

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-536702

(P2018-536702A)

(43) 公表日 平成30年12月13日(2018.12.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 140	4C050
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP	4C076
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A61K 31/519	4C086
<b>A61P 31/20 (2006.01)</b>	A61P 31/12	
<b>A61P 31/14 (2006.01)</b>	A61P 31/20	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-541478 (P2018-541478)  
 (86) (22) 出願日 平成28年11月4日 (2016.11.4)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年6月20日 (2018.6.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2016/104644  
 (87) 国際公開番号 WO2017/076346  
 (87) 国際公開日 平成29年5月11日 (2017.5.11)  
 (31) 優先権主張番号 201510744651.6  
 (32) 優先日 平成27年11月5日 (2015.11.5)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 516089784  
 チア タイ ティエンチン ファーマシュー  
 ーティカル グループ カンパニー リミ  
 テッド  
 CHIA TAI TIANQING P  
 HARMACEUTICAL GROUP  
 CO., LTD.  
 中華人民共和国222062江蘇省連雲港  
 市海州区郁州南路369号  
 NO. 369 Yuzhou South  
 Rd., Haizhou Distri  
 ct Lianyungang, Jian  
 gsu 222062 China  
 (74) 代理人 110001508  
 特許業務法人 津国

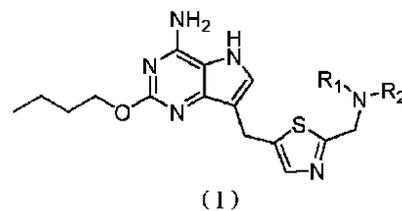
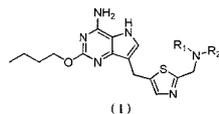
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TLR7アゴニストとしての7-(チアゾール-5-イル)ピロロピリミジン化合物

## (57) 【要約】

本発明は、TLR7アゴニストとしての7-(チアゾール-5-イル)ピロロピリミジン化合物に関し、そして詳しくは、式(I)に示される化合物、その薬学的に許容し得る塩及びその製造方法、前記化合物を含有する医薬組成物、並びに抗ウイルス薬を製造する際のその使用方法に関する。

## 【化23】

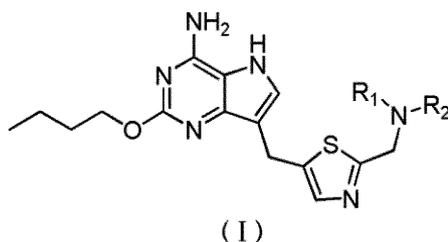


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 19】



10

[ 式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-4}$  アルキルからなる群より選択されるか、又は

$R_1$  及び  $R_2$  は、これらが結合している N 原子と一緒に、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルを形成し、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは、場合により、1 個以上の  $R_3$  で置換されており、 $R_3$  は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群より選択される ] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

## 【請求項 2】

4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルが、N、O 及び S からなる群より選択される、0、1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 3】

4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルが、4 員、5 員、6 員、7 員又は 8 員ヘテロシクロアルキルであることを特徴とする、請求項 2 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 4】

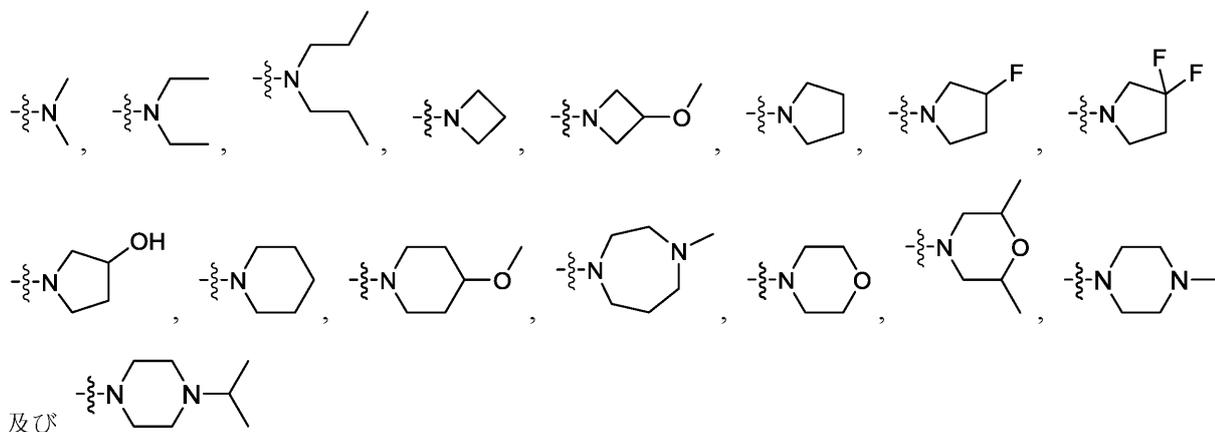
$R_3$  が、ヒドロキシル、F、Cl、Br、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ及びプロポキシからなる群より独立して選択されることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

## 【請求項 5】

$R_1$ 、 $R_2$  により、これらが結合している N 原子と一緒に形成される基が、以下 :

## 【化 20】



40

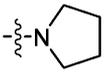
からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 6】

50

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>により、これらが結合しているN原子と一緒に形成される基が、以下：

【化21】



であることを特徴とする、請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項7】

下記式：

【化22】



10

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項8】

20

治療又は予防有効量の請求項1～7のいずれか一項記載の化合物及び/又はその薬学的に許容し得る塩、並びに1種以上の薬学的に許容し得る担体及び/又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項9】

ウイルス感染を治療又は予防するための医薬品の製造のための、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、あるいは請求項8記載の医薬組成物の使用。

【請求項10】

ウイルス感染が、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ジカウイルス、又は肝炎ウイルスのウイルス感染であることを特徴とする、請求項9記載の使用。

30

【請求項11】

ウイルス感染が、肝炎ウイルス感染であることを特徴とする、請求項10記載の使用。

【請求項12】

ウイルス感染が、B型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染であることを特徴とする、請求項11記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

ウイルス感染、詳しくはB型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染を治療又は予防するのに有用な、TLR7アゴニストとしての7-(チアゾール-5-イル)ピロピリミジン環状化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【背景技術】

【0002】

Toll様受容体は、種々の免疫細胞により発現され、高度に保存された構造モチーフ：微生物病原体により発現される病原体関連分子パターン(PAMP)又は死んだ細胞により放出される損傷関連分子パターン(DAMP)を認識する。PAMP又はDAMPは、Toll様受容体を刺激して、AP-1、NF- $\kappa$ B及びインターフェロン調節因子のような転

50

写因子の活性化を誘導するシグナルカスケードを誘発する（パルス応答機能）。これが、インターフェロン類、炎症促進性サイトカイン類及びエフェクターサイトカイン類の産生を含む種々の細胞応答をもたらし、そのため免疫反応が生じる。

【0003】

これまでに、13種類のToll様受容体が哺乳動物において発見されている。Toll様受容体1、2、4、5及び6は、主として細胞表面上で発現されるが、一方、Toll様受容体3、7、8及び9は、エンドソームにおいて発現される。異なるToll様受容体は、異なる病原体由来のリガンドを認識する。Toll様受容体7（TLR7）が発現され、形質細胞様樹状細胞（pDC）によってリガンドが認識され、インターフェロン（IFN- $\gamma$ ）の分泌を誘導する。Toll様受容体7（TLR7）及びToll様受容体8（TLR8）は、高度に  
10  
相同性があり、よってTLR7のリガンドは、多くの場合TLR8のリガンドでもある。TLR8刺激は、主として腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）のようなサイトカイン類及び化学誘引物質の産生を誘導する。インターフェロン $\gamma$ は、慢性B型肝炎又はC型肝炎を治療するための主要な薬剤の1つであるが、TNF- $\alpha$ は、炎症促進性サイトカインであり、その過剰分泌は重度の副作用をもたらす。

【0004】

イミキモド（Imiquimod）（British Journal of Dermatology 2003; 149 (Suppl. 66): 5-8）、レシキモド（Resiquimod）（Antiviral Research 64 (2004) 79-83）、GS-9620（Gastroenterology (2013), 144(7), 1508-1517）のような、幾つかのTLR7アゴニストが報告されている。それにもかかわらず、より良好な選択性、活性及び安全性を有する  
20  
新規なTLR7アゴニストの存在が望ましい。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

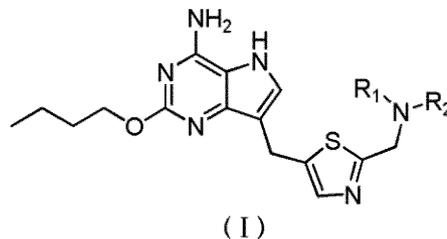
【0005】

要約

ある態様において、式（I）：

【0006】

【化1】



[式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルからなる群より選択されるか、又は

$R_1$  及び  $R_2$  は、これらが結合しているN原子と一緒に、4～8員ヘテロシクロアルキルを形成し、4～8員ヘテロシクロアルキルは、場合により、1個以上の $R_3$ で置換されており、 $R_3$ は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群より選択される]で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。  
40

【0007】

ある実施態様において、4～8員ヘテロシクロアルキルは、N、O及びSからなる群より選択される、0、1、2又は3個の追加のヘテロ原子を含有してもよい。

【0008】

別の実施態様において、4～8員ヘテロシクロアルキルは、4員、5員、6員、7員又は8員ヘテロシクロアルキルであってよい。  
50



## 【0018】

本発明の幾つかの実施態様において、ウイルス感染は、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ジカウイルス、又は肝炎ウイルスのウイルス感染である。好ましい実施態様において、ウイルス感染は、肝炎ウイルス感染である。更なる好ましい実施態様において、ウイルス感染は、B型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0019】

【図1】AAVを保有するB型肝炎ウイルスに感染したマウスモデルにおける薬力学試験のインピボの結果（血漿HBsAgコピーレベル）。

【図2】AAVを保有するB型肝炎ウイルスに感染したマウスモデルにおける薬力学試験のインピボの結果（血漿HBVDNAコピーレベル）。

【図3】AAVを保有するB型肝炎ウイルスに感染したマウスモデルにおける薬力学試験のインピボの結果（血漿抗HBsAb産生レベル）。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0020】

詳細な説明

一般的定義及び用語

特に断りない限り、本明細書に使用される用語及び語句は以下の意味を有する。具体的な用語又は語句は、それが具体的に定義されない場合、不明確又は不定であると考えられるべきではない。一般的意味により理解されるべきである。本明細書に使用される商品名は、対応する製品又は活性成分のことをいう。

## 【0021】

可変数値と共に使用される場合、「およそ」又は「約」という用語は、通常、変数の値、及び実験誤差内（例えば、平均の95%信頼区間内）の、若しくは特定値の $\pm 10\%$ 内の、又はそれより広い範囲の変数の全値のことをいう。

## 【0022】

「含む」又はその同義語である「含有する」、「包含する」、「有する」などという表現は、オープンエンド型であって、記載のない他の要素、工程又は成分を除外するものではない。「～からなる」という表現は、記載のない任意の要素、工程又は成分を除外する。「実質的に～からなる」という表現は、特許請求の範囲に記載の主題の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を与えない任意の要素、工程又は構成要素と一緒にした、所与の範囲内の特定の要素、工程又は成分のことをいう。「含む」という表現は、「実質的に～からなる」及び「～からなる」という表現を包含することが理解されるべきである。

## 【0023】

「任意の」又は「場合により」という用語は、その後に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味する。この用語は、事象が起こる場合と起こらない場合を包含する。例えば、エチルがハロゲンで「場合により」置換されているという表現は、エチルが非置換（ $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、一置換（例えば、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、多置換（例えば、 $\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  など）、又は完全に置換（ $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）されていることを意味する。当業者であれば、1個以上の置換基を含む任意の基について、空間に存在し得ないか、かつ/又は合成され得ない置換又は置換様式は、導入されないことに留意すべきである。

## 【0024】

本明細書に使用される $\text{C}_{m-n}$ という用語は、その部分が $m \sim n$ 個の炭素原子を有することを意味する。例えば、「 $\text{C}_{1-4}$ アルキル」は、前記アルキルが1～4個の炭素原子を有することを意味する。

## 【0025】

本明細書における数値範囲は、その中の整数の各々、及び整数によって構成される部分

10

20

30

40

50

範囲のことをいう。例えば、「 $C_{1-4}$ 」は、前記基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子又は4個の炭素原子を有してよいことを意味する。したがって、「 $C_{1-4}$ アルキル」は、「 $C_{2-3}$ アルキル」、「 $C_{1-3}$ アルキル」、「 $C_{2-4}$ アルキル」、更には $C_1$ アルキル、 $C_2$ アルキル、 $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキルなどを包含する。

【0026】

「置換されている」という用語は、所与の原子の原子価が通常であり、かつ置換後の化合物が安定であるという条件で、所与の原子上の任意の1個以上の水素原子が、置換基によって置き換わっていることを意味する。

【0027】

任意の可変基（例えば、R）が化合物の組成又は構造において1回を超えて存在する場合、それは各場合に独立して定義される。したがって、例えば、ある基が0～2個のRにより置換されているならば、その基は、多くとも2個のRにより場合により置換されていてもよく、そしてRは、各場合に独立した選択枝を有する。更に、置換基及び/又はその可変基の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

10

【0028】

特に断りない限り、「ヘテロ」という用語は、ヘテロ原子又はヘテロ原子基（即ち、ヘテロ原子を含有する基）、即ち、炭素及び水素原子以外の原子、又はそのような原子を含有する基を意味する。好ましくは、ヘテロ原子は、O、N、Sなどからなる群より独立して選択される。2個以上のヘテロ原子が含まれる実施態様において、2個以上のヘテロ原子は、同じであってもよく、あるいは2個以上のヘテロ原子の一部又は全部が異なってもよい。

20

【0029】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br又はIのことをいう。

【0030】

「ヒドロキシル」という用語は、-OH基のことをいう。

【0031】

「シアノ」という用語は、-CN基のことをいう。

【0032】

「アルキル」という用語は、炭素及び水素原子から構成される直鎖又は分岐の飽和脂肪族ヒドロカルビル基であって、単結合を介して分子の残りの部分に結合している基のことをいう。 $C_{1-4}$ アルキルの非限定例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルを含むが、これらに限定されない。

30

【0033】

「 $C_{1-4}$ アルコキシ」という用語は、「-O-」を介して分子の残りの部分に結合している、「 $C_{1-4}$ アルキル」（ここで、この「 $C_{1-4}$ アルキル」は、上記に定義されたとおりである）のことをいう。

【0034】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環原子の一部が、N、O、Sからなる群より選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、飽和単環系又は多環系基のことをいう。したがって、「4～8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、系中に4～8個の環原子を含有するヘテロシクロアルキルであって、1個以上の環原子が、N、O、Sからなる群より選択されるヘテロ原子である、ヘテロシクロアルキルのことをいう。4員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、アゼチジニルを含むが、これに限定されない。5員ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルを含むが、これらに限定されない。6員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルを含むが、これらに限定されない。7員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、アザシクロヘプタニル、オキサアザピシクロ[2.2.1]ヘプチルなどを含むが、これらに限定されない。

40

50

## 【0035】

「薬学的に許容し得る」という用語は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物組織との接触に適しており、そして許容し得るリスク対効果比を有する、化合物、物質、組成物及び/又は投与剤形のことをいう。

## 【0036】

「医薬組成物」という用語は、場合により1種以上の薬学的に許容し得る化学成分（例えば、限定されるものではないが、担体及び/又は賦形剤）と合わせた、活性化合物（例えば、式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩）のことをいう。

## 【0037】

「薬学的に許容し得る担体」という用語は、有意な刺激がなく、活性化合物の生物活性及び特性を損なわない担体をのこすことをいう。「薬学的に許容し得る担体」は、活性成分と一緒に投与され、その投与に有益な不活性物質のことをいい、そしてヒト又は動物（例えば、家畜）における使用のために国家食品薬品监督管理局（State Food and Drug Administration）によって承認された以下の物質のいずれかを含むが、これらに限定されない：流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存料、色素/着色料、香味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、崩壊剤、懸濁剤、安定化剤、等張剤、溶剤又は乳化剤。担体の非限定例は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類及びデンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコールなどを含む。担体に関する他の情報は、Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)に見い出すことができるが、その内容は参照として本明細書に援用される。「賦形剤」という用語は、一般に、有効な医薬組成物を処方するために使用されるビヒクル、希釈剤及び/又は媒体のことをいう。

## 【0038】

「投与」又は「投与する」などの用語は、化合物又は組成物が所望の生物学的作用部位に送達されることを可能にする方法のことをいう。そのような方法には、経口、非経口（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内注射又は注入を含む）、局所、直腸投与などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0039】

薬学的又は薬理学的活性剤に関して、「有効量」、「治療有効量」又は「予防有効量」という用語は、有害ではないが所望の効果を達成するのに十分な、薬剤又は物質の量のことをいう。本明細書の経口製剤に関して、組成物中の活性物質の「有効量」は、組成物中の別の活性物質と組合せて所望の効果を達成するために必要な量のことをいう。有効量は、個別に決定されてよく、そしてレシピエントの年齢及び全身状態、並びに具体的な活性物質に依存する。特定の場合における有効量は、当業者により通常の試験を経て決定されることが可能である。

## 【0040】

「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」又は「活性剤」という用語は、標的障害、疾患又は症状を効果的に治療又は予防するために有用な化学物質のことをいう。

## 【0041】

「保護基」とは、化合物上の他の官能基と反応している間に、特定の官能基をブロック又は保護するために使用される、置換基のタイプのことをいう。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能基をブロック又は保護する、アミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロ基、t-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）、クロロギ酸9-フルオレニルメチル（Fmoc）、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル（SEM）などが含まれるが、これらに限定されない。保護基の一般的な説明及びこれらの使用は、Greene and Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991に見い出される。

## 【0042】

本発明の化合物

10

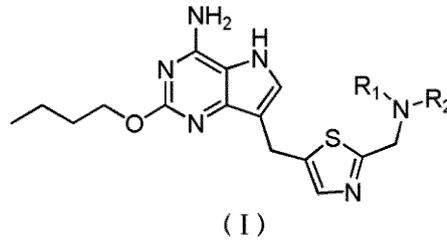
20

30

40

50

式 ( I ) :  
 【 0 0 4 3 】  
 【 化 4 】



10

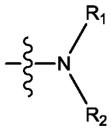
[ 式中、それぞれの基は、上記と同義である ] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【 0 0 4 4 】

「 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> により、これらが結合している N 原子と一緒に形成される基」という表現は、式 ( I ) の化合物中の下記式 :

【 0 0 4 5 】

【 化 5 】

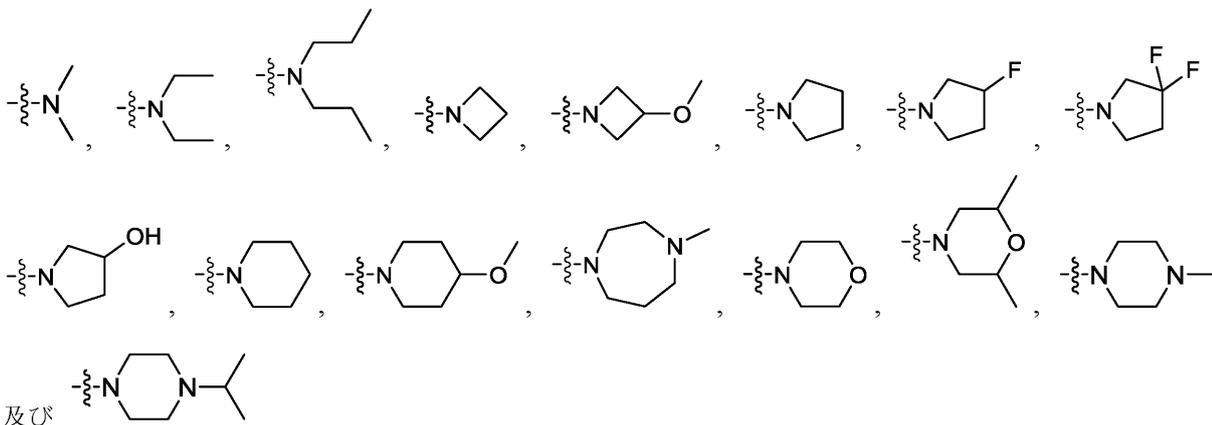


20

で示される部分により形成される基のことをいう。例には以下 :

【 0 0 4 6 】

【 化 6 】



30

が含まれるが、これらに限定されない。

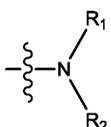
40

【 0 0 4 7 】

「 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは、N、O 及び S からなる群より選択される、0、1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含有してもよい」という表現中の追加のヘテロ原子は、下記式 :

【 0 0 4 8 】

【 化 7 】



50

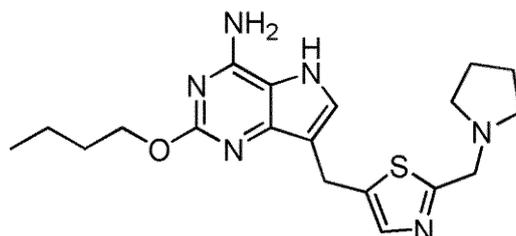
で示される部分中の N 原子以外のヘテロ原子のことをいう。好ましくは、追加のヘテロ原子は、N、O 及び S からなる群より選択され得、その数は、0、1、2 又は 3 個であってよい。

【0049】

好ましい実施態様において、下記式：

【0050】

【化8】



10

で示される化合物が提供される。

【0051】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形態で存在してもよいことが理解されるべきである。薬学的に許容し得る塩として、例えば、下記の例を挙げることができる：金属塩、アンモニウム塩；有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性又は酸性アミノ酸などと形成される塩。金属塩の非限定例は、アルカリ金属の塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など；アルカリ土類金属の塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など；アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基と形成される塩の非限定例は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、メチルピリジン、2,6-ジメチルピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどと形成されるものを含むが、これらに限定されない。無機酸と形成される塩の非限定例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などと形成されるものを含むが、これらに限定されない。有機酸と形成される塩の非限定例は、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などと形成されるものを含むが、これらに限定されない。塩基性アミノ酸と形成される塩の非限定例は、アルギニン、リジン、オルニチンなどと形成されるものを含むが、これらに限定されない。酸性アミノ酸と形成される塩の非限定例は、アスパラギン酸、グルタミン酸などと形成されるものを含むが、これらに限定されない。

20

30

【0052】

本発明の薬学的に許容し得る塩は、従来の化学的手順によって酸性基又は塩基性基を含有する親化合物から調製することができる。一般に、このような塩は、遊離酸又は塩基の形態の化合物と、当量の適切な塩基又は酸との、水、有機溶媒又はその混合物中での反応によって調製することができる。典型的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどのような非水性媒体が好ましい。

40

【0053】

本発明の化合物は、1つ以上の立体異性中心を有してもよく、各中心は、R配置又はS配置又はその組合せで存在してもよい。したがって、本発明の化合物は、個々の立体配置の立体異性体形態、位置異性体形態、ジアステレオマー形態、エナンチオマー形態及びエピマー形態、更にはそれらの対応する混合物の全てを含む。特定の立体異性体中心を逆転させるか、又はそれを変えずに維持する技術、更には立体異性体混合物分割の技術は、当該分野において周知であり、そして当業者は、特定の要求により特定の手順を選択することができる。

50

## 【0054】

本発明の化合物は、非溶媒和形態又は溶媒和形態（水和物形態を含む）で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、そしてそれら両方が本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、多形又はアモルファスの形態で存在してもよく、そしてこのような形態は本発明の範囲内に包含される。

## 【0055】

本発明の化合物は、前記化合物を構成する1個以上の原子において、非天然比で原子同位体含有してもよい。例えば、化合物は、トリチウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素-125（ $^{125}\text{I}$ ）又はC-14（ $^{14}\text{C}$ ）のような放射性同位体で標識することができる。化合物の全ての放射性同位体の交代は、放射性であれ非放射性であれ、本発明の範囲内に包含される。

10

## 【0056】

本発明はまた、式（I）の化合物の任意の薬学的に許容し得る誘導体、例えば、エステル、エステルの塩をも包含する。特に好ましい誘導体はプロドラッグである。対象に投与すると、このような誘導体は、本発明の化合物又は医薬活性を持つその代謝物若しくは残基を直接的又は間接的に提供することができる。特に好ましい誘導体（例えば、プロドラッグ）は、対象に投与すると、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大させるか、又は生体の組織又は器官への親化合物の送達を改善する化合物である。

## 【0057】

投与、医薬組成物及びキット

20

式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、あるいは本発明の医薬組成物を、治療又は予防有効量で、これを必要とする対象に投与することを含む、ウイルス感染を治療又は予防する方法が提供される。この方法は、ウイルス感染を治療又は予防するための1種以上の追加の活性剤を投与することを、場合により含むことができる。

## 【0058】

あるいは、ウイルス感染を治療又は予防するための医薬の製造のための、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、あるいは本発明の医薬組成物の使用が提供される。特定の実施態様において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、ウイルス感染を治療又は予防するための1種以上の追加の活性剤と併用することができる。

## 【0059】

あるいは、ウイルス感染を治療又は予防するのに使用するための式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、あるいは本発明の医薬組成物が提供される。特定の実施態様において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、ウイルス感染を治療又は予防するための1種以上の追加の活性剤と併用することができる。

30

## 【0060】

本発明の幾つかの実施態様において、ウイルス感染は、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ジカウイルス、又は肝炎ウイルスのウイルス感染である。好ましい実施態様において、ウイルス感染は、肝炎ウイルス感染、詳しくはB型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染である。

40

## 【0061】

また、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、並びに1種以上の薬学的に許容し得る担体及び/又は賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。医薬組成物は、場合により、1種以上の追加の活性剤を更に含むことができる。

## 【0062】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又はその塩を、薬学的に許容し得る担体と合わせることによって調製することができる。例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、乳剤、懸濁剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェア剤、エアロゾル剤などのような、固体、半固体、液体又は気体制剤へと処方することができる

50

。

## 【0063】

本発明の医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣コーティング、水簸 (levigation)、乳化、凍結乾燥などのような、当該分野において周知のプロセスによって調製することができる。

## 【0064】

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩又はその立体異性体又はその医薬組成物を投与するための典型的な経路は、経口、直腸内、経粘膜、経腸投与、又は局所、経皮、吸入、非経口、舌下、膈内、鼻腔内、眼内、腹腔内、筋肉内、皮下、静脈内投与を含むが、これらに限定されない。

10

## 【0065】

経口投与に関して、活性化合物は、当該分野において周知の薬学的に許容し得る担体と混合されて、医薬組成物を調製することができる。担体は、本発明の化合物を、患者への経口投与に有用な、錠剤、丸剤、トローチ剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、スラリー剤、懸濁剤などへと調製するために使用することができる。

## 【0066】

固体経口組成物は、従来の混合、混合、充填又は圧縮プロセスによって、例えば、下記プロセス：活性化合物を固体賦形剤と混合し、場合により得られた混合物を粉碎し、必要に応じて他の適切な補助剤を添加し、次いで混合物を顆粒へと加工することにより、錠剤又は糖衣錠のコアを得るというプロセスによって、調製することができる。適切な補助剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味料、矯味剤などを含むが、これらに限定されない。追加の例は、微結晶性セルロース、ブドウ糖液、アカシアゲル、ゼラチン溶液、ショ糖及びデンプン糊；タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸；乳糖、ショ糖、デンプン、マンニトール、ソルビトール又はリン酸二カルシウム；二酸化ケイ素；クロスカルメロースナトリウム、化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、メチルセルロース、寒天、カルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドンなどを含む。糖衣錠のコアは、従来の薬学実務において周知のプロセスによって、特に腸溶性コーティングによって、場合によりコーティングすることができる。

20

## 【0067】

本発明の医薬組成物は、非経口投与に、例えば、無菌溶液、懸濁液又は凍結乾燥製品のような適切な単位投与剤形として有用であろう。充填剤、緩衝剤又は界面活性剤のような、適切な賦形剤を使用することができる。

30

## 【0068】

本発明の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、任意の適切な経路及びプロセスによって、例えば、経口又は非経口投与 (例えば、静脈内投与) によって、投与することができる。式 (I) の化合物の治療又は予防有効量は、約 0.0001 ~ 20 mg/kg 体重/日、例えば、0.001 ~ 10 mg/kg 体重/日の範囲であってよい。

## 【0069】

式 (I) の化合物の投与頻度は、個々の患者の必要条件に依存し、例えば、1日当たり1回又は2回以上である。投与は間欠的であってもよく、例えば、数日間にわたり、患者は式 (I) の化合物の1日用量の投与を受け、そしてその後数日間又は更に長い期間にわたり、患者は式 (I) の化合物の1日用量の投与を受けない。

40

## 【0070】

また、併用薬、例えば、a) 本明細書に開示される化合物である、第1の活性剤と、b) 1種以上の追加の活性剤を含むキットが提供される。併用薬は、必要に応じてその投与のための説明書を含むことができる。必要に応じて、上記 a) 及び b) を同じ容器又は異なる容器に入れて提供してもよい。併用薬は、同じ容器又は異なる容器内に投与を補助するための物質、例えば、上記の薬学的に許容し得る担体及び/又は賦形剤を更に含んでもよい。場合により、キットは、ウイルス感染 (例えば、上記ウイルス感染) の診断のための

50

ユニットを含むことができる。

【0071】

合成及び調製

本発明の化合物は、以下に例示する特定の実施態様、前記特定の実施態様と他の化学合成プロセスとの組合せによる実施態様、更には当業者に周知の均等物を含む、当業者には周知の種々の合成プロセスによって調製することができる。好ましい実施態様は、本明細書の実施例を含むが、これらに限定されない。本発明の特定の実施態様の化学反応は、化学変化、並びに本発明に必要な試薬及び材料に適した適切な溶媒中で行うことができる。本発明の化合物を得るために、当業者は、既知の実施態様に基づく合成工程又は反応手順に対して時に変更又は選択を行う必要がある。

10

【0072】

当該分野における任意の合成スキームを設計する際の1つの重要な要素は、反応性基（例えば、本発明ではアミノ）の適切な保護基を選択することにある。当業者は、GreeneとWutsによるProtective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991を参照することができる。上記引用文献は、その全体が参照として本明細書に援用される。

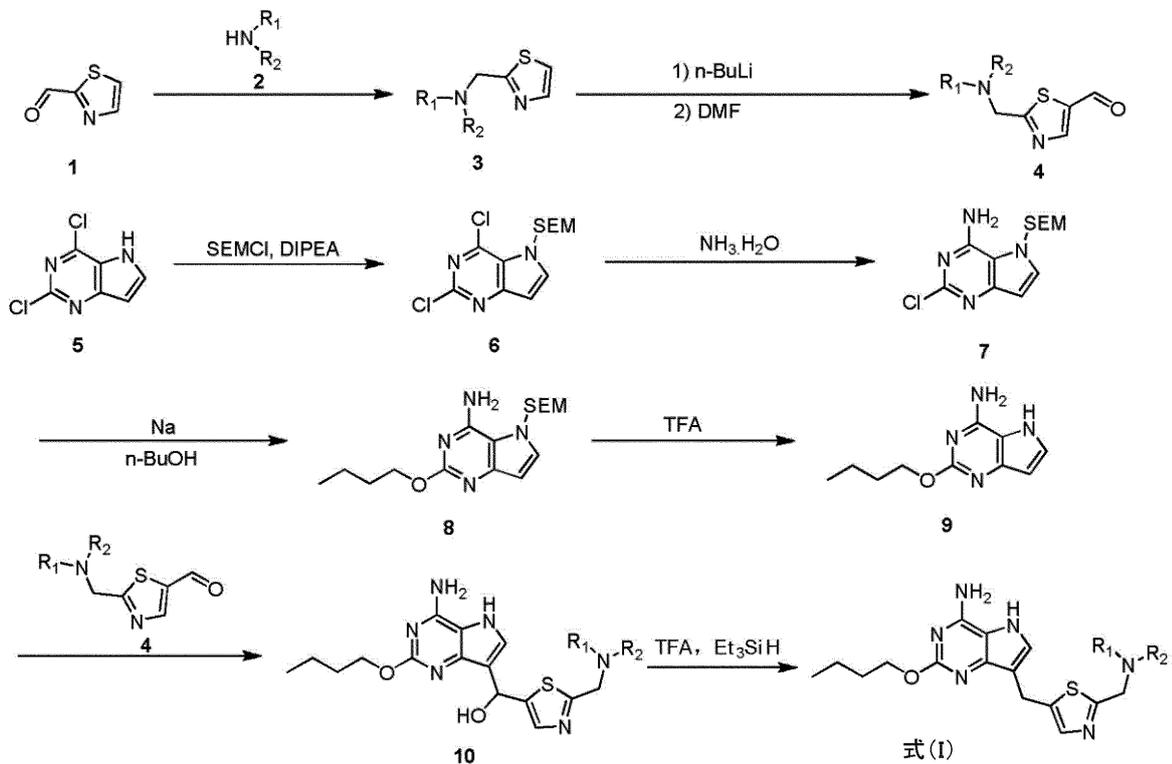
【0073】

例えば、本発明の一般式(I)の化合物は、下記のスキームによる標準的な手順を用いて、有機合成の分野の当業者によって調製することができる：

【0074】

【化9】

20



30

40

【0075】

式(4)の化合物の調製：出発物質としての式(1)の化合物を、式(2)の化合物と縮合反応を介して反応させて、式(3)の化合物を与え、これをn-ブチルリチウム及びDMFの作用下で使用して、式(4)の化合物を与える。

【0076】

式(I)の化合物の調製：式(5)の化合物をSEMの保護により使用して、式(6)の化合物を与え、これをアミノ置換に付して、式(7)の化合物を与える；式(7)の化合物をNaの作用下でn-ブタノールと反応させて、式(8)の化合物を与え、これをTFAの作用下でSEM保護基の脱保護に付して、式(9)の化合物を与える；式(9)の

50

化合物を式(4)の化合物と反応させて、式(10)の化合物を与え、これをヒドロキシルの脱離に付して、式(I)の化合物を与える。

【0077】

本明細書に使用される溶媒は市販されており、更に精製することなく使用することができる。反応は一般に、無水溶媒中で不活性窒素下で行われる。プロトン磁気共鳴のデータは、Bruker Avance III 400 (400 MHz) 分光計で記録され、化学シフトがテトラメチルシラン低磁場で (ppm) として示される。質量分析は、Agilent 1200 plus 6110 (&1956A) で決定される。LC/MS又はShimadzu MSは、DAD:SPD-M20A (LC) 及びShimadzu Micromass 2020検出器を含む。質量分析計は、正イオン又は負イオンモードで操作されるエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を備えている。

10

【0078】

化合物は、手動で、又はChemDraw (登録商標) ソフトウェアによって指名される。供給業者のカタログに提供されている市販の化合物の名称が使用される。

【0079】

高速液体クロマトグラフィー分析は、Shimadzu SIL-20Aオートサンプラー及びXtimate C18 (3 m フィラー、2.1 × 300 mm) クロマトグラフィーカラム上のJapanese Shimadzu DAD:SPD-M20A検出器を備えたShimadzu LC20AB システムを用いて実施される。0 ~ 60 A B \_\_ 6 分の方法: 100% A (Aは0.0675% TFA水溶液) で溶出を開始し、60% B (BはMeCN中の0.0625% TFA溶液である) で終了させる直線勾配を適用し (全工程は4.2分である)、次に60% Bを1分間の溶出に使用する。クロマトグラフィーカラムを更に0.8分間平衡させて100:0まで達したら、全操作時間が6分となる。10 ~ 80 A B \_\_ 6 分の方法: 90% A (Aは0.0675% TFA水溶液である) で溶出を開始し、80% B (Bはアセトニトリル中の0.0625% TFA溶液である) で終了させる直線勾配を適用し (全工程は4.2分である)、次に80% Bを1分間の溶出に使用する。クロマトグラフィーカラムを更に0.8分間平衡させて90:10まで達したら、全操作時間が6分となる。カラム温度は50 であり、速度は0.8 mL/分とする。ダイオードアレイ検出器の走査波長は200 ~ 400 nmである。

20

【0080】

薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、SanpontグループのシリカゲルGF254で行われる。スペックルは、一般にUV光で検出され、場合によっては他のプロセスも使用され得る。これらの場合、薄層プレートをヨウ素 (ヨウ素約1 gを完全混合しながらシリカゲル10 g中に加える)、パニリンアルデヒド (パニリンアルデヒド約1 gを10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100 mLに溶解する)、ニンヒドリン (Aldrichから入手可能) 又は特定の展開剤 ((NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> · 4H<sub>2</sub>O、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> 5 g、H<sub>2</sub>O 450 mL及び濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50 mLを完全に混合する) で展開させて、化合物を検出する。Still, W. C.; Kahn, M.; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925に記載されたものと同様の方法で、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Silicycle製の40 ~ 63 μm (230 ~ 400メッシュ) シリカゲル上で行われる。フラッシュカラムクロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィーにおける一般的な溶媒は、ジクロロメタン/メタノール、酢酸エチル/メタノール及びヘキサン/酢酸エチル混合物を含む。

30

40

【0081】

分取クロマトグラフィー分析は、Gilson UV/VIS-156検出器を備えたGilson-281 Prep LC 322システムで行われ、クロマトグラフィーカラムは、Agella Venusil ASB Prep C18、5 m、150 × 2.1.2 mm; Phenomenex Gemini C18、5 m、150 × 30 mm; Boston Symmetrix C18、5 m、150 × 30 mm; 又はPhenomenex Synergi C18、4 m、150 × 30 mmである。速度が約2.5 mL/分である場合、化合物を溶出するために低勾配アセトニトリル/水を用い (ここで、水は0.05% HCl、0.25% HCOOH又は0.5% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>Oを含有する)、そして全操作時間は8 ~ 15分である。

【0082】

50

本明細書では、以下の略語を使用する：n - B u L i : n - ブチルリチウム；T H F : テトラヒドロフラン；S E M : 2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル；D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン；I P A : イソプロパノール；T F A : トリフルオロ酢酸；D M F : N , N - ジメチルホルムアミド；n - B u O H : n - ブタノール；E t <sub>3</sub> S i H : トリエチルシラン。

【0083】

有利な効果

本発明の化合物は、ToII様受容体7に対する結合活性が高く、ToII様受容体8に対する結合活性が低いため、より良好な選択性、活性及び安全性、更にはより低い副作用を示し、そしてウイルス感染、詳しくはB型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染を効果的に治療及び予防するために使用することができる。

10

【0084】

下記の実施例は、本発明を明確に例示し実施するために当業者に提供される。これらは単に実例的及び典型的なものであり、本発明の範囲を限定するものと理解すべきでない。特に断りない限り、比率（パーセンテージを含む）又は部は重量に基づく。

【実施例】

【0085】

実施例1：

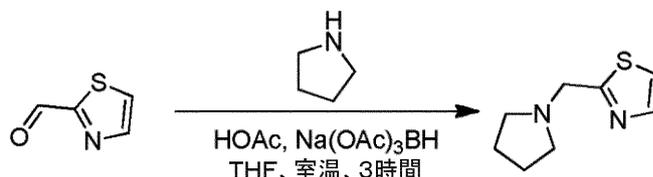
2 - ブトキシ - 7 - ( 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)チアゾール - 5 - イル)メチル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - アミン (I)

20

工程1：2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)チアゾール

【0086】

【化10】



500 mLの反応瓶に、チアゾール - 2 - ホルムアルデヒド (25.00 g、220.90 mmol) 及びテトラヒドロフラン (300.0 mL) を加え、これを5分間攪拌し、次に氷酢酸 (39.80 g、662.90 mmol) を加えた。系を攪拌しながら0 ~ 10 に冷却し、ピロリジン (13.80 g、194.40 mmol) を滴下した。添加中は温度を10未満に保持した。添加後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (56.20 g、265.10 mmol) を何回かに分けて加えた。反応は10 ~ 20 で12時間行われ、そして出発物質が完全に消失するまでTLCでモニターされた。反応の終了後、反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを9 ~ 10にし、そして反応液を酢酸エチル 150 mLで3回抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (移動相勾配：酢酸エチル / 石油エーテル：3 / 1 ~ 1 / 1) で精製して、表題化合物 15.00 gを黄色油状物として得た (収率：40.3%)。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.71 (d, J=3.26 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 1.84 (td, J=3.20, 6.65 Hz, 4H)。

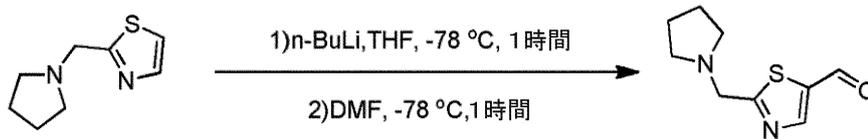
40

【0087】

工程2：2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)チアゾール - 5 - ホルムアルデヒド

【0088】

## 【化 1 1】



500 mLの三口フラスコに、2-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール(15.00 g、89.10 mmol)及びテトラヒドロフラン(250.00 mL)を加え、これをドライアイス/アセトンで-78 に冷却した。-78 のn-ブチルリチウム(2.5 M、71.3 mL)をゆっくり滴下した。添加後、反応混合物を-78 で30分間撹拌した。-78 で、反応液にDMF(13.00 g、178.30 mmol)を滴下した。添加後、反応混合物を-78 で更に30分間撹拌した。反応の終了をTLCで検出した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 50 mLでクエンチし、酢酸エチル 150 mLで抽出した。合わせた有機相を飽和硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、表題化合物15.00 gを黄色油状物として得て、そしてこの粗生成物を次の工程に直接使用した。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 10.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.73 (t, J=6.02 Hz, 4H), 1.86 (td, J=3.20, 6.65 Hz, 4H).

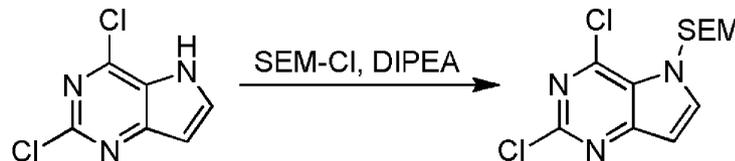
## 【0089】

工程3：2,4-ジクロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

20

## 【0090】

## 【化 1 2】



2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(4.00 kg、21.28 mol)をDMF(20.00 L)に溶解した；室温(25)でDIPEA(2.58 kg、20.00 mol)を何回かに分けて加え、次に反応混合物を30分間撹拌した。反応液を氷浴で0 に冷却し、次にSEM-Cl(4.00 kg、24.00 mol)を5時間かけて1~2滴/秒の速度でゆっくり滴下した。添加後、反応液を0 で4時間撹拌した。反応の終了をHPLCでモニターした。反応液を水 70 Lでクエンチし、希釈後に酢酸エチル(15 L x 3)で抽出した。合わせた有機相を1M 塩酸水溶液(5 L x 2)及び飽和食塩水(7 L x 2)で連続して洗浄し、そして溶媒を減圧下で留去して、表題化合物(6.40 kg、20.11 mol、収率 94.50%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24 - 8.35 (m, 1 H), 6.70 - 6.85 (m, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 0.74 - 0.86 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

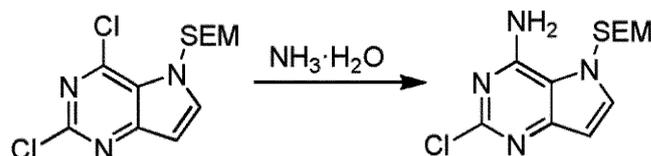
40

## 【0091】

工程4：2-クロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

## 【0092】

## 【化 1 3】



50

10 Lのオートクレーブ中で、2,4-ジクロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(1.60 kg、5.03 mol)をイソプロパノール(1.60 L)に溶解して、アンモニア水(4 L)を室温(25)で一度に加えた。反応混合物を95で7時間攪拌し、反応の終了をHPLCでモニターした。反応液を室温まで自然冷却し、プフナー漏斗で濾過して黒褐色固体を得た。固体を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/1、5 L x 2)でスラリー化し、酢酸エチル(4 L)で連続してスラリー化して、表題化合物を褐色固体として得た(1.25 kg、4.18 mol、収率83.1%)。

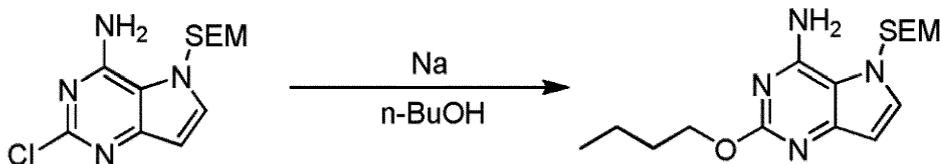
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.61 - 7.77 (m, 1 H), 6.97 - 7.19 (m, 2 H), 6.28 - 6.38 (m, 1 H), 5.54 - 5.67 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 0.76 - 0.91 (m, 2 H), 0.07 (s, 9 H).

【0093】

工程5：2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0094】

【化14】



窒素の保護下で、n-BuOH(17.0 L)に金属ナトリウム(525.05 g、22.84 mol)を何回かに分けてゆっくり加えた。添加後、系を60に加温し、金属ナトリウムが完全に溶解するまで、その温度で攪拌を続けた。次に、系を25に冷却し、2-クロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(1.95 kg、6.53 mol)を何回かに分けて加えた。攪拌しながら均一に混合した後、反応物を90で8時間攪拌し、反応の終了をHPLCでモニターした。反応混合物を25まで自然冷却し、次に塩化アンモニウム水溶液30 L中にゆっくり注ぎ入れ、酢酸エチル(15 L x 3)で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水(20 L x 2)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過した。減圧下で溶媒を蒸留した後、残渣をn-ヘプタン(4 L)中でスラリー化した。濾過を実施して固体を得て、これを酢酸エチル(5 L)中でスラリー化して、表題化合物を帯黄白色固体(1.53 kg、4.55 mol、69.7%)として得た。

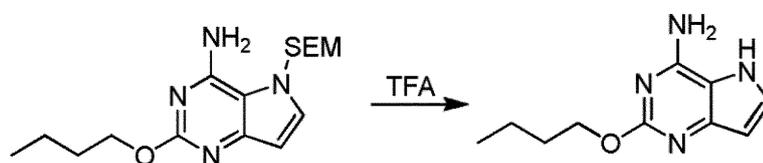
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 6.54 - 6.62 (m, 2 H), 6.15 - 6.20 (m, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 2 H), 1.58 - 1.73 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 0.90 - 0.96 (m, 3 H), 0.83 - 0.89 (m, 2 H), 0.05 (s, 9 H).

【0095】

工程6：2-ブトキシ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【0096】

【化15】



2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ

10

20

30

40

50

[ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 1 0 kg、 3 . 2 7 mol ) を T F A ( 5 . 5 0 L ) に溶解し、反応液を 2 5 °C で 1 6 時間攪拌した。反応の終了を H P L C でモニターし、T F A を減圧下で留去した。残渣をメタノール ( 1 . 2 L ) 及び氷水 ( 1 . 2 L ) に溶解し、均一に攪拌しながら濃アンモニア水で系の p H を 1 2 に調整し、次に 2 時間攪拌した。溶液中に沈殿物が現れ続けた。濾過後、白色固体としての濾滓を 1 5 % アンモニア水 ( 1 . 2 L × 3 ) 及び酢酸エチル ( 4 L ) でスラリー化して、表題化合物を白色固体 ( 5 5 0 . 0 0 g、 2 . 6 7 mol、 8 1 . 7 % ) として得た。

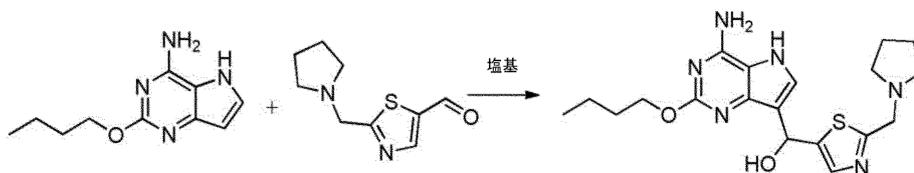
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.37 (d, J=2.89 Hz, 1 H), 6.29 (d, J=3.01 Hz, 1 H), 4.27 (t, J=6.53 Hz, 2 H), 1.75 (d, J=7.91 Hz, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.00 (t, J=7.40 Hz, 3 H).

【 0 0 9 7 】

工程 7 : ( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - ヒドロキシメチル ) - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - メチレン ) チアゾール - 5 - イル ] メタノール

【 0 0 9 8 】

【 化 1 6 】



5 0 0 m L の三ツ口フラスコに、2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 1 0 . 0 0 g、 4 8 . 4 9 mmol )、炭酸カリウム ( 7 . 3 7 g、 5 3 . 3 4 mmol )、水 ( 1 0 0 mL ) 及びイソプロパノール ( 1 0 0 mL ) を加え、ここに攪拌しながら 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - ホルムアルデヒド ( 1 4 . 2 7 g、 7 2 . 7 4 mmol ) を加えた。反応を 2 5 °C で 1 6 時間行い、反応の終了について 2 - ( ピロリジン - 1 - メチレン ) チアゾール - 5 - ホルムアルデヒドを L C M S でモニターした。反応液に水 1 0 0 mL を加えて希釈し、ジクロロメタン 1 0 0 mL で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー ( 移動相勾配 : ジクロロメタン / メタノール / アンモニア水 : 3 0 / 1 / 0 . 1 ~ 1 0 / 1 / 0 . 1 ) により精製して、表題化合物を褐色固体 ( 5 . 2 0 g、 1 2 . 9 2 mmol、収率 : 2 6 . 6 % ) として得た。MS ( ESI ) m / z : 403.3 [ M + H <sup>+</sup> ] .

【 0 0 9 9 】

工程 8 : 2 - ブトキシ - 7 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【 0 1 0 0 】

【 化 1 7 】



1 0 0 mL のナスフラスコに、( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - ヒドロキシメチル ) - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - メチレン ) チアゾール - 5 - イル ] メタノール ( 5 . 1 0 g、 1 2 . 6 0 mmol )、トリエチルシラン ( 1 0 . 0 0 mL ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 4 0 . 0 0 mL ) を仕込み、反応混合物を 2 0 °C で 1 2 時間攪拌した。反応の終了について、L C M S で原料をモニターした。溶媒を減

10

20

30

40

50

圧濃縮により除去した。この系に酢酸エチル 100 mL を加え、次に飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて溶液を pH = 9 ~ 10 に調整した。酢酸エチル 50 mL で 3 回抽出を行った。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーで分離して、2 - ブトキシ - 7 - ( 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン 4 . 2 g を明黄色油状物 ( 表題化合物の二ギ酸エステル ) として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.30 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.44 (q, J=6.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 2.02 (s, 4H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

【 0 1 0 1 】

実験例 1 : Toll様受容体 7 及び Toll様受容体 8 のインビトロ受容体結合活性  
試薬 :

HEK-blue hTLR7細胞及びHEK-blue hTLR8細胞 ( InvivoGenから入手可能 )

D M E M 培地

熱不活化ウシ胎仔血清

抗マイコプラズマ試薬 Normocin ( 商標 )

プレオマイシン

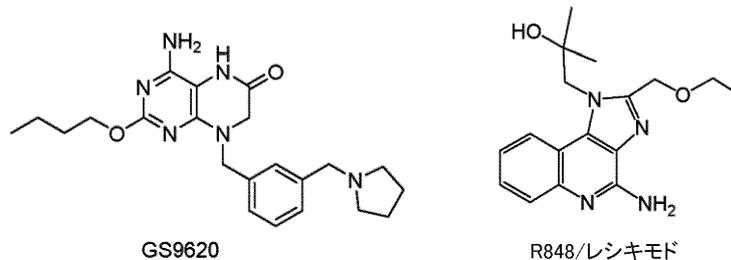
プラストサイジン

使用したGS-9620及びR848は下記の構造を有する。GS-9620は、US 20100143301に開示されたプロセスによって調製することができ ; R848は、ABGENT ( カタログ : IMG-2208、0 . 5 mg ) から購入する。

20

【 0 1 0 2 】

【 化 1 8 】



30

スキーム :

1 . 96 ウェル化合物プレートの調製 :

10 mmol/L の濃度で開始する液体ワークステーション POD を用いて化合物を DMSO で 3 倍に段階希釈し、10 点希釈した ( 第 2 カラム ~ 第 11 カラム、そして各点を複製した ) 。第 12 カラムには、5 mg/mL の陽性化合物 R848 1 μL を陽性対照として加え ; そして第 1 カラムには、DMSO 1 μL を陰性対照として加えた。各ウェルは DMSO 1 μL を含有していた。

40

2 . 細胞培養フラスコ中の細胞を収集して、細胞密度を 250 , 000 細胞/mL に希釈した。

3 . 調製した化合物プレートに細胞懸濁液 200 μL ( 50 , 000 細胞/ウェル ) を加え、各ウェル中の DMSO の最終濃度を 0 . 5 % とした。

4 . 細胞及び化合物を含有する培養プレートを、CO<sub>2</sub> インキュベーター中、37 °C、5 % CO<sub>2</sub> で 24 時間インキュベートした。

5 . 24 時間のインキュベーション後、細胞培養プレートの各ウェルから上清 20 μL を 96 ウェル透明アッセイプレートに移した。アッセイプレートの各ウェルに Quanti-Blue 試薬 180 μL を加え、プレートをインキュベーター中、37 °C、5 % CO<sub>2</sub> で 1 時間インキュベートした。

50

6. 1時間後、上清 20  $\mu$ L中のアルカリホスファターゼの含量を、マイクロプレートリーダーを用いてOD<sub>650</sub>で測定した。

7. Prismソフトウェアを用いて各化合物のEC<sub>50</sub>を得た。

結果を表1に示した：

【0103】

【表1】

表1

試験試料	TLR7 EC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 EC <sub>50</sub> (nM)
GS-9620	517	7867
実施例1	454.1	29332

10

上記の表によれば、本発明の化合物は、対照のToll様受容体7アゴニストGS-9620よりもToll様受容体7に対するインビトロ受容体結合活性がより高く、対照のToll様受容体7アゴニストGS-9620よりもToll様受容体8に対するインビトロ受容体結合活性がより低いことを示した。本発明の化合物は、種々の受容体に対する選択性に有意な差があり、従来技術より良好な作用を示す。

【0104】

実験例2：ラットにおける薬物動態試験

オスSDラット12匹を、各群SDラット3匹の4群に分けた。ラット2群に、それぞれ対照のToll様受容体7アゴニストGS-9620及び実施例1化合物を10%ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン水溶液（濃度は0.5 mg/mL）として、静脈注射（IV）1 mg/kgにより投与した。他の2群には、0.5%メチルセルロース/0.2% Tween 80純水懸濁液（濃度は1 mg/mL）として、GS-9620 5 mg/kg及び実施例1化合物 3 mg/kgを経口投与（PO）した。静脈内注射をした各ラットから、投与の2、15、30分及び1、2、4、8、24時間後に連続して全血試料（これを血漿に調製した）を採血した。経口投与した各ラットから、投与の15、30分及び1、2、4、8、24時間後に連続して全血試料（これを血漿に調製した）を採血した。GS-9620及び実施例1化合物の血漿濃度をLC-MS/MSで測定した。

結果を表2に示した。

【0105】

20

30

【表 2】

表 2

平均血漿薬物濃度				
化合物名称	GS-9620		実施例1	
時間(h)	IV1 (1mpk)	PO1 (5mpk)	IV2 (1mpk)	PO2 (3mpk)
0.083	170	--	500	--
0.25	102	56.3	277	45.4
0.5	65.4	33.2	197	52.0
1	48.1	83.4	120	86.8
2	21.6	136	66.1	113
4	13	16.7	30.6	23.6
8	4.17	9.49	13.1	5.64
24	ND	ND	ND	ND
C0又はCmax(nM)	220	164	673	148
T1/2 (hr)	2.57	2.24	3.08	1.54
Vdss (L/kg)	32.8	--	13.5	--
Cl (mL/min/kg)	205	--	75.8	--
AUC0-last (nM.hr)	185	316	541	313
AUC0-inf (nM.hr)	201	359	573	325

10

20

同等の条件下で、対照のToII様受容体7アゴニストGS-9620と比較して、静脈内注射及び経口投与（変換投与量）の両方に関して、本発明の化合物はラットにおいて高い暴露を示した。

30

## 【0106】

実験例3：AAV（アデノ随伴ウイルス）を保有するB型肝炎ウイルス（HBV）に感染したマウスモデルにおけるインビボ薬力学アッセイ

実験設計及び手順：

投与経路：胃内投与

投与時間：ウイルス注射の26日後から、3日毎に1回投与、全部で6週間

投与群：群1：ピヒクル、10%HP--CD；群2：GS-9620、20mg/kg；群3：

実施例1化合物、20mg/kg

採血：第1回投与の3日後から、1週間に2回、全部で8週間；

40

肝臓採取：肝臓試料は第1回投与の64日後に採取した。

詳細を表3及び表4に示した。

## 【0107】

【表 3】

表 3

マウス数	注射手順		採血
	AAV-HBV v.g./200 µL	注射方法	
30+6	$1 \times 10^{11}$	200 µL/動物、尾静脈、0日目から	1. ウイルス注射の14日後及び21日後に、HBV DNA、HBsAg及びHBeAg血中レベルにより、マウス30匹を6群に分けた； 2. 投与用試料が調製され、ウイルス注射の26日後に採血した。

\*HBsAg：B型肝炎ウイルス表面抗原；HBeAg：B型肝炎ウイルスe抗原

【0108】

【表 4】

表 4

群	マウス数	実験手順				採血時間	肝臓採取時間
		化合物	投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	投与方法		
1	5	ビヒクル	/	10	ウイルス注射の26日後に、3日毎に1回、全部で6週間、胃内投与が行われた。	第1回採血は、投与の3日後に、1週間に2回、全部で8週間、行われた。	第1回投与の64日後。
2	5	GS9620	20				
3	5	実施例1	20				

AAVを保有するB型肝炎ウイルスに感染したマウスモデルにおけるインビボ薬力学アッセイの詳細な結果を図1～3に示した。血漿中のHBV DNAコピー数、血漿中のHBsAgコピー数及び抗HBsAb（B型肝炎ウイルス表面抗原抗体）産生レベルのデータは、実施例1化合物が、同等の条件下で対照のToll様受容体7アゴニストGS-9620よりも良好な効力があるため、より有利な作用を示すことを実証した。

【0109】

特に断りない限り、本明細書（特許請求の範囲を含む）に使用される成分の量、細胞培養、処理条件などを表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。その結果、特に断りない限り、数値パラメータは近似値であり、本発明によって得ようとする所望の特性に応じて変化し得る。特に断りない限り、一連の要素に先行する「少なくとも」という用語は、一連のあらゆる要素を指すと理解されるべきである。当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施態様に対する多くの均等物を、日常的な実験のみを用いて認識するか、又は確認することができるであろう。そのような均等物は、添付の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【0110】

当業者には明らかであるように、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明の多くの修正及び変形を行うことができる。本明細書に記載の特定の実施態様は、単なる例示として提供され、何らの限定を加えることを意味しない。本明細書及び実施例は、例示的なものとしてのみ考慮され、本発明の真の範囲及び精神は添付の特許請求の範囲によ

10

20

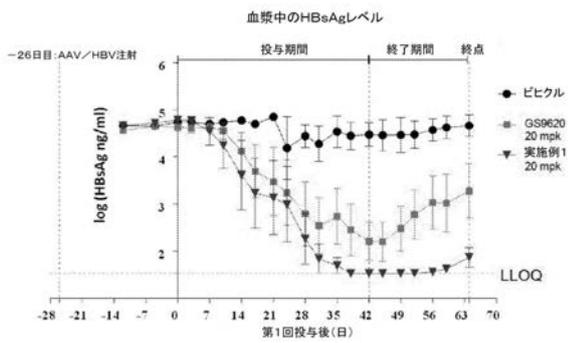
30

40

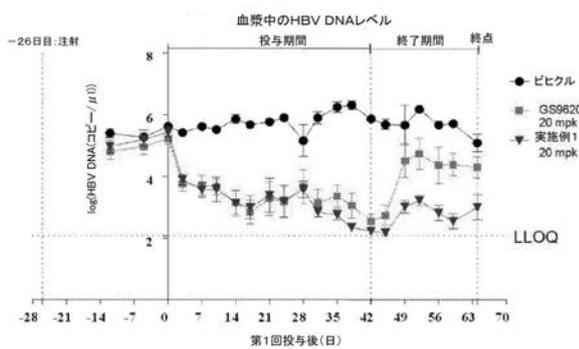
50

って示されることが意図される。

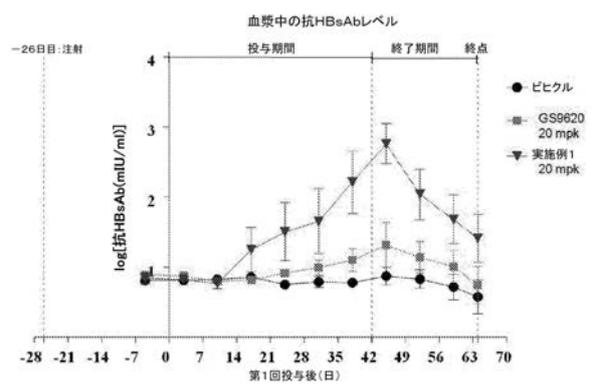
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【手続補正書】

【提出日】平成30年6月20日(2018.6.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

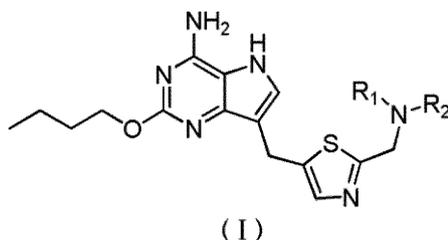
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化19】



[式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-4}$  アルキルからなる群より選択されるか、又は

$R_1$  及び  $R_2$  は、これらが結合している N 原子と一緒に、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルを形成し、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは、場合により、1 個以上の  $R_3$  で置換されており、 $R_3$  は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群より選択される] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルが、N、O 及び S からなる群より選択される、0、1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を含有することを特徴とする、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項3】

4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルが、4 員、5 員、6 員、7 員又は 8 員ヘテロシクロアルキルであることを特徴とする、請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

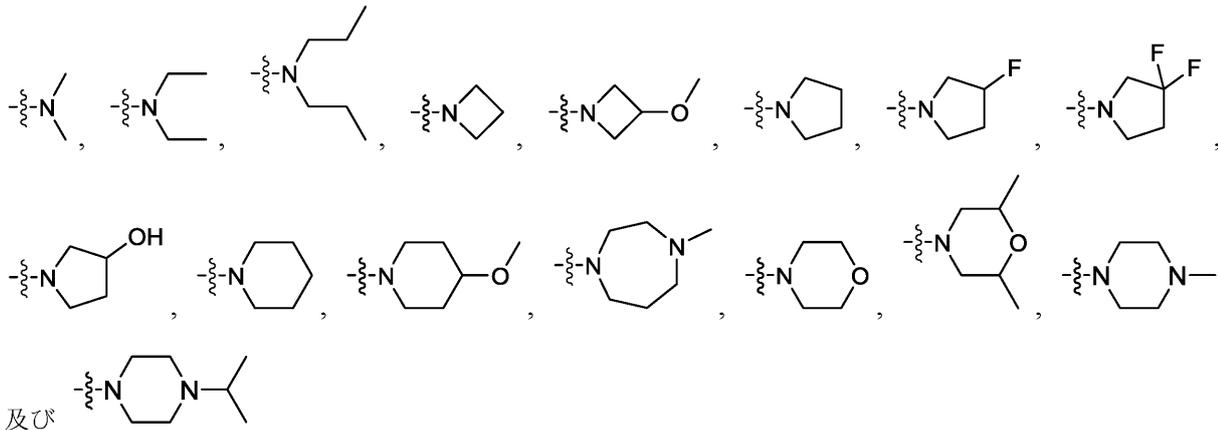
【請求項4】

$R_3$  が、ヒドロキシル、F、Cl、Br、CN、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ及びプロポキシからなる群より独立して選択されることを特徴とする、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項5】

$R_1$ 、 $R_2$  により、これらが結合している N 原子と一緒に形成される基が、以下：

## 【化 2 0】

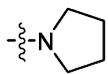


からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 6】

$R_1$ 、 $R_2$  により、これらが結合している N 原子と一緒に形成される基が、以下：

## 【化 2 1】

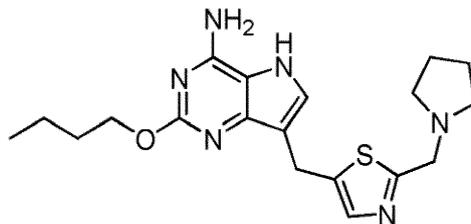


であることを特徴とする、請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 7】

下記式：

## 【化 2 2】



で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 8】

治療又は予防有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物及び / 又はその薬学的に許容し得る塩、並びに 1 種以上の薬学的に許容し得る担体及び / 又は賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 9】

ウイルス感染を治療又は予防するための請求項 8 記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

ウイルス感染が、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ジカウイルス、又は肝炎ウイルスのウイルス感染であることを特徴とする、請求項 9 記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

ウイルス感染が、肝炎ウイルス感染であることを特徴とする、請求項 10 記載の医薬組

成物。

【請求項 1 2】

ウイルス感染が、B型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染であることを特徴とする、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

実施例 1：

2 - ブトキシ - 7 - ( ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( I )

工程 1：2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

工程 7：( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - イル ] メタノール

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

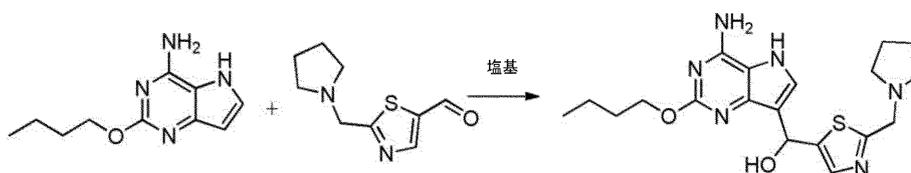
【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

【化 1 6】



500 mL の三口フラスコに、2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 10 . 00 g、48 . 49 mmol )、炭酸カリウム ( 7 . 37 g、53 . 34 mmol )、水 ( 100 mL ) 及びイソプロパノール ( 100 mL ) を加え、ここに攪拌しながら 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - ホルムアルデヒド ( 14 . 27 g、72 . 74 mmol ) を加えた。反応を 25 で 16 時間行い、反応の終了について 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) チアゾール - 5 - ホルムアルデヒドを LCMS でモニターした。反応液に水 100 mL を加えて希釈し、ジクロロメタン 100 mL で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー ( 移動相勾配：ジクロロメタン / メタノール / アンモニア水：30 / 1 / 0 . 1 ~ 10 / 1 / 0 . 1 ) により精製して、表題化合物を褐色固体 ( 5 . 20 g、12 . 92 mmol、収率：26 . 6 % ) として得た。MS ( ESI ) m / z：403.3 [ M + H <sup>+</sup> ] .

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

工程8：2-ブトキシ-7-((2-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

【化17】



100 mLのナスフラスコに、(4-アミノ-2-ブトキシ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-5-イル]メチルメタノール(5.10 g、12.60 mmol)、トリエチルシラン(10.00 mL)及びトリフルオロ酢酸(40.00 mL)を仕込み、反応混合物を20℃で12時間攪拌した。反応の終了について、LCMSで原料をモニターした。溶媒を減圧濃縮により除去した。この系に酢酸エチル100 mLを加え、次に飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて溶液をpH = 9 ~ 10に調整した。酢酸エチル50 mLで3回抽出を行った。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーで分離して、2-ブトキシ-7-((2-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン 4.2 gを明黄色油状物(表題化合物の二ギ酸エステル)として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.30 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.44 (q, J=6.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 2.02 (s, 4H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H).

## 【 国际调查报告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CN2016/104644</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i; A61P 31/14 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  C07D 487, A61K 31, A61P 31		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, SIPOABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): toll, thr7, inf, hepatitis, pyrrole, pyrimidine, pyrrolopyrimidine, viral, virus, infections, thiazol+, structural formula search based on claim 1		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105367576 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 02 March 2016 (02.03.2016), description, pages 1-7, and paragraphs [0003]-[0033]	1-12
A	CN 104780922 A (GLAXOSMITHKLINE LLC), 15 July 2015 (15.07.2015), the whole document, particularly description, pages 2-3, paragraphs [0009]-[0012] and page 59, embodiment 43	1-12
A	CN 104780924 A (GLAXOSMITHKLINE LLC), 15 July 2015 (15.07.2015), the whole document	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23 January 2017 (23.01.2017)		Date of mailing of the international search report <b>06 February 2017 (06.02.2017)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer  <b>WANG, Ying</b>  Telephone No.: (86-10) <b>62084463</b>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/104644**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105367576 A	02 March 2016	WO 2016023511 A	18 February 2016
CN 104780922 A	15 July 2015	CA 2892218 A1	30 May 2014
		SG 11201503282R A	29 June 2015
		US 2015284396 A1	08 October 2015
		WO 2014081645 A1	30 May 2014
		CL 2015001342 A1	02 October 2015
		AU 2013348218 B2	13 October 2016
		PH 12015501100 A1	27 July 2015
		DO P2015000121 A	30 November 2015
		EP 2922549 A1	30 September 2015
		CR 20150268 A	01 July 2015
		HK 1208826 A1	18 March 2016
		PE 10862015 A1	20 August 2015
		IL 238800 D0	30 June 2015
		MX 2015006375 A	05 October 2015
		JP 2016500068 A	07 January 2016
		CN 104780922 B	07 September 2016
		AU 2013348218 A1	04 June 2015
		EP 2922549 A4	06 April 2016
		IL 238800 A	30 June 2015
		KR 20150085055 A	22 July 2015
CN 104780924 A	15 July 2015	WO 2014081644 A1	30 May 2014
		KR 20150085080 A	22 July 2015
		CA 2890201 A1	30 May 2014
		JP 2016500067 A	07 January 2016
		AU 2013348217 B2	06 October 2016
		EP 2922550 A1	30 September 2015
		CN 104780924 B	14 September 2016
		EP 2922550 A4	15 June 2016
		US 2015266883 A1	24 September 2015
		AU 2013348217 A1	04 June 2015

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2016/104644												
<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487, A61K31, A61P31</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, SIPOABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN); 病毒, toll, tlr7, tnf, 感染, 肝炎, 噬唑, 吡咯, 嘧啶, pyrrolopyrimidine, viral, virus, infections, thiazol+, 基于权利要求1的结构式检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段	1-12	A	CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43	1-12	A	CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 105367576 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 3月 2日 (2016 - 03 - 02) 说明书第1-7页, [0003]-[0033]段	1-12												
A	CN 104780922 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文, 尤其是说明书第2-3页, [0009]-[0012]段, 第59页实施例43	1-12												
A	CN 104780924 A (葛兰素史克有限责任公司) 2015年 7月 15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-12												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p style="text-align: center;">2017年 1月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align: center;">2017年 2月 6日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p style="text-align: center;">中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p style="text-align: center;">王影</p> <p>电话号码 (86-10)62084463</p>												

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/104644

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105367576	A	2016年 3月 2日	WO	2016023511	A	2016年 2月 18日
CN	104780922	A	2015年 7月 15日	CA	2892218	A1	2014年 5月 30日
				SG	11201503282R	A	2015年 6月 29日
				US	2015284396	A1	2015年 10月 8日
				WO	2014081645	A1	2014年 5月 30日
				CL	2015001342	A1	2015年 10月 2日
				AU	2013348218	B2	2016年 10月 13日
				PH	12015501100	A1	2015年 7月 27日
				DO	P2015000121	A	2015年 11月 30日
				EP	2922549	A1	2015年 9月 30日
				CR	20150268	A	2015年 7月 1日
				HK	1208826	A1	2016年 3月 18日
				PE	10862015	A1	2015年 8月 20日
				IL	238800	D0	2015年 6月 30日
				MX	2015006375	A	2015年 10月 5日
				JP	2016500068	A	2016年 1月 7日
				CN	104780922	B	2016年 9月 7日
				AU	2013348218	A1	2015年 6月 4日
				EP	2922549	A4	2016年 4月 6日
				IL	238800	A	2015年 6月 30日
				KR	20150085055	A	2015年 7月 22日
CN	104780924	A	2015年 7月 15日	WO	2014081644	A1	2014年 5月 30日
				KR	20150085080	A	2015年 7月 22日
				CA	2890201	A1	2014年 5月 30日
				JP	2016500067	A	2016年 1月 7日
				AU	2013348217	B2	2016年 10月 6日
				EP	2922550	A1	2015年 9月 30日
				CN	104780924	B	2016年 9月 14日
				EP	2922550	A4	2016年 6月 15日
				US	2015266883	A1	2015年 9月 24日
				AU	2013348217	A1	2015年 6月 4日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
	A 6 1 K 9/08	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (72) 発明者 ディン, ツァオジョン  
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード 2 8 8
- (72) 発明者 スン, フェイ  
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード 2 8 8
- (72) 発明者 ウー, リーファン  
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード 2 8 8
- (72) 発明者 ウー, ハオ  
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード 2 8 8
- (72) 発明者 チェン, シュホイ  
中華人民共和国、シャanghai 2 0 0 1 3 1、プードン・ニュー・エリア、フテジョン・ロード 2 8 8
- (72) 発明者 ヤン, リン  
中華人民共和国、ジャンスー 2 2 2 0 6 2、リエンユンガン、ハイヂョウ・ディストリクト、ユーヂョウ・サウス・ロード 3 6 9

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG03 GG04 HH03 HH04  
4C076 AA09 AA11 AA16 AA22 AA36 AA43 AA49 AA53 BB01 CC35  
FF01 FF11  
4C086 AA01 AA02 AA03 MA01 MA04 MA17 MA21 MA23 MA28 MA35  
MA37 MA52 NA14 ZB33