

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7328977号
(P7328977)

(45)発行日 令和5年8月17日(2023.8.17)

(24)登録日 令和5年8月8日(2023.8.8)

(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 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
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 19 (全42頁)		

(21)出願番号	特願2020-542933(P2020-542933)	(73)特許権者	591003013 エフ・ホフマン - ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN - LA ROCH E AKTIENGESELLSCHA FT スイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル ・グレンツァーヘルストラツセ 1 2 4
(86)(22)出願日	平成31年2月11日(2019.2.11)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2021-512927(P2021-512927 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	中西 基晴
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/053232	(74)代理人	100188374 弁理士 一宮 維幸
(87)国際公開番号	WO2019/155042		
(87)国際公開日	令和1年8月15日(2019.8.15)		
審査請求日	令和4年2月10日(2022.2.10)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/076525		
(32)優先日	平成30年2月12日(2018.2.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

最終頁に続く

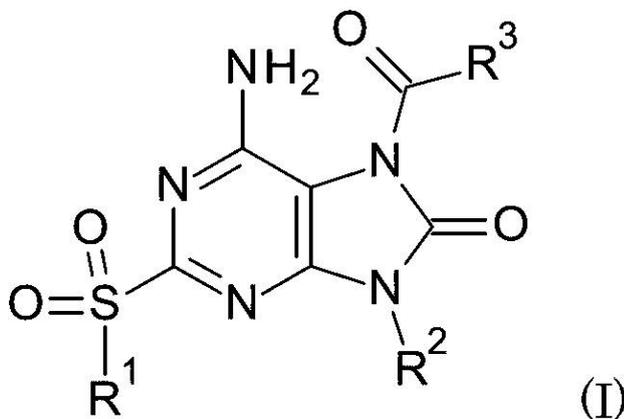
(54)【発明の名称】 ウイルス感染の処置および予防のための新規のスルホン化合物および誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(式中、

R¹は、C₁~6アルキルであり；

R²は、フェニルC₁~6アルキルであり、前記フェニルは、非置換であるか、または八

ロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2または3つの置換基で置換されており；

R^3 は、 $-NR^4R^5$ であり、ここで、

R^4 および R^5 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；または

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項2】

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^2 が、フェニル $C_1 \sim 6$ アルキルであり、前記フェニルは、非置換であるか、またはハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されており；

R^3 が、ピロリジニルまたは $-NR^4R^5$ であり、ここで、

R^4 および R^5 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項3】

R^1 が、エチルまたはプロピルであり；

R^2 が、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、メチルベンジルまたはメトキシベンジルであり；

R^3 が、ピロリジニルであるか；または $-NR^4R^5$ であり、ここで、 R^4 および R^5 は、独立して、メチル、エチル、プロピルまたはメトキシエチルから選択される、請求項1または2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項4】

R^3 が、ピロリジニル、メチル(エチル)アミノ、メチル(プロピル)アミノ、メチル(メトキシエチル)アミノまたはジメチルアミノである、請求項3に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項5】

R^2 が、ハロゲンまたは $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたベンジルである、請求項1または2または3に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項6】

R^2 が、プロモベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジルまたはメチルベンジルである、請求項5に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項7】

R^2 が、プロモベンジル、クロロベンジルまたはフルオロベンジルである、請求項6に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項8】

R^3 が、 $-NR^4R^5$ であり、ここで、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項5に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項9】

R^3 が、メチル(プロピル)アミノまたはメチル(エチル)アミノである、請求項8に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項10】

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^2 が、ベンジルであり、前記ベンジルは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されており；

10

20

30

40

50

R³が、-NR⁴R⁵であり、ここで、R⁴は、C₁~6アルキルであり、R⁵は、C₁~6アルキルである、請求項1または2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項11】

R¹が、エチルまたはプロピルであり；

R²が、プロモベンジル、クロロベンジルまたはフルオロベンジルであり；

R³が、メチル（プロピル）アミノまたはメチル（エチル）アミノである、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項12】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルホニル - 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 - ベンジル - 2 - エチルスルホニル - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - 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 - プロピルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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] - 2 - エチルスルホニル - N, N - ジメチル - 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] - 2 - エチルスルホニル - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド；

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

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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, N - ジエチル - 2 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - メトキシフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6 - アミノ - N - エチル - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド ;

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

6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

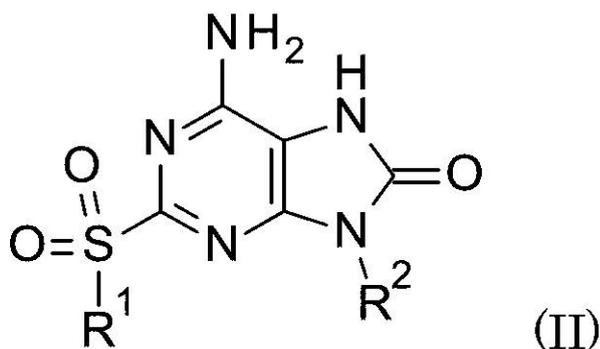
から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、
混合された塩基の存在下で、式 (II)

10

【化 2】



20

の化合物と、カルバモイルクロリドとを反応させる工程
を含み、

該混合された塩基は、ピリジンおよびトリエチルアミン、ピリジンおよび D I P E A、
D M A P およびトリエチルアミン、または D M A P および D I P E A であり ; R¹ および
R² は、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の通りに定義される、上記プロセス。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬的に許容される塩、鏡像異性
体もしくはジアステレオマーを含む医薬組成物。

30

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡
像異性体もしくはジアステレオマーおよび治療上不活性な担体を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像
異性体もしくはジアステレオマーを含む、B 型肝炎ウイルス感染の処置または予防のため
の医薬組成物。

【請求項 17】

B 型肝炎ウイルス感染の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 12
のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくは
ジアステレオマーの使用。

40

【請求項 18】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像
異性体もしくはジアステレオマーを含む、T L R 7 アゴニストとしての使用のための医薬
組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像
異性体もしくはジアステレオマーを含む、インターフェロン - の生産を誘導するための
医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インビボにおいてToll様受容体アゴニズム活性を有する新規のスルホンイミドイルプリノン誘導体、加えてその製造、それを含有する医薬組成物およびその医薬としての可能な使用に関する。

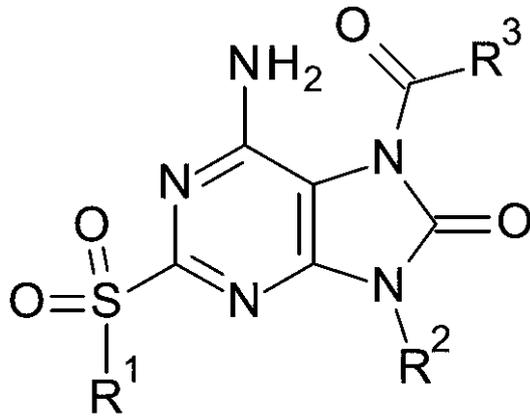
【0002】

発明の分野

本発明は、式(I)

【0003】

【化1】



(I)

【0004】

(式中、R¹ ~ R³は後述する)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関する。

【背景技術】

【0005】

Toll様受容体(TLR)は、多様な保存された病原体関連分子パターン(PAMP)を検出する。これらは、病原体の侵入の感知とそれに続く自然免疫応答の開始における重要な役割を果たす。ヒトにおいてTLRファミリーの10種の公知のメンバーがあり、これらは、細胞外のロイシンリッチドメインおよび保存された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内のテールを特徴とするI型膜貫通タンパク質である。このファミリー内で、TLR3、TLR7、TLR8およびTLR9は、エンドソーム内に配置されている。TLR7は、特異的な小分子リガンド(すなわち、TLR7アゴニスト)またはその天然のリガンド(すなわち、一本鎖RNA、ssRNA)に結合することによって活性化することができる。ssRNAのTLR7への結合後、その二量体化された形態の受容体は構造変化を受け、それに続き、骨髄分化一次応答遺伝子88(MyD88)などの、その細胞質内ドメインにおけるアダプタータンパク質の動員を引き起こすと考えられる。MyD88経路を介した受容体シグナル伝達カスケードの開始の後、細胞質内の転写因子、例えばインターフェロン調節因子7(IRF-7)および核内因子カッパB(NF-κB)が活性化される。次いでこれらの転写因子は核に移動し、様々な遺伝子、例えばIFN-αおよび他の抗ウイルスサイトカイン遺伝子の転写を開始させる。TLR7は、主として形質細胞様細胞で発現し、さらにはB細胞でも発現する。免疫細胞の変更された応答性は、慢性ウイルス感染中に低減した自然免疫応答に寄与する可能性がある。それゆえにアゴニストによって誘導されたTLR7の活性化は、慢性ウイルス感染の処置のための新規のアプローチの一つであり得る。(D. J ConnellyおよびL. AJ O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510~518、P. A. Roethlisberger, J. Med. Chem.2013, 56, 7324~7333)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

慢性HBV感染の現在の療法は、2つの異なるタイプの薬物：従来の抗ウイルスヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体、およびより近年のペグ化IFN-（PEG-IFN-）に基づく。経口ヌクレオシド（ヌクレオチド）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、生涯にわたる処置であり、その間に薬剤耐性が生じることが多い。代替の選択肢として、ペグ化IFN-（PEG-IFN-）が、有限の療法期間内で一部の慢性感染のHBV患者を処置するのに使用されてきた。これは、少なくともごく一部のHBV患者においてHBeAgにおけるセロコンバージョンを達成しているが、有害作用がその忍容性を不十分にしている。注目すべきことに、HBsAgのセロコンバージョンとして定義される機能的な治癒は、現在の療法のどちらでも非常にまれである。したがって、機能的な治癒のためのHBV患者を処置するための新世代の治療選択肢の緊急の必要性がある。経口TLR7アゴニストでの処置は、より優れた忍容性でより大きい効能を提供する有望な解決法の一つである。慢性HBVを処置するために、ペグ化IFN-（PEG-IFN-）が現在使用されており、これは、抗ウイルスヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体を用いた生涯にわたる可能性がある処置の代替の選択肢である。慢性HBV患者の部分集団において、PEG-IFN-療法は、療法期間の後、ウイルスの持続的な免疫学的制御を誘導することができる。しかしながら、インターフェロン療法でセロコンバージョンを達成するHBV患者のパーセンテージは低く（HBeAg陽性患者で最大27%）、典型的には、処置の忍容性は不十分である。さらに、機能的な治癒（HBsAgの喪失およびセロコンバージョンと定義される）も、PEG-IFN-処置とヌクレオシド（ヌクレオチド）処置の両方で極めて低頻度である。これらの制限を考慮すれば、慢性HBVのための機能的な治癒を処置および誘導する改善された治療選択肢への緊急の必要性がある。経口の低分子TLR7アゴニストを用いた処置は、より大きい効能および忍容性を提供する可能性を有する有望なアプローチである（T. Asselahら、Clin Liver Dis 2007、11、839～849）。

10

20

【 0 0 0 7 】

実際に、いくつかの同定されたTLR7アゴニストが、治療目的のために検討されてきた。これまでに、イミキモド（ALDARATM）が、ヒトパピローマウイルスによる皮膚病変を処置するための、局所使用のための米国FDAにより承認されたTLR7アゴニスト薬である。TLR7/8二重アゴニストであるレシキモド（R-848）およびTLR7アゴニストである852Aが、それぞれヒト陰部ヘルペスおよび化学療法難治性の転移性黒色腫の処置に関して評価されてきた。ANA773は、経口プロドラッグTLR7アゴニストであり、慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染およびB型肝炎慢性肝炎感染を有する患者の処置のために開発されたものである。GS-9620は、経口的に利用可能なTLR7アゴニストである。第Ib相研究は、B型肝炎慢性肝炎を有する患者において、GS-9620での処置は安全であり、十分な忍容性を有し、用量依存性のISG15 mRNA誘導をもたらしたことを実証した（E. J. Ganeら、Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis（11月1～5、ワシントンD.C.）2013、Abst 946）。それゆえに、より治療的な解決法を提供するか、または既存の部分的に有効な処置に取って代わるための新しいHBV処置として有力で安全なTLR7アゴニストを開発することへの、未だ満たされていない高い臨床的な必要性がある。

30

40

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 文献 】 D. J ConnollyおよびL. AJ O' Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012、12:510～518、P. A. Roethleら、J. Med. Chem.2013、56、7324～7333
T. Asselahら、Clin Liver Dis 2007、11、839～849
E. J. Ganeら、Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis（11月1～5、ワシントンD.C.）2013、Abst 946

【 発明の概要 】

50

【 0 0 0 9 】

本発明は、T o l l 様受容体アゴニズム活性を有する一連の新規のスルホン化合物を提供する。本発明はまた、T o l l 様受容体、例えばT L R 7 受容体を活性化することによるS E A P レベルの増加、ヒト肝細胞の存在下におけるプロドラッグの親化合物への代謝変換をもたらすための、このような化合物の生物活性、およびH B V またはH C V のような感染症を処置または防止するためのプロドラッグとしての、このような化合物およびこれらの化合物を含むその医薬組成物の治療または予防的使用も提供する。本発明は、本発明者らに、G A L T におけるT L R 7 の局所的な活性化は、忍容性を制限する可能性がより高いという新しい発見をもたらし、この問題は、ここで開示されるプロドラッグで克服することができる。それゆえに、薬理的に不活性であり、消化器中で安定であり、肝臓

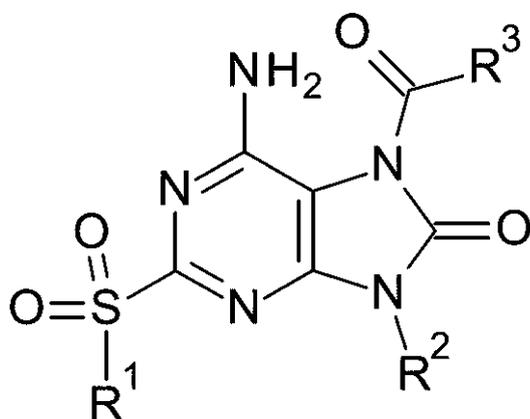
10

【 0 0 1 0 】

本発明は、新規の式 (I)

【 0 0 1 1 】

【化 2】



(I)

20

30

【 0 0 1 2 】

(式中、

R¹ は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R² は、フェニルC₁ ~ 6 アルキルであり、前記フェニルは、非置換であるか、またはハロゲン、C₁ ~ 6 アルコキシおよびC₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1、2または3つの置換基で置換されており；

R³ は、-NR⁴R⁵であり、ここで、

R⁴ およびR⁵ は、独立して、C₁ ~ 6 アルキルまたはC₁ ~ 6 アルコキシC₁ ~ 6 アルキルから選択されるか；または

R⁴ およびR⁵ は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関する。

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、その製造、本発明による化合物に基づく医薬およびその生産、加えて、T L R 7 アゴニストとしてのその式 (I) の化合物の使用にも関する。したがって、式 (I) の化合物は、T o l l 様受容体アゴニズムを用いたH B V および / またはH C V 感染の処置または予防に有用である。

40

50

【発明を実施するための形態】

【0014】

別段の指定がない限り、本明細書において使用される全ての専門用語や科学用語は、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。さらに、以下の定義は、本発明を説明する使用される様々な用語の意味および範囲を例示し、定義するために明示される。

【0015】

定義

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、1～6個、特定には1～4個の炭素原子を含有する、飽和した直鎖状または分岐状の鎖であるアルキル基を意味し、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*-ブチルなどである。特定の「 $C_1 \sim 6$ アルキル」基は、メチル、エチルおよび n -プロピルである。

10

【0016】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」は、式 $C_1 \sim 6$ アルキル-O-の基を意味する。 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基の例としては、これらに限定されないが、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、イソブトキシおよび*tert*-ブトキシが挙げられる。特定の「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシおよびイソプロポキシである。より特定の $C_1 \sim 6$ アルコキシ基は、エトキシである。

【0017】

用語「ハロゲン」および「ハロ」は、本明細書において同義的に使用され、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

20

用語「ヘテロシクリル」は、1個の飽和した、または部分的に不飽和の、3～10個の環原子を有する単環式または二環式の環系であって、N、OおよびSから選択される1～5個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は、炭素であるものを意味する。特定の実施態様において、ヘテロシクリルは、1個の飽和した、4～7環原子を有する単環式環系であって、N、OおよびSから選択される1、2、または3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であるものである。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、ピペリジニル、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、また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、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルから独立して選択される1～3個の置換基でさらに置換されていてもよい。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]ヘプタニルおよびオキサアザスピロ[3.3]ヘプタニルである。部分的に不飽和の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およびジヒドロピラニルである。

30

40

【0018】

用語「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を意味する。

用語「ジアステレオマー」は、2個またはそれより多くの不斉中心を有する立体異性体であって、その分子が互いに鏡像ではないものを意味する。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。

【0019】

50

用語「医薬的に許容される塩」は、生物学的に、またはそれ以外の観点で有害ではない塩を意味する。医薬的に許容される塩としては、酸付加塩と塩基付加塩の両方が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

用語「医薬的に許容される酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸のクラスの有機酸、例えばギ酸、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 (malonic)、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、ケイ皮酸、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、およびサリチル酸 (salicylic) から選択される有機酸と形成された医薬的に許容されるそのような塩を意味する。

10

【 0 0 2 1 】

用語「医薬的に許容される塩基付加塩」は、有機または無機塩基と形成された医薬的に許容されるそのような塩を意味する。許容できる無機塩基の例としては、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、およびアルミニウム塩が挙げられる。医薬的に許容される有機非毒性塩基由来の塩としては、第一、第二および第三アミン、置換されたアミン、例えば天然に存在する置換されたアミンなど、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、トリメタミン (trimethamine)、ジシクロヘキシルアミン、リシン、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、テオプロミン、プリン、ピペリジン (piperazine)、ピペリジン、N - エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂の塩が挙げられる。

20

【 0 0 2 2 】

1個または数個のキラル中心を含有する一般式 (I) の化合物およびそのプロドラッグはいずれも、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物、または光学的に活性な単一の異性体として存在する可能性がある。ラセミ化合物は、公知の方法に従って鏡像異性体に分離することができる。特定には、結晶化によって分離可能なジアステレオマー塩は、例えば D - または L - 酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸またはカンファースルホン酸などの光学的に活性な酸との反応によって、ラセミ混合物から形成される。

30

【 0 0 2 3 】

用語「プロドラッグ」は、望ましい薬理作用を生じさせるために、投与後に、インビボで、例えば生体液または酵素によって、対象により化合物の薬理的に活性な形態に代謝される化合物の形態または誘導体を意味する。プロドラッグは、例えば Richard B. Silverman による「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」、Academic Press、サンディエゴ、2004、第8章の Prodrugs and Drug Delivery Systems、497 ~ 558 頁に記載されている。

40

【 0 0 2 4 】

「医薬活性を有する代謝産物」は、特定された化合物またはその塩の、体内での代謝によって生産された薬理的に活性な生成物を意味することが意図される。体内に入った後、ほとんどの薬物は、その物理的特性および生物学的な作用を変化させることができる化学反応の基質である。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与え、薬物が体内に分配され、体から排出される方法を変更する。しかしながら、一部の場合において、薬物の代謝は、治療作用に必要である。

【 0 0 2 5 】

用語「治療有効量」は、対象に投与されると、(i) 特定の疾患、症状または障害を処置もしくは防止する、(i i) 特定の疾患、状態、または障害の 1 つまたはそれより多く

50

の症状を減弱する、緩和する、もしくは消滅させる、または(iii)本明細書に記載される特定の疾患、症状または障害の1つまたはそれより多くの症状の発症を防止するか、もしくは遅延させる、本発明の化合物または分子の量を意味する。治療有効量は、化合物、処置されている病態、処置された疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、投与の経路および形態、担当の医療技術者または獣医の判断、ならびに他の要因に応じて様々であると予想される。

【0026】

用語「医薬組成物」は、哺乳動物、例えばそれを必要とするヒトに投与される、治療有効量の医薬品有効成分を医薬的に許容される賦形剤と共に含む混合物または溶液を意味する。

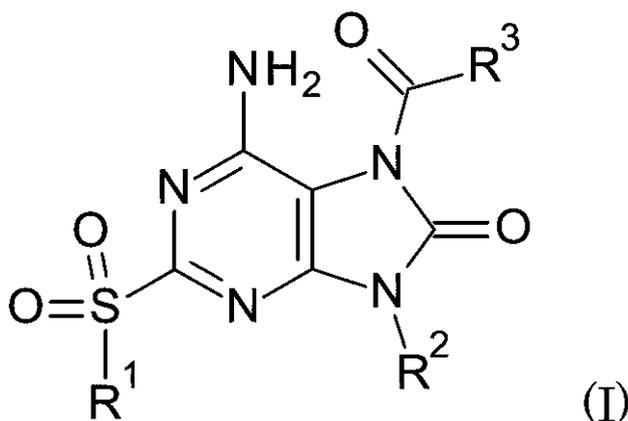
【0027】

TLR7アゴニストおよびプロドラッグ

本発明は、式(I)

【0028】

【化3】



【0029】

(式中、

R¹は、C₁~6アルキルであり；

R²は、フェニルC₁~6アルキルであり、前記フェニルは、非置換であるか、またはハロゲン、C₁~6アルコキシおよびC₁~6アルキルから独立して選択される1、2または3つの置換基で置換されており；

R³は、-NR⁴R⁵であり、ここで、

R⁴およびR⁵は、独立して、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシC₁~6アルキルから選択されるか；または

R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成する)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関する。

【0030】

本発明のさらなる実施態様(ii)は、

R¹が、C₁~6アルキルであり；

R²が、フェニルC₁~6アルキルであり、前記フェニルが、非置換であるか、またはハロゲン、C₁~6アルコキシまたはC₁~6アルキルで置換されており；

R³が、ピロリジニルまたは-NR⁴R⁵であり、ここで、

R⁴およびR⁵は、独立して、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシC₁~6アルキルから選択される、(i)に記載の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0031】

本発明のさらなる実施態様 (iii) は、

R^1 が、エチルまたはプロピルであり；

R^2 が、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、メチルベンジルまたはメトキシベンジルであり；

R^3 が、ピロリジニルであるか；または $-NR^4R^5$ であり、ここで、 R^4 および R^5 は、独立して、メチル、エチル、プロピルまたはメトキシエチルから選択される、(i) または (ii) に記載の式 (I) の化合物である。

【0032】

本発明のさらなる実施態様 (iv) は、 R^3 が、ピロリジニル、メチル(エチル)アミノ、メチル(プロピル)アミノ、メチル(メトキシエチル)アミノまたはジメチルアミノである、(i) ~ (iii) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

10

【0033】

本発明のさらなる実施態様 (v) は、 R^2 が、ハロゲンまたは $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたベンジルである、(i) ~ (iv) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

【0034】

本発明のさらなる実施態様 (vi) は、 R^2 が、プロモベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジルまたはメチルベンジルである、(i) ~ (v) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

【0035】

本発明のさらなる実施態様 (vii) は、 R^2 が、プロモベンジル、クロロベンジルまたはフルオロベンジルである、(i) ~ (vi) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

20

【0036】

本発明のさらなる実施態様 (viii) は、 R^3 が、 $-NR^4R^5$ であり、ここで、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、(i) ~ (vii) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

【0037】

本発明のさらなる実施態様 (ix) は、 R^3 が、メチル(プロピル)アミノまたはメチル(エチル)アミノである、(i) ~ (viii) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

30

【0038】

本発明のさらなる実施態様 (x) は、

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^2 が、ベンジルであり、前記ベンジルは、ハロゲンまたは $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されており；

R^3 が、 $-NR^4R^5$ であり、ここで、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、(i) ~ (ix) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

【0039】

本発明のさらなる実施態様 (xi) は、

R^1 が、エチルまたはプロピルであり；

R^2 が、プロモベンジル、クロロベンジルまたはフルオロベンジルであり；

R^3 が、メチル(プロピル)アミノまたはメチル(エチル)アミノである、(i) ~ (x) のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物である。

40

【0040】

本発明の別の実施態様 (xii) は、以下から選択される式 (I) の化合物である：

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド；

50

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルホニル - 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 - ベンジル - 2 - エチルスルホニル - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オン ;

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

10

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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] - 2 - エチルスルホニル - N , N - ジメチル - 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] - 2 - エチルスルホニル - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;

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

20

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

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 , N - ジエチル - 2 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 - エチルスルホニル - 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 - メトキシフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド ;

6 - アミノ - N - エチル - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - 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] - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - N - プロピル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ; および

40

6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド ;

またはその医薬的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【0041】

合成

本発明の化合物は、あらゆる従来的手段によって調製することができる。これらの化合物を合成するための好適なプロセスに加えてそれらの出発材料は、以下のスキームおよび実施例に提供される。全ての置換基、特定には $R^1 \sim R^{11}$ は、別段の指定がない限り上記で定義された通りである。さらに、明示的に別段の記載がない限り、全ての反応、反応条件、略語および記号は、有機化学における当業者に周知の意味を有する。

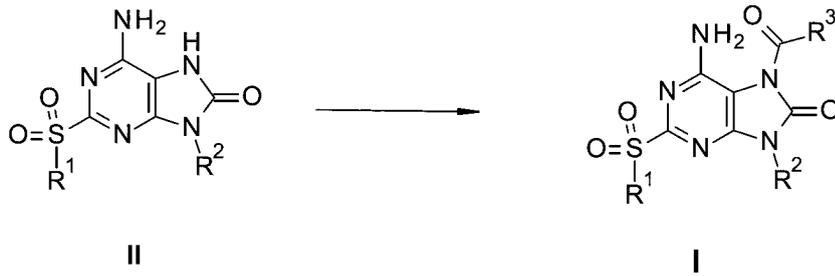
50

【 0 0 4 2 】

スキーム 1

【 0 0 4 3 】

【 化 4 】



10

【 0 0 4 4 】

式 I の化合物は、混合された塩基、例えばピリジンおよびトリエチルアミン、ピリジンおよび D I P E A、D M A P およびトリエチルアミン、または D M A P および D I P E A の存在下における、式 I I の化合物と、カルバモイルクロリドとの反応により得られる（合成は、J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2（特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2）を参照する）。

【 0 0 4 5 】

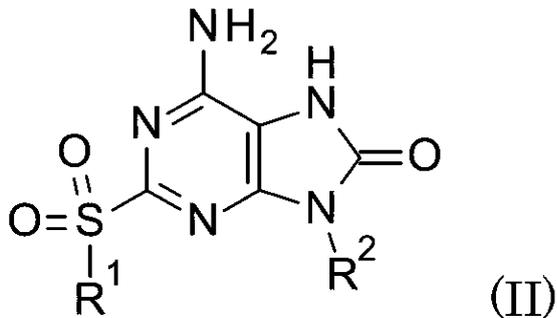
本発明はまた、以下の反応を含む、式（ I ）の化合物の調製のためのプロセスにも関する：

20

混合された塩基の存在下における、式（ I I ）

【 0 0 4 6 】

【 化 5 】



30

【 0 0 4 7 】

の化合物と、カルバモイルクロリドとの反応

（式中、R¹およびR²は、上記で定義された通りである）。

上記の工程において、混合された塩基は、例えば、ピリジンおよびトリエチルアミン、ピリジンおよび D I P E A、D M A P およびトリエチルアミン、または D M A P および D I P E A であってもよい。

40

【 0 0 4 8 】

上記のプロセスに従って製造された場合の式（ I ）の化合物も、発明の目的である。

医薬組成物および投与

別の実施態様は、本発明の化合物、および治療上不活性な担体、希釈剤または賦形剤を含有する、医薬組成物または医薬、加えて、このような組成物および医薬を調製するための、本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例において、式（ I ）の化合物は、周囲温度で、適切な pH で、望ましい純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、ガレヌス製剤の投与形態に採用される投薬量および濃度でレシピエントにとって非毒性の担体と混合することによって製剤化することができる。製剤の pH は、主として特定の使用および化合物の濃度によって決まるが、好ましくは、約 3 から約 8 の範囲のいずれかである

50

。一例において、式(Ⅰ)の化合物は、酢酸緩衝液中で、pH 5で製剤化される。別の実施態様において、式(Ⅰ)の化合物は、滅菌されている。本化合物は、例えば、固体または無定形組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として貯蔵することができる。

【0049】

組成物は、優れた医療的实施に見合った様式で製剤化され、調剤され、投与される。この状況における考察要素としては、処置されている特定の障害、処置されている特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療技術者公知の他の要素が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、このような考察によって決定されることになり、TLR7受容体を活性化し、INF-
 および他のサイトカインの生産をもたらすのに必要な最小限の量であり、このような量は、これに限定されないが、B型および/またはC型肝炎ウイルスに感染した患者を処置または防止するのに使用することができる。

10

【0050】

一例において、1用量当たりの非経口的に投与される本発明の化合物の医薬的に有効な量は、患者体重1kg当たり、1日当たり、約0.1~50mg/kg、代替として約0.1~30mg/kgの範囲であると予想され、使用される化合物の典型的な初期の範囲は、0.3~15mg/kg/日である。別の実施態様において、経口単位剤形、例えば錠剤およびカプセルは、好ましくは、約20~約1000mgの本発明の化合物を含有する。

【0051】

本発明の化合物は、経口、局所(頬側および舌下を含む)、直腸、膺、経皮、非経口、皮下、腹膜内、肺内、皮内、髄腔内および硬膜外、ならびに鼻腔内などのあらゆる好適な手段によって投与することができ、さらに、局所処置が求められる場合、病巣内投与も可能である。非経口注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹膜内、または皮下投与が挙げられる。

20

【0052】

本発明の化合物は、あらゆる便利な投与可能な形態で、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチなどで投与することができる。このような組成物は、医薬調製物において慣例的な成分、例えば、希釈剤、担体、pH調節剤、甘味料、増量剤、およびさらなる活性薬剤を含有していてもよい。

30

【0053】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または賦形剤とを混合することによって調製される。好適な担体および賦形剤は当業者周知であり、例えば、Ansel, Howard C.ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; およびRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005で詳細に記載されている。製剤はまた、薬物(すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物)の洗練された供給を提供するか、
 または医薬品(すなわち、医薬)の製造に役立つように、1種またはそれより多くの緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、着色料、矯味矯臭剤、希釈剤および他の公知の添加剤を含んでいてもよい。

40

【0054】

好適な経口用剤形の例は、約30~90mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、および約1~10mgのステアリン酸マグネシウムと配合された、約20~1000mgの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末化した成分をまず、一緒に混合し、次いでPVPの溶液と混合する。得られた組成物は、乾燥してもよいし、顆粒化してもよいし、

50

ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の器具を使用して錠剤の形態に圧縮してもよい。エアロゾル製剤の例は、好適な緩衝溶液、例えば、必要に応じて等張化剤（tonicifier）、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加したリン酸緩衝液中に、本発明の化合物、例えば20～1000mgの本発明の化合物を溶解させることによって調製することができる。この溶液を、例えば0.2マイクロメートルのフィルターを使用してろ過して、不純物や汚染物質を除去してもよい。

【0055】

それゆえに、一実施態様は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは鏡像異性体もしくはジアステレオマーを含む医薬組成物を含む。

さらなる実施態様は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは鏡像異性体もしくはジアステレオマーを、医薬的に許容される担体または賦形剤と共に含む医薬組成物を含む。

10

【0056】

別の実施態様は、B型肝炎ウイルス感染の処置で使用するための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは鏡像異性体もしくはジアステレオマーを含む医薬組成物を含む。

【0057】

適応および処置方法

本発明は、それを必要とする患者においてB型肝炎ウイルス感染および/またはC型肝炎ウイルス感染を処置または防止するための方法を提供する。

20

【0058】

本発明はさらに、B型および/またはC型肝炎ウイルス感染の処置および/または防止のために、治療有効量の式(I)の化合物または本発明の他の化合物を患者の血流に導入するための方法を提供する。

【0059】

本発明の方法は、ヒト患者に特によく適している。特定には、本発明の方法および投与は、これらに限定されないが、HBVおよび/またはHCV感染患者に有用な可能性がある。本発明の方法および投与は、他の抗ウイルス物質処置を受けている患者にも有用である。本発明の防止方法は、ウイルス感染のリスクがある患者に特に有用である。これらの患者としては、これらに限定されないが、医療従事者、例えば、医者、看護師、ホスピスの介護者；軍事関係者；教師；保育士；外国の地域、特定には第三世界の地域に旅行または生活している患者、例えば社会支援作業員、宣教師、および外国の使節などが挙げられる。最終的に、本方法および組成物は、難治性の患者、または処置に対する耐性、例えば逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤などに対する耐性を有する患者の処置を含む。

30

【0060】

別の実施態様は、こ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および/またはC型肝炎ウイルス感染を処置または防止する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の式(I)の化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、プロドラッグもしくは医薬的に許容される塩を投与することを含む、上記方法を含む。

【実施例】

40

【0061】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、よりよく理解されるものと予想される。しかしながら、それらが本発明の範囲を限定するものとして解釈されないこととする。

【0062】

略語

DCM：ジクロロメタン

DIAPA：N,N-ジエチルプロピルアミン

DMAp：4-ジメチルアミノピリジン

EC₅₀：アゴニストのモル濃度であって、そのアゴニストの可能な最大応答の50%を生じる濃度

50

E t O A c または E A : 酢酸エチル

h r (s) : 時間 (秒)

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

M S (E S I) : 質量分析法 (エレクトロスプレーイオン化)

o b s d . : 実測値

P E : 石油エーテル

P M B : p - メトキシベンジル

Q O D : 1 日おき

Q W : 週 1 回

R T または r t : 室温

s a t . : 飽和

T F A : トリフルオロ酢酸

T E A : トリエチルアミン

V / V : 体積比。

【 0 0 6 3 】

全般的な実験条件

中間体および最終化合物を、以下の機器の 1 つを使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製した： i) バイオタージ (Biotage) の S P 1 システムおよびクアド (Q u a d) 1 2 / 2 5 カートリッジモジュール。 i i) イスコ (ISCO) のコンピ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および孔サイズ： i) K P - S I L 、 6 0 、 粒度： 4 0 ~ 6 0 μ m ; i i) C A S レジストリ番号：シリカゲル： 6 3 2 3 1 - 6 7 - 4 、 粒度： 4 7 ~ 6 0 マイクロメートルのシリカゲル； i i i) Q i n g d a o H a i y a n g C h e m i c a l C o . , L t d の Z C X 、 孔： 2 0 0 ~ 3 0 0 または 3 0 0 ~ 4 0 0 。

【 0 0 6 4 】

中間体および最終化合物を、 X B r i d g e TM P e r p C ₁₈ (5 μ m 、 O B D TM 3 0 × 1 0 0 m m) カラムまたは S u n F i r e TM P e r p C ₁₈ (5 μ m 、 O B D TM 3 0 × 1 0 0 m m) カラムを使用した逆相カラムでの分取用 H P L C で精製した。

【 0 0 6 5 】

L C / M S スペクトルを、ウォータース (Waters) の U P L C - S Q D M a s s を使用して得た。標準的な L C / M S 条件は以下の通りであった (稼働時間 3 分) :

酸性条件： A : H ₂ O 中の 0 . 1 % ギ酸および 1 % アセトニトリル； B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸；

塩基性条件： A : H ₂ O 中の 0 . 0 5 % の N H ₃ · H ₂ O ; B : アセトニトリル。

【 0 0 6 6 】

質量スペクトル (M S) : 一般的に、親の質量を示すイオンのみが報告され、別段の指定がない限り、引用された質量イオンは、正の質量イオン (M + H) ⁺ である。

N M R スペクトルを、ブルカー (Bruker) のアバンス (Avance) 4 0 0 M H z を使用して得た。

【 0 0 6 7 】

空気に敏感な試薬を伴う全ての反応は、アルゴン雰囲気下で実行された。試薬は、別段の規定がない限り、それ以上精製せずに商業的な供給元から入手した状態のままを使用した。

【 0 0 6 8 】

予備的な実施例

実施例 1

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 0 6 9 】

10

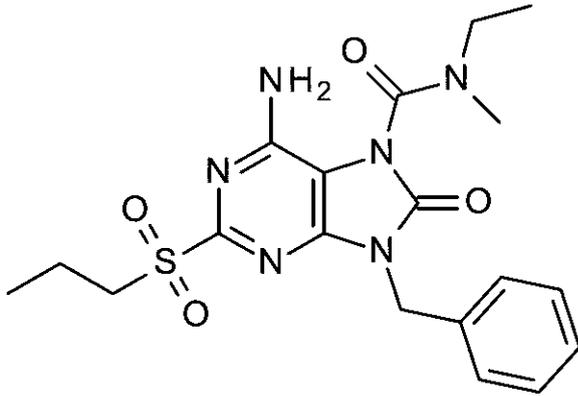
20

30

40

50

【化6】



10

1

【0070】

DCM (2 mL) 中の、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7H - プリン - 8 - オン (55 mg、158 μmol、化合物 1a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行)、DMAP (19.3 mg、158 μmol) および Et₃N (80.1 mg、110 μL、792 μmol) の溶液に、N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリド (96.2 mg) を室温で添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取用 HPLC で精製して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (53 mg、実施例 1) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.38 (m, 5H), 7.06 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.37-3.53 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.64 (sxt, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10-1.25 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433.

20

【0071】

実施例 2

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド

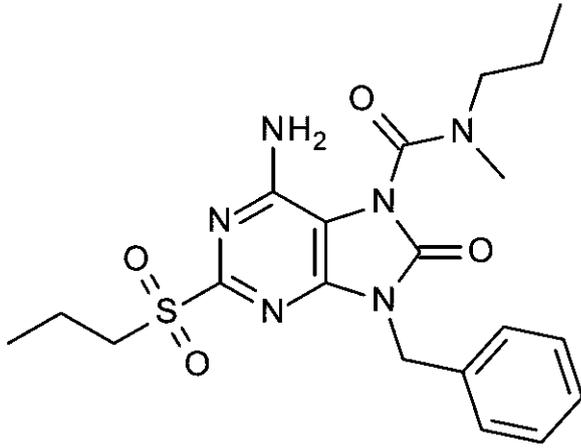
30

【0072】

40

50

【化 7】

**2**

【 0 0 7 3 】

実施例 2 を、実施例 1 と同様にして、N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (5 0 m g、実施例 2) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.40 (m, 5H), 7.04 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 1.54-1.71 (m, 4H), 0.89-0.98 (m, 5H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 447。

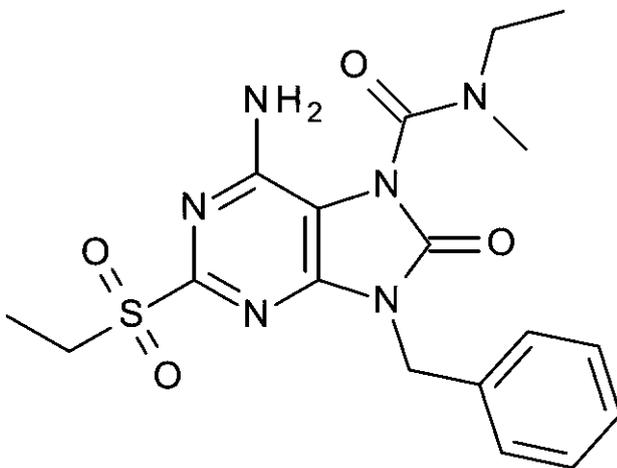
【 0 0 7 4 】

実施例 3

6 - アミノ - 9 - ベンジル - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 0 7 5 】

【化 8】

**3**

10

20

30

40

50

【0076】

実施例3を、実施例1と同様にして、6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物1a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第5行)の代わりに、6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物3a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第4行)を使用することによって調製した。6-アミノ-9-ベンジル-N-エチル-2-エチルスルホニル-N-メチル-8-オキソ-プリン-7-カルボキサミド(70mg、実施例3)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm:7.27-7.40(m, 5H), 7.06(br s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.37-3.56(m, 4H), 3.06(s, 2H), 3.01(s, 1H), 1.14-1.22(m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 419.

10

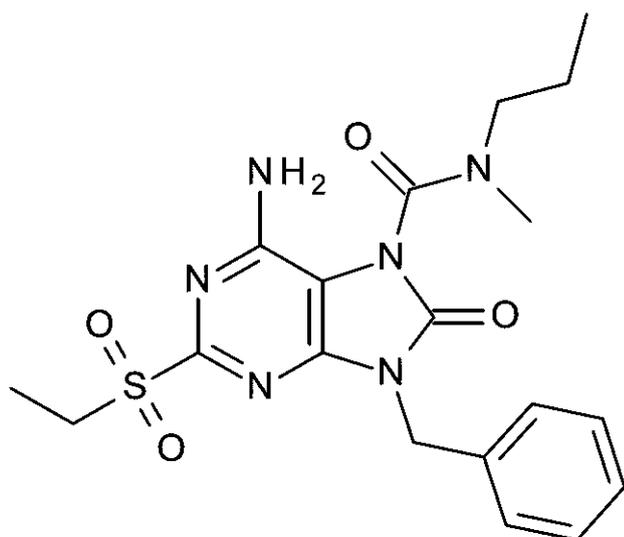
【0077】

実施例4

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-N-メチル-8-オキソ-N-プロピル-プリン-7-カルボキサミド

【0078】

【化9】



20

4

30

【0079】

実施例4を、実施例1と同様にして、6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物1a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第5行)およびN-エチル-N-メチル-カルバモイルクロリドの代わりに、6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物3a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第4行)およびN-メチル-N-プロピル-カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-N-メチル-8-オキソ-N-プロピル-プリン-7-カルボキサミド(90mg、実施例4)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.40(m, 5H), 7.04(br s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.38-3.55(m, 2H), 3.27-3.40(m, 2H), 3.06(s, 2H), 3.03(s, 1H), 1.52-1.70(m, 2H), 1.15-1.24(m, 3H), 0.91(t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.76(t, J = 7.3 Hz, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433.

40

【0080】

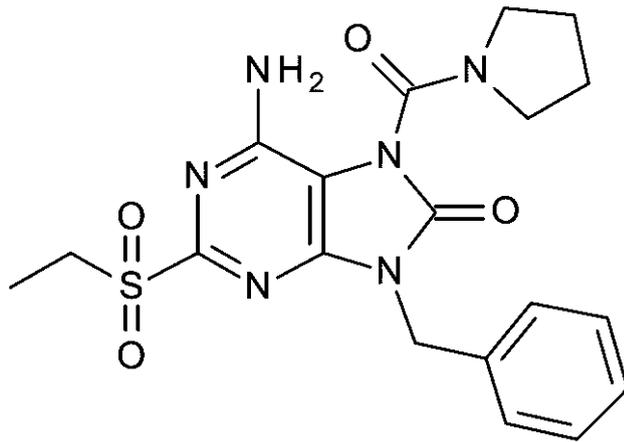
実施例5

50

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルホニル - 7 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) プリン - 8 - オン

【0081】

【化10】



5

【0082】

実施例5を、実施例1と同様にして、6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物1a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第5行)およびN-エチル-N-メチル-カルバモイルクロリドの代わりに、6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-7H-プリン-8-オン(化合物3a、JP1999193282(特開平11-193282)、164頁、表4、第4行)およびピロリジン-1-カルボニルクロリドを使用することによって調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルスルホニル-7-(ピロリジン-1-カルボニル)プリン-8-オン(21.5mg、実施例5)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.39 (m, 5H), 7.01-7.24 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.43-3.64 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 4H), 1.14-1.25 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431.

【0083】

実施例6

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

【0084】

10

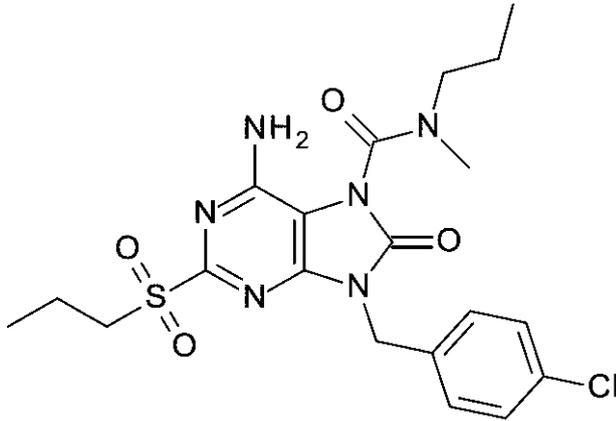
20

30

40

50

【化 1 1】



6

10

【0085】

実施例 6 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 6 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、175 頁、表 4、第 4 行) および N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (15 mg、実施例 6) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.35-7.46 (m, 4H), 7.04 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.52-1.69 (m, 4H), 0.88-0.96 (m, 5H), 0.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 481.

20

30

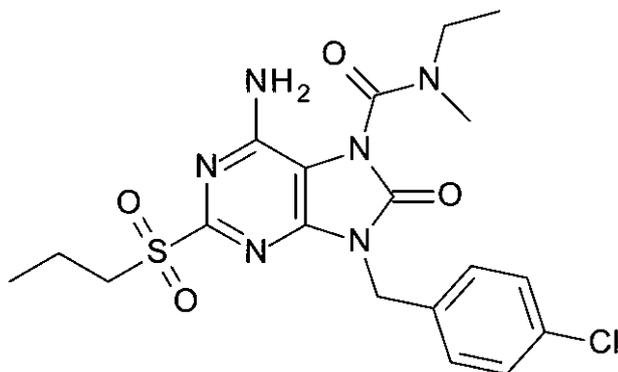
【0086】

実施例 7

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 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド

【0087】

【化 1 2】



7

40

【0088】

50

実施例 7 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 6 4 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 6 a、JP 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 7 5 頁、表 4、第 4 行) を使用することによって調製した。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 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (1 8 7 m g、実施例 7) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.36-7.45 (m, 4H), 7.07 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.62 (sxt, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09-1.25 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 467.

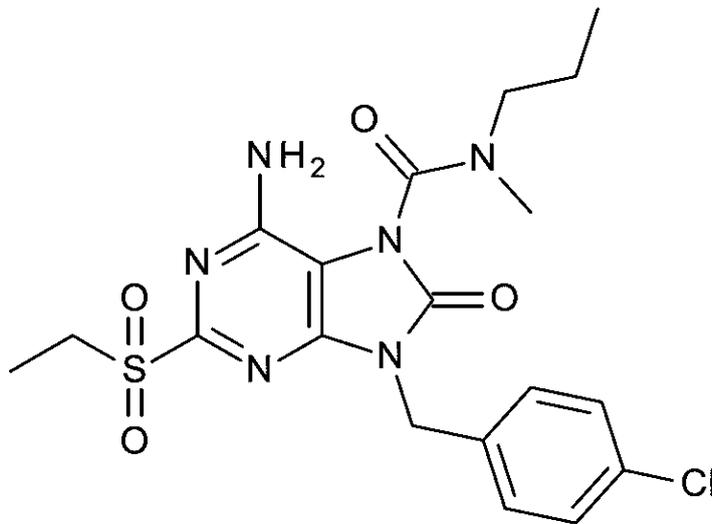
【0089】

実施例 8

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

【0090】

【化13】



8

【0091】

実施例 8 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 6 4 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 8 a、JP 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 7 3 頁、表 4、第 4 行) および N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - 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 4 m g、実施例 8) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.49 - 7.32 (m, 4 H), 7.25 - 6.91 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.47 (q, J = 7.28 Hz, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.11 - 3.00 (m, 3 H), 1.71 - 1.51 (m, 2 H), 1.25 - 1.14 (m, 3 H), 0.97 - 0.70 (m, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 467.

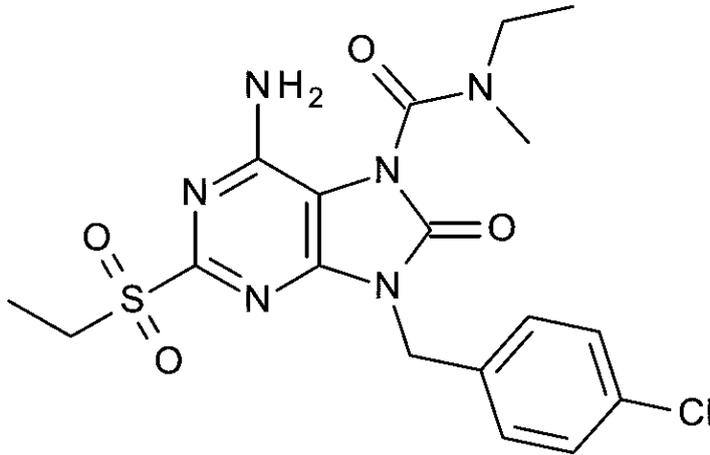
【0092】

実施例 9

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

【 0 0 9 3 】

【 化 1 4 】



9

【 0 0 9 4 】

実施例 9 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホ
ニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 -
1 9 3 2 8 2)、1 6 4 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 9 - (4 - クロロ
ベンジル) - 2 - エチルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 8 a、J P 1 9 9
9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 7 3 頁、表 4、第 4 行) を使用するこ
とによって調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - N - エチル
- 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (6 0
m g、実施例 9) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.
36-7.45 (m, 4H), 7.07 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.37-3.55 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.11-1.24 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 453.

【 0 0 9 5 】

実施例 1 0

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - エチルスルホニル - N , N
- ジメチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 0 9 6 】

10

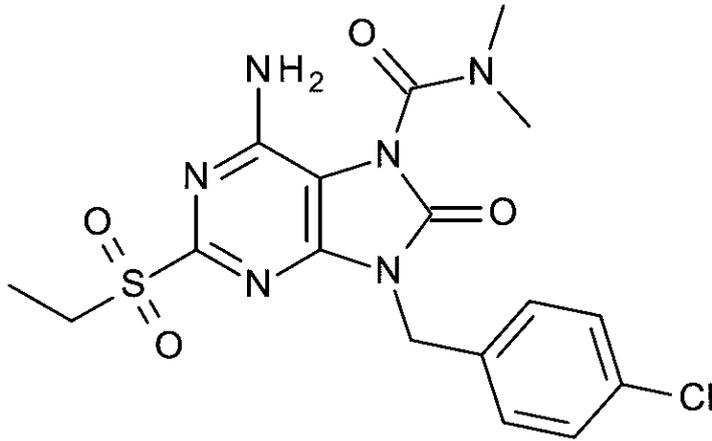
20

30

40

50

【化 1 5】

**10**

【0097】

実施例 10 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 8 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 4 行) および N, N - 塩化ジメチルカルバモイルを使用することによって調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - N, N - ジメチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (37 mg、実施例 10) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.37-7.40 (m, 4H), 7.14 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.37-3.55 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 439.

【0098】

実施例 11

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

【0099】

10

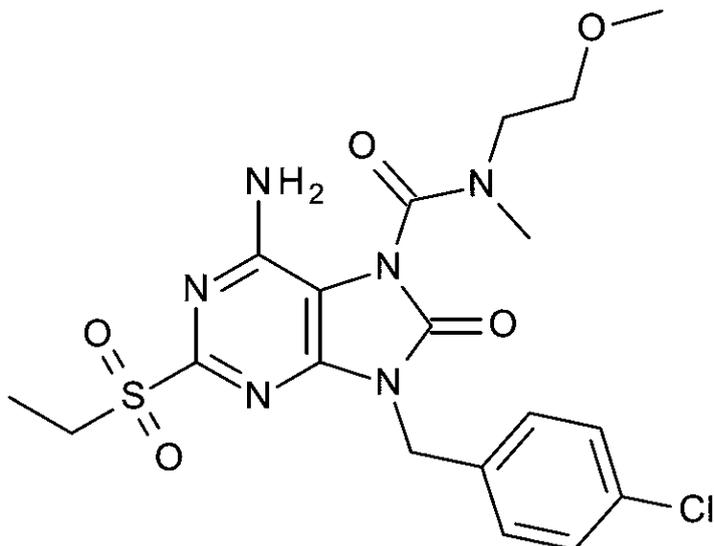
20

30

40

50

【化 16】



11

【0100】

実施例 11 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチルスルホニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 8 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 4 行) および N - (2 - メトキシエチル) - 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調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (25 mg、実施例 11) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.36-7.45 (m, 4H), 7.06 (br s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 483.

【0101】

実施例 12

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

【0102】

10

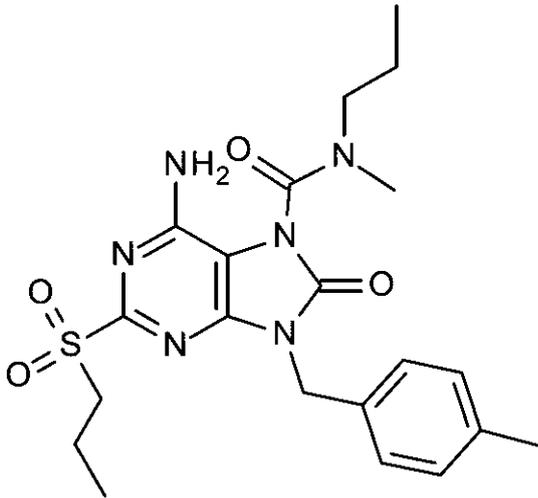
20

30

40

50

【化17】



10

12

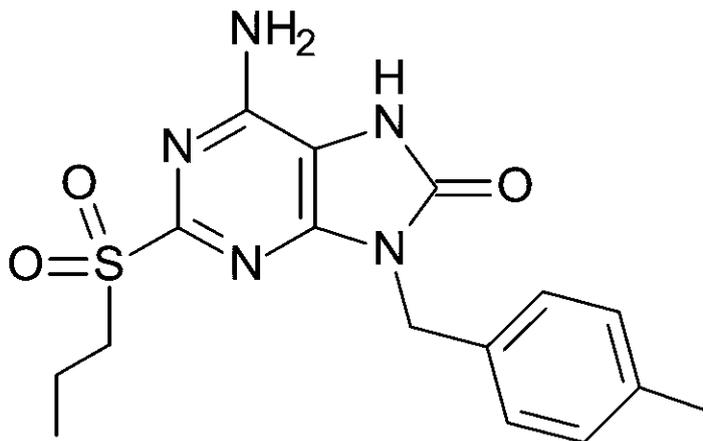
【0103】

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホニル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン
- 8 - オン (化合物 12 a) の調製

20

【0104】

【化18】



30

12a

【0105】

化合物 12 a を、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282) に開示された方法に従って調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホニル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オン (127 mg、化合物 12 a) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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), 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⁺) [(M+H)⁺]: 362。

40

【0106】

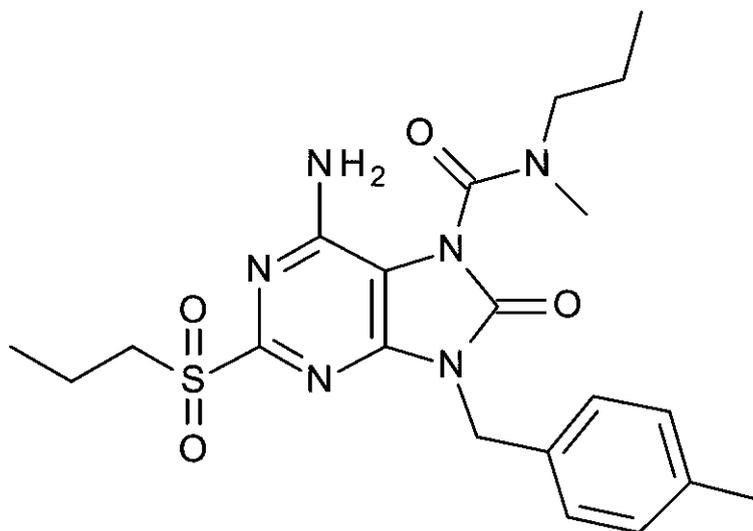
6 - アミノ - 2 - プロピルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 9 -

50

(p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミドの調製

【 0 1 0 7 】

【 化 1 9 】



12

【 0 1 0 8 】

実施例 1 2 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a 、 J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2) 、 1 6 4 頁、表 4 、 第 5 行) および N - メチル - N - エチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - プロピルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 2 a) および N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 (3 7 m g 、 実施例 1 2) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, D MSO-d₆) ppm: 7.19-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.35 - 3.62 (m, 4H), 3.01 - 3.08 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44-1.75 (m, 4H), 0.60-1.06 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

【 0 1 0 9 】

実施例 1 3

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

【 0 1 1 0 】

10

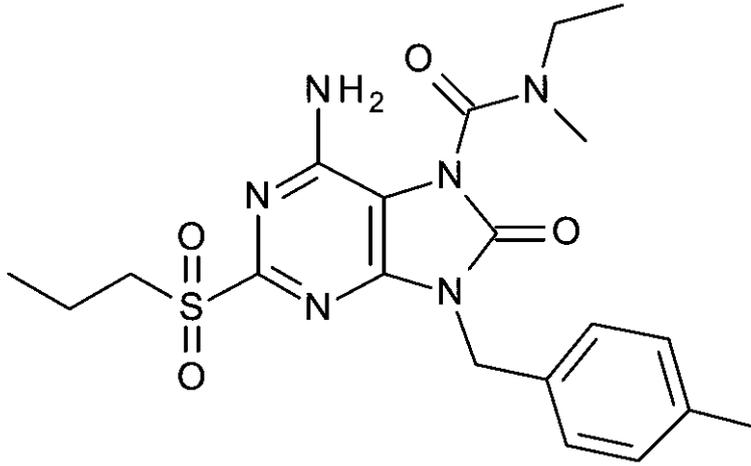
20

30

40

50

【化 2 0】



10

13

【 0 1 1 1】

実施例 13 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 2 - プロピルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 12 a) を使用することによって調製した。6 - アミノ - N - エチル - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド (50 mg、実施例 13) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.25 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 6.94-7.09 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.36-3.54 (m, 4H), 3.00-3.08 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.64 (sxt, J = 7.58 Hz, 2H), 1.11-1.23 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.46 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 447.

20

【 0 1 1 2】

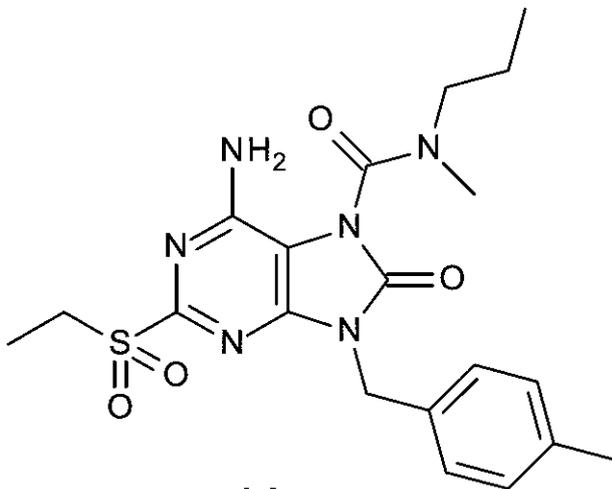
実施例 14

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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

30

【 0 1 1 3】

【化 2 1】

**14**

40

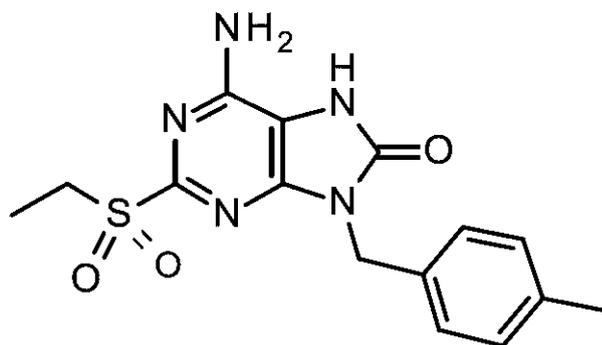
50

【0114】

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 14 a) の調製

【0115】

【化22】

**14a**

10

【0116】

化合物 14 a を、 J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2) に開示された方法に従って調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (37 mg、化合物 14 a) を黄色の固体として得た。MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 348。

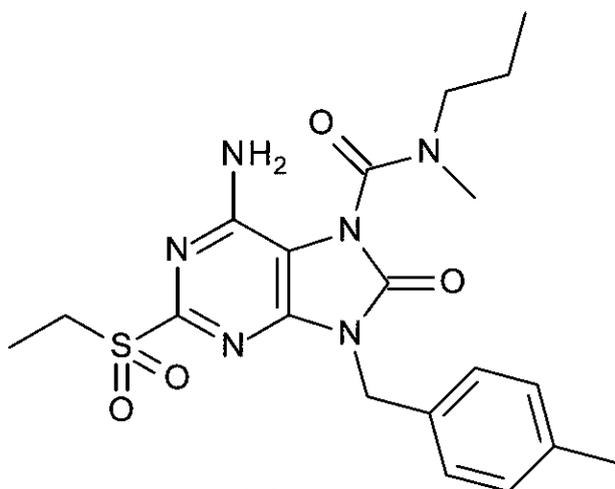
20

【0117】

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキシ - N - プロピル - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミドの調製

【0118】

【化23】

**14**

30

40

【0119】

実施例 14 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、 J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3.5 g、化合物 14 a) および N - メチル - N - プロピ

50

ル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 (87.9 mg、実施例 14) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.26 (t, J = 12 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (br s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.46-3.51 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 3H), 0.74-0.93 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 447。

【 0 1 2 0 】

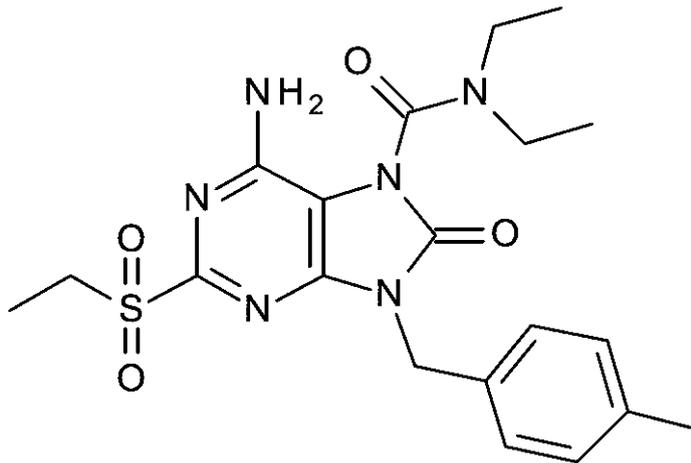
実施例 15

6 - アミノ - N , N - ジエチル - 2 - エチルスルホニル - 8 - オキソ - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド

10

【 0 1 2 1 】

【 化 2 4 】



20

15

【 0 1 2 2 】

実施例 15 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 14 a) および N , N - ジエチルカルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - N , N - ジエチル - 2 - エチルスルホニル - 8 - オキソ - 9 - (p - トリルメチル) プリン - 7 - カルボキサミド (111 mg、実施例 15) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.25 (m, J = 7.95 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 6.99 (br s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.34-3.58 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.10-1.24 (m, 9H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 447。

30

40

【 0 1 2 3 】

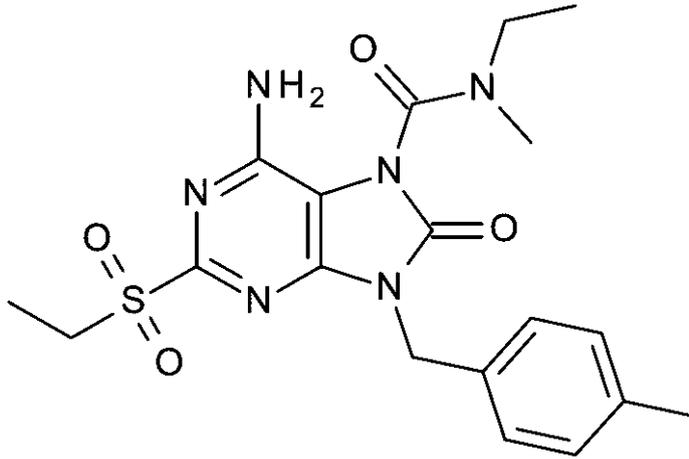
実施例 16

6 - アミノ - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - 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

【 0 1 2 4 】

50

【化 2 5】

**16**

【 0 1 2 5】

実施例 16 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 14 a) を使用することによって調製した。6 - アミノ - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - 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 (17 mg、実施例 16) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (br s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.37-3.56 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.12-1.24 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 433.

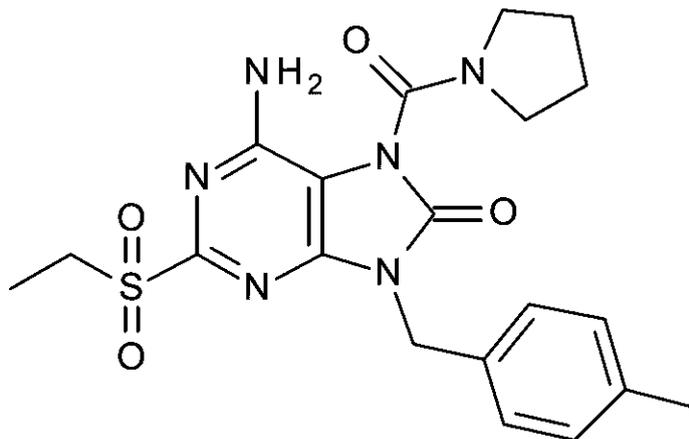
【 0 1 2 6】

実施例 17

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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

【 0 1 2 7】

【化 2 6】

**17**

10

20

30

40

50

【 0 1 2 8 】

実施例 17 を、実施例 1、方法 A、工程 5 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 14 a) およびピロリジン - 1 - カルボニルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 (63 mg、実施例 17) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.25 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.37-3.63 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.95 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.34 Hz, 3 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 445.

10

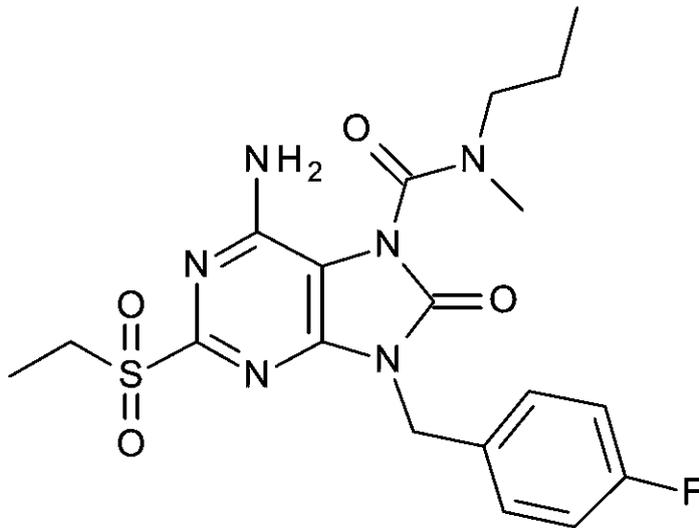
【 0 1 2 9 】

実施例 18

6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 1 3 0 】

【 化 2 7 】



20

18

30

【 0 1 3 1 】

実施例 18 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 18 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 7 行) および N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 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 (95.7 mg、実施例 18) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.32-7.52 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 6.83-7.13 (m, 2H), 4.88-5.11 (m, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.35 (m, 2H), 3.00 - 3.08 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.49 - 1.71 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

40

【 0 1 3 2 】

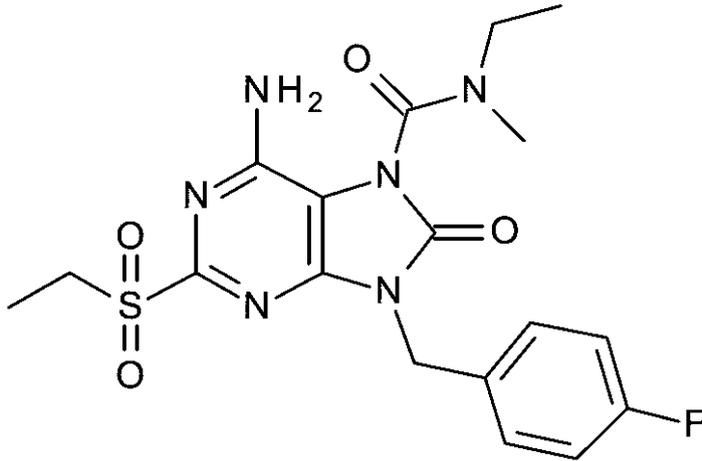
50

実施例 19

6 - アミノ - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - 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

【 0 1 3 3 】

【 化 2 8 】



19

【 0 1 3 4 】

実施例 19 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 18 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 7 行) を使用することによって調製した。6 - アミノ - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - 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 (59 mg、実施例 19) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.38-7.46 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.89-7.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.37-3.56 (m, 4H), 3.00-3.08 (m, 3H), 1.14-1.23 (m, 6H). MS obs d. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 437。

【 0 1 3 5 】

実施例 20

6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 1 3 6 】

10

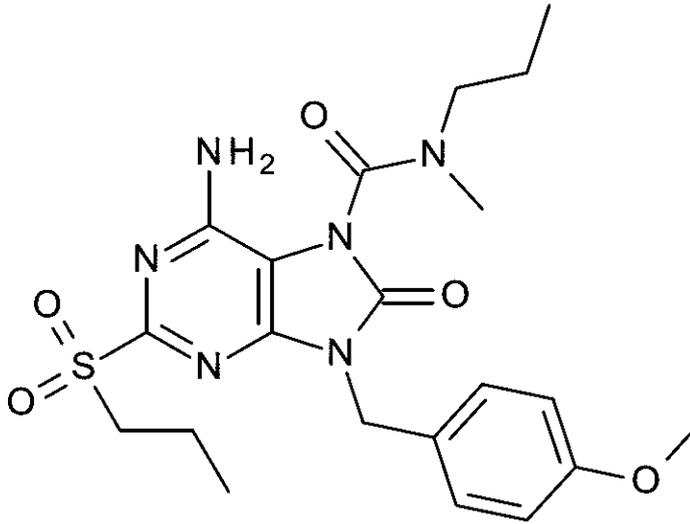
20

30

40

50

【化 2 9】

**20**

【 0 1 3 7】

実施例 20 を、実施例 1、方法 A、工程 5 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 20 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、175 頁、表 4、第 16 行) を使用することによって調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (28 mg、実施例 20) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.28-7.35 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.53-1.71 (m, 4H), 0.89-0.99 (m, 5H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 477。

【 0 1 3 8】

実施例 21

6 - アミノ - N - エチル - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 1 3 9】

10

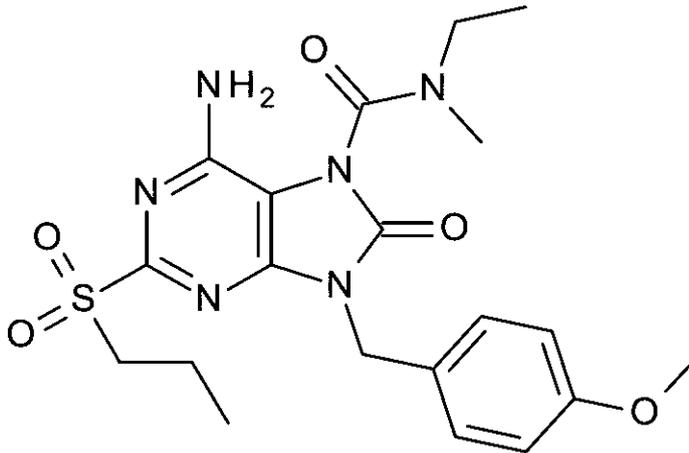
20

30

40

50

【化 3 0】

**21**

【 0 1 4 0】

実施例 2 1 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 6 4 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 0 a、J P 1 9 9 9 1 9 3 2 8 2 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2)、1 7 5 頁、表 4、第 1 6 行) を使用することによって調製した。6 - アミノ - N - エチル - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (6 4 m g、実施例 2 1) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 M Hz, DMSO-d₆) ppm: 7.27-7.34 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.66 (sxt, J = 7.6 Hz, 2H), 1.11-1.23 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 463.

【 0 1 4 1】

実施例 2 2

6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - N - プロピル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

【 0 1 4 2】

10

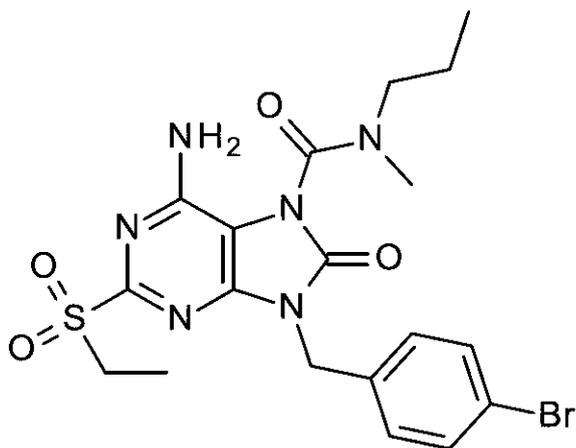
20

30

40

50

【化 3 1】



10

22

【0143】

実施例 22 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) および N - エチル - N - メチル - カルバモイルクロリドの代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 22 a、JP 1999 193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 10 行) および N - メチル - N - プロピル - カルバモイルクロリドを使用することによって調製した。

20

【0144】

6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - N - プロピル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド (18 mg、実施例 22) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.49-7.60 (m, 2H), 7.33 (br d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.05 (br s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.35-3.54 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.14-1.23 (m, 3H), 0.67-0.99 (m, 3H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 511.

30

【0145】

実施例 23

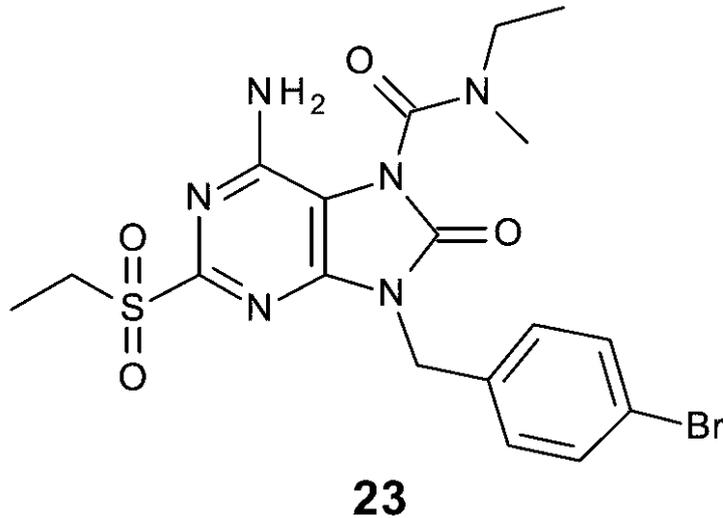
6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - N - エチル - 2 - エチルスルホニル - N - メチル - 8 - オキソ - プリン - 7 - カルボキサミド

【0146】

40

50

【化 3 2】



10

【0147】

実施例 23 を、実施例 1 と同様にして、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルホニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、164 頁、表 4、第 5 行) の代わりに、6 - アミノ - 2 - エチルスルホニル - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 22 a、JP 1999193282 (特開平 11 - 193282)、173 頁、表 4、第 10 行) を使用することによって調製した。6 - アミノ - N - エチル - 9 - [(4 - プロモフェニル)メチル] - N - メチル - 8 - オキソ - 2 - エチルスルホニル - プリン - 7 - カルボキサミド (11.5 mg、実施例 23) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.55 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.33 (br d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.08 (br s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.37-3.54 (m, 4H), 2.99-3.08 (m, 3H), 1.12-1.23 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 497.

20

【0148】

実施例 24

HEK293 - hTLR - 7 アッセイにおける化合物および実施例の活性
HEK293 - Blue - hTLR - 7 細胞アッセイ:
安定な HEK293 - Blue - hTLR - 7 細胞株を、インビボジェン (InvivoGen) (カタログ番号: hkb - htlr7、米国カリフォルニア州サンディエゴ) から購入した。これらの細胞は、NF - B の活性化をモニターすることによってヒト TLR7 の刺激を研究するために設計された。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、5 つの NF - B および AP - 1 - 結合部位に融合した IFN - 最小プロモーターの制御下に配置した。HEK - Blue hTLR7 細胞を TLR7 リガンドで刺激することにより NF - B および AP - 1 を活性化することによって、SEAP を誘導した。それゆえにレポーター発現は、20 時間にわたり、ヒト TLR7 が刺激されると NF - B プロモーターによって調節された。QUANTI - Blue™ キット (カタログ番号: rep - qb1、インビボジェン (Invivogen)、米国カリフォルニア州サンディエゴ) を、640 nm の波長で、アルカリホスファターゼの存在下で紫色または青色に変わる検出媒体で使用して、細胞培養上清 SEAP レポーター活性を決定した。

30

40

【0149】

HEK293 - Blue - hTLR7 細胞を、96 - ウェルプレート中、4.5 g / L のグルコース、50 U / mL のペニシリン、50 mg / mL のストレプトマイシン、100 mg / mL のノルモシン (Normocin)、2 mM の L - グルタミン、10% (V / V) 熱不活性化ウシ胎児血清を含有するダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で、180 μL の体積で細胞 250,000 ~ 450,000 個 / mL の密度で 24 時間インキュ

50

ベートした。次いでHEK293-Blue-hTLR-7細胞を、1%の最終的なDM SOの存在下で、連続希釈された20 μ Lの試験化合物を添加してインキュベートし、インキュベーションは、CO₂インキュベーター中、37 $^{\circ}$ Cで20時間実行された。次いで各ウェルからの20 μ Lの上清を180 μ LのQuantiblu_e基質溶液と共に37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートし、分光光度計を使用して、620~655nmで吸光度を読んだ。TLR7活性化により下流のNF- κ B活性化を引き起こすシグナル伝達経路が認められており、それゆえに類似のレポーターアッセイもTLR7アゴニストを評価するために広く使用されている(Tsuneyasu KaishoおよびTakashi Tanaka、Trends in Immunology、第29巻、第7号、2008年7月、329頁.sci; Hiroaki Hemmiら、Nature Immunology 3、196~200(2002))。

10

【0150】

本発明の化合物および実施例を、HEK293-hTLR-7アッセイで、本明細書に記載されるそれらのTLR7アゴニズム活性に関して試験した。表1に結果を列挙する。プロドラッグの例は、約2.3 μ M~約494 μ MのEC₅₀を有することが見出され、活性型の化合物は、0.1 μ M未満のEC₅₀を有することが見出された。EC₅₀(プロドラッグ)/EC₅₀(活性型)の計算された比率は、27.7~約8233の範囲内であった。

【0151】

【表1】

表1. HEK293-hTLR-7アッセイにおける本発明の実施例および化合物の活性

20

プロドラッグ	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (プロドラッグ、 μ M)	対応する活性型	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (活性型、 μ M)	比率 (EC ₅₀ (プロドラッグ)/ EC ₅₀ (活性型))
実施例1	10.9	化合物1a	0.075	145.3
実施例2	6.5	化合物1a	0.075	86.7
実施例3	104.4	化合物3a	0.17	614.1
実施例4	87.5	化合物3a	0.17	514.7
実施例5	29.7	化合物3a	0.17	174.7
実施例6	2.6	化合物6a	0.021	123.8
実施例7	3.2	化合物6a	0.021	152.4
実施例8	14.9	化合物8a	0.083	179.5
実施例9	18.2	化合物8a	0.083	219.3
実施例10	2.3	化合物8a	0.083	27.7
実施例11	10.1	化合物8a	0.083	121.7
実施例12	3.3	化合物12a	0.065	50.8
実施例13	9.6	化合物12a	0.065	147.7
実施例14	68.5	化合物14a	0.065	1053
実施例15	5.6	化合物14a	0.065	86.2
実施例16	43.9	化合物14a	0.065	445.9
実施例17	67	化合物14a	0.065	1030.8
実施例18	2.4	化合物18a	0.06	40
実施例19	494	化合物18a	0.06	8233
実施例20	32.1	化合物20a	0.008	4012.5
実施例21	24.2	化合物20a	0.008	3025
実施例22	13.1	化合物22a	0.023	570
実施例23	>100	化合物22a	0.023	>4348

30

40

【0152】

実施例25

式(I)の化合物のプロドラッグの代謝

プロドラッグ、式(I)の化合物の、その対応する活性型への代謝変換を評価するため

50

の研究を行った。式(I)の化合物は、プロドラッグとして供給される場合、体内で活性な化合物または本発明の他の化合物に代謝され得る。ヒト肝ミクロソームが、動物またはヒトの体内のプロドラッグの代謝変換の程度を評価するのに使用されることが多い。

【 0 1 5 3 】

材料

- ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (N A D P)、イソクエン酸およびイソクエン酸デヒドロゲナーゼを含む N A D P H 補因子系を、シグマ - アルドリッチ社 (S i g m a - A l d r i c h C o . 、 米 国 ミ ズ ー リ 州 セ ン ト ル イ ス) から 購 入 し た 。 ヒ ト 肝 ミ ク ロ ソ ー ム (カ タ ロ グ 番 号 4 5 2 1 1 7 、 ロ ッ ト 番 号 3 8 2 9 0) を 、 コ ー ニ ン グ (C o r n i n g) (米 国 マ サ チ ュ ー セ ッ ツ 州 ウ ォ バ ー ン) から 得 た 。 マ ウ ス 肝 ミ ク ロ ソ ー ム (カ タ ロ グ 番 号 M 1 0 0 0 、 ロ ッ ト 番 号 1 3 1 0 0 2 8) を 、 ゼ ノ テ ッ ク (X e n o t e c h) から 得 た 。

10

【 0 1 5 4 】

化合物および他の溶液の使用溶液

化合物を D M S O 中に溶解させて、10 m M のストック溶液を作製した。10 μ L のストック溶液をアセトニトリル (9 9 0 μ L) で希釈して、100 μ M の使用溶液を得た。

【 0 1 5 5 】

インキュベーション

ミクロソームを、p H 7 . 4 の 1 0 0 m M リン酸カリウム緩衝液中で、試験化合物と共に、37 $^{\circ}$ C で 1 0 分プレインキュベートした。200 μ L の最終的なインキュベーション体積になるように N A D P H 再生系を添加することによって反応を開始させて、水浴中で、37 $^{\circ}$ C で振盪した。インキュベーション混合物は、肝ミクロソーム (1 m L 当たり 0 . 5 m g のミクロソームタンパク質)、基質 (1 . 0 μ M)、および N A D P (1 m M)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (1 ユニット / m L)、イソクエン酸 (6 m M) からなっていた。

20

【 0 1 5 6 】

分析のためのサンプルの調製

30分で、600 μ L の冷たいアセトニトリル (内部標準として、100 n g / m L のトルブタミドおよび 100 n g / m L のラベタロールを含む) を添加することによって反応を止めた。サンプルを、4000 r p m で 20分遠心分離し、得られた上清を L C - M S / M S 分析に供した。

30

【 0 1 5 7 】

検量線のためのサンプルを以下の通りに調製した。100 μ L / ウェルの肝ミクロソームおよび 98 μ L / ウェルの N A D P H 再生系溶液を 96 - ウェルプレートに分配する。最初に 600 μ L のクエンチ溶液、それに続いて 2 μ L の標準曲線および Q C 標準溶液を添加する。

【 0 1 5 8 】

生物学的な分析

A P I 4 0 0 0 L C - M C / M C 機器で、E S I - ポジティブ M R M モードで化合物を定量化した。

【 0 1 5 9 】

ヒト肝ミクロソームの存在下における、プロドラッグ (1 μ M)、実施例 1 ~ 23 の、その対応する活性型である化合物 1 a、化合物 3 a、化合物 6 a、化合物 8 a、化合物 12 a、化合物 14 a、化合物 18 a、化合物 20 a、化合物 22 a への代謝変換を評価するための研究を行った。結果を要約し、表 2 に示す。

40

【 0 1 6 0 】

50

【表 2】

表 2. ヒト肝マイクロソームにおけるプロドラッグの代謝変換

実施例 番号	対応する代謝 された生成物 (活性型)	ヒト肝マイクロソームにお ける代謝された 生成物濃度 (μM)	実施例 番号	対応する代謝 された生成物 (活性型)	ヒト肝マイクロソームにお ける代謝された 生成物濃度 (μM)
実施例 1	化合物 1a	0.21	実施例 13	化合物 12a	0.025
実施例 2	化合物 1a	0.42	実施例 14	化合物 14a	0.21
実施例 3	化合物 3a	0.073	実施例 15	化合物 14a	0.061
実施例 4	化合物 3a	0.21	実施例 16	化合物 14a	0.041
実施例 5	化合物 3a	0.11	実施例 17	化合物 14a	0.073
実施例 6	化合物 6a	0.49	実施例 18	化合物 18a	0.88
実施例 7	化合物 6a	0.017	実施例 19	化合物 18a	0.18
実施例 8	化合物 8a	0.67	実施例 20	化合物 20a	0.144
実施例 9	化合物 8a	0.019	実施例 21	化合物 20a	0.023
実施例 10	化合物 8a	0.008	実施例 22	化合物 22a	0.2
実施例 11	化合物 8a	0.13	実施例 23	化合物 22a	0.26
実施例 12	化合物 12a	0.13			

10

【0161】

実施例 26

雄 Wister-Han ラットにおける単回用量の PK 研究

雄 Wister-Han ラットにおける単回用量 PK を実行して、試験された化合物の薬物動態学的特性を評価した。2つの動物グループに、それぞれの化合物を胃管栄養 (POE) を介して投与した。投与後のグループにおいて、15分、30分、1時間、2時間、4時間、7時間および24時間に、頸静脈または代替の部位を介して血液サンプル (およそ $20\mu\text{L}$) を採取した。血液サンプルを、EDTA-K2 抗凝血剤を含有する試験管に入れ、 5000rpm で6分、4 で、遠心分離して、サンプルから血漿を分離した。遠心分離の後、得られた血漿を、LC/MS/MSでのプロドラッグおよび活性型の両方の生物学的な分析のための清潔な試験管に移した。プロドラッグが投与されたグループにおいて、血漿サンプル中のプロドラッグの濃度は検出限界より下であった。表8中の「試験された化合物」を、インビボにおける「投与化合物」の代謝産物 (活性型) を試験するための内部標準として使用した。WinNonlin (登録商標) プロフェッショナル6.2のノンコンパートメントモジュールを使用して薬物動態パラメーターを計算した。ピーク濃度 (C_{max}) を実験観察から直接記録した。血漿濃度 - 時間曲線 (AUC_{0-t}) 下の面積を、最後の検出可能な濃度まで線形台形法を使用して計算した。

20

30

【0162】

C_{max} および $AUC_{0-1\text{last}}$ は、インビボにおける試験された化合物の効能に関する2つの重要な PK パラメーターである。化合物の C_{max} および $AUC_{0-1\text{last}}$ が高いほど、より優れたインビボにおける効能がもたらされることになる。表7に、活性型および競合化合物の経口投与後の PK パラメーターの結果を示す。表8に、プロドラッグの PK パラメーターをまとめる。

40

【0163】

プロドラッグの経口投与の後、血漿中で活性型が観察されたことから、試験を行った。例示された本発明のプロドラッグ (実施例8) は、驚くべきことに、活性型である本発明で言及された化合物 (化合物8a) と比較して一層改善された $AUC_{0-1\text{last}}$ (14.5倍の増加) を示した。結果から明らかに、PK パラメーターにおいて活性型よりもプロドラッグが予想外に優れており、それにより、より優れたインビボにおける効能がもたらされたことが実証された。

【0164】

50

【表 3】

表 8. 5mg/kg の経口投与後のプロドラッグおよび活性型の PK パラメーター

投与化合物	試験された化合物	C _{max} (nM)	AUC _{0-last} (nM・時間)
実施例 8	化合物 8a	621	3983
実施例 8a	化合物 8a	検出されなかった	275

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (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 レーン 720, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド
- (72)発明者 ワーン, ジエンピーン
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード レーン 720, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド
- (72)発明者 ユイン, ホーンイー
中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード レーン 720, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド
- (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 レーン 720, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特開平11-193282(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)