

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-512204

(P2023-512204A)

(43)公表日 令和5年3月24日(2023.3.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 2	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全82頁) 最終頁に続く

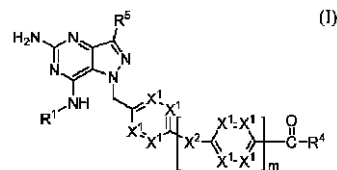
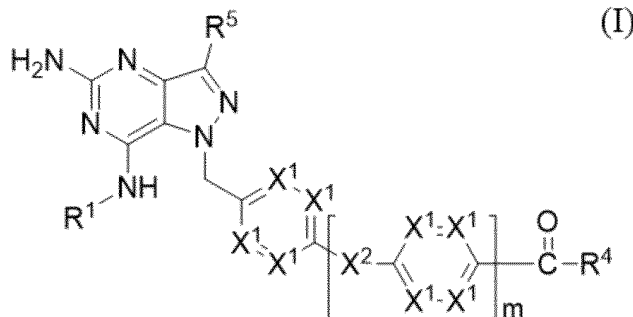
(21)出願番号	特願2022-545788(P2022-545788)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和3年1月26日(2021.1.26)		ブリistol・マイヤーズ スクイブ カン
(85)翻訳文提出日	令和4年9月26日(2022.9.26)		パニー
(86)国際出願番号	PCT/US2021/014976		BRISTOL-MYERS SQUI
(87)国際公開番号	WO2021/154662		BB COMPANY
(87)国際公開日	令和3年8月5日(2021.8.5)		アメリカ合衆国08543ニュージャー
(31)優先権主張番号	62/966,098		ジー州 プリンストン、ルート206ア
(32)優先日	令和2年1月27日(2020.1.27)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	63/057,675	(74)代理人	100126778
(32)優先日	令和2年7月28日(2020.7.28)		弁理士 品川 永敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100162695
			弁理士 釜平 双美
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100156155
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トール様受容体7 (TLR7) アゴニストとしての1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン化合物

(57)【要約】

下記の式(I)：

【化1】



で表される化合物は、トール様受容体7 (TLR7) のアゴニストとして有用である。そのような化合物は、特に抗がん免疫療法剤と併用してがん治療に、またはワクチンアジュバントとして使用され得る。

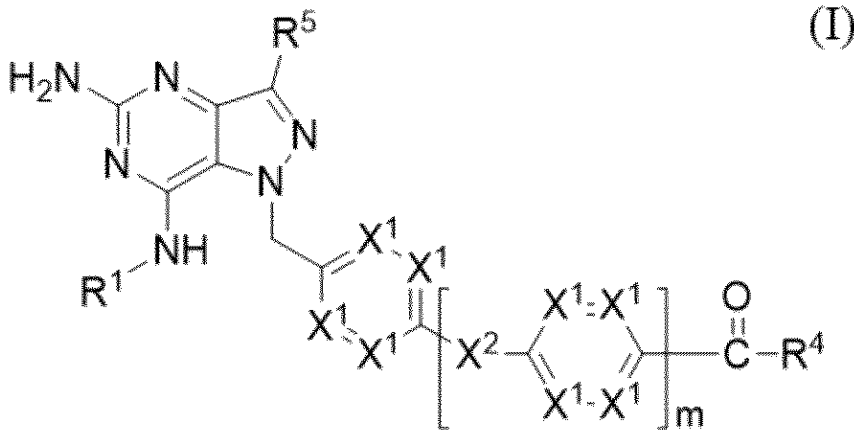
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

各 X^1 は、独立して N または CR^2 であり；

X^2 は、O、 CH_2 、NH、S、または $N(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ であり；

20

R^1 は、 $(C_1 - C_5 \text{アルキル})$ 、

$(C_2 - C_5 \text{アルケニル})$ 、

$(C_1 - C_8 \text{アルカンジイル})_{0-1}$ $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})$ 、

$(C_2 - C_8 \text{アルカンジイル}) OH$ 、

$(C_2 - C_8 \text{アルカンジイル}) O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、

$(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})_{0-1}$ $(5 - 6 \text{員ヘテロアリール})$ 、

$(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})_{0-1}$ フェニル、

$(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル}) CF_3$ 、

$(C_2 - C_8 \text{アルカンジイル}) N[C(=O)](C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、

または

30

$(C_2 - C_8 \text{アルカンジイル}) NR^xR^y$ であり；

各 R^2 は、独立して H、 $O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $S(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、

$SO_2(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_3 \text{アルキル}$ 、 $O(C_3 - C_4 \text{シクロアルキル})$ 、

$S(C_3 - C_4 \text{シクロアルキル})$ 、 $SO_2(C_3 - C_4 \text{シクロアルキル})$ 、

$C_3 - C_4 \text{シクロアルキル}$ 、Cl、F、CN、または $[C(=O)]_{0-1} NR^xR^y$ であり；

R^4 は、 NH_2 、

$NH(C_1 - C_5 \text{アルキル})$ 、

$N(C_1 - C_5 \text{アルキル})_2$ 、

$NH(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})_{0-1}$ $(C_3 - C_8 \text{シクロアルキル})$ 、

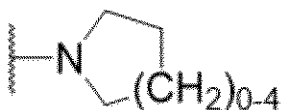
40

$N(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})_2$ 、

または

下記の構造：

【化 2】



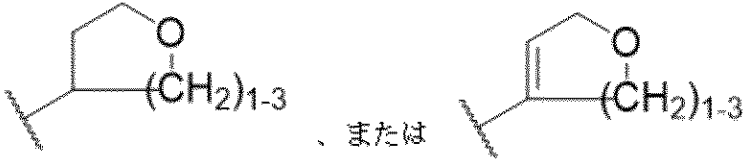
を有する部分であり；

R^5 は、H、 $C_1 - C_5 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_5 \text{アルケニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{シクロアルキル}$ 、

50

八口、 $O(C_1 - C_5 \text{アルキル})$ 、 $(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})OH$ 、
 $(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、フェニル、
 $NH(C_1 - C_5 \text{アルキル})$ 、5もしくは6員ヘテロアリアル、

【化3】



10

であり；

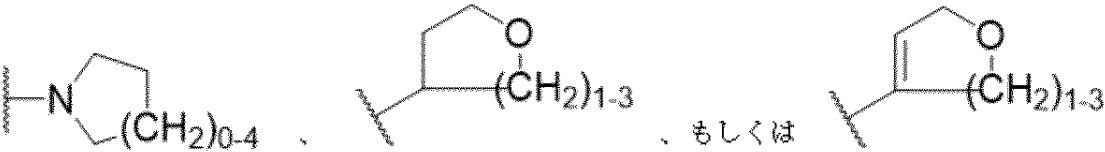
R^x および R^y は、独立してHまたは $C_1 - C_3$ アルキルであるか、あるいは R^x および R^y は、それらに結合している窒素と結合して3から7員のヘテロ環を形成し；

m は、0または1であり；

ここで R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 において、

アルキル、アルカンジイル、シクロアルキル、フェニル、5もしくは6員ヘテロアリアル、または下記の式：

【化4】



20

で示される部分は、

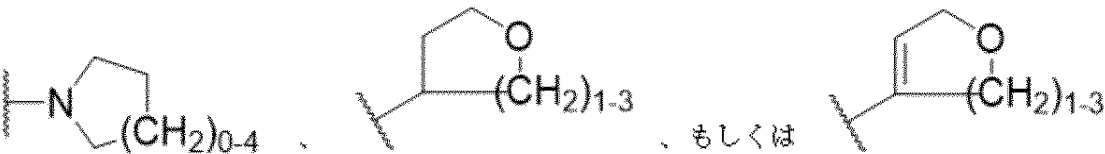
OH 、八口、 CN 、 $(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、
 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 $SO_2(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、 NR^xR^y 、
 $(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})OH$ 、 $(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})O(C_1 - C_3 \text{アルキル})$

から選択される一つ以上の置換基で適宜置換されてもよく；

アルキル、アルカンジイル、シクロアルキル、または下記の式：

30

【化5】



の環状部分は、

O 、 SO_2 、 CF_2 、 $C(=O)$ 、 NH 、
 $N[C(=O)]_{0-1}(C_1 - C_3 \text{アルキル})$ 、
 $N[C(=O)]_{0-1}(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})CF_3$ 、

40

または

$N[C(=O)]_{0-1}(C_1 - C_4 \text{アルカンジイル})_{0-1}(C_3 - C_5 \text{シクロアルキル})$

に置換される CH_2 基を有してもよい]

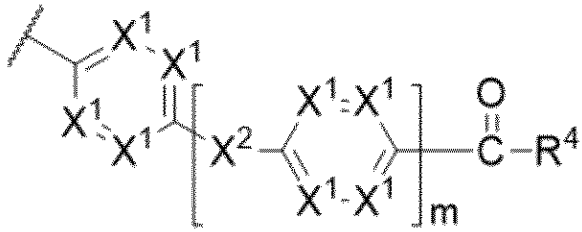
で示される構造を有する化合物。

【請求項2】

式(I)において、下記の部分：

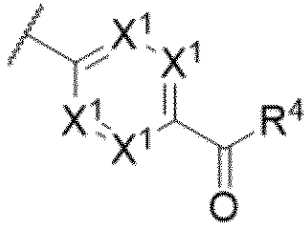
50

【化 6】



が、

【化 7】

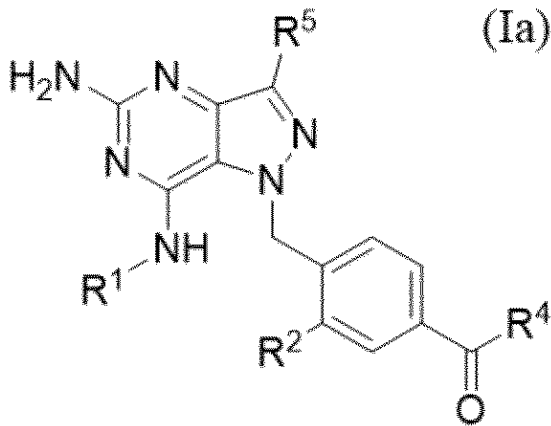


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

下記の式 (I a) :

【化 8】

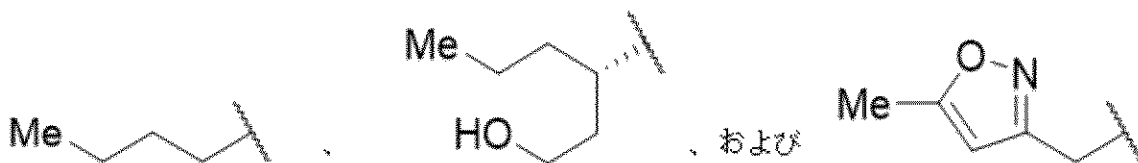


で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、

【化 9】



からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² が、

10

20

30

40

50

【化 1 0】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 が、H または Me である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が、

10

【化 1 1】



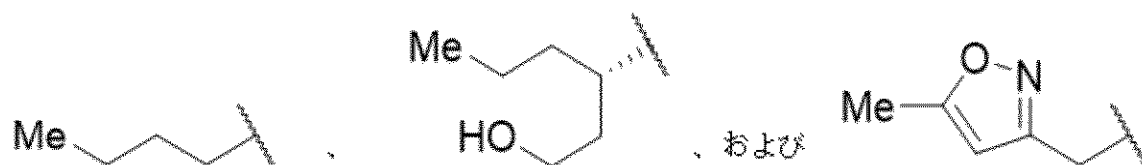
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、

【化 1 2】

20



からなる群から選択され、

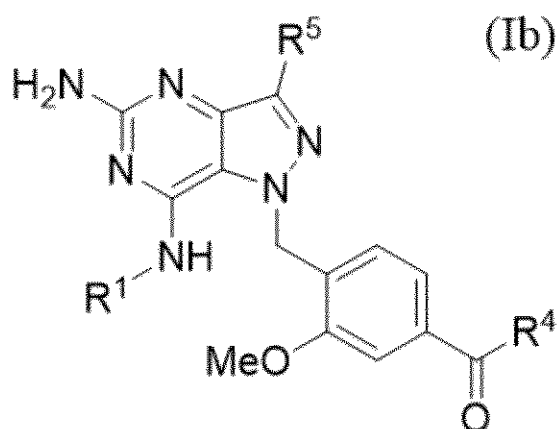
R^5 が、H または Me である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

下記の式 (I b) :

30

【化 1 3】



40

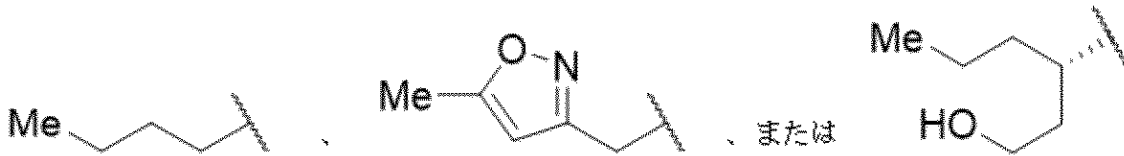
で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、

50

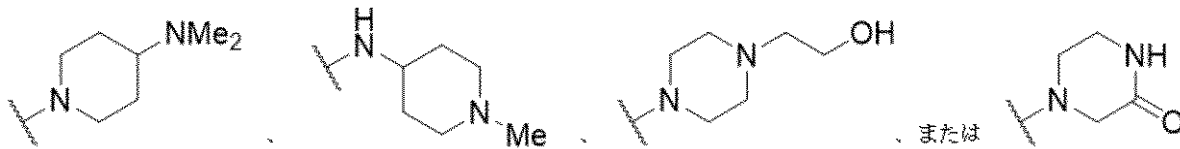
【化 1 4】



であり；

R⁴ が、

【化 1 5】



であり；

R⁵ が、H、Me、または F である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

がんを患う患者に、抗がん免疫療法剤および請求項 1 または 1 0 に記載の化合物の治療的に有効な組み合わせを投与することを特徴とする、がんの治療方法。

【請求項 1 2】

前記抗がん免疫療法剤が、アンタゴニスト抗 C T L A - 4、抗 P D - 1、または抗 P D - L 1 抗体である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記がんが、肺癌（非小細胞肺癌を含む）、膵臓癌、腎臓癌、頭頸部癌、リンパ腫（ホジキンリンパ腫を含む）、皮膚癌（黒色腫およびメルケル皮膚癌を含む）、尿路上皮癌（膀胱癌を含む）、胃癌、肝細胞癌、または結腸直腸癌である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記抗がん免疫療法剤が、イピリムマブ、ニボルマブ、またはペムブロリズマブである、請求項 1 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条（e）の下で、2 0 2 0 年 7 月 2 8 日に提出された米国仮出願シリアル番号第 6 3 / 0 5 7 , 6 7 5 号、および 2 0 2 0 年 1 月 2 7 日に提出された米国仮出願シリアル番号第 6 2 / 9 6 6 , 0 9 8 号の利益を主張し；それらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本開示は、トール様受容体 7（「T L R 7」）アゴニストおよびその複合体、ならびに調製方法、並びにそのようなアゴニストおよびその複合体の使用に関する。

【0 0 0 3】

トール様受容体（「T L R s」）は、特定の種類の病原体に保存される小分子モチーフである病原体関連分子パターン（「P A M P s」）を認識する受容体である。T L R は、細胞の表面上または細胞内のいずれかに存在し得る。同種の P A M P の結合による T L R の活性化は、宿主内の関連病原体の存在 - すなわち感染を伝え、宿主の免疫系を刺激して感染と闘わせる。ヒトには 1 0 の T L R s があり、T L R 1、T L R 2、T L R 3 などと名付けられている。

【0 0 0 4】

アゴニストによる T L R の活性化 - T L R 7 のものが最も研究されている - は、実際の病原体感染以外の様々な病態の治療において、免疫応答を全体的に刺激することにより、

10

20

30

40

50

ワクチンおよび免疫療法剤の作用に対して良い効果を及ぼし得る。それゆえ、ワクチンアジュバントとしての、またはがん免疫療法におけるエンハンサーとしてのTLR7アゴニストの使用に大きな関心がある。例えば、Vasilakos and Tomai 2013, Sato-Kaneko et al. 2017, Smits et al. 2008, およびOta et al. 2019を参照されたい。

【0005】

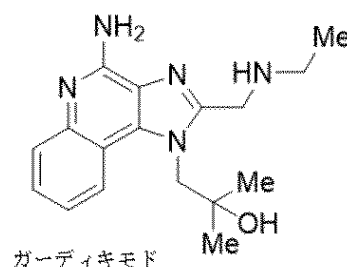
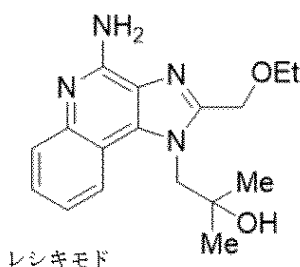
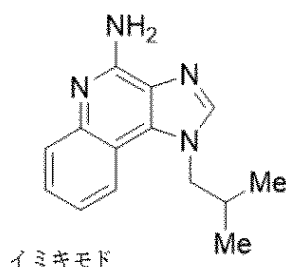
TLR7は、エンドソームの膜上に位置する細胞内受容体であり、一本鎖RNAウイルスと関連するPAMPsを認識する。その活性化は、IFN α およびIFN β などのI型インターフェロンの分泌を誘導する(Lund et al. 2004)。TLR7には2つの結合部位があり、一つは一本鎖RNAリガンド(Berghoefer et al. 2007)との、一つはグアノシンなどの小分子(Zhang et al. 2016)との結合部位である。

10

【0006】

TLR7は、グアノシン様合成アゴニスト、例えば1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン骨格を基にしているイミキモド、レシキモド、およびガーディキモド(gardiquimod)などに結合し、活性化されることがある。小分子TLR7アゴニストのレビューについてはCortez and Va 2018を参照されたい。

【化1】

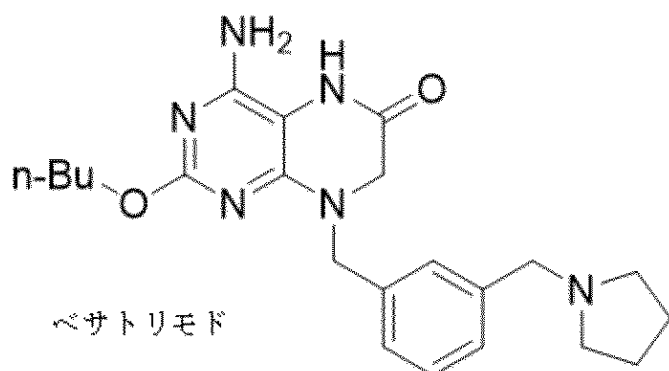


20

【0007】

ベサトリモドが挙げられるように、プテリジノン分子骨格を基にする合成TLR7アゴニストもまた既知である(Desai et al. 2015)。

【化2】



30

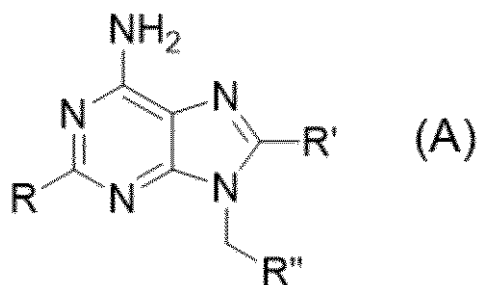
40

【0008】

プリン様骨格を基にする他の合成TLR7アゴニストは開示されており、しばしば下記の一般式(A)：

50

【化3】



10

[式中、R、R'、およびR''は、構造的な可変要素であり、R''は一般に非置換または置換された芳香またはヘテロ芳香環を含む]で示される。

【0009】

プリン様骨格を有する生物活性分子および線維症、炎症性疾患、がん、または病原性感染などの病態の治療におけるその使用の開示には：Akinbobuyi et al. 2015および2016；Barberis et al. 2012；Carson et al. 2014；Ding et al. 2016、2017a、および2017b；Graupe et al. 2015；Hashimoto et al. 2009；He et al. 2019aおよび2019b；Hollidack et al. 2012；Isobe et al. 2009aおよび2012；Poudel et al. 2019aおよび2019b；Pryde 2010；ならびにYoung et al. 2019が挙げられる。

20

【0010】

基R''は、ピリジルであり得る：Bonfanti et al. 2015aおよび2015b；Halcomb et al. 2015；Hirota et al. 2000；Isobe et al. 2002、2004、2006、2009a、2009b、2011、および2012；Kasibhatla et al. 2007；Koga-Yamakawa et al. 2013；Musmuca et al. 2009；Nakamura 2012；Ogita et al. 2007；ならびにYu et al. 2013。

【0011】

式(A)の6,5縮合環系 - ピリミジン6員環とイミダゾール5員環が縮合した - が改変された関連分子の開示がある。(a) Dellaria et al. 2007、Jones et al. 2010および2012、ならびにPilatte et al. 2017は、ピリミジン環がピリジン環に置換された化合物を開示する。(b) Chen et al. 2011、Coe et al. 2017、Poudel et al. 2020aおよび2020b、ならびにZhang et al. 2018は、イミダゾール環がピラゾール環に置換された化合物を開示する。(c) Cortez et al. 2017および2018；Li et al. 2018；ならびにMcGowan et al. 2016a、2016b、および2017は、イミダゾール環がピロール環に置換された化合物を開示する。

30

40

【0012】

Bonfanti et al. 2015bおよび2016ならびにPurandare et al. 2019は、プリン部分の2つの環が大環状分子により架橋されたTLR7モジュレーターを開示する。

【0013】

TLR7アゴニストは、パートナー分子に結合されることがあり、それは、例えば、リン脂質、ポリ(エチレングリコール) (「PEG」)、抗体、または別のTLR (一般にTLR2) であり得る。代表的な開示には：Carson et al. 2013、2015、および2016、Chan et al. 2009および2011、Cortez et al. 2017、Gadd et al. 2015、Lioux et al. 2016

50

, Maj et al. 2015、Vernejoul et al. 2014、ならびに Zurawski et al. 2012が挙げられる。主な結合部位は、式(A)のR²基である。

【0014】

Jensen et al. 2015は、TLR7アゴニストの送達のためのカチオン性脂質ビークルの使用を開示する。

【0015】

レシキモドなどのいくつかのTLR7アゴニストは、TLR7/TLR8デュアルアゴニストである。例えば、Beesu et al. 2017、Embrechts et al. 2018、Lioux et al. 2016、およびVernejoul et al. 2014を参照されたい。

【0016】

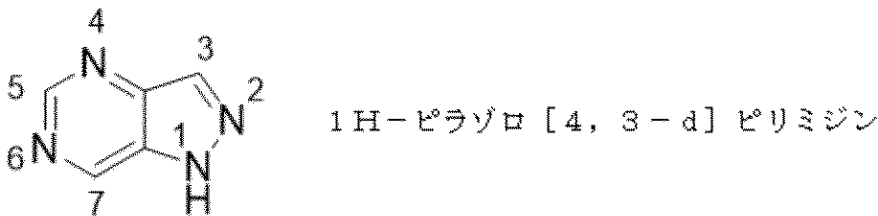
筆頭著者または発明者および発行年により本明細書に引用される文書についての完全な引用が、本明細書の末尾に記載される。

【発明の概要】

【0017】

本明細書は、1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン芳香族系を有する、TLR7アゴニストとしての活性がある化合物に関する。

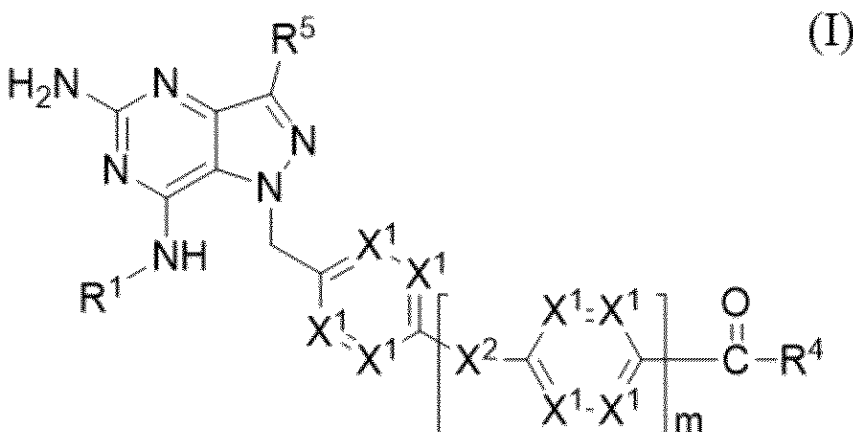
【化4】



【0018】

一つの態様において、下記の式(I)：

【化5】



[式中、

各X¹は、独立してNまたはCR²であり；

X²は、O、CH₂、NH、S、またはN(C₁-C₃アルキル)であり；

R¹は、(C₁-C₅アルキル)、

(C₂-C₅アルケニル)、

(C₁-C₈アルカンジイル)₀₋₁(C₃-C₆シクロアルキル)、

(C₂-C₈アルカンジイル)OH、

(C₂-C₈アルカンジイル)O(C₁-C₃アルキル)、

20

30

40

50

(C₁ - C₄ アルカンジイル)₀₋₁ (5 - 6 員ヘテロアリアル)、
 (C₁ - C₄ アルカンジイル)₀₋₁ フェニル、
 (C₁ - C₄ アルカンジイル) CF₃、
 (C₂ - C₈ アルカンジイル) N [C (= O)] (C₁ - C₃ アルキル)、
 または

(C₂ - C₈ アルカンジイル) NR^xR^yであり；

各R²は、独立してH、O (C₁ - C₃ アルキル)、S (C₁ - C₃ アルキル)、
 SO₂ (C₁ - C₃ アルキル)、C₁ - C₃ アルキル、O (C₃ - C₄ シクロアルキル)、
 S (C₃ - C₄ シクロアルキル)、SO₂ (C₃ - C₄ シクロアルキル)、
 C₃ - C₄ シクロアルキル、Cl、F、CN、または [C (= O)]₀₋₁ NR^xR^yで
 あり；

10

R⁴は、NH₂、

NH (C₁ - C₅ アルキル)、

N (C₁ - C₅ アルキル)₂、

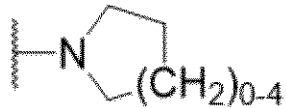
NH (C₁ - C₄ アルカンジイル)₀₋₁ (C₃ - C₈ シクロアルキル)、

N (C₃ - C₆ シクロアルキル)₂、

または

下記の構造：

【化6】

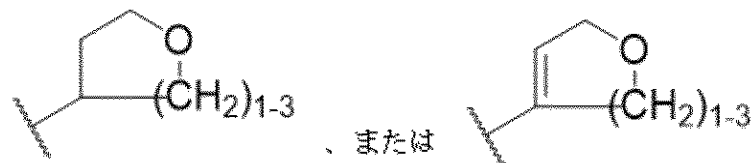


20

を有する部分であり；

R⁵は、H、C₁ - C₅ アルキル、C₂ - C₅ アルケニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、
 ハロ、O (C₁ - C₅ アルキル)、(C₁ - C₄ アルカンジイル) OH、
 (C₁ - C₄ アルカンジイル) O (C₁ - C₃ アルキル)、フェニル、
 NH (C₁ - C₅ アルキル)、5 もしくは 6 員ヘテロアリアル、

【化7】



30

であり；

R^xおよびR^yは、独立してHまたはC₁ - C₃ アルキルであるか、あるいはR^xおよ
 びR^yは、それらに結合している窒素と結合して3から7員のヘテロ環を形成し；

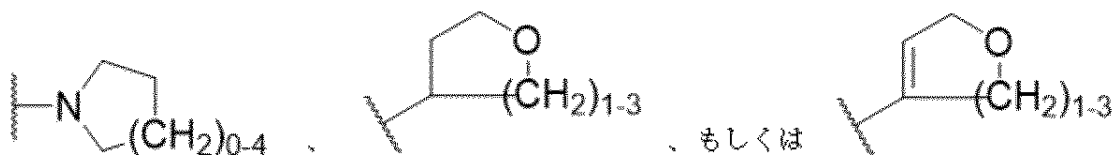
mは、0または1であり；

ここでR¹、R²、R⁴、およびR⁵において、

40

アルキル、アルカンジイル、シクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員ヘテロアリアル
 、または下記の式：

【化8】



で示される部分は、

OH、ハロ、CN、(C₁ - C₃ アルキル)、O (C₁ - C₃ アルキル)、

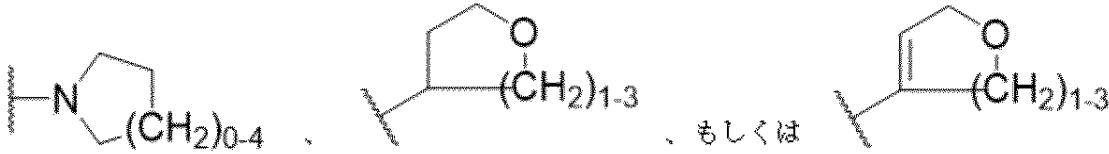
50

C(=O)(C₁-C₃アルキル)、SO₂(C₁-C₃アルキル)、NR^xR^y、
(C₁-C₄アルカンジイル)OH、(C₁-C₄アルカンジイル)O(C₁-C₃アルキル)

から選択される一つ以上の置換基で適宜置換されてもよく；

アルキル、アルカンジイル、シクロアルキル、または下記の式：

【化9】



の環状部分は、

O、SO₂、CF₂、C(=O)、NH、

N[C(=O)]₀₋₁(C₁-C₃アルキル)、

N[C(=O)]₀₋₁(C₁-C₄アルカンジイル)CF₃、

N[C(=O)]₀₋₁(C₁-C₄アルカンジイル)OH、

または

N[C(=O)]₀₋₁(C₁-C₄アルカンジイル)₀₋₁(C₃-C₅シクロアルキル)

に置換されるCH₂基を有してもよい]

で示される構造を有する化合物が提供される。

【0019】

本明細書に開示される化合物は、TLR7アゴニストとしての活性を有し、いくつかは、目的とする作用の標的組織または臓器への標的化送達のための抗体に結合されることがある。それらはPEG化され、その医薬特性が調節されることもある。

【0020】

本明細書に開示される化合物、またはその複合体あるいはそのPEG化誘導体は、免疫系の活性化による治療に適している病態を患う患者に対して、治療的有効量の、そのような化合物またはその複合体あるいはそのPEG化誘導体を、特にワクチンまたはがん免疫療法剤と併用して投与することによって、そのような患者を治療するのに使用され得る。

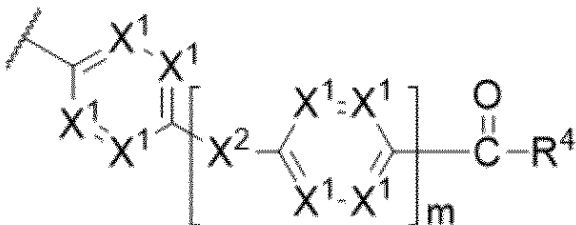
【発明を実施するための形態】

【0021】

化合物

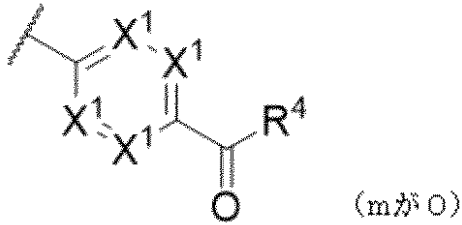
一つの態様において、式(I)中、下記の部分

【化10】



は、

【化 1 1】



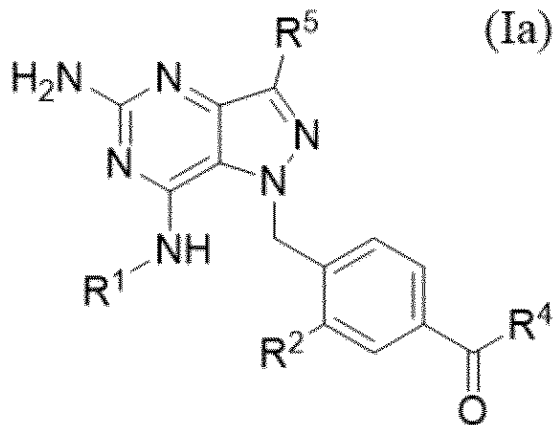
である。

【0022】

10

一つの態様において、本開示の化合物は、下記の式 (I a) で示され、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 は、式 (I) について定義される通りである：

【化 1 2】

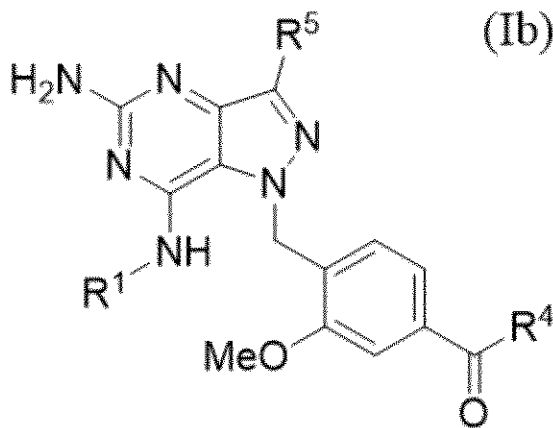


20

【0023】

もう一つの態様において、本開示の化合物は、下記の式 (I b) で示され、式中、 R^1 、 R^4 、および R^5 は、式 (I) について定義される通りである：

【化 1 3】



30

40

【0024】

式 (I b) において、 R^5 は、好ましくはHである。

【0025】

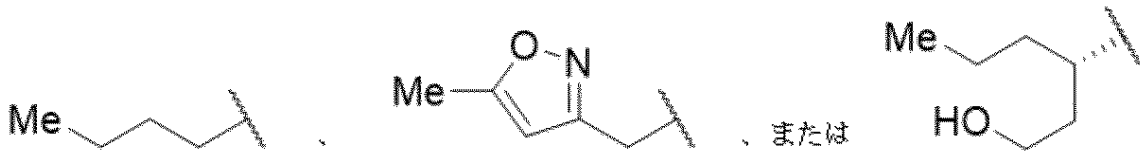
もう一つの態様において、本開示は、式 (I b)

[式中、

R^1 は、

50

【化14】



であり ;

R⁴ は、

【化15】



10

であり ;

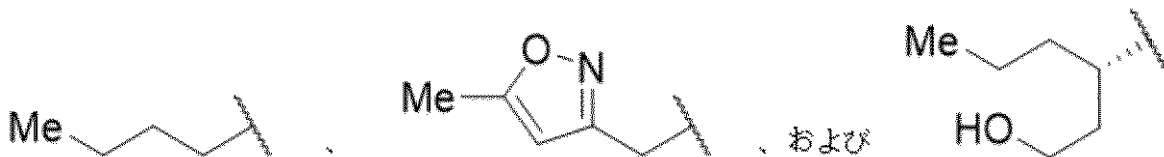
R⁵ は、H、Me、またはFである]

で示される構造を有する化合物を提供する。

【0026】

好ましくは、R¹ は、

【化16】



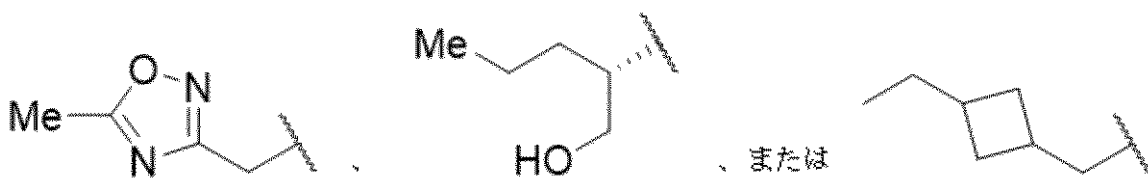
20

からなる上記の群(「好ましいR¹基」)から選択される。

【0027】

もう一つの実施形態において、R¹ は、

【化17】



30

である。

【0028】

基R²の例には、

【化18】



40

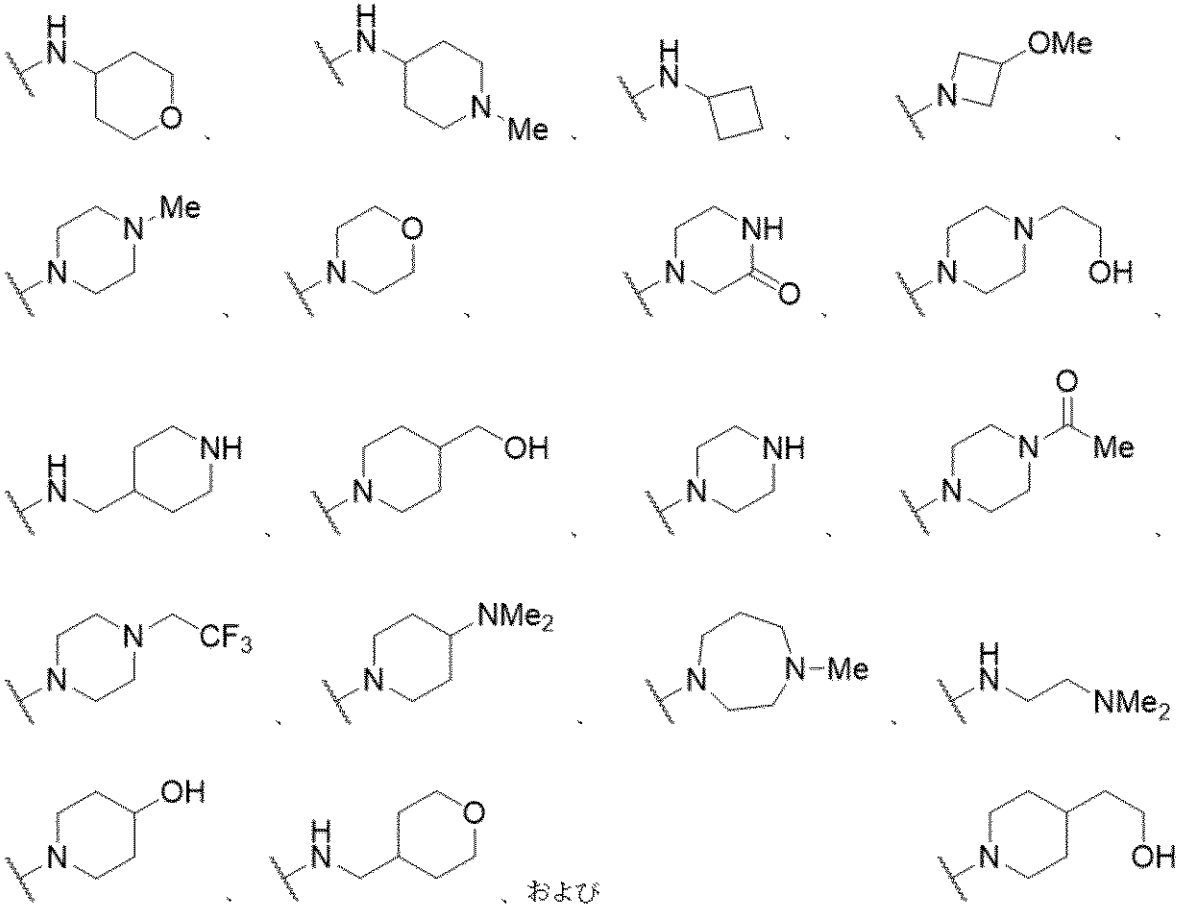
が挙げられる(1番目が好ましい)。

【0029】

基R⁴の例には :

50

【化19】

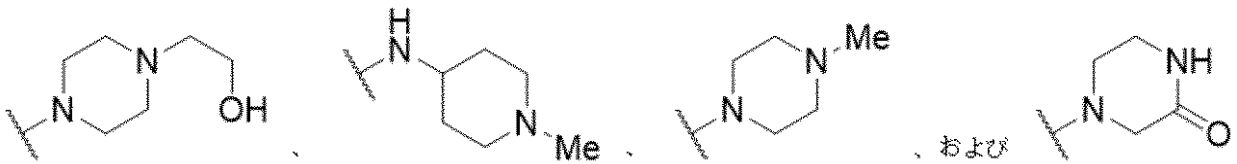


が挙げられる。

【0030】

好ましくは、 R^4 は：

【化20】



からなる上記の群（「好ましい R^4 基」）から選択される。

【0031】

適当な基 R^5 の例は、H、

10

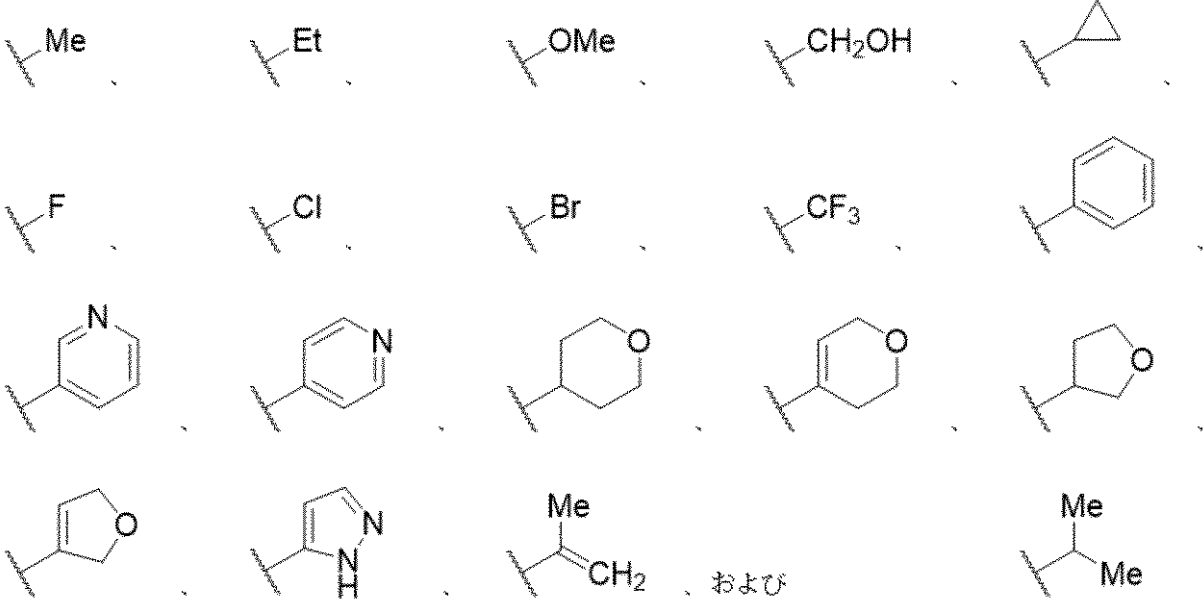
20

30

40

50

【化 2 1】



10

である。

【0032】

好ましくは、R⁵は、HまたはMeである。

【0033】

好ましくは、R⁴は、好ましいR³基から選択されるR³と組み合わせて、好ましいR⁴基から選択され；R¹は、好ましいR¹基から選択され、R⁵は、HまたはMeである。

【0034】

例示であって限定ではないが、下記の式：

【化 2 2】



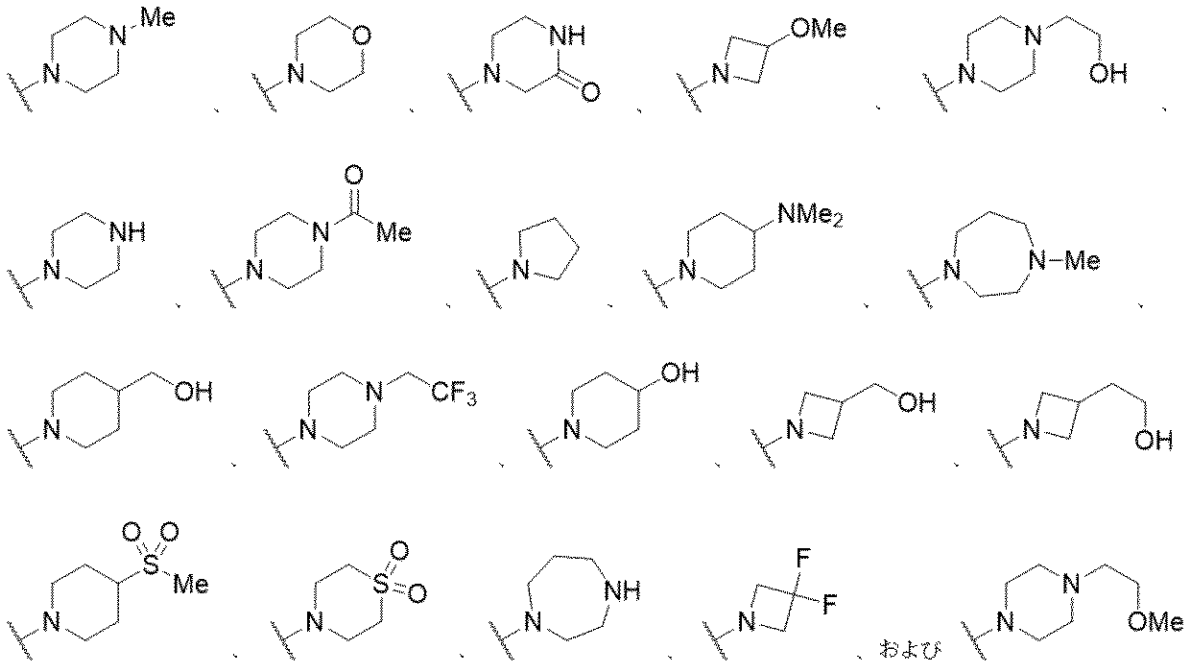
30

の部分には、

40

50

【化 2 3】



10

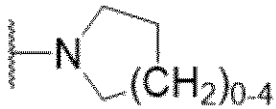
が挙げられる。

20

【0035】

前述の代表的な下記の式：

【化 2 4】



の部分のいくつかは、上記の「発明の概要」に記載されるように、任意の置換基を有する、および/またはO、SO₂などに置換される一つ以上のCH₂基を適宜有してもよい。

【0036】

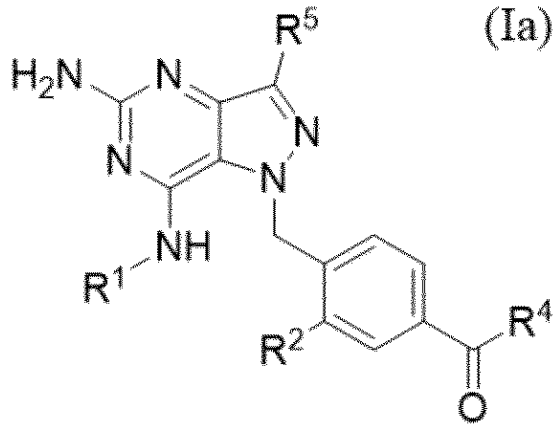
30

本明細書に開示される化合物の具体例を以下の表Aに示す。表は、以下に提供される手順を通じて割り出された、生物学的活性：ヒトTLR7アゴニズムレポーターアッセイおよび/またはヒト全血におけるCD69遺伝子の誘導に関するデータも提供する。最も右の列に解析データ（マススペクトル、LC/MS保持時間、およびNMR）を記載する。一つの実施形態において、本開示の化合物は、(a) 1,000 nM未満のヒトTLR7 (hTLR7) レポーターアッセイEC₅₀値および(b) 1,000 nM未満のヒト全血(hWB) CD69誘導EC₅₀値を有する。(アッセイが複数回行われた場合、報告される値は平均値である。)

40

50

【化 2 5】



10

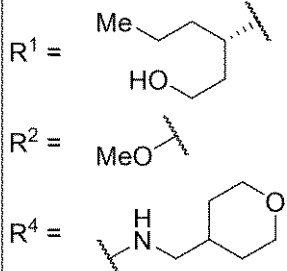
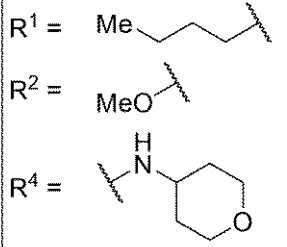
20

30

40

50

【表 1】

表 A-式 (I a) で示される化合物				
化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆))
101	 <p>4-[(5-アミノ-7-[(3S)-1-ヒドロキシヘキサン-3-イル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-メトキシ-N-[(ピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド</p>	1,296.4	1000	<p>[M+H]⁺ 511.2 RT (分)/方法 1.05/ I δ 8.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 3H), 4.33 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.17 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.2 Hz, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.23 (m, 5H), 1.01 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).</p>
102	 <p>4-[[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-メトキシ-N-(オキサン-4-イル)ベンズアミド</p>	644.4	1000	<p>[M+H]⁺ 454.0 RT (分)/方法 1.09/A δ 8.27 (br d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 5H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 1.74 (br d, <i>J</i>=12.5 Hz, 2H), 1.56 (qd, <i>J</i>=11.9, 4.3 Hz, 2H), 1.47 (quin, <i>J</i>=7.3 Hz, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 2H), 0.82 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

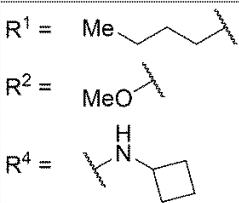
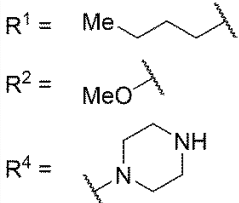
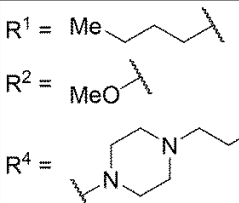
20

30

40

50

【表 2】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
103	 <p>4-([5-アミノ-7-(ブチルア ミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d] ピリミジン-1-イル]メチル)-N-シクロブチル-3-メトキシ ベンズアミド</p>	1,658.4	1000	<p>[M+H]⁺ 424.1 RT (分)/方法 1.41/A δ 8.61 (br d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.57 (quin, <i>J</i>=7.4 Hz, 2H), 1.24 (dq, <i>J</i>=15.0, 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
104	 <p>N7-ブチル-1-([2-メトキシ- 4-(ピペラジン-1-カルボニ ル)フェニル]メチル)-1H-ピ ラゾロ[4,3-d]ピリミジン- 5,7-ジアミン</p>	40.7	119.8	<p>[M+H]⁺ 439.2 RT (分)/方法 0.78/A δ 7.59 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.44 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.80 - 2.57 (m, 4H), 1.47 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.82 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3H)</p>
105	 <p>2-[4-(4-([5-アミノ-7-(ブ チルアミノ)-1H-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-1-イル] メチル)-3-メトキシベンゾ イル)ピペラジン-1-イル]エ タン-1-オール</p>	32.6	32.1	<p>[M+H]⁺ 483.2 RT (分)/方法 0.95/A δ 7.60 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 1H), 6.45 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 6H), 1.48 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.19 (sxt, <i>J</i>=7.4 Hz, 2H), 0.84 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3H)</p>

10



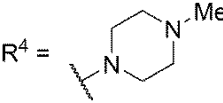
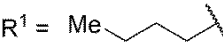
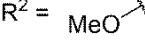
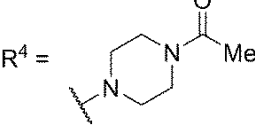
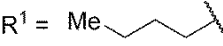

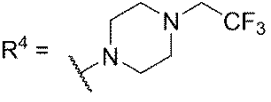
20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
106	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>N7-ブチル-1-([2-メトキシ- 4-(4-メチルピペラジン-1- カルボニル)フェニル]メチル)- 1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリ ミジン-5,7-ジアミン</p>	20.8	4.5	<p>[M+H]⁺ 453.1</p> <p>RT (分)/方法 1.01/A</p> <p>δ 7.62 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 - 6.75 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.50 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
107	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>1-[4-(4-([5-アミノ-7-(ブ チルアミノ)-1H-ピラゾロ [4,3-d]ピリミジン-1-イル] メチル)-3-メトキシベンゾ イル)ピペラジン-1-イル]エ タン-1-オン</p>	264.4	93.4	<p>[M+H]⁺ 481.2</p> <p>RT (分)/方法 0.99/A</p> <p>δ 7.59 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.47 (br d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.01 (br s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 0.83 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
108	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>N7-ブチル-1-([2-メトキシ- 4-[4-(2,2,2-トリフルオロ エチル)ピペラジン-1-カル ボニル]フェニル]メチル)- 1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリ ミジン-5,7-ジアミン</p>	602.3	1000	<p>[M+H]⁺ 521.2</p> <p>RT (分)/方法 1.39/A</p> <p>δ 7.59 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (br d, <i>J</i>=6.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.78 - 2.57 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 0.83 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3H)</p>

10

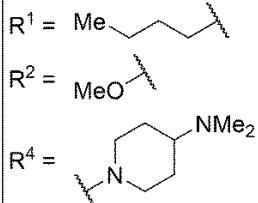
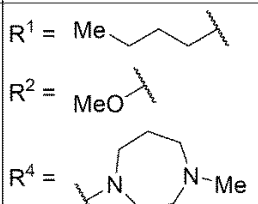
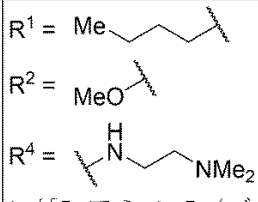
20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィー — RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
109	 <p>N7-ブチル-1-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン</p>	29.7	49.6	<p>δ [M+H]⁺ 480.9 RT (分)/方法 1.19/A δ 7.59 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.43 (d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 5.69 (br s, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18 (br s, 1H), 3.09 - 2.70 (m, 3H), 2.31 (br s, 4H), 2.26 (br d, <i>f</i>=6.1 Hz, 1H), 1.72 (br s, 3H), 1.48 (quin, <i>f</i>=7.2 Hz, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 0.84 (t, <i>f</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
110	 <p>N7-ブチル-1-([2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェニル]メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン</p>	16.3	3.9	<p>[M+H]⁺ 467.1 RT (分)/方法 1.23/A δ 7.59 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (br d, <i>f</i>=7.3 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.43 (d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 3H)</p>
111	 <p>4-{[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシベンズアミド</p>	78.0	6.8	<p>[M+H]⁺ 441.1 RT (分)/方法 1.11/A δ 8.43 - 8.36 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 6.52 (br t, <i>f</i>=5.3 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 2.45 (br t, <i>f</i>=6.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.47 (quin, <i>f</i>=7.2 Hz, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.82 (t, <i>f</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

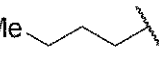

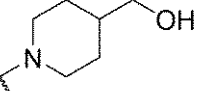
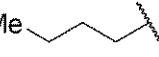

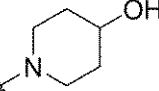
20

30

40

50

【表 5】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
112	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>[1-(4-[[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]メタノール</p>	153.6	81.9	<p>[M+H]⁺ 468.2</p> <p>RT (分)/方法 1.3/A</p> <p>δ 7.60 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.44 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 5.79 (br s, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.70 (br d, <i>J</i>=12.9 Hz, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.62 (br s, 2H), 1.47 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H), 0.82 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 3H)</p>
113	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>1-(4-[[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-オール</p>	110.7	105.5	<p>[M+H]⁺ 454.2</p> <p>RT (分)/方法 1.18/A</p> <p>δ 8.28 (br t, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.82 - 3.78 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.36 - 3.02 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 2H), 1.57 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.38 (br s, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

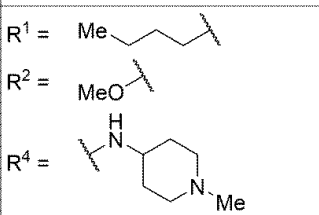
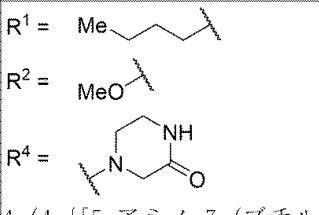
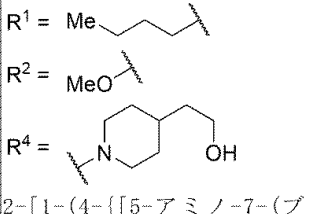
20

30

40

50

【表 6】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ =H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
114	 <p>4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	68.9	24.4	<p>[M+H]⁺ 467.2 RT (分)/方法 1.01/A δ 8.21 (br d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (br d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.81 (br d, <i>J</i>=11.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (br d, <i>J</i>=11.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.47 (quin, <i>J</i>=7.3 Hz, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.82 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
115	 <p>4-(4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-2-オン</p>	383.8	223.7	<p>[M+H]⁺ 453.2 RT (分)/方法 1.13/A δ 8.11 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (br s, 1H), 1.49 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.13 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3H)</p>
116	 <p>2-[1-(4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]エタン-1-オール</p>	41.6	42.6	<p>[M+H]⁺ 482.2 RT (分)/方法 1.29/A δ 7.67 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.71 (br d, <i>J</i>=15.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.56 (m, 3H), 1.51 (dt, <i>J</i>=14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.37 (br d, <i>J</i>=5.8 Hz, 2H), 1.21 (sxt, <i>J</i>=7.4 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H), 0.85 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

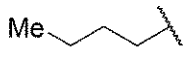
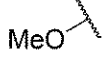
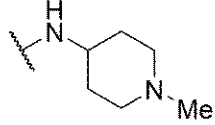

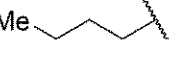
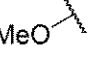
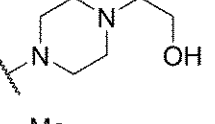

20

30

40

50

【表 7】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ =H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
117	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>R⁵ = </p> <p>4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	467.5	56.9	<p>[M+H]⁺ 481.1 RT (分)/方法 1.34/E δ 8.23 (br d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 6.47 (br d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.38 (br d, <i>f</i>=6.1 Hz, 1H), 2.82 (br d, <i>f</i>=11.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (br t, <i>f</i>=11.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.76 (br d, <i>f</i>=11.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (quin, <i>f</i>=7.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.10 (m, 2H), 0.82 (t, <i>f</i>=7.5 Hz, 3H)</p>
118	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>R⁵ = </p> <p>2-[4-(4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オール</p>	405.5	63.3	<p>[M+H]⁺ 497.3 RT (分)/方法 0.8/E δ 7.00 (s, 1H), 6.82 (d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.43 (d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.49 - 2.3 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.47 (quin, <i>f</i>=7.2 Hz, 2H), 1.18 (dq, <i>f</i>=14.8, 7.3 Hz, 2H), 0.83 (t, <i>f</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

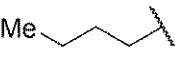

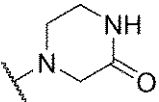

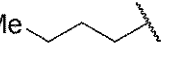
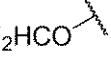
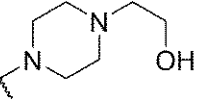
20

30

40

50

【表 8】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
119	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>R⁵ = </p> <p>4-(4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-2-オン</p>	967.8	332.4	<p>[M+H]⁺ 467.2</p> <p>RT (分)/方法 1.21/E</p> <p>δ 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1H), 6.82 (br d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (br d, <i>J</i>=10.7 Hz, 2H), 3.57 (br d, <i>J</i>=6.4 Hz, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.55 (quin, <i>J</i>=7.3 Hz, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 3H)</p>
120	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>2-[4-(4-([5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オール</p>	1,203.2	94.6	<p>[M+H]⁺ 519.0</p> <p>RT (分)/方法 1.14/D</p> <p>δ 8.53 - 8.35 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 - 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.76 (br t, <i>J</i>=4.7 Hz, 2H), 3.21 (br s, 2H), 1.60 (quin, <i>J</i>=7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3H)</p>

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
121	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>4-[[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-シクロプロポキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	502.4	99.1	<p>[M+H]⁺ 493.2</p> <p>RT (分)/方法 1.29/C</p> <p>8.23 (br d, <i>f</i>=7.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (br d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 6.56 (br d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.39 (br d, <i>f</i>=6.1 Hz, 2H), 2.83 (br d, <i>f</i>=11.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (br t, <i>f</i>=11.0 Hz, 2H), 1.77 (br d, <i>f</i>=11.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 5H), 0.59 (br s, 2H)</p>
122	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>2-[4-(4-[[5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-シクロプロポキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オール</p>	1,192.6	340.2	<p>[M+H]⁺ 509.1</p> <p>RT (分)/方法 1.36/C</p> <p>δ 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (br d, <i>f</i>=7.3 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.55 (d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 1H), 3.42 (br d, <i>f</i>=6.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 5H), 1.50 (quin, <i>f</i>=7.2 Hz, 2H), 1.20 (sxt, <i>f</i>=7.3 Hz, 2H), 0.84 (t, <i>f</i>=7.3 Hz, 3H), 0.80 (br d, <i>f</i>=6.4 Hz, 2H), 0.59 (br s, 2H)</p>

10

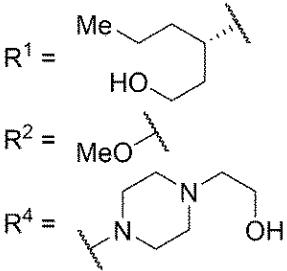
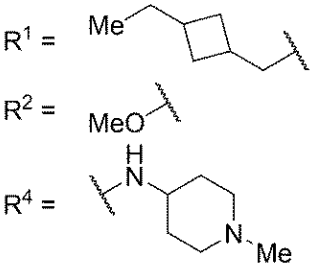
20

30

40

50

【表 1 0】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り $R^5 = H$)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
123	 <p>(3S)-3-[[5-アミノ-1-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-イル]アミノ]ヘキササン-1-オール</p>	114.8	71.9	<p>[M+H]⁺ 527.3 RT (分)/方法 1.22/H δ 7.62 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, $f=7.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $f=7.9$ Hz, 1H), 6.01 - 5.60 (m, 4H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (br t, $f=5.6$ Hz, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.43 (q, $f=6.8$ Hz, 2H), 1.10 (tt, $f=14.4, 7.0$ Hz, 2H), 0.78 (t, $f=7.3$ Hz, 3H)</p>
124	 <p>4-[(5-アミノ-7-[(3-エチルシクロブチル)メチル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]メチル]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	507.9	95.4	<p>[M+H]⁺ 507.3 RT (分)/方法 1.5/B 8.23 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.52 - 6.38 (m, 1H), 5.75 - 5.59 (m, 4H), 3.91 (br s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.80 (br d, $f=10.1$ Hz, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.19 (br s, 3H), 2.00 (br s, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 4H), 1.34 (br s, 1H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 3H)</p>

10

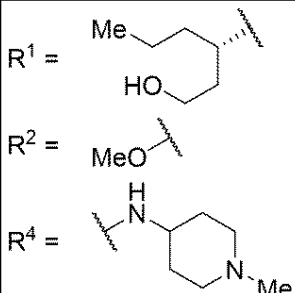
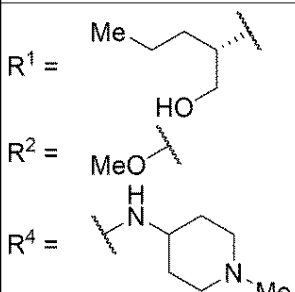
20

30

40

50

【表 1 1】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフイ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
125	 <p>4-[(5-アミノ-7-[(3S)-1- ヒドロキシヘキササン-3-イル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3- d]ピリミジン-1-イル)メチ ル]-3-メトキシ-N-(1-メチ ルピペリジン-4-イル)ベン ズアミド</p>	747.5	332.5	<p>[M+H]⁺ 511.1 RT (分)/方法 1.10/H δ 8.16 (br d, <i>f</i>=7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (br d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 6.33 (br d, <i>f</i>=7.9 Hz, 1H), 5.81 - 5.50 (m, 4H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.77 (br d, <i>f</i>=11.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (br t, <i>f</i>=11.1 Hz, 2H), 1.69 (br d, <i>f</i>=12.2 Hz, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 6H), 1.32 (br dd, <i>f</i>=9.0, 5.6 Hz, 1H), 1.24 (br dd, <i>f</i>=14.5, 5.0 Hz, 1H), 0.96 - 0.81 (m, 2H), 0.64 (br t, <i>f</i>=7.2 Hz, 3H)</p>
126	 <p>4-[(5-アミノ-7-[(2S)-1- ヒドロキシペンタン-2-イル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3- d]ピリミジン-1-イル)メチ ル]-3-メトキシ-N-(1-メチ ルピペリジン-4-イル)ベン ズアミド</p>	5,000.0	325.7	<p>[M+H]⁺ 497.1 RT (分)/方法 1.07/G δ 8.53 - 8.40 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.78 (br d, <i>f</i>=8.0 Hz, 1H), 5.96 - 5.85 (m, 1H), 5.70 (d, <i>f</i>=16.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.77 (t, <i>f</i>=7.3 Hz, 3H)</p>

10

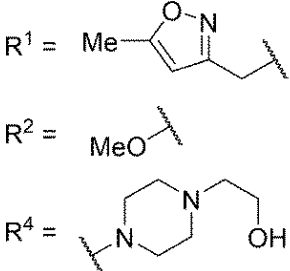
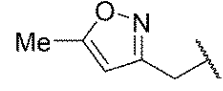

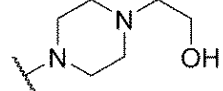
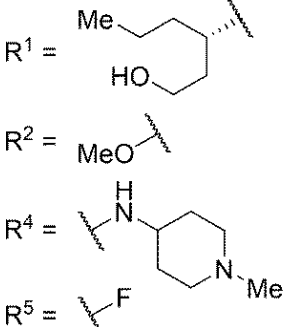
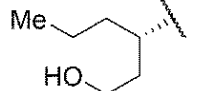

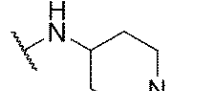

20

30

40

50

【表 1 2】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆))
127	 <p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>2-(4-(4-[(5-アミノ-7- {[(5-メチル-1,2-オキサゾ ール-3-イル)メチル]アミノ }-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリ ミジン-1-イル)メチル]-3- メトキシベンゾイル}ピペラ ジン-1-イル)エタン-1-オー ル</p>	505	173.4	LC/MS [M+H] ⁺ = 522.2 RT (分) = 0.95 (LC/MS 手順K) ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 - 8.67 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 4H), 3.11 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H)
128	 <p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>R⁵ = </p> <p>4-[(5-アミノ-3-フルオロ- 7-[(3S)-1-ヒドロキシヘキ サン-3-イル]アミノ)-1H-ピ ラゾロ[4,3-d]ピリミジン- 1-イル)メチル]-3-メトキシ -N-(1-メチルピペリジン-4- イル)ベンズアミド</p>	178.7	772	LC/MS [M+H] ⁺ 529.3 RT (分)/方法 1.21/B δ 8.23 (br d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 5.60 (br d, <i>J</i> =16.9 Hz, 1H), 5.44 (br d, <i>J</i> =16.9 Hz, 1H), 4.34 (br d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.37 (br t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 2.82 (br d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (br t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 1.75 (br d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 1.71 - 1.53 (m, 4H), 1.41 (dt, <i>J</i> =14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.04 (br d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).

10

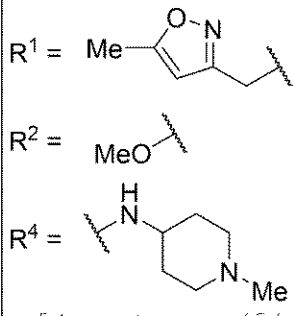
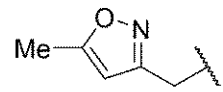
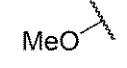
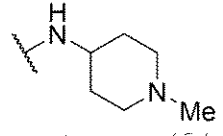
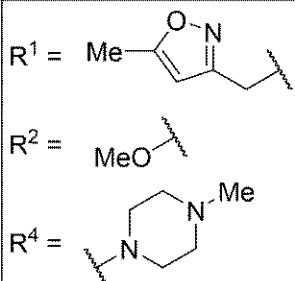
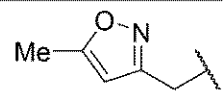
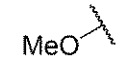
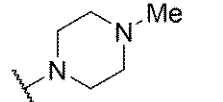
20

30

40

50

【表 1 3】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ =H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
129	 <p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>4-[(5-アミノ-7-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	1235.1	67.7	LC/MS [M+H] ⁺ 506.1 RT (分/方法) = 0.94/方法K δ 8.48 (td, J=5.7, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.77 (br d, J=4.0 Hz, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.77 (br d, J=7.8 Hz, 2H)
130	 <p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>1-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-N7-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン</p>	144.9	15.8	LC/MS [M+H] ⁺ 491.9 RT (分/方法) = 1.03/方法K δ 7.76 (s, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.78 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 3.71 (br s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 4H), 2.77 (br s, 3H), 2.35 (s, 3H)

10

20

30

40

50

【表 1 4】

化合物 番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO- d ₆))
131	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>4-{4-[(5-アミノ-7-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル]-3-メトキシベンゾイル}ピペラジン-2-オン</p>	2187.9	363.1	LC/MS [M+H] ⁺ 492.3 RT (分/方法) = 1.00/方法K δ 8.11 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 6.54 (br d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.65 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 2H), 4.26 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 - 3.11 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)
132	<p>R¹ = </p> <p>R² = </p> <p>R⁴ = </p> <p>1-([2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]メチル)-N7-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7-ジアミン</p>	95.1	10.9	LC/MS [M+H] ⁺ 593.2 RT (分/方法) = 0.90/方法K δ 7.62 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 6.64 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 5.80 (br s, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.77 (br d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 4H), 2.22 (br s, 3H)

10

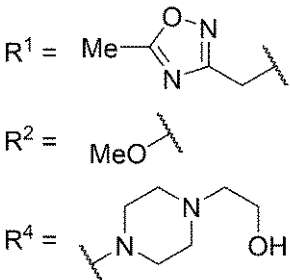
20

30

40

50

【表 15】

化合物番号	構造 (特に断りのない限り R ⁵ = H)	hTLR 7 アゴニズム EC ₅₀ (nM)	hWB CD69 EC ₅₀ (nM)	解析データ (LC/MS、液体クロマトグラフィ ー RT、 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆))
133	 <p>2-(4-(4-[(5-アミノ-7- [(5-メチル-1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル)メチル] アミノ]-1H-ピラゾロ[4,3- d]ピリミジン-1-イル)メチ ル]-3-メトキシベンゾイル }ピペラジン-1-イル)エタン -1-オール</p>	1869.7	552	LC/MS [M+H] ⁺ 523.3 RT (分/方法) = 0.97/方法 C δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.77 (br s, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.77 (br d, J=5.2 Hz, 2H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.50 (br t, J=6.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.29 (m, J=8.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 2.38 (br dd, J=8.9, 6.9 Hz, 2H)

10

20

【0037】

医薬組成物および投与

もう一つの態様において、薬学的に許容される担体または添加剤とともに製剤化される、本明細書に開示されるような化合物、またはその複合体を含む医薬組成物が提供される。医薬組成物は、一つ以上の追加の薬学的活性成分、例えば生物学的製剤または小分子薬剤などを適宜含んでもよい。医薬組成物は、別の治療剤、特に抗がん剤との併用療法で投与され得る。

30

【0038】

医薬組成物は、一つ以上の添加剤を含むことがある。使用されることがある添加剤には、担体、界面活性剤、増粘または乳化剤、固体結合剤、分散または懸濁助剤、可溶化剤、着色剤、風味剤、コーティング、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、防腐剤、等張化剤、およびそれらの組み合わせが挙げられる。適当な添加剤の選択および使用は、Gennaro編, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版 (Lippincott Williams & Wilkins 2003) に記載されている。

【0039】

好ましくは、医薬組成物は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄または上皮投与（例えば、注射または注入による）に適する。投与経路に応じて、活性化合物は、物質でコーティングされ、化合物を不活化することがある酸および他の自然条件の作用から保護されることがある。「非経口投与」という語句は、通常、注射による、経腸および局所投与以外の投与方法を意味し、例として、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射ならびに注入が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、医薬組成物は、局所、上皮または粘膜投与経路などの非非経口経路 (non-parenteral route) で、例えば、鼻腔内、経口的、経膈的、経直腸的、舌下または局所的に投与され得る。

40

【0040】

医薬組成物は、滅菌水溶液または滅菌水分散液の形であり得る。それらは、マイクロエ

50

マルジョン、リボソーム、または高い薬物濃度を達成するのに適当な他の秩序構造中で製剤化されることもある。組成物は、投与前に水で再調製する凍結乾燥物の形で提供され得る。

【0041】

担体物質と結合して単一剤形を生成し得る活性成分の量は、治療を受ける患者および特定の投与方法によって異なり、一般的には治療効果をもたらす組成物の量であろう。一般的に、100パーセントのうち、この量は、活性成分の約0.01パーセントから約99パーセント、好ましくは約0.1パーセントから約70パーセント、最も好ましくは、薬学的に許容される担体との併用で活性成分の約1パーセントから約30パーセントに及ぶであろう。

10

【0042】

投与計画は、治療反応を提供するように調整される。例えば、単回のボラス投与を行ってもよく、用量をいくつかに分けて時間をかけて投与してもよく、状況の緊急性に応じて比例的に用量を増減させてもよい。投与の簡便性および用量の均一性にとって、用量単位形態で非経口組成物を製剤化することは特に有利である。「用量単位形態」は、治療を受ける患者に対する単一の用量として適当な、物理的に別々の単位を指し；各単位には、望ましい治療反応をもたらすように計算された、予め決められた量の活性化化合物が、必要な医薬担体とともに含まれる。

【0043】

用量は、宿主の体重に対して、約0.0001から100mg/kg、より一般的には0.01から5mg/kgに及ぶ。例えば、用量は、0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重または10mg/kg体重であってもよく、1-10mg/kg、あるいは0.1から5mg/kgの範囲内であってもよい。代表的な治療レジメンは、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、1か月に1回、3か月に1回、または3から6か月に1回の投与である。好ましい投与計画には、以下の投薬スケジュール：(i) 4週間ごとに6用量を投与し、次に3か月ごとに投与；(ii) 3週間ごとに投与；(iii) 3mg/kg体重で1回投与し、続いて1mg/kg体重で3週間ごとに投与のうちの一つを用いて、1mg/kg体重または3mg/kg体重で静脈内投与する方法が挙げられる。いくつかの方法において、用量は、約1-1000μg/mLの、いくつかの方法においては約25-300μg/mLの血漿中抗体濃度を達成するように調整される。

20

30

【0044】

本発明の化合物の「治療有効量」は、好ましくは、疾患の症状の重症度の減少、疾患の無症状期間の回数および持続期間の上昇、または疾患の苦痛に起因する機能障害もしくは身体障害の予防をもたらす。例えば、がんを有する患者の治療については、「治療有効量」は、治療を受けていない患者と比較して、好ましくは少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらに好ましくは少なくとも約60%、さらに好ましくは少なくとも約80%、腫瘍増殖を阻害する。治療有効量の治療化合物は、腫瘍の大きさを減少させるか、そうでなければ、患者における症状を寛解させることがあり、患者は、一般にはヒトであるが、別の哺乳動物であってもよい。2つ以上の治療剤が併用療法で投与される場合、「治療有効量」は、個々の薬剤としてではなく、全体としての組み合わせの有効性をいう。

40

【0045】

医薬組成物は、インプラント、経皮パッチ、およびマイクロカプセル化送達システムなどの放出制御または徐放性製剤であり得る。生分解性の生体適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などが使用され得る。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編, Marcel Dekker社, ニューヨーク, 1978を参照されたい。

【0046】

50

治療組成物は、(1)無針皮下注射器具；(2)マイクロ注入ポンプ；(3)経皮デバイス；(4)注入デバイス；および(5)浸透圧装置などの医療機器を用いて投与され得る。

【0047】

ある実施形態において、医薬組成物は、インピボにおいて適切な分布を確保するように製剤化されることがある。例えば、本発明の治療化合物が血液脳関門を通過することを確実にするために、それらはリポソーム中で製剤化されることがあり、リポソームは、標的化部分をさらに含み、特定の細胞または臓器への選択的輸送を増強することがある。

【0048】

産業上の利用可能性および用途

本明細書に開示されるTLR7アゴニスト化合物は、TLR7の活性化により寛解し得る疾患または病態の治療のために使用され得る。

【0049】

一つの実施形態において、TLR7アゴニストは、抗がん免疫療法剤 - 別名を免疫抗がん剤という - と組み合わせて使用される。抗がん免疫療法剤は、がん細胞を攻撃し、破壊する体の免疫系を刺激することにより、特にT細胞の活性化を介して効果を発揮する。免疫系には、それによる正当な標的細胞への攻撃、およびそれによる健康で正常な細胞への攻撃の抑止のバランスの維持を助ける、多数のチェックポイント(調節)分子がある。いくつかは刺激因子(上方調節因子)であり、それらの関与はT細胞活性化を促進し、免疫応答を増強するということを意味する。他は阻害因子(下方制御因子またはブレーキ)であり、それらの関与はT細胞活性化を阻害し、免疫応答を弱めるということの意味する。アゴニスト免疫療法剤の、刺激性チェックポイント分子への結合は、後者の活性化およびがん細胞に対する免疫応答の増強をもたらし得る。交換的に、アンタゴニスト免疫療法剤の、抑制性チェックポイント分子への結合は、後者による免疫系の下方制御を防ぎ、がん細胞に対する活発な応答の維持を助け得る。刺激性チェックポイント分子の例は、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、CD40、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28Hである。抑制性チェックポイント分子の例は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、CD96およびTIM-4である。

【0050】

どちらの抗がん免疫療法剤の作用機序においても、その有効性は、TLR7の活性化などの全身的な免疫系の上方制御により上昇し得る。それゆえ、一つの実施形態において、本明細書は、がんを患う患者に、抗がん免疫療法剤および本明細書に開示されるようなTLR7アゴニストの治療的に有効な組み合わせを投与することを特徴とする、がんの治療方法を提供する。投与のタイミングは、同時でも、連続的でも、交互であってもよい。投与方法は、全身的であっても、局所的であってもよい。TLR7アゴニストは、対象を絞った方法で、複合体を用いて送達されることがある。

【0051】

上記のような併用療法により治療され得るがんには、急性骨髄白血病、副腎皮質癌、カポジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、奇形ノラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、胆管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、下咽頭癌、膵臓癌、腎臓癌、喉頭癌、慢性骨髄性白血病、口唇および口腔癌(lip and oral cavity cancer)、肺癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌(mouth cancer)、口腔癌(oral cancer)、骨肉腫、卵巣癌、陰茎癌、咽頭癌、前立腺癌、直腸癌、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、精巣癌、咽喉癌、

10

20

30

40

50

甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、膣癌、および外陰癌が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

本明細書に開示されるような併用療法に使用され得る抗がん免疫療法剤には、AMG 557、AMP-224、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS 936559、セミプリマブ、CP-870893、ダセツズマブ、デュルバルマブ、エノブリツズマブ、ガリキシマブ、IMP321、イピリムマブ、ルカツムマブ、MEDI-570、MEDI-6383、MEDI-6469、ムロモナブ-CD3、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、スパルタリズマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、バルリルマブ、ボンレロリズマブが挙げられる。それらの代替名（商標名、旧名、研究コード、または同義語）およびそれぞれの標的チェックポイント分子を以下の表Bに示す。

10

【表16】

表B		
免疫療法剤	代替名	標的
AMG 557		B7RP-1 (ICOSL)
AMP-224		PD-1
アテゾリズマブ	MPDL3280A, R05541267, TECENTRIQ®	PD-L1
アベルマブ	BAVENCIO®	PD-L1
BMS 936559		PD-L1
セミプリマブ	LIBTAYO®	PD-1
CP-870893		CD40
ダセツズマブ		CD40
デュルバルマブ	IMFINZI®	PD-L1
エノブリツズマブ	MGA271	B7-H3
ガリキシマブ		B7-1 (CD80)
IMP321		LAG-3
イピリムマブ	YERVOY®	CTLA-4
ルカツムマブ		CD40
MEDI-570		ICOS (CD278)
MEDI-6383		OX40
MEDI-6469		OX40
ムロモナブ-CD3		CD3
ニボルマブ	OPDIVO®	PD-1
ペムプロリズマブ	KEYTRUDA®	PD-1
ピディリズマブ	MDV9300	PD-1
スパルタリズマブ	PDR001	PD-1
トレメリムマブ	Ticilimumab, CP-675, CP-675, 206	CTLA-4
ウレルマブ	BMS-663513	CD137
ウトミルマブ	PF-05082566	CD137
バルリルマブ	CDX 1127	CD27
ボンレロリズマブ	RG7888, MOXR0916, ponalizumab	OX40

20

30

40

【 0 0 5 3 】

T L R 7 アゴニストとの併用療法の一つの実施形態において、抗がん免疫療法剤は、アントゴニスト抗CTLA-4、抗PD-1、または抗PD-L1抗体である。がんは、肺癌（非小細胞肺癌を含む）、膵臓癌、腎臓癌、頭頸部癌、リンパ腫（ホジキンリンパ腫を

50

含む)、皮膚癌(黒色腫およびメルケル皮膚癌を含む)、尿路上皮癌(膀胱癌を含む)、胃癌、肝細胞癌、または結腸直腸癌であり得る。

【0054】

TLR7アゴニストとの併用療法のもう一つの実施形態において、抗がん免疫療法剤は、アンタゴニスト抗CTLA-4抗体、好ましくはイピリムマブである。

【0055】

TLR7アゴニストとの併用療法のもう一つの実施形態において、抗がん免疫療法剤は、アンタゴニスト抗PD-1抗体、好ましくはニボルマブまたはペムブロリズマブである。

【0056】

本明細書に開示されるTLR7アゴニストは、ワクチンアジュバントとしても有用である。

【0057】

本発明の実施は、限定ではなく実例として提供される以下の実施例を参照することによりさらに理解され得る。

【実施例】

【0058】

解析手順

NMR

プロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルを得るために以下の条件を用いた: 溶媒および内部標準としてDMSO-d₆またはCDCl₃のいずれかを用いて、400MHzまたは500MHzのBruker装置のいずれかでNMRスペクトルを得た。ADC LabsのACD Spectrusバージョン2015-01またはMestReNovaソフトウェアのいずれかを用いることにより、生のNMRデータを解析した。

【0059】

化学シフトは、内部のテトラメチルシラン(TMS)から、または重水素化NMR溶媒により推測されるTMSの位置を基準に、低磁場側が百万分率(ppm)で報告される。明らかな多重度は: 一重線-s、二重線-d、三重線-t、四重線-q、または多重線-mとして報告する。広幅化を示すピークをbrとしてさらに表す。積分値は近似値である。積分強度、ピーク形状、化学シフトおよび結合定数は、溶媒、濃度、温度、pH、および他の因子に依存し得るということに注意すべきである。さらに、NMRスペクトルにおいて水または溶媒ピークと重複するか、または交換が起こるピークは、信頼できる積分強度を提供しないことがある。場合によっては、NMRスペクトルは、水ピーク抑制を用いて得られることがあるが、重複するピークが目に見えなくなるか、またはその形状および/もしくは積分値が変化することがある。

【0060】

液体クロマトグラフィー

以下の液体クロマトグラフィー法を用いた:

【0061】

LC/MS方法A. カラム: XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 酢酸アンモニウム含有水; グラジエント: 6% Bで0分保持、20分かけて6-46% B、次いで100% Bで0分保持; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25 °C; フラクシオン収集はMSシグナルによりトリガーされた。

【0062】

LC/MS方法B. カラム: XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 酢酸アンモニウム含有水; グラジエント: 11% Bで0分保持、25分かけて11-51% B、次いで100% Bで0分保持; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25 °C; フラクシオン収集はMSシグナルによりトリガーされた。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

LC / MS 方法 C . カラム : XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; グラジエント : 2 % B で 0 分保持、20 分かけて 2 - 42 % B、次いで 100 % B で 0 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 フラクション収集は MS シグナルによりトリガーされた。

【 0 0 6 4 】

LC / MS 方法 D . カラム : XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 0 . 05 % TFA 含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 0 . 05 % TFA 含有水 ; グラジエント : 5 % B で 0 分保持、20 分かけて 5 - 45 % B、次いで 100 % B で 0 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 フラクション収集は MS および UV シグナルによりトリガーされた。

10

【 0 0 6 5 】

LC / MS 方法 E . カラム : XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; グラジエント : 3 % B で 0 分保持、20 分かけて 3 - 43 % B、次いで 100 % B で 0 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 フラクション収集は MS および UV シグナルによりトリガーされた。

【 0 0 6 6 】

LC / MS 方法 F . カラム : Acquity BEH C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 0 . 05 % TFA 含有水 ; 移動相 B : 0 . 05 % TFA 含有アセトニトリル ; グラジエント : 1 分かけて 2 % B から 98 % B、次いで 98 % B で 0 . 5 分保持 ; 流速 : 0 . 8 mL / 分 ; 検出 : MS および UV

20

【 0 0 6 7 】

LC / MS 方法 G . カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 ; グラジエント : 3 分かけて 0 % B から 100 % B、次いで 100 % B で 0 . 50 分保持 ; 流速 : 1 mL / 分

【 0 0 6 8 】

LC / MS 方法 H . カラム : XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; グラジエント : 5 % B で 0 分保持、20 分かけて 5 - 45 % B、次いで 100 % B で 0 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 フラクション収集は MS シグナルによりトリガーされた。

30

【 0 0 6 9 】

LC / MS 方法 I . カラム : XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 酢酸アンモニウム含有水 ; グラジエント : 0 % B で 0 分保持、20 分かけて 0 - 40 % B、次いで 100 % B で 4 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 フラクション収集は MS シグナルによりトリガーされた。

40

【 0 0 7 0 】

LC / MS 方法 J . カラム : BEH C18 2.1 x 50mm ; 移動相 A : 0 . 05 % TFA 含有水 ; 移動相 B : 0 . 05 % TFA 含有アセトニトリル ; 温度 : 50 ; グラジエント : 1 . 0 分かけて 2 - 98 % B、次いで 98 % B で 0 . 50 分保持 ; 流速 : 0 . 8 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)

【 0 0 7 1 】

LC / MS 方法 K . カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 ; グラジ

50

エント：3分かけて0% Bから100% B、次いで100% Bで0.50分保持；流速：1 mL /分；検出：MSおよびUV (220 nm)

【0072】

LC / MS方法L . カラム：BEH C18 2.1 x 50mm；移動相A：95:5 H₂O：0.01 M NH₄OAc 含有ACN；移動相B：5:95 H₂O：0.01 M NH₄OAc 含有ACN；温度：50；グラジエント：1分かけて5 - 95% B；流速：0.8 mL /分

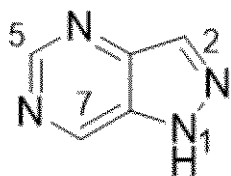
【0073】

合成 - 一般的な手順

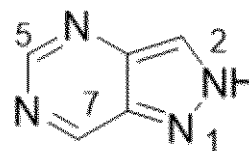
一般的に、本明細書に開示される手順は、ピラゾロピリミジン環系の1Hまたは2H位置でアルキル化された位置異性体の混合物をもたらす（それぞれN1およびN2位置異性体とも呼ばれ、アルキル化された窒素に言及している）。簡略化のために、N2位置異性体は示されないが、初期に生成される混合物中に存在し、例えばプレパラティブHPLCにより、後で分離されるということが理解されるべきである。

10

【化26】



1H-ピラゾロ [4,3-d] ピリミジン



2H-ピラゾロ [4,3-d] ピリミジン

20

【0074】

位置異性体の混合物を合成の初期段階に分離し、1H位置異性体を用いて残りの合成段階を実行してもよく、あるいは、必要に応じて、位置異性体の混合物を用いて合成を進め、後期に分離を実行してもよい。

【0075】

本開示の化合物は、有機合成化学の当業者に周知の多数の方法により調製され得る。これらの方法は、以下に記載される方法、またはそのバリエーションを含む。好ましい方法には、下記のスキームに記載される方法が挙げられるが、これらに限らない。スキームは、一般的であるように意図されているが、場合によっては、特徴が便宜上、具体的に示されることがある（例えば、メチルエステルまたは特定の位置異性体）。

30

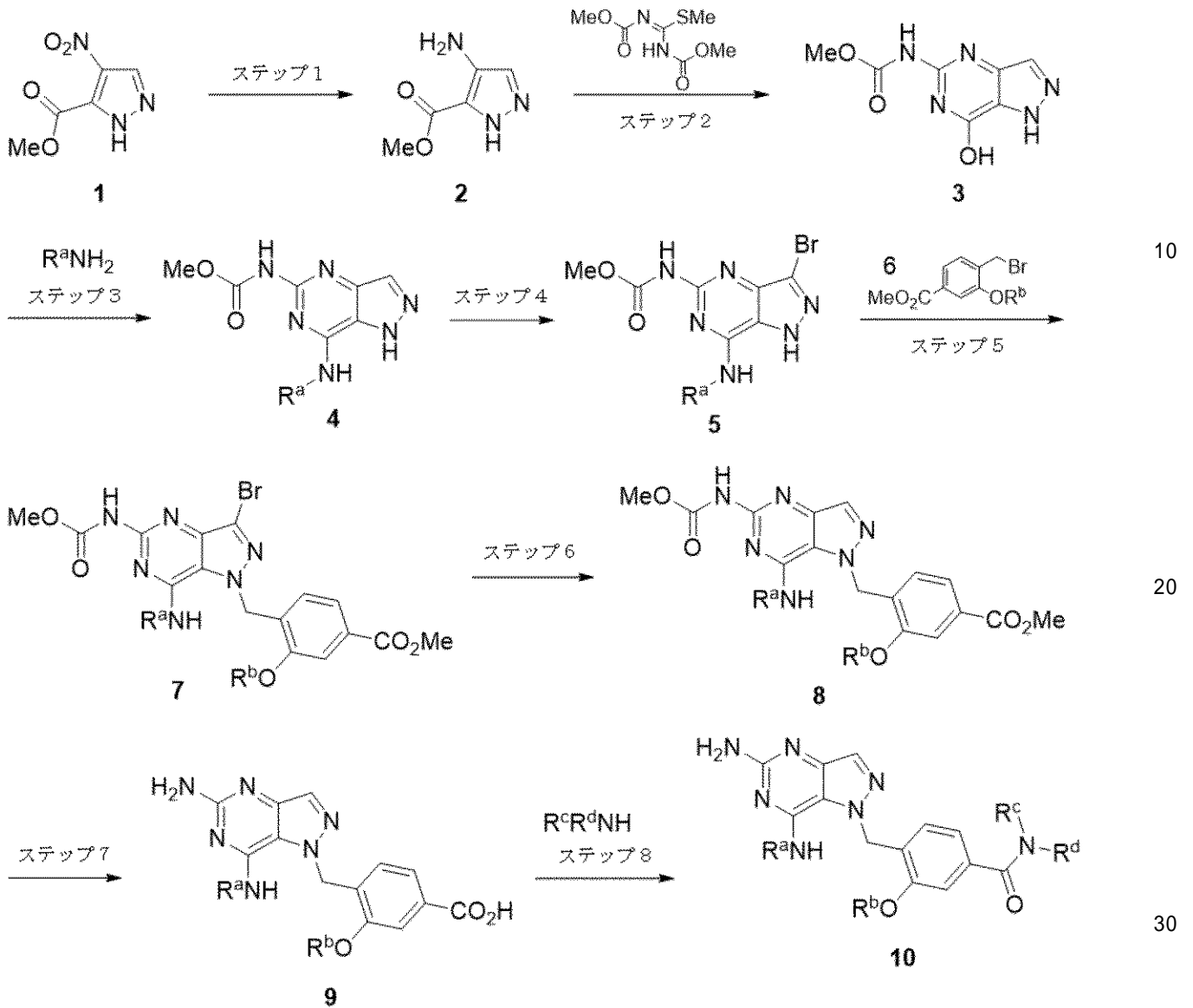
スキーム1

40

50

【化 2 7】

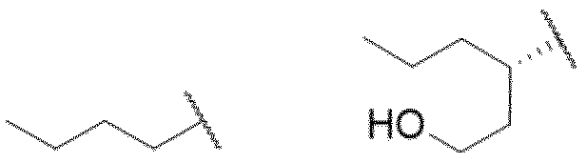
スキーム 1



【 0 0 7 6】

R^a は、スキーム 1 およびそれが登場する他の事例において、例えば、

【化 2 8】



、または他の適当な部分であり得る。 R^b は、スキーム 1 およびそれが登場する他の事例において、例えば、 $C_1 - C_3$ アルキルである。 $R^c N H R^d$ は、スキーム 1 およびそれが登場する他の事例において、第一級または第二級アミンである。 R^a 、 R^b 、 R^c 、および/または R^d は、合成過程の間の適切な時点で取り除かれる保護基により覆われた官能基を有してもよい。

【 0 0 7 7】

化合物 10 は、上記のスキーム 1 に図示される合成順序により調製され得る。ニトロピラゾール 1 の還元により化合物 2 が得られ、次いで 1, 3 - ビス(メトキシカルボニル)

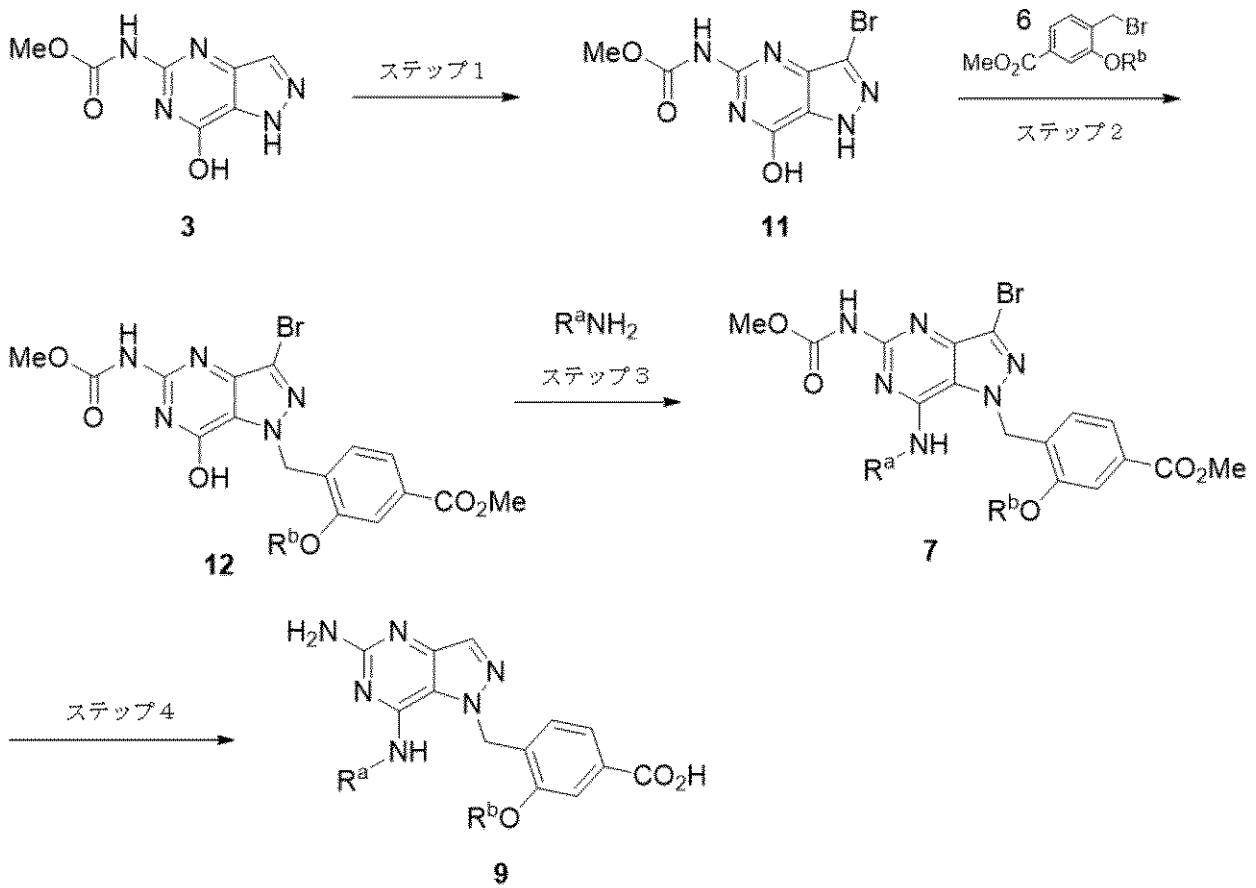
- 2 - メチル - 2 - チオシュードウレアとの環化によりヒドロキシピラゾロピリミジン 3 が得られる。BOP/DBUカップリング条件を用いてアミン R^aNH_2 が導入され、次いで、NBSを用いる臭素化（ステップ 4）によりプロモピラゾロピリミジン 5 が得られる。ベンジルハライド 6 を用いるアルキル化により N 1 および N 2 生成物の混合物が得られ、分離することで N 1 中間体 7 が得られる。接触水素化（ステップ 6）の後、ワンポットでメチルカルバメート脱保護および鹼化を行うことで、中間体酸 9 が得られる。HATU（またはEDC）条件を用いて、酸 9 をアミンとカップリングすることで標的化合物 10 が得られる。（ステップ 5 における臭素化中間体 5 のアルキル化の方が、非臭素化中間体 4 のアルキル化と比較して、より好ましい比率で N 1 / N 2 生成物が得られる）。

スキーム 2

10

【化 2 9】

スキーム 2



20

30

【0078】

あるいは、中間体 9 は、上記のスキーム 2 に記載される経路を用いて得られることがある。NBSを用いて中間体 3 を臭素化し、次いでアルキル化することで中間体エステル 12 が得られる。次に BOP カップリング条件を用いてアミノ化することで中間体 7 が得られる。接触水素化の後、鹼化およびメチルカルバメート脱保護を行うことで中間体 9 が得られる。

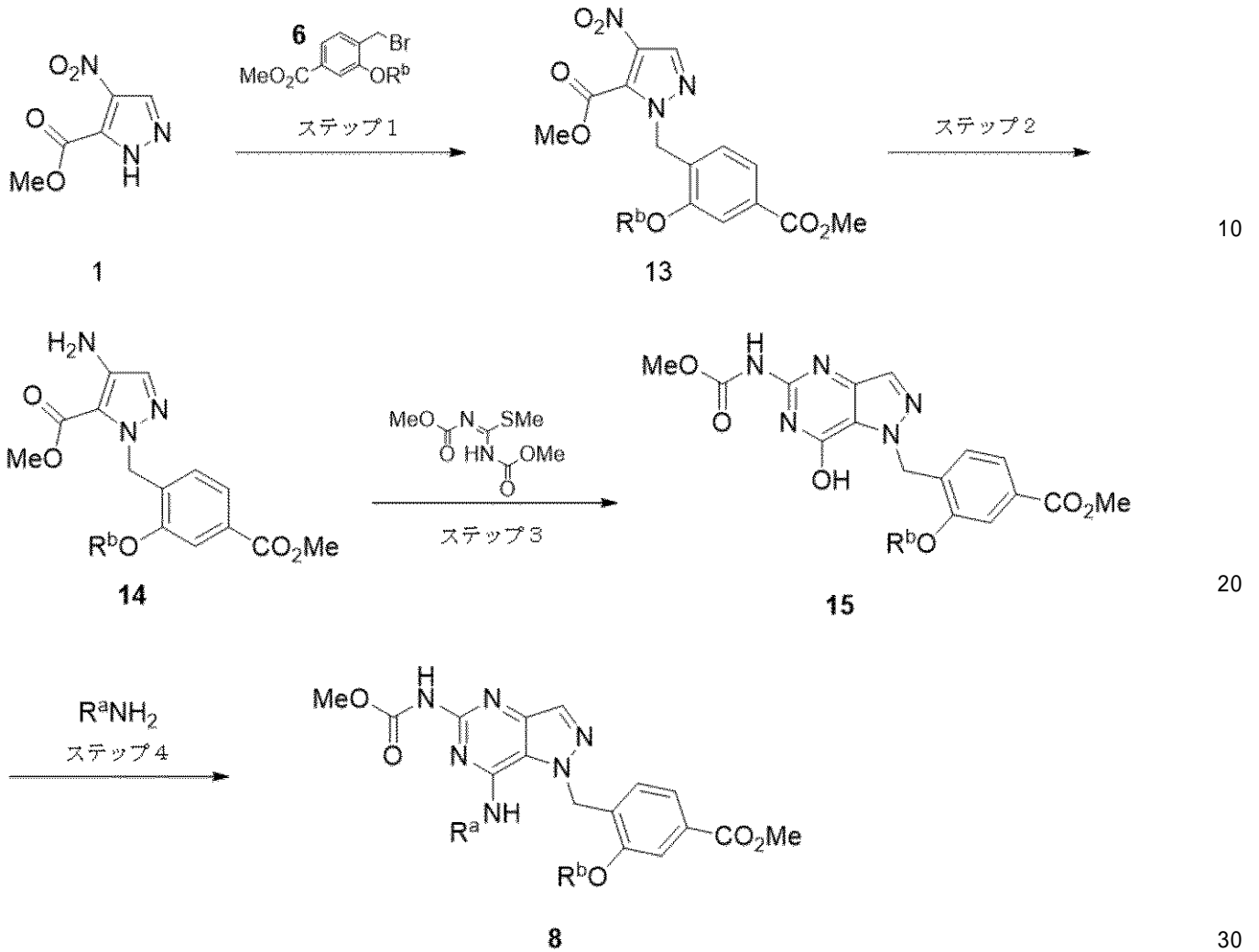
40

スキーム 3

50

【化 3 0】

スキーム 3



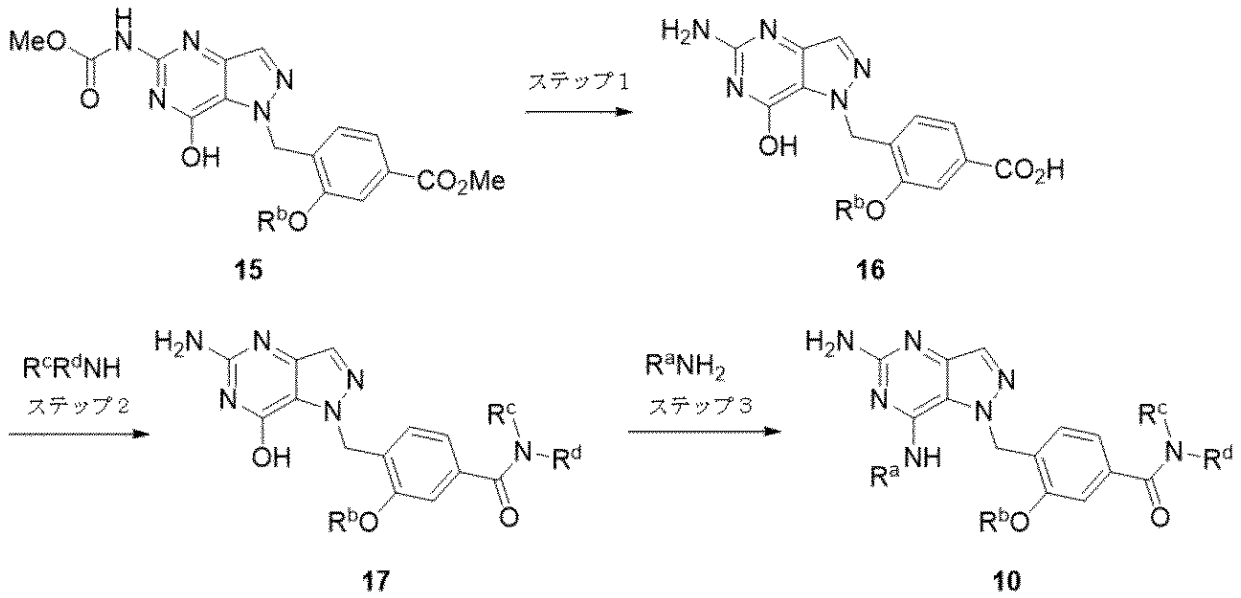
【 0 0 7 9】

中間体 8 への代替経路は、ベンジルハライド 6 を用いるニトロピラゾール 1 のアルキル化から始まり、ベンジルピラゾール 13 が得られる。ニトロ基の還元の後、1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオシュドウレアとの環化によりヒドロキシピラゾロピリミジン 15 が得られ、BOP/DBU 条件を用いて適切なアミン誘導体 8 に変換される。これが上記のスキーム 3 に図示される。

スキーム 4

【化 3 1】

スキーム 4



10

【0080】

標的化合物への別の代替経路は、上記のスキーム4に示される。中間体15のエステル基を加水分解し、水酸化ナトリウムを用いてメチルカルバメートを取り除くと酸16が得られる。HATU（またはEDC）を用いてアミドカップリングを行うとアミド17が得られ、続いてBOP/DBU条件を用いてアミノ化すると標的分子10が得られる。

20

【0081】

合成 - 具体例

上記の内容をさらに説明するために、以下の限定されない代表的な合成スキームが含まれる。請求項の範囲内にあるこれらの実施例のバリエーションは、当業者の範囲内であり、本開示の範囲内にあると見なされる。読者は、本開示を提供された、関連技術に熟練した当業者であれば、網羅的な実施例がなくとも、本明細書に開示される化合物を調製し、使用することができるであろうということを認識するであろう。

30

【0082】

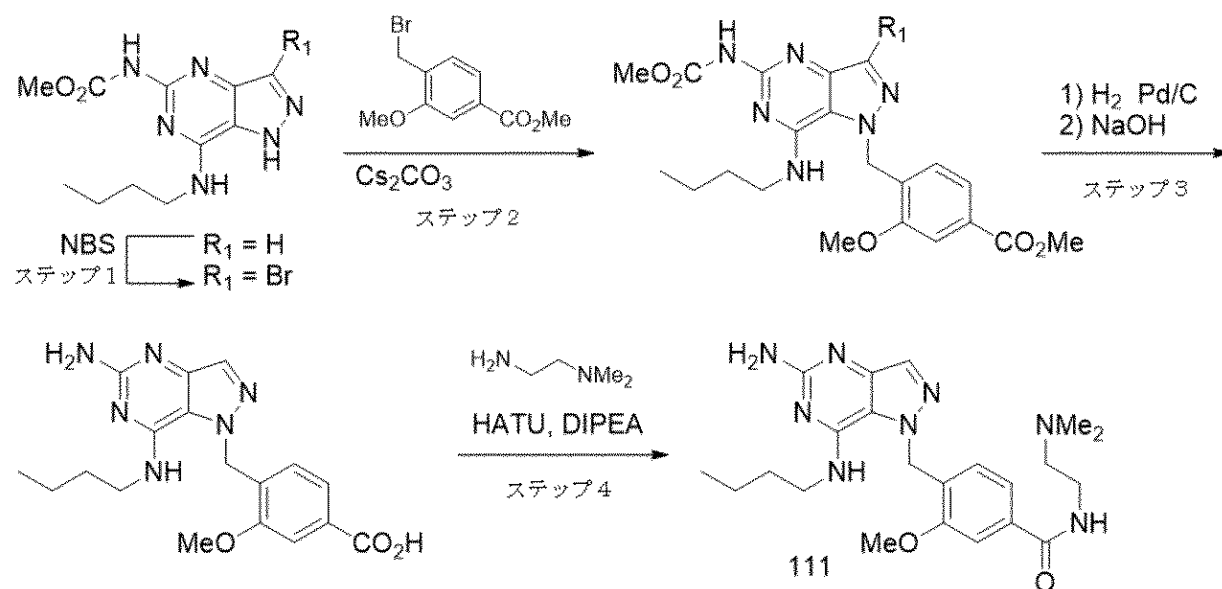
100以上の番号がつけられた化合物についての解析データは、表Aで見つかる。
実施例1 - 化合物111

40

50

【化 3 2】

実施例 1 - 化合物 111



10

【0083】

20

ステップ 1 . NBS (6.94 g、39.0 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、メチル (7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (10 g、37.8 mmol) の DMF (80 mL) 攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を RT で 90 分間攪拌し、水 (400 mL) に注ぎ、5 分間攪拌した。生成物を濾過により回収し、水 (200 mL) で洗浄し、終夜風乾し、メチル (3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (7.5 g、21.85 mmol、収率 57.8%) を固体として得た。

LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 343.0, 345.0$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.87 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.62 (quin, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.40 (dq, $J=14.8, 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

30

【0084】

ステップ 2 . メチル 4-(プロモメチル)-3-メトキシベンゾエート (1.861 g、7.18 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を複数回に分けて、5 分かけて、メチル (3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (2.9 g、8.45 mmol) および Cs_2CO_3 (3.30 g、10.14 mmol) の DMF (35 mL) 溶液に 0 で添加した。反応混合物を RT に温め、終夜攪拌し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (3 x 70 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (4 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 カラム、ヘキサン中、0 から 50% EtOAc) により、メチル 4-((3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート (1.400 g、2.69 mmol、収率 31.8%) を固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 521.2, 523.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.88 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.56 (quin, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.28 - 1.15 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

50

【0085】

ステップ3 . メチル 4-((3-ブromo-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート (1.400 g、2.69 mmol) を EtOH (80 mL) 中に懸濁した。10% Pd/C (200 mg) を添加した。反応槽を真空にし、H₂ で6回パーージした。反応混合物を1時間、H₂ 雰囲気下で攪拌した。反応槽を真空にし、N₂ でパーージし、CELITE (商標) 濾材に通して濾過し、EtOH (100 mL) で洗浄した。濾液を蒸発乾固させ、残留物をジオキサン (10 mL) 中に溶解した。NaOH (3.22 mL、16.11 mmol) を添加し、反応混合物を80 で2時間攪拌し、RTに冷ました。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、5N HCl で酸性化し、ジオキサンを蒸発によって除去した。残留物を水 (20 mL) でさらに希釈し、生成物を濾過により回収し、水、続いてアセトニトリルで洗浄し、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (900 mg、2.430 mmol、収率90%) を白色固体として得た。

10

LC-MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ 371.2

【0086】

ステップ4 . 20 mL シンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (30 mg、0.081 mmol)、HATU (37.0 mg、0.097 mmol)、DMF (2 mL) およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (7.14 mg、0.081 mmol) を入れた。DIPEA (0.035 mL、0.202 mmol) を添加した。反応混合物を65 で終夜攪拌した。以下の条件下で、粗生成物をプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95:5 アセトニトリル：酢酸アンモニウム含有水；グラジエント：6% Bで0分保持、20分かけて6-46% B、次いで100% Bで0分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 。フラクション収集はMSシグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物111 (3.3 mg、0.0075 mmol、9.3%) を得た。

20

【0087】

以下の化合物を類似的に調製した：化合物102、化合物103、化合物104、化合物105、化合物106、化合物107、化合物108、化合物109、化合物110、化合物112、化合物113、化合物114、化合物115、および化合物116。

30

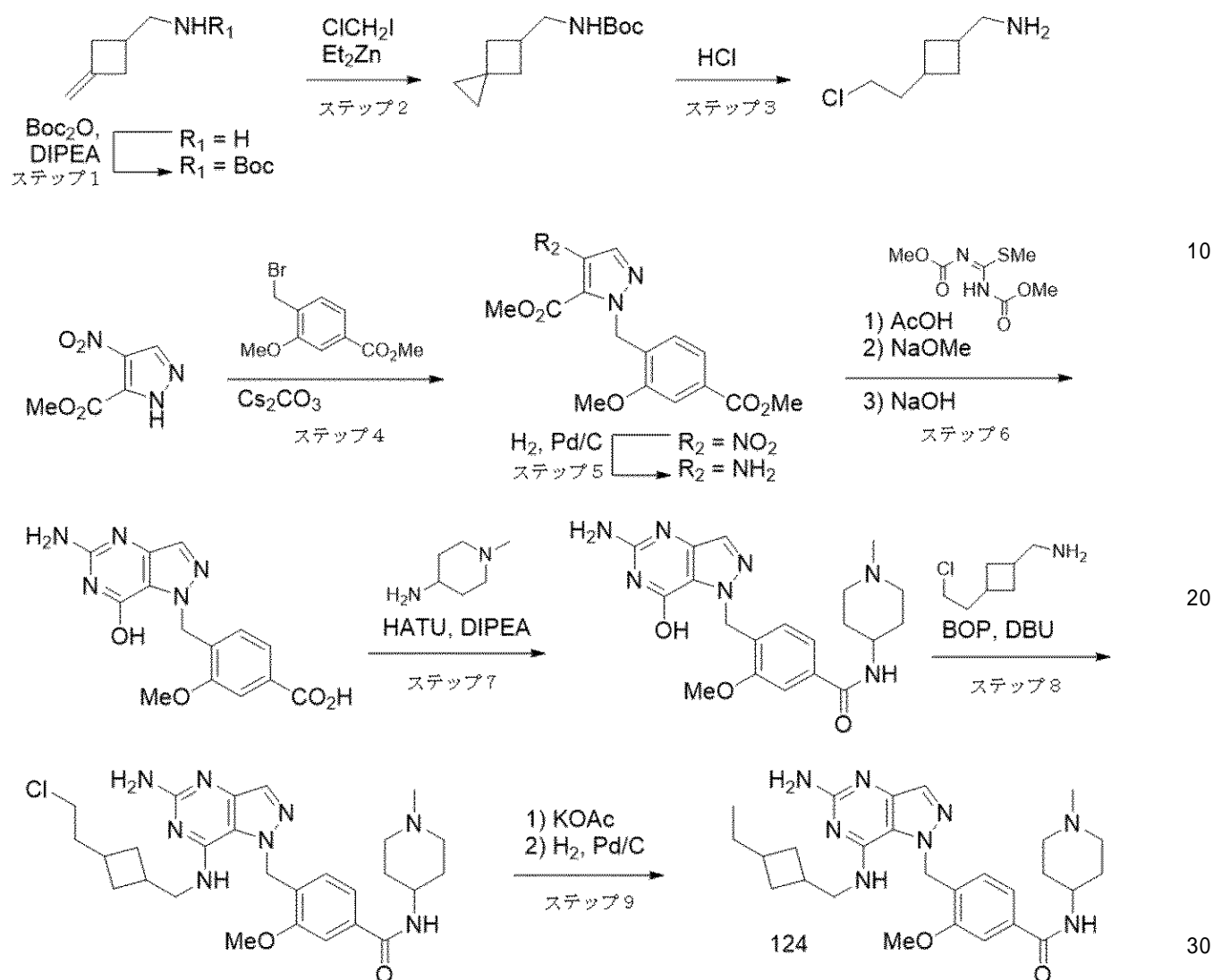
実施例2 - 化合物124

40

50

【化 3 3】

実施例 2 - 化合物 124



10

20

30

【 0 0 8 8】

ステップ 1 . (3-メチレンシクロブチル)メタンアミン ヒドロクロライド (4.5 g、3.7 mmol) を DCM (30 mL) 中に懸濁した。DIPEA (17.65 mL、101 mmol)、続いて Boc 無水物 (8.60 mL、37.0 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間、RT で攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) に注ぎ、DCM (3 x 70 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) およびブライン (4 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ カラム、ヘキサン中、0 から 10% EtOAc) により、tert-ブチル ((3-メチレンシクロブチル)メチル)カルバメート (4.73 g、23.98 mmol、収率 71.2%) を油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.77 (quin, J=2.3 Hz, 2H), 3.20 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)

40

【 0 0 8 9】

ステップ 2 . tert-ブチル ((3-メチレンシクロブチル)メチル)カルバメート (2.1 g、10.64 mmol) の DCE (20 mL) 溶液を氷浴で冷却した。クロロヨードメタン (2.318 mL、31.9 mmol)、続いてジエチル亜鉛 (15.97 mL、15.97 mmol) を複数回に分けて、10 分かけて添加した。添加が終了した後、ゆっくりと RT に温まるまで反

50

応混合物をそのままにし、3時間攪拌した。水(5 mL)を注意深く添加し、反応物をクエンチした。反応混合物を1 N HCl(10 mL)で酸性化し、EtOAc(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂カラム、ヘキサン中、0から18% EtOAc)により、tert-ブチル(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルメチル)カルバメート(812 mg、3.84 mmol、収率36.1%)を油として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) 4.53(br s, 1H), 3.25(br d, J=5.9 Hz, 2H), 2.53(dt, J=14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.81(dd, J=12.4, 6.1 Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 0.39(s, 4H)

【0090】

ステップ3. tert-ブチル(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルメチル)カルバメート(800 mg、3.79 mmol)をジオキサン(3 mL)中に溶解し、ジオキサン中、HCl(2.84 mL、11.36 mmol)を添加した。反応混合物を終夜、RTで攪拌し、蒸発乾固させて、3-(2-クロロエチル)シクロブチル)メタンアミン ヒドロクロライド(680 mg、3.7 mmol、収率97%)を固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.97(br s, 4H), 3.54-3.39(m, 1H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.91-2.79(m, 2H), 2.54-2.45(m, 3H), 2.45-2.26(m, 3H), 2.23-2.15(m, 1H), 1.91-1.79(m, 3H), 0.98(t, J=7.2 Hz, 2H), 0.92(t, J=7.3 Hz, 2H)

【0091】

ステップ4. Cs₂CO₃(11.42 g、35.1 mmol)を、メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(5 g、29.2 mmol)のDMF(30 mL)攪拌溶液に添加した。氷浴で冷却した後、メチル 4-(プロモメチル)-3-メトキシベンゾエート(7.57 g、29.2 mmol)のDMF(20 mL)溶液を複数回に分けて、5分かけて添加した。ゆっくりとRTに温まるまで反応混合物をそのままにし、終夜攪拌し、水(150 mL)に注ぎ、EtOAc(3 x 70 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(4 x 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂カラム、ヘキサン中、0から50% EtOAc)により、メチル 1-(2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.012 g、2.90 mmol、収率9.92%)を固体として得た。

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ 350.1

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.40(s, 1H), 7.57(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.27(d, J=7.9 Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H)

【0092】

ステップ5. メチル 1-(2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2 g、5.73 mmol)をEtOH(100 mL)中に懸濁した。10% Pd/C(100 mg)を添加した。反応槽を真空にし、水素で6回パージした。反応混合物を終夜、水素雰囲気下で攪拌し、CELITE(商標)濾材に通して濾過し、EtOH(100 mL)で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて、メチル 4-アミノ-1-(2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.764 g、5.52 mmol、収率96%)を固体として得た。

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ 320.1

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.50(s, 1H), 7.46(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 6.42(d, J=7.9 Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 5.14(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.70(s, 3H)

【0093】

ステップ6. メチル 4-アミノ-1-(2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.75 g、5.48 mmol)をMeOH(60 mL)中に懸濁した。1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオシュードウレア(1.243

10

20

30

40

50

g、6.03 mmol)、続いてAcOH (1.882 mL、32.9 mmol)を添加した。反応混合物を1時間、RTで攪拌した。TFA (2 mL、26 mmol)を添加し、反応混合物を終夜攪拌した。ナトリウムメトキシド (23.69 g、110 mmol)を添加し、反応混合物を4時間、RTで攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をAcOHで酸性化した。MeOHを蒸発させ、得られた沈殿物を濾過により回収し、ジオキサン (10 mL)中に懸濁した。水酸化ナトリウム (1.896 mL、9.48 mmol)を添加し、反応混合物を80 で4時間攪拌した。冷却後、反応混合物をHClで中和し、有機相を蒸発乾固させた。生成物を回収し、水で洗浄し、4-((5-アミノ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (250 mg、0.793 mmol、収率13%)を固体として得た。

10

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 316.1

【0094】

ステップ7. 20 mLシンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (250 mg、0.793 mmol)、HATU (332 mg、0.872 mmol)、DIPEA (0.277 mL、1.586 mmol)およびDMF (5 mL)を入れた。反応混合物を終夜、50 で攪拌し、冷却し、濾過し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C₁₈カラム、0.05%ギ酸含有水中、0から30%アセトニトリル)を用いて精製し、4-((5-アミノ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (230 mg、0.559 mmol、収率70.5%)を固体として得た。

20

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 412.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 2.99 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.82 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H)

【0095】

ステップ8. 20 mLシンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (200 mg、0.486 mmol)、(3-(2-クロロエチル)シクロブチル)メタンアミン ヒドロクロライド (224 mg、1.215 mmol)、BOP (322 mg、0.729 mmol)、DBU (0.220 mL、1.458 mmol)およびDMSO (5 mL)を入れた。反応混合物をRTで2時間攪拌し、水 (2 mL)で希釈し、濾過し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C₁₈カラム、10 mM TEAA含有水中、0から75% MeCN)を用いて精製し、4-((5-アミノ-7-(((3-(2-クロロエチル)シクロブチル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (227 mg、0.420 mmol、収率86%)を褐色固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 541.4

【0096】

ステップ9. 20 mLシンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-(((3-(2-クロロエチル)シクロブチル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (150 mg、0.277 mmol)、酢酸ナトリウム (227 mg、2.77 mmol)およびDMF (3 mL)を入れた。反応混合物を100 で4日間攪拌し、冷却し、水 (3 mL)で希釈した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (C₁₈カラム、0.05% TFA含有水中、0から65%アセトニトリル)を用いて精製し、中間生成物を得た。中間生成物をEtOH (5 mL)中に溶解し、10% Pd/C (10 mg)を添加した。反応槽を真空にし、水素で6回パージした。次に、その内容物を2時間、水素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固させた。以下の条件で、粗生成物をプレパラティブLC/MSにより精製した:カ

40

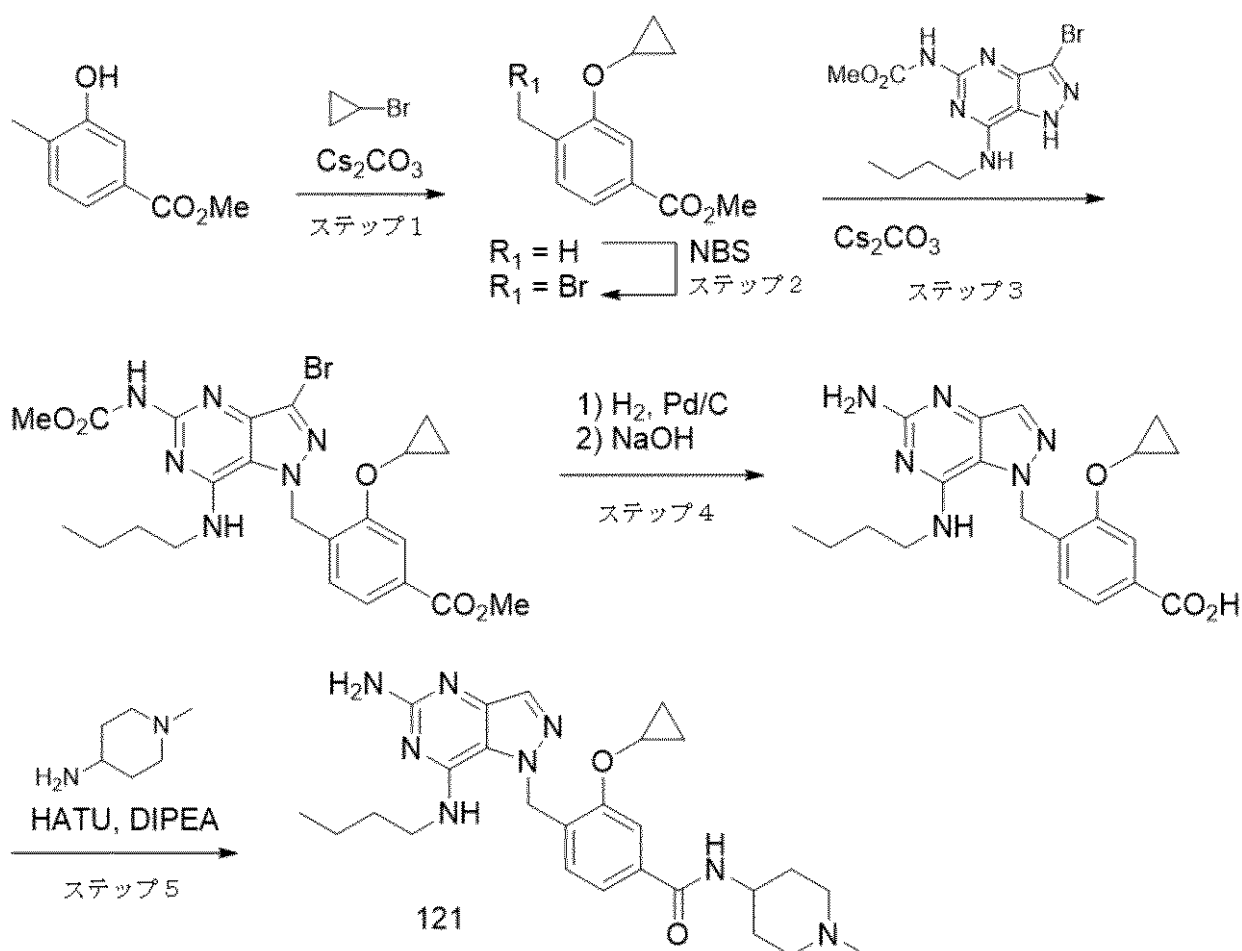
50

ラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：酢酸アンモニウム含有水；グラジエント：11% B で 0 分保持、25 分かけて 11 - 51% B、次いで 100% B で 0 分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。フラクション収集は MS シグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 124 (42.6 mg、0.084 mmol、収率 30%) を得た。

実施例 3 - 化合物 121

【化 34】

実施例 3 - 化合物 121



10

20

30

【0097】

ステップ 1 . マイクロウェーブバイアルに、メチル 3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート (2 g、12.04 mmol)、プロモシクロプロパン (1.747 g、14.44 mmol)、Cs₂CO₃ (4.71 g、14.44 mmol) および DMF (15 mL) を入れた。反応混合物を電子レンジ内で、160 °C で 3 時間加熱した。冷却後、反応混合物を水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (4 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂ カラム、ヘキサン中、0 から 5% EtOAc) により、メチル 3-シクロプロポキシ-4-メチルベンゾエート (980 mg、1.901 mmol、収率 15.79%、純度 40%) を油として得て、それ以上は精製せずに次のステップで使用した。

40

LC-MS (ES, m/z) : [M + H]⁺ 207 . 1

【0098】

ステップ 2 . メチル 3-シクロプロポキシ-4-メチルベンゾエート (1 g、1.939 mmol、純度 40%) を CCl₄ (5 mL) 中に溶解した。NBS (0.759 g、4.27 mmol)

50

およびベンゾイルペルオキシド (0.103 g、0.427 mmol) を添加した。反応混合物を終夜、70 で攪拌した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ カラム、ヘキサン中、0 から 10% EtOAc) により、メチル 4-(プロモメチル)-3-シクロプロポキシベンゾエート (550 mg、1.54 mmol、純度 80%、収率 80%) を固体として得た。生成物をそれ以上は精製せずに次のステップで使用した。

LC-MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ 285.0, 287.0

【0099】

ステップ 3 . メチル (3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (650 mg、1.894 mmol; US 2020/0038403 A1) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に、0 で、Cs₂CO₃ (1296 mg、3.98 mmol)、続いてメチル 4-(プロモメチル)-3-シクロプロポキシベンゾエート (540 mg、1.515 mmol、純度 80%) の DMF (2 mL) 溶液を添加した。RT に温まるまで反応混合物をそのままにし、終夜攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (4 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ カラム、ヘキサン中、0 から 70% EtOAc) により、メチル 4-((3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロポキシベンゾエート (153 mg、0.279 mmol、収率 14.76%) を油として得て、これを静置すると凝固した。

LC-MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ 547.2, 549.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.86 (s, 1H), 7.80 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J=5.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 1.56 (quin, J=7.3 Hz, 2H), 1.22 (dq, J=14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.81 - 0.73 (m, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 2H)

【0100】

ステップ 4 . メチル 4-((3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロポキシベンゾエート (150 mg、0.274 mmol) を EtOH (5 mL) 中に溶解した。10% Pd/C (15 mg) を添加した。反応槽を真空にし、水素で 6 回パーージした。反応混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残留物をジオキサン (3 mL) 中に溶解し、水酸化ナトリウム (822 μl、4.11 mmol) を添加した。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌し、冷却し、5 N HCl で酸性化し、水 (5 mL) で希釈した。有機溶媒を蒸発させ、水溶性の残留物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C₁₈ カラム、0.05% TFA 含有水中、0 から 70% MeCN) を用いて精製し、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロポキシ安息香酸 (35 mg、0.088 mmol、収率 32%) を固体として得た。

LC-MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ 397.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.87 (tt, J=5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.48 (q, J=6.7 Hz, 2H), 1.48 (quin, J=7.3 Hz, 2H), 1.14 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.48 - 0.38 (m, 2H)

【0101】

ステップ 5 . 20 mL シンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロポキシ安息香酸 (3

5 mg、0.088 mmol)、HATU (40.3 mg、0.106 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (20.16 mg、0.177 mmol) および DMF (2 mL) を入れた。DIPEA (0.046 mL、0.265 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、以下の条件で、プレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：NH₄OAc 含有水；移動相 B：95:5 アセトニトリル：NH₄OAc 含有水；グラジエント：2% B で 0 分保持、20 分かけて 2 - 42% B、次いで 100% B で 0 分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。フラクション収集は MS シグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 121 (31.2 mg、0.063 mmol、収率 72%) を得た。

10

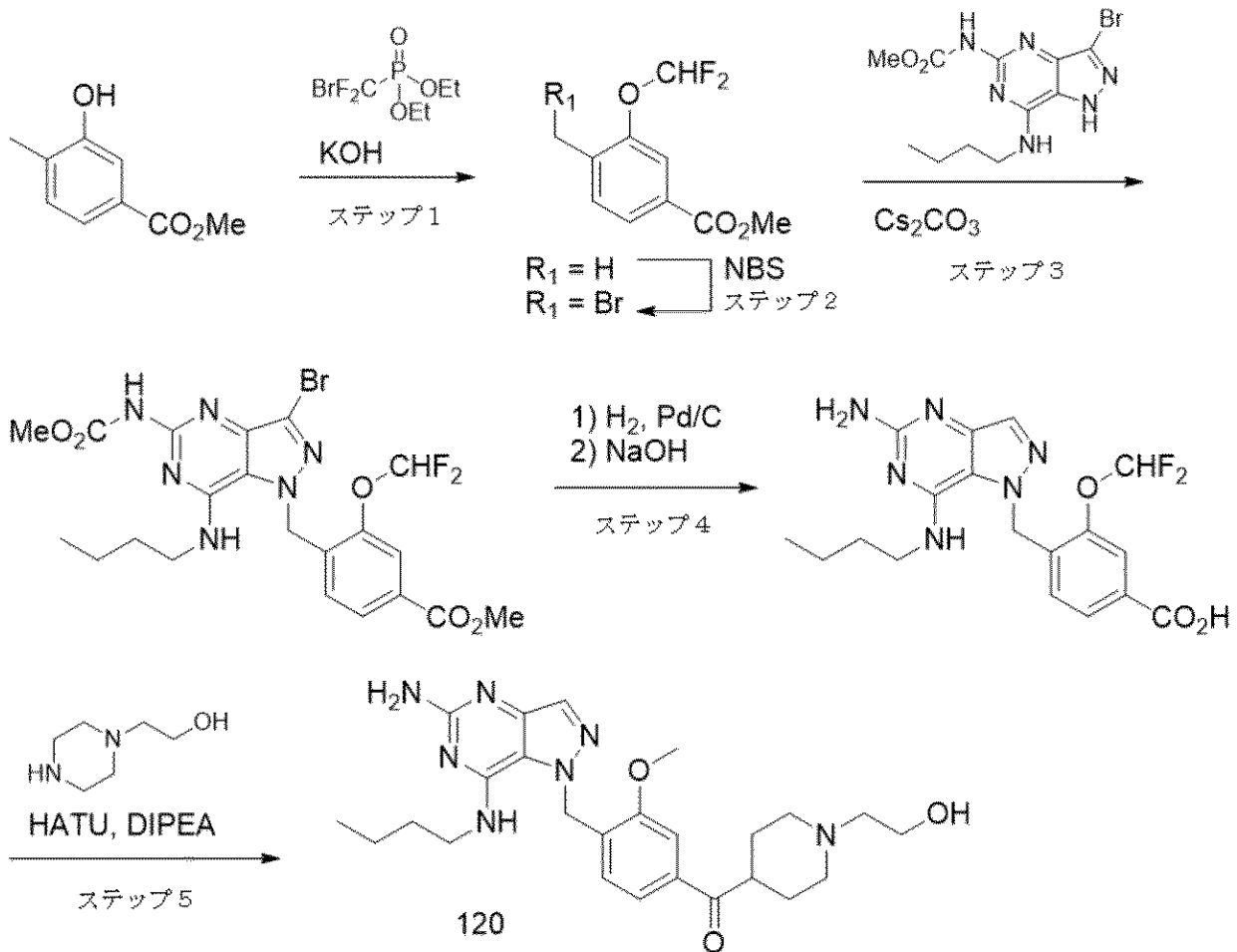
【0102】

化合物 122 を類似的に調製した。

実施例 4 - 化合物 120

【化35】

実施例 4 - 化合物 120



20

30

40

【0103】

ステップ1. KOH (5N、24.07 mL、120 mmol) の水溶液を、メチル 3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート (4 g、24.07 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 冷却 (氷浴) 溶液に添加した。0 °C で 5 分間攪拌した後、ジエチル (プロモジフルオロメチル) ホスホネート (12.85 g、48.1 mmol) を添加した。ゆっくりと RT に温まるまで反応混合物をそのままにし、16 時間攪拌した。KOH 溶液 (5N、16 mL、80 mmol) をさらに添加した。反応混合物を RT でさらに 30 分間攪拌し、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ

50

ー (S i O₂ カラム、ヘキサン中、0 から 10 % E t O A c) により、メチル 3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルベンゾエート (2.552 g、11.80 mmol、収率 49.0 %) を油として得た。

LC - MS (ES, m/z) : [M + H]⁺ 217.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.76 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.51 - 7.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

【0104】

ステップ 2 . NBS (1.811 g、10.18 mmol) およびベンゾイルペルオキシド (0.448 g、1.850 mmol) を、メチル 3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルベンゾエート (2 g、9.25 mmol) の四塩化炭素 (20 mL) 攪拌溶液に添加した。反応物を 75 で 4 時間、次に RT で終夜攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂ カラム、ヘキサン中、0 から 15 % E t O A c) を用いて精製し、メチル 4-(プロモメチル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾエート (1.561 g、5.29 mmol、収率 57.2 %) を油として得た。

LC - MS (ES, m/z) : [M + H]⁺ 295.0, 297.0

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.64 (t, J=73.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 3H)

【0105】

ステップ 3 . Cs₂CO₃ (1329 mg、4.08 mmol) を、メチル (3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)カルバメート (700 mg、2.040 mmol) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に添加した。氷浴で冷却した後、メチル 4-(プロモメチル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾエート (572 mg、1.938 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を添加した。RT に温まるまで反応混合物をそのままにし、3 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、反応混合物を E t O A c (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (4 x 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂ カラム、DCM 充填、ヘキサン中、0 から 60 % E t O A c) により、メチル 4-((3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾエート (275 mg、0.493 mmol、収率 24.19 %) を固体として得た。

LC - MS (ES, m/z) : [M + H]⁺ 557.1, 559.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.89 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.61 - 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.19 (dq, J=15.0, 7.4 Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0106】

ステップ 4 . メチル 4-((3-プロモ-7-(ブチルアミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾエート (275 mg、0.493 mmol) を E t O H (15 mL) 中に溶解した。10 % Pd/C (27 mg) を添加した。反応槽を真空にし、水素で 6 回パージし、次に水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固させた。残留物をジオキサン (2 mL) 中に溶解した。水酸化ナトリウム (0.564 mL、2.82 mmol) を添加し、反応混合物を 80 で 2 時間攪拌し、次に冷ました。反応混合物を 5 N HCl で中和し、蒸発乾固させた。残留物を MeOH/水 (1:1、8 mL) 中に溶解した。メタノールを蒸発により除去した。残留水性懸濁液を濾過し、水で洗浄し、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ジフルオロメトキシ)安息香酸 (54 mg、0.133 mmol、収率 27 %) を固体として得た。

LC - MS (ES, m/z) : [M + H]⁺ = 407.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.50 (br s, 1H), 7.84 (s, 2H)

10

20

30

40

50

), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.05 (t, J=73.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.54 (q, J=6.4 Hz, 2H), 1.54 (quin, J=7.2 Hz, 2H), 1.19 (dq, J=14.9, 7.3 Hz, 2H), 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0107】

ステップ5. 20 mL シンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ジフルオロメトキシ)安息香酸 (30 mg、0.074 mmol)、HATU (33.7 mg、0.089 mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール (9.61 mg、0.074 mmol) および DMF (2 mL) を入れた。DIPEA (0.039 mL、0.221 mmol) を添加した。反応物を RT で 1 時間攪拌し、濾過し、以下の条件で、プレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：0.05% TFA 含有水；移動相 B：95:5 アセトニトリル：0.05% TFA 含有水；グラジエント：5% B で 0 分保持、20 分かけて 5 - 45% B、次いで 100% B で 0 分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25。フラクション収集は MS および UV シグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 120, 2 TFA 塩 (28.1 mg、0.037 mmol、収率 51%) を得た。

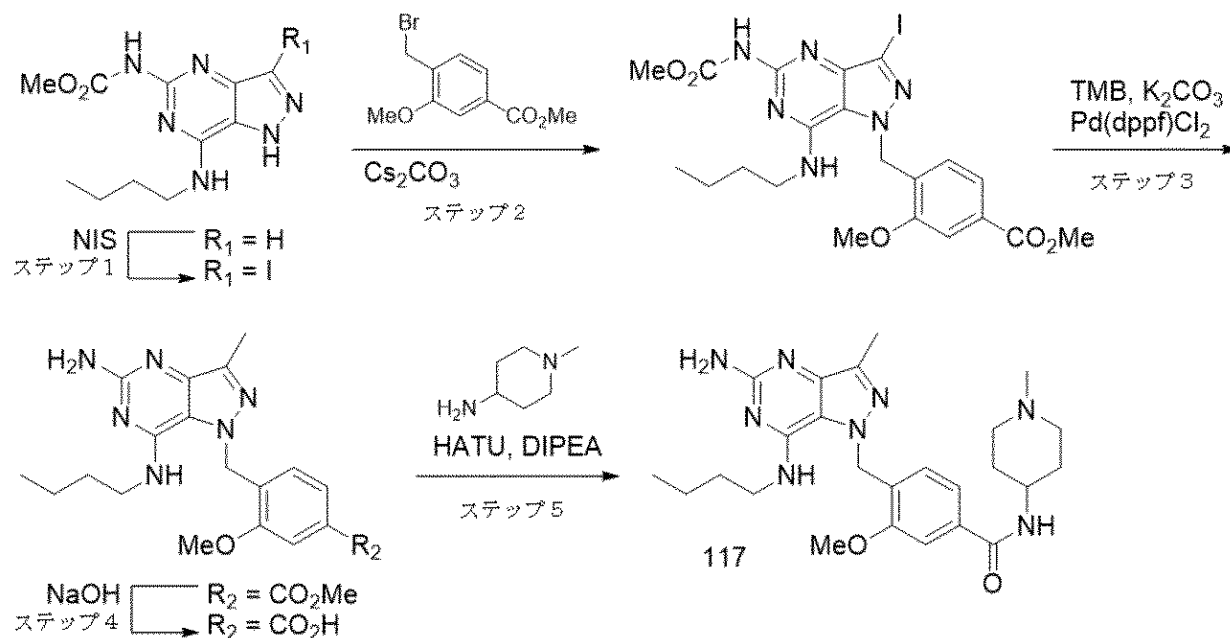
10

実施例 5 - 化合物 117

【化36】

実施例 5 - 化合物 117

20



30

【0108】

ステップ1. メチル (7-(ブチルアミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)カルバメート (4.98 g、18.84 mmol; US 2020/0038403 A1) の DMF (60 mL) 攪拌溶液を氷浴で冷却した。NIS (5.09 g、22.61 mmol) を複数回に分けて添加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌し、水 (400 mL) に注いだ。生成物を濾過により回収し、メチル (7-(ブチルアミノ)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)カルバメート (6.46 g、15.73 mmol、収率 83%) を固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 391.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.96 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

【0109】

ステップ2. Cs_2CO_3 (4.18 g、12.81 mmol) を、メチル (7-(ブチルアミノ)

50

)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)カルバメート(2.5 g、6.41 mmol)のDMF(50 mL)攪拌溶液に添加した。5分間超音波処理した後、メチル4-(ブromoメチル)-3-メトキシベンゾエート(1.743 g、6.73 mmol)のDMF(10 mL)溶液を添加した。反応混合物をRTで2時間攪拌し、10%クエン酸溶液(100 mL)に注ぎ、DCM(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂カラム、ヘキサン中、0から100%EtOAc)により、メチル4-((7-(ブチルアミノ)-3-ヨード-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(2.26 g、2.98 mmol、収率46%、純度75%)を固体として得て、それ以上は精製せずに次のステップで使用した。

10

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ = 569.2

【0110】

ステップ3. 20 mLマイクロウェーブバイアルに、メチル4-((7-(ブチルアミノ)-3-ヨード-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(1.34 g、1.771 mmol、純度75%)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂, 91 mg、0.124 mmol)、トリメチルボロキシン(TMB, 1001 mg、7.97 mmol)、K₂CO₃(734 mg、5.31 mmol)およびジオキサン(7 mL)を入れた。反応混合物を電子レンジ内で、120 で1時間加熱し、DCMおよび10%クエン酸で希釈した。分液操作を行った。有機相を10%クエン酸およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより、メチル4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(422 mg、1.06 mmol、収率59.8%)を固体として得た。

20

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ = 399.2

【0111】

ステップ4. NaOH(1.190 mL、5.95 mmol)を、メチル4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(237 mg、0.595 mmol)のジオキサン(5 mL)懸濁液に添加した。反応混合物を80 で1時間攪拌し、冷却し、5N塩酸で中和し、蒸発乾固させた。残留物をDMSO(2 mL)および水(20 mL)中に懸濁し、濾過し、水で洗浄して、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸(184 mg、0.479 mmol、収率80%)を固体として得た。

30

LC-MS(ES, m/z): [M-H]⁺ = 383.2

【0112】

ステップ5. 20 mLシンチレーションバイアルに、4-((5-アミノ-7-(ブチルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸(35 mg、0.091 mmol)、HBTU(41.4 mg、0.109 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン(20.79 mg、0.182 mmol)およびDMF(2 mL)を入れた。DIPEA(0.048 mL、0.273 mmol)を添加した。反応物をRTで終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、以下の条件で、プレパラティブLC/MSにより精製した:カラム:XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子;移動相A:5:95アセトニトリル:NH₄OAc含有水;移動相B:95:5アセトニトリル:NH₄OAc含有水;グラジエント:3%Bで0分保持、20分かけて3-43%B、次いで100%Bで0分保持;流速:20 mL/分;カラム温度:25。フラクション収集はMSおよびUVシグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物117(37.6 mg、0.78 mmol、85%)を得た。

40

【0113】

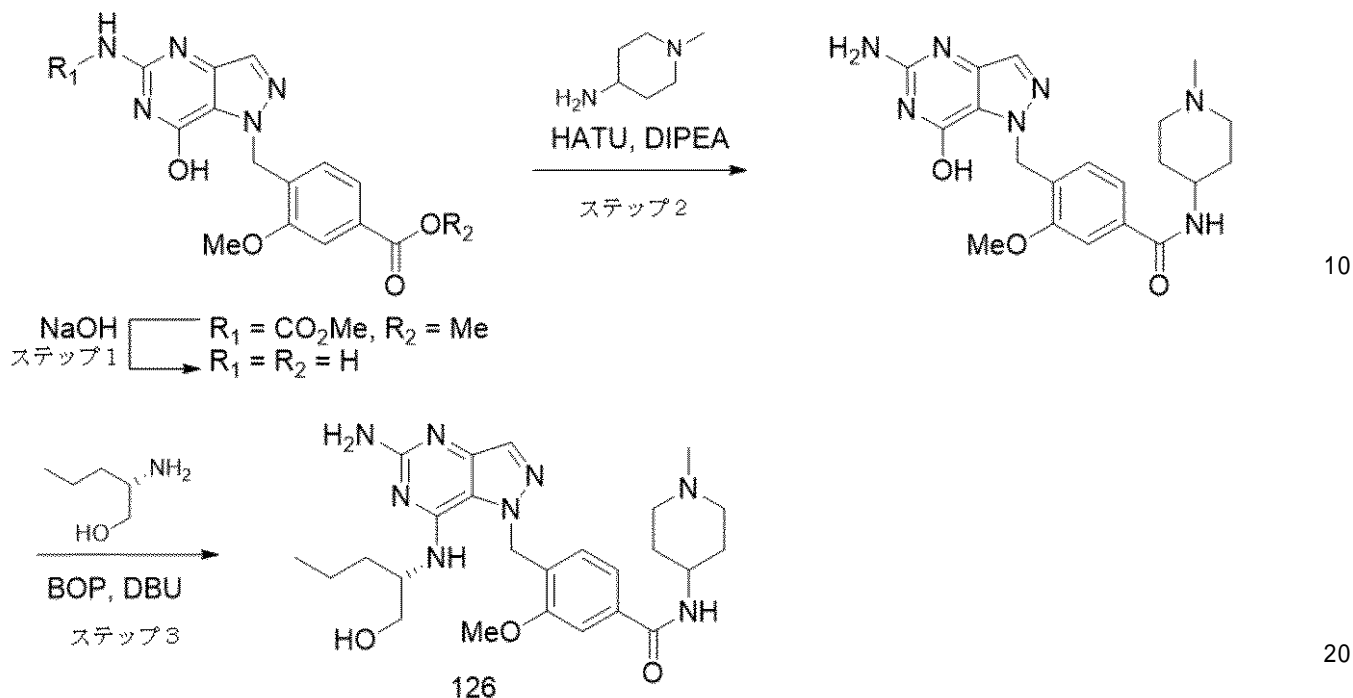
化合物118および化合物119を類似的に調製した。

実施例6 - 化合物126, TFA塩

50

【化 3 7】

実施例 6 - 化合物 126, TFA塩



【 0 1 1 4】

ステップ 1 : NaOH (651 mg、16.26 mmol) を、メチル 3-メトキシ-4-((5-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾエート (630 mg、1.626 mmol; US 2020/0038403 A1) のジオキサン (16 mL) および水 (3.3 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を 80 で 2 時間加熱し、冷却した。ジオキサンを蒸発させた。反応混合物を水で希釈し、濃 HCl で pH 4 に酸性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。この物質をトルエンと共沸させ、さらに乾燥させて、4-((5-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (500 mg、1.586 mmol、収率 98%) を得た。

30

LC/MS (方法 F) : RT = 0.50 分 M/Z = 316.0

【 0 1 1 5】

ステップ 2 : ヒューニツヒ塩基 (0.277 mL、1.586 mmol) および HATU (332 mg、0.872 mmol) を、1-メチルピペリジン-4-アミン (136 mg、1.189 mmol) および 4-((5-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸 (250 mg、0.793 mmol) の DMF (5 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を 50 に加熱した。4.5 時間後、1-メチルピペリジン-4-アミン (136 mg、1.189 mmol) および 160 mg HATU を添加し、反応混合物を終夜加熱した。200 mg ピペリジン、HATU (332 mg、0.872 mmol)、および ヒューニツヒ塩基 (0.277 mL、1.586 mmol) を添加し、加熱を 5 時間続けた。1-メチルピペリジン-4-アミン (136 mg、1.189 mmol) および HATU (332 mg、0.872 mmol) を添加し、加熱を終夜続けた。1-メチルピペリジン-4-アミン (136 mg、1.189 mmol) および 165 mg HATU を添加した。5 時間後、反応混合物を冷却し、水で希釈した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて、4-((5-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (126 mg、0.306 mmol、収率 38.6%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57

50

(s, 1H), 7.41 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 (br d, J=1.8 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H)

LC/MS (方法A): RT = 0.52分 M/Z = 412.4

【0116】

ステップ3. DBU (0.022 mL, 0.146 mmol) および BOP (48.4 mg, 0.109 mmol) を、(S)-2-アミノペンタン-1-オール (37.6 mg, 0.365 mmol) および 4-((5-アミノ-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (30 mg, 0.073 mmol) の DMF (0.5 mL) 懸濁液に添加した。全ての懸濁物質は数分で溶解した。1.75 時間後、反応混合物を冷却し、MeOH で希釈し、シリンジフィルターに通して濾過した。以下の条件で、粗製物質をプレパラティブ LC/MS により精製した: カラム: X Bridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 0.05% TFA 含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 0.05% TFA 含有水; グラジエント: 5% B で 0 分保持、25 分かけて 5 - 45% B、次いで 100% B で 0 分保持; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25。フラクション収集は MS および UV シグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 126 をその TFA 塩として得た (16 mg, 0.025 mmol, 収率 34.2%)。

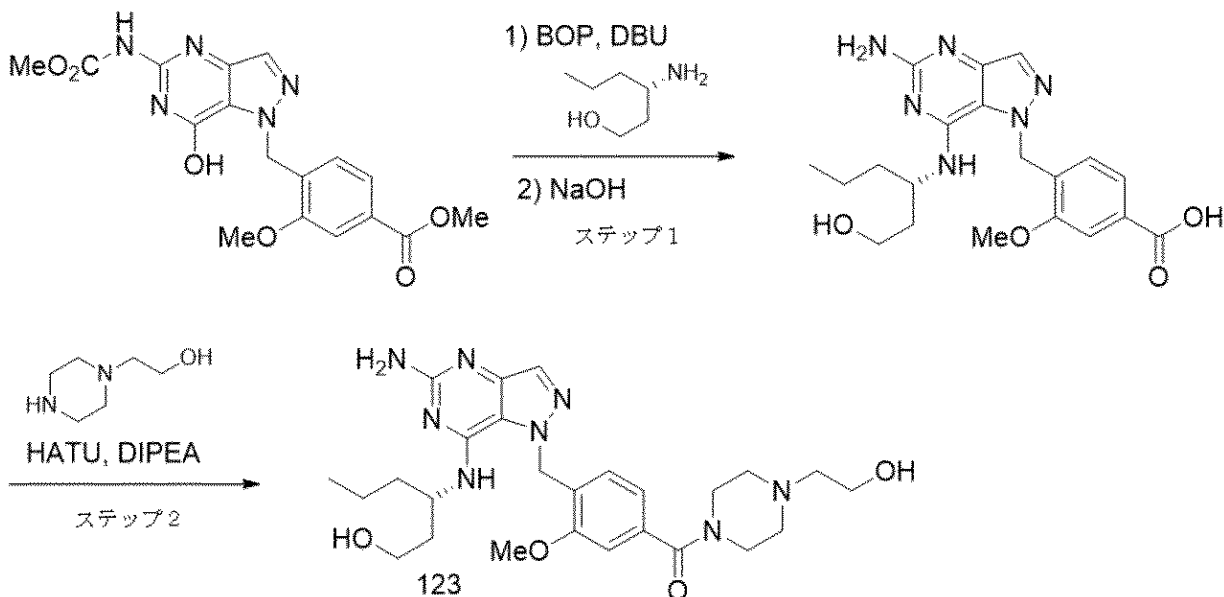
10

20

実施例 7 - 化合物 123

【化 38】

実施例 7 - 化合物 123



30

40

【0117】

ステップ1. DBU (0.856 mL, 5.68 mmol) を、メチル 4-((7-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンズエート (550 mg, 1.420 mmol; 実施例 2 のステップ 6 の NaOH 処理前を参照) および (S)-3-アミノヘキサン-1-オール ヒドロクロライド 2 (327 mg, 2.130 mmol) の DMSO (5 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を RT で 10 分間攪拌すると、透明な溶液となった。BOP (1256 mg, 2.84 mmol) を添加した。反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。5 M NaOH (5 mL, 25.00 mmol) を添加し、反応混合物を 70 で 0.5 時間攪拌した。冷却後、これをシリンジフィルターディスクに通して濾過した。濾液を、プレパラティブ逆相 C18 カラム (150g) で、アセト

50

ニトリル：水（0.05% TFA調整剤を含む）、0-50%グラジエントで溶出させて精製した。目的のフラクションを凍結および凍結乾燥させて、(S)-4-((5-アミノ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸（860.8 mg、1.246 mmol、収率88%）を得た。
LCMS ESI：計算値 $C_{20}H_{27}N_6O_4 = 415.2 (M + H^+)$ 、実測値 $415.2 (M + H^+)$

【0118】

ステップ2. DMF（1 mL）中、(S)-4-((5-アミノ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸（30 mg、0.072 mmol）、2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール（18.85 mg、0.145 mmol）の混合物を、ヒューニツヒ塩基（0.063 mL、0.362 mmol）、続いてBOP（48.0 mg、0.109 mmol）で処理した。反応混合物をRTで3時間攪拌し、シリンジフリットディスクに通して濾過した。濾液をLC/MS方法Hで精製した。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物123（12.1 mg、0.022 mmol、収率30.1%）を得た。

10

【0119】

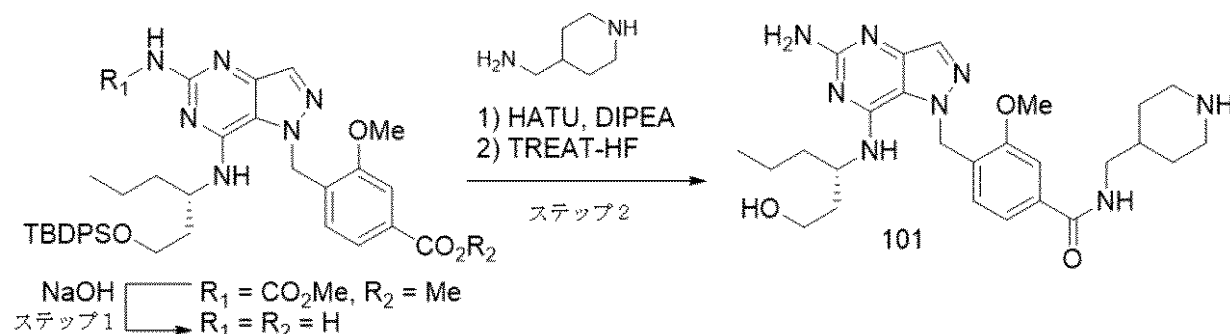
化合物125を類似的に調製した。

実施例8 - 化合物101

【化39】

実施例8 - 化合物101

20



30

【0120】

ステップ1. メチル (S)-4-((7-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)アミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート（30 mg、0.041 mmol; US 2020/0038403 A1）のジオキサン（1 mL）溶液を、NaOH（0.207 mL、0.207 mmol）で処理し、80 で2時間加熱した。6 M HCl水溶液をゆっくりと添加することで、反応混合物をpH7に中和した。溶媒をV-10装置内で蒸発させ、残留物をDMF（2 mL）中に溶解し、濾過した。濾液を、逆相ISCO（50g カラム）で、0-50%アセトニトリル/水（90.05%）ギ酸で溶出させて精製した。生成物を含むフラクションを凍結乾燥し、目的物を白色固体として得た。

40

LCMS ESI：計算値 $C_{36}H_{44}N_6O_4Si = 653.8 (M + H^+)$ 、実測値 $653.4 (M + H^+)$

【0121】

ステップ2. (S)-4-((5-アミノ-7-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸（26 mg、0.040 mmol）のDMF（1 mL）溶液を、HATU（22.71 mg、0.060 mmol）で処理し、10分間攪拌し、次にピペリジン-4-イルメタンアミン（4.55 mg、0.040 mmol）を添加した。LCMS（ $M + H = 749.6$ ）は、30分後に反応の完了を示した。溶液をトリエチルアミントリヒドロフルオリド（0.065 mL、0.398 mmol）で処理し、2時間攪拌した後、LCMS（ $M + H = 511.3$ ）は

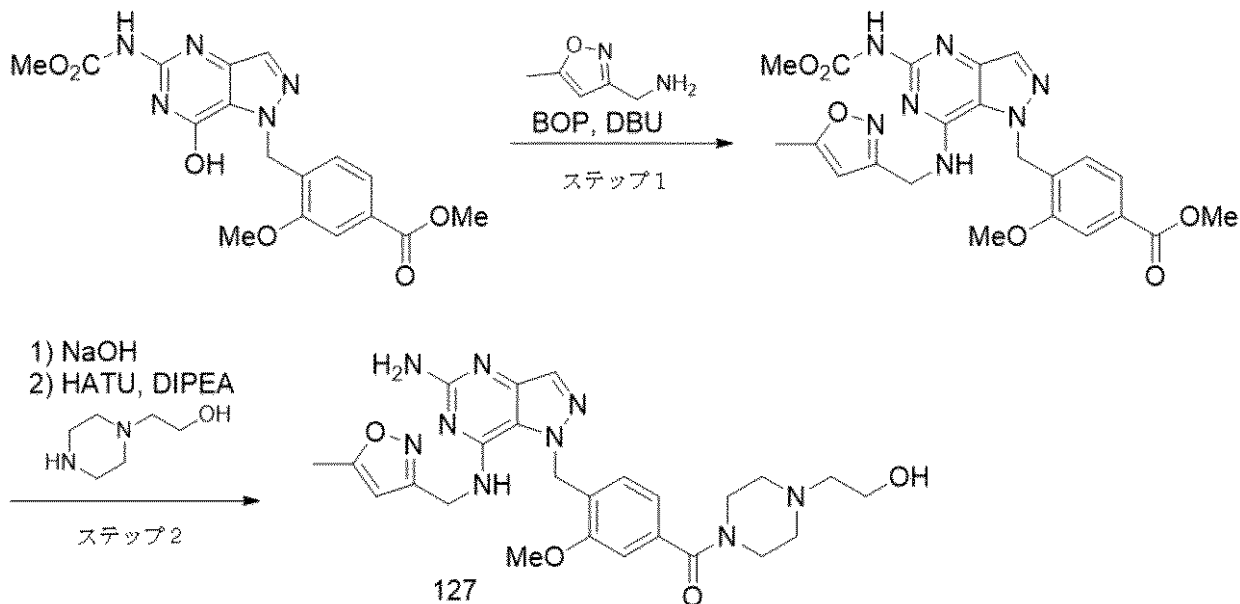
50

、TBDPS 保護基の脱落を示した。過剰のトリエチルアミントリアシド(0.065 mL、0.398 mmol)を飽和NaHCO₃水溶液(1 mL)により中和し、溶媒をV-10装置内で蒸発させた。粗製物質をLC/MS方法Iで精製した。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物101(6.7 mg、収率32%)を得た。

実施例9 - 化合物127

【化40】

実施例9 - 化合物127



10

20

【0122】

ステップ1: メチル 4-((7-ヒドロキシ-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート (US 2020/0038403 A1; 300 mg、0.774 mmol) の DMSO (3.9 mL) 溶液を、(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンアミン (174 mg、1.55 mmol)、BOP (411 mg、0.929 mmol) および DBU (233 μl、1.549 mmol) で処理した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、H₂O (3x) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、メチル 3-メトキシ-4-((5-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-(((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾエート (353 mg、収率95%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J=0.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

40

LC RT: 0.67分 LC/MS [M+H]⁺ 482.3 (方法J)

【0123】

ステップ2: メチル 3-メトキシ-4-((5-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-(((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾエート (125 mg、0.260 mmol) のジオキサン (1.3 mL) 溶液を、NaOH (10 M 水溶液、0.2 mL、2.0 mmol) で処理し、75 °C に加熱した。2 時間後、反応混合物を RT に冷まし、HCl (ジオキサン中、4 M、0.52 mL、2.1 mmol) で処理し、減圧濃縮した。残留物を MeOH/DCM 中に再溶解し、減圧濃縮した。40 mg のこの粗製物質を DMF (469 μl) 中に溶解し、2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール (12 mg、0.094 mmol)、DIEA (41 μl、0.23 mmol) およ

50

び2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (50% EtOAc 溶液、55.8 μL、0.094 mmol) で処理した。反応混合物を RT で1時間攪拌し、DMF (1 mL) および H₂O (0.2 mL) で希釈し、PTFE フリットに通して濾過した。以下の条件で、粗製物質をプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：0.05% TFA 含有水；移動相 B：95:5 アセトニトリル：0.05% TFA 含有水；グラジエント：0% B で0分保持、20分かけて0-30% B、次いで100% B で0分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25。フラクション収集はMS シグナルによりトリガーされた。生成物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 127 をピストファ塩として得た (11.7 mg、収率 39%)。

10

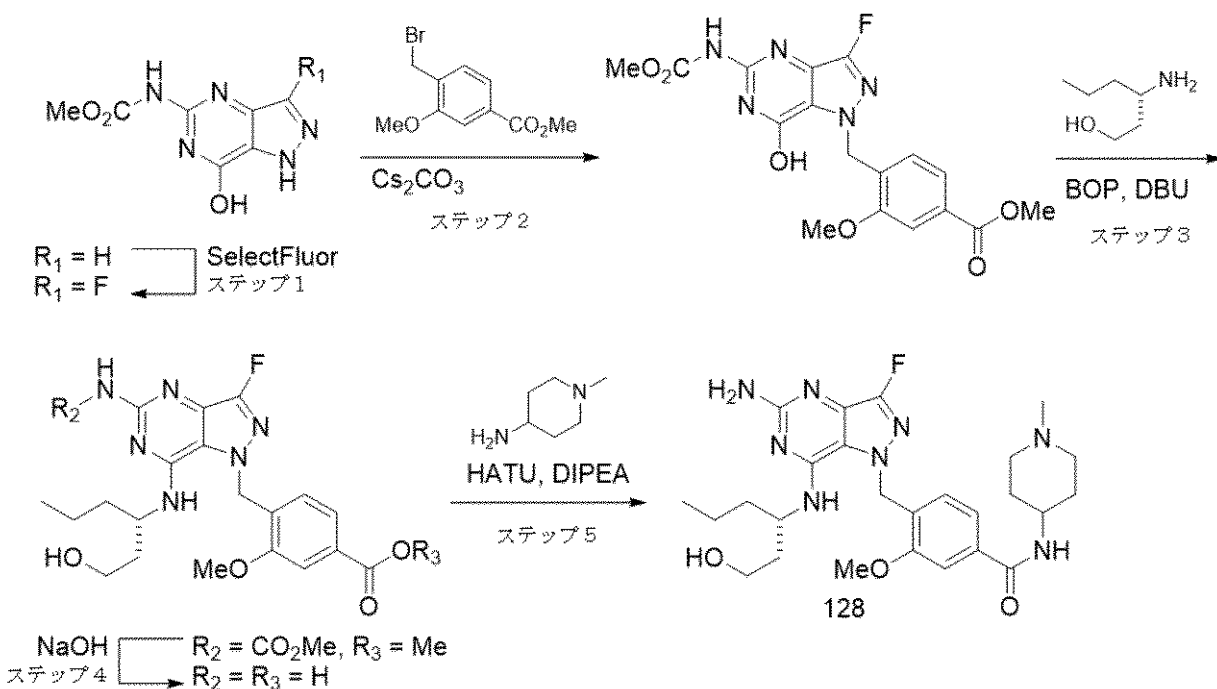
【0124】

化合物 129、化合物 130、および化合物 131 を類似的に調製した。

実施例 10 - 化合物 128

【化 41】

実施例 10 - 化合物 128



20

30

【0125】

ステップ 1 . メチル (7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (1 g、4.78 mmol) および Selectfluor (商標) (5.08 g、14.34 mmol) をアセトニトリル (20 mL) 中に懸濁した。酢酸 (2 mL) を添加した。反応混合物を 70 で 24 時間攪拌し、冷却し、水 (100 mL) に注いだ。得られた混合物をフリーザー (-20) 内で 30 分間冷却し、次に生成物を濾過し、水 (40 mL) で洗浄し、メチル (3-フルオロ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (623 mg、2.74 mmol、収率 57.4%) を固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 228.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.69 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)

【0126】

ステップ 2 . メチル (3-フルオロ-7-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル) カルバメート (620 mg、2.73 mmol) および Cs₂CO₃ (1030 mg、3.16 mmol) の DMF (5 mL) 攪拌懸濁液を氷浴で冷却した。メチル 4-(プロモメチル)-3-メトキシベンゾエート (744 mg、2.87 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を添加

50

した。ゆっくりとRTに温まるまで反応物をそのままにし、2時間攪拌し、水(100 mL)に注ぎ、EtOAc(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(4 x 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40 g SiO₂カラム、シリカ充填、ヘキサン中、0から100% EtOAc)により、メチル 4-((3-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(342 mg、純度約60%、0.506 mmol、収率17.6%)を固体として得た。

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ = 406.2

【0127】

ステップ3. 20 mLシンチレーションバイアルに、メチル 4-((3-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(340 mg、0.839 mmol)、(S)-3-アミノヘキサン-1-オール、HCl(193 mg、1.258 mmol)、BOP(742 mg、1.678 mmol)、DMSO(4 mL)およびDBU(0.379 mL、2.52 mmol)を入れた。反応混合物を70で15分間加熱し、冷却し、飽和NaHCO₃溶液(100 mL)に注ぎ、EtOAc(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(4 x 40 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40 g SiO₂カラム、ヘキサン中、0から100% EtOAc)により、メチル (S)-4-((3-フルオロ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(105 mg、0.208 mmol、収率24.8%)を固体として得た。

10

20

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ = 505.3

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.90(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.49(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.69(d, J=7.9 Hz, 1H), 5.77(d, J=17.2 Hz, 1H), 5.61(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.54-4.43(m, 1H), 4.38(t, J=5.5 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.45-3.34(m, 2H), 1.75-1.62(m, 2H), 1.58-1.40(m, 2H), 1.18-1.01(m, 2H), 0.75(t, J=7.4 Hz, 3H)

【0128】

ステップ4. メチル (S)-4-((3-フルオロ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート(100 mg、0.198 mmol)をジオキサン(2 mL)中に溶解し、水酸化ナトリウム(0.595 mL、2.97 mmol)を添加した。反応混合物を80で2時間、次にRTで終夜攪拌した。5N HClを用いて反応混合物を中和し、蒸発乾固させ、(S)-4-((5-アミノ-3-フルオロ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸(210 mg、純度約40%、0.19 mmol、収率98%)を得て、精製せずに次に使用した

30

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺ = 433.2

【0129】

ステップ5. 20 mLシンチレーションバイアルに、(S)-4-((5-アミノ-3-フルオロ-7-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸(70 mg、0.081 mmol)、HATU(36.9 mg、0.097 mmol)およびDMF(2 mL)を入れた。1-メチルピペリジン-4-アミン(18.48 mg、0.162 mmol)、続いてDIPEA(0.042 mL、0.243 mmol)を添加した。反応混合物をRTで1時間攪拌し、濾過し、以下の条件で、プレパラティブLC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: NH₄OAc 含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: NH₄OAc 含有水; グラジエント: 4% Bで0分保持、20分かけて4-44% B、次いで100% Bで0分保持; 流速: 20 mL/分; カラム温度: 25。フラクション収集はMSおよびUVシグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合

40

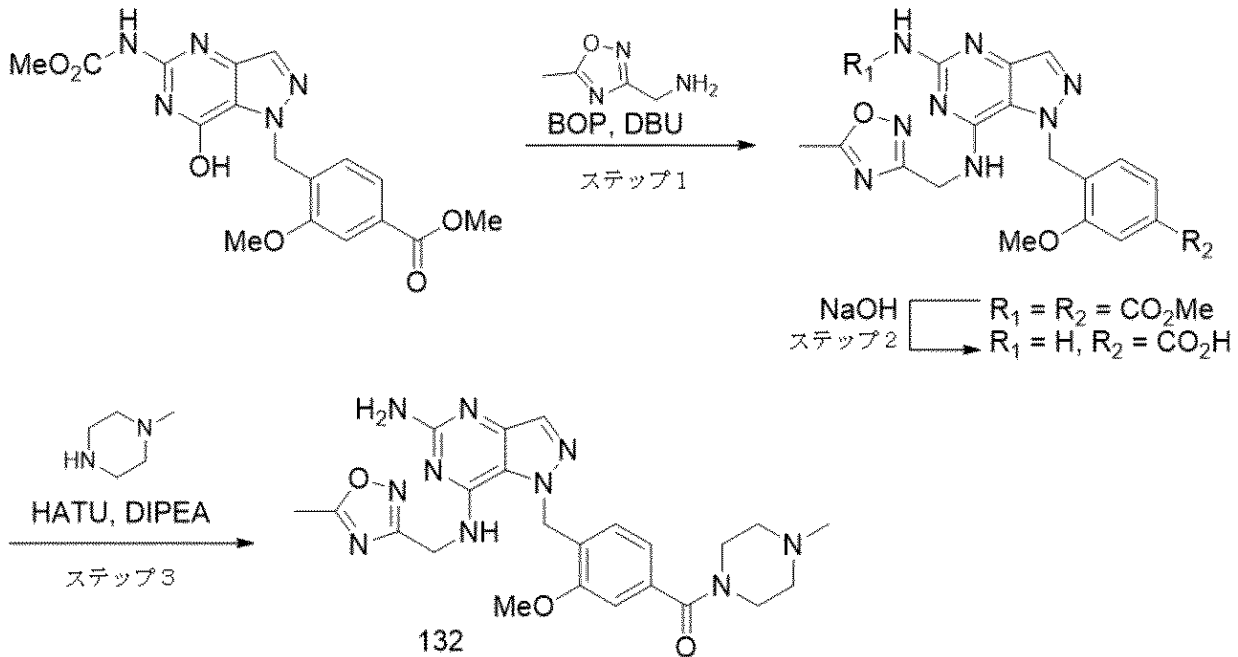
50

わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物 128 (15.1 mg、0.028 mmol、収率 34.7%) を得た。

実施例 11 - 化合物 132

【化 4 2】

実施例 11 - 化合物 132



10

20

【0130】

ステップ 1 . メチル 4-((7-ヒドロキシ-5-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシベンゾエート (510 mg、1.32 mmol; US 2020/0038403 A1、図 2 A、化合物 16) の DMSO (6.6 mL) 溶液を、(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタンアミン・HCl (236 mg、1.58 mmol)、BOP (698 mg、1.58 mmol) および DBU (595 μ L、3.95 mmol) で処理した。反応物を RT で攪拌した。16 時間後、(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタンアミン・HCl (50 mg、0.33 mmol)、BOP (50 mg、0.11 mmol) および DBU (200 μ L、1.33 mmol) をさらに添加した。反応物を RT で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、H₂O (4x) で洗浄した。有機層を Celite 上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー (100g C18 gold column; 移動相 A : 5:95 アセトニトリル : 0.05% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B : 95:5 アセトニトリル : 0.05% トリフルオロ酢酸含有水; 流速 : 60 mL/分、20 - 60% グラジエント) で精製した。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、HCl (1 M H₂O 中、2 mL、2 mmol) で処理し、減圧濃縮して、メチル 3-メトキシ-4-((5-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-(((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾエート (382 mg、収率 60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.72 - 9.70 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.49 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.86 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) LC RT : 0.64 分 LC/MS [M+H]⁺ 483.3 (方法 J)

30

40

【0131】

ステップ 2 . メチル 3-メトキシ-4-((5-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-(((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジ

50

ン-1-イル)メチル)ベンゾエート(382 mg、0.791 mmol)のジオキサン(9.0 mL)溶液をNaOH(10 M水溶液、0.32 mL、3.2 mmol)で処理し、40 に加熱した。30分後、温度を60 に上昇させた。追加量のNaOH(10 M水溶液、450 μL、3 mmol)およびMeOH(1 mL)を反応混合物に、6時間かけて添加した。反応混合物をRTに冷まし、HOAcで中和し、減圧濃縮した。粗生成物をMeOH中に溶解し、PTFEフリットに通して濾過し、以下の条件で、プレパラティブHPLCにより精製した：カラム：Axia C18 100 mm x 30 mm、5 μm粒子；移動相A：10:90 メタノール：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：90:10 メタノール：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；グラジエント：15% Bで0分保持、10分かけて15 - 30% B、次いで30% Bで4分保持；流速：40 mL/分；220 nmでUV検出；カラム温度：25 。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、HCl(1 M H₂O中、2 mL、2 mmol)で処理し、減圧濃縮して、4-((5-アミノ-7-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸・HCl(98.9 mg、収率28%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.23 - 12.93 (m, 1H), 12.67 - 12.43 (m, 1H), 9.06 - 8.92 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.91 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H) LC RT: 0.52分 LC/MS [M+H]⁺ 411.3 (方法J)

10

【0132】

20

ステップ3. 4-((5-アミノ-7-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ安息香酸・HCl(25 mg、0.056 mmol)のDMF(0.6 mL)溶液を、1-メチルピペラジン(11.2 mg、0.112 mmol)、DIEA(49 μL、0.28 mmol)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド(50% EtOAc溶液、67 μL、0.11 mmol)で処理した。反応混合物をRTで16時間攪拌し、追加量の1-メチルピペラジン(11.2 mg、0.112 mmol)、DIEA(49 μL、0.28 mmol)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド(50% EtOAc溶液、67 μL、0.11 mmol)で処理し、RTで終夜攪拌した。反応混合物をDMF(1 mL)およびH₂O(0.2 mL)で希釈し、PTFEフリットに通して濾過した。以下の条件で、粗製物質をプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、200 mm x 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：10 mM NH₄OAc含有水；移動相B：95:5 アセトニトリル：10 mM NH₄OAc含有水；グラジエント：0% Bで0分保持、20分かけて0 - 40% B、次いで100% Bで0分保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 。フラクション収集はMSシグナルによりトリガーされた。目的物を含むフラクションを混ぜ合わせ、遠心蒸発で乾燥させ、化合物132(16.6 mg、収率59%)を得た。

30

【0133】

化合物133を類似的に調製した。

実施例12 - 出発物質および中間体

40

【0134】

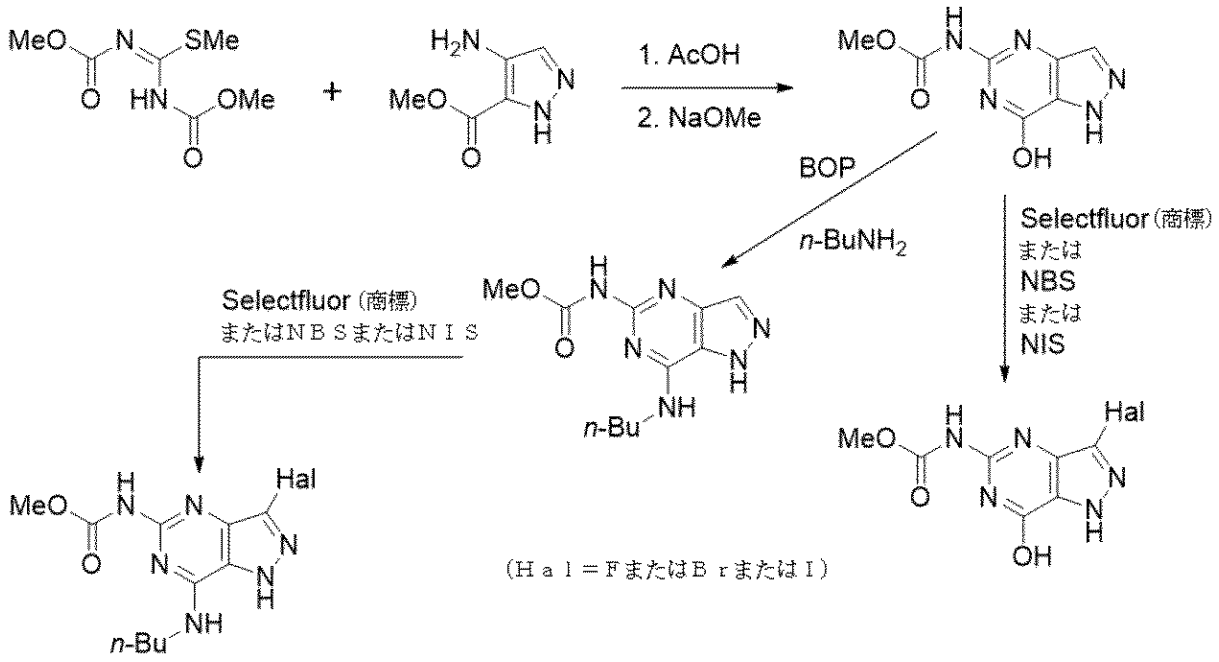
下記のチャートは、本明細書に開示されるTLR7アゴニストの調製用の出発物質または中間体として有用なことがある化合物を作成するためのスキームを示す。スキームは、出発物質または中間体として使用されることがある他の類似化合物の作成に適用され得る。使用される試薬は当技術分野において周知であり、多くの場合、その使用は前述の実施例に示されている。

チャート1

50

【化 4 3】

チャート 1



10

20

チャート 2

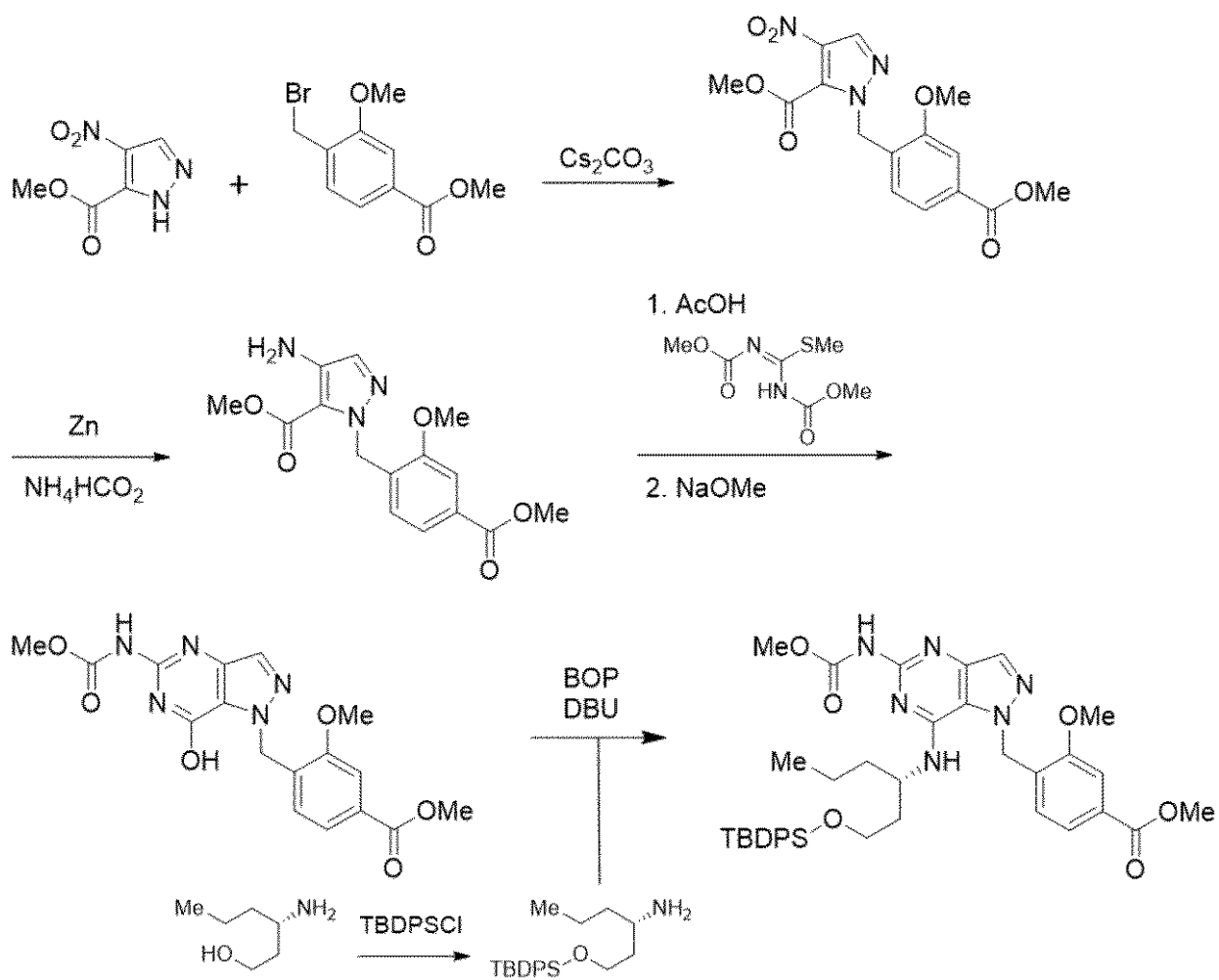
30

40

50

【化 4 4】

チャート 2



10

20

チャート 3

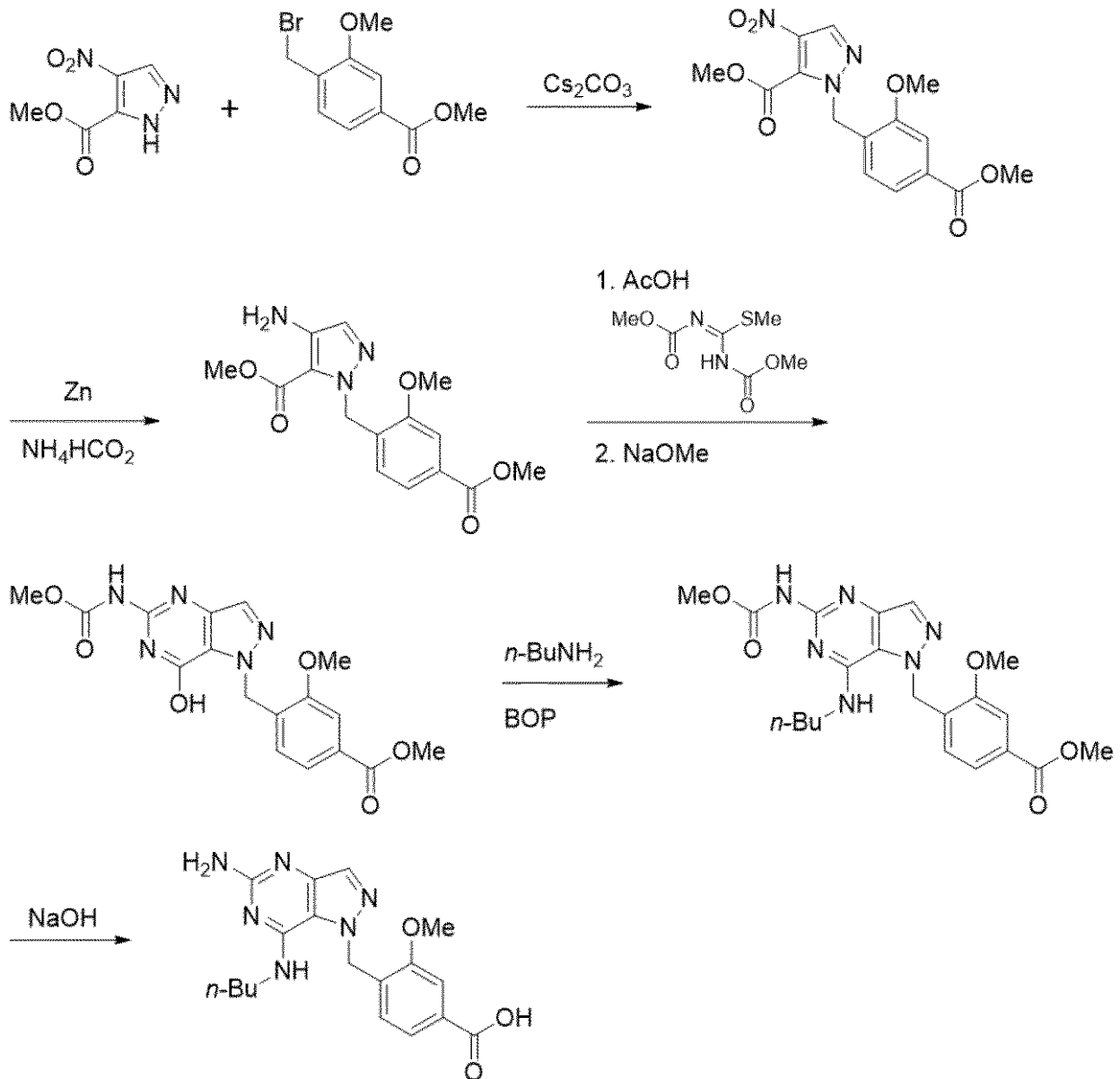
30

40

50

【化 4 5】

チャート 3



【0135】

生物学的活性

TLR7アゴニストとして本明細書に開示される化合物の生物学的活性は、以下の手順により定量されることがある。

【0136】

ヒトTLR7アゴニスト活性アッセイ

この手順は、本明細書に開示される化合物のヒトTLR7 (hTLR7) アゴニスト活性を定量する方法を説明する。

【0137】

ヒトTLR7分泌型胚性アルカリホスファターゼ (SEAP) レポータートランスジェンを有する改変ヒト胚性腎臓ブルー細胞 (HEK-Blue (商標) TLR細胞; InvivoGen) を、非選択培地 (10%ウシ胎児血清 (Sigma) を添加したDMEM高グルコース (Invitrogen)) 中に懸濁した。HEK-Blue (商標) TLR7細胞を384ウェル組織培養プレートの各ウェルに添加し (1ウェルあたり15,000細胞)、16-18時間、37℃、5%CO₂でインキュベートした。HEK-Blue (商標) TLR細胞が入ったウェルに化合物 (100 nl) を添加し、処置した細胞を37℃、5

%CO₂でインキュベートした。処理から18時間後、10マイクロリットルの新たに調製したQuantiblu (商標) 試薬 (Invivogen) を各ウェルに添加し、30分間インキュベートし(37℃、5%CO₂)、Envisionプレートリーダー(OD=620nm)を用いてSEAPレベルを測定した。半数効果濃度値(EC₅₀; アッセイ基準値および最大値の中間の応答を引き起こす化合物濃度)を算出した。

【0138】

ヒト血液におけるI型インターフェロン遺伝子(MX-1)およびCD69の誘導

I型インターフェロン(IFN)MX-1遺伝子およびB細胞活性化マーカーCD69の誘導は、TLR7経路の活性化で起こる下流のイベントである。以下は、TLR7アゴニストに対する応答におけるそれらの誘導を測定するヒト全血アッセイである。

10

【0139】

ヘパリン処置したヒト全血をヒト患者から回収し、1mMで、TLR7アゴニスト試験化合物で処置した。血液をRPMI 1640培地で希釈し、Echoを使用して1ウェルあたり10nLプレドット(predot)し、最終濃度を1μMとした(10μLの血液中に10nL)。30秒間振盪機で混合した後、プレートを覆い、37℃のチャンパー内に終夜=17時間置いた。固定/溶解バッファーを調製し(H₂O中5x1x、37℃で温める; Cat# BD 558049)、後で使用するためにパームバッファーを(氷上で)維持した。

【0140】

表面マーカー染色(CD69)のために表面抗体を調製した: 0.045μl hCD14-FITC (ThermoFisher Cat# MHCD1401) + 0.6μl hCD19-ef450 (ThermoFisher Cat# 48-0198-42) + 1.5μl hCD69-PE (cat# BD555531) + 0.855μl FACSバッファー。3μl/ウェルで添加し、1000rpmで1分間遠心し、振盪機で30秒間混合し、氷上に30分間置いた。30分後、70μLの予め温めた1x固定/溶解バッファーで刺激を停止させ、Felix mateを用いて再懸濁し(15回、プレートごとにチップを変えた)、37℃で10分間インキュベートした。

20

【0141】

2000rpmで5分間遠心し、HCSプレートウォッシャーで吸引し、振盪機で30秒間混合し、次いで70μLのdPBSで洗浄し、ペレット状にすること2回(2000rpm、5分間)、50μLのFACSバッファーで洗浄し、ペレット状にすること1回(2000rpm、5分間)を行った。振盪機で30秒間混合した。細胞内マーカー染色(MX-1)については: 50μLのBD PermバッファーIIIを添加し、振盪機で30秒間混合した。氷上で30分間インキュベートした(遮光)。50μLのFACSバッファーで2回洗浄し(透過処理後2300rpmで5分間遠心)、続いて振盪機で30秒間混合した。MX1抗体((4812)-Alexa647: Novus Biologicals #NBP2-43704AF647)を含む20μLのFACSバッファーで再懸濁した(20μl FACSバッファー+0.8ul hIgG+0.04μl MX-1)。1000rpmで1分間遠心し、振盪機で30秒間混合し、サンプルをRTで、暗所で45分間インキュベートし、続いて2x FACSバッファーで洗浄した(透過処理後2300rpmで5分間遠心)。20μlのFACSバッファーで再懸濁し(1ウェルあたり合計35μL)、ホイルで覆い、4℃に置き、翌日に読み取った。プレートをiQuePlusで読み取った。結果をツールセットにロードし、カーブマスターでIC50曲線を作成した。y軸の100%は1μMのレシキモドに設定されている。

30

40

【0142】

マウス血液におけるTNF-アルファおよびI型IFN応答遺伝子の誘導

TNF-アルファおよびI型IFN応答遺伝子の誘導は、TLR7経路の活性化で起こる下流のイベントである。以下は、TLR7アゴニストに対する応答における、マウス全血中のそれらの誘導を測定するアッセイである。

【0143】

50

ヘパリン処置したマウス全血を、Pen - Strepを含むRPMI 1640培地で、5 : 4の比率で希釈した(50 μ Lの全血および40 μ Lの培地)。体積90 μ Lの希釈血液をFalcon平底96ウェル組織培養プレートのウェルに移し、プレートを4で1時間インキュベートした。100% DMSOストック中の試験化合物を、濃度応答アッセイのために同じ培地で20倍希釈し、次いで10 μ Lの希釈した試験化合物をウェルに添加し、最終DMSO濃度が0.5%となるようにした。コントロールウェルに、5% DMSOを含む10 μ Lの培地を添加した。次にプレートを37 $^{\circ}$ Cで、5% CO₂インキュベーター内で17時間インキュベートした。インキュベート後、100 μ Lの培地を各ウェルに添加した。プレートを遠心し、130 μ Lの上清を除去し、ELISAによるTNF α 産生のアッセイに使用した(Invitrogen、カタログ番号88-7324 Thermo-Fisher Scientificより)。Invitrogen mRNA Catcher Plusキット(Cat# K1570-02)に由来する、DTTを含む体積70 μ LのmRNAキャッチャー溶解バッファー(1x)を、ウェル中の残りの70 μ Lサンプルに添加し、ピペティングにより5回混合した。次にプレートをRTで5 - 10分間振盪し、続いて2 μ LのプロテイナーゼK(20 mg/mL)を各ウェルに添加した。次にプレートを15 - 20分間、RTで振盪した。次に、さらに処理するまでの間、プレートを-80 $^{\circ}$ Cで保存した。

10

【0144】

冷凍サンプルを解凍し、Invitrogen mRNA Catcher Plusキット(Cat# K1570-02)を用いて、製造業者の説明書に従ってmRNAを抽出した。RNA抽出から得られたmRNAの半量を用いて、Invitrogen SuperScript IV VIL0 Master Mix(Cat# 11756500)を使用して、20 μ Lの逆転写酵素反応でcDNAを合成した。ThermoFisher(Applied Biosystems)のQuantStudio Real-Time PCRシステムを用いて、TaqMan(登録商標)リアルタイムPCRを行った。全てのリアルタイムPCR反応を、市販のマウスIFIT1、IFIT3、MX1およびPPIA遺伝子発現用プレデザインTaqManアッセイ並びにTaqMan Master Mixを用いて、2回繰り返して行った。PPIAは、ハウスキーピング遺伝子として利用した。製造業者からの勧告に従った。全ての生データ(Ct)を平均ハウスキーピング遺伝子(Ct)で正規化し、次に比較Ct(Ct)法を利用して、実験解析のために、相対的な遺伝子発現量(RQ)を定量化した。

20

30

【0145】

定義

「脂肪族」は、特定の数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和非芳香族炭化水素部分を意味し(例えば、「C₃脂肪族」、「C₁₋₅脂肪族」、「C_{1-C₅}脂肪族」、または「C₁からC₅脂肪族」のように。後者3つの表現は1から5個の炭素原子を有する脂肪族部分と同義である)、炭素原子の数が明確に特定されない場合は、1から4個の炭素原子(不飽和脂肪族部分の場合は2から4個の炭素)である。同様の理解が、他の種類における炭素の数、つまりC₂₋₄アルケン、C_{4-C₇}シクロ脂肪族などに適用される。同様に、「(CH₂)₁₋₃」などの用語は、下付き文字が1、2、または3であることの省略表現として理解されるべきであり、そのため、かかる用語は、CH₂、CH₂CH₂、およびCH₂CH₂CH₂を表すことになる。

40

【0146】

「アルキル」は、適用可能な炭素原子の数を指定するための同じ慣習に従う飽和脂肪族部分を意味する。実例として、C_{1-C₄}アルキル部分には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、1-ブチル、2-ブチル、および同類のものが挙げられるが、これらに限らない。「アルカンジール」(時として「アルキレン」とも呼ばれる)は、アルキル基の2価の対応物を意味し、例えば、

50

【化 4 6】



などがある。

【0147】

「アルケニル」は、適用可能な炭素原子の数を指定するための同じ慣習に従う、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を有する脂肪族部分を意味する。実例として、 $C_2 - C_4$ アルケニル部分には、エテニル（ビニル）、2 - プロペニル（アリルまたはプロプ - 2 - エニル）、シス - 1 - プロペニル、トランス - 1 - プロペニル、E - （または Z - ）2 - ブテニル、3 - ブテニル、1,3 - ブタジエニル（ブト - 1,3 - ジエニル）、および同類のものが挙げられるが、これらに限らない。

10

【0148】

「アルキニル」は、適用可能な炭素原子の数を指定するための同じ慣習に従う、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有する脂肪族部分を意味する。実例として、 $C_2 - C_4$ アルキニル基には、エチニル（アセチレニル）、プロパルギル（プロプ - 2 - イニル）、1 - プロピニル、ブト - 2 - イニル、および同類のものが挙げられる。

20

【0149】

「シクロ脂肪族」は、1 から 3 個の環を有し、各環が、3 から 8 個（好ましくは 3 から 6 個）の炭素原子を有する、飽和または不飽和非芳香族炭化水素部分を意味する。「シクロアルキル」は、各環が飽和であるシクロ脂肪族部分を意味する。「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの環が少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を有する、シクロ脂肪族部分を意味する。「シクロアルキニル」は、少なくとも一つの環が少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有する、シクロ脂肪族部分を意味する。実例として、シクロ脂肪族部分には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびアダマンチルが挙げられるが、これらに限らない。好ましいシクロ脂肪族部分は、シクロアルキル部分、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルである。「シクロアルカンジイル」（時として「シクロアルキレン」とも呼ばれる）は、シクロアルキル基の 2 価の対応物を意味する。同様に、「ビスシクロアルカンジイル」（または「ビスシクロアルキレン」）および「スピロアルカンジイル」（または「スピロアルキレン」）は、ビスシクロアルキルおよびスピロアルキル（または「スピロシクロアルキル」）基の 2 価の対応物を指す。

30

【0150】

「ヘテロシクロ脂肪族」は、少なくとも一つのその環において、最大 3 個（好ましくは 1 から 2 個）の炭素が、N、O または S から独立して選択されるヘテロ原子で置換されており、ここで N および S は、適宜酸化されてもよく、N は、適宜四級化されてもよい、シクロ脂肪族部分を意味する。好ましいシクロ脂肪族部分は、5 から 6 員の大きさの 1 つの環からなる。同様に、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、および「ヘテロシクロアルキニル」は、少なくとも一つのその環が、そのように修飾されている、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはシクロアルキニル部分をそれぞれ意味する。代表的なヘテロシクロ脂肪族部分には、アジリジニル、アゼチジニル、1,3 - ジオキサニル、オキサタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3 - ジオキソラニル、テトラヒドロ - 1,1 - ジオキソチエニル、1,4 - ジオキサニル、チエタニル、および同類のものが挙げられる。「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロシクロアルキル基の 2 価の対応物を意味する。

40

50

【0151】

「アルコキシ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、および「アリールチオ」は、それぞれ、-O(アルキル)、-O(アリール)、-S(アルキル)、および-S(アリール)を意味する。例は、それぞれ、メトキシ、フェノキシ、メチルチオ、およびフェニルチオである。

【0152】

「ハロゲン」または「ハロ」は、より狭い意味が指示されない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0153】

「アリール」は、各環が3から7個の炭素原子を有し、少なくとも一つの環が芳香族である、単、二、または三環式環系(好ましくは単環式)を有する、炭化水素部分を意味する。環系中の環は、(ナフチルのように)互いに縮合していてもよく、(ビフェニルのように)互いに結合していてもよく、(インダニルまたはシクロヘキシルフェニルのように)非芳香環と縮合または結合していてもよい。さらなる実例として、アリール部分には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントラセニル、およびアセナフチルが挙げられるが、これらに限らない。「アリーレン」は、アリール基の2価の対応物、例えば1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、または1,4-フェニレンを意味する。

10

【0154】

「ヘテロアリール」は、各環が3から7個の炭素原子を有し、少なくとも一つの環が、N、O、またはSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を含む芳香環であり、ここでNおよびSは、適宜酸化されてもよく、Nは、適宜四級化されてもよい、単、二、または三環式環系(好ましくは5から7員の単環式)を有する部分を意味する。そのような少なくとも一つのヘテロ原子を含む芳香環は、(ベンゾフラニルまたはテトラヒドロイソキノリルのように)他の種類の環と縮合してもよく、(フェニルピリジルまたは2-シクロペンチルピリジルのように)他の種類の環と直接結合してもよい。さらなる実例として、ヘテロアリール部分には、ピロリル、フラニル、チオフェニル(チエニル)、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、N-オキソピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノザリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェノチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、ジベンゾチオフェニル、アクリジニル、および同類のものが挙げられる。「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリール基の2価の対応物を意味する。

20

30

【0155】

例えば「非置換の、または置換された」あるいは「適宜置換されてもよい」を用いる、つまり「非置換の、または置換されたC₁-C₅アルキル」あるいは「適宜置換されてもよいヘテロアリール」と表現するなどして、部分が置換されてもよいということが示される場合、かかる部分は、一つ以上の独立して選択される置換基、好ましくは数にして1から5個、より好ましくは数にして1から2個の置換基を有してもよい。置換基および置換パターンは、置換基が結合する部分を考慮して当業者により選択されることがあり、化学的に安定で、当技術分野で既知の技術、ならびに本明細書に記載される方法により合成され得る化合物を提供する。部分が、「非置換の、または置換された」あるいは「適宜置換されてもよい」ものとして特定される場合、好ましい実施形態において、かかる部分は非置換である。

40

【0156】

「アリールアルキル」、「(ヘテロシクロ脂肪族)アルキル」、「アリールアルケニル」、「アリールアルキニル」、「ビアリールアルキル」、および同類のものは、場合によっては、アリール、ヘテロシクロ脂肪族、ビアリールなどで置換されたアルキル、アルケ

50

ニル、またはアルキニル部分を、場合によっては、例えば、ベンジル、フェネチル、N - イミダゾイルエチル、N - モルホリノエチル、および同類のもののように、アルキル、アルケニル、またはアルキニル部分で開いた（不満足な）原子価を有する部分を意味する。反対に、「アルキルアリアル」、「アルケニルシクロアルキル」、および同類のものは、場合によっては、アルキル、アルケニルなどで置換されたアリアル、シクロアルキル、その他の部分、場合によっては、例えば、メチルフェニル（トリル）またはアリルシクロヘキシルのような部分を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルキルアリアル」、「シアノアリアル」、および同類のものは、場合によっては、一つ以上の特定の置換基（場合によっては、ヒドロキシル、ハロなど）で置換されたアルキル、アリアル、その他の部分を意味する。

10

【0157】

例えば、許容される置換基には、アルキル（特にメチルまたはエチル）、アルケニル（特にアリル）、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、ハロ（特にフルオロ）、ハロアルキル（特にトリフルオロメチル）、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル（特にヒドロキシエチル）、シアノ、ニトロ、アルコキシ、- O（ヒドロキシアルキル）、- O（ハロアルキル）（特に - OCF₃）、- O（シクロアルキル）、- O（ヘテロシクロアルキル）、- O（アリアル）、アルキルチオ、アリアルチオ、= O、= NH、= N（アルキル）、= NOH、= NO（アルキル）、- C（= O）（アルキル）、- C（= O）H、- CO₂H、- C（= O）NHOH、- C（= O）O（アルキル）、- C（= O）O（ヒドロキシアルキル）、- C（= O）NH₂、- C（= O）N 20
H（アルキル）、- C（= O）N（アルキル）₂、- OC（= O）（アルキル）、- OC（= O）（ヒドロキシアルキル）、- OC（= O）O（アルキル）、- OC（= O）O（ヒドロキシアルキル）、- OC（= O）NH₂、- OC（= O）NH（アルキル）、- OC（= O）N（アルキル）₂、アジド、- NH₂、- NH（アルキル）、- N（アルキル）₂、- NH（アリアル）、- NH（ヒドロキシアルキル）、- NHC（= O）（アルキル）、- NHC（= O）H、- NHC（= O）NH₂、- NHC（= O）NH（アルキル）、- NHC（= O）N（アルキル）₂、- NHC（= NH）NH₂、- OSO₂（アルキル）、- SH、- S（アルキル）、- S（アリアル）、- S（シクロアルキル）、- S（= O）アルキル、- SO₂（アルキル）、- SO₂NH₂、- SO₂NH（アルキル）、- SO₂N（アルキル）₂、および同類のものが挙げられるが、これらに限らない。

20

30

【0158】

置換される部分が脂肪族部分の場合、好ましい置換基は、アリアル、ヘテロアリアル、シクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、- O（ヒドロキシアルキル）、- O（ハロアルキル）、- O（シクロアルキル）、- O（ヘテロシクロアルキル）、- O（アリアル）、アルキルチオ、アリアルチオ、= O、= NH、= N（アルキル）、= NOH、= NO（アルキル）、- CO₂H、- C（= O）NHOH、- C（= O）O（アルキル）、- C（= O）O（ヒドロキシアルキル）、- C（= O）NH₂、- C（= O）NH（アルキル）、- C（= O）N（アルキル）₂、- OC（= O）（アルキル）、- OC（= O）（ヒドロキシアルキル）、- OC（= O）O（アルキル）、- OC（= O）O（ヒドロキシアルキル）、- OC（= O）NH₂、- OC（= O）NH（アルキル）、- OC（= O）N（アルキル）₂、アジド、- NH₂、- NH（アルキル）、- N（アルキル）₂、- NH（アリアル）、- NH（ヒドロキシアルキル）、- NHC（= O）（アルキル）、- NHC（= O）H、- NHC（= O）NH₂、- NHC（= O）NH（アルキル）、- NHC（= O）N（アルキル）₂、- NHC（= NH）NH₂、- OSO₂（アルキル）、- SH、- S（アルキル）、- S（アリアル）、- S（= O）アルキル、- S（シクロアルキル）、- SO₂（アルキル）、- SO₂NH₂、- SO₂NH（アルキル）、および - SO₂N（アルキル）₂ である。より好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、- O（アリアル）、= O、= NOH、= NO（アルキル）、- OC（= O）（アルキル）、- OC（= O）O（アルキル）、- OC（= O）NH₂、- OC（= O）NH（アルキル）、- OC（= O）N 40
（アルキル）₂、および同類のものが挙げられるが、これらに限らない。

40

50

(アルキル)₂、アジド、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH(アリール)、-NHC(=O)(アルキル)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(アルキル)、-NHC(=O)N(アルキル)₂、および-NHC(=NH)NH₂である。特に好ましい置換基は、フェニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁-C₄アルコキシ、O(C₂-C₄アルカンジイル)OH、およびO(C₂-C₄アルカンジイル)ハロである。

【0159】

置換される部分がシクロ脂肪族、ヘテロシクロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分の場合、好ましい置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、-O(ヒドロキシアルキル)、-O(ハロアルキル)、-O(アリール)、-O(シクロアルキル)、-O(ヘテロシクロアルキル)、アルキルチオ、アリールチオ、-C(=O)(アルキル)、-C(=O)H、-CO₂H、-C(=O)NHOH、-C(=O)O(アルキル)、-C(=O)O(ヒドロキシアルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-OC(=O)(アルキル)、-OC(=O)(ヒドロキシアルキル)、-OC(=O)O(アルキル)、-OC(=O)O(ヒドロキシアルキル)、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH(アルキル)、-OC(=O)N(アルキル)₂、アジド、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH(アリール)、-NH(ヒドロキシアルキル)、-NHC(=O)(アルキル)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(アルキル)、-NHC(=O)N(アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-OSO₂(アルキル)、-SH、-S(アルキル)、-S(アリール)、-S(シクロアルキル)、-S(=O)アルキル、-SO₂(アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(アルキル)、および-SO₂N(アルキル)₂である。より好ましい置換基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、-O(ヒドロキシアルキル)、-C(=O)(アルキル)、-C(=O)H、-CO₂H、-C(=O)NHOH、-C(=O)O(アルキル)、-C(=O)O(ヒドロキシアルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-OC(=O)(アルキル)、-OC(=O)(ヒドロキシアルキル)、-OC(=O)O(アルキル)、-OC(=O)O(ヒドロキシアルキル)、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH(アルキル)、-OC(=O)N(アルキル)₂、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH(アリール)、-NHC(=O)(アルキル)、-NHC(=O)H、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(アルキル)、-NHC(=O)N(アルキル)₂、および-NHC(=NH)NH₂である。特に好ましい置換基は、C₁-C₄アルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、およびC₁-C₄アルコキシである。

【0160】

「C₁-C₅アルキル」または「5から10%」のように範囲が述べられる場合、かかる範囲は、範囲の終点、つまり第一の例においてはC₁およびC₅、並びに第二の例においては5%および10%を含む。

【0161】

(例えば、構造式中の関連する立体中心における価標を太線にするか、または破線にすることにより、構造式中で、二重結合をEまたはZ配置を有するものとして描くことにより、あるいは立体化学を指定する命名法または記号を用いることにより)特定の立体異性体が明確に指示されない限り、全ての立体異性体が、純粋化合物ならびにその混合物として本発明の範囲内に含まれる。特に断らない限り、ラセミ体、個々のエナンチオマー(光学的に純粋であろうと部分的に分割されていようと)、ジアステレオマー、幾何異性体、およびそれらの組み合わせ、並びにそれらの混合物は、本発明により全て包含される。

【0162】

当業者は、化合物が、本明細書で使用される構造式に描かれるものと同等の互変異性体

(例えば、ケトおよびエノール形)、共鳴構造、および双性イオン型を有することがあり、構造式は、そのような互変異性体、共鳴構造、双性イオン型を包含するということを認識するであろう。

【0163】

「薬学的に許容されるエステル」は、インビボで(例えば人体内で)加水分解し、親化合物またはその塩を生成するか、あるいはそれ自体が親化合物の活性と類似のそれを有するエステルを意味する。適当なエステルには、C₁-C₅アルキル、C₂-C₅アルケニルまたはC₂-C₅アルキニルエステル、特にメチル、エチルまたはn-プロピルエステルが挙げられる。

【0164】

「薬学的に許容される塩」は、医薬製剤に適する化合物の塩を意味する。化合物が一つ以上の塩基性基を有する場合、塩は、酸付加塩、例えば、硫酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、塩酸塩、乳酸塩、メチル硫酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、メシル酸塩、ラクトビオン酸塩、スベリン酸塩、トシル酸塩、および同類のものなどであり得る。化合物が一つ以上の酸性基を有する場合、塩は、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、アンモニウム塩、亜鉛塩、ピペラジン塩、トロメタミン塩、リチウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、ナトリウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、および同類のものなどの塩であり得る。多形結晶性形態および溶媒和物も本発明の範囲内に包含される。

【0165】

「患者(subject)」は動物を指し、霊長類(例えば、ヒト)、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むが、これらに限らない。「患者(subject)」および「患者(patient)」という用語は、例えば、ヒトなどの哺乳動物の患者に関して、本明細書で互換的に使用される。

【0166】

「治療する(treat)」、「治療する(treating)」、および「治療(treatment)」という用語は、疾患または障害の治療の文脈において、障害、疾患、または病態、あるいは障害、疾患、もしくは病態に関連する症状のうちの一つ以上を軽減するか、または抑制すること；あるいは疾患、障害、または病態の、あるいは一つ以上のそれらの症状の進行、拡大または悪化を遅らせることを含むように意図される。「がんの治療」は、以下の効果のうちの一つ以上を指す：(1)(i)遅延および(ii)完全な増殖停止を含む、ある程度の腫瘍増殖の阻害；(2)腫瘍細胞数の減少；(3)腫瘍の大きさの維持；(4)腫瘍の大きさの減少；(5)末梢臓器への腫瘍細胞浸潤の(i)減少、(ii)遅延または(iii)完全な予防を含む阻害；(6)転移の(i)減少、(ii)遅延または(iii)完全な予防を含む阻害；(7)(i)腫瘍の大きさの維持、(ii)腫瘍の大きさの減少、(iii)腫瘍の増殖の遅延、(iv)浸潤の減少、遅延または予防をもたらすことがある、抗腫瘍免疫応答の増強および/または(8)ある程度の、障害に関連する一つ以上の症状の重症度または数の軽減。

【0167】

本明細書の式において、価標に対して横方向の波線(

【化47】

)または価標の末端にあるアスタリスク(*)は、共有結合部位を意味する。例えば、式

10

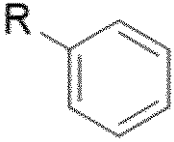
20

30

40

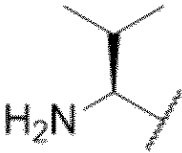
50

【化 4 8】



において、Rは

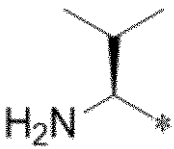
【化 4 9】



10

である、またはRは

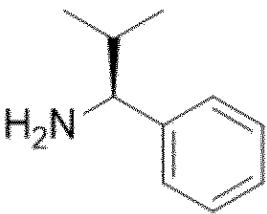
【化 5 0】



20

であるという記述は、

【化 5 1】



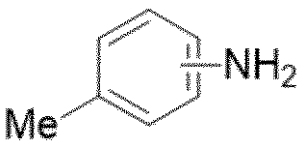
を意味する。

30

【0 1 6 8】

本明細書の式において、その2つの炭素の間で芳香環を横切る価標は、その価標に結合する基が、黙示的にそこにある（または、完全に書かれている場合、明示的にそこにある）水素の除去によって空きができる芳香環の位置のうちどこにあってもよいということの意味する。実例として、下記の式：

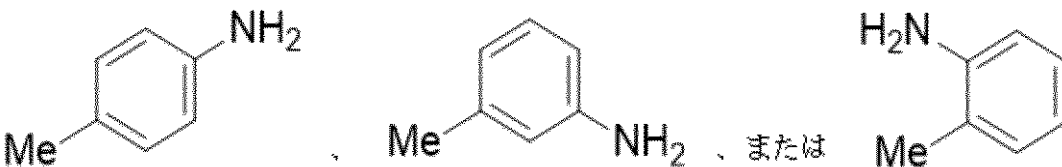
【化 5 2】



40

は、

【化 5 3】



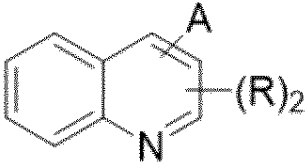
を表す。

50

【0169】

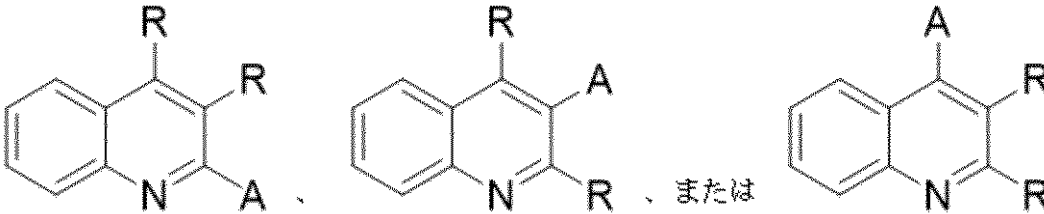
他の実例において、

【化54】



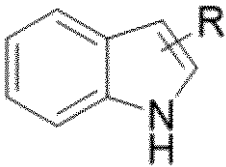
は、

【化55】



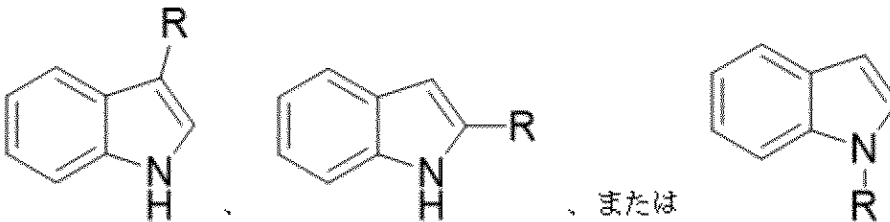
を表し、

【化56】



は、

【化57】



を表す。

【0170】

本開示は、本明細書に記載される化合物で生じる原子の全ての同位体を含む。同位体は、原子番号は同じだが異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例であり、限定ではないが、水素の同位体には重水素およびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体標識した本発明の化合物は、一般的に、他の場合に使用される非標識試薬の代わりに、同位体標識した適切な試薬を用いて、当業者に既知の従来技術により、または本明細書に記載されるものと類似の工程により調製され得る。例として、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル基は、重水素化されていなくても、部分的に重水素化されていても、完全に重水素化されていてもよく、「 CH_3 」には、 CH_3 、 $^{13}\text{CH}_3$ 、 $^{14}\text{CH}_3$ 、 CH_2T 、 CH_2D 、 CHD_2 、 CD_3 などが含まれる。一つの実施形態において、化合物中の様々な元素は、それらの天然の同位体存在度で存在する。

【0171】

当業者は、特定の構造はどちらの互変異性体 - 例えば、ケトかエノールか - で描かれてもよく、その2つの形態は等価であるということを認識するであろう。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 2 】

アクリニムおよび略語

これは、本明細書で使用されるアクリニムおよび略語にその意味を添えた表である。

【表 1 7】

アクリニムまたは略語	意味または定義
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル
A l l o c	アリルオキシカルボニル
A q .	水性
B o c	t-ブチルオキシカルボニル
B O P	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (V)
B O P	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (V)
D B U	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン
D C M	ジクロロメタン
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
D I P E A、D I E A	N,N-ジイソプロピルエチルアミン、別名ヒューニッヒ塩基
D M A	N,N-ジメチルアセトアミド
D M A P	4- (ジメチルアミノ) ピリジン
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D T D P	2,2'-ジチオジピリジン
D T P A	ジエチレントリアミンペンタ酢酸
E E D Q	エチル 2-エトキシキノリン-1 (2H) -カルボキシレート
F m o c	フルオレニルメチルオキシカルボニル
H A T U	ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム ; 1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート
H E P E S	4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-エタンスルホン酸、N- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-N' - (2-エタンスルホン酸)
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー
ヒューニッヒ塩基	D I P E A、D I E Aを参照
L C M S、L C - M S、L C / M S	液体クロマトグラフィー/質量分析
m C P B A	m-クロロ過安息香酸
M S	質量分析
M s C l	塩化メタンスルホニル、メシルクロリド
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N M R	核磁気共鳴
P E G	ポリ (エチレングリコール)
P T F E	ポリ (テトラフルオロエチレン)

10

20

30

40

50

【表 18】

アクリニムまたは略語	意味または定義
RT (液体クロマトグラフィーの文脈)	保持時間、分単位
RT (反応条件の文脈)	室温 (環境温度)、約 25°C
Sat.	飽和
Soln	溶液
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル
TBS	t-ブチルジメチルシリル基
TEA	トリエチルアミン
TEAA	酢酸トリエチルアンモニウム
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

【0173】

参考文献

本明細書の初めの方で、筆頭著者 (または発明者) および日付により省略された形で引用される以下の参考文献に対する完全な引用を以下に提供する。これらの参考文献のそれぞれは、あらゆる目的のために、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0174】

Akinbobuyi et al., Tetrahedron Lett. 2015, 56, 458, "Facile syntheses of functionalized toll-like receptor 7 agonists".

【0175】

Akinbobuyi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 4246, "Synthesis and immunostimulatory activity of substituted TLR7 agonists."

【0176】

Barberis et al., US 2012/0003298 A1 (2012).

【0177】

Beesu et al., J. Med. Chem. 2017, 60, 2084, "Identification of High-Potency Human TLR8 and Dual TLR7/TLR8 Agonists in Pyrimidine-2,4-diamines."

30

【0178】

Berghoefer et al., J. Immunol. 2007, 178, 4072, "Natural and Synthetic TLR7 Ligands Inhibit CpG-A- and CpG-C-Oligodeoxynucleotide-Induced IFN- Production."

【0179】

Bonfanti et al., US 2014/0323441 A1 (2015) [2015a].

【0180】

Bonfanti et al., US 2015/0299221 A1 (2015) [2015b].

40

【0181】

Bonfanti et al., US 2016/0304531 A1 (2016).

【0182】

Carson et al., US 2013/0202629 A1 (2013).

【0183】

Carson et al., US 8,729,088 B2 (2014).

【0184】

Carson et al., US 9,050,376 B2 (2015).

【0185】

50

- Carson et al., US 2016/0199499 A1 (2016).
【 0 1 8 6 】
- Chan et al., Bioconjugate Chem. 2009, 20, 1194, "Synthesis and Immunological Characterization of Toll-Like Receptor 7 Agonistic Conjugates."
【 0 1 8 7 】
- Chan et al., Bioconjugate Chem. 2011, 22, 445, "Synthesis and Characterization of PEGylated Toll Like Receptor 7 Ligands."
【 0 1 8 8 】
- Chen et al., US 7,919,498 B2 (2011).
【 0 1 8 9 】 10
- Coe et al., US 9,662,336 B2 (2017).
【 0 1 9 0 】
- Cortez and Va, Medicinal Chem. Rev. 2018, 53, 481, "Recent Advances in Small-Molecule TLR7 Agonists for Drug Discovery".
【 0 1 9 1 】
- Cortez et al., US 2017/0121421 A1 (2017).
【 0 1 9 2 】
- Cortez et al., US 9,944,649 B2 (2018).
【 0 1 9 3 】
- Dellaria et al., WO 2007/028129 A1 (2007).
【 0 1 9 4 】 20
- Desai et al., US 9,127,006 B2 (2015).
【 0 1 9 5 】
- Ding et al., WO 2016/107536 A1 (2016).
【 0 1 9 6 】
- Ding et al., US 2017/0273983 A1 (2017) [2017a].
【 0 1 9 7 】
- Ding et al., WO 2017/076346 A1 (2017) [2017b].
【 0 1 9 8 】
- Gadd et al., Bioconjugate Chem. 2015, 26, 1743, "Targeted Activation of Toll-Like Receptors: Conjugation of a Toll-Like Receptor 7 Agonist to a Monoclonal Antibody Maintains Antigen Binding and Specificity."
【 0 1 9 9 】 30
- Graupe et al., US 8,993,755 B2 (2015).
【 0 2 0 0 】
- Embrechts et al., J. Med. Chem. 2018, 61, 6236, "2,4-Diaminoquinazolines as Dual Toll Like Receptor (TLR) 7/8 Modulators for the Treatment of Hepatitis B Virus."
【 0 2 0 1 】
- Halcomb et al., US 9,161,934 B2 (2015).
【 0 2 0 2 】 40
- Hashimoto et al., US 2009/0118263 A1 (2009).
【 0 2 0 3 】
- He et al., US 10,487,084 B2 (2019) [2019a].
【 0 2 0 4 】
- He et al., US 10,508,115 B2 (2019) [2019b].
【 0 2 0 5 】
- Hirota et al., US 6,028,076 (2000).
【 0 2 0 6 】
- Hollidack et al., US 2012/0083473 A1 (2012).
【 0 2 0 7 】 50

- 【 0 2 0 7 】
Isobe et al., US 6,376,501 B1 (2002).
- 【 0 2 0 8 】
Isobe et al., JP 2004137157 (2004).
- 【 0 2 0 9 】
Isobe et al., J. Med. Chem. 2006, 49 (6), 2088, "Synthesis and Biological Evaluation of Novel 9-Substituted-8-Hydroxyadenine Derivatives as Potent Interferon Inducers."
- 【 0 2 1 0 】
Isobe et al., US 7,521,454 B2 (2009) [2009a]. 10
- 【 0 2 1 1 】
Isobe et al., US 2009/0105212 A1 (2009) [2009b].
- 【 0 2 1 2 】
Isobe et al., US 2011/0028715 A1 (2011).
- 【 0 2 1 3 】
Isobe et al., US 8,148,371 B2 (2012).
- 【 0 2 1 4 】
Jensen et al., WO 2015/036044 A1 (2015).
- 【 0 2 1 5 】
Jones et al., US 7,691,877 B2 (2010). 20
- 【 0 2 1 6 】
Jones et al., US 2012/0302598 A1 (2012).
- 【 0 2 1 7 】
Kasibhatla et al., US 7,241,890 B2 (2007).
- 【 0 2 1 8 】
Koga-Yamakawa et al., Int. J. Cancer 2013, 132 (3), 580, "Intratracheal and oral administration of SM-276001: A selective TLR7 agonist, leads to antitumor efficacy in primary and metastatic models of cancer."
- 【 0 2 1 9 】
Li et al., US 9,902,730 B2 (2018). 30
- 【 0 2 2 0 】
Lioux et al., US 9,295,732 B2 (2016).
- 【 0 2 2 1 】
Lund et al., Proc. Nat'l Acad. Sci (USA) 2004, 101 (15), 5598, "Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7."
- 【 0 2 2 2 】
Maj et al., US 9,173,935 B2 (2015).
- 【 0 2 2 3 】
McGowan et al., US 2016/0168150 A1 (2016) [2016a].
- 【 0 2 2 4 】
McGowan et al., US 9,499,549 B2 (2016) [2016b]. 40
- 【 0 2 2 5 】
McGowan et al., J. Med. Chem. 2017, 60, 6137, "Identification and Optimization of Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine Toll-like Receptor 7 (TLR7) Selective Agonists for the Treatment of Hepatitis B."
- 【 0 2 2 6 】
Musmuca et al., J. Chem. Information & Modeling 2009, 49 (7), 1777, "Small-Molecule Interferon Inducers. Toward the Comprehension of the Molecular Determinants through Ligand-Based Approaches."
- 【 0 2 2 7 】 50

Nakamura et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 13, 669, "Synthesis and evaluation of 8-oxoadenine derivatives as potent Toll-like receptor agonists with high water solubility."

【0228】

Ogita et al., US 2007/0225303 A1 (2007).

【0229】

Ota et al., WO 2019/124500 A1 (2019).

【0230】

Pilatte et al., WO 2017/216293 A1 (2017).

【0231】

Poudel et al., US 10,472,361 B2 (2019) [2019a].

【0232】

Poudel et al., US 10,494,370 B2 (2019) [2019b].

【0233】

Poudel et al., US 2020/0038403 A1 (2020) [2020a].

【0234】

Poudel et al., US 2020/0039986 A1 (2020) [2020b].

【0235】

Purandare et al., WO 2019/209811 A1 (2019).

【0236】

Pryde, US 7,642,350 B2 (2010).

【0237】

Sato-Kaneko et al., *JCI Insight* 2017, 2, e93397, "Combination Immunotherapy with TLR Agonists and Checkpoint Inhibitors Suppresses Head and Neck Cancer".

【0238】

Smits et al., *The Oncologist* 2008, 13, 859, "The Use of TLR7 and TLR8 Ligands for the Enhancement of Cancer Immunotherapy".

【0239】

Vasilakos and Tomai, *Expert Rev. Vaccines* 2013, 12, 809, "The Use of Toll-like Receptor 7/8 Agonists as Vaccine Adjuvants".

【0240】

Vernejoul et al., US 2014/0141033 A1 (2014).

【0241】

Young et al., US 10,457,681 B2 (2019).

【0242】

Yu et al., *PLoS One* 2013, 8 (3), e56514, "Toll-Like Receptor 7 Agonists: Chemical Feature Based Pharmacophore Identification and Molecular Docking Studies."

【0243】

Zhang et al., *Immunity* 2016, 45, 737, "Structural Analysis Reveals that Toll-like Receptor 7 Is a Dual Receptor for Guanosine and Single-Stranded RNA."

【0244】

Zhang et al., WO 2018/095426 A1 (2018)

【0245】

Zurawski et al., US 2012/0231023 A1 (2012).

【0246】

前述の本発明の詳細な説明は、本発明の特定の部分または態様に、主にまたは排他的に関係する節を含む。これは、明確化のため、および便宜のためであり、特定の特徴は、そ

10

20

30

40

50

れが開示される節だけでなくその他の節においても関連していることがあり、本明細書における開示は、異なる節に記載される情報の、全ての適切な組み合わせを含むことが理解されるべきである。同様に、本明細書における様々な図および説明は、本発明の特定の実施形態に関するが、具体的な特徴が、特定の図または実施形態の文脈で開示される場合、かかる特徴は、適切な範囲で、別の図または実施形態の文脈で、別の特徴と組み合わせ、または本発明一般においても使用され得るということが理解されるべきである。

【 0 2 4 7 】

さらに、本発明は、特定の好ましい実施形態について特に記載されているが、本発明は、かかる好ましい実施形態に限定されない。それどころか、本発明の範囲は、添付の請求項により定義される。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61P35/00 A61K31/519 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3 546 457 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN] ET AL.) 2 October 2019 (2019-10-02) cited in the application claims 1,7	1-14
A, P	----- WO 2020/028608 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 6 February 2020 (2020-02-06) paragraph [0002]; claim 1 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 March 2021		22/03/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bakboord, Joan

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/014976

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3546457	A1	02-10-2019	AU 2017366621 A1 23-05-2019
			BR 112019010182 A2 17-09-2019
			CA 3044903 A1 31-05-2018
			CN 108884092 A 23-11-2018
			EP 3546457 A1 02-10-2019
			JP 2019535730 A 12-12-2019
			KR 20190084991 A 17-07-2019
			RU 2019118390 A 28-12-2020
			TW 201819387 A 01-06-2018
			WO 2018095426 A1 31-05-2018
WO 2020028608	A1	06-02-2020	CO 2021000942 A2 17-02-2021
			SG 11202101031X A 25-02-2021
			TW 202019933 A 01-06-2020
			US 2020038403 A1 06-02-2020
			US 2020039986 A1 06-02-2020
			WO 2020028608 A1 06-02-2020
			WO 2020028610 A1 06-02-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 37/02

テーマコード (参考)

,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,D
 K,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),O
 A(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,B
 B,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,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 コックス, マシュー

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0、プリス
 トル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ヘ, リイチ

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0、プリス
 トル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ギヤングウォー, サンジーブ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、ボンパノ・サークル 3 1 2

(72)発明者 ガバイ, アシュビニクマール ブイ

アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ストーンウォール
 ・ドライブ 1 2

(72)発明者 ブルーケマ, マティアス

アメリカ合衆国 1 8 9 3 8 ペンシルベニア州ニュー・ホープ、リバーウッズ・ドライブ 2 0 9

(72)発明者 ツォン, チアン

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、ポンス・アベニュー 4 2 2 1

(72)発明者 オマリー, ダニエル

アメリカ合衆国 1 8 9 3 8 ペンシルベニア州ニュー・ホープ、サマーヒル・コート 1 3 2

(72)発明者 ボウデル, ヤム ビー

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0、プリス
 トル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 タービー, クリスティン エム

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH01

4C085 AA14 BB31 CC23 DD61 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 GA16 MA02 MA04 NA14 ZB07 ZB26

ZC75