PO	QOD	42 日間
2	実施例 41-A	1	PO	QOD	42 日間
3		3	PO	QOD	42 日間
4		10	PO	QOD	42 日間
5		10	PO	QW	42 日間

【 0 5 3 3 】

具体的には、第 2 群、第 3 群、及び第 4 群に実施例 4 1 - A をそれぞれ 1 mg / kg、3 mg / kg、及び 10 mg / kg、QOD で経口的に投薬した。第 5 群を 10 mg / kg QW で処理する一方、第 1 群は、担体で処理した。10 mL / kg の投薬量では、実施例 4 1 - A (0 . 1、0 . 3、及び 1 mg / mL) を水中 2 % Klucel LF、0 . 5 % TPGS、0 . 09 % メチルパラベン、0 . 01 % プロピルパラベンとの包接体として製剤化した。動物は、全体で 42 日間処理して、試験を通して週 2 回、血清採取のために顎下より出血させた。この血清試料を HBV バイオマーカーの分析へ処した。

【 0 5 3 4 】

図面 5 に示すように、実施例 4 1 - A の 1、3、10 mg / kg QOD での処理は、HBV DNA と HBsAg を用量依存的に低下させた。3 つの用量は、いずれも 42 日処理の最後には、これらウイルスマーカーを LLOQ 未満又はその近傍まで何とか低下させた。より低頻度の QW 投薬でも、実施例 4 1 - A はまた、10 mg / kg で、処理終了時には、HBV DNA と HBsAg を検出不能レベルまで低下させた。さらに、実施例 4 1 - A は、処理後に、担体より有意に高いレベルの抗 HbsAg 抗体を誘導した。結論として、実施例 4 1 - A は、HBV ウイルスマーカーを低下させて HBV 特異抗体の産生を促進することによって、良好な生体内 (in vivo) 抗 HBV 活性を明示した。

【 0 5 3 5 】

実施例 5 3

AAV - HBV マウスモデルにおける実施例 4 2 - A の生体内 (in vivo) 抗ウイルス効果

実施例 4 2 - A の抗ウイルス効果について、表 5 の試験デザインに従って、実施例 5 1 に記載したのと同じ AAV - HBV モデルにおいて、HBV バイオマーカーを測定するための同じ方法で評価した。

【 0 5 3 6 】

表 5 . AAV - HBV マウスモデルにおける実施例 4 2 - A の生体内効果試験

【 0 5 3 7 】

【表 5】

動物群	被験物質	用量 (mg/kg)	経路	頻度	処理
1	担体	0	PO	QOD	42 日間
2	実施例 42-A	1	PO	QOD	42 日間
3		3	PO	QOD	42 日間
4		10	PO	QOD	42 日間

10

## 【0538】

具体的には、第2群、第3群、及び第4群に実施例42-Aをそれぞれ1mg/kg、3mg/kg、及び10mg/kg、QODで経口的に投薬して、一方第1群には、担体のみを投薬した。10mL/kgの投薬量では、実施例42-A(0.1、0.3、及び1mg/mL)を水中2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%メチルパラベン、0.01%プロピルパラベンとの包接体として製剤化した。動物は、全体で42日間処理して、試験を通して週2回、血清採取のために顎下より出血させた。この血清試料をHBVバイオマーカーの分析へ処した。

20

## 【0539】

図面6に示すように、実施例42-Aの1、3、10mg/kg QODでの処理は、HBV DNAとHBsAgを低下させるのにいずれも有効であった。より高い用量がより迅速なHBV DNAとHBsAgのクリアランスをもたらしたが、3つの用量は、いずれも42日処理の最後には、これらウイルスマーカーをLLOQ未満又はその近傍まで何とか低下させた。実施例42-Aで処理された群のいずれでも、有意に高いレベルの抗HBsAg抗体を発現した。結論として、実施例42-Aは、HBVウイルスマーカーを低下させてHBV特異抗体の産生を促進することによって、良好な生体内抗HBV活性を明示した。

30

## 【0540】

## 実施例54

AAV-HBVマウスモデルにおける実施例41-Bの生体内(in vivo)抗ウイルス効果

実施例41-Bの抗ウイルス効果について、表6の試験デザインに従って、実施例51に記載したのと同じAAV-HBVモデルにおいて、HBVバイオマーカーを測定するための同じ方法で評価した。

## 【0541】

表6. AAV-HBVマウスモデルにおける実施例41-Bの生体内効果試験

## 【0542】

【表 6】

動物群	被験物質	用量 (mg/kg)	経路	頻度	処理
1	担体	0	PO	QOD	42 日間
2	実施例 41-B	1	PO	QOD	42 日間
3		3	PO	QOD	42 日間
4		10	PO	QOD	42 日間

40

50

## 【0543】

具体的には、第2群、第3群、及び第4群に実施例41-Bをそれぞれ1mg/kg、3mg/kg、及び10mg/kg、QODで経口的に投薬して、一方第1群には、担体のみを投薬した。10mL/kgの投薬量では、実施例41-B(0.1、0.3、及び1mg/mL)を水中2% Klucel LF、0.5% TPGS、0.09%メチルパラベン、0.01%プロピルパラベンとの包接体として製剤化した。動物は、全体で42日間処理して、試験を通して週2回、血清採取のために顎下より出血させた。この血清試料をHBVバイオマーカーの分析へ処した。

## 【0544】

図面7に示すように、実施例41-Bの1、3、10mg/kg QODでの処理は、HBV DNAとHBsAgを低下させるのにいずれも有効であった。3つの用量は、いずれも42日処理の最後には、これらウイルスマーカーをLLOQ未満まで何とか低下させた。実施例41-Bで処理された群のいずれでも、担体群より高いレベルの抗HBsAg抗体を発現した。結論として、実施例41-Bは、HBVウイルスマーカーを低下させてHBV特異抗体の産生を促進することによって、生体内(in vivo)抗HBV活性を明示した。

## 【0545】

## 実施例55

## 雄性 Wister-Han ラットにおける単回投与PK試験

雄性 Wister-Han ラットにおける単回投与PKを実施して、被験化合物の薬物動態特性について評価した。2群の動物に各化合物の強制摂食(POE)により投薬した。血液試料(ほぼ20µL)を頸静脈又は代替部位より投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、7時間、及び24時間の群で採取した。EDTA-K2抗凝固薬を含有する試験管の中へ血液試料を入れて、5000rpmで、4で6分間遠心分離させて、試料より血漿を分離した。遠心分離後、生じる血漿をプロドラッグと活性型の両方のLC/MS/MSでの生物分析のために清浄な試験管へ移した。プロドラッグが投薬された群において、プロドラッグの血漿試料中の濃度は、検出限界未満であった。表8中の「被験化合物」は、「投与化合物」の生体内での代謝産物(活性型)について検定するための内部標準として使用した。薬物動態変数は、WinNonlin(登録商標)Professional 6.2のノンコンパートメントモジュールを使用して計算した。ピーク濃度(C<sub>max</sub>)は、実験観測値より直接記録した。血漿濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-t</sub>)は、検出可能な最終濃度までの線形台形法を使用して計算した。

## 【0546】

C<sub>max</sub>とAUC<sub>0-last</sub>は、被験化合物の生体内効果に関連する2つの重要なPK変数である。C<sub>max</sub>とAUC<sub>0-last</sub>が高い化合物ほどより良好な生体内効果をもたらすものである。活性型と競合化合物の経口投与に続くPK変数の結果を表7に示す。プロドラッグのPK変数については、表8に作表する。

## 【0547】

プロドラッグの経口投与の後で、血漿において活性型が観測されたので、これを検定した。本発明の例示のプロドラッグ(実施例41-B、42-A、42-B、43-A、45-A、及び45-B)は、驚くべきことに、参照化合物(GS9620、S-2、及びS-3)や本発明において言及された、いずれも活性型である化合物(化合物41c-A、41c-B、及び43e-A)と比較して、ずっと改善されたC<sub>max</sub>(5~175倍の増加)とAUC<sub>0-last</sub>(2.5~56倍の増加)を示した。この結果は、より良好な生体内効果をもたらすPK変数についての、活性型に優るプロドラッグの予期せぬ優越性を明らかに実証した。

## 【0548】

表7. 活性型の5mg/kg 経口投薬後の平均血漿濃度とPK変数

## 【0549】

10

20

30

40

50

【表 7】

投与化合物	GS9620	S-2	S-3	化合物 41c-A
時間 (h)	平均血漿濃度 (nM)			
0.25	56.3	9.49	8.89	16.75
0.5	33.2	16.74	9.99	27.48
1	83.4	19.33	10.16	32.33
2	136	24.89	8.40	27.34
4	16.7	47.55	11.54	27.38
8*	9.49	52.72	8.17	18.02
24	ND	4.90	ND	5.60
C <sub>max</sub> (nM)	164	52.72	11.54	32.33
AUC <sub>0-last</sub> (nM·h)	316	748	95	242.5
投与化合物	化合物 41c-B	化合物 43e-A	化合物 45e-A	化合物 45e-B
時間 (h)	平均血漿濃度 (nM)			
0.25	3.41	12.60	64.6	42.8
0.5	0.75	15.22	80.0	52.2
1	2.04	13.01	58.1	37.6
2	5.46	11.98	42.5	24.2
4	2.52	8.20	77.8	53.9
8*	1.21	6.31	34.6	29
24	ND	ND	8.6	5.7
C <sub>max</sub> (nM)	5.46	15.22	80.0	53.9
AUC <sub>0-last</sub> (nM·h)	55.8	77	767	568

\*化合物 41c-A、化合物 41c-B、及び化合物 43e-A では、7 時間

【0550】

表 8 . プロドラッグの 5 mg / kg 経口投与後の PK 変数

【0551】

【表 8】

投与化合物	被験化合物	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>0-last</sub> (nM·h)
実施例 41-B	化合物 41c-A	1315	3658
実施例 42-A	化合物 41c-A	1742	4867
実施例 42-B	化合物 41c-B	956	3148
実施例 43-A	化合物 43e-A	77	229
実施例 45-A	化合物 45e-B	922	1914
実施例 45-B	化合物 45e-A	1436	2619

【0552】

実施例 5 6

### LYSA 溶解度試験

LYSA 試験を使用して、被験化合物の水溶解度を定量する。試料を 10 mM DMSO ストック溶液より同一 2 検体で調製した。遠心真空エポレータでの DMSO の除去後、該化合物を 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 6.5) に溶かし、1 時間攪拌して、2 時間振り混ぜた。一晩後、マイクロタイターフィルタープレートを使用して、この溶液を濾過した。次いで、この濾液とその 1/10 希釈液について、HPLC-UV によって分析した。加えて、先の 10 mM ストック溶液より 4 点検量線を作成して、該化合物の溶解度定量に使用した。この結果は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で示した。蒸発後の溶液で測定した試料を試料量の計算最大値で割った百分率が 80% より大きい場合、溶解度は、この数値より大きいと報告した。

10

#### 【0553】

LYSA の結果を表 9 に示した。活性型の溶解度が様々なプロドラッグへ変換される場合に、驚くべきことに 10 ~ 200 倍以上改善されることが明らかであった。

表 9 . 特定の化合物の溶解度データ

#### 【0554】

20

30

40

50

【表 9 - 1】

プロドラッグ	プロドラッグの LYSA ( $\mu\text{g/mL}$ )	対応する活性型	活性型の LYSA ( $\mu\text{g/mL}$ )
実施例 1	290	化合物 1e	21
実施例 1-A	315	化合物 1e-A	56
実施例 1-B	200	化合物 1e-B	50
実施例 2	615	化合物 1e	21
実施例 2-A	>600	化合物 1e-B	50
実施例 2-B	>590	化合物 1e-A	56
実施例 3	240	化合物 1e	21
実施例 4	695	化合物 1e	21
実施例 5	>595	化合物 1e	21
実施例 6	140	化合物 1e	21
実施例 7	615	化合物 1e	21
実施例 8	620	化合物 1e	21
実施例 9	>520	化合物 1e	21
実施例 10	120	化合物 1e	21
実施例 11	>618	化合物 1e	21
実施例 12	120	化合物 1e	21
実施例 13	155	化合物 1e	21
実施例 14	225	化合物 1e	21
実施例 15	405	化合物 1e	21
実施例 16	205	化合物 1e	21
実施例 17	190	化合物 1e	21
実施例 25	>670	化合物 1e	21
実施例 26	>690	化合物 1e	21
実施例 27	>380	化合物 1e	21
実施例 28	695	化合物 1e	21
実施例 29	395	化合物 1e	21
実施例 32	125	化合物 1e	21

10

20

30

40

【 0 5 5 5 】

50

【表 9 - 2】

実施例 36-A	168	化合物 36g-A	6
実施例 36-B	209	化合物 36g-B	11
実施例 41-A	260	化合物 41c-B	5
実施例 41-B	250	化合物 41c-A	1
実施例 42-A	225	化合物 41c-A	1
実施例 42-B	335	化合物 41c-B	5
実施例 43-A	203	化合物 43e-A	13
実施例 43-B	170	化合物 43e-B	13
実施例 45	172	化合物 45e	152
実施例 45-A	>560	化合物 45e-A 又は 化合物 45e-B	90 又は 115
実施例 45-B	420	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	115 又は 90
実施例 46-A	205	化合物 45e-A 又は 化合物 45e-B	90 又は 115
実施例 46-B	>580	化合物 45e-B 又は 化合物 45e-A	115 又は 90
実施例 47-A	154	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	<1.0 又は <1.0
実施例 47-B	128	化合物 47e-B 又は 化合物 47e-A	<1.0 又は <1.0
実施例 48-A	305	化合物 47e-A 又は 化合物 47e-B	<1.0 又は <1.0
実施例 48-B	275	化合物 47e-B 又は 化合物 47e-A	<1.0 又は <1.0

10

20

30

## 【 0 5 5 6 】

## 実施例 5 7

## 門脈試験

本試験の目的は、プロドラッグが腸から門脈循環中へ吸収されるときに不変のままであるかどうかを理解して、変換の主要部位を明示することであった。

40

## 【 0 5 5 7 】

## 門脈挿管（PVC）と頸動脈挿管（CAC）の外科的手技

ペントバルビタール/イソフルラン麻酔下に手術を実施した。簡潔に言えば、腹部領域をベタジン（betadine）と70%イソプロピルアルコールで消毒した後で、小さな腹部正中切開を行った。盲腸を引き出して、腸管膜を確認して約5mmの血管を単離した。この静脈の近位で緩い結紮を配置して、その遠位端を結紮した。単離した静脈上に（カテーテルの挿入を可能にするのに十分なだけの）小さな切開を施して、PUカテーテルを肝臓に向かって適正な長さだけ挿入した。先の緩い結紮をカニューレ挿入血管の周囲で結束することによって、このカテーテルを適所に固定した。盲腸は、腹腔内へ戻した。右腹壁に穴を開けて、カテーテルの末端を自由に通過させた。このカテーテルは、縫合によって腹

50

壁上に固定した。腹筋切開部は、縫合で閉じた。そのカテーテルの出口部位として役立てるために、肩甲域に小さな切開を施した。カテーテルは、皮下にトンネル貫通させて、その肩甲切開部を通して露出させた。固定縫合糸を肩甲領域に留置した。カテーテルの開存性について確認してから、皮下空間より頸背部へ露出させた。その領域を穏やかに拭き取った後で、腹腔を縫合した。次いで、PE50カテーテルを挿入することによって、左頸動脈に挿管した。両方の露出カテーテルを頸背部域上で確り結束して、固定した。次いで、動物をそのケージにて回復させて、術後少なくとも3日で試験に使用した。いずれのカテーテルもヘパリン添加生理食塩水を1日1回流して、開存性を維持した。

## 【0558】

PVC/CACデュアル挿管ラットにおける経口PK試験

動物 ( $n = 3$ ) を一晩絶食させて、経口強制摂取 ( $10 \text{ mg} / \text{kg}$ ,  $10 \text{ mL} / \text{kg}$ ) により投与した。血液試料 ( $60 \mu\text{L}$ ) を門脈カテーテルと頸動脈カテーテルより  $0.083$ 、 $0.25$ 、 $0.5$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $7$ 、 $24$  時間で同時に採取した。 $2 \mu\text{L}$  の  $\text{K}_2\text{EDTA}$  ( $0.5 \text{ M}$ ) を抗凝固薬として含有するマイクロ遠心分離管の中へすべての血液試料を移して、ウェットアイス上に置く。次いで、採取から半時間以内に、約  $4 \times 3000 \text{ g}$  での遠心分離によって、血液試料を血漿用に処理する。血漿試料をポリプロピレン管に保存し、ドライアイスで速やかに凍結させて、LC/MS/MS分析まで  $-70 \pm 10$  で保管した。

## 【0559】

門脈挿管ラットにおけるプロドラッグ ( $10 \text{ mg} / \text{kg}$ ) の経口投与後の門脈試料と頸動脈試料中のプロドラッグと活性型を検出して、その薬物動態変数 (平均  $\pm \text{SD}$ ,  $n = 3$ ) について解析した。実施例 1-B、41-A、41-B、42-A、及び 43-A の試験結果を下記に要約した。

## 【0560】

表 10 . 門脈挿管ラットにおける実施例 41-A ( $10 \text{ mg} / \text{kg}$ ) の経口投与後の門脈試料と頸動脈試料中の実施例 41-A とその対応する活性型化合物 41c-B の薬物動態変数

## 【0561】

## 【表 10】

プロドラッグ	実施例 41-A			
対応する活性型	化合物 41c-B			
PK 変数	門脈試料		頸動脈試料	
	プロドラッグ	活性型	プロドラッグ	活性型
$T_{\text{max}}$ (h)	0.14	0.4	0.19	0.42
$C_{\text{max}}$ (nM)	9703	2223	210	2185
$\text{AUC}_{0-2}$ (nM·h)	2188	2246	114	2108
$\text{AUC}_{\text{活性}} / \text{AUC}_{\text{全体}}$	51%		95%	

## 【0562】

表 11 . 門脈挿管ラットにおける実施例 43-A ( $10 \text{ mg} / \text{kg}$ ) の経口投与後の門脈試料と頸動脈試料中の実施例 43-A とその対応する活性型化合物 43e-A の薬物動態変数

## 【0563】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

プロドラッグ	実施例 43-A			
対応する活性型	化合物 43e-A			
PK 変数	門脈試料		頸動脈試料	
	プロドラッグ	活性型	プロドラッグ	活性型
$T_{max}$ (h)	0.28	0.33	0.22	0.28
$C_{max}$ (nM)	4110	818	191	691
$AUC_{0-2}$ (nM·h)	2067	679	124	564
$AUC_{活性}/AUC_{全体}$	25%		82%	

10

【0 5 6 4】

表 1 2 . 門脈挿管ラットにおける実施例 1 - B ( 1 0 m g / k g ) の経口投与後の門脈試料と頸動脈試料中の実施例 1 - B とその対応する活性型化合物 1 e - A の薬物動態変数

【0 5 6 5】

【表 1 2】

プロドラッグ	実施例 1-B			
対応する活性型	化合物 1e-A			
PK 変数	門脈試料		頸動脈試料	
	プロドラッグ	活性型	プロドラッグ	活性型
$T_{max}$ (h)	0.083	0.25	0.083	0.5
$C_{max}$ (nM)	670	192	70	174
$AUC_{0-2}$ (nM·h)	266	164	40	184
$AUC_{活性}/AUC_{全体}$	38%		82%	

20

【0 5 6 6】

表 1 3 . 門脈挿管ラットにおける実施例 4 2 - A ( 1 0 m g / k g ) の経口投与後の門脈試料と頸動脈試料中の実施例 4 2 - A とその対応する活性型化合物 4 1 c - A の薬物動態変数

【0 5 6 7】

【表 1 3】

プロドラッグ	実施例 42-A			
対応する活性型	化合物 41c-A			
PK 変数	門脈試料		頸動脈試料	
	プロドラッグ	活性型	プロドラッグ	活性型
$T_{max}$ (h)	0.19	0.42	0.22	0.36
$C_{max}$ (nM)	8917	3162	286	3326
$AUC_{0-2}$ (nM·h)	3461	3199	286	3326
$AUC_{活性}/AUC_{全体}$	48%		96%	

40

【0 5 6 8】

表 1 4 . 門脈挿管ラットにおける実施例 4 1 - B ( 1 0 m g / k g ) の経口投与後の門

50

脈試料と頸動脈試料中の実施例 4 1 - B とその対応する活性型化合物 4 1 c - A の薬物動態変数

【 0 5 6 9 】

【 表 1 4 】

プロドラッグ	実施例 41-B			
対応する活性型	化合物 41c-A			
PK 変数	門脈試料		頸動脈試料	
	プロドラッグ	活性型	プロドラッグ	活性型
$T_{max}$ (h)	0.19	0.5	0.25	0.5
$C_{max}$ (nM)	7068	3315	29.6	3432
$AUC_{0-2}$ (nM·h)	1444	3211	22.5	3301
$AUC_{活性}/AUC_{全体}$	69%		99%	

10

【 0 5 7 0 】

上記の結果に基づくと、門脈由来試料中の  $AUC_{活性}/AUC_{全体}$  に比較して、頸動脈由来試料中の  $AUC_{活性}/AUC_{全体}$  が高かったため、プロドラッグの変換の主要部位は、腸よりむしろ肝臓であると結論された。

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

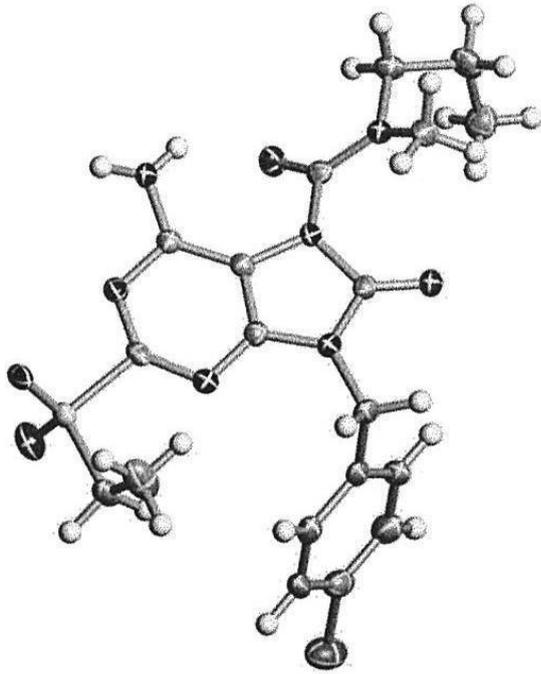


Figure 1

【 図 2 】

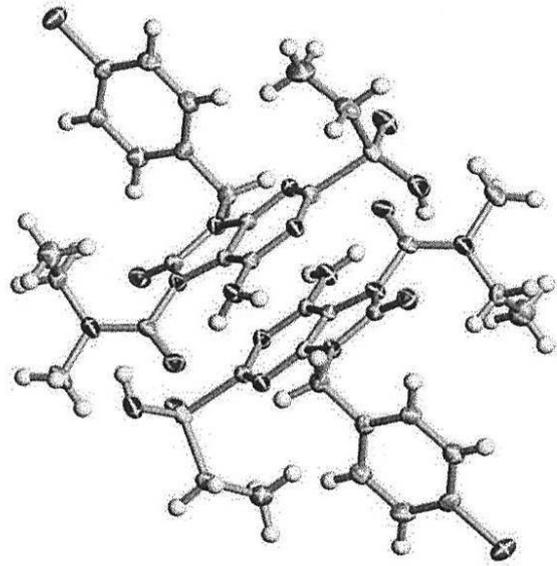


Figure 2

【 図 3 】

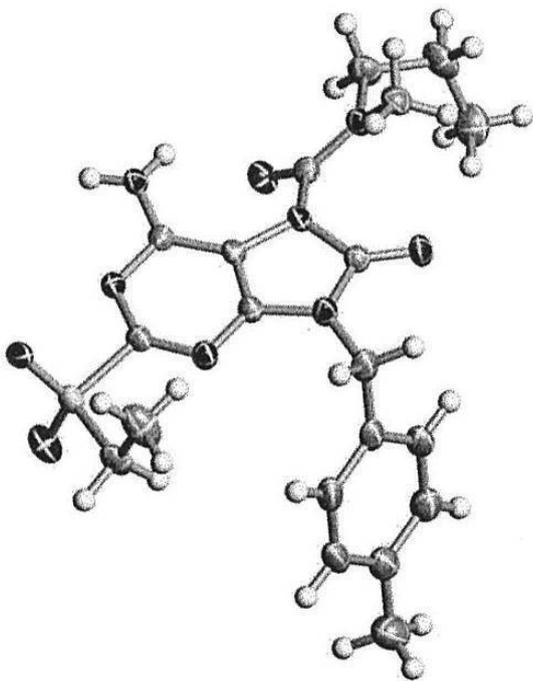


Figure 3

【 図 4 】

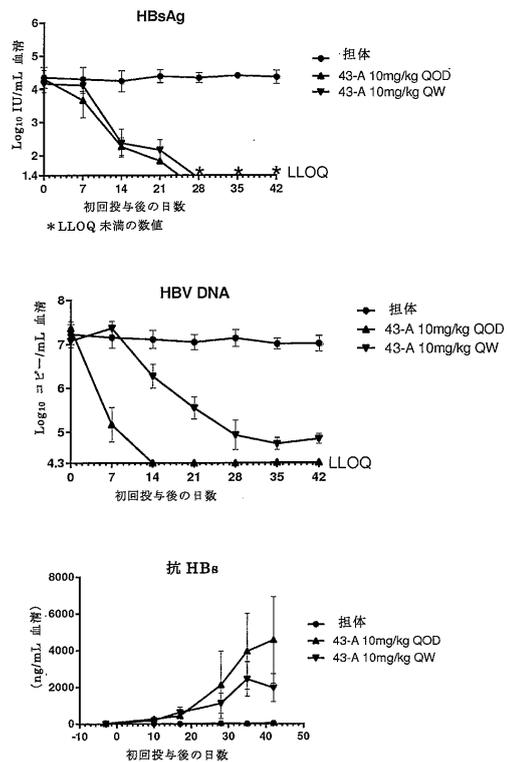


Figure 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

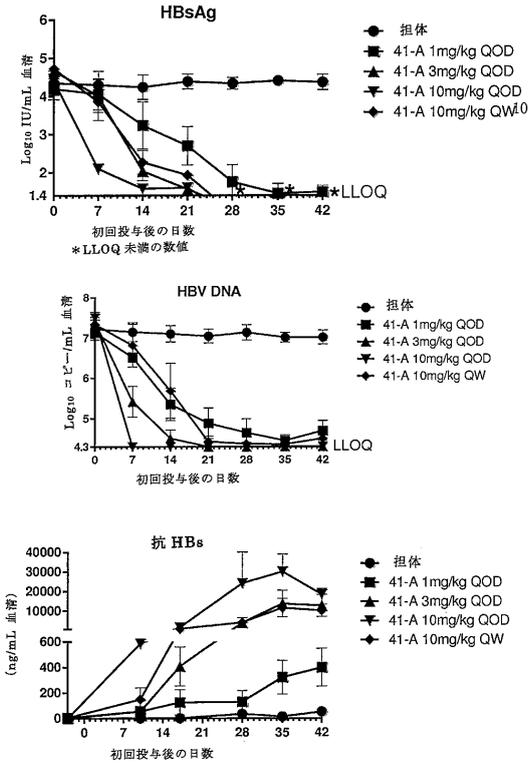


Figure 5

【 図 6 】

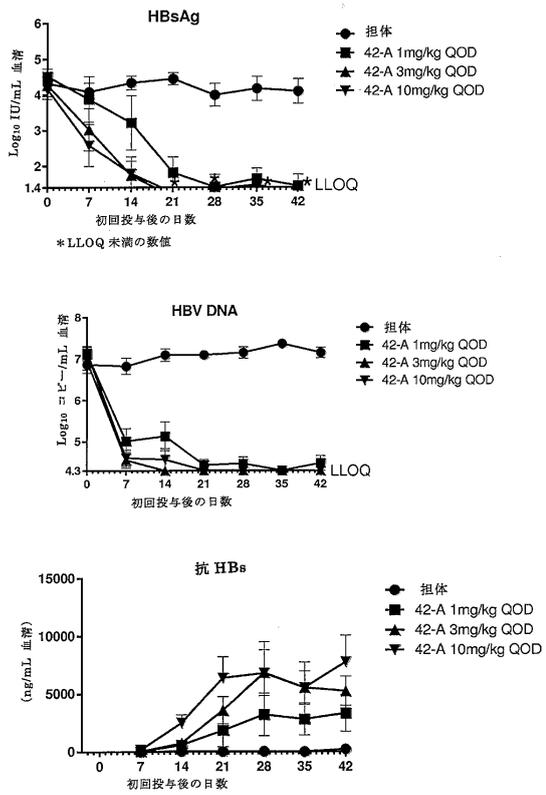


Figure 6

【 図 7 】

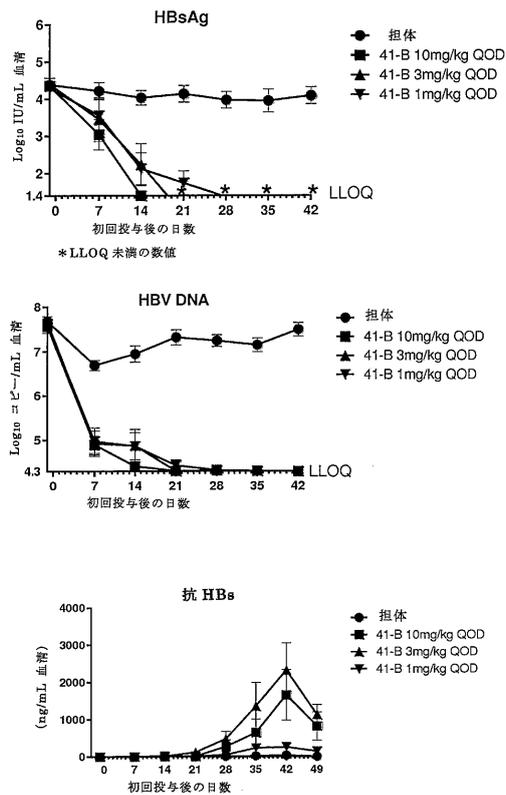


Figure 7

10

20

30

40

50

【配列表】

0007214900000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- 中国(CN)
- (72)発明者 ガオ, ルウ  
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 リヤーン, チュンゲン  
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 ユイン, ホーンイーン  
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 ジョン, シウファーン  
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 ワーン, ジェンピーン  
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 ミヤオ, クン  
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 ジャーン, ポー  
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
- 審査官 前田 憲彦
- (56)参考文献 特表2005-524720(JP, A)  
特表2001-515900(JP, A)  
特開平11-193282(JP, A)  
特開平11-180981(JP, A)  
特開平06-293764(JP, A)  
国際公開第99/028321(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D 473/  
A61K 31/  
Caplus/REGISTRY(STN)