(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-542645
(P2009-542645A)
(43)公表日　平成21年12月3日(2009.12.3)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 473/18	(2006.01)	C07D 473/18	CSP	4C084
A61K 31/522	(2006.01)	A61K 31/522		4C086
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377		
A61K 31/5513	(2006.01)	A61K 31/5513		
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 67 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-518052 (P2009-518052)
(86)(22)出願日　平成19年7月3日 (2007.7.3)
(85)翻訳文提出日　平成21年3月4日 (2009.3.4)
(86)国際出願番号　PCT/SE2007/000651
(87)国際公開番号　WO2008/004948
(87)国際公開日　平成20年1月10日 (2008.1.10)
(31)優先権主張番号　60/818,554
(32)優先日　平成18年7月5日 (2006.7.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

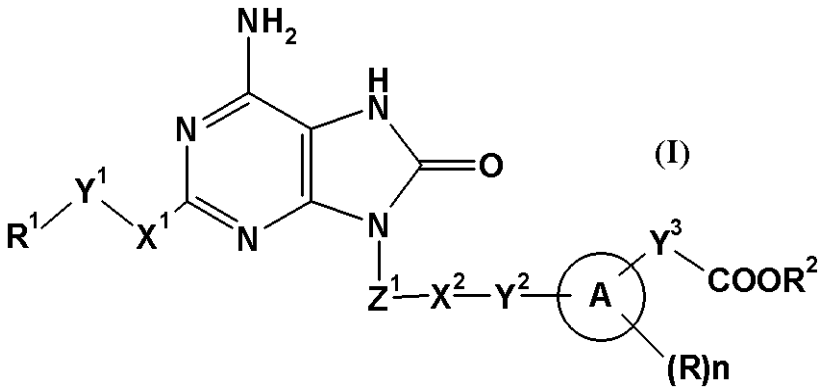
(71)出願人　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(71)出願人　000002912
大日本住友製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８号
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＴＬＲ７のモジュレーターとして作用する８－オキソアデニン誘導体

(57)【要約】
本発明は、８－オキソアデニン誘導体、その製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用を提供する。８－オキソアデニン誘導体はトール様受容体(ＴＬＲ)７のモジュレーターとして作用し、それ故、喘息、肝炎、アレルギー性疾患、ウイルスおよび細菌感染ならびに癌の処置に使用し得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)
【化１】



〔式中、
R^1は水素、ヒドロキシル、またはC_1－C_6アルコキシ、C_2－C_5アルコキシカルボニル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_6－C_{10}アリール、C_5－C_{10}ヘテロアリールまたはC_3－C_8シクロアルキル基であり、各基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、C_2－C_5アルコキシカルボニル、アミノ(NH_2)、(モノ)－C_1－C_6アルキルアミノおよび(ジ)－C_1－C_6アルキルアミノ基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；
Y^1は単結合またはC_1－C_6アルキレンであり；
X^1は単結合、酸素、硫黄原子、スルホニル(SO_2)またはNR^3であり；
Z^1はC_2－C_6アルキレンまたはC_3－C_8シクロアルキレン基であり、各基は所望により、少なくとも１個のヒドロキシルで置換されていてよく；
X^2はNR^4であり；
Y^2は単結合またはC_1－C_6アルキレンであり；
Y^3は単結合またはC_1－C_6アルキレンであり；
ｎは整数０、１または２であり；
ＲはハロゲンまたはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ヒドロキシアルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、アミノ(NH_2)、(モノ)－C_1－C_6アルキルアミノ、(ジ)－C_1－C_6アルキルアミノ基または、１個の環窒素原子および所望により窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよいC_3－C_8飽和ヘテロ環式環であり、該ヘテロ環式環は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_5アルキルカルボニルおよびC_2－C_5アルコキシカルボニルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；
R^2は水素またはC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルまたはC_3－C_8シクロアルキル基であり、各基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはC_1－C_6アルコキシ、C_2－C_{10}アシルオキシ、アミノ(NH_2)、(モノ)－C_1－C_6アルキルアミノ、(ジ)－C_1－C_6アルキルアミノ基および、１個の環窒素原子および所望により窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよいC_3－C_8飽和ヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、該ヘテロ環式環は、その上、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_5アルキルカルボニルおよびC_2－C_5アルコキシカルボニル基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；
R^3は水素またはC_1－C_6アルキルであり；
R^4はCO_2R^5、SO_2R^5、COR^5、$SO_2NR^6R^7$および$CONR^6R^7$であ

り；
R^5は、独立して、
(ｉ)環内基NR^8、$S(O)_m$または酸素を含む１個または２個のヘテロ原子を含む３～８員ヘテロ環式環であり、各環は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはC_1－C_6アルキルおよびC_1－C_6アルコキシ基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
(ii)C_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基であり、その各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、カルボキシル、$S(O)_mR^9$、OR^{10}、CO_2R^{10}、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SO_2R^9$、$NR^{10}CO_2R^9$、$NR^{10}COR^9$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
(iii)C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルまたはC_3－C_8シクロアルキル基、その各々は、所望により、ハロゲン、CN、C_3－C_8シクロアルキル、$S(O)_pR^{12}$、OR^{13}、COR^{13}、CO_2R^{13}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$CONR^{13}R^{14}$、$NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{12}$、$NR^{13}CO_2R^{12}$、$NR^{13}COR^{12}$、$NR^{13}SO_2R^{12}$またはC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基またはヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基の基は、所望により、C_1－C_6アルキル(所望によりで置換されていてよいヒドロキシ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシカルボニル、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、ジ－C_1－C_6アルキルアミノ、アミド、C_1－C_6アルキルアミド、ジ－C_1－C_6アルキルアミド、－OCH_2CH_2OH、ピロリジニル、ピロリジニルカルボニル、フラニル、ピペリジル、メチルピペリジルまたはフェニル)、C_1－C_6アルケニル(所望によりで置換されていてよい　フェニル)、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、ジ－C_1－C_6アルキルアミノ、アミド、C_1－C_6アルキルアミド、ジ－C_1－C_6アルキルアミド、C_1－C_6アルコキシカルボニル、C_1－C_6アルキルスルホニル、C_1－C_6アルキルカルボニルアミノ、C_1－C_6アルキルカルボニルメチルアミノ、フェニル(所望によりで置換されていてよいヒドロキシ、フルオロまたはメチル)、ピロリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ベンゾチアゾリルまたはピリミジニルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；
R^6は水素またはC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル基またはヘテロ環式環であり、その各々は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、OR^{15}、$S(O)_qR^{15}$、CO_2R^{16}、COR^{16}、$NR^{16}R^{17}$、$CONR^{16}R^{17}$、$NR^{16}COR^{17}$、$NR^{16}CO_2R^{15}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$NR^{16}SO_2R^{15}$、またはC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基またはヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基は、所望により、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ハロゲン、$S(O)_qR^{15}$、CO_2R^{16}、COR^{16}、ヒドロキシまたはシアノから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；そして
R^7は水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、またはC_3－C_8シクロアルキル基であり、各基は、所望により、ハロゲン、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基、カルボキシ、シアノ、OR^{15}、ヒドロキシまたは$NR^{18}R^{19}$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、$S(O)_m$または酸素から選択されるさらなるヘテロ原子またはヘテロ基を含んでよい３～８員飽和または部分的飽和ヘテロ環式環を形成し、該ヘテロ環式環は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、OR^{20}、$NR^{21}R^{22}$、$S(O)_qR^{23}$

、COR^{24}、CO_2R^{24}、$NR^{24}R^{25}$、$CONR^{24}R^{25}$、$NR^{24}COR^{25}$、$NR^{24}CO_2R^{23}$、$SO_2NR^{24}R^{25}$、$NR^{24}SO_2R^{23}$、C_6－C_{10}アリール、C_5－C_{10}ヘテロアリール基、ヘテロ環式環、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルまたはC_3－C_8シクロアルキル基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後７者の基は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、OR^{20}、$S(O)_qR^{23}$、COR^{24}、CO_2R^{24}、$NR^{24}R^{25}$、$CONR^{24}R^{25}$、$NR^{24}CO_2R^{23}$、$NR^{24}COR^{25}$、$SO_2NR^{24}R^{25}$、$NR^{24}SO_2R^{23}$、ヘテロ環式環またはC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基は、所望により、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはシアノから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

R^8は、水素、CO_2R^{26}、COR^{26}、SO_2R^{26}、C_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であり、各基は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、および$NR^{27}R^{28}$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

R^{10}、R^{11}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{21}、R^{22}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}またはR^{30}は、各々独立して水素、およびC_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であり；

R^{24}およびR^{25}、各々独立して水素、およびC_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であるか；または

R^{24}およびR^{25}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、$S(O)_m$または酸素から選択されるさらなるヘテロ原子またはヘテロ基を含んでよい３～８員飽和または部分的飽和ヘテロ環式環を形成し；

R^9、R^{12}、R^{15}およびR^{23}はC_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキルであり；

R^{13}およびR^{14}は、各々R^6およびR^7について定義の通りであり；

R^{20}は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはOR^{23}から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよいC_1－C_6アルキルであり；

m、p、qおよびrは、各々独立して整数０、１または２であり；そして

AはC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{12}ヘテロアリール基である。〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

X^1が酸素である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Y^1がC_1－C_6アルキレンであり、そしてR^1が水素である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

Z^1がC_2－C_6アルキレンである、請求項１～３のいずれかに記載の化合物。

【請求項５】

Y^2がC_1－C_6アルキレンである、請求項１～４のいずれかに記載の化合物。

【請求項６】

AがC_6－C_{10}アリールである、請求項１～５のいずれかに記載の化合物。

【請求項７】

Y^3がC_1－C_6アルキレンである、請求項１～６のいずれかに記載の化合物。

【請求項８】

R^2がC_1－C_6アルキルである、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

【請求項９】

R^4がSO_2R^5である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１０】

R^4がCOR^5である、請求項１～８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１１】

以下から選択される、請求項１に記載の式(Ｉ)の化合物：
メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(４－メチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][４－(ジメチルアミノ)ブタノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチル－β－アラニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ,Ｎ－ビス(２－ヒドロキシエチル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(２－ヒドロキシエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート、
メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(メチルスルホニル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](グリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルチオ)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルフィニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルチオ)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルスルホニル)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ－(メチルスルホニル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル

]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタノエート、
４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタン酸、
メチル３－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－３－オキソプロパノエート、
メチル[３－({アセチル[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)[２Ｒ]－プロピル]－(ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ,４Ｒ](４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ]－(１－メチル－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル]－(３－ピペラジン－１－イル－プロピオニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[３－(１－ピペリジル)プロピル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[３－(ジエチルカルバモイル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－オキソ－２－ピロリジン－１－イル－エチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
エチル４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピペラジン－１－カルボキシレート、
２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(２－シアノエチル)アミノ]酢酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ベンジル－(２－ジメチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イ

ル)プロピル－[２－(４－カルバモイル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｓ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２－シアノエチル－(オキソラン－２－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(ピリジン－４－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－ピリジン－４－イルエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピロリジン－１－イル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(シクロヘキシル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ヒドロキシメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－アミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[メチル－(１－メチル－４－ピペリジル)アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンジル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、

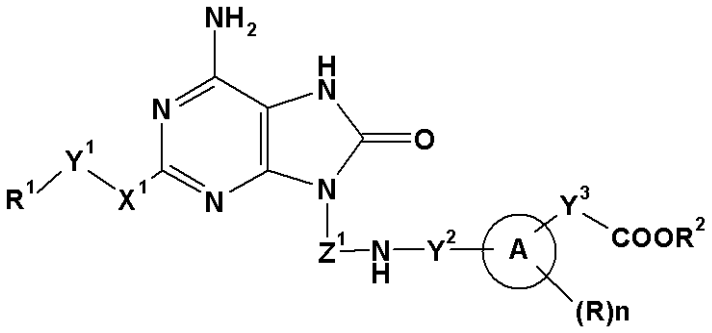
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－シンナミルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３－ジメチルアミノプロピル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ジメチルカルバモイルメチル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ,６Ｒ)－２,６－ジメチルモルホリン－４－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１,４－ジアゼパン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－モルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ヒドロキシフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[[２－[３－(アセチル－メチル－アミノ)ピロリジン－１－イル]アセチル]－[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｓ)－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ジメチルアミノプロピル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－プロパン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチル)－メチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(アミノメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フ

ェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－メチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－チオモルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１,３－ジヒドロイソインドール－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピペラジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(１－ピペリジル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２,５－ジヒドロピロール－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンゾチアゾール－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(エトキシカルボニルメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ジメチルアミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－メチルフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルスルホニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
(２Ｓ,４Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－

イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸、
(２Ｓ)－２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－メチル－アミノ]－３－フェニル－プロパン酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(１,１－ジオキソチオラン－３－イル)アミノ]プロパン酸、
３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－シクロヘキシル－アミノ]プロパン酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－エチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(３－エチルアミノプロピル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ピロリジン－１－イルメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[(１－メチル－４－ピペリジル)メチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－プロプ－２－イニル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(１－メチル－４－ピペリジル)－フェネチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(オキソラン－２－イルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピロリジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、

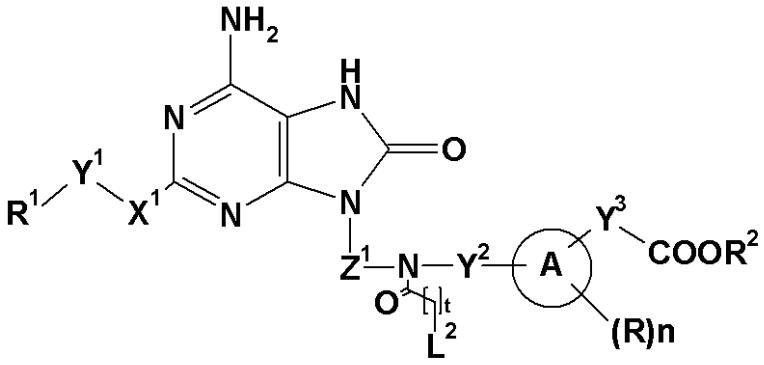
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、請求項１２に記載の医薬組成物の製造方法。
【請求項１４】
治療に使用するための、請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
ＴＬＲ７活性の調節が有益であるヒト疾患または状態の処置用医薬の製造における、請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１６】
アレルギー性またはウイルス性疾患または癌の処置用医薬の製造における、請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１７】
喘息、ＣＯＰＤ、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＰＶ、呼吸器多核体ウイルス(ＲＳＶ)、細菌感染および皮膚症の処置に使用するための医薬の製造における、請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１８】
ＴＬＲ７活性の調節が有益である疾患または状態を処置する、またはリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項１９】
アレルギー性またはウイルス性疾患または癌を処置する、またはリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項２０】
閉塞性気道疾患または状態を処置する、またはリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項２１】
請求項１～１１のいずれかに記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、以下から選択される１種またはそれ以上の医薬との組合せ剤：
非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト；
選択的β_2アドレナリン受容体アゴニスト；
ホスホジエステラーゼ阻害剤；
プロテアーゼ阻害剤；
グルココルチコイド；
抗コリン剤；

ケモカイン受容体機能のモジュレーター；および
キナーゼ機能阻害剤。
【請求項２２】
請求項１に記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、
(ａ)　Ｒ^{4}が基ＣＯＲ^{5}であるとき、式
【化２】



(II)

〔式中、ｎ、Ｒ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ａ、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}およびＹ^{3}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物と、式(III)
Ｒ^{5}－Ｃ(Ｏ)－Ｌ^{1}
〔式中、Ｌ^{1}はハロゲンまたはヒドロキシであり、そしてＲ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を、必要に応じて塩基またはカップリング剤の存在下で反応させるか；
(ｂ)　Ｒ^{4}が基ＣＯＲ^{5}であり、そしてＲ^{5}が基Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、であるとき、式
【化３】



(IV)

〔式中、Ｌ^{2}は脱離基であり、ｔは１～６の整数であり、そしてｎ、Ａ、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、Ｒ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は式(Ｉ)において定義の通り、である。〕
の化合物と、式(Ｖ)
ＮＨＲ^{13}Ｒ^{14}
〔式中、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；
(ｃ)　Ｒ^{4}が基ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VI)
Ｌ^{3}－Ｓ(Ｏ)$_{2}$－Ｒ^{5}
〔式中、Ｌ^{3}は脱離基であり、そしてＲ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；
(ｄ)　Ｒ^{4}が基ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VII)
Ｌ^{4}－Ｃ(Ｏ)－ＯＲ^{5}
〔式中、Ｌ^{4}は脱離基であり、そしてＲ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；

(ｅ)　Ｒ^{4}が基ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VIII)
Ｌ^{5}－Ｓ(Ｏ)$_{2}$－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}
〔式中、Ｌ^{5}は脱離基であり、そしてＲ^{6}およびＲ^{7}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；
または
(ｆ)　Ｒ^{4}が基ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(IX)
Ｌ^{6}－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}
〔式中、Ｌ^{6}は脱離基であり、そしてＲ^{6}およびＲ^{7}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させ；
・　式(Ｉ)の化合物を他の式(Ｉ)の化合物に変換する、
・　何らかの保護基を除去する、
・　薬学的に許容される塩を形成する
ことを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明はアデニン誘導体、その製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

免疫系は先天的なおよび後天的な免疫性を含む、その両方とも宿主を微生物感染から守るために協調して働く。先天的な免疫性が、免疫細胞の細胞表面上に発現するトール様受容体(ＴＬＲ)を介して保存的病原体関連分子パターンを認識できることが示されている。次いで、侵入病原体の認識がサイトカイン産生(インターフェロンアルファ(ＩＦＮα))および食細胞上の同時刺激分子の上方制御の引き金を引き、Ｔ細胞機能の調節に至る。それ故に、先天的な免疫性は後天的な免疫性と密接に関連し、後天的な応答の発生および制御に影響を与え得る。

【０００３】

ＴＬＲは、Ｔｏｌｌ／ＩＬ－１受容体(ＴＩＲ)相同性ドメインと呼ばれる保存的領域を含む、ＮＨ$_{2}$末端細胞外富ロイシン反復ドメイン(ＬＲＲ)およびＣＯＯＨ末端細胞内尾部により特徴付けられるＩ型経膜受容体である。細胞外ドメインは種々の数のＬＲＲを含み、それがリガンド結合に関与すると考えられている。１１種のＴＬＲがヒトおよびマウスにおいて今日まで記載されている。それらは互いにリガンド特異性、発現パターン、およびそれらが誘発できる標的遺伝子が異なる。

【０００４】

ＴＬＲを介して作用するリガンド(免疫応答調節物質(ＩＲＭＳ)としても既知である)、例えば、生殖器疣贅の処置のための製品イミキモドを記載するＵＳ特許４６８９３３８に記載のイミダゾキノリン誘導体、およびＷＯ９８／０１４４８およびＷＯ９９／２８３２１に記載のアデニン誘導体が開発されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

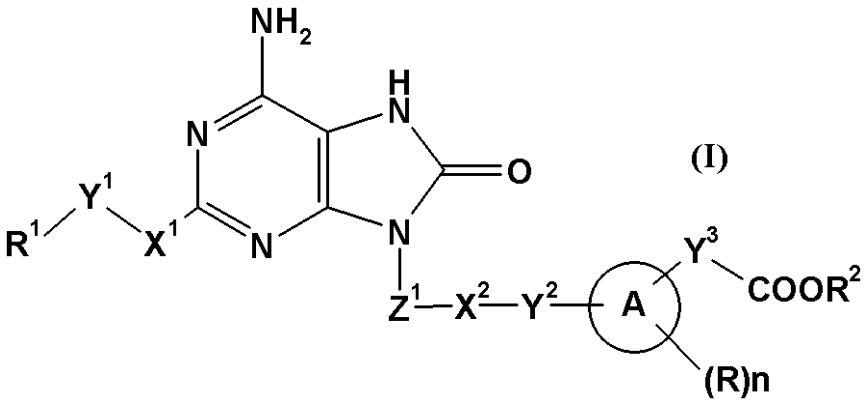
本特許出願は、ウイルス性またはアレルギー性疾患および癌の処置に有用な、ＴＬＲ７を介して作用する免疫調節特性を有する９－置換－８－オキソアデニン化合物の一群を記載する。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明によって、式(Ｉ)

【化１】



〔式中、Ｒ[1]は水素、ヒドロキシル、またはＣ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[2]－Ｃ[5]アルコキシカルボニル、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルコキシ、Ｃ[6]－Ｃ[10]アリール、Ｃ[5]－Ｃ[10]ヘテロアリールまたはＣ[3]－Ｃ[8]シクロアルキル基であり、各基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルコキシ、Ｃ[2]－Ｃ[5]アルコキシカルボニル、アミノ(ＮＨ[2])、(モノ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノおよび(ジ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノ基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

Ｙ[1]は単結合またはＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり；

Ｘ[1]は単結合、酸素、硫黄原子、スルホニル(ＳＯ[2])またはＮＲ[3]であり；

Ｚ[1]はＣ[2]－Ｃ[6]アルキレンまたはＣ[3]－Ｃ[8]シクロアルキレン基であり、各基は所望により、少なくとも１個のヒドロキシルで置換されていてよく；

Ｘ[2]はＮＲ[4]であり；

Ｙ[2]は単結合またはＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり；

Ｙ[3]は単結合またはＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり；

ｎは整数０、１または２であり；

ＲはハロゲンまたはＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]ヒドロキシアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]ヒドロキシアルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[6]ハロアルコキシ、アミノ(ＮＨ[2])、(モノ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノ、(ジ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノ基または、１個の環窒素原子および所望により窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよいＣ[3]－Ｃ[8]飽和ヘテロ環式環であり、該ヘテロ環式環は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[2]－Ｃ[5]アルキルカルボニルおよびＣ[2]－Ｃ[5]アルコキシカルボニルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

Ｒ[2]は水素またはＣ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[2]－Ｃ[6]アルケニル、Ｃ[2]－Ｃ[6]アルキニルまたはＣ[3]－Ｃ[8]シクロアルキル基であり、各基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはＣ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[2]－Ｃ[10]アシルオキシ、アミノ(ＮＨ[2])、(モノ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノ、(ジ)－Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキルアミノ基および、１個の環窒素原子および所望により窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個以上のさらなるヘテロ原子を含んでよいＣ[3]－Ｃ[8]飽和ヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、該ヘテロ環式環は、その上、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルコキシ、Ｃ[2]－Ｃ[5]アルキルカルボニルおよびＣ[2]－Ｃ[5]アルコキシカルボニル基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

Ｒ[3]は水素またはＣ[1]－Ｃ[6]アルキルであり；

Ｒ[4]はＣＯ[2]Ｒ[5]、ＳＯ[2]Ｒ[5]、ＣＯＲ[5]、ＳＯ[2]ＮＲ[6]Ｒ[7]およびＣＯＮＲ[6]Ｒ[7]であり；

【０００７】

R^5は、独立して、
(i)環内基NR^8、$S(O)_m$または酸素を含む１個または２個のヘテロ原子を含む３～８員ヘテロ環式環であり、各環は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはC_1-C_6アルキルおよびC_1-C_6アルコキシ基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
(ii)C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_{10}ヘテロアリール基であり、その各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_3ハロアルキル、カルボキシル、$S(O)_mR^9$、OR^{10}、CO_2R^{10}、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SO_2R^9$、$NR^{10}CO_2R^9$、$NR^{10}COR^9$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
(iii)C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニルまたはC_3-C_8シクロアルキル基であり、その各々は、所望により、ハロゲン、CN、C_3-C_8シクロアルキル、$S(O)_pR^{12}$、OR^{13}、COR^{13}、CO_2R^{13}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$CONR^{13}R^{14}$、$NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{12}$、$NR^{13}CO_2R^{12}$、$NR^{13}COR^{12}$、$NR^{13}SO_2R^{12}$またはC_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_{10}ヘテロアリール基またはヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基は、所望により、C_1-C_6アルキル(所望によりヒドロキシ、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルコキシカルボニル、アミノ、C_1-C_6アルキルアミノ、ジ－C_1-C_6アルキルアミノ、アミド、C_1-C_6アルキルアミド、ジ－C_1-C_6アルキルアミド、－OCH_2CH_2OH、ピロリジニル、ピロリジニルカルボニル、フラニル、ピペリジル、メチルピペリジルまたはフェニルで置換されていてよい)、C_1-C_6アルケニル(所望によりフェニルで置換されていてよい)、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、アミノ、C_1-C_6アルキルアミノ、ジ－C_1-C_6アルキルアミノ、アミド、C_1-C_6アルキルアミド、ジ－C_1-C_6アルキルアミド、C_1-C_6アルコキシカルボニル、C_1-C_6アルキルスルホニル、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルメチルアミノ、フェニル(所望によりヒドロキシ、フルオロまたはメチルで置換されていてよい)、ピロリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ベンゾチアゾリルまたはピリミジニルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；
R^6は水素またはC_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル基またはヘテロ環式環であり、その各々は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、OR^{15}、$S(O)_qR^{15}$、CO_2R^{16}、COR^{16}、$NR^{16}R^{17}$、$CONR^{16}R^{17}$、$NR^{16}COR^{17}$、$NR^{16}CO_2R^{15}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$NR^{16}SO_2R^{15}$、またはC_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_{10}ヘテロアリール基またはヘテロ環式環から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基は、所望により、C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、ハロゲン、$S(O)_qR^{15}$、CO_2R^{16}、COR^{16}、ヒドロキシまたはシアノから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；そして
R^7は水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、またはC_3-C_8シクロアルキル基であり、各基は、所望により、ハロゲン、C_3-C_8シクロアルキル、C_6-C_{10}アリールまたはC_5-C_{10}ヘテロアリール基、カルボキシ、シアノ、OR^{15}、ヒドロキシまたは$NR^{18}R^{19}$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、または
R^6およびR^7は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、$S(O)_m$または酸素から選択されるさらなるヘテロ原子またはヘテロ基を含んでよい３～８員飽和または部分的飽和ヘテロ環式環を形成し、該ヘテロ環式環は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、OR^{20}、$NR^{21}R^{22}$、$S(O)_qR^{23}$、COR^{24}、CO_2R^{24}、$NR^{24}R^{25}$、$CONR^{24}R^{25}$、$NR^{24}COR^{2}$

^{5}、$NR^{24}CO_2R^{23}$、$SO_2NR^{24}R^{25}$、$NR^{24}SO_2R^{23}$、C_6－C_{10}アリール、C_5－C_{10}ヘテロアリール基、ヘテロ環式環、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルまたはC_3－C_8シクロアルキル基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後７者の基は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、OR^{20}、$S(O)_qR^{23}$、COR^{24}、CO_2R^{24}、$NR^{24}R^{25}$、$CONR^{24}R^{25}$、$NR^{24}CO_2R^{23}$、$NR^{24}COR^{25}$、$SO_2NR^{24}R^{25}$、$NR^{24}SO_2R^{23}$、ａヘテロ環式環またはC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{10}ヘテロアリール基から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく、後３者の基は、所望により、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、ヒドロキシまたはシアノから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

【０００８】

R^8は水素、CO_2R^{26}、COR^{26}、SO_2R^{26}、C_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であり、各基は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、および$NR^{27}R^{28}$から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよく；

R^{10}、R^{11}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{21}、R^{22}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}またはR^{30}は、各々独立して、水素、およびC_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であり；

R^{24}およびR^{25}は、各々独立して水素、およびC_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキル基であるか；または

R^{24}およびR^{25}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により窒素、$S(O)_m$または酸素から選択されるさらなるヘテロ原子またはヘテロ基を含んでよい３～８員飽和または部分的飽和ヘテロ環式環を形成し；

R^9、R^{12}、R^{15}およびR^{23}は、C_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキルであり；

R^{13}およびR^{14}は、各々R^6およびR^7について定義の通りであり；

R^{20}は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシルまたはOR^{23}から独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよいC_1－C_6アルキルであり；

ｍ、ｐ、ｑおよびｒは、各々独立して整数０、１または２であり；そして

Ａは、C_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{12}ヘテロアリール基である。〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００９】

本明細書の文脈において、特記しない限り、アルキル置換基または置換基中のアルキル部分は直鎖でも分枝鎖でもよい。C_1－C_6アルキル基／部分の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチルおよびｎ－ヘキシル。同様に、アルキレン基／部分は直鎖でも分枝鎖でもよい。C_1－C_6アルキレン基／部分の例は、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、ｎ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、ｎ－ｈｅキシレン、１－メチルエチレン、２－メチルエチレン、１，２－ジメチルエチレン、１－エチルエチレン、２－エチルエチレン、１－、２－または３－メチルプロピレンおよび１－、２－または３－エチルプロピレンを含む。C_1－C_6ハロアルキルまたはC_1－C_6ハロアルコキシ置換基／部分は、少なくとも１個のハロゲン原子、例えば１個、２個、３個、４個または５個のハロゲン原子を含み、その例はトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはペンタフルオロエチルを含む。ジ－C_1－C_6アルキルアミノ基／部分中のアルキル基は、互いに同一でも異なってもよい。C_1－C_6ヒドロキシアルキルまたはC_1－C_6ヒドロキシアルコキシ置換基／部分は、少なくとも１個のヒドロキシル基、例えば１個、２個または３個のヒドロキシル基を含む。アリールまたはヘテロアリール置換基／部分は、単環式または２個以上の環が縮合している多環式(例えば二環式または三環式)である。ヘテロアリール基／部分は、窒素、酸素および硫黄から選択される、少なくとも１個の環ヘテロ原子(例えば独立して１個、２個、３個または４個の環ヘテロ原子)を含む。アリールおよびヘテロアリール基／部分の例は、フェニ

ル、１－ナフチル、２－ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリルおよびオキサゾリルを含む。ヘテロ環式環は、窒素、硫黄、ＳＯ、SO_2または酸素から選択される少なくとも１個のヘテロ原子または基を含む、飽和または部分的飽和３－８員環として定義される。本環はC_6－C_{10}アリールまたはC_5－C_{12}ヘテロアリール基に縮合していてよい。例は、モルホリン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、３－ピロリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリンおよびチオモルホリンを含む。

【００１０】

C_2－C_{10}アシルオキシ基／部分の例は、C_2－C_5アルキルカルボニルオキシ基、C_2－C_5アルケニルカルボニルオキシ基、C_2－C_5アルキニルカルボニルオキシ基、C_6－C_9アリールカルボニルオキシ基またはC_5－C_9ヘテロアリールカルボニルオキシ基であり、その各々は、所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、C_1－C_3アルコキシまたはフェニルから独立して選択される１個以上の置換基で置換されていてよいが、但し、アシルオキシ基の炭素原子総数は１０個を超えない。

【００１１】

好ましくはX^1は酸素である。

好ましくはY^1はC_1－C_6アルキレンであり、そしてR^1は水素である。

好ましくはZ^1はC_2－C_6アルキレン、より好ましくは$(CH_2)_3$である。

好ましくはY^2はC_1－C_6アルキレン、より好ましくはCH_2基である。

好ましくはＡはC_6－C_{10}アリール、より好ましくはフェニルである。

好ましくはY^3はC_1－C_6アルキレン、より好ましくはCH_2である。

好ましくはR^2はC_1－C_6アルキル、より好ましくはメチルである。

好ましくはR^4はSO_2R^5またはCOR^5である。

【００１２】

本発明の化合物の例は、下記を含む：

メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(４－メチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][４－(ジメチルアミノ)ブタノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチル－β－アラニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ,Ｎ－ビス(２－ヒドロキシエチル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(２－ヒドロキシエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート、

メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(メチルスルホニル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート、

メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](グリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルチオ)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルフィニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

【００１３】

メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルチオ)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルスルホニル)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ－(メチルスルホニル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタノエート、
４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタン酸、
メチル３－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－３－オキソプロパノエート、
メチル[３－({アセチル[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)[２Ｒ]－プロピル]－(ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ,４Ｒ](４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ]－(１－メチル－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－

イル)－プロピル]－(３－ピペラジン－１－イル－プロピオニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[３－(１－ピペリジル)プロピル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[３－(ジエチルカルバモイル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
【００１４】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－オキソ－２－ピロリジン－１－イル－エチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
エチル４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピペラジン－１－カルボキシレート、
２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(２－シアノエチル)アミノ]酢酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ベンジル－(２－ジメチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－カルバモイル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｓ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２－シアノエチル－(オキソラン－２－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(ピリジン－４－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－ピリジン－４－イルエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピロリジン－１－イル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、

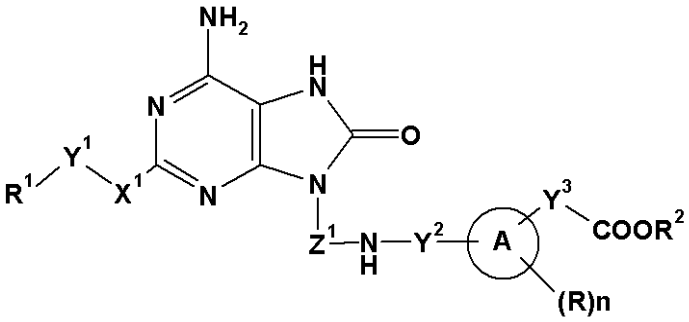
【００１５】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(シクロヘキシル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ヒドロキシメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－アミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[メチル－(１－メチル－４－ピペリジル)アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンジル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－シンナミルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３－ジメチルアミノプロピル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ジメチルカルバモイルメチル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
【００１６】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ,６Ｒ)－２,６－ジメチルモルホリン－４－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１,４－ジアゼパン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、

メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－モルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ヒドロキシフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[[２－[３－(アセチル－メチル－アミノ)ピロリジン－１－イル]アセチル]－[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｓ)－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ジメチルアミノプロピル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－プロパン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
【００１７】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチル)－メチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(アミノメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－メチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－チオモルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１,３－ジヒドロイソインドール－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピペラジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(１－ピペリジル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イ

ル)プロピル－[２－(４－ピリジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２,５－ジヒドロピロール－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
【００１８】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンゾチアゾール－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(エトキシカルボニルメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ジメチルアミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－メチルフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルスルホニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
(２Ｓ,４Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸、
(２Ｓ)－２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－メチル－アミノ]－３－フェニル－プロパン酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(１,１－ジオキソチオラン－３－イル)アミノ]プロパン酸、
３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－シクロヘキシル－アミノ]プロパン酸、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－エチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(３－エチルアミノプロピル)アミノ)アセチル]アミノ]メチ

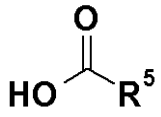
ル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ピロリジン－１－イルメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[(１－メチル－４－ピペリジル)メチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
【００１９】
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－プロプ－２－イニル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(１－メチル－４－ピペリジル)－フェネチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(オキソラン－２－イルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピロリジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート、
およびその薬学的に許容される塩。
【００２０】
本発明は、さらに、上記で定義の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供し、それは、
(ａ) R^4がＣＯR^5であるとき、式(II)

【化２】



(II)

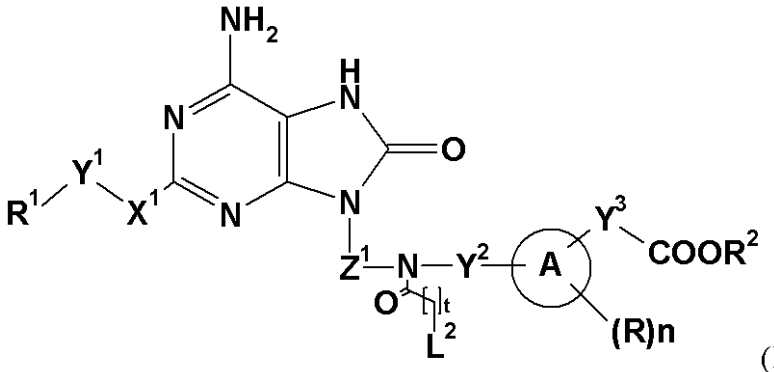
〔式中、ｎ、Ａ、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、Ｒ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物と、式(III)
【化３】



(III)

〔式中、Ｒ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を、適当なカップリング剤(例えば、Ｎ－(３－ジメチルアミノプロピル)－Ｎ'－エチルカルボジイミド(ＥＤＣ)またはＯ－(７－アザベンゾトリアゾール－１－イル)－Ｎ,Ｎ,Ｎ',Ｎ'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(ＨＡＴＵ))を使用して、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下、有機溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはアセトニトリル)中、例えば、０～１５０℃の範囲の温度で反応させるか[あるいは、酸(III)を、塩化オキサリルまたは塩化チオニルのようなハロゲン化剤を使用して酸ハライドとして活性化させてよく；次いで、該酸ハライドを、式(II)の化合物と、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基の存在下、有機溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはアセトニトリル)中、例えば、０～１５０℃の温度範囲で反応させてよい。]；

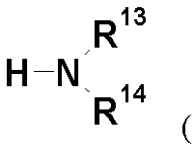
【００２１】
(ｂ)Ｒ^{4}がＣＯＲ^{5}であり、そしてＲ^{5}がＮＲ^{13}Ｒ^{14}で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル置換であるとき、式(IV)
【化４】



(IV)

〔式中、Ｌ^{2}は、ハロゲン、メシレートまたはトリフラートのような脱離基であり、ｔは１～６の整数であり、そしてｎ、Ａ、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、Ｒ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物と、式

【化５】



(V)

〔式中、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を反応させるか[本反応は、塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンまたはピリジン)の存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリルのような有機溶媒中、例えば、０～１５０℃の範囲の温度で行い得る]；

【００２２】
(ｃ)　Ｒ^{4}が基ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VI)
Ｌ^{3}－Ｓ(Ｏ)$_{2}$－Ｒ^{5}
〔式中、Ｌ^{3}は脱離基(例えばハロゲン)であり、そしてＲ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；

【００２３】
(ｄ)　Ｒ^{4}が基ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VII)
Ｌ^{4}－Ｃ(Ｏ)－ＯＲ^{5}
〔式中、Ｌ^{4}は脱離基(例えばハロゲン)であり、そしてＲ^{5}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；

【００２４】
(ｅ)　Ｒ^{4}が基ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物と、式(VIII)
Ｌ^{5}－Ｓ(Ｏ)$_{2}$－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}
〔式中、Ｌ^{5}は脱離基(例えばハロゲン)であり、そしてＲ^{6}およびＲ^{7}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させるか；
または

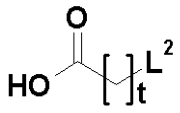
【００２５】
(ｆ)　Ｒ^{4}が基ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}であるとき、上記(ａ)で定義の式(II)の化合物を、式(IX)
Ｌ^{6}－Ｃ(Ｏ)－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}
〔式中、Ｌ^{6}は脱離基(例えばハロゲン)であり、そしてＲ^{6}およびＲ^{7}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を塩基の存在下反応させ；

【００２６】
そして所望により、以下の工程の１個以上を行う：
・　式(Ｉ)の化合物を他の式(Ｉ)の化合物に変換する、
・　何らかの保護基を除去する、
・　薬学的に許容される塩を形成する
ことを含む。

【００２７】
上記工程(ｃ)、(ｄ)、(ｅ)および(ｆ)の各々において、反応は、簡便には、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはアセトニトリルのような有機溶媒中、０℃～１５０℃の温度範囲で行う。適当な塩基はジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンおよびピリジンを含む。

【００２８】
式(IV)の化合物は、式(II)の化合物と、式(Ｘ)

【化６】



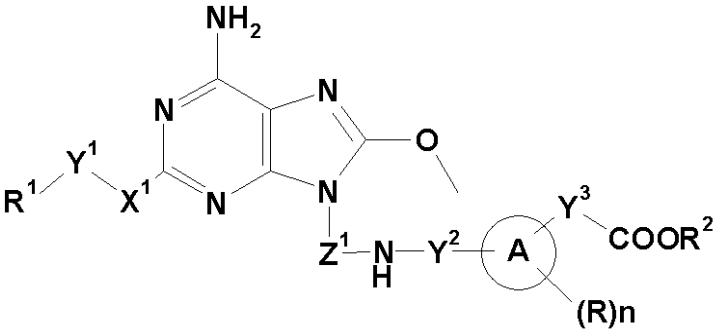
(X)

〔式中、Ｌ^{2}およびｔは式(IV)において定義の通りである。〕
の化合物を反応させることにより製造し得る。本反応は、式(II)と(III)の化合物のカップリングと同等の条件を使用して実施し得る。

【００２９】

式(II)の化合物は、式(XI)

【化７】



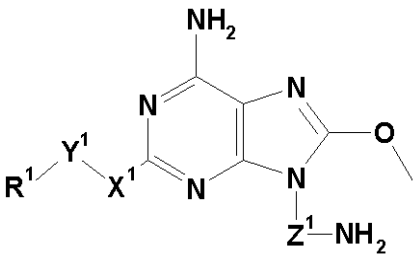
(XI)

〔式中、ｎ、Ａ、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、Ｒ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物を酸で処理することにより得ることができる。本反応は、メタノール、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような有機溶媒中、塩酸、臭化水素酸または硫酸のような無機酸、またはトリフルオロ酢酸のような有機酸のいずれかを使用して行い得る。

【００３０】

式(XI)の化合物は、式(XII)

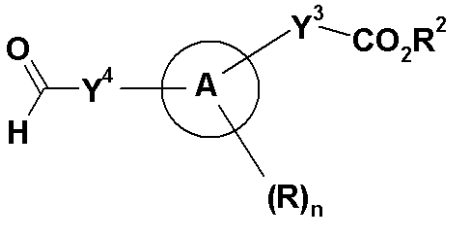
【化８】



(XII)

〔式中、Ｚ^{1}、Ｘ^{1}、Ｙ^{1}およびＲ^{1}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物の、式(XIII)

【化９】



(XIII)

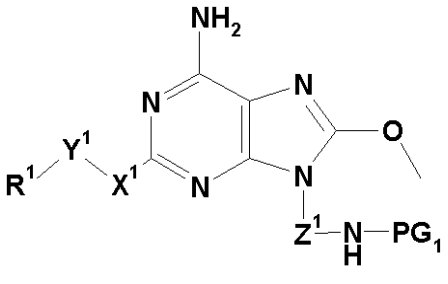
〔式中、Ｙ^{4}は結合またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキレン基であり、そしてｎ、Ａ、Ｙ^{3}、ＲおよびＲ^{2}は式(Ｉ)において定義の通りである。〕
の化合物での処理により得ることができる。本反応は、適当な還元剤(例えばナトリウムトリアセトキシボロハイドライドまたは水素化ホウ素ナトリウム)の存在下、１－メチル

－２－ピロリジノン、１,２－ジクロロエタン、テトラヒドロフランまたはメタノールのような有機溶媒中、例えば、０～１５０℃の範囲の温度で行い得る。

【００３１】

上記式(XII)の化合物は、式

【化１０】



(XIV)

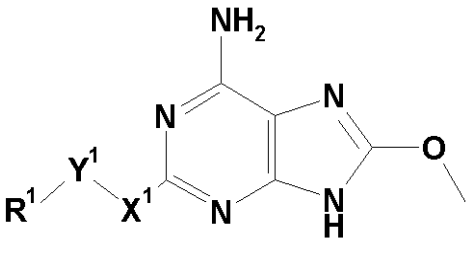
〔式中、Z^1、X^1、Y^1およびR^1は式(Ｉ)において定義の通りであり、そしてPG_1は保護基、例えばフタルイミドまたはＦｍｏｃである。〕

の化合物の脱保護処理により得ることができ、これは、エタノール中ヒドラジン、またはピペリジンのような有機塩基を使用して実施できる。

【００３２】

式(XIV)の化合物は、式(XV)

【化１１】



(XV)

〔式中、X^1、Y^1およびR^1は式(Ｉ)において定義の通りである。〕

の化合物と、式(XVI)

$L^7-Z^1-NH-PG_1$

〔式中、L^7はハロゲン、メシレートまたはトリフラートのような脱離基であり、そしてZ^1は式(Ｉ)において定義の通りであり、そしてPG_1は上記で定義の通りである。〕

の化合物を反応させることにより製造できる。本反応は、簡便には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリルのような有機溶媒中、アルカリ金属炭酸塩(例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)またはアルカリ土類金属炭酸塩(例えば炭酸カルシウム)、金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)のような塩基の存在下、例えば、０～１５０℃の範囲の温度で、好ましくは室温(２０℃)で行い得る。

【００３３】

官能基の保護および脱保護は、‘Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)および‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley - Interscience (1999)に記載されている。

【００３４】

式(XV)で定義した化合物は、ＷＯ２００５／０９２８９３に記載の方法に従い得ることができる。

【００３５】

式(III)、(Ｖ)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(Ｘ)、(XI)、(XIII)および(XVI)の化合物は市販されており、文献から既知であり、または、既知の技術を使用して製造できる。

【００３６】
上記式(Ｉ)の化合物は、その薬学的に許容される塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸塩のような酸付加塩に変換してよい。
【００３７】
式(Ｉ)の化合物は立体異性形態で存在できる。本発明は、式(Ｉ)の化合物の全ての幾何および光学異性体(アトロプ異性体を含む)およびラセミ体を含むそれらの混合物の使用を包含することは理解されるべきである。互変異性体およびその混合物の使用はまた本発明の一局面を構成する。エナンチオマー的に純粋な形態が特に望ましい。
【００３８】
式(Ｉ)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、医薬として、特にトール様受容体(とりわけＴＬＲ７)活性のモジュレーターとしての活性を有し、それ故、下記の処置に使用し得る：
１．呼吸器：以下を含む気道の閉塞性疾患：気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬剤誘発性(アスピリンおよびＮＳＡＩＤ誘発を含む)および粉塵誘発性喘息、欠性および永続性両方のおよび全ての重症度の、および気道過敏反応性の他の原因を含む、喘息；慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化肺胞炎、特発性間質性肺炎、抗新生物治療および結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染に合併する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の血管炎性および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態と関連する慢性咳、および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎、および血管運動性鼻炎を含む、急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む、通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻のポリープ症；一般的な風邪、および呼吸器多核体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(ＳＡＲＳを含む)およびアデノウイルスによる感染を含む急性ウイルス性感染；
【００３９】
２．皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病巣；固定薬疹を含む薬剤誘発性障害；
【００４０】
３．眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に影響する自己免疫性、変性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌、および細菌を含む感染；
【００４１】
４．尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部腟炎；ペイロニー病；勃起不全(男女両方)；
【００４２】
５．同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜の移植後、または輸血後の急性および慢性のもの；または慢性移植片対宿主病；
【００４３】
６．リウマチ性関節炎、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高ＩｇＥ症候群、抗リン脂質抗体症候群およびセザリー症候群を含む他の自己

免疫およびアレルギー性障害；
【００４４】
７．腫瘍学：前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳腫瘍および骨髄(白血病を含む)およびホジキンおよび非ホジキンリンパ腫のようなリンパ増殖性系に影響する悪性腫瘍を含む、一般的な癌の処置；転移疾患および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む；および
【００４５】
８．感染症：生殖器疣贅、一般的疣贅、足底疣贅、呼吸器多核体ウイルス(ＲＳＶ)、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、痘瘡、ヒト免疫不全ウイルス(ＨＩＶ)、ヒトパピローマウイルス(ＨＰＶ)、サイトメガロウイルス(ＣＭＶ)、水痘帯状疱疹ウイルス(ＶＺＶ)、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラ－インフルエンザのようなウイルス疾患；結核およびマイコバクテリウム・アビウム、ハンセン病のような細菌疾患；真菌疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス・カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラスマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染およびリーシュマニア症のような他の感染症。
【００４６】
それ故に、本発明は、治療において使用するための、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００４７】
さらなる局面において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、前記で定義の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。
【００４８】
本明細書の文脈において、用語“治療”はまた、相反する具体的指示がない限り、“予防”も含む。用語“治療する”および“治療的”もそれに従い解釈すべきである。
【００４９】
予防は、特に、当該疾患または状態の前のエピソードに罹患しているか、または他の点でリスクが増加していると考えられるヒトに関係する。特定の疾患または状態を発症するリスクのあるヒトは、一般に、該疾患または状態の家族歴がある、または遺伝子試験またはスクリーニングで、該疾患または状態の発症に特に感受性であることが同定されているヒトを含む。
【００５０】
特に、本発明の化合物は、喘息、ＣＯＰＤ、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＰＶ、呼吸器多核体ウイルス(ＲＳＶ)、細菌感染および皮膚症の処置に使用し得る。
【００５１】
本発明は、なおさらに、閉塞性気道疾患または状態(例えば喘息またはＣＯＰＤ)を処置する、またはリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の上記で定義の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。
【００５２】
上記の治療的使用について、投与される投与量は、もちろん、用いる化合物、投与の方式、望む処置および適応される障害により変化する。例えば、本発明の化合物の１日投与量は、吸入するならば、０.０５マイクログラム／体重キログラム(μg／kg)～１００マイクログラム／体重キログラム(μg／kg)の範囲であり得る。あるいは、化合物を経口投与するならば、本発明の化合物の１日投与量は、０.０１マイクログラム／体重キログラム(μg／kg)～１００ミリグラム／体重キログラム(mg／kg)の範囲であり得る。
【００５３】
式(Ｉ)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、それ自体で使用してよいが、一般に、式(Ｉ)化合物／塩活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体

と一緒になっている医薬組成物の形で投与する。適当な医薬製剤の選択および製造の一般法は、例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

【００５４】

投与方式によって、医薬組成物は、好ましくは０.０５～９９％w(重量パーセント)、より好ましくは０.０５～８０％w、さらに好ましくは０.１０～７０％w、およびなおさらに好ましくは０.１０～５０％wの成分を含み、全ての重量パーセントは全組成物に基づく。

【００５５】

本発明はまた、上記で定義の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物を提供する。

【００５６】

本発明は、さらに、上記で定義の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【００５７】

医薬組成物は、例えば、クリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン(ＨＦＡ)エアロゾルおよび乾燥粉末製剤、例えば、Turbuhaler(登録商標)として既知の吸入器中の製剤の形で、局所的に(例えば皮膚または肺および／または気道に)；または全身に、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤または顆粒剤の形の経口投与により；または溶液または懸濁液の形の非経腸により；または皮下投与により；または坐薬の形の直腸投与により；または経皮的に投与してよい。

【００５８】

本発明の化合物(薬学的に許容される塩を含む)の乾燥粉末製剤および加圧ＨＦＡエアロゾルは、経口または鼻腔吸入により投与してよい。吸入用に、本化合物は望ましくは微粉化する。微粉化化合物は、好ましくは１０マイクロメーター(μm)未満の直径を有し、噴射剤混合物に、C_8－C_{20}脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、全フッ素置換またはポリエトキシル化界面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤のような分散剤の助けを借りて懸濁し得る。

【００５９】

本発明の化合物はまた乾燥粉末吸入器の手段により投与し得る。吸入器は単回または多回用吸入器であってよく、呼吸作動型乾燥粉末吸入器であってよい。

【００６０】

一つの可能性は、微粉化した本発明の化合物と担体物質、例えば、モノ－、ジ－またはポリサッカライド、糖アルコール、または他のポリオールとの混合である。適当な担体は、糖、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール；およびデンプンである。あるいは微粉化した化合物を他の物質でコーティングしてよい。粉末混合物をまた、各々所望の量の活性化合物を含む硬ゼラチンカプセルに分配してもよい。

【００６１】

他の可能性は、微粉化粉末の、吸入工程中に破壊する球体への加工である。この球体化粉末を、多回用吸入器、例えば、Turbuhaler(登録商標)として既知の吸入器の医薬貯蔵部に充填し、そこで、投与ユニットが所望の量を測定し、須知でそれが患者により吸入される。このシステムで、活性成分は、担体物質と共にまたは無く、患者に送達される。

【００６２】

経口投与について、本発明の化合物はアジュバントまたは担体、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン、例えば、ジャガイモデンプン、コーンデンプンまたはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えば、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン；および／または平滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、蝋、パラフィン等と混合し、次い

で錠剤に圧縮し得る。コーティング錠が必要であるならば、上記の通り製造したコアを、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含み得る、濃縮糖溶液でコーティングし得る。あるいは、錠剤を、易揮発性有機溶媒に溶解した適当なポリマーでコーティングしてよい。

【００６３】

軟ゼラチンカプセルの製造のために、本発明の化合物を、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合し得る。硬ゼラチンカプセルは、錠剤について上記の賦形剤のいずれかを使用した化合物の顆粒を含み得る。また本発明の化合物の液体または半固体製剤を硬ゼラチンカプセルに充填し得る。

【００６４】

経口適用用液体製剤は、シロップまたは懸濁液、例えば、本発明の化合物を含む溶液であってよく、バランスは糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である。所望によりこのような液体製剤は着色剤、香味剤、サッカリンおよび／またはカルボキシメチルセルロースを濃化剤としてまたは当業者に既知の他の賦形剤を含み得る。

【００６５】

本発明の化合物はまた、上記状態の処置に使用される他の化合物と組み合わせてもよい。

【００６６】

本発明は、それ故、さらに、本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、記載した１種以上の状態の処置のための、他の１種または多種の治療剤と同時にまたは連続して、または組合せ製剤として投与する、組合せ治療に関する。

【００６７】

特に、炎症性疾患ＣＯＰＤ、喘息およびアレルギー性鼻炎の処置のために、本発明の化合物を、抗ＴＮＦモノクローナル抗体(例えばRemicade、CDP - 870およびアダリムマブ)およびＴＮＦ受容体免疫グロブリン分子(例えばEnbrel)のような腫瘍壊死因子アルファ(ＴＮＦ－アルファ)阻害剤；局所または全身適用のいずれであれ非選択的シクロオキシゲナーゼＣＯＸ－１／ＣＯＸ－２阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンのようなプロピオン酸、メフェナム酸のようなフェナメート、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、フェニルブタゾンのようなピラゾロン、アスピリンのようなサリチレート)、ＣＯＸ－２阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ(lumarocoxib)、パレコキシブおよびエトリコキシブ)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、または関節内経路いずれで投与するものでも)；メトトレキサート、レフノミド；ヒドロキシクロロキン、ｄ－ペニシラミン、オーラノフィンまたは他の非経腸または経口金製剤のような医薬と組合せ得る。

【００６８】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、５－リポキシゲナーゼ(５－ＬＯ)阻害剤または５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(ＦＬＡＰ)アンタゴニスト、例えば；ジロートン；ABT-761；フェンレウトン；テポキサリン；Abbott-79175；Abbott-85761；Ｎ－(５－置換)－チオフェン－２－アルキルスルホンアミド；２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノールヒドラゾン；Zeneca ZD-2138のようなメトキシテトラヒドロピラン；化合物SB-210661；L-739,010のようなピリジニル－置換２－シアノナフタレン化合物；L-746,530のような２－シアノキノリン化合物；またはMK-591、MK-886、およびBAYx1005のようなインドールまたはキノリン化合物の組合せに関する。

【００６９】

は、さらに、本発明の化合物と、L-651,392のようなフェノチアジン－３－１ｓ；CGS-25019cのようなアミジノ化合物；オンタゾラストのようなベンゾキサルアミン；BIIL284/260のようなベンゼンカルボキシミドアミド；およびザフィルカスト、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525

、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)、およびBAYx7195から成る群から選択されるロイコトリエンの受容体アンタゴニスト(ＬＴＢ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４、およびＬＴＥ４)のような化合物の組合せに関する。

【００７０】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、テオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンタニンのようなホスホジエステラーゼ(ＰＤＥ)阻害剤；ＰＤＥ４阻害剤、アイソフォームＰＤＥ４Ｄの阻害剤を含む選択的ＰＤＥアイソザイム阻害剤、またはＰＤＥ５の阻害剤の組合せに関する。

【００７１】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、経口的、局所的または非経腸的に適用するセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、またはミゾラスチンのようなヒスタミン１型受容体アンタゴニストの組合せに関する。

【００７２】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、胃保護性ヒスタミン２型受容体アンタゴニストの組合せに関する。

【００７３】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ヒスタミン４型受容体のアンタゴニストの組合せに関する。

【００７４】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリンヒドロクロライド、オキシメタゾリンヒドロクロライド、テトラヒドロゾリンヒドロクロライド、キシロメタゾリンヒドロクロライド、トラマゾリンヒドロクロライドまたはエチルノルエピネフリンヒドロクロライドのようなアルファ－１／アルファ－２アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交感神経刺激剤の組合せに関する。

【００７５】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、アトロピン、ヒヨスチン、グリコピロレート、イプラトロピウムブロマイド、チオトロピウムブロマイド、オキシトロピウムブロマイド、ピレンゼピンまたはテレンゼピンのような、ムスカリン受容体(Ｍ１、Ｍ２、およびＭ３)アンタゴニストを含む抗コリン剤の組合せに関する。

【００７６】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロールメシレート、およびピルブテロールのようなベーター－アドレナリン受容体アゴニスト(ベータ受容体サブタイプ１－４を含む)の組合せに関する。

【００７７】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ナトリウムクロモグリケートまたはネドクロミルナトリウムのようなクロモンの組合せに関する。

【００７８】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、インシュリン様増殖因子Ｉ型(ＩＧＦ－１)模倣剤の組合せに関する。

【００７９】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエートのようなグルココルチコイドの組合せに関する。

【００８０】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ(ＭＭＰｓ)、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグ

リカナーゼ；とりわけコラゲナーゼ－１(ＭＭＰ－１)、コラゲナーゼ－２(ＭＭＰ－８)、コラゲナーゼ－３(ＭＭＰ－１３)、ストロメライシン－１(ＭＭＰ－３)、ストロメライシン－２(ＭＭＰ－１０)、およびストロメライシン－３(ＭＭＰ－１１)およびＭＭＰ－９およびＭＭＰ－１２の阻害剤の組合せに関する。

【００８１】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ケモカイン受容体機能のモジュレーター、例えば、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ２Ａ、ＣＣＲ２Ｂ、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０およびＣＣＲ１１(Ｃ－Ｃファミリーについて)；ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４およびＣＸＣＲ５(Ｃ－Ｘ－Ｃファミリーについて)およびＣ－Ｘ３－ＣファミリーについてＣＸ３ＣＲ１のアンタゴニストの組合せに関する。

【００８２】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、サイトカインシグナル伝達経路に作用する医薬を含む、アルファー、ベーター、およびガンマーインターフェロン；インターロイキン(ＩＬ)１～１５を含むＩＬ、およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤を含む、サイトカインまたはサイトカイン機能モジュレーターの組合せに関する。

【００８３】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、免疫グロブリン(Ｉｇ)またはＩｇ製剤または抗ＩｇＥ(オマリズマブ)のようなＩｇ機能を調節するアンタゴニストまたは抗体の組合せに関する。

【００８４】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、サリドマイドまたはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシポトリオールのような他の合成または局所適用抗炎症剤の組合せに関する。

【００８５】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベーターラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドのような抗細菌剤；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナミビル(zanamavir)およびオセルタミビル(oseltamavir)を含む抗ウイルス剤；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビルのようなプロテアーゼ阻害剤；ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンまたはジドブジンのようなヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンまたはエファビレンツのような非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤の組合せに関する。

【００８６】

前記の抗癌処置は、唯一の治療として鉄橋してよく、または本発明の化合物に加えて、慣用の手術または放射線療法または化学療法を含み得る。このような化学療法は、以下のカテゴリーの抗腫瘍剤の１個以上を含み得る：－

(ｉ) 内科的腫瘍学において使用される、抗増殖性／抗新生物医薬およびその組合せ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、窒素マスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミドおよびニトロソウレア)；代謝拮抗剤(例えばゲムシタビンおよび葉酸代謝拮抗剤、例えば５－フルオロウラシルおよびテガフールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシウレア)；抗腫瘍抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン)；有糸分裂阻害剤(例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなビンカアルカロイドおよびタキソールおよびタキソテールのようなタキソイドおよびポロキナーゼ阻害剤)；およびトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサ

クリン、トポテカンおよびカンプトテシン)；

【００８７】

(ii) 細胞増殖抑制剤、例えばエストロゲン(例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよびシプロテロンアセテート)、ＬＨＲＨアンタゴニストまたはＬＨＲＨアゴニスト(例えばゴセレリン、ロイプロレリンおよびブセレリン)、プロゲストーゲン(例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤(例えばアサナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン)および５α－レダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリド；

【００８８】

(iii) 抗侵襲剤(例えば４－(６－クロロ－２,３－メチレンジオキシアニリノ)－７－[２－(４－メチルピペラジン－１－イル)エトキシ]－５－テトラヒドロピラン－４－イルオキシキナゾリン(ＡＺＤ０５３０；国際特許出願ＷＯ０１／９４３４１)およびＮ－(２－クロロ－６－メチルフェニル)－２－{６－[４－(２－ヒドロキシエチル)ピペラジン－１－イル]－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ}チアゾール－５－カルボキサミド(ダサチニブ、BMS - 354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658 - 6661)のようなｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリー阻害剤、およびマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲンアクティベーター受容体機能阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体)；

【００８９】

(iv) 増殖因子機能阻害剤：そのような阻害剤は例えば増殖因子抗体および増殖因子受容体抗体(例えば抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツマブ[Herceptin™]、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ[Erbitux、Ｃ２２５]およびStern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11 - 29に開示の任意の増殖因子または増殖因子受容体抗体を含む；そのような阻害剤はまたチロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子ファミリー(例えばＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤の阻害剤、例えばＮ－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)－７－メトキシ－６－(３－モルホリノプロポキシ)キナゾリン－４－アミン(ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９)、Ｎ－(３－エチニルフェニル)－６,７－ビス(２－メトキシエトキシ)キナゾリン－４－アミン(エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４)および６－アクリルアミド－Ｎ－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)－７－(３－モルホリノプロポキシ)－キナゾリン－４－アミン(ＣＩ　１０３３)、ｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ、肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤、血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤、例えばイマチニブ、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤(例えばＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達経路阻害剤、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY 43 - 9006))、ＭＥＫおよび／またはＡＫＴキナーゼを介した細胞シグナル伝達経路市街剤、肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体(インシュリン様増殖因子)キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤(例えばＡＺＤ１１５２、ＰＨ７３９３５８、ＶＸ－６８０、ＭＬＮ８０５４、Ｒ７６３、ＭＰ２３５、ＭＰ５２９、ＶＸ－５２８およびＡＸ３９４５９)およびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えばＣＤＫ２および／またはＣＤＫ４阻害剤；

【００９０】

(ｖ) 抗血管新生剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の作用を阻害するもの[例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(Avastin™)およびＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば４－(４－ブロモ－２－フルオロアニリノ)－６－メトキシ－７－(１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ)キナゾリン(ＺＤ６４７４；ＷＯ０１／３２６５１の実施例２)、４－(４－フルオロ－２－メチルインドール－５－イルオキシ)－６－メトキシ－７－(３－ピロリジン－１－イルプロポキシ)キナゾリン(ＡＺＤ２１７１；ＷＯ００／４７２１２の実施例２４０)、バタラニブ(ＰＴＫ７８７；ＷＯ９８／３５９８５)およびＳＵ１１２４８(スニチニブ；ＷＯ０１／６０８１４)、国際特許出願ＷＯ９７／２２

５９６、ＷＯ９７／３００３５、ＷＯ９７／３２８５６およびＷＯ９８／１３３５４に記載の化合物および他の機構で作用する化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリンαｖβ３機能の阻害剤およびアンジオスタチン)]；

【００９１】

(vi) 血管傷害剤、例えばコンブレタスタチンＡ４および国際特許出願ＷＯ９９／０２１６６、ＷＯ００／４０５２９、ＷＯ００／４１６６９、ＷＯ０１／９２２２４、ＷＯ０２／０４４３４およびＷＯ０２／０８２１３に開示の化合物；

【００９２】

(vii) アンチセンス治療、例えば上記の標的に対するもの、例えばISIS 2503、抗ｒａｓアンチセンス；

【００９３】

(viii) 例えば異常遺伝子、例えば異常ｐ５３または異常ＢＲＣＡ１またはＢＲＣＡ２を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するようなＧＤＥＰＴ(遺伝子指向酵素プロドラッグ治療)アプローチおよび化学療法または放射線療法に対する患者耐性を増加させるアプローチ、例えば、多剤耐性遺伝子治療を含む、遺伝子治療アプローチ；および

【００９４】

(ix) 例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのエキソビボおよびインビボアプローチ、例えば、サイトカイン、例えばインターロイキン２、インターロイキン４または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、Ｔ細胞アネルギーを低下させるためのアプローチ、形質転換免疫細胞、例えばサイトカイン形質転換樹状細胞を使用したアプローチ、サイトカイン形質転換腫瘍細胞株を使用したアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を使用したアプローチを含む、免疫治療法。

【００９５】

本発明を、以下の説明的実施例によりさらに説明する。

【００９６】

以下の略語を使用する；

【表１】

ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＮＭＰ	Ｎ－メチルピロリジン
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＤＭＦ	Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
K_2CO_3	炭酸カリウム
$NaHCO_3$	炭酸水素ナトリウム
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ｍＣＰＢＡ	３－クロロペルオキシ安息香酸(Aldrich ７７％max)
ｒｔ	室温
ｈ	時間
ｍｉｎ	分
Ｍ	モル濃度
Ｎ	規定
ＭＳ	質量分析
ＡＰＣＩ	大気圧化学イオン化法
ＥＳＩ	エレクトロンスプレーイオン化法
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ＨＣｌ	塩酸
ＢＯＣ	３級－ブトキシカルボニル
ＨＯＢｔ	１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＥＤＣ	１－(３－ジメチルアミノプロピル)－３－エチルカルボジイミドヒドロクロライド
ＨＡＴＵ	Ｏ－(７－アザベンゾトリアゾール－１－イル)－Ｎ,Ｎ,Ｎ',Ｎ'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホネート

【００９７】

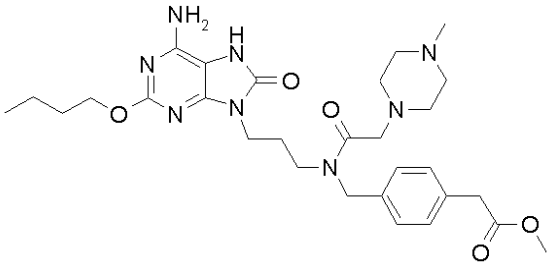
特記しない限り、有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させた。ＲＰＨＰＬＣは、アセトニトリルおよび水性アンモニウムアセテート、アンモニア、ギ酸またはトリフルオロ酢酸のいずれかを、適宜緩衝液として使用する、Waters Symmetry C8, XterraまたはPhenomenex Geminiカラムを使用した逆相分取高速液体クロマトグラフィーを意味する。カラムクロマトグラフィーをシリカゲルで行った。ＳＣＸは、スルホン酸吸着剤による固相抽出を意味し、それにより混合物をスルホン酸吸着剤上に吸着させ、メタノールまたはアセトニトリルのような適当な溶媒で溶出し、次いで、遊離塩基産物を水性アンモニア／メタノールまたはアセトニトリルのような適当な溶媒で溶出させた。

【実施例】

【００９８】

実施例１

【化１２】



メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(４－メチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

(ｉ)　２－クロロ－９－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－９Ｈ－プリン－６－アミン

２,６－ジクロロ－９－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－９Ｈ－プリン(５５ｇ)を７Ｎ－水性アンモニアンのメタノール(５００ml)溶液に溶解し、１００℃で密閉フラスコ中６時間加熱した。反応混合物をｒｔに冷却し、一晩放置した。濾過により副題化合物を得た。収量４０ｇ。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$)8.02(1H, s), 5.94(2H, brs), 5.71(1H, dd), 4.15 - 4.22(1H, m), 3.75 - 3.82(1H, m), 1.27 - 2.12(6H, m)。

【００９９】

(ii)　２－ブトキシ－９－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－９Ｈ－プリン－６－アミン

工程(ｉ)の生成物(４０ｇ)を１９％(ｗ／ｗ)－ナトリウムブトキシドのブタノール(２５０ml)溶液に溶解した。反応混合物を還流下で６時間撹拌した。得られた懸濁液をｒｔに冷却し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮した。副題化合物をジエチルエーテル／イソヘキサン(１／１、３００ml)から結晶化させ、濾過により得た。収量１９ｇ。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$)7.87(1H, s), 5.56 - 5.68(3H, m), 4.31 - 4.35(2H, t), 4.14 - 4.17(1H, m), 3.76 - 3.80(1H, m), 1.49 - 2.08(10H, m), 0.98(3H, t)。

【０１００】

(iii)　８－ブロモ－２－ブトキシ－９－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)９Ｈ－プリン－６－アミン

工程(ii)の生成物(３０ｇ)を乾燥ＤＣＭ(２００ml)に溶解した。溶液をｒｔで撹拌し、その間Ｎ－ブロモスクシンイミド(２７ｇ)を少しずつ添加した。混合物をｒｔで一晩撹拌した。２０％(ｗ／ｖ)－硫酸ナトリウム(２００ml)を添加し、分かれた水性相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液および塩水で洗浄した。真空で濃縮後、残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、水、塩水で洗浄し、乾燥させた。溶液をシリカゲルを通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、ジエチルエーテルとイソヘキサンの混合物(１／１、２００ml)に溶解して、副題化合物(２６ｇ)を得た。溶媒を除去して残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン)で精製し、それにより２.５ｇを得た。固体を合わせて、副題化合物を黄色固体として得た。収量２８.５ｇ。ｍｐ　１４８－５０℃

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$)5.59 - 5.64(3H, m), 4.32(2H, m), 4.17(1H, m), 3.74(1H, m), 3.08(1H, m), 2.13(1H, d), 1.48 - 1.83(8H, m), 0.98(3H, t)。

【０１０１】

(iv)　２－ブトキシ－８－メトキシ－９－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)９Ｈ－プリン－６－アミン

ナトリウム(３.７ｇ)を無水メタノール(４００ml)に窒素雰囲気下添加した。この溶液に工程(iii)の生成物(２８.５ｇ)を添加し、混合物を６５℃で９時間撹拌した。混合物を

真空で濃縮し、５００mlの水を添加した。水性相をＥｔＯＡｃで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥させた。副題化合物をジエチルエーテルからの結晶化後に得た。収量１４．２ｇ。
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$)5.51(1H, dd), 5.28(2H, brs), 4.29(2H, t), 4.11 - 4.14(4H, m), 3.70(1H, m), 2.76 - 2.80(1H, m), 2.05(1H, d), 1.47 - 1.81(8H, m), 0.97(3H, t)。
【０１０２】
(ｖ)　２－ブトキシ－８－メトキシ－９Ｈ－プリン－６－アミン、ＴＦＡ塩
工程(iv)の生成物(２４ｇ)を無水メタノール(３００ml)に溶解し、３０mlのＴＦＡを添加した。反応混合物をｒｔで３日間撹拌し、真空で濃縮した。副題化合物を、メタノール／ＥｔＯＡｃでトリチュレーション後、白色結晶性固体として得た。収量２１ｇ。
^{1}H NMR δ (CD_3OD)4.48(2H, t), 4.15(3H, s), 1.80(2H, quintet), 1.50(2H, sextet), 0.99(3H, t)。
【０１０３】
(vi)　２－[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－メトキシ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]－１Ｈ－イソインドール－１,３(２Ｈ)－ジオン
工程(ｖ)の生成物(１５ｇ)を乾燥ＤＭＦ(２００ml)に溶解し、１８ｇのK_2CO_3を添加した。懸濁液をｒｔで１５分間撹拌後、２－(３－ブロモプロピル)－１Ｈ－イソインドール－１,３(２Ｈ)－ジオン(１４ｇ)を添加し、懸濁液をｒｔで１０時間激しく撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させた。副題化合物をＥｔＯＡｃ／ジエチルエーテルからの結晶化後に得た。収量１６ｇ。
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.83(4H, m), 6.73(2H, brs), 4.06(2H, t,), 4.01(3H, s), 3.89(2H, t), 3.58(2H, t), 2.07 - 2.14(2H, m), 1.55 - 1.62(2H, m), 1.31 - 1.40(2H, m), 0.90(3H, t)。
【０１０４】
(vii)　９－(３－アミノプロピル)－２－ブトキシ－８－メトキシ－９Ｈ－プリン－６－アミン
工程(vi)の生成物(１ｇ)をエタノール(１０ml)に溶解し、ヒドラジン一水和物(１ml)を添加し、環境温度で１０時間撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、残渣をＤＣＭ(１０ml)に懸濁し、１時間撹拌した。懸濁液を濾過し、ＤＣＭで洗浄した。溶液を水で洗浄し、乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮して、副題化合物を得た。収量７００mg。
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 6.77(2H, brs), 4.16(2H, t), 4.05(3H, s), 3.89(2H, t), 2.46 - 2.52(2H, m), 1.61 - 1.76(4H, m), 1.35 - 1.45(2H, m), 0.92(3H, t)。
【０１０５】
(viii)　[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－メトキシ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸
工程(vii)の生成物(９．７ｇ)および(４－ホルミルフェニル)酢酸(５．４ｇ)をＴＨＦ(１００ml)に溶解し、ｒｔで４時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム(１．９ｇ)および５滴のメタノールを添加し、ｒｔで一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、減圧下濃縮した。水を添加し、ジエチルエーテルで洗浄した。０．１Ｎ－ＨＣｌを添加して、溶液をｐＨ６に酸性化した。懸濁液を濾過し、固体を回収し、減圧下で乾燥させて、副題化合物を得た。収量１３ｇ。
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.14 - 7.22(4H, m), 6.75(2H, brs), 4.12(2H, t), 4.03(3H, s), 3.88(2H, t), 3.62(2H, s), 3.38(2H, s), 1.34 - 2.47(8H, m), 0.91(3H, t)。
【０１０６】
(ix)　メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート
工程(viii)の生成物(１３ｇ)をメタノール(１００ml)に溶解し、４Ｎ－ＨＣｌのジオキサン溶液(１０ml)を添加した。反応混合物をｒｔで２４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、水性$NaHCO_3$をｐＨ８まで添加した。懸濁液を濾過し、固体を回収し、減圧下で乾燥させて、副題化合物を得た。収量１１ｇ。
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.15 - 7.25(4H, m), 6.35(2H, brs6), 4.12(2H, t), 3.71(2H, t)

, 3.62(3H, s), 3.62(2H, s), 3.60(2H, s), 2.47(2H, m), 1.34 - 1.80(6H, m), 0.90(3H, t)。

【０１０７】

(x) メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(４－メチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

工程(ix)の生成物(２００mg)をＭｅＣＮに懸濁した。クロロアセチルクロライド(０.０２ml)を添加し、混合物をｒｔで４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ピペラジン(０.０２ml)のＤＭＳＯ(１ml)溶液を添加し、混合物を６０℃で２４時間加熱した。混合物をＲＰＨＰＬＣで精製した。収量８０mg。

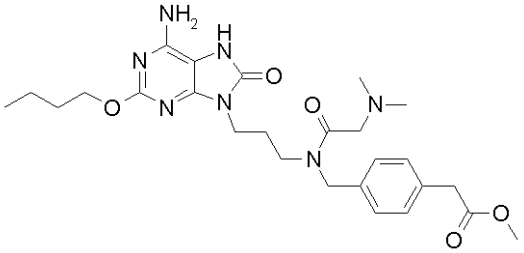
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 10.02(1H, brs), 7.10 - 7.20(4H, m), 6.30(2H, brs), 4.52(2H, m), 4.15(3H, t), 3.60 - 3.66(7H, m), 3.27(4H, m), 2.98(4H, m), 2.73(4H, m), 2.61(3H, s), 1.33 - 1.94(6H, m), 0.92(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 583(M+H)。

【０１０８】

実施例２

【化１３】



メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

実施例１、工程(ix)の生成物(２００mg)をＭｅＣＮに懸濁した。Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシルクロライドヒドロクロライド(１１０mg)およびトリエチルアミン(０.１９ml)を添加し、混合物をｒｔで１０時間撹拌した。混合物をＲＰＨＰＬＣで精製した。収量１００mg。

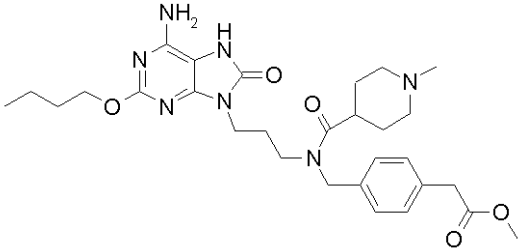
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.07 - 7.22(4H, m), 6.43(2H, brs), 4.55(2H, s), 4.13(2H, t), 3.63 - 3.69(4H, m), 3.60(3H, s), 3.29(2H, m), 3.01(2H, s), 2.14(2H, s), 1.31 - 1.97(6H, m), 0.90(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 528(M+H)。

【０１０９】

実施例３

【化１４】



メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

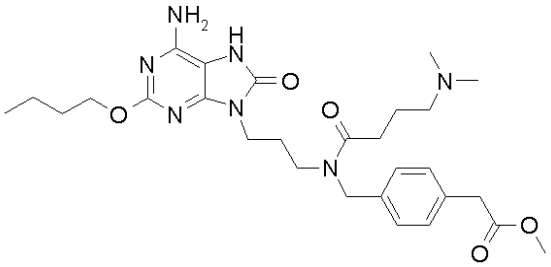
表題化合物を、実施例２の方法により、１－メチルピペリジン－４－カルボニルクロライドヒドロクロライドを使用して製造し、収量５０mg。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.04 - 7.24(4H, m), 6.45(2H, brs), 4.51(2H, s), 4.13(2H, t), 3.60 - 3.65(7H, m), 3.17 - 3.31(4H, m), 2.66(2H, s), 2.07(3H, s), 1.35 - 2.02(11H, m), 0.90(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 568(M+H)。

【０１１０】

実施例４

【化１５】



メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][４－(ジメチルアミノ)ブタノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

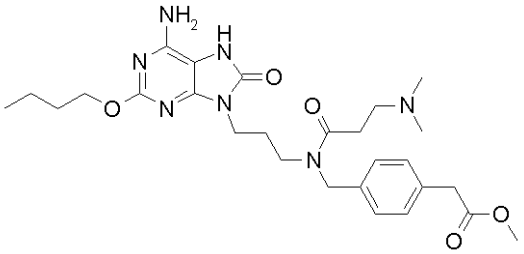
表題化合物を、実施例２の方法により、４－(ジメチルアミノ)ブタノイルクロライドヒドロクロライドを使用して製造し、収量３０mg。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.05 - 7.24(4H, m), 6.40(2H, brs), 4.55(2H, s), 4.12(2H, t), 3.39 - 3.65(7H, m), 3.23(2H, m), 2.10 - 2.27(4H, m), 2.04(6H, s), 1.33 - 1.93(8H, m), 0.91(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 556(M+H)。

【０１１１】

実施例５

【化１６】



メチル(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](Ｎ,Ｎ－ジメチル－β－アラニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

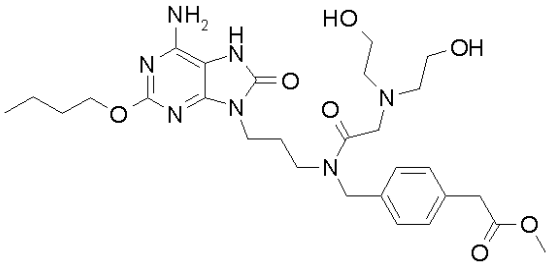
表題化合物を、実施例２の０方法により、Ｎ,Ｎ－ジメチル－β－アラニルクロライドヒドロクロライドを使用して製造し、収量５５mg。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.06 - 7.24(4H, m), 6.40(2H, brs), 4.51(2H, s), 4.12(2H, t), 3.62 - 3.69(7H, m), 3.60(3H, s), 3.23(2H, m), 2.40(4H, m), 2.05(6H, s), 1.34 - 1.93(6H, m), 0.90(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 542(M+H)。

【０１１２】

実施例６

【化１７】



メチル[４－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ,Ｎ－ビス(２－ヒドロキシエチル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

表題化合物を、実施例１の方法により、２,２'－イミノジエタノールを使用して製造し、収量３０mg。

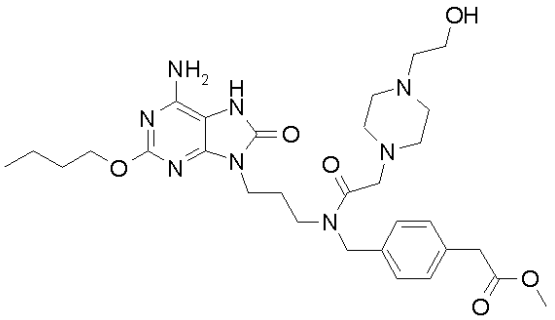
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.09 - 7.20(4H, m), 4.59(2H, brs), 4.22(2H, m), 3.78(2H, t), 3.64(3H, s), 3.45 - 3.61(10H, m), 2.71(4H, m), 1.44 - 2.10(6H, m), 0.95(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 588(M+H)。

【０１１３】

実施例７

【化１８】



メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(２－ヒドロキシエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート

表題化合物を、実施例１の方法により、２－ピペラジン－１－イルエタノールを使用して製造し、収量５２mg。

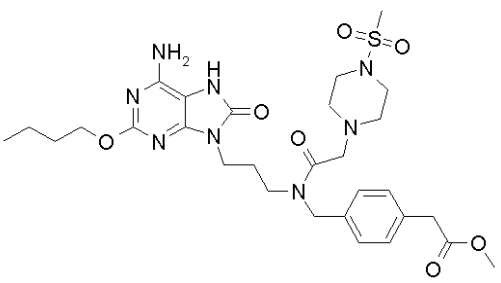
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.87(1H, brs), 7.06 - 7.21(4H, m), 6.41(2H, brs), 4.55(2H, s), 4.22(2H, m), 3.63 - 3.69(4H, m), 3.60(3H, s), 3.20(2H, m), 3.04(2H, s), 1.36 - 2.37(18H, m), 0.90(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 613(M+H)。

【０１１４】

実施例８

【化１９】



メチル{４－[([３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]{[４－(メチルスルホニル)ピペラジン－１－イル]アセチル}アミノ)メチル]フェニル}アセテート

表題化合物を、実施例１の方法により、１－(メチルスルホニル)ピペラジンを使用して製造し、収量２５mg。

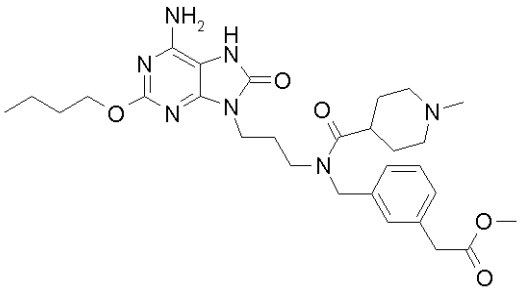
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.07 - 7.24(4H, m), 6.44(2H, brs), 4.54(2H, s), 4.12(2H, m), 3.63 - 3.67(4H, m), 3.60(3H, s), 3.15(2H, s), 3.03(4H, m), 2.83(2H, s), 2.40(4H, m), 1.33 - 1.90(6H, m), 0.90(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 647(M+H)。

【０１１５】

実施例９

【化２０】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

(ｉ)　ｔｅｒｔ－ブチル[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－メトキシ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]カルバメート

実施例１　工程(ｖ)の生成物(１.５ｇ)、１.４ｇのK_2CO_3およびｔｅｒｔ－ブチル(３－ブロモプロピル)カルバメート(１ｇ)を、５０℃でＤＭＦ(１０ml)中、３時間加熱した。反応混合物をｒｔに冷却し、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させた。溶媒を除去して残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(メタノール／ＤＣＭ)で精製し、それにより副題化合物を得た。収量１.１ｇ。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 6.82(1H, t), 6.77(2H, s), 4.17(2H, t), 4.04(3H, s), 3.83(2H, t), 2.90(2H, m), 1.79(2H, m), 1.65(2H, m), 1.41(2H, m), 1.37(9H, s), 0.92(3H, t)。

【０１１６】

(ii)　６－アミノ－９－(３－アミノプロピル)－２－ブトキシ－７,９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン

工程(ｉ)の生成物(１.１ｇ)をメタノール／ＤＣＭ(１／１、４０ml)に溶解した。４Ｎ－ＨＣｌのジオキサン溶液(１０ml)を添加し、混合物をｒｔで２０時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、それにより副題化合物を得た。収量０.９ｇ。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 10.71(1H, brs), 7.88(2H, brs), 4.22(2H, t), 3.75(2H, t), 2.77(2H, m), 1.96(2H, m), 1.36 - 1.70(4H, m), 0.92(3H, t)。

【０１１７】

(iii)　メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

工程(ii)の生成物(３.１ｇ)およびメチル(３－ホルミルフェニル)アセテート(１.６ｇ)をＮＭＰ(３０ml)に溶解し、１５分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３.７ｇ)を添加し、混合物をｒｔで２０時間撹拌した。メタノール(１ml)添加後、混合物をＳＣＸで精製し、それにより副題化合物を得た。収量３.１ｇ。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.27 - 7.21(3H, m), 7.13(1H, m), 6.46(2H, brs), 4.12(2H, t), 3.73(2H, t), 3.70(2H, s), 3.64(2H, s), 3.61(3H, s), 2.54(2H, t), 1.82(2H, m), 1

.62(2H, m), 1.37(2H, m), 0.90(3H, t)。

【０１１８】

(iv) メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

工程(iii)の生成物(０.１ｇ)、ジイソプロピルエチルアミン(０.１ml)および１－メチルピペリジン－４－カルボン酸ヒドロクロライド(４５mg)をＮＭＰ(３ml)に溶解し、次いでＨＡＴＵ(１３０mg)を混合物に添加した。混合物をｒｔで５時間撹拌し、次いでＳＣＸおよびＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量７０mg。

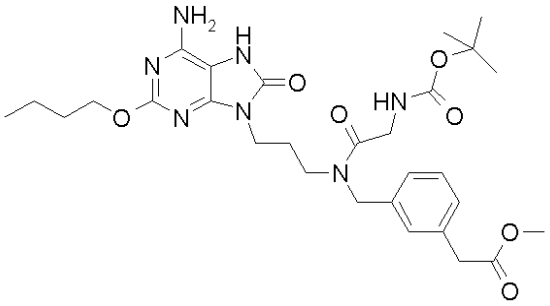
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.23(1H, t), 7.12(1H, d), 7.03(1H, s), 7.02(1H, d), 6.15(2H, brs), 4.50(2H, s), 4.16(2H, t), 3.65(2H, t), 3.61(2H, s), 3.60(3H, s), 3.25(2H, t), 2.68(2H, m), 2.10(3H, s), 1.86 - 1.96(2H, m), 1.63(5H, m), 1.42(4H, m), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 568(M+1)。

【０１１９】

実施例１０

【化２１】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(１－メチルピペリジン－４－イル)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

表題化合物を、実施例１０の方法により、Ｎ－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)グリシンを使用して製造し、収量１６０mg。

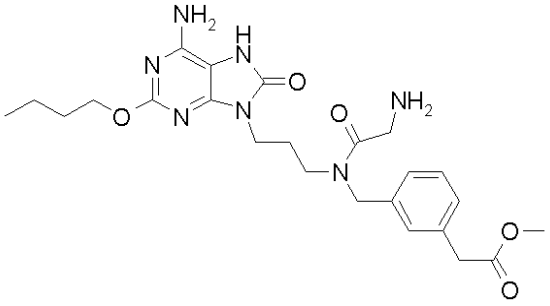
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.69(1H, s), 7.27(1H, m), 7.17(1H, m), 7.09(2H, m), 6.35 - 6.25(1H, m), 6.14(2H, brs), 4.54(2H, s), 4.20(2H, t), 3.83(2H, d), 3.69(2H, t), 3.65(2H, s), 3.64(3H, s), 3.31(2H, t), 1.95(2H, m), 1.68(2H, m), 1.43(2H, m), 1.40(9H, s), 0.95(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 600(M+1)。

【０１２０】

実施例１１

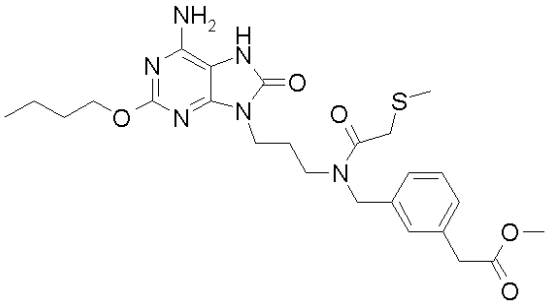
【化２２】



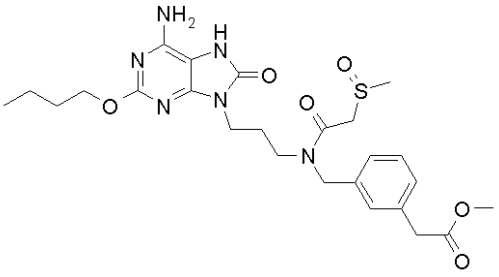
メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](グリシル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

実施例１０の生成物(１５０mg)をメタノール(２ml)に溶解し、４Ｎ　ＨＣｌのジオキサン溶液を添加した。混合物をｒｔで３時間撹拌し、ＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表

題化合物を得た。収量２０mg。
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.24(1H, m), 7.13(1H, m), 7.05(2H, m), 6.13(2H, brs), 4.50(2H, s), 4.17(2H, s), 3.66(2H, t), 3.62(2H, s), 3.61(3H, s), 3.33(2H, s), 3.24 - 3.31(2H, m), 1.92(2H, m), 1.65(2H, m), 1.40(2H, m), 0.93(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 500(M+1)。
【０１２１】
実施例１２
【化２３】

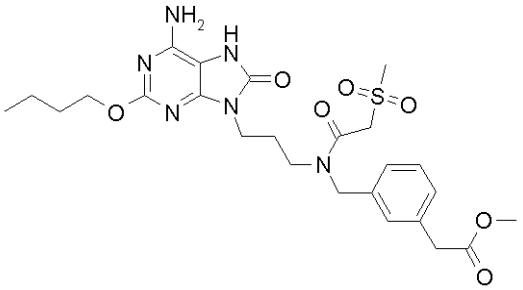


メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルチオ)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート
表題化合物を、実施例１０の方法により、(メチルチオ)酢酸を使用して製造し、収量１７０mg。
^{1}H NMR δ(DMSO-d_6) 7.24(1H, m), 7.14(1H, m), 7.07(2H, m), 6.13(2H, brs), 4.48 - 4.60(2H, m), 4.17(2H, t), 3.67(2H, t), 3.62(2H, s), 3.61(3H, s), 3.33(2H, s), 3.30(2H, t), 2.09(3H, s), 1.90 - 2.02(2H, m), 1.65(2H, m), 1.40(2H, m), 0.92(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 531(M+1)。
【０１２２】
実施例１３
【化２４】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルフィニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート
実施例１２の生成物(１５０mg)をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、メタノール(２ml)およびｍＣＰＢＡ(０.１ｇ)を添加した。混合物をｒｔで３時間撹拌し、次いでＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量５０mg。
^{1}H NMR δ(DMSO-d_6) 7.00 - 7.31(4H, m), 6.14(2H, brs), 4.46 - 4.70(2H, m), 4.17(2H, t), 3.92(2H, s), 3.67(2H, s), 3.61(3H, s), 3.02(4H, m), 2.62(3H, s), 1.85 - 2.11(2H, m), 1.65(2H, m), 1.41(2H, m), 0.93(3H, t)。
MS: APCI(+ve): 547(M+1)。
【０１２３】
実施例１４

【化２５】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][(メチルスルホニル)アセチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

実施例１２の生成物(１５０mg)をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、メタノール(２ml)およびｍＣＰＢＡ(０.１ｇ)を添加した。混合物をｒｔで３時間撹拌し、次いでＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量４０mg。

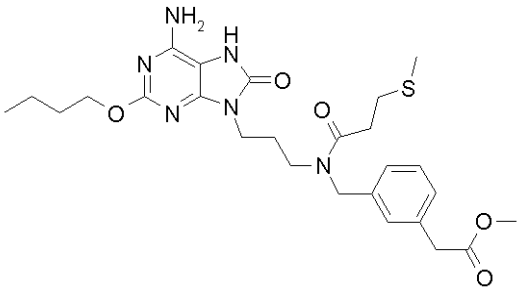
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.05 - 7.39(4H, m), 6.15(2H, brs), 4.60(2H, m), 4.35(2H, m), 4.17(2H, t), 3.68(2H, s), 3.62(3H, s), 3.11(3H, s), 3.03(4H, m), 1.84 - 2.05(2H, m), 1.65(2H, m), 1.41(2H, m), 1.10(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 563(M+1)。

【０１２４】

実施例１５

【化２６】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルチオ)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

表題化合物を、実施例１０の方法により、３－(メチルチオ)プロパン酸を使用して製造し、収量１３０mg。

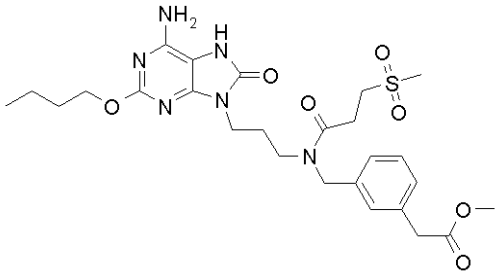
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.25(1H, m), 7.14(1H, m), 7.07(2H, m), 6.13(2H, brs), 4.53(2H, s), 4.17(2H, t), 3.67(2H, t), 3.62(2H, s), 3.61(3H, s), 3.31(2H, t), 2.68(2H, m), 2.58(2H, m), 2.01(3H, s), 1.99 - 1.89(2H, m), 1.65(2H, m), 1.41(2H, m), 0.93(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 545(M+1)。

【０１２５】

実施例１６

【化２７】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(メチルスルホニル)プロパノイル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

表題化合物を、実施例１４の方法により、実施例１５の生成物を使用して、製造し、収量６０mg。

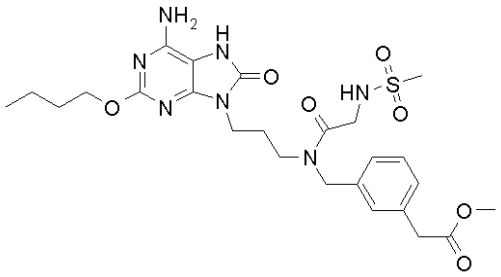
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.24(1H, m), 7.14(1H, m), 7.06(2H, m), 6.13(2H, brs), 4.61 - 4.50(2H, m), 4.16(2H, t), 3.67(2H, t), 3.62(2H, s), 3.61(3H, s), 3.34(4H, m), 2.92(3H, s), 2.80(2H, t), 1.89 - 2.00(2H, m), 1.65(2H, m), 1.40(2H, m), 0.92(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 577(M+1)。

【０１２６】

実施例１７

【化２８】



メチル[３－({[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][Ｎ－(メチルスルホニル)グリシル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

実施例１１の生成物(５０mg)をＮＭＰ(１ml)に溶解し、次いでピリジン(０.０７ml)およびメタンスルホン酸無水物(２９mg)を添加した。混合物をｒｔで２０時間撹拌し、次いでＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量１５mg

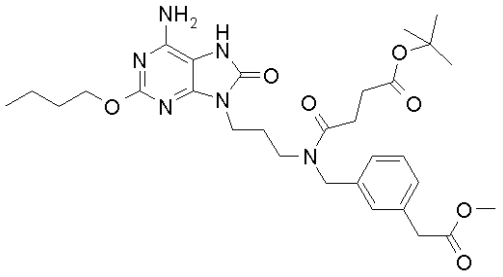
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.25(1H, m), 7.15(1H, m), 7.07(2H, m), 6.15(2H, brs), 4.53(2H, s), 4.17(2H, t), 3.91(2H, s), 3.67(2H, t), 3.63(2H, s), 3.62(3H, s), 3.31(2H, t), 2.92(3H, s), 1.89 - 1.99(2H, m), 1.65(2H, m), 1.41(2H, m), 0.93(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 576(M+1)。

【０１２７】

実施例１８

【化２９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタノエート

表題化合物を、実施例１０の方法により、４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－オキソブタン酸を使用して製造し、収量１７mg。

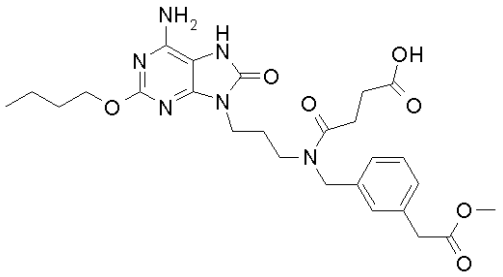
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.22(1H, m), 7.12(1H, m), 7.05(2H, m), 6.11(2H, brs), 4.51(2H, s), 4.16(2H, t), 3.65(2H, t), 3.60(2H, s), 3.60(3H, s), 3.29(2H, m), 2.50(2H, m), 2.42(2H, m), 1.85 - 1.98(2H, m), 1.64(2H, m), 1.39(2H, m), 1.36(9H, s), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 599(M+1)。

【０１２８】

実施例１９

【化３０】



４－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－４－オキソブタン酸

実施例１８の生成物(１４０mg)をＤＣＭ(１ml)に溶解し、ＴＦＡ(０.２ml)を添加した。混合物をｒｔで２時間撹拌した。溶液を飽和水性$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥させた。混合物をＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量８０mg。

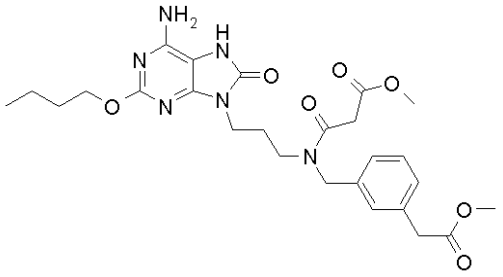
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.66(1H, s), 7.22(1H, m), 7.12(1H, m), 7.05(2H, m), 4.52(2H, brs), 4.16(2H, t), 3.65(2H, t), 3.61(2H, s), 3.60(3H, s), 3.29(2H, m), 2.54(2H, m), 2.46(2H, m), 1.85 - 1.98(2H, m), 1.64(2H, m), 1.39(2H, m), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 543(M+1)。

【０１２９】

実施例２０

【化３１】



メチル３－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－３－オキソプロパノエート

(ｉ)　ｔｅｒｔ－ブチル３－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－３－オキソプロパノエート

副題化合物を、実施例１０の方法により、３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－３－オキソプロパン酸を使用して製造した。収量１００mg。

MS: APCI(+ve): 585(M+1)。

【０１３０】

(ii)　メチル３－{[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル][３－(２－メトキシ－２－オキソエチル)ベンジル]アミノ}－３－オキソプロパノエート

工程(ｉ)の生成物(１００mg)をメタノール(３ml)に溶解し、４Ｎ－ＨＣｌのジオキサン溶液を添加した。混合物をｒｔで５時間撹拌し、ＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量８０mg

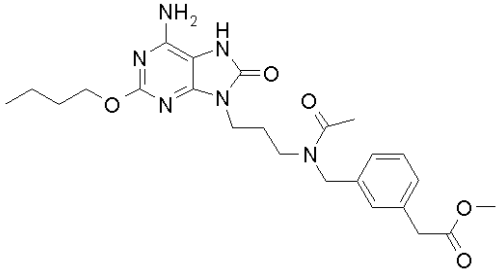
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.68(1H, s), 7.23(1H, m), 7.13(1H, m), 7.06(2H, m), 6.11(2H, brs), 4.51(2H, s), 4.16(2H, t), 3.65(2H, t), 3.60(6H, s), 3.27(2H, t), 3.00(2H, s), 2.99(2H, m), 1.85 - 1.98(2H, m), 1.64(2H, m), 1.39(2H, m), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 543(M+1)。

【０１３１】

実施例２１

【化３２】



メチル[３－({アセチル[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

実施例２０　工程(ｉ)の生成物(１００mg)をＤＣＭ(１ml)に溶解し、ＴＦＡ(０.２ml)を添加した。混合物をｒｔで２時間撹拌した。溶液を飽和水性$NaHCO_3$で洗浄し、乾燥させた。混合物をＲＰＨＰＬＣで精製し、それにより表題化合物を得た。収量３０mg

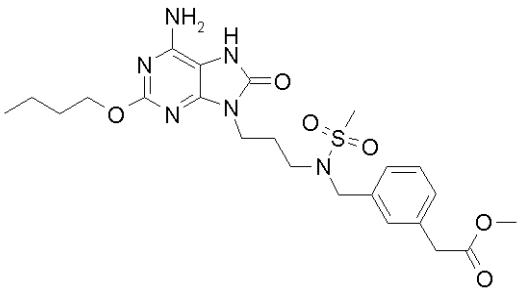
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.01 - 7.29(4H, m), 6.12(2H, brs), 4.50(2H, s), 4.15(2H, t), 3.65(2H, t), 3.61(2H, s), 3.60(3H, s), 3.26(2H, t), 2.00(3H, s), 1.83 - 1.99(2H, m), 1.64(2H, m), 1.39(2H, m), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 485(M+1)。

【０１３２】

実施例２２

【化３３】



メチル(３－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル)プロピル](メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

表題化合物を、実施例１７の方法により、実施例９　工程(iii)の生成物(１００mg)およびメタンスルホン酸無水物(７６mg)を使用して製造した。

収量６０mg。

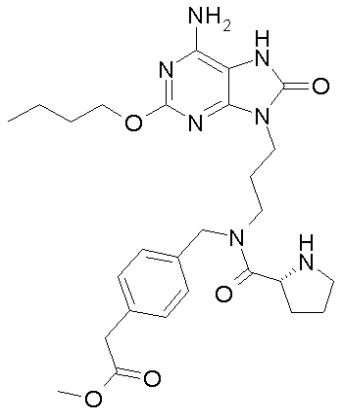
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.33 - 7.49(4H, m), 6.33(2H, brs), 4.53(2H, s), 4.38(2H, t), 3.84(2H, s), 3.82(2H, m), 3.82(3H, s), 3.37(2H, t), 3.12(3H, s), 2.10(2H, m), 1.86(2H m), 1.62(2H, m), 1.14(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 521(M+1)。

【０１３３】

実施例２３

【化３４】



(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)[２Ｒ]－プロピル]－(ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル

実施例１、工程(ix)の生成物(３００mg)およびピロリジン－１,２－ジカルボン酸１－(Ｒ)－ｔｅｒｔ－ブチルエステル(１４６mg)をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、ＨＡＴＵ(２５８mg)を添加した。１時間後、さらにＨＡＴＵ(２５８mg)および(Ｒ)－ピロリジン－１,２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル(１４６mg)を混合物に添加した。混合物をｒｔで１６時間撹拌し、ＴＦＡ(５ml)を添加し、４時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮乾固し、次いでメタノールに再溶解し、その後ＲＰＨＰＬＣで精製して、表題化合物を得た。収量１９mg。

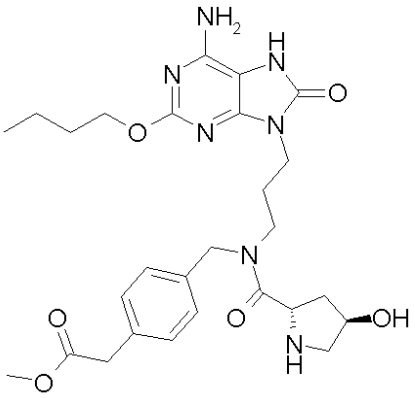
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.19(1H, s), 7.27 - 7.03(5H, m), 6.46(2H, d, J = 14.9 Hz), 4.71 - 4.49(2H, m), 4.41(1H, d), 4.20 - 4.04(4H, m), 3.71 - 3.60(4H, m), 3.47 - 3.33(2H, m), 3.34 - 3.26(2H, m), 3.26 - 3.18(2H, m), 3.17 - 3.07(2H, m), 2.92 - 2.81(1H, m), 2.19 - 2.02(2H, m), 2.02 - 1.86(2H, m), 1.82 - 1.69(2H, m), 1.69 - 1.56(2H, m), 1.45 - 1.32(2H, m), 0.94 - 0.88(3H, m)。

MS: APCI(+ve): 540(M+1)。

【０１３４】

実施例２４

【化３５】



(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ,４Ｒ](４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル

実施例１、工程(ix)の生成物(０.２７ｇ)をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、(Ｒ)－４－トリエチルシラニルオキシ－ピロリジン－１,２－ジカルボン酸１－(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチルエステル(２１１mg)およびＨＡＴＵ(２３２mg)で処理した。反応をｒｔで１６時間撹拌し、ＴＦＡ(２ml)を添加し、４時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮乾固し、ＲＰＨＰＬＣで精製して、表題化合物を得た。収量１１４mg。

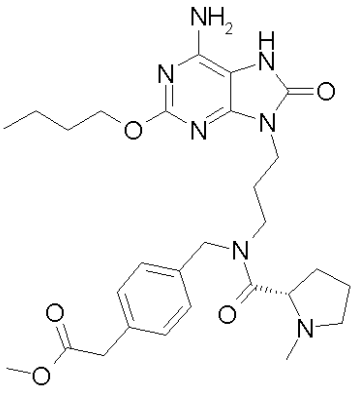
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.22(1H, s), 7.28 - 7.02(4H, m), 6.46(2H, d), 4.61(1H, s), 4.60 - 4.36(1H, m), 4.27 - 4.19(2H, m), 4.17 - 4.06(3H, m), 3.70 - 3.61(4H, m), 3.34 - 3.23(2H, m), 3.19 - 3.06(2H, m), 2.00 - 1.86(2H, m), 1.87 - 1.73(2H, m), 1.70 - 1.56(2H, m), 1.44 - 1.31(2H, m), 0.96 - 0.84(3H, m)。

MS: APCI(+ve): 556(M+1)。

【０１３５】

実施例２５

【化３６】



(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル][２Ｓ]－(１－メチル－ピロリジン－２－カルボニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル

実施例１、工程(ix)の生成物(０.４３ｇ)、１－メチル－ピロリジン－２－カルボン酸(０.１３ｇ)およびＨＡＴＵ(０.３７ｇ)を、ＤＣＭ(５ml)中、ｒｔで７日間撹拌した。反応混合物をＳＣＸおよびＲＰＨＰＬＣで精製して、表題化合物を得た。収量２４mg。

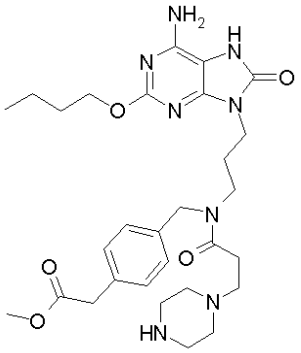
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.92(1H, d), 9.61(1H, s), 7.30 - 7.03(5H, m), 6.44(2H, s), 4.67 - 4.56(2H, m), 4.54 - 4.42(2H, m), 4.15 - 4.05(4H, m), 3.69 - 3.58(4H, m), 2.84 - 2.73(4H, m), 2.05(3H, s), 2.10 - 1.97(2H, m), 1.97 - 1.84(2H, m), 1.86 - 1.73(2H, m), 1.66 - 1.53(2H, m), 1.37 - 1.24(2H, m), 0.96 - 0.83(3H, m)。

MS: APCI(+ve): 554(M+1)。

【０１３６】

実施例２６

【化３７】



(４－{[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７,８－ジヒドロ－プリン－９－イル)－プロピル]－(３－ピペラジン－１－イル－プロピオニル)－アミノ]－メチル}－フェニル)－酢酸メチルエステル

実施例１、工程(ix)の生成物(０.２７ｇ)をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、４－(２－カルボキシ－エチル)－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０.１６ｇ)およびＨＡＴＵ(０.２３ｇ)で処理した。反応をｒｔで１６時間撹拌し、その後2mlのＴＦＡを添加した。混合物をＲＰＨＰＬＣで精製して、表題化合物を得た。収量3mg。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.93(1H, d), 7.27 - 7.06(4H, m), 6.52 - 6.41(2H, m), 4.60(1H, s), 4.48(1H, s), 4.13(2H, s), 3.71 - 3.59(4H, m), 3.61(3H, s), 3.43 - 3.16(10H, m), 2.87 - 2.75(2H, m), 2.02 - 1.91(2H, m), 1.91 - 1.80(2H, m), 1.68 - 1.58(2H, m), 1.42 - 1.31(2H, m), 0.91(3H, t)。

MS: APCI(+ve): 583(M+1)。

【０１３７】

実施例２７～１０３の化合物を、実施例１、工程(ｘ)に準じた方法により、市販のアミンを使用して製造した。

【０１３８】

【表２】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
２７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[３－(１－ピペリジル)プロピル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６９４
２８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[３－(ジエチルカルバモイル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６６７
２９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４４
３０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－オキソ－２－ピロリジン－１－イル－エチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６８０
３１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５６８
３２	エチル４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピペラジン－１－カルボキシレート	６４１
３３	２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(２－シアノエチル)アミノ]酢酸	６１１
３４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ベンジル－(２－ジメチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６６１
３５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－カルバモイル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１１
３６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５７０

【０１３９】

【表３】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
３７	ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｓ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート	６５４
３８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２－シアノエチル－(オキソラン－２－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６３７
３９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(ピリジン－４－イルメチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１９
４０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
４１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－ピリジン－４－イルエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１９
４２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピロリジン－１－イル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６３７
４３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
４４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５６６

【０１４０】

【表４】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
４５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５７２
４６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(シクロヘキシル－(２－ヒドロキシエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６２６
４７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ヒドロキシメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９８
４８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－アミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１２
４９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１２
５０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[メチル－(１－メチル－４－ピペリジル)アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１１
５１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンジル－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６７４
５２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－シンナミルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６８５
５３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５７
５４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３－ジメチルアミノプロピル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９９

【０１４１】

【表５】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
５５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(ジメチルカルバモイルメチル－メチル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９９
５６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－カルバモイルピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
５７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ,６Ｒ)－２,６－ジメチルモルホリン－４－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９８
５８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１,４－ジアゼパン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
５９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－モルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５７０
６０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ヒドロキシフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６６１
６１	メチル２－[４－[[[２－[３－(アセチル－メチル－アミノ)ピロリジン－１－イル]アセチル]－[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６２５
６２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｓ)－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
６３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリジン－４－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４６

【０１４２】

【表６】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
６４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(３－ジメチルアミノプロピル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５４
６５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－プロパン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１１
６６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５４
６７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチル)－メチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６３４
６８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(アミノメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９７
６９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－(２－メチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５７１
７０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－チオモルホリン－４－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５８６
７１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－フェニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４５
７２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(１,３－ジヒドロイソインドール－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６０２

【０１４３】

【表７】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
７３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピペラジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５６９
７４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(１－ピペリジル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５１
７５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４６
７６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５８４
７７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(４－フルオロフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６６３
７８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－メチル－１－ピペリジル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５８２
７９	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(２,５－ジヒドロピロール－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５５２
８０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ベンゾチアゾール－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	７０２
８１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(エトキシカルボニルメチル)－１－ピペリジル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５４
８２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－ジメチルアミノエチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４０

【０１４４】

【表８】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
８３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(２－メチルフェニル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５９
８４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－エチルスルホニルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６６１
８５	(２Ｓ,４Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸	６１４
８６	(２Ｓ)－２－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－メチル－アミノ]－３－フェニル－プロパン酸	６６２
８７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５８４
８８	３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－(１,１－ジオキソチオラン－３－イル)アミノ]プロパン酸	６９０
８９	３－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル－シクロヘキシル－アミノ]プロパン酸	６５４
９０	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(２－エチルアミノエチル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９９
９１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(エチル－(３－エチルアミノプロピル)アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１３
９２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６１６
９３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(ピロリジン－１－イルメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６３７

【０１４５】

【表９】

実施例番号	分子ＩＵＰＡＣ名	Ｍ＋１
９４	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－[(１－メチル－４－ピペリジル)メチル]ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６８０
９５	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(メチル－プロプ－２－イニル－アミノ)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５５２
９６	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(１－メチル－４－ピペリジル)－フェネチル－アミノ]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	７０１
９７	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[４－(オキソラン－２－イルメチル)ピペラジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６５３
９８	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５６９
９９	ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｒ)－１－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[[４－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]メチル]カルバモイル]メチル]ピロリジン－２－カルボキシレート	６５４
１００	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－(４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル)アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	６４７
１０１	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－(２－ピロリジン－１－イルアセチル)アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５５４
１０２	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９８
１０３	メチル２－[４－[[３－(６－アミノ－２－ブトキシ－８－オキソ－７Ｈ－プリン－９－イル)プロピル－[２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]アセチル]アミノ]メチル]フェニル]アセテート	５９８

【０１４６】

生物学的アッセイ

ヒトＴＬＲ７アッセイ

組み換えヒトＴＬＲ７を、既にｐＮｉＦｔｙ２－ＳＥＡＰレポータープラスミドを安定に発現するＨＥＫ２９３細胞株中で安定に発現させた；レポーター遺伝子の統合を、抗生

物質ゼオシンでの選択により維持した。ヒトＴＬＲ７の配列も最も一般的な変異体(ＥＭＢＬ配列ＡＦ２４０４６７により示される)を哺乳動物細胞発現ベクターｐＵＮＯにクローン化し、このレポーター細胞株にトランスフェクトした。安定に発現するトランスフェクタントを、抗生物質ブラストサイジンを使用して選択した。このレポーター細胞株において、分泌型アルカリホスファターゼ(ＳＥＡＰ)の発現は、近位ＥＬＡＭ－１プロモーターと組み合わせた５ＮＦｋＢ部位を含むＮＦｋＢ／ＥＬＡＭ－１複合体プロモーターにより制御される。ＴＬＲシグナル伝達は、ＮＦｋＢの転座およびプロモーターの活性化に至り、ＳＥＡＰ遺伝子の発現をもたらす。ＴＬＲ７特異的活性化を、該細胞の３７℃で、標準化合物と共に、０．１％(ｖ／ｖ)ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)存在下での一晩のインキュベーション後に産生されたＳＥＡＰのレベルを測定することにより評価した。ＳＥＡＰ産生の化合物による濃度依存的誘発を、ＳＥＡＰ放出を誘発するための化合物の最小有効濃度の対数として示した(ｐＭＥＣ)。

例えば

実施例：１、４、７および１８の化合物はｐＭＥＣ＞７．７を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000651

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18-20 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

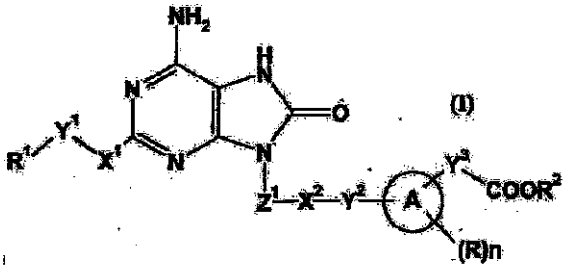
Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000651

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides 8-oxoadenine derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The 8-oxoadenine derivatives act as modulators of Toll-like Receptor (TLR) 7 and thus may be used in the treatment of asthma, hepatitis, allergic diseases, viral and bacterial infection as well as cancer.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1550662 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED), 6 July 2005 (06.07.2005), page 86, Comp Ex 1,3; page 87, Comp Ex 5-6, page 97, Comp Ex 243, 247, claims 1,37,40-42	1-17,21-22
A	LEE, JONGDAE et al, "Activation of anti-hepatitis C virus responses via Toll-like receptor 7", PNAS, 7 February 2006, vol. 13, no. 6, page 1828 - page 1833; page 1828, column 2, line 13 - line 22, abstract	1-17,21-22
P,X	WO 2007031726 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 March 2007 (22.03.2007), whole document	1-17,21-22

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 October 2007	09-10-2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007034173 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 March 2007 (29.03.2007), the whole document	1-17,21-22
	--	
P,X	WO 2007034881 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 29 March 2007 (29.03.2007), whole document	1-17,21-22
	--	
P,X	WO 2007034882 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 29 March 2007 (29.03.2007), the whole document	1-17,21-22
	--	
P,X	WO 2007034917 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 29 March 2007 (29.03.2007), whole document	1-17,21-22
	--	
P,X	EP 1728793 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 6 December 2006 (06.12.2006), whole document	1-17,21-22
	--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000651

International patent classification (IPC)

C07D 473/18 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **TVRYWJLXEO**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.
PCT/SE2007/000651

EP	1550662	A1	06/07/2005	AU	2003271064	A	19/04/2004
				BR	0314761	A	26/07/2005
				CA	2497765	A	08/04/2004
				MX	PA05003193	A	08/06/2005
				NO	20052038	A	24/05/2005
				US	20060052403	A	09/03/2006
				CN	1684966	A	19/10/2005
				KR	20050062562	A	23/06/2005
				WO	2004029054	A	08/04/2004
				ZA	200501920	A	07/09/2005
WO	2007031726	A1	22/03/2007	NONE			
WO	2007034173	A1	29/03/2007	NONE			
WO	2007034881	A1	29/03/2007	NONE			
WO	2007034882	A1	29/03/2007	NONE			
WO	2007034917	A1	29/03/2007	NONE			
EP	1728793	A1	06/12/2006	AU	2005226359	A	06/10/2005
				CA	2559036	A	06/10/2005
				CN	1938307	A	28/03/2007
				KR	20070004772	A	09/01/2007
				NO	20064857	A	25/10/2006
				WO	2005092893	A	06/10/2005
				JP	2006221585	A	24/08/2006
				US	20060152742	A	13/07/2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
Ａ６１Ｋ　31/573	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１	
Ａ６１Ｐ　37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｐ　31/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ　11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　11/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ　27/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02	
Ａ６１Ｐ　17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/00	
Ａ６１Ｐ　31/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ　31/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ　31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｐ　31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ　1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
		Ａ６１Ｐ	1/16	

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

(72)発明者　アンソニー・クック
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　トム・マキナリー
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　スティーブン・トム
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　和田　博喜
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

Ｆターム(参考)　4C084 AA24 MA02 NA14 ZB131 ZB212 ZB261 ZB331 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB07 DA10 MA03 MA04 NA14 ZA33
ZA34 ZA59 ZA75 ZA89 ZB13 ZB26 ZB33 ZB35 ZC55 ZC75