

(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 1		
C07D 473/24	(2006.01)	C07D 473/24	C S P
A61P 31/20	(2006.01)	A61P 31/20	
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	1 1 1
A61K 31/52	(2006.01)	A61K 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) 國際出願番号	PCT/EP2016/059961
(87) 國際公開番号	W02016/180695
(87) 國際公開日	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 ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラッセ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

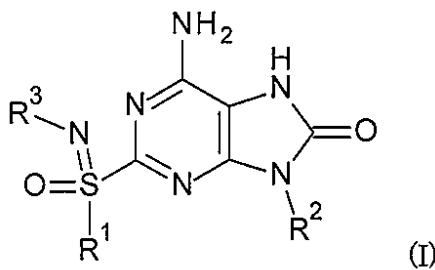
(54) 【発明の名称】ウイルス感染の治療及び予防のための新規なスルホンイミドイルブリノン化合物及び誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の式(I)の化合物:

## 【化1】



10

[式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>3</sub>-7シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキル又はピロリジニルC<sub>1</sub>-6アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルキル、フェニルC<sub>1</sub>-6アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>-6アルキル又はピリミジニルC<sub>1</sub>-6アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>-6アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>-6アルキル及びピリミジニルC<sub>1</sub>-6アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ

20

$C_{1-6}$  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<sup>3</sup> 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】

R<sup>1</sup> が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシリメチル、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<sup>2</sup> 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、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；

R<sup>3</sup> 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。

20

【請求項 3】

R<sup>1</sup> 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、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】

R<sup>1</sup> 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】

R<sup>1</sup> が、 $C_{1-6}$  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。

30

【請求項 6】

R<sup>1</sup> 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】

R<sup>1</sup> 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】

R<sup>2</sup> 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]；

40

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、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】

R<sup>2</sup> 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

50

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル [前記フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、カルボキシ、シアノ及びC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル [前記ピリミジニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは非置換であるか又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルによって置換されている] であり；

R<sup>3</sup> 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> 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<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

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

R<sup>3</sup> 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<sup>1</sup> が、エチル又はプロピルであり；

R<sup>2</sup> は、ベンジル、クロロベンジル又はメチルベンジルであり； 40

R<sup>3</sup> は、H である；

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 - ブリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 2 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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 - ブリン - 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 - ブリン - 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 - ブリン - 8 - オン ;

6 - アミノ - 9 - [ ( 6 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 2 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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 - プロモフェニル) メチル ] - 2 - (プロピルスルホシアミド)

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 - [ (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】

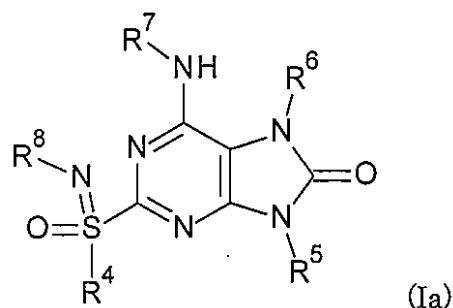
6 - アミノ - 9 - [ (4 - クロロフェニル) メチル] - 2 - (エチルスルホンイミドイル)  
 - 7 H - プリン - 8 - オン ; 及び  
 6 - アミノ - 2 - (エチルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H -  
 プリン - 8 - オン ;

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、

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ハロ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6  
 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキル又はピロリジニル C<sub>1</sub> - 6 アルキルであ  
 り；

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、フェニル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ピリジニル C<sub>1</sub> - 6 アルキル  
 又はピリミジニル C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、前記フェニル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ピリジニル  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル及びピリミジニル C<sub>1</sub> - 6 アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲ  
 ン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロ  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>  
 - 6 アルコキシ C<sub>1</sub> - 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<sup>6</sup> は、H 又は C<sub>1</sub> - 6 アルキル - C(O)O - C<sub>1</sub> - 6 アルキル - であり；

R<sup>7</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル又は C<sub>1</sub> - 10 アルキルカル

10

20

30

40

50

ボニルであり；

R<sup>8</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル又はベンゾイルであり；但し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同時にHであることはないことを条件とする。

【請求項20】

R<sup>4</sup>が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシリメチル、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<sup>5</sup>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、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；

R<sup>6</sup>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<sup>7</sup>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<sup>8</sup>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、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同時にHであることは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】

R<sup>4</sup>が、C<sub>1-6</sub>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】

R<sup>4</sup>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】

R<sup>5</sup>が、フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル又はピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1-6</sub>アルキル及びピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又はC<sub>1-6</sub>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】

R<sup>5</sup>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】

R<sup>7</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>1-10</sub>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】

R<sup>7</sup>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】

10

20

30

40

50

R<sup>8</sup> が、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル又はカルボキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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】**

R<sup>8</sup> 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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) - 30  
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； 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。

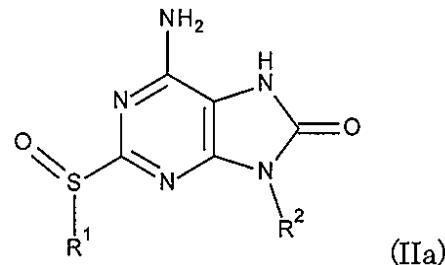
【請求項 30】

10

以下の工程 :

( a ) 以下の式 ( IIa ) :

【化 3】

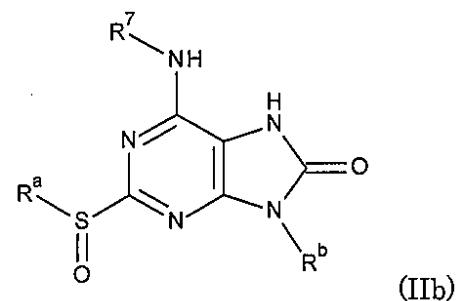


20

の化合物の、イミノ化試薬との反応 ;

( b ) 以下の式 ( IIb ) :

【化 4】



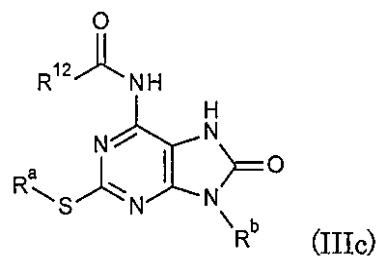
30

[ 式中、R<sup>a</sup> は R<sup>1</sup> 又は R<sup>4</sup> であり、R<sup>b</sup> は R<sup>2</sup> 又は R<sup>5</sup> であり、R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル又は C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> 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 ( IIIc ) :

【化 5】



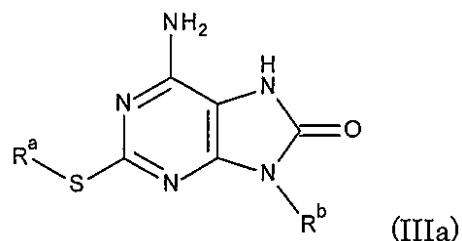
40

[ 式中、R<sup>a</sup> は R<sup>1</sup> 又は R<sup>4</sup> であり、R<sup>b</sup> は R<sup>2</sup> 又は R<sup>5</sup> であり、R<sup>12</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 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 ( IIIa ) :

## 【化6】



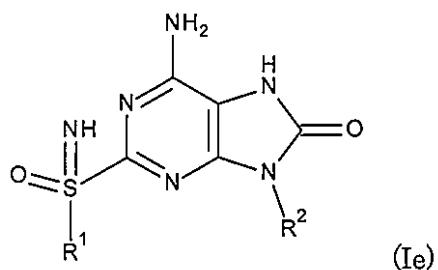
[式中、R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>であり、R<sup>b</sup>はR<sup>2</sup>又はR<sup>5</sup>である；]

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(Ie)：

## 【化7】

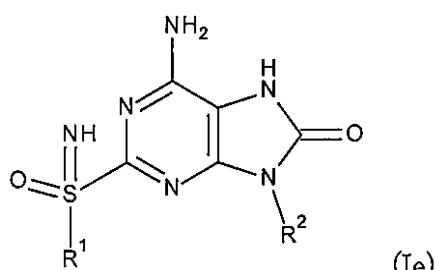


20

の化合物の、ハロエステルとの反応；及び

(f)以下の式(Ie)：

## 【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<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>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31】

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32】

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33】

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34】

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 3 5】**

請求項 1 から 2 9 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、TLR7アゴニストとしての使用のための医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

請求項 1 から 2 9 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 3 7】**

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 2 9 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。 10

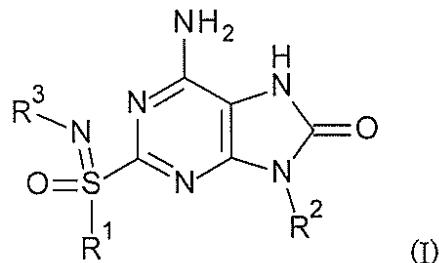
**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、Toll 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、これらを含有する医薬組成物、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**

20

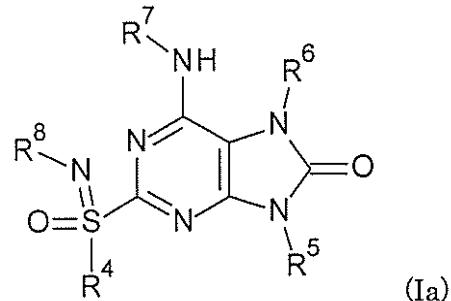
本発明は、以下の式 (I) :

**【0003】****【化1】**

30

**【0004】**

の化合物、及びそのプロドラッグ、式 (Ia) :

**【0005】****【化2】**

40

**【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 R<sup>1</sup> から R<sup>8</sup> は、後述される。

Toll 様受容体 (TLR) は、広い範囲の保存された病原体関連分子パターン (PAMP) を検出する。これらは、侵襲する病原体及びその後の自然免疫反応の開始を感じする重要な役割を演じる。TLR ファミリーの 10 種の既知のメンバーがヒト中に存在し、 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 R N A 、 s s R N A ) に結合することによって活性化することができる。 s s R N A 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 8 8 ( 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 ) 。 10

## 【 0 0 0 7 】

20

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：伝統的抗ウイルス又クレオシ ( チ ) ド類似体及び更に最近の P e g 化 I F N - ( P E G - I N F - ) に基づく。経口の又クレオシ ( 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、抗ウイルス性又クレオシ ( 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 2 7 % 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 壊失及び抗体陽転として定義される ) は、更に P E G - I F N - 及び又クレオシ ( 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。経口の小分子 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 ) 。 30

## 【 0 0 0 8 】

40

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 50

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10求が存在する。

## 【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. Roethle 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】

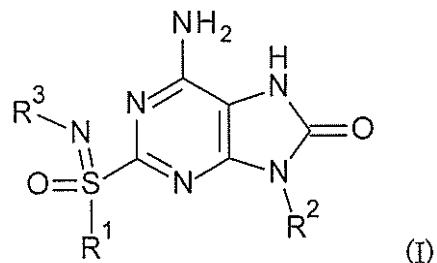
本発明は、To11様受容体アゴニズム活性を有する一連の6-アミノ-2-スルホンイミドイル-9-置換-7H-プリン-8-オン化合物、及びそのプロドラッグを提供する。本発明は、更に、To11様受容体、例えばTLR7受容体を活性化することによりS E A Pレベルの増加を誘発するためのこのような化合物の生理活性、ヒト肝細胞の存在中におけるプロドラッグの親化合物への代謝転換、並びにこのような化合物及びこれらの化合物を含んでなるその医薬組成物、並びにそのプロドラッグの、HBV又はHCVのような感染性疾病を治療又は予防するための治療的或いは予防的使用を提供する。本発明は、更に、優れた活性を持つ化合物を提供する。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】



## 【0013】

[式中、

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピロリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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<sup>3</sup>は、Hである】；

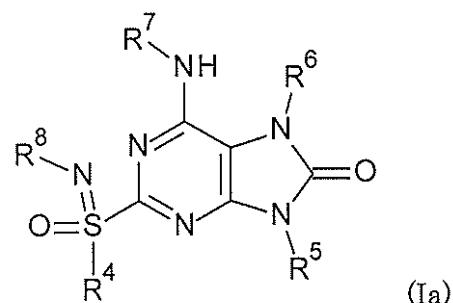
の新規な化合物、或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体に関する。

#### 【0014】

本発明は、更に、以下の式(Ia)：

#### 【0015】

#### 【化4】



10

20

#### 【0016】

[式中、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピロリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

30

R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C(O)O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-であり；

R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルカルボニルであり；

40

R<sup>8</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルオキシ(alkoxy)カルボニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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產生、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、To

50

11 様受容体アゴニズムによるH B V 及び / 又は H C V 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】**

10

**定義**

用語“C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 10 アルキル”は、プロピルブチルである。

**【0021】**

20

用語“C<sub>3</sub> - 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、シクロペニチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル等を意味する。特別な“C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル”基は、シクロプロピルである。

**【0022】**

用語“C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ”は、式C<sub>1</sub> - 6 アルキル-O-の基を意味する。C<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基は、エトキシである。

30

**【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<sub>1</sub> - 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<sub>1</sub> - 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】**

40

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<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、ヘテロC<sub>3</sub> - 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<sub>3</sub> - 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

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。

【0025】

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

【0026】

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。

【0027】

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、エンポン酸、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。

【0028】

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。

【0029】

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。

【0030】

用語“プロドラッグ”は、例えば、投与後、所望の薬理学的效果を產生するために、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。

【0031】

“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產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。

【0032】

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、(ii)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(iii)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、治療される疾病的状態、治療される疾病的重篤度、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。10

【0033】

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。20

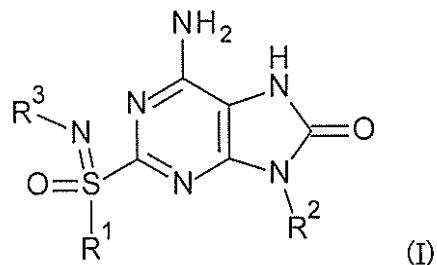
【0034】

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)：

【0035】

【化5】



【0036】

[式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル又はピロリジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル又はピリミジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル及びピリミジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sup>3</sup>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。

【0037】

本発明の更なる態様(iii)は、50

R<sup>1</sup> が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシリメチル、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<sup>2</sup> 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；

R<sup>3</sup> 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<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sup>1</sup> 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。

#### 【0040】

本発明の更なる態様(iv)は、R<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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。

本発明の更なる態様(vi)は、R<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> が、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、又はハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、カルボキシ及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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。

#### 【0043】

本発明の更なる態様(viii)は、R<sup>2</sup> が、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル[前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルスルホニル及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル[前記ピリジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは非置換であるか、又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル[前記ピリミジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは非置換であるか、又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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

10

20

30

40

50

テレオ異性体である。

**【0044】**

本発明の更なる態様( ix )は、R<sup>2</sup>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。

**【0045】**

本発明の更なる態様は、R<sup>2</sup>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。

**【0046】**

本発明の更なる態様( x )は、R<sup>2</sup>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。

**【0047】**

本発明の更なる態様( xi )は、R<sup>2</sup>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。

**【0048】**

本発明のもう一つ態様( xii )は、  
R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；  
R<sup>2</sup>は、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル[前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、カルボキシ及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル[前記ピリミジニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは非置換であるか又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルによって置換されている]であり；  
R<sup>3</sup>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。

**【0049】**

本発明の更なる態様( xiii )は、  
R<sup>1</sup>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<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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。

**【0050】**

本発明のもう一つの態様( xv )は、  
R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；  
R<sup>2</sup>は、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルによって置換され；  
R<sup>3</sup>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

10

20

30

40

50

体である。

**【0051】**

本発明の更なる態様(×v)は、

R<sup>1</sup>が、エチル又はプロピルであり；

R<sup>2</sup>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<sup>3</sup>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。

**【0052】**

本発明のもう一つの態様(×vi)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 - (シクロヘキシリ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 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 - プロモフェニル) 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 - (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) - 50

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；

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。

#### 【0053】

本発明のもう一つの態様 (xvi) 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) - 7 H - プリン - 8 10  
- 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 - プロモフェニル)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 - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 9 - (p - トリルメチル) - 7 H 20  
- 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；

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。

#### 【0054】

本発明のもう一つの態様 (xvii) 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) - 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 40  
- プリン - 8 - オン；

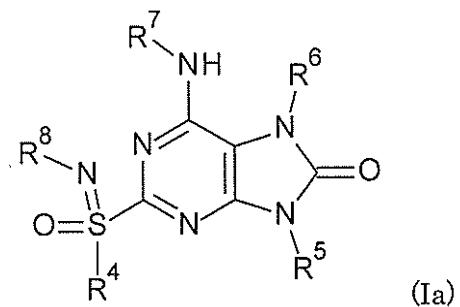
或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

#### 【0055】

本発明のもう一つの態様 (xi) は、以下の式 (Ia) :

#### 【0056】

## 【化6】



10

## 【0057】

[式中、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピロリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、前記フェニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ピリジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びピリミジニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C(O)O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-であり；

R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルカルボニルであり；

R<sup>8</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルオキシ(alkoxy)カルボニルC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル又はベンゾイルであり；

但し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>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。

## 【0058】

本発明の更なる態様(××)は、

R<sup>4</sup>が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロプロピル、シクロヘキシリルメチル、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<sup>5</sup>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；

R<sup>6</sup>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<sup>7</sup>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<sup>8</sup>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

20

30

40

50

プロパノイル又はベンゾイルであり；

但し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>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(××i)は、R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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(××i i)は、R<sup>4</sup>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(××i i i)は、R<sup>5</sup>が、フェニルC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル又はピリジニルC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、ここにおいて、前記フェニルC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル及びピリジニルC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、非置換であるか、或いはハロゲン又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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<sup>5</sup>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(××i v)は、R<sup>5</sup>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(××v)は、R<sup>7</sup>が、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>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(××v i)は、R<sup>7</sup>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(××v i i)は、R<sup>8</sup>が、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル又はカルボキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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(××v i i i)は、R<sup>8</sup>が、H、ペンタノイル又はカルボキシブロパノイルである、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(×i ×)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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 4 - オキソ - ブタン酸；

10

20

30

40

50

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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 4 - オキソ - プタン酸 ;  
 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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 4 - オキソ - プタン酸 ;  
 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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 3 - オキソ - プタン酸エチル ;  
 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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 4 - オキソ - プタン酸エチル ;  
 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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アミノ ] - 4 - オキソ - プタン酸エチル ;  
 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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 - <sup>4</sup> - 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

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 ;

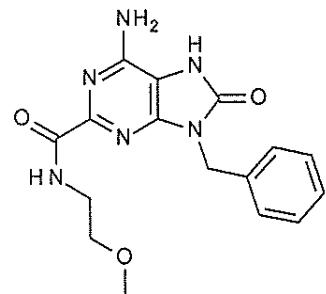
或いはその医薬的に受容可能な塩、鏡像異性体又はジアステレオ異性体。

【 0 0 6 8 】

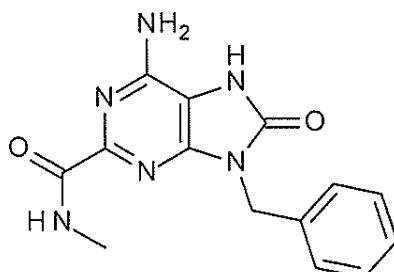
幾つかの態様において、本発明の化合物は、試験され、そして以下の基準化合物と比較された：

【 0 0 6 9 】

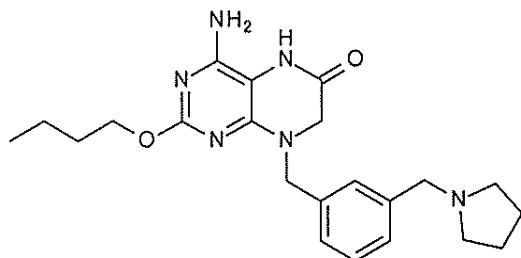
【 化 7 】



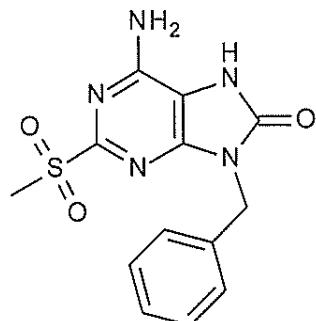
(P-2),



(P-5),



(GS-9620),



(S-1)

【 0 0 7 0 】

化合物 P - 2 及び P - 5 は、 W O 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 G S - 9 6 2 0 は、 U S 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<sup>1</sup> から R<sup>1-1</sup> 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 】

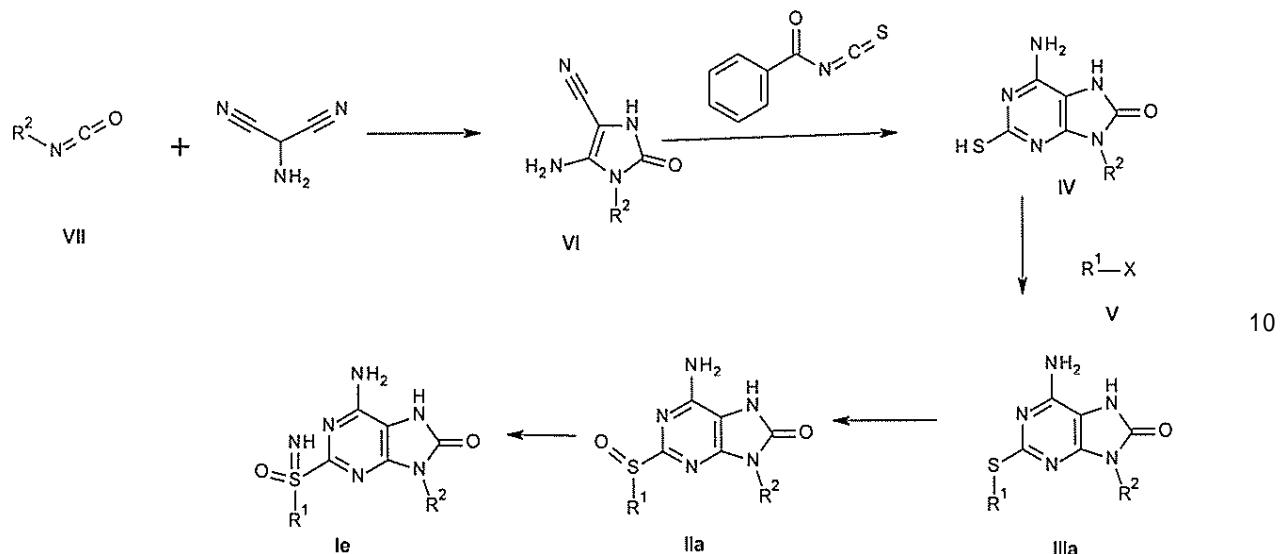
10

20

30

40

## 【化 8】



## 【0074】

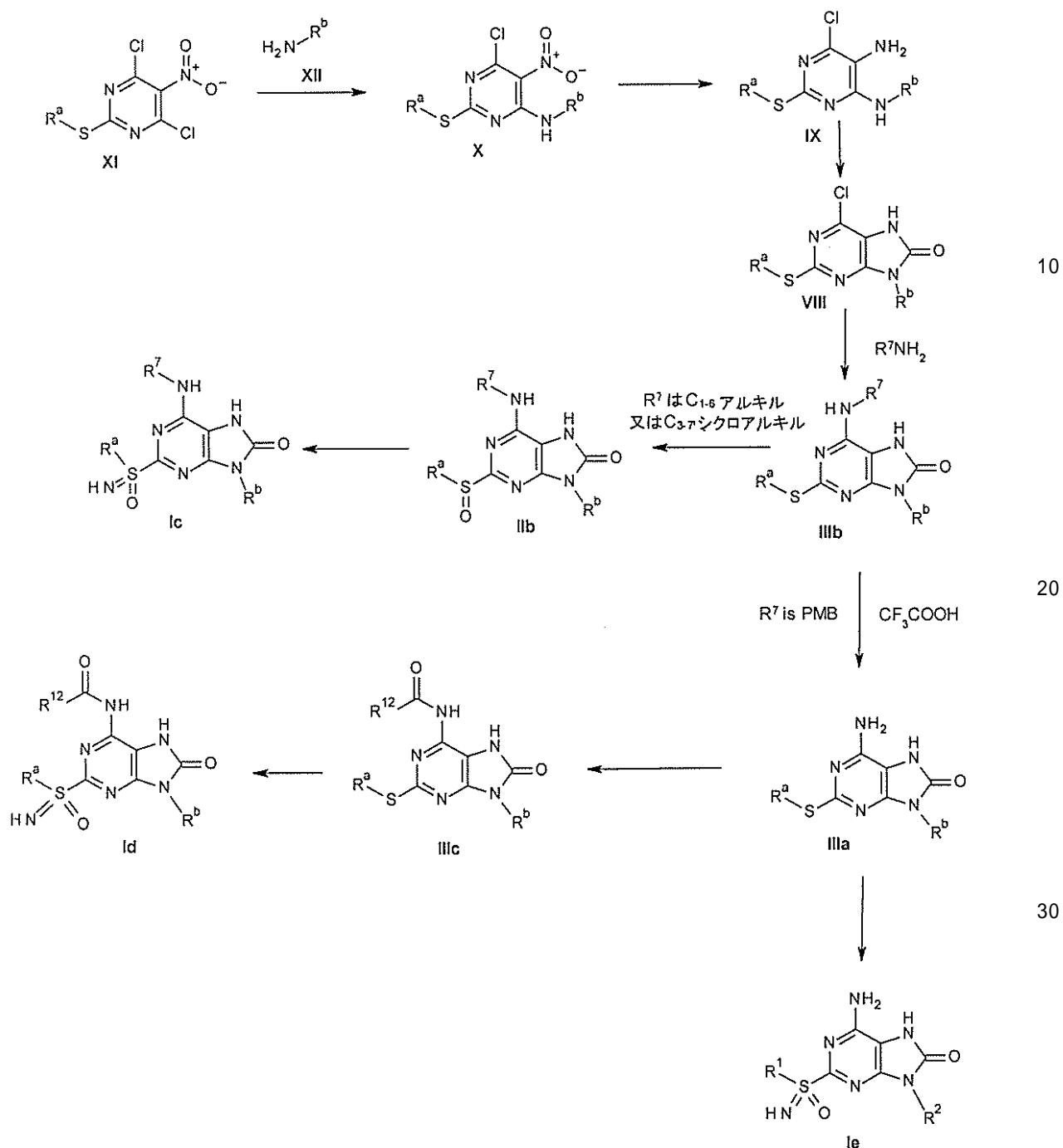
式V Iの化合物は、イソシアノ酸V I Iの、p -トルエンスルホン酸アミノマロノニトリルによる環化によって調製される。次いで、二環のI Vは、式V Iの化合物の、イソチオシアノ酸ベンゾイルとの、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを伴う反応によって合成される。二環のI Vの、ハロゲン化アルキルVによる塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH又はCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在中のアルキル化は、式I I I aの化合物を与える。次いで、式I I I aの化合物は、式I I I aの化合物の、酸化剤、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素 - 過酸化水素付加体又はHIO<sub>4</sub>による酸化によって調製される。式I eの化合物は、式I I I a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。

## 【0075】

スキーム2

## 【0076】

【化9】



【0077】

R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>であり、R<sup>b</sup>はR<sup>2</sup>又はR<sup>5</sup>であり、R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル又はPMBであり、R<sup>12</sup>はC<sub>1-10</sub>アルキルである。40

式Xの化合物は、式XIの化合物の、R<sup>b</sup>NH<sub>2</sub>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<sup>7</sup>NH<sub>2</sub>で加熱しながら処理することによって調製される。R<sup>7</sup>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<sub>3</sub>COOH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<sub>4</sub>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<sup>7</sup>がアルキル又はシクロ50

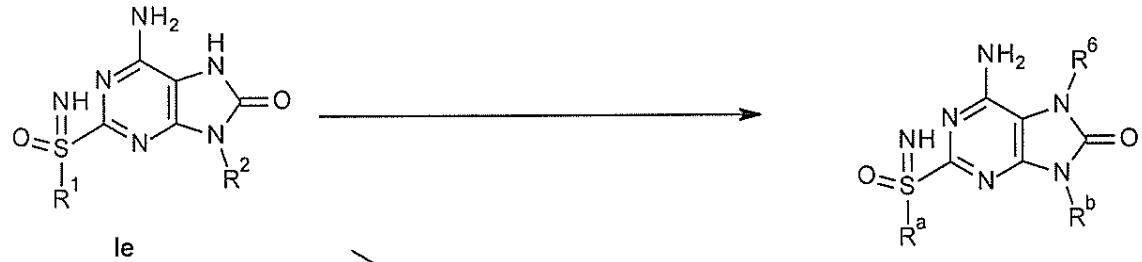
アルキルである場合 (while)、式 I c の化合物は、式 I I I b の化合物の、直接酸化、それに続くイミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって得られ、前記酸は、例えばイートン試薬又は PPA である。式 I d の化合物は、化合物 I I I c を得るための式 I I I a の化合物のアシル化、それに続く酸化剤、例えばメタクロロペルオキシ安息香酸、尿素 - 過酸化水素付加体又は  $\text{HIO}_4$  による酸化、及びイミノ化試薬、例えば酸中のアジ化ナトリウムによるイミノ化によって得られ、前記酸は、例えばイートン試薬又は PPA である。

【0078】

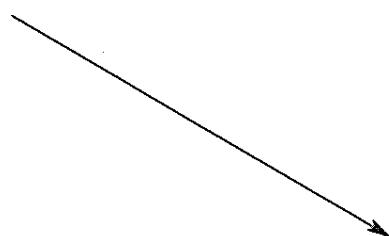
スキーム 3

【0079】

【化10】

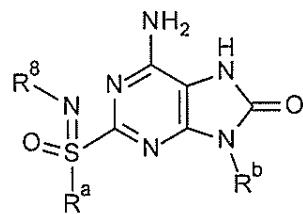


10



XIII

20



30

XIV

【0080】

$R^a$  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 - オキソ - ブタン酸との反応によって合成される。

40

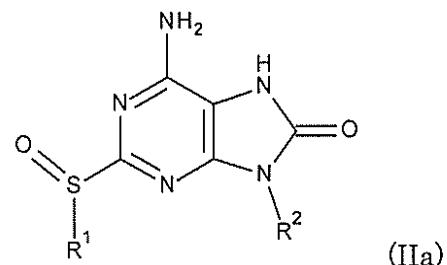
【0081】

本発明は、更に、

(a) 以下の式 (I I a) :

【0082】

【化11】



【0083】

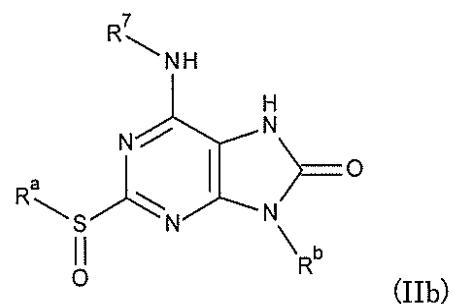
10

の化合物のイミノ化試薬との反応；

(b) 以下の式 (IIb) :

【0084】

【化12】



20

【0085】

[式中、R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>であり、R<sup>b</sup>はR<sup>2</sup>又はR<sup>5</sup>であり、R<sup>7</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルである；]

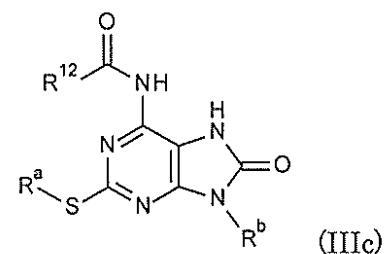
の化合物のイミノ化試薬との反応；

(c) 以下の式 (IIIc) :

【0086】

【化13】

30



【0087】

[式中、R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>であり、R<sup>b</sup>はR<sup>2</sup>又はR<sup>5</sup>であり、R<sup>12</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルである；]

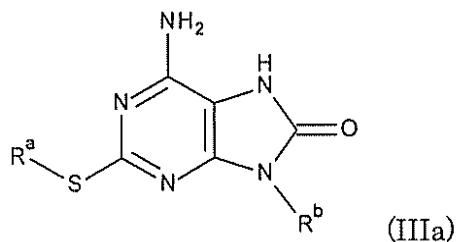
40

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 (IIIa) :

【0088】

【化14】



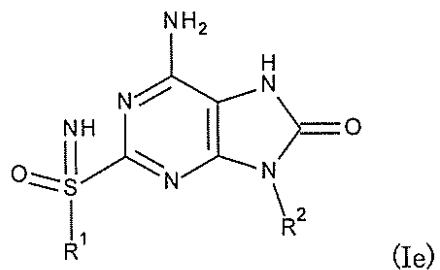
【0089】

[式中、R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>又はR<sup>4</sup>であり、R<sup>b</sup>はR<sup>2</sup>又はR<sup>5</sup>である；] 10  
の化合物の酸化剤、それに続くイミノ化試薬との反応；

(e)以下の式(Ie)：

【0090】

【化15】



20

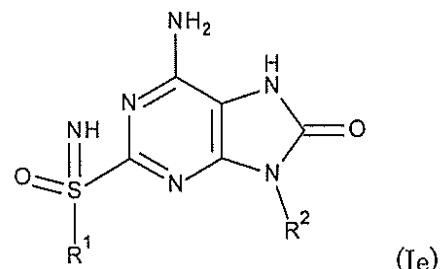
【0091】

の化合物のハロエステルとの反応；

(f)以下の式(Ie)：

【0092】

【化16】



30

【0093】

の化合物のカルボン酸無水物又は塩化アシリルとの反応；

[又は式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>1~2</sup>は、上記で定義されている]

の反応を含んでなる、式(I)又は(Ia)の化合物の調製のための方法に関する。 40

【0094】

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PPAであることができる。

【0095】

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<sub>4</sub>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。

【0096】

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

40

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(Ia)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。

#### 【0097】

##### 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、pH5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。

10

#### 【0098】

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- $\alpha$ 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及びノ又は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。

20

#### 【0099】

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50mg/kg、別の方針として、一日当たり0.1から30mg/kg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15mg/kg/day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1000mgの本発明の化合物を含有する。

30

#### 【0100】

本発明の化合物は、経口、局所(頬側及び舌下を含む)、直腸、腔、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。

#### 【0101】

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、增量剤、及び更なる活性成分を含有することができる。

40

#### 【0102】

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.

50

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】

10

適した経口剤形の例は、約 20 から 1000 mg の本発明の化合物を、約 30 から 90 mg の無水ラクトース、約 5 から 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 から 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、及び約 1 から 10 mg 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 1000 mg 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】

20

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】

30

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。

40

## 【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

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

a q . 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 1<sub>3</sub> : 重水素化クロロホルム

C D<sub>3</sub> 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 C<sub>5</sub>0 : そのアゴニストに対する可能な最大反応の50%を產生するアゴニストのモル濃度

E D C : N 1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N 3 , N 3 - 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] - 1 H - 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tert-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

10

20

30

40

50

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 ) Bi ot age S P 1 装置及びQuad 12 / 25 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 60 、粒子サイズ： 40 - 60  $\mu\text{m}$  ; ii ) C A S 登録 N O : S ilica G el : 63231 - 67 - 4 、粒子サイズ： 47 - 60 ミクロンのシリカゲル； iii ) Q ing d a o H ai yang C hemical C o . , L td からの Z C X 、ポア： 200 - 300 又は 300 - 400 。

#### 【 0113 】

中間体及び最終化合物は、 X B ridge <sup>T M</sup> Per p C <sub>18</sub> ( 5  $\mu\text{m}$  , OBD <sup>T M</sup> 30 × 100 mm ) カラム又は SunFire <sup>T M</sup> Per p C <sub>18</sub> ( 5  $\mu\text{m}$  , OBD <sup>T M</sup> 30 × 100 mm ) カラムを使用する逆相カラムの分離用 HPLC によって精製した。

10

#### 【 0114 】

L C / M S スペクトルは、 Waters UPLC - SQD Mass 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 : H <sub>2</sub> O 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 : H <sub>2</sub> O 中の 0.05 % NH <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O ； 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 ) <sup>+</sup> である。

20

N M R スペクトルは、 Bruker Avance 400 MHz を使用して得た。

#### 【 0116 】

空気に感受性の試薬に関する全ての反応は、アルゴン雰囲気下で行った。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

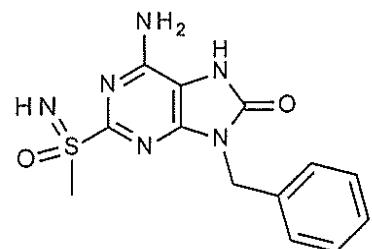
##### 実施例 1

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

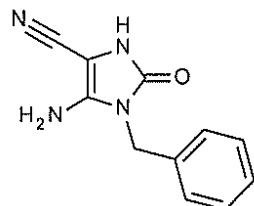
40

#### 【 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

10

## 【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、T C I、カタログ番号: A 1 1 1 9 - 2 5 G)の乾燥THF(100 mL)中の溶液に、イソシアニ酸ベンジル(13.2 g、98.5 mmol)及びTEA(10.2 g、79.0 mmol)を室温で加えた。室温で24時間攪拌した後、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Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>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碎し、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-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(化合物1a)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した。MS観察値(E S I<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 215。

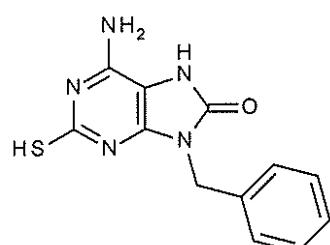
20

## 【0121】

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

## 【0122】

## 【化19】



1b

30

## 【0123】

4-アミノ-3-ベンジル-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(15.0 g、70.0 mmol、化合物1a)のTHF(700 mL)中の溶液に、イソチオシアニ酸ベンジル(28.6 g、175.1 mmol、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12時間攪拌した後、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)中で摩碎し、そして得られた沈殿物を濾過によって収集した。

40

## 【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-7H-プリン-8-オン(8.1 g、化合物1

50

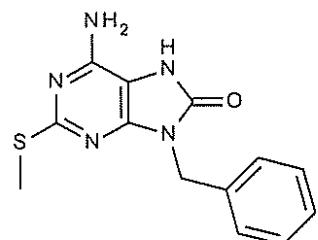
b)を、黄色の固体として得た。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 274。

**【0125】**

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

**【0126】**

**【化20】**



**1c**

**【0127】**

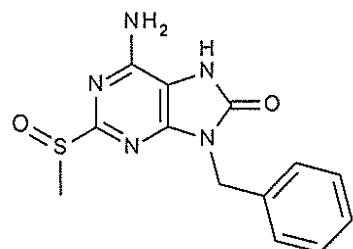
6-アミノ-9-ベンジル-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(5.46g、20.0mmol、化合物1b)のDMF中の溶液に、炭酸カリウム(2.76g、20.0mmol)を加えた。そして次いで、DMF(5.0mL)中のヨウ化メチル(2.84g、20.0mmol)を前の溶液にゆっくりと加えた。室温で12時間攪拌した後、反応混合物を水(200mL)中に注ぎ、次いで硫酸水素ナトリウムの10重量%水溶液で酸性化し、そしてEtOAc(100mL)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮して、粗製の生成物を得て、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-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

**【0128】**

工程4：6-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-7H-プリン-8-オン(2.5g、8.7mmol、化合物1c)のDCM/MeOH(500mL、V/V = 1:1)中の懸濁液に、3-クロロペル安息香酸(2.15g、8.7mmol、70%純度、Adrich、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50mL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-7H-プリン-8-オン(1.0g、化合物1d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 304。

**【0131】**

10

20

30

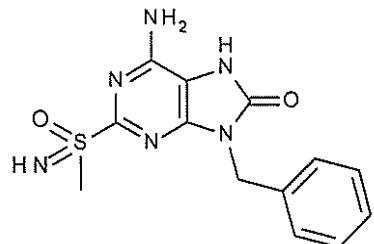
40

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

【0132】

【化22】



1

10

【0133】

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 mmol、化合物 1d) のイートン試薬 (40 mL、メタンスルホン酸中の五酸化リン、Aldrich、カタログ番号：380814-100ML) 中の 7.5 重量% の溶液に、アジ化ナトリウム (360 mg、5.5 mmol) を 50 mL で加えた。この温度で 30 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-BuOH (100 mL) で 2 回抽出し、そして有機相を真空中で濃縮した。残渣を HPLC 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 (900 mg、化合物 1) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.6 (br. s, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 5H), 7.07 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.18 (s, 3H). MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 319。

20

【0134】

キラルHPLC 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 mg) 及び実施例 1 - B (遅い溶出、9.1 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) / CO<sub>2</sub>)。

30

【0135】

実施例 1 - A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.06 (br. s., 1H), 7.27 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.06 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H). MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 319。

【0136】

実施例 1 - B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.06 (br. s., 1H), 7.26 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H). MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 319。

40

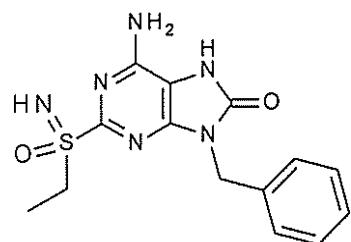
【0137】

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

【0138】

## 【化23】

**2**

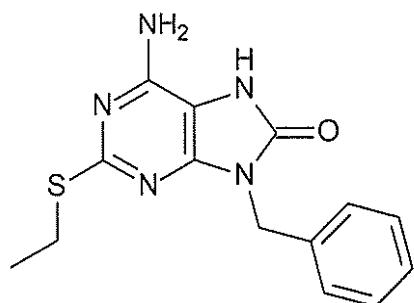
10

## 【0139】

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

## 【0140】

## 【化24】

**2a**

20

## 【0141】

化合物2aを、臭化工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-7H-プリン-8-オン(500mg、化合物2a)を、白色の固体として得た。MS観察値( $\text{ESI}^+$ )[( $M + H$ )<sup>+</sup>]：302。

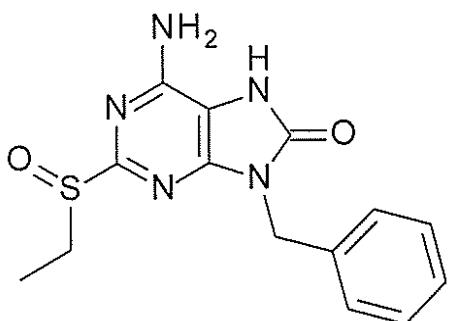
30

## 【0142】

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

## 【0143】

## 【化25】

**2b**

40

## 【0144】

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

50

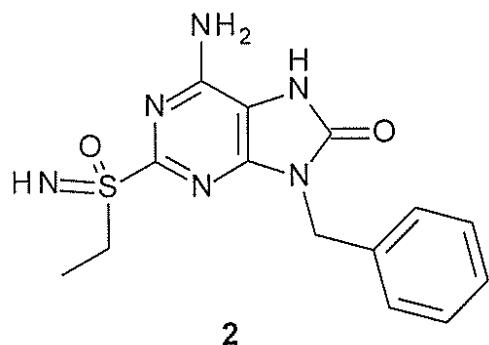
- プリン - 8 - オン（化合物 1 c）の代わりに使用することによって実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - エチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン（300 mg、化合物 2 b）を、白色の固体として得た。MS 観察値（ESI<sup>+</sup>）[ (M + H)<sup>+</sup>] : 318。

## 【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26】



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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm: 7.43 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 3.44 - 3.62 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)。MS 観察値（ESI<sup>+</sup>）[ (M + H)<sup>+</sup>] : 333。

20

## 【0148】

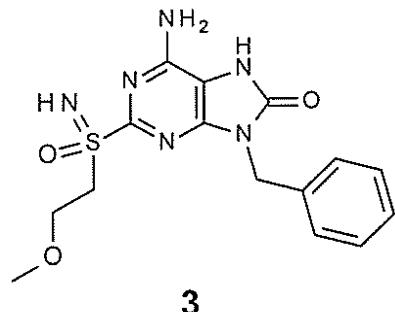
30

## 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27】



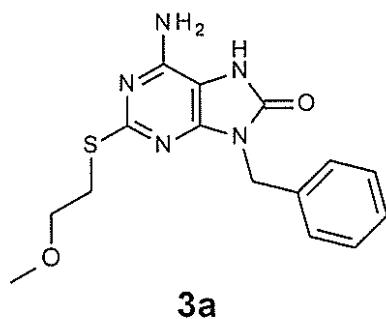
40

## 【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28】

**3a**

10

## 【0152】

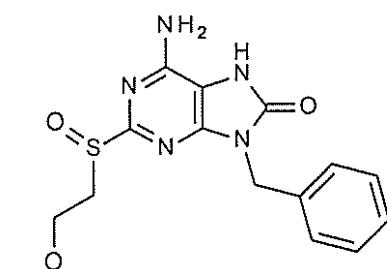
化合物3aを、2-ブロモエチルメチルエーテル(TCI、カタログ番号:B1242-250G)を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-(メトキシエチルスルファニル)-7H-プリン-8-オン(600mg、化合物3a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：332。

## 【0153】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0154】

## 【化29】

**3b**

20

30

## 【0155】

化合物3b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)-7H-プリン-8-オン(化合物3a)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-メトキシエチルスルフィニル)-7H-プリン-8-オン(350mg、化合物3b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：348。

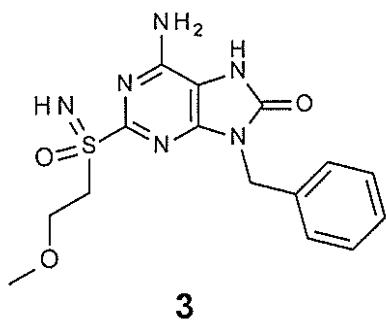
## 【0156】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0157】

40

## 【化30】

**3**

10

## 【0158】

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。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) ppm : 7.44 ( d , J = 7.15 Hz , 2 H ) , 7.25 - 7.36 ( m , 3 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 3.75 - 3.82 ( m , 4 H ) , 3.17 ( s , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 363 。

20

## 【0159】

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 : ChiralPak AS - 3 カラム上の、5 % - 40 % メタノール ( 0.05 % DEA ) / CO<sub>2</sub> ) 。

## 【0160】

実施例 3 - A : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) ppm : 7.43 ( d , J = 7.15 Hz , 2 H ) , 7.25 - 7.36 ( m , 3 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 3.75 - 3.82 ( m , 4 H ) , 3.17 ( s , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 363 。

30

## 【0161】

実施例 3 - B : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) ppm : 7.44 ( d , J = 7.15 Hz , 2 H ) , 7.24 - 7.35 ( m , 3 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 3.75 - 3.82 ( m , 4 H ) , 3.17 ( s , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 363 。

## 【0162】

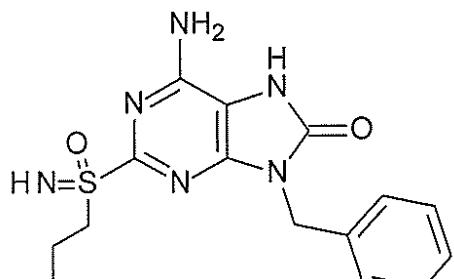
## 実施例 4

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

## 【0163】

40

## 【化31】



4

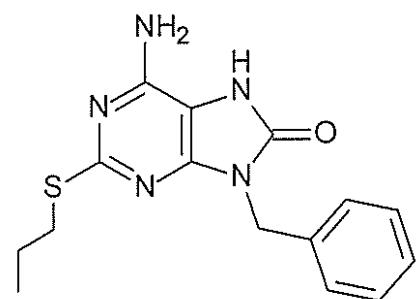
10

## 【0164】

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

## 【0165】

## 【化32】



4a

20

## 【0166】

化合物4aを、1 - ブロモプロパン( 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4a )を、白色の固体として得た。MS観察値( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 316。

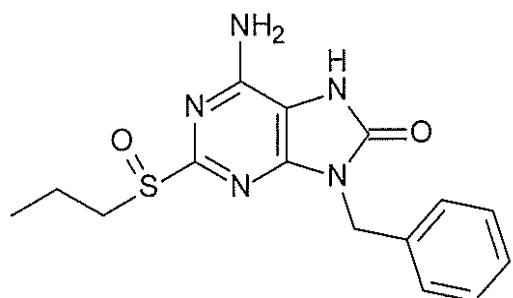
30

## 【0167】

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

## 【0168】

## 【化33】



4b

40

## 【0169】

化合物4b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 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 332 。

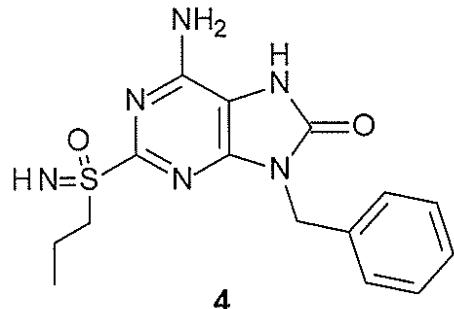
## 【 0170 】

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。 <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d <sub>6</sub> ) ppm : 10.65 ( br . s . , 1 H ) , 7.26 - 7.37 ( m , 5 H ) , 6.98 ( br . s . , 2 H ) , 4.97 ( s , 2 H ) , 4.02 ( s , 1 H ) , 3.33 ( t , J = 7.53 Hz , 2 H ) , 1.55 - 1.74 ( m , 2 H ) , 0.92 ( t , J = 7.53 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( E S I + ) [ ( 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 ) / CO<sub>2</sub> ) 。

## 【 0174 】

実施例 4 - A : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d <sub>6</sub> ) ppm : 10.52 ( br . s . , 1 H ) , 7.25 - 7.41 ( m , 5 H ) , 6.96 ( br . s . , 2 H ) , 4.96 ( s , 2 H ) , 4.03 ( s , 1 H ) , 3.24 - 3.42 ( m , 2 H ) , 1.52 - 1.75 ( m , 2 H ) , 0.92 ( t , J = 7.53 Hz , 3 H ) 。

40

## 【 0175 】

実施例 4 - B : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d <sub>6</sub> ) ppm : 10.01 ( br . s . , 1 H ) , 7.26 - 7.36 ( m , 5 H ) , 6.97 ( br . s . , 2 H ) , 4.96 ( s , 2 H ) , 4.03 ( s , 1 H ) , 3.26 - 3.41 ( m , 2 H ) , 1.56 - 1.73 ( m , 2 H ) , 0.92 ( t , J = 7.53 Hz , 3 H ) 。

## 【 0176 】

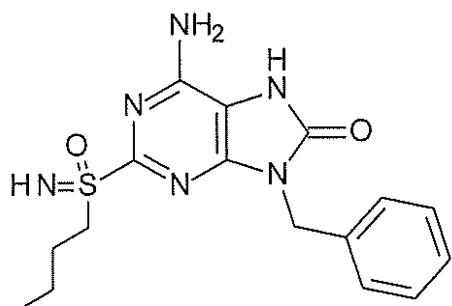
## 実施例 5

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

## 【 0177 】

50

## 【化35】

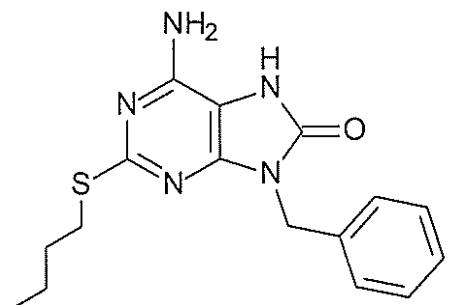
**5**

## 【0178】

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

## 【0179】

## 【化36】

**5a**

## 【0180】

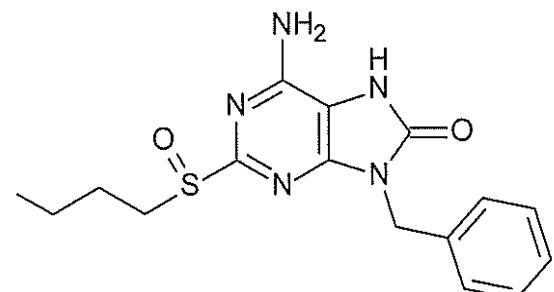
化合物5aを、1 - ブロモブタン( T C I、カタログ番号：B 5 6 0 - 5 0 0 G )を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン( 6 0 0 m g、化合物5a)を、白色の固体として得た。MS観察値( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 3 3 0。

## 【0181】

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

## 【0182】

## 【化37】

**5b**

## 【0183】

化合物5bを、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン( 化合物5a )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 - プチルスルフィニル) - 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<sup>+</sup>）[ (M + H)<sup>+</sup>] : 346。

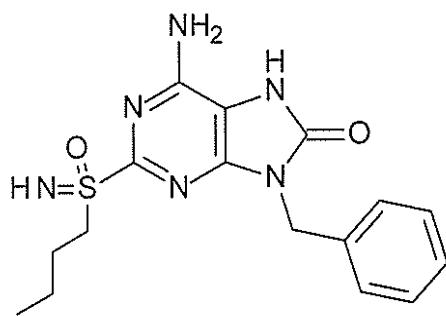
## 【0184】

工程 3 : 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プ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

10

## 【0186】

20

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - (2 - プチルスルフィニル) - 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 - プ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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup>）[ (M + H)<sup>+</sup>] : 361。

30

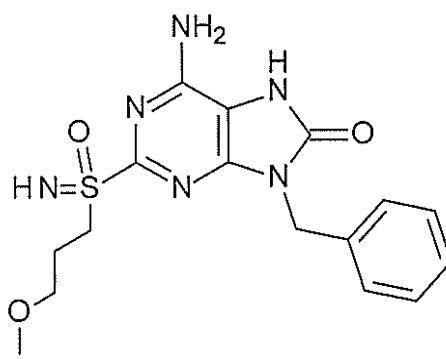
## 【0187】

## 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

40

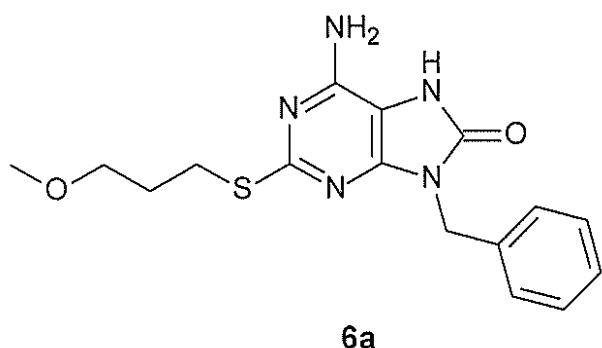
## 【0189】

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

50

【0190】

【化40】



【0191】

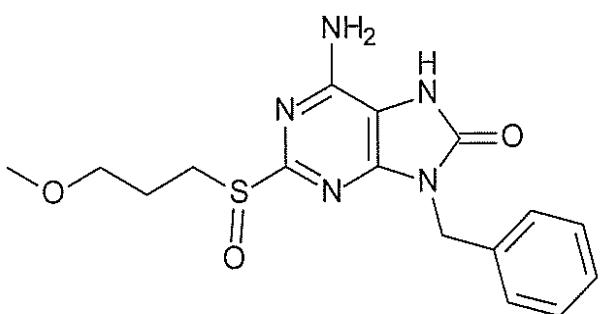
化合物6aを、1-ブロモ-3-メトキシプロパン（T C I、カタログ番号：B 3 4 9 9 - 2 5 G）を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-メトキシプロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（220mg、化合物6a）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：346。

【0192】

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)-7H-プリン-8-オンの調製  
20

【0193】

【化41】



【0194】

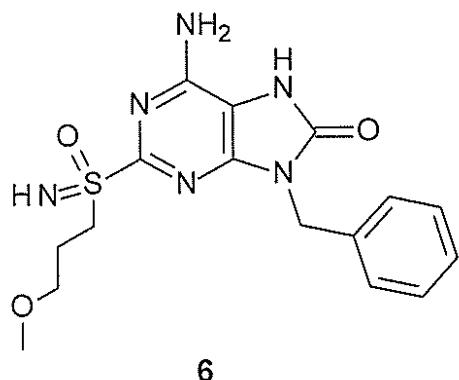
化合物6bを、6-アミノ-9-ベンジル-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物6a）を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物1c）の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メトキシプロピルスルフィニル)-7H-プリン-8-オン（110mg、化合物6b）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：362。  
40

【0195】

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

【0196】

## 【化42】



10

6

## 【0197】

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(20 mg、化合物 6 )を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.59 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 5 H), 7.00 (br. s., 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.10 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 1.86 (m, 2 H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 377。

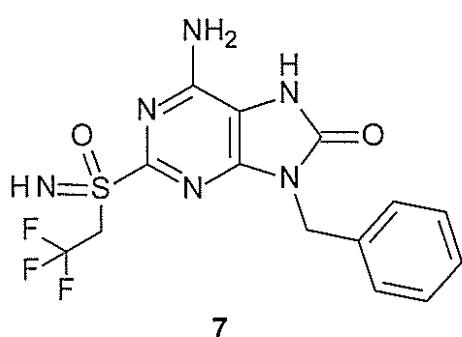
## 【0198】

## 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

## 【0199】

## 【化43】



30

7

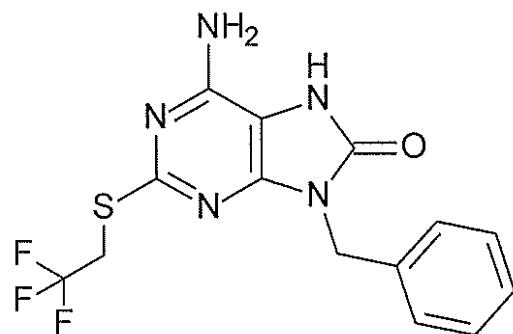
## 【0200】

40

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アニル) - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0201】

## 【化44】



10

7a

## 【0202】

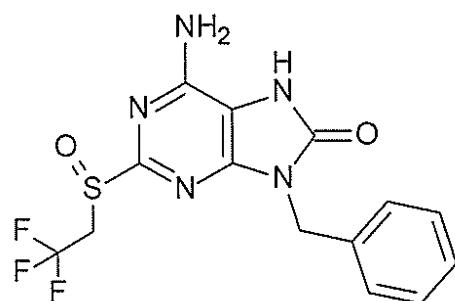
化合物7aを、ヨウ化2,2,2-トリフルオロエチル(TCI、カタログ番号: T-1148-25G)を、ヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物7a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 356。

## 【0203】

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45】



20

30

7b

## 【0205】

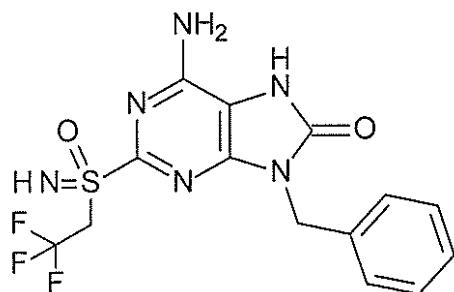
化合物7bを、6-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2,2-トリフルオロエチルスルファニルスルファニル)-7H-プリン-8-オン(化合物7a)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1c)の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-2,2,2-トリフルオロエチルスルフィニル)-7H-プリン-8-オン(化合物7b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 372。

## 【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46】



10

7

## 【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 - 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 , 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。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 ) , 4.85 ( q d , J = 10.02 , 15.37 Hz , 1 H ) , 4.63 ( q d , J = 9.92 , 15.40 Hz , 1 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 387 。

20

## 【0209】

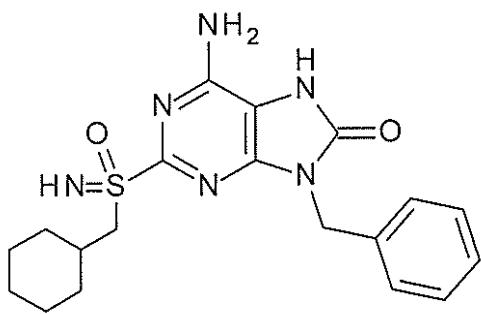
## 実施例 8

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

## 【0210】

## 【化47】

30



8

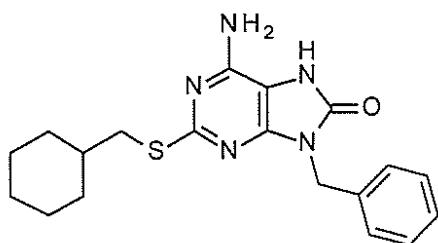
40

## 【0211】

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

## 【0212】

## 【化48】



8a

10

## 【0213】

化合物8aを、臭化シクロヘキシリルメチル（T C I、カタログ番号：B1708-25G）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-シクロヘキシリルメチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（260mg、化合物8a）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：370。

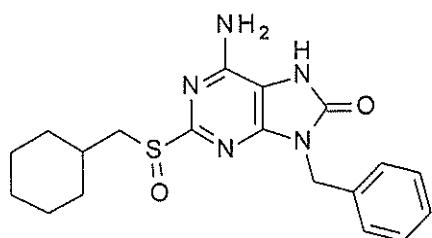
## 【0214】

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

## 【0215】

20

## 【化49】



8b

30

## 【0216】

化合物8bを、6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシリルメチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物8a）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-シクロヘキシリルメチルスルフィニル）-7H-プリン-8-オン（120mg、化合物8b）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：386。

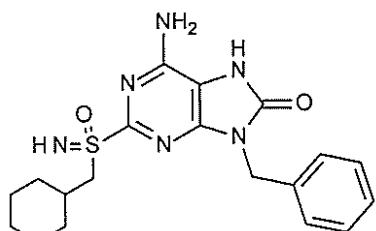
## 【0217】

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

40

## 【0218】

## 【化50】



8

50

## 【0219】

表題化合物を、6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-シクロヘキシリルメチルスルフィニル)-7H-プリン-8-オン(化合物8b)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1d)の代わりに使用することによつて、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-(シクロヘキシリルメチルスルホンイミドイル)-7H-プリン-8-オン(40mg、化合物8)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 401。

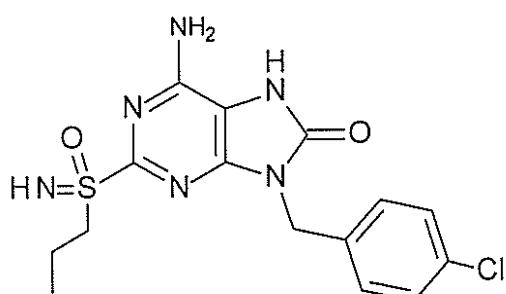
## 【0220】

## 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)-7H-プリン-8-オン

## 【0221】

## 【化51】



9

20

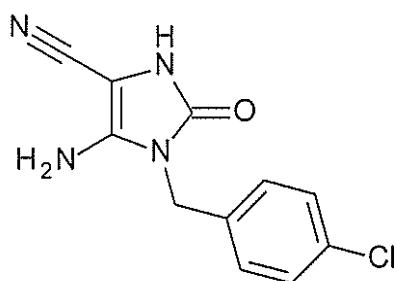
## 【0222】

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

30

## 【0223】

## 【化52】



9a

40

## 【0224】

トリホスゲン(5.9g、20mmol)の乾燥THF(40mL)中の溶液に、乾燥THF(80mL)中の(4-クロロフェニル)メチルアミン(8.5g、60mmol)、Accela ChemBio Inc.、カタログ番号:SY004062-25g)及びDIPSEA(12.4g、96mmol)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(15.2g、60mmol)、TCI、カタログ番号:A1119-25G)及びDIPSEA(6.2g、48mmol)の乾燥THF(40mL)中の溶液を80で加えた。室温で24時間攪拌した後、

50

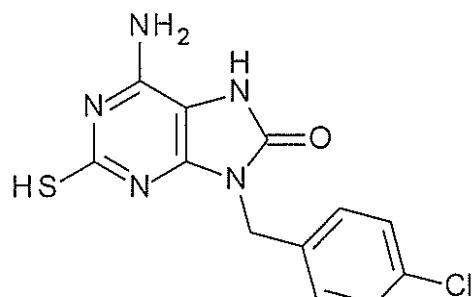
反応物を真空中で濃縮し、そして残渣を EtOAc 及び水 (150 mL) 間に分配した。分離した有機層を食塩水 (50 mL) で 2 回洗浄し、そして水酸化ナトリウム溶液 (50 mL, 1 N) で 2 回抽出した。混合した水酸化ナトリウム溶液層を硫酸水素ナトリウムの 10 重量% 溶液で中和し、そして EtOAc で抽出した。次いで、分離した有機層を食塩水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩碎し、そして次いで混合物を濾過して、4-アミノ-3-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル (8.0 g、化合物 9a) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [ (M + H)<sup>+</sup>] : 249。

## 【0225】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0226】

## 【化53】



9b

## 【0227】

4-アミノ-3-[ (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 (8.0 g, 32.0 mmol、化合物 9a) の THF (100 mL) 中の溶液に、イソチオシアニ酸ベンゾイル (11.5 g, 70.4 mmol、TC I、カタログ番号：A11596-100G) を滴下により加えた。室温で 12 時間攪拌した後、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) 中で摩碎し、そして得られた沈殿物を濾過によって収集した。

## 【0228】

得られた沈殿物の THF (300 mL) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (30 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% 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-7H-プリン-8-オン (化合物 9b) 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 (ESI<sup>+</sup>) [ (M + H)<sup>+</sup>] : 308。

## 【0229】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0230】

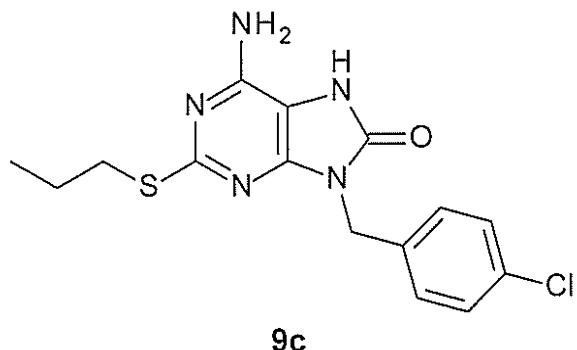
10

20

30

40

## 【化54】



10

## 【0231】

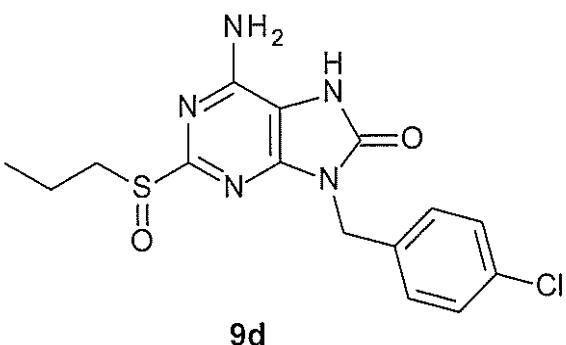
化合物9cを、臭化n-プロピル及び6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物9b）を、ヨウ化メチル及び6-アミノ-9-フェニルメチル-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物1b）の代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（800mg、化合物9c）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：350。

## 【0232】

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

## 【0233】

## 【化55】



30

## 【0234】

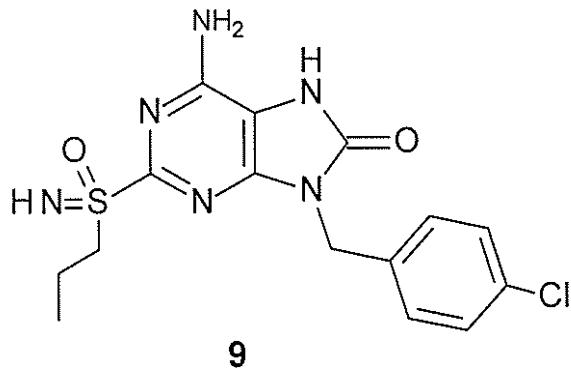
化合物9dを、6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物9c）を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物1c）の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン（150mg、化合物9d）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：366。

## 【0235】

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）-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0236】

## 【化56】



10

## 【0237】

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。

## 【0238】

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 381 。

## 【0239】

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 : ChiralPak OJ - 3 カラム上の、 5 % - 40 % メタノール ( 0.05 % DEA ) / CO<sub>2</sub> ) 。

30

## 【0240】

実施例9-A : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 381 。

## 【0241】

実施例9-B : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 381 。

40

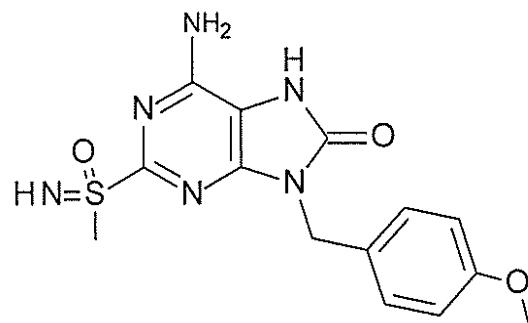
## 【0242】

## 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

## 【0243】

## 【化57】



10

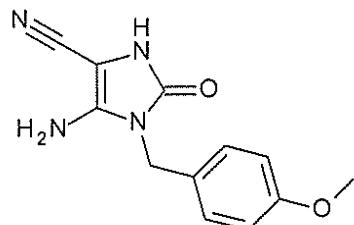
**10**

## 【0244】

工程1：4-アミノ-3-[（4-メトキシフェニル）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

## 【0245】

## 【化58】



20

**10a**

## 【0246】

化合物10a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-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル（7.5g、化合物10a）を、黄色の固体として調製した。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：245。

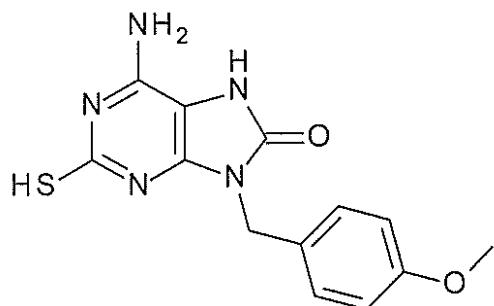
30

## 【0247】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0248】

## 【化59】



40

**10b**

## 【0249】

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 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 304。

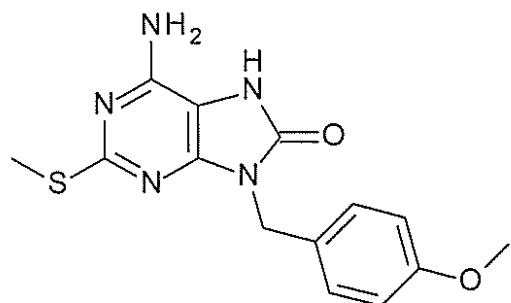
## 【 0250 】

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

10

## 【 0251 】

## 【 化 60 】



20

**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 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 318。

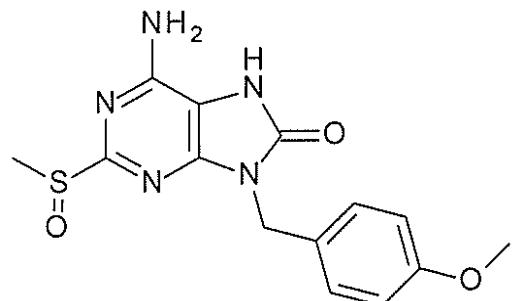
30

## 【 0253 】

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

## 【 0254 】

## 【 化 61 】



40

**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

50

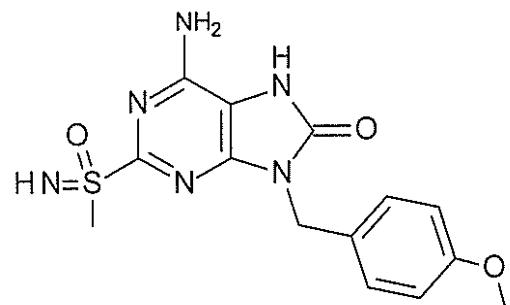
ことによって、実施例 1、工程 4 と類似に調製した。6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 2 - メチルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 130 mg 、化合物 10 d ) を、黄色の固体として得た。MS 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 334。

## 【 0 2 5 6 】

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

## 【 0 2 5 7 】

## 【 化 6 2 】



10

10

## 【 0 2 5 8 】

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。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.53 ( br. s , 1 H ) , 7.32 ( t , J = 6.41 Hz , 2 H ) , 6.95 ( br. s , 2 H ) , 6.89 ( t , J = 6.38 Hz , 2 H ) , 4.89 ( s , 2 H ) , 4.07 ( s , 1 H ) , 3.72 ( s , 3 H ) , 3.21 ( s , 3 H ) 。MS 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 349。

20

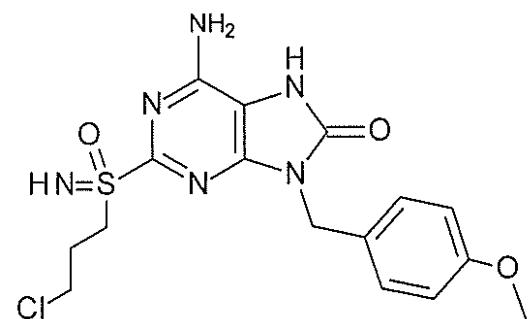
## 【 0 2 5 9 】

## 実施例 1 1

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

## 【 0 2 6 0 】

## 【 化 6 3 】



11

40

## 【 0 2 6 1 】

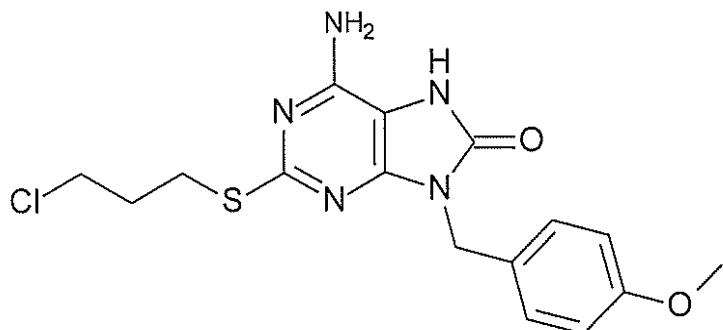
工程 1 : 6 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロプロピルスルファンイル ) - 9 - [ ( 4 - メト

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-プロモ-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<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：380。

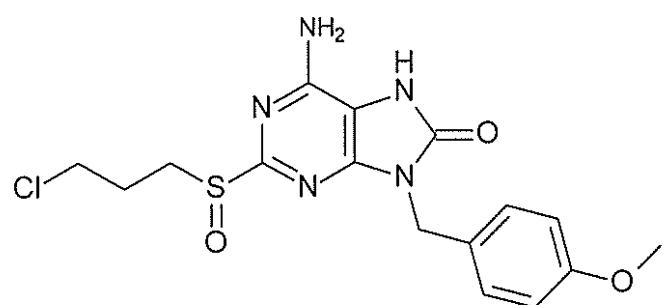
20

【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<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：396。

【0267】

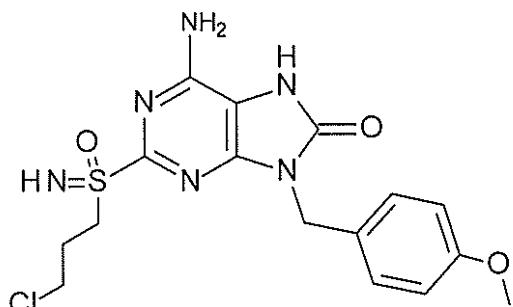
工程3：6-アミノ-2-（3-クロロプロピルスルホンイミドイル）-9-[（4-

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。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.53(br.s, 1H), 7.32(t, J=6.41Hz, 2H), 6.95(br.s, 2H), 6.89(t, J=6.38Hz, 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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 411。

20

【0270】

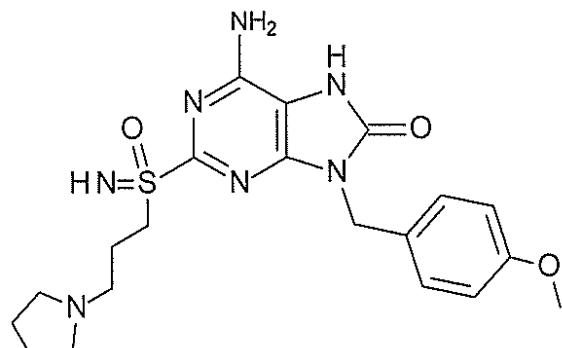
実施例12

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時間攪拌した。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。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm: 10.88 ( br. s, 1 H ), 7.29 ( t, J = 6.41 Hz, 2 H ), 7.05 ( br. s, 2 H ), 6.88 ( t, J = 6.38 Hz, 2 H ), 4.88 ( s, 2 H ), 3.72 ( m, 4 H ), 2.52 ( m, 4 H ), 2.45 ( m, 4 H ), 1.84 ( m, 2 H ), 1.67 ( m, 4 H )。MS 觀察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 446。

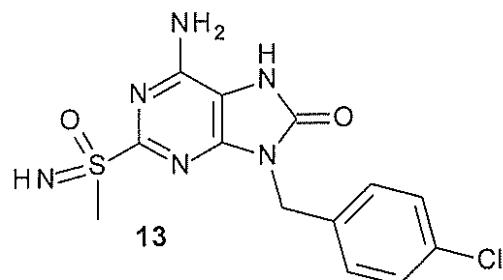
## 【0273】

## 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】



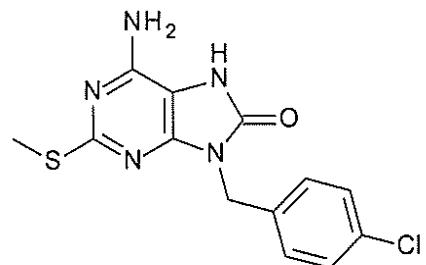
20

## 【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】



30

13a

## 【0277】

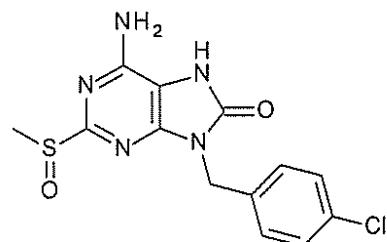
化合物 13a を、 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 9b ) を、 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 1b ) の代わりに使用することによって、実施例 1、工程 3 と類似に調製した。 6 - アミノ - 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - メチルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1.2 g、化合物 13a ) を、白色の固体とし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

## 【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70】



13b

10

## 【0280】

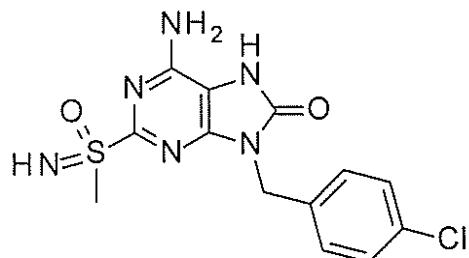
化合物13bを、6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物13a）を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物1c）の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン（148mg、化合物13b）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：338。

## 【0281】

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）-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0282】

## 【化71】



13

30

## 【0283】

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-7H-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-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-9-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-メチルスルフィニル-7H-プリン-8-オン（7mg、実施例13）を、黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）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<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：353。 40

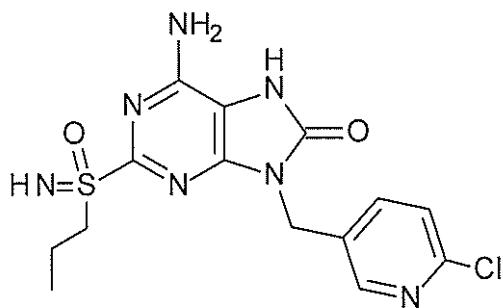
## 【0284】

## 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）-7H-プリン-8-オン

## 【0285】

## 【化72】



10

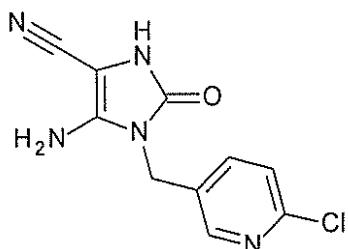
14

## 【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-1H-イミダゾール-5-カルボニトリルの調製

## 【0287】

## 【化73】



20

14a

## 【0288】

化合物14aを、（6-クロロ-3-ピリジル）メタンアミン（Alfa Aesar（China）Co., Ltd.、カタログ番号：L19283-25g）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-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル（7.8g、化合物14a）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：250。

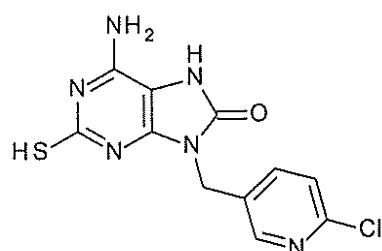
30

## 【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-7H-イミダゾール-8-オンの調製

## 【0290】

## 【化74】



40

14b

## 【0291】

化合物14bを、4-アミノ-3-[（6-クロロ-3-ピリジル）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14a）を、4-アミノ-3-

50

[ (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 - [ (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - スルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン(1.1 g、化合物 14 b)を、白色の固体として得た。MS 観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 309。

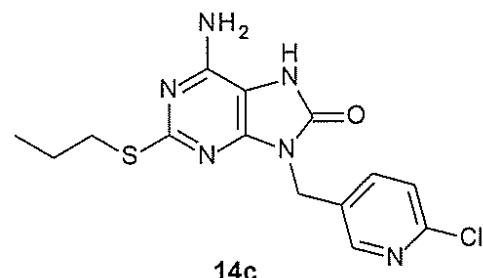
## 【0292】

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 - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0293】

## 【化75】

10



## 【0294】

化合物 14 c 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 - 7 H - プリン - 8 - オン(化合物 14 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 - [ (6 - クロロ - 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(750 mg、化合物 14 c)を、白色の固体として得た。MS 観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 351。

20

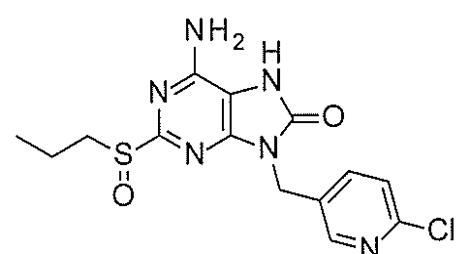
## 【0295】

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 - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0296】

30

## 【化76】



14d

40

## 【0297】

化合物 14 d 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 - 7 H - プリン - 8 - オン(化合物 14 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 - [ (6 - クロロ - 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(750 mg、化合物 14 d)を得た。MS 観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 367。

## 【0298】

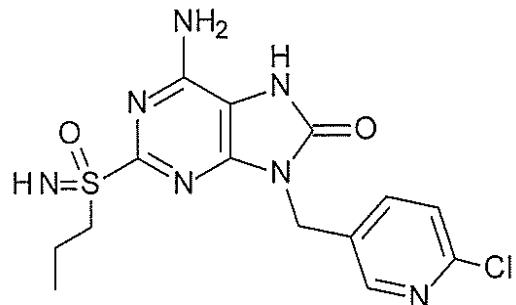
工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [ (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - プロピル

50

## スルホンイミドイル - 7 H - プリン - 8 - オンの調製

【0299】

【化77】



10

14

【0300】

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 - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 14 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 - [ (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 ( 4 mg 、実施例 14 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.80 ( br . s , 1 H ) , 8.45 ( d , J = 2.4 Hz , 1 H ) , 7.81 ( dd , J = 2.4 , 8.0 Hz , 1 H ) , 7.49 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.04 ( br . s , 2 H ) , 5.01 ( s , 2 H ) , 4.06 ( s , 1 H ) , 3.24 - 3.43 ( m , 2 H ) , 1.53 - 1.73 ( m , 2 H ) , 0.92 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 382 。

20

【0301】

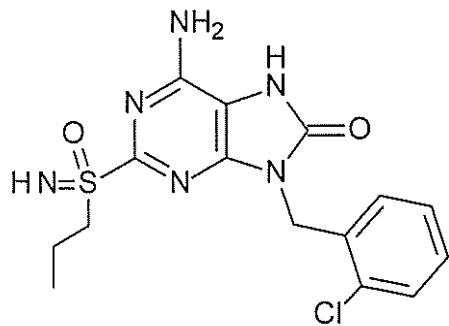
実施例 15

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

30

【0302】

【化78】



40

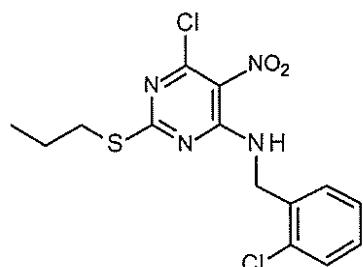
15

【0303】

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

【0304】

## 【化79】



15a

10

## 【0305】

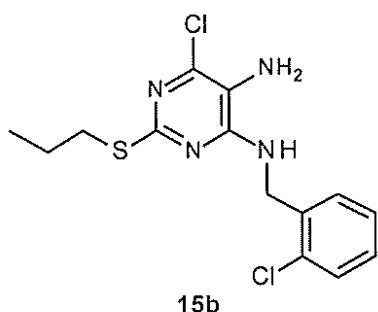
4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン(10g、37.0mmol、J & K scientific、カタログ番号: J92\_090911\_25G)及びDIP EA(5.8g、45mmol)のTHF(200mL)中の溶液に、(2-クロロフェニル)メチルアミン(5.5g、39mmol)のTHF(50mL)中の溶液を-78で加えた。添加後、混合物をこの温度で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、EtOAcで抽出した。有機相を水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって、20/1から5/1(V/V)までのPE/EtOAc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-ピリミジン-4-アミン(11g、化合物15a)を得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 373。

## 【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】

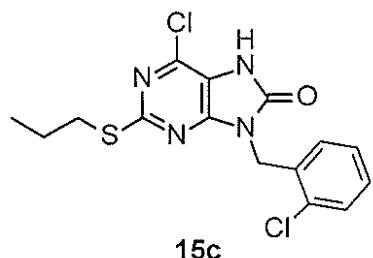
6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(11g、29.5mmol、化合物15a)及びHOAc(17.7g、295mmol)のTHF中の0の溶液に、亜鉛末(9.5g、147mmol)を少量ずつ加えた。添加後、混合物をこの温度で12時間攪拌し、そして濾過した。濾液をNaHCO<sub>3</sub>で塩基性にし、DCMで抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、6-クロロ-N4-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(9.0g、化合物15b)を得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 343。

## 【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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0310】

## 【化 8 1】



## 【0311】

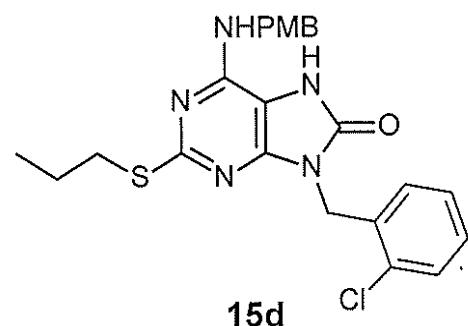
6 - クロロ - N 4 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 9 . 0 g 、 26 . 2 mmol 、 化合物 15 b ) の T H F ( 800 m L ) 中の溶液に、 C D I ( 21 g 、 131 mmol ) を加えた。反応物を 80 で 12 時間保った。反応混合物を室温に冷却し、そして次いで、真空中で濃縮した。残渣を水 ( 100 m L ) で希釈し、 E t O A c ( 125 m L ) で 2 回抽出し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を 10 / 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 15 c ) を、灰色の固体として得た。 M S 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 369 。

## 【0312】

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

## 【0313】

## 【化 8 2】



## 【0314】

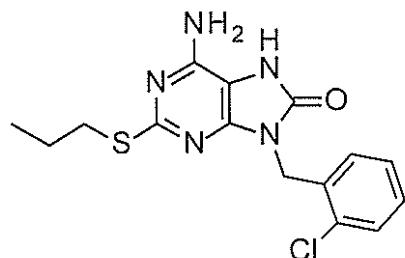
6 - クロロ - 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 9 . 0 g 、 26 . 2 mmol 、 化合物 15 c ) の n - B u O H ( 200 m L ) 中の溶液に、 P M B N H 2 ( 36 g 、 262 mmol ) を加えた。反応物を 130 で 12 時間攪拌した。反応混合物を 20 に冷却し、 P E 中に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集して、 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) 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 ( 10 . 2 g 、 化合物 15 d ) として得た。 M S 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 470 。

## 【0315】

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

## 【0316】

## 【化 8 3】



15e

10

## 【0317】

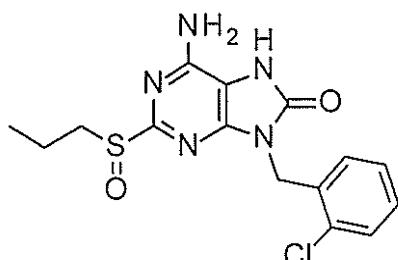
9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2 . 0 g、 4 . 2 mmol 、化合物 15d ) を T F A ( 10 mL ) 中に溶解し、そして 60 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして N a C O<sub>3</sub> 溶液で塩基性にした。得られた沈殿物を濾過によって収集し、そして精製して、6 - アミノ - 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 600 mg 、化合物 15e ) を得た。 M S 観察値 ( E S I<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 350 。

## 【0318】

工程 6 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 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 ( 300 mg 、 0 . 86 mmol 、化合物 15e ) の T H F ( 7 mL ) 中の溶液に、 m - C P B A ( 221 mg 、 1 . 29 mmol ) を 0 °C で加え、そして反応混合物を 25 °C で 15 分間攪拌した。混合物を濾過し、そして T H F ( 1 mL ) 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 ( 150 mg 、化合物 15f ) 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用した。 M S 観察値 ( E S I<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 366 。

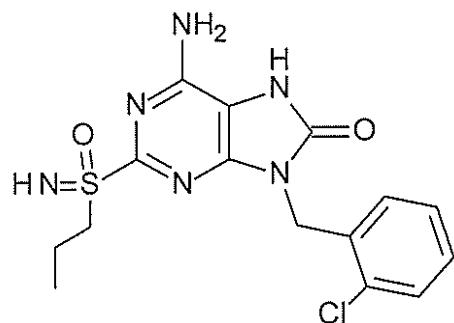
## 【0321】

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】

40

## 【化 8 5】



10

**15**

## 【0323】

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 ( 100 mg, 0.27 mmol, 化合物 15f ) のイートン試薬 ( 1 mL ) 中の溶液に、 NaN<sub>3</sub> ( 53 mg, 0.81 mmol ) を加え、 そして混合物を 60 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、 そして 0.88 N の水酸化アンモニウム溶液で塩基性にし、 n - BuOH ( 10 mL ) 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 ) - 7H - プリン - 8 - オン ( 3 20 5 mg、 実施例 15 ) を、 白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.78 ( br. s. , 1 H ) , 7.51 - 7.49 ( m , 1 H ) , 7.33 - 7.28 ( m , 2 H ) , 7.14 - 7.12 ( m , 1 H ) , 7.04 ( br. s. , 2 H ) , 5.05 ( s , 2 H ) , 3.98 ( s , 1 H ) , 3.35 - 3.24 ( m , 2 H ) , 1.62 - 1.55 ( m , 2 H ) , 0.86 ( t , J = 7.3 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 381。

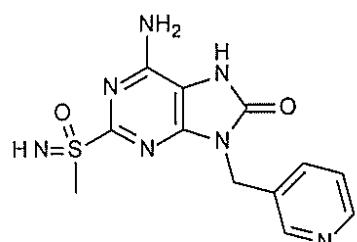
## 【0324】

## 実施例 16

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 ) - 7H - プリン - 8 - オン 30

## 【0325】

## 【化 8 6】



40

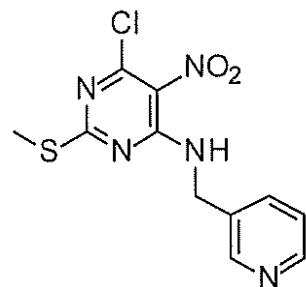
**16**

## 【0326】

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

## 【0327】

## 【化87】



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 scientific、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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 312。

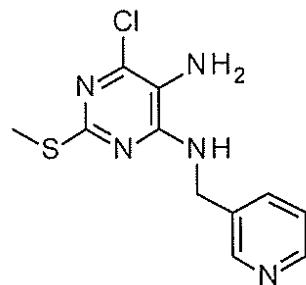
20

## 【0329】

工程2: 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-ジアミンの調製

## 【0330】

## 【化88】



30

16b

## 【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-N4-(3-ピリジルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(700mg、化合物16b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 282。

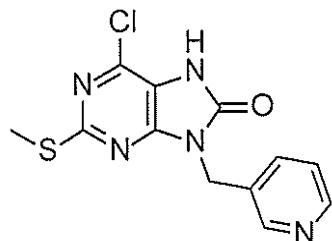
40

## 【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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0333】

## 【化89】



16c

10

## 【0334】

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)-7H-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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：308。

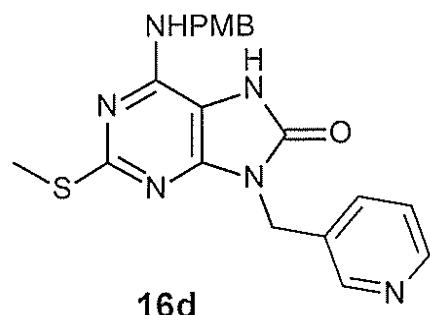
## 【0335】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0336】

## 【化90】



16d

30

## 【0337】

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)-7H-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-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-(3-ピリジルメチル)-7H-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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：409。

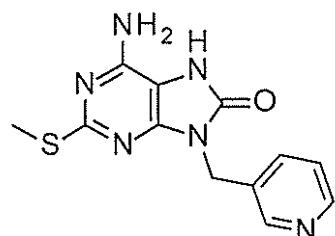
40

## 【0338】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0339】

## 【化91】



16e

## 【0340】

化合物16eを、6-[（4-メトキシフェニル）メチルアミノ]-2-メチルスルファンイル-9-(3-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン（化合物16d）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-7H-プリン-8-オン（化合物15d）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-メチルスルファンイル-9-(3-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(380mg、化合物16e)を白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：289。

10

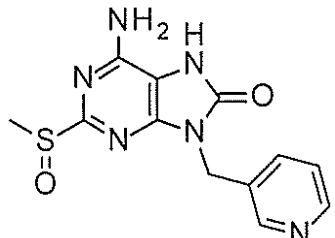
## 【0341】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0342】

## 【化92】



16f

30

## 【0343】

化合物16fを、6-アミノ-2-メチルスルファニル-9-(3-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン（化合物16e）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-2-メチルスルフィニル-9-(3-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(105mg、化合物16f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：305。

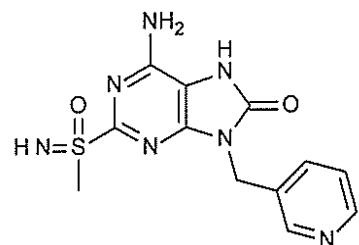
## 【0344】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0345】

## 【化93】



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。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 320 。

## 【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 : ChiralPak OJ - 3 カラム上の、5% - 40% メタノール ( 0.05% DEA ) / CO<sub>2</sub> ) 。

## 【0348】

実施例 16 - A : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 320 。

## 【0349】

実施例 16 - B : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 320 。

## 【0350】

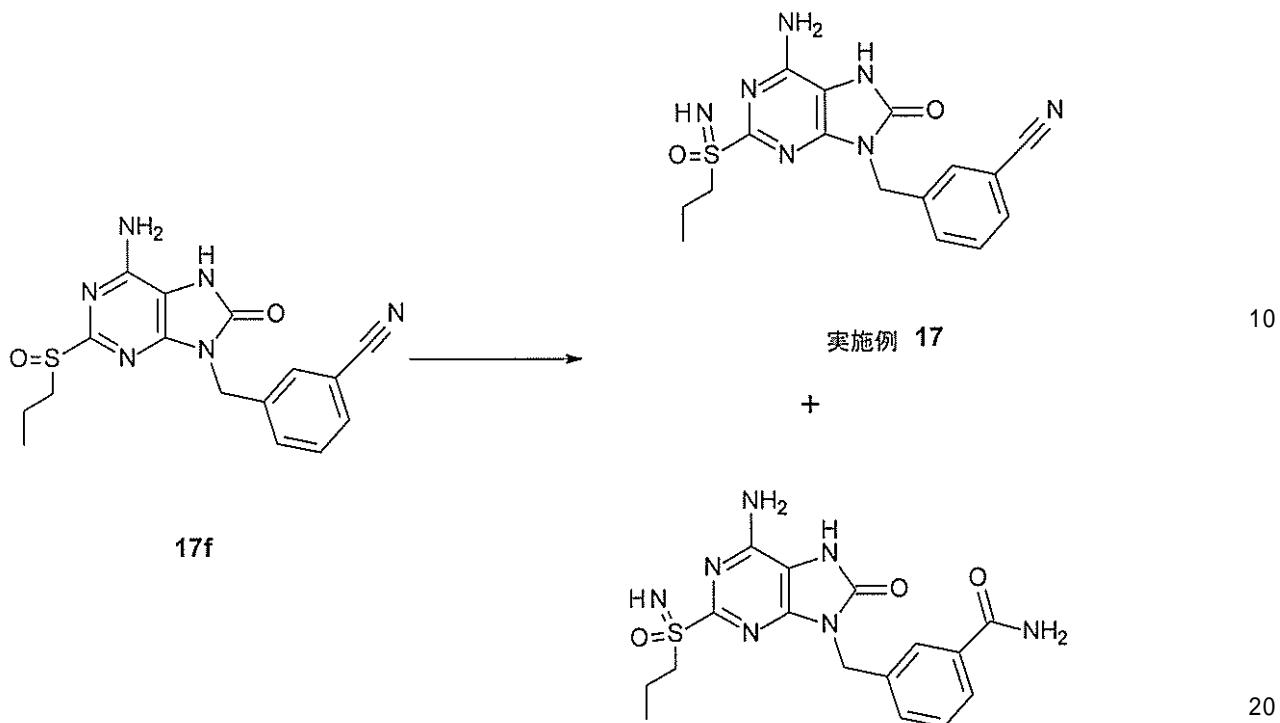
40

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94】



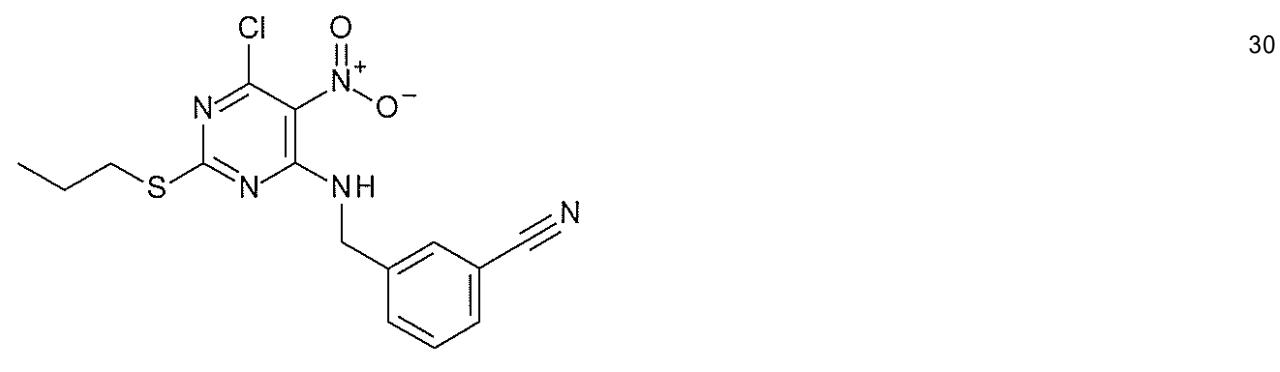
## 実施例 18

## 【0352】

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

## 【0353】

## 【化95】



## 【0354】

化合物17a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(2.57g、化合物17a)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：364。

## 【0355】

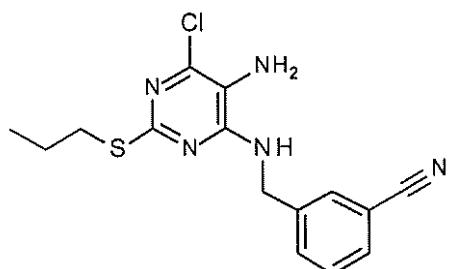
工程2：3-[[(5-アミノ-6-クロロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリルの調製

## 【0356】

40

50

## 【化96】



17b

10

## 【0357】

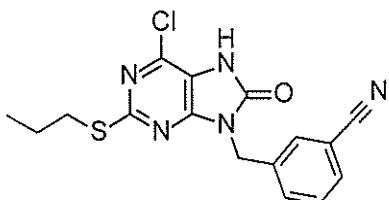
化合物17bを、3-[[(6-クロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(化合物17a)を、6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。3-[[(5-アミノ-6-クロロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(1.1g、化合物17b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：334。

## 【0358】

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

## 【0359】

## 【化97】



17c

30

## 【0360】

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(700mg、化合物17c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：360。

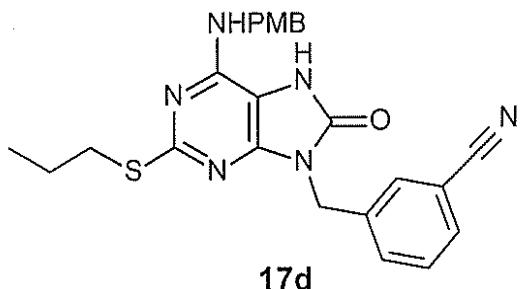
## 【0361】

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

## 【0362】

## 【化98】



10

## 【0363】

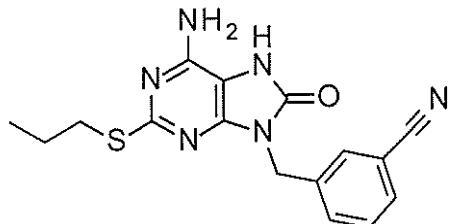
化合物17dを、3-[[(6-クロロ-2-メチルスルファニル-8-オキソ-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物17c)を、6-クロロ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15c)の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。3-[[6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(900mg、化合物17d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：461。

## 【0364】

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

## 【0365】

## 【化99】



30

17e

## 【0366】

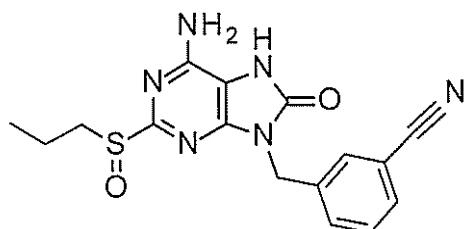
化合物17eを、3-[[6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-8-オキソ-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(化合物17d)を、9-[(2-クロロフェニル)メチル]-6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15d)の代わりに使用することによって、実施例15、工程5と類似に調製した。3-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(600mg、化合物17e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：341。

## 【0367】

工程6：3-[(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

## 【0368】

## 【化100】



17f

10

## 【0369】

化合物17f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)-7H-プリン-8-オン(化合物17e)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。3-[ (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(610mg、化合物17f)を、白色の固体として得た。MS観察値(EI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：357。

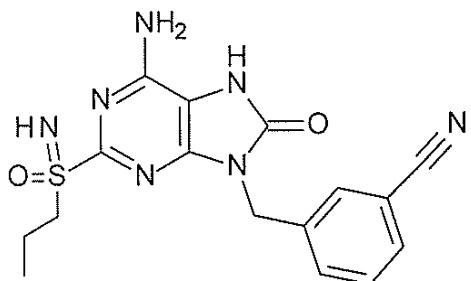
## 【0370】

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)-7H-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)-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンズアミド(化合物18)の調製

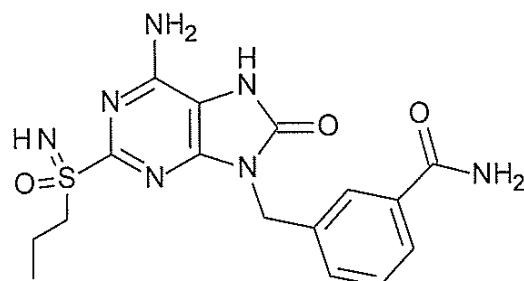
20

## 【0371】

## 【化101】



17



18

30

## 【0372】

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)-7H-プリン-8-オン(270mg、化合物17f)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。3-[ [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(5mg、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)-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンズアミド(41mg、化合物18)を、白色の固体として得た。

40

## 【0373】

化合物17：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.62(b r. s, 1H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.66(d, J=8Hz, 1H), 7.53-7.57(m, 1H), 6.99(b r. s, 2H), 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<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 372。

## 【0374】

化合物18: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 390。

10

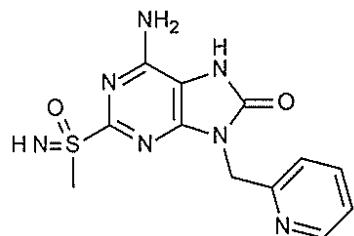
## 【0375】

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)-7H-プリン-8-オン

## 【0376】

## 【化102】



20

19

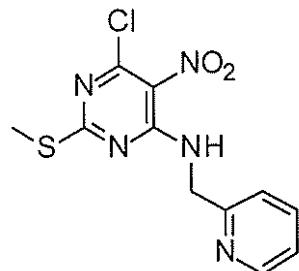
## 【0377】

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】

30



19a

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<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 312。

## 【0380】

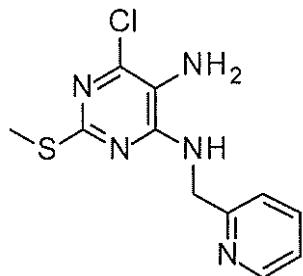
工程2: 6-クロロ-2-メチルスルファニル-N4-(2-ピリジルメチル)ピリ

50

## ミジン - 4 , 5 - ジアミンの調製

【0381】

【化104】

**19b**

【0382】

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 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 282。

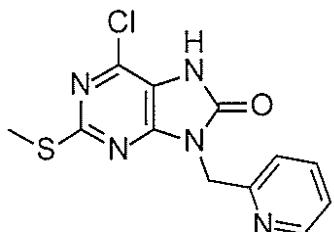
10

【0383】

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 ) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0384】

【化105】



20

**19c**

【0385】

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 ) - 7H - 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 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 308。

30

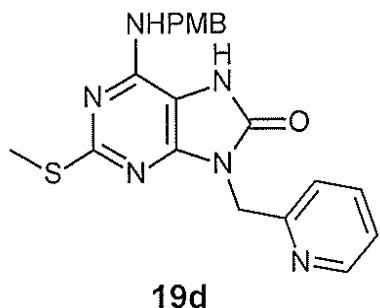
【0386】

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 ) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0387】

40

## 【化106】



10

## 【0388】

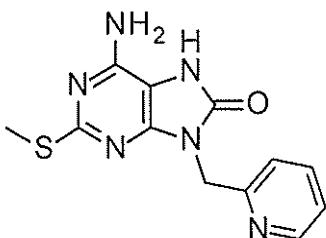
化合物19dを、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 9 - ( 2 - ピリジルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物19c ) を、6 - クロロ - 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物15c ) の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - メチルスルファニル - 9 - ( 2 - ピリジルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 2.0 g、化合物19d ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 409。

## 【0389】

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

## 【0390】

## 【化107】



30

## 19e

## 【0391】

化合物19e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19d ) 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15d ) 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 - ( 2 - ピリジルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 1.14 g、化合物19e ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 289 40

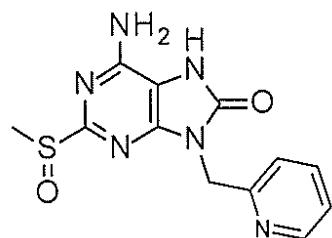
。

## 【0392】

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

## 【0393】

## 【化108】

**19f**

10

## 【0394】

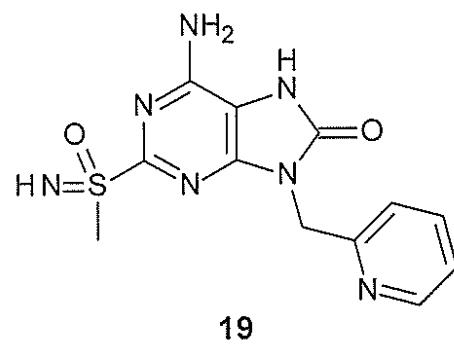
化合物19fを、6-アミノ-2-メチルスルファニル-9-(2-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物19e)を、6-アミノ-9-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15e)の代わりに使用することによって、実施例15、工程6と類似に調製した。6-アミノ-2-メチルスルフィニル-9-(2-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(280mg、化合物19f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：305。

## 【0395】

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)-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0396】

## 【化109】

**19**

30

## 【0397】

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)-7H-プリン-8-オン(化合物19f)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-2-(メチルスルホンイミドイル)-9-(2-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(50mg、実施例19)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.47(d, J=4.27Hz, 1H), 7.77(t d, J=7.65, 1.51Hz, 1H), 7.24-7.33(m, 2H), 7.19(br. s., 2H), 5.09(s, 2H), 4.00(br. s., 1H), 3.11(s, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：320。 40

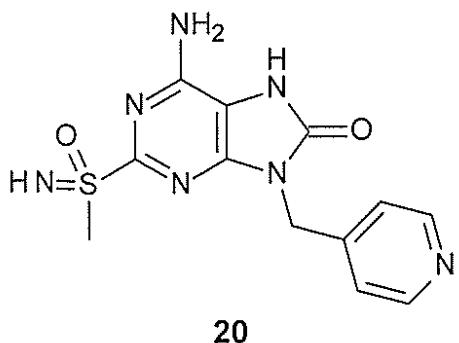
## 【0398】

## 実施例20

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

## 【0399】

## 【化110】



20

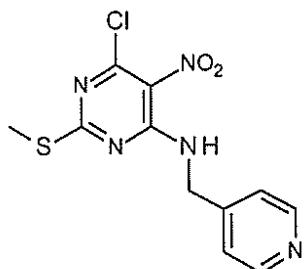
10

## 【0400】

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

## 【0401】

## 【化111】



20a

20

## 【0402】

化合物20a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 - ディクロロ - 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 - (4 - ピリジルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (1 . 0 g、化合物20a) を、黄色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [ (M + H)<sup>+</sup> ] : 312°。

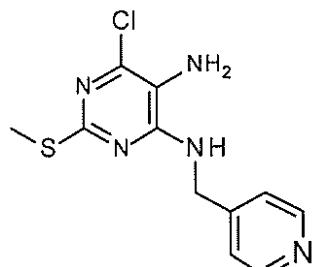
30

## 【0403】

工程2：6 - 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 - ジアミンの調製

## 【0404】

## 【化112】



20b

40

## 【0405】

化合物20bを、6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - N - (4 - ピリ

50

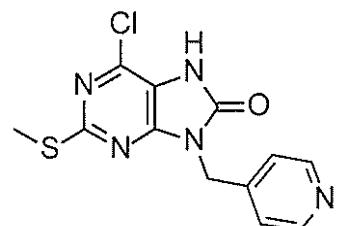
ジルメチル)ピリミジン-4-アミン(化合物20a)を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-2-メチルスルファニル-N4-(4-ピリジルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(900mg、化合物20b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：282。

## 【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】

## 【化113】



20c

10

## 【0408】

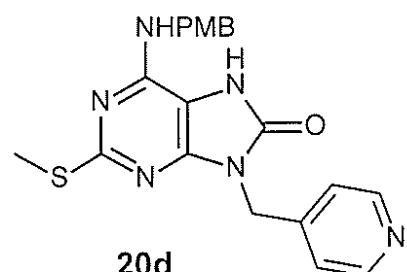
化合物20cを、6-クロロ-2-メチルスルファニル-N4-(4-ピリジルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物20b)を、6-クロロ-N-4-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-2-メチルスルファニル-9-(4-ピリジルメチル)-7H-プリン-8-オン(620mg、化合物20c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：308。

## 【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

## 【0410】

## 【化114】



20d

30

## 【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(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：409。

## 【0412】

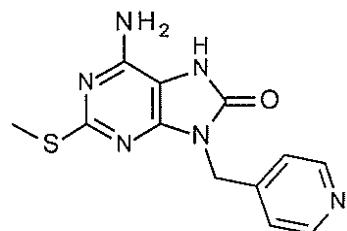
40

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

【0413】

【化115】



10

**20e**

【0414】

化合物 20e 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 20d ) 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 15d ) 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 20e ) を、白色の固体として得た。 MS 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 289 。

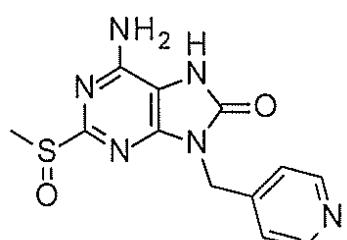
20

【0415】

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

【0416】

【化116】



30

**20f**

【0417】

化合物 20f 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 20e ) 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 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 - 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 20f ) を、白色の固体として得た。 MS 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 305 。

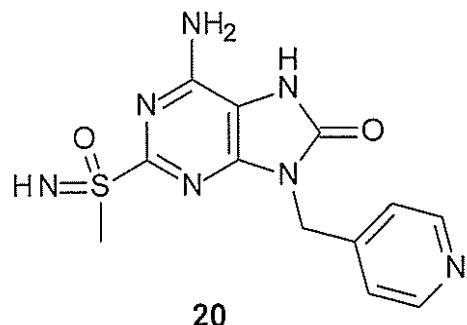
40

【0418】

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

【0419】

## 【化117】



10

## 【0420】

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 ( 200 mg、化合物 20 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 - ( 4 - ピリジルメチル ) - 7 H - プリン - 8 - オン ( 27 mg、実施例 20 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm: 8.52 ( d, J = 5.77 Hz, 2 H ), 7.29 ( d, J = 5.52 Hz, 2 H ), 7.05 ( br. s., 2 H ), 5.01 ( s, 2 H ), 4.06 ( s, 1 H ), 3.16 ( s, 3 H )。MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 320。

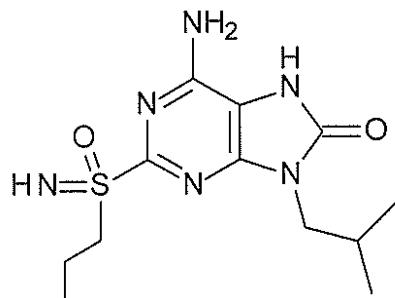
## 【0421】

## 実施例 21

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

## 【0422】

## 【化118】



30

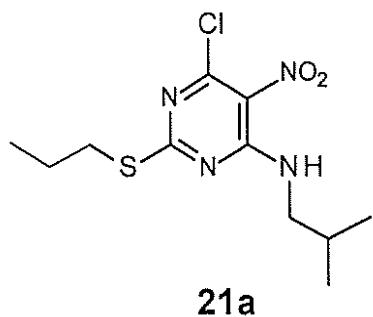
## 【0423】

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

## 【0424】

## 【化119】



10

## 【0425】

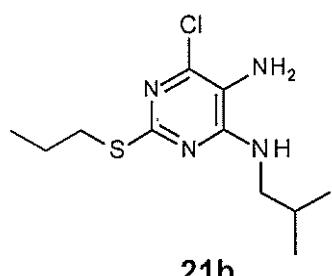
化合物21aを、2-メチルプロパン-1-アミンを、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N-イソブチル-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物21b)を、明るい黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：305。

## 【0426】

工程2：6-クロロ-N4-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

## 【0427】

## 【化120】



20

## 【0428】

30

化合物21b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21a)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-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(4.5g、化合物21b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：275。

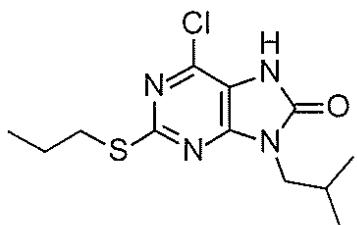
## 【0429】

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

40

## 【0430】

## 【化121】



21c

50

## 【0431】

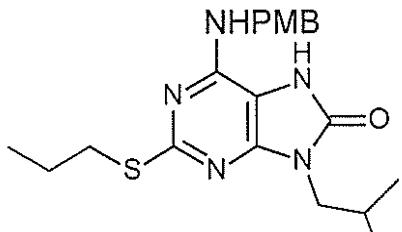
化合物21cを、6-クロロ-N4-イソブチル-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物21b)を、6-クロロ-N-[[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-イソブチル-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(850mg、化合物21c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]:301。

## 【0432】

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-7H-プリン-8-オン 10

## 【0433】

## 【化122】



21d

20

## 【0434】

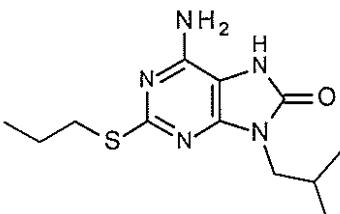
化合物21dを、6-クロロ-9-イソブチル-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物21c)を、6-クロロ-9-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15c)の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。9-イソブチル-6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(570mg、化合物21d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]:402。 30

## 【0435】

工程5：6-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-オンの調製

## 【0436】

## 【化123】



21e

40

## 【0437】

化合物21e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-7H-プリン-8-オン(化合物21d)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-7H-プリン-8-オン(化合物15d)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-イソブチル-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(300mg、化合物21e)を、白色の固 50

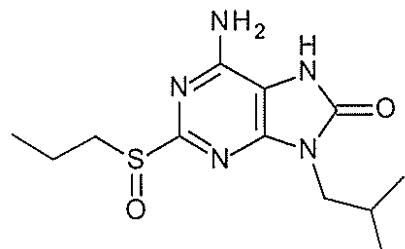
体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 282。

【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】



10

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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 298。

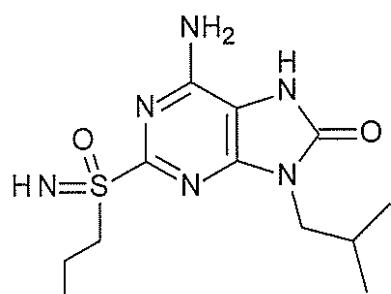
20

【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】



30

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。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

40

ppm: 10.46(s, 1H), 6.92(br.s., 2H), 4.00(s, 1H), 3.59(d, J = 1.6Hz, 2H), 3.32-3.38(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.65-1.73(m, 2H), 0.97(t, J = 73Hz, 3H), 0.86(m, 6H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 313。

【0444】

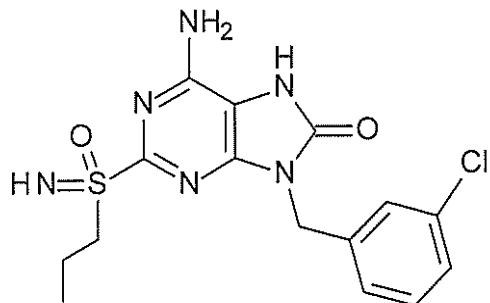
実施例22

50

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 】



10

22

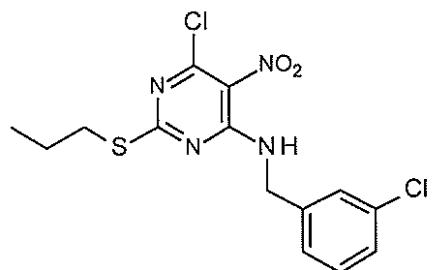
【 0 4 4 6 】

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 】

20



22a

30

【 0 4 4 8 】

化合物 22a 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 15 、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 ( 13 . 9 g 、化合物 22a ) を、黄色の固体として得た。  
MS 觀察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 373 。

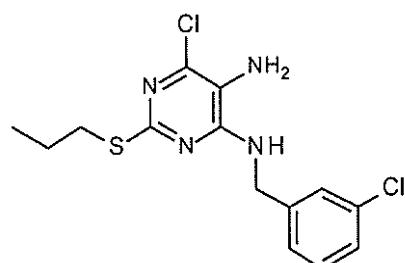
【 0 4 4 9 】

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 】

40



22b

50

## 【0451】

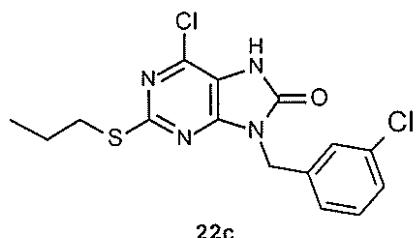
化合物22bを、6-クロロ-N-[（3-クロロフェニル）メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン（化合物22a）を、6-クロロ-N-[（2-クロロフェニル）メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン（化合物15a）の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N4-[（3-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン（13.0g、化合物22b）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：343。

## 【0452】

工程3：6-クロロ-9-[（3-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファン  
10  
アニル-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0453】

## 【化129】



20

## 【0454】

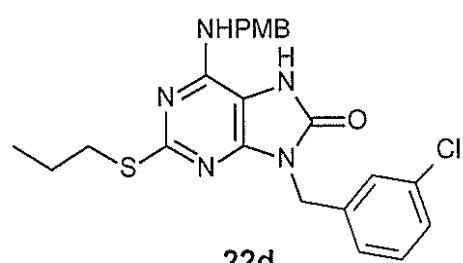
化合物22cを、6-クロロ-N-4-[（3-クロロフェニル）メチル]-2-プロ  
10  
ピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン（化合物22b）を、6-クロロ-N  
4-[（2-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,  
5-ジアミン（化合物15b）の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と  
類似に調製した。6-クロロ-9-[（3-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルス  
ルファン  
アニル-7H-プリン-8-オン（13.0g、化合物22c）を、白色の固体として  
得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：369。

## 【0455】

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）  
30  
メチルアミノ]-2-プロピルスルファン  
アニル-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0456】

## 【化130】



40

## 【0457】

化合物22dを、6-クロロ-9-[（3-クロロフェニル）メチル]-2-プロピル  
スルファン  
アニル-7H-プリン-8-オン（化合物22c）を、6-クロロ-9-[（2-  
クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファン  
アニル-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-  
[（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-プロピルスルファン  
アニル-7H-プリン-8-オン（6.0g、化合物22d）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：470。

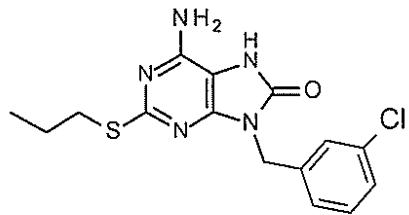
## 【0458】

50

工程 5 : 6 - アミノ - 9 - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 2 - プロピルスルフアニル - 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 】

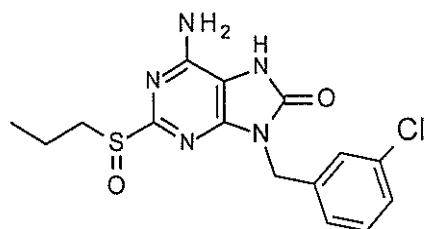
化合物 22e を、 9 - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 22d ) を、 9 - [ ( 2 - クロロフェニル ) メチル ] - 6 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン ( 化合物 15d ) の代わりに使用することによって、 実施例 15 、 工程 5 と類似に調製した。 6 - アミノ - 9 - [ ( 3 - 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 ( 300 mg 、 化合物 22e ) を、 白色の固体として得た。 MS 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 350 。

【 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 22f 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 22e ) 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 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 - [ ( 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 ( 150 mg 、 化合物 22f ) を、 黄色の固体として得た。 MS 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 366 。

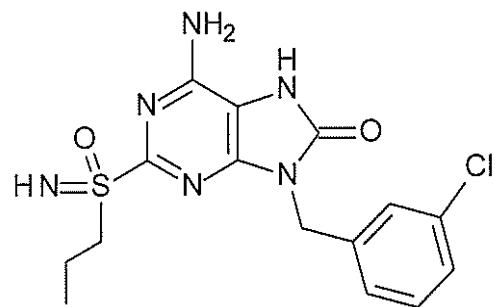
【 0 4 6 4 】

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 】

40

## 【化133】



10

**22**

## 【0466】

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 (100 mg、化合物 22f) 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 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 - [ (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 (43 mg、実施例 22) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.030 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 381。

20

## 【0467】

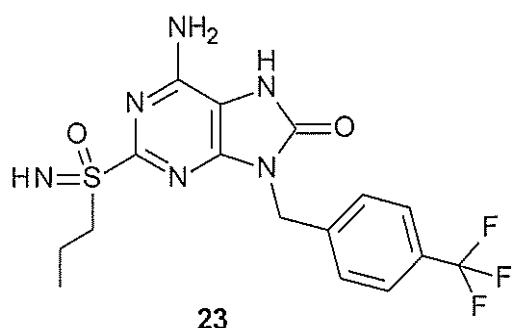
## 実施例 23

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

## 【0468】

## 【化134】

30



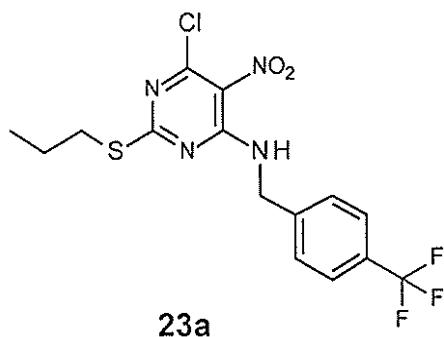
40

## 【0469】

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

## 【0470】

## 【化135】



10

## 【0471】

化合物23a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15、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(7.0g、化合物23a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 407。

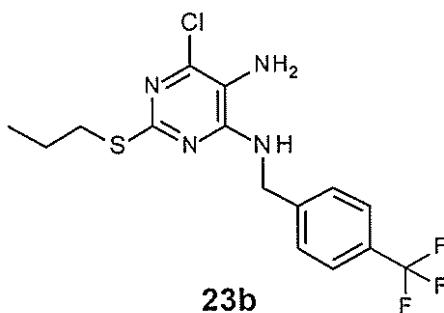
## 【0472】

工程2：6-クロロ-2-プロピルスルファニル-N4-[ [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

## 【0473】

## 【化136】



30

## 【0474】

化合物23b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23a)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-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 - ディアミン(3.1g、化合物23b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 377。

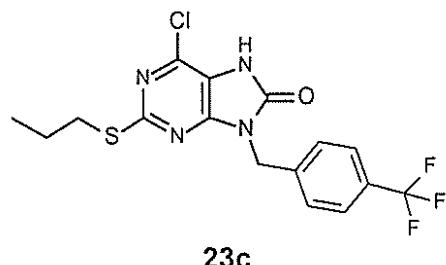
40

## 【0475】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0476】

## 【化137】



## 【0477】

化合物23c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 23b ) 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 - [ ( 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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 1 . 8 g 、化合物 23c ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 403 。

10

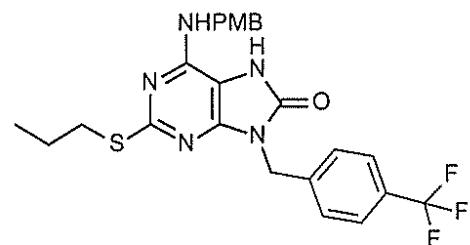
## 【0478】

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 ] - 7H - プリン - 8 - オン の調製

20

## 【0479】

## 【化138】



30

23d

## 【0480】

化合物23d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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 化合物 23c ) 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 - [ ( 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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 1 . 2 g 、化合物 23d ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 504 。

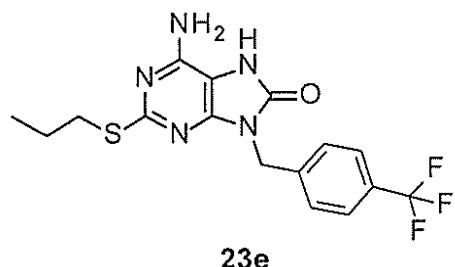
40

## 【0481】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0482】

## 【化139】



## 【0483】

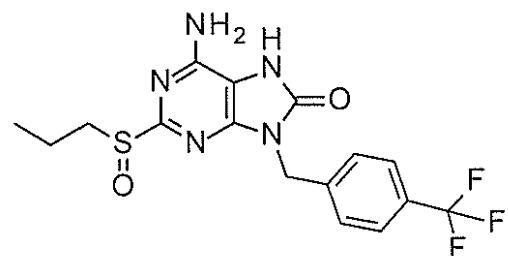
化合物23eを、9-[ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 6 - [ (4-メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - ブリン - 8 - オン(化合物23d)を、9-[ (2-クロロフェニル) メチル] - 6 - [ (4-メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - ブリン - 8 - オン(化合物15d)の代わりに使用することによって、実施例15、工程5と類似に調製した。6-アミノ - 9 - [ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - ブリン - 8 - オン(900mg、化合物23e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 384。

## 【0484】

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] - 7H - ブリン - 8 - オンの調製

## 【0485】

## 【化140】



23f

## 【0486】

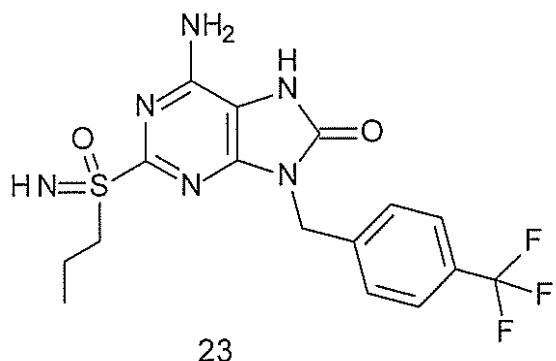
化合物23fを、6-アミノ - 9 - [ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - ブリン - 8 - オン(化合物23e)を、6-アミノ - 9 - [ (2-クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - ブリン - 8 - オン(化合物15e)の代わりに使用することによって、実施例15、工程6と類似に調製した。6-アミノ - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 7H - ブリン - 8 - オン(200mg、化合物23f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 400。

## 【0487】

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] - 7H - ブリン - 8 - オンの調製

## 【0488】

## 【化141】



23

10

## 【0489】

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 (200 mg、化合物 23f) 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 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 - 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 (57 mg、実施例 23) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (br. s., 2H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 1.6 - 1.57 (m, 2H), 0.86 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 415。

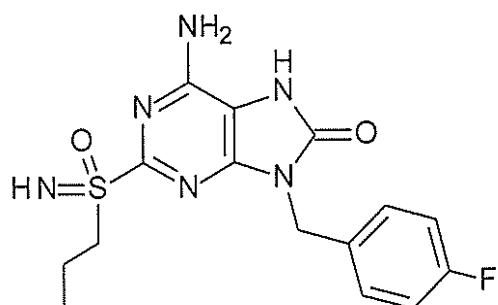
## 【0490】

## 実施例 24

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

## 【0491】

## 【化142】



24

30

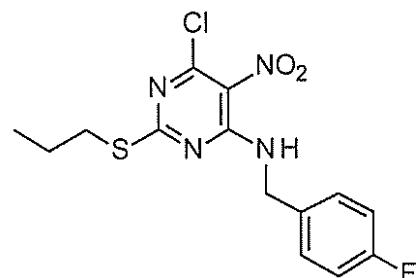
## 【0492】

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

## 【0493】

40

## 【化143】



24a

10

## 【0494】

化合物24a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15、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24a) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 357。

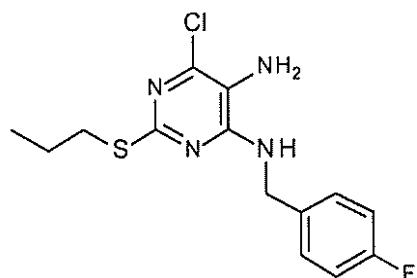
## 【0495】

工程2：6-クロロ-N4-[ (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

## 【0496】

## 【化144】



24b

30

## 【0497】

化合物24b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24a) 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-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24b) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 327。

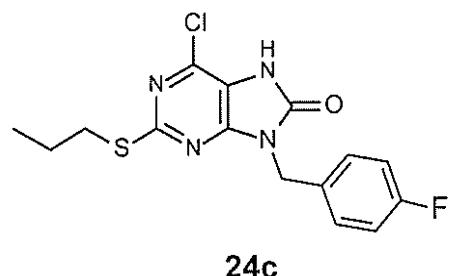
40

## 【0498】

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 - 7H - ブリン - 8 - オンの調製

## 【0499】

## 【化145】



24c

## 【0500】

化合物24cを、6-クロロ-N-[（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24b）を、6-クロロ-N-[（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-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（5.0g、化合物24c）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：353。

10

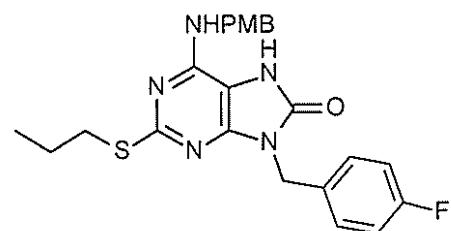
## 【0501】

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-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0502】

## 【化146】



24d

30

## 【0503】

化合物24d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-7H-プリン-8-オン（化合物24c）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-[（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-7H-プリン-8-オン（5.5g、化合物24d）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：454。

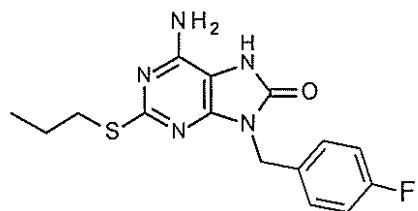
## 【0504】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0505】

## 【化147】



24e

10

## 【0506】

化合物24e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物24d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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-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(600mg、化合物24e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 334。

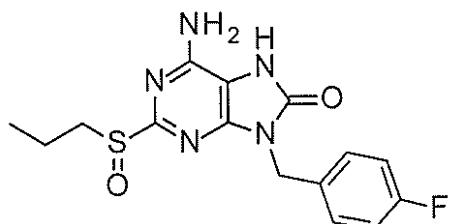
## 【0507】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0508】

## 【化148】



30

24f

## 【0509】

化合物24f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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物24e)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 - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [ [4-フルオロフェニル]メチル] - 7H - プリン - 8 - オン(530mg、化合物24f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 350。

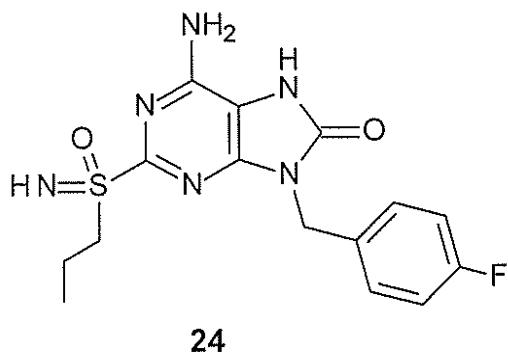
40

## 【0510】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0511】

## 【化149】



10

## 【0512】

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 (250 mg、化合物 24f) 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 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 - 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 (41.6 mg、実施例 24) を、灰色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.62 (br. s., 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 365。

20

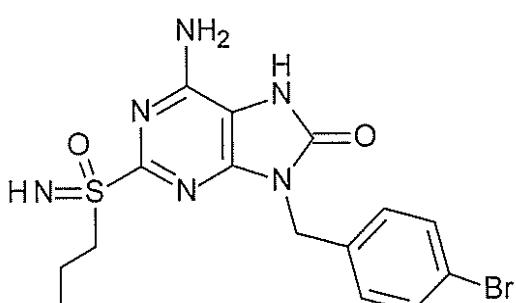
## 【0513】

## 実施例 25

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) - 7 H - プリン - 8 - オン

## 【0514】

## 【化150】



30

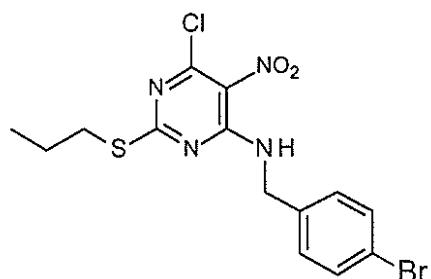
## 【0515】

40

工程 1 : 6 - クロロ - N - [ (4 - プロモフェニル) 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

## 【0516】

## 【化151】



25a

10

## 【0517】

化合物25aを、(4-プロモフェニル)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15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (4-プ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(7.0g、化合物25a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 417。

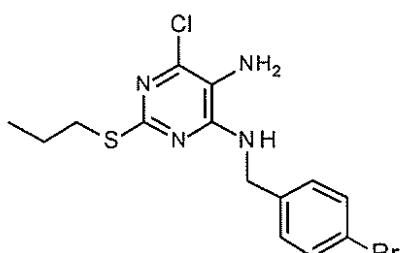
## 【0518】

工程2：6-クロロ-N4-[ (4-プロモフェニル)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

## 【0519】

## 【化152】



25b

30

## 【0520】

化合物25bを、6-クロロ-N-[ (4-プロモフェニル)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25a)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-プロモフェニル)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(3.2g、化合物25b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 387。

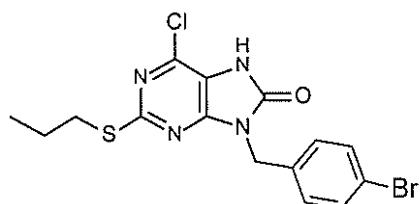
## 【0521】

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

40

## 【0522】

## 【化153】



25c

## 【0523】

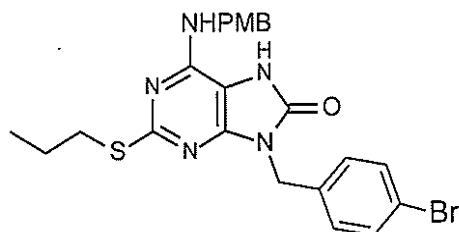
化合物25cを、6-クロロ-N-[[(4-プロモフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物25b)を、6-クロロ-N-4-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-[(4-プロモフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(2.5g、化合物25c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：413。

## 【0524】

工程4：9-[(4-プロモフェニル)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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0525】

## 【化154】



25d

## 【0526】

化合物25dを、6-クロロ-9-[(4-プロモフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物25c)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-[(4-プロモフェニル)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-7H-プリン-8-オン(3.1g、化合物25d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：514。

## 【0527】

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

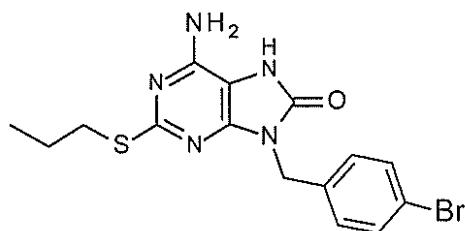
## 【0528】

10

20

40

## 【化155】



25e

10

## 【0529】

化合物25eを、9-[ (4-プロモフェニル)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 - 7H-プリン - 8-オン(化合物25d)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 - 7H-プリン - 8-オン(化合物15d)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-プロモフェニル)メチル] - 2-プロピルスルファニル - 7H-プリン - 8-オン(1.1g、化合物25e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 394。

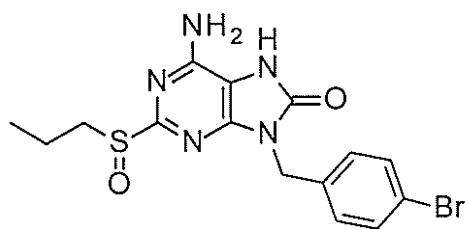
## 【0530】

20

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

## 【0531】

## 【化156】



30

25f

## 【0532】

化合物25fを、6-アミノ - 9-[ (4-プロモフェニル)メチル] - 2-プロピルスルファニル - 7H-プリン - 8-オン(化合物25e)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-プロモフェニル]メチル] - 7H-プリン - 8-オン(250mg、化合物25f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 410。

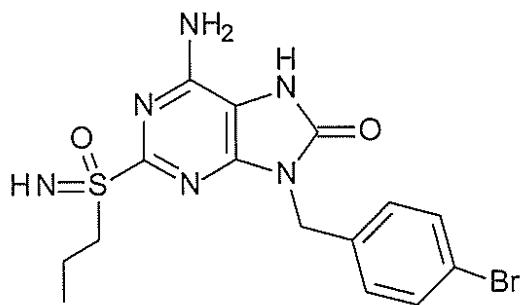
40

## 【0533】

工程7：6-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] - 7H-プリン - 8-オンの調製

## 【0534】

## 【化157】



25

10

## 【0535】

表題化合物を、6 - アミノ - 9 - [ (4 - ブロモフェニル) メチル ] - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 8 - オン (260 mg、化合物 25f) 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 15f) 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 - (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 (70 mg、実施例 25) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.62 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 425。

20

## 【0536】

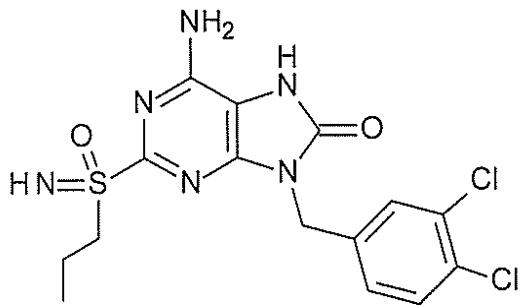
## 実施例 26

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

## 【0537】

## 【化158】

30



26

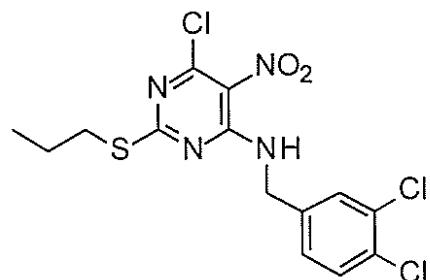
40

## 【0538】

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

## 【0539】

## 【化159】



26a

10

## 【0540】

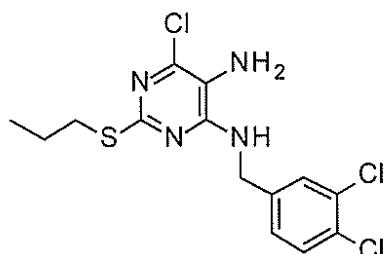
化合物26aを、(3,4-ジクロロフェニル)メチルアミンを、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (4-ブロモフェニルメチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(3.6g、化合物26a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：425。

## 【0541】

工程2：6-クロロ-N-[ (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

## 【0542】

## 【化160】



30

26b

## 【0543】

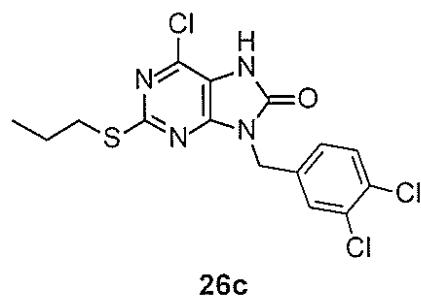
化合物26bを、6-クロロ-N-[ (3,4-ジクロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物26a)を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(3.1g、化合物26b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：377。 40

## 【0544】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0545】

## 【化161】



10

## 【0546】

化合物26cを、6-クロロ-N-[ (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26b)を、6-クロロ-N-[ (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(1.8g、化合物26c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：403。

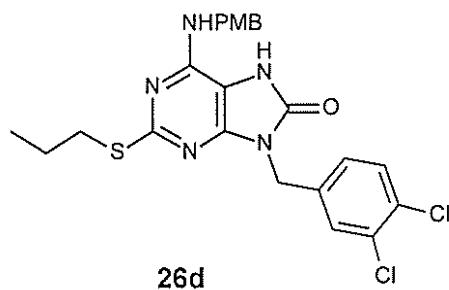
## 【0547】

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-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0548】

## 【化162】



30

## 【0549】

化合物26d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-7H-プリン-8-オン(化合物26c)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-[ (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-7H-プリン-8-オン(1.6g、化合物26d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：504。

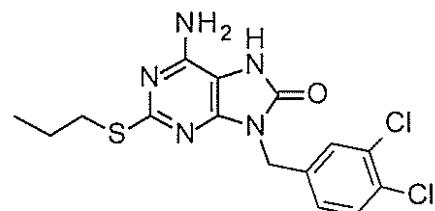
40

## 【0550】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0551】

## 【化163】



26e

## 【0552】

化合物26e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-7H-プリン-8-オン（化合物26d）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-7H-プリン-8-オン（化合物15d）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-[（3,4-ジクロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（900mg、化合物26e）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：384。

10

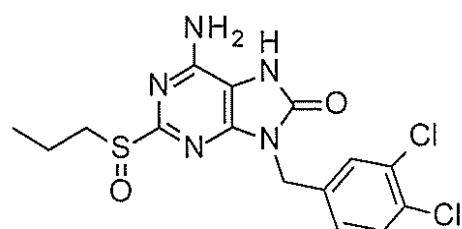
## 【0553】

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]-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0554】

## 【化164】



30

26f

## 【0555】

化合物26f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-7H-プリン-8-オン（化合物26e）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-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]-7H-プリン-8-オン（210mg、化合物26f）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：401。

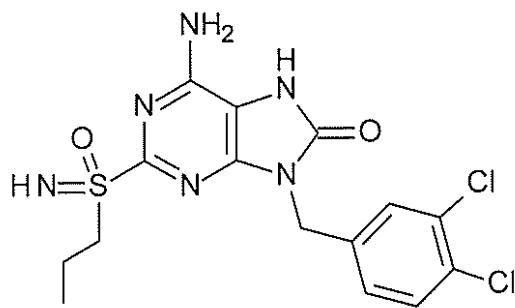
40

## 【0556】

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）-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0557】

## 【化165】



26

10

## 【0558】

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 - ブリン - 8 - オン ( 化合物 26f ) 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 - ブリン - 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 - 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 - ブリン - 8 - オン ( 4.7 mg 、実施例 26 ) を、白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.67 ( br. s. , 1 H ) , 7.63 - 7.59 ( m , 2 H ) , 7.32 - 7.29 ( m , 1 H ) , 7.01 ( br. s. , 2 H ) , 4.98 ( s , 2 H ) , 4.05 ( s , 1 H ) , 3.35 - 3.30 ( m , 2 H ) , 1.67 - 1.56 ( m , 2 H ) , 0.90 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 415 。

20

## 【0559】

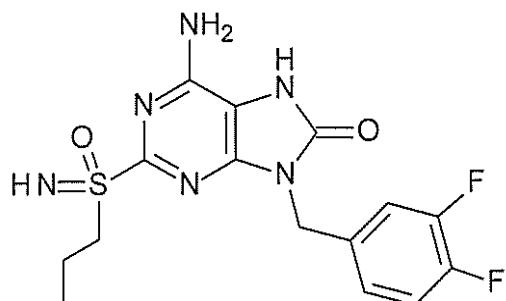
## 実施例 27

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 - ブリン - 8 - オン

## 【0560】

## 【化166】

30



27

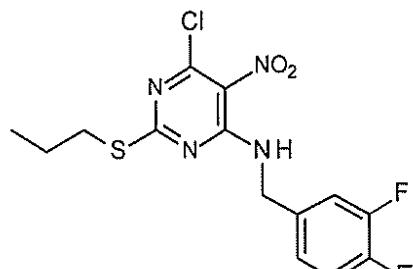
40

## 【0561】

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

## 【0562】

## 【化167】

**27a**

10

## 【0563】

化合物27a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15、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(3.1g、化合物27a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：375。

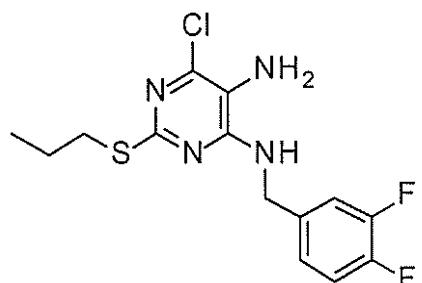
## 【0564】

工程2：6-クロロ-N-[ (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

## 【0565】

## 【化168】

**27b**

30

## 【0566】

化合物27b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27a)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-N-[ (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(2.2g、化合物27b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：345。

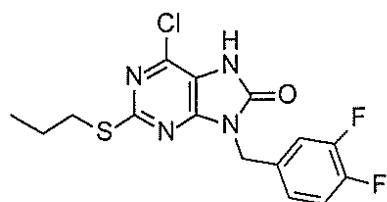
40

## 【0567】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0568】

## 【化169】



27c

## 【0569】

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 - 7H - 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 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 371 。

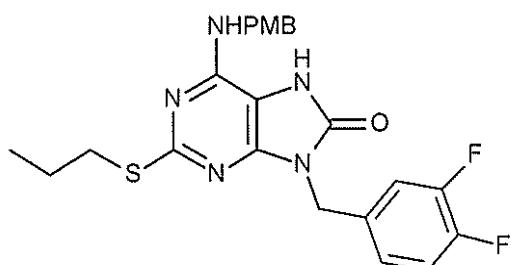
## 【0570】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

20

## 【0571】

## 【化170】



27d

30

## 【0572】

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 - 7H - 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 - 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 - [ ( 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 - 7H - 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 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 472 。

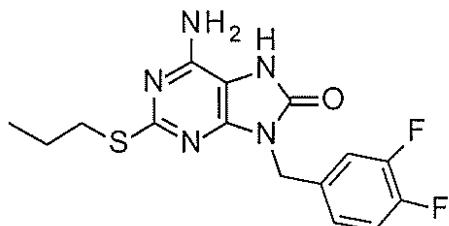
40

## 【0573】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0574】

## 【化171】



27e

10

## 【0575】

化合物27e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物27d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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 - [ (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 - 7H - プリン - 8 - オン(600mg、化合物27e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 352。

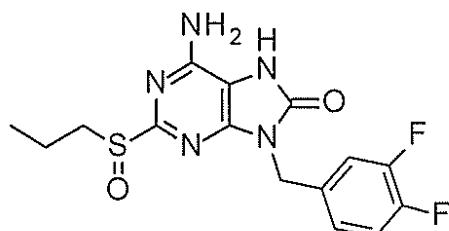
## 【0576】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0577】

## 【化172】



30

27f

## 【0578】

化合物27f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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物27e)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 - 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] - 7H - プリン - 8 - オン(150mg、化合物27f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 368。

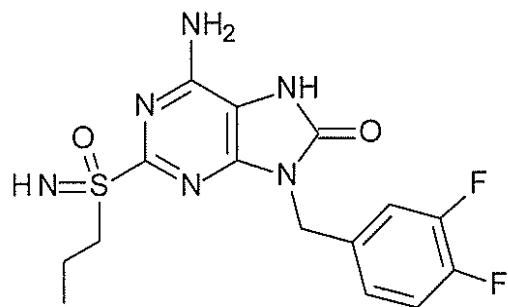
40

## 【0579】

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

## 【0580】

## 【化173】



27

10

## 【0581】

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-7H-プリン-8-オン(化合物27f)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-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]-7H-プリン-8-オン(60mg、実施例27)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.65(b, r.s., 1H), 7.46-7.36(m, 2H), 7.19-7.18(m, 1H), 6.98(br.s., 2H), 4.96(s, 2H), 4.04(s, 1H), 3.35-3.26(m, 2H), 1.67-1.57(m, 2H), 0.91(t, J=8.0Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 383。

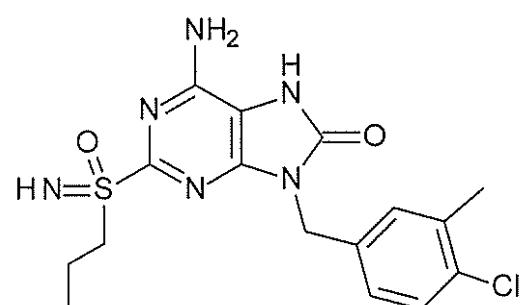
## 【0582】

## 実施例28

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)-7H-プリン-8-オン

## 【0583】

## 【化174】



28

30

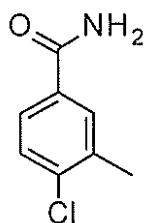
## 【0584】

工程1: 4-クロロ-3-メチルベンズアミドの調製

## 【0585】

40

## 【化175】

**28a**

10

## 【0586】

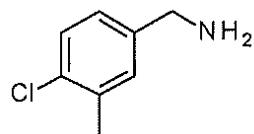
4-クロロ-3-メチル安息香酸(20.0 g、117.2 mmol)、HOBt(15.8 g、117.2 mmol)及びNH<sub>4</sub>Cl(18.8 g、351.7 mmol)の無水のDMF(200 mL)中の氷冷の溶液に、DIPSEA(45.5 g、351.7 mmol)を、続いてEDC·HCl(27.4 g、152.4 mmol)を加え、次いで混合物を25℃に温め、そして20時間攪拌した。反応混合物を水(1.2 L)で希釈し、そしてEtOAc(200 mL)で3回抽出した。混合した有機層を1NのHCl水溶液、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の飽和水溶液、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で摩碎して、4-クロロ-3-メチルベンズアミド(15 g、化合物28a)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.00(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.71(dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 2.37(s, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：170。

## 【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】

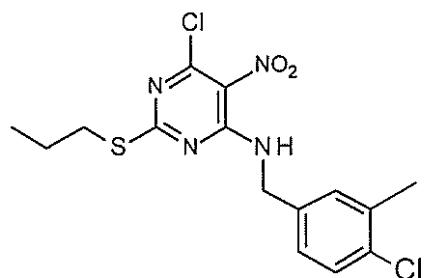
LiAlH<sub>4</sub>(11.2 g、294.8 mmol)の無水のTHF(100 mL)中の懸濁液に、THF(100 mL)中の3-クロロ-4-メチル-ベンズアミド(10 g、58.96 mmol)を、滴下により加えた。添加後、混合物を28℃で2時間攪拌し、そして次いで60℃で12時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却した後、次いで11.2 mLの水、11.2 mLのNaOHの15%水溶液及び33.6 mLの水を連続して加えた。無水の硫酸ナトリウム(20 g)を加え、そして得られた懸濁液を30分間攪拌し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮して、(4-クロロ-3-メチル-フェニル)メ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

## 【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177】



28c

10

## 【0592】

化合物28c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15、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28c) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 387。

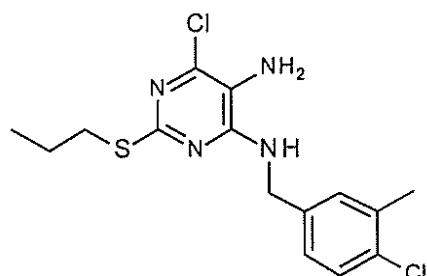
## 【0593】

工程4：6-クロロ-N4-[ (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

## 【0594】

## 【化178】



28d

30

## 【0595】

化合物28d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28c) 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-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28d) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 357。

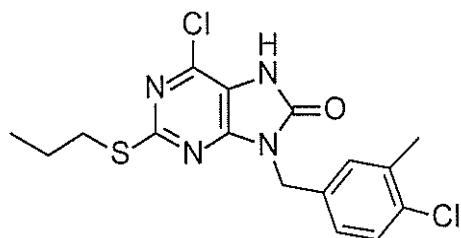
40

## 【0596】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0597】

## 【化179】



28e

10

## 【0598】

化合物28e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 28d ) 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 - [ ( 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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 4 . 6 g 、化合物 28e ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 383 。

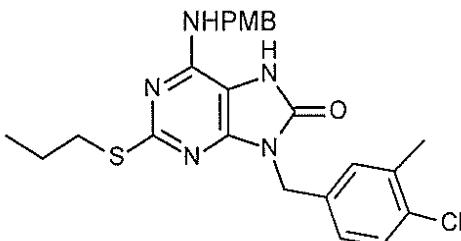
## 【0599】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0600】

## 【化180】



30

28f

## 【0601】

化合物28f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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 化合物 28e ) 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 - [ ( 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 - 7H - プリン - 8 - オン ( 9 g 、化合物 28f ) を、白色の固体として得た。MS観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 484 。

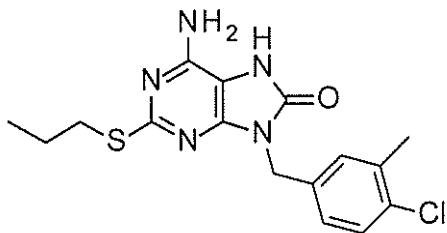
40

## 【0602】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0603】

## 【化181】



28g

10

## 【0604】

化合物28g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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物28f)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(4.5g、化合物28g)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 364。

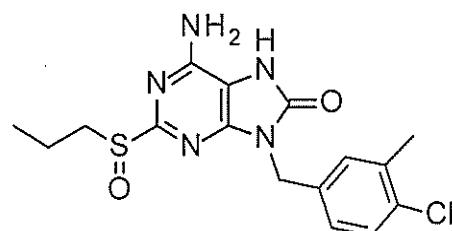
## 【0605】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0606】

## 【化182】



30

28h

## 【0607】

化合物28h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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物28g)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 - 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] - 7H - プリン - 8 - オン(340mg、化合物28h)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 380。

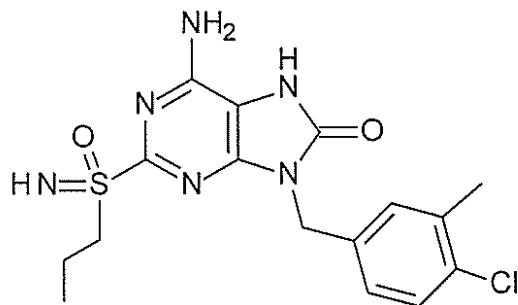
40

## 【0608】

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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0609】

## 【化183】



10

**28**

## 【0610】

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 28 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 15 、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 ( 80 mg 、実施例 28 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.37 - 7.33 ( m , 2 H ) , 7.18 - 7.16 ( m , 2 H ) , 6.97 ( br . s . , 2 H ) , 4.92 ( s , 2 H ) , 4.04 ( s , 1 H ) , 3.33 - 3.31 ( m , 2 H ) , 2.29 ( s , 3 H ) , 1.65 - 1.61 ( m , 2 H ) , 0.90 ( t , J = 7.6 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 395 。

20

## 【0611】

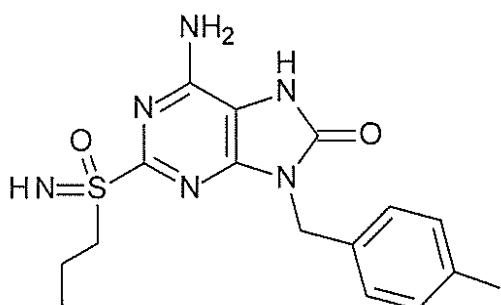
## 実施例 29

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

## 【0612】

## 【化184】

30



40

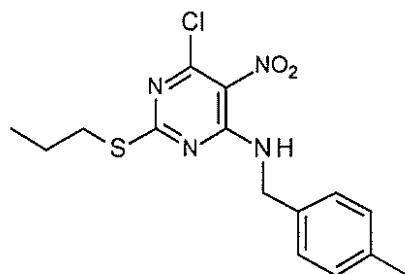
**29**

## 【0613】

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

## 【0614】

## 【化185】



29a

10

## 【0615】

工程1：化合物29a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15、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29a) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 353。

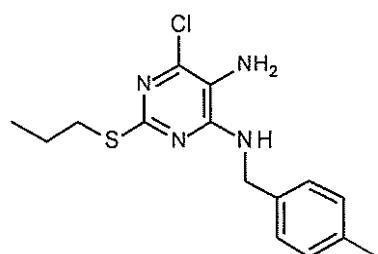
## 【0616】

工程2：6-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 - ジアミンの調製

20

## 【0617】

## 【化186】



29b

30

## 【0618】

化合物29b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29a) 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-[ (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29b) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 323。

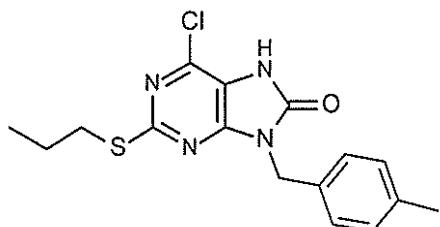
## 【0619】

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 - 7H-プリン - 8 - オンの調製

## 【0620】

## 【化187】



29c

10

## 【0621】

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-ブリン-8-オン（2.2g、化合物29c）]を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：349。

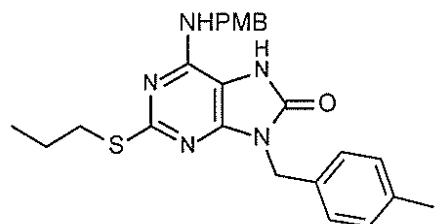
## 【0622】

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-ブリン-8-オンの調製：

20

## 【0623】

## 【化188】



29d

30

## 【0624】

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-ブリン-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-ブリン-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-ブリン-8-オン（2.0g、化合物29d）]を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：450。

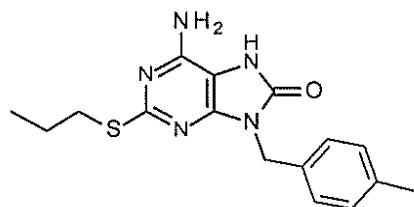
40

## 【0625】

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-ブリン-8-オンの調製

## 【0626】

## 【化189】



29e

10

## 【0627】

化合物29e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物29d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(1.0g、化合物29e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 330。

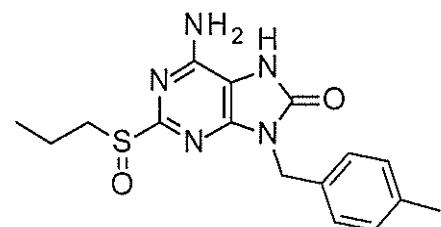
## 【0628】

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 ] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0629】

## 【化190】



30

29f

## 【0630】

化合物29f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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物29e)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 - 2 - プロピルスルフィニル - 9 - [ p - トリルメチル ] - 7H - プリン - 8 - オン(220mg、化合物29f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 345。

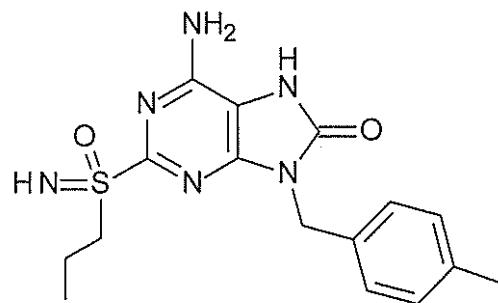
40

## 【0631】

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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0632】

## 【化191】



10

29

## 【0633】

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-7H-プリン-8-オン(化合物29f)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-(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(127mg、実施例29)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.67(br.s., 1H), 7.23(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.98(br.s., 2H), 4.91(s, 2H), 4.05(s, 1H), 3.34-3.27(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.67-1.62(m, 2H), 0.92(t, J = 8.0Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 361。

20

## 【0634】

キラルHPLCによる実施例29の化合物の分離により、実施例29-A(早い溶出、50mg)及び実施例29-B(遅い溶出、49mg)を、白色の固体として得た。(分離条件: ChiralPak AD-3カラム上の、30%イソプロパノール(0.05%DEA)/CO<sub>2</sub>)。

30

## 【0635】

実施例29-A: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.51(s, 1H), 7.22(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.00(s, 2H), 4.91(s, 2H), 4.03(s, 1H), 3.35-3.31(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.70-1.58(m, 2H), 0.93(t, J = 7.40Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 361。

## 【0636】

実施例29-B: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.54(s, 1H), 7.23(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.97(s, 2H), 4.91(s, 2H), 4.04(s, 1H), 3.34-3.30(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.72-1.57(m, 2H), 0.93(t, J = 7.40Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 361。

40

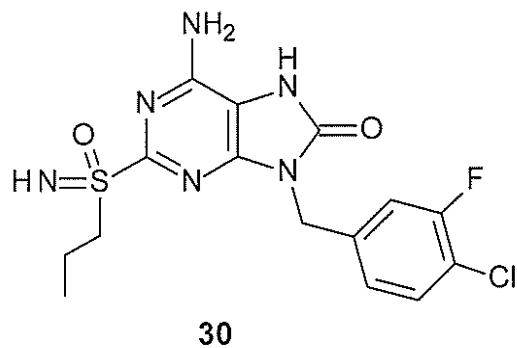
## 【0637】

## 実施例30

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)-7H-プリン-8-オン

## 【0638】

## 【化192】



30

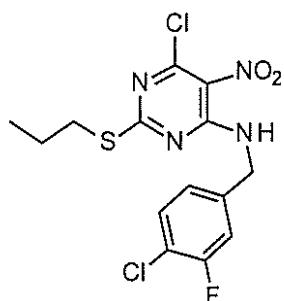
10

## 【0639】

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

## 【0640】

## 【化193】



30a

20

## 【0641】

化合物30a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15、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30a)を得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 391。

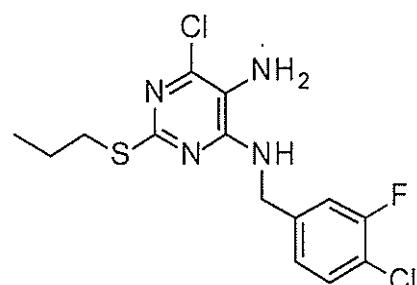
30

## 【0642】

工程2：6 - 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 - ジアミンの調製

## 【0643】

## 【化194】



30b

40

## 【0644】

化合物30b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30a)

50

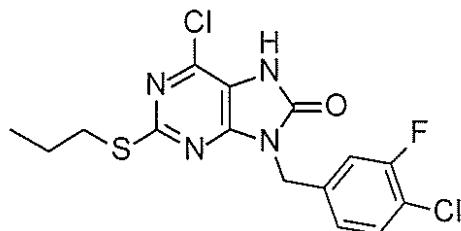
を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N4-[ (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(4.7g、化合物30b)を、褐色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 361。

## 【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】

## 【化195】



30c

10

## 【0647】

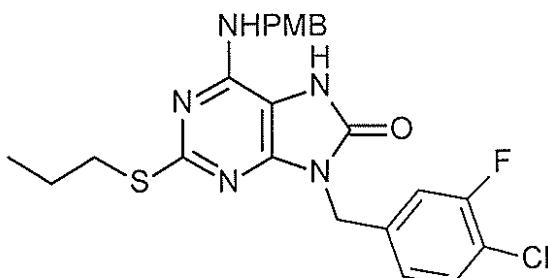
化合物30cを、6-クロロ-N-4-[ (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物30b)を、6-クロロ-N4-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-[ (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(3.8g、化合物30c)を、灰色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]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

## 【0648】

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

30

## 【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と類似に調製した。

40

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-7H-プリン-8-オン(2.3g、化合物30d)を、明るい黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：488。

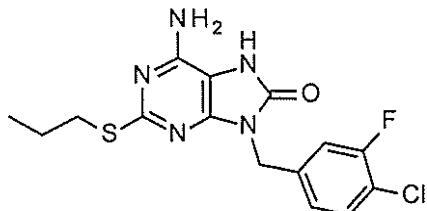
## 【0651】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0652】

## 【化197】

10

**30e**

## 【0653】

化合物30e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-7H-プリン-8-オン(化合物30d)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-7H-プリン-8-オン(化合物15d)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-フルオロ-フェニル)メチル]メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(1.4g、化合物30e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：368。

20

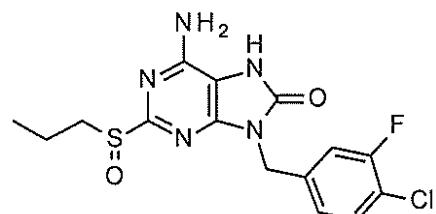
## 【0654】

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]-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0655】

## 【化198】

30

**30f**

## 【0656】

40

化合物30f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-7H-プリン-8-オン(化合物30e)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-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]-7H-プリン-8-オン(300mg、化合物30f)を、白色の固体として得て、MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：384。

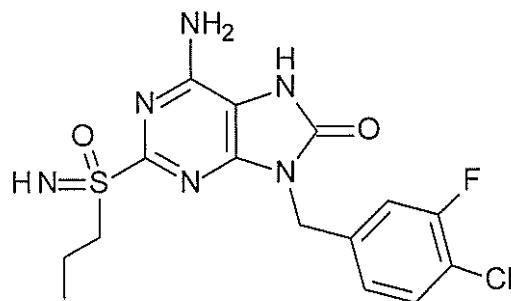
## 【0657】

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]-7H-プリン-8-オンの調製

50

【0658】

【化199】



10

30

【0659】

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 30f ) 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 30 ) 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 - ( 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 ( 63 mg 、実施例 30 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 20 10.67 ( br. s. , 1 H ) , 7.45 - 7.34 ( m , 1 H ) , 7.31 - 7.22 ( m , 1 H ) , 7.09 - 7.03 ( m , 1 H ) , 7.00 ( br. s. , 2 H ) , 4.99 ( s , 2 H ) , 3.98 ( s , 1 H ) , 3.31 - 3.26 ( m , 2 H ) , 1.72 - 1.50 ( m , 2 H ) , 0.91 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( EI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 399 。

【0660】

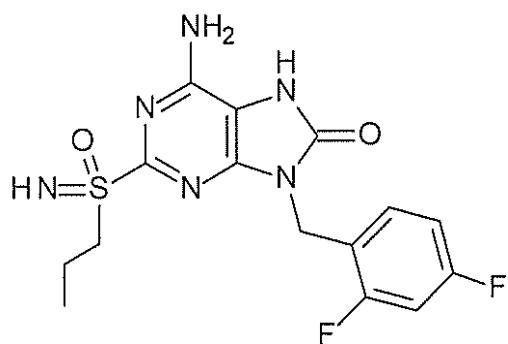
実施例 31

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

【0661】

30

【化200】



40

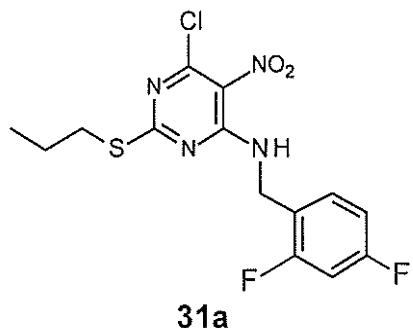
31

【0662】

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

【0663】

## 【化201】



10

## 【0664】

化合物31a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15、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(5.0g、化合物31a)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 375。

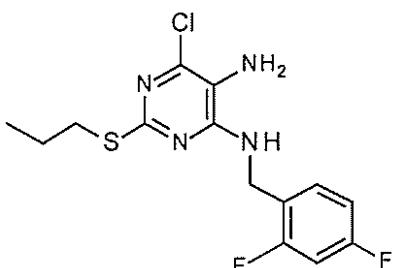
## 【0665】

工程2：6-クロロ-N4-[ (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

## 【0666】

## 【化202】



30

## 【0667】

化合物31b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31a)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-[ (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(4.0g、化合物31b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 345。

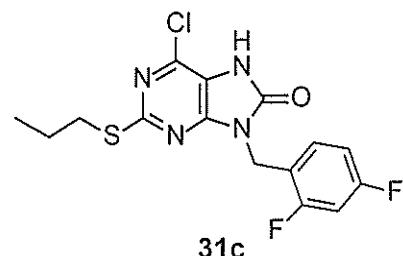
40

## 【0668】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0669】

## 【化203】



## 【0670】

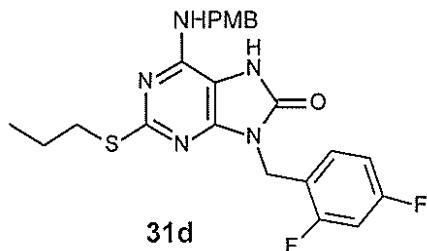
化合物31cを、6-クロロ-N-[[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物31b)を、6-クロロ-N-[[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(4.0g、化合物31c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：371。

## 【0671】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0672】

## 【化204】



## 【0673】

化合物31d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-7H-プリン-8-オン(化合物31c)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-[(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-7H-プリン-8-オン(2.9g、化合物31d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：472。

## 【0674】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0675】

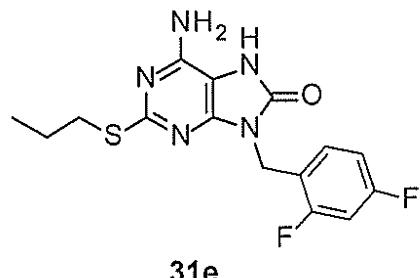
10

20

30

40

## 【化205】



10

## 【0676】

化合物31e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物31d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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 - [ (2,4-ジフルオロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン(1.4g、化合物31e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 352。

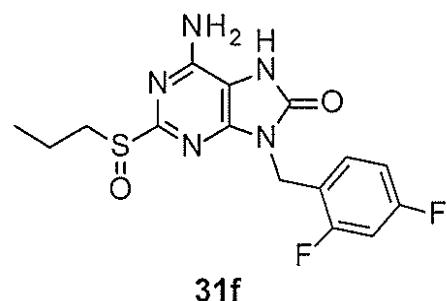
## 【0677】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0678】

## 【化206】



30

## 【0679】

化合物31f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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物31e)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 - 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] - 7H - プリン - 8 - オン(290mg、化合物31f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 368。

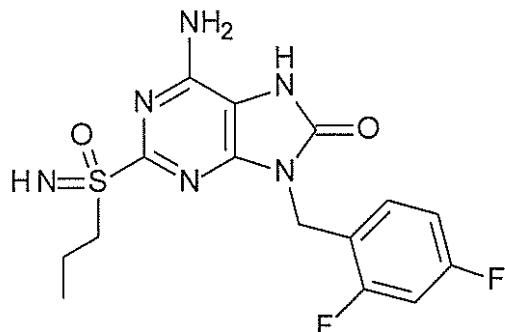
40

## 【0680】

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] - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0681】

## 【化207】



10

31

## 【0682】

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 - ブリン - 8 - オン ( 化合物 31 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 - ブリン - 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 - ( 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 - ブリン - 8 - オン ( 33 mg 、化合物 31 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.68 ( b r . s . , 1 H ) , 7.56 ( t , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.40 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.24 - 7.14 ( m , 1 H ) , 7.01 ( b r . s . , 2 H ) , 4.98 ( s , 2 H ) , 4.05 ( s , 1 H ) , 3.32 - 3.24 ( m , 2 H ) , 1.71 - 1.52 ( m , 2 H ) , 0.90 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 383 。

20

## 【0683】

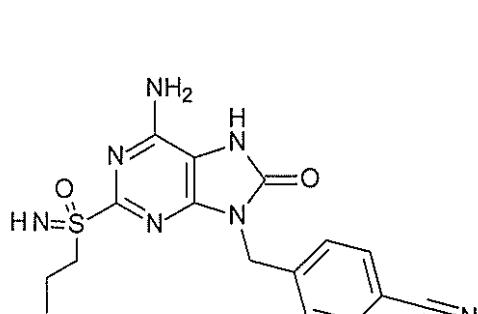
実施例 32 及び実施例 33

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 - ブリン - 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 ) - 7 H - ブリン - 9 - イル ] メチル ] ベンズアミド ( 化合物 33 )

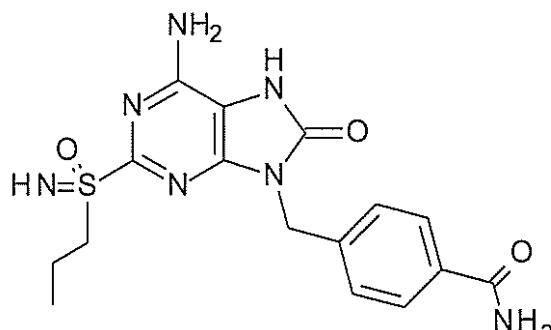
30

## 【0684】

## 【化208】



32



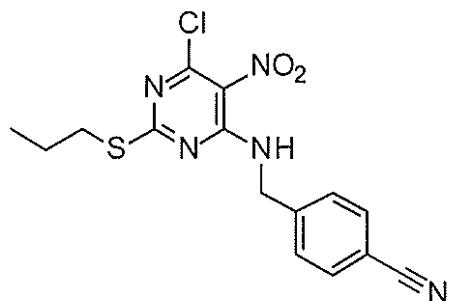
40

## 【0685】

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

## 【0686】

## 【化209】



10

32a

## 【0687】

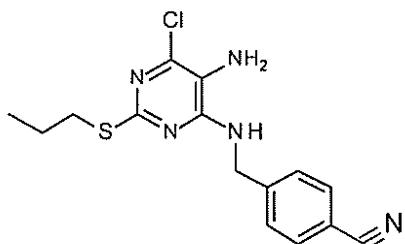
化合物32aを、4-[[(6-クロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(5.5g、化合物32a)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：364。

## 【0688】

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

## 【0689】

## 【化210】



30

32b

## 【0690】

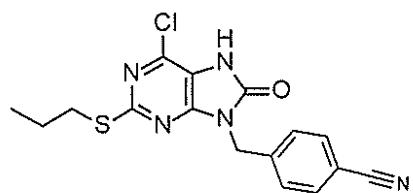
化合物32bを、4-[[(6-クロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(化合物32a)を、6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。4-[[(5-アミノ-6-クロロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(2.7g、化合物32b)を、褐色の油状物として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：334。 40

## 【0691】

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

## 【0692】

【化 2 1 1】



32c

【 0 6 9 3 】

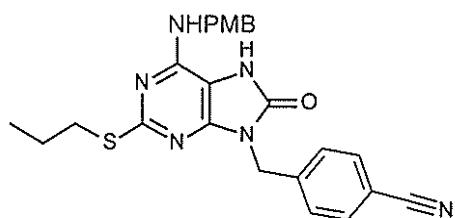
化合物 32c を、4-[[(5-アミノ-6-クロロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ベンゾニトリル(2.7 g、化合物 32b)を、6-クロロ-N4-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物 15b)の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 3 と類似に調製した。4-[[(6-クロロ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(2.5 g、化合物 32c)を、明るい黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.14(br. s., 1 H), 7.82(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.51(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.06(s, 2 H), 3.01(t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.68-1.53(m, 2 H), 0.91(t, J = 8.0 Hz, 3 H)。MS 觀察値(EI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 360。

[ 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-7H-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

【 0 6 9 6 】

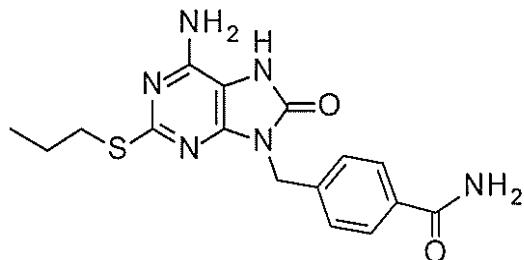
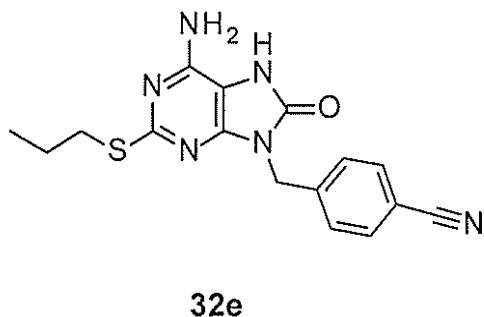
化合物 32d を、4-[ (6-クロロ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物 32c)を、6-クロロ-9-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物 15c)の代わりに使用することによって、実施例 15、工程 4 と類似に調製した。4-[ [6-[ (4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(3.0 g、化合物 32d)を、明るい赤色の固体として得た。MS 観察値(EI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 461。  
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-7H-プリン-9-イル）メチル]ベンゾニトリル（化合物32e）及び4-[（6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル）メチル]ベンズアミド（化合物33a）の調製

[ 0 6 9 8 ]

## 【化213】



10

## 【0699】

化合物32e、33aを、4-[[(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-7H-プリン-9-イル]メチル]ベンゾニトリル(化合物32d)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-7H-プリン-8-オン(化合物15d)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-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物32e)及び4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンズアミド(化合物33a)を、混合物(1.5g)として得た。

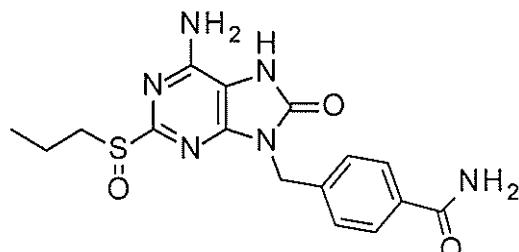
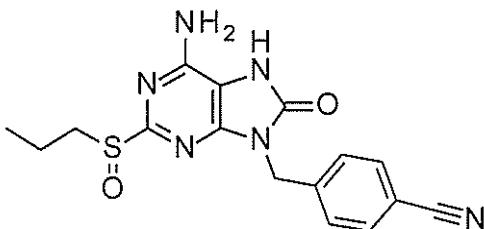
20

## 【0700】

工程6：4-[(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)の調製

## 【0701】

## 【化214】



30

## 【0702】

化合物32f、33bを、4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物32e)及び4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]ベンズアミド(化合物33a)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-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。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(250mg、化合物33b)を、白色の固体の混合物として得た。

40

## 【0703】

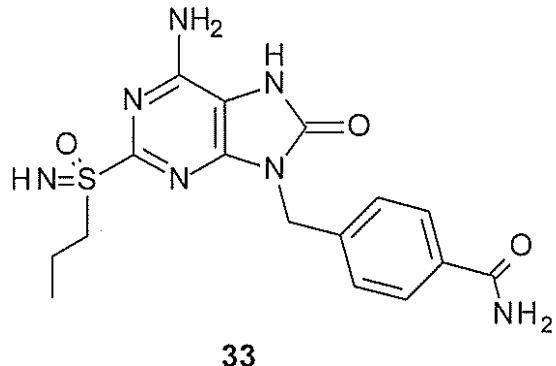
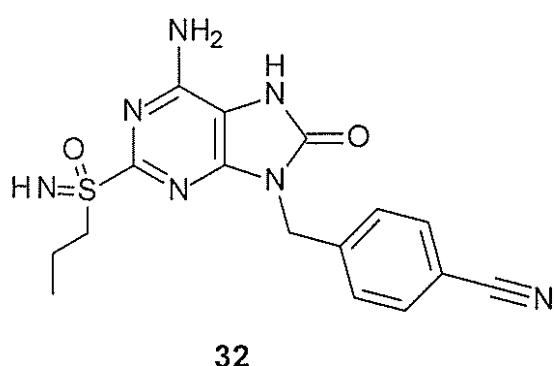
工程7：4-[[6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-

50

7 H - 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 ) - 7 H - 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 】



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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 - 7 H - 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 ) - 7 H - プリン - 9 - イル ] メチル ] ベンゾニトリル ( 24.7 mg 、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 ) - 7 H - プリン - 9 - イル ] メチル ] ベンズアミド ( 18.8 mg 、実施例 33 ) を得た。

20

【 0706 】

実施例 32 :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.82 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.50 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.04 ( br . s . , 2 H ) , 5.06 ( s , 2 H ) , 4.02 ( s , 1 H ) , 3.29 - 3.26 ( m , 2 H ) , 1.66 - 1.54 ( m , 2 H ) , 0.89 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 觀察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 372 。

30

【 0707 】

実施例 33 :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.73 ( br . s . , 1 H ) , 7.94 ( s , 1 H ) , 7.82 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.38 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.34 ( s , 1 H ) , 7.02 ( br . s . , 2 H ) , 5.01 ( s , 2 H ) , 4.03 ( s , 1 H ) , 3.31 - 3.27 ( m , 2 H ) , 1.68 - 1.56 ( m , 2 H ) , 0.90 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 觀察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 390 。

40

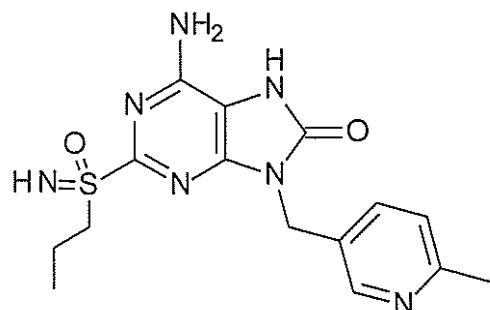
【 0708 】

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 ) - 7 H - プリン - 8 - オン

【 0709 】

## 【化216】



34

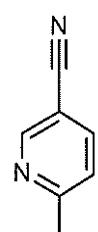
10

## 【0710】

工程1：6-メチルピリジン-3-カルボニトリルの調製

## 【0711】

## 【化217】



20

34a

## 【0712】

6-メチルピリジン-3-カルボン酸(17.0 g、125 mmol)のトルエン(200 mL)中の懸濁液に、三塩化ホスホリル(84.24 g、708 mmol)を滴下により加えた。添加後、反応混合物を100 °Cで12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 EtOAc(400 mL)中に懸濁し、飽和  $\text{NaHCO}_3$ (400 mL)で塩基性にし、そして EtOAc(300 mL)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、(10/1から5/1までの PE/EtOAc)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(10.5 g、化合物34a)を得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：119。

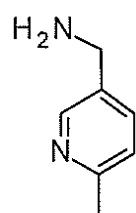
30

## 【0713】

工程2：(6-メチル-3-ピリジル)メチルアミンの調製

## 【0714】

## 【化218】



40

34b

## 【0715】

6-メチルピリジン-3-カルボニトリル(10.5 g、25.7 mmol)のMeO

50

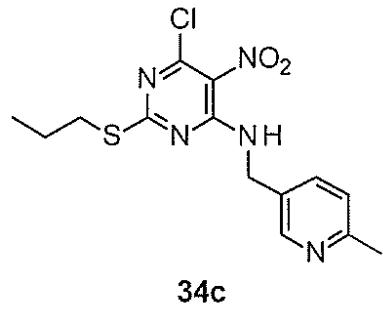
H (80 mL) 及び NH<sub>3</sub> / MeOH (20 mL、7 M) 中の溶液に、ラネー Ni (2.0 g) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で加えた。懸濁液を真空中で脱ガスし、そして H<sub>2</sub> で再充填した。混合物を 12 時間 40 度 H<sub>2</sub> 雰囲気下 (50 psi) で攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して、(6-メチル-3-ピリジル)メチルアミン (9.5 g、化合物 34b) を、軽油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 123。

## 【0716】

工程 3：6-クロロ-N-[ (6-メチル-3-ピリジル)メチル] - 5-ニトロ - 10  
2-プロピルスルファニル - ピリミジン - 4-アミンの調製

## 【0717】

## 【化 219】



34c

20

## 【0718】

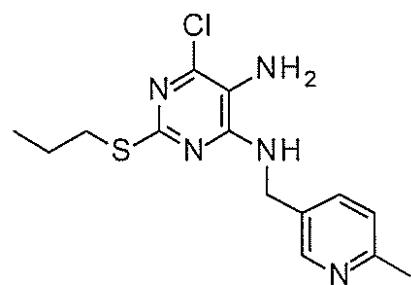
化合物 34c を、(6-メチル-3-ピリジル)メチルアミン (化合物 34b) を、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例 15、工程 1 と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (6-メチル-3-ピリジル)メチル] - 5-ニトロ - 2-プロピルスルファニル - ピリミジン - 4-アミン (15.5 mg、化合物 34c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 354。

## 【0719】

工程 4：6-クロロ-N-4-[ (6-メチル-3-ピリジル)メチル] - 2-プロ - 30  
ピルスルファニル - ピリミジン - 4, 5-ジアミンの調製

## 【0720】

## 【化 220】



34d

40

## 【0721】

化合物 34d 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 34c) 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-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 (10.9 g、化合物 34d) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 3250

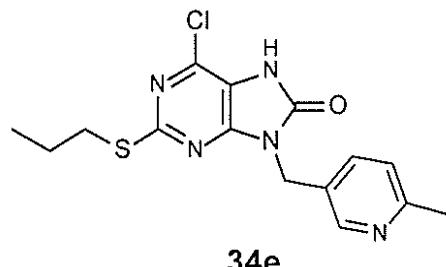
4。

【0722】

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-7H-プリン-8-オンの調製

【0723】

【化221】



10

【0724】

化合物34eを、6-クロロ-N-[（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34d）を、6-クロロ-N-[（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-[（6-メチル-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（12.0g、化合物34e）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：350。

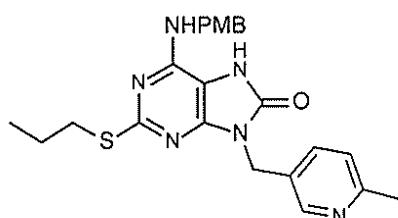
20

【0725】

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-7H-プリン-8-オンの調製

【0726】

【化222】



30

【0727】

化合物34f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-7H-プリン-8-オン（化合物34e）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]-9-[（6-メチル-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（15.0g、化合物34f）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：451。

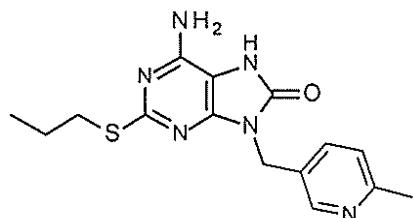
40

【0728】

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-7H-プリン-8-オンの調製

【0729】

## 【化223】



34g

## 【0730】

化合物34g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-7H-プリン-8-オン（化合物34f）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-7H-プリン-8-オン（化合物15d）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-[（6-メチル-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（7.9g、化合物34g）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：331。

10

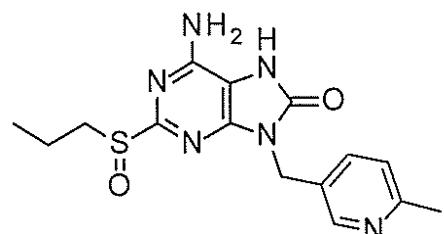
## 【0731】

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-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0732】

## 【化224】



30

34h

## 【0733】

化合物34h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-7H-プリン-8-オン（化合物34g）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-[（6-メチル-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（300mg、化合物34h）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：347。

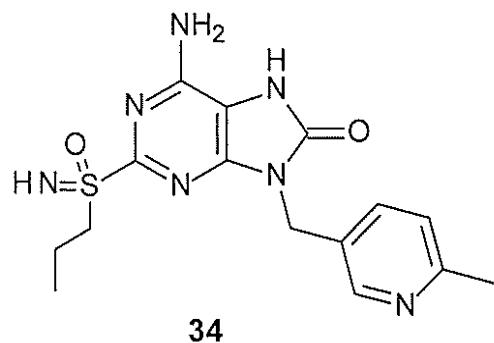
40

## 【0734】

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

## 【0735】

## 【化225】



34

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 34 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 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 - 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 ( 13 mg 、実施例 34 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 8.47 ( s , 1 H ), 7.63 ( dd , J = 8.0 Hz , 2.0 Hz , 1 H ), 7.21 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ), 7.07 ( s , 2 H ), 4.95 ( s , 2 H ), 4.06 ( s , 1 H ), 3.32 - 3.29 ( m , 2 H ), 2.42 ( s , 3 H ), 1.71 - 1.57 ( m , 2 H ), 0.92 ( t , J = 7.4 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 363。

## 【0737】

## 実施例 35

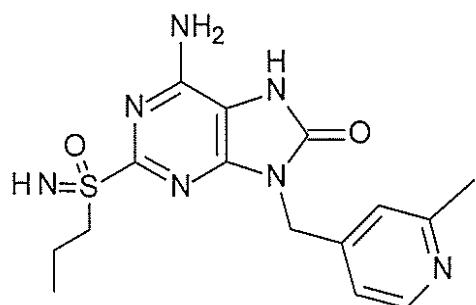
6 - アミノ - 9 - [ ( 2 - メチル - 4 - ピリジル ) メチル ] - 2 - ( プロピルスルホンイミドイル ) - 7 H - プリン - 8 - オン

## 【0738】

## 【化226】

20

30



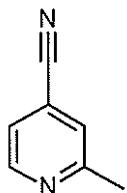
## 【0739】

40

工程 1 : 2 - メチルピリジン - 4 - カルボニトリルの調製

## 【0740】

## 【化227】



35a

## 【0741】

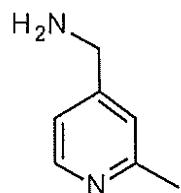
2 - クロロピリジン - 4 - カルボニトリル ( 3 0 . 0 g、 2 1 6 . 0 m o l ) 、 A 1 M e<sub>3</sub> ( 1 1 m L 、 2 2 0 m m o l 、 トルエン中の 2 M ) 及び P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 2 . 3 g、 2 . 0 m m o l ) のジオキサン ( 4 0 0 m L ) 中の混合物を、 1 3 0 °で 1 0 時間 N<sub>2</sub> 霧囲気下加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで氷水 ( 1 0 0 0 m L ) に注ぎ、 E t O A c 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、 P E / E t O A c ( 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。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) p p m : 8 . 6 8 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 6 3 ( s , 3 H ) 。 M S 観察値 ( E S I<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 1 1 9 。

## 【0742】

工程 2 : ( 2 - メチル - 4 - ピリジル ) メチルアミン ( a n a m i n ) の調製

## 【0743】

## 【化228】



10

20

30

35b

## 【0744】

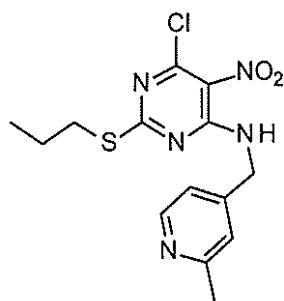
2 - メチルピリジン - 4 - カルボニトリル ( 1 . 6 g、 1 3 m m o l 、 化合物 35a ) の M e O H ( 3 0 m L ) 及び N H<sub>3</sub> / M e O H ( 2 0 m L 、 7 M ) 中の溶液に、 ラネー - N i ( 2 . 0 g ) を N<sub>2</sub> 霧囲気下で加えた。懸濁液を真空中で脱ガスし、そして H<sub>2</sub> で 2 回置換した。混合物を H<sub>2</sub> 霧囲気下 ( 5 0 p s i ) の 4 0 °で 1 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、そして濾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 ( a n a m i n e ) ( ( 1 . 6 g 、 化合物 35b ) を、 褐色の油状物として得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) p p m : 8 . 4 1 ( J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 - 7 . 0 4 ( m , 2 H ) , 3 . 8 6 ( s , 2 H ) , 2 . 5 4 ( s , 3 H ) 。 M S 観察値 ( E S I<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 1 2 3 。

## 【0745】

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

## 【0746】

## 【化229】



10

**35c**

## 【0747】

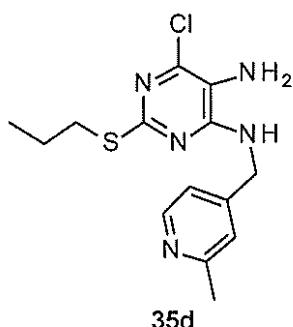
化合物35cを、(2-メチル-4-ピリジル)メチルアミン(化合物35b)を、(2-クロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (2-メチル-4-ピリジル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(4.3g、化合物35c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 354。

## 【0748】

工程4：6-クロロ-N-[ (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

## 【0749】

## 【化230】



30

**35d**

## 【0750】

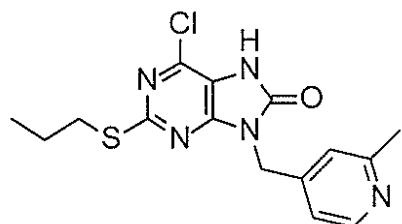
化合物35dを、6-クロロ-N-[ (2-メチル-4-ピリジル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(化合物35c)を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル] - 5 - ニトロ - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (2-メチル-4-ピリジル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン(2.0g、化合物35d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 324。

## 【0751】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0752】

## 【化231】



35e

10

## 【0753】

化合物35eを、6-クロロ-N4-[（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（化合物35d）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-[（2-メチル-4-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（2.5g、化合物35e）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：350。

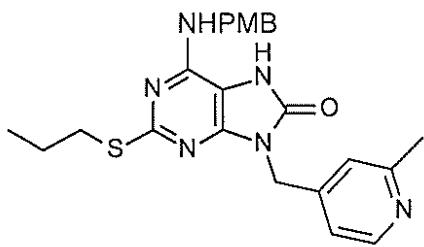
## 【0754】

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-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【0755】

## 【化232】



35f

30

## 【0756】

化合物35f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-7H-プリン-8-オン（化合物35e）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-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]-9-[（2-メチル-4-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（3.3g、化合物35f）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：450。

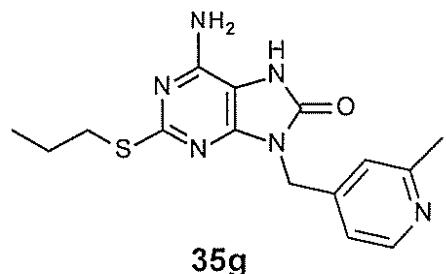
40

## 【0757】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0758】

## 【化233】



## 【0759】

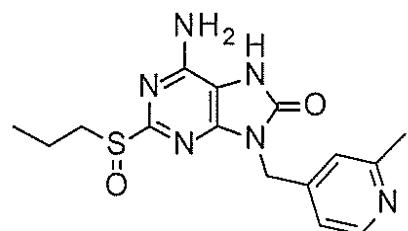
化合物35gを、6-[（4-メトキシフェニル）メチルアミノ]-9-[（2-メチル-4-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物35f）を、9-[（2-クロロフェニル）メチル]-6-[（4-メトキシフェニル）メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物15d）の代わりに使用することによって、実施例15、工程5と類似に調製した。6-アミノ-9-[（2-メチル-4-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物35g）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+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

## 【0760】

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-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0761】

## 【化234】



30

## 【0762】

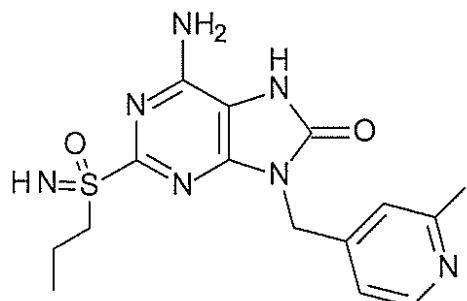
化合物35hを、6-アミノ-9-[（2-メチル-4-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物35g）を、6-アミノ-9-[（2-クロロフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物15e）の代わりに使用することによって、実施例15、工程6と類似に調製した。6-アミノ-9-[（2-メチル-4-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン（180mg、化合物35h）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：347。 40

## 【0763】

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

## 【0764】

## 【化235】



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 35 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 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 - ( 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 ( 21 mg 、実施例 35 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.68 ( br . s . , 1 H ) , 7.56 ( t , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.40 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.24 - 7.14 ( m , 1 H ) , 7.01 ( br . s . , 2 H ) , 4.98 ( s , 2 H ) , 4.05 ( s , 1 H ) , 3.32 - 3.24 ( m , 2 H ) , 2.45 ( s , 3 H ) , 1.71 - 1.52 ( m , 2 H ) , 0.90 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 362。

## 【0766】

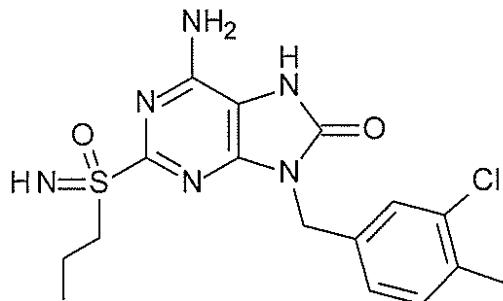
## 実施例 36

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236】

20



36

30

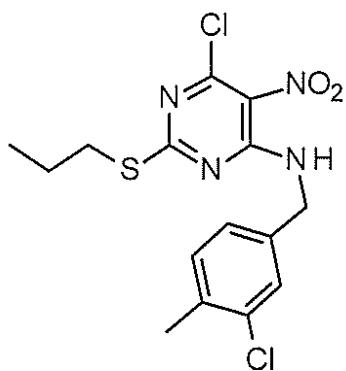
## 【0768】

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】

40

## 【化237】



10

**36a**

## 【0770】

化合物36a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15、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36a) を、黄色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 387。

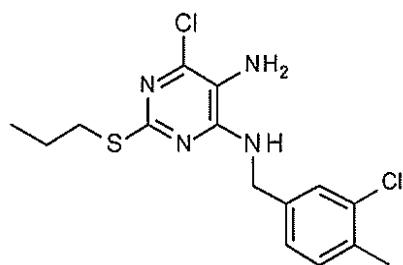
20

## 【0771】

工程2： 6-クロロ-N4-[ (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

## 【0772】

## 【化238】



30

**36b**

## 【0773】

化合物36b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36a) 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-[ (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36b) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 357。

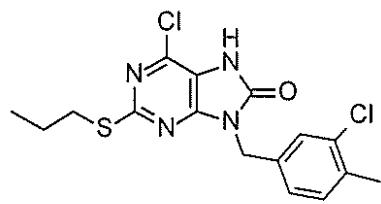
40

## 【0774】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0775】

## 【化239】



## 【0776】

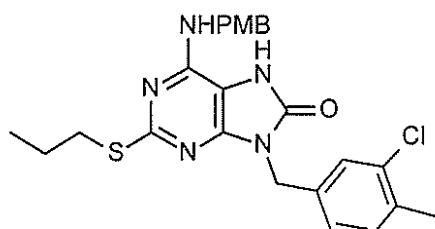
化合物36cを、6-クロロ- N4 - [ (3-クロロ-4-メチル-フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物36b) を、6 - クロロ - N4 - [ (2-クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物15b) の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6 - クロロ - 9 - [ (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物36c) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 383。

## 【0777】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0778】

## 【化240】



## 【0779】

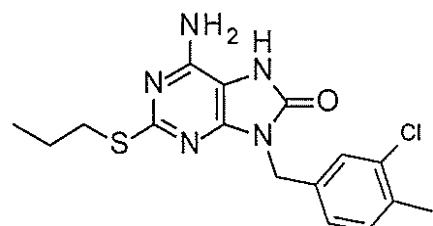
化合物36dを、6 - クロロ - 9 - [ (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物36c) を、6 - クロロ - 9 - [ (2 - クロロフェニル) メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (化合物15c) の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。9 - [ (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) メチル] - 6 - [ (4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (4.0g、化合物36d) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 484。

## 【0780】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0781】

## 【化241】



36e

10

## 【0782】

化合物36e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物36d)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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物15d)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 - [ (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 - 7H - プリン - 8 - オン(230mg、化合物36e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 364。

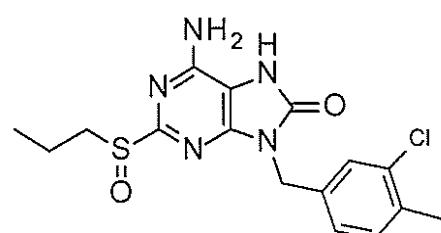
## 【0783】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0784】

## 【化242】



30

36f

## 【0785】

化合物36f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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物36e)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 - [ (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 - 7H - プリン - 8 - オン(155mg、化合物36f)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 380。

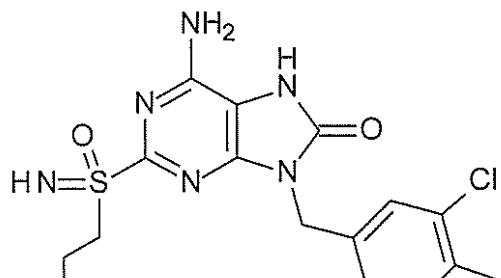
40

## 【0786】

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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0787】

## 【化243】



36

10

## 【0788】

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-7H-プリン-8-オン(155mg、化合物36f)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-[(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)-7H-プリン-8-オン(34mg、実施例36)を、灰色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.39(s, 1H), 7.31(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03(br.s., 2H), 4.93(s, 2H), 4.02(s, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 1.72-1.54(m, 2H), 0.91(t, J = 8.0Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 395。

## 【0789】

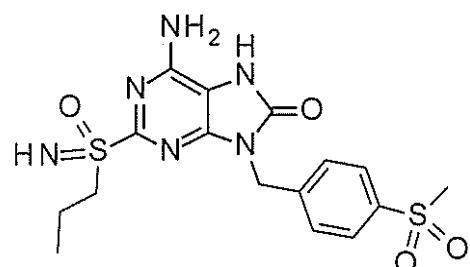
## 実施例37

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)-7H-プリン-8-オン

## 【0790】

## 【化244】

30



37

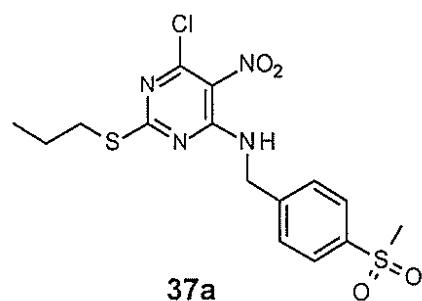
## 【0791】

40

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

## 【0792】

## 【化245】



10

## 【0793】

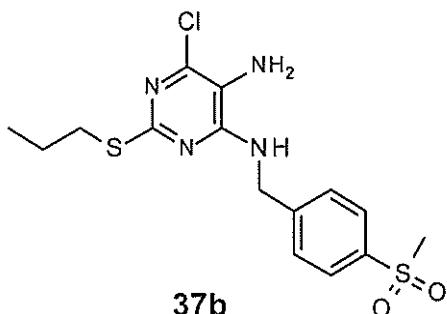
化合物37aを、(4-メチルスルホニルフェニル)メチルアミンを、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N-[ (4-メチルスルホニルフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(3.6g、化合物37a)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：417。

## 【0794】

工程2：6-クロロ-N4-[ (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

## 【0795】

## 【化246】



20

30

## 【0796】

化合物37b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37a)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-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(3.2g、化合物37b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：387。

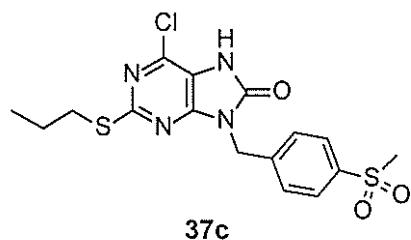
## 【0797】

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-7H-ブリン-8-オンの調製

## 【0798】

40

## 【化247】



## 【0799】

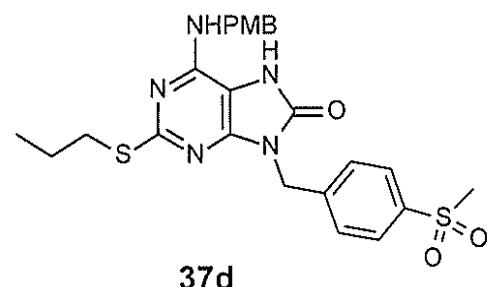
化合物37cを、6-クロロ- N4 - [ (4-メチルスルホニルフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物37b) を、6-クロロ- N4 - [ (2-クロロフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (化合物15b) の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ- 9 - [ (4-メチルスルホニルフェニル)メチル] - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (2.0g、化合物37c) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 413。

## 【0800】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0801】

## 【化248】



20

30

## 【0802】

化合物37d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 - 7H - プリン - 8 - オン (化合物37c) 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] - 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 - 7H - プリン - 8 - オン (2.2g、化合物37d) を、白色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 514。

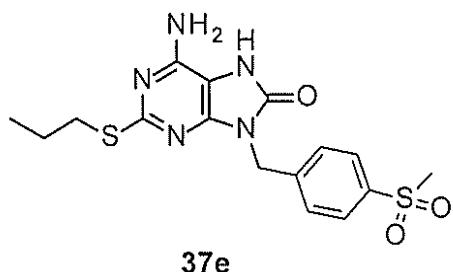
## 【0803】

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0804】

## 【化249】



## 【0805】

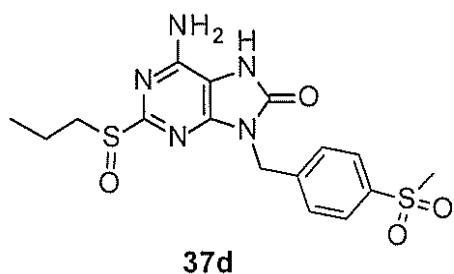
化合物37eを、6-[（4-メトキシフェニル）メチルアミノ]-9-[（4-メチルスルホニルフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物36d）を、9-[（2-クロロフェニル）メチル]-6-[（4-メトキシフェニル）メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンの代わりに使用することによって、実施例15、工程5と類似に調製した。6-アミノ-9-[（4-メチルスルホニルフェニル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（1.2g、化合物37e）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：394。

## 【0806】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0807】

## 【化250】



## 【0808】

化合物37d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-7H-プリン-8-オン（化合物37e）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-[（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-7H-プリン-8-オン（200mg、化合物37f）を、白色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：410。

## 【0809】

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]-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0810】

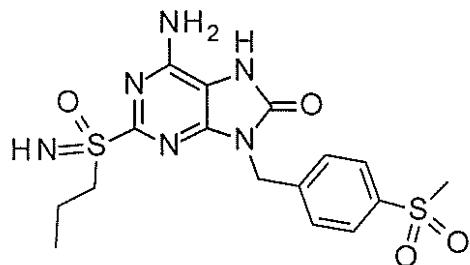
10

20

30

40

## 【化251】



37

10

## 【0811】

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 - ブリン - 8 - オン ( 化合物 37f ) 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 - ブリン - 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 - [ ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) メチル ] - 2 - ( プロピルスルホニミドイル ) - 7 H - ブリン - 8 - オン ( 17 mg 、実施例 37 ) を、灰色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.89 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.57 ( d , J = 8.0 Hz , 2 H ) , 7.11 ( br . s . , 2 H ) , 5.08 ( s , 2 H ) , 4.07 ( s , 1 H ) , 3.34 - 3.28 ( m , 2 H ) , 3.18 ( s , 3 H ) , 1.65 - 1.57 ( m , 2 H ) , 0.89 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 425 。

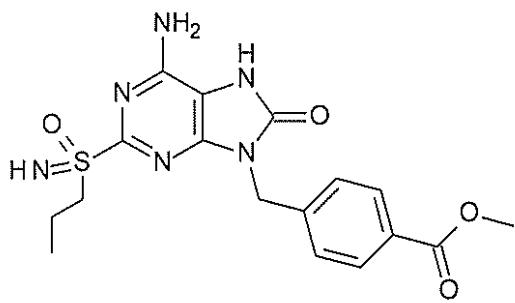
## 【0812】

## 実施例 38

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

## 【0813】

## 【化252】



38

30

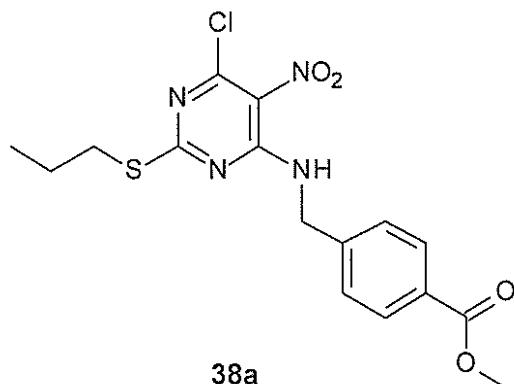
## 【0814】

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

## 【0815】

40

## 【化253】



## 【0816】

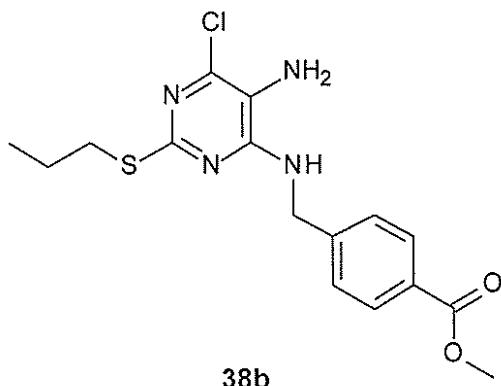
化合物38aを、4-[4-(アミノメチル)安息香酸メチル]、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。4-[[(6-クロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物38a)を、白色の固体として得た。MS観察値( $\text{ESI}^+$ ) $[(M+H)^+]$ : 397。

## 【0817】

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

## 【0818】

## 【化254】



## 【0819】

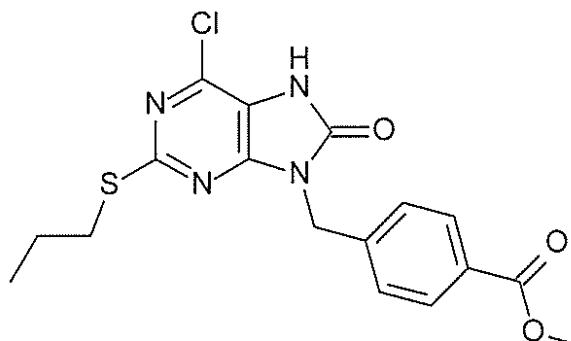
化合物38bを、4-[[(6-クロロ-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物38a)を、6-クロロ-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。4-[[(6-クロロ-5-メチル-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]安息香酸メチル(化合物38b)を、白色の固体として得た。MS観察値( $\text{ESI}^+$ ) $[(M+H)^+]$ : 366。 40

## 【0820】

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

## 【0821】

## 【化255】



10

**38c**

## 【0822】

化合物38c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38b)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。4-[[(6-クロロ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチル(化合物38c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：39。

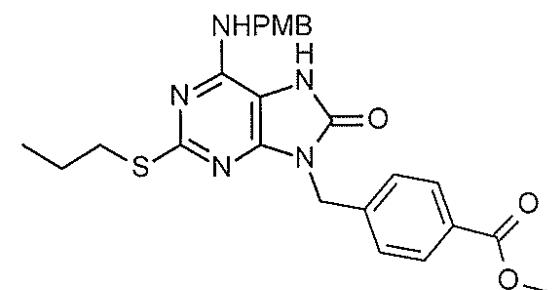
20

## 【0823】

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-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチルの調製

## 【0824】

## 【化256】



30

**38d**

## 【0825】

化合物38dを、4-[[(6-クロロ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチル(化合物38c)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。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-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチル(化合物38d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：494。

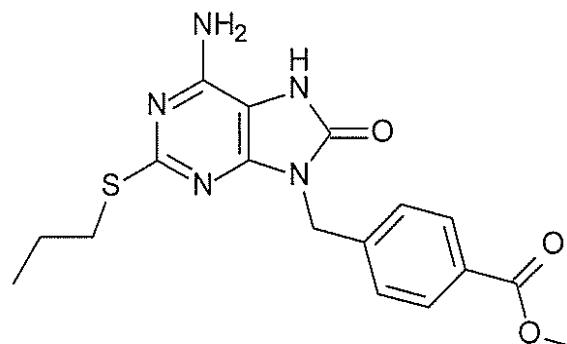
40

## 【0826】

工程5：4-[[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチルの調製

## 【0827】

## 【化257】



10

38e

## 【0828】

化合物38e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-7H-プリン-9-イル]メチル]安息香酸メチル(化合物38d)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-7H-プリン-8-オン(化合物15d)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-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチル(化合物38e)を、白色の固体として得た。MS観察値(E<sub>S</sub>I<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：374。

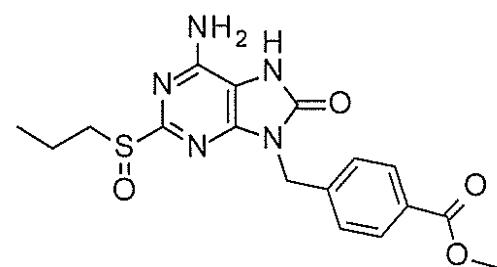
20

## 【0829】

工程6：4-[(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]安息香酸メチルの調製

## 【0830】

## 【化258】



30

38f

## 【0831】

化合物38fを、4-[(6-アミノ-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-9-イル)メチル]安息香酸メチル(化合物38e)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。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]安息香酸メチル(化合物38f)を、白色の固体として得た。MS観察値(E<sub>S</sub>I<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：390。

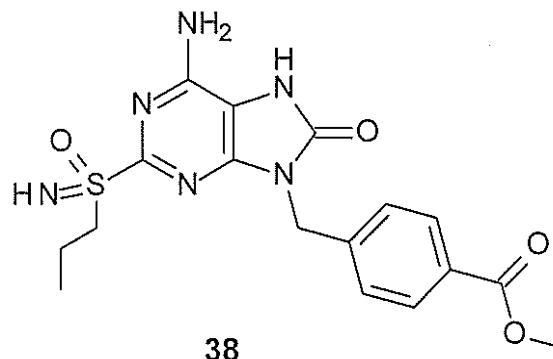
40

## 【0832】

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)-7H-プリン-9-イル]メチル]安息香酸メチルの調製

## 【0833】

## 【化259】



## 【0834】

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-ブリン-9-イル]メチル]安息香酸メチル(化合物38f)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-ブリン-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。4-[〔6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-ブリン-9-イル]メチル]安息香酸メチル(127mg、実施例38)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.75(br.s., 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.45(d, J=8.0Hz, 2H), 6.99(br.s., 2H), 5.05(s, 2H), 4.00(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.32-3.27(m, 2H), 1.64-1.56(m, 2H), 0.88(t, J=8.0Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 405。

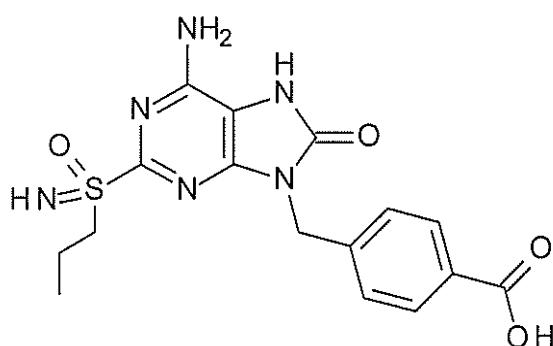
## 【0835】

## 実施例39

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

## 【0836】

## 【化260】



39

## 【0837】

4-[〔6-アミノ-8-オキソ-2-(プロピルスルホンイミドイル)-7H-ブリン-9-イル]メチル]安息香酸メチル(70mg、化合物38)のTHF/MeOH(2/1、V/V、3mL)中の溶液に、LiOH水溶液(0.34mL、0.34mmol、1M)を加え、そして混合物を25℃で3時間攪拌した。次いで反応混合物を1NのHCl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

10

20

30

40

50

ミドイル) - 7H - プリン - 9 - イル] メチル] 安息香酸 (38 mg、実施例 39) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.76 (br. s., 1 H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.03 (br. s., 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.32 - 3.27 (m, 2 H), 1.63 - 1.55 (m, 2 H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 391。

## 【0838】

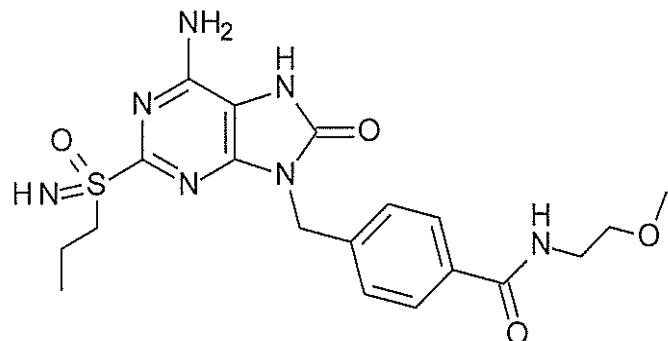
## 実施例 40

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 (100 mg、化合物 39)、HATU (146 mg、0.38 mmol) 及び無水の DIPEA (89 μL、0.51 mmol) の無水の DMF (5 mL) 中の溶液に、2 - メトキシエタンアミン (44 μL、0.51 mmol) 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 (18 mg、実施例 40) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.59 (s, 1 H), 8.44 - 8.61 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 7.50 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 7.49 Hz, 2 H), 6.98 (br. s., 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.04 (br. s., 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 4 H), 3.29 - 3.30 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 0.91 (t, J = 7.53 Hz, 3 H)。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 448。

30

## 【0841】

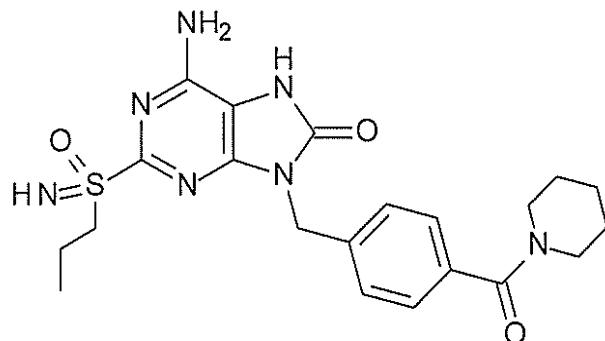
40

## 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

## 【0842】

## 【化262】



10

41

## 【0843】

表題化合物を、ピペリジンを、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40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41 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M Hz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 0 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 3 9 ( m , 4 H ) , 7 . 0 4 ( br . s . , 2 H ) , 5 . 0 0 ( s , 2 H ) , 4 . 0 3 ( s , 1 H ) , 3 . 5 5 ( br . 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 ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 4 5 8 。

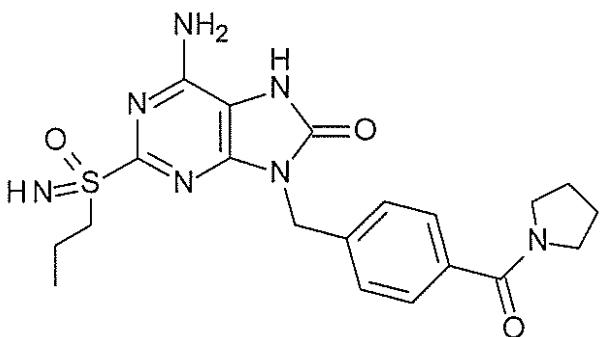
## 【0844】

## 実施例42

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

## 【0845】

## 【化263】



30

42

## 【0846】

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40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42 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M Hz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 ( br . 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 ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 4 4 4 。

40

50

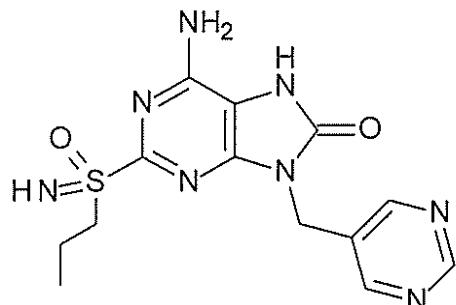
## 【0847】

## 実施例43

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

## 【0848】

## 【化264】



10

43

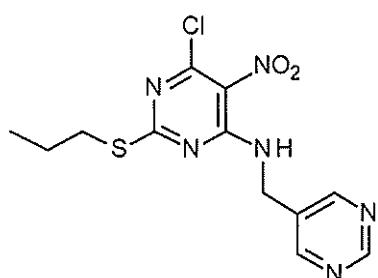
## 【0849】

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

## 【0850】

## 【化265】



30

43a

## 【0851】

化合物43a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15、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43a) を、明るい黄色の油状物として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 341。

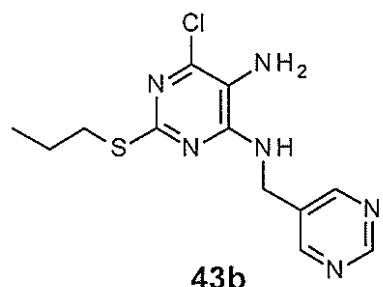
## 【0852】

工程2： 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - N4 - (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

## 【0853】

## 【化266】



## 【0854】

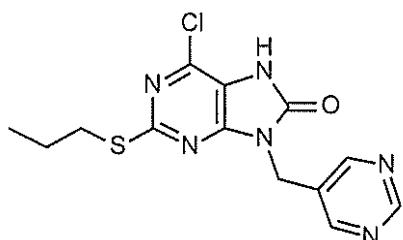
化合物43bを、6-クロロ-5-ニトロ-2-(プロピルチオ)-N-(ピリミジン-5-イルメチル)ピリミジン-4-アミン(化合物43a)を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-2-プロピルスルファニル-N4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピリミジン-4,5-ジアミン(1.0g、化合物43b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：311。

## 【0855】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0856】

## 【化267】



## 【0857】

化合物43cを、6-クロロ-2-プロピルスルファニル-N4-(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43b)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-プロピルスルファニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(0.5g、化合物43c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：337。

## 【0858】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0859】

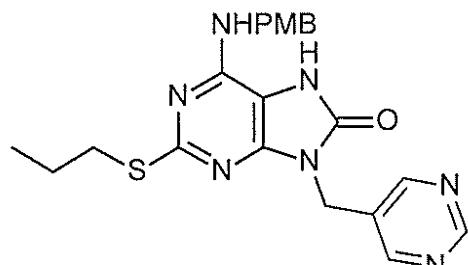
10

20

30

40

## 【化268】



43d

10

## 【0860】

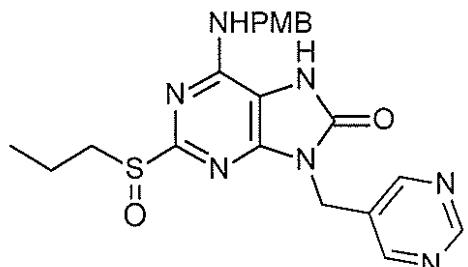
化合物43dを、6-クロロ-2-プロピルスルファニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物43c)を、6-クロロ-9-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15c)の代わりに使用することによって、実施例15、工程4と類似に調製した。6-[ (4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(300mg、化合物43d)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：438。

## 【0861】

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)-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0862】

## 【化269】



43e

30

## 【0863】

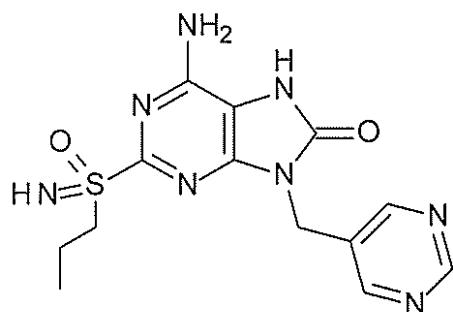
化合物43eを、6-[ (4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルファニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(化合物43d)を、6-アミノ-9-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物15e)の代わりに使用することによって、実施例15、工程6と類似に調製した。6-[ (4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-プロピルスルフィニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(280mg、化合物43e)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：454。 40

## 【0864】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0865】

## 【化270】



10

43

## 【0866】

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)-7H-ブリン-8-オン(化合物43e)]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-ブリン-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-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)-7H-ブリン-8-オン(70mg、実施例43)]を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 9.13 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.07 (br.s., 2H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.27-3.34 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H)。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 349。

## 【0867】

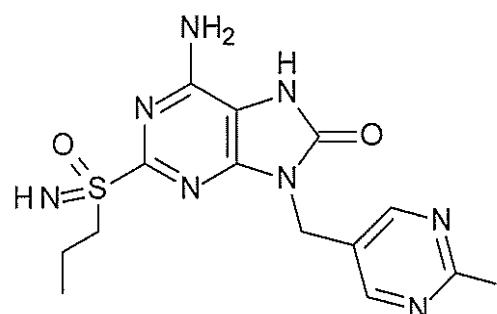
## 実施例44

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)-7H-ブリン-8-オン]

## 【0868】

## 【化271】

30



44

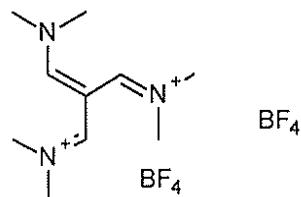
40

## 【0869】

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

## 【0870】

## 【化272】



44a

## 【0871】

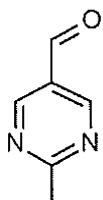
丸底フラスコ中の冷却されたDMF(400mL)に、POCl<sub>3</sub>(165.5g)を-10℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間攪拌した。この反応混合物に2-プロモ酢酸(50g、360mmol)を0℃で加えた。得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌し、次いでDMFを真空中で除去した。暗赤色の残渣を室温に冷却し、そしてテトラフルオロホウ酸ナトリウム(100g、911mmol)を残渣に加えた。反応混合物を氷浴で冷却した後、N,N'-[2-[1-(ジメチルアミノ)メチリデン]プロパン-1,3-ジイリデン]ビス(N-メチルメタンアミニウム)ビス(テトラフルオロホウ酸)(120g、化合物44a)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。

## 【0872】

工程2：2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒドの調製

## 【0873】

## 【化273】



44b

## 【0874】

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)(70g、196mmol、化合物44a)及びアセトアミジンHC1(37g、392mmol)のMeCN/H<sub>2</sub>O(400mL、V/V=1/1)中の混合物に、NaOH(120g、3.0mmol)を15℃で加え、そして得られた反応混合物を15℃で16時間攪拌した。反応混合物をAcOHでpH6-7に中和し、酢酸エチル(100mL)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(10g、化合物44b)を、黄色の固体として得た。

## 【0875】

工程3：(2-メチルピリミジン-5-イル)メタノールの調製

## 【0876】

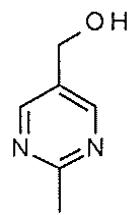
10

20

30

40

## 【化274】



44c

## 【0877】

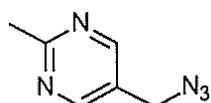
2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド ( 8 g、66 mmol、化合物 44b ) の MeOH ( 100 mL ) 中の混合物に、NaBH<sub>4</sub> ( 7.5 g、197 mmol ) を 0 で加え、そして得られた反応混合物を 15 ℃ で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液 ( 30 mL ) によってクエンチし、酢酸エチル ( 20 mL ) で 3 回抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メタノール ( 4.1 g、51%、化合物 44c ) を、白色の固体として得た。

## 【0878】

工程 4 : 5 - ( アジドメチル ) - 2 - メチルピリミジンの調製

## 【0879】

## 【化275】



44d

## 【0880】

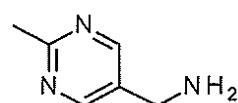
( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メタノール ( 4.1 g、33 mmol、化合物 44c ) の CHCl<sub>3</sub> ( 40 mL ) 及びトルエン ( 40 mL ) 中の混合物に、DPPA ( 27 g、83 mmol ) 及び DBU ( 25 g、164 mmol ) を 0 で加え、そして 15 ℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM ( 100 mL ) で希釈し、そして水 ( 50 mL ) で洗浄した。分離した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗製の 5 - ( アジドメチル ) - 2 - メチルピリミジン ( 2.8 g、化合物 44d ) を、軽油状物として得た。

## 【0881】

工程 5 : ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メタンアミンの調製

## 【0882】

## 【化276】



44e

## 【0883】

5 - ( アジドメチル ) - 2 - メチルピリミジン ( 2.8 g、18.8 mmol、化合物 44d ) 及び Pd/C ( 500 mg ) の MeOH ( 100 mL ) 中の混合物を、1 気圧の H<sub>2</sub> 雰囲気下の 15 ℃ で 1 時間攪拌した。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、78%、

10

20

40

50

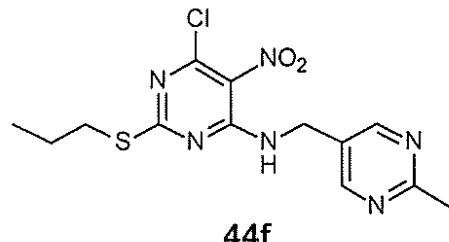
化合物44e)を、白色の固体として得た。

**【0884】**

工程6：6-クロロ-N4-[ (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

**【0885】**

**【化277】**



10

**【0886】**

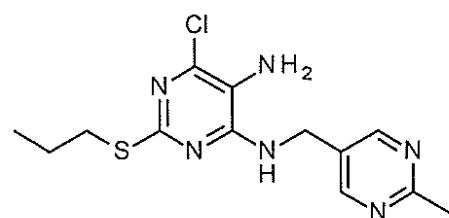
化合物44fを、(2-メチルピリミジン-5-イル)メタンアミン(化合物44e)を、(2-クロロフェニル)メチルアミンの代わりに使用することによって、実施例15、工程1と類似に調製した。6-クロロ-N4-[ (2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(2.8g、化合物44f)を、明るい黄色の油状物として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 355。

**【0887】**

工程7：6-クロロ-N4-[ (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

**【0888】**

**【化278】**



30

**【0889】**

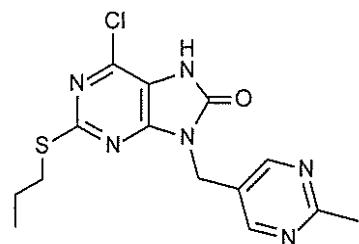
化合物44gを、6-クロロ-N4-[ (2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物44f)を、6-クロロ-N-[ (2-クロロフェニル)メチル]-5-ニトロ-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4-アミン(化合物15a)の代わりに使用することによって、実施例15、工程2と類似に調製した。6-クロロ-N4-[ (2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(2.1g、化合物44g)を得て、そして更なる精製を行わずに次の工程で使用した。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 325。

**【0890】**

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-7H-プリン-8-オンの調製

**【0891】**

## 【化279】



44h

10

## 【0892】

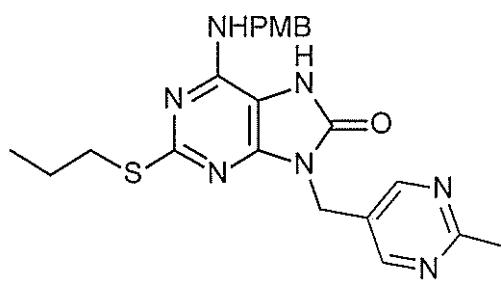
化合物44hを、6-クロロ-N4-[ (2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物44g)を、6-クロロ-N4-[ (2-クロロフェニル)メチル]-2-プロピルスルファニル-ピリミジン-4,5-ジアミン(化合物15b)の代わりに使用することによって、実施例15、工程3と類似に調製した。6-クロロ-9-[ (2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(1.8g、化合物44h)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：351。

## 【0893】

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-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0894】

## 【化280】



44i

30

## 【0895】

化合物44i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-7H-プリン-8-オン(化合物44h)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-プロピルスルファニル-9-(ピリミジン-5-イルメチル)-7H-プリン-8-オン(500mg、化合物44i)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：452。

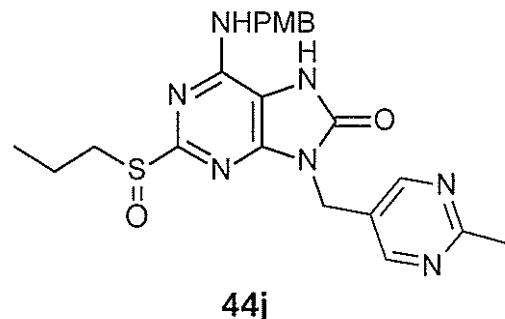
40

## 【0896】

工程10：6-[ (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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0897】

## 【化281】



10

## 【0898】

化合物44j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) - 7H - プリン - 8 - オン(化合物43i)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-[ (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 - 7H - プリン - 8 - オン(420mg、化合物44j)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 468。

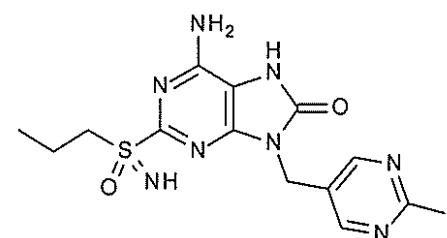
## 【0899】

20

工程11：6 - 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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0900】

## 【化282】



30

**44**

## 【0901】

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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物44j)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 - [ (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(16.5mg、実施例44)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 8.71(s, 2H), 6.98(s, 2H), 4.99(s, 2H), 4.10(s, 1H), 3.35(m, 2H), 2.59(s, 3H), 1.65 - 1.62(m, 2H), 0.95 - 0.91(t, J = 7.2Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 363。

40

## 【0902】

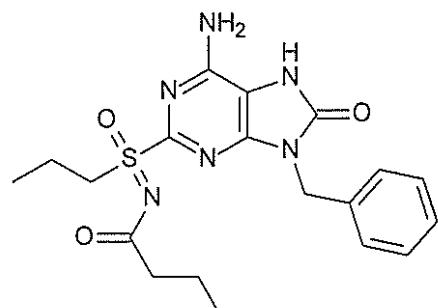
## 実施例46

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 - <sup>4</sup>-スルファニリデン] ペンタンアミド

## 【0903】

50

## 【化283】



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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] ペンタシアミド ( 13.7 mg、実施例 46 )を得た。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 431。

20

## 【0905】

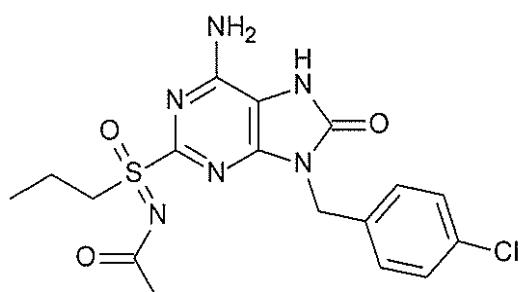
## 実施例 47

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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] アセトアミド

## 【0906】

30

## 【化284】



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 - <sup>4</sup> - 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。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 423。

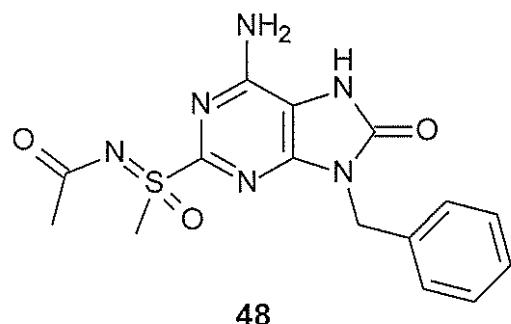
## 【0908】

## 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-<sup>4</sup>-スルファニリデン]アセトアミド

## 【0909】

## 【化285】



10

## 【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-<sup>4</sup>-スルファニリデン]アセトアミド(44mg、実施例48)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 361。

20

## 【0911】

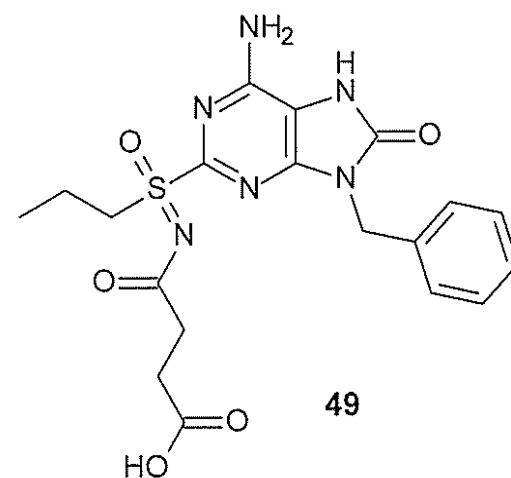
## 実施例49

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-<sup>4</sup>-スルファニリデン]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸

30

## 【0912】

## 【化286】



40

## 【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-<sup>4</sup>-スルファニリデン]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸(500mg、実施例49)を、白色の固体とし

50

て得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 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、105mg)及び実施例49-B(遅い溶出、106.1mg)を、白色の固体として得た。(分離条件: ChiralPak IC-3カラム上の、5%-40%メタノール(0.05%DEA)/CO<sub>2</sub>)。

10

#### 【0915】

実施例49-A:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 481。

#### 【0916】

実施例49-B:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 481。

20

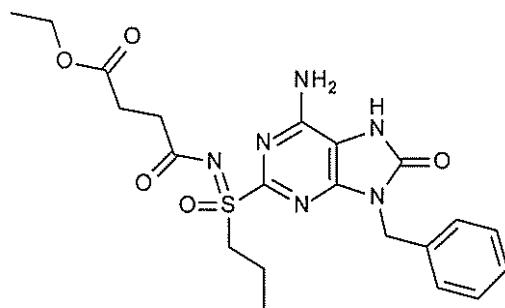
#### 【0917】

##### 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-<sup>4</sup>-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-<sup>4</sup>-スルファニリデン]ベンズアミド(30mg、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、11mg)及び実施例50-B(遅い溶出、12mg)を、白色の固体として得た。(分離条件: ChiralPak OD-3カラム上の、5%-40%メタノール(0.05%DEA)/CO<sub>2</sub>)。

#### 【0921】

実施例50-A:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.2

50

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

## 【 0 9 2 2 】

実施例 5 0 - B :  $^1$  H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 7 . 2 8 - 7 . 3 5 ( m , 5 H ) , 7 . 2 2 ( b r . s . , 2 H ) , 4 . 9 4 ( s , 2 H ) , 3 . 9 8 - 4 . 0 3 ( m , 2 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 5 1 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 4 0 ( m , 4 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 6 9 ( m , 2 H ) , 1 . 1 4 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 0 . 9 0 ( t , J = 7 . 6 H z , 3 H ) 。 M S 觀察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 4 7 5 。

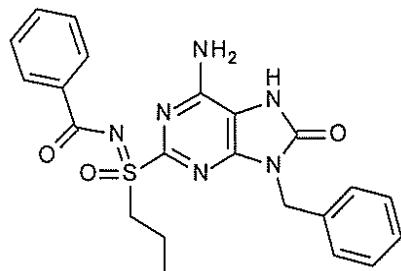
## 【 0 9 2 3 】

## 実施例 5 1

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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] ベンズアミド

## 【 0 9 2 4 】

## 【 化 2 8 8 】



20

## 【 0 9 2 5 】

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 4 6 と類似に調製した。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 - <sup>4</sup> - スルファニリデン ] ベンズアミド ( 2 30 2 0 m g 、実施例 5 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 <sub>6</sub> ) p p m : 1 0 . 7 7 ( b r . s . , 1 H ) , 8 . 0 8 - 7 . 8 9 ( m , 2 H ) , 7 . 6 1 - 7 . 4 1 ( m , 3 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 0 7 ( m , 7 H ) , 4 . 8 8 ( d , J = 3 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 7 2 - 3 . 5 6 ( m , 2 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( t , J = 7 . 8 H z , 3 H ) 。 M S 觀察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 4 5 1 。

## 【 0 9 2 6 】

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

## 【 0 9 2 7 】

実施例 5 1 - A :  $^1$  H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1 0 . 7 7 ( b r . s . , 1 H ) , 7 . 8 9 - 8 . 0 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 6 1 ( m , 3 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 3 1 ( m , 7 H ) , 4 . 8 8 ( d , J = 3 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 5 6 - 3 . 7 2 ( m , 2 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 8 4 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( t , J = 7 . 8 H z , 3 H ) 。 M S 觀察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 4 5 1 。

## 【 0 9 2 8 】

実施例 5 1 - B :  $^1$  H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 7 . 9 4 - 8 . 0 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 6 2 ( m , 3 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 3 1 ( 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<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 451。

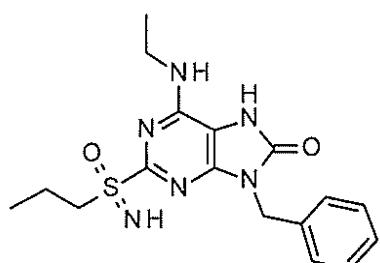
## 【0929】

実施例52

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

## 【0930】

## 【化289】



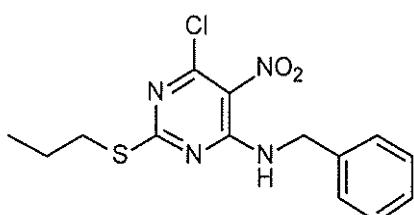
52

## 【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 20

## 【0932】

## 【化290】



52a

30

## 【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(35g、化合物52a)を、黄色の固体として得た。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 339。

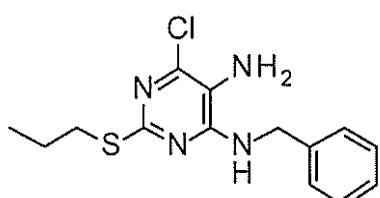
## 【0934】

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】

40



52b

## 【0936】

50

化合物 52b 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 52a) 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。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 (28.0 g、化合物 52b) を、褐色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 309。

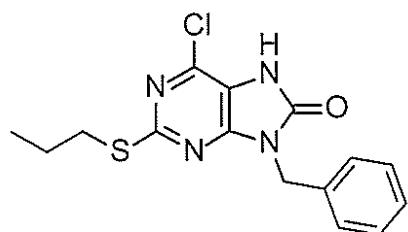
## 【0937】

工程 3 : 9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オンの調製

10

## 【0938】

## 【化292】



52c

20

## 【0939】

化合物 52c 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 52b) 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。9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (24.0 g、化合物 52c) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 335。

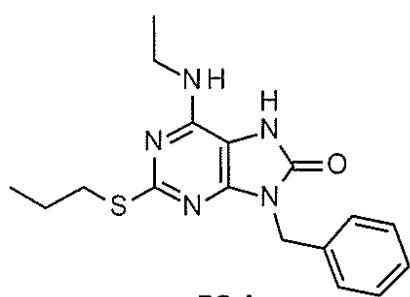
## 【0940】

30

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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0941】

## 【化293】



52d

40

## 【0942】

9 - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (2.3 g、6.9 mmol、化合物 52c) の n - BuOH (8 mL) 中の溶液に、EtN H<sub>2</sub> · 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 °C 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。

50

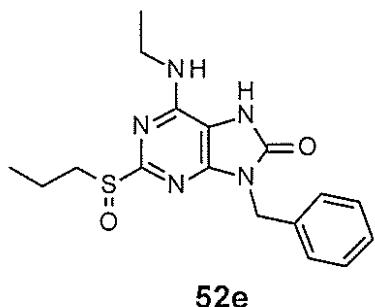
分離した有機層を無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空中で濃縮して、9 - ベンジル - 6 - (エチルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (1.2 g、化合物 52d) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 344。

## 【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】



10

## 【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 51d) の THF (8 mL) 中の溶液に、THF (2 mL) 中の m - CPBA (415 mg、2.4 mmol) を 0 の N<sub>2</sub> 霧囲気下で加えた。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 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL) の添加によってクエンチし、i - PrOH / DC M (20 mL、V / V = 1 / 3) で 2 回抽出した。混合した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 52e) を、明るい黄色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 360。

20

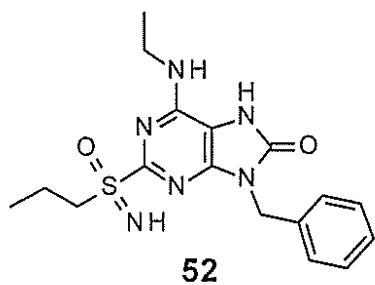
## 【0946】

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

30

## 【0947】

## 【化295】



40

## 【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 52e) 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 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 - (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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.65 (s, 1 H), 7.50 - 7.22 (m

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<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 375。

## 【0949】

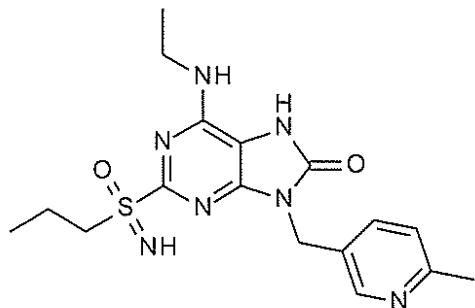
## 実施例53

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

## 【0950】

## 【化296】

10



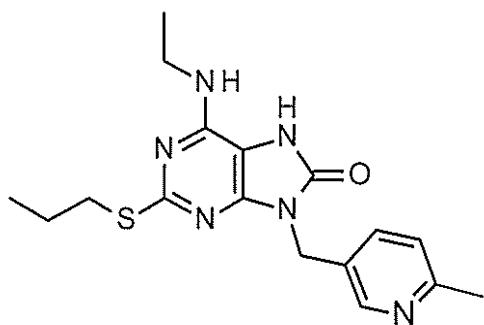
## 【0951】

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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0952】

## 【化297】



30

53a

## 【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-7H-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-7H-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-7H-プリン-8-オン(810mg、化合物53a)を、明るい黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M + H)<sup>+</sup>] : 359。

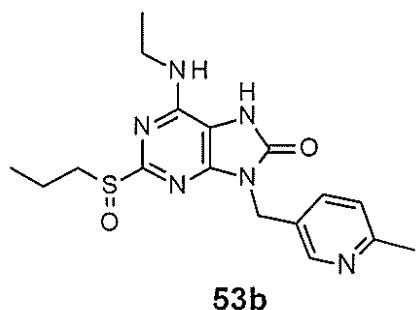
40

## 【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-7H-プリン-8-オンの調製

## 【0955】

## 【化298】



10

## 【0956】

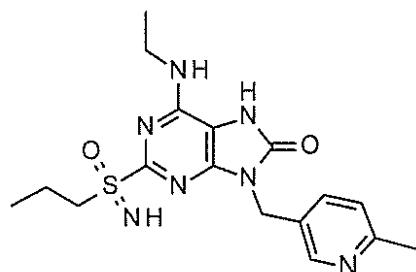
化合物53bを、6-クロロ-9-[（6-メチル-3-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物53a）を、9-ベンジル-6-クロロ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物52d）の代わりに使用することによって、実施例52、工程5と類似に調製した。6-（エチルアミノ）-9-[（6-メチル-3-ピリジル）メチル]-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン（380mg、化合物53b）を、明るい黄色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：375。

## 【0957】

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）-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【0958】

## 【化299】



30

## 【0959】

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-7H-プリン-8-オン（280mg、化合物53b）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-（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）-7H-プリン-8-オン（78mg、実施例53）を、明るい黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：10.56(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.62-7.64(dd, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.00(m, 1H), 4.95(s, 2H), 4.21(s, 1H), 3.50-3.45(m, 2H), 3.39-3.35(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.61-1.71(m, 2H), 1.18-1.21(t, J = 7.2Hz, 3H), 0.95-0.95(t, J = 7.2Hz, 3H)。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：390。 40

## 【0960】

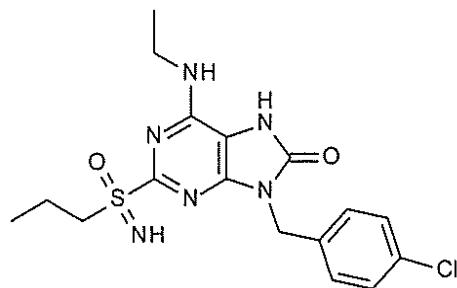
実施例54

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 】



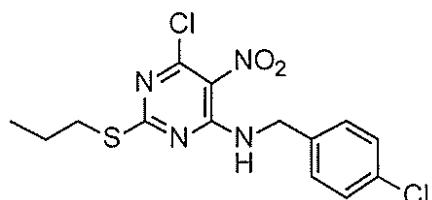
10

【 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 】



20

54a

【 0 9 6 4 】

化合物 54a 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 15 、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 ( 11 g 、化合物 54a ) を、黄色の固体として得た。 M S 觀察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 373 。

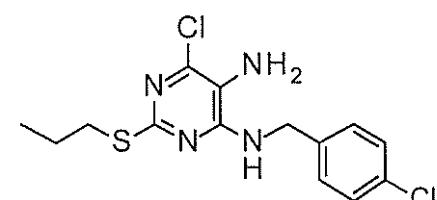
30

【 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 】



40

54b

【 0 9 6 7 】

化合物 54b 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 54a ) 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 - 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

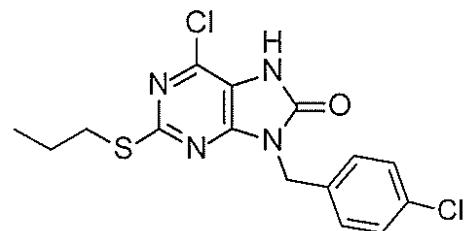
- ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン ( 4 . 8 g 、 化合物 54 b ) を、 白色の固体として得た。 M S 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 343。

## 【 0968 】

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

## 【 0969 】

## 【 化 303 】



10

**54c**

## 【 0970 】

化合物 54 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 54 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 15 b ) 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 54 c ) を、 白色の固体として得た。 M S 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 369。

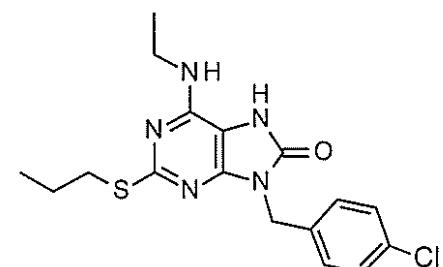
20

## 【 0971 】

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

## 【 0972 】

## 【 化 304 】



30

**54d**

## 【 0973 】

40

化合物 54 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 54 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 52 c ) 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 - [ ( 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 ( 400 mg 、 化合物 54 d ) を、 明るい黄色の固体として得た。 M S 観察値 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 378。

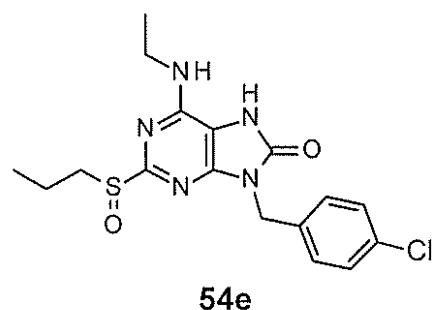
## 【 0974 】

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

50

【0975】

【化305】



10

【0976】

化合物54e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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物54d)を、9 - ベンジル - 6 - クロロ - 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-[ (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 - 7H - プリン - 8 - オン(300mg、化合物54e)を、明るい黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 394。

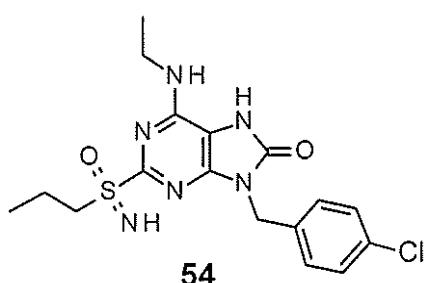
【0977】

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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

【0978】

【化306】



30

【0979】

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 - 7H - プリン - 8 - オン(化合物54e)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15e)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-[ (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) - 7H - プリン - 8 - オン(86mg、実施例54)を、明るい黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 1.0 - 1.50(s, 1H), 1.96(s, 2H), 2.30 - 2.39(m, 2H), 3.11 - 3.42(m, 3H), 3.42 - 3.59(m, 2H), 4.18(s, 1H), 4.96(s, 1H), 5.14 - 5.28(m, 3H), 6.97(t, J = 5.4Hz, 1H), 7.31 - 7.42(m, 3H), 8.60 - 8.99(m, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 409。

40

【0980】

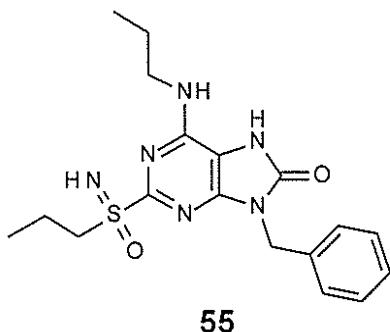
実施例55

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) - 7H - プリン - 8 - オン

【0981】

50

## 【化307】



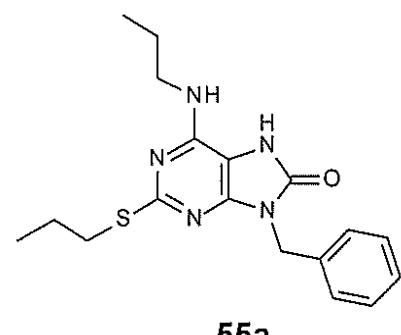
10

## 【0982】

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-7H-ブリン-8-オンの調製

## 【0983】

## 【化308】



20

## 【0984】

化合物55aを、プロパン-1-アミンを、EtNH<sub>2</sub>・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-(プロピルアミノ)-2-プロピルスルファニル-7H-ブリン-8-オン(820mg、化合物55a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：358。

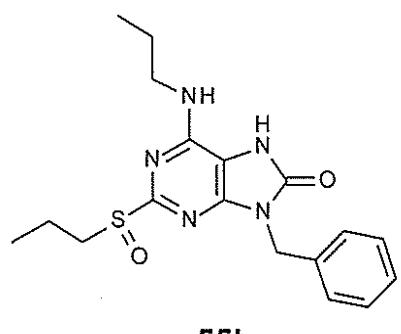
30

## 【0985】

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-7H-ブリン-8-オンの調製

## 【0986】

## 【化309】



40

## 【0987】

化合物55b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-7H-ブリン-8-オン(化合物55a)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-ブリン-8-オン(化合物52d)の代わりに使用す

50

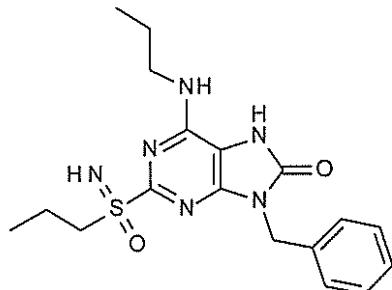
ることによって、実施例 52、工程 5 と類似に調製した。9 - ベンジル - 6 - (プロピルアミノ) - 2 - プロピルスルファニル - 7H - プリン - 8 - オン (400 mg、化合物 55b) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [ (M + H)<sup>+</sup>] : 374。

## 【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) - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0989】

## 【化310】



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 - 7H - プリン - 8 - オン (化合物 55b) 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 - (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 (113.5 mg、実施例 55) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 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 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [ (M + H)<sup>+</sup>] : 389。

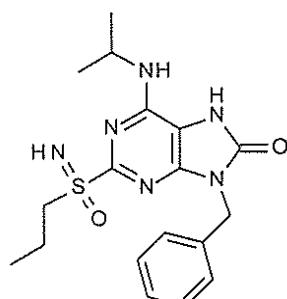
## 【0991】

## 実施例 56

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

## 【0992】

## 【化311】



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 - 7H - プリン - 8 - オンの調製

## 【0994】

10

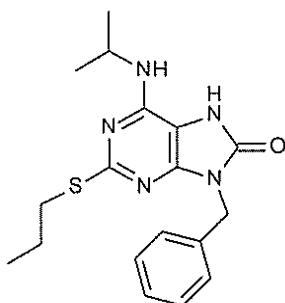
20

30

40

50

## 【化312】

**56a**

10

## 【0995】

化合物56aを、プロパン-2-アミンを、EtNH<sub>2</sub>・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(1.5g、化合物56a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：358。

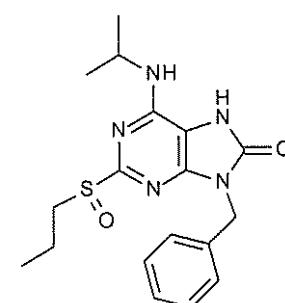
## 【0996】

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】

## 【化313】

20

**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(1.35g、化合物56b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：373。

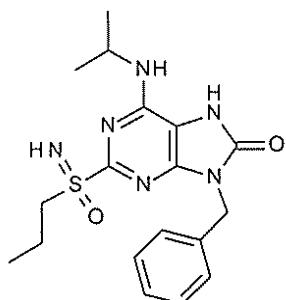
## 【0999】

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】

40

## 【化314】



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 - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物 56 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。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 (100 mg、実施例 56) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 389。

## 【1002】

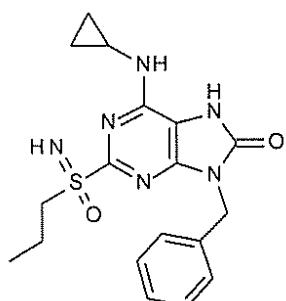
## 実施例 57

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) - 7 H - プリン - 8 - オン

## 【1003】

30

## 【化315】



40

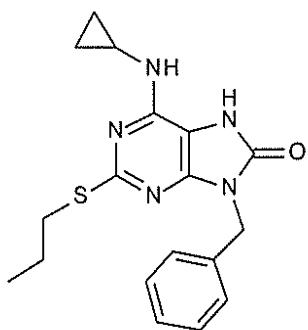
57

## 【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 - 7 H - プリン - 8 - オン

## 【1005】

## 【化316】



10

57a

## 【1006】

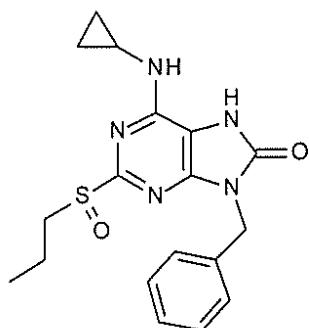
化合物57aを、シクロプロパンアミンを、EtN<sub>2</sub>・HClの代わりに使用することによって、実施例52、工程4と類似に調製した。9-ベンジル-6-(シクロプロピルアミノ)-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(1.35g、化合物57a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：356。

## 【1007】

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-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【1008】

## 【化317】



30

57b

## 【1009】

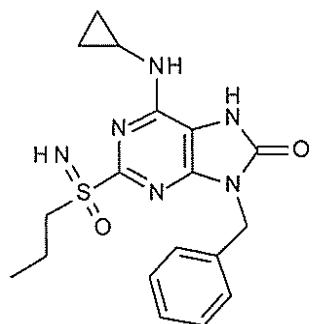
化合物57bを、9-ベンジル-6-(シクロプロピルアミノ)-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オンを、9-ベンジル-6-(エチルアミノ)-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-8-オン(52d)の代わりに使用することによって、実施例52、工程5と類似に調製した。9-ベンジル-6-(シクロプロピルアミノ)-2-プロピルスルフィニル-7H-プリン-8-オン(1.35g、化合物57b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：372。 40

## 【1010】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【1011】

## 【化318】



10

**57**

## 【1012】

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 57 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。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 ( 30.5 mg 、実施例 57 ) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.40 - 7.57 ( m , 1 H ) , 7.28 - 7.34 ( m , 5 H ) , 4.97 ( s , 2 H ) , 4.12 ( s , 1 H ) , 3.38 - 3.40 ( m , 2 H ) , 1.65 - 1.70 ( m , 2 H ) , 0.94 ( t , J = 8.0 Hz , 3 H ) , 0.80 - 0.81 ( m , 2 H ) , 0.52 - 0.59 ( m , 2 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 387。

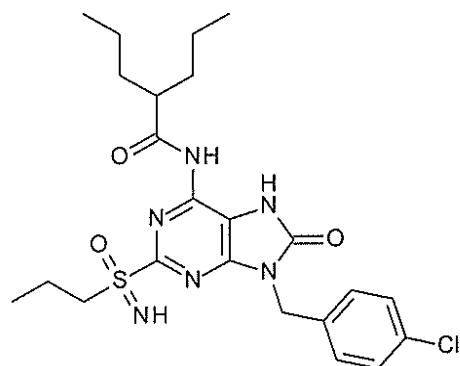
## 【1013】

## 実施例 58

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 - ペンタシアミド

## 【1014】

## 【化319】



30

40

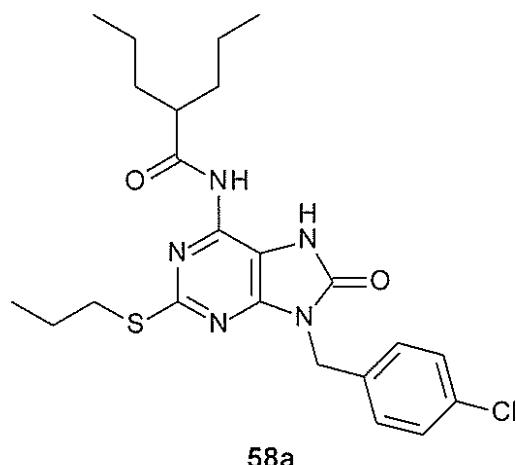
**58**

## 【1015】

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 - ペンタシアミドの調製

## 【1016】

## 【化320】



## 【1017】

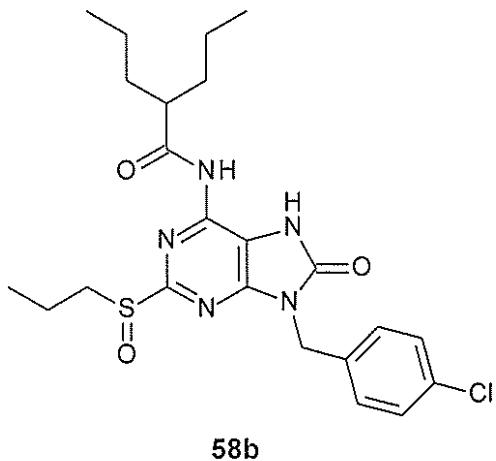
50 mL のマイクロ波バイアルに、6 - アミノ - 9 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - 8 - オン (2.2 g、6.29 mmol、化合物 9c)、2 - プロピルペンタン酸無水物 (1.7 g、6.29 mmol) 及び硫酸 (3.08 mg、3.14 mmol) を加えた。バイアルを密封し、そしてマイクロ波中で 70 °C で 10 分間加熱した。次いで反応混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和した。混合物を DCM で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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、4.0 g、100% DCM) 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 - ブリン - 6 - イル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (2.9 g、化合物 58a) を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 476。

## 【1018】

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 - ブリン - 6 - イル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

## 【1019】

## 【化321】



## 【1020】

化合物 58b 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 - ブリン - 6 - イル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (2.9 g、化合物 58a) 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 - ブリン - 8 - オン (化合物 15e) 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 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 492。

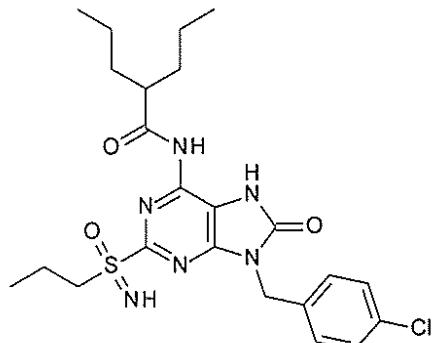
## 【 1021】

工程 3 : N - [ 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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



20

58

## 【 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 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 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。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 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 ( E S I <sup>+</sup> ) [ ( M + H ) <sup>+</sup> ] : 507。

## 【 1024】

## 実施例 59

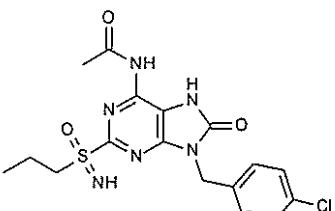
N - [ 9 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - オキソ - 2 - ( プロピルスルホニアミドイル ) - 7 H - プリン - 6 - イル ] アセトアミド

30

## 【 1025】

## 【 化 323】

40



59

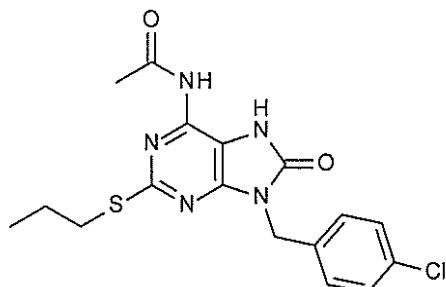
50

## 【1026】

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]アセトアミドの調製

## 【1027】

## 【化324】



10

59a

## 【1028】

化合物59a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]アセトアミド(300mg、化合物59a)を、白色の固体として得た。MS観察値(EI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：392。

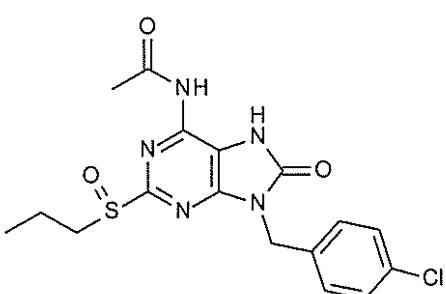
20

## 【1029】

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]アセトアミドの調製

## 【1030】

## 【化325】



30

59b

## 【1031】

化合物59b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]アセトアミド(300mg、0.76mmol、化合物59a)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-ペンタノアミド(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]アセトアミド(260mg、化合物59b)を、白色の固体として得た。MS観察値(EI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：408。

40

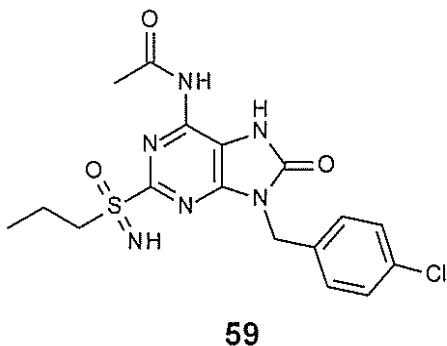
## 【1032】

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]アセトアミドの調製

## 【1033】

50

## 【化326】



10

## 【1034】

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-7H-プリン-6-イル]アセトアミド(250mg、0.61mmol)、化合物59b)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)-7H-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)-7H-プリン-6-イル]アセトアミド(47mg、実施例59)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 20 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=8Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 423。

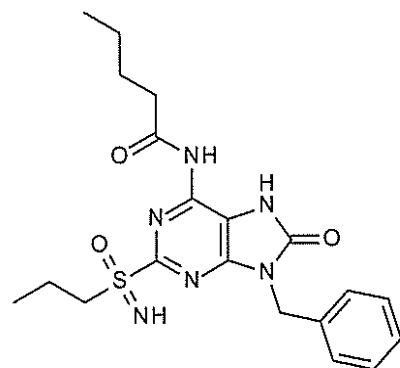
## 【1035】

## 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)-7H-プリン-6-イル]ペンタンアミド

## 【1036】

## 【化327】



30

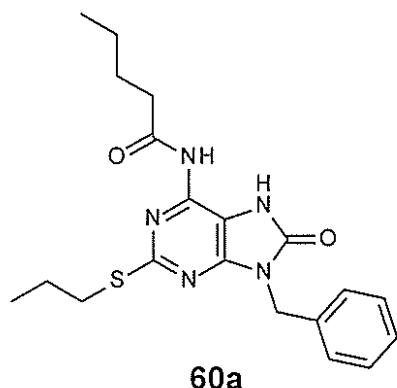
## 【1037】

工程1: N-(9-ベンジル-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イル)ペンタンアミドの調製

## 【1038】

40

## 【化328】



## 【1039】

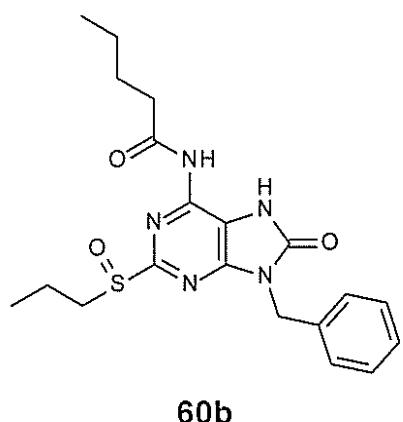
化合物60aを、 pentanoyl (T C I、カタログ番号：V 0 0 0 6 - 2 5 M L) 及び 6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (実施例50) を、 2 - プロピルpentanoyl 無水物及び 6 - アミノ - 9 - [ (4 - クロロフェニル) メチル ] - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 8 - オン (化合物9c) の代わりに使用することによって、実施例58、工程1と類似に調製した。 N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) pentanoyl (320 mg、化合物60a) を、白色の固体として得た。 MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 400。

## 【1040】

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) pentanoyl の調製

## 【1041】

## 【化329】



## 【1042】

化合物60b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) pentanoyl (310 mg、0.77 mmol、化合物60a) 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 - pentanoyl (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 - 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) pentanoyl (276 mg、化合物60b) を、白色の固体として得た。 MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 416。

## 【1043】

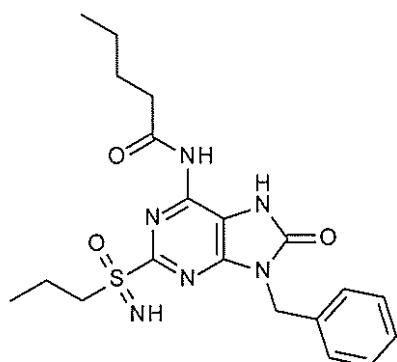
工程3： N - [9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) -

50

## 7 H - プリン - 6 - イル ] ペンタンアミドの調製

【1044】

【化330】



60

10

【1045】

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(200 mg、0.48 mmol、化合物60b)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 - 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(28 mg、実施例60)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.98 (s, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (br.s., 1H), 3.24 - 3.44 (m, 2H), 2.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.71 (m, 4H), 1.32 - 1.37 (m, 2H), 0.90 - 0.93 (m, 6H)。MS観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 431。

20

【1046】

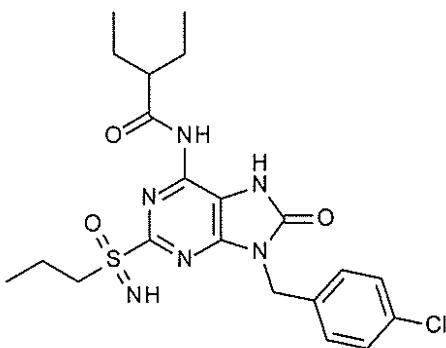
実施例61

30

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

【1047】

【化331】



61

40

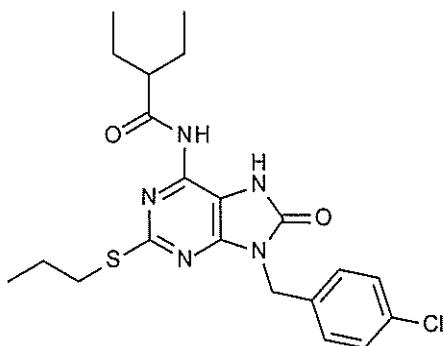
【1048】

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

【1049】

50

## 【化332】



10

61a

## 【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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：448。

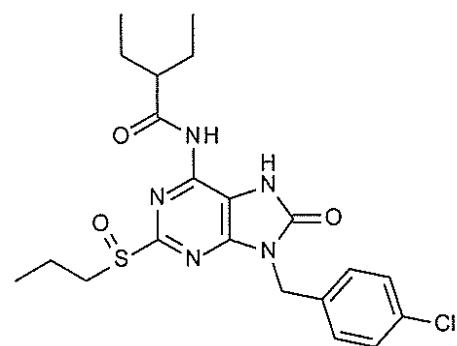
## 【1051】

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333】



30

61b

## 【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-ペニタニアミド(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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：464。

40

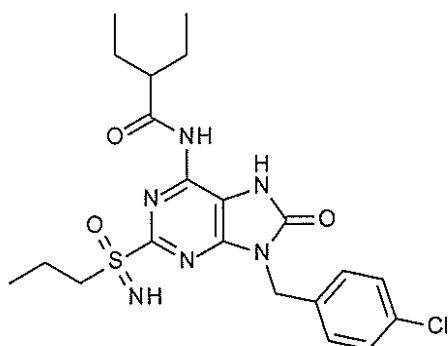
## 【1054】

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

【1055】

【化334】



61

【1056】

化合物61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-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミド(200mg、0.43mmol、化合物61b)を、N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルフィニル-7H-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)-7H-プリン-6-イル]-2-エチル-ブタンアミド(39mg、実施例61)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11.15(br.s., 1H), 10.50(br.s., 1H), 7.36-7.41(m, 4H), 5.05(s, 2H), 4.22-4.36(m, 1H), 3.29-3.40(m, 2H), 2.67(d, J=1.8Hz, 1H), 1.43-1.69(m, 4H), 1.15-1.38(m, 2H), 0.86-0.94(m, 9H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 479。

【1057】

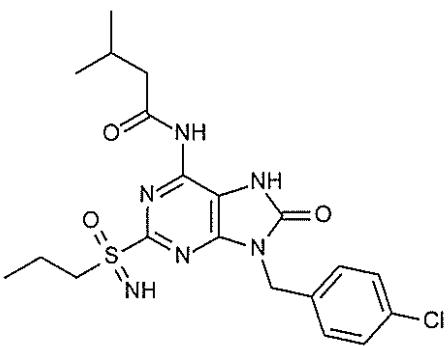
実施例62

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]-3-メチル-ブタンアミド

20

【1058】

【化335】



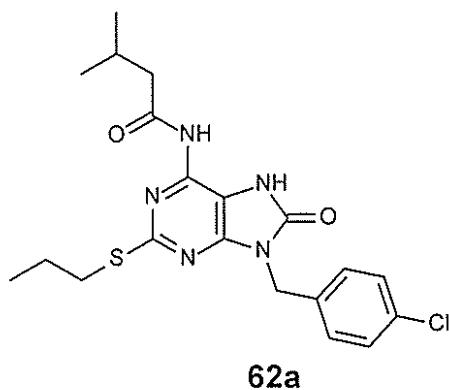
62

【1059】

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]-3-メチル-ブタンアミドの調製

【1060】

## 【化336】



10

## 【1061】

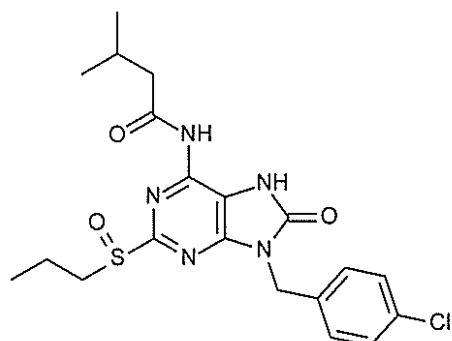
化合物62aを、2-メチルブタン酸2-メチルブタノイル( J & K、カタログ番号:j 20 - 0 3 8 3 6 1 - 2 5 g )を、2-プロピルペンタン酸無水物の代わりに使用することによって、実施例58、工程1と類似に調製した。N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-プロピルスルファニル-7H-プリン-6-イル]-3-メチル-ブタンアミド(390mg、化合物62a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：434。

## 【1062】

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]-3-メチル-ブタンアミドの調製

## 【1063】

## 【化337】



20

30

62b

## 【1064】

化合物62b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-メチル-ブタンアミド(390mg、0.90mmol、化合物62a)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-メチル-ブタンアミド(390mg、化合物62b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：450。

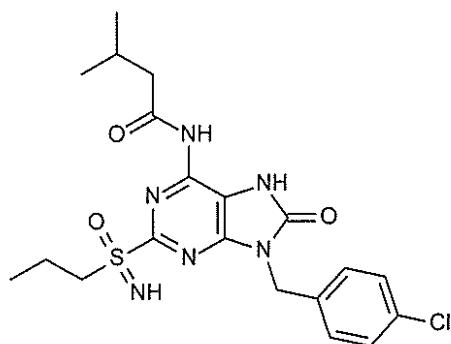
40

## 【1065】

工程3： N-[9-[(4-クロロフェニル)メチル]-8-オキソ-2-(プロピルスルホニアミドイル)-7H-プリン-6-イル]-3-メチル-ブタンアミドの調製

## 【1066】

## 【化338】



10

62

## 【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-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ブタンアミド(390mg、0.87mmol、化合物62b)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-7H-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)-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ブタンアミド(89mg、実施例62)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=7.0Hz, 2H), 2.05-2.19(m, 1H), 1.63(sxt, J=7.6Hz, 2H), 0.89-0.99(m, 9H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]: 465。

20

## 【1068】

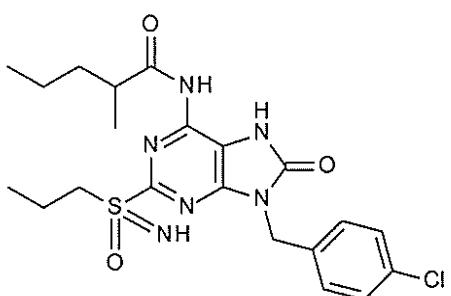
## 実施例63

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)-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ペンタンアミド

30

## 【1069】

## 【化339】



40

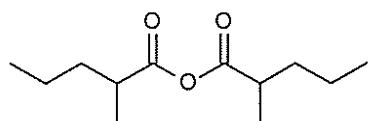
63

## 【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340】



63a

## 【1072】

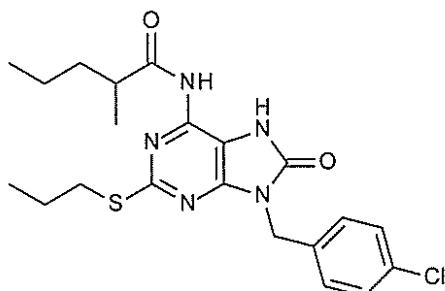
250 mL の三口フラスコ中で、2 - メチルペンタン酸 (116. g 99. 9 mmol )。二炭酸ジ - t e r t - ブチル (10. 9 g、49. 9 mmol ) 及び塩化マグネシウム (951 mg、9. 99 mmol ) を、THF (100 mL) 中に溶解して、無色の溶液を得た。反応混合物を25°で20時間攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (100 mL) に注ぎ、そしてEtOAc (50 mL) で3回抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして真空中で濃縮して、2 - メチルペンタン酸2 - メチルペンタノイル (19 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用した。

## 【1073】

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

## 【1074】

## 【化341】



63b

## 【1075】

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観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 448。

## 【1076】

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

## 【1077】

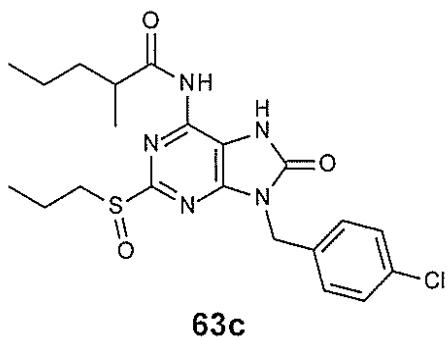
10

20

30

40

## 【化342】



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-7H-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-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-メチル-ペンタンアミド(250mg、化合物63c)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：464。

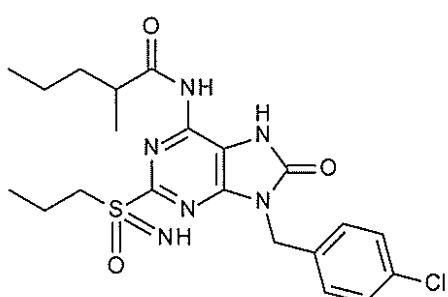
20

## 【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)-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ペンタンアミドの調製

## 【1080】

## 【化343】



30

63

## 【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-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ペンタンアミド(250mg、0.87mmol、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]-7H-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)-7H-プリン-6-イル]-2-メチル-ペンタンアミド(122mg、実施例63)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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=8.0Hz, 3H), 0.91(

40

50

$\tau$ ,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 6H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 479。

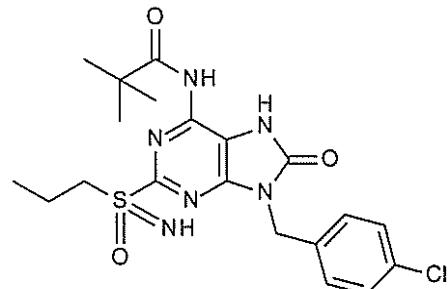
【1082】

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】



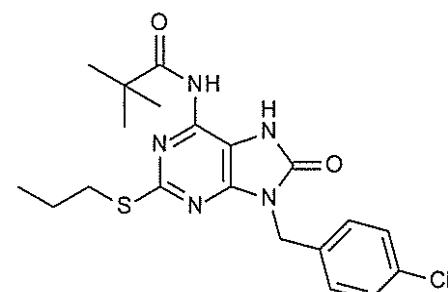
64

【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

【1085】

【化345】



64a

【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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 434。

【1087】

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】

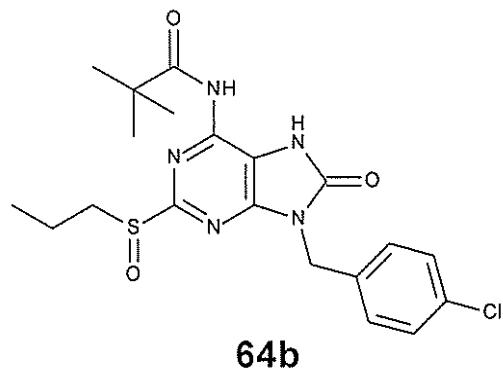
10

20

30

40

## 【化346】



10

## 【1089】

化合物64b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]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(化合物64a)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]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(250mg、化合物64b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：450。

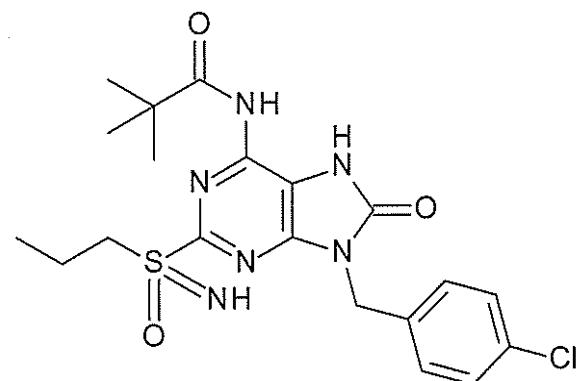
20

## 【1090】

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]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(64)の調製

## 【1091】

## 【化347】



30

## 【1092】

実施例64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-7H-プリン-6-イル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(化合物64b)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]-7H-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)-7H-プリン-6-イル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(33.5mg、実施例64)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.96(s, 1H), 10.60(s, 1H), 7.41(m,

40

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<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 465。

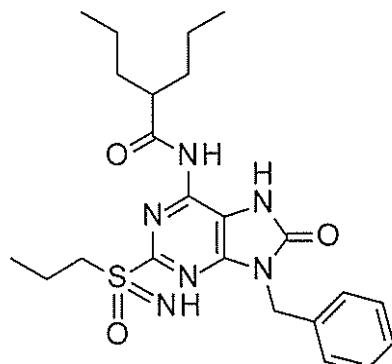
## 【1093】

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

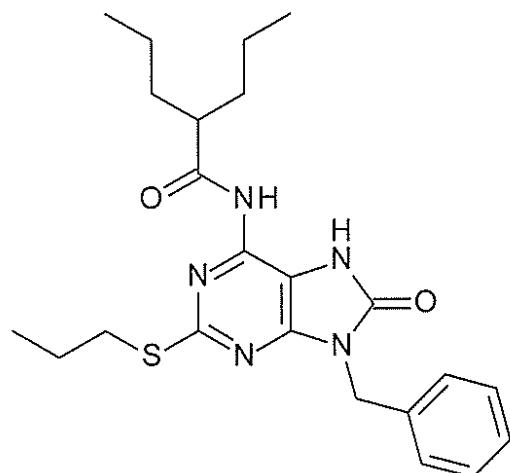
10

## 【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

20

## 【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(500mg、化合物65a)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 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

30

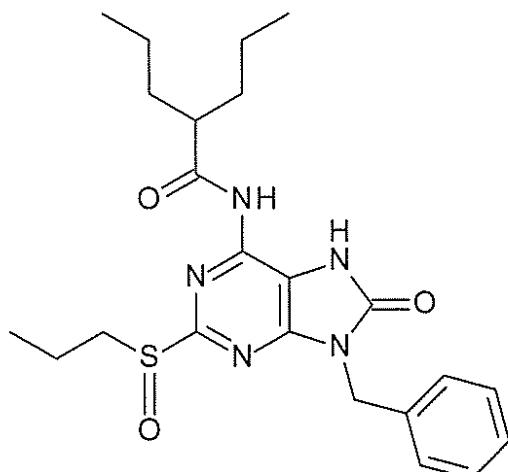
40

50

## ン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミドの調製

【1099】

【化350】

**65b**

【1100】

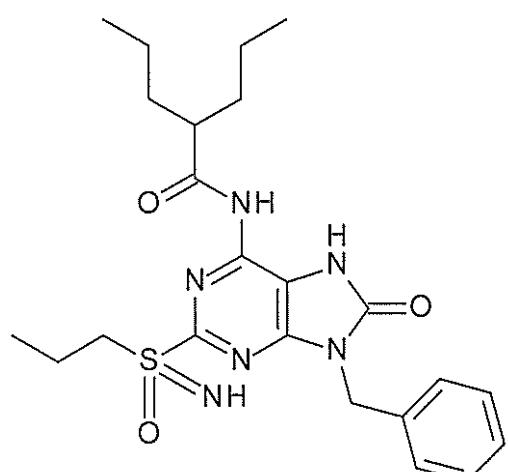
化合物 65b を、N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド(化合物 65a)を、N - [9 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルファニル - 7 H - プリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド(化合物 50a)の代わりに使用することによって、実施例 58、工程 2 と類似に調製した。N - (9 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - プロピルスルフィニル - 7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - プロピル - ペンタンアミド(400 mg、化合物 65b)を、白色の固体として得た。MS 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 458。

【1101】

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

【1102】

【化351】

**65**

【1103】

実施例 65 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 65b)を、N - [9 - [

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) - 7 H - ブリン - 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 - ベンジル - 8 - オキソ - 2 - (プロピルスルホンイミドイル) - 7 H - ブリン - 6 - イル] - 2 - プロピル - ペンタンアミド (25 mg、実施例 65) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 473。

10

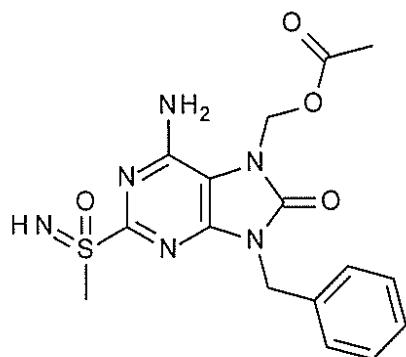
## 【1104】

## 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) ブリン - 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) - 7 H - ブリン - 8 - オン (300 mg、0.94 mmol、実施例 1) の DMF (5 mL) 中の溶液に、NaH (45 mg、1.13 mmol) 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 (123 mg、1.13 mmol) 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 NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> 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 - ブリン - 7 - イル] メチル (8.3 mg、実施例 66) を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 観察値 (ESI<sup>+</sup>) [(M+H)<sup>+</sup>] : 391。

30

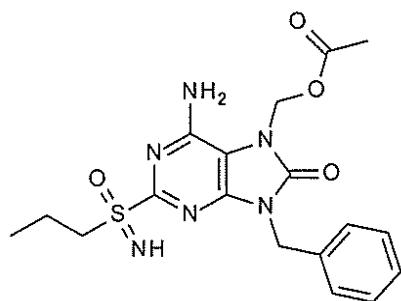
## 【1107】

## 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) ブリン - 7 - イル] メチル

## 【1108】

## 【化353】



10

67

## 【1109】

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 ( 15 mg 、実施例 6 7 )を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.45 - 7.43 ( m , 2 H ) , 7.35 - 7.28 ( m , 3 H ) , 6.01 ( s , 2 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 3.55 - 3.44 ( m , 2 H ) , 2.12 ( s , 3 H ) , 1.81 - 1.74 ( m , 2 H ) , 1.02 ( t , J = 7.2 Hz , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 419 。

20

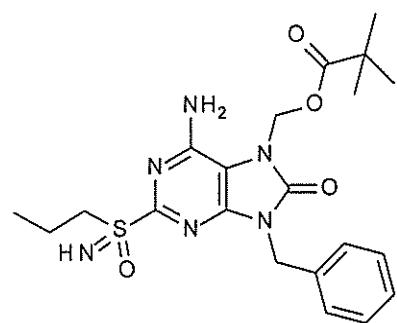
## 【1110】

## 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

## 【1111】

## 【化354】



30

68

40

## 【1112】

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 ( 15.8 mg 、実施例 6 8 )を、白色の固体として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7.48 - 7.50 ( m , 2 H ) , 7.31 - 7.36 ( m , 3 H ) , 6.01 ( s , 2 H ) , 5.95 ( s , 2 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 3.58 - 3.44 ( m ,

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<sup>+</sup>) [(M + H)<sup>+</sup>] : 461。

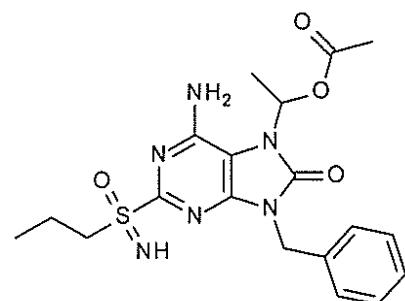
## 【1113】

## 実施例 6 9

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】



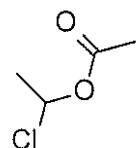
10

## 【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<sub>2</sub> (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。

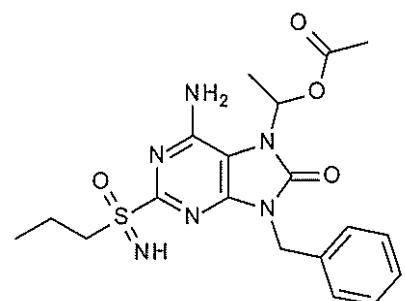
30

## 【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 6 6 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 ) ブリン - 7 - イル ] エチル ( 9 . 3 mg 、実施例 6 9 ) を、白色の固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 7 . 44 - 7 . 30 ( m , 5 H ) , 7 . 05 - 7 . 03 ( m , 1 H ) , 5 . 12 ( s , 2 H ) , 3 . 33 ( br . s . , 2 H ) , 2 . 14 ( s , 3 H ) , 1 . 74 ( m , 2 H ) , 1 . 72 ( d , J = 6 . 8 Hz , 3 H ) , 1 . 04 - 1 . 00 ( m , 3 H ) 。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 433。

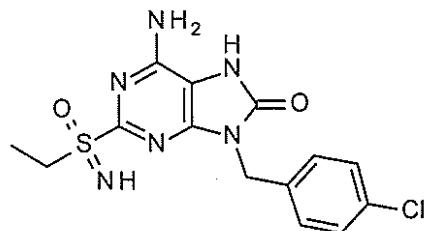
## 【 1121】

## 実施例 7 0

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 - ブリン - 8 - オン

## 【 1122】

## 【化 358】



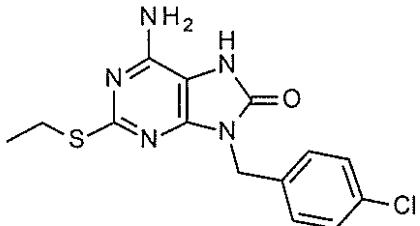
70

## 【 1123】

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 - ブリン - 8 - オンの調製

## 【 1124】

## 【化 359】



70a

## 【 1125】

化合物 70a 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 - ブリン - 8 - オン ( 化合物 9b ) 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 - ブリン - 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 - エチルスルファニル - 7 H - ブリン - 8 - オン ( 2 . 5 g 、化合物 70a ) を、白色の固体として得た。 MS 観察値 ( ESI<sup>+</sup> ) [ ( M + H )<sup>+</sup> ] : 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 - ブリン - 8 - オンの調製

## 【 1126】

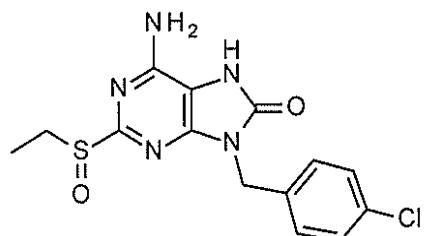
10

20

30

40

## 【化360】



70b

## 【1127】

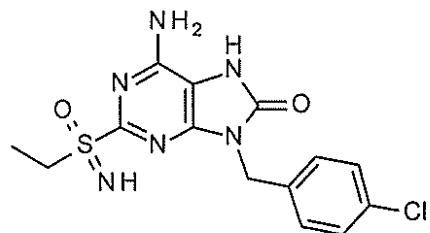
化合物70bを、6-アミノ-9-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-エチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物70a)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルスルファニル-7H-プリン-8-オン(化合物1c)の代わりに使用することによって、実施例1、工程4と類似に調製した。6-アミノ-9-[(4-クロロベンジル)-2-エチルスルフィニル]-7H-プリン-8-オン(1.94g、化合物70b)を、白色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：352。

## 【1128】

工程3：6-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-オンの調製

## 【1129】

## 【化361】



70

## 【1130】

表題化合物を、6-アミノ-9-[(4-クロロベンジル)-2-エチルスルフィニル]-7H-プリン-8-オン(化合物70b)を、6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-メチルスルフィニル)-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-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(217mg、実施例70)を、白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm: 10.61(s, 1H), 7.42-7.35(m, 4H), 6.98(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.05(s, 1H), 3.42-3.37(m, 2H), 1.16(t, J=7.4Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：367。

## 【1131】

キラルHPLCによる実施例70の化合物の分離により、実施例70-A(早い溶出31.8mg)及び実施例70-B(遅い溶出、10mg)を、白色の固体として得た。(分離条件: ChiralPak IC-3カラム上の、5%-40%メタノール(0.05%DEA)/CO<sub>2</sub>)。

## 【1132】

実施例70-A：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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, J

10

20

30

40

50

= 7 . 4 H z , 3 H ) 。 M S 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 3 6 7 。

【 1 1 3 3 】

実施例 7 0 - B :  $^1$  H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) p p m : 1 0 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 2 8 ( m , 4 H ) , 7 . 0 1 ( s , 2 H ) , 4 . 9 6 ( s , 2 H ) , 4 . 0 3 ( s , 1 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 3 6 ( m , 2 H ) , 1 . 1 7 ( t , J = 7 . 4 H z , 3 H ) 。 M S 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 3 6 7 。

【 1 1 3 4 】

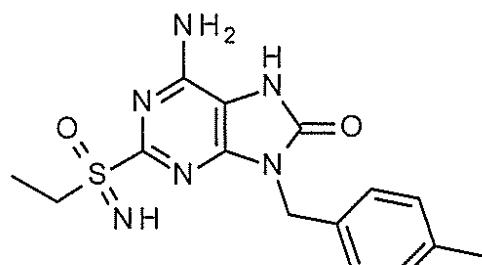
実施例 7 1

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

【 1 1 3 5 】

【 化 3 6 2 】



71

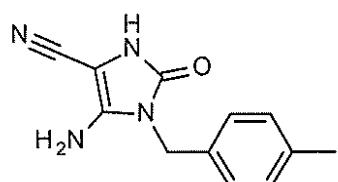
20

【 1 1 3 6 】

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

【 1 1 3 7 】

【 化 3 6 3 】



71a

30

【 1 1 3 8 】

化合物 7 1 a 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 ( 2 6 . 6 g 、化合物 7 1 a ) 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。 M S 観察値 ( E S I + ) [ ( M + H ) + ] : 2 2 9 。

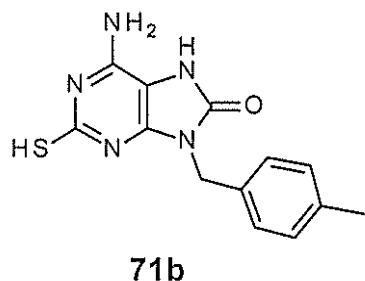
40

【 1 1 3 9 】

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

【 1 1 4 0 】

## 【化364】



10

## 【1141】

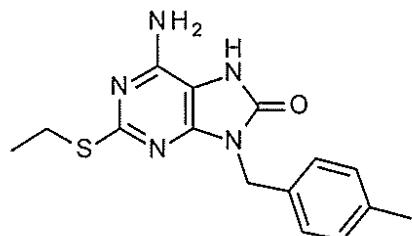
化合物71bを、4-アミノ-2-オキソ-3-(p-トリルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(化合物71a)を、4-アミノ-3-[ (4-クロロフェニル)メチル]-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(化合物9a)の代わりに使用することによって、実施例9、工程2と類似に調製した。6-アミノ-9-(p-トリルメチル)-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン(20.0g、化合物71b)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：288。

## 【1142】

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)-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【1143】

## 【化365】



30

## 【1144】

化合物71cを、6-アミノ-9-(p-トリルメチル)-2-スルファニル-7H-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-7H-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)-7H-プリン-8-オン(13g、化合物71c)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：316。

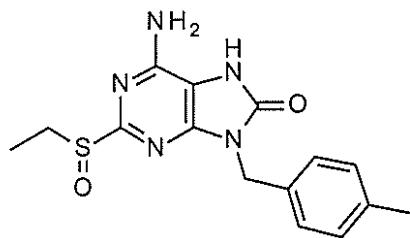
40

## 【1145】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

## 【1146】

## 【化366】



71d

10

## 【1147】

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)-7H-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-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-エチルスルフィニル-9-(p-トリルメチル)-7H-プリン-8-オン(3.5g、化合物71d)を、黄色の固体として得た。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：332。

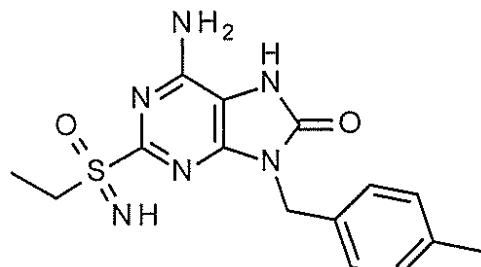
## 【1148】

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)-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【1149】

## 【化367】



71

30

## 【1150】

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)-7H-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-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-(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(530mg、実施例71)を、黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.0. 53(s, 1H), 7.24(d, J=8.03Hz, 2H), 7.13(d, J=8.03Hz, 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=7.28Hz, 3H)。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：347。

40

## 【1151】

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、56.8mg)及び実施例71-B(遅い溶出、56.7mg)を、白色の固体として得た。(分離条件: ChiralPak AD-3カラム上の、5%-40%メタノール(0.05%DEA)/CO<sub>2</sub>)。

## 【1152】

実施例71-A: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.0.

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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 347。

## 【1153】

実施例71-B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 347。 10

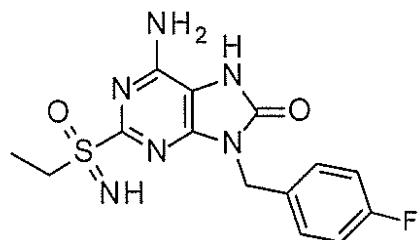
## 【1154】

## 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

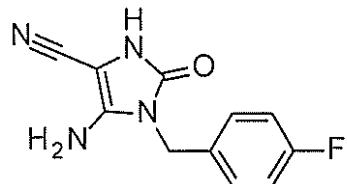
72

## 【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】

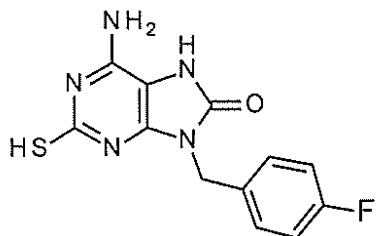
化合物72aを、(4-フルオロフェニル)メチルアミンを、4-クロロフェニルメチルアミンの代わりに使用することによって、実施例9、工程1と類似に調製した。4-アミノ-3-[ (4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(4.8 g、化合物72a)を、明るい黄色の固体として得て、そして更なる精製を行わずに直接次の工程で使用した。MS観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>] : 233。 40

## 【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370】



72b

10

## 【1161】

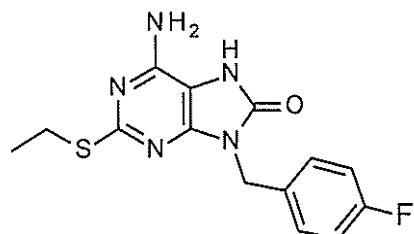
化合物72bを、4-アミノ-3-[（4-フルオロフェニル）メチル]-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル（化合物72a）を、4-アミノ-3-[（4-クロロフェニル）メチル]-2-オキソ-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル（化合物9a）の代わりに使用することによって、実施例9、工程2と類似に調製した。6-アミノ-9-[（4-フルオロフェニル）メチル]-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン（32.0g、化合物72b）を、黄色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：292。

## 【1162】

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]-7H-プリン-8-オンの調製 20

## 【1163】

## 【化371】



72c

30

## 【1164】

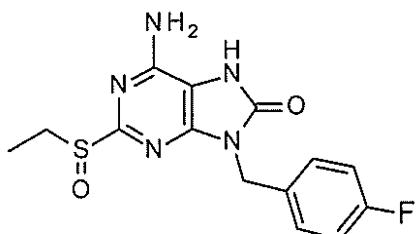
化合物72cを、6-アミノ-9-[（4-フルオロフェニル）メチル]-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物72b）及びヨードメタンを、6-アミノ-9-ベンジル-2-スルファニル-7H-プリン-8-オン（化合物1b）及びヨウ化メチルの代わりに使用することによって、実施例1、工程3と類似に調製した。6-アミノ-2-エチルスルファニル-9-[（4-フルオロフェニル）メチル]-7H-プリン-8-オン（5.6g、化合物72c）を、黄色の固体として得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：320。

## 【1165】

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]-7H-プリン-8-オンの調製 40

## 【1166】

## 【化372】



72d

10

## 【1167】

化合物72d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]-7H-プリン-8-オン（化合物72c）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-エチルスルフィニル-9-[（4-フルオロフェニル）メチル]-7H-プリン-8-オン（4.8g、化合物72d）を得た。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：332。

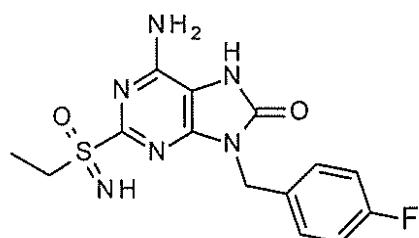
## 【1168】

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]-7H-プリン-8-オンの調製

20

## 【1169】

## 【化373】



72

30

## 【1170】

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]-7H-プリン-8-オン（化合物72d）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-[（4-フルオロフェニル）メチル]-7H-プリン-8-オン（2.9g、実施例72）を、黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.57 (br. s., 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS観察値（ESI<sup>+</sup>）[（M+H）<sup>+</sup>]：351。

40

## 【1171】

キラルHPLCによる実施例72の化合物の分離により、実施例72-A（早い溶出、85.4mg）及び実施例72-B（遅い溶出、36.4mg）を、白色の固体として得た。（分離条件：ChiralPak AD-3カラム上の、5%-40%メタノール（0.05%DEA）/CO<sub>2</sub>）。

## 【1172】

実施例72-A：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.

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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：351。

#### 【1173】

実施例72-B：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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観察値(ESI<sup>+</sup>)[(M+H)<sup>+</sup>]：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-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-B及びAP-1結合部位に融合したINF-最小プロモーターの制御下に置かれた。SEAPは、HEK-Blue-hTLR7細胞をTLR7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TLR7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-Blue<sup>TM</sup>キット(カタログ番号：rep-qb1, Invivogen, San Diego, CA, USA)を使用して、640nm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、4.5g/Lのグルコース、50U/mLのペニシリン、50mg/mLのストレプトマイシン、100mg/mLのノルモシン(Normocin)、2mM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、180μL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20μL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℃のCO<sub>2</sub>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20μLの上清を、180μLのQuanti-blue基質溶液と共に37℃で2時間インキュベートし、そして吸光度を620~655nm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-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0.01μMから約0.7μMのEC<sub>50</sub>を有することを見出した。本発明の特別な化合物は、約0.01μMから約0.1μMのEC<sub>50</sub>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 <sub>50</sub> (μM))	実施例番号	HEK-Blue-hTLR7 (EC <sub>50</sub> (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

【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<sub>50</sub> (TLR8) / EC<sub>50</sub> (TLR7)） 10

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-Blue™キット（カタログ番号：rep-qb1, Invivogen, San Diego, CA, USA）を使用して、640nm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、4.5g/Lのグルコース、50U/mLのペニシリン、50mg/mLのストレプトマイシン、100mg/mLのノルモシン、2mM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、180μLの体積中の20,000~450,000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20μL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 CO<sub>2</sub>インキュベーター中に20時間行った。次いでそれぞれのウェルからの20μLの上清を、180μL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620~655nm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 Kaihsho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.scientific; Hiroaki Hemmi et al., Nature Immunology 3, 196-200 (2002)）。 30 40

## 【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<sub>50</sub> (TLR8) / EC<sub>50</sub> (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-α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 50

を示す場合、化合物はより T L R 7 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。

【 1 1 8 2 】

【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	選択性指数
	EC50 ( $\mu$ M)	
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

10

20

【 1 1 8 3 】

実施例 75 : L y s a 溶解度

L Y S A 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 1 0  
m M の D M S O 原液から二重で調製した。遠心真空蒸発機による D M S O の蒸発後、化合物  
を 0 . 0 5 M のリン酸緩衝液 ( p H 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ブレートを使用して濾過した。次  
いで、濾液及びその 1 / 1 0 の希釈液を H P L C - U V で分析した。更に、4 点補正曲線  
を 1 0 m M 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  $\mu$  g  
/ m L 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。

30

【 1 1 8 4 】

## 【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

## 【1185】

実施例76：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。

## 【1186】

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、pH 7.4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  $\mu\text{M}$ の試験化合物、0.5 mg / mLの肝臓ミクロソームタンパク質、1 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのNADP、1単位 / mLのイソクエン酸デヒドロゲナーゼ及び6 mMのイソクエン酸を、pH 7.4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  $\mu\text{L}$ の冷ACN（内部標準を含む）を100  $\mu\text{L}$ 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(<7.0 mL / 分 / kg)、中(7.0 - 16.2 mL / 分 / kg)及び高(16.2 - 23.2 mL / 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

10

20

30

40

50

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。

【1187】

【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

10

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(10μM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10μM)、フェノバルビタル(ヒトのプロトタイプ誘導物質CYP2B6;最終濃度:100及び1000μM)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10μM)の希釈物を、ゲンタマイシンを含有するHMM中の100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。

20

## 【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、100μL/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で冷凍した。

## 【1192】

30

## 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。100μL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20μLのmRNA懸濁液を、20μL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、40μLのH<sub>2</sub>O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Microsynth, 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。

40

## 【1193】

## 計算

それぞれのP450に対するqRT-PCRのC<sub>t</sub>値を、同じ試料のRN18S1(microsynth, Balgach, Switzerland)のC<sub>t</sub>値と関係付けた。そうするために、それぞれのC<sub>t</sub>値を計算した。ベヒクル対照試料の全てのC<sub>t</sub>値の平均を使用して、C<sub>t</sub>値を、それぞれの試料に対して計算した(C<sub>t</sub>値(試料))

50

= c<sub>t</sub> 値 (試料) - 全てのベヒクル対照の c<sub>t</sub> 値の平均)。それぞれの試料の誘導倍数を 2^( - c<sub>t</sub>) として計算した。次いで、個々の誘導倍数を処理条件当たりに平均した (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 μM のオメプラゾール; CYP2B6 に対する 1000 μM のフェノバルビタール; CYP3A4 に対する 10 μM 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

10

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 μM 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

20

実施例番号	陽性の対照の相対的誘導 (10 μM 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

30

#### 【1196】

実施例 78 : エイムスママイクロ懸濁 (microsuspension) アッセイ  
エイムスマ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ブ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 時間ブレインキュベーションし、ブレインキュベーション体積は、210 μL (100 μL の一晩の培養物、100 μL の S9 混合物 (10% S9) 又は 100 μL のリン酸緩衝液、及び 10 μL の試験化合物溶液) である。一晩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<sup>+</sup> 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 度で振盪した。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 -

40

50

Bonne r 最小塞天プレート上に注いだ。

【1197】

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。

【1198】

S9は、in vitro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I I相代謝酵素、等を含有する。エイムスマイクロ懸濁アッセイ試験において、S9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

【1199】

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。TA1535及びTA98に対して、陽性の閾値は、対照に対する2倍の増加である。TA97、TA100及びTA102に対して、閾値は、1.5倍の増加である。

【1200】

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

【1201】

## 【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	10
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	20
70-B	陰性	
71-A	陰性	

## 【1202】

## 実施例79：hERGチャネル阻害アッセイ

hERGチャ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<sup>+</sup>チャネルを、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<sub>hERG</sub>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チャネルを活性化し、そしてI<sub>KhERG</sub>電流(hERGチャ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<sub>KhERG</sub>の振幅及び動態を、0.1Hz(6bpm)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<sub>KhERG</sub>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 40 50

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】

10

hERGの結果を表7に与える。安全率(hERGのIC<sub>20</sub>/EC<sub>50</sub>)>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 <sub>20</sub> (μM)	hERG IC <sub>50</sub> (μM)	安全率 (hERG IC <sub>20</sub> / EC <sub>50</sub> )
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】

20

実施例80: GSH付加体スクリーニングアッセイ

30

反応性代謝産物の形成は、特異体质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】

40

## 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(Endpoint)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

50

L M ) を含有する 450 μ L の pH 7.4 の 0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液中の 20 μ M ( 1 μ L の 10 mM 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 1 mg / 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、H<sub>2</sub>O ( Millipore, > 18 M ) 中に溶解された 2.62 g の NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 1 H<sub>2</sub>O 及び 14.43 g の Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O を混合することによって、1000 g の重量 ( pH 7.4 ) 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 ( 100 mM ) 及び NADPH ( 20 mM ) 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 5 mM 、そして NADPH に対して 1 mM であった。37 における 60 分のインキュベーション後 ( 800 rpm 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 × 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 N<sub>2</sub> 流を使用して概略 150 μ L の体積まで蒸発した。  
10

### 【 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 SilHTC ) 、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 × 10 mm , 25 μm ) に 0.3 mL / 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 × 100 mm , 3 μm ) 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、0.2 mL / 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 1.5 mL / 分の流量で洗浄し、そして 0.1 % のギ酸を含有する水で、1.5 mL / 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。  
20

### 【 1208 】

#### 質量分析

両方とも Applied Biosystems / MDS Scie x 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 4000 Q 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ヤン ( 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、サーベイスキヤンされるイオン ( 2 秒以内で 400 から 900 amu ) が、m/z 272 amu 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 -4200 V 、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、500 amu から 1000 amu に 2 秒以内に変更された。7500 cts ( 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ヤ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 : 30 psi 、 CAD ガス : 10 psi Gas 1 : 30 psi 、 Gas 2 : 50 psi 、 デクラスタリング電位 : -70 V 、入口電位 : -10 V 、衝突エネルギー : -24 V 、及びセル出口電位 -15 V 。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 Scie x ) で行った。( 参考文献 : Dieckhaus, C. M. , Fernandez-Metzler, C. L. , Kin 40

g, R., Krolikowski, 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：GHS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Wister-Han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ーラスの静脈内(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

PK 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 PK 研究において、C0、CL 及び AUC に対して、GS-9620 及び S-1 と比較して、5 - 10 倍高い C0、3 - 5 倍低い全身クリアランス (CL) 及び 5 - 10 倍高い曝露 (AUC) を伴う予想外に優れた PK 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。

【1213】

【表 9】

表 9 : 平均血漿濃度及び PK 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
C0 (nM)	220	534	3052	2782	1848
CL (mL/分/kg)	205	261	56	48.7	84.6
AUC0-無限大 (nM・時)	201	201	1627	1894	1182

\* GS-96620 のデータは、WO 2016023511 から入手可能。

\*\* 実施例 70-A、実施例 70-B 及び実施例 71-A に対しては 7 時間。

10

20

30

---

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 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 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 ナンバー5

(72)発明者 ユン , ホーンイーン  
中華人民共和国 201203 シャンハイ , ツァイルン・ロード , レーン 720 , ビルディン  
グ ナンバー5

(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 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)

C 07 D 473 / 24  
A 61 K 31 / 52  
A 61 P 1 / 16  
A 61 P 31 / 20  
A 61 P 43 / 00  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )