

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6639551号  
(P6639551)

(45) 発行日 令和2年2月5日(2020.2.5)

(24) 登録日 令和2年1月7日(2020.1.7)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 140
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/519
<b>A61K 31/551 (2006.01)</b>	A61K 31/5377
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A61K 31/551

請求項の数 15 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-79330 (P2018-79330)	(73) 特許権者	516089784
(22) 出願日	平成30年4月17日(2018.4.17)		チア タイ ティエンチン ファーマシュー ーティカル グループ カンパニー リミ テッド
(62) 分割の表示	特願2017-527961 (P2017-527961) の分割		Chia Tai Tianqing P harmaceutical Group Co., Ltd.
原出願日	平成27年8月14日(2015.8.14)		中華人民共和国222062江蘇省連雲港 市郁州南路369号
(65) 公開番号	特開2018-123160 (P2018-123160A)		No. 369 Yuzhou South Rd., Lianyungang, Ji angsu 222062 China
(43) 公開日	平成30年8月9日(2018.8.9)	(74) 代理人	100107456
審査請求日	平成30年7月30日(2018.7.30)		弁理士 池田 成人
(31) 優先権主張番号	201410405136.0		
(32) 優先日	平成26年8月15日(2014.8.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		
(31) 優先権主張番号	201510392499.X		
(32) 優先日	平成27年7月6日(2015.7.6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		

最終頁に続く

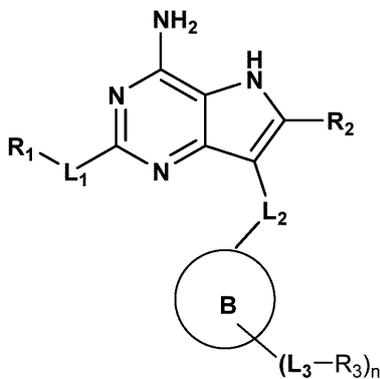
(54) 【発明の名称】 TLR7アゴニストとして使用されるピロロピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩

【化1】



[式中、

L<sub>1</sub>及びL<sub>2</sub>は、各々独立して、-O-、及び-CH<sub>2</sub>-からなる群から選択され；R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキルは、1つ又は複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；R<sub>2</sub>は、水素、シアノ、及び、-CONH<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここで、前記-C

ONH<sub>2</sub>は、1つ又は複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；  
 Bは、C<sub>3-10</sub>シクロヒドロカルビル、3～10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリー  
 ル及びヘテロアリールからなる群から選択され；  
 L<sub>3</sub>は、単結合及びC<sub>1-6</sub>アルキレンからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>1-6</sub>  
 アルキレンは、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；  
 R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロヒドロカルビル、3～1  
 0員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され  
 、ここで、前記アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロヒドロカルビル、3～1  
 0員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ若しくは複数の  
 R<sub>4</sub>により任意選択で置換されているか；又は  
 R<sub>3</sub>及びL<sub>3</sub>は、前記環Bで隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和5～8員環を形成  
 し、前記5～8員環は、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；  
 nは0、1、2、3、4又は5であり；  
 R<sub>4</sub>は、ハロゲン、-R、-OR、及び=Oからなる群から選択され；Rは、独立して、  
 H、及びC<sub>1-8</sub>アルキルからなる群から選択され；  
 L<sub>1</sub>が-CH<sub>2</sub>であるとき、R<sub>3</sub>はHではない]  
 (ただし、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

10

式(I)中、

L<sub>1</sub>は、-O-であり、

L<sub>2</sub>は、-CH<sub>2</sub>-であり；

20

R<sub>1</sub>は、C<sub>1-10</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>1-10</sub>アルキル  
 は、1つ又は複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；

R<sub>2</sub>は、水素、シアノ、及び-CONH<sub>2</sub>からなる群から選択され；

Bは、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

L<sub>3</sub>は、単結合、及びC<sub>1-6</sub>アルキレンからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>1-6</sub>  
 アルキレン及びイミノは、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；

R<sub>3</sub>は、水素、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロヒドロカルビル及び3～  
 10員ヘテロシクロヒドロカルビルからなる群から選択され、ここで、前記アミノ、C<sub>1-10</sub>  
 アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロヒドロカルビル及び3～10員ヘテロシクロヒドロカ  
 ルビルは、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されているか；又は

30

R<sub>3</sub>及びL<sub>3</sub>は、前記環Bで隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和5～8員環を形成  
 し、前記5～8員環は、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されており；

nは0、1、2、3、4又は5であり；

R<sub>4</sub>は、ハロゲン、-R、-OR、-OH、及び=Oからなる群から選択され；

Rは、独立して、C<sub>1-8</sub>アルキルからなる群から選択される

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を除く)。

【請求項2】

R<sub>1</sub>が、C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、前記C<sub>1-6</sub>アルキルは  
 、1つ又は複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されていることを特徴とする、請求項1に記  
 載の化合物。

40

【請求項3】

Bが、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されることを特徴とする、請求  
 項1に記載の化合物。

【請求項4】

Bが、フェニル及びピリジルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項3に  
 記載の化合物。

【請求項5】

R<sub>3</sub>が、水素、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び3～8員ヘテロシクロヒドロカルビル  
 、からなる群から選択され、ここで、前記アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び3～8員ヘテ  
 ロシクロヒドロカルビルは、1つ若しくは複数のR<sub>4</sub>により任意選択で置換されているか

50

;又は

$R_3$  及び  $L_3$  が、前記環 B で隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、前記 5 ~ 8 員環は、1 つ若しくは複数の  $R_4$  により任意選択で置換されていることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記 3 ~ 8 員ヘテロシクロヒドロカルビルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラゾリル、ピロリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオフエニルからなる群から選択される 5 員ヘテロシクロヒドロカルビルである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

$R_2$  は - CONH<sub>2</sub> であり、B はピリジル及びチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

$L_1$  は - O - であり；  
 $L_2$  は - CH<sub>2</sub> - であり；  
 $R_1$  は C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；  
 $L_3$  はメチレンであり；及び  
 B 及び  $R_3$  は各々独立して 5 ~ 6 員ヘテロシクロヒドロカルビルである、  
 請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

$L_1$  は - O - であり；  
 $L_2$  は - CH<sub>2</sub> - であり；  
 $R_1$  は C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；  
 $L_3$  はメチレンであり；及び  
 $R_3$  は 5 員ヘテロシクロヒドロカルビルである、  
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 5 員ヘテロシクロヒドロカルビルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラゾリル、ピロリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオフエニルからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

治療有効量の、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び 1 つ又は複数の薬学的に許容される担体又は添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

ウイルス感染を治療するための医薬組成物である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記ウイルス感染は、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マリーヌ渓谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血性熱ウイルス、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ジカウイルス、又は肝炎ウイルスの感染である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記ウイルス感染は、肝炎ウイルス感染である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ウイルス感染は、B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルス感染である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

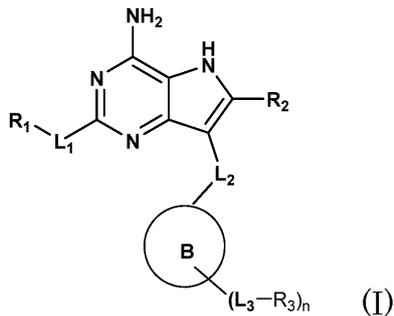
【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、TLR7アゴニストとしての新規ピロロピリミジン環式化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、詳細には、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【化1】



10

## 【背景技術】

## 【 0 0 0 2 】

トール(Toll)様受容体は、様々な免疫細胞により発現され、高度に保存された構造モチーフである、微生物病原体により発現される病原体関連分子パターン(Pathogen Associated Molecular Pattern: PAMP)又は死細胞により放出される損傷関連分子パターン(Damage Associated Molecular Pattern: DAMP)を認識する。PAMP又はDAMPは、トール様受容体を刺激して、シグナルカスケードの引き金となり、上記シグナルカスケードは、AP-1、NF- $\kappa$ B及びインターフェロン調節因子のような転写因子の活性化を誘発する(パルス応答機能)。転写因子の上記活性化は、インターフェロン、炎症誘発性サイトカイン及びエフェクターサイトカインの生成を含む、様々な細胞応答をもたらす、上記細胞応答により免疫応答が生成される。これまでに、13種類のトール様受容体が発見されている。トール様受容体1、2、4、5及び6は細胞表面で主に発現されるが、一方、トール様受容体3、7、8及び9はエンドソームで発現される。異なるトール様受容体は、異なる病原体に由来するリガンドを認識する。形質細胞様樹状細胞(pDC)によりトール様受容体7(TLR7)が発現され、リガンドが認識されて、インターフェロン(IFN- $\gamma$ )の分泌が誘発される。トール様受容体7(TLR7)及びトール様受容体8(TLR8)は、高い相同性を有し、それゆえTLR7のリガンドはほとんどの場合、TLR8のリガンドでもある。TLR8刺激は、腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )及び化学誘引物質のようなサイトカインの生成を主に誘発する。インターフェロン $\gamma$ は慢性B型肝炎又はC型肝炎の治療用医薬の1つであるが、一方、TNF- $\alpha$ は炎症誘発性サイトカインであり、TNF- $\alpha$ の過剰分泌は重度の副作用をもたらす。それゆえ、ウイルス感染性疾患を治療するためのTLR7アゴニストの開発のために、TLR7及びTLR8の選択性は重要である。イミキモド、レシキモド、GS-9620のような、いくつかのTLR7アゴニストが報告されている。それにもかかわらず、より優れた選択性、活性及び安全性を有する、新規TLR7アゴニストを得ることが望ましい。私たちは、一連の新規ピロロピリミジン誘導体をTLR7アゴニストとして特定した。我々の研究の背景は、以下の雑誌で見ることができる。Hoffmann, J. A., Nature, 2003, 426, 33~38頁; Akira, S., Takeda, K.及びKaisho, T., Annual. Rev. Immunology, 2003, 21, 335~376頁; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 2004, 4, 512~520頁; Coffman, R. L., Nat. Med. 2007, 13, 552~559頁; Paul A. Roethle, J. Med. Chem. 2013, 56(18), 7324~7333頁。

20

30

40

## 【発明の概要】

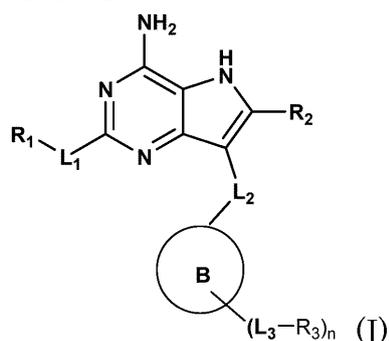
## 【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 3 】

式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩

【 化 2 】



10

[ 式中、

$L_1$  及び  $L_2$  は、各々独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)_2-$  及び  $-S(=O)_2NH-$  からなる群から選択され、ここで、上記  $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$  及び  $-S(=O)_2NH-$  は、1つ又は複数の  $R_4$  により任意選択で置換されており；

$R_1$  は、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ又は複数の  $R_4$  により任意選択で置換されており；

20

$R_2$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記ヒドロキシル、チオール、アミノ、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ又は複数の  $R_4$  により任意選択で置換されており；

30

$B$  は、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$L_3$  は、 $C_{0-6}$  アルキレン、イミノ、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$  及び  $-S(=O)_2-$  からなる群から選択され、ここで、上記  $C_{0-6}$  アルキレン及びイミノは、1つ若しくは複数の  $R_4$  により任意選択で置換されており；

$R_3$  は、水素、アミノ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記アミノ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ若しくは複数の  $R_4$  により任意選択で置換されているか；又は

40

$R_3$  及び  $L_3$  は、上記環  $B$  で隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和 5~8 員環を形成し、上記 5~8 員環は、1つ若しくは複数の  $R_4$  により任意選択で置換されており；

$n$  は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；

$R_4$  は、ハロゲン、シアノ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $=O$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $=NR$ 、 $-C$  (ハロゲン) $_3$ 、 $-CR$  (ハロゲン) $_2$ 、 $-CR_2$  (ハロゲン)、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 、 $-NRC(=O)OR$ 、 $-NRC(=O)NRR$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-OC(=O)NR$

50

R、 $-OC(=O)OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-S(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NRR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-NRS(=O)_2R$ 、 $-NRS(=O)_2NRR$ 、 $-NRS(=O)_2OR$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-C(=S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ 及び $-NRC(=NR)NRR$ からなる群から選択され；Rは、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロヒドロカルビル、3～8員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

$L_1$ が $-CH_2-$ 又は $-NH-$ であるとき、 $R_3$ はHではない]  
が、提供される。

10

## 【0004】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $L_1$ 及び $L_2$ は、各々独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ からなる群から選択され、ここで、上記 $-CH_2-$ 及び $-NH-$ は、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $L_1$ 及び $L_2$ は、各々独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 及び $-NH-$ からなる群から選択され、ここで、上記 $-CH_2-$ 及び $-NH-$ は、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $L_1$ 及び $L_2$ は、各々独立して、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択され、ここで、上記 $-CH_2-$ は、1

20

## 【0005】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_1$ は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロヒドロカルビル、3～6員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロヒドロカルビル、3～6員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_1$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、上記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。

30

## 【0006】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 $CHO$ 、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロヒドロカルビル、3～6員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記ヒドロキシル、チオール、アミノ、 $CHO$ 、 $COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロヒドロカルビル、3～6員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-CONH_2$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、上記ヒドロキシル、アミノ、 $-CONH_2$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ は、水素、シアノ及び $-CONH_2$ からなる群から選択され、ここで、上記 $-CONH_2$ は、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。

40

## 【0007】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、Bは、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、Bは、5～7員アリール及び5～7員ヘテロアリールからなる群から選択される。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、Bは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジ

50

ニル、チエニル、チアゾリル、フリル、オキサゾリル、チジアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル及びトリアゾリルからなる群から選択される。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、Bは、フェニル及びピリジルからなる群から選択される。

【0008】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $L_3$ は、 $C_{0-6}$ アルキレンからなる群から選択され、ここで、上記 $C_{0-6}$ アルキレンは、1つ又は複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。

【0009】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_3$ は、水素、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロヒドロカルビル、3~10員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロヒドロカルビル、3~8員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ若しくは複数の $R_4$ により任意選択で置換されているか；又は $R_3$ 及び $L_3$ は、上記環Bで隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和5~8員環を形成し、上記5~8員環は、1つ若しくは複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_3$ は、水素、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロヒドロカルビル、3~8員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、上記アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロヒドロカルビル、3~8員ヘテロシクロヒドロカルビル、アリール及びヘテロアリールは、1つ若しくは複数の $R_4$ により任意選択で置換されているか；又は $R_3$ 及び $L_3$ は、上記環Bで隣接した原子と共に、飽和若しくは不飽和5~8員環を形成し、上記5~8員環は、1つ若しくは複数の $R_4$ により任意選択で置換されている。

【0010】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_4$ は、ハロゲン、シアノ、-R、-OR、=O、-SR、-NR<sub>2</sub>、=NR、-C(ハロゲン)<sub>3</sub>、-CR(ハロゲン)<sub>2</sub>、-CR<sub>2</sub>(ハロゲン)、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO<sub>2</sub>、-NRC(=O)R、-C(=O)NRR、-C(=O)OR、-OC(=O)NRR、-C(=O)R、-S(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>R、-OS(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>NRR、-S(=O)R、-NRS(=O)<sub>2</sub>R、-C(=O)R、-C(=O)OR及び-C(=O)NRRからなる群から選択される。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_4$ は、ハロゲン、シアノ、-R、-OR、=O、-NR<sub>2</sub>、=NR、-C(ハロゲン)<sub>3</sub>、-CR(ハロゲン)<sub>2</sub>及び-CR<sub>2</sub>(ハロゲン)からなる群から選択される。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_4$ は、ハロゲン、-R、-OR及び=Oからなる群から選択される。

【0011】

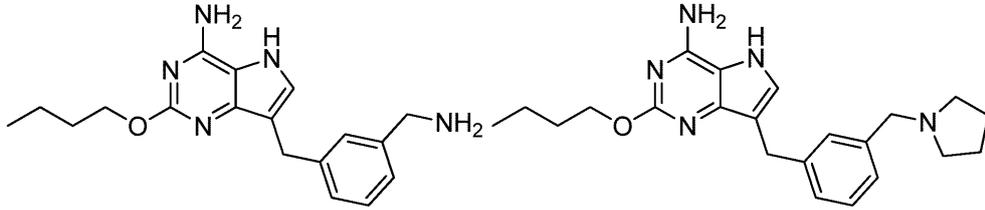
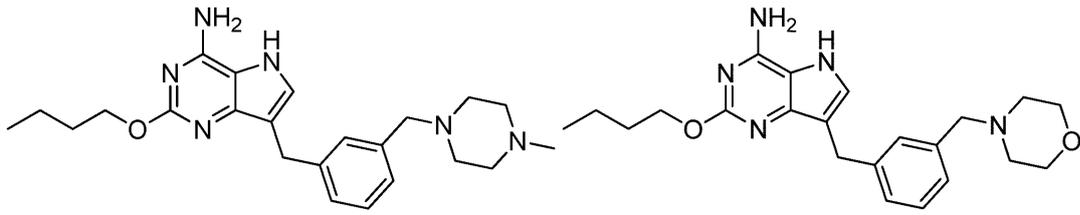
いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下の化合物：

10

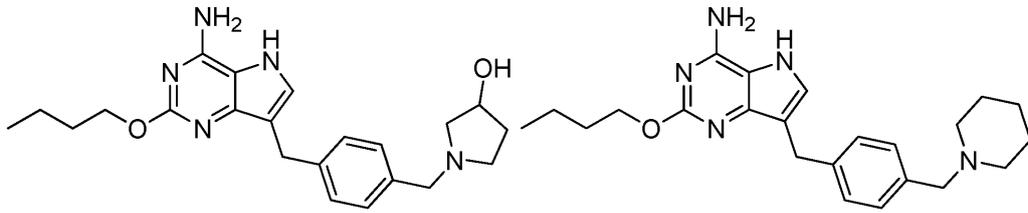
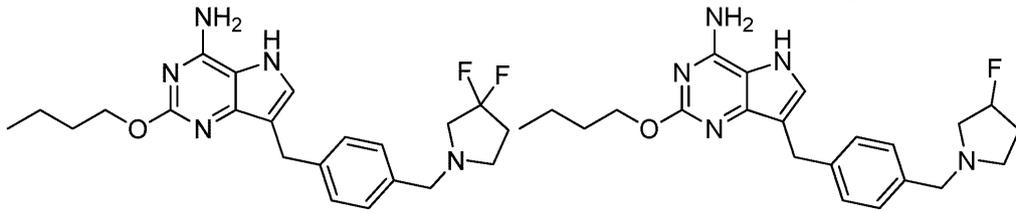
20

30

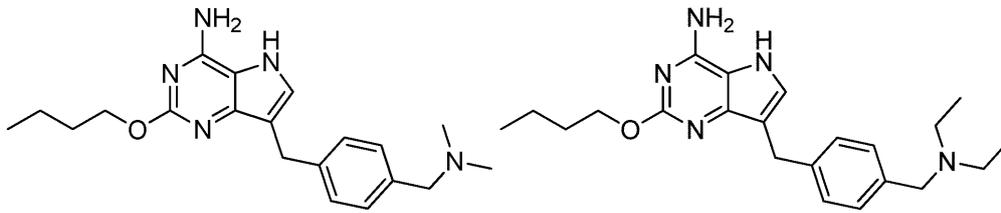
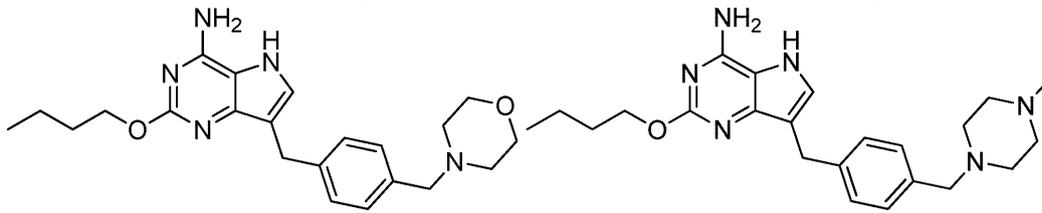
【化 3】



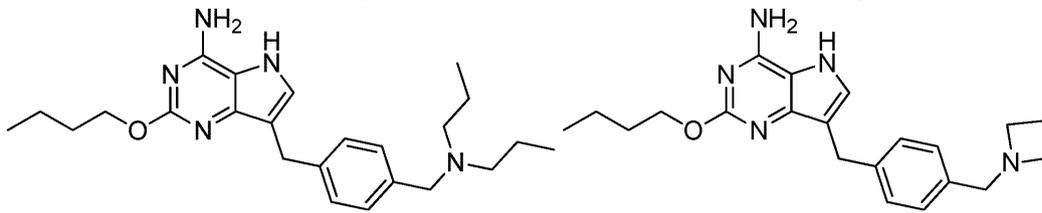
10



20

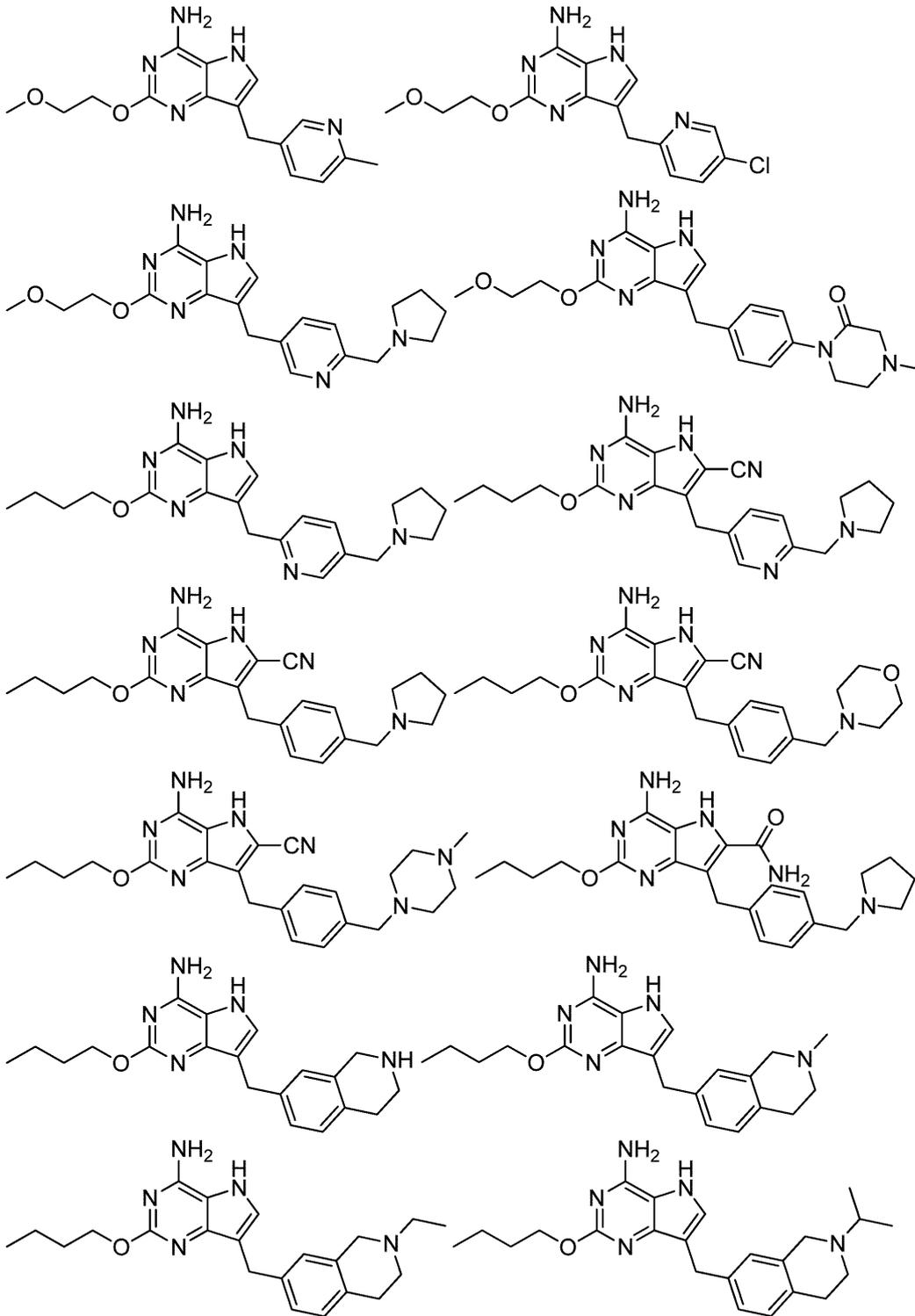


30



40



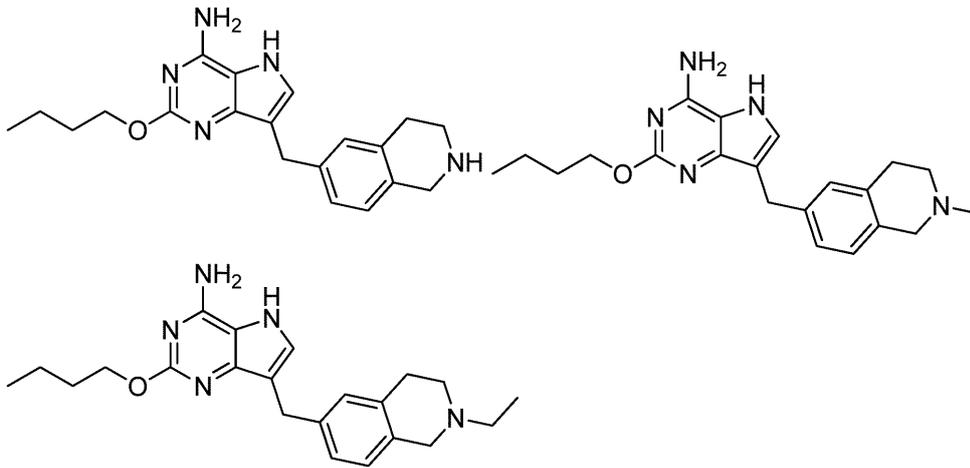


10

20

30

40



10

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0012】

別の態様では、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、ウイルス感染を治療する方法が提供される。

【0013】

また別の態様では、ウイルス感染を治療するための医薬の製造のための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、ウイルス感染は、デング熱ウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス、マリーヌ渓谷脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血性熱ウイルス、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ジカウイルス、肝炎ウイルスの感染である。一実施形態では、ウイルス感染は、肝炎ウイルス感染である。更なる実施形態では、ウイルス感染は、B型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染である。

【0015】

別の態様では、治療有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容される塩、及び1つ又は複数の薬学的に許容される担体又は添加剤を含む、医薬組成物が提供される。医薬組成物は、1つ又は複数の追加の治療用剤を更に含んでもよい。

30

【0016】

本発明による医薬組成物は、本発明による化合物又はその塩を薬学的に許容される担体と組合せることにより調製することができる。例えば、本発明による医薬組成物は、固体、半固体、液体又は気体制剤、例えば錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、乳剤、懸濁剤、溶液剤、坐剤、注入剤、吸入剤、ゲル、マイクロスフィア、エアゾール剤等に調合することができる。

【0017】

本発明による化合物又はその薬学的に許容される塩又はその立体異性体又はその医薬組成物を投与するための典型的な経路は、経口投与、直腸投与、経粘膜投与、経腸投与、又は局所投与、経皮投与、吸入剤による投与、非経口投与、舌下投与、腔内投与、鼻内投与、眼内投与、腹腔内投与、筋内投与、皮下投与、静脈内投与を含むが、これらに限定されない。

40

【0018】

本発明による医薬組成物は、本分野で周知のプロセス、例えば従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠コーティング、水簸、乳化、凍結乾燥等により調製することができる。

【0019】

経口投与に関して、上記活性化合物を、本分野で周知の薬学的に許容される担体と混合して、医薬組成物を調製することができる。上記担体は、本発明による化合物を、患者へ

50

の経口投与に有用な錠剤、ピル、トローチ、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、スラリー、懸濁剤等に調製するために使用してもよい。

【0020】

固体経口組成物は、従来の混合、充填又は圧縮プロセスにより、例えば、以下のプロセスにより調製することができる：活性化化合物を固体添加剤と混合し、任意選択で、得られた混合物を粉碎し、必要に応じて他の適切な補助剤を添加し、その後上記混合物を顆粒に加工して、錠剤又は糖衣錠のコアを得る。適切な補助剤は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、滑剤、甘味料、矯味剤等を含むが、これらに限定されない。追加の例は、微結晶セルロース、ブドウ糖液、アカシアゲル、ゼラチン溶液、ショ糖及びデンプンペースト；滑石、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸；乳糖、ショ糖、デンプン、マンニトール、ソルビトール又はリン酸二カルシウム；二酸化ケイ素；クロスカルメロースナトリウム、アルファ化デンプン、グリコール酸ナトリウムデンプン、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、カルボキシメチルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン等を含む。糖衣錠のコアは、任意選択で、周知のプロセスにより、特に腸溶コーティングによりコーティングしてもよい。

10

【0021】

本医薬組成物は、非経口投与のために、例えば滅菌溶液剤、懸濁剤又は凍結乾燥製品のような適切な単位投与形態として有用であり得る。充填剤、緩衝剤又は界面活性剤等の適切な添加剤を使用することができる。

20

【0022】

本明細書で説明する式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、任意の好適な経路及びプロセスにより、例えば経口又は非経口投与(例えば静脈内投与)により投与することができる。式(I)の化合物の有効量は、約0.0001~20mg/体重Kg/日、例えば0.001~10mg/体重Kg/日の範囲であってもよい。

【0023】

式(I)の化合物の頻度は、個々の患者の必要量によって、例えば1日1回若しくは2回又はそれ以上の回数である。投与は、例えば数日の期間中に間欠性であってもよく、患者は式(I)の化合物の1日の投与量を受容し、その後数日又はそれ以上の期間中、患者は式(I)の化合物の1日の投与量を受容しない。

30

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】B型肝炎ウイルスに感染させたHDIマウスモデルのインビボ薬力学(血漿)。

【図2】B型肝炎ウイルスに感染させたHDIマウスモデルのインビボ薬力学(肝臓)。

【発明を実施するための形態】

【0025】

定義

別段の定めなき限り、本明細書で使用する用語及び句は、以下の意味を有する。特定の用語又は句は、上記特定の用語又は句が特に定義されていない場合、不確かなもの又は不確定なものとして考えられるべきでない。上記特定の用語又は句は、一般的な意味に従って理解されるべきである。本明細書で使用する商標名は、対応する製品又は活性成分を指す。

40

【0026】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、この用語に続いて記載されている事象が起こってもよく、起こらなくてもよいことを意味する。上記用語は、上記事象が起こってもよい場合、又は起こらなくてもよい場合を包含する。例えば、エチルがハロゲンにより「任意選択で」置換されているという表現は、エチルが、非置換型( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、一置換型(例えば $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )、多置換型(例えば $\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 等)又は完全置換型( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ )であることを意味する。1つ又は複数の置換基を含有する任意の基について、存在し得ない、及び/又は合成され得ない置換又は置換様式

50

は導入されないことが、当業者には分かるであろう。

【0027】

本明細書で使用する表現  $C_{m-n}$  は、 $C_{m-n}$  が  $m-n$  個の炭素原子を有することを意味する。例えば、「 $C_{3-10}$  シクロアルキル」は、上記シクロアルキルが 3 ~ 10 個の炭素原子を有することを意味する。「 $C_{0-6}$  アルキレン」は、上記アルキレンが 0 ~ 6 個の炭素原子を有することを意味し、ここで、上記アルキレンが 0 個の炭素原子を有する場合、上記アルキレンは結合である。

【0028】

本明細書中の数値範囲は、上記数値範囲内の整数の各々を指す。例えば、「 $C_{1-10}$ 」は、上記基が 1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子、4 個の炭素原子、5 個の炭素原子、6 個の炭素原子、7 個の炭素原子、8 個の炭素原子、9 個の炭素原子又は 10 個の炭素原子を有することがあることを意味する。

10

【0029】

「置換されている」という用語は、特定の原子の原子価が通常であり、且つ置換後の化合物が安定であるという条件で、所与の原子の 1 つ又は複数の水素原子が置換基により置き換えられていることを意味する。置換基がケトン基（すなわち = O）である場合、2 つの水素原子が置き換えられ、ケトン置換は芳香族基では起こらない。

【0030】

任意の変数（例えば R）が 1 回を超えて組成物又は構造で存在する場合、上記任意の変数は各場合に独立して定義される。それゆえ、例えば、基が 0 ~ 2 個の R により置換されている場合、上記基は、最高で 2 つの R により任意選択で置換することができ、且つ R は各場合に独立した選択肢を有する。加えて、置換基及び / 又はその変形の組合せは、かかる組合せが安定な化合物をもたらす場合のみ、可能である。

20

【0031】

別段の定めなき限り、「ヘテロ」という用語は、ヘテロ原子又はヘテロ原子ラジカル（すなわち、ヘテロ原子を含有するラジカル）、すなわち、炭素及び水素原子又はそのような原子を含有するラジカル以外の原子を意味し、ここで、上記ヘテロ原子は、独立して、O、N、S、P、Si、Ge、Al 及び B からなる群から選択される。2 つ以上のヘテロ原子が関連する一実施形態では、上記 2 つ以上のヘテロ原子は同じであってもよく、又は上記 2 つ以上のヘテロ原子の部分若しくは全てが異なってもよい。

30

【0032】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br 及び I を指す。

「ヒドロキシル」という用語は、-OH 基を指す。

「シアノ」という用語は、-CN 基を指す。

「チオール」という用語は、-SH 基を指す。

「アミノ」という用語は、-NH<sub>2</sub> 基を指す。

【0033】

「アルキル」という用語は、炭素及び水素原子からなる直鎖又は分岐鎖飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指し、上記基は単結合を介して分子の残りの部分に結合されている。アルキルの非限定的な例は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、2-メチルヘキシル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル等を含むが、これらに限定されない。

40

【0034】

「アルキレン」という用語は、直鎖、分岐鎖又は環式飽和ヒドロカルビル基を指し、上記基は、親アルキルの同じ炭素原子又は 2 つの異なる炭素原子からの 2 つの水素原子の除去に由来する残基を有する。アルキレンの非限定的な例は、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）、1,1-エチレン（-CH(CH<sub>3</sub>)-）、1,2-エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）、1,1-プロピレン（-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-）、1,2-プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-）、1,3-プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）、1,4-ブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）等を含むが、これらに限定されない。

50

## 【 0 0 3 5 】

「イミノ」という用語は、 $-NH-$ を指す。

## 【 0 0 3 6 】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有する、炭素及び水素原子からなる直鎖又は分岐鎖不飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。アルケニルの非限定的な例は、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル等を含むが、これらに限定されない。

## 【 0 0 3 7 】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を有する、炭素及び水素原子からなる直鎖又は分岐鎖不飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。アルキニルの非限定的な例は、エチニル( $-C \equiv CH$ )、1-プロピニル( $-C \equiv C-CH_3$ )、2-プロピニル( $-CH_2-C \equiv CH$ )、1,3-ブタジニル( $-C \equiv C-C \equiv CH$ )等を含むが、これらに限定されない。

10

## 【 0 0 3 8 】

「シクロヒドロカルビル」という用語は、1つ又は2つの環を含有することが好ましい、炭素及び水素原子からなる飽和又は不飽和非芳香族環式ヒドロカルビル基を指す。シクロヒドロカルビルは、単環式、縮合多環式、架橋環式又はスピロ環式構造を有することがある。シクロヒドロカルビルの非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[3.3]ヘプチル等を含むが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 3 9 】

「ヘテロシクロヒドロカルビル」という用語は、非芳香族単環式、縮合多環式、架橋環式又はスピロ環式系基を指し、ここで上記環原子の部分は、 $N$ 、 $O$ 、 $S(O)_n$  ( $n$ が0、1又は2である)からなる群から選択されるヘテロ原子であり、且つ上記環原子の残りは $C$ である。かかる環は、飽和であってもよく、不飽和であってもよい(例えば、1つ又は複数の二重結合を有するが、完全共役電子系は有しない)。3員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、オキシラニル、チイラニル、アジラニル(*aziranyl*)を含むが、これらに限定されない。4員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニルを含むが、これらに限定されない。5員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキサイソチアゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラゾリル、ピロリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオフェニルを含むが、これらに限定されない。6員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、1,4-チオキサニル、1,4-ジオキサニル、チオモルホリニル、1,2-/1,4-ジチアニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニルを含むが、これらに限定されない。7員ヘテロシクロヒドロカルビルの例は、アザシクロヘプタニル、オキサシクロヘプタニル、チエパニル(*thiepanyl*)、オキサアザビスクロ[2.2.1]ヘプチル、アザスピロ[3.3]ヘプチル等を含むが、これらに限定されない。

30

40

## 【 0 0 4 0 】

「アリール」という用語は、共役電子系を有し、且つ全ての上記環原子が炭素である、単環式又は縮合多環式芳香族環式基を指す。例えば、アリールは、6~20個の炭素原子、6~14個の炭素原子又は6~12個の炭素原子を有することがある。アリールの非限定的な例は、フェニル、ナフチル、アンスリル等を含むが、これらに限定されない。

## 【 0 0 4 1 】

「ヘテロアリール」という用語は、 $N$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群から選択される少なくとも1つの環原子を含有し、他の環原子が $C$ であり、且つ少なくとも1つの芳香環を含有する、単環式又は縮合多環式系を指す。ヘテロアリールの非限定的な例は、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラ

50

ジニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル等を含むが、これらに限定されない。

【0042】

「薬学的に許容される」という用語は、過剰な毒性、刺激、アレルギー性反応又は他の問題若しくは合併症を伴わない、ヒト及び動物組織との接触に好適な、信頼できる医療的判断の範囲内にあり、且つ許容される利益/危険性の比を有する、化合物、物質、組成物及び/又は投与形態を指す。

【0043】

薬学的に許容される塩として、例えば、以下の例：金属塩；アンモニウム塩；有機塩基、無機酸、有機酸、又は塩基性若しくは酸性アミノ酸で形成される塩等を挙げることができる。金属塩の非限定的な例は、アルカリ金属の塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等；アルカリ土類金属の塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等；アルミニウム塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基で形成される塩の非限定的な例は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、メチルピリジン、2,6-ジメチルピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン等で形成される塩を含むが、これらに限定されない。無機酸で形成される塩の非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等で形成される塩を含むが、これらに限定されない。有機酸で形成される塩の非限定的な例は、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン sulfonic 酸等で形成される塩を含むが、これらに限定されない。塩基性アミノ酸で形成される塩の非限定的な例は、アルギニン、リジン、オルニチン等で形成される塩を含むが、これらに限定されない。酸性アミノ酸で形成される塩の非限定的な例は、アスパラギン酸、グルタミン酸等で形成される塩を含むが、これらに限定されない。

【0044】

本発明による薬学的に許容される塩は、酸性又は塩基性基を含有する親化合物から従来の化学手順により調製することができる。一般的に、かかる塩は、遊離酸又は塩基の形態の化合物の、水、有機溶媒又はそれらの混合物中での化学量論的に適切な塩基又は酸との反応により調製することができる。典型的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等のような非水性媒体が、好ましい。

【0045】

本発明によるいくつかの化合物は、非溶媒和形態、又は水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、これらの形態の両方は本発明の範囲内に包含される。本発明によるいくつかの化合物は、多形形態又は非晶質形態で存在することができる。

【0046】

本発明によるいくつかの化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有することができる。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体及び個々の異性体は、本発明の範囲内に包含される。

【0047】

本明細書で使用するラセミ化合物、アンビスカレミック (ambiscalemic) 化合物及びスカレミック (scalemic) 化合物又は鏡像異性的に純粋な化合物の図式表現は、Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114~120から採用する。別段の定めなき限り、実線及び点線のくさび形は、立体中心の絶対配置を示すために使用する。本発明による化合物がエチレン性二重結合（複数可）又は他の幾何不斉中心（複数可）を含有する場合、別段の定めなき限り、E及びZ幾何異性体が包含される。同様に、全ての互変異性形が本発明の範囲で包含される。

【0048】

本発明による化合物は、特殊な幾何異性体又は立体異性体の形態を有することができる

10

20

30

40

50

。かかる化合物は、本発明に包含され、シス及びトランス異性体、( - ) - 及び( + ) - エナンチオマー、( R ) - 及び( S ) - エナンチオマー、ジアステレオマー、( D ) - 異性体、( L ) - 異性体、及びラセミ混合物又はこれらの他の混合物、例えばエナンチオマー若しくはジアステレオマーが豊富な混合物を含み、全てのこれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。アルキルのような置換基は、他の不斉炭素原子を有してもよい。全ての異性体及び異性体の混合物は、本発明の範囲内に包含される。

**【 0 0 4 9 】**

光学( R ) - 及び( S ) - 異性体並びに D 及び L 異性体は、キラル合成又はキラル剤若しくは他の従来技術により調製することができる。本発明による化合物のエナンチオマーは、不斉合成又はキラル補助剤での誘導体化により調製することができ、ここで、得られるジアステレオマー混合物は分離され、所望の純粋なエナンチオマーは補助基の切断により得られる。或いは、分子内に塩基性官能基(例えばアミノ)又は酸性官能基(例えばカルボキシル)がある場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学酸又は塩基で形成することができ、その後、本分野で周知の分別結晶化又はクロマトグラフィーでジアステレオマー分解を行って、純粋なエナンチオマーを回復させる。加えて、ジアステレオマーからのエナンチオマーの分離は、一般的にクロマトグラフィーで行われ、上記クロマトグラフィーはキラル固定相を使用し、任意選択で、化学誘導体化と組合せられる(例えばアミンから形成されるカルバメート)。

10

**【 0 0 5 0 】**

本発明による化合物は、上記化合物を構成する1つ又は複数の原子で、非天然比の原子同位体を含んでもよい。例えば、上記化合物は放射性同位体、例えばトリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )又はC-14( $^{14}\text{C}$ )で標識化することができる。上記化合物の全ての放射性同位体の交替は、放射活性であっても、そうでなくも、本発明の範囲内に包含される。

20

**【 0 0 5 1 】**

「薬学的に許容される担体」という用語は、顕著な刺激を有さず、且つ活性化合物の生理活性及び特性を損なわない担体を指す。「薬学的に許容される担体」は、活性成分と共に投与され、且つ活性化合物の投与に有益である不活性物質を指し、ヒト又は動物(例えば家畜)における使用のための中国国家食品薬品监督管理局により承認された以下の物質：滑剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、染料/着色料、香味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、崩壊剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒又は乳化剤のうちのいずれかを含むが、これらに限定されない。担体の非限定的な例は、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖類及びデンプン類、セルロース誘導體、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコール等を含む。担体に関する他の情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott、Williams & Wilkins(2005)で見ることができ、当該文献の内容は参照により本明細書に組み込まれる。

30

**【 0 0 5 2 】**

「添加剤」という用語は一般的に、有効な医薬組成物を調合するために使用される担体、希釈剤及び/又は媒体を指す。

40

**【 0 0 5 3 】**

薬学的又は薬理学的活性剤に関して、「有効量」又は「治療有効量」という用語は、毒性ではないが、所望の効果を達成するために十分な、医薬又は剤の量を指す。本明細書で経口製剤について、組成物中の活性物質の「有効量」は、上記組成物中の別の活性物質との組合せで所望の効果を達成するために必要とされる量を指す。有効量は個々に決定してもよく、受容者の年齢及び一般的状態並びに特定の活性物質による。特定の場合の有効量は、従来の試験により当業者が決定することができる。

**【 0 0 5 4 】**

「活性成分」、「治療用剤」、「活性物質」又は「活性剤」という用語は、標的障害、疾患又は状態を有効に治療するために有用な化学成分を指す。

50

## 【0055】

本発明による化合物は、以下に例示される特定の実施形態、かかる特定の実施形態の他の化学合成プロセスとの組合せによる実施形態並びに当業者に周知の均等物を含む、当業者に周知の様々な合成プロセスにより調製することができる。好ましい実施形態は、本明細書中の実用的実施例を含むが、これらに限定されない。

## 【0056】

本発明による特定の実施形態の化学反応は、本発明による化学変化並びに必要とされる試薬及び物質に好適であるべきである適切な溶媒中で行われる。本発明による化合物を得るために、当業者はときには、既知の実施形態に基づく合成ステップ又は反応手順に改変又は選択を行う必要がある。

10

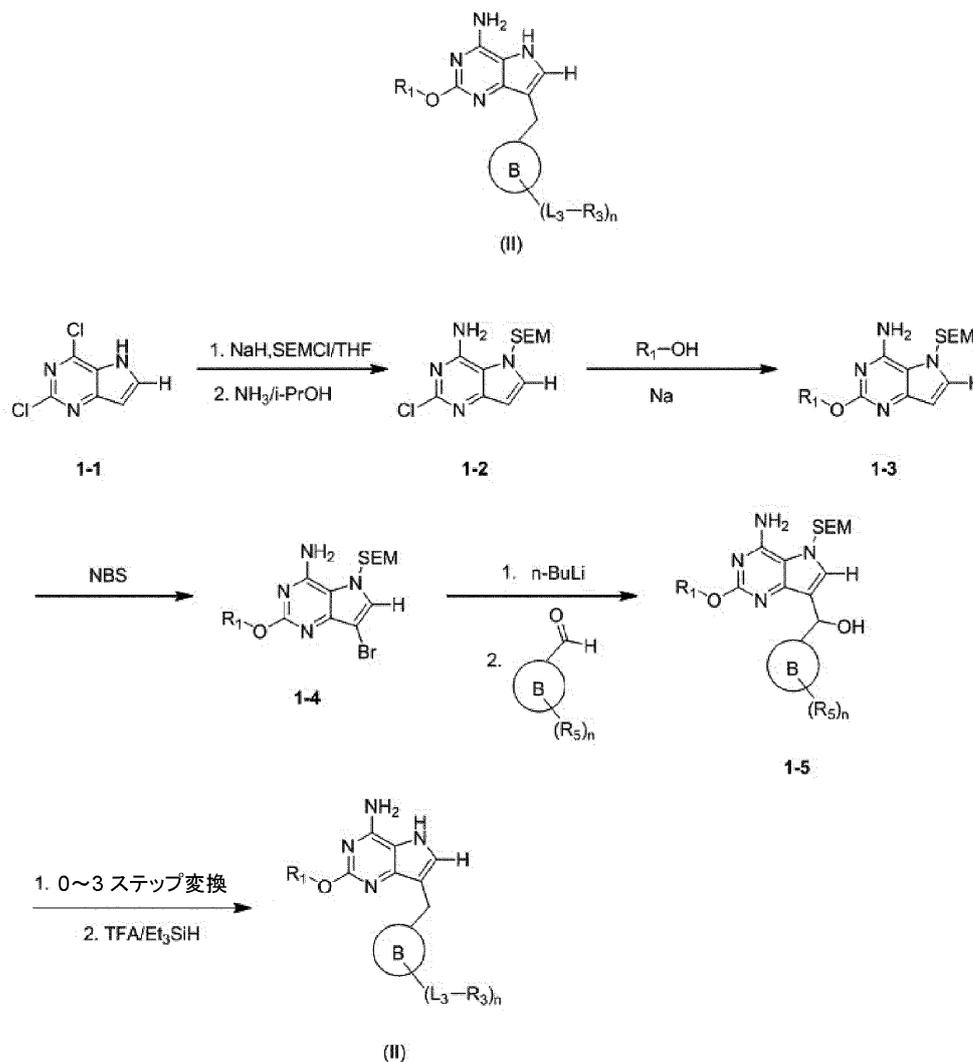
## 【0057】

本分野での任意の合成スキームの設計における1つの重要な要素は、反応基(例えば本発明でのアミノ)にとって適切な保護基の選択にある。当業者は、Protective Groups In Organic Synthesis、Wiley and Sons、1991、Greene及びWutsを参照してもよい。上記の、上に引用される参考文献は、それを全体として参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0058】

一般式(II)の化合物は、以下のスキーム1:

## 【化4】



20

30

40

に従って標準の手順で有機合成分野の当業者が調製することができる。

50

## 【0059】

## 一般スキーム1

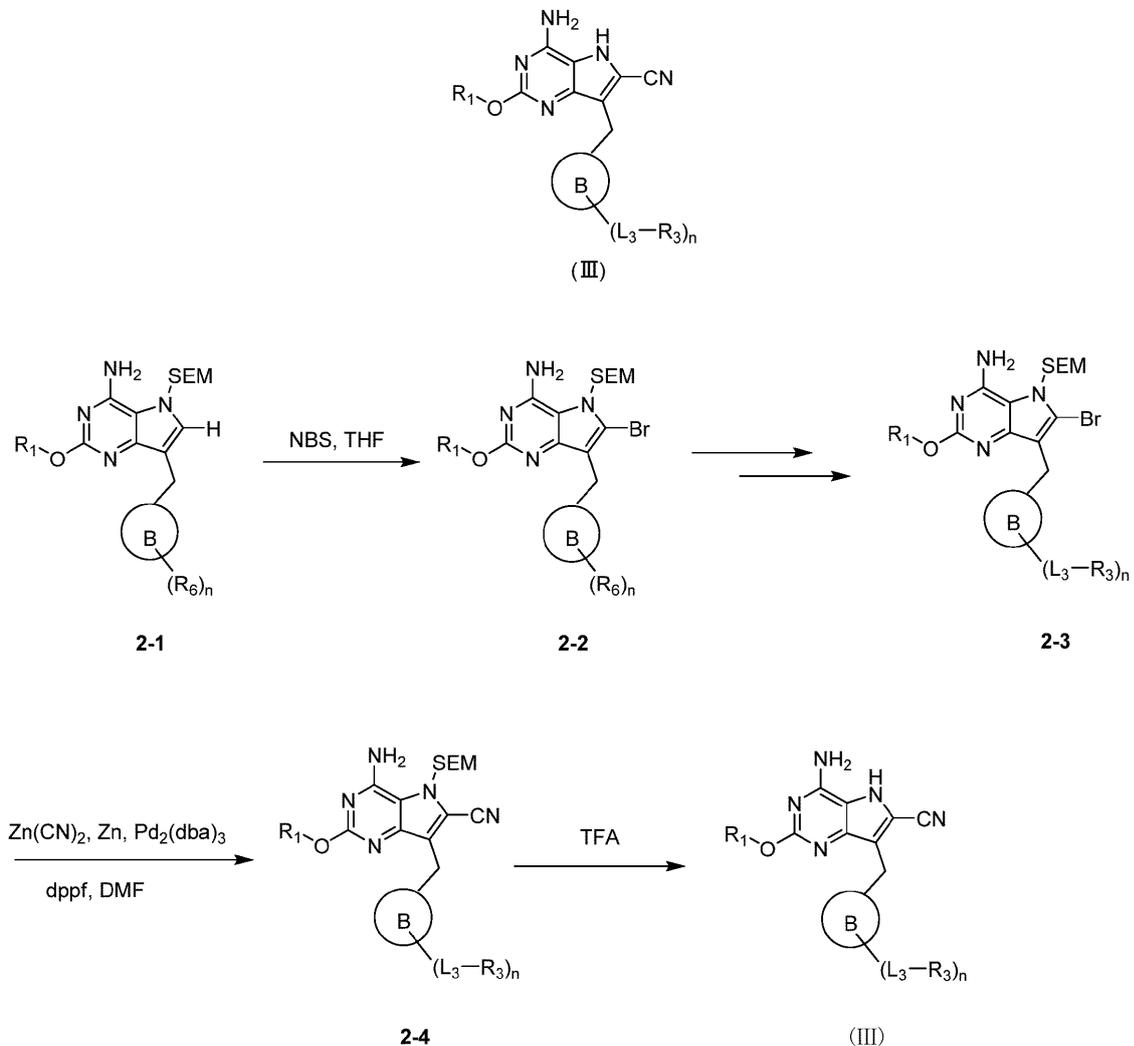
2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(1-1)(市販の試薬)から出発して、SEM保護及びその後NH<sub>3</sub>での置換を行って、2-クロロ-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(1-2)を得る。n-ブタノールのような様々なアルコール(一般式R<sub>1</sub>OH)を使用して、ナトリウムの存在下でアルコキシドナトリウムを形成し、上記アルコキシドナトリウムをその後置換して、中間体(1-3)を得る。上記中間体をNBSと反応させて、臭化物(1-4)を得る。n-ブチルリチウムの活性下の上記臭化物(1-4)を、Brの交換でリチウム塩に変換する。上記リチウム塩を、アルデヒドと反応させて(R<sub>5</sub>は、任意選択の保護基を伴う、ホルムアルデヒド基又はL<sub>3</sub>-R<sub>3</sub>からなる群から選択される)、第2級アルコール(1-5)を得る。上記第2級アルコール(1-5)を、0~3ステップ変換と、トリフルオロ酢酸、トリエチルシランでの還元と、脱保護とに供し、最終生成物(II)を得る。

10

## 【0060】

本発明による一般式(III)の化合物は、有機合成分野の当業者が標準の手順に従って以下のスキーム2:

## 【化5】



20

30

40

により調製することができる。

## 【0061】

50

## 一般スキーム2

中間体(2-1)(R<sub>6</sub>は、カルボキシレートメチルエステルからなる群から選択される)から出発して、臭化物(2-2)を、NBSとの反応により得る。上記臭化物(2-2)を、1~3ステップ反応(例えばDIBAL-Hでのアルデヒドへの還元、続いてNaBH<sub>3</sub>CN還元を介するメタノール溶媒中でのピロールでのアミノ化)に更に供し、別の臭化物(2-3)を得る。上記臭化物(2-3)を、Zn(Cn)<sub>2</sub>/Zn/Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/dppf/DMFの条件下で2-シアノ化合物(2-4)に移行する。SEMをトリフルオロ酢酸で除去して、最終生成物(III)を得る。

## 【0062】

当業者は、本発明による化合物を調製するために、スキーム1及び2におけるステップの順序は異なってもよく、このこともまた、本発明の範囲内であることを認識されよう。

## 【0063】

実施例は、本発明を例示するために使用され、本発明に対する限定とは考えられるべきでない。

## 【0064】

本明細書で使用する溶媒は市販されており、更に精製することなく使用することができる。反応は一般的に、無水溶媒中で不活性雰囲気下にて行われる。プロトン磁気共鳴のデータは、Bruker Avance III 400(400MHz)分光計で記録し、化学シフトはテトラメチルシラン低磁場で(ppm)として示す。質量分析は、Agilent 1200 plus 6110(&1956A)で測定する。LC/MS又はShimadzu MSは、DAD:SPD-M20A(LC)及びShimadzu Micromass 2020検出器を含む。質量分析計は、陽イオンモード又は陰イオンモードで作動するエレクトロスプレーイオン化(ESI)を装備する。

## 【0065】

以下の略語を、本明細書で使用する：aq：水性；SEMCl：(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン；eq：当量；1,3-DPPP：1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン；DCM：ジクロロメタン；PE：石油エーテル；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；NMP：N-メチルピロリジノン；EtOAc：酢酸エチル；i-PrOH：イソプロパノール；EtOH：エタノール；MeOH：メタノール；THF：テトラヒドロフラン；BPO：過酸化ベンゾイル；BOC：t-ブチルオキシカルボニル；HOAc：酢酸；NaCNBH<sub>3</sub>：シアノボロヒドリドナトリウム；LAH：水素化アルミニウムリチウム；9-BBN：9-ボラビシクロノナン；MsCl：塩化メタンスルホニル；RT：室温；O/N：一晚；Boc<sub>2</sub>O：二炭酸ジ-tert-ブチル；TFA：トリフルオロ酢酸；TFAA：トリフルオロ酢酸無水物；TEA：トリエチルアミン；DIBAL-H：水素化ジイソブチルアルミニウム；NBS：プロモスクシンイミド；DPPF：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；Ph<sub>3</sub>P：トリフェニルホスフィン；Pd(OAc)<sub>2</sub>：酢酸パラジウム；Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド；Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>：トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム；キサントホス(XANTPHOS)：4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントホス；n-BuLi：n-ブチルリチウム。

## 【0066】

化合物は、手動で又はケムドロー(ChemDraw)(登録商標)ソフトウェアにより指定する。供給業者のカタログに示される市販される化合物の名称を使用する。

## 【0067】

高速液体クロマトグラフィー分析を、Shimadzu LC20ABシステムで、Xtimate C18(3m充填剤、2.1×300mm)クロマトグラフィーカラムにてShimadzu SIL-20オートサンプラー及びJapanese Shimadzu DAD:SPD-M20A検出器を装備して行う。0~60AB\_6分間法：直線勾配を適用し、溶離は100%A(Aは0.0675%TFA水溶液である)で開始し

10

20

30

40

50

、60% B (BはMeCN中の0.0625% TFAである)で終了し(プロセス全体は4.2分間である)、その後60% Bを1分間溶離に使用する。クロマトグラフィーカラムを、0.8分間更に平衡化して、100:0に達し、全作動時間は6分間である。10~80 A B\_\_6法:直線勾配を適用し、溶離は90% A (Aは0.0675% TFA水溶液である)で開始し、80% B (Bはアセトニトリル中の0.0625% TFAである)で終了し(プロセス全体は4.2分間である)、その後80% Bを1分間溶離に使用する。クロマトグラフィーカラムを、0.8分間更に平衡化して、90:10に達し、全作動時間は6分間である。カラム温度は50 であり、速度は0.8 mL/分である。ダイオードアレイ検出器の走査波長は、200~400 nmである。

【0068】

薄層クロマトグラフィー(TLC)分析を、Sanpont-groupのシリカゲルGF254にて行う。斑点をUV光で検出し、いくつかの場合、また、他のプロセスを使用してもよい。これらの場合、薄層に、ヨウ素(約1gのヨウ素を10gシリカゲルに添加して完全に混合する)、バニリンアルデヒド(約1gのバニリンアルデヒドを100 mL 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>に溶解する)、ニンヒドリン(Aldrichから入手可能)又は特定の展開液((NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O、5g(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>、450 mL H<sub>2</sub>O及び50 mL 濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を完全に混合する)を広げ、化合物を検出する。Still, W.C., Kahn, M.及びMitra, M., Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923~2925頁で説明されるプロセスと同様のプロセスで、フラッシュカラムクロマトグラフィーを、Silicycleからの40~63 μm(230~400 #)シリカゲルにて行う。フラッシュカラムクロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィー中の通常の溶媒は、ジクロロメタン/メタノール、酢酸エチル/メタノール及びヘキサン/酢酸エチル混合物を含む。

【0069】

分取クロマトグラフィー分析を、Gilson-281 Prep LC322システムで、Gilson UV/VIS-156検出器を伴って行い、クロマトグラフィーカラムは、Agella Venusil ASB Prep C18、5m、150×21.2mm; Phenomenex Gemini C18、5m、150×30mm; Boston Symmetrix C18、5m、150×30mm; 又はPhenomenex Synergi C18、4m、150×30mmである。速度が約25 mL/分である場合、低勾配アセトニトリル/水を、化合物を溶離するために使用し、水は0.05% HCl、0.25% HCOOH又は0.5% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>Oを含有し、全作動時間は8~15分間である。

【実施例】

【0070】

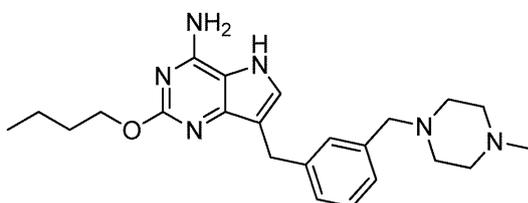
以下の実施例は、本発明を例示することを意図され、本発明の範囲に対する限定として理解されるべきでない。

【0071】

実施例1:

2-プトキシ-7-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化6】



10

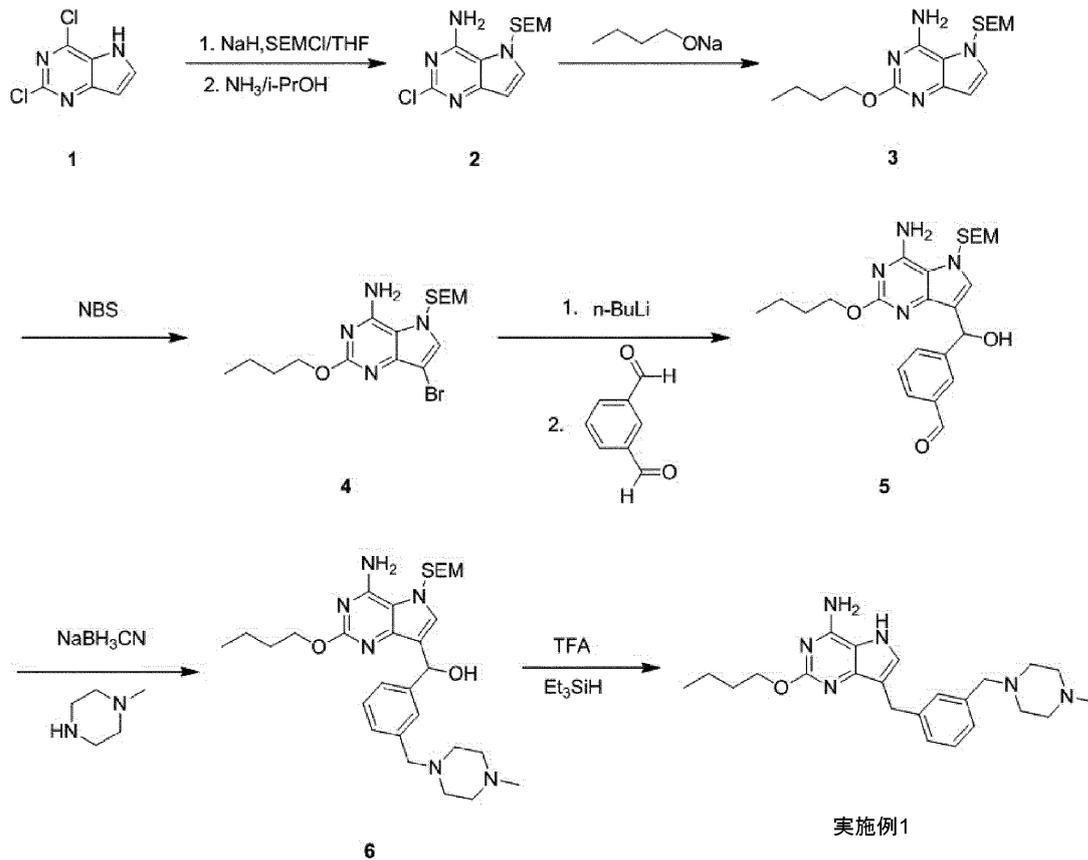
20

30

40

50

スキーム：  
【化7】



【0072】

実施例1手順：

ステップA：2, 4 - ジクロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 4 g、21 . 4 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 30 mL ) に溶解し、これに水素化ナトリウム ( 1 . 03 g、60 % 鉱油混合物、25 . 6 mmol ) を 0 で一部ずつ添加した。上記反応液を室温で30分間攪拌し、( 2 - ( クロロメトキシル ) エチル ) トリメチルシラン ( 3 . 9 g、23 . 5 mmol ) を一滴ずつ添加した。上記混合物を室温で2時間更に攪拌し、水 ( 120 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 100 mL × 2 ) で抽出した。混合した有機層を飽和水性炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶離液：酢酸エチル / 石油エーテル 5 % ~ 10 % ) で精製して、2, 4 - ジクロロ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 5 . 8 g、85 % ) を黄色固体として得た。

MS (ESI) M/Z : 318 [ M + H<sup>+</sup> ]。

【0073】

ステップB：1000 mL 高圧反応器内で、2, 4 - ジクロロ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 5 g、15 . 8 mmol )、イソプロパノール ( 15 mL ) 及び水性アンモニア ( 250 mL ) を混合し、混合物を100 ~ 110 で3時間攪拌した。上記混合物を室温まで冷却した後、上記混合物を水 ( 250 mL ) で希釈し、ろ過して、2 - クロロ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 4 g、85 % ) を得、これを更に精製しなかった。

MS (ESI) M/Z : 299 [ M + H<sup>+</sup> ]。

【0074】

10

20

30

40

50

ステップC：2-クロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(4g、13.4mmol)及びナトリウムブトキシド(5.15g、53.6mmol)をn-ブタノール(55mL)に溶解した。上記混合物を窒素雰囲気下で100℃まで加熱し、8時間撹拌した。上記混合物を室温まで冷却した後、上記混合物を水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル/石油エーテル 15%~25%)で精製して、2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(4.1g、91%)を黄色固体として得た。

10

MS(ESI)M/Z: 337[M+H<sup>+</sup>].

【0075】

ステップD：2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(4g、12mmol)を無水テトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。NBS(2.2g、12.5mmol)を、無水テトラヒドロフラン中の飽和溶液として調合し、上記飽和溶液を上記溶液に0℃未満の温度で20分間にわたり添加した。添加後、上記反応混合物を0℃で30分間撹拌し、食塩水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル/石油エーテル 5%~15%)で精製して、7-プロモ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(3.85g、78%)を白色固体として得た。

20

MS(ESI)M/Z: 415, 417[M+H<sup>+</sup>].

【0076】

ステップE：-78℃で、n-ブチルリチウム(2.5M、12mL、30mmol)を、窒素雰囲気下で撹拌しながら、無水テトラヒドロフラン(40mL)中の7-プロモ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(3g、7.25mmol)の溶液に添加した。上記反応混合物を-78℃で1時間撹拌し、その後、無水テトラヒドロフラン(5mL)中の1,3-ベンゼンジアルデヒド(1.26g、9mmol)の溶液をゆっくりと添加した。上記混合物を-78℃で30分間更に撹拌し、その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(15mL)に注ぎ、酢酸エチル(60mL×2)で抽出した。混合した有機層を減圧下で濃縮し、上記残留物を分取HPLCで精製して、1.1gの3-((4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(ヒドロキシル)メチル)ベンズアルデヒド塩を得た。

30

MS(ESI)M/Z: 471[M+H<sup>+</sup>].

【0077】

ステップF：0℃で、エタノール(2.5mL)中の3-((4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(ヒドロキシル)メチル)ベンズアルデヒド(200mg、0.43mmol)及び1-メチルピペラジン(87mg、0.87mmol)の溶液に、シアノボロヒドリドナトリウム(40mg、0.64mmol)を撹拌しながら一部ずつ添加した。上記反応混合物を室温で2時間撹拌し、水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗い(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノールを得、これを次のステップに直接使用した。

40

50

MS (ESI)  $m/z$ : 555 [M + H<sup>+</sup>].

【0078】

ステップG: トリフルオロ酢酸 (2 mL) 中の (4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシル)メチル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) (3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)メタノール (100 mg) の溶液に、トリエチルシラン (0.4 mL) を攪拌しながら一部ずつ添加した。上記反応混合物を窒素雰囲気下で 55 °C にて 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。上記残留物を、メタノール (5 mL) 中の炭酸カリウム (100 mg) の無水溶液に溶解した。上記混合物を 50 °C で 30 分間更に攪拌し、ろ過した。上記ろ過物を、減圧下で濃縮し、上記残留物を分取 HPLC で精製して、36 mg の 2 - ブトキシ - 7 - ((3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - アミノ)トリフルオロ酢酸塩を得た。

10

【0079】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.33 ~ 7.21 (m, 4H)、4.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.01 (s, 2H)、3.67 (s, 2H)、3.29 ~ 3.24 (m, 4H)、2.87 ~ 2.80 (m, 7H)、1.87 ~ 1.80 (m, 2H)、1.56 ~ 1.49 (m, 2H)、1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 409 [M + H<sup>+</sup>].

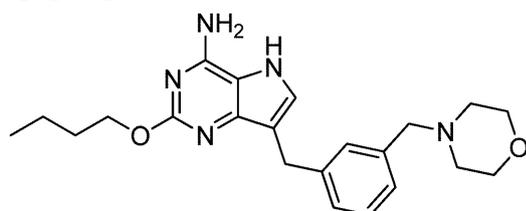
【0080】

20

実施例 2

2 - ブトキシ - 7 - ((3 - (モルホリノメチル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - アミン

【化 8】



30

【0081】

ステップA: (4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシル)メチル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) (3 - (モルホリノメチル)フェニル)メタノールを、実施例 1 に従って、モルホリンをステップ F の 1 - メチルピペラジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 542 [M + H<sup>+</sup>].

【0082】

ステップB: 2 - ブトキシ - 7 - ((3 - (モルホリノメチル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - アミン)ホルメートを、実施例 1 に従ってステップ G の手順で調製した。

40

【0083】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.41 (s, 2H)、7.35 ~ 7.24 (m, 5H)、4.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.03 (s, 2H)、3.82 (s, 2H)、3.77 ~ 3.75 (m, 4H)、2.77 ~ 2.73 (m, 4H)、1.83 ~ 1.79 (m, 2H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 396 [M + H<sup>+</sup>].

【0084】

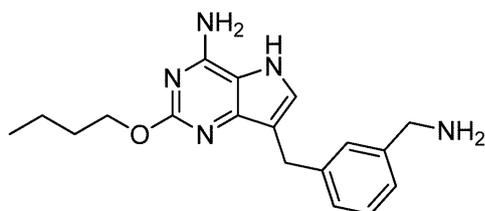
実施例 3

7 - ((3 - (アミノメチル)ベンジル) - 2 - ブトキシ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピ

50

## リミジン - 4 - アミン

## 【化 9】



## 【0085】

ステップA：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(3-(アミノメチル)フェニル)メタノールを、実施例1に従って、酢酸アンモニウムをステップFの1-メチルピペラジンの代わりに使用して、調製した。

10

LCMS (ESI) m/z : 472 [M + H<sup>+</sup> ]。

## 【0086】

ステップB：7-(3-(アミノメチル)ベンジル)-2-ブトキシ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例1に従ってステップGの手順で調製した。

## 【0087】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.31~7.15 (m, 4H)、7.06 (s, 1H)、4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、4.00 (s, 2H)、3.80 (s, 2H)、1.79~1.73 (m, 2H)、1.56~1.50 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

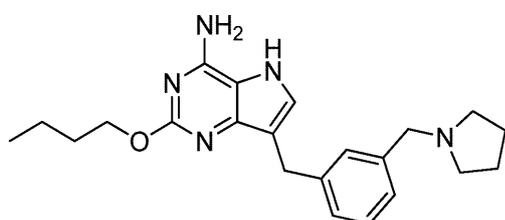
MS (ESI) m/z : 326 [M + H<sup>+</sup> ]。

## 【0088】

## 実施例 4

2-ブトキシ-7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

## 【化 10】



30

## 【0089】

ステップA：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)メタノールを、実施例1に従って、ピロリジンをステップFの1-メチルピペラジンの代わりに使用して、調製した。

40

## 【0090】

ステップB：2-ブトキシ-7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例1に従ってステップGの手順で調製した。

## 【0091】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.50 (s, 2H)、7.41~7.28 (m, 5H)、4.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.31 (s, 2H)、4.06 (s, 2H)、3.31~3.29 (m, 4H)、2.10~2.07 (m, 4H)、1.81~1.76 (m, 2H)、1.54~1.49 (m, 2H)、1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

50

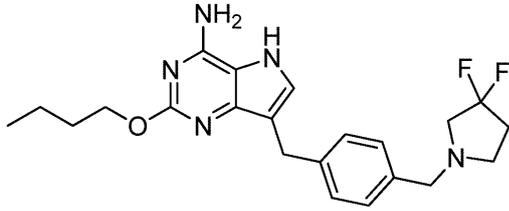
MS (ESI)  $m/z$  : 380 [M + H<sup>+</sup>].

【0092】

実施例 5

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 1 1】



10

【0093】

ステップ A : 4 - ( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( ヒドロキシル ) メチル ) ベンズアルデヒドを、実施例 1 に従って、1 , 4 - ベンゼンジアルデヒドをステップ E の 1 , 3 - ベンゼンジアルデヒドの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 471 [M + H<sup>+</sup>].

【0094】

ステップ B : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 1 に従って、3 , 3 - ジフルオロピロリジンをステップ F の 1 - メチルピペラジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 562 [M + H<sup>+</sup>].

【0095】

ステップ C : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 1 に従ってステップ G の手順で調製した。

【0096】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.28 ~ 7.15 (m, 4H)、7.04 (s, 1H)、4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.97 (s, 2H)、3.59 (s, 2H)、2.88 ~ 2.71 (m, 4H)、2.30 ~ 2.19 (m, 2H)、1.78 ~ 1.71 (m, 2H)、1.55 ~ 1.46 (m, 2H)、0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

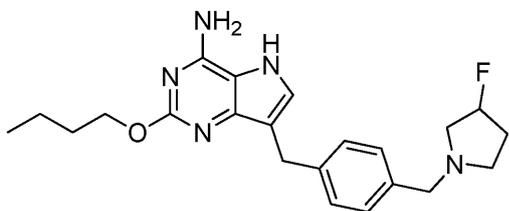
MS (ESI)  $m/z$  : 416 [M + H<sup>+</sup>].

【0097】

実施例 6

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 1 2】



40

【0098】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( 3 - フ

50

ルオロピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)メタノールを、実施例 5 に従って、3 - フルオロピロリジンをステップ B の 3, 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 544 [M + H<sup>+</sup>].

【0099】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - (4 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0100】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.30 ~ 7.24 (m, 4H)、7.06 (s, 1H)、5.24 ~ 5.08 (m, 1H)、4.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.99 (s, 2H)、3.69 ~ 3.57 (m, 2H)、2.88 ~ 2.65 (m, 4H)、2.45 ~ 2.43 (m, 1H)、2.25 ~ 2.11 (m, 1H)、2.02 ~ 1.91 (m, 1H)、1.78 ~ 1.73 (m, 2H)、1.57 ~ 1.50 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

MS (ESI) m/z : 398 [M + H<sup>+</sup>].

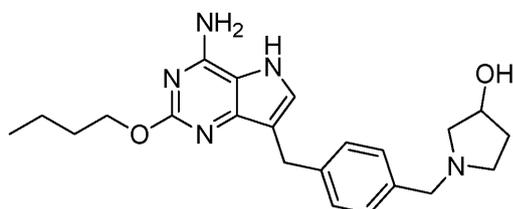
【0101】

実施例 7

1 - (4 - ((4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル)メチル)ベンジル)ピロリジン - 3 - オール

20

【化13】



【0102】

ステップ A : 1 - (4 - ((4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシル)メチル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル)(ヒドロキシル)メチル)ベンジル)ピロリジン - 3 - オールを、実施例 5 に従って、ピロリジン - 3 - オールをステップ B の 3, 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

30

LCMS (ESI) m/z : 542 [M + H<sup>+</sup>].

【0103】

ステップ B : 1 - (4 - ((4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル)メチル)ベンジル)ピロリジン - 3 - オールホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0104】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.43 (s, 2H)、7.45 ~ 7.39 (m, 4H)、7.25 (s, 1H)、4.53 (m, 1H)、4.44 ~ 4.27 (m, 2H)、4.04 (s, 2H)、3.54 ~ 3.47 (m, 1H)、3.38 ~ 3.36 (m, 4H)、3.22 ~ 3.19 (m, 1H)、2.28 ~ 2.24 (m, 1H)、2.05 ~ 2.01 (m, 1H)、1.82 ~ 1.76 (m, 2H)、1.56 ~ 1.50 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

MS (ESI) m/z : 396 [M + H<sup>+</sup>].

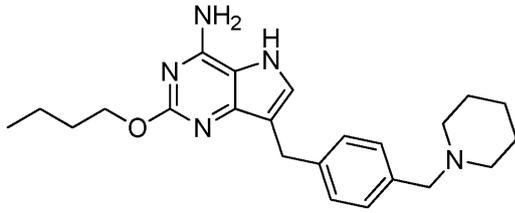
【0105】

実施例 8

2 - ブトキシ - 7 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - アミン

50

## 【化14】



## 【0106】

ステップA：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)メタノールを、実施例5に従って、ピペリジンをステップBの3,3-ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS(ESI)m/z: 540 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0107】

ステップB：2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例5に従ってステップCの手順で調製した。

## 【0108】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.28(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.22(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.04(s, 1H)、4.30(t, J=6.6 Hz, 2H)、3.98(s, 2H)、3.47(s, 2H)、2.42(s, 4H)、1.77~1.73(m, 2H)、1.60~1.57(m, 4H)、1.52~1.46(m, 4H)、0.99(t, J=7.4 Hz, 3H)。

MS(ESI)m/z: 394 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0109】

## 実施例9

2-ブトキシ-7-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

## 【化15】



## 【0110】

ステップA：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(4-(モルホリノメチル)フェニル)メタノールを、実施例5に従って、モルホリンをステップBの3,3-ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS(ESI)m/z: 542 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0111】

ステップB：2-ブトキシ-7-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例5に従ってステップCの手順で調製した。

## 【0112】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.28(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.22(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.03(s, 1H)、4.29(t, J=6.6 Hz, 2H)、3.96(s, 2H)、3.67~3.64(m, 4H)、3.46(s, 2H)、2.43(s, 4H)、1.77~1.72(m, 2H)、1.5

10

20

30

40

50

5 ~ 1.45 (m, 2H)、0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

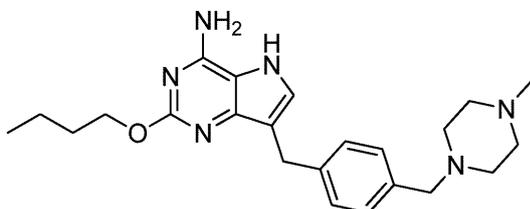
MS (ESI) m/z : 396 [M + H<sup>+</sup>]。

【0113】

実施例 10

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 16】



10

【0114】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 5 に従って、1 - メチルピペラジンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 555 [M + H<sup>+</sup>]。

20

【0115】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0116】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.04 (s, 1H)、4.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.97 (s, 2H)、3.50 (s, 2H)、2.49 ~ 2.26 (m, 11H)、1.79 ~ 1.72 (m, 2H)、1.56 ~ 1.47 (m, 2H)、0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

30

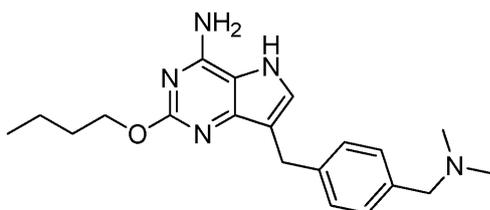
MS (ESI) m/z : 409 [M + H<sup>+</sup>]。

【0117】

実施例 11

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 17】



40

【0118】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 5 に従って、ジメチルアミンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 500 [M + H<sup>+</sup>]。

【0119】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) ベンジル ) - 5

50

H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【 0 1 2 0 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.48 (s, 2H)、7.41 (s, 4H)、7.26 (s, 1H)、4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.22 (s, 2H)、4.06 (s, 2H)、2.79 (s, 6H)、1.79 (m, J = 6.8 Hz, 2H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

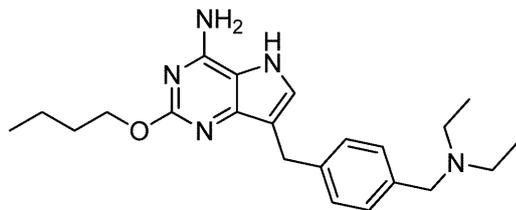
MS (ESI) m/z : 354 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 1 2 1 】

実施例 1 2

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( (ジエチルアミノ)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 1 8】



【 0 1 2 2 】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル) ( 4 - ( (ジエチルアミノ)メチル)フェニル)メタノールを、実施例 5 に従って、ジエチルアミンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 528 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 1 2 3 】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( (ジエチルアミノ)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【 0 1 2 4 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.48 (s, 2H)、7.42 (s, 4H)、7.25 (s, 1H)、4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.28 (s, 2H)、4.06 (s, 2H)、3.20 ~ 3.15 (m, 4H)、1.82 ~ 1.77 (m, 2H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1.34 (t, J = 6.8 Hz, 6H)、1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

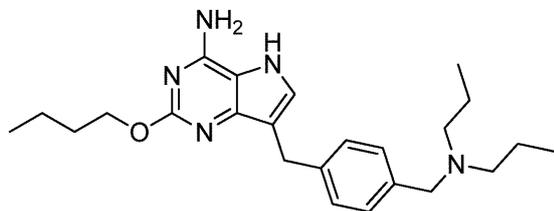
MS (ESI) m/z : 382 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 1 2 5 】

実施例 1 3

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( (ジプロピルアミノ)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 1 9】



【 0 1 2 6 】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ

10

20

30

40

50

シル)メチル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル) ( 4 - ( (ジプロピルアミノ)メチル)フェニル)メタノールを、実施例 5 に従って、ジプロピルアミンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 556 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0127】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( (ジプロピルアミノ)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0128】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.29 ~ 7.19 (m, 4H)、7.04 (s, 1H)、4.32 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、3.99 (s, 2H)、3.55 (s, 2H)、2.41 ~ 2.37 (m, 4H)、1.78 ~ 1.74 (m, 2H)、1.57 ~ 1.47 (m, 6H)、1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、0.87 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。

10

MS (ESI) m/z : 410 [M + H<sup>+</sup> ]。

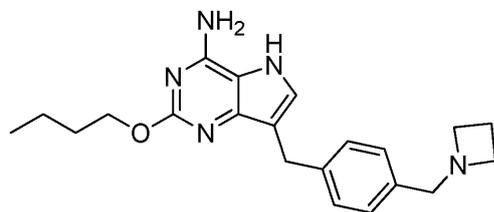
【0129】

実施例 14

7 - ( 4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)ベンジル) - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化20】

20



【0130】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル) ( 4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)フェニル)メタノールを、実施例 5 に従って、アゼチジンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

30

LCMS (ESI) m/z : 512 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0131】

ステップ B : 7 - ( 4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)ベンジル) - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0132】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.04 (s, 1H)、4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.98 (s, 2H)、3.59 (s, 2H)、3.30 ~ 3.27 (m, 4H)、2.15 ~ 2.10 (m, 2H)、1.78 ~ 1.73 (m, 2H)、1.56 ~ 1.52 (m, 2H)、1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

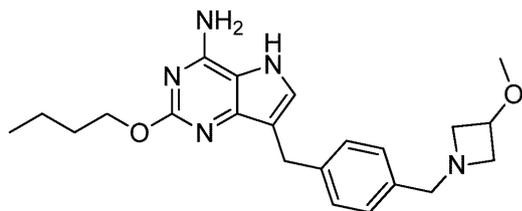
MS (ESI) m/z : 366 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0133】

実施例 15

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 3 - メトキシシアゼチジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

## 【化21】



## 【0134】

ステップA：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(4-((3-メトキシシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノールを、実施例5に従って、3-メトキシシアゼチジンをステップBの3,3-ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

10

LCMS(ESI)m/z: 542 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0135】

ステップB：2-ブトキシ-7-(4-((3-メトキシシアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例5に従ってステップCの手順で調製した。

## 【0136】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.28(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.18(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.04(s, 1H)、4.31(t, J=6.8 Hz, 2H)、4.06~4.04(m, 1H)、3.98(s, 2H)、3.60(s, 2H)、3.54~3.52(m, 2H)、3.24(s, 3H)、3.04~3.02(m, 2H)、1.78~1.73(m, 2H)、1.56~1.52(m, 2H)、1.01(t, J=6.8 Hz, 3H)。

20

MS(ESI)m/z: 396 [M+H<sup>+</sup>]

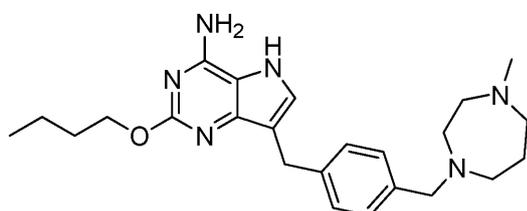
## 【0137】

実施例16

2-ブトキシ-7-(4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

30

## 【化22】



## 【0138】

ステップA：((4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)フェニル)メタノールを、実施例5に従って、1-メチル-1,4-ジアゼパンをステップBの3,3-ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

40

LCMS(ESI)m/z: 569 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0139】

ステップB：2-ブトキシ-7-(4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例5に従ってステップCの手順で調製した。

## 【0140】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.41(s, 3H)、7.34~

50

7.24 (m, 5H)、4.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.99 (s, 2H)、  
3.76 (s, 2H)、3.38 ~ 3.36 (m, 2H)、3.29 ~ 3.27 (m,  
2H)、2.95 (s, 2H)、2.87 ~ 2.84 (m, 5H)、2.07 ~ 2.05  
(m, 2H)、1.84 ~ 1.80 (m, 2H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1  
.03 ~ 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

MS (ESI) m/z : 423 [M + H<sup>+</sup> ]。

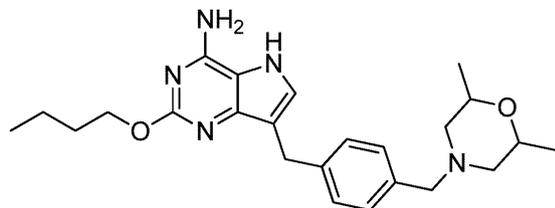
【0141】

実施例 17

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 2 , 6 - ジメチルモルホリニル ) メチル ) ベンジル ) - 5  
H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

10

【化 23】



【0142】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ  
シル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( 2 , 6  
- ジメチルモルホリニル ) メチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 5 に従って、2 , 6  
- ジメチルモルホリンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して  
、調製した。

20

LCMS (ESI) m/z : 570 [M + H<sup>+</sup> ]。

【0143】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 2 , 6 - ジメチルモルホリニル ) メチル )  
ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 5 に従って  
ステップ C の手順で調製した。

【0144】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.30 ~ 7.28 (d, J = 8.  
0 Hz, 2H)、7.23 ~ 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.06 (s, 1  
H)、4.34 ~ 4.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、3.99 (s, 2H)、3.  
69 ~ 3.64 (m, 2H)、3.47 (s, 2H)、2.73 (d, J = 12.0 Hz  
, 2H)、1.77 ~ 1.70 (m, 4H)、1.54 ~ 1.51 (m, 2H)、1.1  
1 (d, J = 10.4 Hz, 6H)、1.00 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

30

MS (ESI) m/z : 424 [M + H<sup>+</sup> ]。

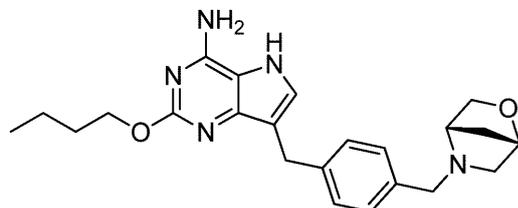
【0145】

実施例 18

7 - ( 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン -  
5 - イルメチル ) ベンジル ) - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン -  
4 - アミン

40

【化 24】



【0146】

ステップ A : ( 4 - ( ( 1 S , 4 S ) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ]

50

ヘプタン - 5 - イルメチル)フェニル) (4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル)メタノールを、実施例 5 に従って、(1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンをステップ B の 3, 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 554 [M + H<sup>+</sup>].

【0147】

ステップ B : 7 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イルメチル)ベンジル) - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ[3, 2 - D]ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

10

【0148】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : : 8.38 (br s, 2 H)、7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.29 (s, 1 H)、4.66 (s, 1 H)、4.47 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)、4.36 ~ 4.27 (m, 1 H)、4.24 ~ 4.23 (m, 2 H)、4.16 ~ 4.13 (m, 1 H)、4.04 (s, 2 H)、3.82 ~ 3.81 (m, 1 H)、3.33 ~ 3.31 (m, 2 H)、2.33 ~ 2.29 (m, 1 H)、2.14 ~ 2.11 (m, 1 H)、1.83 ~ 1.76 (m, 2 H)、1.56 ~ 1.48 (m, 2 H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

20

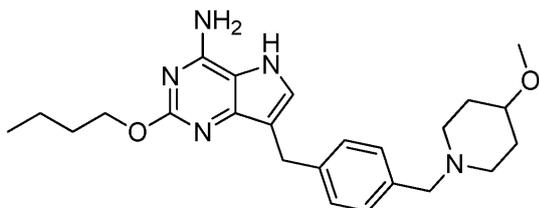
MS (ESI) m/z : 408 [M + H<sup>+</sup>].

【0149】

実施例 19

2 - ブトキシ - 7 - (4 - ((4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - アミン

【化 25】



30

【0150】

ステップ A : (4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) (4 - ((4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)メタノールを、実施例 5 に従って、4 - メトキシピペリジンをステップ B の 3, 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI) m/z : 570 [M + H<sup>+</sup>].

【0151】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - (4 - ((4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

40

【0152】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : : 8.45 (s, 2 H)、7.43 ~ 7.38 (m, 4 H)、7.28 (s, 1 H)、4.45 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)、4.21 (s, 2 H)、4.05 (s, 2 H)、3.52 ~ 3.53 (m, 1 H)、3.33 ~ 3.39 (m, 3 H)、3.26 ~ 3.24 (m, 2 H)、3.13 ~ 3.10 (m, 2 H)、1.99 ~ 1.92 (m, 4 H)、1.84 ~ 1.77 (m, 2 H)、1.56 ~ 1.50 (m, 2 H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

50

MS (ESI)  $m/z$  : 424 [M + H<sup>+</sup>].

【0153】

実施例 20

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 26】



10

【0154】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 5 に従って、1 - イソプロピルピペラジンをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 583 [M + H<sup>+</sup>].

【0155】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 5 に従ってステップ C の手順で調製した。

【0156】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 300 MHz) : : 8.45 (s, 2H)、7.31 ~ 7.25 (m, 5H)、4.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、3.99 (s, 2H)、3.64 (s, 2H)、3.42 ~ 3.40 (m, 1H)、3.21 ~ 3.25 (m, 4H)、2.66 ~ 2.82 (m, 4H)、1.84 ~ 1.79 (m, 2H)、1.56 ~ 1.51 (m, 2H)、1.35 (d, J = 8.8 Hz, 6H)、1.04 ~ 0.99 (t, J = 10.0 Hz, 3H)。

30

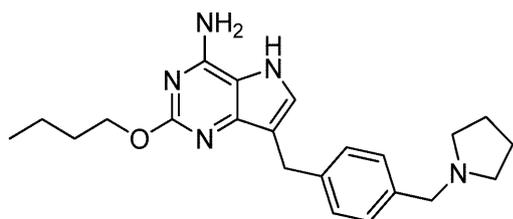
MS (ESI)  $m/z$  : 437 [M + H<sup>+</sup>].

【0157】

実施例 21

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 27】



40

【0158】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) フェニル ) メタノールを、実施例 5 に従って、ピロールをステップ B の 3 , 3 - ジフルオロピロリジンの代わりに使用して、調製した。

LCMS (ESI)  $m/z$  : 526 [M + H<sup>+</sup>].

【0159】

ステップ B : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ) -

50

5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例5に従ってステップCの手順で調製した。

【0160】

$^1\text{H NMR}$  (メタノール- $d_4$ , 400 MHz): 8.41 (s, 2H)、7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H)、7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H)、7.30 (s, 1H)、4.48 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)、4.33 (s, 2H)、4.05 (s, 2H)、3.32 ~ 3.30 (m, 4H)、2.10 ~ 2.06 (m, 4H)、1.83 ~ 1.89 (m, 2H)、1.55 ~ 1.48 (m, 2H)、1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 380 [ $M + H^+$ ]。

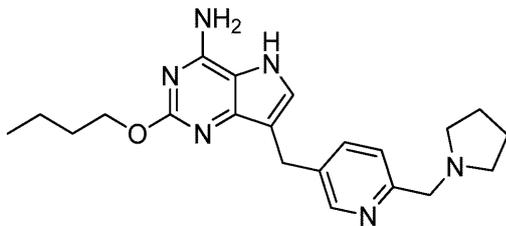
10

【0161】

実施例22

2-プトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化28】

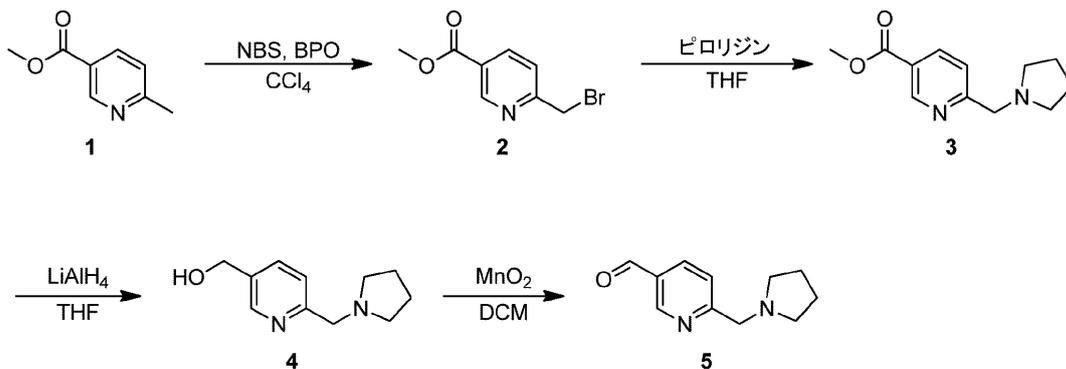


20

【0162】

6-(ピロリジン-1-イルメチル)ニコチンアルデヒドを調製するためのスキーム:

【化29】



30

【0163】

ステップA: 室温で、 $\text{CCl}_4$  (100 mL) 中のメチル6-メチルニコチネート (10 g, 0.0662 mol) の溶液に、NBS (13.0 g, 0.0728 mol) 及び BPO (1.6 g, 0.0066 mol) を添加した。上記反応混合物を75 °Cまで加熱し、12時間撹拌した。冷却後、水を添加し (80 mL)、上記混合物を酢酸エチル (200 mL  $\times$  2) で抽出した。上記有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (80 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 20/1) で精製して、メチル6-(プロモメチル)ニコチネート (5.2 g, 収率34%) を茶色固体として得た。

40

【0164】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H)、8.32 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H)、7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.97 (s, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 230、232 [ $M + H^+$ ]。

【0165】

50

ステップB：0 で、無水テトラヒドロフラン（100 mL）中のピロリジン（3.09 g、43.47 mmol）及びトリエチルアミン（3 mL、21.73 mmol）の溶液に、メチル6-（プロモメチル）ニコチネート（5.0 g、21.73 mmol）を一部ずつ添加した。添加後、上記反応混合物を室温で16時間攪拌し、水（80 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。上記有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル/酢酸エチル=10/1）で精製して、メチル6-（ピロリジン-1-イルメチル）ニコチネート（4.1 g、収率86%）を茶色固体として得た。

【0166】

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.22 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.81 (s, 2H)、2.58 ~ 2.53 (m, 4H)、1.81 ~ 1.77 (m, 4H)。

MS (ESI) m/z: 221 [M + H<sup>+</sup>]

【0167】

ステップC：0 未満の温度で、無水テトラヒドロフラン（70 mL）中のメチル6-（ピロリジン-1-イルメチル）ニコチネート（3.0 g、13.62 mmol）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（1.03 g、27.24 mmol）を攪拌しながら一部ずつ添加した。上記反応を約0 で2時間、及び室温で更に30分間行った。TLCは反応物質の消失を示した。上記混合物を0 まで冷却し、水（1 mL）を非常にゆっくりと添加した。その後、15%水酸化ナトリウム水溶液（1 mL）及び水（3 mL）を勢いよく攪拌しながら添加した。得られた混合物をろ過した。上記ろ過物を無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で乾燥するまで濃縮して、（6-（ピロリジン-1-イルメチル）ピリジン-3-イル）メタノール（2.5 g）を得た。

【0168】

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.67 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.67 (s, 2H)、3.75 (s, 2H)、2.57 ~ 2.543 (m, 4H)、1.81 ~ 1.76 (m, 4H)。

【0169】

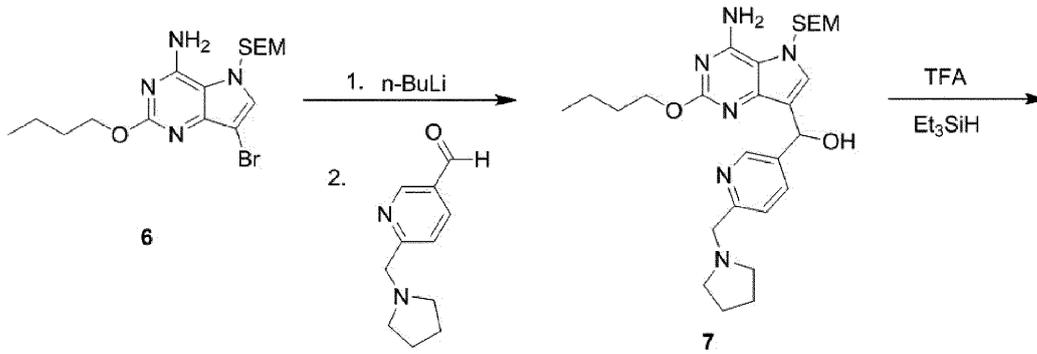
ステップD：（6-（ピロリジン-1-イルメチル）ピリジン-3-イル）メタノール（2.5 g、13 mmol）を無水ジクロロメタン（50 mL）中に溶解した。0 で、二酸化マンガン（5.0 g、58 mmol）を一部ずつ添加した。上記反応混合物を、室温で24時間攪拌し、ろ過した。上記ろ過物を真空下で濃縮し、上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中の15%酢酸エチル）で精製して、6-（ピロリジン-1-イルメチル）ニコチンアルデヒド（2.2 g、粗い）を黄色油として得た。

LCMS (ESI) m/z: 191 [M + H<sup>+</sup>]

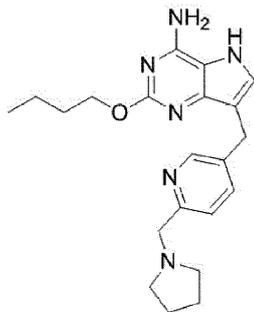
【0170】

2-プトキシ-7-（（6-（ピロリジン-1-イルメチル）ピリジン-3-イル）メチル）-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを調製するためのスキーム：

## 【化30】



10



実施例22

20

## 【0171】

実施例22手順：

ステップE：(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メタノールを、実施例1に従って、6-(ピロリジン-1-イルメチル)ニコチンアルデヒドをステップEの1,3-ベンゼンジアルデヒドの代わりに使用して、調製した。

30

LCMS(ESI)m/z: 527 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0172】

ステップF：2-ブトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例1に従ってステップGの手順で白色固体として調製した。

## 【0173】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.62(s, 1H)、8.40(br s, 1H)、7.77(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.40(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.35(s, 1H)、4.48(s, 2H)、4.45(t, J=6.4 Hz, 2H)、4.08(s, 2H)、3.42~3.38(m, 4H)、2.13~2.10(m, 4H)、1.83~1.76(m, 2H)、1.55~1.49(m, 2H)、1.01(t, J=7.2 Hz, 3H)。

40

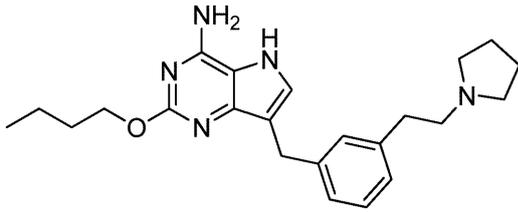
MS(ESI)m/z: 381 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0174】

実施例23

2-ブトキシ-7-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

## 【化31】

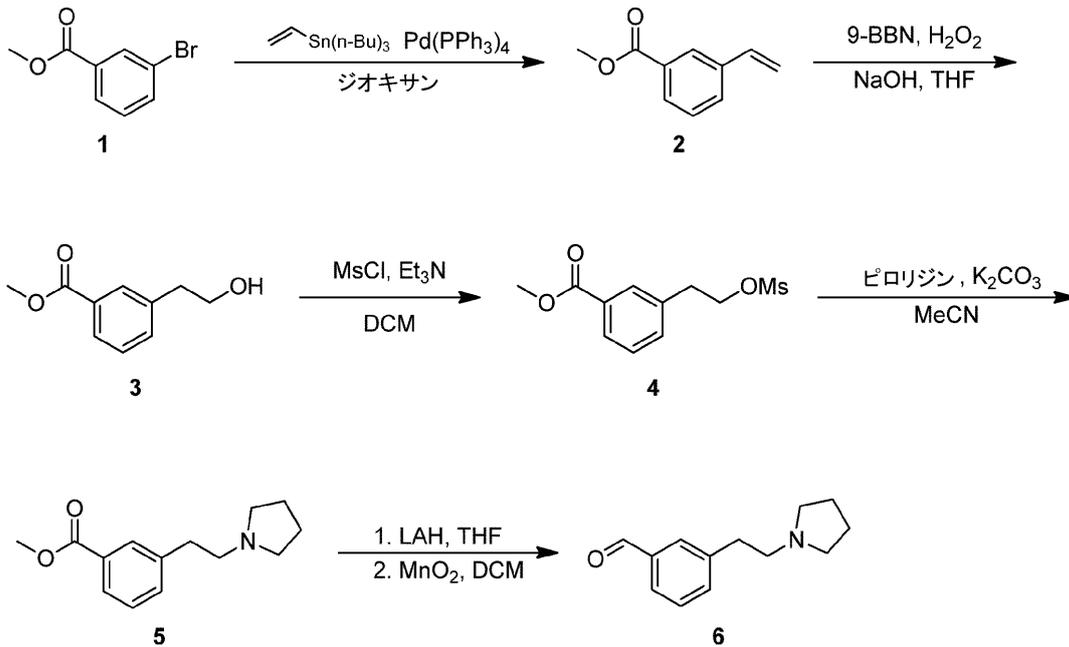


## 【0175】

3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアルデヒドを調製するためのスキーム:

10

## 【化32】



20

## 【0176】

ステップA: 窒素雰囲気下で、ジオキサン (200 mL) 中のメチル 3 - プロモベンゾエート (17.0 g、79.0 mmol)、トリブチルビニルスズ (33 g、102 mmol) 及び Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.5 g、4 mmol) の溶液を、110 °C で6時間攪拌し、上記反応を 10%フッ化カリウム水溶液 (100 mL) の添加で抑制した。得られた混合物を室温で更に10分間攪拌し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル中の25%酢酸エチル) で精製して、15 gの粗いメチル 3 - ビニルベンゾエートを黄色油として得た。MS (ESI) m/z: 163 [M + H<sup>+</sup>]

30

## 【0177】

ステップB: 窒素雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中のメチル 3 - ビニルベンゾエートの溶液に、9 - BBN (0.5 M、166 mL、83 mmol) を攪拌しながら滴下漏斗を通して添加し、温度を -30 °C 未満に維持した。添加後、上記反応混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。その後、上記混合物を -30 °C まで冷却し、上記混合物に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 (30質量%、19 mL) を一滴ずつ、及び15%水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を一滴ずつゆっくりと添加した。得られた混合物を環境温度で更に1時間攪拌し、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、9 gの粗いメチル 3 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゾエートを黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。

40

## 【0178】

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.92 ~ 7.90 (m, 2H)、7.45 ~ 7.37 (m, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.89 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H)、2.93 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 181 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]。

【0179】

ステップC: 約0 で、無水ジクロロメタン(90 mL)中のメチル3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾエート(10 g)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(34 g、299 mmol)及びトリエチルアミン(12 g、118 mmol)を攪拌しながら添加した。上記反応物質を0 で1時間攪拌し、水(50 mL)で抑制し、酢酸エチル(100 mL  $\times$  3)で抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル中の10%酢酸エチル)で精製して、2.7 gのメチル3-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)ベンゾエートを無色の油として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 259 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]。

【0180】

ステップD: ピロリジン(2.3 g、31.3 mmol)及び炭酸カリウム(2.2 g、16 mmol)を無水アセトニトリル(20 mL)に溶解し、上記溶液に、アセトニトリル(5 mL)中のメチル3-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)ベンゾエート(2.7 g、10.4 mmol)の溶液を10分間にわたり添加した。上記反応液を70 で16時間攪拌し、室温まで冷却後、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL  $\times$  3)で抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/ジクロロメタンが2%~5%)で精製して、メチル3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンゾエート(1.7 g、71%)を黄色油として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 234 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]。

【0181】

ステップE: 3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンズアルデヒドを、実施例22に従ってステップC、Dの手順で調製した。

MS (ESI)  $m/z$ : 204 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]。

【0182】

ステップF: 2-プトキシ-7-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例22に従ってステップE、Fの手順で調製した。

【0183】

$^1\text{H NMR}$  (メタノール- $d_4$ , 400 MHz): 8.42 (s, 2H)、7.30 ~ 7.13 (m, 5H)、4.38 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H)、4.01 (s, 1H)、3.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、3.35 ~ 3.32 (m, 4H)、3.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、2.09 ~ 2.05 (m, 4H)、1.81 ~ 1.74 (m, 2H)、1.57 ~ 1.48 (m, 2H)、1.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 394 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]。

【0184】

実施例24

2-プトキシ-7-(4-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

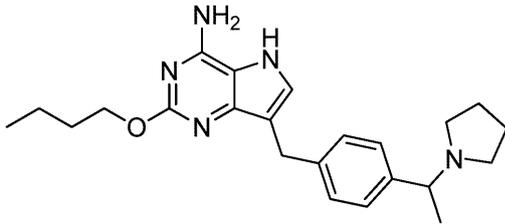
10

20

30

40

## 【化33】

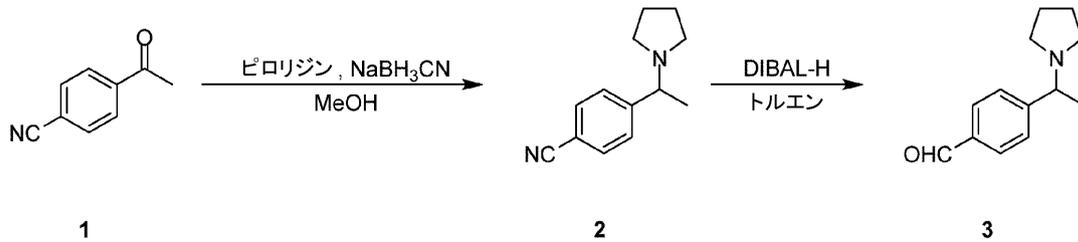


## 【0185】

4 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)ベンズアルデヒドを調製するためのスキーム:

10

## 【化34】



## 【0186】

ステップA: メタノール (100 mL) 中の 4 - シアノアセトフェノン (4 g、27.56 mmol) 及びピロリジン (2.94 g、41.33 mmol) の溶液に、酢酸 (0.5 mL) 及びシアノボロヒドライドナトリウム (5.2 g、82.67 mmol) を撹拌しながら添加し、温度を 0 未満に維持した。上記反応物質を室温で 16 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。得られた油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 1/3) で精製して、2.8 g の 4 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)ベンゾニトリルを無色の油として得た。

20

MS (ESI) m/z: 201 [M + H<sup>+</sup>].

## 【0187】

ステップB: -20 ~ -10 °C で、無水トルエン (100 mL) 中の 4 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)ベンゾニトリル (2 g、10 mmol) の溶液に、DIBAL-H (1 M、20 mL、20 mmol) の溶液を 1 時間にわたり添加した。上記反応液を更に 3 時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で抑制し、酢酸エチルで抽出した。上記有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 10/1) で精製して、4 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)ベンズアルデヒド (680 mg、33.5%) を無色の油として得た。

30

(ESI) m/z: 204 [M + H<sup>+</sup>].

## 【0188】

ステップC: 2 - ブトキシ - 7 - (4 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 22 に従ってステップE、Fの手順で調製した。

40

## 【0189】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.50 (s, 2H)、7.44 ~ 7.38 (m, 4H)、7.27 (s, 1H)、4.45 (t, J = 6.4, 2H)、4.33 ~ 4.28 (m, 1H)、4.04 (s, 2H)、3.37 ~ 3.33 (m, 2H)、3.14 ~ 3.11 (m, 2H)、2.04 ~ 2.02 (m, 4H)、1.83 ~ 1.78 (m, 2H)、1.72 ~ 1.70 (m, 3H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.4, 3H)。

MS (ESI) m/z: 394 [M + H<sup>+</sup>].

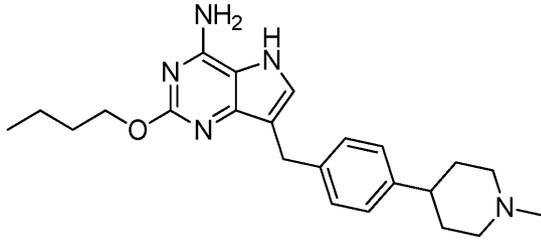
## 【0190】

50

## 実施例 25

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロ  
ロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 3 5】

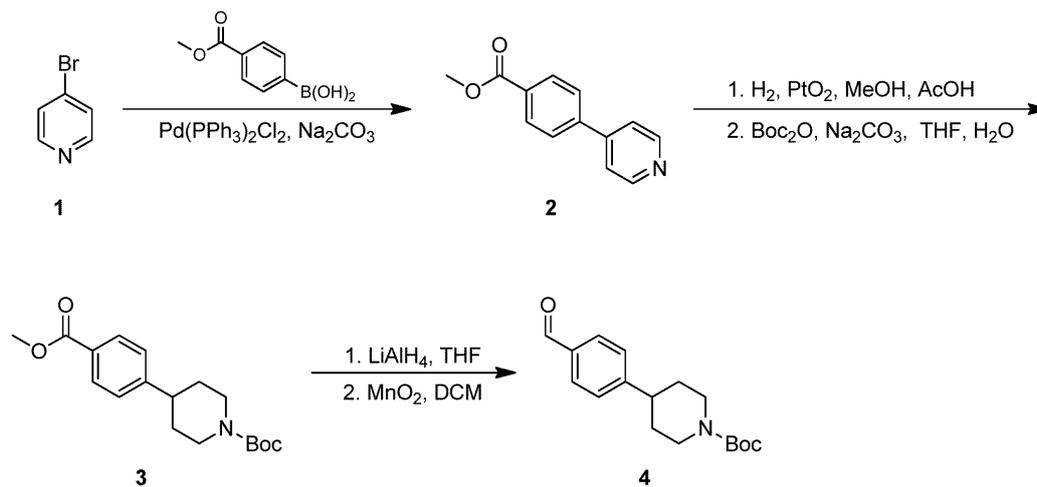


10

【 0 1 9 1 】

t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ホルミルフェニル ) ピペリジン - 1 - ホルメートを調製する  
ためのスキーム :

【化 3 6】



20

【 0 1 9 2 】

ステップ A : 窒素雰囲気下で、1, 2 - ジメトキシエタン ( 4 0 m L ) 中の 4 - プロモ  
ピリジン ( 3 . 0 g 、 1 9 . 0 m m o l ) 、 ( 4 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) ホ  
ウ酸 ( 2 . 6 3 g 、 1 4 . 6 m m o l ) 、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 3 5 g 、 0 .  
5 m m o l ) 及び炭酸ナトリウム ( 6 . 9 1 g 、 6 5 . 2 m m o l ) の混合物を 9 0 まで加熱し、10 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 2 / 1 ) で精製して、メチル 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンゾエート ( 2 . 7 g 、 収率 : 8 6 . 8 % ) を白色固体として得た。

30

M S ( E S I ) m / z : 2 1 4 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 3 】

ステップ B : メタノール ( 4 0 m L ) 中のメチル 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンゾエート ( 3 . 8 g 、 1 7 . 8 m m o l ) 及び P t O <sub>2</sub> ( 0 . 2 g ) の溶液に、2 m L の塩酸を添加し、上記混合物を約 5 0 まで加熱し、水素雰囲気 ( 5 0 p s i ) 下で 1 6 時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮して、粗いメチル 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾエート ( 4 . 0 g ) を塩酸塩として得、更に精製しなかった。

40

M S ( E S I ) m / z : 2 2 0 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 1 9 4 】

ステップ C : テトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) / 水 ( 5 0 m L ) 中のメチル 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾエート ( 5 . 0 g 、 2 2 . 8 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 2 5 . 0 g 、 1 8 2 . 2 m m o l ) の混合溶液に、二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 1 0 . 0

50

g、45.8 mmol)を撹拌しながら一部ずつ添加し、温度を10 未満に維持した。添加後、上記反応混合物を室温で更に0.5時間撹拌し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=6/1~1/1)で精製して、tert-ブチル4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペリジン-1-ホルメート(1.9 g、収率:26.4%)を白色固体として得た。

【0195】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、4.27 (s, 1H)、3.91 (s, 3H)、2.84~2.68 (m, 3H)、1.85 (d, J = 12.8 Hz, 2H)、1.66~1.59 (m, 2H)、1.49 (s, 9H)。

MS (ESI) m/z: 320 [M + H<sup>+</sup>]。

【0196】

ステップD: tert-ブチル4-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-1-ホルメートを、実施例22に従ってステップC、Dの手順で調製した。

MS (ESI) m/z: 312.1 [M + Na<sup>+</sup>]。

【0197】

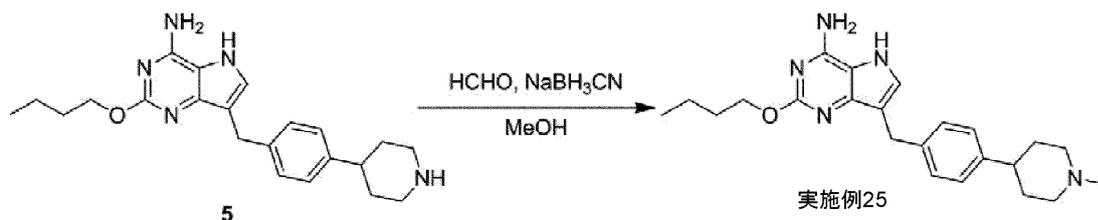
ステップF: 2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例22に従ってステップE、Fの手順で調製した。

MS (ESI) m/z: 380.2 [M + H<sup>+</sup>]。

【0198】

2-ブトキシ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの調製:

【化37】



【0199】

ステップG: 5分間撹拌後、メタノール(5 mL)中の2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(100 mg、0.264 mmol)及びHCHO(20 mg、0.666 mmol)の溶液に、シアノボロヒドリドナトリウム(50 mg、0.796 mmol)を添加した。上記反応物質を室温で0.5時間撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。上記有機層を真空下で濃縮し、上記残留物を分取HPLCで精製して、7.48 mgの2-ブトキシ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを得た。

【0200】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール, 400 MHz): 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.00 (s, 1H)、4.32~4.28 (m, 2H)、3.94 (s, 2H)、3.00~2.97 (m, 2H)、2.52~2.47 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.19~2.15 (m, 2H)、1.80~1.72 (m, 6H)、1.53~1.48 (m, 2H)、0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

MS (ESI) m/z: 394 [M + H<sup>+</sup>]。

【0201】

10

20

30

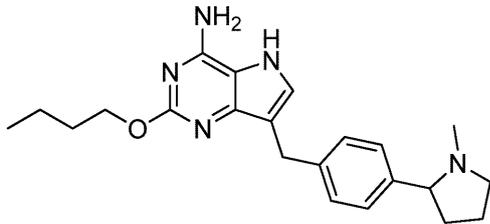
40

50

## 実施例 26

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロ  
ロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 38】

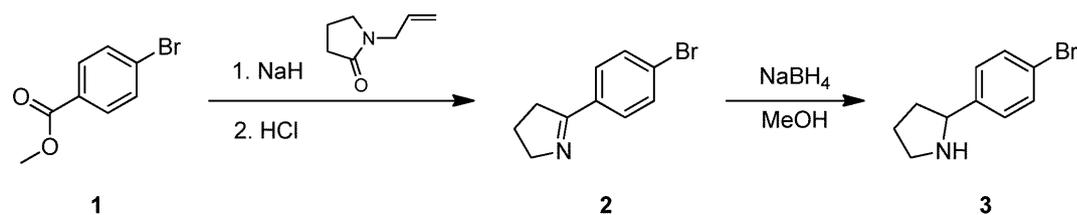


10

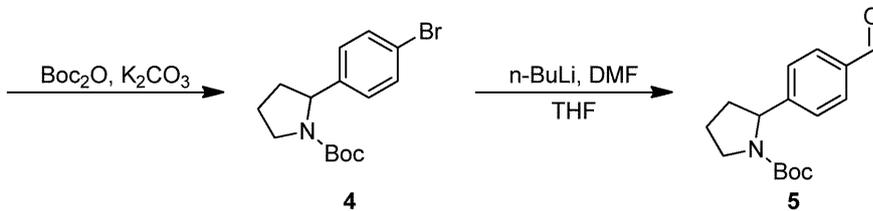
【0202】

tert - ブチル 2 - ( 4 - ホルミルフェニル ) ピロリジン - 1 - ホルメートを調製する  
ためのスキーム :

【化 39】



20



【0203】

ステップ A : N<sub>2</sub> 雰囲気下で 0 にて、無水テトラヒドロフラン ( 20 mL ) 中の NaH ( 446 mg、18.6 mmol ) の混合物に、1 - アリル - ピロール - 2 - オン ( 1.14 g、9.11 mmol )、及びその後無水テトラヒドロフラン ( 10 mL ) 中のメチル 4 - プロモベンゾエートの溶液をゆっくりと添加した。上記混合物を 90 で 2 時間攪拌し、その後室温まで冷却し、6 N 塩酸で希釈した。得られた混合物を 110 で 12 時間攪拌し、上記水相を酢酸エチル ( 50 mL ) で洗浄した。上記混合物を 1 N 水酸化ナトリウムで、pH が約 9 になるまで塩基性に変化させ、その後酢酸エチル ( 50 mL x 2 ) で抽出した。混合した有機層を真空下で乾燥するまで濃縮して、2.0 g の 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロールを黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。

30

【0204】

ステップ B : 0 で、メタノール ( 20 mL ) 中の 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール ( 2.0 g、9.0 mmol ) の溶液に、ポロヒドリドナトリウム ( 684 mg、18.1 mmol ) を攪拌しながらゆっくりと添加した。添加後、上記反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC ( 石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1 ) は、出発物質の枯渇を示した。得られた混合物を水 ( 30 mL ) で希釈した。上記ステップの混合物に、炭酸カリウム ( 1.51 g、10.9 mmol ) 及び Boc<sub>2</sub>O ( 2.3 g、10.5 mmol ) を添加した。上記混合物を 20 で 2 時間攪拌し、薄層クロマトグラフィープレート ( 展開剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1 ) は、出発物質の枯渇を示した。その後、上記混合物を酢酸エチル ( 50 mL x 2 ) で抽出し、上記抽出物を減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、te

40

50

tert - ブチル 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピロリジン - 1 - ホルメート ( 1 . 5 g、収率 : 51 . 1 % ) を黄色固体として得た。

【 0 2 0 5 】

ステップ C : 窒素雰囲気下で - 78 にて、無水テトラヒドロフラン ( 20 mL ) 中の tert - ブチル 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピロリジン - 1 - ホルメート ( 0 . 6 g、1 . 839 mmol ) の溶液に、n - BuLi ( 1 . 5 mL、2 . 76 mmol ) を攪拌しながら添加した。上記反応混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、上記反応混合物に N , N - ジメチルホルムアミド ( 192 mg、2 . 63 mmol ) をゆっくりと添加した。得られた混合物を室温まで温め、更に 30 分間攪拌し、3 mL 重炭酸ナトリウム水溶液で抑制した。上記混合物を水 ( 30 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 25 mL × 3 ) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸留した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 15 : 1 ~ 10 : 1 ) で精製して、tert - ブチル 2 - ( 4 - ホルミルフェニル ) ピロリジン - 1 - ホルメート ( 0 . 4 g、収率 : 79 . 1 % ) を無色の油として得た。

MS ( ESI ) m / z : 276 . 0 [ M + 1 <sup>+</sup> ]。

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの調製 :

【 0 2 0 6 】

ステップ D : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 22 に従ってステップ E、F の手順で調製した。

MS ( ESI ) m / z : 366 . 2 [ M + 1 <sup>+</sup> ]。

2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの調製 :

【 0 2 0 7 】

ステップ E : 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを、実施例 25 に従ってステップ G の手順で調製した。

【 0 2 0 8 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7 . 27 ( d , J = 8 . 0 Hz , 2 H )、7 . 22 ( d , J = 8 . 0 Hz , 2 H )、7 . 03 ( s , 1 H )、4 . 30 ( t , J = 7 . 4 Hz , 2 H )、3 . 97 ( s , 2 H )、3 . 31 ~ 3 . 19 ( m , 1 H )、3 . 07 ~ 3 . 03 ( m , 1 H )、2 . 31 ~ 2 . 87 ( m , 1 H )、2 . 18 ~ 2 . 15 ( m , 1 H )、2 . 13 ( s , 3 H )、1 . 89 ~ 1 . 72 ( m , 5 H )、1 . 54 ~ 1 . 48 ( m , 2 H )、0 . 98 ( t , J = 7 . 4 Hz , 3 H )。

MS ( ESI ) m / z : 380 [ M + 1 <sup>+</sup> ]。

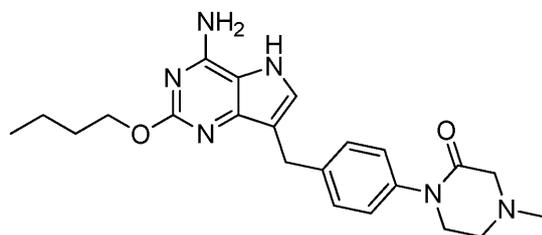
【 0 2 0 9 】

実施例 27

1 - ( 4 - ( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) フェニル ) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン

【 0 2 1 0 】

【 化 4 0 】



10

20

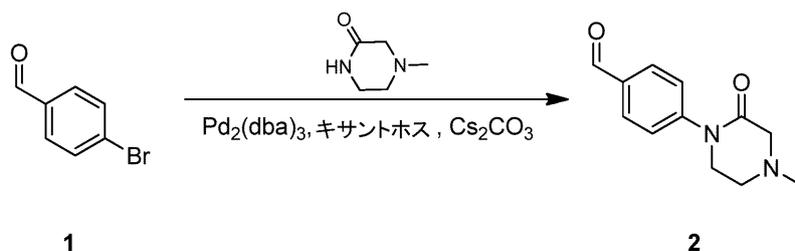
30

40

50

4 - ( 4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル ) ベンズアルデヒドの調製 :

【化 4 1】



【 0 2 1 1】

10

ステップA : ジオキサソ ( 3 0 m L ) 中の 4 - ブロモ - ベンズアルデヒド ( 1 . 8 g 、 9 . 7 3 m m o l ) 、 4 - メチルピペラジン - 2 - オン ( 1 . 4 4 g 、 1 2 . 6 m m o l ) 、  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( 7 6 8 m g 、 0 . 8 4 m m o l ) 、 キサントホス ( 4 3 5 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 5 . 4 8 g 、 1 6 . 8 m m o l ) の溶液に、水 ( 1 滴 ) を添加した。上記混合物を窒素雰囲気下で 9 0 ° にて 1 . 5 時間攪拌した。冷却後、上記混合物をろ過した。上記ろ過物を真空下で乾燥するまで濃縮した。上記残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4 - ( 4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル ) ベンズアルデヒド ( 1 . 8 g 、 8 4 . 8 % ) を白色固体として得た。

MS ( E S I ) m / z : 2 1 9 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 1 2】

20

1 - ( 4 - ( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) フェニル ) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オンの調製 :

ステップB : 1 - ( 4 - ( ( 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) フェニル ) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オンを、実施例 2 2 に従ってステップ E 、 F の手順で調製した。

【 0 2 1 3】

<sup>1</sup> H N M R ( メタノール - d 4 , 4 0 0 M H z ) 7 . 3 6 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 0 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) 、 7 . 2 2 ( d , J = 8 . 4 H z , 2 H ) 、 4 . 5 2 ( t , J = 6 . 4 H z , 2 H ) 、 4 . 0 2 ( s , 2 H ) 、 3 . 7 2 ~ 3 . 6 9 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 7 ( s , 2 H ) 、 2 . 8 9 ~ 2 . 8 6 ( m , 2 H ) 、 2 . 4 4 ( s , 3 H ) 、 1 . 8 3 ~ 1 . 7 9 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 4 ~ 1 . 4 8 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 0 ( t , J = 7 . 4 H z , 3 H ) 。

30

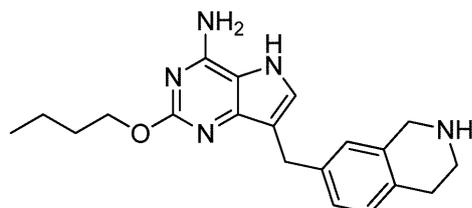
MS ( E S I ) m / z : 4 0 9 [ M + H <sup>+</sup> ] 。

【 0 2 1 4】

実施例 2 8

2 - ブトキシ - 7 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 4 2】

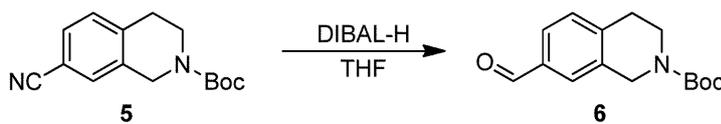
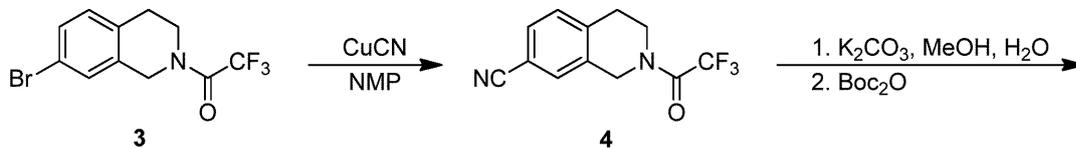
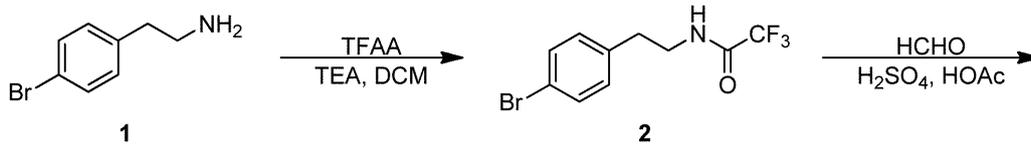


40

【 0 2 1 5】

t e r t - ブチル 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレートを調製するためのスキーム :

## 【化43】



## 【0216】

ステップA：0 で窒素雰囲気下にて、無水ジクロロメタン（300 mL）中の2-（4-ブロモフェニル）エチルアミン（27 g、0.13 mol）及びトリエチルアミン（16.4 g、0.16 mol）の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（34 g、0.16 mol）を一滴ずつ添加した。上記反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後水で希釈した。上記有機層を単離し、真空下で乾燥するまで濃縮して、N-（4-ブロモフェニル）-トリフルオロアセトアミド（37 g、96.1%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 296, 298 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0217】

ステップB：濃硫酸（200 mL）/酢酸（300 mL）中のN-（4-ブロモフェニル）-トリフルオロアセトアミド（37 g、0.12 mmol）の懸濁液に、パラホルムアルデヒド（10.2 g、0.34 mol）を攪拌しながら一部ずつ添加した。添加後、上記混合物を室温で12時間攪拌し、その後氷水（1 L）に注ぎ、酢酸エチル（400 mL × 2）で抽出した。混合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で連続して洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中の5%酢酸エチル）で精製して、1-（7-プロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）-トリフルオロエチルケトン（33 g、89.3%）を得た。

MS (ESI) m/z : 308, 310 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0218】

ステップC：無水メチルピロリジン-2-オン（300 mL）中の1-（7-プロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）-トリフルオロエチルケトン（30 g、0.1 mol）の溶液に、シアン化第1銅（18 g、0.2 mol）を添加した。上記反応混合物を窒素雰囲気下で180 にて4時間攪拌した。室温まで冷却後、上記混合物を氷水（500 mL）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（200 mL × 2）で抽出した。混合した有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、25 gの粗い2-トリフルオロアセチル-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニトリルを得、これを次のステップに直接使用した。

MS (ESI) m/z : 255 [M+H<sup>+</sup>]

## 【0219】

ステップD：2-トリフルオロアセチル-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボニト

10

20

30

40

50

リル (25 g、0.1 mol) 及び炭酸カリウム (25 g、0.18 mol) をメタノール (300 mL) 及び水 (60 mL) の混合溶媒に溶解し、上記混合物を室温で2時間攪拌した。二炭酸ジ-tert-ブチル (26 g、0.12 mol) を一部ずつ、10分間にわたり添加した。上記反応混合物を更に4時間攪拌し、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル中の5%酢酸エチル) で精製して、tert-ブチル7-シアノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (14 g、54%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 259 [M + H<sup>+</sup>].

【0220】

ステップE: 窒素雰囲気下で -10 °C にて、無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の tert-ブチル7-シアノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1 g、3.9 mmol) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1 M、6 mL、6.0 mmol) を一滴ずつ添加した。添加後、上記反応混合物を0 °C で5時間攪拌し、水 (0.24 mL) で抑制した。その後、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.24 mL)、続いて0.6 mLの水を添加した。得られた混合物を室温で更に15分間攪拌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。上記ろ過物を真空下で濃縮し、上記残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル中の10%酢酸エチル) で精製して、tert-ブチル7-ホルミル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (700 mg、70%) を黄色油として得た。

MS (ESI) m/z : 262 [M + H<sup>+</sup>].

【0221】

2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの調製:

ステップF: 2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例22に従ってステップE、Fの手順で調製した。

【0222】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.49 (s, 2H)、7.23 ~ 7.15 (m, 3H)、7.10 (s, 1H)、4.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.98 (s, 2H)、3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、3.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、1.83 ~ 1.76 (m, 2H)、1.55 ~ 1.49 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

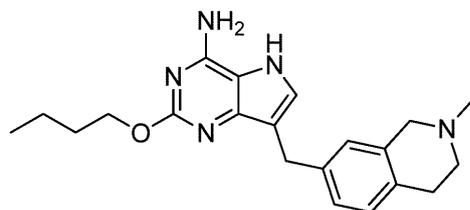
MS (ESI) m/z : 352 [M + H<sup>+</sup>].

【0223】

実施例29

2-プトキシ-7-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化44】



【0224】

2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを出発物質として使用して、実施例25に従ってステップGの手順で、2-プトキシ-7-((2-メチル-1,2,

10

20

30

40

50

3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを調製した。

【0225】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.11~7.09 (m, 1H)、7.03~7.00 (m, 3H)、4.32 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.92 (s, 2H)、3.55 (s, 2H)、2.91~2.88 (m, 2H)、2.73~2.71 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、1.80~1.73 (m, 2H)、1.56~1.52 (m, 2H)、1.01 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

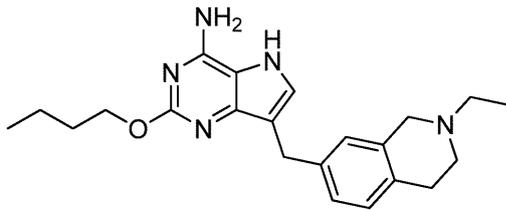
MS (ESI) m/z: 366 [M+H<sup>+</sup>]

【0226】

実施例30

2-ブトキシ-7-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化45】



【0227】

2-ブトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを出発物質として使用して、実施例25に従ってステップGの手順で、2-ブトキシ-7-((2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを調製した。

【0228】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.43 (s, 2H)、7.25~7.18 (m, 3H)、7.10 (s, 1H)、4.45 (t, J=6.4 Hz, 2H)、4.34 (s, 2H)、3.99 (s, 2H)、3.51 (t, J=6.0 Hz, 2H)、3.32~3.26 (m, 2H)、3.15 (t, J=6.0 Hz, 2H)、1.84~1.77 (m, 2H)、1.58~1.48 (m, 2H)、1.42 (t, J=8.0 Hz, 3H)、1.01 (t, J=6.0 Hz, 3H)。

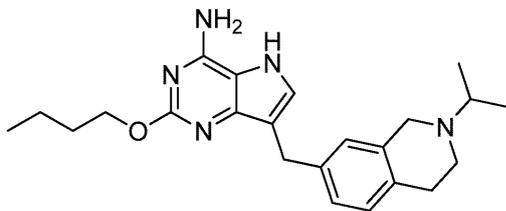
MS (ESI) m/z: 380 [M+H<sup>+</sup>]

【0229】

実施例31

2-ブトキシ-7-((2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化46】



【0230】

2-ブトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを出発物質として使用して、実施例25に従ってステップGの手順で、2-ブトキシ-7-((2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2

10

20

30

40

50

- d ] ピリミジン - 4 - アミンを調製した。

【 0 2 3 1 】

$^1\text{H NMR}$  (メタノール -  $d_4$ , 400 MHz) : 7.10 ~ 7.08 (m, 1H)、7.03 ~ 7.00 (m, 3H)、4.32 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H)、3.93 (s, 2H)、3.70 (s, 2H)、2.90 ~ 2.86 (m, 3H)、2.83 ~ 2.80 (m, 2H)、1.80 ~ 1.73 (m, 2H)、1.56 ~ 1.50 (m, 2H)、1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)、1.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

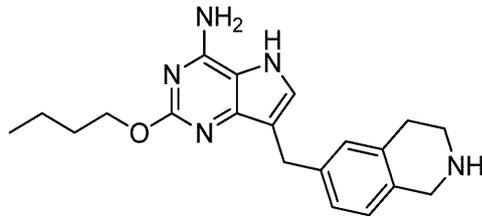
MS (ESI)  $m/z$  : 394 [  $M + H^+$  ]。

【 0 2 3 2 】

実施例 3 2

2 - ブトキシ - 7 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

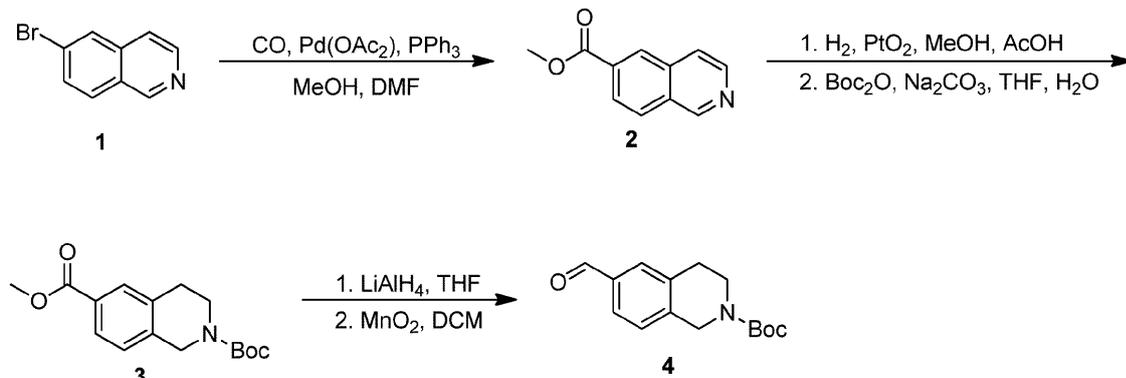
【 化 4 7 】



【 0 2 3 3 】

N - t - ブトキシカルボニル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - ホルムアルデヒドを調製するためのスキーム :

【 化 4 8 】



【 0 2 3 4 】

ステップ A : N , N - ジメチルホルムアミド / メタノール ( V / V = 1 / 1 ) ( 200 mL ) 中の 6 - ブロモイソキノリン ( 10 g , 48 mmol ) の混合溶液に、酢酸ナトリウム ( 5.0 g , 61 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 3.0 g , 11.4 mmol ) 及び酢酸パラジウム ( 2.8 g , 12 mmol ) を添加した。上記混合物を 300 kPa の CO を含むクレーブに入れ、100 °C まで加熱した。15 時間攪拌後、上記反応の完了を LC - MS により測定し、上記反応物質を珪藻土でろ過した ( 酢酸エチルで溶離 ) 。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ) で精製して、メチルイソキノリン - 6 - カルボキシレート ( 8.9 g , 収率 : 98% ) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 188 [  $M + H^+$  ]。

【 0 2 3 5 】

ステップ B : 窒素雰囲気下で、メタノール ( 100 mL ) 中のメチルイソキノリン - 6 - カルボキシレート ( 10 g , 53.5 mmol ) の溶液に、酢酸 ( 2 mL ) 及び PtO<sub>2</sub> ( 200 mg ) を攪拌しながら添加した。水素雰囲気下で、上記混合物を 40 °C で 3 時間攪拌し、上記触媒を珪藻土でろ過して除いた。上記混合物を真空下で濃縮して、メチル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキシレート ( 9 g , 収率 : 88

10

20

30

40

50

%)を得、更に精製しなかった。

MS (ESI)  $m/z$ : 192 [M + H<sup>+</sup>].

【0236】

ステップC: メチルN-t-プトキシカルボニル1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキシレートを、実施例25に従ってステップCの手順で調製した。

MS (ESI)  $m/z$ : 292 [M + H<sup>+</sup>].

【0237】

ステップD: N-t-プトキシカルボニル1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-ホルムアルデヒドを、実施例22に従ってステップC、Dの手順で調製した。

MS (ESI)  $m/z$ : 262 [M + H<sup>+</sup>].

【0238】

2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの調製:

ステップE: 2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを、実施例22に従ってステップE、Fの手順で調製した。

【0239】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.12~7.09 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、3.98 (s, 2H)、3.93 (s, 2H)、3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、2.85~2.82 (m, 2H)、1.79~1.73 (m, 2H)、1.58~1.48 (m, 2H)、1.01 (s, 3H)。

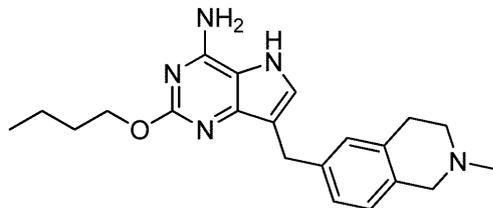
MS (ESI)  $m/z$ : 352 [M + H<sup>+</sup>].

【0240】

実施例33

2-プトキシ-7-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン

【化49】



【0241】

2-プトキシ-7-((1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを出発物質として使用して、実施例25に従ってステップGの手順で、2-プトキシ-7-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンを調製した。

【0242】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.10~7.09 (m, 2H)、7.03 (s, 1H)、6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.93 (s, 2H)、3.60 (s, 2H)、2.92~2.89 (m, 2H)、2.77~2.74 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、1.81~1.73 (m, 2H)、1.58~1.48 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

MS (ESI)  $m/z$ : 366 [M + H<sup>+</sup>].

【0243】

実施例34

10

20

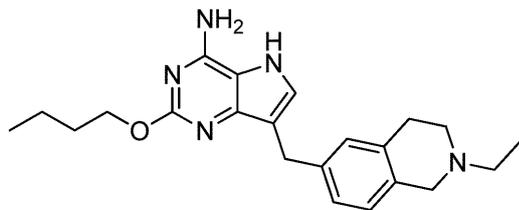
30

40

50

2 - ブトキシ - 7 - ( ( 2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 5 0】



【 0 2 4 4 】

2 - ブトキシ - 7 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを出発物質として使用して、実施例 25 に従ってステップ G の手順で、2 - ブトキシ - 7 - ( ( 2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを調製した。

【 0 2 4 5 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 7.11 ~ 7.08 (m, 2H)、7.03 (s, 1H)、6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.94 (s, 2H)、3.63 (s, 2H)、2.93 ~ 2.88 (m, 2H)、2.79 ~ 2.76 (m, 2H)、2.65 ~ 2.60 (m, 2H)、1.79 ~ 1.75 (m, 2H)、1.56 ~ 1.52 (m, 2H)、1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

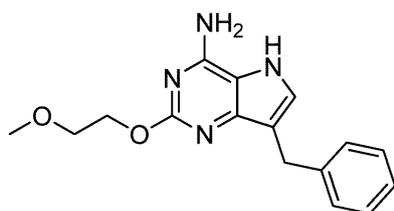
MS (ESI) m/z : 380 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 2 4 6 】

実施例 35

7 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 5 1】



【 0 2 4 7 】

ステップ A : ( 4 - アミノ - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリルエチル ) - 5 H - ピロール [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( フェニル ) メタノール を、実施例 1 に従ってステップ C、D、E の手順で調製した。

MS (ESI) m/z : 445 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 2 4 8 】

ステップ B : 7 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 1 に従ってステップ G の手順で調製した。

【 0 2 4 9 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.39 (s, 1H)、7.29 ~ 7.19 (m, 6H)、4.61 ~ 4.58 (m, 2H)、4.00 (s, 1H)、3.79 ~ 3.76 (m, 2H)、3.42 (s, 3H)。

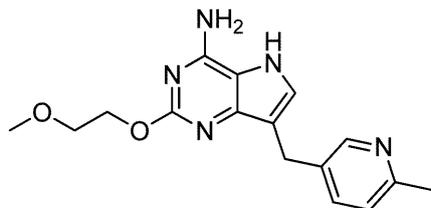
MS (ESI) m/z : 299 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 2 5 0 】

実施例 36

2 - (2 - メトキシエトキシ) - 7 - ( (6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル )  
- 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 5 2】



【 0 2 5 1 】

2 - (2 - メトキシエトキシ) - 7 - ( (6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル )  
- 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 3 5 に従  
ってステップ A、B の手順で調製した。

【 0 2 5 2 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.34 (s, 3H)、7.66 (dd, J = 2.4 Hz / J = 8.0 Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.57 ~ 4.55 (m, 2H)、4.01 (s, 2H)、3.77 ~ 3.75 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、2.51 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z : 314 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 2 5 3 】

実施例 3 7

7 - ( (5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル ) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)  
- 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

【化 5 3】



【 0 2 5 4 】

7 - ( (5 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル ) - 2 - (2 - メトキシエトキシ)  
- 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンホルメートを、実施例 3 5 に従  
ってステップ A、B の手順で調製した。

【 0 2 5 5 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : 8.45 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.77 (dd, J = 2.4 Hz / J = 8.0 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、4.52 (t, J = 4.0 Hz, 2H)、4.17 (s, 2H)、3.75 (t, J = 4.0 Hz, 2H)、3.42 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z : 334 [M + H<sup>+</sup>]。

【 0 2 5 6 】

実施例 3 8

2 - (2 - メトキシエトキシ) - 7 - ( (6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリ  
ジン - 3 - イル) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン

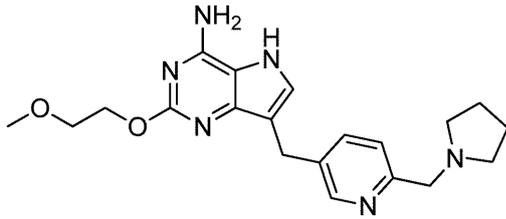
10

20

30

40

## 【化54】



## 【0257】

2-(2-(2-メトキシエトキシル)-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例35に従ってステップA、Bの手順で調製した。

10

## 【0258】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.62 (s, 1H)、8.41 (s, 2H)、7.79~7.76 (m, 1H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.28 (s, 1H)、4.49~4.44 (m, 4H)、4.05 (s, 2H)、3.74~3.72 (m, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.33~3.30 (m, 4H)、2.10~2.07 (m, 4H)。

MS (ESI) m/z: 383 [M + H<sup>+</sup>]

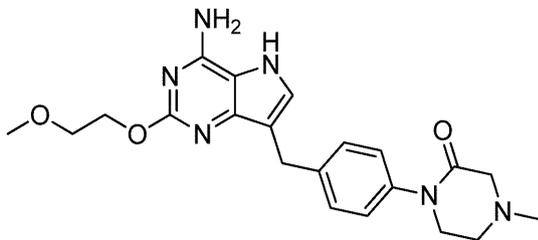
## 【0259】

実施例39

20

1-(4-((4-アミノ-2-(2-メトキシエトキシル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン

## 【化55】



30

## 【0260】

1-(4-((4-アミノ-2-(2-メトキシエトキシル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オンを、実施例35に従ってステップA、Bの手順で調製した。

## 【0261】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.35 (s, 1H)、7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、4.65~4.62 (m, 2H)、4.01 (s, 2H)、3.77~3.76 (m, 2H)、3.70~3.67 (m, 2H)、3.35 (s, 3H)、3.32~3.28 (m, 2H)、2.90~2.88 (m, 2H)、2.45 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z: 411 [M + H<sup>+</sup>]

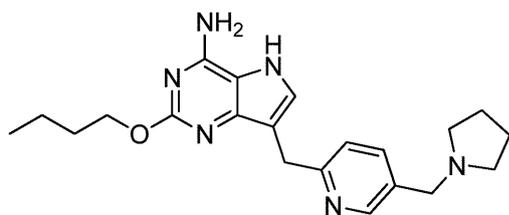
40

## 【0262】

実施例40

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

## 【化56】



## 【0263】

2-ブトキシ-7-((5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンホルメートを、実施例22

10

の手順に従って調製した。

## 【0264】

$^1\text{H NMR}$  (メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.61 (s, 1H)、8.46 (br s, 2H)、7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、4.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、4.35 (s, 2H)、4.22 (s, 2H)、3.33 ~ 3.27 (m, 4H)、2.09 ~ 2.06 (m, 4H)、1.83 ~ 1.76 (m, 2H)、1.57 ~ 1.50 (m, 2H)、1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI) m/z: 381 [M + H<sup>+</sup>]。

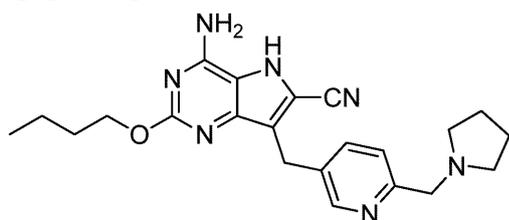
## 【0265】

20

## 実施例41

4-アミノ-2-ブトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

## 【化57】

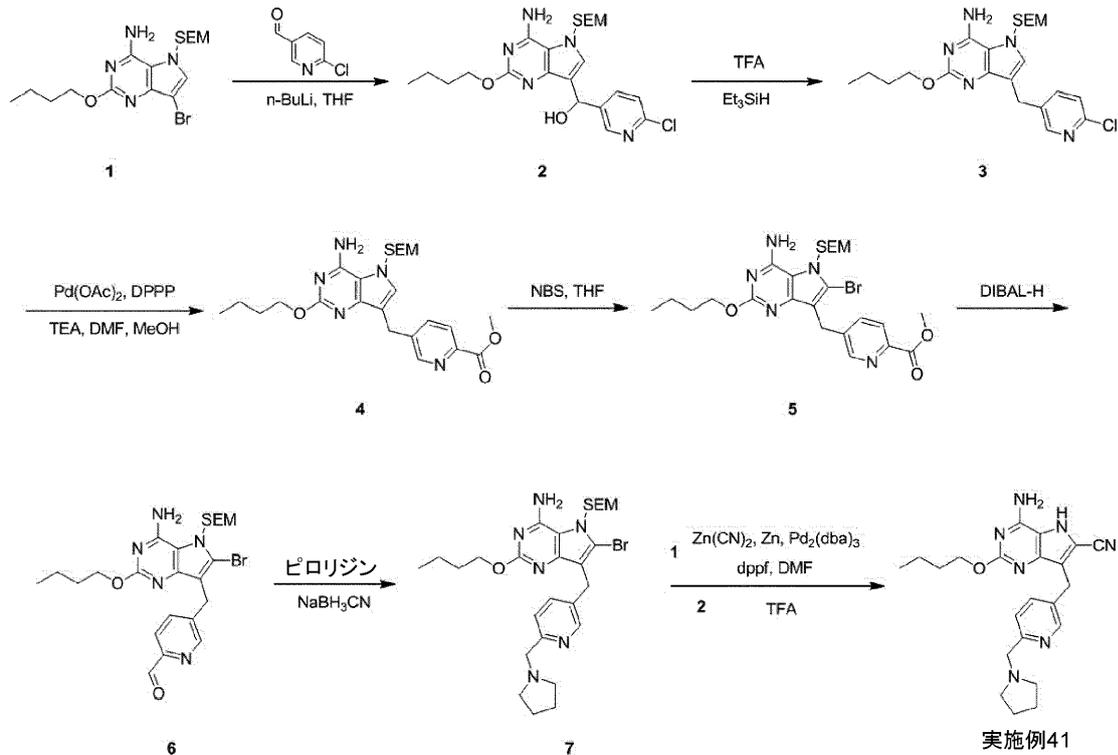


30

## 【0266】

実施例41手順:

## 【化58】



10

20

## 【0267】

実施例41手順：

ステップA：窒素雰囲気下で -78 にて、無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中の 7-ブロモ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (10.00 g、24.07 mmol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$  (6.17 g、96.28 mmol) を添加した。上記混合物を -78 で1時間攪拌し、上記混合物にテトラヒドロフラン (200 mL) 中の 6-クロロニコチンアルデヒド (10.22 g、72.21 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。上記反応混合物を -78 で更に1時間攪拌し、水 (150 mL) にゆっくりと注ぎ、室温で20分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。混合した有機相を飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/3) で精製して、(4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(6-クロロピリジン-3-イル)メタノール (5.00 g、43.45%) を黄色固体として得た。

30

## 【0268】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) 8.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H)、7.87 (dd,  $J = 2.4, 8.2$  Hz, 1H)、7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.14 (s, 1H)、5.97 (br. s., 2H)、5.39 ~ 5.26 (m, 2H)、4.31 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H)、3.62 ~ 3.49 (m, 2H)、1.86 ~ 1.71 (m, 2H)、1.51 (qd,  $J = 7.5, 14.9$  Hz, 2H)、1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H)、1.06 ~ 0.87 (m, 5H)、0.00 (s, 9H)。

40

MS (ESI)  $m/z$  : 478 [M + H<sup>+</sup>]。

## 【0269】

ステップB：室温で、トリフルオロ酢酸 (50 mL) 中の (4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)(6-クロロピリジンピリジン-3-イル)メタノール (5.

50

00 g、10.46 mmol)の溶液に、トリエチルシラン(6.08 g、52.30 mmol)を一部ずつ添加した。上記反応混合物を環境温度で24時間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(150 mL)に注ぎ、20分間更に攪拌し、続いて酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。混合した有機相を食塩水(20 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。上記残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=3/1)で精製して、2-ブトキシ-7-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(2.30 g、47.59%)を黄色固体として得た。

【0270】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 2.4, 8.1 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.64 (s, 1H)、6.14 (s, 1H)、5.89 (br. s., 2H)、5.40 ~ 5.23 (m, 2H)、4.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.66 ~ 3.47 (m, 2H)、1.88 ~ 1.70 (m, 2H)、1.60 ~ 1.46 (m, 2H)、1.07 ~ 0.82 (m, 5H)、0.00 (s, 9H)。

MS (ESI) m/z: 462 [M + H<sup>+</sup>]

【0271】

ステップC: N, N-ジメチルホルムアミド(15 mL)中の2-ブトキシ-7-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-D]ピリミジン-4-アミン(2.30 g、4.98 mmol)の溶液に、酢酸パラジウム(111.75 mg、0.5 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(205.30 mg、0.5 mmol)、トリエチルアミン(1.51 g、14.93 mmol)及びメタノール(797.43 mg、24.89 mmol)を添加した。上記懸濁液を真空化し、COで数回通気した。上記混合物を100 °Cまで加熱し、CO雰囲気(3 MPa)下で24時間攪拌した。薄層クロマトグラフィープレート(展開剤:石油エーテル/酢酸エチル=1/1)は、出発物質の枯渇を示した。不溶性物質をろ過して除き、濃縮を行った。上記粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製して、メチル5-((4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ピコリネート(1.10 g、45.48%)を黄色固体として得た。

【0272】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H)、6.82 (s, 1H)、5.71 (br. s., 2H)、5.35 (s, 2H)、4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、4.19 ~ 4.08 (m, 3H)、4.00 (s, 3H)、3.60 ~ 3.51 (m, 2H)、1.85 ~ 1.74 (m, 2H)、1.53 (qd, J = 7.4, 15.0 Hz, 2H)、1.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、1.02 ~ 0.90 (m, 5H)、0.00 (s, 9H)。

MS (ESI) m/z: 486 [M + H<sup>+</sup>]

【0273】

ステップD: 0 °C未満の温度で、テトラヒドロフラン(10 mL)中のメチル5-((4-アミノ-2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)ピコリネート(800.00 mg、1.65 mmol)の溶液に、ブロモスクシンアミド(bromosuccinamide)(293.18 mg、1.65 mmol)を一部ずつ添加した。上記反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、水(30 mL)で希釈し、ジクロロメタン(20 mL × 2)で抽出した。混合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。上記残留物を薄層クロマトグラフィープレートで精製して、メチル5-((4-アミノ-6-ブ

10

20

30

40

50

ロモ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) ピコリネート ( 160.00 mg、17.18% ) を黄色固体として得た。

## 【0274】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 8.83 ( s, 1H ), 8.03 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.86 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 5.85 ( br. s., 2H ), 5.55 ( s, 2H ), 4.34 ( t, J = 6.5 Hz, 2H ), 4.10 ( s, 2H ), 4.00 ( s, 3H ), 3.71 ~ 3.60 ( m, 2H ), 1.84 ~ 1.72 ( m, 4H ), 1.59 ~ 1.47 ( m, 2H ), 0.98 ( q, J = 7.8 Hz, 5H ), 0.01 ( s, 9H ).

MS ( ESI ) m / z : 565, 567 [ M + H <sup>+</sup> ] .

## 【0275】

ステップ E : 窒素雰囲気下で - 78 にて、無水テトラヒドロフラン ( 8 mL ) 中のメチル 5 - ( ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) ピコリネート ( 150.00 mg、0.266 mmol ) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド ( 56.28 mg、0.396 mmol ) を攪拌しながら一滴ずつ添加した。添加後、上記反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。その後、上記反応混合物をメタノール ( 5 mL ) で抑制し、水 ( 20 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 30 mL x 2 ) で抽出した。混合した有機層を真空下で乾燥するまで濃縮して、約 150 mg の粗い 5 - ( ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) ピリジンアルデヒドを得、更に精製しなかった。

## 【0276】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 10.05 ( s, 1H ), 8.87 ( s, 1H ), 7.96 ~ 7.80 ( m, 2H ), 5.72 ( br. s, 2H ), 5.56 ( s, 2H ), 4.34 ( t, J = 6.5 Hz, 2H ), 4.12 ( s, 2H ), 3.71 ~ 3.62 ( m, 2H ), 1.84 ~ 1.72 ( m, 2H ), 1.56 ~ 1.48 ( m, 2H ), 1.06 ~ 0.81 ( m, 5H ), 0.01 ( s, 9H ).

MS ( ESI ) m / z : 535, 537 [ M + H <sup>+</sup> ] .

## 【0277】

ステップ F : テトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中の 5 - ( ( 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 - ブトキシ - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) ピリジンアルデヒド ( 150.00 mg、0.281 mmol )、ピロリジン ( 29.94 mg、0.421 mmol )、酢酸 ( 0.2 mL ) の溶液に、シアノボロヒドリドナトリウム ( 35.27 mg、0.561 mmol ) を添加し、上記混合物を室温で 12 時間攪拌した。上記混合物を氷 / 水混合物 ( 体積比 = 1 / 1、15 mL ) に注ぎ、20 分間攪拌し、酢酸エチル ( 40 mL x 3 ) で抽出した。混合した有機相を食塩水 ( 20 mL x 2 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。上記残留物を分取 HPLC で精製して、150 mg の 6 - ブロモ - 2 - ブトキシ - 7 - ( ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンを黄色固体として得た。

MS ( ESI ) m / z : 589, 591 [ M + H <sup>+</sup> ] .

## 【0278】

ステップ G : 無水 N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) に、6 - ブロモ - 2 - ブトキシ - 7 - ( ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシル ) メチル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 150.00 mg、254.39 μmol )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 23.30 mg、25.44 μmol )、1, 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ )

10

20

30

40

50

フェロセン(14.10 mg、25.44  $\mu\text{mol}$ )、シアン化亜鉛(59.74 mg、508.78  $\mu\text{mol}$ )及び亜鉛(33.27 mg、508.78  $\mu\text{mol}$ )を添加し、上記混合物を窒素で置換し、窒素雰囲気下で110℃まで3時間加熱した。冷却後、上記混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(25 mL  $\times$  3)で抽出した。混合した有機相を、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。上記残留物を、分取TLCで精製して、4-アミノ-2-プトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(120 mg、88.05%)を得た。

MS(ESI)m/z: 536 [M+H<sup>+</sup>].

【0279】

ステップH: 20℃で、トリフルオロ酢酸(5 mL)中の4-アミノ-2-プトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(120 mg、0.224 mmol)の溶液を、20℃で12時間攪拌し、真空下で乾燥するまで濃縮した。上記残留物を分取HPLCで精製して、8.7 mgの4-アミノ-2-プトキシ-7-((6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを得た。

【0280】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 8.52(s, 1H)、7.79(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.43(d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.33(t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.17(s, 2H)、3.76(s, 2H)、2.61(s, 4H)、1.82~1.72(m, 6H)、1.54~1.49(m, 2H)、1.02~0.99(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

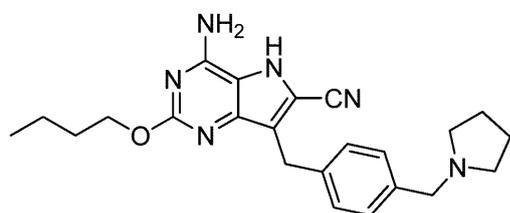
MS(ESI)m/z: 406 [M+H<sup>+</sup>].

【0281】

実施例42

4-アミノ-2-プトキシ-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

【化59】



【0282】

4-アミノ-2-プトキシ-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを、実施例41の手順に従って調製し、実施例41のステップA、B、C、D、E、F、G、Hに従った。

【0283】

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>, 400 MHz): 7.34~7.32(d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.26~7.24(d, J = 8.4 Hz, 2H)、4.36~4.33(t, J = 6.8 Hz, 2H)、4.13(s, 2H)、3.62(s, 2H)、2.57(brs, 4H)、1.82~1.77(m, 6H)、1.52~1.49(m, 2H)、1.00(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

MS(ESI)m/z: 405 [M+H<sup>+</sup>].

【0284】

実施例43

10

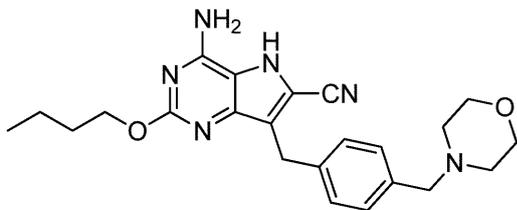
20

30

40

50

4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( モルホリノメチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ  
[ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル  
【化 6 0】



【 0 2 8 5 】

4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( モルホリノメチル ) ベンジル ) - 5 H - ピロ  
ロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリルヒドロクロリドを、実施例 4 1 の手順  
に従って調製し、実施例 4 1 のステップ A、B、C、D、E、F、G、H に従った。

【 0 2 8 6 】

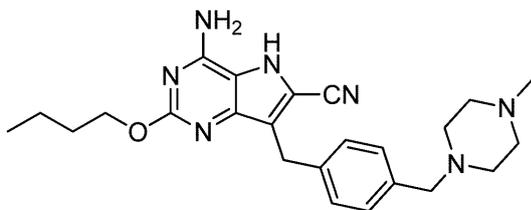
<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : : 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、4.38 (s, 2H)、4.23 (s, 2H)、4.06 ~ 4.02 (m, 2H)、3.80 ~ 3.73 (m, 2H)、3.47 ~ 3.35 (m, 2H)、3.28 ~ 3.14 (m, 2H)、1.89 ~ 1.82 (m, 2H)、1.59 ~ 1.51 (m, 2H)、1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

LCMS (ESI) m/z : 421 [M + H<sup>+</sup> ]。

【 0 2 8 7 】

実施例 4 4

4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル )  
ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル  
【化 6 1】



【 0 2 8 8 】

4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル )  
ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルボニトリルヒドロクロ  
リドを、実施例 4 1 の手順に従って調製し、実施例 4 1 のステップ A、B、C、D、E、  
F、G、H に従った。

【 0 2 8 9 】

<sup>1</sup>HNMR (メタノール - d<sub>4</sub>, 400 MHz) : : 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、4.47 (s, 2H)、4.23 (s, 2H)、3.89 ~ 3.45 (m, 8H)、3.02 (s, 3H)、1.92 ~ 1.80 (m, 2H)、1.61 ~ 1.44 (m, 2H)、1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

LCMS (ESI) m/z : 434 [M + H<sup>+</sup> ]。

【 0 2 9 0 】

実施例 4 5

4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ) - 5  
H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - ホルムアミド

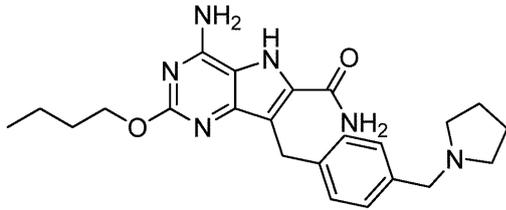
10

20

30

40

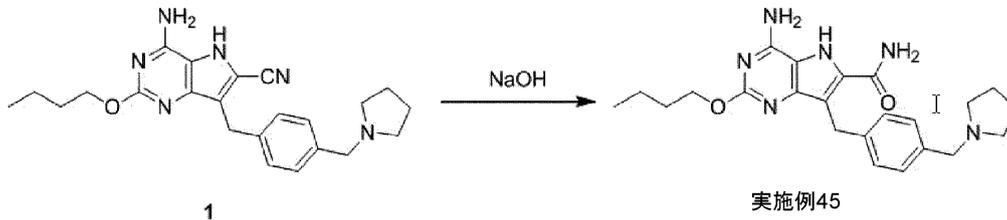
## 【化62】



## 【0291】

実施例45手順：

## 【化63】



10

## 【0292】

ステップA：4-アミノ-2-ブトキシ-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル(90mg、0.22mmol)及び水酸化ナトリウム(34mg、0.85mmol)を、メタノール(10mL)及び水(10mL)の混合溶媒に溶解し、上記混合物を80℃で12時間攪拌した。冷却後、上記混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。混合した有機層を真空下で乾燥するまで濃縮し、分取HPLCで精製して、10mgの4-アミノ-2-ブトキシ-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-ホルムアミドを得た。

20

## 【0293】

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 400MHz) : 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、4.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、4.39 (s, 2H)、4.34 (s, 2H)、3.34~3.32 (m, 2H)、3.18~3.16 (m, 2H)、2.17~2.16 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 2H)、1.86~1.82 (m, 2H)、1.56~1.50 (m, 2H)、1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

MS (ESI) m/z : 423 [M + H<sup>+</sup>]

## 【0294】

実験実施例1：トール様受容体7及びトール様受容体8のインビトロ受容体結合活性スクリーン

試薬：

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

40

DMEM培地

熱不活性化ウシ胎児血清

抗マイコプラズマ試薬ノルモシン(Normocin)(商標)

プレオマイシン

プラストサイジン

## 【0295】

スキーム：

1.96ウェル化合物プレートの準備：

化合物を、10mmol/Lの濃度で開始して液体作業ステーションPODを用いてDMSOにて3倍ずつ勾配希釈し、10点を希釈した(第2列から第11列、各点を二重で

50

)。第12列に1 $\mu$ Lの5mg/mL陽性化合物R848を陽性対照として添加し、第1列に1 $\mu$ LのDMSOを陰性対照として添加した。各ウェルは1 $\mu$ LのDMSOを含有した。

2. 培養フラスコ中の細胞を回収し、細胞密度を250,000細胞/mLに希釈した。
3. 200 $\mu$ L(50,000細胞/ウェル)の細胞懸濁液を、準備した化合物プレートに添加し、各ウェルのDMSO最終濃度は0.5%であった。
4. 細胞及び化合物を含有する培養プレートを、CO<sub>2</sub>インキュベータで37、5%CO<sub>2</sub>にて24時間インキュベートした。
5. 24時間のインキュベーション後、20 $\mu$ Lの上清を各ウェルから除去し、96ウェル透明アッセイプレートに入れる。上記アッセイプレートの各ウェルに、180 $\mu$ LのQuantiblu<sup>®</sup>試薬を添加し、上記プレートをインキュベータで37、5%CO<sub>2</sub>にて1時間インキュベートした。
6. 1時間後、20 $\mu$ Lの上清中のアルカリホスファターゼ含有量をMicroplate Reader OD650を用いて測定した。
7. 各化合物のEC<sub>50</sub>をPrismソフトウェアで得た。

【0296】

結果を表1に示した：

【表1】

表1

化合物	TLR7 EC <sub>50</sub>	化合物	TLR7 EC <sub>50</sub>	化合物	TLR7 EC <sub>50</sub>
実施例 1	C	実施例 16	B	実施例 31	B
実施例 2	C	実施例 17	B	実施例 32	B
実施例 3	C	実施例 18	B	実施例 33	B
実施例 4	B	実施例 19	B	実施例 34	B
実施例 5	C	実施例 20	B	実施例 35	C
実施例 6	B	実施例 21	B	実施例 36	C
実施例 7	B	実施例 22	B	実施例 37	C
実施例 8	B	実施例 23	C	実施例 38	B
実施例 9	C	実施例 24	B	実施例 39	B
実施例 10	C	実施例 25	A	実施例 40	B
実施例 11	B	実施例 26	B	実施例 41	A
実施例 12	B	実施例 27	B	実施例 42	A
実施例 13	B	実施例 28	B	実施例 43	A
実施例 14	B	実施例 29	B	実施例 44	A
実施例 15	B	実施例 30	B	実施例 45	B

注釈: 1nM $\leq$ A $\leq$ 100nM; 100nM<B $\leq$ 1000nM; 1000nM<C $\leq$ 50 $\mu$ M.

【0297】

実施例21化合物と対照ツール様受容体7アゴニストGS-9620との直接比較試験結果を表2に示した：

【表2】

表2

試料(表題化合物)	TLR7 EC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 EC <sub>50</sub> (nM)
GS-9620	517	7867
実施例 21	160	11632

【0298】

結果：本発明による実施例21化合物は、対照ツール様受容体7アゴニストGS-9620

0より高い、トール様受容体7へのインビトロ受容体結合活性、及び対照トール様受容体7アゴニストGS-9620より低い、トール様受容体8へのインビトロ受容体結合活性を示した。

【0299】

実験実施例2：末梢血単核細胞アッセイ

この実施例の目的は、上記化合物でのヒト末梢血単核細胞(PBMC)に対する刺激24時間後のサイトカインの発現レベルを測定することである。細胞上清を希釈せずにアッセイし、IFN- $\gamma$ 及びTNF- $\alpha$ のレベルを直接測定した。上記化合物を最初に20mM DMSOストック溶液に調合し、細胞培地で10倍ずつ勾配希釈し、総数11個の希釈点とした。9個の希釈点の上記化合物(最も高い濃度は200 $\mu$ mol/L)を96ウェルプレートへ、各ウェルに50 $\mu$ Lで添加した。新鮮なヒト末梢血単核細胞を、各ウェルに450,000細胞を含有する150 $\mu$ Lで、接種した。上記細胞培養プレートをインキュベータで37 $^{\circ}$ C、5%CO $_2$ にて24時間インキュベートした。インキュベーション後、上記培養プレートを、1200rpmで5分間遠心分離し、上清を回収し、測定用に-20 $^{\circ}$ Cで保存した。サイトカイン測定をフローサイトメータでBD-PharmingenのCytometric Bead Array(CBA)を用いて行った。上記測定方法を用いて、サイトカイン刺激試験において、最も低い検出限界より3倍を超えて高いサイトカインレベルを刺激する、最も低い薬物濃度を、MEC(最小有効濃度(Minimal Effective Concentration))値と呼んだ。

【0300】

結果を表3に示した：

【表3】

表3

実施例	INF- $\alpha$ MEC	実施例	INF- $\alpha$ MEC	実施例	INF- $\alpha$ MEC
4	C	28	B	31	B
21	A	29	A	42	A
22	B	30	B		

注釈: 0.01nM $\leq$ A $\leq$ 1nM; 1nM<B $\leq$ 10nM; 10nM<C $\leq$ 100 $\mu$ M.

【0301】

実施例21化合物と対照トール様受容体7アゴニストGS-9620との直接比較試験結果を表4に示した：

【表4】

表4

試料(表題化合物)	INF- $\alpha$ MEC (nM)	TNF- $\alpha$ MEC (nM)
GS-9620	50	500
実施例21化合物	5	500

【0302】

結果：本発明による実施例21化合物は、PBMCにおいて、対照トール様受容体7アゴニストGS-9620より高いインビトロIFN- $\gamma$ 誘発活性、及びGS-9620と同等のTNF- $\alpha$ 誘発活性を示した。

【0303】

実験実施例3：ラットにおける薬物動態

12匹の雄SDラットを4群に分け、各群3匹のSDラットとした。2群の動物に、1mg/kgの対照トール様受容体7アゴニストGS-9620及び本発明による実施例21化合物を、それぞれ、10%ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン水溶液(濃度は0.5mg/mL)として静脈内注射で投与した。他の2群に、5mg/kgのGS-9620及び実施例21化合物を、0.5%メチルセルロース/0.2%Tween80純水懸濁液(濃度は1mg/mL)として経口投与した。静脈内注射した各ラットの全

血試料を、投与2分、15分、30分、及び1時間、2時間、4時間、8時間、24時間後に連続して回収し、血漿を調製した。経口投与した各ラットの全血試料を、投与15分、30分、及び1時間、2時間、4時間、8時間、24時間後に連続して回収し、血漿を調製した。GS-9620及び実施例21化合物の血漿濃度を、LC-MS/MSで測定した。結果を表5に示した。

【0304】

【表5】

表5

平均血漿薬物濃度				
化合物名	GS-9620		実施例21化合物	
	IV1 (1 mpk)	PO1 (5 mpk)	IV2 (1 mpk)	PO2 (5 mpk)
時間(時)				
0.083	170	--	318	--
0.25	102	56.3	141	69.4
0.5	65.4	33.2	109	41.6
1	48.1	83.4	74.3	36.4
2	21.6	136	48.9	186
4	13	16.7	37.7	51.2
8	4.17	9.49	31.6	23.9
24	検出されず	検出されず	3.94	5.25
C0又はCmax(nM)	220	164	478	186
T1/2(時)	2.57	2.24	5.76	6.24
Vdss(L/kg)	32.8	--	29	--
Cl(mL/分/kg)	205	--	65.8	--
AUC0~最後(nM・時)	185	316	641	699
AUC0~無限時間(nM・時)	201	359	676	749

【0305】

結果：同じ条件下で、本発明による実施例21化合物は、対照ツール様受容体7アゴニストGS-9620と比較して、ラットにおいてより長い半減期及びより高い曝露を示した。

【0306】

実験実施例4：B型肝炎ウイルスに感染させた子ガモモデルにおけるインビボ薬力学  
 実験設計及び手順：1日齢の北京ダックに、カモB型肝炎ウイルス陽性カモ血清を静脈内投与した。7日後、上記動物を、各群に6羽のカモとし、群によって投与を行った。対照群：正常食塩水。試験試料：GS-9620及び実施例21化合物、各試料について2つの投与群：20mg/kg及び5mg/kg。上記試料を胃内に投与し：20mg/kg群は3日目毎に1回投与し(3日毎に1回投与)、5mg/kg群は毎日1回16日間投与した。陽性対照薬物ラミブジンはGlaxoSmithKlineにより製造され、胃内投与のための50mg/kgとして、1日2回16日間投与した。カモB型肝炎ウイルスに感染させた対照群について、溶媒を薬物の代わりに使用した。感染7日後、血液を投与前(T0)、投与8日後(T8)、投与16日後(T16)及び投与終了3日後(P3)に回収し、カモ血清を分離し、保存のために凍結した。カモ血清をカモB型肝炎ウイルスDNA(DHBV-DNA)の測定で使用し、カモB型肝炎ウイルスについてのGS-9620、実施例21化合物及び陽性対照ラミブジンの有効性を比較した。カモ血清DNA(DHBV-DNA)測定：バッチ中の様々なカモ血清を、実時間蛍光定量PCRで、カモ血液DHBV-DNAレベルについて測定した。統計分析：査定のために、対分析及び群分析を使用して、カモ血清DHBV-DNAに対する薬物の障害の有効性を計算する。有効性を表6に示した。

【 0 3 0 7 】

【 表 6 】

表 6

群	投与前後のカモ血清 HBV-DNA 阻害%		
	T8	T16	P3
対照群:正常食塩水	32.01±44.57	35.96±56.40	65.2±16.7
GS-9620 20mg/kg	99.13±1.83**	98.26±1.50**	-132.97±352.35
実施例 21 化合物 20mg/kg	100.0±0**	98.80±1.84*	92.81±13.79**
GS-9620 5mg/kg	98.66±2.75**	78.02±51.69	70.60±47.66
実施例 21 化合物 5mg/kg	99.96±0.06**	99.36±1.07**	95.55±3.56**
ラミブジン 50mg/kg	99.76±0.28**	99.44±0.99**	95.26±11.20**

同時点のウイルス対照群と比較した群化 t 試験。\*p<0.05、\*\*p<0.01。

【 0 3 0 8 】

結果：対照ツール様受容体 7 アゴニスト GS - 9 6 2 0 と比較すると、本発明による実施例 2 1 化合物は、同じ条件下で、B 型肝炎ウイルスに感染させた子ガモモデルにおいて、より優れた有効性を示した：2 0 m g / k g ( 3 日目毎に 1 回投与 ) について、阻害率はおおよそ同等である；5 m g / k g ( 毎日 1 回投与 ) について、実施例 2 1 化合物の阻害率は、有意な利点を示した；投与終了 3 日後、GS - 9 6 2 0 2 0 m g / k g 群 ( 3 日

【 0 3 0 9 】

実験実施例 5：B 型肝炎ウイルスに感染させた HDI ( ハイドロダイナミックインジェクション法 ) マウスモデルにおけるインビボ薬力学

実験設計及び手順：

経路：胃内投与

投与時間：1 日目～7 日目、全部で 7 日間

投与群：群 1：ペヒクル、1 0 % H P - - C D；群 2：GS - 9 6 2 0、2 0 m g / k g；群 3：実施例 2 1 化合物、2 0 m g / k g

【 0 3 1 0 】

1、3、5 及び 7 日目に血漿試料を投与 4 時間後に回収し；7 日目に肝臓試料を投与 4 時間後に回収した。詳細を表 7 に示した。

【 表 7 】

表 7

群	各群の マウス の数	プラスミド注射		投与				血液回 収時間	肝臓回 収時間
		プラス ミド (µg/動 物)	注射したプ ラスミド及 び時間	化合物	投与量 (mg/kg)	体積 (ml/kg)	投与経路		
1	7	約 20	HDI pAAV2-HBV 1.3 マー、	ペヒクル	/	10	胃内投 与、1 日 目～7 日 目、1 日 目、1 日 1 回	1、3、 5、7 日 目、投 与 4 時 間後	7 日 目、投 与 4 時 間後
2				GS-9620	20				
3				実施例(21)	20				

【 0 3 1 1 】

B 型肝炎ウイルスに感染させた HDI ( ハイドロダイナミックインジェクション法 ) マウスモデルにおけるインビボ薬力学の詳細な結果を、図 1 及び図 2 に示した。結果：血漿

及び肝臓におけるHBVコピー数のデータは、実施例21化合物が、同じ条件下で、対照トール様受容体7アゴニストGS-9620より優れた有効性を有することを示した。

【図1】

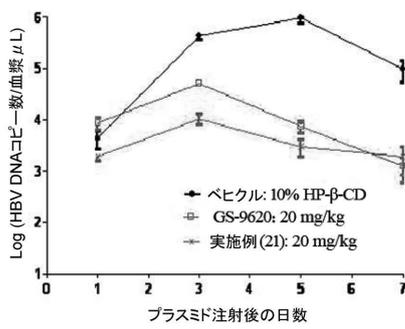


Fig 1

【図2】

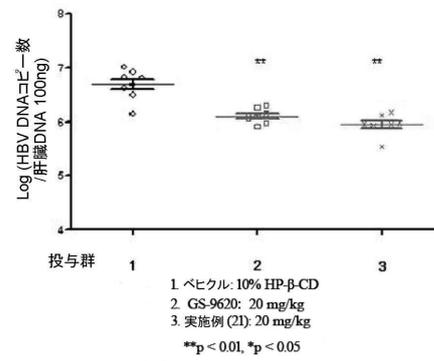


Fig 2

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 31/12
- (74)代理人 100162352  
弁理士 酒巻 順一郎
- (74)代理人 100123995  
弁理士 野田 雅一
- (72)発明者 ディン, ツァオツォン  
中華人民共和国, シャンハイ 200131, プドン ニュー ディストリクト, フテ ミ  
ドル ロード ナンバー 288
- (72)発明者 ウ, ハオ  
中華人民共和国, シャンハイ 200131, プドン ニュー ディストリクト, フテ ミ  
ドル ロード ナンバー 288
- (72)発明者 サン, フェイ  
中華人民共和国, シャンハイ 200131, プドン ニュー ディストリクト, フテ ミ  
ドル ロード ナンバー 288
- (72)発明者 ウ, リファン  
中華人民共和国, シャンハイ 200131, プドン ニュー ディストリクト, フテ ミ  
ドル ロード ナンバー 288
- (72)発明者 ヤン, リン  
中華人民共和国, チャンスー 222062, リェンユンガン, ハイチョウ ディストリク  
ト, ユツォウ サウス ロード ナンバー 369

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2014-504644(JP,A)  
国際公開第2014/081644(WO,A1)  
特表2009-504803(JP,A)  
国際公開第2014/081643(WO,A1)  
国際公開第2014/081645(WO,A1)  
国際公開第2014/056953(WO,A1)  
特許第6328341(JP,B2)  
OTMAR,M. et al, Synthesis and antiproliferative activity of 2,6-diamino-9-benzyl-9-dea  
zapurine and related compounds, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004年 5月10  
日, Vol.12, No.12, p.3187-3195  
Paul A. Roethle et al, Identification and Optimization of Pteridinone Toll-like Recept  
or 7(TLR7) Agonists for the Oral Trea, J. MED. CHEM., 2013年 8月20日, vol.56,  
no.18, p.7324-7333

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )