

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6484253号  
(P6484253)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 F 9/6561 (2006. 01)

C O 7 F 9/6561 C S P Z

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 17 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-565398 (P2016-565398)  
 (86) (22) 出願日 平成27年4月29日 (2015. 4. 29)  
 (65) 公表番号 特表2017-514838 (P2017-514838A)  
 (43) 公表日 平成29年6月8日 (2017. 6. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/028264  
 (87) 国際公開番号 W02015/168269  
 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015. 11. 5)  
 審査請求日 平成30年2月22日 (2018. 2. 22)  
 (31) 優先権主張番号 61/987, 321  
 (32) 優先日 平成26年5月1日 (2014. 5. 1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100194423  
 弁理士 植竹 友紀子  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

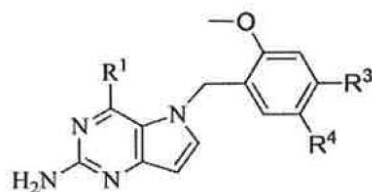
(54) 【発明の名称】 T o l l 様受容体7アゴニストとしての化合物および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の構造を有する化合物、またはその薬学的塩：

【化 1】



式(I)

[ 式中、

 $R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、
 $R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

 $R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-C$

$H = CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

ただし、 $R^3$ がHであるとき、 $R^4$ は $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、  
あるいは $R^4$ がHであるとき、 $R^3$ は $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

10

$L_1$ は $-(CH_2)_m-$ であり、

$L_2$ は $-(CH_2)_m-$ であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ であり、

$R^6$ は $-C_3 \sim C_6$ アルキルであり、

$R^7$ は $-C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

$R^9$ は $L_1OH$ であり、

$R^{11}$ はそれぞれ独立して $-OH$ から選択され、

$R^{12}$ は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$ で置換されているテトラゾリル、または

20

c)  $-C(=O)OH$ で置換されている、独立してNおよびOから選択されるヘテロ原子1~2個を有する5~6員ヘテロシクロアルキルであり、

mはそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択され、

nはそれぞれ独立して0、1、2、3、および4から選択される]。

#### 【請求項2】

$R^1$ が $-NHR^6$ または $-NHCHR^6R^9$ であり、

$R^3$ がH、 $-OL_2C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

$R^4$ がH、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

30

ただし、 $R^3$ がHであるとき、 $R^4$ は $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

あるいは $R^4$ がHであるとき、 $R^3$ は $-OL_2C(=O)OH$ またはテトラゾリルであり、

$L_1$ が $-(CH_2)_m-$ であり、

$L_2$ が $-(CH_2)_m-$ であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ であり、

40

$R^6$ が $-C_3 \sim C_6$ アルキルであり、

$R^7$ が $-C_1 \sim C_3$ アルキル、メチルであり、

$R^9$ が $L_1OH$ であり、

$R^{11}$ がそれぞれ独立して $-OH$ から選択され、

$R^{12}$ が

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$ で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$ で置換されている、独立してNおよびOから選択されるヘテロ原子1~2個を有する5~6員ヘテロシクロアルキルであり、

mがそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択され、

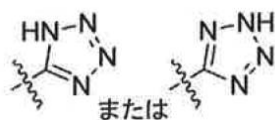
50

$n$  がそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される、  
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^1$  が  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、  
 $R^3$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 3】

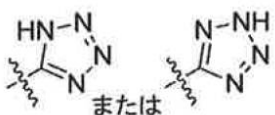


10

であり、

$R^4$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 4】

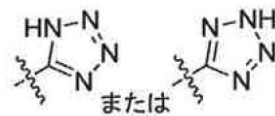


20

であり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 5】

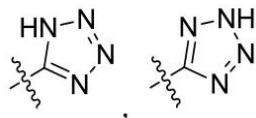


30

であり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 6】



40

であり、

$L_1$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、  
 $R^7$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、  
 $R^9$  が  $L_1OH$  であり、

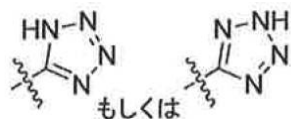
50

$R^{11}$  がそれぞれ独立して -OH から選択され、

$R^{12}$  が

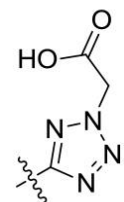
a)

【化 7】



b)

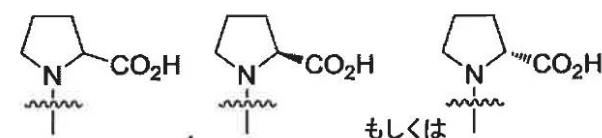
【化 8】



または

c)

【化 9】



であり、

m がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

n がそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される、

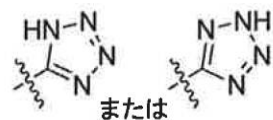
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  が H、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

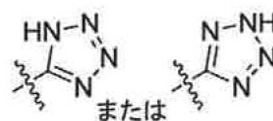
【化 10】



であり、

$R^4$  が H、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

【化 11】



であり、

ただし、 $R^3$  が H であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、

10

20

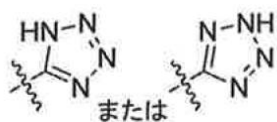
30

40

50

) OH、 $-L_7C(=O)OH$ 、

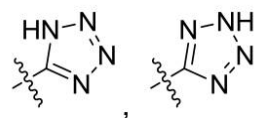
【化 1 2】



であり、

あるいは  $R^4$  が H であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 1 3】



10

であり、

$L_1$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

$R^9$  が  $L_1OH$  であり、

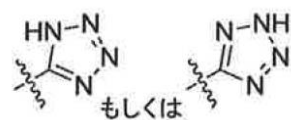
$R^{11}$  がそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  が

20

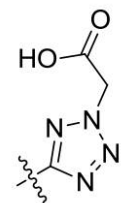
a)

【化 1 4】



b)

【化 1 5】

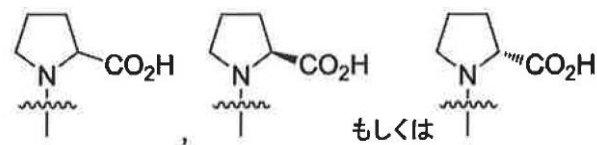


30

または

c)

【化 1 6】



40

であり、

$m$  がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  がそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$L_1$  が  $-CH_2-$  であり、

50

$L_2$  が  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、  
 $L_7 = -(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_4$  アルキルまたは  $-C_5$  アルキルであり、  
 $R^7$  がメチル、エチルまたはプロピルであり、  
 $R^{11}$  が OH である、

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

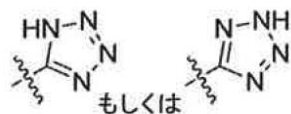
$R^1$  が  $-NHR^6$  であり、  
 $R^3$  が H であり、  
 $R^4$  が  $-L_2R^{12}$  であり、  
 $L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、  
 $R^{12}$  が  
 a) 非置換テトラゾリル、  
 b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または  
 c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して N および O から選択されるヘテロ原子  
 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、  
 m がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択される、  
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^1$  が  $-NHR^6$  であり、  
 $R^3$  が H であり、  
 $R^4$  が  $-L_2R^{12}$  であり、  
 $L_2$  が  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_5$  アルキルであり、  
 $R^{12}$  が

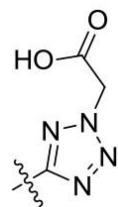
a)

【化 17】



b)

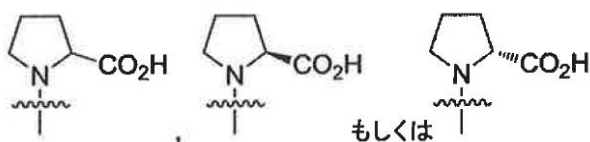
【化 18】



または

c)

【化 19】



である、

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>1</sup> が - N H R<sup>6</sup> であり、  
 R<sup>3</sup> が H であり、  
 R<sup>4</sup> が - L<sub>2</sub> C ( = O ) O H であり、  
 L<sub>2</sub> が - C H<sub>2</sub> - または - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - であり、  
 R<sup>6</sup> が - C<sub>5</sub> アルキルである、  
 請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メトキシ ) - 2 - メトキシベンジル )  
 - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 10

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N  
 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキ  
 シベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ  
 ) ヘキサン - 1 - オール ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキ  
 シベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ  
 ) ペンタン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル )  
 - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 20

N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル  
 ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イ  
 ル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン  
 - 1 - オール ;

2 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d  
 ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) - 2 H - テトラゾール - 2  
 - イル ) 酢酸 ;

5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチ  
 ル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 30

5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチ  
 ル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキ  
 シベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジア  
 ミン ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イ  
 ル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン -  
 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベン  
 ジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 40

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリ  
 ミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ;

( 3 R , 5 R ) - 7 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ]  
 ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 5 - ジヒ  
 ドロキシヘプタン酸 ;

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリ  
 ミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

( S ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミ  
 ノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェ  
 ニル ) 酢酸 ; 50

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;  
 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホン酸 ;  
 メチル水素 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホネート ;  
 ( E ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸 ;  
 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;  
 ( S ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;  
 ( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および  
 2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸  
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;  
 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;  
 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および  
 ( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸  
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

【請求項 11】

T L R 7 活性に関連した疾患を治療するための医薬組成物であって、前記疾患が感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんであり、

40

治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 12】

前記疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、H I V、肝炎、C 型肝炎または狼瘡である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

50



前記疾患がB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物の、医薬品の製造における使用。

【請求項15】

前記医薬品がTLR7活性に関連した疾患を治療するために用いられ、

前記疾患が感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である、請求項14に記載の使用。

【請求項17】

前記疾患がB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である、請求項14に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照により全体として本明細書に組み込まれる2014年5月01日出願の米国特許仮出願第61,987,321号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、Toll様受容体7(TLR7)アゴニストである化合物、そのような化合物を含む組成物およびそのような化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

特定の病原体クラスの早期検出は、パターン認識受容体(PRR)の助けを借りて先天性免疫系によって行われる。検出される病原体としては、ウイルス、細菌、原生動物および真菌が挙げられ、それぞれ、病原体関連分子パターン(PAMP)と呼ばれる1セットのクラス特異的な突然変異耐性分子を構成発現する。これらの分子マーカーは、タンパク質、炭水化物、脂質、核酸またはそれらの組合せから構成されてよく、内部または外部に位置してよい。PAMPの例としては、細菌の炭水化物(リポ多糖またはLPS、マンノース)、核酸(細菌またはウイルスのDNAまたはRNA)、ペプチドグリカンおよびリポタイコ酸(グラム陽性菌由来)、N-ホルミルメチオニン、リポタンパク質ならびに真菌のグルカンが挙げられる。

【0004】

パターン認識受容体は、3つのPAMP特性を利用するように進化してきた。第一に、構成発現によって、宿主が病原体をその生活環ステージにかかわらず検出することが可能になる。第二に、PAMPはクラス特異的であり、それによって宿主が病原体を区別し、その結果としてその応答を調整することが可能になる。第三に、突然変異耐性によって、宿主が病原体をその特定の株にかかわらず認識することが可能になる。

【0005】

パターン認識受容体は、単に病原体のPAMPを介した認識に関与するだけではない。パターン認識受容体は一旦結合すると、クラスター形成し、他の細胞外および細胞内のタンパク質を複合体に動員し、シグナル伝達カスケードを開始し、最終的に転写に影響を及ぼす傾向がある。さらに、パターン認識受容体は、病原体検出に応答して補体の活性化、凝固、食作用、炎症、およびアポトーシス機能に関与する。

【0006】

パターン認識受容体(PRR)は、エンドサイトーシスPRRまたはシグナル伝達PR

10

20

30

40

50

Rに分類することができる。シグナル伝達P R Rには、膜結合型T o l l様受容体(T L R)および細胞質型N O D様受容体の大ファミリーが含まれる。一方、エンドサイトーシスP R Rは細胞内シグナルをリレーすることなく食細胞による微生物の付着、貪食および破壊を促進し、すべての食細胞上に見られ、アポトーシス細胞の除去を媒介する。さらに、エンドサイトーシスP R Rは炭水化物を認識する。エンドサイトーシスP R Rには、マクロファージのマンノース受容体、すべての食細胞上に存在するグルカン受容体、および荷電リガンドを認識するスカベンジャー受容体が含まれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

10

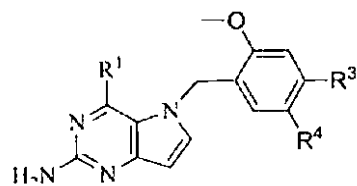
T o l l様受容体7(T L R 7)のアゴニストである化合物およびそれらの医薬組成物が本明細書で提供される。そのようなT L R 7アゴニストは免疫相乗物質である。そのようなT L R 7アゴニストを含む免疫原性組成物も本明細書で提供される。

【0008】

一態様において、そのような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、個々の異性体および異性体の混合物は、式(I)による構造を有する：

【0009】

【化1】



式(I)

20

式中、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

30

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

40

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキル であり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキル であり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

50

$R^{11}$  はそれぞれ独立して -OH から選択され、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して N および O から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル

であり、

m はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

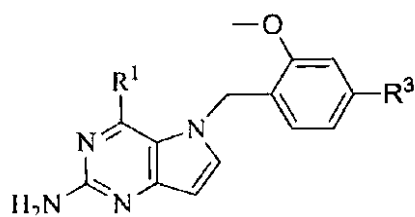
n はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

【0010】

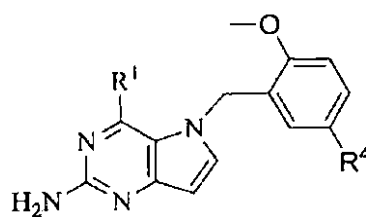
ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は式 (Ia) または式 (Ib) の化合物である。

【0011】

【化2】



式(Ia)



式(Ib)

【0012】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態において、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHC(H)R^6R^9$  であり、

$R^3$  は H、 $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

$R^4$  は H、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

ただし、 $R^3$  が H であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

あるいは  $R^4$  が H であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキル、メチルであり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して -OH から選択され、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して N および O から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル

であり、

m はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

10

20

30

40

50

nはそれぞれ独立して0、1、2、3、および4から選択される。

【0013】

式(Ia)または式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、

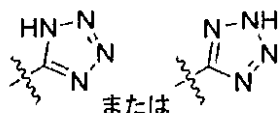
$R^1$ は $-NHR^6$ または $-NHCHR^6R^9$ であり、

$R^3$ はH、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【0014】

【化3】

10



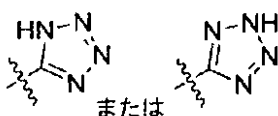
I;であり、

$R^4$ はH、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【0015】

20

【化4】



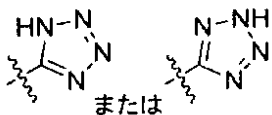
であり、

ただし、 $R^3$ がHであるとき、 $R^4$ は $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

30

【0016】

【化5】



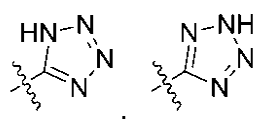
であり、

あるいは $R^4$ がHであるとき、 $R^3$ は $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

40

【0017】

【化6】



であり、

$L_1$ は $-(CH_2)_m-$ であり、

$L_2$ は $-(CH_2)_m-$ であり、

50

$L_7 = - (CH_2)_m (CHR^{11} CH_2)_m (CH_2)_n -$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

$R^9$  は  $L_1 OH$  であり、

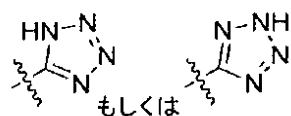
$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

a)

【0018】

【化7】

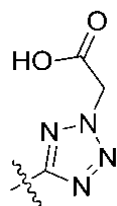


10

b)

【0019】

【化8】



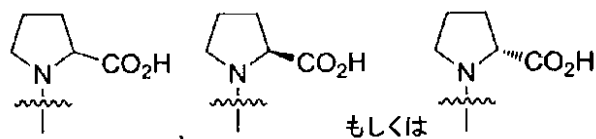
20

または

c)

【0020】

【化9】



30

であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

【0021】

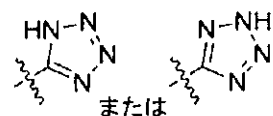
式 (I)、式 (Ia) および式 (Ib) の化合物のある特定の実施形態において、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6 R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-OL_2 C(=O)OH$ 、

【0022】

【化10】



40

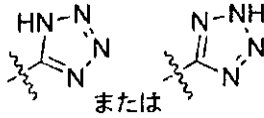
I; であり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2 R^{12}$ 、 $-OL_2 R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2 R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2 R^{12}$ 、 $-CF_2 C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2 C(=O)OH$ 、 $-L_7 C(=O)OH$ 、

【0023】

50

## 【化 1 1】



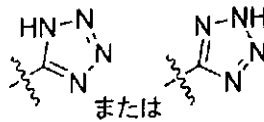
であり、

ただし、 $R^3$  が H であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

10

## 【0024】

## 【化 1 2】



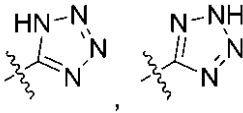
であり、

あるいは  $R^4$  が H であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$ 、

## 【0025】

## 【化 1 3】

20



であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

30

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

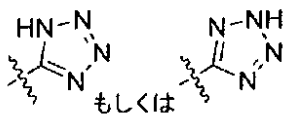
$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

a)

## 【0026】

## 【化 1 4】

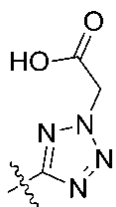


40

b)

## 【0027】

## 【化 1 5】



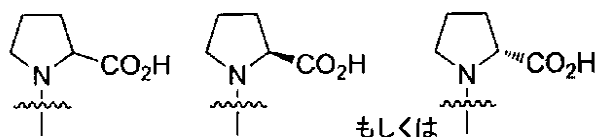
または

50

c )

【 0 0 2 8 】

【 化 1 6 】



であり、

mはそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択され、

10

nはそれぞれ独立して0、1、2、3、および4から選択される。

【 0 0 2 9 】

式( I )、式( I a )および式( I b )の化合物のある特定の実施形態において、 $L_1$ は $-CH_2-$ であり、 $L_2$ は $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、 $L_7 = -(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$ であり、 $R^6$ は $-C_4$ アルキルまたは $-C_5$ アルキルであり、 $R^7$ はメチル、エチルまたはプロピルであり、 $R^{11}$ はOHである。

【 0 0 3 0 】

式( I )、式( I a )および式( I b )の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$ は $-NHR^6$ であり、 $R^3$ はHであり、 $R^4$ は $-L_2R^{12}$ であり、 $L_2$ は $-(CH_2)_m-$ であり、 $R^6$ は $-C_3 \sim C_6$ アルキルであり、

20

 $R^{12}$ は

a ) 非置換テトラゾリル、

b )  $-L_1C(=O)OH$ で置換されているテトラゾリル、または

c )  $-C(=O)OH$ で置換されている、独立してNおよびOから選択されるヘテロ原子1~2個を有する5~6員ヘテロシクロアルキル

であり、

mはそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択される。

【 0 0 3 1 】

式( I )、式( I a )および式( I b )の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$ は $-NHR^6$ であり、 $R^3$ はHであり、 $R^4$ は $-L_2R^{12}$ であり、 $L_2$ は $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり、 $R^6$ は $-C_5$ アルキルであり、

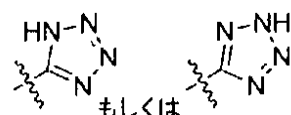
30

 $R^{12}$ は

a )

【 0 0 3 2 】

【 化 1 7 】

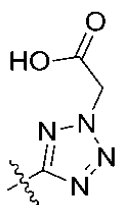


b )

40

【 0 0 3 3 】

【 化 1 8 】



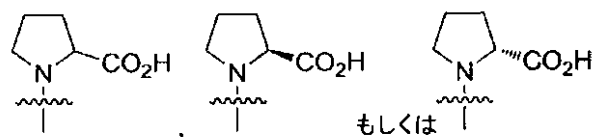
または

c )

50

【 0 0 3 4 】

【 化 1 9 】



である。

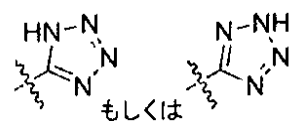
【 0 0 3 5 】

式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルであり、 $R^{12}$  は

a )

【 0 0 3 6 】

【 化 2 0 】

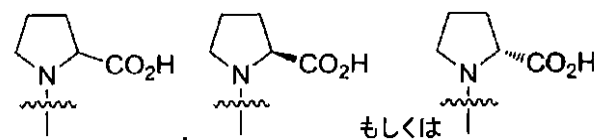


または

b )

【 0 0 3 7 】

【 化 2 1 】



である。

【 0 0 3 8 】

式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2C(=O)OH$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルである。

【 0 0 3 9 】

式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物のある特定の実施形態において、化合物は下記から選択される。

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メトキシ ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ペンタン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル

10

20

30

40

50



- ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;  
 2 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル ) 酢酸 ;  
 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 ( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;  
 5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ;  
 ( 3 R , 5 R ) - 7 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプタン酸 ;  
 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;  
 ( S ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;  
 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;  
 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホン酸 ;  
 メチル水素 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホネート ;  
 ( E ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸 ;  
 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;  
 ( S ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;  
 ( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および  
 2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸。

## 【 0 0 4 0 】

式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物のある特定の実施形態において、化合物は下記から選択される。

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および

( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸。

## 【 0 0 4 1 】

本明細書に記載されている別の態様は、式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物ならびにそのような式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物を含む医薬組成物を使用する方法である。

## 【 0 0 4 2 】

本明細書に記載されている別の態様は、治療有効量の式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の化合物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。そのような医薬組成物のある特定の実施形態において、医薬組成物は静脈内投与、硝子体内投与、筋肉内投与、経口投与、直腸投与、吸入投与、経鼻投与、局所投与、点眼投与または点耳投与用に製剤化される。他の実施形態において、医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル剤、液体剤、吸入剤、点鼻噴霧溶液剤、坐剤、溶液剤、乳剤、軟膏剤、点眼剤または点耳剤の形をとる。他の実施形態において、そのような医薬組成物は 1 種または複数の追加の治療剤をさらに含む。

## 【 0 0 4 3 】

本明細書に記載されている別の態様は、T L R 7 受容体活性に関連した疾患または障害の患者を治療するための医薬品であり、そのような医薬品は治療有効量の式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の化合物を含む。

## 【 0 0 4 4 】

本明細書に記載されている別の態様は、T L R 7 活性に関連した疾患または障害を治療するための医薬品の製造における式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の化合物の使用である。そのような使用のある特定の実施形態において、疾患は、感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである。そのような使用のある特定の実施形態において、疾患は、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、H I V、肝炎、C 型肝炎または狼瘡である。そのような使用のある特定の実施形態において、疾患は B 型肝炎、C 型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

## 【 0 0 4 5 】

本明細書に記載されている別の態様は、T L R 7 受容体を活性化する方法であって、それを必要とする系または対象に、治療有効量の式 ( I )、式 ( I a ) もしくは式 ( I b ) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは医薬組成物を投与し、それによって T L R 受容体を活性化するステップを含む方法である。そのような方法のある特定の実施形

10

20

30

40

50

態において、方法は、本化合物を細胞系もしくは組織系またはヒト対象もしくは動物対象に投与するステップを含む。

【0046】

本明細書に記載されている別の態様は、TLR7活性に関連した疾患または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする系または対象に、有効量の式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって疾患または障害を治療するステップを含む方法である。そのような方法のある特定の実施形態において、方法は、本化合物を細胞系もしくは組織系またはヒト対象もしくは動物対象に投与するステップを含む。そのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態は、感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである。そのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である。そのような方法のある特定の実施形態において、疾患はB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

10

【0047】

本明細書に記載されている別の態様は、細胞増殖疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする系または対象に、有効量の式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含み、細胞増殖疾患は膀胱がん、リンパ腫、骨肉腫、メラノーマ、または乳房腫瘍、腎腫瘍、前立腺腫瘍、結腸直腸腫瘍、甲状腺腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、神経細胞性腫瘍、肺腫瘍、子宮腫瘍もしくは胃腸腫瘍である、方法である。そのような方法のある特定の実施形態において、細胞増殖疾患は結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。そのような方法のある特定の実施形態において、細胞増殖疾患は肝細胞癌である。

20

【0048】

本明細書に記載されている別の態様は、医学的処置方法で用いる化合物であって、医学的処置方法はTLR7受容体活性に関連した疾患を治療する方法であり、疾患は感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんから選択され、化合物は式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物である、化合物である。そのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である。そのような方法のある特定の実施形態において、疾患はB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

30

【発明を実施するための形態】

【0049】

定義

40

本明細書では「アルキル」という用語は、飽和分枝または直鎖炭化水素を指す。ある特定の実施形態において、そのようなアルキル基は場合によって置換されている。本明細書では、「C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル」、「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル」、「C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル」、「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル」、「C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>アルキル」、および「C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル」という用語は、それぞれ炭素原子を少なくとも1個含み、多くても3、4、5、6、7または8個しか含まないアルキル基を指す。別段の指定がない場合、アルキル基はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルが一般的である。本明細書ではアルキル基は限定されるものではないが、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、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

50

## 【 0 0 5 0 】

本明細書では「ヘテロ原子」という用語は、窒素（N）原子、酸素（O）原子または硫黄（S）原子を指す。

## 【 0 0 5 1 】

本明細書では「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和 3 ～ 6 員単環式炭化水素環構造、飽和 5 ～ 6 員単環式炭化水素環構造、飽和 6 ～ 9 員縮合二環式炭化水素環構造、または飽和 10 ～ 14 員縮合三環式炭化水素環構造であって、炭化水素環構造の環炭素のうち 1 ～ 4 個が独立して - O -、- N R -、または - S - から選択される 1 ～ 4 個の基で置換されており、式中、R は水素、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub> アルキルまたはアミノ保護基である、炭化水素環構造を指す。

## 【 0 0 5 2 】

本明細書ではヘテロシクロアルキル基は限定されるものではないが、例えば下記などが挙げられる。アジリジニル、アジリジン - 1 - イル、アジリジン - 2 - イル、アジリジン - 3 - イル、オキシラニル、オキシラン - 2 - イル、オキシラン - 3 - イル、チイラニル、チイラン - 2 - イル、チイラン - 3 - イル、アゼタジニル、アゼタジン - 1 - イル、アゼタジン - 2 - イル、アゼタジン - 3 - イル、オキセタニル、オキセタン - 2 - イル、オキセタン - 3 - イル、オキセタン - 4 - イル、チエタニル、チエタン - 2 - イル、チエタン - 3 - イル、チエタン - 4 - イル、ピロリジニル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 4 - イル、ピロリジン - 5 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 4 - イル、テトラヒドロフラン - 5 - イル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 4 - イル、テトラヒドロチエン - 5 - イル、ピペリジニル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 5 - イル、ピペリジン - 6 - イル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 5 - イル、テトラヒドロピラン - 6 - イル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、テトラヒドロチオピラン - 3 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 5 - イル、テトラヒドロチオピラン - 6 - イル、ピペラジニル、ピペラジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - イル、ピペラジン - 3 - イル、ピペラジン - 4 - イル、ピペラジン - 5 - イル、ピペラジン - 6 - イル、モルホリニル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、モルホリン - 5 - イル、モルホリン - 6 - イル、チオモルホリニル、チオモルホリン - 2 - イル、チオモルホリン - 3 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 5 - イル、チオモルホリン - 6 - イル、オキサチアニル、オキサチアン - 2 - イル、オキサチアン - 3 - イル、オキサチアン - 5 - イル、オキサチアン - 6 - イル、ジチアニル、ジチアン - 2 - イル、ジチアン - 3 - イル、ジチアン - 5 - イル、ジチアン - 6 - イル、アゼパニル、アゼパン - 1 - イル、アゼパン - 2 - イル、アゼパン - 3 - イル、アゼパン - 4 - イル、アゼパン - 5 - イル、アゼパン - 6 - イル、アゼパン - 7 - イル、オキセパニル、オキセパン - 2 - イル、オキセパン - 3 - イル、オキセパン - 4 - イル、オキセパン - 5 - イル、オキセパン - 6 - イル、オキセパン - 7 - イル、チエパニル、チエパン - 2 - イル、チエパン - 3 - イル、チエパン - 4 - イル、チエパン - 5 - イル、チエパン - 6 - イル、チエパン - 7 - イル、ジオキソラニル、ジオキソラン - 2 - イル、ジオキソラン - 4 - イル、ジオキソラン - 5 - イル、チオキサニル、チオキサン - 2 - イル、チオキサン - 3 - イル、チオキサン - 4 - イル、チオキサン - 5 - イル、ジチオラニル、ジチオラン - 2 - イル、ジチオラン - 4 - イル、ジチオラン - 5 - イル、ピロリニル、ピロリン - 1 - イル、ピロリン - 2 - イル、ピロリン - 3 - イル、ピロリン - 4 - イル、ピロリン - 5 - イル、イミダゾリニル、イミダゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 3 - イル、イミダゾリン - 4 - イル、イミダゾリン - 5 - イル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 3 - イル、イミダゾリジン - 4 - イル、イミダゾリジン -

10

20

30

40

50

4 - イル、ピラゾリニル、ピラゾリン - 1 - イル、ピラゾリン - 3 - イル、ピラゾリン - 4 - イル、ピラゾリン - 5 - イル、ピラゾリジニル、ピラゾリジン - 1 - イル、ピラゾリジン - 2 - イル、ピラゾリジン - 3 - イル、ピラゾリジン - 4 - イル、ピラゾリジン - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピニル、ジヒドロフラニルジヒドロピラニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、ピロリジニル - 2 - オン、ピペリジニル - 3 - オン、ピペリジニル - 2 - オン、ピペリジニル - 4 - オン、および 2 H - ピロリル。

【 0 0 5 3 】

10

本明細書では製剤、組成物または成分に関して「許容される」という用語は、治療される対象の全身的健康に持続的な有害作用を及ぼさないことを意味する。

【 0 0 5 4 】

対象化合物の「投与」または「投与している」という用語は、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療を必要とする対象に提供することを意味する。

【 0 0 5 5 】

本明細書では「がん」という用語は、無制御に増殖し、場合によっては転移する（広がる）傾向がある細胞の異常増殖を指す。がんのタイプとしては、固形腫瘍（膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓または他の内分泌器官（甲状腺）、前立腺、皮膚（メラノーマ）の固形腫瘍など）または血液腫瘍（白血病など）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 5 6 】

本明細書では「担体」という用語は、本明細書に記載される化合物の細胞または組織への取り込みを容易にする化合物または化学物質を指す。

【 0 0 5 7 】

本明細書は「共投与」または「併用投与」などの用語は、選択された治療剤の患者個人への投与を包含することになっており、物質が同じ投与経路でまたは同時に投与されるとは必ずしも限らない治療レジメンを包含することを意図したものである。

【 0 0 5 8 】

本明細書では「皮膚科障害」という用語は皮膚障害を指す。そのような皮膚科障害としては、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、膠原病、接触性皮膚炎の湿疹、川崎病、酒さ、シェーグレン・ラルソン症候群、日光角化症、基底細胞癌および蕁麻疹などの増殖性または炎症性皮膚障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 5 9 】

本明細書では「賦形剤」という用語は、本明細書に記載される化合物を送達する前に希釈するために使用される化合物を指す。賦形剤は本明細書に記載される化合物を安定化するために使用することもできる。

【 0 0 6 0 】

本明細書では「有効量」または「治療有効量」という用語は、治療される疾患または状態の症状の 1 つまたは複数がある程度緩和するのに十分な本明細書に記載される化合物の投与量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の低減および／もしくは緩和、または生物系の他のいずれかの所望変化とすることができる。例えば、治療的使用での「有効量」は、疾患の症状の臨床上有意味な低減をもたらすのに必要とされた、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。いずれかの個別症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技法を使用して決定することができる。

40

【 0 0 6 1 】

本明細書では「増強する」または「増強している」という用語は、所望の効果を効力または持続期間において増加または延長させるという意味である。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強する」という用語は、系に及ぼす他の治療剤の効果を効力または持続期間において増加または延長させる能力を指す。本明細書では「増強有効

50

量」は、所望の系における別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0062】

「添加剤」という用語は、最終剤形中に存在してよい本質的に補助的ないずれかの物質を指す。例えば、「添加剤」という用語は、媒体、結合剤、崩壊剤、充填剤（賦形剤）、滑沢剤、懸濁化剤／分散化剤などを包含する。

【0063】

本明細書では「線維症」または「線維形成障害」という用語は、急性または慢性炎症に続き、細胞および／またはコラーゲンの異常蓄積を伴い、心臓、腎臓、関節、肺、または皮膚などの個別の器官または組織の線維化を含むが、これらに限定されない状態を指し、特発性肺線維症や原因不明の線維化性肺炎のような障害を含む。

10

【0064】

本明細書では「医原性」という用語は、薬物療法または外科的療法によって生じたまたは悪化した状態、障害、または疾患を意味する。

【0065】

本明細書では「免疫学的に有効な量」という用語は、免疫疾患または障害の治療または予防に有効な十分量を個体に単一用量または連続投与の一部分として投与することを意味する。この量は、治療対象の個体の健康および身体的状態、年齢、治療対象の個体の分類群（例えば、非ヒト霊長類、霊長類など）、個体の免疫系の抗体を合成する能力、所望の保護度、治療担当医師による医学的状況の診断、ならびに他の関連要因に応じて異なる。量は比較的広い範囲に収まるものと予想され、ルーチンの試験により決定することができる。

20

【0066】

本明細書では抗原または組成物に対する「免疫学的応答」または「免疫応答」は、対象における抗原または組成物に対する体液性および／または細胞性免疫応答の発達を指す。

【0067】

免疫応答には、先天性免疫応答および適応免疫応答が含まれる。先天性免疫応答は、免疫系にとって防御の第一線を担う速効性の応答である。一方、適応免疫は、所与の病原体または障害（例えば、腫瘍）に由来する抗原を認識する、体細胞再編成された受容体遺伝子（例えば、T細胞受容体およびB細胞受容体）を有する免疫細胞の選択およびクローン増幅を利用し、それによって特異性および免疫記憶を形成する。先天性免疫応答は、それらの多くの効果のうち、炎症性サイトカインの急速なバーストおよびマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞（APC）の活性化を引き起こす。病原体と自己成分を識別するために、先天性免疫系は、病原体に由来する病原体関連分子パターンまたはPAMPと呼ばれている徴候を検出する比較的变化しない様々な受容体を利用する。この免疫応答の増強を支持する機序には、好中球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、B細胞を含めた様々な免疫細胞、および上皮細胞や内皮細胞などのいくつかの非免疫細胞に差次的に発現するパターン認識受容体（PRR）が関与していると報告されている。PRRの関与は、これらの細胞の一部を活性化し、サイトカインおよびケモカインを分泌させ、他の細胞を成熟および遊走させる。同時に、これによって、炎症環境が作り出され、適応免疫応答が確立する。PRRとしては、Toll様受容体（TLR）やヌクレオチド結合オリゴマー化領域（NOD）タンパク質などの非食作用受容体、ならびにスカベンジャー受容体、マンノース受容体、および - グルカン受容体など食作用を誘発する受容体が挙げられる。樹状細胞は、ナイーブCD4<sup>+</sup>ヘルパーT（T<sub>H</sub>）細胞の初回刺激を惹起し、キラー細胞へのCD8<sup>+</sup>T細胞分化を誘導するのに最も重要な細胞型の一部として認識されている。TLRシグナル伝達は、これらのヘルパーT細胞応答の質を決定する際に重要な役割を果たすと報告されている。例えば、TLRシグナルの性質によって、観察されるT<sub>H</sub>応答の特定の型（例えば、T<sub>H</sub>1対T<sub>H</sub>2の応答）が決定される。抗体（体液性）と細胞性免疫の組合せはT<sub>H</sub>1型応答の一部分として起こり、一方T<sub>H</sub>2型応答は主に抗体応答である。

30

40

【0068】

50

「体液性免疫応答」は抗体分子によって媒介される免疫応答を指し、「細胞性免疫応答」はＴリンパ球および／または他の白血球によって媒介される免疫応答を指す。細胞性免疫の重要な一態様は、細胞傷害性Ｔ細胞（「CTL」）による抗原特異的応答を伴う。CTLは、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）によってコードされ、かつ細胞表面に発現されるタンパク質に結合して提示されるペプチド抗原に対して特異性を示す。CTLは、細胞内微生物の細胞内破壊、またはそのような微生物に感染した細胞の溶解を誘導および促進する助けとなる。細胞性免疫の別の態様は、ヘルパーＴ細胞による抗原特異的応答を伴う。ヘルパーＴ細胞は、MHC分子に結合しているペプチド抗原を細胞表面に提示する細胞に対する非特異的エフェクター細胞の機能を刺激し、それらの活性を集中させる助けとなるよう働く。「細胞性免疫応答」は、サイトカイン、ケモカイン、ならびにCD4＋およびCD8＋Ｔ細胞に由来するものを含めて、活性化Ｔ細胞および／または他の白血球によって産生されるような他の分子の産生も指す。

10

**【0069】**

本明細書では「炎症性障害」という用語は、痛み（有害物質の発生および神経の刺激に由来する疼痛）、発熱（血管拡張に由来する発熱）、発赤（血管拡張および血流量増大に由来する発赤）、腫脹（体液の過剰な流入または制限された流出に由来する腫瘍）、および機能喪失（部分または完全、一時的または永久的であり得る機能喪失）の徴候の１つまたは複数を特徴とする疾患または状態を指す。炎症は多くの形をとり、それには、以下の１つまたは複数である炎症が含まれるが、これらに限定されない：急性、癒着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変性、びまん性、散在性、滲出性、線維索性、線維化性、病巣性、肉芽腫性、増殖性（hyperplastic）、肥大性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、増殖性（plastic）、増殖性（productive）、増殖性（proliferous）、偽膜性、化膿性（purulent）、硬化性、漿液線維索性（seroplastic）、漿液性、単純性、特異性、亜急性、化膿性（suppurative）、毒性、外傷性、および／または潰瘍性。炎症性障害には、血管（多発性動脈炎、側頭動脈炎）；関節（結晶性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、関節リウマチ、ライター関節炎）；消化管（疾患）；皮膚（皮膚炎）；または複数の器官および組織（全身性エリテマトーデス）に影響を及ぼすものがさらに含まれるが、これらに限定されない。

20

**【0070】**

本明細書では「眼疾患」または「眼科疾患」という用語は、片眼または両眼に影響を及ぼし、潜在的には周辺組織にも影響を及ぼす疾患を指す。眼疾患または眼科疾患としては、結膜炎、網膜炎、強膜炎、ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、乳頭結膜炎およびサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎が挙げられるが、これらに限定されない。

30

**【0071】**

本明細書では「薬学的に許容される」という用語は、本明細書に記載される化合物の生物学的活性または特性を抑制しない、担体または賦形剤などの材料を指す。そのような材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、それが含まれている組成物の各成分のいずれかと有害に相互作用することもなく、個体に投与される。

**【0072】**

本明細書では「薬学的に許容される塩」という用語は、投与された有機体に著しい刺激をもたらさず、本明細書に記載される化合物の生物学的活性および特性を抑制しない化合物の製剤を指す。

40

**【0073】**

本明細書では「組合せ」または「薬学的組合せ」という用語は、１種より多い活性成分の混合または組合せから生じ、それらの活性成分の配合剤と非配合剤とを包含する生成物を意味する。「配合剤」という用語は、両活性成分、例として式（I）の化合物と追加の治療剤が患者に単一の単位または剤形で同時に投与されることを意味する。「非配合剤」という用語は、両活性成分、例として式（I）の化合物と追加の治療剤が患者に別々の単位として同時に、並行してまたは特定の期限なしに順次に投与され、そのような投与によって、患者の体内において２つの化合物が治療上有効なレベルで供給されることを意味す

50

る。後者は、カクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【0074】

本明細書では「組成物」または「医薬組成物」という用語は、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1種の、場合によって1種より多い、担体、安定剤、賦形剤、分散化剤、懸濁化剤、粘稠化剤および/または添加剤など、他の薬学的に許容される化学成分との混合物を指す。

【0075】

本明細書では「呼吸器疾患」という用語は、鼻、咽頭、喉頭、気管、気管支、および両肺など、呼吸に関与する器官に影響を及ぼす疾患を指す。呼吸器疾患としては、喘息、成人呼吸窮迫症候群およびアレルギー性(外因性)喘息、非アレルギー性(内因性)喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルギー性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過呼吸、小児発症喘息、成人発症喘息、咳喘息、職業性喘息、ステロイド抵抗性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎;慢性気管支炎または肺気腫、肺性高血圧、間質性肺線維症および/または気道炎症ならびに嚢胞性線維症を含めて、慢性閉塞性肺疾患、ならびに低酸素症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

本明細書では「対象」または「患者」という用語は、哺乳類および非哺乳類を包含する。哺乳類の例としては、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ;ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモットなどが挙げられるが、これらに限定されない。非哺乳類の例としては、鳥、魚などが挙げられるが、これらに限定されない。しばしば、対象はヒトであり、本明細書に開示される疾患または障害に対する治療を必要とすると診断されたヒトとすることができる。

【0077】

本明細書では「TLR7アゴニスト」という用語は、TLR7受容体を活性化する化合物を指す。

【0078】

本明細書では「TLR7疾患」または「TLR7活性に関連した疾患または障害」という用語は、Toll様受容体に関連したいずれかの病状を指す。そのような疾患または障害としては、単に例示として喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、リンパ腫、骨肉腫、メラノーマ、乳がん、腎がん、前立腺がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、卵巣がん、膵がん、神経細胞がん、肺がん、子宮がん、胃腸がん、HIV、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、肝細胞癌または狼瘡など、感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患およびがんが挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

本明細書では「治療有効量」という用語は、そのような量を受けていない対応する対象に比べて、疾患、障害、もしくは副作用の改善された治療、治癒、予防、もしくは回復、または疾患もしくは障害の進捗速度の低下をもたらす化合物のいずれかの量を指す。この用語の範囲内には、通常の生理機能を向上させるのに有効な量も包含される。

【0080】

本明細書では「治療する」、「治療している」または「治療」という用語は、疾患または状態、症状を緩和し、和らげ、または改善し、さらなる症状を予防し、症状の根底にある代謝性原因を改善しまたは予防し、疾患または状態を抑制し、疾患または状態の発症を阻止し、疾患または状態を軽減し、疾患または状態の退行をもたらす、疾患または状態によって引き起こされた状態を軽減し、あるいは疾患または状態の症状を予防的および/または治療的に止める方法を指す。

【0081】



化合物名はChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft (登録商標)) またはJChem、バージョン5.2.2 (ChemAxon社) を使用して得られた。

【0082】

好ましい実施形態の説明

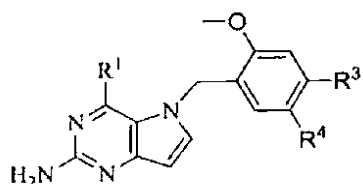
To11様受容体7 (TLR7) のアゴニストである化合物およびそれらの医薬組成物が本明細書で提供される。また、TLR7 活性に関連した疾患および/または障害を治療するための化合物、医薬組成物および方法でもある。

【0083】

本発明のTLR7 アゴニストは、式(I) の構造を有する化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、個々の異性体および異性体の混合物である：

【0084】

【化22】



式(I)

式中、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  またはテトラゾリルであり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子

1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル  
であり、

m はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

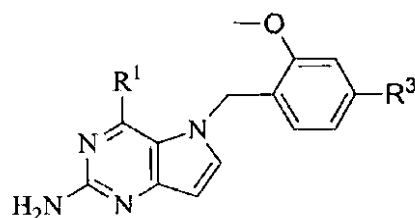
n はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

【0085】

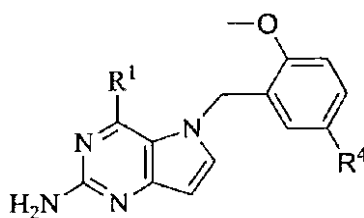
ある特定の実施形態において、本発明の TLR7 アゴニストは式 (I a) または式 (I b) の構造を有する化合物である：

【0086】

【化23】



式(Ia)



式(Ib)

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は本明細書に定義する通りである。

【0087】

本明細書に記載されている式 (I)、式 (I a) および式 (I b) の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩は、そのような化合物および薬学的に許容される塩の適当な同位体変種もすべて含まれる。化合物またはその薬学的に許容される塩の同位体変種は、少なくとも 1 個の原子が、原子番号は同じであるが原子質量は通常自然界に見られる原子質量と異なる原子で置換されているものと定義される。化合物およびそれらの薬学的に許容される塩に組み込むことができる同位体の例としては、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl および <sup>123</sup>I などの水素、炭素、窒素および酸素の同位体が挙げられるが、これらに限定されない。化合物およびそれらの薬学的に許容される塩のある特定の同位体変種、例えば <sup>3</sup>H または <sup>14</sup>C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および / または基質の組織分布の研究において有用である。具体的な例では、<sup>3</sup>H および <sup>14</sup>C 同位体を使用して、調製を容易にし、検出を可能にすることができる。他の例では、<sup>2</sup>H などの同位体による置換によって、生体内半減期の増加または必要投与量の低減など、代謝安定性の改善によって生ずる治療上のある特定の利点を得ることができる。化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および異性体の同位体変種は、適当な試薬の適切な同位体変種を使用する通常の手順によって調製される。

【0088】

式 (I) の化合物を作製する方法

式 (I) およびその部分式の化合物を調製するための一般手順については、以下に実施例で記載されている。記載されている反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基またはカルボキシ基が最終生成物において望まれている場合、これらの基が反応に不必要に関与することを避けるために、これらの基を保護することができる。標準実施方法 (例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry,” John Wiley and Sons, 1991 を参照のこと) に従って、通常の前置基を使用することができる。

【0089】

ある特定の実施形態において、式 (I) およびその部分式の化合物は、式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物の遊離塩基形を薬学的に許容される有機酸または無機酸と反応させることによって薬学的に許容される酸付加塩として調製される。他の実施形態において、式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物の遊離酸形を薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る有機塩基または無機塩基と反応させることによって調製される。あるいは、式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の塩の形は、出発物質または中間体の塩を使用して調製される。ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物は、シュウ酸塩およびトリフルオロ酢酸塩を含めて、他の塩の形をとるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩が形成される。

【0090】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物のそのような薬学的に許容される酸付加塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩)、ヘキサノ酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、シクラミン酸塩、エディシル酸塩、エシル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナフシル酸塩、ニコチン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアレート、タンニン酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の薬学的に許容されるある特定の酸付加塩を形成するのに使用される有機酸または無機酸としては、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、またはヘキサノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物のそのような薬学的に許容される塩基付加塩としては、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオールアミン塩、グリシン塩、リシン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物の遊離酸形または遊離塩基形はそれぞれ、対応する塩基付加塩または酸付加塩の形から調製される。例えば、酸付加塩の形の式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物は、適当な塩基(単に例示として、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処理することによって対応する遊離塩基に変換される。例えば、塩基付加塩の形の式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物は、適当な酸(単に例示として、塩酸)で処理することによって対応する遊離酸に変換される。

【0094】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物は、当業者に公知の方法を使用して保護誘導体として調製される。保護基の生成およびそれらの除去に適用可能な技法について詳細な説明は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999でみることができる。

【0095】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物は、それらの個々の立体異性体として調製される。他の実施形態において、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、一对のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学純粋な鏡像異性体を回収することによって、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物の個々の立体異性体として調製される。ある特定の実施形態において、鏡像異性体の分割は、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を使用して、または解離性複合体(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)を使用することによって実施される。ジアステレオマーは異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの相違点を利用することによって容易に分離される。ある特定の実施形態において、ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、または溶解度の差異に基づいた分離/分割技法によって分離される。次いで、ラセミ化をもたらすことのないいずれかの実用的手段によって、光学純粋な鏡像異性体が分割剤と共に回収される。化合物のラセミ混合物をそれらの立体異性体に分割するのに適用可能な技法のより詳細な説明は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981でみることができる。

10

【0096】

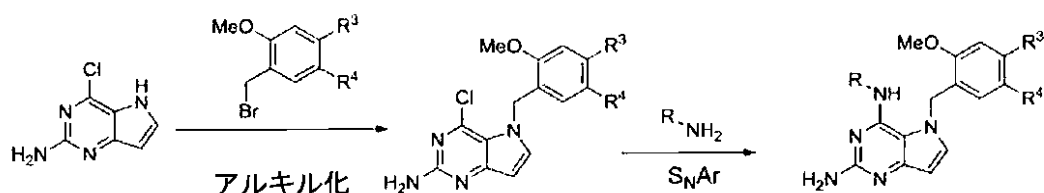
式(I)の化合物を作製するのに使用される合成スキームは限定されるものではないが、例えば以下の反応スキーム(I)に図示する。

【0097】

20

【化24】

## スキーム(I)



【0098】

30

スキーム(I)は、市販の4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミンを出発物とする2ステップのスキームを使用した、式(I)のピロロピリミジンの合成を例示する。N-5位を臭化ベンジル(または塩化ベンジル)類似体でアルキル化すると、対応する5-ベンジル誘導体を得られる。ここで、 $R^3$ および $R^4$ は本明細書に定義する通りである。引き続いて、クロロ基をアルキルアミン誘導体で $S_NAr$ 置換すると、対応する4,5-二置換ピロロピリミジンを得られる。ここで、Rは $R^6$ または $-CH(R^6)R^9$ であり、 $R^6$ および $R^9$ は本明細書に定義する通りである。

【0099】

薬理学および有用性

免疫系が外来抗原に曝露されると、先天性免疫系と後天性免疫系の両方の協調した相互作用を特徴とする防御応答を始動させることによって応答する。これらの相互依存的な2つの系は、速度(先天性系が寄与)と特異性(適応系が寄与)という相互排他的な2つの要件を満たす。

40

【0100】

先天性免疫系は、侵入病原体に対する防御の第一線として機能し、適応応答を成熟させる間に病原体を抑制する。それは、感染後何分か以内に、病原体に広く保存されたパターンに反応して抗原非依存的に起こる(しかし、非特異的ではなく、自己と病原体を区別することができる)。また、決定的に重大なことには、適応免疫系を増強し、感染因子と戦うのに最も適している細胞性または体液性応答に向かわせる(または極性化する)炎症および共刺激環境(警告徴候と呼ばれることもある)も作り出す。先天性免疫を治療標的と

50

するための TLR モジュレーターの開発について概説されている (Nature Medicine, 2007, 13, 552-559; Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2006, 3, 343-352 および Journal of Immunology, 2005, 174, 1259-1268 を参照のこと)。

#### 【0101】

適応応答は何日間かまたは何週間かにわたって有効になるが、最終的には病原体の完全な排除および免疫学的記憶の生成に必要とされた微細な抗原特異性を実現する。それは主として、生殖細胞系遺伝子の再編成を経験し、特異性および長期持続性記憶を特徴とする T および B 細胞によって媒介される。しかし、細菌、さらには比較的大きい原生動物寄生体を飲み込むプロフェッショナル食細胞 (マクロファージ、好中球など) および顆粒球 (好塩基球、好酸球など) を含めて、先天性免疫系の要素の動員も含む。適応免疫応答が一旦成熟すれば、高特異的記憶細胞が産生され、それらの同種抗原へのその後の曝露時に急速に活性化されるため、病原体へのその後の曝露によって、病原体は急速に排除される。

10

#### 【0102】

自己免疫疾患は、(i) 自己抗原に対する体液性または自己抗体応答 (単に例示として、TSH 受容体に対する抗体による 그레이プス 原発性甲状腺機能亢進)、または (ii) 自己抗原を誘導する非免疫細胞が免疫細胞によって破壊される細胞性応答 (単に例示として、甲状腺細胞 (橋本甲状腺炎) または膵島細胞 (1 型糖尿病)) によって定義される。多くの自己免疫疾患は両方の現象の組合せであり、例えば橋本甲状腺炎および 1 型糖尿病も、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) または抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) / 島細胞という自己抗体を有する。自己免疫疾患は、接着分子 (単に例示として、血管細胞接着分子 - 1 (VCAM-1)) の増加および血管系への白血球接着の変化 (単に例示として、大腸炎、全身性狼瘡、全身性硬化症、および糖尿病血管合併症など) を含めて、炎症性成分を有することが多いが、これらに限定されない。

20

#### 【0103】

Toll 様受容体 (TLR) は、細胞外 N 末端側ロイシンリッチリピート (LLRR) ドメインと、その後続くシステインリッチ領域、TM ドメイン、および Toll / IL-1 受容体 (TIR) ドメインと呼ばれる保存領域を含む細胞内 (細胞質側) 尾部によって特徴付けられる I 型膜貫通タンパク質である。TLR は主に免疫細胞で発現されるパターン認識受容体 (PRR) であり、免疫細胞としては、樹状細胞、T リンパ球、マクロファージ、単球およびナチュラルキラー細胞が挙げられるが、これらに限定されない。LLR ドメインはリガンド結合および結合型シグナル伝達にとって重要であり、PRR の共通の特徴である。TIR ドメインはタンパク質間相互作用において重要であり、先天性免疫と関連している。TIR ドメインはまた、3 つのサブグループから構成される、より大きい IL-1 R / TLR スーパーファミリーを結びつける。第 1 のグループのメンバーはそれらの細胞外領域に免疫グロビンドメインを有し、IL-1 受容体、IL-18 受容体およびアクセサリタンパク質、ならびに ST2 を含む。第 2 のグループは TLR を含む。第 3 のグループは、シグナル伝達にとって重要な細胞内アダプタータンパク質を含む。

30

#### 【0104】

TLR は、細菌、真菌、原生動物およびウイルスに由来する病原体関連分子パターン (PAMPs) に結合し、侵入病原体に対する防御の第一線として働く 1 群のパターン認識受容体である。TLR は、炎症反応に関与する遺伝子の発現を誘導するのに不可欠であり、TLR および先天性免疫系は抗原特異的獲得免疫の発達において決定的に重要なステップである。

40

#### 【0105】

適応 (体液性または細胞媒介性) 免疫は先天性免疫の TLR シグナル機構と関連している。先天性免疫は環境の傷害因子と戦うように迅速に機能する防御免疫細胞応答であり、環境の傷害因子としては、細菌性またはウイルス性因子が挙げられるが、これらに限定されない。適応免疫の方は応答が遅く、ナイーブ T リンパ球をヘルパー T1 (Th1) またはヘルパー T2 (Th2) 細胞型に分化および活性化するものである。Th1 細胞は主に細胞性免疫を促進し、Th2 細胞は主に体液性免疫を促進する。本来、宿主防御系である

50

が、T L R 経路から発せられる先天性免疫シグナルの病的発現は自己免疫性炎症性疾患の惹起に関係付けられる。

【 0 1 0 6 】

すべての T L R は、細菌細胞表面リポ多糖、リポタンパク質、細菌フラジェリン、細菌 D N A とウイルス D N A、ならびにウイルス R N A を含めて、病原性有機体に存在する、1 つのまたは 1 セットの特異的分子決定因子を認識する際にホモダイマーまたはヘテロダイマーとして機能すると思われる。T L R 活性化に対する細胞性応答は、1 つまたは複数の転写因子を活性化し、病原体侵入の消滅および排除に寄与するインターフェロン、T N F - 、インターロイキン、M I P - 1 および M C P - 1 などのサイトカインおよび共刺激分子を産生および分泌するものである。

10

【 0 1 0 7 】

T L R 空間的発現は宿主の環境インターフェースと一致する。ショウジョウバエにおいて、他の T o l l 様タンパク質は数種しかクローニングされていないが、ヒト T L R ファミリーは少なくとも 11 のメンバー T L R 1 ~ T L R 11 から構成される。それらの T L R は、それらが惹起する細胞発現およびシグナル伝達経路の差異のために重複しているが異なった生物学的応答を誘発する。T L R はそれぞれ、白血球の異なるサブセットに発現し、その発現パターンおよび P A M P 感受性が特異的であり、病原体の様々なサブセットを検出し、免疫系による注意深い監視が可能になる。

【 0 1 0 8 】

T o l l 様受容体 7 ( T L R 7 )

20

T L R 7 はヒト染色体 X p 22 に位置し、T L R 7 配列は 27 N 末端 L R R を含む 1049 ( a a ) タンパク質 ( 分子量計算値 121 k D a ) をコードする。T L R 7 は T L R 8 および T L R 9 と最も密接に関連し、それぞれ全体の ( a a ) 配列同一性が 43 % および 36 % である。

【 0 1 0 9 】

インビボでは、T L R 7 m R N A が肺、胎盤、脾臓、リンパ節、および扁桃腺内で発現される。T L R 7 m R N A 発現は単球、B 細胞、および形質細胞様樹状細胞で最高である。インビトロでは、T L R 7 m R N A 発現が P M A 誘導性分化においては T H P - 1 細胞で上方制御される。T L R 7 は、I L - 6 への曝露によって高度に上方制御され、オートクリン I F N - 、I L - 1 によって若干より少ない程度に上方制御される。T H P - 1 細胞における T L R 7 m R N A 発現は、グラム陽性細菌への曝露後でもグラム陰性細菌への曝露後でも上昇する。エクスピボでは、T L R 7 の発現がグラム陽性細菌への曝露後でもグラム陰性細菌への曝露後でも単球においては上昇し、顆粒球においてはより大きな程度に上昇する。T L R 7 はエンドソームで発現される。T L R 7 の役割は、ウイルスの侵入に応答する手段として、「外来」一本鎖 R N A が細胞内に存在することを確認することである。T L R 7 は構造が高度保存されたタンパク質であり、ヒト免疫不全ウイルス、水疱性口内炎ウイルスおよびインフルエンザウイルスなどのウイルスに由来するグアノシンリッチまたはウリジンリッチの一本鎖 R N A ( s s R N A ) を認識する。したがって、樹状細胞および他の抗原提示細胞の活性化を通して、T L R 7 結合および結果として起こるサイトカイン産生は多様な先天性および後天性免疫応答機構を活性化し、病原体、感染細胞または腫瘍細胞の破壊を引き起こすものと予想される。

30

40

【 0 1 1 0 】

式 ( I )、式 ( I a ) もしくは式 ( I b ) の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに / または組合せは T o l l 様受容体 7 活性のアゴニストであり、そのような T L R 7 受容体に関連した疾患および / または障害の治療で使用される。

【 0 1 1 1 】

ある特定の実施形態において、式 ( I )、式 ( I a ) もしくは式 ( I b ) の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに / または組合せは呼吸器疾患および / または障害の治療で使用される。呼吸器疾患および / または障害としては

50

、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物喘息（アスピリン喘息およびNSAID喘息を含む）および塵埃喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）；伝染性気管支炎および好酸球性気管支炎を含めて、気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺臓炎；原因不明の線維化性肺炎、特発性間質性肺炎、抗腫瘍療法に合併する線維症を含めて、肺線維症、結核、ならびにアスペルギルス症および他の真菌感染症を含めて、慢性感染症；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎性および血栓性障害、ならびに肺高血圧症；気道の炎症性および分泌性状態を伴う慢性咳嗽、ならびに医原性咳の治療を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎および血管運動神経性鼻炎を含めて、急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含めて、通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ；感冒、ならびに呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスによる感染症を含めて、急性ウイルス性感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0112】

ある特定の実施形態において、式（I）、式（Ia）もしくは式（Ib）の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに／または組合せは皮膚科障害の治療で使用される。皮膚科障害としては、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚症、および遅延型過敏反応；植物性皮膚炎および光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、基底細胞癌、日光角化症、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛症、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性蜂窩織炎と非感染性蜂窩織炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性皮膚がんおよび他の異形成病変；固定薬疹を含めて、薬物誘発性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0113】

ある特定の実施形態において、式（I）、式（Ia）もしくは式（Ib）の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに／または組合せは眼疾患および／または障害の治療で使用される。眼疾患および／または障害としては、眼瞼炎；通年性アレルギー性結膜炎および春季アレルギー性結膜炎を含めて、結膜炎；虹彩炎；前部ぶどう膜炎および後部ぶどう膜炎；脈絡膜炎；網膜に影響を及ぼす自己免疫障害、変性障害または炎症性障害；交感性眼炎を含めて、眼炎；サルコイドーシス；ウイルス性感染症、真菌感染症、および細菌感染症を含めて、感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0114】

ある特定の実施形態において、式（I）、式（Ia）もしくは式（Ib）の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに／または組合せは他の自己免疫障害およびアレルギー性障害の治療で使用される。他の自己免疫障害およびアレルギー性障害としては、関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群およびセザリー症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0115】

ある特定の実施形態において、式（I）、式（Ia）または式（Ib）の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、ならびに医薬組成物は、転移性疾患および腫瘍再発ならびに腫瘍随伴症候群の予防および治療を含めて、がんの治療で使用される。がんとしては、膀胱、前立腺、乳、結腸直腸、肝臓、肝細胞癌、肺、卵巣、膵臓、腸と結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍、ならびに（白血病を含めて）骨髄に影響を及ぼす悪性腫瘍およびホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫などリンパ増殖系に影響を及ぼす悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、式（I）、式（Ia）または式（Ib）の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、ならびに医

50

薬組成物はT o l l 様受容体活性のモジュレーターとして有用であり、新形成の治療で使用される。新形成としては、基底細胞癌、扁平上皮癌、日光角化症、メラノーマ、癌腫、肉腫、白血病、腎細胞癌、カボジ肉腫、骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病および多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0116】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに/または組合せは感染症の治療で使用される。感染症としては、陰部疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、B型肝炎、C型肝炎、デングウイルス、単純ヘルペスウイルス(単に例示として、HSV-I、HSV-II、CMV、またはVZV)、伝染性軟属腫、ワクチニア、痘瘡、レンチウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、ライノウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス(例えば、SARS)、インフルエンザ、パラインフルエンザ、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、フラビウイルス、レトロウイルス、アレナウイルス(単に例示として、LCM、フニンウイルス、マチュポウイルス、グアナリトウイルスおよびラッサ熱)およびフィロウイルス(単に例示として、エボラウイルスまたはマールブルグウイルス)などのウイルス感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0117】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、それらの薬学的に許容される塩および異性体、医薬組成物、ならびに/または組合せは細菌感染症、真菌感染症、および原虫感染症の治療で使用される。細菌感染症、真菌感染症、および原虫感染症としては、結核およびマイコバクテリウム・アビウム(*Mycobacterium avium*)、ハンセン病;ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)、クリプトスポリジウム症、ヒストプラスマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染症、リーシュマニア症、エシェリキア(*Escherichia*)属、エンテロバクター(*Enterobacter*)属、サルモネラ(*Salmonella*)属、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)属、クレブシエラ(*Klebsiella*)属、プロテウス(*Proteus*)属、シュードモナス(*Pseudomonas*)属、ストレプトコッカス(*Streptococcus*)属、およびクラミジア(*Chlamydia*)属の細菌によって引き起こされる感染症、ならびにカンジダ症、アスペルギルス症、ヒストプラスマ症、クリプトコッカス髄膜炎などの真菌感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0118】

投与および医薬組成物

式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩および異性体の治療的使用では、そのような化合物の治療有効量を単独でまたは医薬組成物の一部分として投与する。したがって、そのような医薬組成物は、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1種もしくは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、もしくは添加剤を含む。さらに、そのような化合物および組成物を単独でまたは1種もしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与する。そのような化合物および組成物の投与方法としては、経口投与、直腸投与、非経口投与、静脈内投与、硝子体内投与、筋肉内投与、吸入投与、鼻腔内投与、局所投与、点眼または点耳が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0119】

治療有効量は、とりわけ、指示された疾患、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、投与化合物の効力、投与方法および所望の治療により異なる。ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の1日投与量について、約0.03~2.5mg/体重1kgの1日投与量で全身的に申し分ない結果が得られることが示されている。ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の1日投与量は吸入投与の場合、体重1キログラム当たり0.05マイクログラム( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )~体重1キログラム当たり100マイクログラム( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )の範囲で



ある。ある特定の実施形態において、吸入投与される投与 1 回当たりの式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物の量は  $10 \text{ ng} \sim 500 \text{ ng}$  の範囲である。他の実施形態において、式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物の 1 日投与量は経口投与の場合、体重 1 キログラム当たり  $0.01 \text{ mg} \sim 1 \text{ mg}$  の範囲である。大型哺乳類、例えばヒトにおいて指示された 1 日投与量は、式 (I) の化合物約  $0.5 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$  の範囲であり、好都合には、例えば 1 日 4 回までの分割投与または放出制御形態で投与される。ある特定の実施形態において、経口投与用の単位剤形には、約  $1 \sim 50 \text{ mg}$  の式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物が含まれる。

#### 【0120】

本明細書に記載されている他の態様は、式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の調製方法である。ある特定の実施形態において、そのような方法は、式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を 1 種または複数の薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは添加剤と混合するステップを含む。ある特定の実施形態において、遊離の形または薬学的に許容される塩の形の式 (I)、式 (I a) または式 (I b) の化合物を少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と共に含む医薬組成物は混合、造粒および/または被覆方法によって製造される。他の実施形態において、そのような組成物は保存剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調節用塩および/または緩衝剤などの添加剤を場合によって含有する。他の実施形態において、そのような組成物は滅菌される。

#### 【0121】

##### 経口剤形

ある特定の実施形態において、式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、別個の剤形として経口投与され、そのような剤形としては、カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、カプレット剤、錠剤、チュアブル錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、風味付けしたシロップ剤、水性もしくは非水性液体中の溶液剤または懸濁剤、食用フォーム剤またはホイップ剤、および水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0122】

式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の経口投与に使用されるカプセル剤、ゼラチンカプセル剤、カプレット、錠剤、チュアブル錠剤、散剤または顆粒剤は、式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を少なくとも 1 種の添加剤と共に通常の調剤技法で混合することによって調製される。本明細書に記載される経口剤形で使用される添加剤は限定されるものではないが、例えば、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、吸収剤、着色剤、矯味剤、保存剤および甘味剤が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0123】

そのような結合剤は限定されるものではないが、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デンプンペースト、アルファ化デンプン、または他のデンプン、糖、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギナート、トラガカント、グアーゴムなどの天然および合成ゴム、セルロースおよびその誘導体（単に例示として、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび微結晶セルロース）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリビニルピロリドン、ならびにこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0124】

そのような充填剤は限定されるものではないが、例えば、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストラート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびこれ

10

20

30

40

50

らの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、医薬組成物中の結合剤または充填剤は、医薬組成物または剤形の約50～約99重量パーセントで存在している。

【0125】

そのような崩壊剤は限定されるものではないが、例えば、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、およびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、医薬組成物中で使用される崩壊剤の量は、崩壊剤の約0.5～約15重量パーセントであり、他の実施形態において、その量は崩壊剤の約1～約5重量パーセントである。

10

【0126】

そのような滑沢剤は限定されるものではないが、例えば、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水添植物油（単に例示として、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、シリカ、シロイドシリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co. (Baltimore, Md.) 製造）、合成シリカの凝固エアゾール（Degussa Co. (Plano, Tex.) 市販）、CAB-O-SIL（焼成二酸化ケイ素製品、Cabot Co. (Boston, Mass.) 販売）、およびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、医薬組成物中で使用される滑沢剤の量は、医薬組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量である。

20

【0127】

そのような賦形剤は限定されるものではないが、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

ある特定の実施形態において、錠剤およびカプセル剤は、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を液体担体、微細化固体担体、または両方と均一に混合し、次いで必要なら生成物を所望の形態に造形することによって調製される。ある特定の実施形態において、錠剤は圧縮によって調製される。他の実施形態において、錠剤は成形することによって調製される。

30

【0129】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は放出制御剤形として経口投与される。そのような剤形を使用して、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の緩放出または放出制御が行われる。放出制御は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層被覆、微粒子、リポソーム、マイクロスフェア、またはそれらの組合せを使用して得られる。ある特定の実施形態において、放出制御剤形を使用して、式(I)の化合物の活性を延長し、投与頻度を低減し、患者のコンプライアンスを高める。

40

【0130】

溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用流体としての式(I)の化合物の投与は、所与の量の溶液剤、シロップ剤またはエリキシル剤に所定量の式(I)の化合物が含まれているような単位剤形として調製される。シロップ剤は適当に風味付けした水溶液に化合物を溶解することによって調製され、エリキシル剤は非毒性アルコール性媒体の使用により調製される。懸濁剤は、化合物を非毒性媒体に分散させることによって製剤化

50

される。経口投与用の経口用流体中で使用される添加剤は限定されるものではないが、例えば、可溶化剤、乳化剤、矯味剤、保存剤、および着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。可溶化剤および乳化剤は限定されるものではないが、例えば、水、グリコール、油、アルコール、エトキシ化イソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。保存剤は限定されるものではないが、例えば、安息香酸ナトリウムが挙げられるが、これに限定されない。矯味剤は限定されるものではないが、例えば、ハッカ油もしくは天然甘味料またはサッカリンもしくは他の人工甘味料が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0131】

##### 非経口剤形

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内、および動脈内を含めて、様々な経路で非経口投与されるが、これらに限定されない。

#### 【0132】

そのような非経口剤形は、無菌注射剤または滅菌可能な注射剤、懸濁剤、薬学的に許容される媒体にすぐに溶解または懸濁することができる乾燥および/または凍結乾燥製品(再構成可能な粉末剤)、ならびに乳剤の形で投与される。そのような剤形で使用される媒体としては、注射用水USP;塩化ナトリウム注射、リンガー液、デキストロース注射、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射、ならびに乳酸リンガー液(これらに限定されない)などの水性媒体;エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール(これらに限定されない)などの水混和性媒体;ならびにトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジル(これらに限定されない)などの非水性媒体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0133】

##### 経皮剤形

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は経皮投与される。そのような経皮剤形は「リザーバー型」または「マトリックス型」貼付剤を含み、皮膚に適用し、所望量の式(I)の化合物を浸透させるために特定の時間着けておく。単に例示として、そのような経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物と場合によって担体とが入っているリザーバー、場合によって化合物を宿主の皮膚に制御された所定の速度で長期にわたって送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に固定するための手段を備えた包帯の形をとる。他の実施形態において、マトリックス型経皮製剤が使用される。

#### 【0134】

式(I)の化合物の経皮送達用製剤は、有効量の式(I)の化合物、担体およびオプシオンの賦形剤を含む。担体は、例えば水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油およびこれらの組合せなど、宿主の皮膚への通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0135】

ある特定の実施形態において、そのような経皮送達系は、1種または複数の式(I)の化合物を組織に送達する際に役立つための浸透増強剤を含む。そのような浸透増強剤としては、アセトン;エタノール、オレイル、およびテトラヒドロフリルなどの様々なアルコール;ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド;ジメチルアセトアミド;ジメチルホルムアミド;ポリエチレングリコール;ポリビニルピロリドンなどのピロリドン;Kollidonグレード(ポビドン、ポリビドン);尿素;およびTween 80(ポリソルベート 80)やSpan 60(ソルビタンモノステアレート)などの様々な水溶性または不溶性糖エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0136】

他の実施形態において、そのような経皮性の医薬組成物もしくは剤形、または医薬組成物もしくは剤形が適用される組織のpHは、1種または複数の式(I)の化合物の送達を改善するように調整される。他の実施形態において、溶媒担体の極性、そのイオン強度または張性は、送達を改善するように調整される。他の実施形態において、送達を改善するように1種または複数の式(I)の化合物の親水性または親油性を有利に変更するために、ステアレートなどの化合物が添加される。ある特定の実施形態において、そのようなステアレートは、製剤の脂質媒体として、乳化剤または界面活性剤として、かつ送達増強剤または浸透増強剤として機能する。他の実施形態において、式(I)の化合物の様々な塩および水和物を使用して、得られる組成物の特性をさらに調整する。

10

## 【0137】

## 局所剤形

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤またはクリーム剤の形をした、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物の局所適用によって投与される。皮膚への局所適用に適した製剤は、水溶液剤、軟膏剤、クリーム剤またはゲル剤であり、点眼用の製剤は水溶液剤である。そのような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤、緩衝剤および保存剤を場合によって含む。

## 【0138】

20

そのような局所製剤は少なくとも1種の担体、および場合によって少なくとも1種の賦形剤を含む。そのような担体および賦形剤としては、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0139】

ある特定の実施形態において、そのような局所製剤は、1種または複数の式(I)の化合物を組織に送達する際に役立つための浸透増強剤を含む。そのような浸透増強剤としては、アセトン；エタノール、オレイル、およびテトラヒドロフリルなどの様々なアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；Kollidonグレード(ポビドン、ポリビドン)；尿素；およびTween 80(ポリソルベート80)やSpan 60(ソルビタンモノステアレート)などの様々な水溶性または不溶性糖エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0140】

ある特定の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は吸入投与される。吸入投与用の剤形は、エアゾール剤または乾燥粉末剤として製剤化される。吸入投与用のエアゾール製剤は、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の、薬学的に許容される水性または非水性溶媒の溶液または微細懸濁液を含む。さらに、そのような医薬組成物は場合によって、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトールもしくはデンプンなどの粉末基剤、場合によってL-ロイシンもしくは別のアミノ酸などの性能改変剤、および/またはステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなどのステアリン酸の金属塩を含む。

40

## 【0141】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、適当な低沸点噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の適当なガスを含むキャニスターを利用する定量吸入器(「MDI」)、またはガスのバーストを使用して、容器内部に乾燥粉末の雲を作り出し、次いで患者により吸入される吸入粉末剤(DPI)デバイスを使用して、肺に直接吸入投与される。

50

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物とラクトースまたはデンプンなどの粉末基剤の粉末混合物を含む、吸入器またはインスフレーターで用いるゼラチンのカプセルおよびカートリッジが製剤化される。ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は、液体噴霧デバイスを使用して肺に送達され、そのようなデバイスは極小のノズル孔を利用して、液体製剤をエアゾール化し、次いで直接肺に吸入することができる。他の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は、ネブライザーデバイスを使用して肺に送達され、ネブライザーは超音波エネルギーを利用して、容易に吸入することができる微粒子を形成することによって液体製剤のエアゾールを作り出す。他の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は、電気流体力学(「EHD」)エアゾールデバイスを使用して肺に送達され、そのようなEHDエアゾールデバイスは電気エネルギーを利用して、液体薬溶液または懸濁液をエアゾール化する。

10

【0142】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、1種または複数の吸収促進薬も含有する。ある特定の実施形態において、そのような吸収促進薬としては、グリココール酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、N-ラウリル-D-マルチピラノシド、EDTA、および混合ミセルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は経鼻投与される。経鼻投与用の剤形は、エアゾール剤、溶液剤、ドロップ剤、ゲル剤または乾燥粉末として製剤化される。

20

【0144】

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、坐剤、浣腸剤、軟膏剤、クリーム剤、直腸フォーム剤または直腸ゲル剤の形で直腸投与される。ある特定の実施形態において、そのような坐剤は脂肪質乳濁液もしくは懸濁液、カカオバターまたは他のグリセリドから調製される。

【0145】

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、点眼剤として眼に投与される。そのような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤、緩衝剤および保存剤を場合によって含む水溶液である。

30

【0146】

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、点耳剤として耳に投与される。そのような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤、緩衝剤および保存剤を場合によって含む水溶液である。

【0147】

ある特定の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、デポ製剤として製剤化される。そのような製剤は、埋め込み(例えば、皮下または筋肉内)または筋肉内注射によって投与される。ある特定の実施形態において、そのような製剤は重合性もしくは疎水性材料(例えば、許容される油中乳濁液として)またはイオン交換樹脂を含み、あるいはやや溶けにくい誘導体、例えばやや溶けにくい塩として含む。

40

【0148】

さらに別の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、TLR7活性に関連したウイルス感染性疾患および/または障害を治療するための経口投与に適応している。

【0149】

さらに別の実施形態において、式(Ⅰ)、式(Ⅰa)もしくは式(Ⅰb)の化合物、ま

50

たはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連したウイルス感染性疾患および／または障害を治療するための筋肉内投与に適応している。

【0150】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した感染性疾患および／または障害を治療するための経口投与に適応している。

【0151】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した細菌性疾患および／または障害を治療するための経口投与に適応している。

10

【0152】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した真菌性疾患および／または障害を治療するための経口投与に適応している。

【0153】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連したがんを治療するための経口投与に適応している。

【0154】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連したがんを治療するための静脈内投与に適応している。

20

【0155】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した眼疾患および／または障害を治療するための点眼剤として投与するのに適応している。

【0156】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した皮膚科疾患および／または障害を治療するための局所投与に適応している。

30

【0157】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、日光角化症を治療するための局所投与に適応している。さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、日光角化症を治療するためのクリーム剤として局所投与するのに適応している。

【0158】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、基底細胞癌を治療するための局所投与に適応している。さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、基底細胞癌を治療するためのクリーム剤として局所投与するのに適応している。

40

【0159】

さらに別の実施形態において、式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、T L R 7に関連した呼吸器疾患および／または障害を治療するための吸入投与に適応している。ある特定の実施形態において、呼吸器疾患はアレルギー性喘息である。

【0160】

T L R 7 活性を活性化する際に使用し、それによってT L R 7 活性に関連した疾患および／または障害の予防または治療に使用される式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)

50

の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物、および/またはそれらの薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。そのような式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに医薬組成物は TLR7 のアゴニストである。

【0161】

また、TLR7 活性に関連した疾患および/または障害を患っている対象の治療方法であり、方法は、本明細書に記載されたように、対象に有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でまたは医薬組成物の一部分として投与することを含む。

【0162】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の、TLR7 活性に関連した疾患または障害の治療のための医薬品の調製における使用が本明細書で提供される。

【0163】

併用治療

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために (追加の治療剤を用いることなく) 単独で投与される。

【0164】

他の実施形態において、式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせて投与される。

【0165】

他の実施形態において、式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせて製剤化され、投与される。

【0166】

他の実施形態において、式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために 1 種または複数の追加の治療剤と連続投与される。

【0167】

他の実施形態において、併用治療は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式 (I) の化合物を含有する医薬組成物を投与した後、1 種または複数の追加の治療剤を投与することを含む。

【0168】

他の実施形態において、併用治療は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式 (I) の化合物を含有する医薬組成物を投与する前に、1 種または複数の追加の治療剤を投与することを含む。

【0169】

ある特定の実施形態において、併用治療は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の 1 つまたは複数を治療するために式 (I) の化合物、もし

10

20

30

40

50

くはその薬学的に許容される塩、または式 (I) の化合物を含有する医薬組成物を、1種または複数の追加の治療剤と同時に投与することを含む。

【0170】

ある特定の実施形態において、併用治療は、本明細書に記載される TLR7 活性に関連した疾患および/または障害の1つまたは複数进行治疗するために、式 (I) の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式 (I) の化合物を含有する医薬組成物を1種または複数の追加の治療剤と製剤化して投与することを含む。

【0171】

本明細書に記載される併用療法のある特定の実施形態において、式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療剤は相加的に働く。明細書に記載される併用療法のある特定の実施形態において、式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、および追加の治療剤は相乗的に働く。

10

【0172】

他の実施形態において、式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、別の治療剤を用いた治療を以前に受けたことがないまたは現在受けていない患者に投与される。

【0173】

式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される追加の治療剤としては、抗生物質もしくは抗菌剤、制吐剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、ウイルス酵素阻害剤または抗がん剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0174】

ある特定の実施形態において、式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は免疫原性組成物である。

【0175】

他の実施形態において、式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は免疫相乗物質であり、式 (I)、式 (Ia) もしくは式 (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含まない製剤と比較すると、投与によって免疫賦活効果を与える。

30

【0176】

本明細書では免疫賦活効果とは、免疫原性組成物の効果の向上であることが多い。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも10%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも20%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも30%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも40%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも50%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも60%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも70%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも80%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも90%向上している。ある特定の実施形態において、免疫原性組成物の有効性は、免疫相乗物質の非存在下における免疫原性組成物の効果に比べて少なくとも100%向上している。

40

50



## 【0177】

本明細書に開示される免疫原性組成物は、哺乳類における免疫応答を高めるまたは向上させる方法であって、本明細書に開示されるように有効量の免疫原性組成物を投与するステップを含む方法で使用することができる。免疫応答は好ましくは防御的であり、好ましくは抗体および/または細胞媒介性免疫を含む。

## 【0178】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示される免疫原性組成物は、例えば哺乳類における免疫応答を高めるまたは向上させる際に使用される医薬品として使用することができる。

## 【0179】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示される免疫原性組成物は、哺乳類における免疫応答を高めるための医薬品の製造において使用することができる。哺乳類は好ましくはヒトであるが、例えばウシ、ブタ、ニワトリ、ネコまたはイヌであってもよい。

## 【0180】

治療的処置の有効性を確認する1つの方式は、本明細書に開示される免疫原性組成物を投与した後、病原体感染を監視するものである。予防的処置の有効性を確認する1つの方式は、免疫原性組成物（および別々に投与された場合には抗原）を投与した後、本明細書に開示される免疫原性組成物に含まれている抗原またはそれと共に投与された抗原に対する免疫応答を、全身（IgG1およびIgG2aの産生レベルの監視など）および/または粘膜（IgA産生レベルの監視など）で監視するものである。典型的には、抗原特異的血清抗体応答は免疫処置後でかつチャレンジ前に決定され、抗原特異的粘膜抗体応答は免疫処置後でかつチャレンジ後に決定される。

## 【0181】

抗原がタンパク質である、本明細書に開示される免疫原性組成物の免疫原性を評価する別法では、免疫プロットおよび/またはマイクロアレイにより患者血清または粘膜分泌物をスクリーニングするため組換えでタンパク質を発現させる。タンパク質と患者試料間の陽性反応によって、患者が該当するタンパク質に対する免疫応答を始めたことが示される。この方法を用いて、免疫優性抗原および/またはタンパク質抗原内のエピトープを同定することもできる。

## 【0182】

免疫原性組成物の有効性は、適切な動物モデルを目的の感染症の病原体で攻撃することによってインビボで決定することもできる。

## 【0183】

本明細書に開示される免疫原性組成物は対象に直接投与されるのが、一般的である。直接送達は、非経口注射（例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、または組織の間質腔）によって、または粘膜投与、具体的には直腸内、経口（例えば、錠剤、噴霧）、腔内、局所、経皮（transdermal）もしくは経皮（transcutaneous）、鼻腔内、眼球、耳、肺または他の粘膜投与などによって行うことができる。

## 【0184】

免疫原性組成物を使用して、全身性免疫および/または粘膜免疫を誘発し、好ましくは向上した全身性免疫および/または粘膜免疫を誘発することができる。

## 【0185】

向上した全身性免疫および/または粘膜免疫が向上したTH1および/またはTH2免疫応答に反映されていることが好ましい。向上した免疫応答には、IgG1および/またはIgG2aおよび/またはIgAの産生の増加が含まれていることが好ましい。

## 【0186】

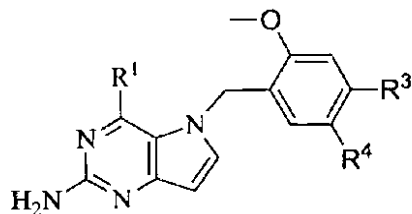
本発明のある特定の態様および例が、以下の列挙された実施形態の一覧に示されている。各実施形態に明記された特徴を他の明記された特徴と組み合わせて、本発明のさらなる実施形態を提供できることが認識されよう。

## 【0187】

1. 化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩、個々の異性体および異性体の混合物は、式(I)による構造を有する:

【0188】

【化25】



式(I)

10

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

20

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

30

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキル であり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキル であり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル

40

であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

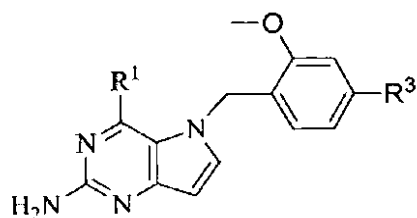
$n$  はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

【0189】

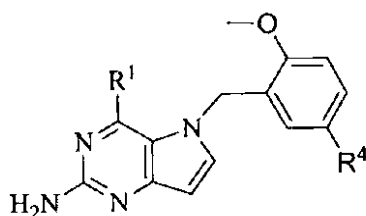
2. ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は式(Ia)または式(Ib)の化合物である。

【0190】

## 【化 26】



式(Ia)



式(Ib)

## 【0191】

10

3. 式(I)の化合物のある特定の実施形態において、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

20

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキル であり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキル、メチル であり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

30

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル

であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

## 【0192】

4. 式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、

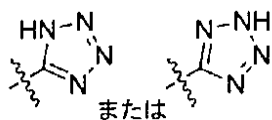
40

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

## 【0193】

## 【化 2 7】

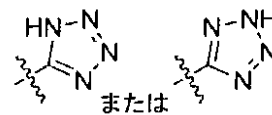


I;であり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2 R^{1\ 2}$ 、 $-OL_2 R^{1\ 2}$ 、 $-C(CH_3)_2 R^{1\ 2}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2 R^{1\ 2}$ 、 $-CF_2 C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2 C(=O)OH$ 、 $-L_7 C(=O)OH$ 、 $-OL_2 C(=O)OH$ 、

【0194】

## 【化 2 8】

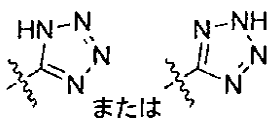


であり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2 R^{1\ 2}$ 、 $-OL_2 R^{1\ 2}$ 、 $-C(CH_3)_2 R^{1\ 2}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2 R^{1\ 2}$ 、 $-CF_2 C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2 C(=O)OH$ 、 $-L_7 C(=O)OH$ 、 $-OL_2 C(=O)OH$ 、

【0195】

## 【化 2 9】

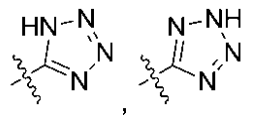


であり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2 R^{1\ 2}$ 、 $-OL_2 R^{1\ 2}$ 、 $-C(CH_3)_2 R^{1\ 2}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2 R^{1\ 2}$ 、 $-CF_2 C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2 C(=O)OH$ 、 $-L_7 C(=O)OH$ 、 $-OL_2 C(=O)OH$ 、

【0196】

## 【化 3 0】



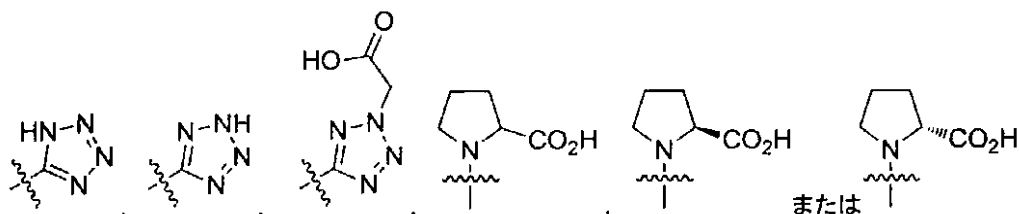
であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{1\ 1}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、  
 $R^6$  は  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、  
 $R^7$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、  
 $R^9$  は  $L_1 OH$  であり、  
 $R^{1\ 1}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、  
 $R^{1\ 2}$  は

【0197】

40

## 【化 3 1】



であり、

mはそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択され、

10

nはそれぞれ独立して0、1、2、3、および4から選択される。

## 【0198】

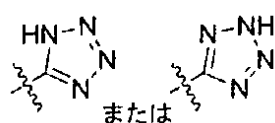
5. 式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は H、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

## 【0199】

## 【化 3 2】



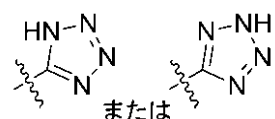
20

I;であり、

$R^4$  は H、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

## 【0200】

## 【化 3 3】



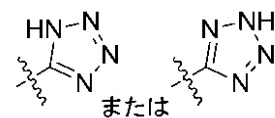
30

であり、

ただし、 $R^3$  が H であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

## 【0201】

## 【化 3 4】



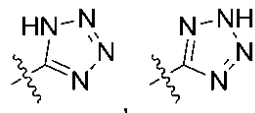
40

であり、

あるいは  $R^4$  が H であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$ 、

## 【0202】

## 【化 3 5】



であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

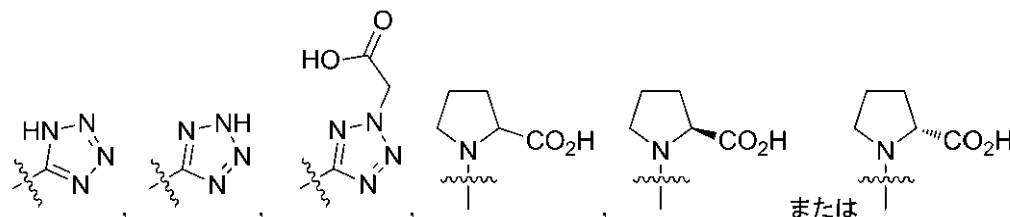
$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

## 【0203】

## 【化 3 6】



であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される。

## 【0204】

6. 式 (I)、式 (Ia) および式 (Ib) の化合物のある特定の実施形態において、 $L_1$  は  $-CH_2-$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $L_7 = -(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_4$  アルキルまたは  $-C_5$  アルキルであり、 $R^7$  はメチル、エチルまたはプロピルであり、 $R^{11}$  は  $OH$  である。

## 【0205】

7. 式 (I)、式 (Ia) および式 (Ib) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は  $H$  であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、 $R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル

であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択される。

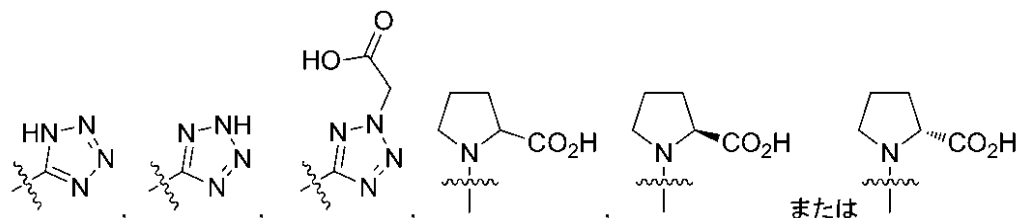
## 【0206】

8. 式 (I)、式 (Ia) および式 (Ib) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は  $H$  であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルであり、

$R^{12}$  は

## 【0207】

## 【化 3 7】



である。

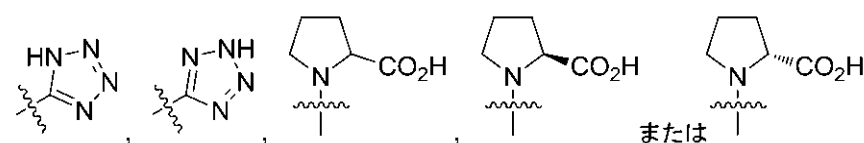
## 【 0 2 0 8】

10

9. 式 (I)、式 (I a) および式 (I b) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルであり、 $R^{12}$  は

## 【 0 2 0 9】

## 【化 3 8】



20

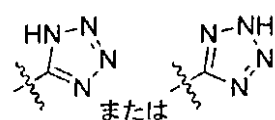
である。

## 【 0 2 1 0】

10. 式 (I)、式 (I a) および式 (I b) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルであり、 $R^{12}$  は

## 【 0 2 1 1】

## 【化 3 9】



30

である。

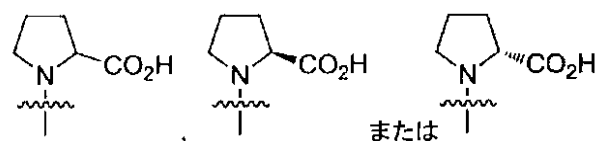
## 【 0 2 1 2】

11. 式 (I)、式 (I a) および式 (I b) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$  であり、 $L_2$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  は  $-C_5$  アルキルであり、 $R^{12}$  は

## 【 0 2 1 3】

40

## 【化 4 0】



である。

## 【 0 2 1 4】

12. 式 (I)、式 (I a) および式 (I b) の化合物のある特定の実施形態において、 $R^1$  は  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  は H であり、 $R^4$  は  $-L_2C(=O)OH$  であり、 $L_2$  は

50

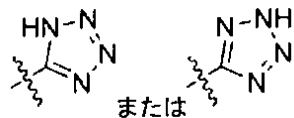
-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり、R<sup>6</sup> は -C<sub>5</sub> アルキルである。

【0215】

13. 式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、R<sup>12</sup>は

【0216】

【化41】



10

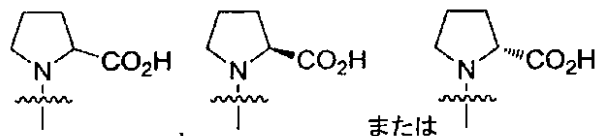
である。

【0217】

14. 式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、R<sup>12</sup>は

【0218】

【化42】



20

である。

【0219】

15. 式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物のある特定の実施形態において、化合物は下記から選択される。

5 - (5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

5 - (5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ヘキサン - 1 - オール;

30

(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ペンタン - 1 - オール;

5 - (5 - (2 - ((1H-テトラゾール-5-イル)エチル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

N4 - ヘキシル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル) - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ヘキサン - 1 - オール;

40

2 - (5 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ベンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンジル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル)酢酸;

5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

5 - (2 - メトキシ - 5 - ((1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2,4 - ジアミン;

5 - (5 - (2 - ((1H-テトラゾール-5-イル)プロパン - 2 - イル) - 2 - メトキ

50



シベンジル) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ;

( 3 R , 5 R ) - 7 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプタン酸 ;

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

( S ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;

( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホン酸 ;

メチル水素 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホネート ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸 ;

3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;

( S ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および

2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸。

# 【 0 2 2 0 】

16 . 式 ( I )、式 ( I a ) および式 ( I b ) の化合物のある特定の実施形態において、化合物は下記から選択される。

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 -

10

20

30

40

50

d]ピリミジン-5-イル)メチル)-3-メトキシベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸、および

(R)-1-(3-(2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0221】

17. 別の実施形態は、式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物、ならびにそのような式(I)、式(Ia)および式(Ib)の化合物を含む医薬組成物を使用する方法である。

【0222】

18. 別の実施形態は、治療有効量の式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。そのような医薬組成物のある特定の実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与、硝子体内投与、筋肉内投与、経口投与、直腸投与、吸入投与、経鼻投与、局所投与、点眼投与または点耳投与用に製剤化される。他の実施形態において、医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル剤、液体剤、吸入剤、点鼻噴霧溶液剤、坐剤、溶液剤、乳剤、軟膏剤、点眼剤または点耳剤の形をとる。他の実施形態において、そのような医薬組成物は、1種または複数の追加の治療剤をさらに含む。

【0223】

19. 別の実施形態は、TLR7受容体活性に関連した疾患または障害の患者を治療するための医薬品であり、そのような医薬品は治療有効量の式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物を含む。

【0224】

20. 別の実施形態が、TLR7活性に関連した疾患または障害を治療するための医薬品の製造における式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の使用である。

【0225】

21. 医薬品の製造における式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物の使用のある特定の実施形態において、疾患は感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである。

【0226】

22. 医薬品の製造における式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物のそのような使用のある特定の実施形態において、疾患は喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である。

【0227】

23. 医薬品の製造における式(I)、式(Ia)または式(Ib)の化合物のそのような使用のある特定の実施形態において、疾患は、B型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

【0228】

24. 別の実施形態は、TLR7受容体を活性化する方法であって、それを必要としている系または対象に、治療有効量の式(I)、式(Ia)もしくは式(Ib)の化合物または薬学的に許容される塩あるいはそれらの医薬組成物を投与し、それによってTLR受容体を活性化するステップを含む方法である。

【0229】

25. TLR7受容体を活性化するそのような方法のある特定の実施形態において、方法は、化合物を細胞系もしくは組織系またはヒト対象もしくは動物対象に投与するステップを含む。

【0230】

26. 別の実施形態は、TLR7活性に関連した疾患または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする系または対象に、有効量の式(I)、式(Ia)もしくは

10

20

30

40

50

式 ( I b ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって疾患または障害を治療するステップを含む方法である。

【 0 2 3 1 】

27. TLR7 活性に関連した疾患または障害を治療するそのような方法のある特定の実施形態において、方法は、化合物を細胞系もしくは組織系またはヒト対象もしくは動物対象に投与するステップを含む。

【 0 2 3 2 】

28. TLR7 活性に関連した疾患または障害を治療するそのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態は感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである。

10

【 0 2 3 3 】

29. TLR7 活性に関連した疾患または障害を治療するそのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態は喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD )、成人呼吸窮迫症候群 ( ARDS )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である。

【 0 2 3 4 】

30. TLR7 活性に関連した疾患または障害を治療するそのような方法のある特定の実施形態において、疾患または状態はB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

20

【 0 2 3 5 】

31. 別の実施形態は、細胞増殖疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする系または対象に、有効量の式 ( I )、式 ( I a ) もしくは式 ( I b ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含み、細胞増殖疾患は膀胱がん、リンパ腫、骨肉腫、メラノーマ、または乳房腫瘍、腎腫瘍、前立腺腫瘍、結腸直腸腫瘍、甲状腺腫瘍、卵巣腫瘍、膵腫瘍、神経細胞腫瘍、肺腫瘍、子宮腫瘍もしくは胃腸腫瘍である、方法である。

【 0 2 3 6 】

32. 細胞増殖疾患を治療するそのような方法のある特定の実施形態において、細胞増殖疾患は結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

30

【 0 2 3 7 】

33. 別の実施形態は、医学的処置方法で用いる化合物であって、医学的処置方法はTLR7受容体活性に関連した疾患を治療する方法であり、疾患は感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんから選択され、化合物は式 ( I )、式 ( I a ) または式 ( I b ) の化合物である、化合物である。

【 0 2 3 8 】

34. 医学的処置方法におけるそのような使用のある特定の実施形態において、疾患または状態は喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD )、成人呼吸窮迫症候群 ( ARDS )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、HIV、肝炎、C型肝炎または狼瘡である。

40

【 0 2 3 9 】

35. 医学的処置方法におけるそのような使用のある特定の実施形態において、疾患はB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である。

【 0 2 4 0 】

実施例

以下の実施例は、ある特定の例示的な式 ( I ) の化合物の調製を示す。表 1 に、これらの例示的な化合物を使用して得られたヒトTLR7 EC<sub>50</sub> ( nM ) 値を示す。

【 0 2 4 1 】

例示的な化合物の合成

50

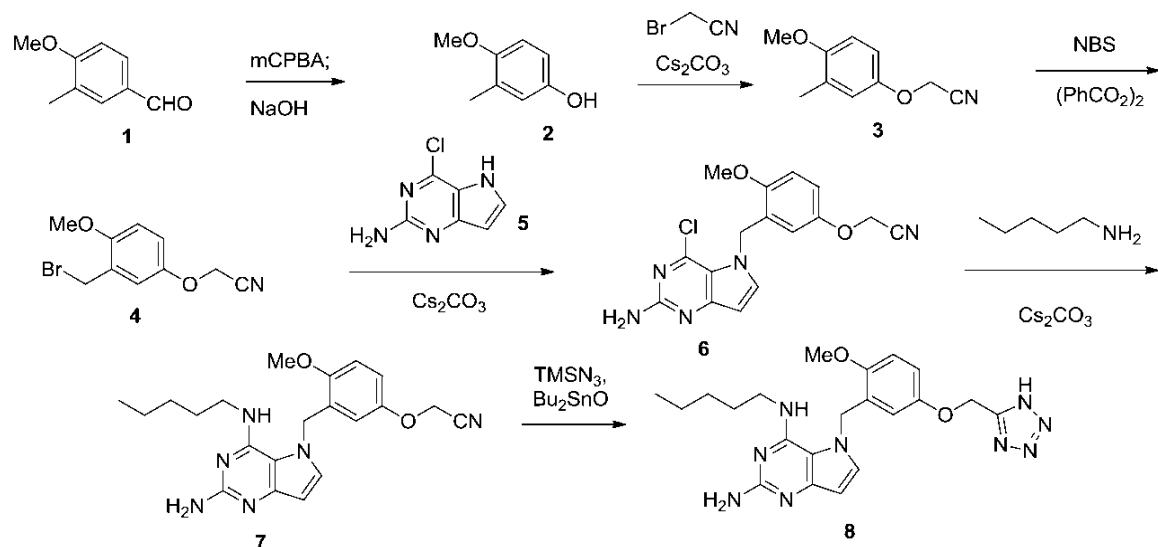
## 【実施例 1】

## 【0242】

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メトキシ ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

## 【0243】

## 【化 4 3】



## ステップ 1：4 - メトキシ - 3 - メチルフェノール ( 2 ) の調製

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 3 M ) 中の 4 - メトキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド ( 1 当量 ) が入っている丸底フラスコに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 2 M ) 中の m - CPBA ( 1 . 2 当量 ) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、過剰の飽和チオ硫酸ナトリウム ( 水溶液 ) でクエンチし、過剰の 2 N NaOH ( 水溶液 ) で処理した。室温で 16 時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub> を用いて、pH を 7 に調整し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。表題化合物 ( 2 ) を粗製のまま次のステップで使用した。

## 【0244】

## ステップ 2：2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェノキシ ) アセトニトリル ( 3 ) の調製

前ステップの 4 - メトキシ - 3 - メチルフェノール ( 2 、 1 当量 ) 、 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 . 5 当量 ) および DMF ( 0 . 25 M ) が入っている丸底フラスコに、プロモアセトニトリル ( 2 当量 ) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ニトリル生成物 3 を得た。

## 【0245】

## ステップ 3：2 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 4 - メトキシフェノキシ ) アセトニトリル ( 4 ) の調製

前ステップの 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェノキシ ) アセトニトリル ( 3 、 1 当量 ) 、 ( PhCO<sub>2</sub> )<sub>2</sub> ( 0 . 01 当量 ) および CCl<sub>4</sub> ( 0 . 25 M ) が入っている丸底フラスコに、NBS ( 1 当量 ) を添加した。反応物を 75 °C で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、臭化物 4 を得た。

## 【0246】

## ステップ 4：2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェノキシ ) アセトニトリル ( 6 ) の調製

市販の 4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン 5 ( 1 当量 ) 、 DMF ( 0 . 25 M ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 2 当量 ) が入っている丸底フラスコに、前ステップの 2 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 4 - メトキシフェノキシ ) アセトニトリル ( 4 、 1 当量 ) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチ

ルで抽出した。有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。表題化合物 (6) を粗製のまま次のステップで使用した。

【0247】

ステップ5: 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェノキシ)アセトニトリル (7) の調製

前ステップの 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - クロロ - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェノキシ)アセトニトリル (6、1 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 当量) および DMF (0.25 M) が入っている丸底フラスコに、ペンチルアミン (2 当量) を添加した。反応物を 90 で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題生成物 7 を得た。

【0248】

ステップ6: 5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メトキシ) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (8) の調製

前ステップの 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェノキシ)アセトニトリル (7、1 当量)、 $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (2 当量) および NMP (0.25 M) が入っている丸底フラスコに、 $\text{TMSN}_3$  (10 当量) を添加した。反応物を 125 で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC で精製して、テトラゾール生成物 8 を得た。 $^1\text{H}$  NMR(d-DMSO):

7.39(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.97(d, 1H), 6.22(s, 1H), 6.17(d, 1H), 5.48(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.47-3.42(m, 2H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.26-1.21(m, 2H), 1.15-1.09(m, 2H), 0.82(t, 3H). LRMS [M + H] = 438.2。

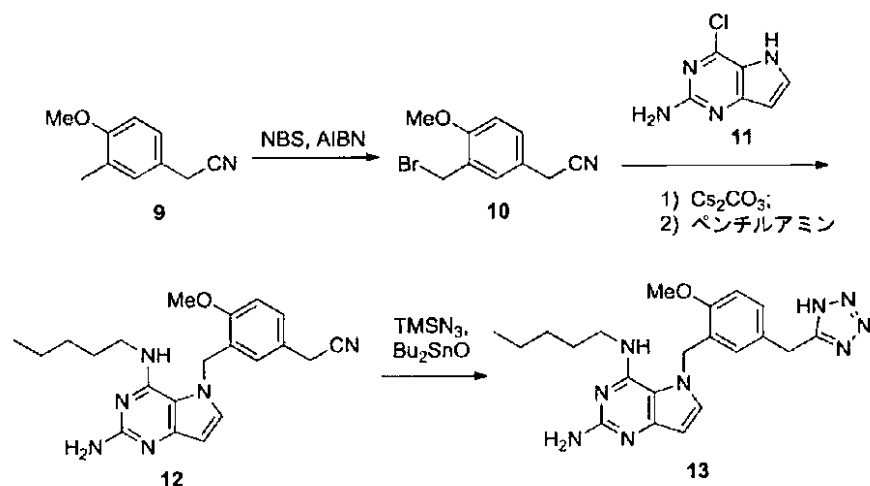
【実施例2】

【0249】

5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

【0250】

【化44】



ステップ1: 2 - (3 - (プロモメチル) - 4 - メトキシフェニル)アセトニトリル (10) の調製

2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル)アセトニトリル 9 (1 当量)、AIBN (0.07 当量) および  $\text{CCl}_4$  (0.25 M) が入っている丸底フラスコに、NBS (1.1 当量) を添加した。反応物を 75 で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮し、シリカゲル

ロマトグラフィーで精製して、生成物 10 を得た。

【 0 2 5 1 】

ステップ 2 : 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 1 2 ) の調製

市販の 2 , 4 - ジクロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン 11 ( 1 当量 ) 、  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 4 当量 ) の DMF ( 0 . 3 M ) 溶液に、前ステップの 2 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 1 0 ) ( 1 . 1 当量 ) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いでペンチルアミン ( 3 当量 ) で処理した。反応混合物を 1 0 0 に 1 6 時間加熱し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 1 2 を得た。

10

【 0 2 5 2 】

ステップ 3 : 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 1 3 ) の調製

前ステップの 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 1 2 ) ( 1 当量 ) 、  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  ( 2 当量 ) および NMP ( 0 . 2 5 M ) が入っている丸底フラスコに、 $\text{TMSN}_3$  ( 1 0 当量 ) を添加した。反応物を 1 2 5 で 1 6 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC で精製して、テトラゾール生成物 1 3 を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 7.25 ( d ,  $J=3.2\text{Hz}$  , 1H ) , 7.16 ( dd ,  $J=2.0$  , 8.4 Hz , 1H ) , 6.97 ( d ,  $J=8.8\text{Hz}$  , 1H ) , 6.73 ( d ,  $J=2.0\text{Hz}$  , 1H ) , 6.70 ( br s , 1H ) , 6.62 ( br s , 2H ) , 6.04 ( d ,  $J=3.2\text{Hz}$  , 1H ) , 5.42 ( s , 2H ) , 3.91 ( s , 2H ) , 3.78 ( s , 3H ) , 3.42-3.36 ( m , 2H ) , 1.45-1.41 ( m , 2H ) , 1.29-1.20 ( m , 2H ) , 1.17-1.09 ( m , 2H ) , 0.83 ( t ,  $J=7.2\text{Hz}$  , 3H ) ; L R M S [ M + H ] = 4 2 2 . 3 。

20

【 実施例 3 】

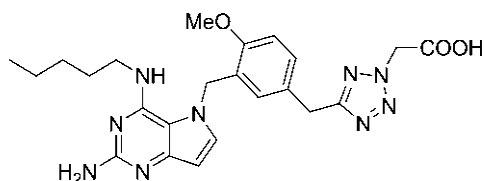
【 0 2 5 3 】

2 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル ) 酢酸

30

【 0 2 5 4 】

【 化 4 5 】



40

2 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル ) 酢酸の調製

5 - ( 5 - ( ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 1 3 ) ( 実施例 2 ) の  $\text{DMSO}$  ( 0 . 1 5 M ) 溶液に、2 - プロモ酢酸エチル ( 0 . 9 5 当量 ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 4 . 0 当量 ) を添加した。懸濁液を室温で 9 0 分攪拌し、次いで逆相 HPLC で精製して、白色固体を得た。

【 0 2 5 5 】

上記の白色固体の  $\text{EtOH} / \text{THF}$  ( 1 : 1 、 v / v 0 . 0 2 M ) 溶液に、2 . 0 N

50

NaOH (2.0 当量) を添加した。溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た。TFA 塩= $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.38-7.37(m, 3H), 7.27(t, J=5.6Hz, 1H), 7.22(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 6.49(d, J=1.6Hz, 1H), 6.19(d, J=3.2Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 5.50(s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.44-3.39(m, 2H), 1.46-1.38(m, 2H), 1.26-1.16(m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H), 0.80(t, J=7.2Hz, 3H); L R M S [M + H] = 480.2。

【実施例 4】

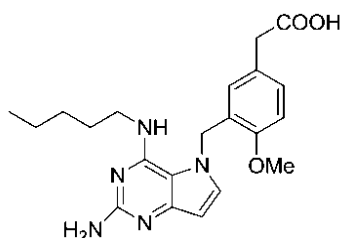
【0256】

2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸

10

【0257】

【化 46】



2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸の調製

20

2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル) アセトニトリル (12) (実施例 2、ステップ 2) を EtOH : 4N NaOH (v/v = 1 : 2、0.1 M) に懸濁した。反応混合物を 80 で終夜攪拌した。1N HCl を用いて中和した後、濾過により、表題化合物を白色固体として回収した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): (d-DMSO): 7.38(d, 1H), 7.25(br s, 2H), 7.19(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.64(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.17(d, 1H), 5.50(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.52-3.42(m, 2H), 3.38(s, 2H), 1.50-1.43(m, 2H), 1.29-1.20(m, 2H), 1.16-1.07(m, 2H), 0.82(t, 3H). L R M S [M + H] = 398.2。

30

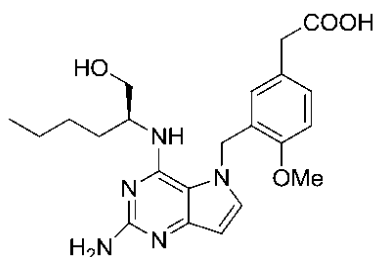
【実施例 5】

【0258】

(S) - 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - ((1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル)アミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸

【0259】

【化 47】



40

(S) - 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - ((1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル)アミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸の調製

実施例 4 と同じプロトコルを使用して、(S) - 2 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - ((1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル)アミノ) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

50

- 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)酢酸を調製した。(S) - 2 - アミノヘキサン - 1 - オールをベンチルアミンの代わりに使用した。<sup>1</sup>H NMR(d-DMSO): 12.23(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.36(br, 2H), 7.21(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.57(s, 1H), 6.23(d, 1H), 6.21(d, 1H), 5.61(d, 1H), 5.45(d, 1H), 4.32-4.24(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.38(s, 2H), 3.38-3.33(m, 2H), 1.52-1.43(m, 1H), 1.24-1.08(m, 3H), 1.00-0.85(m, 2H), 0.76(t, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 2 8 . 2 .

【実施例 6】

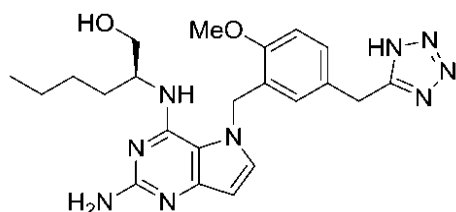
【0260】

(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ヘキサン - 1 - オール

10

【0261】

【化48】



(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ヘキサン - 1 - オールの調製

20

実施例 2 と同様のプロトコルに従って、(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ヘキサン - 1 - オールを調製した。(S) - 2 - アミノヘキサン - 1 - オールをN - ベンチルアミンの代わりに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.36(d, J=3.2Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=8.8Hz, 1H), 6.69(d, J=1.6Hz, 1H), 6.34(br s, 2H), 6.07(d, J=2.8Hz, 1H), 5.63(d, J=8.4Hz, 1H), 5.46(d, J=16.8Hz, 1H), 5.34(d, J=16.8Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 3.88(d, J=15.2Hz, 1H), 3.83(d, J=15.2Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.42-3.31(m, 2H), 1.52-1.41(m, 1H), 1.27-1.12(m, 3H), 1.05-0.95(m, 2H), 0.78(t, J=7.6Hz, 3H); L R M S [ M + H ] = 4 5 2 . 3 .

30

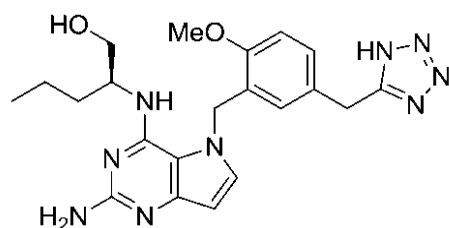
【実施例 7】

【0262】

(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ペンタン - 1 - オール

【0263】

【化49】



40

(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ペンタン - 1 - オールの調製

実施例 2 と同様のプロトコルに従って、(S) - 2 - ((5 - (5 - ((1H - テトラ

50



ゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ペンタン - 1 - オールを調製した。( S ) - 2 - アミノペンタン - 1 - オールをペンチルアミンの代わりに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.45(d, J=3.2Hz, 1H), 7.21(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.34(br s, 2H), 7.03(d, J=8.4Hz, 1H), 6.62(d, J=2.0Hz, 1H), 6.18(d, J=3.2Hz, 1H), 6.06(d, J=8.4Hz, 1H), 5.55(d, J=16.8Hz, 1H), 5.41(d, J=16.8Hz, 1H), 4.32-4.24(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.41-3.34(m, 2H), 1.44-1.36(m, 1H), 1.23-1.13(m, 1H), 1.01-0.89(m, 2H), 0.73(t, J=7.2Hz, 3H); L R M S [ M + H ] = 438.2。

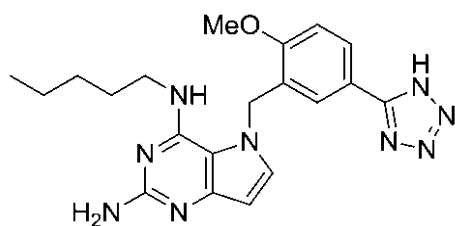
【実施例 8】

【0264】

5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【0265】

【化50】



5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

実施例 2、ステップ 2 ~ 3 と同様のプロトコルに従って、5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを調製した。ステップ 2 において、2 - ( 3 - ( ブロモメチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 10 ) の代わりに、3 - ( クロロメチル ) - 4 - メトキシベンゾニトリル ( McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36 ) を使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.87(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.28(d, J=3.2Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 1H), 5.98(d, J=2.8Hz, 1H), 5.61(br s, 1H), 5.48(br s, 2H), 5.42(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.30-3.26(m, 2H), 1.42-1.34(m, 2H), 1.24-1.15(m, 2H), 1.11-1.04(m, 2H), 0.79(t, J=7.6Hz, 3H); L R M S [ M + H ] = 408.2。

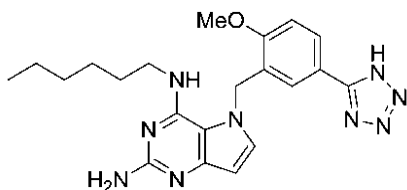
【実施例 9】

【0266】

N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【0267】

【化51】



N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの調製

実施例 2、ステップ 2 ~ 3 と同様のプロトコルに従って、N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを調製した。ステップ 2 において、2 - ( 3 - ( ブロ

モメチル) - 4 - メトキシフェニル) アセトニトリル (10) の代わりに、3 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゾニトリル (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) を使用し、N - ペンチルアミンの代わりに、N - ヘキシルアミンを使用した。TFA塩=<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.3(br s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.40(br s, 2H), 7.35(s, 1H), 7.3(dd, 2H), 6.27(d, 1H), 5.65(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.51-3.40(m, 2H), 1.42-1.31(m, 2H), 1.10-0.94(m, 6H), 0.74(t, 3H); L R M S [M + H] = 422.3。

【実施例10】

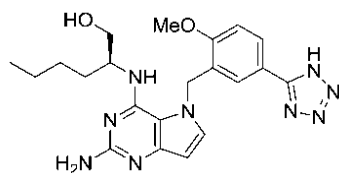
【0268】

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ヘキサン - 1 - オール

10

【0269】

【化52】



(S) - 2 - ((2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ヘキサン - 1 - オールの調製

20

実施例2、ステップ2~3と同様のプロトコルに従って、(S) - 2 - ((2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ヘキサン - 1 - オールを調製した。ステップ2において、2 - (3 - (プロモメチル) - 4 - メトキシフェニル) アセトニトリル(10)の代わりに、3 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゾニトリル (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) を使用し、N - ペンチルアミンの代わりに、(S) - 2 - アミノヘキサン - 1 - オールを使用した。L R M S [M + H] = 438.2。

30

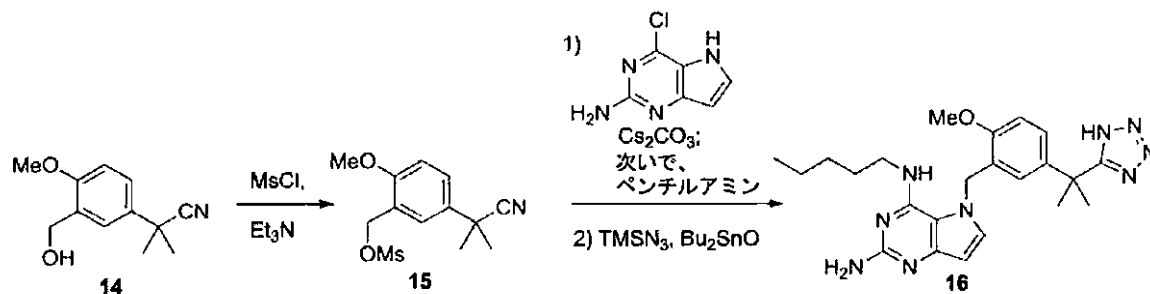
【実施例11】

【0270】

5 - (5 - (2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

【0271】

【化53】



40

ステップ1: 5 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 2 - メトキシベンジルメタンスルホネート(15)の調製

2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル(14、1当量) (Shetty, R.; Moffett, K. K. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 802

50

1) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液に 0 で、 $\text{Et}_3\text{N}$  (3 当量) および  $\text{MsCl}$  (1.2 当量) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、水でクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を粗製のまま次の反応で使用した。

【0272】

ステップ 2 ~ 3 : 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 16 ) の調製

実施例 2、ステップ 2 ~ 3 と同様のプロトコルを使用して、表題化合物を調製した。2 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 10 ) の代わりに、前ステップの 5 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジルメタンスルホネート ( 15 ) を使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.22(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10(dd,  $J=2.4$ , 8.8Hz, 1H), 7.01(br s, 1H), 6.96(br s, 2H), 6.95(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.53(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.03(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 5.43(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.43-3.36(m, 2H), 1.56(s, 6H), 1.48-1.41(m, 2H), 1.28-1.18(m, 2H), 1.13-1.06(m, 2H), 0.82(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); L R M S [ M + H ] = 450.3。

10

【実施例 1 2】

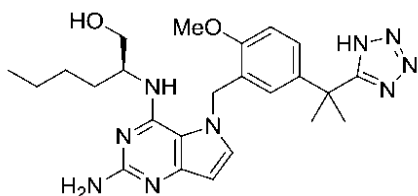
【0273】

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール

20

【0274】

【化 5 4】



【0275】

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オールの調製

30

実施例 1 1 と同様のプロトコルに従って、( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オールを調製した。( S ) - 2 - アミノヘキサン - 1 - オールを N - ペンチルアミンの代わりに使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.37(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.12(br s, 2H), 7.01(d, 1H), 6.25(d, 1H), 6.15(d, 1H), 6.07(d, 1H), 5.56(d, 1H), 5.44(d, 1H), 4.26-4.16(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.35(d, 2H), 1.58(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.39-1.24(m, 1H), 1.24-1.08(m, 3H), 1.00-0.84(m, 2H), 0.75(t, 3H); L R M S [ M + H ] = 480.3。

40

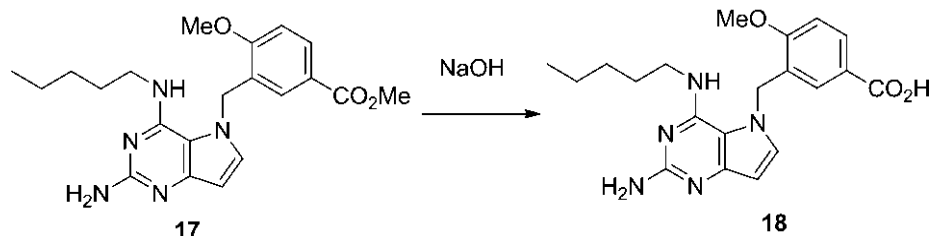
【実施例 1 3】

【0276】

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸

【0277】

## 【化 5 5】



ステップ 1：メチル 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンゾエート ( 17 ) の調製

実施例 2、ステップ 2 ~ 3 と同じプロトコルに従って、メチル 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンゾエート ( 17 ) を調製した。メチル 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メトキシベンゾエートを 2 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アセトニトリル ( 10 ) の代わりに使用した。

## 【 0 2 7 8 】

ステップ 2：3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ( 18 ) の調製

メチル 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンゾエート ( 前ステップの 17、1 当量 ) の EtOH ( 0 . 1 M ) 溶液に、2 N NaOH ( 2 当量 ) を添加した。反応混合物を 80 で終夜撹拌し、全反応物を逆相 HPLC で精製して、生成物を得た。TFA塩=<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.90(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.41(s, 2H), 7.37(t, 1H), 7.15(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.24(d, 1H), 5.60(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.44(q, 2H), 1.46-1.38(m, 2H), 1.20-1.10(m, 2H), 1.03-0.95(m, 2H), 0.76(t, 3H). LRMS [M + H] = 384.2。

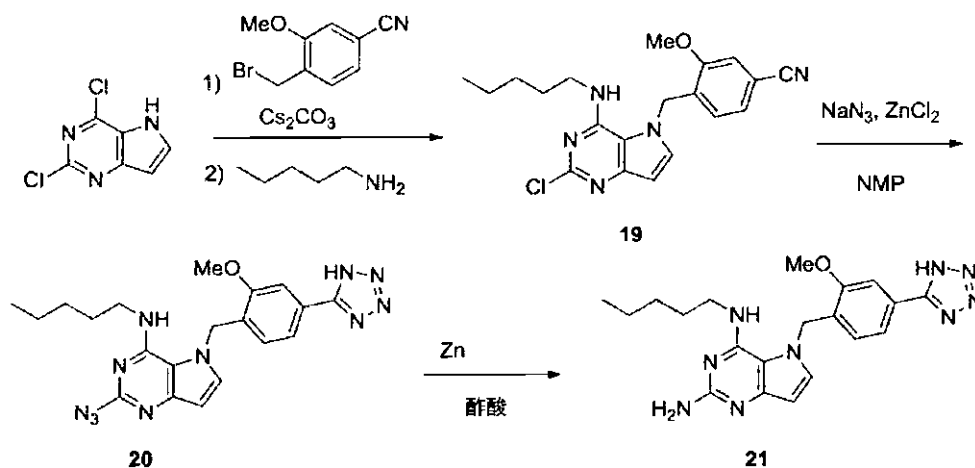
## 【実施例 1 4】

## 【 0 2 7 9 】

5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

## 【 0 2 8 0 】

## 【化 5 6】



ステップ 1：4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンゾニトリル ( 19 ) の調製

市販の 2 , 4 - ジクロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 当量 ) の DMF ( 0 . 3 M ) 溶液に、市販の 4 - ( プロモメチル ) - 3 - メト

キシベンゾニトリル ( 1 . 1 当量 ) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いでペンチルアミン ( 3 当量 ) で処理した。反応混合物を 1 0 0 に 1 6 時間加熱し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 1 9 を得た。

#### 【 0 2 8 1 】

ステップ 2 : 2 - アジド - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 0 ) の調製

前ステップの 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンゾニトリル ( 1 9 ) ( 1 当量 ) 、  $\text{ZnCl}_2$  ( 1 0 当量 ) および  $\text{NaN}_3$  ( 1 5 当量 ) の  $\text{NMP}$  ( 0 . 3 M ) スラリーを 1 5 0 に 4 時間加熱し、次いで室温に冷却し、水で希釈すると、生成物 2 0 が沈殿する。生成物 2 0 を真空濾過で単離し、粗製のまま次のステップで使用した。

#### 【 0 2 8 2 】

ステップ 3 : 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 2 1 ) の調製

粗 2 - アジド - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 前ステップの 2 0 、 1 当量 ) および  $\text{Zn}$  末 ( 3 0 当量 ) の  $\text{AcOH}$  ( 0 . 3 M ) スラリーを 8 0 に 1 5 時間加熱し、次いで室温に冷却し、10%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、逆相  $\text{HPLC}$  で精製して、生成物 2 1 を得た。  
TFA塩= $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 12.4(br s, 1H), 7.71(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J=1.2$ , 7.6Hz, 1H), 7.51(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45(br s, 2H), 7.35(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.62(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.26(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.66(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.43(q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.45-1.37(m, 2H), 1.17-1.08(m, 2H), 1.02-0.95(m, 2H), 0.67(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H);  $\text{LRMS}$  [  $\text{M} + \text{H}$  ] = 4 0 8 . 2 。

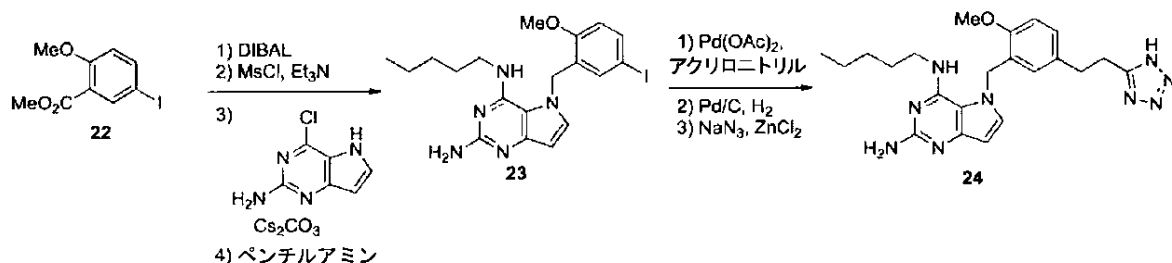
#### 【 実施例 1 5 】

#### 【 0 2 8 3 】

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

#### 【 0 2 8 4 】

#### 【 化 5 7 】



ステップ 1 ~ 3 : 5 - ( 5 - ヨード - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 2 3 ) の調製

メチル 5 - ヨード - 2 - メトキシベンゾエート 2 2 ( 1 当量 ) の  $\text{THF}$  ( 0 . 3 M ) 溶液に 0 で、 $\text{DIBAL}$  ( 2 . 1 当量 ) を添加した。反応混合物を 1 時間室温まで温まらせ、次いで 0 に冷却し、微細な白色固体が形成されるまで飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ( 水溶液 ) でクエンチした。過剰の固体  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を添加し、反応混合物をセライトパッドで濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、白色固体を得た。白色固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0 . 3 M ) に溶解し、0 に冷却し、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 2 当量 ) および  $\text{MsCl}$  ( 1

、2当量)で処理した。反応混合物を3時間攪拌し、水でクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を粗製のまま次の反応で使用した。

#### 【0285】

市販の2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(1当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4当量)のDMF(0.3M)溶液に、上記の残渣(1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いでベンチルアミン(3当量)で処理した。反応混合物を100℃に16時間加熱し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物23を得た。

10

#### 【0286】

ステップ4~6: 5-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-メトキシベンジル)-N4-ペンチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジアミン(24)の調製

前ステップの5-(5-ヨード-2-メトキシベンジル)-N4-ペンチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジアミン(23)のDMF(1.0M)溶液に、酢酸パラジウム(0.3当量)、トリエチルアミン(1.3当量)およびアクリロニトリル(1.0当量)を添加した。マイクロ波を用いて、反応混合物を100℃で40分間加熱した。それを室温まで冷却し、逆相HPLCで精製して、次の反応のための生成物を得た。

20

#### 【0287】

上記の生成物のMeOH(0.1M)溶液に、炭素担持パラジウム(10重量%、0.3当量)を添加し、懸濁液を水素下に室温で1時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、生成物を得た。上記の生成物のNMP(0.1M)溶液に、塩化亜鉛(7.0当量)およびアジ化ナトリウム(7.0当量)を添加した。懸濁液を150℃に20時間加熱し、冷却して、逆相HPLC精製を行って、5-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-メトキシベンジル)-N4-ペンチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジアミン(24)を得た。TFA塩= $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.16(s, 1H), 7.36(s, 2H), 7.31(d, J=2.8, 1H), 7.28(t, J=5.6Hz, 1H), 7.17(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 6.56(d, J=1.6Hz, 1H), 6.19(d, J=2.8Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.48-3.43(m, 2H), 3.04(t, J=7.2Hz, 2H), 2.88(t, J=7.2Hz, 2H), 1.50-1.43(m, 2H), 1.26-1.19(m, 2H), 1.13-1.07(m, 2H), 0.81(t, J=7.2Hz, 3H); LRMS [M+H]<sup>+</sup>=436.3。

30

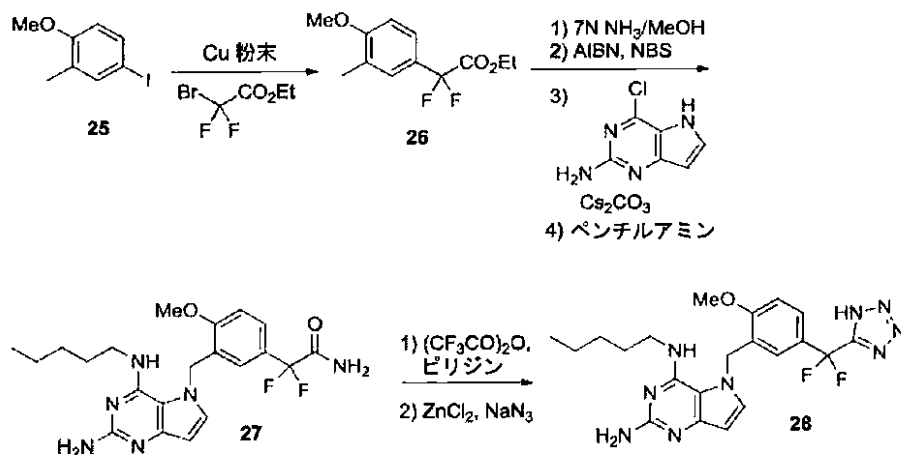
#### 【実施例16】

#### 【0288】

5-(5-(ジフルオロ(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-メトキシベンジル)-N4-ペンチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

#### 【0289】

## 【化 5 8】



10

ステップ 1：エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) アセテート ( 2 6 ) の調製

4 - ヨード - 1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン ( 1 当量 ) およびエチル 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロアセテート ( 2 当量 ) の DMF ( 0 . 3 M ) 溶液に、Cu 粉末 ( 3 当量 ) を添加した。反応スラリーを 8 0 °C に 1 . 5 日間加熱し、飽和 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ( 水溶液 ) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 2 6 を得た。

20

## 【 0 2 9 0 】

ステップ 2 ~ 4：2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミド ( 2 7 )

前ステップのエチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) アセテート ( 2 6 ) を、メタノール ( 5 当量 ) 中の 7 N アンモニアで処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して、白色固体を得た。白色固体を CCl<sub>4</sub> ( 0 . 3 M ) に溶解し、AIBN ( 0 . 0 8 当量 ) および NBS ( 1 . 2 当量 ) で処理した。反応スラリーを 7 0 °C で 1 5 時間攪拌した。固形物を真空濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を粗製のまま次の反応で使用した。

30

## 【 0 2 9 1 】

市販の 2 , 4 - ジクロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 当量 ) の DMF ( 0 . 3 M ) 溶液に、上記の残渣 ( 1 . 1 当量 ) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いでペンチルアミン ( 3 当量 ) で処理した。反応混合物を 1 0 0 °C に 1 6 時間加熱し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 2 7 を得た。

## 【 0 2 9 2 】

ステップ 5 ~ 6：5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 2 8 ) の調製

40

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 1 M ) 中の前ステップの 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミド ( 2 7 ) に 0 °C で、ピリジン ( 1 0 当量 ) と、続いてトリフルオロ酢酸無水物 ( 1 . 3 当量 ) を添加した。3 時間後、追加のトリフルオロ酢酸無水物 ( 1 . 3 当量 ) を添加した。反応混合物をさらに 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 水溶液 ) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を NMP ( 0 . 3 M ) に溶解し、NaN<sub>3</sub> ( 7 当量 ) および ZnCl<sub>2</sub> ( 7 当量 ) で処理した。反応混合物を 1 0 0 °C に 1 6

50

時間加熱した。反応混合物を逆相 HPLC で精製して、5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 2 8 ) を得た。TFA 塩 =  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.22(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.42-7.35(m, 3H), 7.20(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.22(d, 1H), 5.59(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.45-3.35(m, 2H), 1.44-1.31(m, 2H), 1.24-1.11(m, 2H), 1.08-0.93(m, 2H), 0.77(t, 3H); L R M S [ M + H ] = 4 5 8 . 2 。

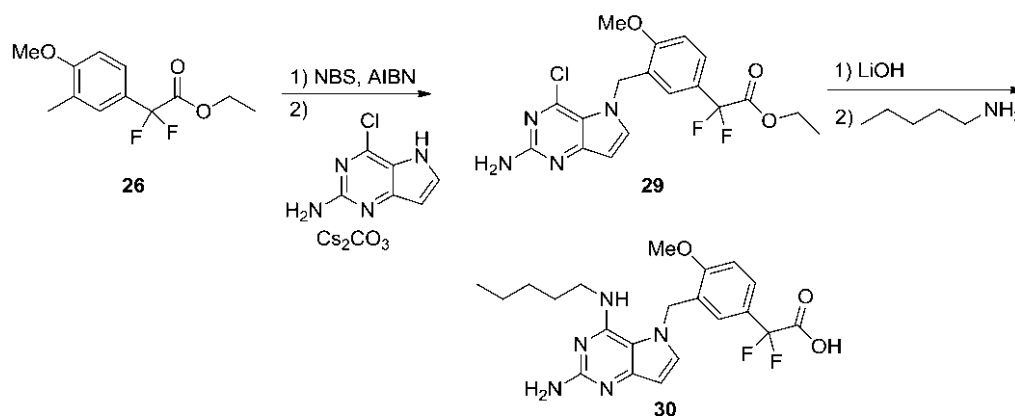
# 【実施例 1 7】

## 【 0 2 9 3 】

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸

## 【 0 2 9 4 】

## 【化 5 9】



ステップ 1 ~ 2 : エチル 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロアセテート ( 2 9 ) の調製

エチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) アセテート ( 2 6 ) ( 実施例 1 6 、ステップ 1 ) を C C l <sub>4</sub> ( 0 . 3 M ) に溶解した。N B S ( 1 . 0 当量 ) および A I B N ( 0 . 0 5 当量 ) を添加し、反応混合物を 8 0 で 2 時間撹拌した。それを室温まで冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油を得た。

## 【 0 2 9 5 】

市販の 4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 1 . 0 当量 ) および C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 3 当量 ) の D M F 溶液に、上記の油 ( 1 . 0 当量 ) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。それを水でクエンチし、10% M e O H / D C M ( v / v ) で抽出した。有機抽出液を合わせて、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の化合物 ( 2 9 ) を得た。

## 【 0 2 9 6 】

ステップ 3 ~ 4 : 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ( 3 0 ) の調製

前ステップのエチル 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロアセテート ( 2 9 ) の水 / M e O H ( 1 : 1 v / v 、 0 . 3 M ) 溶液に、L i O H ( 1 . 4 当量 ) を添加し、室温で 1 0 分間撹拌した。それを 1 N H C l ( 1 . 0 当量 ) でクエンチした。溶液を濃縮し、残渣を粗製のまま次の反応に使用した。

## 【 0 2 9 7 】

上記の残渣の N M P ( 0 . 1 M ) 溶液に、ペンチルアミン ( 3 . 0 当量 ) を添加した。



溶液を 100 で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、逆相 HPLC 精製にかけて、白色固体の 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ( 30 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47-7.44(m, 3H), 7.41(d, J=2.8Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 1H), 7.00(d, J=1.6Hz, 1H), 6.10(d, J=3.2Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 1.51-1.44(m, 2H), 1.27-1.20(m, 2H), 1.15-1.10(m, 2H), 0.82(t, J=7.2Hz, 3H); L R M S [ M + H ] = 434.1。

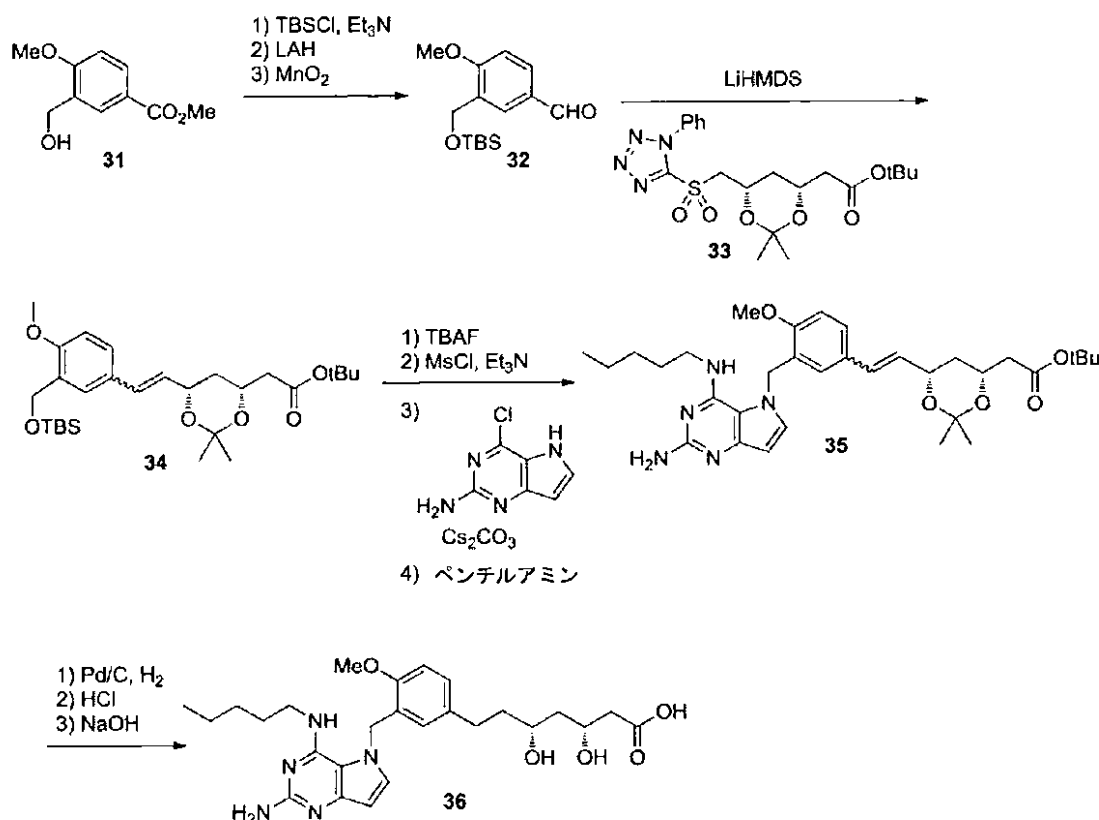
【実施例 18】

【0298】

( 3 R , 5 R ) - 7 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプタン酸

【0299】

【化 60】



ステップ 1 ~ 3 : 3 - ( ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 32 ) の調製

市販のメチル 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メトキシベンゾエート ( 31 ) ( 1 当量 ) の DMF ( 0 . 3 M ) 溶液に、E t <sub>3</sub> N ( 3 当量 ) および T B S C l ( 1 . 4 当量 ) を添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を T H F ( 0 . 3 M ) に溶解し、L A H ( 1 当量 ) の T H F ( 0 . 3 M ) スラリーに 0 で添加した。反応物を 1 時間室温まで温まらせ、0 に冷却し、微細な白色固体が形成されるまで飽和 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( 水溶液 ) でクエンチした。過剰の固体 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> を添加し、反応混合物をセライトパッドで濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、透明油を得た。透明油を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 6 M ) に溶解し、M n O <sub>2</sub> ( 2 . 1 当量 ) で処理した。反応混合物を 1 時間還流し、酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、アルデヒド生成物 32 を得た。

## 【0300】

ステップ4: *tert*-ブチル 2-((4*R*, 6*S*)-6-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-メトキシスチリル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル)アセテート(34)の調製

前ステップのアルデヒド32(1当量)および市販のスルホン33(1.3当量)のTHF(0.3M)溶液に-78で、LHMDs(2.6当量)を添加した。反応混合物を-78で1時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、アルケン生成物34を得た。

## 【0301】

ステップ5~7: *tert*-ブチル 2-((4*R*, 6*S*)-6-(3-((2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5*H*-ピロロ[3, 2-*d*]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシスチリル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル)アセテート(35)の調製

前ステップのアルケン34(1当量)のTHF(0.3M)溶液に、1M TBAF/THF(1.5当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.3M)に溶解し、0に冷却し、Et<sub>3</sub>N(2当量)およびMsCl(1.2当量)で処理した。反応混合物を3時間攪拌し、水でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を粗製のまま次の反応で使用した。

## 【0302】

市販の2, 4-ジクロロ-5*H*-ピロロ[3, 2-*d*]ピリミジン(1当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4当量)のDMF(0.3M)溶液に、上記の残渣(1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いでペンチルアミン(3当量)で処理した。反応混合物を100に16時間加熱し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物35を得た。

## 【0303】

ステップ8~10: (3*R*, 5*R*)-7-(3-((2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5*H*-ピロロ[3, 2-*d*]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸(36)の調製

前ステップの*tert*-ブチル 2-((4*R*, 6*S*)-6-(3-((2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5*H*-ピロロ[3, 2-*d*]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシスチリル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル)アセテート(35)(1当量)および10%炭素担持Pd(1当量)の酢酸エチル(0.3M)スラリーを、水素バルーンを用いてバブリングすることによって15分間パージした。反応混合物を水素雰囲気中で3時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をMeCN(0.03M)に溶解し、0.1M HCl(3当量)で処理した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、1M NaOH(11当量)で処理した。反応混合物を15時間攪拌し、pHを7~8に調整し、全反応物を逆相HPLCで精製して、生成物36を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.41(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.24(d, 1H), 5.54-5.45(m, 2H), 4.05-3.96(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.66-3.58(m, 1H), 3.55-3.42(m, 2H), 2.64-2.54(m, 1H), 2.54-2.45(m, 1H), 2.33-2.22(m, 2H), 1.62-1.40(m, 6H), 1.33-1.21(m, 2H), 1.15-1.05(m, 2H), 0.87(t, 3H); LRMS [M+H]<sup>+</sup>=500.3。

## 【実施例19】

## 【0304】

(3-((2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5*H*-ピロロ[3, 2-*d*]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)ホスホン酸

および

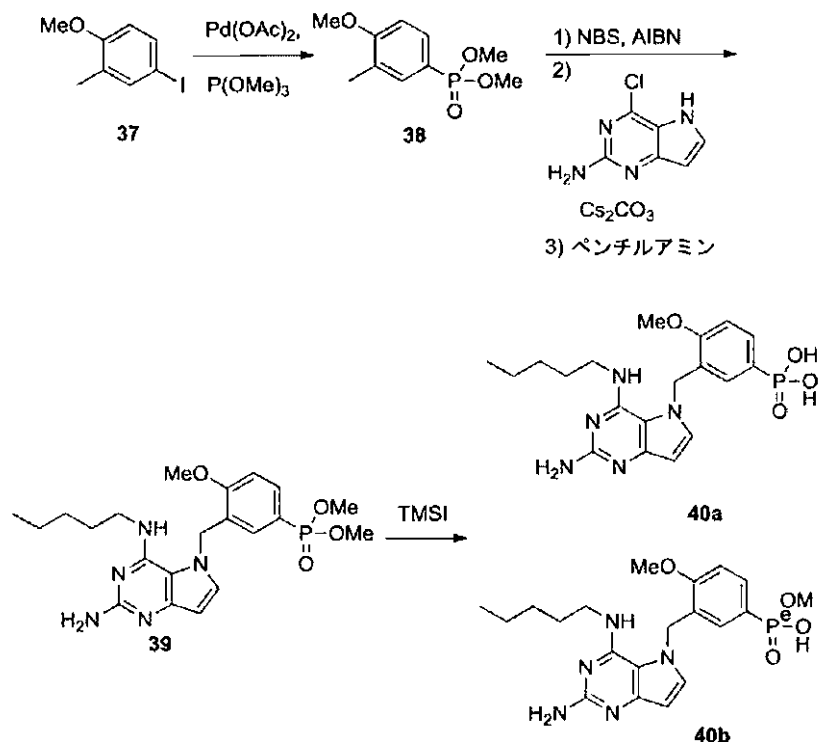
【実施例 20】

【0305】

メチルヒドロゲン (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)ホスホネート

【0306】

【化 61】



ステップ 1 : ジメチル (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ホスホネート (38) の調製

4 - ヨード - 1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン 37 (1 当量、市販)、亜リン酸トリメチル (1.1 当量)、および酢酸パラジウム (0.1 当量) を、マイクロ波管中のアセトニトリル (0.4 M) に添加し、攪拌しながら、160 で 1 時間照射した。ISCO 精製 (シリカカラム) によって、無色油の表題生成物 38 が得られた。

【0307】

ステップ 2 ~ 3 : ジメチル (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)ホスホネート (39) の調製

ステップ 1 において、2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) アセトニトリル (9) の代わりに、ジメチル (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ホスホネート (38) を使用して、実施例 2、ステップ 1 ~ 2 と同じプロトコルに従って、ジメチル (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)ホスホネート (39) を調製した。

【0308】

(3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)ホスホン酸 (40a) およびメチルヒドロゲン (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)ホスホネート (40b) の調製

前ステップのジメチル (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロ

ロ[3, 2-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシ-フェニル)ホスホネート(39)をTMSIで処理して、(3-(2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)ホスホン酸(40a)(LRMS [M+H]=420.2)、およびメチルヒドロゲン(3-(2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)ホスホネート(40b)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 12.38(s, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.46(d, 1H), 7.44(s, 2H), 7.39(t, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 6.23(d, 1H), 5.60(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.43(q, 2H), 3.35(d, 3H), 1.48-1.38(m, 2H), 1.24-1.16(m, 2H), 1.10-1.01(m, 2H), 0.80(t, 3H). LRMS [M+H]=434.2。

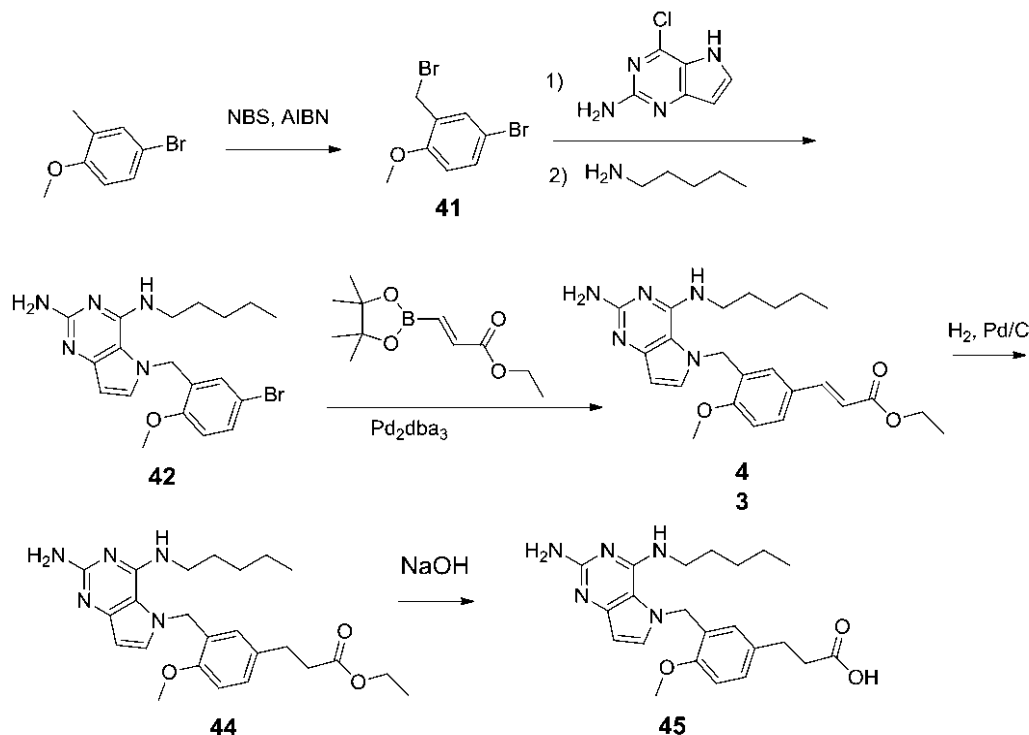
#### 【実施例21】

##### 【0309】

3-(3-(2-アミノ-4-(ペンチルアミノ)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-5-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)プロパン酸

##### 【0310】

##### 【化62】



ステップ1: 4-ブromo-2-(ブromoメチル)-1-メトキシベンゼン(41)の調製  
4-ブromo-1-メトキシ-2-メチルベンゼン(市販、1.0当量)をクロロホルム(0.1M)に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド(1.1当量)およびアゾビスイソブチロニトリル(AIBN、触媒量)で処理した。反応混合物を還流状態で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をISCO(シリカゲルカラム、EtOAc/ヘキサン)で精製して、白色固体の4-ブromo-2-(ブromoメチル)-1-メトキシベンゼン(41)を得た。

##### 【0311】

ステップ2: 5-(5-ブromo-2-メトキシベンジル)-N<sup>4</sup>-ペンチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2,4-ジアミン(42)の調製

4-クロロ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-アミン(市販、1当量)をNMP(0.1M)に溶解し、N<sub>2</sub>下に室温で撹拌した。炭酸カリウム(1当量)を添加し、続いて4-ブromo-2-(ブromoメチル)-1-メトキシベンゼン41(前ステップ、1当量)を添加すると、懸濁液が得られた。反応物を室温で18時間撹拌した。LCM

Sによって、変換が完了したことがわかる。N - ペンチルアミン (2 当量) を添加し、続いて炭酸カリウム (1 当量) を添加した。反応混合物を 60 で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、I S C O クロマトグラフィー (0 - 100 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、白色固体の生成物 5 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - N<sup>4</sup> - ペンチル - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン 42 を得た。

#### 【0312】

ステップ 3 : (E) - エチル 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) アクリレート (43) の調製

5 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - N<sup>4</sup> - ペンチル - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン 42 (前ステップ、1 当量)、(E) - エチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アクリレート (1.5 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.1 当量)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル (Sphos, 0.2 当量) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 当量) を 4 : 1 n - ブタノール : 水 (0.1 M) に溶解した。N<sub>2</sub> で脱気した後、容器を封止し、100 で終夜加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を等容積の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を 1 つに合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。粗製物を逆相分取 HPLC で精製して、白色固体の表題化合物 (43) を得た。

#### 【0313】

ステップ 4 : エチル 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) プロパノエート (44) の調製

(E) - エチル 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) アクリレート (43) (前ステップ、1 当量) および 10 % 炭素担持パラジウム (0.1 当量) をエタノール (0.1 M) に懸濁した。混合物を H<sub>2</sub> 雰囲気下で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗製物を I S C O (DCM - E t O A c、シリカゲル) で精製して、白色固体の生成物 (44) を得た。

#### 【0314】

ステップ 5 : 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) プロパン酸 (45) の調製

エチル 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) - プロパノエート (44) (前ステップ、1 当量) を E t O H に溶解し、2 N N a O H (2 当量) を添加した。反応混合物を 80 で終夜撹拌した。全反応物を逆相 HPLC で精製して、生成物 45 を得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD) 7.37(d, 1H), 7.22(1H), 7.01(d, 1H), 6.67(s, 1H), 6.22(d, 1H), 5.49(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.53(t, 2H), 2.76(t, 2H), 2.46(t, 2H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.36-1.24(m, 2H), 1.18-1.10(m, 2H), 0.88(t, J=7.3, 3H). L R M S [M + H] = 412.2

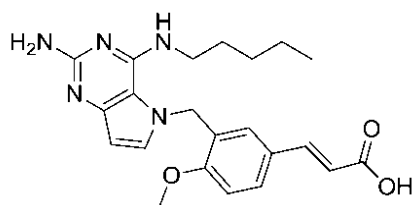
#### 【実施例 22】

#### 【0315】

(E) - 3 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) アクリル酸

#### 【0316】

## 【化 6 3】



(E) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸の調製

実施例 2 1、ステップ 5 と同様のプロトコルを使用して、(E) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸を調製した。エチル 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート ( 4 4 ) の代わりに、(E) - エチル 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリレート ( 4 3、実施例 2 0、ステップ 3 ) を使用した。<sup>1</sup>H NMR(MeOD): 7.61(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.95(s, 1H), 6.26(d, 1H), 6.18(d, 1H), 5.56(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.55(t, 2H), 1.52-1.44(m, 2H), 1.30-1.21(m, 2H), 1.14-1.07(m, 2H), 0.84(t, J=7.3, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 1 0 . 2

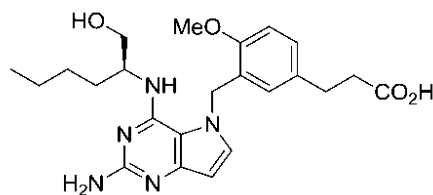
## 【実施例 2 3】

## 【 0 3 1 7 】

(S) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸

## 【 0 3 1 8 】

## 【化 6 4】



(S) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸の調製

実施例 2 1 と同様のプロトコルを使用して、(S) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸を調製した。ステップ 2 において、(S) - 2 - アミノヘキサン - 1 - オールを N - ペンチルアミンの代わりに使用した。<sup>1</sup>H NMR(d-DMSO): 7.31(d, 1H), 7.14(d, 1H), 6.99(d, 1H), 6.45(s, 1H), 6.01(d, 1H), 5.70(br, 2H), 5.47(d, 1H), 5.29(d, 1H), 5.15(d, 1H), 4.18-4.12(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.36-3.25(m, 2H), 2.60(t, 2H), 2.32(t, 2H), 1.49-1.40(m, 1H), 1.17-1.08(m, 3H), 0.95-0.88(m, 2H), 0.75(t, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 4 2 . 2。

## 【実施例 2 4】

## 【 0 3 1 9 】

(R) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【 0 3 2 0 】

10

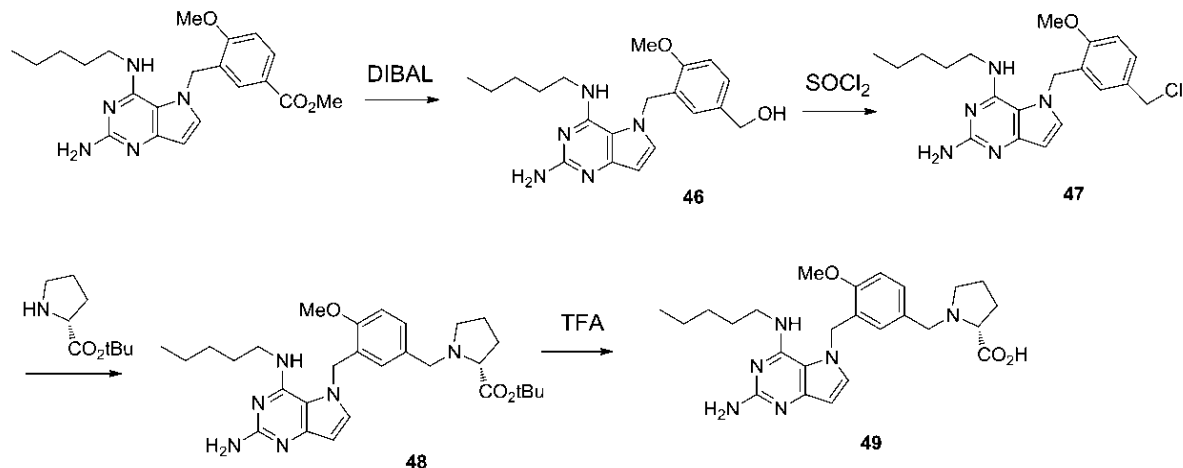
20

30

40

50

## 【化 6 5】



ステップ 1：(3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)メタノール(46)の調製

メチル 3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンゾエート(実施例 13、ステップ 1)の THF (0.1 M) 溶液に 0 で、DIBAL (4 当量) を添加した。反応混合物を 1 時間室温まで温ませ、0 に冷却し、微細な白色固体が形成されるまで飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (水溶液) でクエンチした。過剰の固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を添加し、反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、ISCO (シリカゲルカラム、MeOH / DCM) で精製して、白色固体を得た。

## 【0321】

ステップ 2：5 - (5 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン(47)の調製

(3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシフェニル)メタノール(46) (前ステップ、1 当量) のクロロホルム (0.1 M) 溶液に 0 で、SOCl<sub>2</sub> (6 当量) を添加した。反応混合物を室温まで温ませ、室温で終夜撹拌した。次いで、0 に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を精製することなく次のステップで使用した。

## 【0322】

ステップ 3：(R) - tert - ブチル 1 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート(48)の調製

5 - (5 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンジル) - N4 - ペンチル - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン(47、前ステップ、1 当量) の DCM (0.1 M) 溶液に室温で、(R) - tert - ブチル ピロリジン - 2 - カルボキシレート(4 当量) を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製物を逆相分取 HPLC で精製して、白色固体の表題化合物を得た。

## 【0323】

ステップ 4：(R) - 1 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンジル)ピロリジン - 2 - カルボン酸(49)の調製

(R) - tert - ブチル 1 - (3 - ((2 - アミノ - 4 - (ペンチルアミノ) - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート(48、前ステップ、1 当量) の DCM (0.5 M) 溶液に室温で、TFA (10 当量) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応

混合物を真空下で濃縮した後、粗製物を逆相分取 H P L C で精製して、白色固体の表題化合物 4 9 を得た。<sup>1</sup>H NMR(d-DMSO): 12.58(s, 1H), 7.48(br, 2H), 7.47(d, 1H), 7.36(t, 1H), 7.32(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.77(s, 1H), 6.21(d, 1H), 5.54(s, 2H), 4.19-4.13(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.46-3.41(m, 2H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.41-2.32(m, 2H), 2.02-1.93(m, 2H), 1.88-1.75(m, 1H), 1.50-1.42(m, 2H), 1.29-1.20(m, 2H), 1.15-1.07(m, 2H), 0.81(t, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 6 7 . 3

【実施例 2 5】

【0 3 2 4】

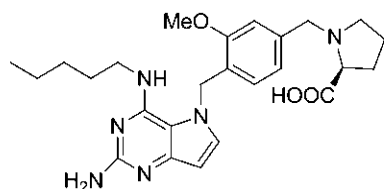
( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボ

10

ン酸

【0 3 2 5】

【化 6 6】



( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボ

20

ン酸の調製

実施例 1 3 および 2 4 と同様のプロトコルを使用して、( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸を調製した。実施例 1 3、ステップ 1 において、メチル 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メトキシベンゾエートの代わりに、メチル 4 - ( クロロメチル ) - 3 - メトキシベンゾエートを使用した。実施例 2 4、ステップ 3 において、( R ) - t e r t - ブチル ピロリジン - 2 - カルボキシレートの代わりに、( S ) - t e r t - ブチル ピロリジン - 2 - カルボキシレートを使用した。<sup>1</sup>H NMR(d-DMSO): 12.76(s, 1H), 7.54(br, 2H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.22(s, 1H), 6.97(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.20(d, 1H), 5.56(s, 2H), 4.14-4.37(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.47-3.42(m, 2H), 3.36-3.30(m, 2H), 3.14-3.08(m, 1H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.49-1.41(m, 2H), 1.26-1.18(m, 2H), 1.12-1.05(m, 2H), 0.81(t, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 6 7 . 3。

30

【実施例 2 6】

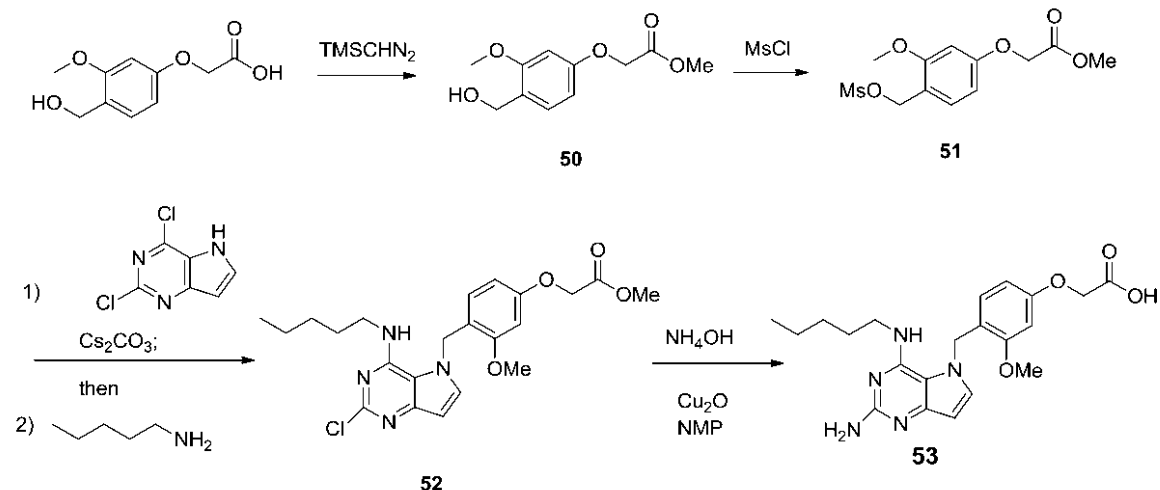
【0 3 2 6】

2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸

【0 3 2 7】



## 【化 6 7】



ステップ 1：メチル 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) アセテート ( 5 0 ) の調製

2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸 ( 市販、1 当量 ) をメタノール ( 0 . 5 M ) 中、0 で撹拌した。トリメチルシリルジアゾメタン ( 1 . 2 当量 ) を滴下した。反応混合物を室温まで温まらせ、室温で 1 時間撹拌し、0 に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、真空下で濃縮した。残渣を精製することなく次のステップで使用した。

20

## 【 0 3 2 8 】

ステップ 2：メチル 2 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセテート ( 5 1 ) の調製

前ステップの 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸メチル ( 5 0、1 当量 ) をジクロロメタン ( 1 M ) 中、0 で撹拌した。トリエチルアミン ( 2 . 4 当量 ) および塩化メタンスルホニル ( 1 . 2 当量 ) を滴下した。反応混合物を 0 でさらに 1 時間撹拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 つに合わせ、(  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 乾燥させ、濃縮した。粗生成物を直接次のステップに進ませた。

30

## 【 0 3 2 9 】

ステップ 3：メチル 2 - ( 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) アセテート ( 5 2 ) の調製

メチル 4 - ( プロモメチル ) - 3 - メトキシベンゾニトリルの代わりに、2 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) メチル ) フェノキシ ) アセテート ( 5 1、前ステップ ) を使用して、実施例 1 4、ステップ 1 と同じプロトコルに従って、メチル 2 - ( 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) アセテート ( 5 2 ) を調製した。

40

## 【 0 3 3 0 】

ステップ 4：2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸 ( 5 3 ) の調製

マイクロ波管中の 2 - ( 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸メチル ( 5 2、1 当量、前ステップ ) の NMP ( 1 M ) 溶液に、 $\text{NH}_4\text{OH}$  ( NMP と等容量 ) と、続いて酸化銅 ( I ) ( 0 . 1 当量 ) を添加した。管にキャップをし、懸濁液を 110 で終夜加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を逆相分取 HPLC で精製して、白色固体の表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.22(s, 1H), 6.73(d, 1H), 6.65

50

(d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.16(d, 1H), 5.34(s, 2H), 4.55(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.46(t, 2H), 1.50-1.43(m, 2H), 1.31-1.24(m, 2H), 1.19-1.13(m, 2H), 0.86(t, 3H). L R M S [ M + H ] = 4 1 4 . 2 .

#### 【 0 3 3 1 】

##### アッセイ

式 ( I ) の化合物の T o l l 様受容体 7 アゴニストとしての能力を測定するアッセイを行った。

#### 【 0 3 3 2 】

##### ヒト末梢血単核細胞試験

式 ( I ) の化合物の生物活性を、施設審査委員会によって承認されたガイドラインに従って、独立した正常なヒトドナーのパネルを使用してヒト末梢血アッセイ ( ヒト P B M C ) で試験した。 F i c o l l 密度勾配 ( G E h e a l t h c a r e 、 1 7 - 1 4 4 0 - 0 3 ) を使用して、新鮮な末梢血からヒト P B M C を単離した。 5 0 m l のコニカルチューブ中、 3 0 ~ 3 5 m l のヒト末梢血を 1 5 m l の F i c o l l に重層し、続いて室温で 3 0 分間、加速もブレーキもかけず、 1 8 0 0 r p m ( バイオハザードキャップをチューブバケット上に備えた E p p e n d o r f C e n t r i f u g e 5 8 1 0 R ) で遠心した。次いで、パフィー層を回収し、新たな 5 0 m l コニカルチューブに移し、 1 0 % 熱不活化ウシ胎仔血清 ( G i b c o 1 0 0 9 9 - 1 4 1 ) 、 1 % P e n - S t r e p ( G i b c o 1 5 1 4 0 - 1 2 2 ) 、 1 m M 非必須アミノ酸 ( G i b c o 1 1 1 4 0 - 0 5 0 ) 、 1 m M ピルビン酸ナトリウム ( G i b c o 1 1 3 6 0 - 0 7 0 ) 、 2 m M L - グルタミン ( G i b c o 2 5 0 3 0 - 0 8 1 ) 、 および 1 m M H E P E S ( G i b c o 1 5 6 3 0 - 0 8 0 ) を補充した R P M I 1 6 4 0 ( 1 1 8 7 5 0 8 5 、 I n v i t r o g e n C o r p o r a t i o n ( C a r l s b a d , C a l i f o r n i a ) ) からなる完全培地で 2 回洗浄した。次いで、トリパンブルー染色を利用して、生細胞を計数し、 9 6 ウェル平底プレート ( B e c t o n D i c k i n s o n 3 5 3 0 7 0 ) 中、全容積 2 0 0  $\mu$  l の完全培地に 1 ウェル当たり  $2 \times 10^5$  細胞で播種した。次いで、 3 倍希釈系列で 1 0 0  $\mu$  M から開始する 1 0 点用量応答形式にて、化合物を添加した。ネガティブコントロールウェルには、等濃度の D M S O を添加した。 3 7  $^{\circ}$  C で 5 % C O <sub>2</sub> 下に 1 8 ~ 2 4 時間インキュベーションした後、培養上清を回収し、次に使用するまで - 2 0  $^{\circ}$  C で保存した。

#### 【 0 3 3 3 】

培養上清の I L - 6 レベルを、 L u m i n e x キット ( B i o r a d ) を使用して測定した。 G r a p h P a d ( S a n D i e g o , C A ) の P r i s m ソフトウェアを使用して、データ分析を行う。各化合物について用量応答曲線を作成し、 E C <sub>50</sub> 値を、最大シグナルの 5 0 % が得られる濃度として決定した。

#### 【 0 3 3 4 】

##### レポーター遺伝子アッセイ

ヒト胎児由来腎臓 2 9 3 ( H E K 2 9 3 ) 細胞に、ヒト T L R 7 および N F -  $\kappa$  B 駆動ルシフェラーゼレポーターベクター ( p N i f t y - ルシフェラーゼ ) を安定的に形質移入した。コントロールアッセイとして、 p N i f t y - L u c を形質移入された正常な H e k 2 9 3 を使用した。 2 m M L - グルタミン、 1 0 % 熱不活化 F B S 、 1 % ペニシリンおよびストレプトマイシン、 2  $\mu$  g / m l ピューロマイシン ( I n v i v o G e n a n t - p r - 5 ) 、 および 5  $\mu$  g / m l のプラストサイジン ( I n v i t r o g e n 4 6 - 1 1 2 0 ) を補充した D M E M 中で、細胞を培養した。 B r i g h t - G l o ( 商標 ) ルシフェラーゼアッセイバッファーおよび基質は、 P r o m e g a E 2 6 3 B および E 2 6 4 B ( それぞれ、アッセイ基質およびバッファー ) によって供給された。 3 8 4 ウェルの透明底プレートは、 G r e i n e r b i o - o n e ( 7 8 9 1 6 3 - G ) によって供給されたものであり、カスタムバーコード付きプレートであった。

#### 【 0 3 3 5 】

細胞を、 3 8 4 ウェルプレート中、最終容積 5 0  $\mu$  l の培地に 2 5 , 0 0 0 細胞 / ウェ

10

20

30

40

50

ルで播種した。37℃で5% CO<sub>2</sub>下に終夜(18時間)培養を行った後、細胞をプレートに付着させた。次いで、連続希釈した実験化合物およびポジティブコントロール化合物を、各ウェルに分注し、37℃で5% CO<sub>2</sub>下に7時間インキュベートした。DMSOのみで刺激した細胞もネガティブコントロールとして機能する。インキュベートした後、30 µlのプレミックスアッセイバッファーおよび基質バッファーを、製造者の指示書に従って各ウェルに添加した。発光シグナルは、CLIPR装置を用いて1プレート当たりの積分時間20秒で読み取った。

#### 【0336】

各化合物について用量応答曲線を作成し、EC<sub>50</sub>値を、最大シグナルの50%が得られる濃度として決定した。

#### 【0337】

ある特定のアッセイ結果

様々な式(I)の化合物は遊離形または薬学的に許容される塩の形で、例えば、本出願に記載されたインビトロ試験によって示される薬理学的特性を示す。これらの実験におけるEC<sub>50</sub>値は、ベースライン応答と最大応答との間の中間の応答を誘発する該当する被験化合物の濃度として示されている。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 2 µMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 1 µMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 500 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 250 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 100 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 50 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 25 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。他の例では、式(I)の化合物は1 nM ~ 10 nMの範囲のEC<sub>50</sub>値を有する。そのようなEC<sub>50</sub>値は、100%に設定したレシキモドの活性と比較して得られる。

#### 【0338】

単に例示として、ある特定の式(I)の化合物によるTLR-7刺激に対するEC<sub>50</sub>を表1に示す。

#### 【0339】

#### 【表1】

表1

実施例 番号	ヒト TLR7 EC <sub>50</sub> (µM) HEK293	実施例 番号	ヒト TLR7 EC <sub>50</sub> (µM) HEK293
1	0.1	14	1.4
2	0.05	15	0.06
3	0.2	16	0.2
4	0.05	17	0.5
5	0.4	18	0.6
6	0.1	19	0.08
7	0.8	20	0.3
8	0.3	21	0.4
9	0.8	22	0.7
10	0.2	23	0.4
11	0.1	24	0.08
12	0.2	25	0.008
13	0.1	26	0.4

#### 【0340】

本明細書に記載される実施例および実施形態は例示の目的にすぎないこと、それらを考

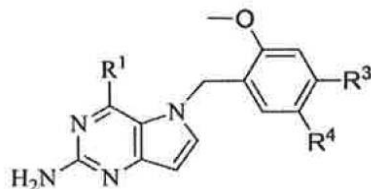
慮した様々な修正または変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨および範囲内ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきであることが理解されよう。本明細書に引用されたすべての刊行物、特許、および特許出願は、すべての目的で参照により本明細書に組み込まれる。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[ 1 ]

式 ( I ) の構造を有する化合物、またはその薬学的塩：

【化 1】



式(I)

[ 式中、

$R^1$  は  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、

$R^3$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$R^4$  は  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

$L_1$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  は  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  は  $-C_3 \sim C_6$  アルキル であり、

$R^7$  は  $-C_1 \sim C_3$  アルキル であり、

$R^9$  は  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  はそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  は

a) 非置換テトラゾリル、

b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または

c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル であり、

$m$  はそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  はそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される ]。

[ 2 ]

前記式 ( I ) の化合物が式 ( I a ) または式 ( I b ) の化合物である、[ 1 ] に記載の

10

20

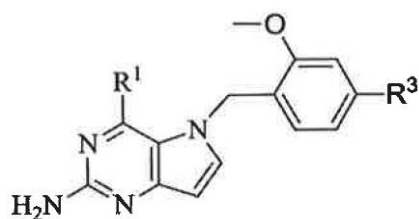
30

40

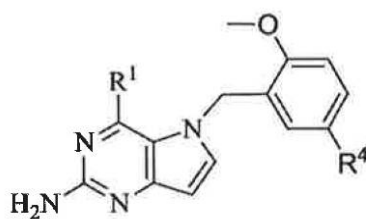
50

化合物。

【化2】



式(1a)



式(1b)

10

[ 3 ]

$R^1$  が  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、  
 $R^3$  が  $H$ 、 $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、  
 $R^4$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、  
 ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、  
 あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$  または テトラゾリル であり、

20

$L_1$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキル であり、  
 $R^7$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキル、メチル であり、  
 $R^9$  が  $L_1OH$  であり、  
 $R^{11}$  がそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、  
 $R^{12}$  が  
 a) 非置換テトラゾリル、  
 b)  $-L_1C(=O)OH$  で置換されているテトラゾリル、または  
 c)  $-C(=O)OH$  で置換されている、独立して  $N$  および  $O$  から選択されるヘテロ原子 1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル であり、  
 $m$  がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、  
 $n$  がそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される、  
 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

30

[ 4 ]

$R^1$  が  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、  
 $R^3$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

40

【化3】

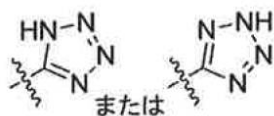


I; であり、

50

$R^4$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 4】

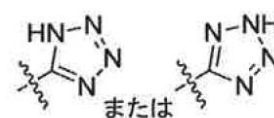


であり、

10

ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 5】

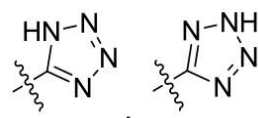


であり、

20

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 6】



であり、

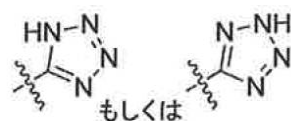
30

$L_1$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、  
 $L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、  
 $R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、  
 $R^7$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、  
 $R^9$  が  $L_1OH$  であり、  
 $R^{11}$  がそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、  
 $R^{12}$  が

a)

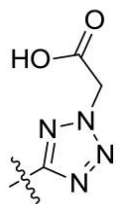
【化 7】

40



b)

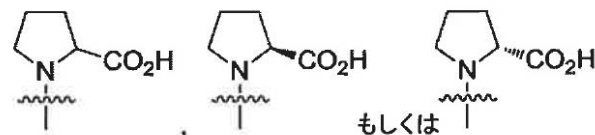
【化 8】



または

c)

【化 9】



10

であり、

mがそれぞれ独立して1、2、3、および4から選択され、

nがそれぞれ独立して0、1、2、3、および4から選択される、

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 5 ]

20

 $R^1$  が  $-NHR^6$  または  $-NHCHR^6R^9$  であり、 $R^3$  が  $H$ 、 $-OL_2C(=O)OH$ 、

【化 10】

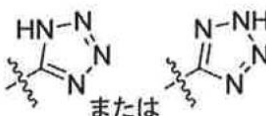


I;であり、

 $R^4$  が  $H$ 、 $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

30

【化 11】

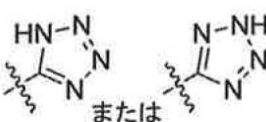


であり、

 ただし、 $R^3$  が  $H$  であるとき、 $R^4$  は  $-L_2R^{12}$ 、 $-OL_2R^{12}$ 、 $-C(CH_3)_2R^{12}$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)OH(OR^7)$ 、 $-CF_2R^{12}$ 、 $-CF_2C(=O)OH$ 、 $-CH=CHC(=O)OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-L_2C(=O)OH$ 、 $-L_7C(=O)OH$ 、

40

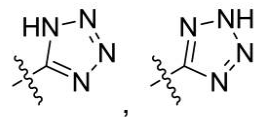
【化 12】



であり、

あるいは  $R^4$  が  $H$  であるとき、 $R^3$  は  $-OL_2C(=O)OH$ 、

## 【化 1 3】



であり、

$L_1$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_2$  が  $-(CH_2)_m-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$  であり、

$R^6$  が  $-C_3 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^7$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

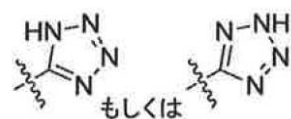
$R^9$  が  $L_1OH$  であり、

$R^{11}$  がそれぞれ独立して  $-OH$  から選択され、

$R^{12}$  が

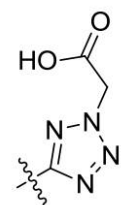
a)

## 【化 1 4】



b)

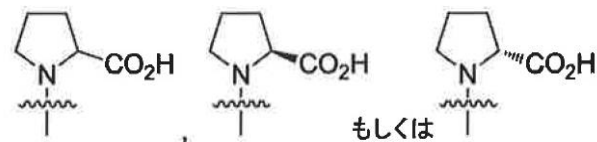
## 【化 1 5】



または

c)

## 【化 1 6】



であり、

$m$  がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択され、

$n$  がそれぞれ独立して 0、1、2、3、および 4 から選択される、

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 6 ]

$L_1$  が  $-CH_2-$  であり、

$L_2$  が  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、

$L_7 = -(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$  であり、

$R^6$  が  $-C_4$  アルキルまたは  $-C_5$  アルキルであり、

$R^7$  がメチル、エチルまたはプロピルであり、

$R^{11}$  が  $OH$  である、

[ 1 ] から [ 5 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 7 ]

$R^1$  が  $-NHR^6$  であり、

10

20

30

40

50



R<sup>3</sup> が H であり、

R<sup>4</sup> が - L<sub>2</sub> R<sup>1 2</sup> であり、

L<sub>2</sub> が - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - であり、

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

R<sup>1 2</sup> が

a) 非置換テトラゾリル、

b) - L<sub>1</sub> C(=O)OH で置換されているテトラゾリル、または

c) - C(=O)OH で置換されている、独立して N および O から選択されるヘテロ原子  
1 ~ 2 個を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

m がそれぞれ独立して 1、2、3、および 4 から選択される、

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 8 ]

R<sup>1</sup> が - NHR<sup>6</sup> であり、

R<sup>3</sup> が H であり、

R<sup>4</sup> が - L<sub>2</sub> R<sup>1 2</sup> であり、

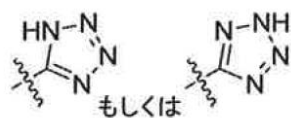
L<sub>2</sub> が - CH<sub>2</sub> - または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - であり、

R<sup>6</sup> が - C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>1 2</sup> が

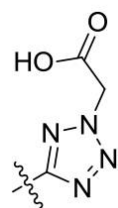
a)

【化 17】



b)

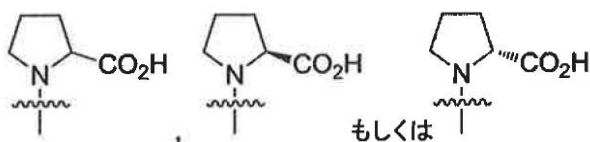
【化 18】



または

c)

【化 19】



である、

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 9 ]

R<sup>1</sup> が - NHR<sup>6</sup> であり、

R<sup>3</sup> が H であり、

R<sup>4</sup> が - L<sub>2</sub> R<sup>1 2</sup> であり、

L<sub>2</sub> が - CH<sub>2</sub> - または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - であり、

R<sup>6</sup> が - C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>1 2</sup> が

a)

10

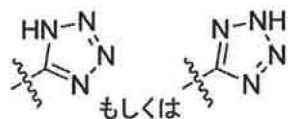
20

30

40

50

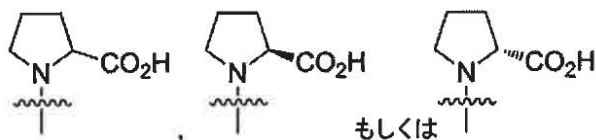
## 【化 2 0】



または

b)

## 【化 2 1】



10

である、

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 1 0 ]

 $R^1$  が  $-NHR^6$  であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が  $-L_2C(=O)OH$  であり、 $L_2$  が  $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  であり、 $R^6$  が  $-C_5$  アルキルである、

20

[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 1 1 ]

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メトキシ ) - 2 - メトキシベンジル )  
- N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N  
4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキ  
シベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ  
) ヘキサン - 1 - オール ;

30

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキ  
シベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ  
) ペンタン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル )  
- N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N 4 - ヘキシル - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル  
) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イ  
ル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン  
- 1 - オール ;

40

2 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d  
] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) - 2 H - テトラゾール - 2  
- イル ) 酢酸 ;

5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチ  
ル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 2 - メトキシ - 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンジル ) - N 4 - ペンチ  
ル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキ  
シベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジア  
ミン ;

50

(S) - 2 - ( ( 5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシベンジル ) - 2 - アミノ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ヘキサン - 1 - オール ;

5 - ( 5 - ( ジフルオロ ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;  
2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸 ;

( 3 R , 5 R ) - 7 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプタン酸 ;

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

( S ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;

( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホン酸 ;

メチル水素 ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) ホスホネート ;

( E ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリル酸 ;

3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;

( S ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ( 1 - ヒドロキシヘキサン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および

2 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシフェノキシ ) 酢酸から選択される、[ 1 ] に記載の化合物。

[ 1 2 ]

2 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシフェニル ) 酢酸 ;

3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 4 - メトキシ安息香酸 ;

5 - ( 5 - ( ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

5 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 2 - メトキシベンジル ) - N 4 - ペンチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) メチル ) - 3 - メトキシベンジル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、および

( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 2 - アミノ - 4 - ( ペンチルアミノ ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 -

10

20

30

40

50

d]ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 4 - メトキシベンジル)ピロリジン - 2 - カルボン酸から選択される、[ 1 ]に記載の化合物。

[ 1 3 ]

治療有効量の [ 1 ] から [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物と薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[ 1 4 ]

[ 1 ] から [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物の、T L R 7 活性に関連した疾患または障害を治療するための医薬品の製造における使用。

[ 1 5 ]

前記疾患が感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである、[ 1 4 ]に記載の使用。

10

[ 1 6 ]

前記疾患または状態が喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、H I V、肝炎、C型肝炎または狼瘡である、[ 1 4 ]に記載の使用。

[ 1 7 ]

前記疾患または状態がB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である、[ 1 4 ]に記載の使用。

[ 1 8 ]

T L R 7 活性に関連した疾患または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする系または対象に有効量の [ 1 ] から [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

20

[ 1 9 ]

前記疾患が感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんである、[ 1 8 ]に記載の方法。

[ 2 0 ]

前記疾患または状態が、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、H I V、肝炎、C型肝炎または狼瘡である、[ 1 8 ]に記載の方法。

30

[ 2 1 ]

前記疾患または状態がB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である、[ 1 8 ]に記載の方法。

[ 2 2 ]

医学的処置方法で用いる化合物であって、前記医学的処置方法がT L R 7 受容体活性に関連した疾患を治療する方法であり、前記疾患が感染症、ウイルス感染症、炎症性疾患、呼吸器疾患、皮膚科疾患、自己免疫疾患、細胞増殖疾患またはがんであり、前記化合物が [ 1 ] から [ 1 2 ] のいずれかに記載の化合物である、化合物。

[ 2 3 ]

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S )、潰瘍性大腸炎、クローン病、気管支炎、皮膚炎、日光角化症、基底細胞癌、膀胱がん、アレルギー性鼻炎、乾癬、強皮症、蕁麻疹、関節リウマチ、多発性硬化症、がん、乳がん、H I V、肝炎、C型肝炎または狼瘡である、[ 2 2 ]に記載の化合物。

40

[ 2 4 ]

前記疾患または状態がB型肝炎、C型肝炎、結腸直腸がんまたは肝細胞癌である、[ 2 2 ]に記載の化合物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 リー, ヨンカイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス  
ドライブ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルテ  
ィス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクシ  
ョナル ゲノミクス, インク.

(72)発明者 モ, ティンティン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス  
ドライブ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルテ  
ィス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクシ  
ョナル ゲノミクス, インク.

(72)発明者 ヴァ, ボリノ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス  
ドライブ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルテ  
ィス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクシ  
ョナル ゲノミクス, インク.

(72)発明者 ウ, トム ヤオ - シアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス  
ドライブ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルテ  
ィス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクシ  
ョナル ゲノミクス, インク.

(72)発明者 チョン, シャオユエ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス  
ドライブ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルテ  
ィス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクシ  
ョナル ゲノミクス, インク.

(56)参考文献 特表2017-514839(JP,A)  
特表2010-532353(JP,A)  
国際公開第2014/056953(WO,A1)  
国際公開第2007/034917(WO,A1)  
国際公開第2005/092892(WO,A1)  
Journal of Medicinal Chemistry, 2008年, Vol.51, No.1, pp.68-76, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm701052u

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)