

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6738352号
(P6738352)

(45) 発行日 令和2年8月12日 (2020.8.12)

(24) 登録日 令和2年7月21日 (2020.7.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 473/24 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

C O 7 D 473/24 C S P

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/52

請求項の数 37 (全 226 頁)

(21) 出願番号 特願2017-558397 (P2017-558397)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月4日 (2016.5.4)
 (65) 公表番号 特表2018-515509 (P2018-515509A)
 (43) 公表日 平成30年6月14日 (2018.6.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/059961
 (87) 国際公開番号 W02016/180695
 (87) 国際公開日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 審査請求日 平成31年4月25日 (2019.4.25)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/078507
 (32) 優先日 平成27年5月8日 (2015.5.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2016/078785
 (32) 優先日 平成28年4月8日 (2016.4.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

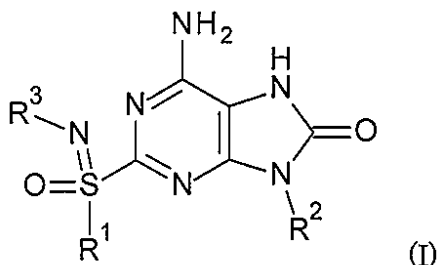
(54) 【発明の名称】 ウイルス感染の治療及び予防のための新規なスルホンイミドイルプリノン化合物及び誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) の化合物：

【化 1】



【式中、

R¹ は、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 6
 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル又はピロリジニル C₁ - 6 アルキルであ
 り；

R² は、C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル C₁ - 6 アルキル
 又はピリミジニル C₁ - 6 アルキルであり、前記フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル
 C₁ - 6 アルキル及びピリミジニル C₁ - 6 アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲ
 ン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ

C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルコキシC₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され；
R³ は、Hである]；

或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項2】

R¹ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシルメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、ピロリジニルプロピル又はトリフルオロエチルであり；

R² は、イソブチル、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ブromoベンジル、クロロフルオロベンジル、クロロメチルベンジル、ジクロロベンジル、ジフルオロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、カルバモイルベンジル、トリフルオロメチルベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシカルボニルベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピペリジニルカルボニルベンジル、ピロリジニルカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、クロロピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；

R³ は、Hである；

請求項1に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項3】

R¹ が、C₁ - 6 アルキル、ハロC₁ - 6 アルキル又はC₁ - 6 アルコキシC₁ - 6 アルキルである、請求項1に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項4】

R¹ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、トリフルオロエチル、メトキシエチル又はメトキシプロピルである、請求項3に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項5】

R¹ が、C₁ - 6 アルキルである、請求項3に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項6】

R¹ が、メチル、エチル又はプロピルである、請求項2又は5に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項7】

R¹ が、エチルである、請求項6に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項8】

R² が、フェニルC₁ - 6 アルキル [前記フェニルC₁ - 6 アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、カルバモイル、C₁ - 6 アルキル、カルボキシ、シアノ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルスルホニル及びC₁ - 6 アルコキシC₁ - 6 アルキルアミノカルボニルによって置換されている]；

ピリジニルC₁ - 6 アルキル [前記ピリジニルC₁ - 6 アルキルは非置換であるか、又はC₁ - 6 アルキルによって置換されている]；或いは

ピリミジニルC₁ - 6 アルキル [前記ピリミジニルC₁ - 6 アルキルは非置換であるか、又はC₁ - 6 アルキルによって置換されている]

である、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項9】

R² が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロ

ベンジル、シアノベンジル、カルボキシベンジル、メトキシベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルである、請求項 8 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 10】

R^2 が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、カルボキシベンジル又はメチルピリジニルメチルである、請求項 9 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 11】

R^2 が、メチルベンジル又はクロロベンジルである、請求項 10 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

10

【請求項 12】

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、フェニル C_{1-6} アルキル [前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ、シアノ及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニルによって置換されている] であるか；又は

ピリミジニル C_{1-6} アルキル [前記ピリミジニル C_{1-6} アルキルは非置換であるか又は C_{1-6} アルキルによって置換されている] であり；

R^3 は、H である；

20

の請求項 1 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 13】

R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、又はメトキシエチルであり；

R^2 は、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、シアノベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；

R^3 は、H である；

の請求項 12 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

30

【請求項 14】

R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、フェニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又は C_{1-6} アルキルによって置換され；

R^3 は、H である；

の請求項 1 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 15】

R^1 が、エチル又はプロピルであり；

R^2 は、ベンジル、クロロベンジル又はメチルベンジルであり；

R^3 は、H である；

40

の請求項 14 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 16】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

50

- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - メトキシプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル ;
- 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド ;
- 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - イソブチル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルメチル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド ;

6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸 ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド ;

6 - アミノ - 9 - [[4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - (S - プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - メチル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - メチル - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ; 及び

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;

から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 17】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミド

10

20

30

40

50

イル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸 ;

6 - メチル - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ; 及び

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

から選択される、請求項 1、2 又は 16 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 18】

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ; 及び

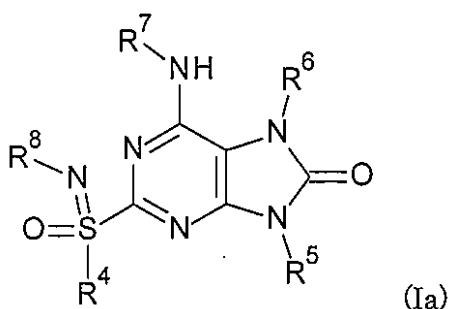
6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

から選択される、請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 19】

以下の式 (Ia) :

【化 2】



の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体 ;
式中、

R⁴ は、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル又はピロリジニル C₁ - 6 アルキルであり ;

R⁵ は、C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル C₁ - 6 アルキル又はピリミジニル C₁ - 6 アルキルであり、前記フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル C₁ - 6 アルキル及びピリミジニル C₁ - 6 アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され ;

R⁶ は、H 又は C₁ - 6 アルキル - C (O) O - C₁ - 6 アルキル - であり ;

R⁷ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル又は C₁ - 10 アルキルカル

ボニルであり；

R⁸ は、H、C₁ - 6 アルキルカルボニル、カルボキシ C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル C₁ - 6 アルキルカルボニル又はベンゾイルであり；
但し、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は、同時に H であることはしないことを条件とする。

【請求項 20】

R⁴ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシルメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、ピロリジニルプロピル又はトリフルオロエチルであり；

R⁵ は、イソブチル、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ブromoベンジル、クロロフルオロベンジル、クロロメチルベンジル、ジクロロベンジル、ジフルオロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、カルバモイルベンジル、トリフルオロメチルベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシカルボニルベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピペリジニルカルボニルベンジル、ピロリジニルカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、クロロピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；

R⁶ は、H、アセトキシメチル、アセトキシエチル又はジメチルプロパノイルオキシメチルであり；

R⁷ は、H、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチル、ペンタノイル、メチルペンタノイル、プロピルペンタノイル、エチルブタノイル、メチルブタノイル又はジメチルプロパノイルであり；

R⁸ は、H、アセチル、ペンタノイル、カルボキシプロパノイル、エトキシカルボニルプロパノイル又はベンゾイルであり；

但し、R⁶、R⁷ 及び R⁸ は、同時に H であることはしないことを条件とする；

である、請求項 19 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 21】

R⁴ が、C₁ - 6 アルキルである、請求項 19 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 22】

R⁴ が、メチル又はプロピルである、請求項 19 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 23】

R⁵ が、フェニル C₁ - 6 アルキル又はピリジニル C₁ - 6 アルキルであり、前記フェニル C₁ - 6 アルキル及びピリジニル C₁ - 6 アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又は C₁ - 6 アルキルから独立に選択される一つから三つの置換基によって置換されている、請求項 19 から 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 24】

R⁵ が、ベンジル、クロロベンジル又はメチルピリジニルメチルである、請求項 23 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 25】

R⁷ が、H、C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 10 アルキルカルボニルである、請求項 19 から 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 26】

R⁷ が、H、エチル、プロピル、メチルペンタノイル又はプロピルペンタノイルである、請求項 25 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 27】

R⁸ が、H、C₁ - 6 アルキルカルボニル又はカルボキシ C₁ - 6 アルキルカルボニルである、請求項 19 から 26 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 28】

R⁸ が、H、ペンタノイル又はカルボキシプロパノイルである、請求項 27 に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 29】

- N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ペンタンアミド ;
- N - [[6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル] - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アセトアミド ; 10
- N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - メチル - オキソ - ⁴ - スルファニリデン] アセトアミド ;
- 4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 ;
- 4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 3 - オキソ - ブタン酸エチル ;
- 4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸エチル ;
- N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド ; 20
- 9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (S - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ; 30
- 9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド ;
- N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] ペンタンアミド ;
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミド ; 40
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミド ;
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド ;
- N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド ;
- N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;
- 酢酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 8 - オキソ - 50

プリン - 7 - イル] メチル ;

酢酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)
プリン - 7 - イル] メチル ;

2 , 2 - ジメチルプロパン酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピ
ルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] メチル ; 及び

酢酸 1 - [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイ
ル) プリン - 7 - イル] エチル ;

から選択される、請求項 19 から 28 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的
に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

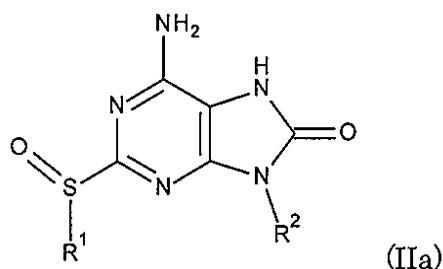
【請求項 30】

10

以下の工程：

(a) 以下の式 (I I a) ；

【化 3】

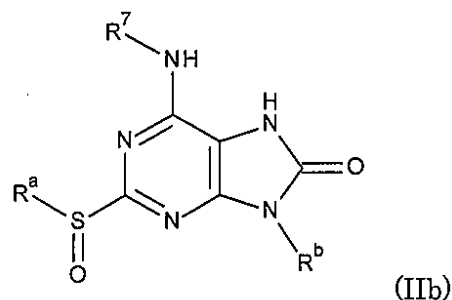


20

の化合物の、イミノ化試薬との反応；

(b) 以下の式 (I I b) ；

【化 4】



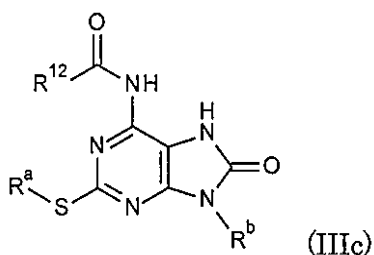
30

[式中、R^a は R¹ 又は R⁴ であり、R^b は R² 又は R⁵ であり、R⁷ は C₁ - 6 アルキ
ル又は C₃ - 7 シクロアルキルである；]

の化合物の、イミノ化試薬との反応；

(c) 以下の式 (I I I c) ；

【化 5】



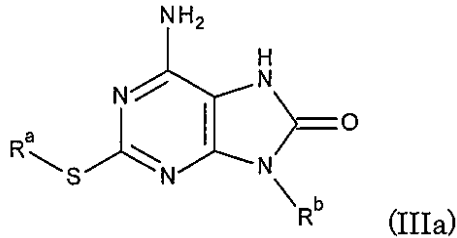
40

[式中、R^a は R¹ 又は R⁴ であり、R^b は R² 又は R⁵ であり、R¹² は C₁ - 10 ア
ルキルである；]

の化合物の、酸化剤との、次いでイミノ化試薬との反応；

(d) 以下の式 (I I I a) ；

【化 6】

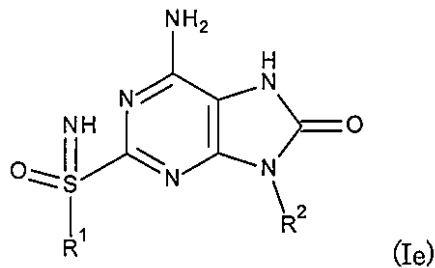


[式中、 R^a は R^1 又は R^4 であり、 R^b は R^2 又は R^5 である；]
 の化合物の、酸化剤との、次いでイミノ化試薬との反応；

10

(e) 以下の式 (I e)：

【化 7】

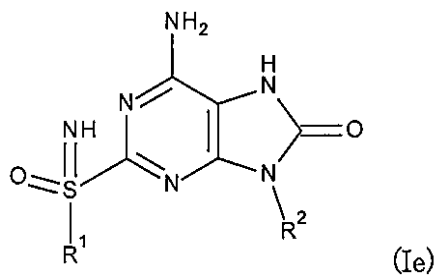


20

の化合物の、ハロエステルとの反応；及び

(f) 以下の式 (I e)：

【化 8】



30

の化合物の、カルボン酸無水物又は塩化アシルとの反応；

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、請求項 1 から 29 のいずれか 1 項中のとおりに定義される]

のいずれか 1 つを含んでなる請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の調製のための方法。

【請求項 3 1】

治療的に活性物質として使用される、請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【請求項 3 2】

請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体及び治療的に不活性な担体を含んでなる医薬組成物。

40

【請求項 3 3】

請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体を含む、B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項 3 4】

B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防のための医薬の調製のための、請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体の使用。

50

【請求項 35】

請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体を含む、T L R 7 アゴニストとしての使用のための医薬組成物。

【請求項 36】

請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体を含む、インターフェロン - の産生を誘発するための医薬組成物。

【請求項 37】

B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防のための、請求項 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、T o l l 様受容体アゴニズム活性を有する新規なスルホンイミドイルプリノン及びその誘導体並びにこれらのそのプロドラッグに、並びにその製造、これらを含むする医薬組成物、及びその医薬としての使用の潜在的可能性に関する。

【背景技術】

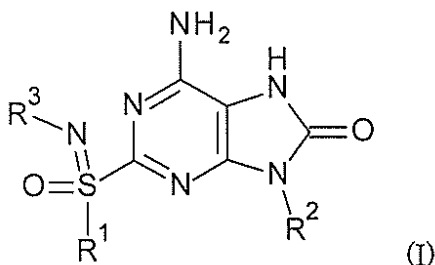
【0002】

発明の分野

本発明は、以下の式 (I) :

【0003】

【化 1】

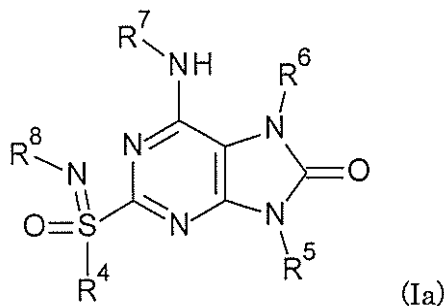


【0004】

の化合物、及びそのプロドラッグ、式 (I a) :

【0005】

【化 2】



【0006】

或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体に関し、式中の R¹ から R⁸ は、後述される。

T o l l 様受容体 (T L R) は、広い範囲の保存された病原体関連分子パターン (P A M P) を検出する。これらは、侵襲する病原体及びその後の自然免疫反応の開始を感知する重要な役割を演じる。T L R ファミリーの 10 種の既知のメンバーがヒト中に存在し、

10

20

30

40

50

これらは、細胞外のロイシン富化領域及び保存されたT o l l / インターロイキン (I L) - 1 受容体 (T I L) 領域を含有する細胞質側末端を特徴とするI型膜貫通タンパク質である。このファミリー内で、T L R 3、T L R 7、T L R 8、及びT L R 9は、エンドソーム内に位置する。T L R 7は、特異的小分子リガンド (即ち、T L R 7 アゴニスト) 又はその天然のリガンド (即ち、一本鎖RNA、s s RNA) に結合することによって活性化することができる。s s RNAのT L R 7 への結合後、そのダイマー化された形態の受容体は、その後の、ミエロイド系分化一次反応遺伝子88 (M y D 8 8) を含むその細胞質領域におけるアダプタータンパク質の補充に導く構造の変化を受けると信じられる。M y D 8 8 経路による受容体シグナル伝達カスケードの開始後、細胞質転写因子、例えばインターフェロン調節因子7 (I R F - 7) 及び核内因子カッパB (N F - B) が活性化される。次いで、これらの転写因子は核に移動し、そして各種の遺伝子、例えばI F N - 及び他の抗ウイルス性サイトカイン遺伝子の転写を開始する。T L R 7 は、主として形質細胞様細胞上で、そして更にB細胞上で発現する。免疫細胞の変更された反応性は、慢性のウイルス感染中の天然の免疫反応を減少するために寄与することができる。従って、T L R 7 のアゴニスト誘発活性化は、慢性のウイルス感染の治療のための新規な方法であることができる。(D . J . C o n n o l l y a n d L . A . J . O ' N e i l l , C u r r e n t O p i n i o n i n P h a r m a c o l o g y 2 0 1 2 , 1 2 : 5 1 0 - 5 1 8 , P . A . R o e t h l e e t a l , J . M e d . C h e m . 2 0 1 3 , 5 6 , 7 3 2 4 - 7 3 3 3) 。

【 0 0 0 7 】

慢性のH B V 感染の現時点の療法は、二つの異なった種類の薬物：伝統的抗ウイルスヌクレオシ (チ) ド類似体及び更に最近のP e g 化I F N - (P E G - I F N -) に基づく。経口のヌクレオシ (チ) ド類似体は、H B V 複製を抑制することによって作用する。これは、生涯にわたる治療の課程であり、その最中にしばしば薬物耐性が起こる。別の選択肢として、ペグ化I F N - (P E G - I F N -) が、有限の治療期間内で幾人かの慢性の感染したH B V 患者を治療するために使用されている。これは、少なくとも小さいパーセントのH B V 患者においてH B e A g の抗体陽転が達成されているが、有害な影響が、これを十分に許容可能にはしていない。注目すべきは、H B s A g の抗体陽転として定義される機能的治癒は、両方の現時点の療法において非常にまれである。従って、機能的治癒のためにH B V 患者を治療するための新しい世代の治療の選択肢は、緊急な要求である。経口のT L R 7 アゴニストによる処理は、良好な許容性を伴う大きい効力を提供する有望な溶液である。ペグ化I F N - (P E G - I F N -) は、現時点で慢性のH B V を治療するために使用され、そしてこれは、抗ウイルス性ヌクレオシ (チ) ド類似体による潜在的に生涯にわたる治療に対する代替物である。慢性H B V 患者の部分集合において、P E G - I F N - 療法は、有限の期間の治療後のウイルスの持続的な免疫学的制御を誘発することができる。然しながら、インターフェロン療法による抗体陽転を達成するH B V 患者のパーセントは低く (H B e A g 陽性患者に対して27%まで)、そして治療は典型的には完全に許容的ではない。更に、機能的治癒 (H B s A g 喪失及び抗体陽転として定義される) は、更にP E G - I F N - 及びヌクレオシ (チ) ド治療の両方において非常にまれである。これらの制約を考慮すれば、慢性のH B V に対する治療及び機能的治癒を誘発する改良された治療的選択肢に対する緊急の要求が存在する。経口のT L R 7 アゴニストによる治療は、より大きい効力及び許容性を提供する潜在性を有する有望な方法である (T . A s s e l a h e t a l , C l i n L i v e r D i s 2 0 0 7 , 1 1 , 8 3 9 - 8 4 9) 。

【 0 0 0 8 】

実際に、幾つかの確認されたT L R 7 アゴニストは、治療の目的のために考慮されている。これまでのところ、イミキモド (A L D A R A ^{T M}) は、ヒトパピロマウイルスによる皮膚の病変を治療するための局所使用のために、米国F D Aにより認可されたT L R 7 アゴニスト薬剤である。T L R 7 / 8 二重アゴニストのレシキモド (R - 8 4 8) 及びT L R 7 アゴニスト8 5 2 A は、それぞれ、ヒト性器ヘルペス及び化学療法抵抗性転移性メ

ラノーマを治療するために評価されている。ANA773は、慢性のC型肝炎ウイルス(HCV)及び慢性のB型肝炎ウイルス感染を持つ患者の治療のために開発された経口のプロドラッグTLR7アゴニストである。GS-9620は、経口的に利用可能なTLR7アゴニストである。第Ib相の研究は、GS-9620による治療が、安全で、十分に許容性であり、そして慢性のB型肝炎を持つ患者において用量依存的ISG15mRNA導入をもたらすことを示した(E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。従って、より治療的な溶液を提供する新しいHBV治療剤としての強力な、そして安全なTLR7アゴニストを開発するか又は既存の部分的に有効な治療剤を置換えることに対する高い満たされない臨床的要求が存在する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】D. J. Connolly and L. A. J. O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12: 510 - 518;

【非特許文献2】P. A. Roethlisberger et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324 - 7333;

【非特許文献3】T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839 - 849;

20

【非特許文献4】E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、Toll様受容体アゴニズム活性を有する一連の6-アミノ-2-スルホンイミドイル-9-置換-7H-プリン-8-オン化合物、及びそのプロドラッグを提供する。本発明は、更に、Toll様受容体、例えばTLR7受容体を活性化することによりSEAPレベルの増加を誘発するためのこのような化合物の生理活性、ヒト肝細胞の存在中におけるプロドラッグの親化合物への代謝転換、並びにこのような化合物及びこれらの化合物を含んでなるその医薬組成物、並びにそのプロドラッグの、HBV又はHCVのような感染性疾患を治療又は予防するための治療的或いは予防的使用を提供する。本発明は、更に、優れた活性を持つ化合物を提供する。更に、式(I)及び/又は(Ia)の化合物は、良好な溶解度、TLR8より高い選択性、in vitro及びin vivoのクリアランス、Ames、hERG、PK及び安全性の特性も更に示す。

30

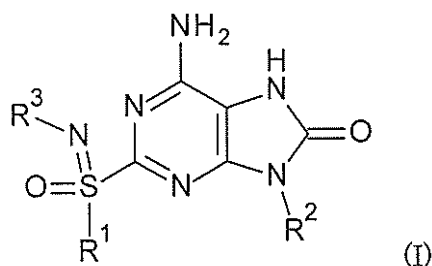
【0011】

本発明は、以下の式(I)：

【0012】

【化3】

40



【0013】

[式中、

50

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル又はピロリジニル C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル又はピリミジニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル及びピリミジニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され；

R^3 は、Hである；

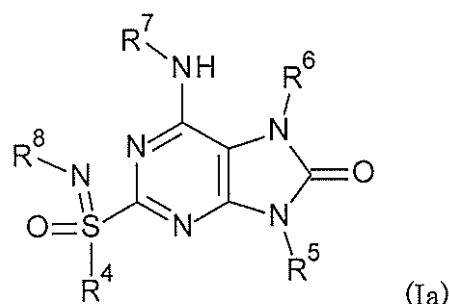
の新規な化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体に関する。

【0014】

本発明は、更に、以下の式 (Ia)：

【0015】

【化4】



【0016】

[式中、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル又はピロリジニル C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル又はピリミジニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル及びピリミジニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され；

R^6 は、H又は C_{1-6} アルキル - $C(O)O$ - C_{1-6} アルキル - であり；

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又は C_{1-10} アルキルカルボニルであり；

R^8 は、H、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ (alkoxy) カルボニル C_{1-6} アルキルカルボニル又はベンゾイルである；

のプロドラッグ、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体に関する。

【0017】

本発明は、更に、これらの製造、本発明による化合物に基づく医薬及びその産生、並びに式 (I) の化合物又はそのプロドラッグ、式 (Ia) の TLR7 アゴニストとしてのその使用に関する。従って、式 (I) の化合物又はそのプロドラッグ、式 (Ia) は、T o

10

20

30

40

50

11 様受容体アゴニズムによるHBV及び/又はHCV感染の治療又は予防のために有用である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を有する。更に、以下の定義は、本発明を記載するために使用される各種の用語の意味及び範囲を例示並びに定義するために記載される。

【0019】

定義

用語“ C_{1-6} アルキル”は、1から6個、特に1から4個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル等を意味する。特別な“ C_{1-6} アルキル”基は、メチル、エチル及び*n*-プロピルである。

【0020】

用語“ C_{1-10} アルキル”は、1から10個、特に1-7個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味し、特別な“ C_{1-10} アルキル”は、プロピルブチルである。

【0021】

用語“ C_{3-7} シクロアルキル”は、3から7個までの炭素原子、特に3から6個までの炭素原子を含有する飽和の炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等を意味する。特別な“ C_{3-7} シクロアルキル”基は、シクロプロピルである。

【0022】

用語“ C_{1-6} アルコキシ”は、式 C_{1-6} アルキル-O-の基を意味する。 C_{1-6} アルコキシ基の例は、制約するものではないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ及び*tert*-ブトキシを含む。特別な“ C_{1-6} アルコキシ”基は、メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシである。更に特別な C_{1-6} アルコキシ基は、エトキシである。

【0023】

用語“ハロゲン”及び“ハロ”は、本明細書中で互換的に使用され、そしてフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。

用語“ハロ C_{1-6} アルキル”は、アルキル基の少なくとも一つの水素原子が同一又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換されたアルキル基を意味する。ハロ C_{1-6} アルキルの例は、モノフルオロ-、ジフルオロ-又はトリフルオロ-メチル、-エチル又は-プロピル、例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルを含む。

【0024】

用語“アミノ”は、式 $-NR'R''$ の基を意味し、ここにおいて、 R' 及び R'' は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロ C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールである。別に、 R' 及び R'' は、これらが接続している窒素と一緒にヘテロ C_{3-7} シクロアルキルを形成することができる。用語“第一アミノ”は、 R' 及び R'' の両方が水素である基を意味する。用語“第二アミノ”は、 R' が水素であり、そして R'' がそうではない基を意味する。用語“第三アミノ”は、 R' 及び R'' の両方が水素ではない基を意味する。特別な第二及び第三アミノは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メトキシエチルアミノ、メチルエチルアミノ、クロロブチルメチル

10

20

30

40

50

アミノ、ジブチルアミノ及びメチルブチルアミノである。

【 0 0 2 5 】

単独の又は組合せ中の用語“カルボニル”は、 $-C(O)-$ 基を指す。

用語“ C_{1-6} アルキルカルボニル”は、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 基を指し、ここにおいて、“ C_{1-6} アルキル”は、上記で定義したとおりである。特別な“ C_{1-6} アルキルカルボニル”基は、アセチルである。

【 0 0 2 6 】

用語“鏡像異性体”は、お互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の二つの立体異性体を意味する。

用語“ジアステレオ異性体”は、二つ又はそれより多い不斉を持ち、そしてその分子がお互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオ異性体は、異なった物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。

【 0 0 2 7 】

用語“医薬的に受容可能な塩”は、生物学的に又は他の様式で望ましい塩を意味する。医薬的に受容可能な塩は、酸及び塩基付加塩の両方を含む。

用語“医薬的に受容可能な酸付加塩”は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸、並びに有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、及びスルホン酸の群、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデリン酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸から選択される有機酸と共に形成される医薬的に受容可能な塩を意味する。

【 0 0 2 8 】

用語“医薬的に受容可能な塩基付加塩”は、有機又は無機塩基と共に形成される医薬的に受容可能な塩を意味する。受容可能な無機塩基の例は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウム塩を含む。医薬的に受容可能な有機の非毒性の塩基から誘導される塩は、第一、第二、及び第三アミン、天然に存在する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、*N*-エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂の塩を含む。

【 0 0 2 9 】

一つ又は数個のキラル中心を含有する一般式(I)の化合物及びそのプロドラッグは、ラセミ体、ジアステレオ異性体の混合物、又は光学的に活性な単一の異性体のいずれかとして存在することができる。ラセミ体は、既知の方法によって鏡像異性体に分離することができる。特に、結晶化によって分離することができるジアステレオ異性体の塩は、ラセミ混合物から、光学的に活性な酸、例えばD-又はL-酒石酸、マンデリン酸、リンゴ酸、乳酸又はカンファースルホン酸との反応によって形成される。

【 0 0 3 0 】

用語“プロドラッグ”は、例えば、投与後、所望の薬理学的効果を産生するために、患者によって生物学的流体又は酵素によって *in vivo* で薬理学的に活性な形態の化合物に代謝される化合物の形態又は誘導体を意味する。プロドラッグは、例えば、“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, pp. 497 - 558 中

10

20

30

40

50

に記載されている。

【 0 0 3 1 】

“ 医薬的に活性な代謝産物 ” は、規定された化合物又はその塩の身体中の代謝によって産生された薬理学的に活性な産物を意味することを意図している。身体への進入後、殆どの薬物は、化学反応の基質であり、これは、その物理的特質及び生物学的影響を変化することができる。通常本発明の化合物の極性に影響するこれらの代謝的転換は、薬物が身体中に分布され、そしてそこから排出される方法を変更する。然しながら、幾つかの場合、薬物の代謝は、治療効果のために必要である。

【 0 0 3 2 】

用語 “ 治療的に有効な量 ” は、患者に投与された場合、本明細書中に記載される (i) 特定の疾病、症状又は疾患を治療或いは予防し、(i i) 特定の疾病、症状又は疾患の一つ又はそれより多い症候を弱め、寛解、或いは排除し、或いは (i i i) 特定の疾病、症状又は疾患の一つ又はそれより多い症候の開始を予防或いは遅延する本発明の化合物又は分子の量を意味する。治療的に有効な量は、化合物、治療される疾病の状態、治療される疾病の重篤度、患者の年齢及び相対的な健康状態、投与の経路及び形態、担当医師又は獣医の判定、並びに他の因子によって変化するものである。

【 0 0 3 3 】

用語 “ 医薬組成物 ” は、治療的に有効な量の活性な医薬成分を、医薬的に受容可能な賦形剤と一緒に含んでなり、それを必要とする哺乳動物、例えばヒトに投与される混合物又は溶液を意味する。

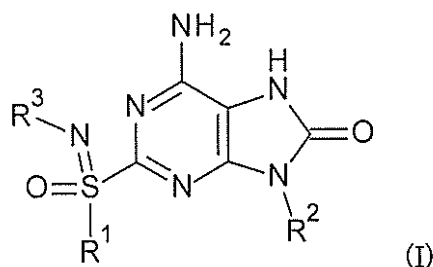
【 0 0 3 4 】

T L R 7 アゴニスト及びプロドラッグ

本発明は、以下の式 (I) :

【 0 0 3 5 】

【 化 5 】



【 0 0 3 6 】

[式中、

R¹ は、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル又はピロリジニル C₁ - 6 アルキルであり；

R² は、C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル C₁ - 6 アルキル又はピリミジニル C₁ - 6 アルキルであり、前記フェニル C₁ - 6 アルキル、ピリジニル C₁ - 6 アルキル及びピリミジニル C₁ - 6 アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され；

R³ は、Hである] ；

の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体に関する。

【 0 0 3 7 】

本発明の更なる態様 (i i) は、

R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシルメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、ピロリジニルプロピル又はトリフルオロエチルであり；

R^2 が、イソブチル、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、プロモベンジル、クロロフルオロベンジル、クロロメチルベンジル、ジクロロベンジル、ジフルオロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、カルバモイルベンジル、トリフルオロメチルベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシカルボニルベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピペリジニルカルボニルベンジル、ピロリジニルカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、クロロピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；

10

R^3 が、Hである；

式 (I) の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0038】

本発明の更なる態様 (iii) は、 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0039】

本発明の更なる態様は、 R^1 が、メチル、プロピル、クロロプロピル、メトキシエチル又はトリフルオロエチルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

20

【0040】

本発明の更なる態様 (iv) は、 R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、トリフルオロエチル、メトキシエチル又はメトキシプロピルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0041】

本発明の更なる態様 (v) は、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

30

本発明の更なる態様 (vi) は、 R^1 が、メチル、エチル又はプロピルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0042】

本発明の更なる態様 (vii) は、 R^1 がエチルである、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

本発明の更なる態様は、 R^2 が、フェニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシカルボニルから独立に選択される一つから三つの置換基によって置換されている、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

40

【0043】

本発明の更なる態様 (viii) は、 R^2 が、フェニル C_{1-6} アルキル [前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニルによって置換されている] ；ピリジニル C_{1-6} アルキル [前記ピリジニル C_{1-6} アルキルは非置換であるか、又は C_{1-6} アルキルによって置換されている] ；或いはピリミジニル C_{1-6} アルキル [前記ピリミジニル C_{1-6} アルキルは非置換であるか、又は C_{1-6} アルキルによって置換されている] である、式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアス

50

テレオ異性体である。

【 0 0 4 4 】

本発明の更なる態様 (i x) は、 R^2 が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、シアノベンジル、カルボキシベンジル、メトキシベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルである式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【 0 0 4 5 】

本発明の更なる態様は、 R^2 が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、プロモベンジル、クロロフルオロベンジル、クロロメチルベンジル、ジクロロベンジル、ジフルオロベンジル、カルボキシベンジル又はメトキシカルボニルベンジルである式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

10

【 0 0 4 6 】

本発明の更なる態様 (x) は、 R^2 が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、カルボキシベンジル又はメチルピリジニルメチルである式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【 0 0 4 7 】

20

本発明の更なる態様 (x i) は、 R^2 が、メチルベンジル又はクロロベンジルである式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【 0 0 4 8 】

本発明のもう一つ態様 (x i i) は、
 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は、フェニル C_{1-6} アルキル [前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシ及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニルによって置換されている] であるか；又は
 ピリミジニル C_{1-6} アルキル [前記ピリミジニル C_{1-6} アルキルは非置換であるか又は C_{1-6} アルキルによって置換されている] であり；
 R^3 は、Hである；
 式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

30

【 0 0 4 9 】

本発明の更なる態様 (x i i i) は、
 R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、又はメトキシエチルであり；
 R^2 は、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、シアノベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；
 R^3 は、Hである；
 式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

40

【 0 0 5 0 】

本発明のもう一つの態様 (x i v) は、
 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は、フェニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又は C_{1-6} アルキルによって置換され；
 R^3 は、Hである；
 式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性

50

体である。

【 0 0 5 1 】

本発明の更なる態様 (x v) は、

R¹ が、エチル又はプロピルであり；

R² は、ベンジル、クロロベンジル又はメチルベンジルであり；

R³ は、Hである；

式 (I) の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【 0 0 5 2 】

本発明のもう一つの態様 (x v i) は、特別な式 (I) の化合物が以下のものである態様である：

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - メトキシプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (3 - ピリジン - 1 - イルプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル；

3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド；

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン；

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H

10

20

30

40

50

- プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - イソブチル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルメチル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル ;
- 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル ;
- 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸 ;
- 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド ;
- 6 - アミノ - 9 - [[4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 2 - (S - プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - メチル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - メチル - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;
- 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

ル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 及び

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7H - プリン - 8 - オン ;

或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【 0 0 5 3 】

本発明のもう一つの態様 (x v i i) は、更に特別な式 (I) の化合物が以下のものである態様である :

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 10

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 20

6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル ;

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸 ;

6 - メチル - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 及び 30

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オン ;

或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【 0 0 5 4 】

本発明のもう一つの態様 (x v i i i) は、最も特別な式 (I) の化合物が以下のものである態様である :

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 及び

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オン ; 40

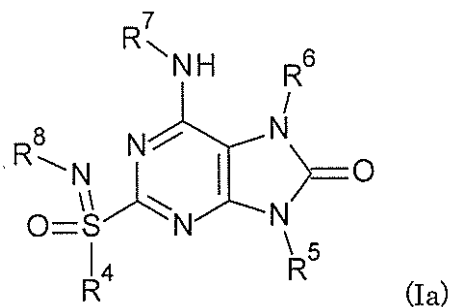
或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【 0 0 5 5 】

本発明のもう一つの態様 (x i x) は、以下の式 (I a) :

【 0 0 5 6 】

【化 6】



10

【 0 0 5 7 】

[式中、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル又はピロリジニル C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル又はピリミジニル C_{1-6} アルキルであり、前記フェニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル及びピリミジニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びピペリジニルカルボニルから独立に選択される一つ、二つ又は三つの置換基によって置換され；

20

R^6 は、H 又は C_{1-6} アルキル - $C(O)O$ - C_{1-6} アルキル - であり；

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又は C_{1-10} アルキルカルボニルであり；

R^8 は、H、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ (alkoxy) カルボニル C_{1-6} アルキルカルボニル又はベンゾイルであり；

但し、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同時に H であることはないことを条件とする]；

の化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

30

【 0 0 5 8 】

本発明の更なる態様 (xx) は、

R^4 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシルメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、ピロリジニルプロピル又はトリフルオロエチルであり；

R^5 は、イソブチル、ベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、ブromoベンジル、クロロフルオロベンジル、クロロメチルベンジル、ジクロロベンジル、ジフルオロベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジル、シアノベンジル、カルバモイルベンジル、トリフルオロメチルベンジル、メチルスルホニルベンジル、メトキシカルボニルベンジル、カルボキシベンジル、メトキシエチルアミノカルボニルベンジル、ピペリジニルカルボニルベンジル、ピロリジニルカルボニルベンジル、ピリジニルメチル、クロロピリジニルメチル、メチルピリジニルメチル、ピリミジニルメチル又はメチルピリミジニルメチルであり；

40

R^6 は、H、アセトキシメチル、アセトキシエチル又はジメチルプロパノイルオキシメチルであり；

R^7 は、H、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチル、ペンタノイル、メチルペンタノイル、プロピルペンタノイル、エチルブタノイル、メチルブタノイル又はジメチルプロパノイルであり；

R^8 は、H、アセチル、ペンタノイル、カルボキシプロパノイル、エトキシカルボニル

50

プロパノイル又はベンゾイルであり；

但し、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同時にHであることはないことを条件とする；

化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0059】

本発明の更なる態様(xxi)は、 R^4 が、 C_{1-6} アルキルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

本発明の更なる態様(xxi)は、 R^4 が、メチル又はプロピルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0060】

本発明の更なる態様(xxiii)は、 R^5 が、フェニル C_{1-6} アルキル又はピリジニル C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、前記フェニル C_{1-6} アルキル及びピリジニル C_{1-6} アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又は C_{1-6} アルキルから独立に選択される一つから三つの置換基によって置換されている、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0061】

本発明の更なる態様は、 R^5 が、ベンジル、メチルベンジル、クロロベンジル又はメチルピリジニルメチルである式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0062】

本発明の更なる態様(xxiv)は、 R^5 が、ベンジル、クロロベンジル又はメチルピリジニルメチルである式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0063】

本発明の更なる態様(xv)は、 R^7 が、H、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-10} アルキルカルボニルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0064】

本発明の更なる態様(xvii)は、 R^7 が、H、エチル、プロピル、メチルペンタノイル又はプロピルペンタノイルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0065】

本発明の更なる態様(xviii)は、 R^8 が、H、 C_{1-6} アルキルカルボニル又はカルボキシ C_{1-6} アルキルカルボニルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0066】

本発明の更なる態様(xviii)は、 R^8 が、H、ペンタノイル又はカルボキシプロパノイルである、式(Ia)の化合物；或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体である。

【0067】

本発明のもう一つの態様(xix)は、式(Ia)の特別な化合物が、以下のものである態様である：

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ペンタンアミド；

N - [[6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル] - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アセトアミド；

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - メチル - オキソ - ⁴ - スルファニリデン] アセトアミド；

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸；

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 ;

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 ;

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 3 - オキソ - ブタン酸エチル ;

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸エチル ;

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸エチル ;

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド ;

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド ;

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド ;

9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (S - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド ;

N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] ペンタンアミド ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミド ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミド ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド ;

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド ;

N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;

酢酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 8 - オキソ - プリン - 7 - イル] メチル ;

酢酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] メチル ;

2 , 2 - ジメチルプロパン酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] メチル ; 及び

10

20

30

40

50

酢酸 1 - [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] エチル ;

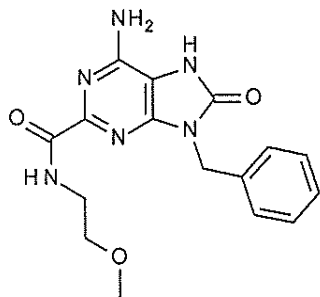
或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【 0 0 6 8 】

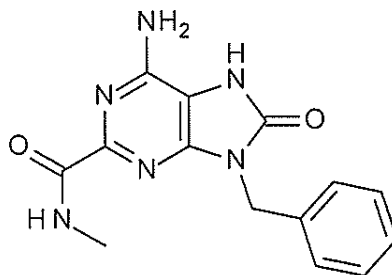
幾つかの態様において、本発明の化合物は、試験され、そして以下の基準化合物と比較された：

【 0 0 6 9 】

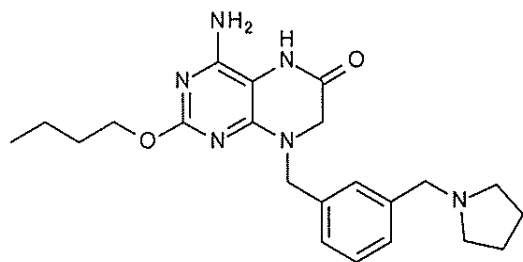
【 化 7 】



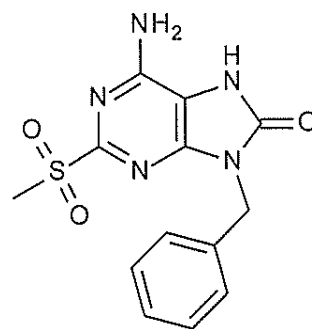
(P-2),



(P-5),



(GS-9620),



(S-1)

【 0 0 7 0 】

化合物 P - 2 及び P - 5 は、WO 2 0 0 6 1 7 6 7 0 中でそれぞれ実施例 2 及び 5 として開示され、化合物 GS - 9 6 2 0 は、US 2 0 1 0 0 1 4 3 3 0 1 中で実施例 4 9 として開示され、化合物 S - 1 は、特開平 1 1 - 1 9 3 2 8 2 号中で開示された。

【 0 0 7 1 】

合成

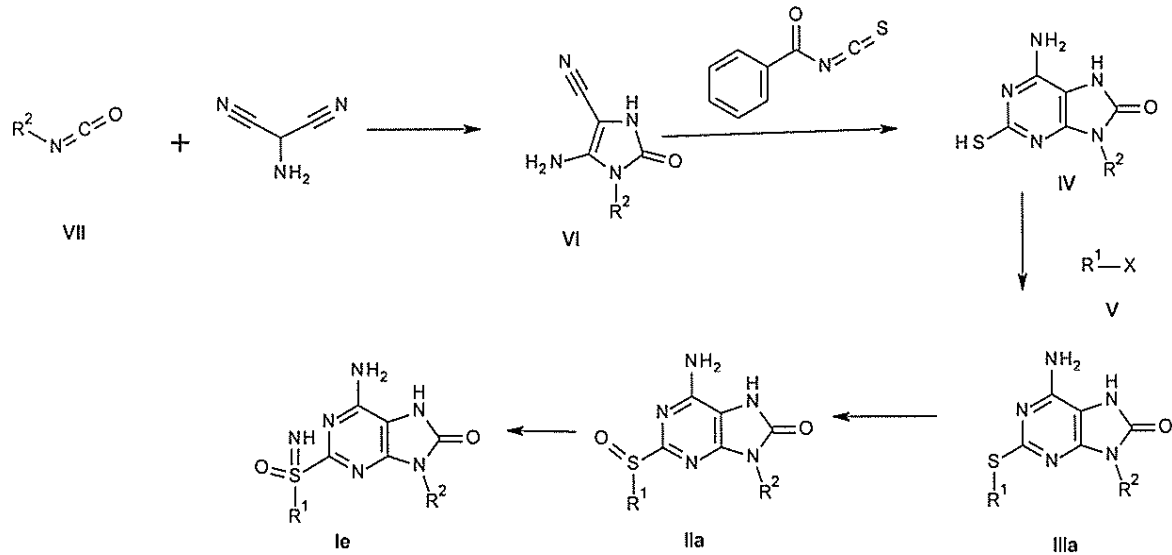
本発明の化合物は、いずれもの慣用的な手段によっても調製することができる。これらの化合物並びにその出発物質を合成するために適した方法は、以下のスキーム及び実施例中に提供されている。全ての物質、特に、 R^1 から R^{11} は、他に示さない限り上記で定義したとおりである。更に、そして他に明確に記述されない限り、全ての反応、反応条件、略語及び記号は、有機化学の当業者にとって公知の意味を有する。

【 0 0 7 2 】

スキーム 1

【 0 0 7 3 】

【化 8】



10

【0074】

式VIの化合物は、イソシアン酸VIIの、p-トルエンスルホン酸アミノマロノニトリルによる環化によって調製される。次いで、二環のIVは、式VIの化合物の、イソチオシアン酸ベンゾイルとの、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを伴う反応によって合成される。二環のIVの、ハロゲン化アルキルVによる塩基、例えば K_2CO_3 、 NaH 又は Cs_2CO_3 の存在中のアルキル化は、式IIIaの化合物を与える。次いで、式IIaの化合物は、式IIIaの化合物の、酸化剤、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素-過酸化水素付加体又は HIO_4 による酸化によって調製される。式Ieの化合物は、式IIaの化合物の、イミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって得られ、前記酸は、例えばイートン試薬又はPPAである。

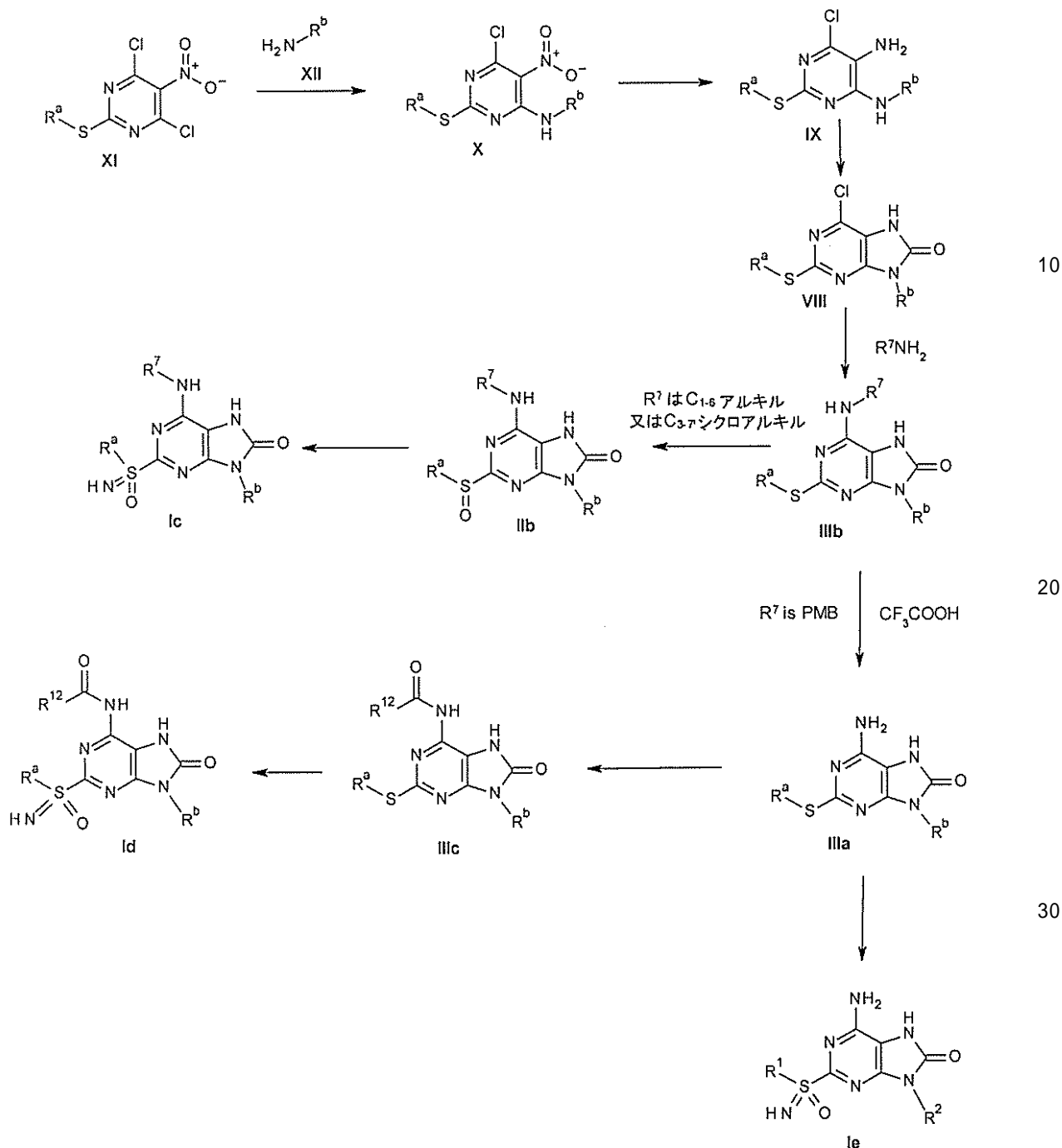
20

【0075】

スキーム2

【0076】

【化 9】



【 0 0 7 7 】

R^a は R^1 又は R^4 であり、 R^b は R^2 又は R^5 であり、 R^7 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル又は PMB であり、 R^{12} は C_{1-10} アルキルである。 40

式 X の化合物は、式 XI の化合物の、 R^bNH_2 との反応によって調製される。化合物 X の還元は、式 IX の化合物を与える。式 IX の化合物の、環化試薬、例えばホスゲン、カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチル又はトリホスゲンによる環化は、式 VIII の化合物を与える。式 IIIb の化合物は、式 VIII の化合物を、 R^7NH_2 で加熱しながら処理することによって調製される。 R^7 が PMB である場合 (while)、式 Ie の化合物は、式 IIIb の化合物の、酸、例えば CF_3COOH による脱保護、それに続く酸化剤、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素 - 過酸化水素付加体又は HIO_4 による酸化、及びイミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって調製され、前記酸は、例えばイートン試薬又は PPA である。 R^7 がアルキル又はシクロ 50

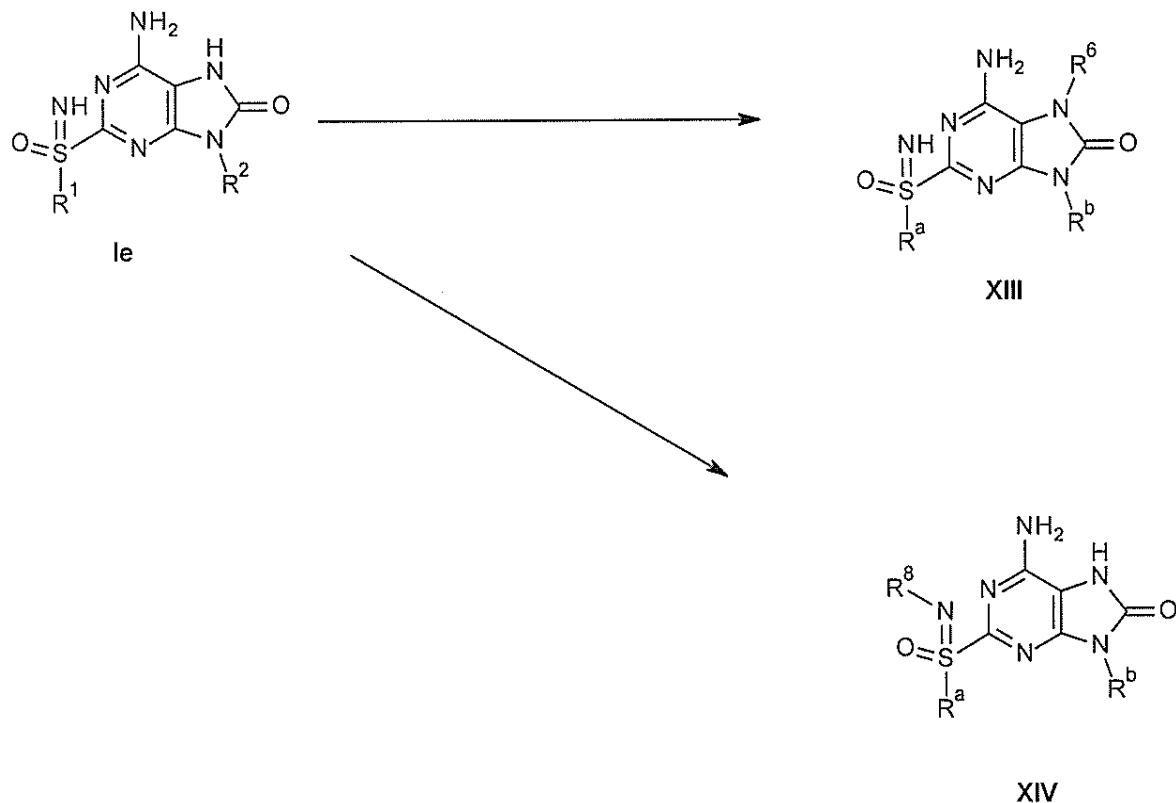
アルキルである場合 (while)、式 I c の化合物は、式 I I I b の化合物の、直接酸化、それに続くイミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって得られ、前記酸は、例えばイートン試薬又は P P A である。式 I d の化合物は、化合物 I I I c を得るための式 I I I a の化合物のアシル化、それに続く酸化剤、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素 - 過酸化水素付加体又は HIO_4 による酸化、及びイミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって得られ、前記酸は、例えばイートン試薬又は P P A である。

【 0 0 7 8 】

スキーム 3

【 0 0 7 9 】

【 化 1 0 】



【 0 0 8 0 】

R^a は R^1 、 R^4 又は R^9 であり； R^b は R^2 、 R^5 又は R^{10} である。

式 X I I I 又は X I V のプロドラッグは、スキーム 3 によって調製することができる。

式 X I I I の化合物は、式 I e の活性な親化合物の、ハロエステル、例えば酢酸クロロメチルによるアルキル化によって合成される。式 X I V の化合物は、式 I e の活性な親化合物の、カルボン酸無水物、例えば無水酢酸、又は塩化アシル、例えば 4 - クロロ - 4 - オキシ - ブタン酸との反応によって合成される。

【 0 0 8 1 】

本発明は、更に、

(a) 以下の式 (I I a) :

【 0 0 8 2 】

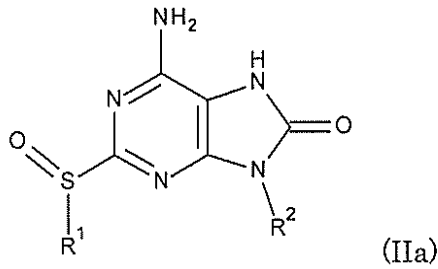
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 8 3 】

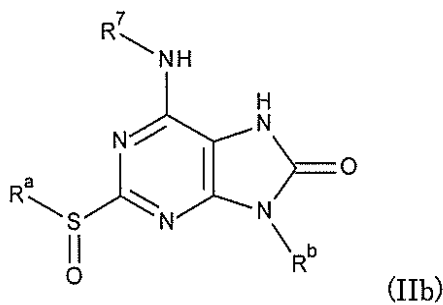
10

の化合物のイミノ化試薬との反応；

(b) 以下の式 (I I b) ；

【 0 0 8 4 】

【化 1 2】



20

【 0 0 8 5 】

[式中、 R^a は R^1 又は R^4 であり、 R^b は R^2 又は R^5 であり、 R^7 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである；]

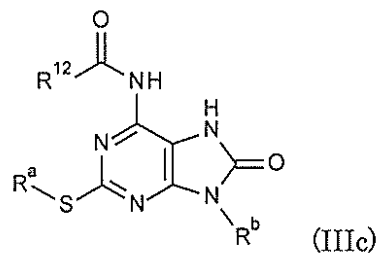
の化合物のイミノ化試薬との反応；

(c) 以下の式 (I I I c) ；

【 0 0 8 6 】

【化 1 3】

30



【 0 0 8 7 】

[式中、 R^a は R^1 又は R^4 であり、 R^b は R^2 又は R^5 であり、 R^{12} は C_{1-10} アルキルである；]

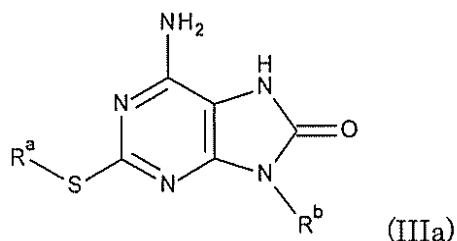
40

の化合物の酸化剤、それに続くイミノ化試薬との反応；

(d) 以下の式 (I I I a) ；

【 0 0 8 8 】

【化 1 4】



【 0 0 8 9 】

[式中、 R^a は R^1 又は R^4 であり、 R^b は R^2 又は R^5 である；]

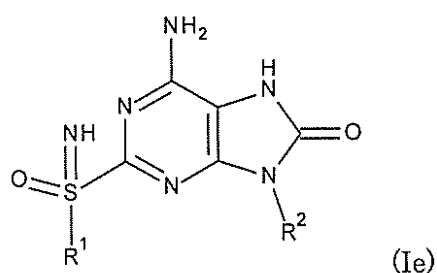
の化合物の酸化剤、それに続くイミノ化試薬との反応；

10

(e) 以下の式 (I e)：

【 0 0 9 0 】

【化 1 5】



20

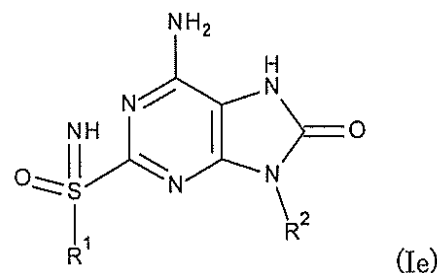
【 0 0 9 1 】

の化合物のハロエステルとの反応；

(f) 以下の式 (I e)：

【 0 0 9 2 】

【化 1 6】



30

【 0 0 9 3 】

の化合物のカルボン酸無水物又は塩化アシルとの反応；

[又は式中、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^{12} は、上記で定義されている]

の反応を含んでなる、式 (I) 又は (I a) の化合物の調製のための方法に関する。

40

【 0 0 9 4 】

工程 (a)、(b)、(c) 及び (d) において、イミノ化試薬は、例えば酸中のアジ化ナトリウムであることができ、前記酸は、例えばイートン試薬又は P P A であることができる。

【 0 0 9 5 】

工程 (c) 及び (d) において、酸化剤は、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素 - 過酸化水素付加体又は HIO_4 であることができる。

工程 (e) において、ハロエステルは、例えば酢酸クロロメチルであることができる。

【 0 0 9 6 】

工程 (f) において、カルボン酸無水物は、例えば無水酢酸であることができ；塩化ア

50

シルは、4 - クロロ - 4 - オキソ - ブタン酸であることができる。

式 (I) 及び (I a) の化合物は、上記の方法によって製造された場合、更に本発明の対象である。

【 0 0 9 7 】

医薬組成物及び投与

もう一つの態様は、本発明の化合物及び治療的に不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するための本発明の化合物を使用する方法を提供する。一つの例において、式 (I) の化合物又はそのプロドラッグは、周囲温度で、適当な pH で、そして所望の程度の純度で、生理学的に受容可能な担体、即ち、受容者に対して非毒性である担体と、使用される投与量及び濃度で混合することによって本草学の投与形態に処方することができる。製剤の pH は、主として特定の使用及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは、約 3 から約 8 までの程度の範囲である。一つの例において、式 (I) の化合物又はそのプロドラッグは、酢酸緩衝液中、pH 5 で処方される。もう一つの態様において、式 (I) の化合物又はそのプロドラッグは、無菌である。化合物は、例えば、固体又は非晶質の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として貯蔵される。

【 0 0 9 8 】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で処方、服用、及び投与される。この状況における考慮の因子は、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾病の原因、薬物の供給の部位、投与の方法、投与の予定、及び医師にとって既知の他の因子を含む。投与される化合物の“有効な量”は、このような考慮によって管理されるものであり、そして TLR7 受容体を活性化し、そして INF- γ 及び他のサイトカインを産生することに導き、制約するものではないが、B 及び / 又は C 型肝炎ウイルスに感染した患者の治療及び予防のために使用することができるために必要な最小量である。

【 0 0 9 9 】

一つの例において、投与当たり非経口的に投与される本発明の化合物の医薬的に有効な量は、約 0.1 から 50 mg / kg、別の方法として、一日当たり 0.1 から 30 mg / 患者の体重の kg の範囲であるものであり、使用される化合物の典型的な初期の範囲は、0.3 から 15 mg / kg / 日である。もう一つの態様において、経口の単位剤形、例えば錠剤及びカプセルは、好ましくは約 20 から約 1000 mg の本発明の化合物を含有する。

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内及び硬膜外並びに鼻腔内、そして所望する場合、局所治療のための病巣内投与を含むいずれもの適した手段によって投与することができる。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与を含む。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物は、いずれもの好都合な投与形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、噴霧剤、座薬、ゲル、乳液、貼布、等で投与することができる。このような組成物は、医薬製剤中で慣用的な成分、例えば、希釈剤、担体、pH 調節剤、甘味剤、増量剤、及び更なる活性成分を含有することができる。

【 0 1 0 2 】

典型的な製剤は、本発明の化合物及び担体又は賦形剤を混合することによって調製される。適した担体及び賦形剤は、当業者にとって公知であり、そして例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy.

Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 中に詳細に記載されている。製剤は、更に、一つ又はそれより多い緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、風味剤、希釈剤及び薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された体裁を与えるための他の既知の添加剤、或いは医薬的産物（即ち、医薬）の製造における助剤を含むことができる。

【0103】

適した経口剤形の例は、約20から1000mgの本発明の化合物を、約30から90mgの無水ラクトース、約5から40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5から30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約1から10mgのステアリン酸マグネシウムと配合されて含有する錠剤である。粉末の成分は、最初一緒に混合され、そして次いでPVPの溶液と混合される。得られた組成物を乾燥し、粒状化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、そして慣用的な装置を使用して錠剤の形態に圧縮することができる。エアゾール製剤の例は、例えば20から1000mgの本発明の化合物を、適した緩衝溶液、例えばリン酸緩衝液中に、等張化剤、例えば塩化ナトリウムのような塩を、所望する場合に、加えて溶解することによって調製することができる。溶液は、例えば0.2ミクロンのフィルターを使用して、不純物及び混入物を除去するために濾過することができる。

【0104】

従って、一つの態様は、式（I）の化合物又はそのプロドラッグ、式（Ia）、或いはこれらの医薬的に受容可能な塩又は鏡像異性体或いはジアステレオ異性体を含んでなる医薬組成物を含む。

【0105】

一つの態様において、式（I）の化合物又はそのプロドラッグ、式（Ia）、或いはこれらの医薬的に受容可能な塩又は鏡像異性体或いはジアステレオ異性体を、医薬的に受容可能な担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物を含む。

【0106】

もう一つの態様は、B型肝炎ウイルス感染の治療における使用のための、式（I）の化合物又はそのプロドラッグ、式（Ia）、或いはこれらの医薬的に受容可能な塩又は鏡像異性体或いはジアステレオ異性体を含んでなる医薬組成物を含む。

【0107】

治療の適応及び方法

本発明は、それを必要とする患者における、B型肝炎ウイルス感染及び／又はC型肝炎ウイルス感染を治療又は予防するための方法を提供する。

【0108】

本発明は、更に、治療的に有効な量の式（I）の化合物又はそのプロドラッグ、或いは本発明の他の化合物を、B及び／又はC型肝炎ウイルス感染の治療及び／又は予防のために、患者の血流に導入するための方法を提供する。

【0109】

本発明の方法は、ヒトの患者に特によく適している。特に、本発明の方法及び投与は、制約するものではないが、HBV及び／又はHCVに感染した患者に対して有用であることができる。本発明の方法及び投与は、更に、他の抗ウイルス治療を受けている患者に対しても有用である。本発明の予防法は、ウイルス感染の危険性がある患者に対して特に有用である。これらの患者は、制約するものではないが、医療従事者、例えば医師、看護師、ホスピスケア提供者；軍人；教師；保育者；ソーシャルワーカー、伝道者、及び外国使節を含む、海外地域に、特に第三世界地域に旅行するか、又はそこに住む患者を含む。最後に、この方法及び組成物は、難治性の患者又は治療に対して耐性、例えば逆転写酵素阻

10

20

30

40

50

害剤、プロテアーゼ阻害剤、等に対する耐性の患者の治療を含む。

【0110】

もう一つの態様は、このような治療を必要とする哺乳動物における、B型肝炎ウイルス感染及び/又はC型肝炎ウイルス感染を治療又は予防する方法を含み、ここにおいて、この方法は、治療的に有効な量の式(I)の化合物、或いはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、プロドラッグ又は医薬的に受容可能な塩を前記哺乳動物に投与することを含んでなる。

【実施例】

【0111】

本発明は、以下の実施例に対する言及によって更に十分に理解されるものである。然しながら、これらは、本発明の範囲を制約すると解釈されるべきではない。

略語

aq. 水性の

B S A: N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド

C D C l₃: 重水素化クロロホルム

C D₃ O D: 重水素化メタノール

C D I: N, N' - カルボニルジイミダゾール

D I E P A: N, N - ジエチルプロピルアミン

D M F: ジメチルホルムアミド

D M S O: ジメチルスルホキシド

D B U: 1, 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エン

D P P A: アジ化ジフェニルホスホリル

E C₅₀: そのアゴニストに対する可能な最大反応の50%を産生するアゴニストのモル濃度

E D C: N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン

E t O A c 又は E A: 酢酸エチル

H A T U: (3 - オキシドヘキサフルオロリン酸 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム)

h r (s): 時間(単数又は複数)

H P L C: 高性能液体クロマトグラフィー

H O B t: N - ヒドロキシベンゾトリアゾール

M S (E S I): 質量分析(エレクトロスプレーイオン化)

m - C P B A: 3 - クロロペル安息香酸

m i n (s): 分(単数又は複数)

M T E B: メチル t e r t - ブチルエーテル

N M R: 核磁気共鳴

N M P: N - メチルピロリドン

o b s d. 観察された

P E: 石油エーテル

P M B: p - メトキシベンジル

P P A: ポリリン酸

R T 又は r t: 室温

s a t. 飽和された

T F A: トリフルオロ酢酸

T H F: テトラヒドロフラン

T E A: トリエチルアミン

V / V: 容量比。

【0112】

一般的実験条件

中間体及び最終化合物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、次の装置の一つを使用して精製した：i) B i o t a g e S P 1 装置及び Q u a d 1 2 / 2 5 カートリッジモジュール。ii) I S C O コンビフラッシュクロマトグラフィー装置。シリカゲルの商標及びサイズ：i) K P - S I L 6 0 、粒子サイズ：4 0 - 6 0 μm ；ii) C A S 登録 NO：S i l i c a G e l：6 3 2 3 1 - 6 7 - 4、粒子サイズ：4 7 - 6 0 ミクロンのシリカゲル；iii) Q i n g d a o H a i y a n g C h e m i c a l C o . , L t d から Z C X、ポア：2 0 0 - 3 0 0 又は 3 0 0 - 4 0 0。

【0113】

中間体及び最終化合物は、X B r i d g e TM P e r p C₁₈ (5 μm , O B D TM 3 0 x 1 0 0 mm) カラム又は S u n F i r e TM P e r p C₁₈ (5 μm , O B D TM 3 0 x 1 0 0 mm) カラムを使用する逆相カラムの分離用 H P L C によって精製した。

10

【0114】

L C / M S スペクトルは、W a t e r s U P L C - S Q D M a s s を使用して得た。標準的な L C / M S 条件は、以下のとおりである（実験時間 3 分）：

酸性条件： A：H₂O 中の 0.1 % ギ酸及び 1 % アセトニトリル； B：アセトニトリル中の 0.1 % ギ酸；

塩基性条件： A：H₂O 中の 0.05 % NH₃・H₂O； B：アセトニトリル。

【0115】

質量分析 (M S)：一般的に、親質量を示すイオンのみが報告され、そして他に記述しない限り、引用される質量イオンは、正の質量イオン (M + H)⁺ である。

20

N M R スペクトルは、B r u k e r A v a n c e 4 0 0 M H z を使用して得た。

【0116】

空気に感受性の試薬に関係する全ての反応は、アルゴン雰囲気で行った。試薬は、他に注記しない限り、商業的供給者から受領したまま、更なる精製を行わずに使用した。

調製実施例

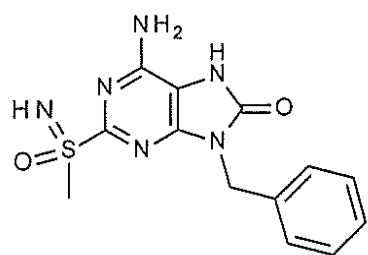
実施例 1

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0117】

30

【化 17】



1

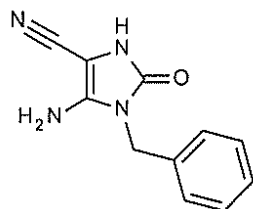
40

【0118】

工程 1： 4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製

【0119】

【化 18】



1a

【0120】

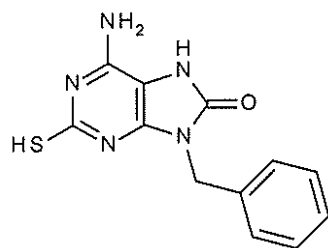
p - トルエンスルホン酸アミノマロノニトリル (25 g、98.5 mmol、TCI、カタログ番号：A1119-25G) の乾燥 THF (100 mL) 中の溶液に、イソシア
ン酸ベンジル (13.2 g、98.5 mmol) 及び TEA (10.2 g、79.0 mm
ol) を室温で加えた。室温で 24 時間撹拌した後、反応物を真空中で濃縮し、そして残
渣を EtOAc (500 mL) 及び水 (250 mL) 間に分配した。分離した有機層を食
塩水 (50 mL) で 2 回洗浄し、そして水酸化ナトリウム溶液 (50 mL、1 N) で 2 回
抽出した。混合した水酸化ナトリウム溶液層を硫酸水素ナトリウムの 10 重量 % 溶液で中
和し、そして EtOAc で抽出した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、無水の Na₂S
O₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を 2 - イソプロポキシプロパン中
で摩砕し、そして次いで、懸濁液を濾過して、4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ -
1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 1 a) を、黄色の固体 (15 g) とし
て得て、生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用了。MS 観測値 (ESI⁺) [
(M + H)⁺] : 215。

【0121】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調
製

【0122】

【化 19】



1b

【0123】

4 - アミノ - 3 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (
15.0 g、70.0 mmol、化合物 1 a) の THF (700 mL) 中の溶液に、イソ
チオシアン酸ベンゾイル (28.6 g、175.1 mmol、TCI、カタログ番号：A
11596-100G) を滴下により加えた。室温で 12 時間撹拌した後、反応混合物を
真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (100 mL) 中で摩砕し、そして得られた
沈殿物を濾過によって収集した。

【0124】

得られた沈殿物の THF (700 mL) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (70 mL、2
N) を加えた。混合物を 50 時間還流し、そして次いで硫酸水素ナトリウムの 10 重量 %
の水溶液で pH 3 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集して、粗製の 6 - ア
ミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (8.1 g、化合物 1

10

20

30

40

50

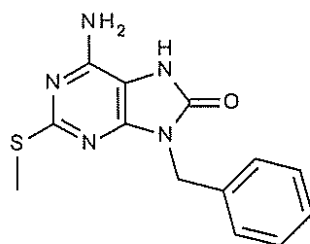
b) を、黄色の固体として得た。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 274。

【0125】

工程3： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0126】

【化20】



1c

【0127】

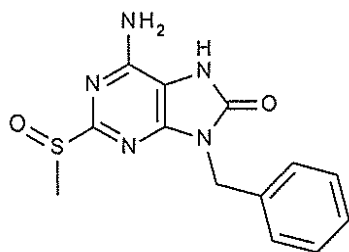
6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5.46 g、20.0 mmol、化合物 1b) の DMF 中の溶液に、炭酸カリウム (2.76 g、20.0 mmol) を加えた。そして次いで、DMF (5.0 mL) 中のヨウ化メチル (2.84 g、20.0 mmol) を前の溶液にゆっくりと加えた。室温で 12 時間攪拌した後、反応混合物を水 (200 mL) 中に注ぎ、次いで硫酸水素ナトリウムの 10 重量 % 水溶液で酸性化し、そして EtOAc (100 mL) で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4.9 g、化合物 1c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 288。

【0128】

工程4： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0129】

【化21】



1d

【0130】

化合物 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2.5 g、8.7 mmol、化合物 1c) の DCM / MeOH (500 mL、V/V = 1 : 1) 中の懸濁液に、3 - クロロペル安息香酸 (2.15 g、8.7 mmol、70 % 純度、Aldrich、カタログ番号 : 273031-100G) を加えた。反応物を 2 時間攪拌した後、反応混合物の体積を真空中で約 50 mL まで減少した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、メタノールで洗浄し、そして乾燥して、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1.0 g、化合物 1d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 304。

【0131】

10

20

30

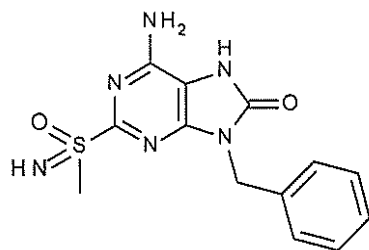
40

50

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 3 2 】

【 化 2 2 】



1

10

【 0 1 3 3 】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 4 g 、 4 . 6 m m o l 、 化合物 1 d) のイートン試薬 (4 0 m L 、メタンスルホン酸中の五酸化リン、A l d r i c h 、カタログ番号 : 3 8 0 8 1 4 - 1 0 0 M L) 中の 7 . 5 重量 % の溶液に、アジ化ナトリウム (3 6 0 m g 、 5 . 5 m m o l) を 5 0 で加えた。この温度で 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に注いだ。反応混合物を n - B u O H (1 0 0 m L) で 2 回抽出し、そして有機相を真空中で濃縮した。残渣を H P L C による精製にかけて、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (9 0 0 m g 、 化合物 1) を、白色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 6 (b r . s , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (m , 5 H) , 7 . 0 7 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) . M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M ⁺ H) ⁺] : 3 1 9 .

20

【 0 1 3 4 】

キラル H P L C による実施例 1 の化合物の分離により、実施例 1 - A (早い溶出 7 . 1 m g) 及び実施例 1 - B (遅い溶出、9 . 1 m g) を、白色の固体として得た。(分離条件 : C h i r a l P a k O J - 3 カラム上の、5 % - 4 0 % メタノール (0 . 0 5 % D E A) / C O ₂) 。

30

【 0 1 3 5 】

実施例 1 - A : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 0 6 (b r . s . , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 6 (m , 5 H) , 6 . 9 8 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (b r . s . , 1 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) . M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 1 9 .

【 0 1 3 6 】

実施例 1 - B : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 0 6 (b r . s . , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 6 (m , 5 H) , 6 . 9 8 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 0 7 (b r . s . , 1 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) . M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 1 9 .

40

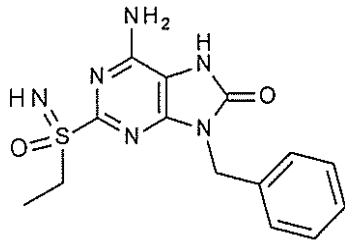
【 0 1 3 7 】

実施例 2

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 1 3 8 】

【化 2 3】



2

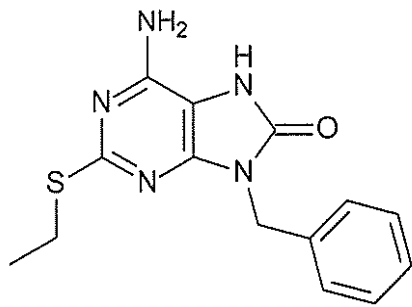
10

【 0 1 3 9 】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 4 0 】

【化 2 4】



2a

20

【 0 1 4 1 】

化合物 2 a を、臭化エチルをヨウ化メチルの代わりに使用することによって実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5 0 0 m g、化合物 2 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 0 2。

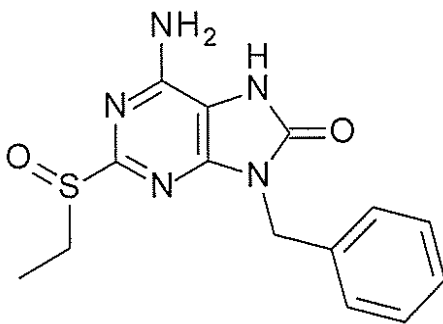
30

【 0 1 4 2 】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 4 3 】

【化 2 5】



2b

40

【 0 1 4 4 】

化合物 2 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H

50

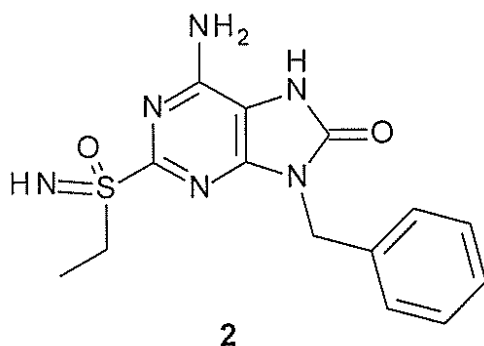
- プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (300 mg、化合物 2 b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI^+) [$(M+H)^+$] : 318。

【0145】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0146】

【化 2 6】



10

【0147】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (12 mg、化合物 2) を、白色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 7.43 (d, $J = 7.03$ Hz, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI^+) [$(M+H)^+$] : 333。

20

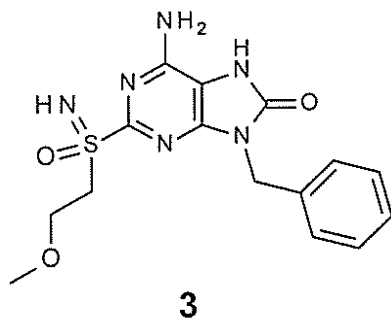
【0148】

実施例 3

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メトキシエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0149】

【化 2 7】



30

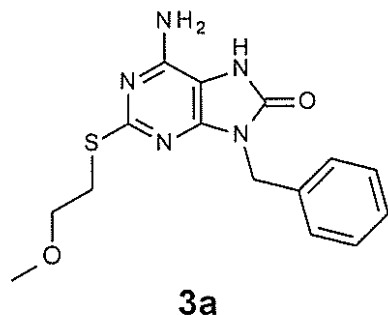
40

【0150】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メトキシエチルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0151】

【化 2 8】



10

【 0 1 5 2】

化合物 3 a を、2 - ブロモエチルメチルエーテル (T C I、カタログ番号 : B 1 2 4 2 - 2 5 0 G) を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メトキシエチルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 0 m g、化合物 3 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 3 2。

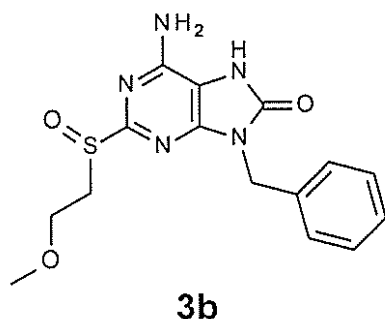
【 0 1 5 3】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メトキシエチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 5 4】

20

【化 2 9】



30

【 0 1 5 5】

化合物 3 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3 5 0 m g、化合物 3 b) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 8。

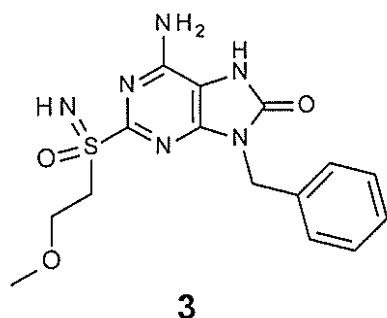
【 0 1 5 6】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

40

【 0 1 5 7】

【化 3 0】



10

【 0 1 5 8】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メトキシエチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (21 mg、化合物 3) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 7.44 (d, J = 7.15 Hz, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 363。

20

【 0 1 5 9】

キラル HPLC による実施例 3 の化合物の分離により、実施例 3 - A (早い溶出、7.0 mg) 及び実施例 3 - B (遅い溶出、5.0 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak AS - 3 カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO₂)。

【 0 1 6 0】

実施例 3 - A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 7.43 (d, J = 7.15 Hz, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 363。

30

【 0 1 6 1】

実施例 3 - B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm: 7.44 (d, J = 7.15 Hz, 2H), 7.24 - 7.35 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 363。

【 0 1 6 2】

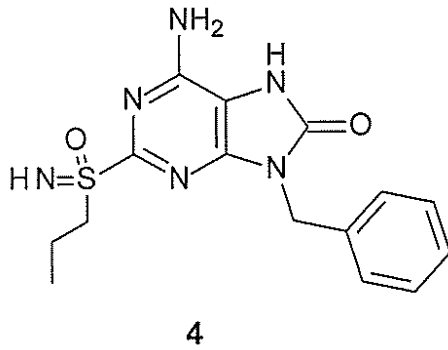
実施例 4

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 1 6 3】

40

【化 3 1】



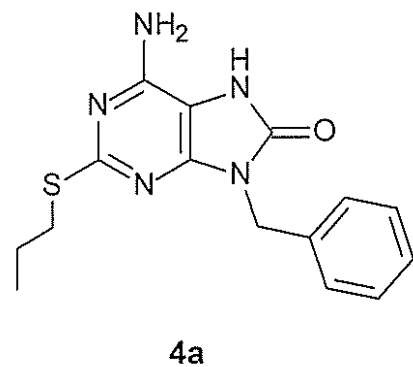
10

【 0 1 6 4】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 6 5】

【化 3 2】



20

【 0 1 6 6】

化合物 4 a を、1 - プロモプロパン (T C I、カタログ番号 : B 0 6 3 8 - 5 0 0 G) を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 4 0 m g、化合物 4 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 1 6。

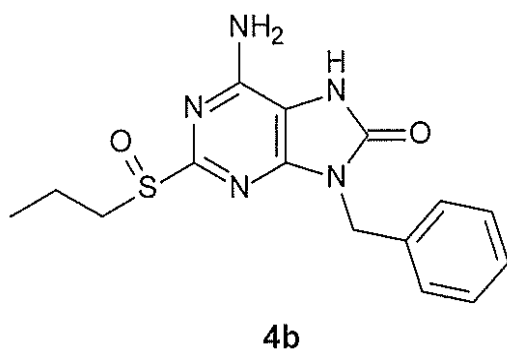
30

【 0 1 6 7】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 6 8】

【化 3 3】



40

【 0 1 6 9】

化合物 4 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン

50

- 8 - オン (化合物 4 a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (210 mg、化合物 4 b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 332。

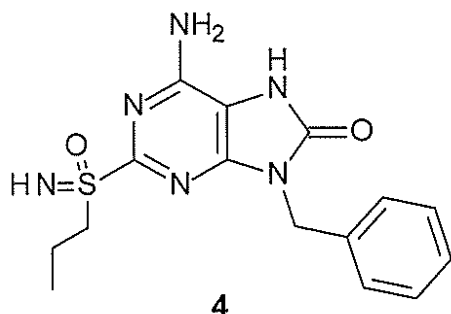
【0170】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0171】

【化 34】

10



【0172】

20

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (80 mg、化合物 4) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.65 (br. s., 1H), 7.26 - 7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 1.55 - 1.74 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.53 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 347。

30

【0173】

キラル HPLC による実施例 4 の化合物の分離により、実施例 4 - A (遅い溶出、500 mg) 及び実施例 4 - B (早い溶出、490 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak AS-3 カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO₂)。

【0174】

実施例 4 - A : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.25 - 7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.24 - 3.42 (m, 2H), 1.52 - 1.75 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.53 Hz, 3H)。

40

【0175】

実施例 4 - B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.01 (br. s., 1H), 7.26 - 7.36 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26 - 3.41 (m, 2H), 1.56 - 1.73 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.53 Hz, 3H)。

【0176】

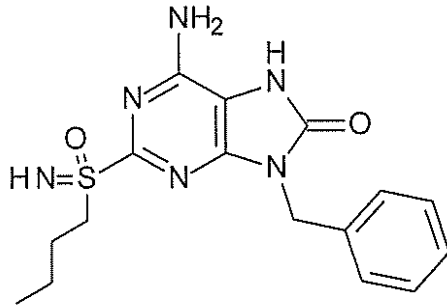
実施例 5

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0177】

50

【化 3 5】



5

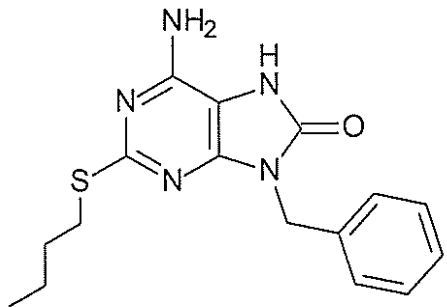
10

【0178】

工程 1： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ブチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0179】

【化 3 6】



5a

20

【0180】

化合物 5 a を、1 - ブロモブタン (T C I、カタログ番号：B 5 6 0 - 5 0 0 G) を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ブチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 0 m g、化合物 5 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 3 0。

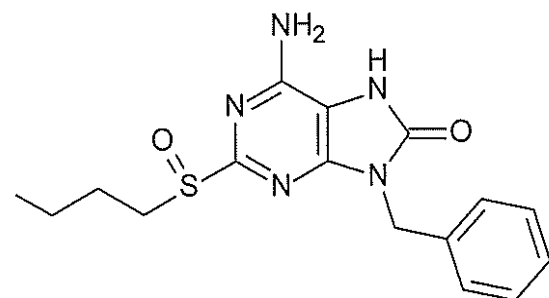
30

【0181】

工程 2： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ブチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0182】

【化 3 7】



5b

40

【0183】

化合物 5 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - ブチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H

50

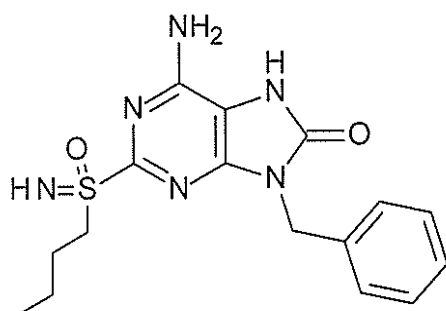
- プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - ブチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (400 mg、化合物 5 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 346。

【0184】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0185】

【化 38】



5

【0186】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - ブチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (40 mg、化合物 5) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm : 10.59 (s, 1H), 7.24 - 7.39 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 1.51 - 1.61 (m, 2H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 361。

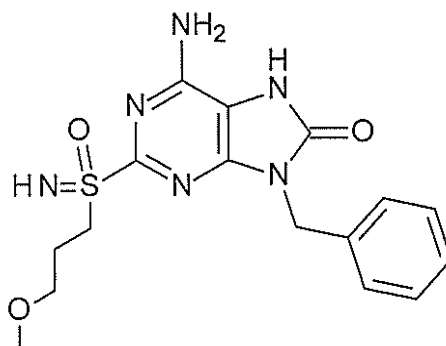
【0187】

実施例 6

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - メトキシプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0188】

【化 39】



6

【0189】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - メトキシプロピルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

10

20

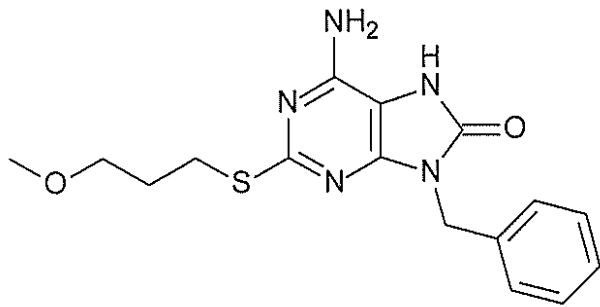
30

40

50

【 0 1 9 0 】

【 化 4 0 】



6a

10

【 0 1 9 1 】

化合物 6 a を、1 - ブロモ - 3 - メトキシプロパン (T C I、カタログ番号 : B 3 4 9 9 - 2 5 G) を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メトキシプロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 2 0 m g、化合物 6 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 6。

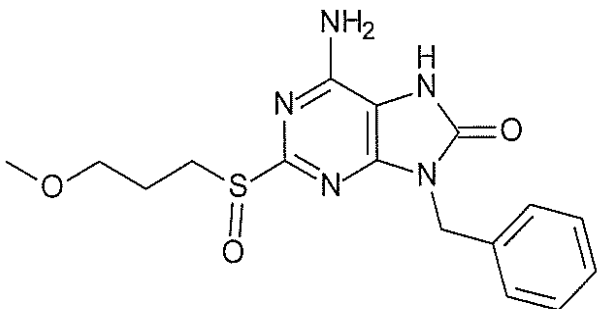
【 0 1 9 2 】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - メトキシプロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 1 9 3 】

【 化 4 1 】



6b

30

【 0 1 9 4 】

化合物 6 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 6 a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシプロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1 1 0 m g、化合物 6 b) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 2。

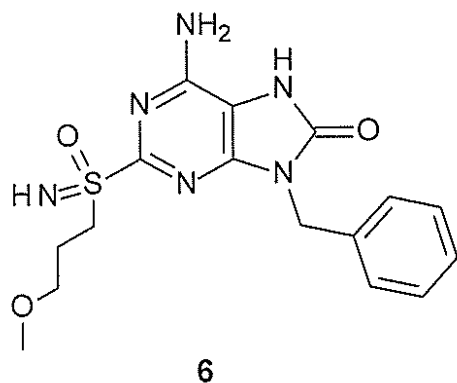
40

【 0 1 9 5 】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (3 - ブチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 1 9 6 】

【化 4 2】



10

【 0 1 9 7】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メトキシプロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 6 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メトキシプロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 0 m g、化合物 6) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm : 1 0 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 4 (m , 5 H) , 7 . 0 0 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 1 3 (s , 1 H) , 4 . 1 0 (m , 4 H) , 3 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 8 6 (m , 2 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 3 7 7。

20

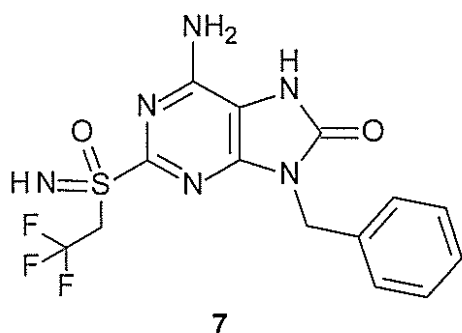
【 0 1 9 8】

実施例 7

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 1 9 9】

【化 4 3】



30

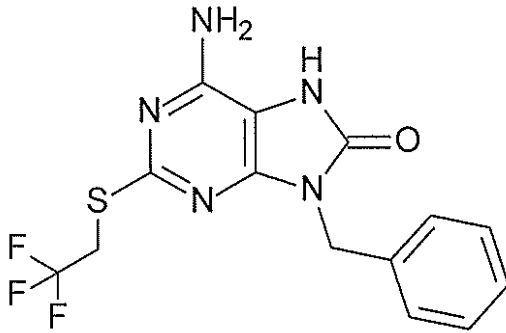
【 0 2 0 0】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルファニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

40

【 0 2 0 1】

【化 4 4】



7a

10

【0202】

化合物 7a を、ヨウ化 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (TCI、カタログ番号: T-1148-25G) を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 7a) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 356。

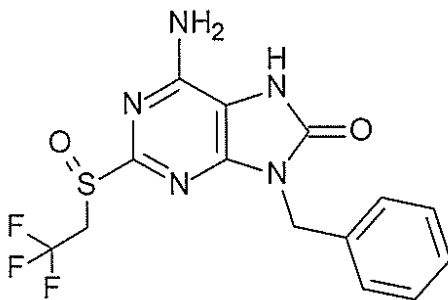
【0203】

20

工程 2: 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルフィニル) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0204】

【化 4 5】



7b

30

【0205】

化合物 7b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - 2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルファニルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 7a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - 2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルフィニル) - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 7b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 372。

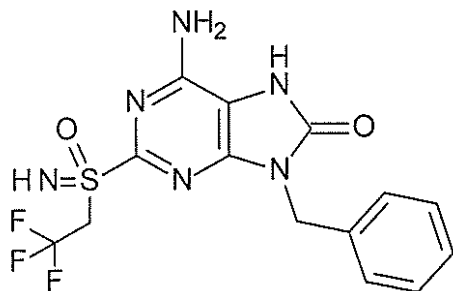
40

【0206】

工程 3: 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0207】

【化 4 6】



7

10

【0208】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル
 ルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 7 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル
 ル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わり
 に使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル
 ル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 -
 オン (20 mg、化合物 7) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz ,
 DMSO - d₆) ppm : 10 . 59 (br . s . , 1 H) , 7 . 25 - 7 . 37 (m , 5 H) , 7 . 06 (br . s . , 2 H) , 4 . 95 - 5 . 01 (m , 3 H) , 4 . 8
 5 (qd , J = 10 . 02 , 15 . 37 Hz , 1 H) , 4 . 63 (qd , J = 9 . 92 ,
 15 . 40 Hz , 1 H) 。 MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 387。

20

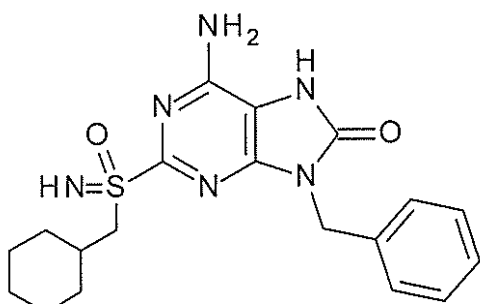
【0209】

実施例 8

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチルスルホンイミドイル) - 7 H
 - プリン - 8 - オン

【0210】

【化 4 7】



8

30

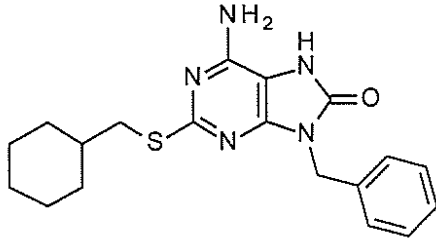
40

【0211】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチルスルファニル) -
 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0212】

【化 4 8】



8a

10

【 0 2 1 3】

化合物 8 a を、臭化シクロヘキシルメチル（TCI、カタログ番号：B 1 7 0 8 - 2 5 G）を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - シクロヘキシルメチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン（260 mg、化合物 8 a）を、白色の固体として得た。MS 観察値（ESI⁺）[（M + H）⁺]: 370。

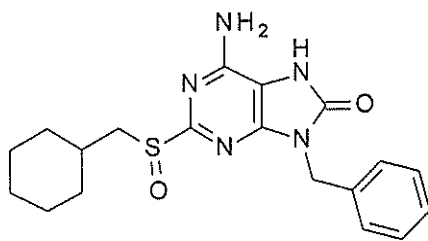
【 0 2 1 4】

工程 2： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - （シクロヘキシルメチルスルフィニル） - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 1 5】

20

【化 4 9】



8b

30

【 0 2 1 6】

化合物 8 b を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - シクロヘキシルメチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン（化合物 8 a）を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン（化合物 1 c）の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - （2 - シクロヘキシルメチルスルフィニル） - 7 H - プリン - 8 - オン（120 mg、化合物 8 b）を、白色の固体として得た。MS 観察値（ESI⁺）[（M + H）⁺]: 386。

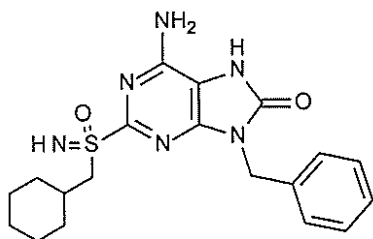
【 0 2 1 7】

工程 3： 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - （シクロヘキシルメチルスルホンイミドイル） - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

40

【 0 2 1 8】

【化 5 0】



8

50

【 0 2 1 9 】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - シクロヘキシルメチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 8 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (シクロヘキシルメチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (40 mg、化合物 8) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.59 (br. s., 1H), 7.27 - 7.33 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 1.54 - 1.86 (m, 5H), 0.89 - 1.12 (m, 6H)。MS 観 10
察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 401。

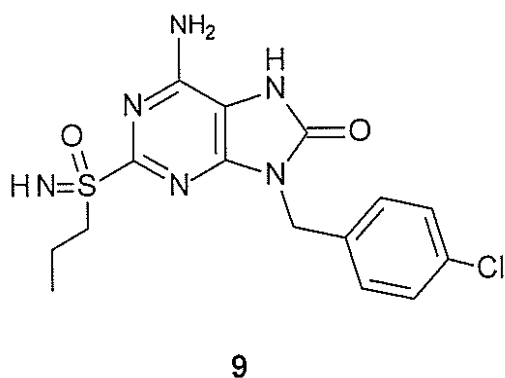
【 0 2 2 0 】

実施例 9

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 2 2 1 】

【 化 5 1 】

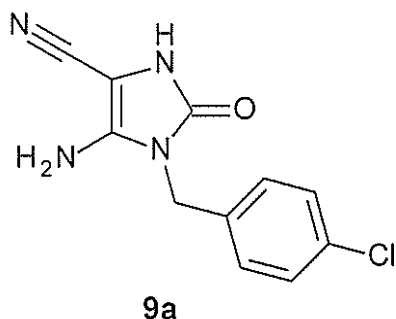


【 0 2 2 2 】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製 30

【 0 2 2 3 】

【 化 5 2 】



【 0 2 2 4 】

トリホスゲン (5.9 g、20 mmol) の乾燥 THF (40 mL) 中の溶液に、乾燥 THF (80 mL) 中の (4 - クロロフェニル) メチルアミン (8.5 g、60 mmol、Accela ChemBio Inc, カタログ番号 : SY004062 - 25 g) 及び DIPEA (12.4 g、96 mmol) を - 80 で加えた。溶液を 80 で 15 分間攪拌した。p - トルエンスルホン酸アミノマロニトリル (15.2 g、60 mmol、TCI、カタログ番号 : A1119 - 25 G) 及び DIPEA (6.2 g、48 mmol) の乾燥 THF (40 mL) 中の溶液を 80 で加えた。室温で 24 時間攪拌した後、 50

反応物を真空中で濃縮し、そして残渣をE t O A c 及び水 (1 5 0 m L) 間に分配した。分離した有機層を食塩水 (5 0 m L) で2回洗浄し、そして水酸化ナトリウム溶液 (5 0 m L 、 1 N) で2回抽出した。混合した水酸化ナトリウム溶液層を硫酸水素ナトリウムの 1 0 重量 % 溶液で中和し、そしてE t O A c で抽出した。次いで、分離した有機層を食塩水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、そして次いで混合物を濾過して、4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (8 . 0 g 、 化合物 9 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 2 4 9 。

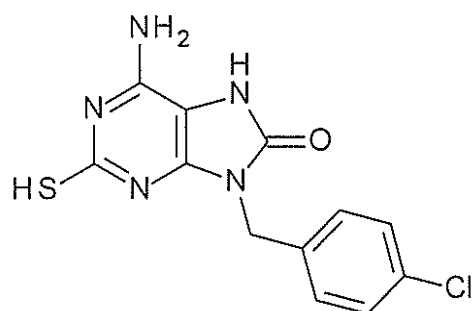
【 0 2 2 5 】

10

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 2 6 】

【 化 5 3 】



9b

20

【 0 2 2 7 】

4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (8 . 0 g 、 3 2 . 0 m m o l 、 化合物 9 a) の T H F (1 0 0 m L) 中の溶液に、イソチオシアン酸ベンゾイル (1 1 . 5 g 、 7 0 . 4 m m o l 、 T C I 、 カタログ番号 : A 1 1 5 9 6 - 1 0 0 G) を滴下により加えた。室温で 1 2 時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (1 0 0 m L) 中で摩砕し、そして得られた沈殿物を濾過によって収集した。

30

【 0 2 2 8 】

得られた沈殿物の T H F (3 0 0 m L) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (3 0 m L 、 2 N) を加えた。混合物を 5 0 時間還流し、そして次いで、硫酸水素ナトリウムの 1 0 % 水溶液で p H 3 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集して、粗製の生成物 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 b) を、黄色の固体 (6 . 4 g) として得た。この生成物を、更なる精製を行わずに、次の工程で使用した。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 0 8 。

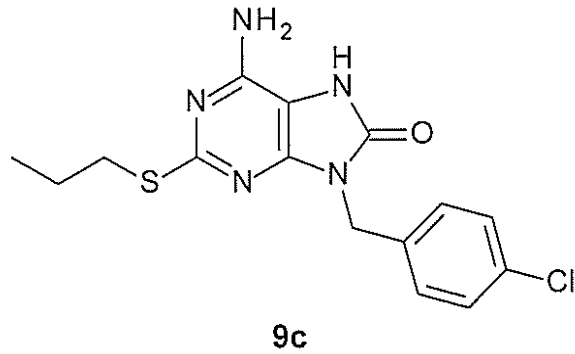
【 0 2 2 9 】

40

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 3 0 】

【化 5 4】



10

【 0 2 3 1】

化合物 9 c を、臭化 n - プロピル及び 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 b) を、ヨウ化メチル及び 6 - アミノ - 9 - フェニルメチル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (8 0 0 m g、化合物 9 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

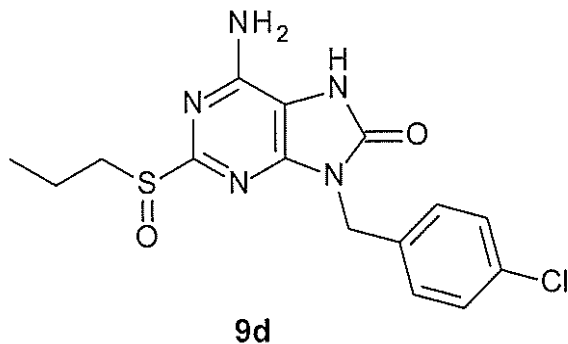
【 0 2 3 2】

20

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 3 3】

【化 5 5】



30

【 0 2 3 4】

化合物 9 d を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 c) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 0 m g、化合物 9 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 6。

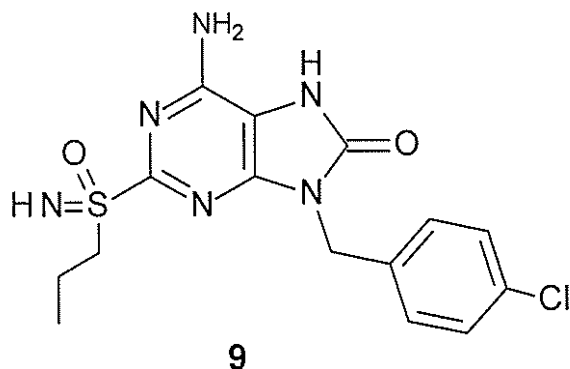
40

【 0 2 3 5】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 3 6】

【化 5 6】



10

【 0 2 3 7】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 d) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルフィニル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (25 mg、実施例 9) を、白色の固体として得た。

【 0 2 3 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm : 10.60 (br. s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 4 H), 6.98 (br. s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.25 - 3.41 (m, 2 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H), 0.91 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H)。MS 観測値 (ESI^+) [($\text{M} + \text{H}$) $^+$] : 381。

20

【 0 2 3 9】

キラル HPLC による実施例 9 の化合物の分離により、実施例 9 - A (早い溶出、21 mg) 及び実施例 9 - B (遅い溶出、10 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件 : Chiral Pak OJ - 3 カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO_2)。

30

【 0 2 4 0】

実施例 9 - A : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm : 10.63 (br. s, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 4 H), 6.99 (br. s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.05 (br. s, 1 H), 3.29 - 3.38 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 0.91 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H)。MS 観測値 (ESI^+) [($\text{M} + \text{H}$) $^+$] : 381。

【 0 2 4 1】

実施例 9 - B : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm : 10.63 (br. s, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 4 H), 6.99 (br. s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.05 (br. s, 1 H), 3.29 - 3.38 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 0.91 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3 H)。MS 観測値 (ESI^+) [($\text{M} + \text{H}$) $^+$] : 381。

40

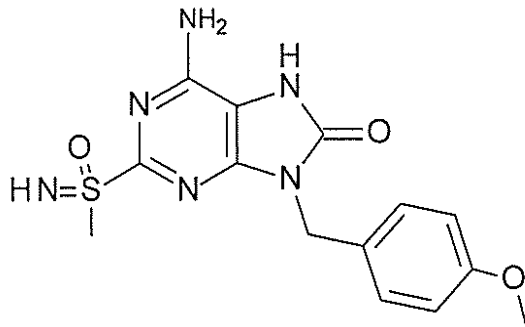
【 0 2 4 2】

実施例 10

6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 2 4 3】

【化 5 7】



10

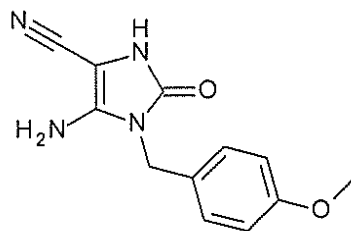
10

【 0 2 4 4 】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製

【 0 2 4 5 】

【化 5 8】



10a

20

【 0 2 4 6 】

化合物 10 a を、(4 - メトキシフェニル) メチルアミンを、4 - クロロフェニルメチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 9、工程 1 と類似に調製した。4 - アミノ - 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (7 . 5 g、化合物 10 a) を、黄色の固体として調製した。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 245。

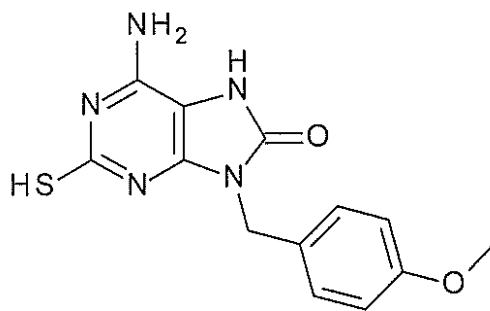
30

【 0 2 4 7 】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 4 8 】

【化 5 9】



10b

40

【 0 2 4 9 】

50

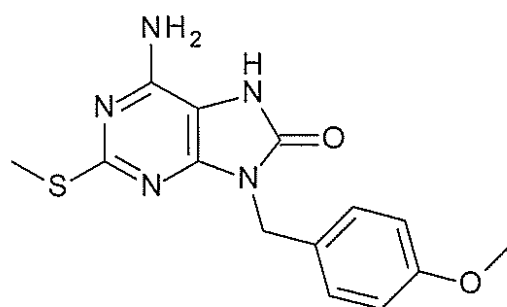
化合物 10 b を、4 - アミノ - 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 10 a) を、4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 9 a) の代わりに使用することによって、実施例 9、工程 2 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (11.4 g、化合物 10 b) を、黄色の固体として調製した。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 304。

【0250】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0251】

【化60】



10c

【0252】

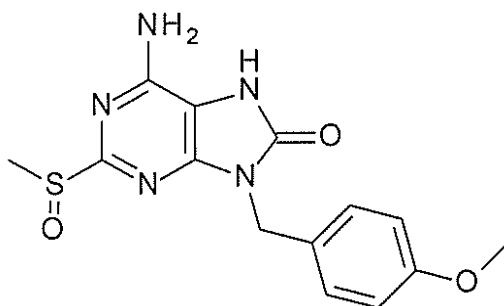
化合物 10 c を、6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 10 b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2.3 g、化合物 10 c) を、黄色の固体として調製した。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 318。

【0253】

工程 4 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0254】

【化61】



10d

【0255】

化合物 10 d を、6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 10 c) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用する

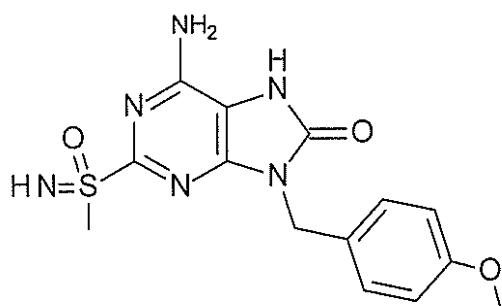
ことによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (130 mg、化合物 10 d) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 334。

【 0256 】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0257 】

【 化 62 】



10

【 0258 】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 10 d) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (10 mg、化合物 10) を、黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, J = 6.38 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 349。

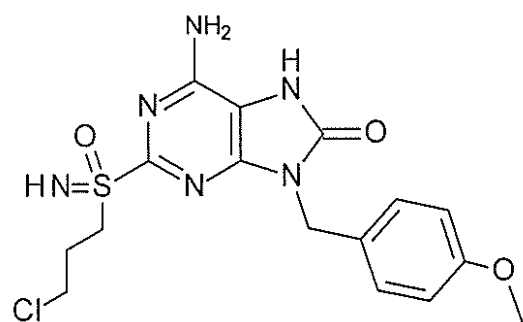
【 0259 】

実施例 11

6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0260 】

【 化 63 】



11

【 0261 】

工程 1 : 6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルファニル) - 9 - [(4 - メト

10

20

30

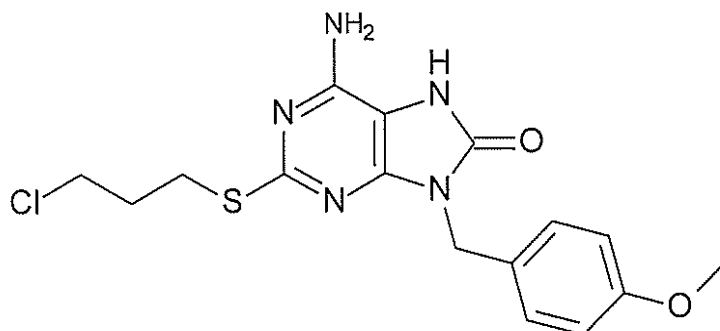
40

50

キシフェニル)メチル]-7H-プリン-8-オンの調製

【0262】

【化64】



10

11a

【0263】

化合物11aを、1-ブロモ-3-クロロ-プロパン及び6-アミノ-9-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物10b)を、ヨウ化メチル及び6-アミノ-9-ベンジル-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1b)の代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-2-(3-クロロプロピルスルファニル)-9-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7H-プリン-8-オン(3.2g、化合物11a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI^+) [$(M+H)^+$]: 380。

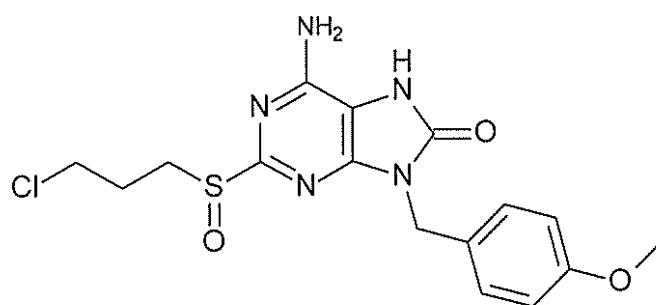
20

【0264】

工程2: 6-アミノ-2-(3-クロロプロピルスルフィニル)-9-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7H-プリン-8-オンの調製

【0265】

【化65】



30

11b

40

【0266】

化合物11bを、6-アミノ-2-(3-クロロプロピルスルファニル)-9-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7H-プリン-8-オン(化合物11a)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1c)の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-2-(3-クロロプロピルスルフィニル)-9-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7H-プリン-8-オン(1.3g、化合物11b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI^+) [$(M+H)^+$]: 396。

【0267】

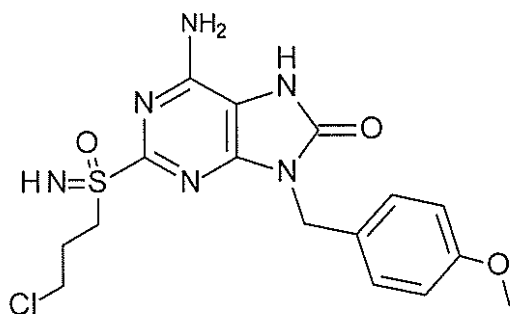
工程3: 6-アミノ-2-(3-クロロプロピルスルホンイミドイル)-9-[(4

50

- メトキシフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0268】

【化66】



11

10

【0269】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルフィニル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オン(化合物11b)を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - メチルスルファニル) - 7H - プリン - 8 - オン(化合物1d)の代わりに使用することによって、実施例1、工程5と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オン(40mg、実施例11)を、白色の固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, $J = 6.41$ Hz, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, $J = 6.38$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 411。

【0270】

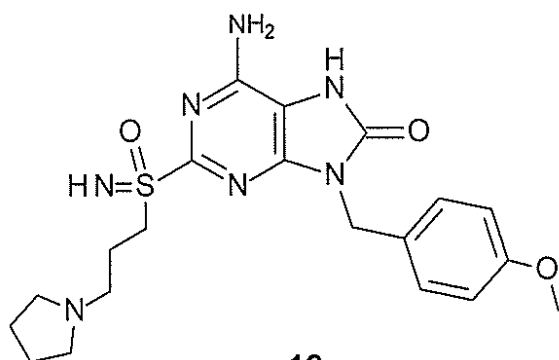
実施例12

6 - アミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン

30

【0271】

【化67】



12

40

【0272】

6 - アミノ - 2 - (3 - クロロプロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オン(150mg、化合物11)のDMSO(5mL)中の溶液に、ピロリジン(0.9mL、11.0mmol)を滴下により加えた。混合物を80℃で2時間撹拌した。得られた混合物を食塩水(60mL)で希釈し、EtOAc(60mL)で3回抽出した。有機層を混合し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を分離用HPLCによって精製して、6 - ア

50

ミノ - 9 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロ
 ピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (26 mg、実施例 12) を明るい
 褐色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 1
 0.88 (br. s, 1H), 7.29 (t, $J = 6.41$ Hz, 2H), 7.05 (b
 r. s, 2H), 6.88 (t, $J = 6.38$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3
 .72 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.84 (m, 2
 H), 1.67 (m, 4H)。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M + H) $^+$] : 446。

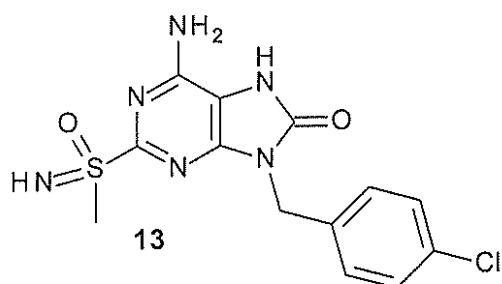
【 0273 】

実施例 13

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイ
 ル) - 7 H - プリン - 8 - オン 10

【 0274 】

【 化 68 】



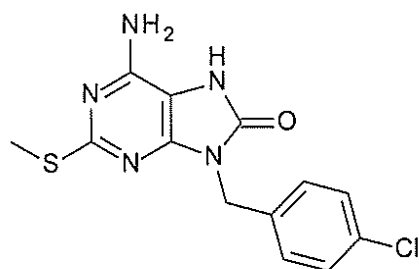
20

【 0275 】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファ
 ニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0276 】

【 化 69 】



13a

30

【 0277 】

化合物 13a を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - スルファ
 ニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スル
 ファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1b) の代わりに使用することによって、実
 施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル]
 - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1.2 g、化合物 13a) を、白
 色の固体として得た。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M + H) $^+$] : 322。

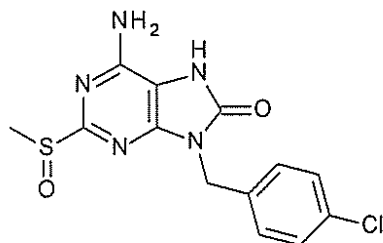
40

【 0278 】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルフィ
 ニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0279 】

【化 7 0】



13b

10

【 0 2 8 0】

化合物 13b を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 13a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (148 mg、化合物 13b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 338。

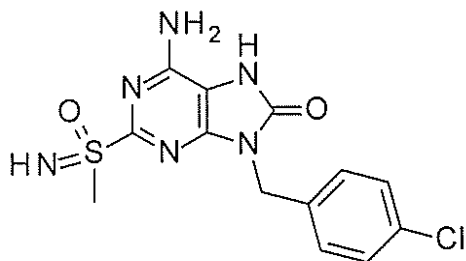
【 0 2 8 1】

工程 3: 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 2 8 2】

【化 7 1】



13

30

【 0 2 8 3】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 13b) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (7 mg、実施例 13) を、黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.53 (br. s, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.18 (s, 3H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 353。

40

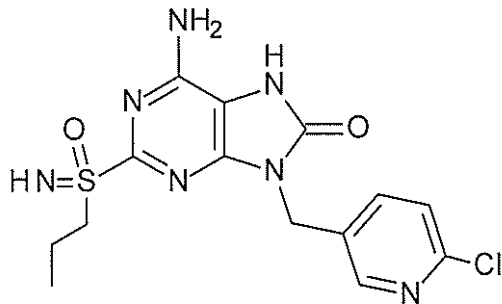
【 0 2 8 4】

実施例 14

6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 2 8 5】

【化 7 2】



14

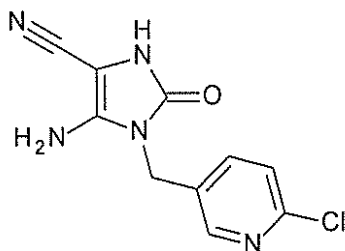
10

【0286】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製

【0287】

【化 7 3】



14a

20

【0288】

化合物 14 a を、(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メタンアミン (Alpha Aesar (China) Co . , Ltd . 、カタログ番号 : L 19283 - 25 g) を、(4 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 9、工程 1 と類似に調製した。4 - アミノ - 3 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (7 . 8 g、化合物 14 a) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 250。

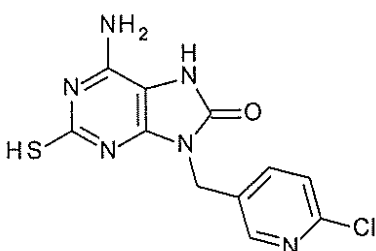
30

【0289】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - イミダゾール - 8 - オンの調製

【0290】

【化 7 4】



14b

40

【0291】

化合物 14 b を、4 - アミノ - 3 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 14 a) を、4 - アミノ - 3 -

50

〔(4-クロロフェニル)メチル〕-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(化合物9a)の代わりに使用することによって、実施例9、工程2と類似に調製した。6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(1.1g、化合物14b)を、白色の固体として得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:309。

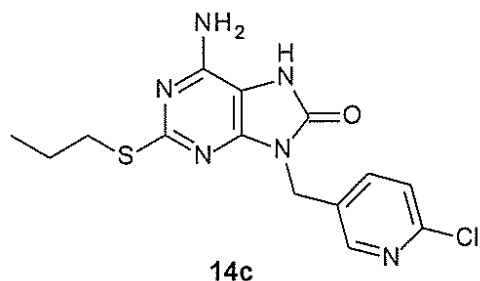
【0292】

工程3: 6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンの調製

【0293】

【化75】

10



【0294】

化合物14cを、6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物14b)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1b)の代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(750mg、化合物14c)を、白色の固体として得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:351。

20

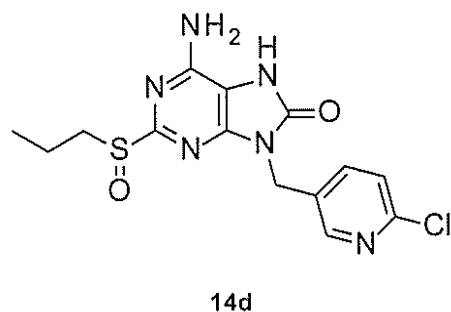
【0295】

工程4: 6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オンの調製

【0296】

【化76】

30



40

【0297】

化合物14dを、6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物14c)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1c)の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(750mg、化合物14d)を得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:367。

【0298】

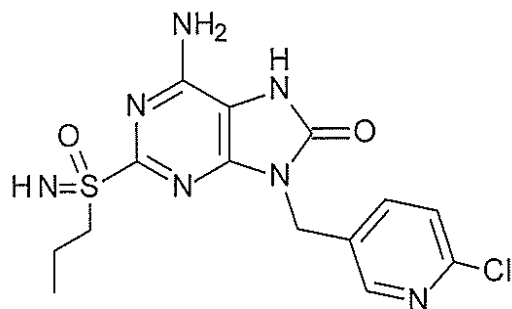
工程5: 6-アミノ-9-〔(6-クロロ-3-ピリジル)メチル〕-2-プロピル

50

スルホンイミドイル - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 2 9 9 】

【 化 7 7 】



14

10

【 0 3 0 0 】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 4 d) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン (4 m g、実施例 1 4) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 8 0 (b r . s , 1 H) , 8 . 4 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (b r . s , 2 H) , 5 . 0 1 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 4 3 (m , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 2。

20

【 0 3 0 1 】

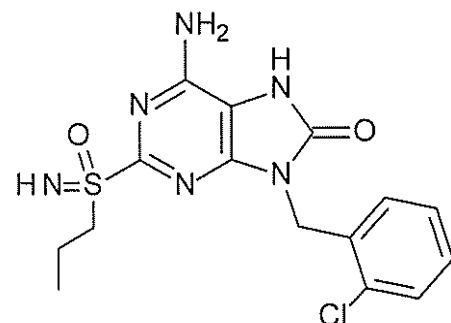
実施例 1 5

6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン

30

【 0 3 0 2 】

【 化 7 8 】



15

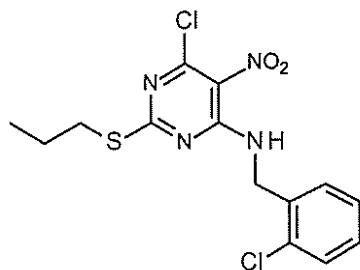
40

【 0 3 0 3 】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 3 0 4 】

【化 79】



15a

10

【0305】

4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン (10 g、37.0 mmol、J & K scientific、カタログ番号：J92_090911_25G) 及び D I P E A (5.8 g、45 mmol) の T H F (200 mL) 中の溶液に、(2 - クロロフェニル) メチルアミン (5.5 g、39 mmol) の T H F (50 mL) 中の溶液を - 78 で加えた。添加後、混合物をこの温度で 2 時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、E t O A c で抽出した。有機相を水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって、20 / 1 から 5 / 1 (V / V) までの P E / E t O A c で溶出して精製して、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル -

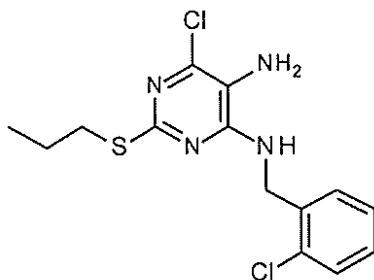
20

【0306】

工程 2： 6 - クロロ - N4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミンの調製

【0307】

【化 80】



15b

30

【0308】

6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (11 g、29.5 mmol、化合物 15a) 及び H O A c (17.7 g、295 mmol) の T H F 中の 0 の溶液に、亜鉛末 (9.5 g、147 mmol) を少量ずつ加えた。添加後、混合物をこの温度で 12 時間撹拌し、そして濾過した。濾液を N a H C O₃ で塩基性にし、D C M で抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、6 - クロロ - N4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (9.0 g、化合物 15b) を得た。M S 観測値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 343。

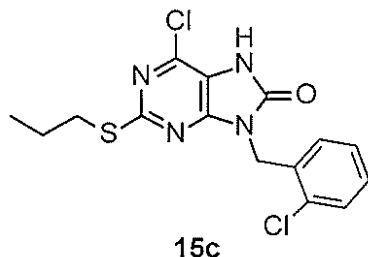
40

【0309】

工程 3： 6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0310】

【化 8 1】



【 0 3 1 1】

10

6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (9 . 0 g 、 2 6 . 2 m m o l 、 化合物 1 5 b) の T H F (8 0 0 m g) 中の溶液に、C D I (2 1 g 、 1 3 1 m m o l) を加えた。反応物を 8 0 で 1 2 時間保った。反応混合物を室温に冷却し、そして次いで、真空中で濃縮した。残渣を水 (1 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 2 5 m L) で 2 回抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を 1 0 / 1 から 1 : 1 (V / V) までの P E / E t O A c によって溶出するカラムによって精製して、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (9 . 5 g 、 化合物 1 5 c) を、灰色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 9。

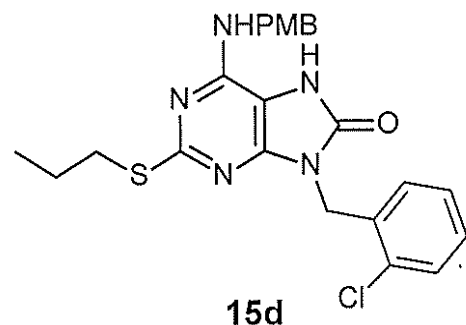
20

【 0 3 1 2】

工程 4 : 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 1 3】

【化 8 2】



30

【 0 3 1 4】

6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (9 . 0 g 、 2 6 . 2 m m o l 、 化合物 1 5 c) の n - B u O H (2 0 0 m L) 中の溶液に、P M B N H ₂ (3 6 g 、 2 6 2 m m o l) を加えた。反応物を 1 3 0 で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を 2 0 に冷却し、P E 中に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集して、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンを、白色の固体 (1 0 . 2 g 、 化合物 1 5 d) として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 7 0。

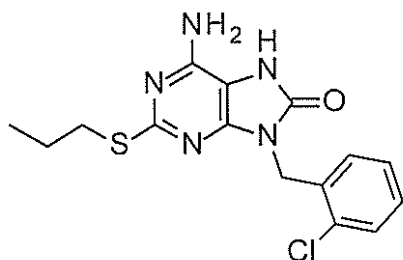
40

【 0 3 1 5】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 1 6】

【化 8 3】



15e

10

【0317】

9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 0 g 、 4 . 2 m m o l 、 化合物 1 5 d) を T F A (1 0 m L) 中に溶解し、そして 6 0 で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして N a C O ₃ 溶液で塩基性にした。得られた沈殿物を濾過によって収集し、そして精製して、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 0 m g 、 化合物 1 5 e) を得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

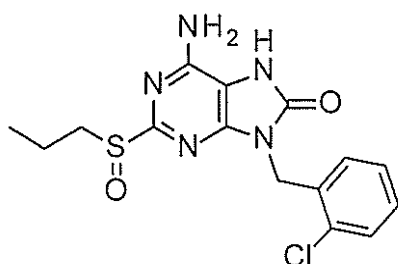
【0318】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0319】

【化 8 4】



15f

30

【0320】

6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l 、 化合物 1 5 e) の T H F (7 m L) 中の溶液に、m - C P B A (2 2 1 m g 、 1 . 2 9 m m o l) を 0 で加え、そして反応混合物を 2 5 で 1 5 分間撹拌した。混合物を濾過し、そして T H F (1 m L) で 3 回洗浄した。得られた固体をトルエンと 2 回共沸して、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 0 m g 、 化合物 1 5 f) を、白色の固体として得た。これを、更なる精製を行わずに次の工程で使した。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 6。

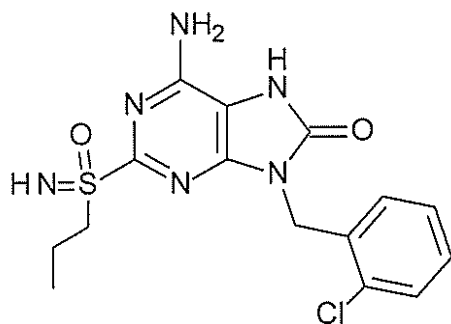
40

【0321】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0322】

【化 8 5】



15

10

【 0 3 2 3 】

6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 化合物 1 5 f) のイートン試薬 (1 m L) 中の溶液に、 NaN_3 (5 3 m g 、 0 . 8 1 m m o l) を加え、そして混合物を 6 0 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、そして 0 . 8 8 N の水酸化アンモニウム溶液で塩基性にし、*n* - BuOH (1 0 m L) で 4 回抽出し、そして真空中で濃縮した。残渣を分離用 HPLC によって精製して、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3 5 m g 、 実施例 1 5) を、白色の固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z DMSO- d_6) ppm : 1 0 . 7 8 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 1 4 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 4 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 5 (s , 2 H) , 3 . 9 8 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 1 . 6 2 - 1 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 8 6 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 MS 観測値 (ESI $^+$) [(M + H) $^+$] : 3 8 1 。

20

【 0 3 2 4 】

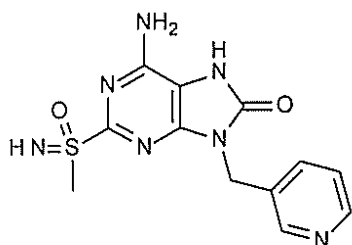
実施例 1 6

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

30

【 0 3 2 5 】

【化 8 6】



16

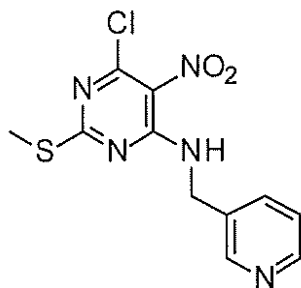
40

【 0 3 2 6 】

工程 1 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 3 2 7 】

【化 8 7】



16a

10

【0328】

化合物 16a を、4 - ピリジルメチルアミン及び 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジン (J & K s c i e n t i f i c、カタログ番号: J 9 2 - 0 5 8 9 7 2 - 5 G) を、(2 - クロロフェニル) メチルアミン及び 4, 6 - ジクロロ - 2 - プロピルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジンの代わりに使用することによって、実施例 15、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 16a) を得て、これを、更なる精製を行わずに次の工程で使用した。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 312。

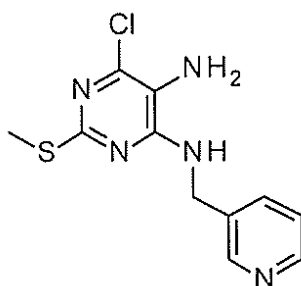
20

【0329】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N 4 - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4, 5 - ジアミンの調製

【0330】

【化 8 8】



16b

30

【0331】

化合物 16b を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 16a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 15a) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N 4 - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (700 mg、化合物 16b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 282。

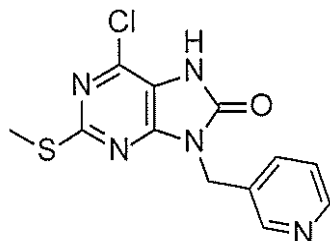
40

【0332】

工程 3 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0333】

【化 8 9】



16c

10

【 0 3 3 4】

化合物 16c を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N4 - (3 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 16b) を、6 - クロロ - N4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 15b) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (600mg、化合物 16c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 308。

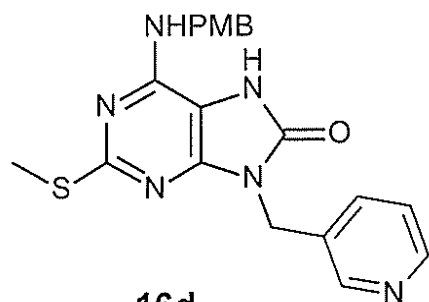
【 0 3 3 5】

工程 4: 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 3 3 6】

【化 9 0】



16d

30

【 0 3 3 7】

化合物 16d を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 16c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15c) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (620mg、化合物 16d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 409。

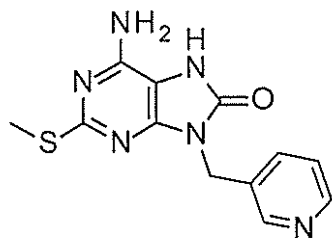
40

【 0 3 3 8】

工程 5: 6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 3 9】

【化 9 1】



16e

【0340】

10

化合物 16 e を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 16 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (380 mg、化合物 16 e) を白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 289。

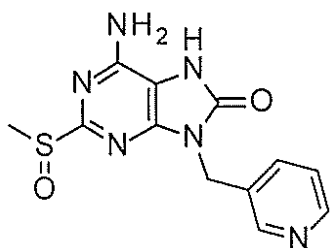
【0341】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【0342】

【化 9 2】



16f

30

【0343】

化合物 16 f を、6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 16 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (105 mg、化合物 16 f) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 305。

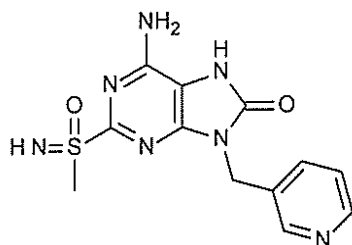
【0344】

40

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0345】

【化 9 3】



16

10

【0346】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (200 mg、化合物 16 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 f) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (3 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (38.2 mg、実施例 16) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 8.63 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 4.52 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 7.78, 5.02 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.11 (br. s., 1 H), 3.19 (s, 3 H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 320。

20

【0347】

キラル HPLC による実施例 16 の化合物の分離により、実施例 16 - A (早い溶出、5.0 mg) 及び実施例 16 - B (遅い溶出、7.1 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak OJ - 3 カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO₂)。

【0348】

実施例 16 - A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 8.63 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 4.52 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 7.78, 5.02 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.11 (br. s., 1 H), 3.19 (s, 3 H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 320。

30

【0349】

実施例 16 - B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 8.63 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 4.52 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 7.78, 5.02 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.11 (br. s., 1 H), 3.19 (s, 3 H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 320。

【0350】

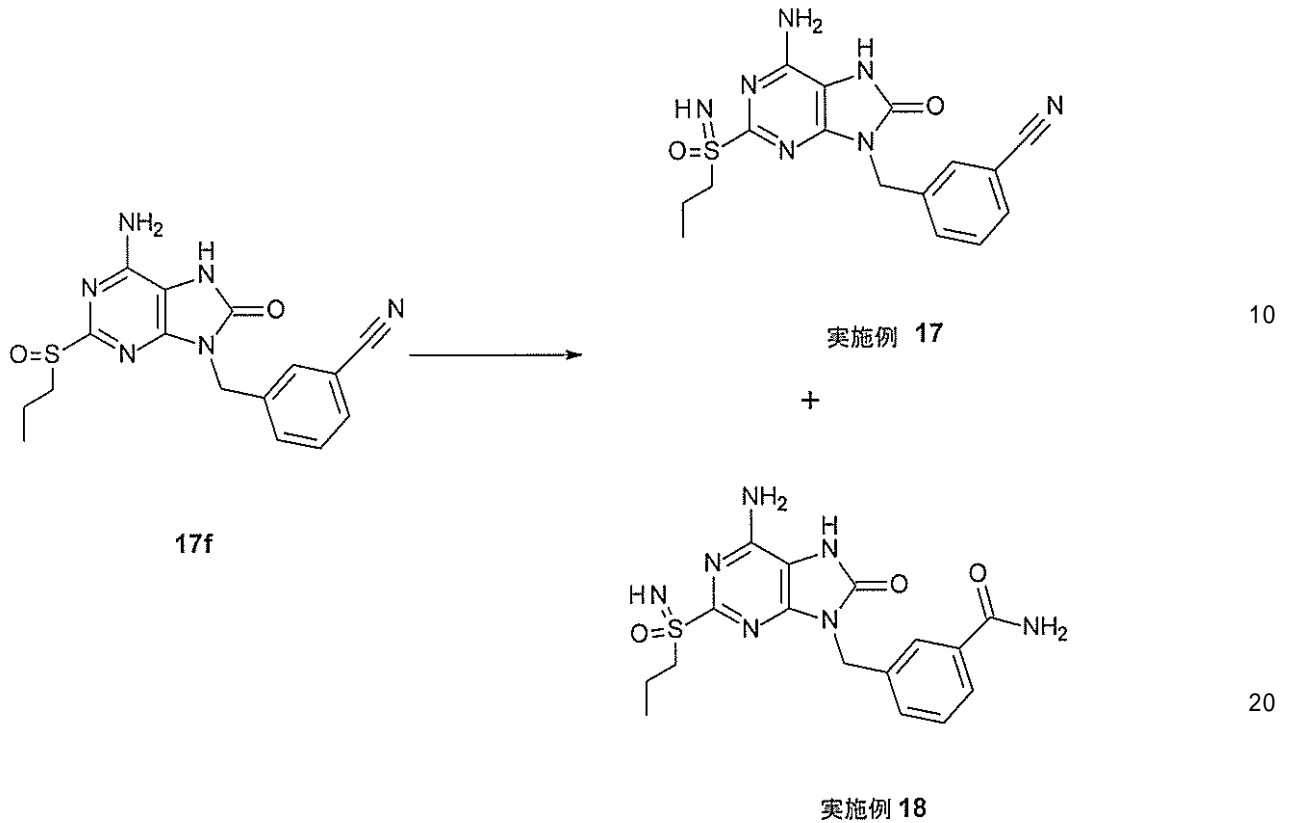
40

実施例 17 及び実施例 18

3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (化合物 17) 及び 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 18)

【0351】

【化 9 4】

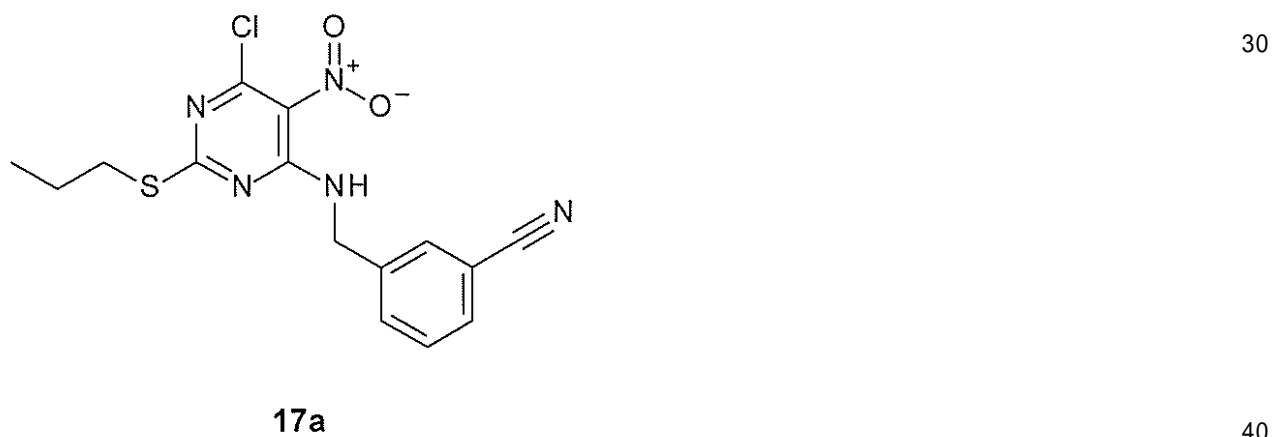


【 0 3 5 2 】

工程 1 : 3 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 3 5 3 】

【化 9 5】



【 0 3 5 4 】

化合物 17 a を、3 - (アミノメチル) ベンゾニトリルを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 15、工程 1 と類似に調製した。3 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (2.57 g、化合物 17 a) を、黄色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 364。

【 0 3 5 5 】

工程 2 : 3 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 3 5 6 】

10

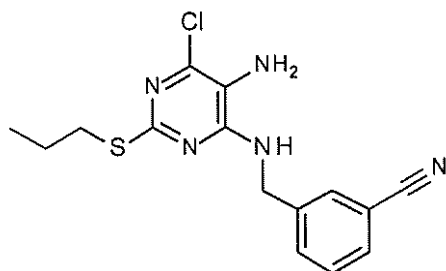
20

30

40

50

【化 9 6】



17b

10

【 0 3 5 7】

化合物 17b を、3 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (化合物 17a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 15a) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 2 と類似に調製した。3 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (1.1 g、化合物 17b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 334。

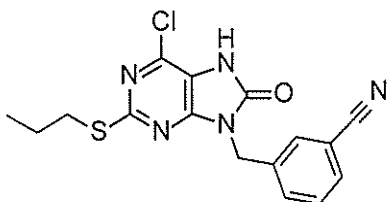
【 0 3 5 8】

工程 3: 3 - [(6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリルの調製

20

【 0 3 5 9】

【化 9 7】



17c

30

【 0 3 6 0】

化合物 17c を、3 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (化合物 17b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (化合物 15b) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。3 - [(6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (700 mg、化合物 17c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 360。

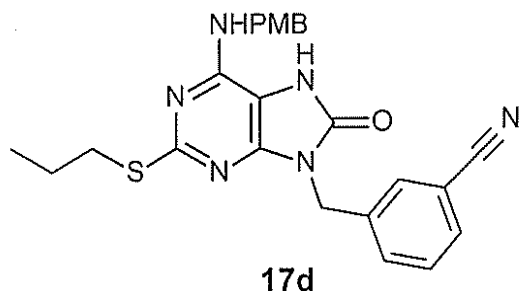
【 0 3 6 1】

40

工程 4: 3 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 3 6 2】

【化 9 8】



10

【 0 3 6 3】

化合物 17 d を、3 - [(6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 1 7 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。3 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (9 0 0 m g、化合物 1 7 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 6 1

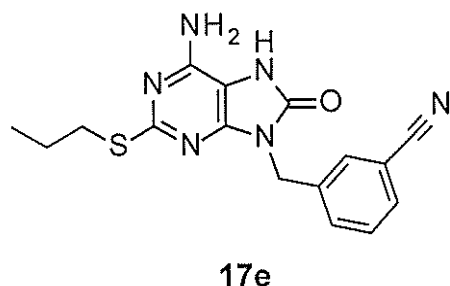
【 0 3 6 4】

20

工程 5 : 3 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 3 6 5】

【化 9 9】



30

【 0 3 6 6】

化合物 1 7 e を、3 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (化合物 1 7 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。3 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (6 0 0 m g、化合物 1 7 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 1。

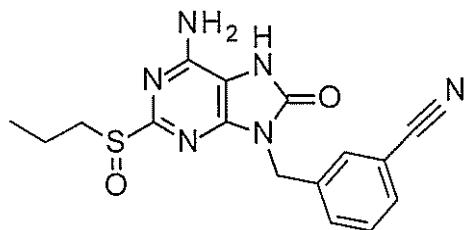
40

【 0 3 6 7】

工程 6 : 3 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル

【 0 3 6 8】

【化 1 0 0】



17f

10

【 0 3 6 9】

化合物 17 f を、6 - アミノ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 17 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。3 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (610 mg、化合物 17 f) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 357。

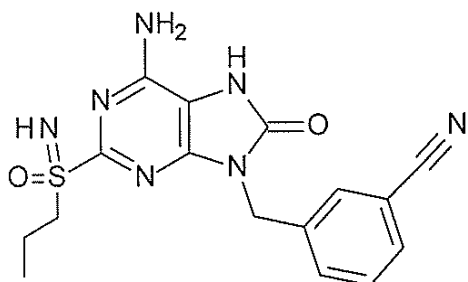
【 0 3 7 0】

工程 7: 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (化合物 17) 及び 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 18) の調製

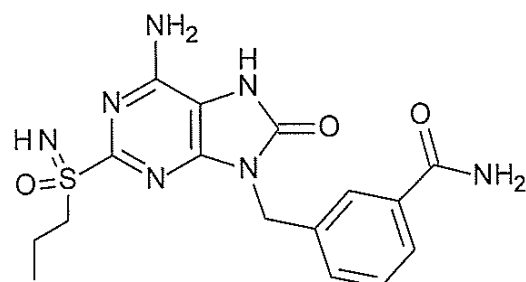
20

【 0 3 7 1】

【化 1 0 1】



17



18

30

【 0 3 7 2】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (270 mg、化合物 17 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 f) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 7 と類似に調製した。3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (5 mg、化合物 17) 及び 3 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズアミド (41 mg、化合物 18) を、白色の固体として得た。

40

【 0 3 7 3】

化合物 17 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.62 (br. s, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 6.99 (br. s, 2 H), 5.02 (s,

50

2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H), 0.89 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 372。

【0374】

化合物 18: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.85 (br. s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.06 (br. s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.01 (s, 1 H), 3.28 - 3.30 (m, 2 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 390。

10

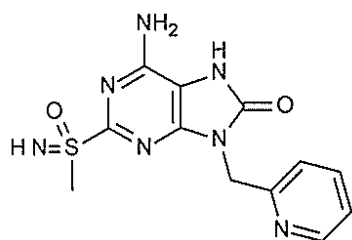
【0375】

実施例 19

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0376】

【化102】



20

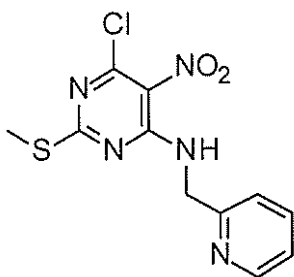
19

【0377】

工程 1: 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (2 - ピリジルメチル)ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0378】

【化103】



19a

30

40

【0379】

化合物 19a を、2 - ピリジルメチルアミン及び 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジン を、(2 - クロロフェニル)メチルアミン及び 2 - クロロフェニルメチルアミン並びに 4, 6 - ジクロロ - 2 - プロピルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジンの代わりに使用することによって、実施例 15、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (2 - ピリジルメチル)ピリミジン - 4 - アミン (4.64 g、化合物 19a) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 312。

【0380】

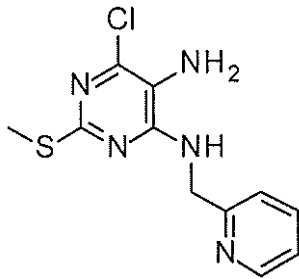
工程 2: 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N4 - (2 - ピリジルメチル)ピリ

50

ミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 3 8 1 】

【 化 1 0 4 】



19b

10

【 0 3 8 2 】

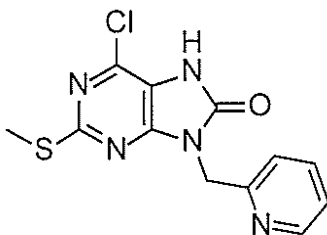
化合物 19b を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (2 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 19a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 15a) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N 4 - (2 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (2 . 3 g、化合物 19b) を、白色の固体として得た。MS 観 20
察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 282。

【 0 3 8 3 】

工程 3 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 8 4 】

【 化 1 0 5 】



19c

30

【 0 3 8 5 】

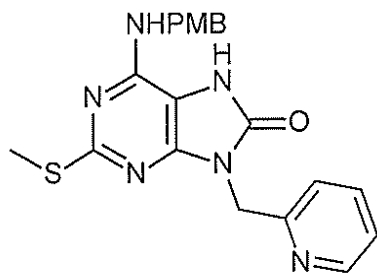
化合物 19c を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N 4 - (2 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 19b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 15b) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 0 g、化合物 19c) を、白色の固体として得た。MS 観 40
察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 308。

【 0 3 8 6 】

工程 4 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 8 7 】

【化 1 0 6】



19d

10

【 0 3 8 8】

化合物 19 d を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 9 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 0 g、化合物 1 9 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 9。

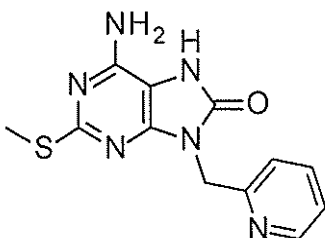
【 0 3 8 9】

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 3 9 0】

【化 1 0 7】



19e

30

【 0 3 9 1】

化合物 1 9 e を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 9 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 1 4 g、化合物 1 9 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 2 8 9

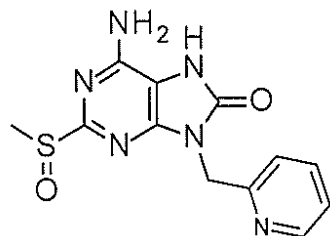
40

【 0 3 9 2】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 3 9 3】

【化 1 0 8】

**19f**

10

【 0 3 9 4】

化合物 19 f を、6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 9 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 8 0 m g、化合物 1 9 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 0 5。

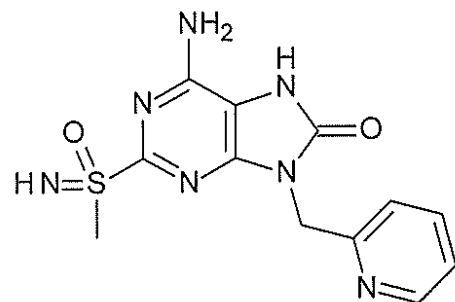
【 0 3 9 5】

工程 7: 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 3 9 6】

【化 1 0 9】

**19**

30

【 0 3 9 7】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 9 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (2 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (5 0 m g、実施例 1 9) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 8 . 4 7 (d , J = 4 . 2 7 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (t d , J = 7 . 6 5 , 1 . 5 1 H z , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 4 . 0 0 (b r . s . , 1 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) 。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 2 0。

40

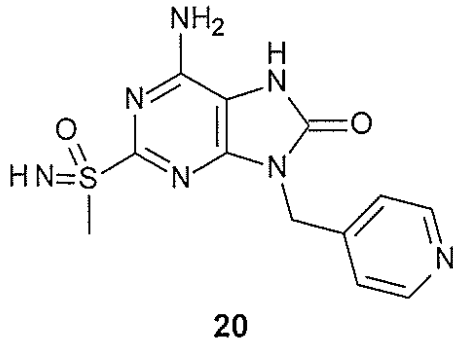
【 0 3 9 8】

実施例 2 0

6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 3 9 9】

【化 1 1 0】



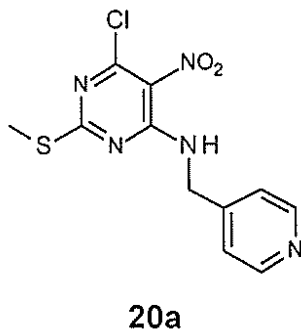
10

【 0 4 0 0】

工程 1 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 4 0 1】

【化 1 1 1】



20

【 0 4 0 2】

化合物 2 0 a を、4 - ピリジルメチルアミン及び 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミン及び 4 , 6 - ジクロロ - 2 - プロピルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (1 . 0 g、化合物 2 0 a) を、黄色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 1 2

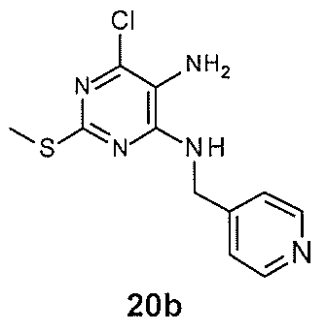
30

【 0 4 0 3】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - N 4 - (4 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 4 0 4】

【化 1 1 2】



40

【 0 4 0 5】

化合物 2 0 b を、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリ

50

ジルメチル)ピリミジン-4-アミン(化合物20a)を、6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-2-メチルスルファニル-N4-(4-ピリジルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(900mg、化合物20b)を、白色の固体として得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:282。

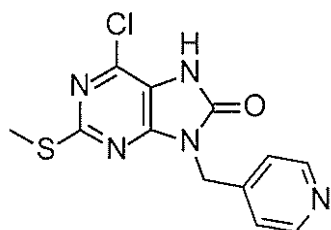
【0406】

工程3: 6-クロロ-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オンの調製

【0407】

10

【化113】



20c

20

【0408】

化合物20cを、6-クロロ-2-メチルスルファニル-N4-(4-ピリジルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物20b)を、6-クロロ-N-4-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(620mg、化合物20c)を、白色の固体として得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:308。

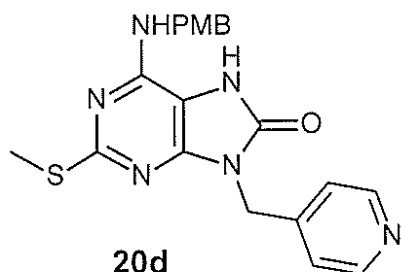
【0409】

工程4: 6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オンの調製

30

【0410】

【化114】



20d

40

【0411】

化合物20dを、6-クロロ-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物20c)を、6-クロロ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15c)の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(700mg、化合物20d)を、白色の固体として得た。MS観察値(E⁺SI⁺)[(M+H)⁺]:409。

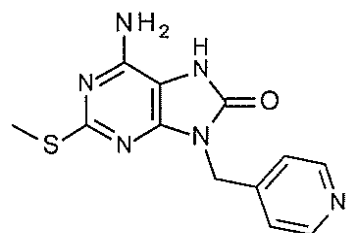
【0412】

50

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 1 3 】

【 化 1 1 5 】



20e

10

【 0 4 1 4 】

化合物 20 e を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 20 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (450 mg、化合物 20 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 289。

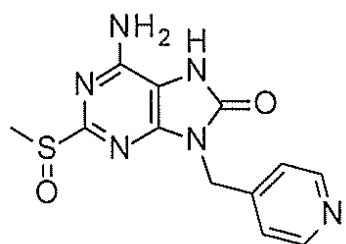
20

【 0 4 1 5 】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 1 6 】

【 化 1 1 6 】



20f

30

【 0 4 1 7 】

化合物 20 f を、6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 20 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (160 mg、化合物 20 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 305。

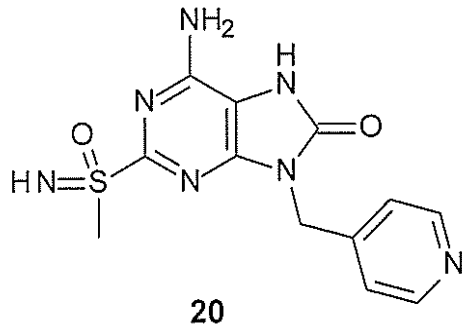
40

【 0 4 1 8 】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 1 9 】

【化 1 1 7】



10

【 0 4 2 0 】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - メチルスルフィニル - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 0 0 m g 、化合物 2 0 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 9 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 7 m g 、実施例 2 0) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 8 . 5 2 (d , J = 5 . 7 7 H z , 2 H) , 7 . 2 9 (d , J = 5 . 5 2 H z , 2 H) , 7 . 0 5 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 1 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 1 H) , 3 . 1 6 (s , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 2 0 。

20

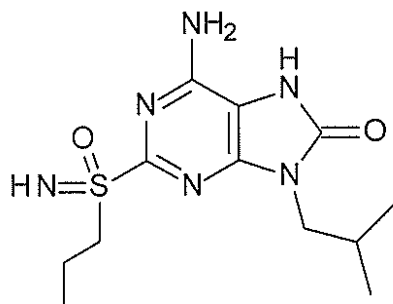
【 0 4 2 1 】

実施例 2 1

6 - アミノ - 9 - イソブチル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 4 2 2 】

【化 1 1 8】



30

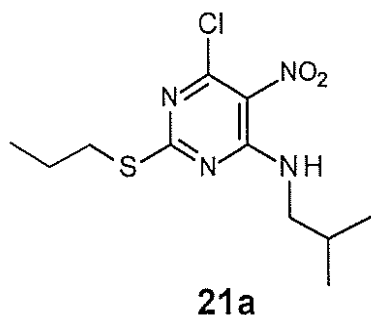
【 0 4 2 3 】

工程 1 : 6 - クロロ - N - イソブチル - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

40

【 0 4 2 4 】

【化 1 1 9】



10

【 0 4 2 5】

化合物 2 1 a を、2 - メチルプロパン - 1 - アミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - イソブチル - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 1 b) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 305。

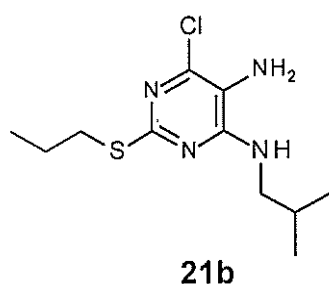
【 0 4 2 6】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 4 2 7】

20

【化 1 2 0】



【 0 4 2 8】

30

化合物 2 1 b を、6 - クロロ - N - イソブチル - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 1 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (4 . 5 g、化合物 2 1 b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 275。

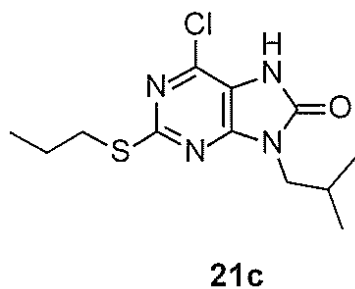
【 0 4 2 9】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

40

【 0 4 3 0】

【化 1 2 1】



50

【 0 4 3 1 】

化合物 2 1 c を、6 - クロロ - N 4 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 1 b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (8 5 0 m g 、化合物 2 1 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 0 1 。

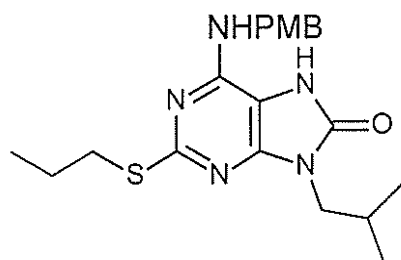
【 0 4 3 2 】

工程 4 : 9 - イソブチル - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン

10

【 0 4 3 3 】

【 化 1 2 2 】



21d

20

【 0 4 3 4 】

化合物 2 1 d を、6 - クロロ - 9 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 1 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 4 と類似に調製した。9 - イソブチル - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5 7 0 m g 、化合物 2 1 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 2 。

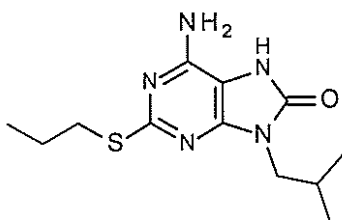
30

【 0 4 3 5 】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 3 6 】

【 化 1 2 3 】



21e

40

【 0 4 3 7 】

化合物 2 1 e を、9 - イソブチル - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 1 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - イソブチル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g 、化合物 2 1 e) を、白色の固

50

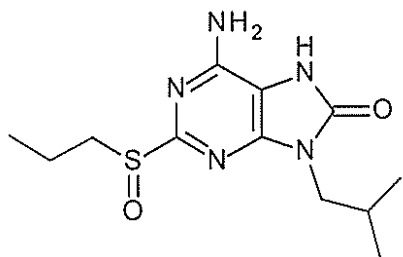
体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 282。

【0438】

工程6: 6-アミノ-9-イソブチル-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン

【0439】

【化124】



21f

【0440】

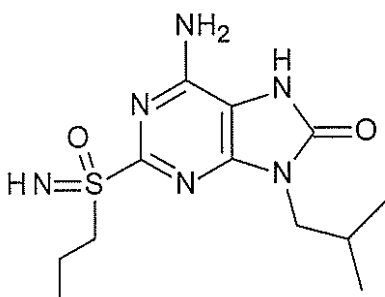
化合物21fを、6-アミノ-9-イソブチル-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンを、6-アミノ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15e)の代わりに使用することによって、実施例15、工程6と類似に調製した。6-アミノ-9-イソブチル-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(125mg、化合物21f)を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 298。

【0441】

工程7: 6-アミノ-2-(メチルスルホンイミドイル)-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン

【0442】

【化125】



21

【0443】

表題化合物を、6-アミノ-9-イソブチル-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(化合物21f)を、6-アミノ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(化合物15f)の代わりに使用することによって、実施例15、工程7と類似に調製した。6-アミノ-9-イソブチル-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン(65.8mg、実施例21)を、白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

ppm: 10.46 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (m, 6H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 313。

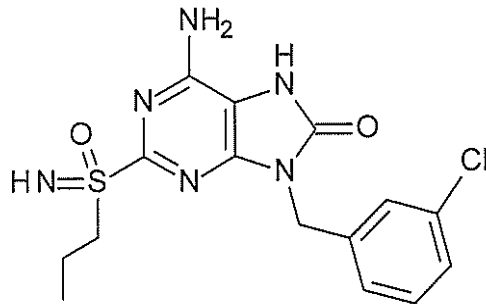
【0444】

実施例22

6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 4 4 5 】

【 化 1 2 6 】



22

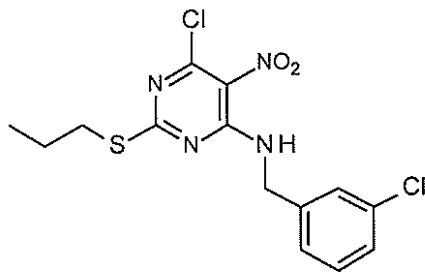
10

【 0 4 4 6 】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン

【 0 4 4 7 】

【 化 1 2 7 】



22a

20

30

【 0 4 4 8 】

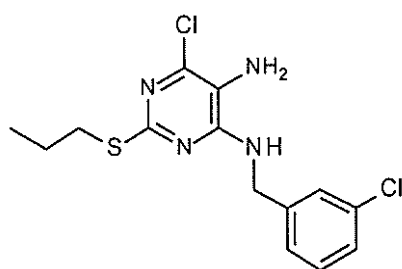
化合物 2 2 a を、(3 - クロロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (1 3 . 9 g 、化合物 2 2 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 3 。

【 0 4 4 9 】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 4 5 0 】

【 化 1 2 8 】



22b

40

50

【 0 4 5 1 】

化合物 2 2 b を、6 - クロロ - N - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 2 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (1 3 . 0 g、化合物 2 2 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 3。

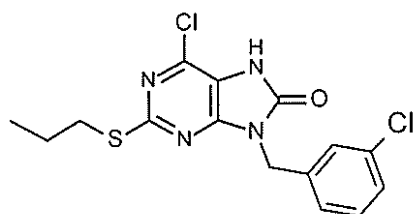
【 0 4 5 2 】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

10

【 0 4 5 3 】

【 化 1 2 9 】



22c

20

【 0 4 5 4 】

化合物 2 2 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (化合物 2 2 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 3 . 0 g、化合物 2 2 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 9。

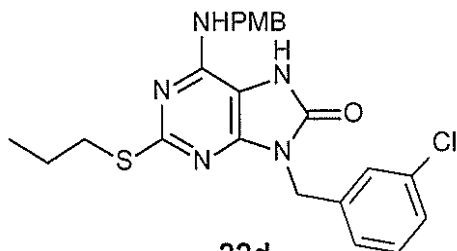
【 0 4 5 5 】

工程 4 : 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

30

【 0 4 5 6 】

【 化 1 3 0 】



22d

40

【 0 4 5 7 】

化合物 2 2 d を、6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 2 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 . 0 g、化合物 2 2 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 7 0。

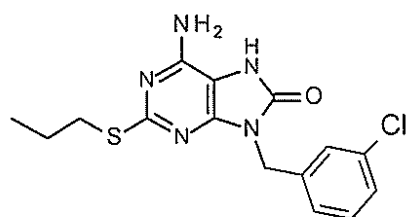
【 0 4 5 8 】

50

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 5 9 】

【 化 1 3 1 】



22e

10

【 0 4 6 0 】

化合物 2 2 e を、9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 2 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g、化合物 2 2 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

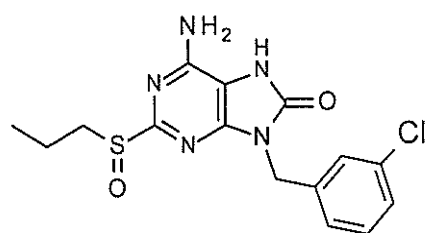
20

【 0 4 6 1 】

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 4 6 2 】

【 化 1 3 2 】



22f

30

【 0 4 6 3 】

化合物 2 2 f を、6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 2 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 0 m g、化合物 2 2 f) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 6。

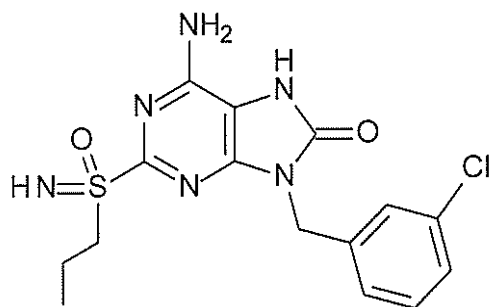
40

【 0 4 6 4 】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 6 5 】

【化 1 3 3】



22

10

【 0 4 6 6】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 0 0 m g 、 化合物 2 2 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、 工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (4 3 m g 、 実施例 2 2) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z DMSO - d₆) ppm : 7 . 4 1 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 0 3 0 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 9 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 MS 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 1 。

20

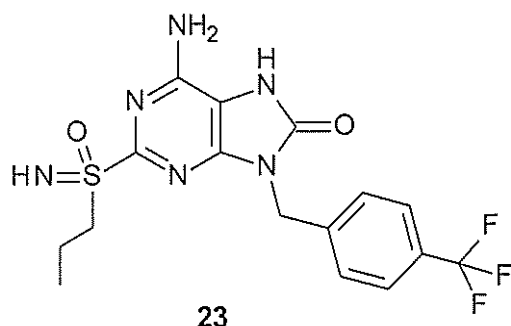
【 0 4 6 7】

実施例 2 3

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 4 6 8】

【化 1 3 4】



23

30

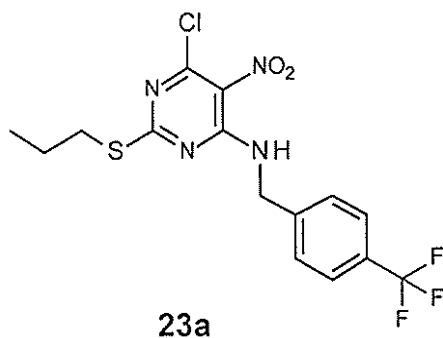
40

【 0 4 6 9】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 4 7 0】

【化 1 3 5】



10

【0 4 7 1】

化合物 2 3 a を、(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - トリフルオロメチルフェニルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (7 . 0 g、化合物 2 3 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 7。

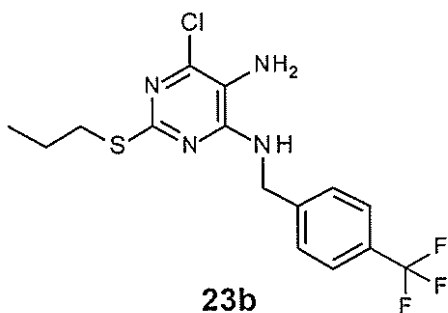
【0 4 7 2】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【0 4 7 3】

【化 1 3 6】



30

【0 4 7 4】

化合物 2 3 b を、6 - クロロ - N - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 3 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (3 . 1 g、化合物 2 3 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 7。

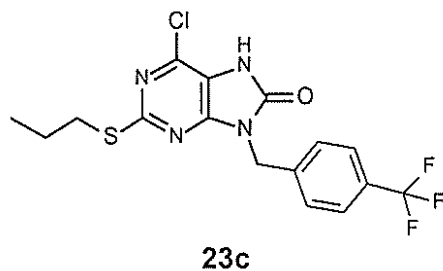
40

【0 4 7 5】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 4 7 6】

【化 1 3 7】



【 0 4 7 7】

10

化合物 2 3 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 3 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 8 g、化合物 2 3 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 3。

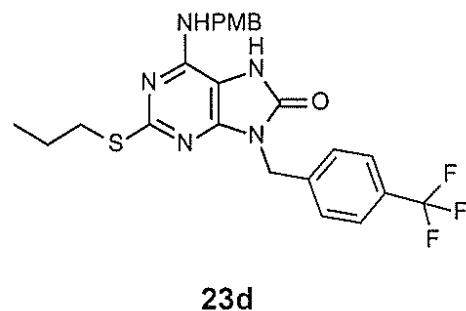
【 0 4 7 8】

工程 4 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン
の調製

20

【 0 4 7 9】

【化 1 3 8】



30

【 0 4 8 0】

化合物 2 3 d を、6 - クロロ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 3 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 2 g、化合物 2 3 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 5 0 4。

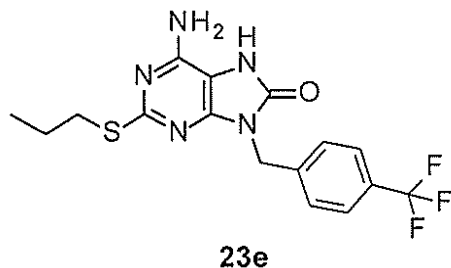
40

【 0 4 8 1】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 8 2】

【化 1 3 9】



【 0 4 8 3】

10

化合物 2 3 e を、9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 3 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (9 0 0 m g、化合物 2 3 e) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 4。

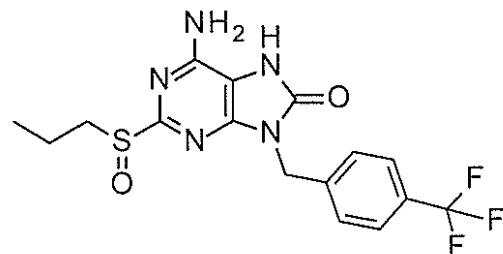
【 0 4 8 4】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 4 8 5】

【化 1 4 0】



30

【 0 4 8 6】

化合物 2 3 f を、6 - アミノ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 3 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 0 0 m g、化合物 2 3 f) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 0。

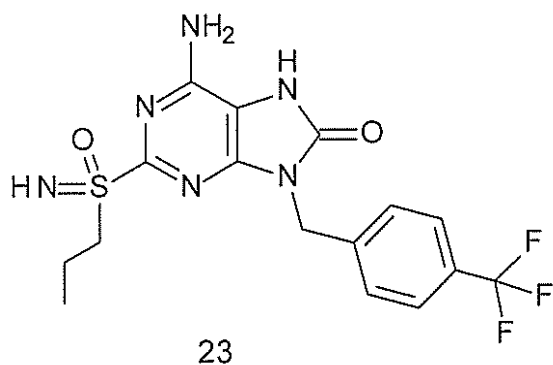
40

【 0 4 8 7】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 4 8 8】

【化 1 4 1】



10

【 0 4 8 9】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 0 0 m g、化合物 2 3 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (5 7 m g、実施例 2 3) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆)

p p m : 7 . 7 0 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 0 1 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 7 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 6 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 8 6 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 5。

20

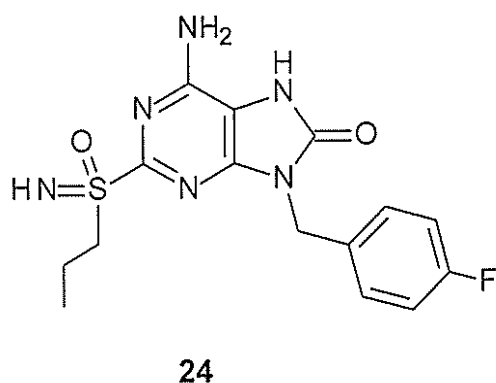
【 0 4 9 0】

実施例 2 4

6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 4 9 1】

【化 1 4 2】



30

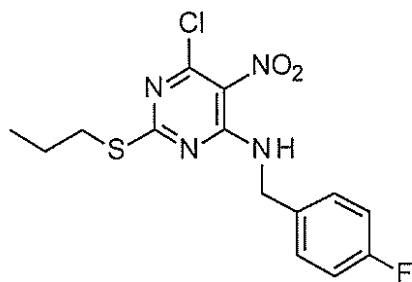
40

【 0 4 9 2】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 4 9 3】

【化 1 4 3】



24a

10

【0 4 9 4】

化合物 2 4 a を、(4 - フルオロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - フルオロフェニルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (6 . 4 g、化合物 2 4 a) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 7。

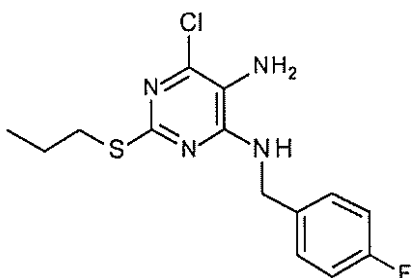
【0 4 9 5】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【0 4 9 6】

【化 1 4 4】



24b

30

【0 4 9 7】

化合物 2 4 b を、6 - クロロ - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 4 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (6 . 0 g、化合物 2 4 b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 2 7。

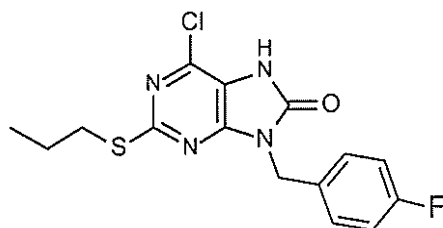
40

【0 4 9 8】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 4 9 9】

【化 1 4 5】

**24c**

【0 5 0 0】

10

化合物 2 4 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 4 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5 . 0 g、化合物 2 4 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 3。

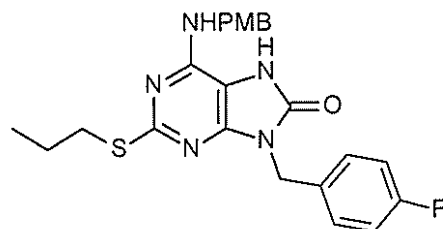
【0 5 0 1】

工程 4 : 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【0 5 0 2】

【化 1 4 6】

**24d**

30

【0 5 0 3】

化合物 2 4 d を、6 - クロロ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 4 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5 . 5 g、化合物 2 4 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 4。

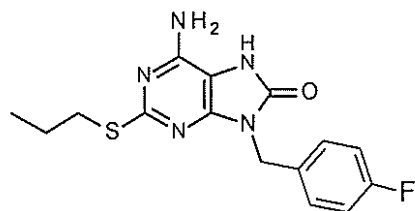
【0 5 0 4】

40

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 5 0 5】

【化 1 4 7】



24e

10

【 0 5 0 6 】

化合物 2 4 e を、 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 4 d) を、 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 0 m g、化合物 2 4 e) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 3 4。

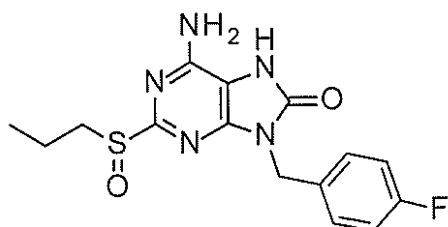
【 0 5 0 7 】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [4 - フルオロフェニルメチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 0 8 】

【化 1 4 8】



24f

30

【 0 5 0 9 】

化合物 2 4 f を、 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 4 e) を、 6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[4 - フルオロフェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (5 3 0 m g、化合物 2 4 f) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

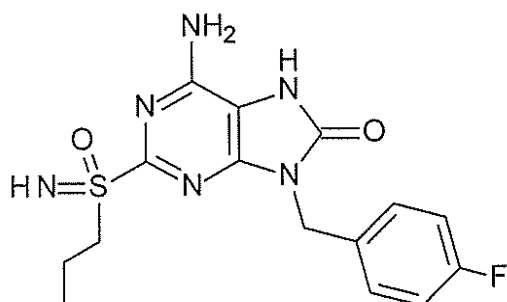
40

【 0 5 1 0 】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 1 1 】

【化 1 4 9】



24

10

【0 5 1 2】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピル
スルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 5 0 m g 、 化合物 2 4 f) を、6 - アミノ -
9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8
- オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 7 と類似に
調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - フルオロフ
ェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (4 1 . 6 m g 、 実施例 2 4) を、灰色の固
体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 6 2
(b r . s . , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 6 (m , 2
H) , 7 . 0 0 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) ,
3 . 3 3 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 7 4 - 1 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J
= 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 5 。

20

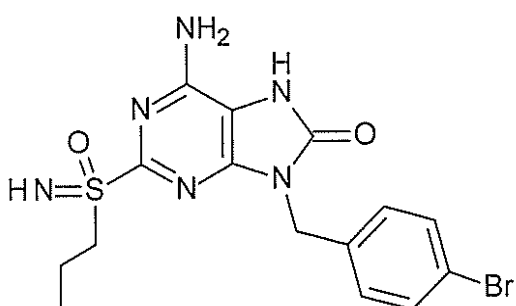
【0 5 1 3】

実施例 2 5

6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミド
イル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0 5 1 4】

【化 1 5 0】



25

30

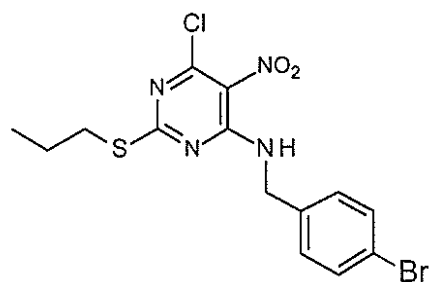
【0 5 1 5】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プ
ロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

40

【0 5 1 6】

【化 1 5 1】

**25a**

10

【 0 5 1 7】

化合物 2 5 a を、(4 - ブロモフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - ブロモフェニルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (7 . 0 g、化合物 2 5 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 4 1 7。

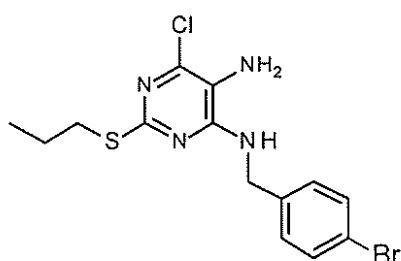
【 0 5 1 8】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニルピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【 0 5 1 9】

【化 1 5 2】

**25b**

30

【 0 5 2 0】

化合物 2 5 b を、6 - クロロ - N - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 5 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (3 . 2 g、化合物 2 5 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 8 7。

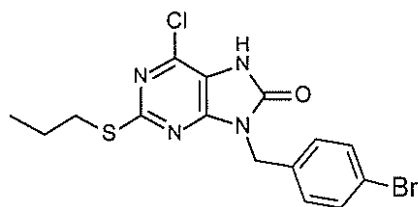
【 0 5 2 1】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

40

【 0 5 2 2】

【化 1 5 3】



25c

【 0 5 2 3】

10

化合物 2 5 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 5 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 5 g、化合物 2 5 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 3。

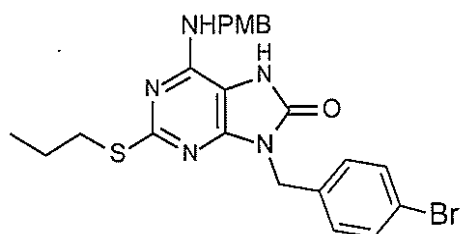
【 0 5 2 4】

工程 4 : 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 5 2 5】

【化 1 5 4】



25d

30

【 0 5 2 6】

化合物 2 5 d を、6 - クロロ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 5 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 . 1 g、化合物 2 5 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 5 1 4。

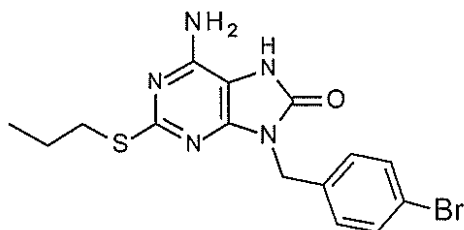
【 0 5 2 7】

40

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 2 8】

【化 1 5 5】

**25e**

10

【 0 5 2 9】

化合物 2 5 e を、9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 5 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 1 g、化合物 2 5 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 4。

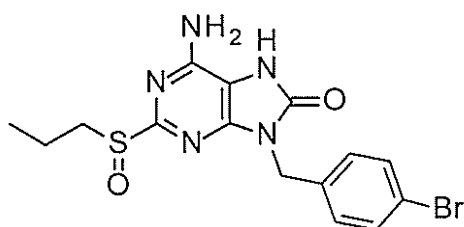
【 0 5 3 0】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [4 - ブロモフェニルメチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 3 1】

【化 1 5 6】

**25f**

30

【 0 5 3 2】

化合物 2 5 f を、6 - アミノ - 9 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 5 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[4 - ブロモフェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 5 0 m g、化合物 2 5 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 0。

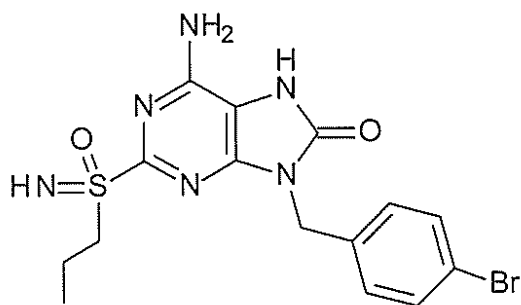
40

【 0 5 3 3】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - ブロモフェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 3 4】

【化 1 5 7】



25

10

【 0 5 3 5】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 6 0 m g 、 化合物 2 5 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - プロモフェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (7 0 m g 、 実施例 2 5) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm : 1 0 . 6 2 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 9 9 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 4 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 6 (m , 2 H) , 0 . 9 0 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 4 2 5 。

20

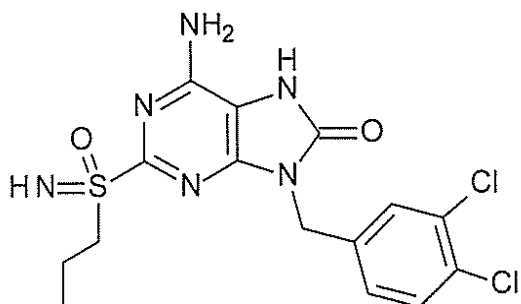
【 0 5 3 6】

実施例 2 6

6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 5 3 7】

【化 1 5 8】



26

30

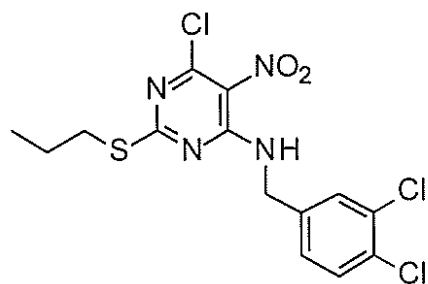
40

【 0 5 3 8】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 5 3 9】

【化 1 5 9】



26a

10

【 0 5 4 0】

化合物 2 6 a を、(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - ブロモフェニルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (3 . 6 g、化合物 2 6 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 2 5。

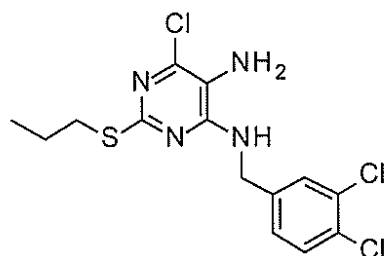
【 0 5 4 1】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【 0 5 4 2】

【化 1 6 0】



26b

30

【 0 5 4 3】

化合物 2 6 b を、6 - クロロ - N - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 6 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (3 . 1 g、化合物 2 6 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 7。

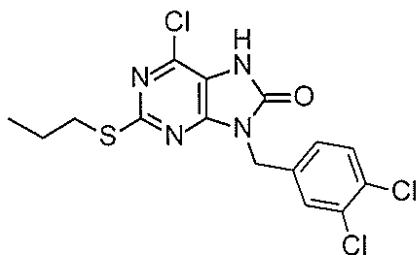
40

【 0 5 4 4】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 4 5】

【化 1 6 1】



26c

10

【 0 5 4 6】

化合物 2 6 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 6 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 8 g、化合物 2 6 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 3。

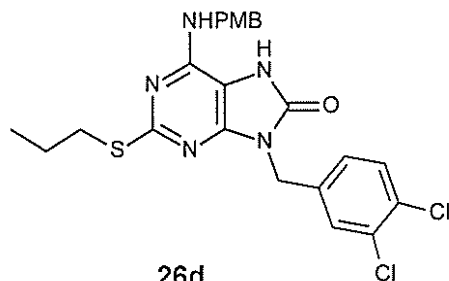
【 0 5 4 7】

工程 4 : 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 5 4 8】

【化 1 6 2】



26d

30

【 0 5 4 9】

化合物 2 6 d を、6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 6 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 6 g、化合物 2 6 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 5 0 4。

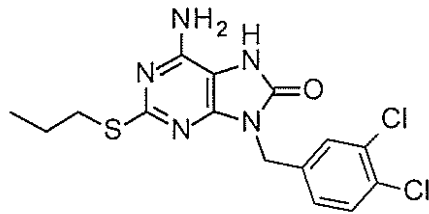
40

【 0 5 5 0】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 5 1】

【化 1 6 3】



26e

【 0 5 5 2】

10

化合物 2 6 e を、9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 6 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (9 0 0 m g、化合物 2 6 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 4。

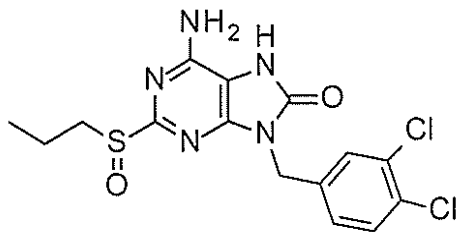
【 0 5 5 3】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [3 , 4 - ジクロロフェニル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 5 5 4】

【化 1 6 4】



26f

30

【 0 5 5 5】

化合物 2 6 f を、6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 6 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[3 , 4 - ジクロロフェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 1 0 m g、化合物 2 6 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 1。

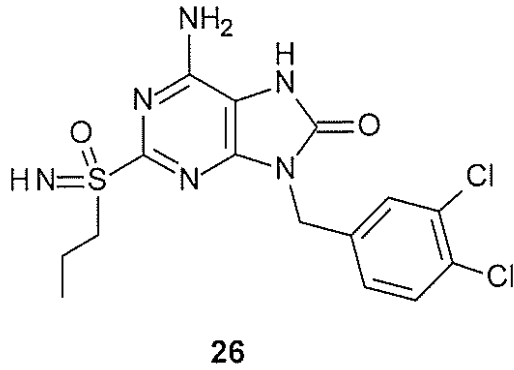
40

【 0 5 5 6】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (3 , 4 - ジクロロフェニルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 5 7】

【化 1 6 5】



10

【 0 5 5 8】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジクロロフェニルメチル) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 6 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (3 , 4 - ジクロロフェニルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (4 7 m g、実施例 2 6) を、白色の固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) p p m : 1 0 . 6 7 (b r . s . , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 8 (s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 6 (m , 2 H) , 0 . 9 0 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I $^+$) [(M + H) $^+$] : 4 1 5 。

20

【 0 5 5 9】

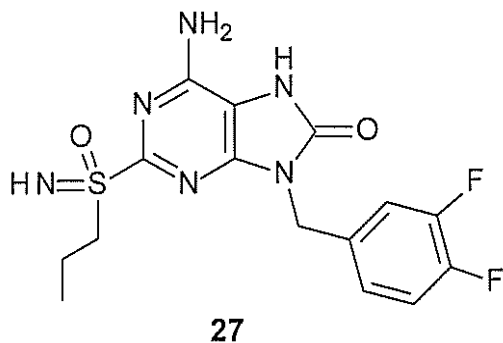
実施例 2 7

6 - アミノ - 9 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルメチル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 5 6 0】

【化 1 6 6】

30



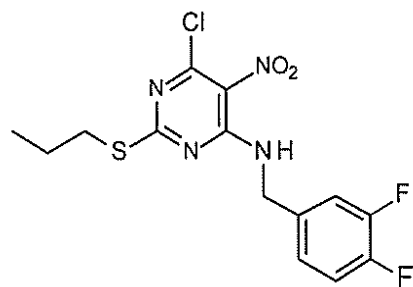
40

【 0 5 6 1】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 5 6 2】

【化 1 6 7】



27a

10

【0 5 6 3】

化合物 2 7 a を、(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (3 . 1 g、化合物 2 7 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 5。

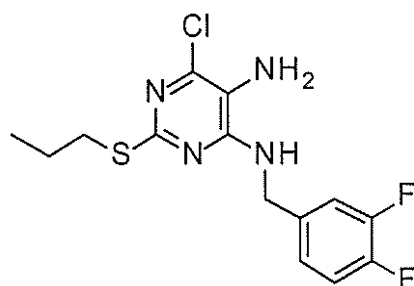
【0 5 6 4】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【0 5 6 5】

【化 1 6 8】



27b

30

【0 5 6 6】

化合物 2 7 b を、6 - クロロ - N - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 7 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N - 4 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (2 . 2 g、化合物 2 7 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 5。

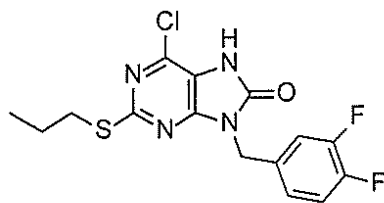
40

【0 5 6 7】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 5 6 8】

【化 1 6 9】



27c

【 0 5 6 9】

10

化合物 27c を、6 - クロロ - N 4 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 27b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 15b) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 6 g、化合物 27c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 371。

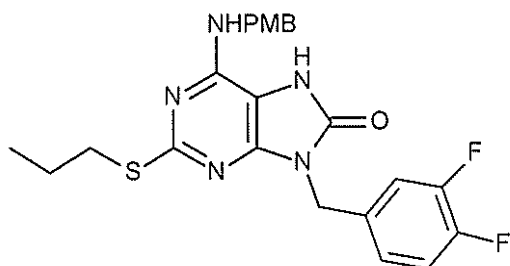
【 0 5 7 0】

工程 4 : 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 5 7 1】

【化 1 7 0】



27d

30

【 0 5 7 2】

化合物 27d を、6 - クロロ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 27c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15c) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 4 と類似に調製した。9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 5 g、化合物 27d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 472。

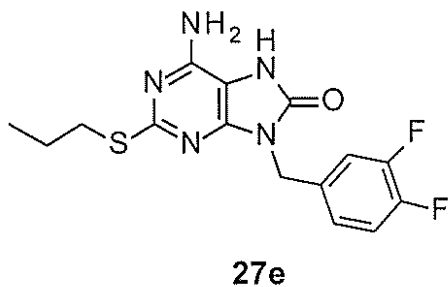
40

【 0 5 7 3】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 7 4】

【化 1 7 1】



10

【0 5 7 5】

化合物 2 7 e を、9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 7 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 0 m g、化合物 2 7 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 2。

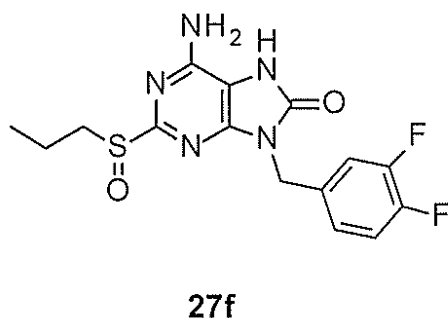
【0 5 7 6】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 5 7 7】

【化 1 7 2】



30

【0 5 7 8】

化合物 2 7 f を、6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 7 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 0 m g、化合物 2 7 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 8。

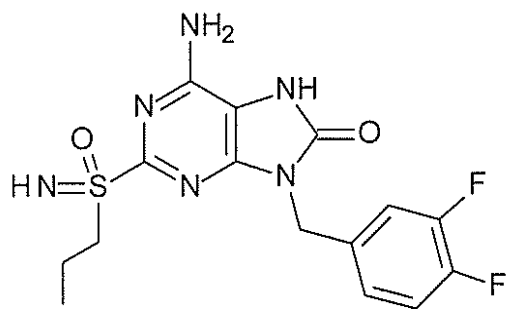
40

【0 5 7 9】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 5 8 0】

【化 1 7 3】



27

10

【0 5 8 1】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 7 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (6 0 m g、実施例 2 7) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 6 5 (b r . s . , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 6 (m , 2 H) , 7 . 1 9 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 6 . 9 8 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 6 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 3 。

20

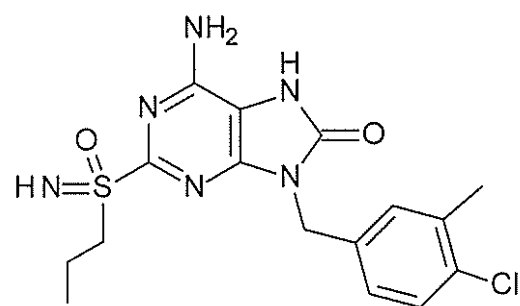
【0 5 8 2】

実施例 2 8

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0 5 8 3】

【化 1 7 4】



28

30

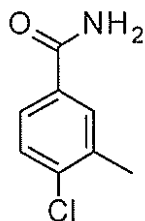
【0 5 8 4】

工程 1 : 4 - クロロ - 3 - メチルベンズアミドの調製

【0 5 8 5】

40

【化 175】



28a

10

【0586】

4 - クロロ - 3 - メチル安息香酸 (20.0 g、117.2 mmol)、HOBt (15.8 g、117.2 mmol) 及び NH_4Cl (18.8 g、351.7 mmol) の無水の DMF (200 mL) 中の氷冷の溶液に、DIPEA (45.5 g、351.7 mmol) を、続いて EDC · HCl (27.4 g、152.4 mmol) を加え、次いで混合物を 25 に温め、そして 20 時間攪拌した。反応混合物を水 (1.2 L) で希釈し、そして EtOAc (200 mL) で 3 回抽出した。混合した有機層を 1 N の HCl 水溶液、 Na_2CO_3 の飽和水溶液、食塩水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を MTBE で摩砕して、4 - クロロ - 3 - メチルベンズアミド (15 g、化合物 28a) を、明るい黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$]: 170。

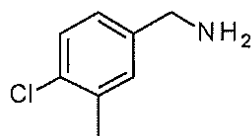
20

【0587】

工程 2: (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) メチルアミンの調製

【0588】

【化 176】



28b

30

【0589】

LiAlH_4 (11.2 g、294.8 mmol) の無水の THF (100 mL) 中の懸濁液に、THF (100 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - メチル - ベンズアミド (10 g、58.96 mmol) を、滴下により加えた。添加後、混合物を 28 で 2 時間攪拌し、そして次いで 60 で 12 時間加熱した。反応混合物を 0 に冷却した後、次いで 11.2 mL の水、11.2 mL の NaOH の 15 % 水溶液及び 33.6 mL の水を連続して加えた。無水の硫酸ナトリウム (20 g) を加え、そして得られた懸濁液を 30 分間攪拌し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮して、(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチルアミンを、無色の油状物 (8 g、化合物 28b) として得た。MS 観測値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$]: 156。

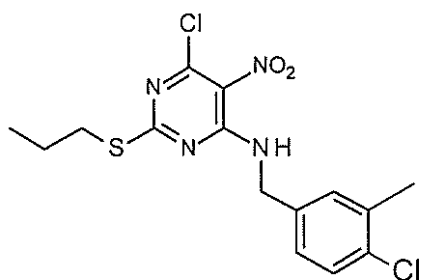
40

【0590】

工程 3: 6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0591】

【化 1 7 7】

**28c**

10

【 0 5 9 2】

化合物 2 8 c を、(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - メチルフェニルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (8 . 0 g、化合物 2 8 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 7。

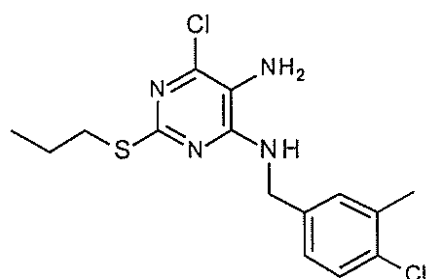
【 0 5 9 3】

工程 4 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【 0 5 9 4】

【化 1 7 8】

**28d**

30

【 0 5 9 5】

化合物 2 8 d を、6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 8 c) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N - 4 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (4 . 4 g、化合物 2 8 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 7。

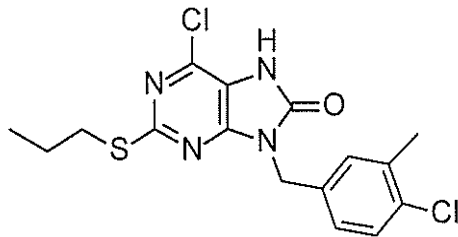
40

【 0 5 9 6】

工程 5 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 5 9 7】

【化 1 7 9】



28e

10

【 0 5 9 8】

化合物 28 e を、6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 2 8 d) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 . 6 g、化合物 2 8 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 3 。

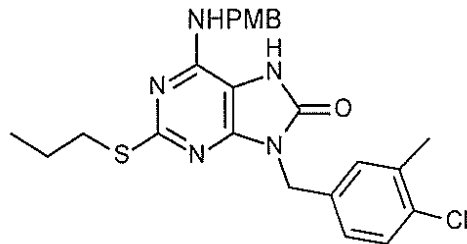
【 0 5 9 9】

20

工程 6 : 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 0 0】

【化 1 8 0】



28f

30

【 0 6 0 1】

化合物 2 8 f を、6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 8 e) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (9 g、化合物 2 8 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 8 4 。

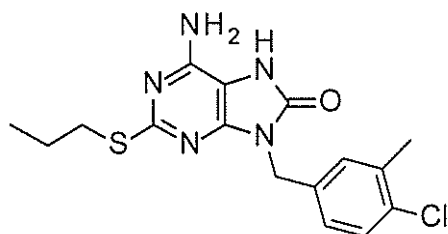
40

【 0 6 0 2】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 0 3】

【化 1 8 1】



28g

10

【0 6 0 4】

化合物 28 g を、9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 28 f) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4.5 g、化合物 28 g) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 364。

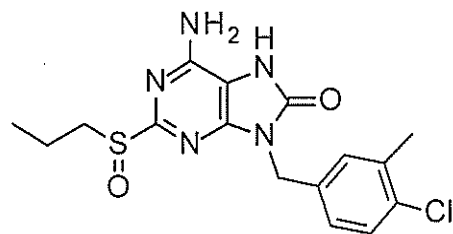
【0 6 0 5】

20

工程 8 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 6 0 6】

【化 1 8 2】



28h

30

【0 6 0 7】

化合物 28 h を、6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 28 g) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (340 mg、化合物 28 h) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 380。

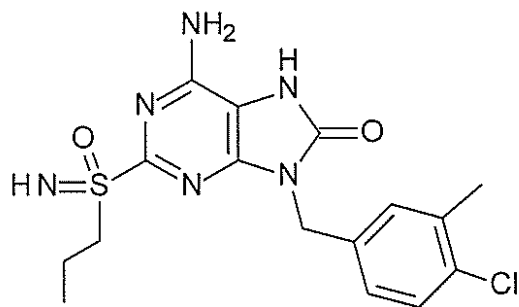
40

【0 6 0 8】

工程 9 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 6 0 9】

【化 1 8 3】



28

10

【0 6 1 0】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 8 h) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (8 0 m g、実施例 2 8) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 7 . 3 7 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 9 7 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 2 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 0 . 9 0 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 5。

20

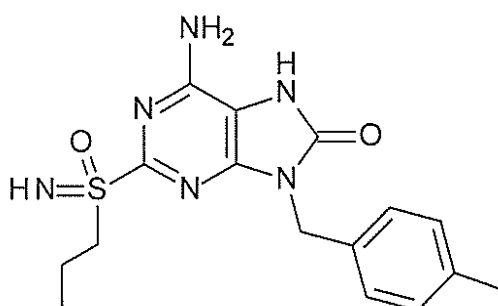
【0 6 1 1】

実施例 2 9

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0 6 1 2】

【化 1 8 4】



29

30

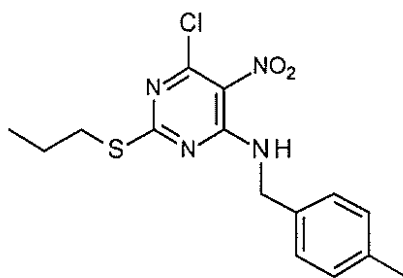
40

【0 6 1 3】

6 - クロロ - N - [(p - トリルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0 6 1 4】

【化 1 8 5】

**29a**

10

【0 6 1 5】

工程 1：化合物 2 9 a を、p - トリルメチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(p - トリルメチル) - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (3 . 9 g、化合物 2 9 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M + H$) $^+$] : 3 5 3。

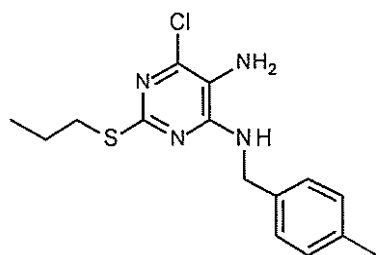
【0 6 1 6】

工程 2： 6 - クロロ - N 4 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【0 6 1 7】

【化 1 8 6】

**29b**

30

【0 6 1 8】

化合物 2 9 b を、6 - クロロ - N - [(p - トリルメチル - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 2 9 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - (p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (2 . 2 g、化合物 2 9 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M + H$) $^+$] : 3 2 3。

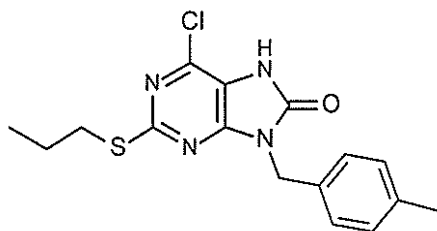
【0 6 1 9】

40

工程 3： 6 - クロロ - 9 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 6 2 0】

【化 1 8 7】



29c

10

【0 6 2 1】

化合物 29c を、6 - クロロ - N4 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 29b) を、6 - クロロ - N4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 15b) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (2 . 2 g、化合物 29c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 349。

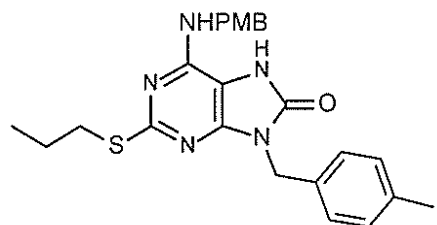
【0 6 2 2】

工程 4 : 9 - [(p - トリルメチル) - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オンの調製 :

20

【0 6 2 3】

【化 1 8 8】



29d

30

【0 6 2 4】

化合物 29d を、6 - クロロ - 9 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 29c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 15c) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 4 と類似に調製した。9 - [(p - トリルメチル) - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (2 . 0 g、化合物 29d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 450。

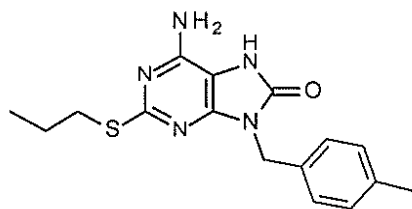
40

【0 6 2 5】

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0 6 2 6】

【化 1 8 9】



29e

10

【 0 6 2 7】

化合物 29 e を、9 - [(p - トリルメチル) - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 29 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(p - トリルメチル) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 0 g、化合物 29 e) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 330。

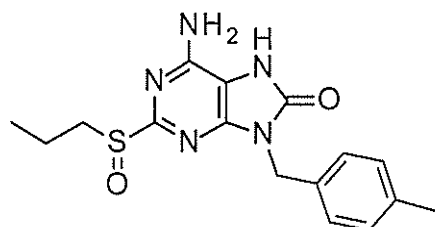
【 0 6 2 8】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [p - トリルメチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 2 9】

【化 1 9 0】



29f

30

【 0 6 3 0】

化合物 29 f を、6 - アミノ - 9 - [(p - トリルメチル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 29 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [p - トリルメチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (220 mg、化合物 29 f) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 345。

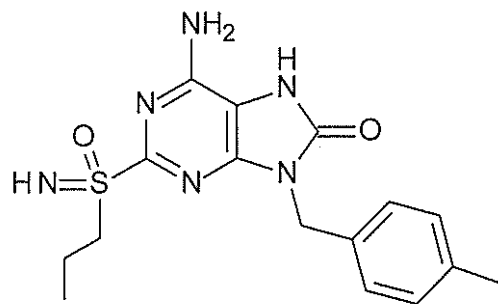
40

【 0 6 3 1】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 3 2】

【化 1 9 1】



29

10

【0 6 3 3】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(p - トリルメチル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2 9 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの代わりによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[p - トリルメチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (1 2 7 m g、実施例 2 9) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m : 1 0 . 6 7 (b r . s . , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 9 8 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 6 7 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 1。

20

【0 6 3 4】

キラル H P L C による実施例 2 9 の化合物の分離により、実施例 2 9 - A (早い溶出、5 0 m g) 及び実施例 2 9 - B (遅い溶出、4 9 m g) を、白色の固体として得た。(分離条件 : C h i r a l P a k A D - 3 カラム上の、3 0 % イソプロパノール (0 . 0 5 % D E A) / C O₂) 。

30

【0 6 3 5】

実施例 2 9 - A : ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m : 1 0 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 7 0 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 0 . 9 3 (t , J = 7 . 4 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 1。

【0 6 3 6】

実施例 2 9 - B : ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m : 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 7 2 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 9 3 (t , J = 7 . 4 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 1。

40

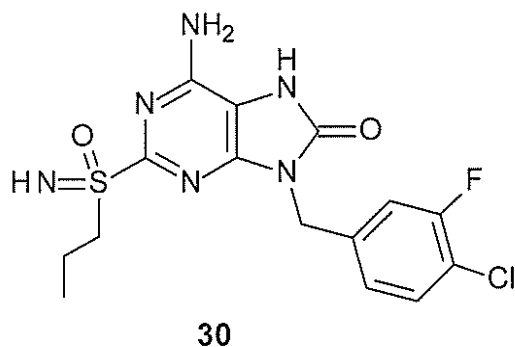
【0 6 3 7】

実施例 3 0

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0 6 3 8】

【化 1 9 2】



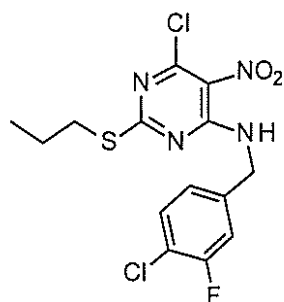
10

【 0 6 3 9】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 6 4 0】

【化 1 9 3】



20

【 0 6 4 1】

化合物 3 0 a を、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)メチルアミンを、(2 - クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (6 . 2 g、化合物 3 0 a) を得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 1。

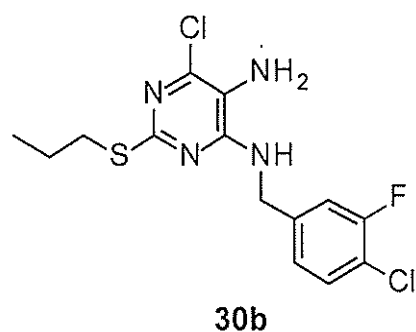
30

【 0 6 4 2】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 6 4 3】

【化 1 9 4】



40

【 0 6 4 4】

化合物 3 0 b を、6 - クロロ - N - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 3 0 a)

50

を、6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N4-[4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(4.7g、化合物30b)を、褐色の固体として得た。MS観測値(ESI^+)[($M+H$) $^+$]: 361。

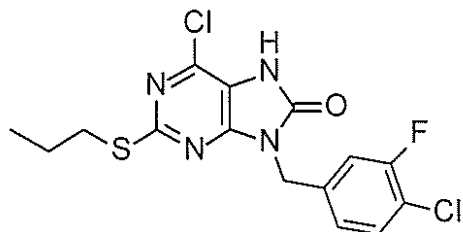
【0645】

工程3: 6-クロロ-9-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンの調製

【0646】

10

【化195】



30c

20

【0647】

化合物30cを、6-クロロ-N-4-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物30b)を、6-クロロ-N4-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(3.8g、化合物30c)を、灰色の固体として得た。MS観測値(ESI^+)[($M+H$) $^+$]: 387。

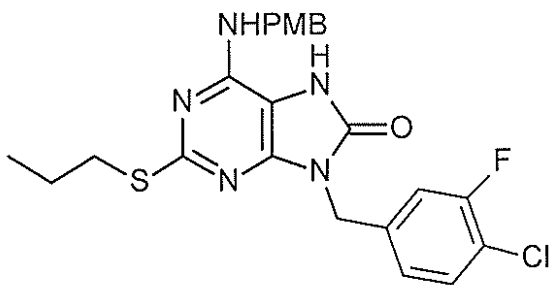
【0648】

30

工程4: 9-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンの調製

【0649】

【化196】



30d

40

【0650】

化合物30dを、6-クロロ-9-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物30c)を、6-クロロ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15c)の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類

50

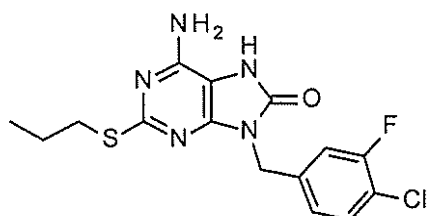
似に調製した。9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 3 g 、 化合物 3 0 d) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 8 8 。

【 0 6 5 1 】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 5 2 】

【 化 1 9 7 】



30e

【 0 6 5 3 】

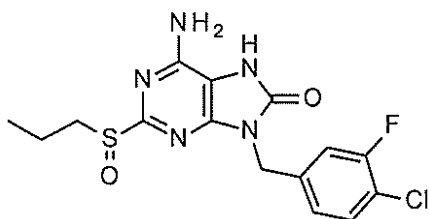
化合物 3 0 e を、9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 0 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 4 g 、 化合物 3 0 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 8 。

【 0 6 5 4 】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 5 5 】

【 化 1 9 8 】



30f

【 0 6 5 6 】

化合物 3 0 f を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 0 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [[4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g 、 化合物 3 0 f) を、白色の固体として得て、MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 4 。

【 0 6 5 7 】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

10

20

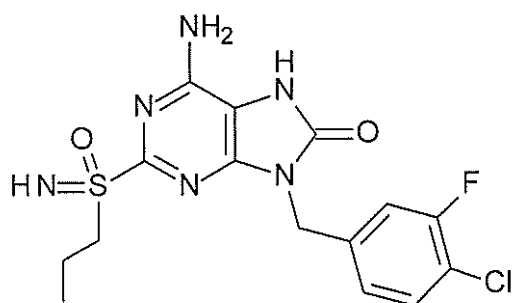
30

40

50

【 0 6 5 8 】

【 化 1 9 9 】



30

10

【 0 6 5 9 】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 0 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 3 0) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (6 3 m g、実施例 3 0) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm :

20

1 0 . 6 7 (b r . s . , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 0 9 - 7 . 0 3 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 9 (s , 2 H) , 3 . 9 8 (s , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 6 (m , 2 H) , 1 . 7 2 - 1 . 5 0 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 9 。

【 0 6 6 0 】

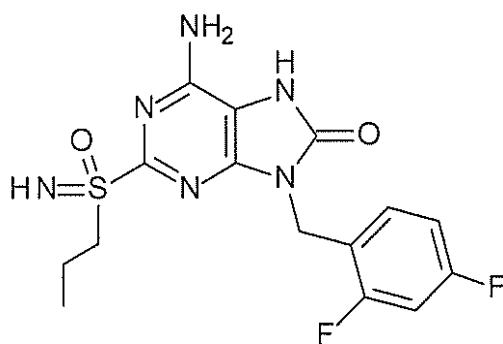
実施例 3 1

6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 6 6 1 】

30

【 化 2 0 0 】



31

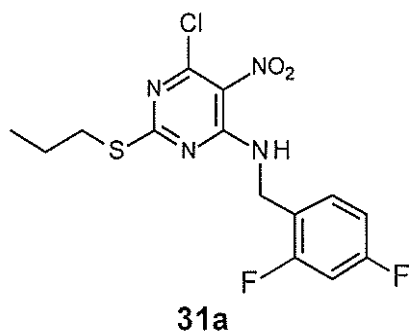
40

【 0 6 6 2 】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 6 6 3 】

【化 2 0 1】



10

【 0 6 6 4】

化合物 3 1 a を、(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (5 . 0 g、化合物 3 1 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 5。

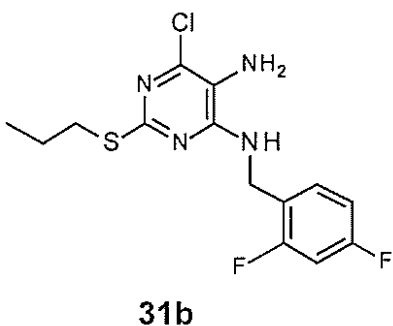
【 0 6 6 5】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【 0 6 6 6】

【化 2 0 2】



30

【 0 6 6 7】

化合物 3 1 b を、6 - クロロ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 3 1 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (4 . 0 g、化合物 3 1 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 5。

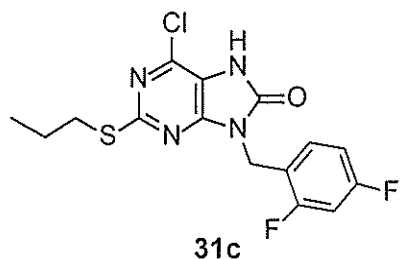
40

【 0 6 6 8】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 6 9】

【化 2 0 3】



【 0 6 7 0】

10

化合物 3 1 c を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 3 1 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 . 0 g、化合物 3 1 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 1。

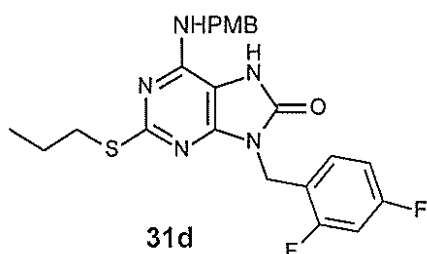
【 0 6 7 1】

工程 4 : 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 6 7 2】

【化 2 0 4】



30

【 0 6 7 3】

化合物 3 1 d を、6 - クロロ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 1 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 9 g、化合物 3 1 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 7 2。

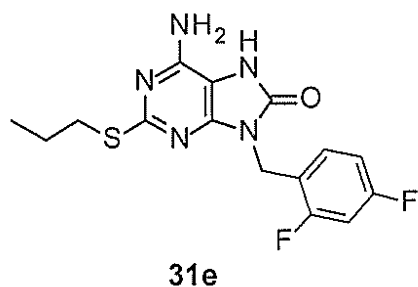
【 0 6 7 4】

40

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 7 5】

【化 2 0 5】



10

【 0 6 7 6】

化合物 3 1 e を、9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 1 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 4 g、化合物 3 1 e) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 2。

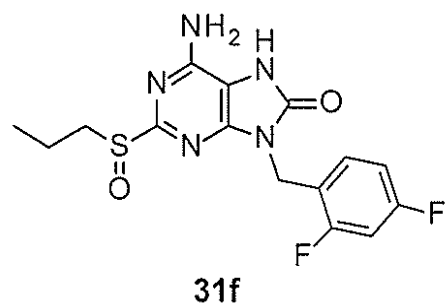
【 0 6 7 7】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 7 8】

【化 2 0 6】



30

【 0 6 7 9】

化合物 3 1 f を、6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 1 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 9 0 m g、化合物 3 1 f) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 8。

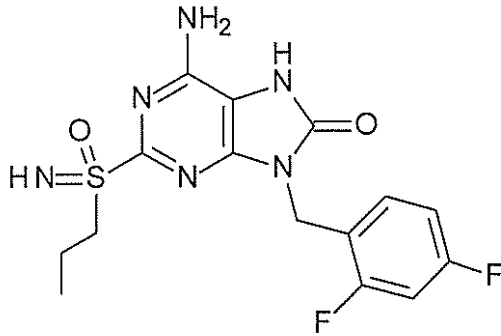
40

【 0 6 8 0】

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 6 8 1】

【化 2 0 7】



31

10

【0 6 8 2】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 1 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (3 3 m g、化合物 3 1) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 6 8 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 6 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 4 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 8 (s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 1 . 7 1 - 1 . 5 2 (m , 2 H) , 0 . 9 0 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 3 。

20

【0 6 8 3】

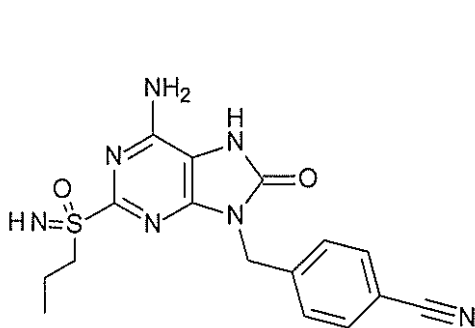
実施例 3 2 及び実施例 3 3

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2) 及び 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンズ

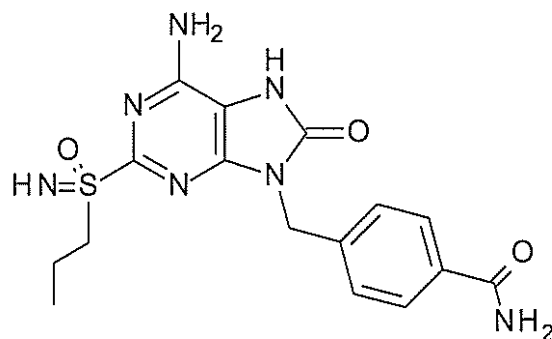
30

【0 6 8 4】

【化 2 0 8】



32



33

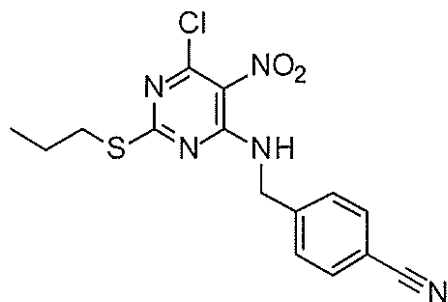
40

【0 6 8 5】

工程 1 : 4 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリルの調製

【0 6 8 6】

【化 2 0 9】



10

32a

【 0 6 8 7】

化合物 3 2 a を、4 - (アミノメチル) ベンゾニトリルを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。4 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (5 . 5 g、化合物 3 2 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 4。

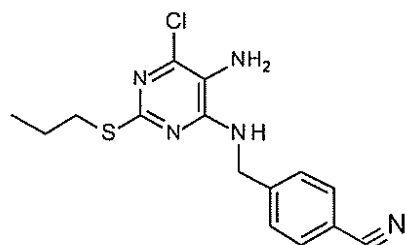
【 0 6 8 8】

工程 2 : 4 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリルの調製

20

【 0 6 8 9】

【化 2 1 0】



30

32b

【 0 6 9 0】

化合物 3 2 b を、4 - [[(6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。4 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (2 . 7 g、化合物 3 2 b) を、褐色の油状物として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 3 4。

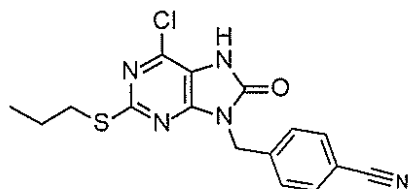
40

【 0 6 9 1】

工程 3 : 4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 6 9 2】

【化 2 1 1】



32c

【 0 6 9 3】

10

化合物 3 2 c を、4 - [[(5 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾニトリル (2 . 7 g、化合物 3 2 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (2 . 5 g、化合物 3 2 c) を、明るい黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m : 1 0 . 1 4 (b r . s . , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 5 1 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 5 . 0 6 (s , 2 H) , 3 . 0 1 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 5 3 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 0 。

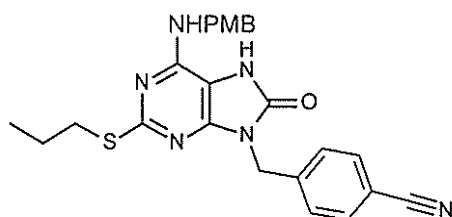
20

【 0 6 9 4】

工程 4 : 4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリルの調製

【 0 6 9 5】

【化 2 1 2】



32d

30

【 0 6 9 6】

化合物 3 2 d を、4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (3 . 0 g、化合物 3 2 d) を、明るい赤色の固体として得た。M S 観 察 値 (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 4 6 1 。

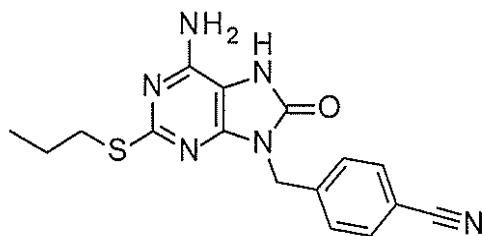
40

【 0 6 9 7】

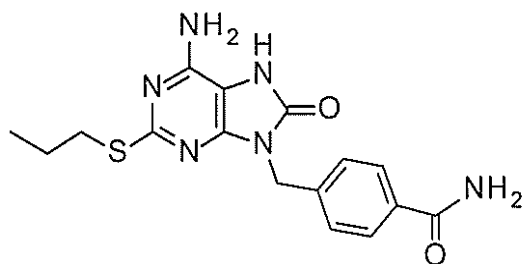
工程 5 : 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 e) 及び 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンズアミド (化合物 3 3 a) の調製

【 0 6 9 8】

【化 2 1 3】



32e



33a

10

【 0 6 9 9】

化合物 3 2 e、3 3 a を、4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチル アミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチル アミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 e) 及び 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンズアミド (化合物 3 3 a) を、混合物 (1 . 5 g) として得た。

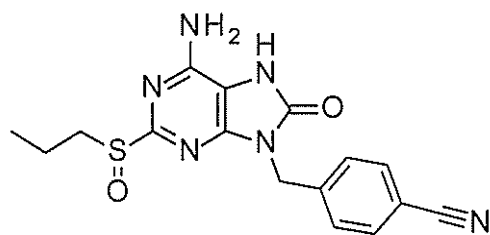
20

【 0 7 0 0】

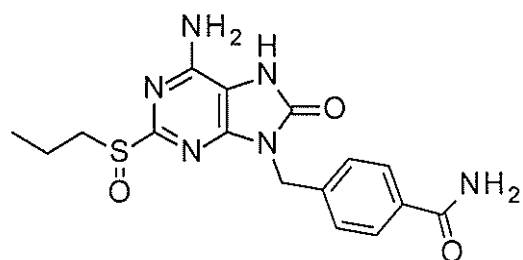
工程 6 : 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 f) 及び 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンズアミド (化合物 3 3 b) の調製

【 0 7 0 1】

【化 2 1 4】



32f



33b

30

【 0 7 0 2】

化合物 3 2 f、3 3 b を、4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 e) 及び 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンズアミド (化合物 3 3 a) の混合物を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンゾニトリル (化合物 3 2 f) 及び 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] ベンズアミド (2 5 0 m g、化合物 3 3 b) を、白色の固体の混合物として得た。

40

【 0 7 0 3】

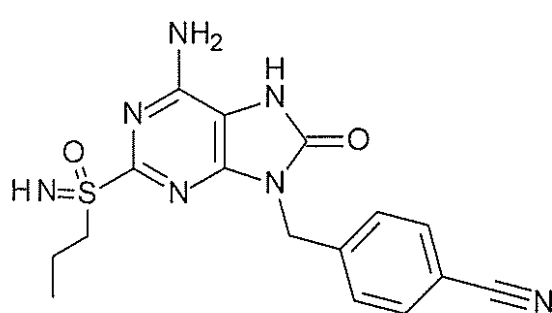
工程 7 : 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) -

50

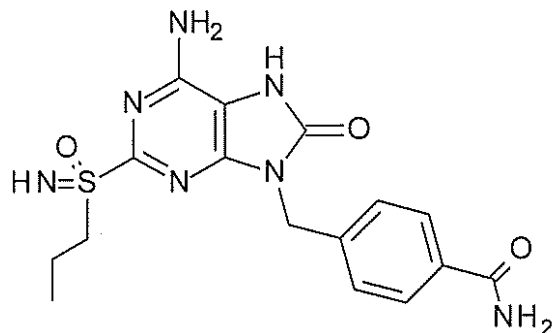
7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(化合物32)及び4-[[6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンズアミド(化合物33)の調製

【0704】

【化215】



32



33

10

【0705】

表題化合物を、4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物32f)及び4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンズアミド(化合物33b)の混合物を、6-アミノ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(化合物15f)の代わりに使用することによって、実施例15、工程7と類似に調製した。残渣を分離用HPLCによって精製して、4-[[6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(24.7mg、実施例32)及び4-[[6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンズアミド(18.8mg、実施例33)を得た。

20

【0706】

実施例32: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.82(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04(br.s., 2H), 5.06(s, 2H), 4.02(s, 1H), 3.29-3.26(m, 2H), 1.66-1.54(m, 2H), 0.89(t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS観測値(ESI^+)[(M+H) $^+$]: 372。

30

【0707】

実施例33: ^1H NMR(400MHz DMSO- d_6) ppm: 10.73(br.s., 1H), 7.94(s, 1H), 7.82(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.34(s, 1H), 7.02(br.s., 2H), 5.01(s, 2H), 4.03(s, 1H), 3.31-3.27(m, 2H), 1.68-1.56(m, 2H), 0.90(t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS観測値(ESI^+)[(M+H) $^+$]: 390。

40

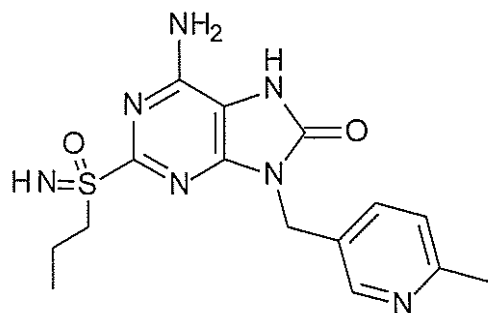
【0708】

実施例34

6-アミノ-9-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン

【0709】

【化 2 1 6】

**34**

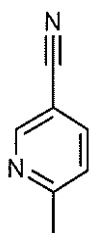
10

【 0 7 1 0】

工程 1 : 6 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリルの調製

【 0 7 1 1】

【化 2 1 7】

**34a**

20

【 0 7 1 2】

6 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸 (1 7 . 0 g 、 1 2 5 m m o l) のトルエン (2 0 0 m L) 中の懸濁液に、三塩化ホスホリル (8 4 . 2 4 g 、 7 0 8 m m o l) を滴下により加えた。添加後、反応混合物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、そして溶媒を真空中で除去した。残渣を E t O A c (4 0 0 m L) 中に懸濁し、飽和 N a H C O ₃ (4 0 0 m L) で塩基性にし、そして E t O A c (3 0 0 m L) で 2 回抽出した。混合した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって、(1 0 / 1 から 5 / 1 までの P E / E t O A c) で溶出して精製して、6 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリル (1 0 . 5 g 、 化合物 3 4 a) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 1 1 9。

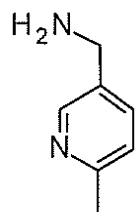
30

【 0 7 1 3】

工程 2 : (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルアミンの調製

【 0 7 1 4】

【化 2 1 8】

**34b**

40

【 0 7 1 5】

6 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリル (1 0 . 5 g 、 2 5 . 7 m m o l) の M e O

50

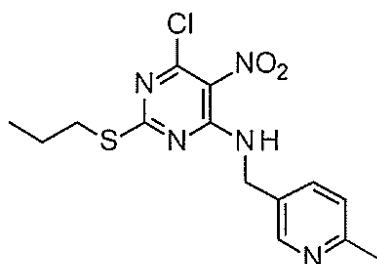
H (8 0 m L) 及び $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ (2 0 m L 、 7 M) 中の溶液に、ラネー Ni (2 . 0 g) を N_2 雰囲気下で加えた。懸濁液を真空中で脱ガスし、そして H_2 で再充填した。混合物を 1 2 時間 4 0 度で H_2 雰囲気下 (5 0 p s i) で撹拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルアミン (9 . 5 g 、化合物 3 4 b) を、軽油状物として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) p p m : 8 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 8 (d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 6 9 (s , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) 。 MS 観察値 (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 1 2 3 。

【 0 7 1 6 】

工程 3 : 6 - クロロ - N - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 7 1 7 】

【 化 2 1 9 】



34c

【 0 7 1 8 】

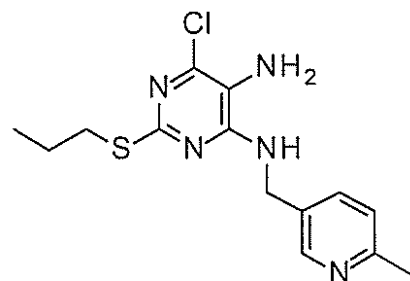
化合物 3 4 c を、(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルアミン (化合物 3 4 b) を、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (1 5 . 5 m g 、化合物 3 4 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 3 5 4 。

【 0 7 1 9 】

工程 4 : 6 - クロロ - N - 4 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 7 2 0 】

【 化 2 2 0 】



34d

【 0 7 2 1 】

化合物 3 4 d を、6 - クロロ - N - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 3 4 c) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N - 4 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (1 0 . 9 g 、化合物 3 4 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [(M + H) $^+$] : 3 2

10

20

30

40

50

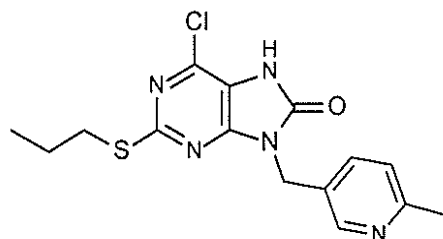
4。

【 0 7 2 2 】

工程 5： 6 - クロロ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピル
スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 2 3 】

【 化 2 2 1 】



34e

10

【 0 7 2 4 】

化合物 3 4 e を、 6 - クロロ - N - 4 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 -
プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 3 4 d) を、 6 - クロ
ロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン
- 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工
程 3 と類似に調製した。 6 - クロロ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2
- プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 2 . 0 g、化合物 3 4 e) を、白
色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

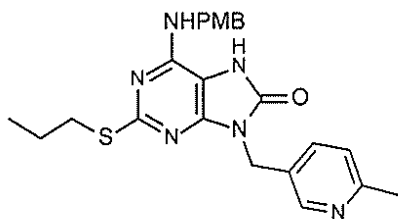
20

【 0 7 2 5 】

工程 6： 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(6 - メチル - 3 -
ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 2 6 】

【 化 2 2 2 】



34f

30

【 0 7 2 7 】

化合物 3 4 f を、 6 - クロロ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プ
ロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 e) を、 6 - クロロ - 9 - [
(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン
(化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製し
た。 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジ
ル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 . 0 g、化
合物 3 4 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5
1。

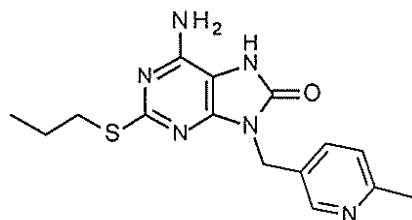
40

【 0 7 2 8 】

工程 7： 6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピル
スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 2 9 】

【化 2 2 3】



34g

【 0 7 3 0】

10

化合物 3 4 g を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 f) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (7 . 9 g、化合物 3 4 g) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M+H$) $^+$] : 3 3 1。

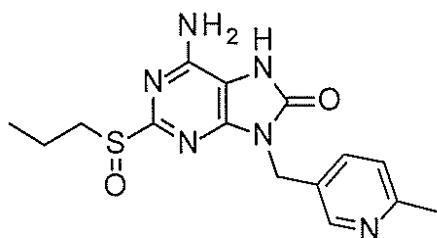
【 0 7 3 1】

工程 8 : 6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 7 3 2】

【化 2 2 4】



34h

30

【 0 7 3 3】

化合物 3 4 h を、6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 g) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g、化合物 3 4 h) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M+H$) $^+$] : 3 4 7。

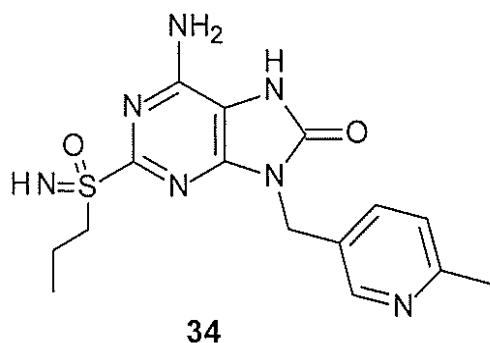
40

【 0 7 3 4】

工程 9 : 6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 3 5】

【化 2 2 5】



10

【0736】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 4 h) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1 3 m g、実施例 3 4) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 8 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d d , J = 8 . 0 H z , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 2 H) , 4 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 9 (m , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 7 1 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 3 。

20

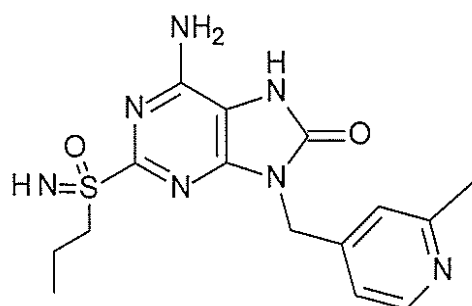
【0737】

実施例 3 5

6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0738】

【化 2 2 6】



30

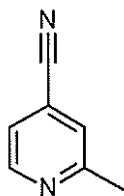
【0739】

工程 1 : 2 - メチルピリジン - 4 - カルボニトリルの調製

【0740】

40

【化 2 2 7】



35a

【0 7 4 1】

10

2 - クロロピリジン - 4 - カルボニトリル (30.0 g、216.0 mmol)、AlMe₃ (11 mL、220 mmol、トルエン中の 2 M) 及び Pd(PPh₃)₄ (2.3 g、2.0 mmol) のジオキサン (400 mL) 中の混合物を、130 で 10 時間 N₂ 雰囲気下加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで氷水 (1000 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した。混合した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって、PE/EtOAc (2/1) で溶出して精製して、2 - メチルピリジン - 4 - カルボニトリル (化合物 35a) を、黄色の結晶 (5.2 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119。

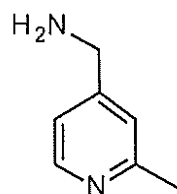
20

【0 7 4 2】

工程 2: (2 - メチル - 4 - ピリジル)メチルアミン (anamin) の調製

【0 7 4 3】

【化 2 2 8】



35b

30

【0 7 4 4】

2 - メチルピリジン - 4 - カルボニトリル (1.6 g、13 mmol、化合物 35a) の MeOH (30 mL) 及び NH₃/MeOH (20 mL、7 M) 中の溶液に、ラネー Ni (2.0 g) を N₂ 雰囲気下で加えた。懸濁液を真空中で脱ガスし、そして H₂ で 2 回置換した。混合物を H₂ 雰囲気下 (50 psi) の 40 で 12 時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチルアミン (anamine) ((1.6 g、化合物 35b) を、褐色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.41 (J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 123。

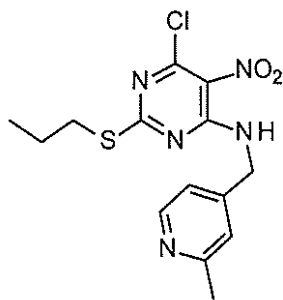
40

【0 7 4 5】

工程 3: 6 - クロロ - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0 7 4 6】

【化 2 2 9】



35c

10

【0 7 4 7】

化合物 3 5 c を、(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチルアミン(化合物 3 5 b)を、(2 - クロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(4 . 3 g、化合物 3 5 c)を、白色の固体として得た。MS 観察値(E S I⁺)[(M + H)⁺] : 3 5 4。

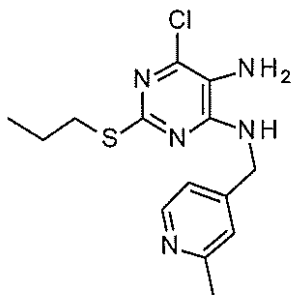
【0 7 4 8】

工程 4 : 6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

20

【0 7 4 9】

【化 2 3 0】



35d

30

【0 7 5 0】

化合物 3 5 d を、6 - クロロ - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(化合物 3 5 c)を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(化合物 1 5 a)の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン(2 . 0 g、化合物 3 5 d)を、白色の固体として得た。MS 観察値(E S I⁺)[(M + H)⁺] : 3 2 4。

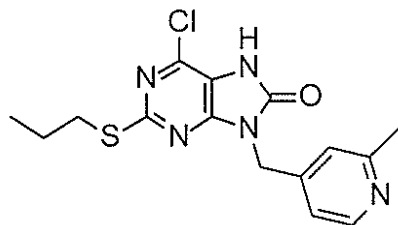
40

【0 7 5 1】

工程 5 : 6 - クロロ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 7 5 2】

【化 2 3 1】



35e

10

【 0 7 5 3】

化合物 35 e を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - プリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 3 5 d) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - プリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 5 g、化合物 3 5 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 0。

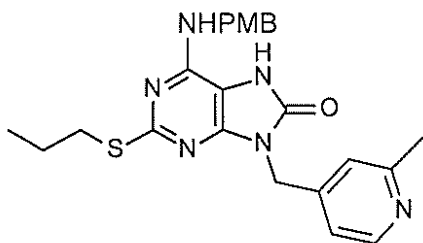
【 0 7 5 4】

工程 6 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 7 5 5】

【化 2 3 2】



35f

30

【 0 7 5 6】

化合物 3 5 f を、6 - クロロ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 5 e) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 . 3 g、化合物 3 5 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 0。

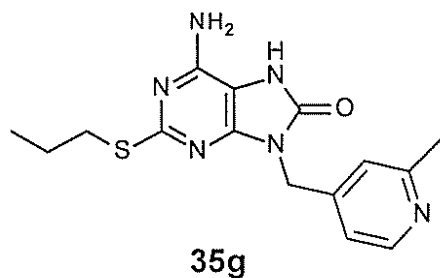
40

【 0 7 5 7】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 5 8】

【化 2 3 3】



【0 7 5 9】

10

化合物 35 g を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 35 f) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 35 g) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 331。

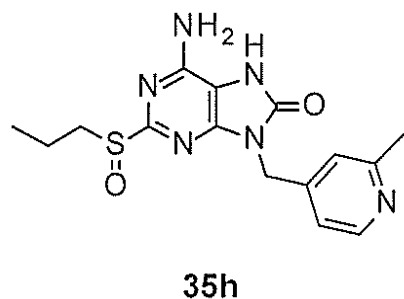
【0 7 6 0】

工程 8 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【0 7 6 1】

【化 2 3 4】



30

【0 7 6 2】

化合物 35 h を、6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 35 g) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (180 mg、化合物 35 h) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 347。

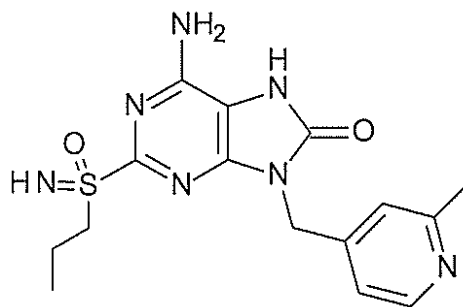
40

【0 7 6 3】

工程 9 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 7 6 4】

【化 2 3 5】



35

10

【0765】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 5 h) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 1 m g、実施例 3 5) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 6 8 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 6 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 4 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 8 (s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 7 1 - 1 . 5 2 (m , 2 H) , 0 . 9 0 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 2 。

20

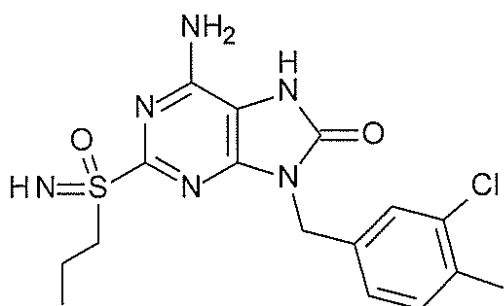
【0766】

実施例 3 6

6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0767】

【化 2 3 6】



36

30

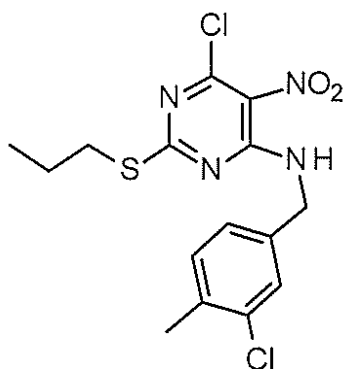
40

【0768】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0769】

【化 2 3 7】

**36a**

10

【0 7 7 0】

化合物 3 6 a を、(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチルアミンを、(2 - クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (5 . 0 g、化合物 3 6 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 8 7。

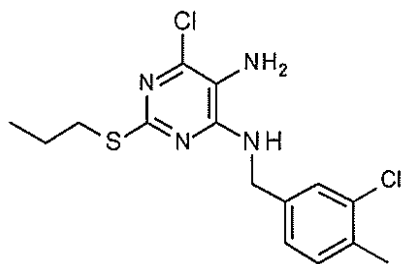
20

【0 7 7 1】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【0 7 7 2】

【化 2 3 8】

**36b**

30

【0 7 7 3】

化合物 3 6 b を、6 - クロロ - N - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 3 6 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (4 . 0 g、化合物 3 6 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 5 7。

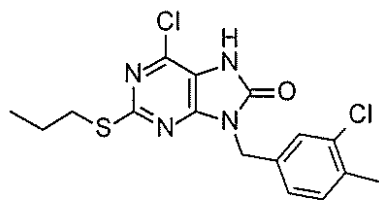
40

【0 7 7 4】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 7 7 5】

【化 2 3 9】



36c

【 0 7 7 6】

10

化合物 3 6 c を、6 - クロロ - N 4 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 3 6 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 6 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 8 3。

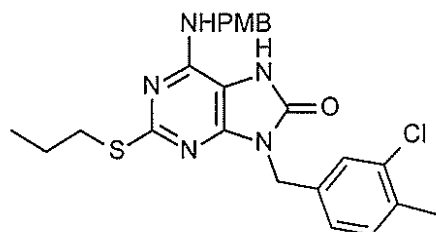
【 0 7 7 7】

工程 4 : 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 7 7 8】

【化 2 4 0】



36d

30

【 0 7 7 9】

化合物 3 6 d を、6 - クロロ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 6 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 . 0 g、化合物 3 6 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 4 8 4。

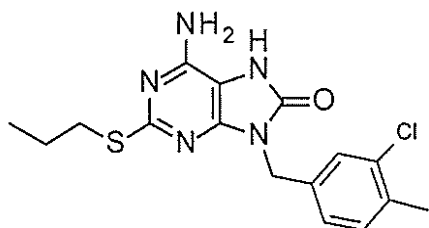
40

【 0 7 8 0】

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 8 1】

【化 2 4 1】



36e

10

【 0 7 8 2】

化合物 3 6 e を、9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 6 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 d) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 3 0 m g、化合物 3 6 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 4。

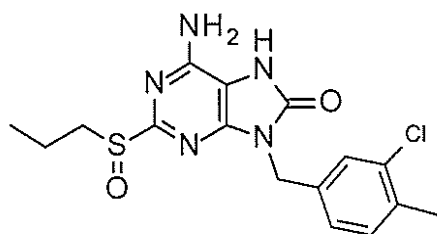
【 0 7 8 3】

20

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 8 4】

【化 2 4 2】



36f

30

【 0 7 8 5】

化合物 3 6 f を、6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 6 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 5 m g、化合物 3 6 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 0。

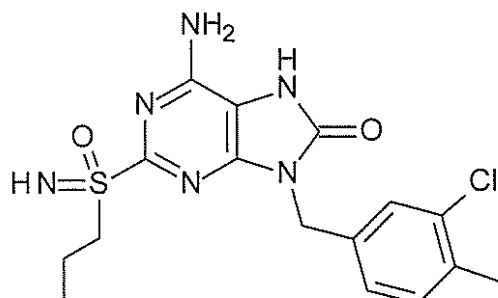
40

【 0 7 8 6】

工程 7 : 6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 8 7】

【化 2 4 3】



36

10

【 0 7 8 8】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 5 5 m g、化合物 3 6 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3 4 m g、実施例 3 6) を、灰色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆)

ppm : 7 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 3 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (s , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 7 2 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 5 。

20

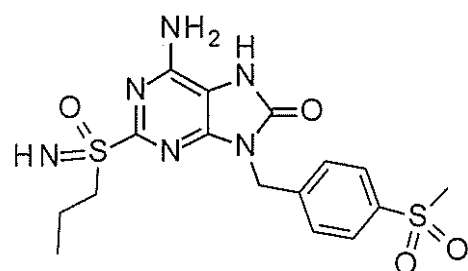
【 0 7 8 9】

実施例 3 7

6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 7 9 0】

【化 2 4 4】



37

30

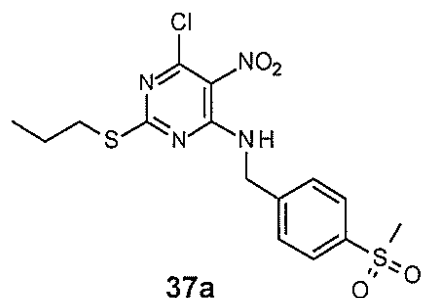
【 0 7 9 1】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 7 9 2】

40

【化 2 4 5】



10

【 0 7 9 3】

化合物 3 7 a を、(4 - メチルスルホニルフェニル)メチルアミンを、(2 - クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (3 . 6 g、化合物 3 7 a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 7。

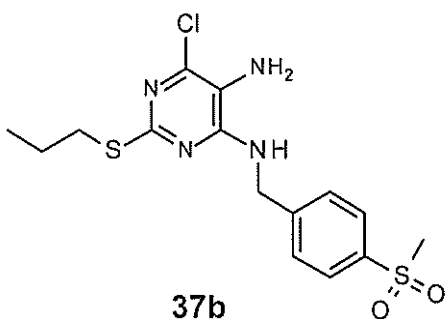
【 0 7 9 4】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 7 9 5】

20

【化 2 4 6】



30

【 0 7 9 6】

化合物 3 7 b を、6 - クロロ - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 3 7 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (3 . 2 g、化合物 3 7 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 8 7。

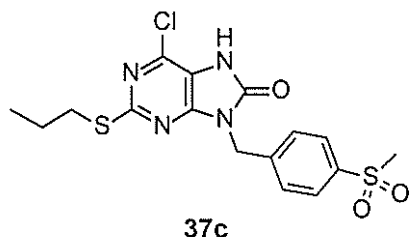
40

【 0 7 9 7】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 7 9 8】

【化 2 4 7】



【 0 7 9 9】

化合物 3 7 c を、6 - クロロ - N 4 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 3 7 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 0 g、化合物 3 7 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 3。

10

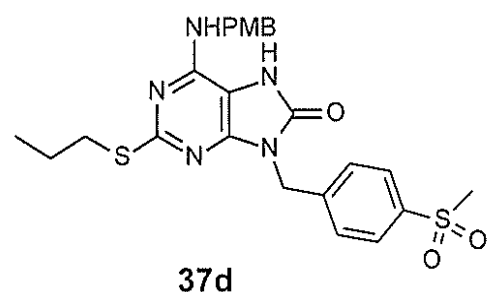
【 0 8 0 0】

工程 4 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 0 1】

20

【化 2 4 8】



30

【 0 8 0 2】

化合物 3 7 d を、6 - クロロ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 7 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 2 g、化合物 3 7 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 5 1 4。

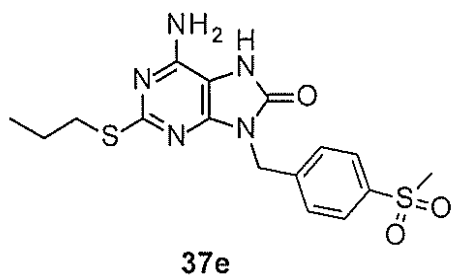
【 0 8 0 3】

40

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 0 4】

【化 2 4 9】



【 0 8 0 5】

10

化合物 37 e を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 6 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 2 g、化合物 3 7 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 4。

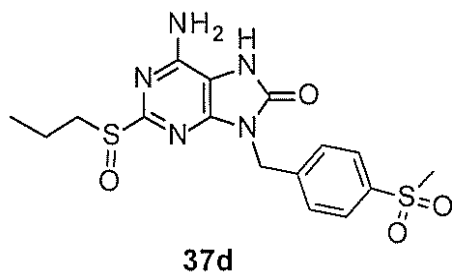
【 0 8 0 6】

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 8 0 7】

【化 2 5 0】



30

【 0 8 0 8】

化合物 3 7 d を、6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 7 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 0 0 m g、化合物 3 7 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 0。

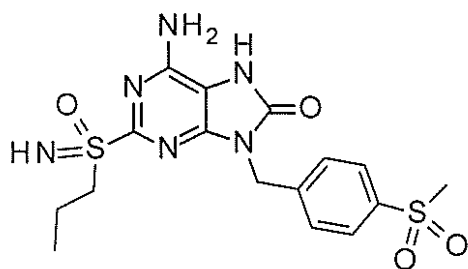
【 0 8 0 9】

40

工程 7 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 1 0】

【化 2 5 1】



37

10

【0 8 1 1】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 3 7 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1 7 m g、実施例 3 7) を、灰色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 7 . 8 9 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 5 7 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 1 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 8 (s , 2 H) , 4 . 0 7 (s , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 0 . 8 9 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 2 5。

20

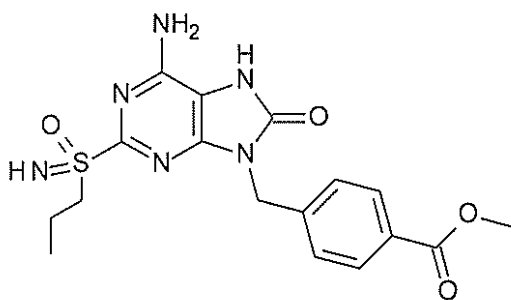
【0 8 1 2】

実施例 3 8

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル

【0 8 1 3】

【化 2 5 2】



38

30

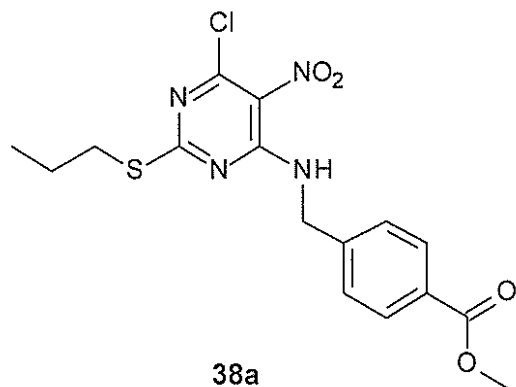
【0 8 1 4】

工程 1 : 4 - [[6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] 安息香酸メチルの調製

40

【0 8 1 5】

【化 2 5 3】



10

【0 8 1 6】

化合物 3 8 a を、4 - (アミノメチル)安息香酸メチルを、(2 - クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。4 - [[6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物 3 8 a)を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 9 7。

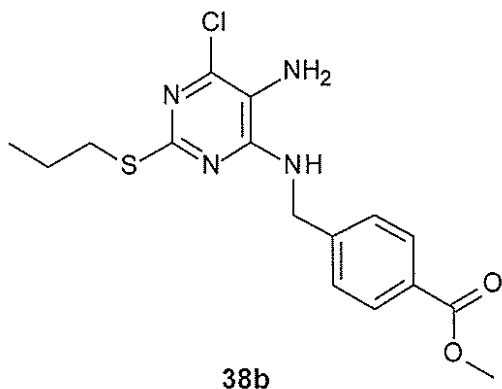
【0 8 1 7】

工程 2 : 4 - [[6 - クロロ - 5 - メチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル)アミノ]メチル]安息香酸メチルの調製

20

【0 8 1 8】

【化 2 5 4】



30

【0 8 1 9】

化合物 3 8 b を、4 - [[6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物 3 8 a)を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(化合物 1 5 a)の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。4 - [[6 - クロロ - 5 - メチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物 3 8 b)を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 3 6 6。

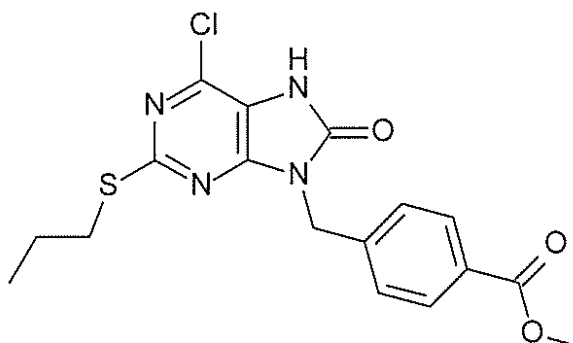
40

【0 8 2 0】

工程 3 : 4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル)メチル]安息香酸メチルの調製

【0 8 2 1】

【化 2 5 5】

**38c**

10

【 0 8 2 2】

化合物 3 8 c を、4 - [[6 - クロロ - 5 - メチル - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] 安息香酸メチル (化合物 3 8 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 3 8 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9。

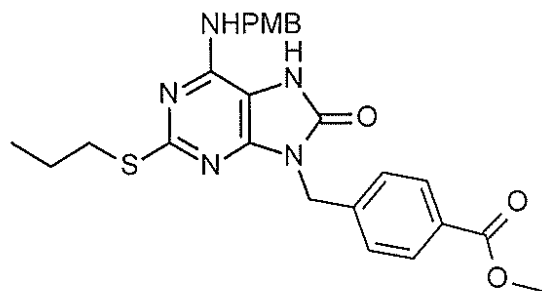
20

【 0 8 2 3】

工程 4 : 4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチルの調製

【 0 8 2 4】

【化 2 5 6】

**38d**

30

【 0 8 2 5】

化合物 3 8 d を、4 - [(6 - クロロ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 3 8 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル (化合物 3 8 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 9 4。

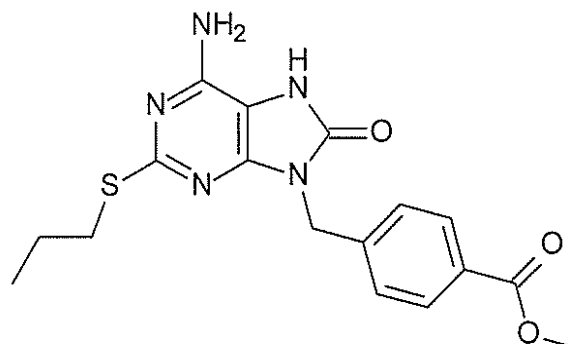
40

【 0 8 2 6】

工程 5 : 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチルの調製

【 0 8 2 7】

【化 2 5 7】



38e

10

【0 8 2 8】

化合物 38 e を、4 - [[6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル (化合物 38 d) を、9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 d) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 5 と類似に調製した。4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 38 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M+H$) $^+$] : 374。

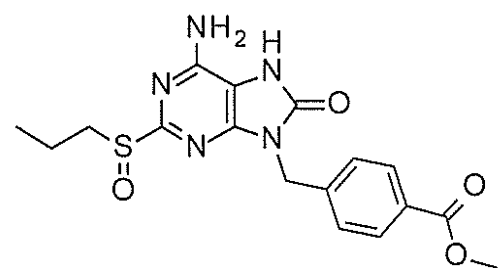
20

【0 8 2 9】

工程 6 : 4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチルの調製

【0 8 3 0】

【化 2 5 8】



38f

30

【0 8 3 1】

化合物 38 f を、4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 38 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 e) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 38 f) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M+H$) $^+$] : 390。

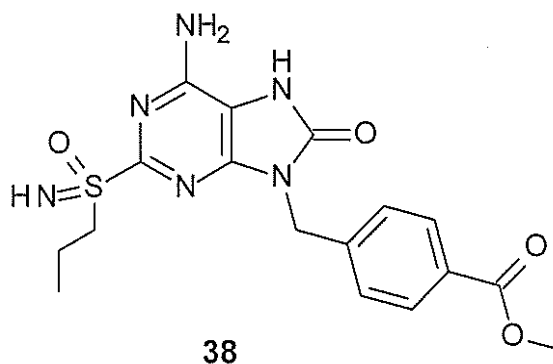
40

【0 8 3 2】

工程 7 : 4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチルの調製

【0 8 3 3】

【化 2 5 9】



10

【 0 8 3 4】

表題化合物を、4 - [(6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 9 - イル) メチル] 安息香酸メチル (化合物 3 8 f) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル (1 2 7 m g、実施例 3 8) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 7 5 (b r . s . , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 6 . 9 9 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 5 (s , 2 H) , 4 . 0 0 (s , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 6 (m , 2 H) , 0 . 8 8 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 5 。

20

【 0 8 3 5】

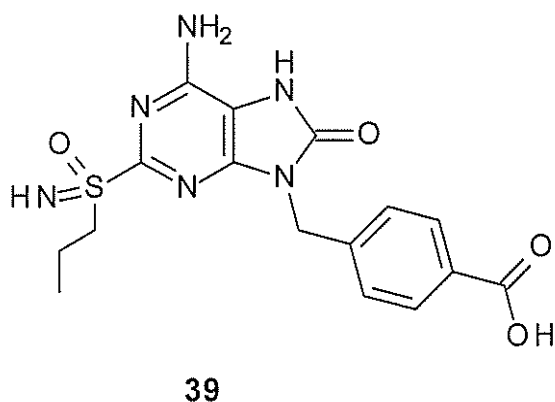
実施例 3 9

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸

【 0 8 3 6】

30

【化 2 6 0】



40

【 0 8 3 7】

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸メチル (7 0 m g、化合物 3 8) の T H F / M e O H (2 / 1、V / V、3 m L) 中の溶液に、L i O H 水溶液 (0 . 3 4 m L、0 . 3 4 m m o l、1 M) を加え、そして混合物を 2 5 °C で 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N の H C l に添加によって酸性化した。形成した固体を濾過によって収集し、そして分離用 H P L C によって精製して、4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイ

50

ミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル]メチル]安息香酸(38mg、実施例39)を得た。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) ppm: 10.76(br.s, 1H), 7.89(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.03(br.s, 2H), 5.04(s, 2H), 4.05(s, 1H), 3.32 - 3.27(m, 2H), 1.63 - 1.55(m, 2H), 0.88(t, J = 8.0Hz, 3H)。MS観測値(E SI⁺)[(M + H)⁺]: 391。

【0838】

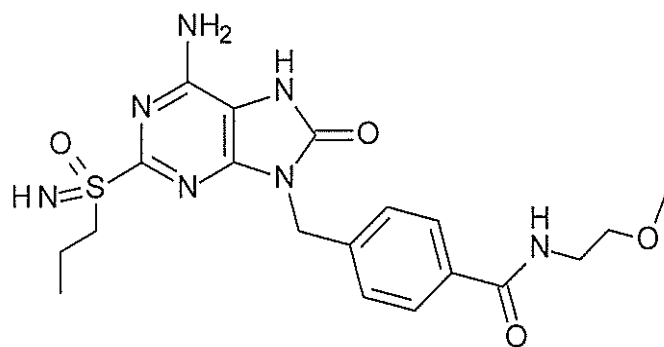
実施例40

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル]メチル] - N - (2 - メトキシエチル)ベンズアミド

10

【0839】

【化261】



20

40

【0840】

4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル]メチル]安息香酸(100mg、化合物39)、HATU(146mg、0.38mmol)及び無水のDIEA(89μL、0.51mmol)の無水のDMF(5mL)中の溶液に、2 - メトキシエタンアミン(44μL、0.51mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、そして次いで真空中で蒸発した。残渣を分離用HPLCによって精製して、4 - [[6 - アミノ - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル]メチル] - N - (2 - メトキシエチル)ベンズアミド(18mg、実施例40)を、白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.59(s, 1H), 8.44 - 8.61(m, 1H), 7.80(d, J = 7.50Hz, 2H), 7.40(d, J = 7.49Hz, 2H), 6.98(br.s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.04(br.s, 1H), 3.38 - 3.44(m, 4H), 3.29 - 3.30(m, 2H), 3.25(s, 3H), 1.58 - 1.66(m, 2H), 0.91(t, J = 7.53Hz, 3H)。MS観測値(E SI⁺)[(M + H)⁺]: 448。

30

【0841】

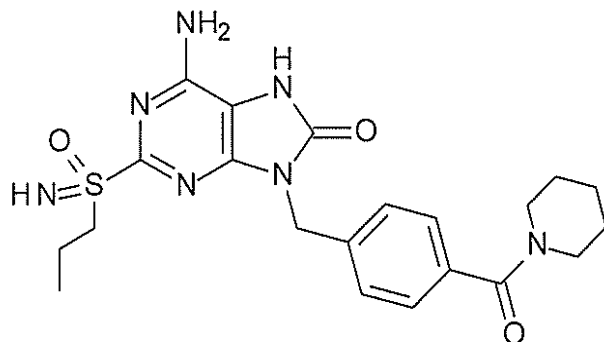
実施例41

6 - アミノ - 9 - [[4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル)フェニル]メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン

40

【0842】

【化 2 6 2】



41

10

【 0 8 4 3】

表題化合物を、ピペリジンを用いて、2 - メトキシエタンアミンの代わりに使用することによって、実施例 4 0 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [[4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (6 . 5 m g 、 実施例 4 1) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 9 (m , 4 H) , 7 . 0 4 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 1 H) , 3 . 5 5 (b r . s . , 2 H) , 3 . 2 6 - 3 . 3 9 (m , 4 H) , 1 . 4 3 - 1 . 6 8 (m , 8 H) , 0 . 9 3 (t , J = 7 . 4 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 8 。

20

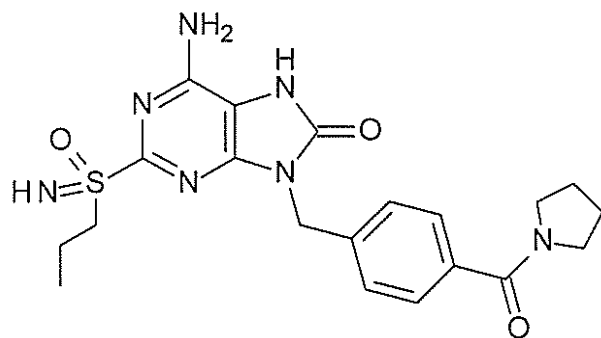
【 0 8 4 4】

実施例 4 2

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 8 4 5】

【化 2 6 3】



42

30

【 0 8 4 6】

表題化合物を、ピロリジンを、2 - メトキシエタンアミンの代わりに使用することによって、実施例 4 0 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - [[4 - (ピペロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (8 . 0 m g 、 実施例 4 2) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 0 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 7 . 3 1 H z , 2 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 0 3 H z , 2 H) , 6 . 9 9 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 1 0 (s , 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 3 4 (m , 4 H) , 1 . 6 2 - 1 . 6 7 (m , 4 H) , 1 . 6 2 - 1 . 6 7 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (t , J = 7 . 4 0 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 4 4 。

40

50

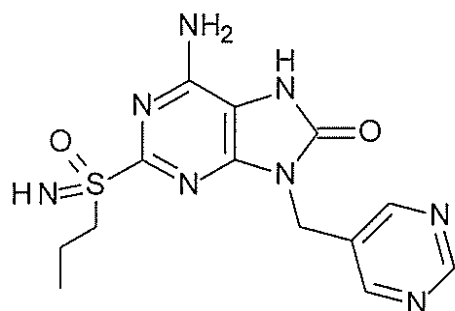
【 0 8 4 7 】

実施例 4 3

6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 8 4 8 】

【 化 2 6 4 】



43

10

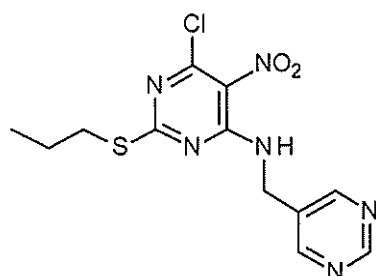
【 0 8 4 9 】

工程 1 : 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - ピリミジン - 4 - アミンの調製

20

【 0 8 5 0 】

【 化 2 6 5 】



43a

30

【 0 8 5 1 】

化合物 4 3 a を、4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - ピリミジン - 4 - アミン (4 . 0 g 、化合物 4 3 a) を、明るい黄色の油状物として得た。MS 観測値 (ESI +) [(M + H) +] : 3 4 1 。

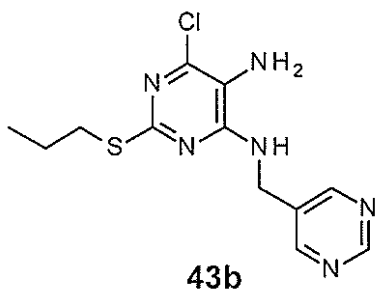
【 0 8 5 2 】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

40

【 0 8 5 3 】

【化 2 6 6】



【 0 8 5 4】

10

化合物 4 3 b を、6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) - N - (ピリミジン - 5 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 4 3 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (1 . 0 g、化合物 4 3 b) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 1 1。

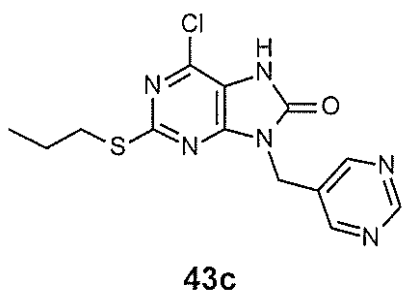
【 0 8 5 5】

工程 3 : 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 8 5 6】

【化 2 6 7】



30

【 0 8 5 7】

化合物 4 3 c を、6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N 4 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 4 3 b) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (0 . 5 g、化合物 4 3 c) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 3 7。

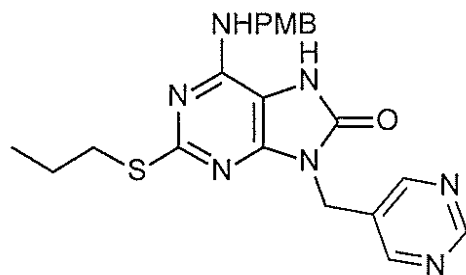
【 0 8 5 8】

40

工程 4 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 5 9】

【化 2 6 8】



43d

10

【 0 8 6 0】

化合物 4 3 d を、6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 c) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g、化合物 4 3 d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 4 3 8。

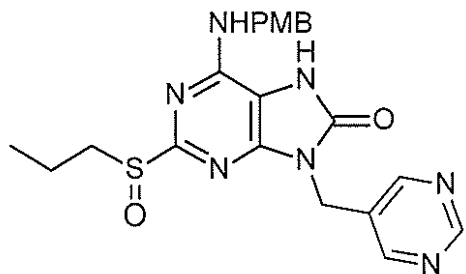
【 0 8 6 1】

工程 5 : 6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 8 6 2】

【化 2 6 9】



43e

30

【 0 8 6 3】

化合物 4 3 e を、6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 d) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル)メチルアミノ] - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (2 8 0 m g、化合物 4 3 e) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 4 5 4。

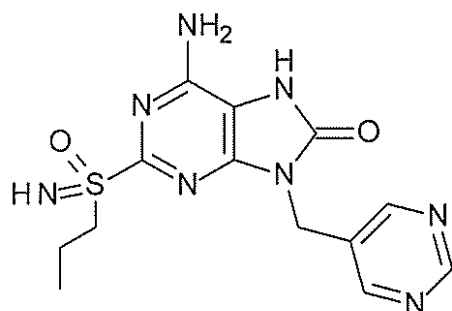
40

【 0 8 6 4】

工程 6 : 6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 6 5】

【化 2 7 0】



43

10

【 0 8 6 6】

表題化合物を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (7 0 m g、実施例 4 3) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 9 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 2 H) , 7 . 0 7 (b r . s . , 2 H) , 5 . 0 4 (s , 2 H) , 4 . 0 8 (s , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 6 9 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 9 。

20

【 0 8 6 7】

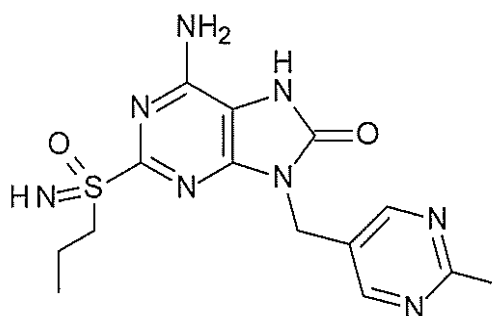
実施例 4 4

6 - アミノ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 8 6 8】

【化 2 7 1】

30



44

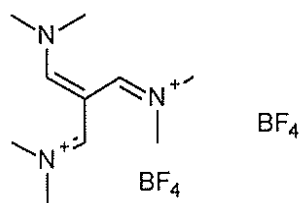
40

【 0 8 6 9】

工程 1 : N , N ' - [2 - [1 - (ジメチルアミノ) メチリデン] プロパン - 1 , 3 - ジイリデン] ビス (N - メチルメタンアミニウム) ビス (テトラフルオロホウ酸) の調製

【 0 8 7 0】

【化 2 7 2】



【 0 8 7 1】

10

丸底フラスコ中の冷却されたDMF (400 mL) に、 POCl_3 (165.5 g) を -10 で加えた。反応混合物を0 で3時間撹拌した。この反応混合物に2-プロモ酢酸 (50 g、360 mmol) を0 で加えた。得られた反応混合物を80 で16時間撹拌し、次いでDMFを真空中で除去した。暗赤色の残渣を室温に冷却し、そしてテトラフルオロオロホウ酸ナトリウム (100 g、911 mmol) を残渣に加えた。反応混合物を氷浴で冷却した後、N, N' - [2 - [1 - (ジメチルアミノ)メチリデン]プロパン - 1, 3 - ジイリデン]ビス(N - メチルメタンアミニウム)ビス(テトラフルオロオロホウ酸) (120 g、化合物44a) を、濾過によって褐色の固体として得て、そして更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

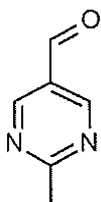
【 0 8 7 2】

20

工程2: 2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒドの調製

【 0 8 7 3】

【化 2 7 3】



30

【 0 8 7 4】

N, N' - [2 - [1 - (ジメチルアミノ)メチリデン]プロパン - 1, 3 - ジイリデン]ビス(N - メチルメタンアミニウム)ビス(テトラフルオロオロホウ酸) (70 g、196 mmol、化合物44a) 及びアセトアミジンHCl (37 g、392 mmol) のMeCN/H₂O (400 mL、V/V = 1/1) 中の混合物に、NaOH (120 g、3.0 mmol) を15 で加え、そして得られた反応混合物を15 で16時間撹拌した。反応混合物をAcOHでpH 6 - 7に中和し、酢酸エチル (100 mL) で3回抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (10 g、化合物44b) を、黄色の固体として得た。

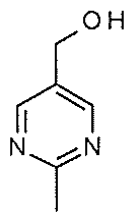
40

【 0 8 7 5】

工程3: (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)メタノールの調製

【 0 8 7 6】

【化 2 7 4】



44c

【 0 8 7 7】

10

2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (8 g、6 6 m m o l、化合物 4 4 b) の MeOH (1 0 0 m L) 中の混合物に、NaBH₄ (7 . 5 g、1 9 7 m m o l) を 0 で加え、そして得られた反応混合物を 1 5 で 3 時間撹拌した。次いで、反応混合物を NH₄Cl 飽和溶液 (3 0 m L) によってクエンチし、酢酸エチル (2 0 m L) で 3 回抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール (4 . 1 g、5 1 %、化合物 4 4 c) を、白色の固体として得た。

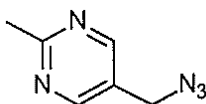
【 0 8 7 8】

工程 4 : 5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジンの調製

【 0 8 7 9】

20

【化 2 7 5】



44d

【 0 8 8 0】

(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール (4 . 1 g、3 3 m m o l、化合物 4 4 c) の CHCl₃ (4 0 m L) 及びトルエン (4 0 m L) 中の混合物に、DPPA (2 7 g、8 3 m m o l) 及び DBU (2 5 g、1 6 4 m m o l) を 0 で加え、そして 1 5 で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を DCM (1 0 0 m L) で希釈し、そして水 (5 0 m L) で洗浄した。分離した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗製の 5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジン (2 . 8 g、化合物 4 4 d) を、軽油状物として得た。

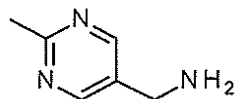
30

【 0 8 8 1】

工程 5 : (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミンの調製

【 0 8 8 2】

【化 2 7 6】



44e

40

【 0 8 8 3】

5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジン (2 . 8 g、1 8 . 8 m m o l、化合物 4 4 d) 及び Pd/C (5 0 0 m g) の MeOH (1 0 0 m L) 中の混合物を、1 気圧の H₂ 雰囲気下の 1 5 で 1 時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン (1 . 8 g、7 8 %、

50

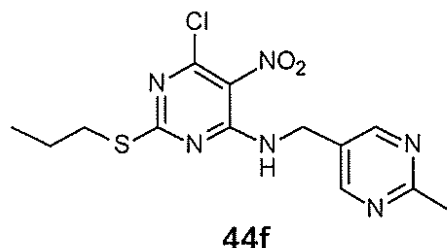
化合物 4 4 e) を、白色の固体として得た。

【 0 8 8 4 】

工程 6 : 6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン

【 0 8 8 5 】

【 化 2 7 7 】



10

【 0 8 8 6 】

化合物 4 4 f を、(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン (化合物 4 4 e) を、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (2 . 8 g、化合物 4 4 f) を、明るい黄色の油状物として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 5。

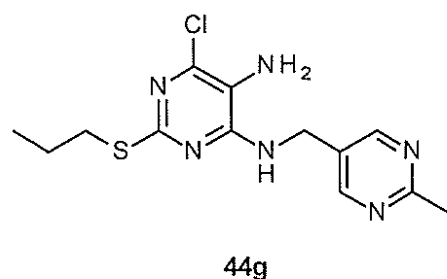
20

【 0 8 8 7 】

工程 7 : 6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 8 8 8 】

【 化 2 7 8 】



30

【 0 8 8 9 】

化合物 4 4 g を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 4 4 f) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (2 . 1 g、化合物 4 4 g) を得て、そして更なる精製を行わずに次の工程で使用了。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 2 5。

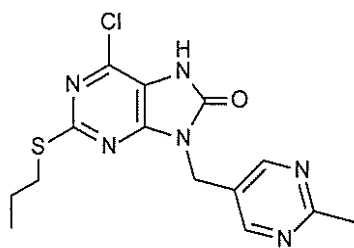
40

【 0 8 9 0 】

工程 8 : 6 - クロロ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 8 9 1 】

【化 2 7 9】



44h

10

【0 8 9 2】

化合物 4 4 h を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 4 4 g) を、6 - クロロ - N 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 8 g 、化合物 4 4 h) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 1 。

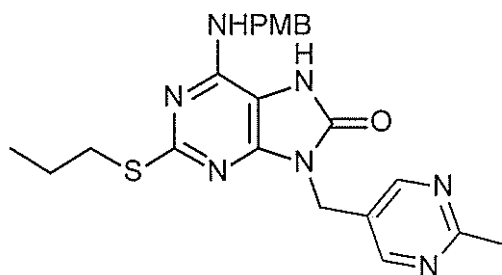
【0 8 9 3】

工程 9 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【0 8 9 4】

【化 2 8 0】



44i

30

【0 8 9 5】

化合物 4 4 i を、6 - クロロ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 4 h) を、6 - クロロ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 c) の代わりに使用することによって、実施例 1 5 、工程 4 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (5 0 0 m g 、化合物 4 4 i) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 2 。

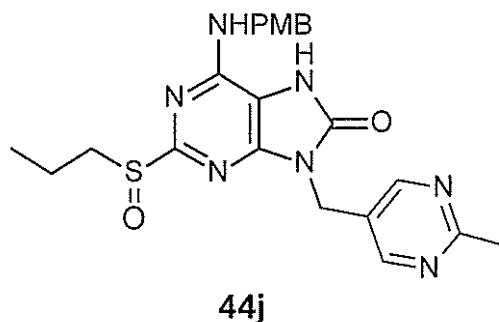
40

【0 8 9 6】

工程 1 0 : 6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0 8 9 7】

【化 2 8 1】



10

【 0 8 9 8】

化合物 4 4 j を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 9 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 3 i) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 6 と類似に調製した。6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 2 0 m g、化合物 4 4 j) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 6 8。

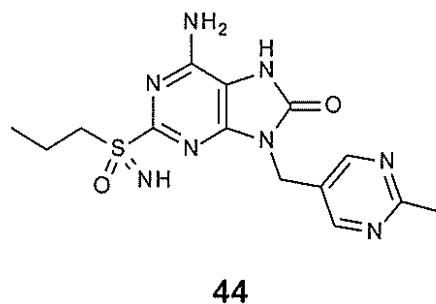
【 0 8 9 9】

20

工程 1 1 : 6 - アミノ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 0 0】

【化 2 8 2】



30

【 0 9 0 1】

表題化合物を、6 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4 4 j) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (1 6 . 5 m g、実施例 4 4) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 8 . 7 1 (s , 2 H) , 6 . 9 8 (s , 2 H) , 4 . 9 9 (s , 2 H) , 4 . 1 0 (s , 1 H) , 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 1 . 6 5 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 0 . 9 5 - 0 . 9 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 3。

40

【 0 9 0 2】

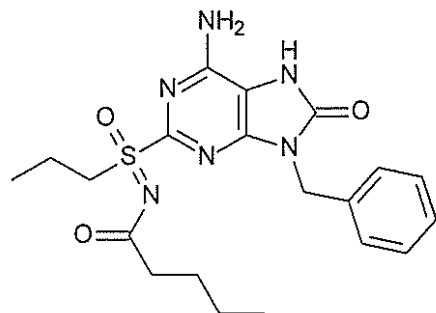
実施例 4 6

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ペンタンアミド

【 0 9 0 3】

50

【化 2 8 3】



46

10

【0904】

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (70 mg、0.21 mmol、化合物 4) のピリジン (2 mL) 中の溶液に、吉草酸無水物 (41 mg、0.22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応後、溶媒を真空中で除去した。残渣を分離用 HPLC によって精製して、N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] ペンタンアミド (13.7 mg、実施例 46) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 7.29 - 7.32 (m, 5 H), 7.19 (br. s., 2 H), 4.90 (m, 2 H), 3.48 - 3.50 (m, 2 H), 2.17 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.50 - 1.70 (m, 2 H), 1.39 - 1.47 (m, 2 H), 1.61 - 1.76 (m, 1 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 0.89 (t, J = 7.40 Hz, 3 H), 0.80 (t, J = 7.39 Hz, 3 H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 431。

20

【0905】

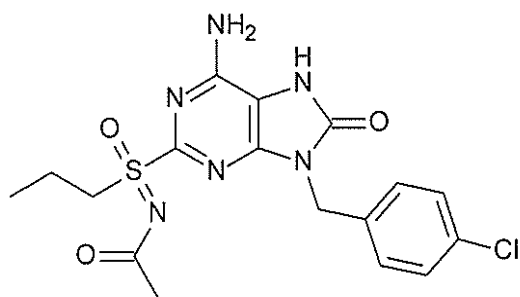
実施例 47

N - [[6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル] - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] アセトアミド

【0906】

30

【化 2 8 4】



47

40

【0907】

表題化合物を、無水酢酸及び 6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジルメチル) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9) を、吉草酸無水物及び 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 4) の代わりに使用することによって、実施例 46 と類似に調製した。N - [[6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 7 H - プリン - 2 - イル] - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] アセトアミド (2 mg、化合物 47) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 7.31 - 7.40 (m, 4 H), 7.29 (br. s., 2 H),

50

4.95 (s, 2H), 3.42 - 3.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.40 Hz, 3H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423。

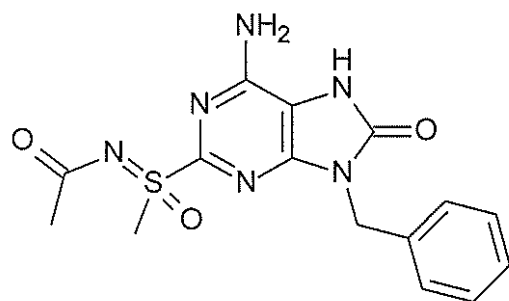
【0908】

実施例 48

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - メチル - オキソ - 4 - スルファニリデン] アセトアミド

【0909】

【化285】



48

【0910】

表題化合物を、無水酢酸を、吉草酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 46 と類似に調製した。N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - メチル - オキソ - 4 - スルファニリデン] アセトアミド (44 mg、実施例 48) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.80 (br. s., 1H), 7.26 - 7.36 (m, 5H), 7.18 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361。

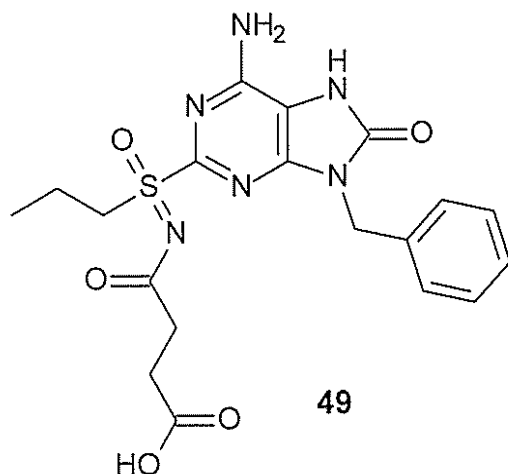
【0911】

実施例 49

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸

【0912】

【化286】



49

【0913】

表題化合物を、コハク酸無水物を、吉草酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 46 と類似に調製した。4 - [[[(6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 (500 mg、実施例 49) を、白色の固体とし

10

20

30

40

50

て得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.31 - 7.41 (m, 5H), 7.21 (br. s., 2H), 4.88 - 5.00 (m, 2H), 3.40 - 3.64 (m, 2H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 2.30 - 2.36 (m, 2H), 1.56 - 1.66 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481。

【0914】

キラルHPLCによる実施例49の化合物の分離により、実施例49-A (早い溶出、105 mg) 及び実施例49-B (遅い溶出、106.1 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak IC-3カラム上の、5% - 40%メタノール(0.05% DEA) / CO $_2$)。

10

【0915】

実施例49-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.30 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 2.42 - 2.45 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 0.87 - 0.91 0.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481。

【0916】

実施例49-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.46 (s, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.48 - 3.53 (m, 2H), 2.42 - 2.45 (m, 2H), 2.28 - 2.31 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 0.87 - 0.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481。

20

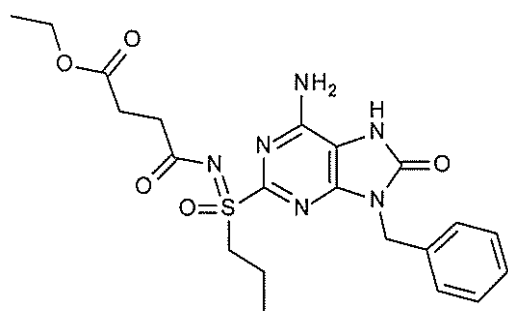
【0917】

実施例50

4 - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸エチル

【0918】

【化287】



30

【0919】

表題化合物を、4 - クロロ - 4 - オキソ - ブタン酸エチルを、吉草酸無水物の代わりに使用することによって、実施例46と類似に調製した。N - [[(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - 4 - スルファニリデン] ベンズアミド (30 mg、実施例50) を、白色の固体として得た。

40

【0920】

キラルHPLCによる実施例50の化合物の分離により、実施例50-A (早い溶出、11 mg) 及び実施例50-B (遅い溶出、12 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak OD-3カラム上の、5% - 40%メタノール(0.05% DEA) / CO $_2$)。

【0921】

実施例50-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 7.2

50

8 - 7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 - 4.03 (m, 2H), 3.48 - 3.51 (m, 2H), 2.33 - 2.40 (m, 4H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 475。

【0922】

実施例 50 - B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 7.28 - 7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 - 4.03 (m, 2H), 3.48 - 3.51 (m, 2H), 2.33 - 2.40 (m, 4H), 1.55 - 1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 475。

10

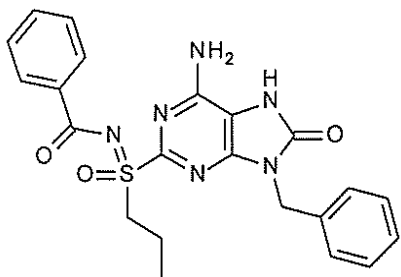
【0923】

実施例 51

N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド

【0924】

【化288】



20

【0925】

表題化合物を、安息香酸ベンゾイルを、吉草酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 46 と類似に調製した。N - [(6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 7H - プリン - 2 - イル) - オキソ - プロピル - ⁴ - スルファニリデン] ベンズアミド (220 mg、実施例 51) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.77 (br. s., 1H), 8.08 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.07 (m, 7H), 4.88 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 451。

30

【0926】

キラル HPLC による実施例 51 の化合物の分離により、実施例 51 - A (早い溶出、50 mg) 及び実施例 51 - B (遅い溶出、50.5 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件 : Chiral Pak OD - 3S カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO₂)。

40

【0927】

実施例 51 - A : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.77 (br. s., 1H), 7.89 - 8.08 (m, 2H), 7.41 - 7.61 (m, 3H), 7.07 - 7.31 (m, 7H), 4.88 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.56 - 3.72 (m, 2H), 1.61 - 1.84 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 451。

【0928】

実施例 51 - B : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 7.94 - 8.05 (m, 2H), 7.42 - 7.62 (m, 3H), 7.07 - 7.31 (m

50

, 7 H), 4.88 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.60 - 3.73 (m, 2 H), 1.61 - 1.90 (m, 2 H), 0.97 (t, J = 7.8 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 451。

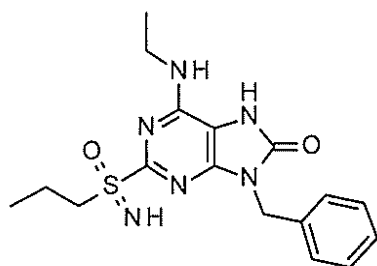
【0929】

実施例 52

9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホニイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0930】

【化289】



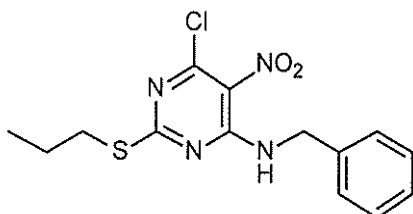
52

【0931】

工程 1: N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - アミンの調製

【0932】

【化290】



52a

【0933】

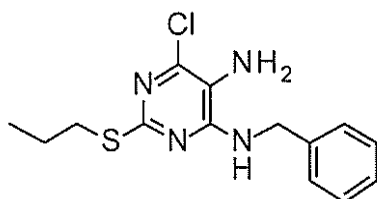
化合物 52a を、ベンジルアミンを、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 15、工程 1 と類似に調製した。N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - アミン (35 g、化合物 52a) を、黄色の固体として得た。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 339。

【0934】

工程 2: N4 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミンの調製

【0935】

【化291】



52b

【0936】

10

20

30

40

50

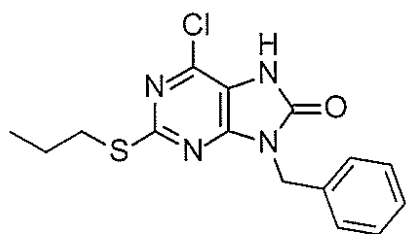
化合物 5 2 b を、N - ベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - アミン (化合物 5 2 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。N 4 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (2 8 . 0 g、化合物 5 2 b) を、褐色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(M+H)^+$] : 309。

【0937】

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0938】

【化292】



52c

【0939】

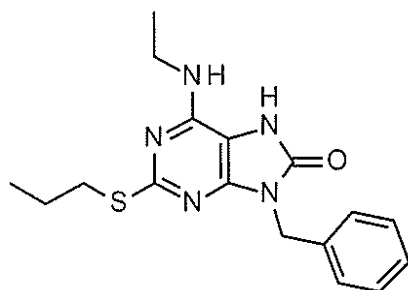
化合物 5 2 c を、N 4 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (化合物 5 2 b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 4 . 0 g、化合物 5 2 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(M+H)^+$] : 335。

【0940】

工程 4 : 9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0941】

【化293】



52d

【0942】

9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 3 g、6 . 9 mmol、化合物 5 2 c) の n - BuOH (8 mL) 中の溶液に、EtNH₂ · HCl (1 . 7 g、20 . 6 mmol) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (5 . 4 g、41 . 4 mmol) を加えた。反応容器を密封し、そしてマイクロ波中、130 で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc (20 mL) 中に懸濁し、水 (15 mL) で2回、そして食塩水 (30 mL) で洗浄した。

10

20

30

40

50

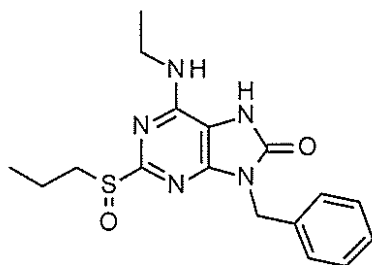
分離した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1.2 g、化合物 52 d) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 344。

【0943】

工程 5 : 9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0944】

【化294】



52e

【0945】

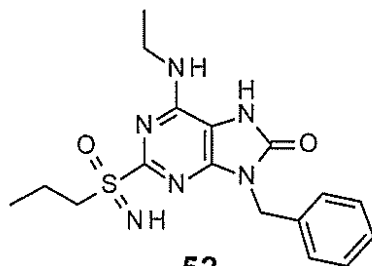
9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (682 mg、2.0 mmol、化合物 51 d) の THF (8 mL) 中の溶液に、THF (2 mL) 中の m - CPBA (415 mg、2.4 mmol) を 0 の N₂ 雰囲気下で加えた。添加後、混合物をこの温度で透明な溶液が形成されるまで 30 分間攪拌した。反応を飽和の Na₂SO₃ (5 mL) の添加によってクエンチし、i - PrOH / DCM (20 mL、V / V = 1 / 3) で 2 回抽出した。混合した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮して、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (580 mg、化合物 52 e) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 360。

【0946】

工程 6 : 9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0947】

【化295】



52

【0948】

表題化合物を、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (280 mg、化合物 52 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 f) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 7 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (94 mg、実施例 52) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.65 (s, 1H), 7.50 - 7.22 (m

10

20

30

40

50

, 5 H), 7.14 - 6.97 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.58 - 3.44 (m, 2 H), 3.36 - 3.28 (m, 2 H), 1.78 - 1.54 (m, 2 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 375。

【0949】

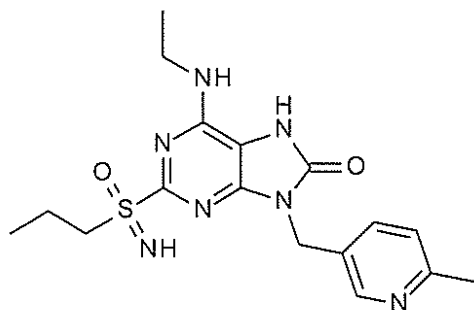
実施例 53

6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0950】

【化296】

10



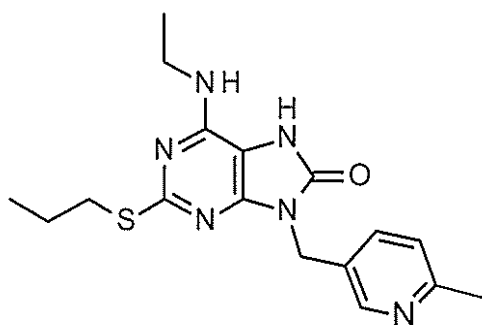
【0951】

20

工程 1: 6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0952】

【化297】



53a

30

【0953】

化合物 53a を、6 - クロロ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 34e) を、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 52c) の代わりに使用することによって、実施例 52、工程 4 と類似に調製した。6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (810 mg、化合物 53a) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 359。

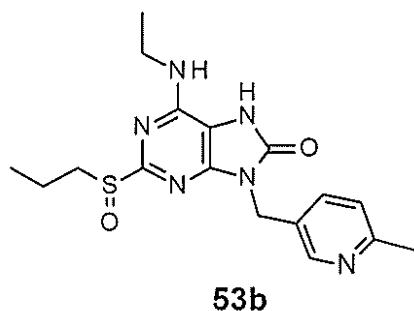
40

【0954】

工程 2: 6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0955】

【化 2 9 8】



10

【 0 9 5 6】

化合物 5 3 b を、6 - クロロ - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 3 a) を、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 2 d) の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 5 と類似に調製した。6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 8 0 m g、化合物 5 3 b) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 5。

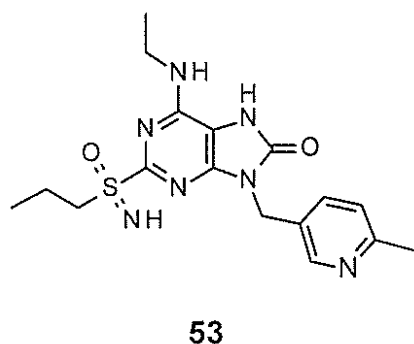
【 0 9 5 7】

工程 3: 6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 0 9 5 8】

【化 2 9 9】



30

【 0 9 5 9】

表題化合物を、6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 8 0 m g、化合物 5 3 b) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。6 - (エチルアミノ) - 9 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (7 8 m g、実施例 5 3) を、明るい黄色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 4 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 2 1 (s , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 3 9 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 6 1 - 1 . 7 1 (m , 2 H) , 1 . 1 8 - 1 . 2 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 5 - 0 . 9 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 0。

40

【 0 9 6 0】

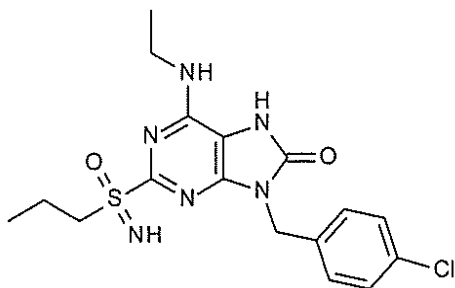
実施例 5 4

50

9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 9 6 1 】

【 化 3 0 0 】



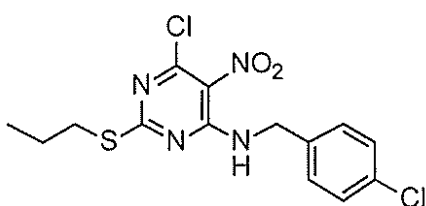
10

【 0 9 6 2 】

工程 1 : 6 - クロロ - N - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミンの調製

【 0 9 6 3 】

【 化 3 0 1 】



54a

20

【 0 9 6 4 】

化合物 5 4 a を、(4 - クロロフェニル) メチルアミンを、(2 - クロロフェニル) メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 1 と類似に調製した。6 - クロロ - N - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (1 1 g、化合物 5 4 a) を、黄色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 3。

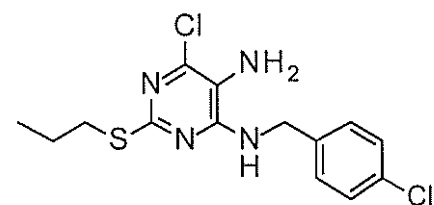
30

【 0 9 6 5 】

工程 2 : 6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【 0 9 6 6 】

【 化 3 0 2 】



54b

40

【 0 9 6 7 】

化合物 5 4 b を、N - 4 - クロロベンジル - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 5 4 a) を、6 - クロロ - N - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 1 5 a) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 2 と類似に調製した。6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル

50

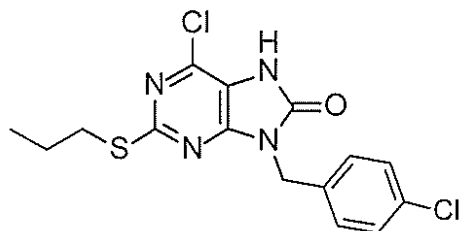
- ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (4 . 8 g、化合物 5 4 b) を、白色の固体として得た。
MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 4 3。

【 0 9 6 8 】

工程 3 : 6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 6 9 】

【 化 3 0 3 】



54c

【 0 9 7 0 】

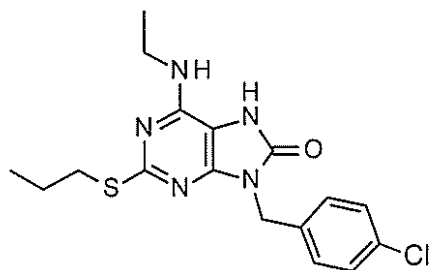
化合物 5 4 c を、6 - クロロ - N 4 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 5 4 b) を、6 - クロロ - N - 4 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物 1 5 b) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 3 と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 . 5 g、化合物 5 4 c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 6 9。

【 0 9 7 1 】

工程 4 : 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 7 2 】

【 化 3 0 4 】



54d

【 0 9 7 3 】

化合物 5 4 d を、6 - クロロ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 4 c) を、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 2 c) の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 4 と類似に調製した。9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (4 0 0 m g、化合物 5 4 d) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 7 8。

【 0 9 7 4 】

工程 5 : 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

10

20

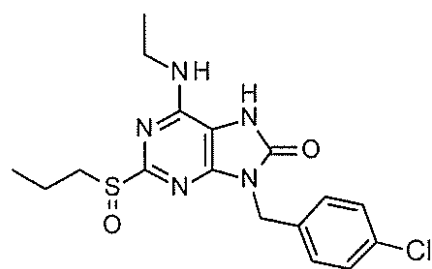
30

40

50

【 0 9 7 5 】

【 化 3 0 5 】

**54e**

10

【 0 9 7 6 】

化合物 5 4 e を、9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 4 d) を、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 2 d) の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 5 と類似に調製した。9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 0 m g、化合物 5 4 e) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 4。

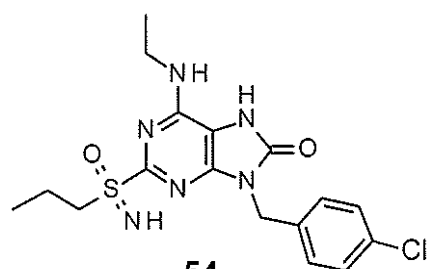
【 0 9 7 7 】

20

工程 6 : 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 7 8 】

【 化 3 0 6 】

**54**

30

【 0 9 7 9 】

表題化合物を、9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 4 e) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (8 6 m g、実施例 5 4) を、明るい黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 4 2 (m , 3 H) , 6 . 9 7 (t , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 1 8 (s , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 1 . 5 4 - 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 1 5 - 1 . 2 8 (m , 3 H) , 0 . 8 6 - 0 . 9 9 (m , 3 H) 。 MS 観測値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 9。

40

【 0 9 8 0 】

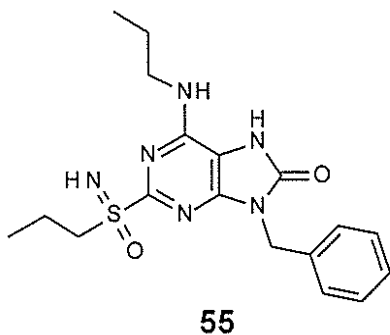
実施例 5 5

9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0 9 8 1 】

50

【化 3 0 7】



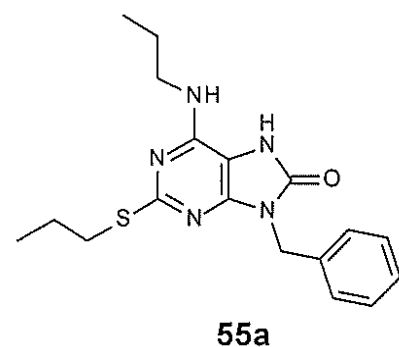
10

【 0 9 8 2】

工程 1 : 9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 8 3】

【化 3 0 8】



20

【 0 9 8 4】

化合物 5 5 a を、プロパン - 1 - アミンを、 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 4 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (8 2 0 m g、化合物 5 5 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($\text{M} + \text{H}$) $^+$] : 3 5 8。

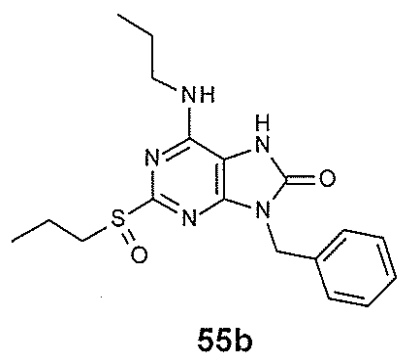
30

【 0 9 8 5】

工程 2 : 9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 0 9 8 6】

【化 3 0 9】



40

【 0 9 8 7】

化合物 5 5 b を、9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 5 a) を、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 2 d) の代わりに使用す

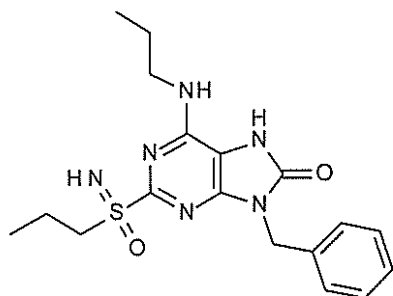
50

ることによって、実施例 5 2、工程 5 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (400 mg、化合物 5 5 b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 374。
【0988】

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0989】

【化 3 1 0】



55

【0990】

表題化合物を、9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 5 b) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (113.5 mg、実施例 5 5) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 10.67 (s, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 5H), 7.16 - 7.01 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 1.81 - 1.44 (m, 4H), 1.06 - 0.79 (m, 6H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 389。

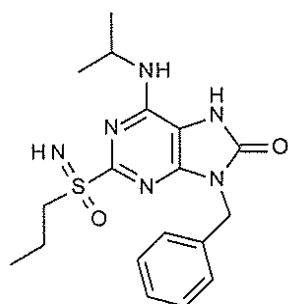
【0991】

実施例 5 6

9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【0992】

【化 3 1 1】



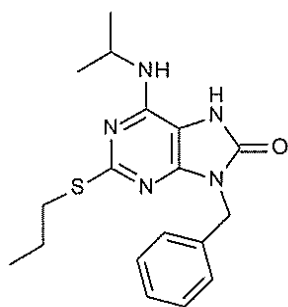
56

【0993】

工程 1 : 9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0994】

【化 3 1 2】



56a

10

【0995】

化合物 56a を、プロパン - 2 - アミンを、 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ の代わりに使用することによって、実施例 52、工程 4 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (1.5 g、化合物 56a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$] : 358。

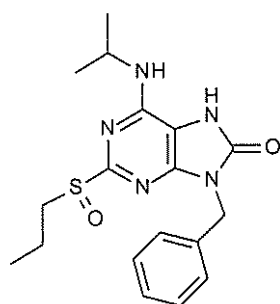
【0996】

工程 2 : 9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0997】

20

【化 3 1 3】



56b

30

【0998】

化合物 56b を、9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 56a) を、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 52d) の代わりに使用することによって、実施例 52、工程 5 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (1.35 g、化合物 56b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$] : 373。

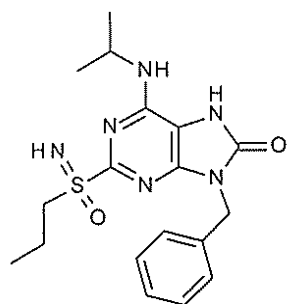
40

【0999】

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【1000】

【化 3 1 4】



56

10

【1001】

表題化合物を、9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 56b) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 15f) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 7 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン (100mg、実施例 56) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.45 (br. s., 1H), 7.47 - 7.21 (m, 5H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.38 - 3.37 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.23 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 389。

20

【1002】

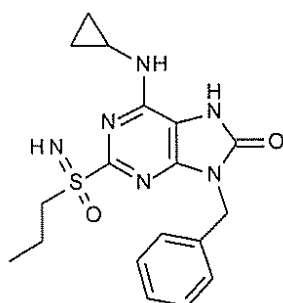
実施例 57

9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7H - プリン - 8 - オン

【1003】

30

【化 3 1 5】



57

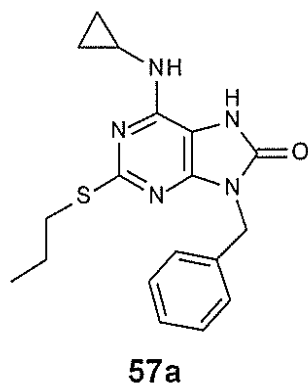
40

【1004】

工程 1: 9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン

【1005】

【化 3 1 6】



10

【1 0 0 6】

化合物 57 a を、シクロプロパンアミンを、 $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 4 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 3 5 g、化合物 5 7 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$] : 3 5 6。

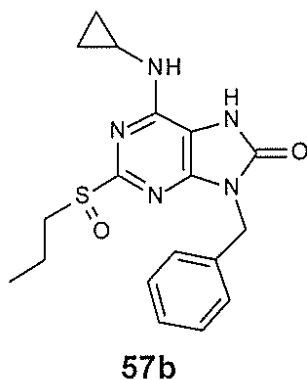
【1 0 0 7】

工程 2 : 9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【1 0 0 8】

【化 3 1 7】



30

【1 0 0 9】

化合物 5 7 b を、9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンを、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (5 2 d) の代わりに使用することによって、実施例 5 2、工程 5 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1 . 3 5 g、化合物 5 7 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{H})^+$] : 3 7 2。

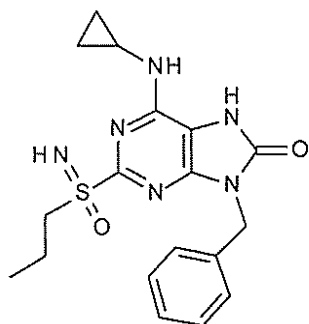
40

【1 0 1 0】

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【1 0 1 1】

【化 3 1 8】



57

【 1 0 1 2】

表題化合物を、9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 5 7 b) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 f) の代わりに使用することによって、実施例 1 5、工程 7 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3 0 . 5 m g、実施例 5 7) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) ppm: 7 . 4 0 - 7 . 5 7 (m, 1 H), 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m, 5 H), 4 . 9 7 (s, 2 H), 4 . 1 2 (s, 1 H), 3 . 3 8 - 3 . 4 0 (m, 2 H), 1 . 6 5 - 1 . 7 0 (m, 2 H), 0 . 9 4 (t, J = 8 . 0 H z, 3 H), 0 . 8 0 - 0 . 8 1 (m, 2 H), 0 . 5 2 - 0 . 5 9 (m, 2 H)。MS 観察値 (E S I⁺) [(M + H)⁺]: 3 8 7。

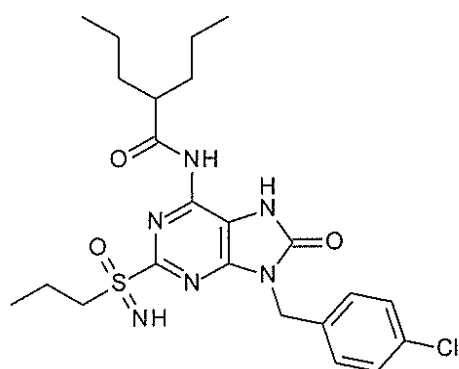
【 1 0 1 3】

実施例 5 8

N - [9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド

【 1 0 1 4】

【化 3 1 9】



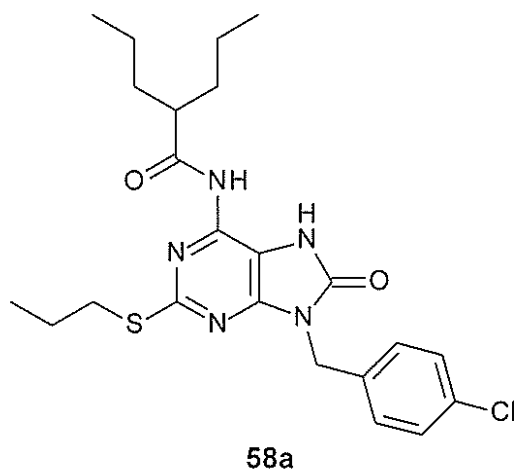
58

【 1 0 1 5】

工程 1: N - [9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

【 1 0 1 6】

【化 3 2 0】



10

【 1 0 1 7】

50 mL のマイクロ波バイアルに、6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - 8 - オン (2 . 2 g 、 6 . 2 9 m m o l 、 化合物 9 c) 、 2 - プロピルペンタン酸無水物 (1 7 g 、 6 2 . 9 m m o l) 及び硫酸 (3 0 8 m g 、 3 . 1 4 m m o l) を加えた。バイアルを密封し、そしてマイクロ波中で 7 0 で 1 0 分間加熱した。次いで反応混合物を H_2O (5 0 m L) で希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和した。混合物を D C M で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g 、 1 0 0 % D C M) によって精製して、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (2 . 9 g 、 化合物 5 8 a) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI^+) [($M+H$) $^+$] : 4 7 6 。

20

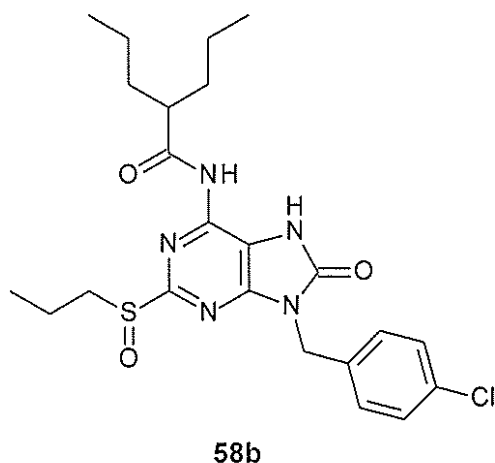
【 1 0 1 8】

工程 2 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

30

【 1 0 1 9】

【化 3 2 1】



40

【 1 0 2 0】

化合物 5 8 b を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (2 . 9 g 、 化合物 5 8 a) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 5 e) の代わりに使用すること

50

によって、実施例 15、工程 6 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (2 . 8 g、化合物 58 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 492。

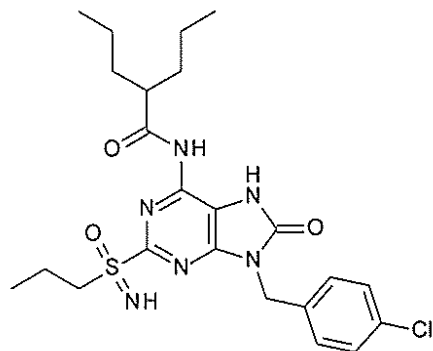
【 1021 】

工程 3 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

【 1022 】

【 化 322 】

10



58

20

【 1023 】

表題化合物を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 58 b) を、6 - アミノ - 9 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 15 f) の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 7 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (21 mg、実施例 58) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 11.15 (s, 1 H), 10.45 (br. s, 1 H), 7.39 (s, 4 H), 5.04 (s, 2 H), 4.27 (s, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 2.68 - 2.73 (m, 1 H), 1.56 - 1.65 (m, 4 H), 1.24 - 1.42 (m, 6 H), 0.90 (t, J = 8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 8 Hz, 6 H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 507。

30

【 1024 】

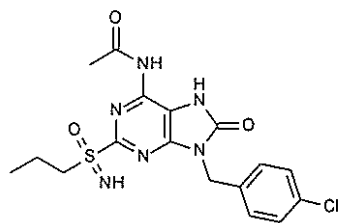
実施例 59

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド

40

【 1025 】

【 化 323 】



59

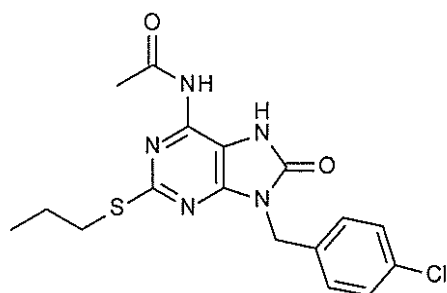
50

【 1 0 2 6 】

工程 1 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピル
スルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミドの調製

【 1 0 2 7 】

【 化 3 2 4 】



59a

10

【 1 0 2 8 】

化合物 5 9 a を、酢酸アセチルを、2 - プロピルペンタン酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 1 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド (3 0 0 m g、化合物 5 9 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 9 2。

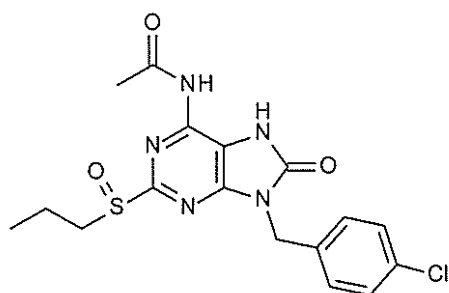
20

【 1 0 2 9 】

工程 2 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミドの調製

【 1 0 3 0 】

【 化 3 2 5 】



59b

30

【 1 0 3 1 】

化合物 5 9 b を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド (3 0 0 m g、0 . 7 6 m m o l、化合物 5 9 a) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 a) の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 2 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド (2 6 0 m g、化合物 5 9 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 8。

40

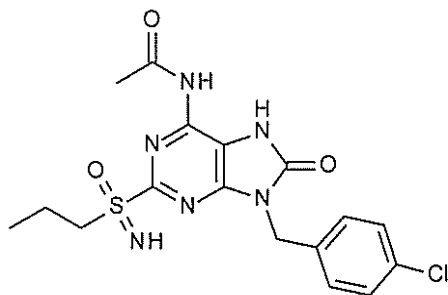
【 1 0 3 2 】

工程 3 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミドの調製

【 1 0 3 3 】

50

【化 3 2 6】



59

10

【1 0 3 4】

化合物 59 を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド (250 mg、0.61 mmol、化合物 59 b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 58 b) の代わりに使用することによって、実施例 50、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] アセトアミド (47 mg、実施例 59) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 11.04 (br. s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J = 8 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 423。

20

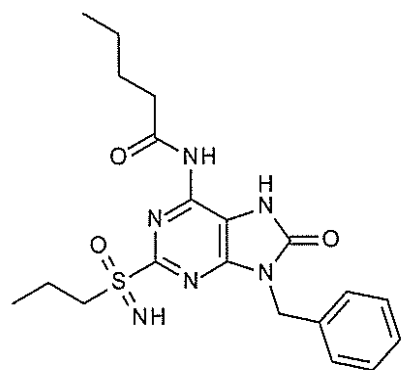
【1 0 3 5】

実施例 60

N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] ペンタンアミド

【1 0 3 6】

【化 3 2 7】



60

30

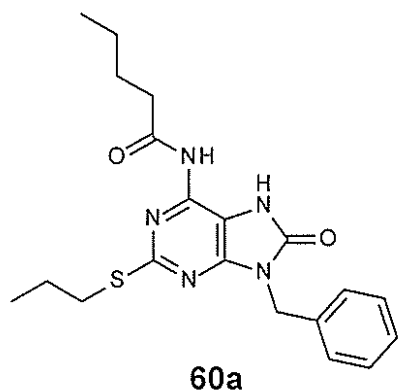
40

【1 0 3 7】

工程 1 : N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミドの調製

【1 0 3 8】

【化 3 2 8】



10

【1 0 3 9】

化合物 6 0 a を、ペンタン酸ペンタノイル (T C I、カタログ番号: V 0 0 0 6 - 2 5 M L) 及び 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 5 0) を、2 - プロピルペンタン酸無水物及び 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 c) の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 1 と類似に調製した。N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミド (3 2 0 m g、化合物 6 0 a) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 0 0。

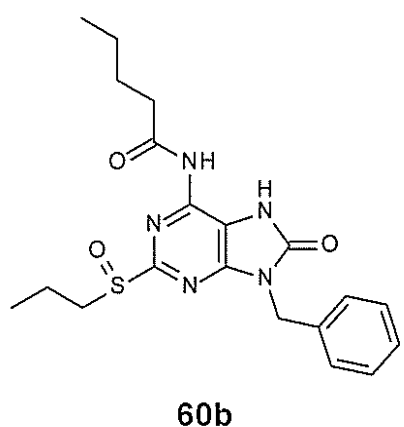
20

【1 0 4 0】

工程 2 : N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミドの調製

【1 0 4 1】

【化 3 2 9】



30

【1 0 4 2】

化合物 6 0 b を、N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミド (3 1 0 m g、0 . 7 7 m m o l、化合物 6 0 a) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 a) の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 2 と類似に調製した。N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミド (2 7 6 m g、化合物 6 0 b) を、白色の固体として得た。M S 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 6。

40

【1 0 4 3】

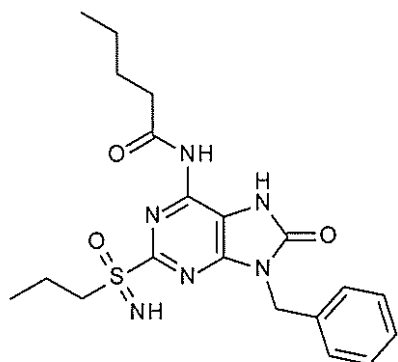
工程 3 : N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) -

50

7 H - プリン - 6 - イル] ペンタンアミドの調製

【 1 0 4 4 】

【 化 3 3 0 】



60

10

【 1 0 4 5 】

化合物 60 を、N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) ペンタンアミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l 、 化合物 6 0 b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル] - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 b) の代
 わりに使用することによって、実施例 5 8 、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] ペン
 タンアミド (2 8 m g 、 実施例 6 0) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0
 M H z , D M S O - d₆) ppm : 1 0 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 9 (m , 5 H) , 5 . 0 4 (s , 2 H) , 4 . 2 7 (b r . s . , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 4
 4 (m , 2 H) , 2 . 4 6 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 7 1 (m , 4 H) , 1 . 3 2 - 1 . 3 7 (m , 2 H) , 0 . 9 0 - 0 . 9 3 (m , 6 H) 。 M S 観 察 値
 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 3 1 。

20

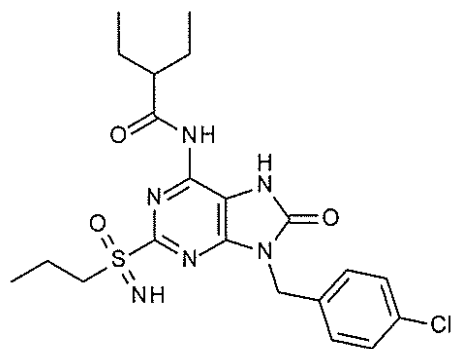
【 1 0 4 6 】

実施例 6 1

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホン
 イミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミド

【 1 0 4 7 】

【 化 3 3 1 】



61

30

40

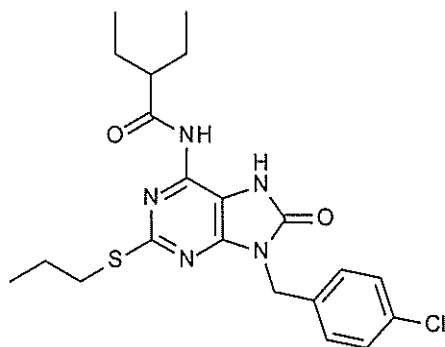
【 1 0 4 8 】

工程 1 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピル
 スルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミドの調製

【 1 0 4 9 】

50

【化 3 3 2】



61a

10

【1050】

化合物 61a を、2-エチルブタン酸 2-エチルブタノイルを、2-プロピルペンタン酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 1 と類似に調製した。N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミド(150mg、化合物 61a)を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448。

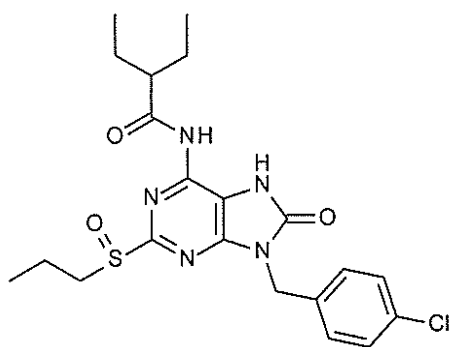
【1051】

20

工程 2: N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミドの調製

【1052】

【化 3 3 3】



61b

30

【1053】

化合物 61b を、N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミド(136mg、0.30mmol、化合物 61a)を、N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イル]-2-プロピル-ペンタンアミド(化合物 58a)の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 2 と類似に調製した。N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミド(126mg、化合物 61b)を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464。

40

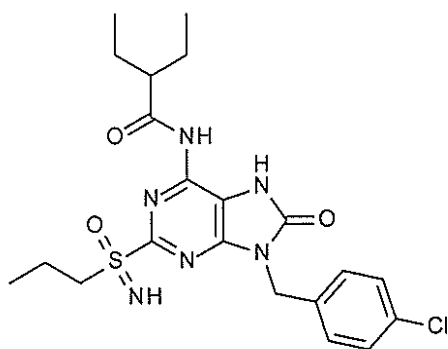
【1054】

工程 3: N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミドの調製

50

【 1 0 5 5 】

【 化 3 3 4 】



61

10

【 1 0 5 6 】

化合物 6 1 を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l 、 化合物 6 1 b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 b) の代わりに使用することによって、実施例 5 8 、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - エチル - ブタンアミド (3 9 m g 、 実施例 6 1) を、白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm : 1 1 . 1 5 (b r . s . , 1 H) , 1 0 . 5 0 (b r . s . , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 4 1 (m , 4 H) , 5 . 0 5 (s , 2 H) , 4 . 2 2 - 4 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 6 7 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 1 . 4 3 - 1 . 6 9 (m , 4 H) , 1 . 1 5 - 1 . 3 8 (m , 2 H) , 0 . 8 6 - 0 . 9 4 (m , 9 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 7 9 。

20

【 1 0 5 7 】

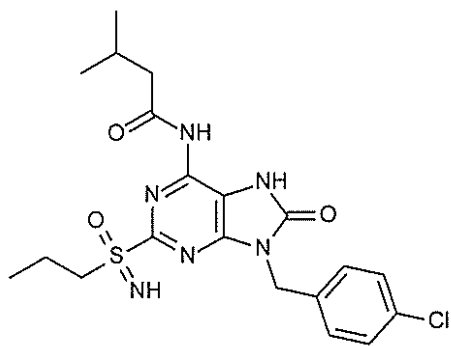
実施例 6 2

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミド

30

【 1 0 5 8 】

【 化 3 3 5 】



62

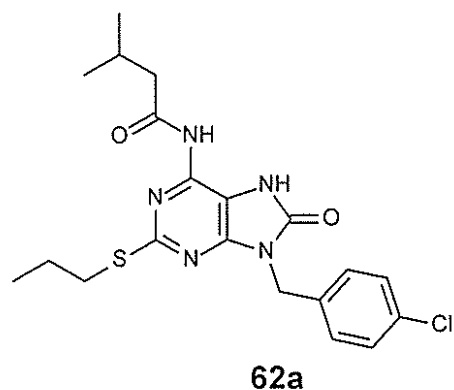
40

【 1 0 5 9 】

工程 1 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミドの調製

【 1 0 6 0 】

【化 3 3 6】



10

【1 0 6 1】

化合物 6 2 a を、2 - メチルブタン酸 2 - メチルブタノイル (J & K、カタログ番号 : j 2 0 - 0 3 8 3 6 1 - 2 5 g) を、2 - プロピルペンタン酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 1 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミド (3 9 0 m g、化合物 6 2 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 3 4。

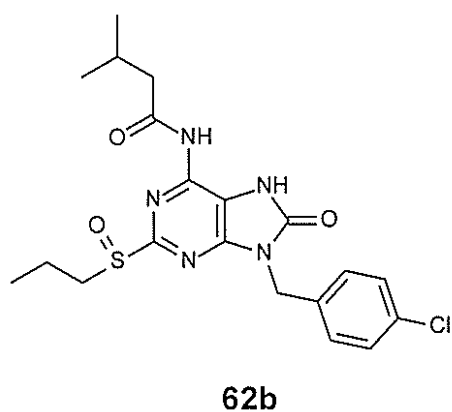
【1 0 6 2】

20

工程 2 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミドの調製

【1 0 6 3】

【化 3 3 7】



30

【1 0 6 4】

化合物 6 2 b を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ブタンアミド (3 9 0 m g、0 . 9 0 m m o l、化合物 6 2 a) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 a) の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 2 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ブタンアミド (3 9 0 m g、化合物 6 2 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 0。

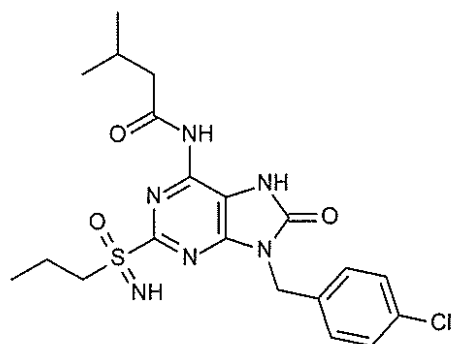
40

【1 0 6 5】

工程 3 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 3 - メチル - ブタンアミドの調製

【1 0 6 6】

【化 3 3 8】



62

10

【1067】

実施例 62 を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ブタンアミド (390 mg、0.87 mmol、化合物 62 b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 58 b) の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ブタンアミド (89 mg、実施例 62) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 11.07 (br. s., 1H), 10.58 (br. s., 1H), 7.36 - 7.43 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.30 - 3.37 (m, 2H), 2.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 1.63 (sxt, J = 7.6 Hz, 2H), 0.89 - 0.99 (m, 9H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 465。

20

【1068】

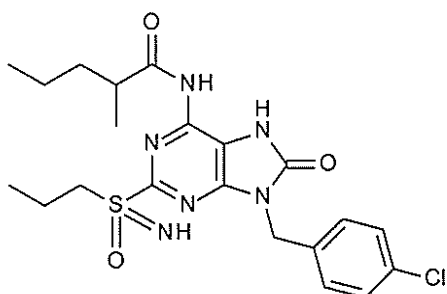
実施例 63

N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド

30

【1069】

【化 3 3 9】



63

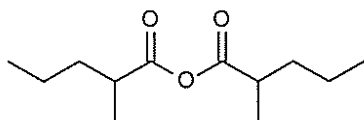
40

【1070】

工程 1 : 2 - メチルペンタン酸 2 - メチルペンタノイルの調製

【1071】

【化 3 4 0】



63a

【1 0 7 2】

250 mL の三口フラスコ中で、2 - メチルペンタン酸 (116.9 g、99.9 mmol)。二炭酸ジ - tert - ブチル (10.9 g、49.9 mmol) 及び塩化マグネシウム (951 mg、9.99 mmol) を、THF (100 mL) 中に溶解して、無色の溶液を得た。反応混合物を 25 で 20 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) に注ぎ、そして EtOAc (50 mL) で 3 回抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、2 - メチルペンタン酸 2 - メチルペンタノイル (19 g、化合物 63a) を、明るい黄色の油状物として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で使

10

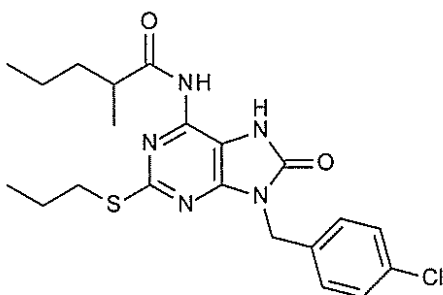
【1 0 7 3】

工程 2： N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミドの調製

【1 0 7 4】

20

【化 3 4 1】



63b

30

【1 0 7 5】

化合物 63b を、2 - メチルペンタン酸 2 - メチルペンタノイル (化合物 63b) を、2 - プロピルペンタン酸無水物の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 1 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド (330 mg、化合物 63b) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 448。

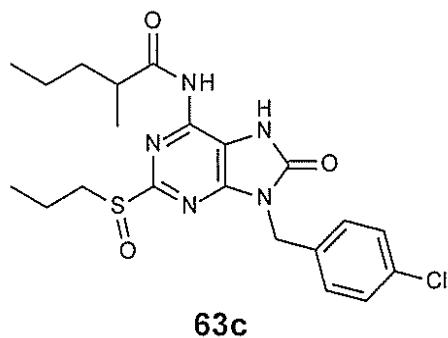
【1 0 7 6】

40

工程 3： N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミドの調製

【1 0 7 7】

【化 3 4 2】



10

【1078】

化合物 63c を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド (化合物 63b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 58a) の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 2 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド (250 mg、化合物 63c) を、白色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 464。

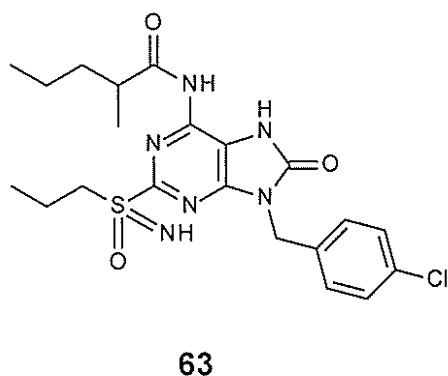
20

【1079】

工程 4 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミドの調製

【1080】

【化 3 4 3】



30

【1081】

実施例 63 を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド (250 mg、0.87 mmol、化合物 63c) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 58b) の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - メチル - ペンタンアミド (122 mg、実施例 63) を、白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.32 - 3.42 (m, 2H), 2.68 - 2.82 (m, 1H), 1.54 - 1.74 (m, 2H), 1.23 - 1.43 (m, 4H), 1.13 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.91 (

40

50

t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 479。

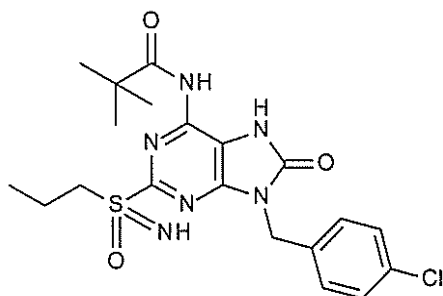
【1082】

実施例 64

N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-(プロピルスルホン
イミドイル)-7H-プリン-6-イル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド

【1083】

【化344】



64

10

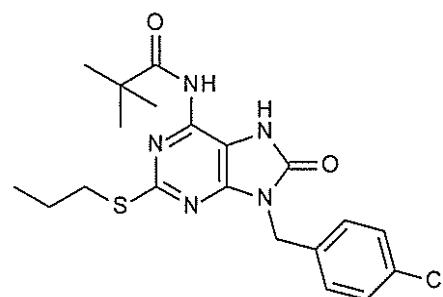
【1084】

工程 1: N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピル
スルファニル-7H-プリン-6-イル]-2,2-ジメチル-プロパンアミドの調製

20

【1085】

【化345】



64a

30

【1086】

化合物 64a を、2,2-ジメチルプロパン酸 2,2-ジメチルプロパノイル (TCI
、カタログ番号: P1414-25ML) を、2-プロピルペンタン酸無水物の代わりに
使用することによって、実施例 58、工程 1 と類似に調製した。N-[9-[(4-クロ
ロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イ
ル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド (400mg、化合物 64a) を、白色の固体
として得た。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 434。

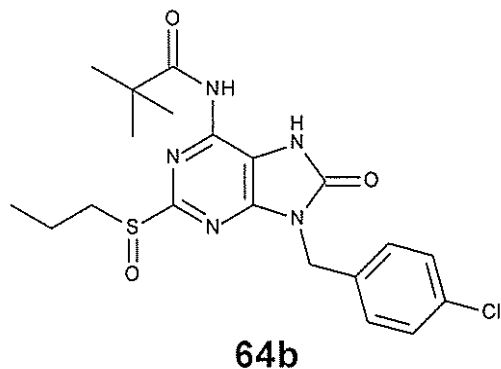
【1087】

40

工程 2: N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピル
スルフィニル-7H-プリン-6-イル]-2,2-ジメチル-プロパンアミドの調製

【1088】

【化 3 4 6】



10

【 1 0 8 9 】

化合物 6 4 b を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (化合物 6 4 a) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 a) の代わりに使用することによって、実施例 5 8 、工程 2 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (2 5 0 m g 、化合物 6 4 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 5 0 。

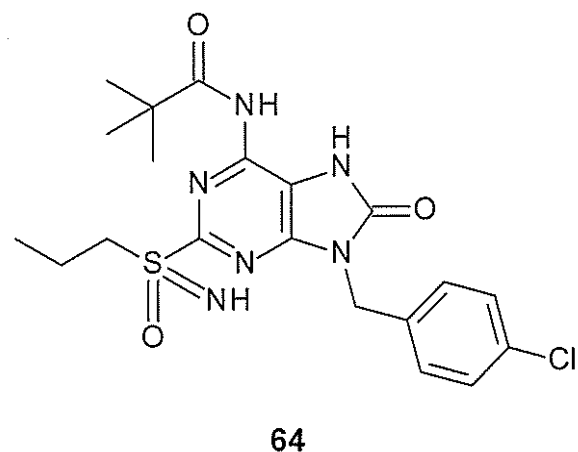
20

【 1 0 9 0 】

工程 3 : N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (6 4) の調製

【 1 0 9 1 】

【化 3 4 7】



30

40

【 1 0 9 2 】

実施例 6 4 を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (化合物 6 4 b) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 8 b) の代わりに使用することによって、実施例 5 8 、工程 3 と類似に調製した。N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (3 3 . 5 m g 、実施例 6 4) を、白色の固体として得た。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 9 6 (s , 1 H) , 1 0 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (m ,

50

4 H), 5.06 (s, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 2 H), 1.26 (m, 9 H), 0.91 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 465。

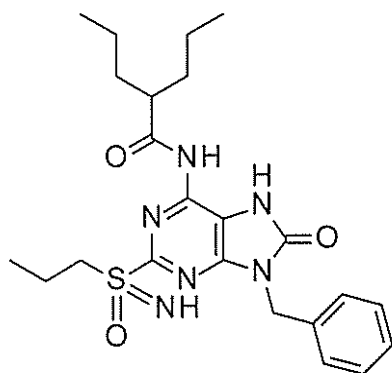
【1093】

実施例 65

N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド

【1094】

【化348】



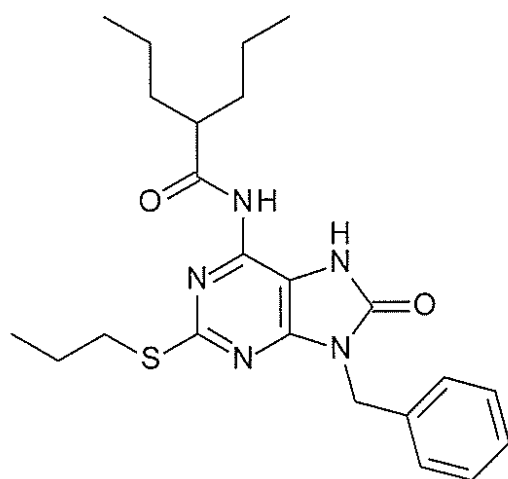
65

【1095】

工程 1: N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド (65a) の調製

【1096】

【化349】



65a

【1097】

化合物 65a を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 4a) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9c) の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 1 と類似に調製した。N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド (500 mg、化合物 65a) を、白色の固体として得た。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺]: 442。

【1098】

工程 2: N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリ

10

20

30

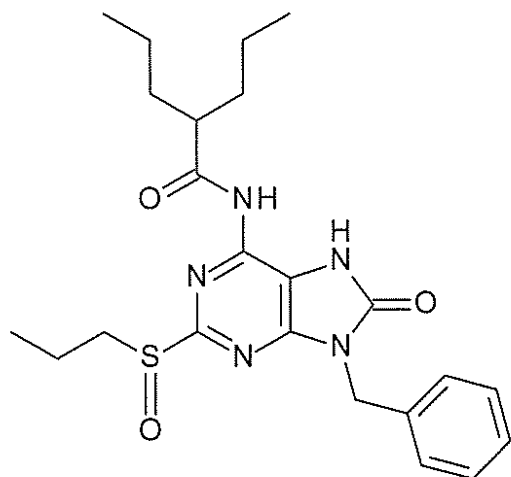
40

50

ン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

【 1 0 9 9 】

【 化 3 5 0 】



65b

【 1 1 0 0 】

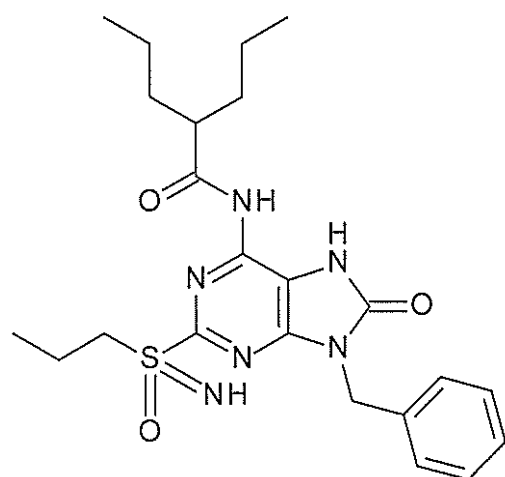
化合物 6 5 b を、N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 6 5 a) を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 5 0 a) の代わりに使用することによって、実施例 5 8、工程 2 と類似に調製した。N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド (4 0 0 m g、化合物 6 5 b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 4 5 8。

【 1 1 0 1 】

工程 3 : N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

【 1 1 0 2 】

【 化 3 5 1 】



65

【 1 1 0 3 】

実施例 6 5 を、N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド (化合物 6 5 b) を、N - [9 - [

10

20

30

40

50

(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル)-7H-プリン-6-イル]-2-プロピル-ペントアンミド(化合物58b)の代わりに使用することによって、実施例58、工程3と類似に調製した。N-[9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-プリン-6-イル]-2-プロピル-ペントアンミド(25mg、実施例65)を、白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.15(br.s., 1H), 10.45(br.s., 1H), 7.27-7.39(m, 5H), 5.06(s, 2H), 4.29(s, 1H), 3.31-3.37(m, 2H), 2.61-2.87(m, 1H), 1.50-1.75(m, 4H), 1.23-1.43(m, 6H), 0.81-0.97(m, 9H)。MS観測値(E SI⁺)[(M+H)⁺]: 473。

10

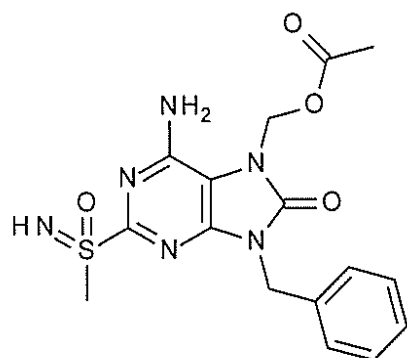
【1104】

実施例66

酢酸[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(メチルスルホンイミドイル)プリン-7-イル]メチル

【1105】

【化352】



20

66

【1106】

6-アミノ-9-ベンジル-2-(メチルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン(300mg、0.94mmol、実施例1)のDMF(5mL)中の溶液に、NaH(45mg、1.13mmol)を加えた。反応物を10分間攪拌し、次いで酢酸クロロメチル(123mg、1.13mmol)を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで飽和のNH₄Clでクエンチし、そして真空中で濃縮した。残渣を分離用HPLCによって精製して、酢酸[6-アミノ-9-ベンジル-2-(メチルスルホンイミドイル)-8-オキソ-プリン-7-イル]メチル(8.3mg、実施例66)を、白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.48-7.35(m, 2H), 7.33-7.26(m, 3H), 6.01(s, 2H), 5.12(s, 2H), 3.35-3.33(m, 3H), 2.11(s, 3H)。MS観測値(E SI⁺)[(M+H)⁺]: 391。

30

40

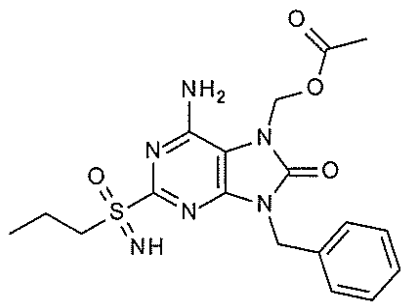
【1107】

実施例67

酢酸[6-アミノ-9-ベンジル-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)プリン-7-イル]メチル

【1108】

【化 3 5 3】



67

10

【1 1 0 9】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 4) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 1) の代わりに使用することによって、実施例 6 6 と類似に調製した。カルバミン酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 8 - イル] N - エチル - N - メチル (1 5 m g、実施例 6 7) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆)

p p m : 7 . 4 5 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 8 (m , 3 H) , 6 . 0 1 (s , 2 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 4 (m , 2 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 8 1 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 0 2 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 M S 観 察 値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 4 1 9 。

20

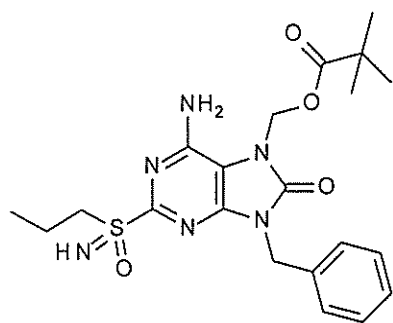
【1 1 1 0】

実施例 6 8

2 , 2 - ジメチルプロパン酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] メチル

【1 1 1 1】

【化 3 5 4】



68

30

【1 1 1 2】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 4) 及び 2 , 2 - ジメチルプロパン酸クロロメチルを、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 1) 及び酢酸クロロメチルの代わりに使用することによって、実施例 6 6 と類似に調製した。2 , 2 - ジメチルプロパン酸 [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] メチル (1 5 . 8 m g、実施例 6 8) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m : 7 . 4 8 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 6 . 0 1 (s , 2 H) , 5 . 9 5 (s , 2 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 5 8 - 3 . 4 4 (m ,

40

50

2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.24 (s, 9 H), 1.07 (t, J = 7.12 Hz, 3 H)。MS 観 察 値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 461。

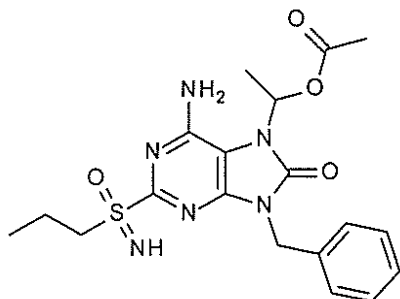
【1113】

実施例 69

酢酸 1 - [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - イル] エチル

【1114】

【化355】



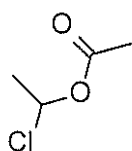
10

【1115】

工程 1 : 酢酸 1 - クロロエチルの調製

【1116】

【化356】



20

【1117】

新しく乾燥した触媒量の $ZnCl_2$ (680 mg、5 mmol) を含有する窒素下のフラスコに、塩化アセチル (3.9 g、50 mmol) を加え、そして混合物を -5 から 10 に冷却した。アセトアルデヒド (2.4 g、55 mmol) を滴下により加え、そして得られた反応混合物を 22 - 33 で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、酢酸 1 - クロロエチルを得て、これを更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

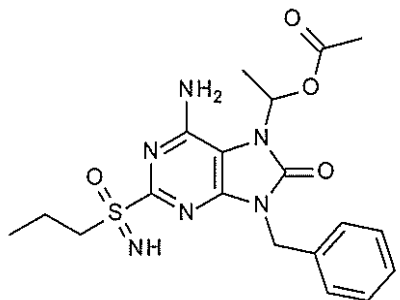
30

【1118】

工程 2 : 酢酸 1 - [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル)プリン - 7 - イル] エチルの調製

【1119】

【化357】



40

【1120】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 4) 及び酢酸 1 - クロロエチルを、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (メチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例 1) 及び酢

50

酸クロロメチルの代わりに使用することによって、実施例 66 と類似に調製した。酢酸 1 - [6 - アミノ - 9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) プリン - 7 - イル] エチル (9 . 3 m g 、実施例 69) を、白色の固体として得た。¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm : 7 . 44 - 7 . 30 (m , 5 H) , 7 . 05 - 7 . 03 (m , 1 H) , 5 . 12 (s , 2 H) , 3 . 33 (b r . s . , 2 H) , 2 . 14 (s , 3 H) , 1 . 74 (m , 2 H) , 1 . 72 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) , 1 . 04 - 1 . 00 (m , 3 H) 。 MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 433 。

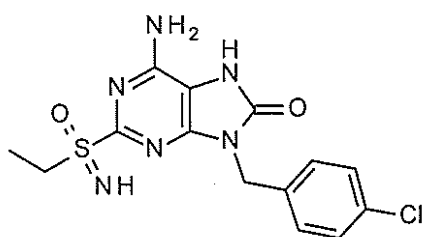
【 1 1 2 1 】

実施例 70

6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 1 1 2 2 】

【 化 3 5 8 】



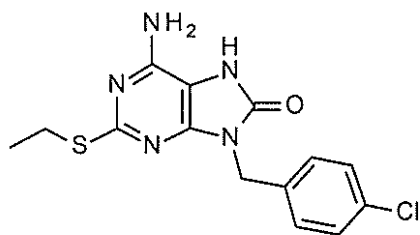
70

【 1 1 2 3 】

工程 1 : 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 1 1 2 4 】

【 化 3 5 9 】



70a

【 1 1 2 5 】

化合物 70 a を、ヨードエタン及び 6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 9 b) を、ヨウ化メチル及び 6 - アミノ - 9 - フェニルメチル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 5 g 、化合物 70 a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M + H)⁺] : 336 。

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 1 1 2 6 】

CCS(=O)c1nc(N)c2[nH]c(=O)n2c1Cc1ccc(Cl)cc1

70b

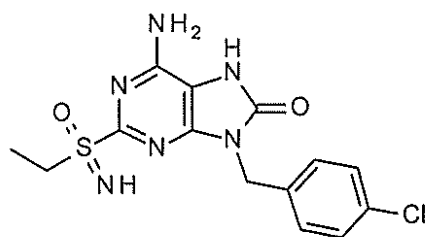
10

【 1 1 2 8 】

【 1 1 2 9 】

20

【化 3 6 1】



70

30

【 1 1 3 1 】

【 1 1 3 2 】

实施例 70 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 10.76 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.17 (t, 3H).

50

= 7.4 Hz, 3 H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 367。

【1133】

実施例 70 - B : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm : 10.70 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 367。

【1134】

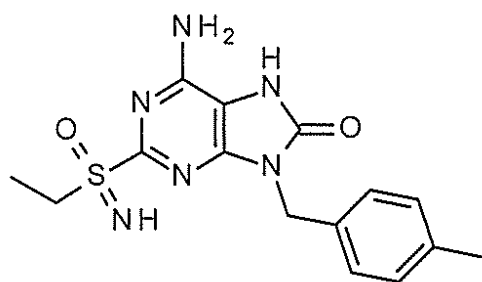
実施例 71

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン

10

【1135】

【化362】



71

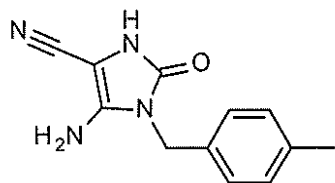
20

【1136】

工程 1 : 4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - (p - トリルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製

【1137】

【化363】



71a

30

【1138】

化合物 71a を、p - トリルメタンアミンを、4 - クロロフェニルメチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 9、工程 1 と類似に調製した。4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - (p - トリルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (26.6 g、化合物 71a) を、灰色の固体として得て、そして更なる精製を行わずに直接次の工程で使用した。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 229。

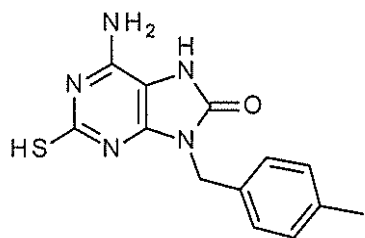
40

【1139】

工程 2 : 6 - アミノ - 9 - (p - トリルメチル) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【1140】

【化 3 6 4】



71b

10

【1 1 4 1】

化合物 71b を、4 - アミノ - 2 - オキソ - 3 - (p - トリルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 71a) を、4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 9a) の代わりに使用することによって、実施例 9、工程 2 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - (p - トリルメチル) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (20.0 g、化合物 71b) を、黄色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 288。

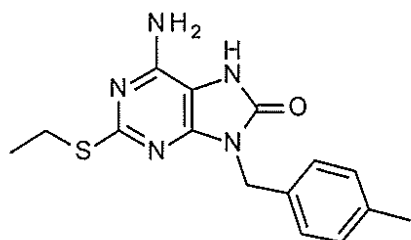
【1 1 4 2】

工程 3: 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【1 1 4 3】

【化 3 6 5】



71c

30

【1 1 4 4】

化合物 71c を、6 - アミノ - 9 - (p - トリルメチル) - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 71b) 及びヨードエタンを、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 2a) 及びヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (13 g、化合物 71c) を、黄色の固体として得た。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 316。

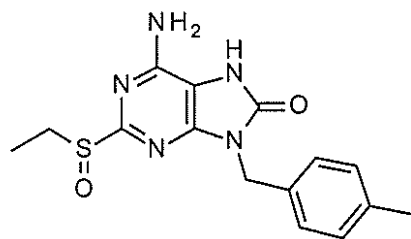
40

【1 1 4 5】

工程 4: 6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【1 1 4 6】

【化 3 6 6】



71d

10

【1 1 4 7】

化合物 71d を、6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 71c) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (3.5 g、化合物 71d) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 332。

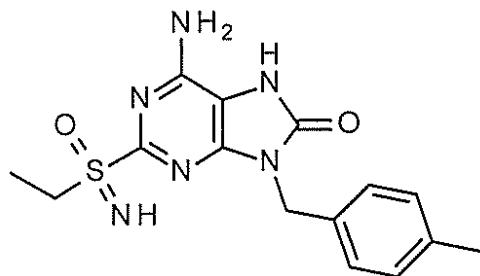
【1 1 4 8】

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【1 1 4 9】

【化 3 6 7】



71

30

【1 1 5 0】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 71d) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H - プリン - 8 - オン (530 mg、実施例 71) を、黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm : 10.53 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 347。

40

【1 1 5 1】

キラル HPLC による実施例 71 の化合物の分離により、実施例 71 - A (早い溶出、56.8 mg) 及び実施例 71 - B (遅い溶出、56.7 mg) を、白色の固体として得た。(分離条件: Chiral Pak AD-3 カラム上の、5% - 40% メタノール (0.05% DEA) / CO₂)。

【1 1 5 2】

実施例 71 - A : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm : 10.

50

5.2 (br. s., 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

【1153】

実施例 71 - B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.52 (br. s., 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347。

10

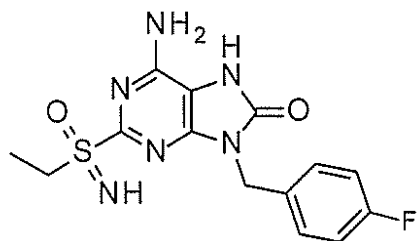
【1154】

実施例 72

6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 7H - プリン - 8 - オン

【1155】

【化368】



20

72

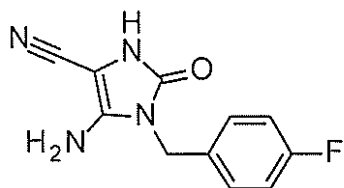
【1156】

工程 1: 4 - アミノ - 3 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリルの調製

【1157】

【化369】

30



72a

【1158】

化合物 72a を、(4 - フルオロフェニル)メチルアミンを、4 - クロロフェニルメチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 9、工程 1 と類似に調製した。4 - アミノ - 3 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - オキソ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (48 g、化合物 72a) を、明るい黄色の固体として得て、そして更なる精製を行わずに直接次の工程で使用了。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233。

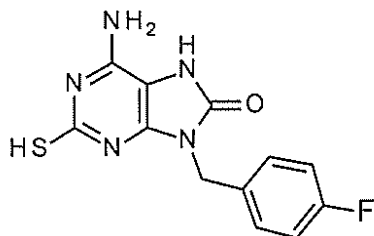
40

【1159】

工程 2: 6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 - スルファニル - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【1160】

【化 3 7 0】



72b

10

【 1 1 6 1】

化合物 7 2 b を、4 - アミノ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 7 2 a) を、4 - アミノ - 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (化合物 9 a) の代わりに使用することによって、実施例 9、工程 2 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (3 2 . 0 g、化合物 7 2 b) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M + H$) $^+$] : 2 9 2。

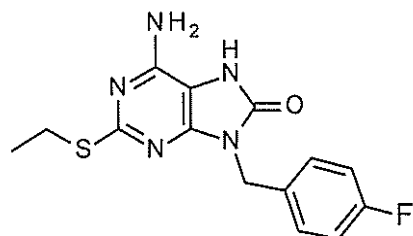
【 1 1 6 2】

工程 3: 6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【 1 1 6 3】

【化 3 7 1】



72c

30

【 1 1 6 4】

化合物 7 2 c を、6 - アミノ - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 7 2 b) 及びヨードメタンを、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 b) 及びヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (5 . 6 g、化合物 7 2 c) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI^+) [($M + H$) $^+$] : 3 2 0。

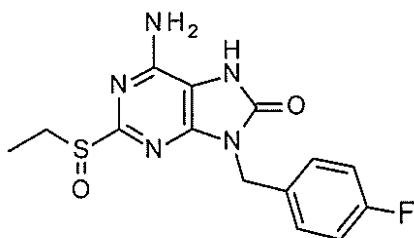
【 1 1 6 5】

40

工程 4: 6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【 1 1 6 6】

【化 3 7 2】



72d

10

【1 1 6 7】

化合物 7 2 d を、6 - アミノ - 2 - エチルスルファニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 7 2 c) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 c) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (4 . 8 g、化合物 7 2 d) を得た。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 3 2。

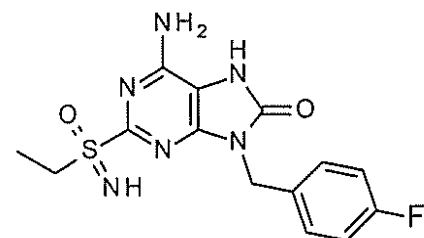
【1 1 6 8】

工程 5 : 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

20

【1 1 6 9】

【化 3 7 3】



72

30

【1 1 7 0】

表題化合物を、6 - アミノ - 2 - エチルスルフィニル - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 7 2 d) を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 1 d) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 5 と類似に調製した。6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 7 H - プリン - 8 - オン (2 . 9 g、実施例 7 2) を、黄色の固体として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 . 5 7 (b r . s . , 1 H) , 7 . 4 0 (d d , J = 8 . 5 , 5 . 5 H z , 2 H) , 7 . 1 6 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 6 . 9 7 (b r . s . , 2 H) , 4 . 9 4 (s , 2 H) , 4 . 0 7 (s , 1 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 1 7 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。MS 観察値 (E S I ⁺) [(M + H) ⁺] : 3 5 1。

40

【1 1 7 1】

キラル H P L C による実施例 7 2 の化合物の分離により、実施例 7 2 - A (早い溶出、8 5 . 4 m g) 及び実施例 7 2 - B (遅い溶出、3 6 . 4 m g) を、白色の固体として得た。(分離条件: C h i r a l P a k A D - 3 カラム上の、5 % - 4 0 % メタノール (0 . 0 5 % D E A) / C O ₂)。

【1 1 7 2】

実施例 7 2 - A : ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 0 .

50

5.3 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

【1173】

実施例 72 - B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.53 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H) 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS 観測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351。

10

【1174】

実施例 73: HEK-Blue-hTLR7 細胞アッセイ:

安定な HEK-Blue-hTLR7 細胞系を、InvivoGen (カタログ番号: hkb-htlr7, San Diego, California, USA) から購入した。これらの細胞は、NF- κ B の活性化をモニターすることによって、ヒト TLR7 の刺激を研究するために設計されていた。SEAP (分泌型胎盤アルカリ性ホスファターゼ) レポーター遺伝子は、五つの NF- κ B 及び AP-1 結合部位に融合した INF- γ 最小プロモーターの制御下に置かれた。SEAP は、HEK-Blue-hTLR7 細胞を TLR7 リガンドで刺激することにより NF- κ B 及び AP-1 を活性化することによって誘導されていた。従って、レポーターの発現は、ヒト TLR7 の 20 時間の刺激による NF- κ B プロモーターによって制御されていた。細胞培養物上清の SEAP レポーター活性は、QUANTI-BlueTM キット (カタログ番号: rep-qb1, Invivogen, San Diego, CA, USA) を使用して、640 nm の波長で決定し、検出媒体は、アルカリ性ホスファターゼの存在中で紫色又は青色に変化した。

20

【1175】

HEK-Blue-hTLR7 細胞を、96 ウェルプレート中の、4.5 g/L のグルコース、50 U/mL のペニシリン、50 mg/mL のストレプトマイシン、100 mg/mL のノルモシン (Normocin)、2 mM の L-グルタミン、10% (V/V) の熱不活化胎児ウシ血清を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中の、180 μ L の体積中の 250,000 ~ 450,000 細胞/mL の密度で 24 時間インキュベートした。次いで、HEK-Blue-hTLR7 細胞を、1% の最終 DMSO の存在中の 20 μ L の一連の希釈の試験化合物の添加と共にインキュベートし、そしてインキュベーションを 37 °C の CO₂ インキュベーター中で 20 時間行った。次いでそれぞれのウェルからの 20 μ L の上清を、180 μ L の Quanti-blue 基質溶液と共に 37 °C で 2 時間インキュベートし、そして吸光度を 620 ~ 655 nm で分光光度計を使用して読取った。TLR7 の活性化が下流の NF- κ B の活性化を導くシグナル伝達経路は、更に広く受け入れられ、そして従って、類似のレポーターアッセイは更に TLR7 アゴニストを評価するために広く使用された (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329. sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002))。

30

【1176】

本発明の化合物を、本明細書中に記載するように、その TLR7 アゴニスト活性に対して HEK-Blue-hTLR7 アッセイで試験し、そして結果を表 1 に示す。本実施例は、約 0.01 μ M から約 0.7 μ M の EC₅₀ を有することを見出した。本発明の特別な化合物は、約 0.01 μ M から約 0.1 μ M の EC₅₀ を有することが見いだされた。

40

【1177】

【表 1 - 1】

表 1 : In vitro の HEK-Blue-hTLR7 アッセイ
における化合物の活性

実施例番号	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (μM))	実施例番号	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (μM))
GS-9620	0.80	22	0.042
S-1	0.37	23	0.016
P-2	0.27	24	0.037
P-5	3.14	25	0.0096
1	0.30	26	0.021
1-B	0.18	27	0.036
2	0.20	28	0.021
3	0.33	29	0.027
3-A	0.27	29-A	0.019
3-B	0.55	29-B	0.022
4	0.065	30	0.018
4-A	0.067	31	0.040
4-B	0.086	32	0.054
5	0.32	33	0.066
6	0.43	34	0.030
7	0.18	35	0.12
9	0.012	36	0.022
9-A	0.014	37	0.023
9-B	0.011	38	0.075
10	0.074	39	0.17
11	0.066	40	0.15
13	0.043	41	0.084
14	0.017	42	0.09
15	0.19	43	0.24
16	0.22	44	0.136
16-A	0.76	70	0.057
16-B	0.15	70-A	0.054

【 1 1 7 8 】

【表 1 - 2】

17	0.068	70-B	0.077
18	0.047	71	0.098
19	0.67	71-A	0.134
20	0.26	71-B	0.087

【1179】

実施例 74: HEK - Blue - hTLR8 細胞アッセイ及び選択性指数 ($EC_{50}(TLR8) / EC_{50}(TLR7)$)

安定な HEK - Blue - hTLR8 細胞系を、InvivoGen (カタログ番号: HEK - Blue - htlr8, San Diego, California, USA) から購入した。これらの細胞は、NF - B の活性化をモニターすることによって、ヒト TLR8 の刺激を研究するために設計されていた。SEAP (分泌型胎盤アルカリ性ホスファターゼ) レポーター遺伝子は、五つの NF - B 及び AP - 1 結合部位に縮合した INF - 最小プロモーターの制御下に置かれた。SEAP は、HEK - Blue - hTLR8 細胞を TLR8 リガンドで刺激することにより NF - B 及び AP - 1 を活性化することによって誘導されていた。従って、レポーターの発現は、ヒト TLR8 の 20 時間の刺激による NF - B プロモーターによって制御されていた。細胞培養物上清の SEAP レポーター活性は、QUANTI - BlueTM キット (カタログ番号: rep - qb1, Invivogen, San Diego, CA, USA) を使用して、640 nm の波長で決定し、検出媒体は、アルカリ性ホスファターゼの存在中で紫色又は青色に変化した。

【1180】

HEK - Blue - hTLR8 細胞を、96 ウェルプレート中の、4.5 g / L のグルコース、50 U / mL のペニシリン、50 mg / mL のストレプトマイシン、100 mg / mL のノルモシン、2 mM の L - グルタミン、10 % (V / V) の熱不活化胎児ウシ血清を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中の、180 μ L の体積中の 250,000 ~ 450,000 細胞 / mL の密度で 24 時間インキュベートした。次いで、HEK - Blue - hTLR8 細胞を、1 % の最終 DMSO の存在中の 20 μ L の一連の希釈の試験化合物の添加と共にインキュベートし、そしてインキュベーションを 37 °C の CO₂ インキュベーター中で 20 時間行った。次いでそれぞれのウェルからの 20 μ L の上清を、180 μ L の Quanti - blue 基質溶液と共に 37 °C で 2 時間インキュベートし、そして吸光度を 620 ~ 655 nm で分光光度計を使用して読取った。TLR8 の活性化が下流の NF - B の活性化を導くシグナル伝達経路は、広く受け入れられ、そして従って、類似のレポーターアッセイは更に TLR8 アゴニストを評価するために広く使用された (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329. sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002))。

【1181】

本発明の化合物を、本明細書中に記載するように、その TLR8 アゴニスト活性に対して HEK - Blue - hTLR8 アッセイで試験し、そして結果を表 2 に示す。TLR7 アゴニズム活性と比較した TLR8 アゴニズム活性の比は、選択性指数 ($EC_{50}(TLR8) / EC_{50}(TLR7)$) と定義され、そしてそのように計算された。TLR7 及び TLR8 アゴニストは、その標的細胞選択性及びサイトカイン誘導特性において異なり、そして TLR7 特異的アゴニストは、形質細胞様 DC (pDC) 及び B 細胞を活性化し、そして主として IFN - γ 及び IFN β で制御されるサイトカインを誘導するために、これは、HBV 療法として潜在的に有益であることができる。化合物がより高い選択性指数

を示す場合、化合物はよりTLR7特異的である。本発明の化合物は、基準化合物に対して同等の又はより良い選択性指数を示した。

【1182】

【表2】

表2：In vitroのHEK-Blue-hTLR8アッセイ
における化合物の活性及び選択性指数

実施例番号	HEK Blue hTLR-8 EC50 (μM)	選択性指数
GS-9620	11.6	14
S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	>318
1	652.4	2175
1-B	535.7	2976
13	300	6977
16	>1000	>4546
20	>1000	>3846
70	90.0	1579
70-A	>1000	>18518

【1183】

実施例75：Lysa溶解度

LYSA溶解度アッセイを、化合物の水溶解度を決定するために使用する。試料を10 mMのDMSO原液から二重で調製した。遠心真空蒸発機によるDMSOの蒸発後、化合物を0.05 Mのリン酸緩衝液(pH 6.5)中に溶解し、1時間攪拌し、そして2時間振盪した。一晩後、溶液をマイクロタイターフィルタープレートを使用して濾過した。次いで、濾液及びその1/10の希釈液をHPLC-UVで分析した。更に、4点補正曲線を10 mMの原液から調製し、そして化合物の溶解度決定のために使用した。結果をμg/mLで、そして表3に要約する。高い溶解度を持つ化合物は、異なった剤形に対するその適切さを広げることができ、そして全身の循環における所望の濃度を達成する機会が増加し、これは、今度は潜在的に必要な投与量を低下することができる。本発明の例示的な化合物は、S-1、P-2及びP-5と比較して非常に改良された溶解度を示した。

【1184】

【表 3】

表 3：本発明の化合物の溶解度データ

実施例番号	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)	実施例番号	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)
S-1	0.5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18
2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357
5	40	70	7
6	89	70-B	5
7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

【 1 1 8 5 】

実施例 7 6： ヒト肝臓ミクロソーム中の代謝安定性

ヒトミクロソーム安定性アッセイを、ヒト肝臓ミクロソーム中の試験化合物の代謝安定性の初期評価のために使用する。

【 1 1 8 6 】

ヒト肝臓ミクロソーム（カタログ番号：452117、Corning, USA；カタログ番号：H2610, Xenotech, USA）を、試験化合物と共に、10分間37で、pH7.4の100mMのリン酸カリウム緩衝液中でプレインキュベートした。反応をNADPH再生系を加えることによって開始した。最終的なインキュベーション混合物は、1 μM の試験化合物、0.5mg/mLの肝臓ミクロソームタンパク質、1mMのMgCl₂、1mMのNADP、1単位/mLのイソクエン酸デヒドロゲナーゼ及び6mMのイソクエン酸を、pH7.4の100mMのリン酸カリウム緩衝液中に含有していた。37における0、3、6、9、15及び30分のインキュベーション時間後、300 μL の冷ACN（内部標準を含む）を100 μL のインキュベーション混合物に加えて、反応を停止した。沈殿及び遠心後、試料中に残存する化合物の量をLC-MS/MSによって決定した。ゼロ及び30分におけるNADPH再生系を含まない対照も更に調製し、そして分析した。結果を：低（<7.0mL/分/kg）、中（7.0-16.2mL/分/kg）及び高（16.2-23.2mL/分/kg）として分類した。ヒト肝臓ミクロソーム中の代謝安定性研究の結果を表4に与える。本発明の例示的化合物は、ヒト肝

臓ミクロソーム中の低いクリアランスを示し、一方、基準化合物 GS - 9620 及び P - 2 は、それぞれ高及び中に分類された。

【 1 1 8 7 】

【表 4】

表 4. 本発明の化合物のヒト肝臓ミクロソーム中の代謝安定性

実施例番号	ヒト肝臓ミクロソーム クリアランス (mL/分/kg)
GS-9620	17.8
P-2	7.3
1	< 6.15*
1-A	< 6.15
1-B	< 6.15
2	< 6.15
3	< 6.15
3-A	< 6.15
4	< 6.15
5	< 6.15
29-A	< 6.15
31	< 6.15
32	< 6.15
33	< 6.15
34	< 6.15
35	< 6.15
37	< 6.15
39	< 6.15
40	< 6.15
43	< 6.15
44	< 6.15
70-A	< 6.15
70-B	< 6.15
71-A	< 6.15
71-B	< 6.15
72	< 6.15
72-A	< 6.15
72-B	< 6.15

* 6. 15 mL/分/kg はアッセイ感度の限界である。

10

20

30

40

50

【1188】

実施例77： シトクロムP450 (cyp450) 誘導スクリーニングによるmRNA誘導の分析

シトクロムP450酵素の誘導は、臨床的薬物-薬物相互作用の増加した蔓延を伴う。誘導の臨床的結果は、薬物自体又は同時投与治療剤の減少した全身的曝露、或いは増加した生体内活性化の結果としての毒性によって起こされる治療的失敗であることができる。シトクロムP450 (CYP450) 誘導アッセイは、薬物発見段階の潜在的薬物-薬物相互作用の傾向を理解するために使用されている。

【1189】

細胞培養

ヒトの冷凍保存された肝細胞 (Life Technologies, Carlsbad, USA) を解凍し、そしてコラーゲンIで被覆した96ウェルプレート中で、52,000細胞/ウェルの密度で培養した。付着後、肝細胞維持培地 (HMM; Lonza, Switzerland) を、細胞を一晩予備培養した後で交換した。

【1190】

翌朝、ゲンタマイシン及び0.1%の一定のDMSOを含有するHMM培養培地中の試験化合物を、示した濃度 (10 µMまで) で細胞に投与した。同様に、陽性の誘導物質化合物、オメプラゾール (ヒトのプロトタイプ誘導物質CYP1A2; 最終濃度: 1及び10 µM)、フェノバルビタール (ヒトのプロトタイプ誘導物質CYP2B6; 最終濃度: 100及び1000 µM) 及びリファンピシン (ヒトのプロトタイプ誘導物質CYP3A4; 最終濃度: 1及び10 µM) の希釈物を、ゲンタマイシンを含有するHMM中の1000倍のDMSO原液から調製した。次いで培地の交換を行い、そして細胞を、試験化合物、陽性の誘導物質化合物、又はベヒクル (0.1% DMSO) に、それぞれ24時間曝露した。

【1191】

化合物曝露期間の終わりに、培地を除去し、そして細胞を、100 µL/ウェルのMagna Pure LC RNA単離組織溶菌緩衝液 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) を使用して溶解した。次いでプレートを密封し、そして更なる精密検査まで-80 °Cで冷凍した。

【1192】

mRNAの単離、加工及びqRT-PCR

mRNAの単離を、Magna Pure 96系 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 及びそれぞれの細胞RNAの大容量キット (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) を使用して、PBSで1:1に希釈された解凍された試料から行った。100 µLの細胞溶解の体積及び溶出体積を使用した。次いで、得られた20 µLのmRNA懸濁液を、20 µLの転写物又はファーストストランドcDNA合成キット (Roche prime Supply, Mannheim, Germany) を使用する逆転写のために使用した。得られたcDNAを、40 µLのH₂Oで希釈してから、qRT-PCRのために使用した。qRT-PCRを、ABI 7900装置 (Applied Biosystems) で、Universal Probe Library (全てMikrosynth, Balgach, Switzerlandから) 及びTaqman Fast advanced master mix (Applied Biosystems) に対応する、順方向及び逆方向プライマーを使用することによって行った。

【1193】

計算

それぞれのP450に対するqRT-PCRのCt値を、同じ試料のRN18S1 (Mikrosynth, Balgach, Switzerland) のCt値と関係付けた。そうするために、それぞれのCt値を計算した。ベヒクル対照試料の全てのCt値の平均を使用して、Ct値を、それぞれの試料に対して計算した (Ct値 (試料))

10

20

30

40

50

= $c t$ 値 (試料) - 全てのベヒクル対照の $c t$ 値の平均)。それぞれの試料の誘導倍数を $2^{-(c t)}$ として計算した。次いで、個々の誘導倍数を処理条件当りに平均した (通常、生物学的複製において $n = 3$)。

【1194】

次いで、それぞれの陽性の誘導物質化合物の条件 (CYP1A2 に対する $10 \mu M$ のオメプラゾール; CYP2B6 に対する $1000 \mu M$ のフェノバルビタール; CYP3A4 に対する $10 \mu M$ のリファンピシン) に対する相対的誘導値を、誘導倍数値から以下のように計算した:

$$\text{相対的誘導 (\%)} = 100 \times (T - V) / (P - V)$$

T: 試験化合物条件の誘導倍数

P: 陽性の誘導物質化合物の誘導倍数

V: ベヒクル対照の誘導倍数

CYP3A4 の誘導の結果を表 5 に与える。本発明の例示的化合物は、いずれもの濃度において CYP3A4 の mRNA に有意な変化を起こさなかった。結果は、例示的化合物が、CYP 誘導の傾向を持たないことを示し、これは、臨床適用における潜在的薬物 - 薬物相互作用を回避することができる。

【1195】

【表 5】

表 5. $10 \mu M$ のリファンピシンに対する本発明の化合物の相対的誘導値

実施例番号	陽性の対照の相対的誘導 ($10 \mu M$ リファンピシン) (%)
4-A	-0.63
4-B	-0.90
24	-0.72
70-A	0.42
70-B	-0.42
71-A	-0.10

【1196】

実施例 78: エイムスマイクロ懸濁 (microsuspension) アッセイ
 エイムスマイクロ懸濁アッセイは、化合物が DNA 変異を起こすか否かを試験する。この方法は、Kado 等 (参考文献: B. N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, Mutation Res. 1975, 31, 347-364 N. Y. Kado, D. Langley, and E. Eisenstadt, Mutation Res. 1983, 121, 25-32 を参照されたい) によって記載された改良プレインキュベーション版に基づいていた。5 種の *Salmonella typhimurium* 試験体株 (TA1535、TA97、TA98、TA100、及び TA102) を、外因性の代謝活性化系 (S9) の非存在及び存在中で試験化合物で処理した。細菌を 1 時間プレインキュベーションし、プレインキュベーション体積は、 $210 \mu L$ ($100 \mu L$ の一晚の培養物、 $100 \mu L$ の S9 混合物 (10% S9) 又は $100 \mu L$ のリン酸緩衝液、及び $10 \mu L$ の試験化合物溶液) である。一晚の培養物を試験のために冷リン酸緩衝液中に再懸濁した。S9 混合物は、塩化カリウム、塩化マグネシウム、リン酸ナトリウム緩衝生理食塩水、NADP⁺ 及びグルコース - 6 - リン酸を含有する。試験管をインキュベートし、そして 60 分間 37 で振盪した。その後 L - ヒスチジン及びビオチンで補充された 2.2 mL の軟質寒天を加え、そして試験管の内容物を混合し、そして Vogel -

B o n n e r 最小寒天プレート上に注いだ。

【 1 1 9 7 】

試験化合物のための三つの複写物プレート及び陰性の対照又は陽性の対照のための二つの複写物プレートを、37℃で、逆さまで2日間インキュベートした。バックグラウンドの菌叢を毒性の徴候に対して検査した後、コロニーを自動化画像解析系を使用して電子工学的に数えた。沈殿又は汚染を示すプレートは、手作業で数えた。

【 1 1 9 8 】

S 9 は、i n v i t r o の代謝系であり、これは、肝臓のホモジネートからこれを9000gで20分間遠心することによって得られる。これは、CYP450アイソフォーム、第II相代謝酵素、等を含む。エイムスマイクロ懸濁アッセイ試験において、S 9 は、化合物の変異原性を評価するために使用され、これらの幾つかは、変異原性になるために、代謝的活性化を必要とする。

10

【 1 1 9 9 】

エイムスマイクロ懸濁アッセイの限界：陽性の結果は、少なくとも一つの株の関係するコロニーの数の再現可能な容量関連の増加として定義される。T A 1 5 3 5 及び T A 9 8 に対して、陽性の閾値は、対照に対する2倍の増加である。T A 9 7、T A 1 0 0 及び T A 1 0 2 に対して、閾値は、1.5倍の増加である。

【 1 2 0 0 】

エイムスマイクロ懸濁アッセイの結果を、表6に与える。本発明の例示的化合物は、陰性の結果を示し、エイムスマイクロ懸濁アッセイで試験された化合物の変異原性の徴候がないことを示唆している。

20

【 1 2 0 1 】

【表 6】

表 6. エイムスマイクロ懸濁アッセイの結果

化合物番号	Ames の結果
1-B	陰性
4	陰性
4-A	陰性
4-B	陰性
9	陰性
27	陰性
29-A	陰性
29-B	陰性
34	陰性
39	陰性
70-A	陰性
70-B	陰性
71-A	陰性

【1202】

実施例 79: hERG チャンネル阻害アッセイ

hERG チャンネル阻害アッセイは、in vivo の心臓毒性に関連する hERG 阻害を示す化合物を特定する高感度な測定法である。hERG の K^+ チャンネルを、ヒト中でクローン化し、そして CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞系中で安定に発現させた。CHO_{hERG} 細胞を、パッチクランプ (電位固定、全細胞) 実験に使用した。細胞を、電位パターンによって刺激して、hERG チャンネルを活性化し、そして $I_{K_{hERG}}$ 電流 (hERG チャンネルの急速遅延外向き整流型カルシウム電流) を行った。細胞を数分間安定化させた後、 $I_{K_{hERG}}$ の振幅及び動態を、0.1 Hz (6 bpm) の刺激周波数で記録した。その後、試験化合物を、増加する濃度で調製物に加えた。それぞれの濃度に対して、定常状態の効果に達するための試みが行われ、通常、これは 3 - 10 分以内に達成され、この時点で次の最高の濃度が適用された。 $I_{K_{hERG}}$ の振幅及び動態を、薬物のそれぞれの濃度で記録し、これを、対照値 (100% として採用) と比較した。(参考文献: Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence

nce for a provisional safety margin in drug development. Cardiovasc. Res. 58:32-45, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 5:116-26).

【1203】

hERGの結果を表7に与える。安全率(hERGの IC_{20}/EC_{50})>30は、hERG関連心臓毒性の低い潜在性を示唆する。

【1204】

【表7】

表7: hERGの結果及び安全率

化合物 番号	hERG IC_{20} (μM)	hERG IC_{50} (μM)	安全率 (hERG IC_{20}/EC_{50})
1-B	>10	>20	>56
4	>10	>20	>154
4-A	>10	>20	>149
4-B	>10	>20	>116
9	>10	>20	>833
27	>10	>20	>278
29-A	>10	>20	>526
29-B	>10	>20	>546
34	>10	>20	>333
39	>10	>20	>59
71-A	>10	>20	>75

【1205】

実施例80: GSH付加体スクリーニングアッセイ

反応性代謝産物の形成は、特異体質的な臨床の副作用のために望ましくない薬物特性である。GSH付加体の形成は、*in vitro*の反応性代謝産物の形成を評価するために使用される。陽性の対照は、ジクロフェノン、トログリタゾン、ネファゾドン及びmGluR5であった。溶媒の対照はDMSOであった。

【1206】

インキュベーション

陽性及び溶媒対照を含む全ての化合物を、96ディープウェルプレート(Eppendorf)を使用して、ラットの肝臓ミクロソーム(RLM)及びヒト肝臓ミクロソーム(H

10

20

30

40

50

LM)を含有する450 μ LのpH7.4の0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液中の20 μ M(1 μ Lの10mMのDMSO原液の添加)でインキュベートした。ミクロソームのタンパク質濃度は1mg/mLである。ピペット操作は、TECANピペッティングロボットを使用して行った。緩衝液は、H₂O(Millipore、>18M)中に溶解された2.62gのNaH₂PO₄・1H₂O及び14.43gのNa₂HPO₄・2H₂Oを混合することによって、1000gの重量(pH7.4)に室温で調製した。5分間の37におけるブレインキュベーション後、反応を、GSH(100mM)及びNADPH(20mM)を含有する50 μ Lの緩衝液の添加によって開始した。GSH及びNADPHの新鮮な原液をそれぞれの実験の直前に調製した。最終濃度は、GSHに対して5mM、そしてNADPHに対して1mMであった。37における60分のインキュベーション後(800rpmで振盪)、反応を500 μ Lの冷アセトニトリルでクエンチし、そして5000 \times gで25で11分間遠心した。LC-MS/MS分析の前に、上清をそれぞれ450 μ L及び400 μ Lの二つの画分に分割し、続いて35のN₂流を使用して概略150 μ Lの体積まで蒸発した。

【1207】

液体クロマトグラフィー

試料の精製及び分析物のクロマトグラフィーを、二つのHPLCカラムのカラム切換え設定によってオンラインで行った。それぞれの試料から50 μ Lを注入し(Shimadzu SilH TC)、そして0.1%のギ酸を含有する水と共に、トラップカラム(Waters Oasis HLB 2.1 \times 10mm, 25 μ m)に0.3mL/分の流速でロードした。次いで1.5分後、捕捉された分析物を分析用カラム(Waters Atlantis T3 2.1 \times 100mm, 3 μ m)に、95/5%の、0.1%のギ酸を含有する水/アセトニトリルで開始する、0.2mL/分の全体の流れで洗い流した(トラップカラム上の流れの方向の変化を含む)。アセトニトリルの画分は、2及び2.5分の間に20%アセトニトリルに、10分に70%に、そして11分に98%に増加した。12分後、分析用カラムを開始条件(5%アセトニトリル)で平衡させた。トラップカラムをアセトニトリルで1分間1.5mL/分の流量で洗浄し、そして0.1%のギ酸を含有する水で、1.5mL/分の流速で1.25分平衡させた。全実験時間は、試料当たり14分であった。

【1208】

質量分析

両方ともApplied Biosystems/MDS Sciexからの、エレクトロスプレーイオン化源(Turbo V)を備えた三連四重極型リニア-イオントラップ質量分析計4000Q trapを使用した。Dieckhaus等(2005)の公開された方法に基づき、前駆体イオンサーベイスキャン(PreIS)法を使用して、陰イオンモードでGSH複合体を検出した。簡単には、サーベイスキャンされるイオン(2秒以内で400から900amu)が、m/z272amuの前駆体に対してスキャンされるため、イオンスプレー電位は-4200V、原料温度は500であり、窒素ガスをカーテン及びコリジョンガスとして使用した。親分子が500の分子質量を超える場合、スキャン範囲は、500amuから1000amuに2秒以内に変更された。7500cts(これはバックグラウンドシグナルの概略5倍であった)を超えるサーベイスキャンにおけるシグナルに対して、高解像度スキャン及びエンハンスドプロダクトイオンスキャンが始動され、これは、同位体決定及び診断性断片イオンの存在による陽性のGSH付加体の確認を可能にする。更なる装置の設定は、次のとおりであった：カーテンガス：30psi、CADガス：10psi Gas 1：30psi、Gas 2：50psi、デクラスタリング電位：-70V、入口電位：-10V、衝突エネルギー：-24V、及びセル出口電位-15V。データ獲得は、Analyst 1.4.2, データ解析を使用して行い、即ち試料と対照(溶媒)の比較は、Metabolite ID 1.3(Applied Biosystems/MDS Sciex)で行った。(参考文献：Dieckhaus, C.M., Fernandez-Metzler, C.L., Kin

10

20

30

40

50

g, R., Krolkowski, P. H., and Baillie, T. A. (2005). Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates. Chem Res Toxicol 18, 630-638).

【1209】

GSHの結果を、表8に与える。本発明の例示的な化合物は、GSHアッセイでフラグを示さず、特異体質性の肝毒性に導くことができる潜在的な反応性代謝産物の形成がないことを示した。

【1210】

【表8】

10

表8： GSHの結果

化合物番号	GSHの結果*
4	フラグ無し
4-A	フラグ無し
4-B	フラグ無し
9	フラグ無し
27	フラグ無し
29-A	フラグ無し
34	フラグ無し
39	フラグ無し
70-A	フラグ無し
70-B	フラグ無し
71-A	フラグ無し

20

30

*フラグ無し：対照（DMSO）と比較した場合にGSH付加体の形成は観察されず。

【1211】

実施例81： ラットに対する1mg/kgの静脈内投与後の平均血漿濃度及びPKパラメーターの比較

40

オスのWistar-Kyotoラット中の一回投与のPKを、試験化合物の薬物動態特性を評価するために行った。ラットの二つの群に、それぞれの化合物のボラスの静脈内（IV）により投与した。IV群に対して、血液試料（概略20μL）を、頸静脈又は別の部位から、投与後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、7時間及び24時間に収集した。血液試料を、EDTA-K2抗凝固剤を含有する試験管に入れ、そして5000rpmで6分間4で遠心して、試料から血漿を分離した。遠心後、得られた血漿をLC/MS/MSの生物分析のために清浄な試験管に移した。薬物動態パラメーターを、WinNonlin（登録商標）Professional 6.2.の非区画化モジュールを使用して計算した。

【1212】

50

P Kパラメーターの結果を表9に与える。本発明の例示的化合物は、ラットのP K研究において、C O、C L及びA U Cに対して、G S - 9 6 2 0及びS - 1と比較して、5 - 1 0倍高いC O、3 - 5倍低い全身クリアランス(C L)及び5 - 1 0倍高い曝露(A U C)を伴う予想外に優れたP K特性を明白に示した。従って、本発明の化合物は、臨床適用におけるより少ない投与頻度、及びより低い投与量に、潜在的に導くことができる。

【 1 2 1 3 】

【表9】

表9：平均血漿濃度及びP Kパラメーター

	平均血漿濃度 (nM)				
投与化合物	GS-9620*	S-1	実施例 70-A	実施例 70-B	実施例 71-A
試験化合物	GS-9620	S-1	実施例 70-A	実施例 70-B	実施例 71-A
時間 (時間)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)
0.083	170	534	3052	2782	1848
0.25	102	236	1342	1434	1003
0.5	65.4	125	718	862	537
1	48.1	38	354	461	292
2	21.6	9	110	173	115
4	13	決定せず	20.5	29.1	18.2
8**	4.17	決定せず	6.28	16.7	決定せず
24	決定せず	決定せず	決定せず	決定せず	決定せず
C O (nM)	220	534	3052	2782	1848
C L (mL/分/kg)	205	261	56	48.7	84.6
AUC _{0-無限大} (nM.時)	201	201	1627	1894	1182

* G S - 9 6 6 2 0 のデータは、W O 2 0 1 6 0 2 3 5 1 1 から入手可能。

** 実施例 7 0 - A、実施例 7 0 - B 及び実施例 7 1 - A に対しては 7 時間。

フロントページの続き

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 リヤーン, チュンゲン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 720, ビルディング
グ ナンバー 5

(72)発明者 ミヤオ, クン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 720, ビルディング
グ ナンバー 5

(72)発明者 ワーン, ジアンピーン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 720, ビルディング
グ ナンバー 5

(72)発明者 ユン, ホーンイー

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 720, ビルディング
グ ナンバー 5

(72)発明者 ジュヨン, シウファーン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード, レーン 720, ビルディング
グ ナンバー 5

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 特表2008-540396(JP, A)

特開平11-193282(JP, A)

特表2012-511577(JP, A)

特表2014-534231(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 473/24

A61K 31/52

A61P 1/16

A61P 31/20

A61P 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)