(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7588859号
(P7588859)

(45)発行日　令和6年11月25日(2024.11.25)

(24)登録日　令和6年11月15日(2024.11.15)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/52　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/52	
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/04	１７１
Ａ６１Ｌ　31/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ｃ０７Ｄ　473/24　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	31/00	

FＩ

請求項の数　14　（全115頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-561852(P2021-561852)
(86)(22)出願日　令和2年4月17日(2020.4.17)
(65)公表番号　特表2022-529052(P2022-529052A)
(43)公表日　令和4年6月16日(2022.6.16)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/060819
(87)国際公開番号　WO2020/212553
(87)国際公開日　令和2年10月22日(2020.10.22)
審査請求日　令和5年4月14日(2023.4.14)
(31)優先権主張番号　19170003.8
(32)優先日　平成31年4月18日(2019.4.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　19188639.9
(32)優先日　令和1年7月26日(2019.7.26)
最終頁に続く

(73)特許権者　513311778
ユニベルシテ・ド・リエージュ
ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＥ ＤＥ ＬＩＥＧＥ
ベルギー国、ベー－４０００ リエージュ、プラース・デュ・２０・ウー ７
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　ランセロッティ，パトリツィオ
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・ドゥ・ロピタル １１（バティマン・ベ３４）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
(72)発明者　ウリ，セシル
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・ドゥ・ロピタル １１（バティ
最終頁に続く

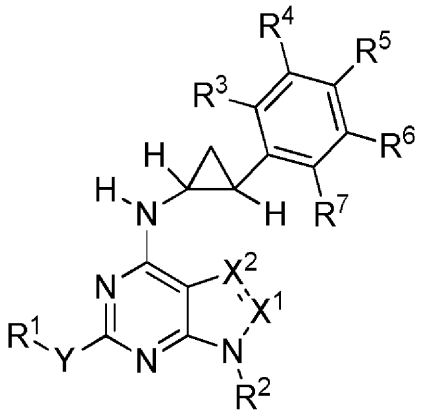
(54)【発明の名称】　グラム陰性細菌の感染、汚染、及びファウリングを予防及び治療するための新規ピリミジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

哺乳動物におけるグラム陰性細菌感染の治療又は予防においてポリミキシンＢノナペプチドと共に使用するための医薬組成物であって、式（Ｉ）

【化１】



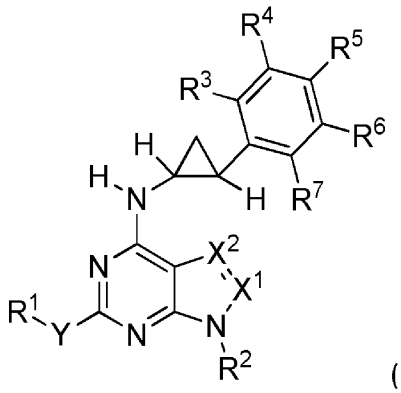
(I)

（式中、

X^1及びX^2は、独立して、Ｎ、又はＣＨであり（ただし、X^1又はX^2のうちの一方がＮに等しい場合、X^1又はX^2の残りがＣＨである）；

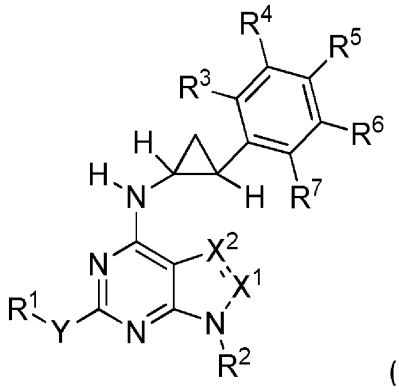
－Ｙ－は、－Ｓ－であり；
Ｒ[1]及びＲ[2]は、独立して、Ｃ[1－6]－アルキル、Ｃ[2－6]－アルケニル、Ｃ[2－6]－アルキニル、又はＣ[3－6]－シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており；
Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、及びＲ[7]は、独立して、Ｈ、又はハロゲンである）
によって表されるピリミジン誘導体、あるいはその光学異性体、ラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、又はアルキル化アンモニウム塩を含む、医薬組成物。
【請求項２】
Ｒ[3]及びＲ[7]が、水素であり、そして、Ｒ[4]及びＲ[5]が、独立して、ハロゲンである、請求項１記載の医薬組成物。
【請求項３】
Ｘ[1]が、ＣＨであり、そして、Ｘ[2]が、Ｎである、請求項１又は２記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記ピリミジン誘導体が、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン (1c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン (15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン (17c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール (19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン (20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン (24c);又は
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン (25c)
から選択される、請求項３記載の医薬組成物。
【請求項５】
Ｘ[1]が、Ｎであり、そして、Ｘ[2]が、ＣＨである、請求項１又は２記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記ピリミジン誘導体が、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);又は
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(28x.HCl);
から選択される、請求項５記載の医薬組成物。
【請求項７】
Ｘ[1]及びＸ[2]が、ＣＨである、請求項１又は２記載の医薬組成物。
【請求項８】
Ｒ[3]及びＲ[7]が、Ｈであり、そして、Ｒ[4]及びＲ[5]が、フッ素である、請求項１～７のいずれか一項記載の医薬組成物。
【請求項９】
医療機器の表面上のバイオフィルム形成におけるグラム陰性細菌の増殖の阻害剤として、エクスビボにおけるポリミキシンＢノナペプチドと共に使用するための医薬組成物であって、式（Ｉ）

【化２】



(I)

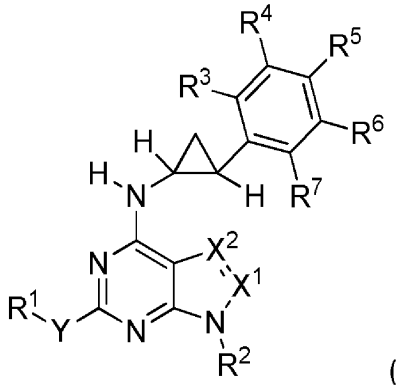
（式中、
Ｘ１及びＸ２は、独立して、Ｎ、又はＣＨであり（ただし、Ｘ１又はＸ２のうちの一方がＮに等しい場合、Ｘ１又はＸ２の残りがＣＨである）；
－Ｙ－は、－Ｓ－であり；
Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｃ１－６－アルキル、Ｃ２－６－アルケニル、Ｃ２－６－アルキニル、又はＣ３－６－シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており；
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、独立して、Ｈ、又はハロゲンである）
によって表されるピリミジン誘導体、あるいはその光学異性体、ラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、又はアルキル化アンモニウム塩を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
ポリミキシンＢノナペプチドと共に、有効量の式（Ｉ）
【化３】



(I)

（式中、
Ｘ１及びＸ２は、独立して、Ｎ、又はＣＨであり（ただし、Ｘ１又はＸ２のうちの一方がＮに等しい場合、Ｘ１又はＸ２の残りがＣＨである）；
－Ｙ－は、－Ｓ－であり；
Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｃ１－６－アルキル、Ｃ２－６－アルケニル、Ｃ２－６－アルキニル、又はＣ３－６－シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており；
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、独立して、Ｈ、又はハロゲンである）
によって表されるピリミジン誘導体、あるいはその光学異性体、ラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、又はアルキル化アンモニウム塩を、医療機器の表面上に適用することを含む、バイオフィルム形成におけるグラム陰性細菌の殺傷又は増殖の予防のための方法であって、ヒトの身体の処置方法ではない、方法。
【請求項１１】

医療機器が、心血管装置である、請求項１０記載の方法。
【請求項１２】
グラム陰性細菌感染の診断又は予後判定においてポリミキシンＢノナペプチドと共に使用するための医薬組成物であって、
式（Ｉ）
【化４】



(I)

（式中、
Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、独立して、Ｎ、又はＣＨであり（ただし、Ｘ^{1}又はＸ^{2}のうちの一方がＮに等しい場合、Ｘ^{1}又はＸ^{2}の残りがＣＨである）；
－Ｙ－は、－Ｓ－であり；
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{2-6}$－アルケニル、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル、又はＣ$_{3-6}$－シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており；
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{8}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{8}、－ＣＯＮ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{8}、又は－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$である）
によって表されるピリミジン誘導体、あるいはその光学異性体、ラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、又はアルキル化アンモニウム塩と；
検出可能なマーカーと
を含む、医薬組成物。
【請求項１３】
医療機器が、人工心臓弁又はカテーテルである、請求項１０又は１１記載の方法。
【請求項１４】
局所投与されるものである、請求項１～８のいずれか一項記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、グラム陰性細菌感染の予防及び治療において使用するための新規ピリミジン誘導体、並びにバイオフィルム形成の阻害におけるその使用に関する。
【０００２】
本発明は、グラム陰性細菌感染の診断又は予後判定において放射性トレーサとして使用するための、検出可能な同位体を場合により含むピリミジン誘導体を提供する。
【０００３】
序論
グラム陰性細菌、抗生物質耐性細菌、及び多剤耐性グラム陰性細菌によって引き起こされる感染は、世界のあらゆる場所で劇的に増加している。
【０００４】
抗生物質耐性は、グラム陽性細菌及びグラム陰性細菌の両方に関する公衆衛生上の課題

であるが、多剤耐性（ＭＤＲ）グラム陰性細菌に対して活性のある薬物が非常に不足しているので、この問題はグラム陰性細菌についてより深刻である。これは、細菌の生命維持に必要な必須の分子交換を損なうことなく追加の保護層を提供する、グラム陰性細菌の外膜に部分的に起因している。Jianguo Liら（2017, Frontiers in Neuroscience, 11, 73）が示しているように、グラム陰性細菌は、細胞壁の構造に関してグラム陽性細菌とは異なる。実際、その図１に示されているように（本明細書で図１として再現）、グラム陽性細菌（２）は細胞質膜又は内膜とペプチドグリカン層とで構成されるエンベロープを有しているのに対し、グラム陰性細菌（１）は３つの主要な層からなるエンベロープを有している。グラム陰性細菌（１）のエンベロープは、リポ多糖類（ＬＰＳ）を含有する外膜（Ｃ）、一般的に架橋しているペプチド鎖を有するペプチドグリカン細胞壁（Ａ）、及び内在性膜タンパク質とも呼ばれる細胞質膜又は内膜（Ｂ）を含む。外膜（Ｃ）の構造は、該膜（Ｃ）を通じて親水性低分子を拡散させるポリンと呼ばれる孔（Ｄ）を含む。

【０００５】

グラム陰性細菌（１）の外膜（Ｃ）は、抗生物質及び宿主の自然免疫分子を含む、毒素化合物に対する透過性障壁として機能する。更に、抗生物質等の化学剤の透過及び保持にも差が生じる。例えば、バンコマイシンは外膜（Ｃ）を透過することができないので、グラム陰性細菌は、このような抗生物質に対して天然に非感受性である。肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）は、アンピシリンに対して先天的な非感受性を示し、そして、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）は、スルホンアミド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、及びトリメトプリムに対して天然に非感受性である。先天的な耐性とは別に、グラム陰性細菌は、ゲノム変異によって抗生物質に対して耐性になる場合もある。

【０００６】

世界保健機関によれば、新たな抗生物質が緊急に必要とされている最も重要な細菌は、グラム陰性細菌、すなわち、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニル（Acinetobacter baumannil）、カルバペネム耐性緑膿菌、及び第３世代セファロスポリン耐性腸内細菌科細菌（Enterobacteriaceae）（肺炎桿菌、大腸菌（Escherichia coli）、エンテロバクター属（Enterobacter）の種、セラチア属（Serratia）の種、プロテウス属（Proteus）、プロビデンチア属（Providentia）の種、及びモルガネラ属（Morganella）の種）である。

【０００７】

わずか２種以下の無関係の抗生物質しかその細菌に対して活性を有しない臨床分離株は、一般に多剤耐性（ＭＤＲ）細菌と称される。病院ではいくつかの多剤耐性分離株が観察されている。該分離株は、メロペネム又はイミペネム、第３世代セファロスポリン、ピペラシリン／タゾバクタム、（チゲサイクリン）、アミノグリコシド、キノロン、トリメトプリム、コリスチンのうちの２種以下に対して感受性を示すアシネトバクター・バウマニ（Acinetobacter baumannii）、カルバペネム、β－ラクタマーゼ阻害剤との合剤を含む第３世代セファロスポリン、ピペラシリン／タゾバクタム、テモシリン、チゲサイクリン、アミノグリコシド、キノロン、トリメトプリム、又はコリスチンのうちの２種類以下に対して感受性を示すクレブシエラ属（Klebsiella）の種；エンテロバクター属の種、セラチア属の種、及びシトロバクター属（Citrobacter）の種；第３世代セファロスポリン、ピペラシリン／タゾバクタム、及びアミノグリコシドに対して耐性であり、そして、カルバペネム及び新規ＢＬ／ＢＬＩ併用薬（セフトロザン／タゾバクタム又はセフタジジム／アビバクタム）に対してのみ感受性を示すプロテウス属の種、モルガネラ属の種、及びプロビデンシア属の種を含む。これらプロテウス族（Proteeae）は、チゲサイクリン及びコリスチンに対して先天的に耐性である。

【０００８】

したがって、新規グラム陰性抗細菌療法が、当技術分野において緊急に必要とされている。

【０００９】

発明の概要

本発明者らは、驚くべきことに、膜透過剤と共に投与したときにグラム陰性細菌に対して抗細菌活性を有し、そして、宿主哺乳動物における細菌感染の治療又は予防、並びに細菌の汚染及びファウリングの治療及び／又は予防において使用することができるピリミジン誘導体を見出した。

【００１０】

検出可能な同位体を場合により含むピリミジン誘導体は、細菌感染の診断又は予後判定において放射性トレーサとして使用することもできる。

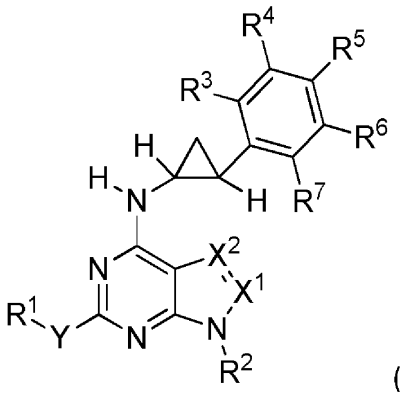
【００１１】

また、段階１若しくは２等の早期段階でバイオフィルム形成におけるグラム陰性細菌の成長を制御するか、又は該バイオフィルムが成熟段階のマトリックス形成に達しており、そして、該細菌が表面から剥離し始め、その結果として、該細菌が他の箇所へ広がっている最終段階３を含む、バイオフィルム形成の全ての段階において細菌を殺傷する方法において、このようなピリミジン誘導体を使用できることも見出されている。この使用の好ましい実施態様では、本発明のピリミジン誘導体は、膜透過剤と組み合わせて使用される。

【００１２】

一態様では、本発明は、グラム陰性細菌感染の治療又は予防を必要としている宿主哺乳動物におけるこのような治療又は予防において膜透過剤と共に使用するための、式（Ｉ）

【化１】



(I)

（式中、

X^1又はX^2のうちの一方がＮに等しい場合、X^1又はX^2の残りがＣＨ、CR^8から選択されることを除いて、X^1及びX^2は、独立して、Ｎ、ＣＨ、CR^8（式中、R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{2-6}アルキニルである）であり；

－Ｙ－は、－Ｏ－又は－Ｓ－であり；

R^1及びR^2は、独立して、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、C_{3-6}－シクロアルキル、アリール、アリール－C_{1-6}－アルキルであり、該アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており、そして、該アリール部分は、場合により、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－ＣＯＯＨ、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$で一置換又は多置換されており；

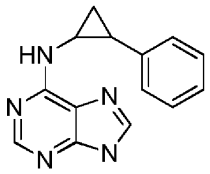
R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、－ＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－ＣＯＯＨ、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$である）

によって表されるピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグを提供する。

【００１３】

特定の実施態様では、R^3及びR^7は水素であり、そして、R^4及びR^5は独立してハロゲンである。特定の実施態様では、X^1はＣＨ又はＣR^8であり、そして、X^2はＮである。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、式（Ｖ）

【化２】



(V)

によって表されるＮ－（２－フェニルシクロプロピル）－９Ｈ－プリン－６－アミンスカフォールドを含む。

【００１４】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);

9-メチル-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン (2c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(3c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-プロピル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(4c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-イソプロピル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(5c);

9-シクロプロピル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(6c);

9-ブチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(7c);

9-(sec-ブチル)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(8c);

9-(tert-ブチル)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(9c);

9-シクロブチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(10c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-ペンチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(11c);

9-シクロペンチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(12c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-ヘキシル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(13c);

9-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(14c);

9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);

2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)エタノール(16c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン－6-アミン(18c);

(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-プロポキシ-9H-プリン－6-アミン塩酸塩(23t.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-9H-プリン－6-アミン(26c);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグから選択される。

【００１５】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(3c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグから選択される。

【００１６】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１ｃ）；あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００１７】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c); 又は
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d)
から選択される。

【００１８】

特定の実施態様では、X^1はＮであり、そして、X^2はＣＨ又はＣR^8である。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (28x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(プロピルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(29x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(エチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(31x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(プロピルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(32x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33k.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(メチルチオ)-1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(34k.HCl);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグから選択される。

【００１９】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (28x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33k.HCl);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグから選択される。

【００２０】

特定の実施態様では、X^1及びX^2は、ＣＨ又はＣR^8である。

【００２１】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンヒドロクロリド（３５ｐ．ＨＣｌ）；
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る

金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

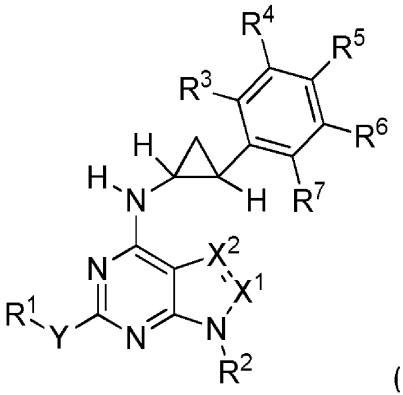
【００２２】

特定の実施態様では、Ｒ^{3}及びＲ^{7}はＨであり、そして、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}はフッ素である。

【００２３】

本発明は、更に、医療機器の表面上のバイオフィルム形成におけるグラム陰性細菌の成長の阻害剤としての、エクスビボにおける膜透過剤と併せた式（Ｉ）

【化３】



(I)

（式中、

Ｘ^{1}又はＸ^{2}のうちの一方がＮに等しい場合、Ｘ^{1}又はＸ^{2}の残りがＣＨ、ＣＲ^{8}から選択されることを除いて、Ｘ^{1}及びＸ^{2}は、独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＲ^{8}（式中、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、又はＣ$_{2-6}$アルキニルである）であり；

－Ｙ－は、－Ｏ－又は－Ｓ－であり；

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{2-6}$－アルケニル、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル、Ｃ$_{3-6}$－シクロアルキル、アリール、アリール－Ｃ$_{1-6}$－アルキルであり、該アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており、そして、該アリール部分は、場合により、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{8}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{8}、－ＣＯＮ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{8}、又は－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$で一置換又は多置換されており；

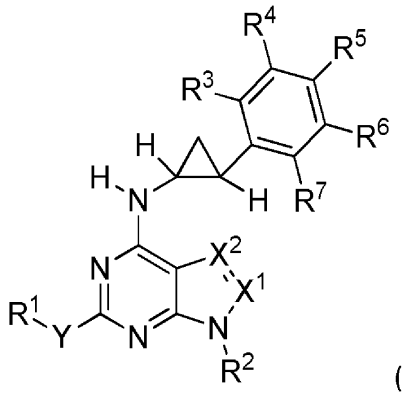
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{8}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{8}、－ＣＯＮ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{8}、又は－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$である）

によって表されるピリミジン誘導体の使用に関する。

【００２４】

本発明は、更に、膜透過剤と共に有効量の式（Ｉ）

【化４】



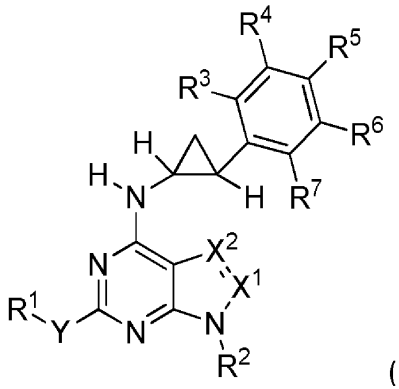
(I)

（式中、
X^1又はX^2のうちの一方がＮに等しい場合、X^1又はX^2の残りがＣＨ、CR^8から選択されることを除いて、X^1及びX^2は、独立して、Ｎ、ＣＨ、CR^8（式中、R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{2-6}アルキニルである）であり；
－Ｙ－は、－Ｏ－又は－Ｓ－であり；
R^1及びR^2は、独立して、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、C_{3-6}－シクロアルキル、アリール、アリール－C_{1-6}－アルキルであり、該アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており、そして、該アリール部分は、場合により、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－ＣＯＯＨ、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$で一置換又は多置換されており；
R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、－ＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－ＣＯＯＨ、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$である）。
によって表されるピリミジン誘導体を医療機器の表面上に塗布することを含む、バイオフィルム形成におけるグラム陰性細菌の殺傷又は成長の防止の方法であって、ヒト又は動物の身体の処置方法ではない方法に関する。

【００２５】
特定の実施態様では、医療機器は、心血管装置である。

【００２６】
本発明は、更に、グラム陰性細菌感染の診断又は予後判定において膜透過剤と共に使用するための、式（Ｉ）

【化５】



(I)

（式中、
X^1又はX^2のうちの一方がＮに等しい場合、X^1又はX^2の残りがＣＨ、CR^8から選択されることを除いて、X^1及びX^2は、独立して、Ｎ、ＣＨ、CR^8（式中、R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{2-6}アルキニルである）であり；
－Ｙ－は、－Ｏ－又は－Ｓ－であり；
R^1及びR^2は、独立して、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、C_{3-6}－シクロアルキル、アリール、アリール－C_{1-6}－アルキルであり、該アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、ＯＨ又はハロゲンで一置換又は多置換されており、そして、該アリール部分は、場合により、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ＯＨ、－NO_2、－ＣＮ、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－ＣＯＯＨ、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$で一置換又は多置換されており；

R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、独立して、H、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、－OH、－NO_2、－CN、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－COOH、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$である）
によって表され、マーカーを含むピリミジン誘導体に関する。

【００２７】

本明細書に記載の組成物、使用、及び方法の特定の実施態様では、膜透過剤は、ポリミキシンＢノナペプチドである。

【００２８】

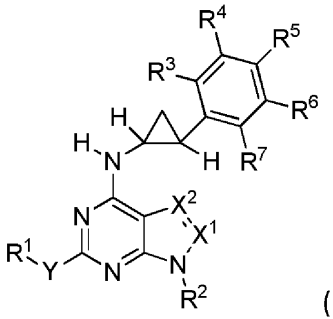
本発明は、更に、グラム陰性細菌感染の予防又は治療において使用するための、本明細書に提供される式（I）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩を含む医薬組成物に関する。特定の実施態様では、医薬組成物は、膜透過剤を更に含む。

【００２９】

詳細な説明

第１の態様では、本発明は、グラム陰性細菌感染の治療又は予防を必要としている宿主哺乳動物におけるこのような治療又は予防において使用するための、式（Ｉ）

【化６】



(I)

（式中、

X^1又はX^2のうちの一方がNに等しい場合、X^1又はX^2の残りがCH、CR^8から選択されることを除いて、X^1及びX^2は、独立して、N、CH、CR^8（式中、R^8は、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、又はC_{2-6}アルキニルである）であり；

－Y－は、－O－又は－S－であり；

R^1及びR^2は、独立して、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、C_{3-6}－シクロアルキル、アリール、アリール－C_{1-6}－アルキルであり、該アルキル又はシクロアルキルの部分は、場合により、OH又はハロゲンで一置換又は多置換されており、そして、該アリール部分は、場合により、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－OH、－NO_2、－CN、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－COOH、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$で一置換又は多置換されており；

R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、独立して、H、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、－OH、－NO_2、－CN、－NH_2、－NHR^8、－$N(R^8)_2$－COOH、－$COOR^8$、－$CONH_2$、－$CONHR^8$、－$CON(R^8)_2$、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8、又は－$SO_2N(R^8)_2$である）
によって表される新規ピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグを提供する。

【００３０】

特定の実施態様では、該使用は、膜透過剤と一緒に行われる。

【００３１】

その範囲内で、本発明は、式（Ｉ）のピリミジン誘導体の全ての光学異性体（そのうちの幾つかは光学的に活性である）を含み、そして、そのラセミ混合物を含むその混合物だけでなく、その多形も含む。

【００３２】

用語「Ｃ$_{1-6}$－アルキル」とは、本明細書で使用するとき、単独で又は組み合わせて、１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖状の飽和炭化水素鎖、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、sec－ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、４－メチルペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、１，２－ジメチルプロピル、２，２－ジメチルプロピル、１，２，２－トリメチルプロピル等を指す。

【００３３】

用語「Ｃ$_{2-6}$－アルケニル」とは、本明細書で使用するとき、単独で又は組み合わせて、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する２～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖状の不飽和炭化水素鎖、例えば、ビニル、アリル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－メチル－１－ブテニル、１－メチル－２－ブテニル、２，３－ジメチル－２－ブテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル等を指す。

【００３４】

用語「Ｃ$_{2-6}$－アルキニル」とは、本明細書で使用するとき、単独で又は組み合わせて、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する２～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖状の不飽和炭化水素鎖、例えば、アセチレニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－メチル－１－ブチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル等を指す。

【００３５】

用語「Ｃ$_{3-6}$－シクロアルキル」とは、本明細書で使用するとき、単独で又は組み合わせて、３～６個の炭素原子を有する飽和環式炭化水素のラジカル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを指す。

【００３６】

用語「アリール」とは、本明細書で使用するとき、単独で又は組み合わせて、６～２０個の炭素原子を有する単環式又は多環式の芳香環、例えば、フェニル、アントラセニル、ナフチル等を指す。

【００３７】

用語「Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」とは、本明細書で使用するとき、エーテル酸素からの自由原子価結合を有し、そして、１～６個の炭素原子を有する、エーテル酸素を通して連結しているＣ$_{1-6}$－アルキル基を含む直鎖又は分枝鎖状の一価置換基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシを指す。

【００３８】

用語「－ＣＮ」は、本明細書で使用するとき、炭素－窒素三重結合を指す。

【００３９】

用語ハロゲンとは、本明細書で使用するとき、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【００４０】

許容し得る塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、安息香酸、ケイ皮酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ピクリン酸等の薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、又は場合によりアルキル化アンモニウム塩を含み、そして、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に列挙されており、そして、参照により本明細書に組み入れられる薬学的に許容し得る塩に関連する酸、又はリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム等を含む。

【００４１】

用語プロドラッグは、Burger's Medicinal Chemistry and Drug discovery（第５版、１９９５年）に、その薬理学的効果を示す前に生体内変換を受ける化合物として定義されている。したがって、用語プロドラッグは、本明細書で使用するとき、生物学的条件下で得られる生体加水分解性エステル官能基、生体加水分解性カルバミン酸官能基、生体加水分解性ウレイド等の生体加水分解性部分を含む一般式（Ｉ）の化合物の類似体又は誘導体を指す。プロドラッグは、周知の方法、例えば、Burgers medicinal chemistry and drug discovery (1995)172-178, 949-982 (Manfred E.Wolff)に記載されているものを使用して調製することができる。

【００４２】

用語「膜透過剤」とは、本明細書で使用するとき、グラム陰性細菌の外膜を通じて透過することができる分子を指す。例えば、ポリンによって形成された孔を使用して細菌の内部に到達するβ－ラクタム等の小さな親水性分子又は外膜層を越えて拡散する疎水性分子である。

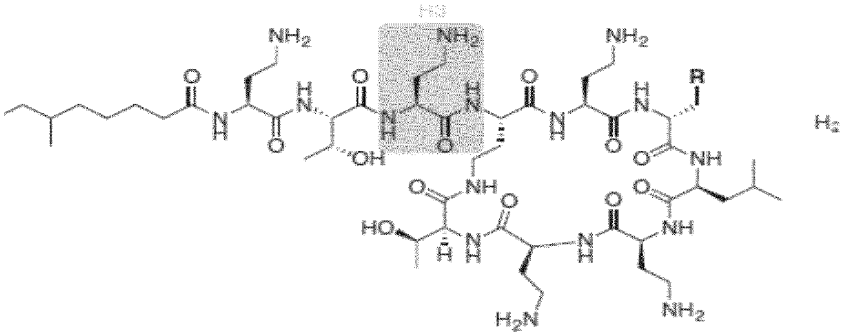
【００４３】

好ましい膜透過剤は、ポリミキシン、ポリミキシン誘導体、アミノグリコシド、二塩基性マクロライド、オリゴ－アシル－リシル（ＯＡＫ）、又は例えばジ脂質超短鎖カチオン性リポペプチド等のカチオン性ペプチドを含むが、これらに限定されるものではない。

【００４４】

ポリミキシンは、例えば、ポリミキシンＢ（ＰＭＢ）及びポリミキシンＥ（コリスチンとも呼ばれる）である。ポリミキシンは、環状リポデカペプチドであり、そして、式（VII）に示されているように、５つの遊離アミノ基（ジアミノ酪酸残基）及びＣ$_8$－Ｃ$_9$脂肪酸側鎖を有する。したがって、ポリミキシンは、カチオン性かつ親油性である。

【化７】



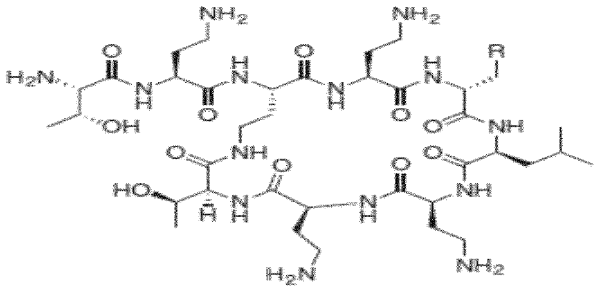
R＝Ph、ポリミキシンB（1）
R＝CH（CH_3）$_2$、ポリミキシンE（2）

(VI)

【００４５】

ポリミキシン誘導体は、例えば、式（VII）：

【化８】

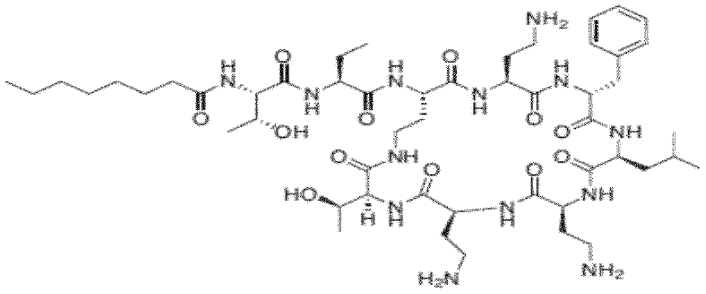


ポリミキシンB
ノナペプチド(3)

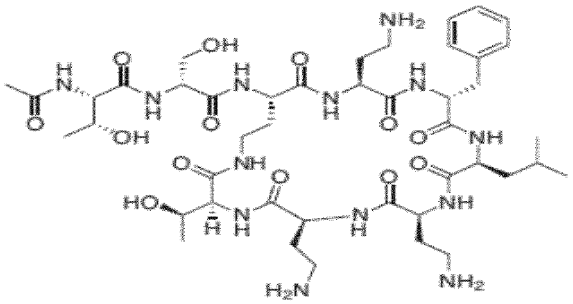
(VII);

に示されているように、ポリミキシンＢの脂肪酸アシル尾部及びＮ末端ジアミノブチリル（Ｄａｂ）残基が欠失しているポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）、又はそれぞれ式（VIII）及び式（IX）

【化９】



(VIII)



(IX)

に示されているように、ポリミキシンの直鎖のＤＡＢ残基（ジアミノブチリル残基）がアミノ酪酸又はセリンによって置換されているポリミキシンＢ誘導体である。

【００４６】

式（VIII）及び（IX）に対応するポリミキシン誘導体は、当技術分野においてそれぞれＳＰＲ７０６１及びＳＰＲ７４１とも呼ばれる。

【００４７】

アミノグリコシドは、アミノ修飾配糖体である。アミノグリコシドは、アミノ基によって置換された２～５個のグリコシドを有する。アミノグリコシドは、例えば、ストレプトマイシン、カナマイシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン等である。

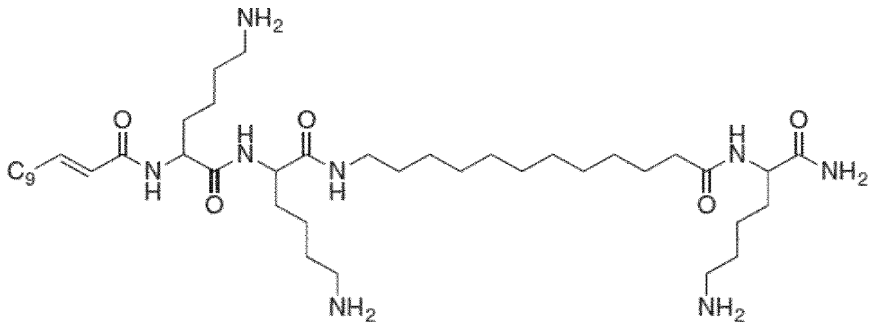
【００４８】

二塩基性マクロライドは、例えば、アジスロマイシン、ジリスロマイシン等である。

【００４９】

オリゴ－アシル－リシル（ＯＡＫ）は、式（Ｘ）

【化１０】



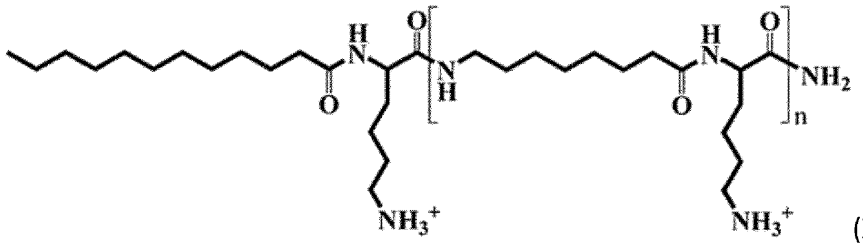
OAK $C_{12(\omega7)}X$ (7) (X)

に示されているように、リジン、ヒスチジン、及びアルギニン等のカチオン性アミノ酸が交互に現れるアシル鎖を有するペプチドである。

【００５０】

好ましいオリゴ－アシル－リシルは、Ｃ１２Ｋ－７α８（式中、αは、式（XI）：

【化１１】



(XI)

（式中、n＝7である）

（式中、ｎ＝７である）に示されているようなアミノオクタノイルリシルを表す）である。

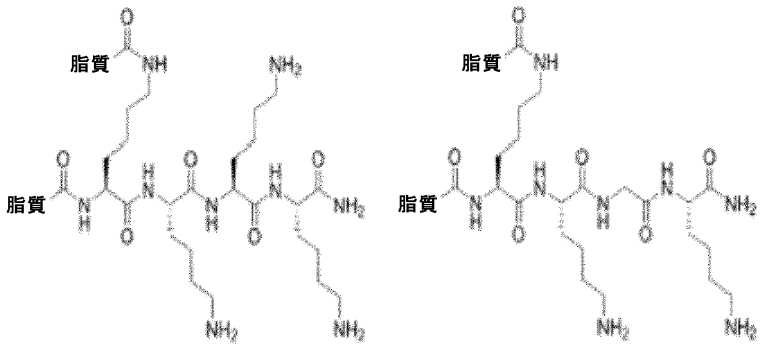
【００５１】

ジ脂質超短鎖カチオン性リポペプチドは、炭素長７（Ｃ７）～１４（Ｃ１４）の範囲であり得る可変脂肪族ジ脂質を有する、わずか４個のアミノ酸のカチオン性ペプチドである。

【００５２】

好ましい超短鎖ジ脂質カチオン性リポプチド（lipoptides）は、短い配列KKKK及びKKGKを有し、そして、式（XII）及び（XIII）

【化１２】



(XII) (XIII)

に示されているように、炭素長９の脂肪族ジ脂質でアセチル化されている。

【００５３】
最も好ましい透過剤は、ポリミキシンＢノナペプチドである。
【００５４】
用語「細菌感染」とは、本明細書で使用するとき、一般的に、望ましくないグラム陰性細菌の存在を指す。特定の実施態様では、上記望ましくない感染は、細菌による身体、身体組織、又は細胞への侵入である。しかし、本明細書では、細菌のファウリング（典型的には、バイオセンサー、心血管インプラント、カテーテル、コンタクトレンズ、及び手術器具等の表面上の望まれていない汚染を指す）又は（食品、飼料、及び他の流体製品等における）他の種類の汚染を指すためにも使用される。
【００５５】
本発明の文脈において、ヒト及び動物における細菌感染とは、例えば、肺炎、敗血症、心内膜炎、髄膜炎、尿路、胃腸炎、皮膚及び軟組織の感染等のグラム陰性細菌感染を指す。
【００５６】
細菌感染の原因は多様であり得、そして、例えば生体材料移植片の使用によって引き起こされ得る。
【００５７】
生体材料又は生体材料移植片とは、宿主哺乳動物において臨床使用するための、例えば、人工関節、ペースメーカー、移植可能な除細動器、血管内又は導尿のカテーテル、冠動脈ステントを含むステント、人工心臓弁、バイオプロテーゼ、眼内レンズ、歯科インプラント、乳房インプラント、気管内チューブ、胃瘻チューブ等のための全ての移植可能な異種材料を指す。
【００５８】
宿主哺乳動物とは、細菌処置の治療又は予防を必要としている、好ましくはヒトであるが、動物も指すことを意図する。
【００５９】
細菌感染の予防とは、感染獲得のリスクの低減、又は感染の再発の低減若しくは阻害を指すことを意図する。例えば、感染を予防するために外科的処置の前に予防として膜透過剤と共にピリミジン誘導体を投与してよい。
【００６０】
用語「グラム陰性細菌」とは、本明細書で使用するとき、当技術分野において公知である用語に対応する、すなわち、３つの主要な層、すなわち、リポ多糖類（ＬＰＳ）を含有する外膜、一般的に架橋しているペプチド鎖を有するペプチドグリカン細胞壁、及び内在性膜タンパク質とも呼ばれる細胞質膜又は内膜からなるエンベロープを特徴とする細菌である。特定の実施態様では、グラム陰性細菌は、例えば、アシネトバクター・バウマニ等のアシネトバクター属の種、百日咳菌（Bordetella pertussis）、カンピロバクター属（Campylobacter）の種；シトロバクター属の種、エンテロバクター属の種、大腸菌、クレブシエラ属の種、サルモネラ属（Salmonella）の種、セラチア・マルセセンス（Serratia marcescens）、シゲラ属（Shigella）の種、エルシニア属（Yersinia）の種等の腸内細菌科細菌；インフルエンザ菌（Haemophilus influenza）、ピロリ菌（Helocobacter pylori）レジオネラ・ニューモフィラ（legionella pneumophila）、ナイセリア属（Neisseria）の種、緑膿菌、コレラ菌（Vibrio cholera）等である。
【００６１】
特定の実施態様では、「グラム陰性細菌」は、キノロン（シプロフロキサシン等）、コリスチン（ポリミキシン）、カルバペネム（イミペネム、メロペネム等）、セファロスポリン（セフォタキシム、セフタジジム等）、及び他のβ－ラクタム抗生物質等を含む、１つ以上の一般的に使用されている抗生物質に対して耐性を有する。
【００６２】
ヒトに加えて、ネコ、イヌ、及びウマ等のコンパニオン・アニマルにも、宿主適応なしにグラム陰性細菌が定着及び感染し得るので、ヒト感染症の病原巣として作用し得る。また、細菌は、動物を宿主としたとき、異なる耐性を発生させる場合がある。また、細菌は

、動物を宿主としたとき、異なる耐性を発生させる場合がある。農業における抗生物質の使用（例えば、食用動物並びに農業及び水産養殖の他の態様における抗生物質の不適切な使用）は、耐性細菌の出現及びそのヒトへの伝播の一因となる。

【００６３】

特定の実施態様では、本発明は、イミダゾロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1は、ＣＨ又はＣＲ^{8}であり、そして、X^2はＮである）によって表されるピリミジン誘導体；又はその許容し得る塩若しくはプロドラッグに関し；該イミダゾロ基を含むピリミジン誘導体は、プリン誘導体と呼ばれることもある。

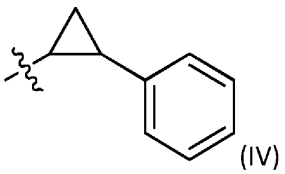
【００６４】

驚くべきことに、該イミダゾロ基を含むピリミジン誘導体は、グラム陰性細菌に対して抗細菌活性を示すことが判明した。好ましい実施態様では、ピリミジン誘導体は、膜透過剤と共に投与される。

【００６５】

好ましいイミダゾロ基を含むピリミジン誘導体は、式（IV）

【化１３】

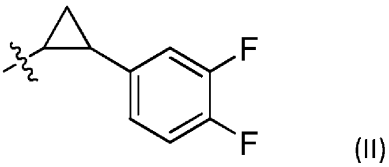

(IV)

に示されているようなフェニルシクロプロピル基を含み、例えば、９－メチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２ｃ）；あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００６６】

より好ましいイミダゾロ基を有するピリミジン誘導体は、式II

【化１４】



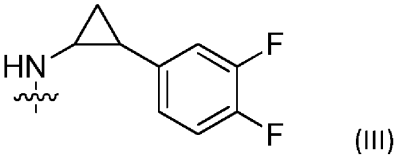
(II)

に示されているような３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピル基を含む。

【００６７】

最も好ましいイミダゾロ基を有するピリミジン誘導体は、例えば、式（III）

【化１５】



(III)

に示されているような３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピルアミノ基によって置換されており、そして、例えば、

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);

9-メチル-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(2c);

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(3c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-プロピル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(4c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-イソプロピル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(5c);
9-シクロプロピル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(6c);
9-ブチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(7c);
9-(sec-ブチル)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(8c);
9-(tert-ブチル)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(9c);
9-シクロブチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(10c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-ペンチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(11c);
9-シクロペンチル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(12c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-ヘキシル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(13c);
9-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(14c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);
2-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)エタノール(16c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c.);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン－6-アミン(18c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-プロポキシ-9H-プリン－6-アミン 塩酸塩(23t.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-9H-プリン－6-アミン(26c);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００６８】
最も好ましいイミダゾロ基を含むピリミジン誘導体は、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(3c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。
【００６９】
特定の実施態様では、本発明は、ピラゾロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1は、Ｎであり、そして、X^2は、ＣＨ又はＣR^8である）によって表されるピリミジン誘導体；あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグに関する。
【００７０】
本発明者らは、驚くべきことに、該ピラゾロ基を含むピリミジン誘導体は、グラム陰性抗細菌活性を示すことを見出した。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、膜透過剤と共に投与される。
【００７１】
好ましいピラゾロ基を含むピリミジン誘導体は、３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピル基によって置換されており、最も好ましいピラゾロ基を含むピリミジン誘導体は、３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピルアミノ基によって置換されており、例えば、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(28x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(プロピルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(29x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(エチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(31x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(プロピルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(32x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ

)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33k.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(メチルチオ)-1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(34k.HCl);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００７２】

最も好ましいピラゾロ基を含むピリミジン誘導体は、
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(28xHCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33kHCl);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００７３】

特定の実施態様では、本発明は、ピロロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1及びX^2は、ＣＨ又はＣR^8である）によって表されるピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグに関する。

【００７４】

驚くべきことに、該ピロロ基を有するピリミジン誘導体は、抗生物質活性を示すことが判明した。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、膜透過剤と共に投与される。

【００７５】

好ましいピロロ基を含むピリミジン誘導体は、３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピル基を含む。最も好ましいピロロ基を含むピリミジン誘導体は、３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピルアミノ基を含む。

【００７６】

最も好ましいピロロ基を含むピリミジン誘導体は、
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンヒドロクロリド（３５ｐ．ＨＣｌ）；
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【００７７】

更に好ましい式（Ｉ）に係るピリミジン誘導体は、^{3}Ｈ、^{18}Ｆ、^{19}Ｆ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{120}Ｉ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{15}Ｏ、及び^{13}Ｎから選択される少なくとも１つの検出可能な同位体を含む。

【００７８】

更に好ましい式（Ｉ）に係るピリミジン誘導体は、^{3}Ｈ、^{18}Ｆ、^{19}Ｆ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{14}Ｃ、及び^{123}Ｉから選択される検出可能な同位体を含む。

【００７９】

特に好ましい式（Ｉ）に係るピリミジン誘導体は、^{18}Ｆ及び^{11}Ｃから選択される検出可能な同位体を含む。

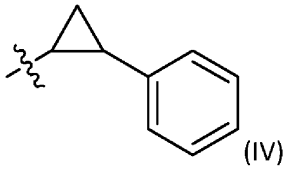
【００８０】

特に好ましい式（Ｉ）に係るピリミジン誘導体又はその塩は、検出可能な同位体^{18}Ｆを含む。

【００８１】

少なくとも１つの検出可能な同位体を含む好ましいピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩は、フェニルシクロプロピル基（IV）

【化１６】



(IV)

も含む。

【００８２】

特に好ましい少なくとも１つの検出可能な同位体を含むピリミジン誘導体は、３，４－ジフルオロフェニルシクロプロピル基も含む。

【００８３】

特定の実施態様では、細菌感染は、腸内細菌科細菌、より具体的には大腸菌によって引き起こされる感染である。

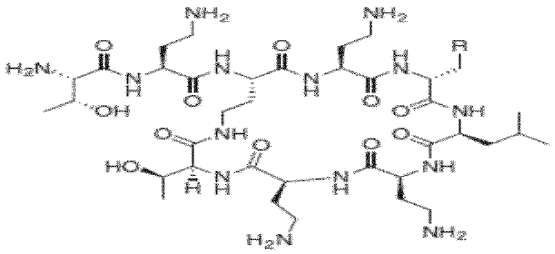
【００８４】

別の特定の実施態様では、細菌感染は、緑膿菌によって引き起こされる感染である。

【００８５】

特定の実施形態では、膜透過剤は、薬物である。更なる特定の実施態様では、膜透過剤は、式（VI）

【化１７】



ポリミキシンB
ノナペプチド(3)

(VI)

に示されているようなポリミキシンＢノナペプチドである。

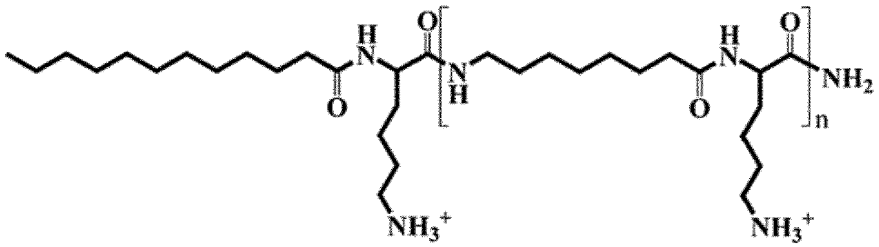
【００８６】

他の特定の実施態様では、膜透過剤は、炭素長７（C_7）～１４（C_{14}）の範囲の脂肪族脂質に連結した１０個未満のアミノ酸、好ましくは７個のアミノ酸のジ脂質超短鎖カチオン性リポペプチドである。

【００８７】

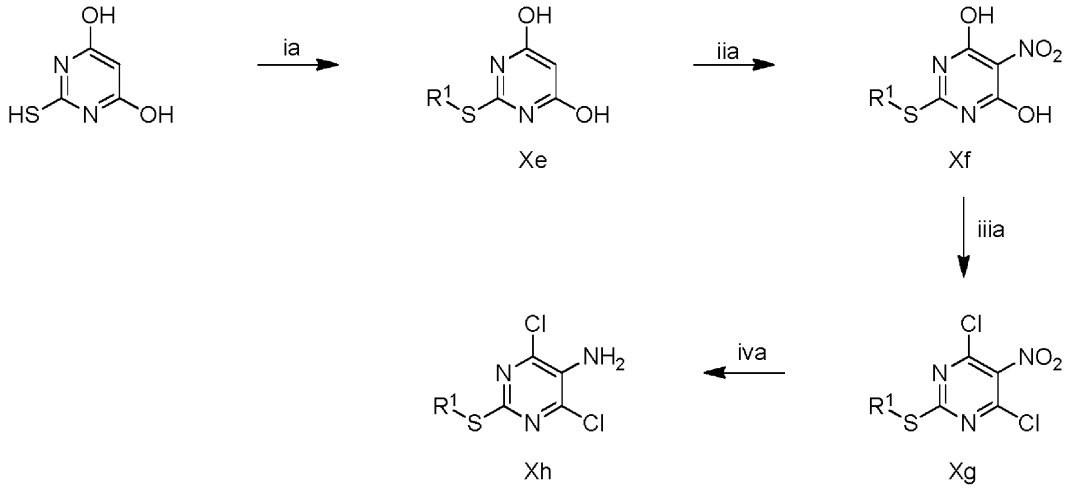
更に他の特定の実施態様では、膜透過剤は、例えばリシル－リシル－アミノドデカノイル－リシル－アミド配列等のカチオン性アミノ酸が交互に現れる、炭素長８～１５、好ましくは炭素長１２を含むアシル鎖を有するオリゴ－アシル－リシルである。好ましいオリゴ－アシル－リシルは、式（XI）に例示されているような$C_{12}K-7\alpha_8$である（式中、ｎは７に等しい）。

【化１８】



（式中、ｎ＝7である）

【００８８】
ピリミジン誘導体及びその許容し得る塩は、以下の化学経路に従って調製される：
【００８９】
特定の実施態様では、式（Ｉ）に係り、そして、イミダゾロ基を含むか又はプリン誘導体に対応するピリミジン誘導体又はその許容し得る塩、は、まず、スキーム１に従って、出発生成物である２－置換－４，６－ジハロゲノピリミジン－５－アミン（Ｘｈ）、例えば、２－置換－４，６－ジクロロピリミジン－５－アミンを調製し、そして、スキーム２における以下の工程ib～iiibに従って該出発生成物を試薬と更に反応させることを含む、一般的な共通の化学経路に従って作製される。一般的な化学経路は、－Ｓ－又は－Ｏ－に等しい－Ｙ－を有するイミダゾロ基を有するピリミジン誘導体に共通である。３つの中間体Ｘａ、Ｘｂ、Ｘｃ（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、式（Ｉ）に定義された通りである）の形成は、３つの工程ib～iiibに沿って連続して提供される。
【００９０】
最後に、チオエーテル（式中、ＹはＳである）ピリミジン誘導体を対応するエーテル（Ｙ＝Ｏ）ピリミジン誘導体に変換する追加の化学経路によって、イミダゾロ基を有し、そして、－Ｙ－＝－Ｏ－を有するピリミジン誘導体を分化させる（スキーム３）。
【００９１】
１　以下の化学経路に従った、出発生成物：２－置換４，６－ジハロゲノピリミジン－５－アミン、例えば、２－置換４，６－ジクロロピリミジン－５－アミンの調製：
【化１９】



スキーム１

（式中、R^1は、式（Ｉ）で上に定義した通りである）。
【００９２】
２０℃～１００℃の温度で、ＫＯＨ等の水性アルカリ性媒体中においてチオバルビツール酸をハロゲン化物R^1ｈａｌと反応させ（工程ia）、続いて、－２０℃～室温で変動す

る低温において、酢酸等の別の酸の存在下で、硝酸を使用してニトロ化反応を行い（工程iia）、そして、－２０℃～１００℃で変動する温度で、例えばジエチルアミン、２，６ルチジン等の有機塩基を使用して、塩化ホスホリル等のホスホリルハロゲン化物による芳香族求核置換を行う（工程iiia）ことによって、２－置換４，６－ジハロゲノ－５－ニトロピリミジンXg、例えば、２－置換４，６－ジクロロ－５－ニトロピリミジンを得る。

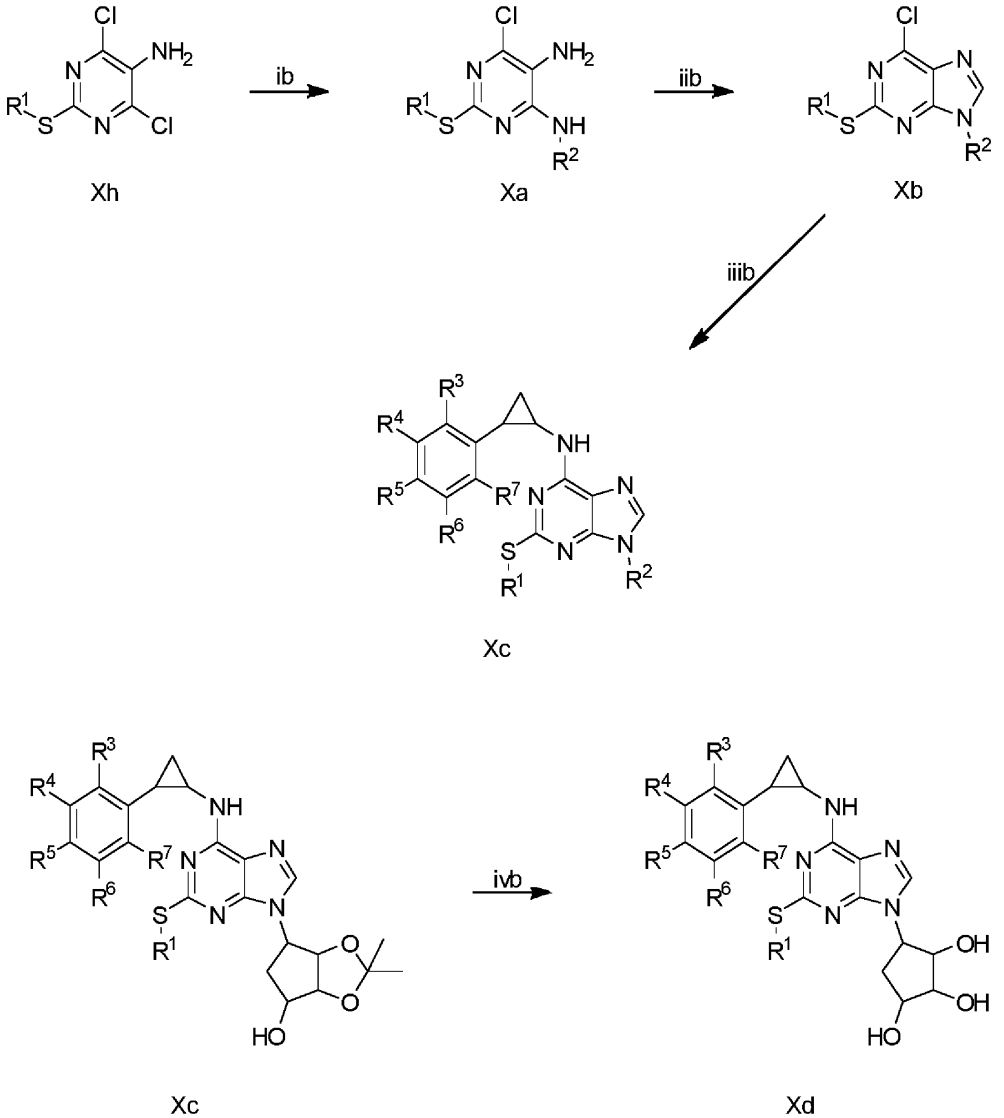
【００９３】

次いで、２－置換４，６－ジハロゲノ－５－ニトロピリミジンXgを、室温で、酢酸等の酸性媒体中で鉄によって還元して、対応する２－置換４，６－ジハロゲノピリミジン－５－アミンXh、例えば、２－置換４，６－ジクロロピリミジン－５－アミンを得る（工程iva）。

【００９４】

２　以下の工程ib～ivbに従った、出発生成物と試薬との反応

【化２０】



Xh　Xa　Xb　Xc　Xc　Xd

スキーム２

【００９５】

第１の工程（ib）では、R^2NH_2を２－置換４，６－ジハロゲノピリミジン－５－アミン（Xh）、例えば、２－置換４，６－ジクロロピリミジン－５－アミンと反応させることによって、N^4，２－二置換６－ハロゲノピリミジン－４，５－ジアミン（Xa）、例えば、N^4，２－二置換６－クロロピリミジン－４，５－ジアミンが得られ、そして、例え

ば１００℃の温度でメタノール等のアルコール中において実行される。

【００９６】

第１の工程に続いて、例えば１３０℃の温度で酢酸等の酸の存在下において実行される、オルトギ酸トリエチル等のオルトギ酸トリアルキルを用いた中間体Xaの閉環反応によって（工程iib）、対応する中間体２，９－二置換６－ハロゲノ－９Ｈ－プリン（Xb）、例えば、２，９－二置換６－クロロ－９Ｈ－プリンが得られる。

【００９７】

工程iiibでは、例えば９０℃の温度で、中間体Xbのハロゲン原子、好ましくは塩素原子を（R^3～R^7）－置換フェニルシクロプロピルアミンで求核置換することによって、２，９－二置換Ｎ－（（R^3～R^7）－置換フェニル）シクロプロピル－９Ｈ－プリン－６－アミン（Xc）が得られる。

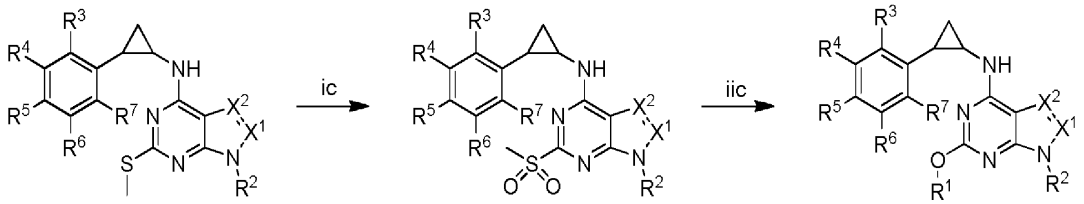
【００９８】

ペンタン－１，２，３－トリオール中間体のアセトニドの場合、酸性水アルコール条件で脱保護を行ってペンタン－１，２，３－トリオールXdを与える（工程ivb）。この反応は室温で実行される。

【００９９】

３　チオエーテル（Ｙ＝Ｓ）ピリミジン誘導体の対応するエーテル（Ｙ＝Ｏ）ピリミジン誘導体への変換：

【化２１】



Xc
Xk
Xp

Xq
Xr
Xs

Xt
Xu
Xv

スキーム３

【０１００】

それぞれイミダゾロ基（Xt）、ピラゾロ（Xu）、及びピロロ基（Xv）を含むピリミジン誘導体に対応する化合物Xt、Xu、及びXvは、対応するメチルチオ化合物Xc、Xk、及びXpから出発して２段階で得ることができる（スキーム３）。

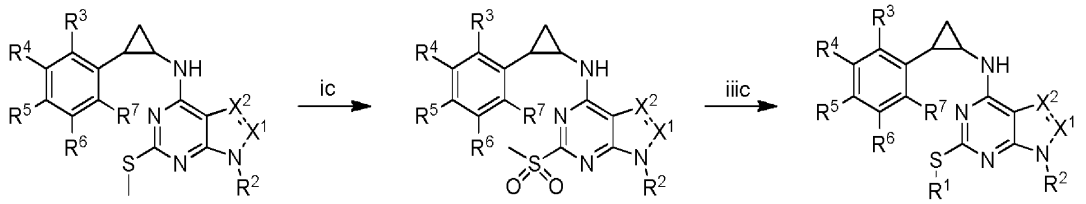
【０１０１】

第１の反応は、室温又は加熱下で実行される、このチオエーテル官能基の硫黄原子を酸化してメチルスルホニル基を得る（工程ic）ことからなる。１０℃～８０℃の温度で実行される、Xq、Xr、及びXsのアルコオラート（alcoolate）による置換によって、エーテル誘導体Xt、Xu、及びXvを得た（工程iic）。

【０１０２】

あるいは、スキーム３bisに従って、それぞれイミダゾロ、ピラゾロ、又はピロロの基を含み、そして、ＹがＳに等しく、そして、R^1が－CH_3とは異なる式（Ｉ）のピリミジン誘導体に対応する化合物Xw、Xx、Xyを得ることもできる。それは、メチルスルファニル置換ピリミジン誘導体（式中、ＹはＳであり、そして、R^1はメチル基である）の他の対応するアルキルスルファニル置換ピリミジン誘導体（式中、ＹはＳであり、そして、R^1はメチル基とは異なる）への変換に対応する。変換は、２段階で実行される。対応するメチルチオ化合物Xc、Xk、Xpから出発する第１の工程は、スキーム３と同様に室温又は加熱下で実行される、チオエーテル官能基の硫黄原子を酸化反応させてメチルスルホニル基を得る（工程ic）ことである。

【化２２】



スキーム３bis

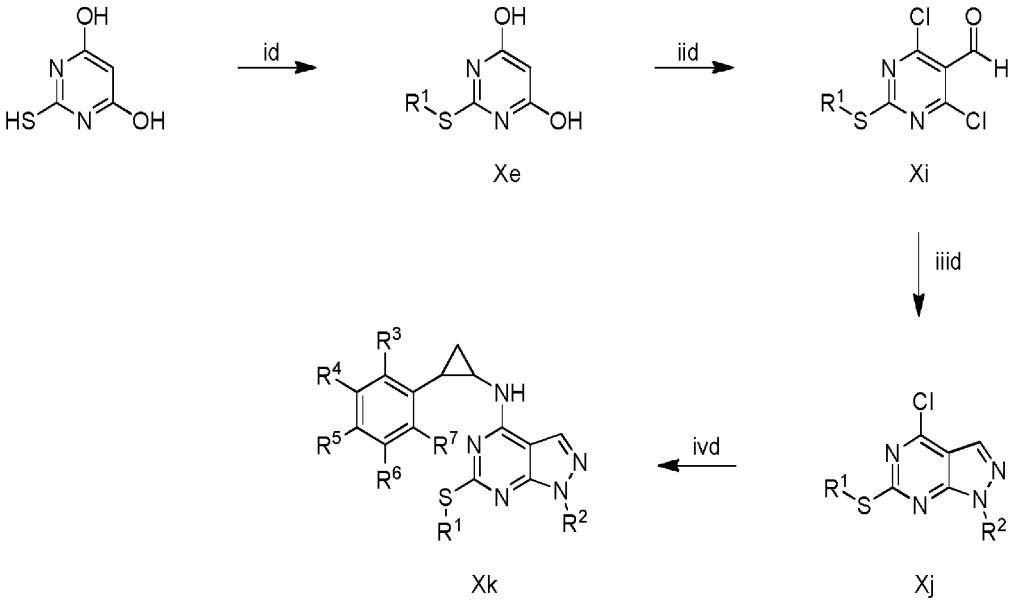
【０１０３】

第２の工程（スキーム３bisにおけるiiic）は、Xq、Xr、Xsにおけるメチルスルホニル基のアルキルチオールによる置換反応であり、その結果、アルキルスルファニル置換誘導体Xw、Xx、Xy（式中、R^1は－CH_3とは異なる）が得られる。この置換反応は、１０℃～１００℃の温度で実行される。

【０１０４】

第２の実施態様では、一般的に、以下の化学経路に従って、ピラゾロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1はＮであり、そして、X^2はＣＨ又はＣR_8である）によって表されるピリミジン誘導体又はその許容し得る塩が調製される：

【化２３】



スキーム４

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、一般式（Ｉ）において定義されている）。

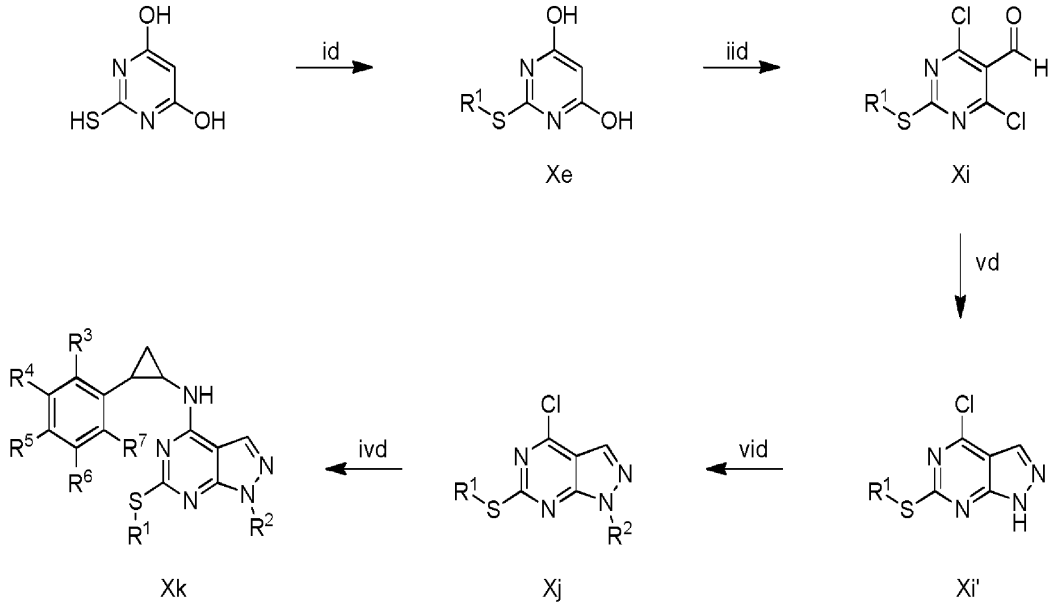
【０１０５】

例えば８０℃の温度におけるチオバルビツール酸とR^1－ハロゲン化物との反応（工程id）後、DMFの存在下、０℃～１１０℃の温度で、２－置換ピリミジン４，６－ジオールXeを塩化ホスホリル等のホスホリルハロゲン化物と反応させて、対応する２－置換４，６－ジクロロピリミジン－５－カルバルデヒドXiを得る（工程iid）。

【０１０６】

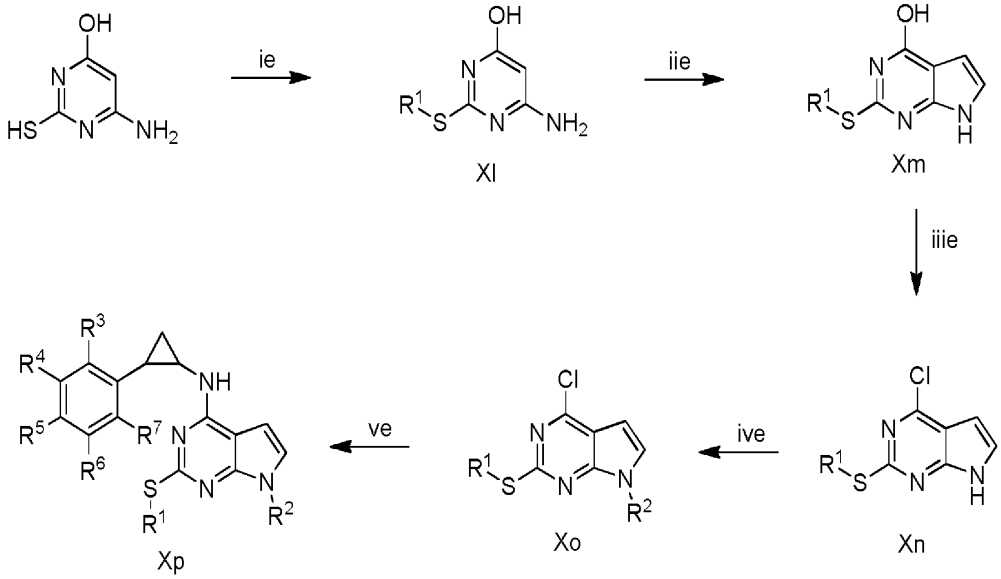
置換ヒドラジンを用いたXiの閉環反応によって、－８０℃～２０℃の温度で、対応する１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンXjを与えた（工程iiid）。

【０１０７】
チオエーテル（Ｙ＝Ｓ）ピリミジン誘導体の対応するエーテル（Ｙ＝Ｏ）ピリミジン誘導体（Xu）への更なる変換は、上記スキーム３に従って行うことができる。
【０１０８】
あるいは、ピラゾロ基を含む式（Ｉ）のピリミジン誘導体は、スキーム４bisに従って調製することもでき、この場合、工程（id）及び（iid）はスキーム４と同一であるが、工程（vd）において、非置換ヒドラジンによるXiの閉環を実行して、－８０℃～２０℃の温度で非アルキル化１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンXi’を与え（工程vd）、続いて、工程vidにおいて、Ｎ－アルキル化して、０℃～８０℃の温度でXjを与える。
【化２４】



スキーム４bis

【０１０９】
第３の実施態様では、一般的に、以下の化学経路に従って、ピロロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1及びX^2は、ＣＨ又はＣR^8である）によって表されるピリミジン誘導体又はその許容し得る塩が調製される：
【化２５】



スキーム５

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、式（Ｉ）において定義された通り定義される）。

【０１１０】

アルカリ性媒体中において７０℃～１１０℃の温度で、６－アミノ－２－メルカプトピリミジン－４－オールをR^1－ハロゲン化物と反応させることによって、２－置換６－アミノ－４－ヒドロキシピリミジンXlを得る（工程ie）。

【０１１１】

６０℃～１００℃の温度でクロロアセトアルデヒド等のハロゲノアセトアルデヒドを用いて、Xlを対応する７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンXmに変換する（工程iie）。

【０１１２】

次いで、０℃～１１０℃の温度で、塩化ホスホリル等のホスホリルハロゲン化物を使用して芳香族求核置換を行って、Xnを与え（工程iiie）、続いて、Ｎ－アルキル化して０℃～１００℃の温度で、Xoを与える（工程ive）。

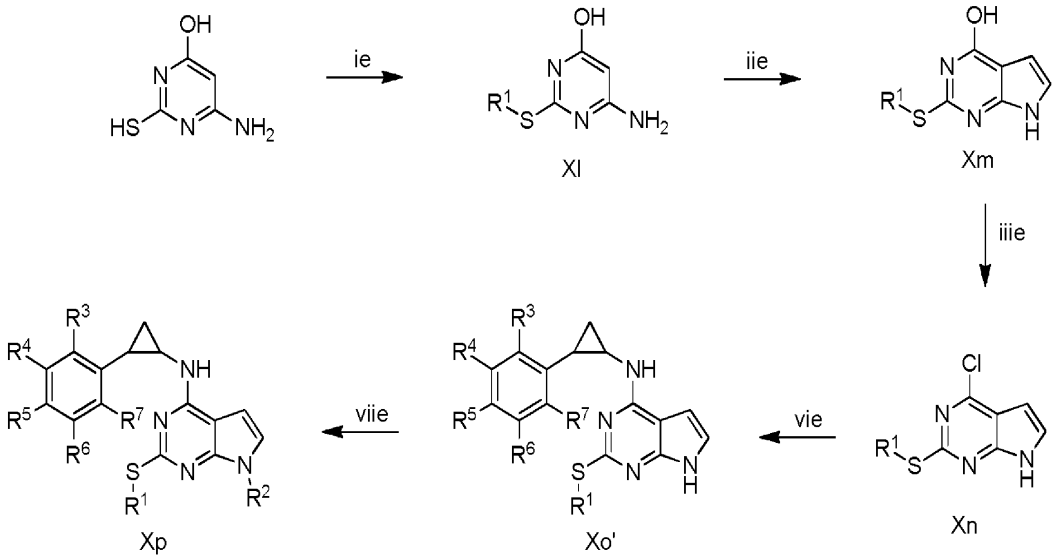
【０１１３】

４０℃～９０℃の温度で適切なフェニルシクロプロピルアミンによってXoの塩素原子を求核置換することによって、２，７－二置換Ｎ－（（R^3～R^7）－置換フェニル）シクロプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（Xp）を得る（工程ve）。

【０１１４】

あるいは、ピロロ基を含み、そして、式（Ｉ）（式中、X^1及びX^2は、ＣＨ又はＣR^8である）によって表されるピリミジン誘導体は、スキーム５bisに従って与えることもでき、この場合、工程ie～iiieはスキーム５と同一であるが、４０℃～９０℃の温度で（R^3～R^7）－置換フェニルシクロプロピルアミンを用いて、Xnにおける塩素原子等のハロゲン原子の求核置換を実行して（工程vie）、Xo’を与え、続いて、０℃～１００℃の温度においてR^2－ハロゲン化物でアルキル化して（工程viie）、Xpを与える。

【化２６】



スキーム５bis

【０１１５】

チオエーテル（Ｙ＝Ｓ）ピリミジン誘導体の対応するエーテル（Ｙ＝Ｏ）ピリミジン誘導体（Xv）への更なる変換は、上記スキーム３に従って行うことができる。

【０１１６】

少なくとも１つの検出可能な同位体を含む式（Ｉ）によって表されるピリミジン誘導体又はその許容し得る塩の調製にも同じ反応が用いられ、最後の工程として検出可能な同位体が組み込まれる。このような検出可能な同位体の組み込み又は標識の工程は、当業者に

周知であり、そして、当技術分野において、例えば、Lanstrom et al Acta.Chem.Scand 1999, 53,651において記載されている。

【０１１７】

特定の実施態様では、本発明の処置的使用において、本発明に係るピリミジン誘導体は、数日間にわたって患者に投与される（特に、予防の場合）。ピリミジン誘導体は、３ｇ／日未満の非毒性用量で、そのまま又は医薬組成物として投与され得る。

【０１１８】

本発明の更なる好ましい態様は、グラム陰性細菌感染の予防又は治療において使用するための、本明細書に記載の式（Ｉ）のピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグを含む医薬組成物である。

【０１１９】

医薬組成物は、生理学的適合性を有する乾燥粉末又は液体組成物の形態であってよい。特定の実施態様では、組成物は、膜透過剤を更に含む。更なる実施態様では、組成物は、ピリミジン誘導体及び膜透過剤に加えて、補助物質、保存剤、溶媒、及び／又は粘度調整剤を含む。溶媒とは、例えば、水、生理食塩水若しくは任意の他の生理学的溶液、エタノール、グリセロール、植物油等の油、又はこれらの混合物を意味する。粘度調整剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースを指す。

【０１２０】

任意で膜透過剤と共に、ピリミジン誘導体は、経口、静脈内、血管内、筋肉内、非経口、又は局所への投与を通してその効果を発揮し、そして、更に、非経口投与用組成物、特に注射組成物に、又は局所投与用組成物に使用することができる。ナノ医療用途のためにナノ粒子に充填してもよく、又は特にエアゾール組成物で使用するとき、そのバイオアベイラビリティを改善するためにペグ化してもよい。エアゾール組成物は、例えば、溶液、懸濁液、微粉混合物等である。該組成物は、ネブライザ、定量吸入器、若しくは乾燥粉末吸入器、又はこのような投与のために設計された任意の装置を使用することによって投与され得る。

【０１２１】

ガレヌス組成物（galenic compositions）の例は、錠剤、カプセル剤、粉剤、丸剤、シロップ剤、咀嚼剤、顆粒剤等を含む。これらは、周知の技術を通して、そして、賦形剤、滑沢剤、及び結合剤等の典型的な添加剤を用いて生成され得る。

【０１２２】

好適な補助物質及び医薬組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., 1980, Mack Publishing Co., edited by Oslo et al.に記載されている。典型的には、組成物を等張にするために、適切な量の薬学的に許容し得る塩が組成物において使用される。薬学的に許容し得る物質の例は、生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液を含む。溶液のｐＨは、好ましくは約５～約８、そして、より好ましくは約７～約７．５である。

【０１２３】

本発明の更なる態様は、グラム陰性細菌感染の治療又は予防を必要としている宿主哺乳動物におけるこのような治療又は予防の方法である。該方法は、有効量の式（Ｉ）で定義されたピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグを宿主に投与することを含む。特定の実施態様では、本発明のピリミジン誘導体は、膜透過剤と共に投与される。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、ジフルオロフェニルシクロプロピル基で置換されており；例えば、本発明の第１の態様において選択されたもの；そして、最も好ましくは、

N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);

9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9

H-プリン－6-アミン(15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(28x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33k.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-7-エチル-2-(メチルチオ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(35p.HCl);
の群から選択されるピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【０１２４】

本発明に係る化合物は、唯一の有効成分として、又は膜透過剤と共に、すなわち固定の又は自由な組み合わせで投与してよい。

【０１２５】

本発明に係る化合物及び膜透過剤は、一緒に投与してもよく、別々に投与してもよく、そして、別々に投与する場合は、同時に投与してもよく、任意の順序で逐次投与してもよい。本発明に係る化合物及び膜透過剤の量、並びに投与の相対的タイミングは、所望の併用処置効果を達成するために選択される。式（Ｉ）のピリミジン誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグと膜透過剤との併用投与は、（１）両化合物を含む単一の医薬組成物又は（２）それぞれが一方の化合物を含む別々の医薬組成物で同時に投与することによって併用され得る。あるいは、一方の処置剤を１番目に投与し、そして、他方を２番目に投与する逐次方式で組み合わせを別々に投与してもよく、逆もまた同様である。このような逐次投与は、時間的に近接していても時間的に離れていてもよい。

【０１２６】

膜透過剤と併せた投与は、本明細書で使用するとき、ピリミジン誘導体及び膜透過剤の両方が体内に存在することが保証されるという条件で、１つの医薬組成物での投与、別々の組成物の同時投与、及び別々の投与、例えば、本明細書に記載の逐次投与を含む。

【０１２７】

更なる態様では、本発明は、宿主哺乳動物における生体材料移植片の表面上のグラム陰性バイオフィルム形成の阻害剤としての、式（Ｉ）のピリミジン誘導体、あるいは異性体

、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグの使用を提供する。

【０１２８】

より具体的には、本発明は、グラム陰性細菌の感染又は汚染の予防において使用するための、式（Ｉ）の誘導体、あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグであって、生体材料移植片の表面に塗布されるピリミジン誘導体を提供する。特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は、膜透過剤と一緒に塗布される。特定の実施態様では、感染又は汚染は、移植片関連の感染又は汚染（すなわち、移植片の存在によって引き起こされる）である。同様に、本発明は、例えば移植片の細菌の汚染又はファウリングを予防及び治療するための、本明細書に記載の本発明の誘導体の使用を提供する。記載全体を通して、これら様々なインビボ、エクスビボ、及びインビトロの態様のための誘導体の使用が想定されることが理解されるであろう。

【０１２９】

生体材料移植片、例えば、ペースメーカー及び移植可能な除細動器［ＩＣＤ］）は、０．８～５．７パーセントの範囲の感染率で感染する可能性がある。

【０１３０】

感染は、生体材料移植片を収容する皮下ポケット又はリードの皮下セグメントで生じ得る。通常菌血症及び／又は血管内感染を伴う、リードの経静脈部分に関与するより深い部分の感染が生じる場合もある。これは、このような移植片を有する患者が、それに関連する疾患に罹患することを示す。

【０１３１】

通常移植時点における汚染に起因して、移植片及び／又はポケット自体が感染源になる場合もあり、異なる起源の菌血症に感染が続発する場合もある。

【０１３２】

皮膚細菌叢によるペースメーカーポケットの周術期汚染が、皮下感染の最も一般的な起源であると考えられる。

【０１３３】

例えば、心臓移植片関連感染性心内膜炎（ＣＤＲＩＥ）は、生命を脅かす病態であり、移植数の増加に起因して発生率が増加している（欧州では年間８１，０００例のペースメーカー移植）。

【０１３４】

関与している部品に関係なく、感染した生体材料移植片の処置を成功させるには、一般的に、移植片の除去及び原因となる細菌を標的とする抗生物質の投与を必要とする。重要なことに、内科的療法のみでは、高い死亡率及び再発のリスクを伴う。

【０１３５】

人工弁心内膜炎（ＰＶＥ）は、結果的に死に至る可能性のある重大な感染症である。

【０１３６】

細菌は、手術中に直接汚染されることによって、又は手術後最初の数日間及び数週間に血行性伝播を介して弁人工器官に達し得る。細菌は、縫合経路に沿って人工器官－弁輪界面に、そして、弁周囲組織に直接アクセスするが、その理由は、弁の縫合輪、心臓弁輪、及び固定縫合糸が、弁の移植後早期には内皮化しないためである。弁の構造は、宿主タンパク質、例えばフィブロネクチン及びフィブリノゲンでコーティングされ、これに細菌が付着し、そして、感染を開始させ得る。

【０１３７】

ＰＶＥで最も頻繁に遭遇する細菌は、黄色ブドウ球菌（S. aureus）（２３％）及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（coagulase-negative staphylococci）（１６，９％）であるが、大腸菌も１，３％報告されている。

【０１３８】

人工関節周囲感染（ＰＪＩ）は、関節置換手術の１～２パーセントで生じる別の病因で

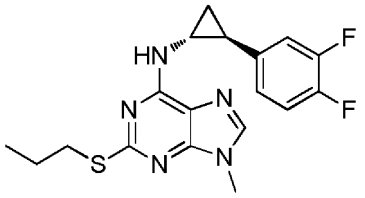
あり、そして、関節形成の失敗の主な原因である。
【０１３９】
バイオフィルムは、ＰＪＩの病態形成において重要な役割を果たす。バイオフィルム内の細菌は療法に対して耐性になり；その結果、バイオフィルムを外科的デブリードマンによって物理的に破壊又は除去しない限り、抗細菌療法は成功しないことが多い。
【０１４０】
人工関節感染は、以下の特徴を有する。早発性感染は、通常移植中に獲得され、そして、病原性細菌又は混合感染に起因することが多い。また、遅発性感染も、通常移植中に獲得される。無痛性の症状と一致して、遅発性感染は、通常、弱毒性細菌によって引き起こされる。
【０１４１】
本発明は、手術なしに人工関節周囲感染（ＰＪＩ）を阻害することを可能にする。特定の実施態様では、移植片は、移植前に本発明のピリミジン誘導体で処理される。更に又はあるいは、感染を予防又は治療するために移植を受ける前又は後に本発明のピリミジン誘導体を患者に投与する。
【０１４２】
更なる態様では、本発明は、表面、例えば医療機器の表面上のグラム陰性バイオフィルム形成の阻害剤としての、式（Ｉ）のピリミジン誘導体又はその塩の使用を提供する。
【０１４３】
用語医療機器とは、本明細書で使用するとき、具体的には、医療に又はヒト若しくは動物の医療の実施に関連するか、あるいは疾患を治癒させる、又は治療する、又は予防するために使用することを意図する、例えば手術用装置、針、チューブ、手袋等の任意の器具、用具、装置、例えば、人工肺、蠕動ポンプチャンバ、腎臓膜等；創傷包帯、軟組織フィラー、根管フィラー、コンタクトレンズ、血液バッグ等の医療品だけでなく、哺乳動物宿主に導入するために無菌である必要のある生体材料も指す。
【０１４４】
好ましくは、式（Ｉ）のピリミジン誘導体又はその許容し得る塩若しくはプロドラッグは、ジフルオロフェニルシクロプロピル基を有し；
そして、最も好ましくは、
(N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(1c);
9-アリル-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(15c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-(プロパ－2-イン-1-イル)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－6-アミン(17c);
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-2-(プロピルチオ)-9H-プリン－9-イル)シクロペンタン-1,2,3-トリオール(19d);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(22c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(メチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(24c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-2-(エチルチオ)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(20c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-エチル-2-(エチルチオ)-9H-プリン－6-アミン(21c);
2-(ブチルチオ)-N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-メチル-9H-プリン－6-アミン(25c);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-メチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(27k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-エチル-6-(メチルチオ)-1H-

ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(30k);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(エチルチオ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(28x.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1-イソプロピル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(33k.HCl);
N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-7-エチル-2-(メチルチオ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(35p.HCl);
あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【０１４５】

最も好ましい表面上のグラム陰性バイオフィルムの阻害剤は、示されているようなＮ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１ｃ）：

【化２７】



あるいは異性体、そのラセミ混合物、薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩、又はそのプロドラッグである。

【０１４６】

医療機器及び生体材料移植片は、細菌が定着しやすく、そして、それぞれ、ヒト若しくは動物の身体の外側又はヒト若しくは動物の身体の内側で使用されるときのいずれも、細菌のバイオフィルム形成によって感染し得る。

【０１４７】

感染した生体材料移植片を宿主から除去せざるを得ない状況を避けるため又は細菌感染を阻害するために高用量の抗生物質を宿主に更に投与することを避けるために、驚くべきことに、式（Ｉ）のピリミジン誘導体又はその許容し得る塩を医療機器又は生体材料移植片の表面上に直接塗布することによって、細菌汚染が防止されることが見出された。

【０１４８】

このような塗布は、例えば、当技術分野において周知の様々な技術、例えば、式（I）のピリミジン誘導体若しくはその塩、又は式（Ｉ）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩を含む医薬組成物に表面を浸漬してコーティングするか又は該表面に噴霧することによって実行され得る。

【０１４９】

表面とは、任意の種類の表面、例えば、ゴム又はプラスチックの表面、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリテトラフルオロエチレン、シリコーン等、又はコポリマーで作製される表面だけでなく、そして、好ましくは、金属表面、例えば、ステンレス鋼、銀、金、チタン、金属合金、熱分解炭素等を意味する。また、生体吸収性又は生体材料の表面、例えば、バイオプロテーゼ、又は生体材料で作製された装置、例えば、ブタ心臓弁又はウシ心膜でも使用することができる。

【０１５０】

表面上のバイオフィルムの阻害とは、工程１において表面上の細菌の付着を防止又は阻害することから出発して、その形成の全ての段階において細菌のバイオフィルム形成を阻害することだけでなく、主に、工程２において表面上の細菌の成長、増殖、及び微小コロニーの形成を阻害することも意味する。バイオフィルムの阻害とは、成熟工程３における

マトリックスの阻害、及び定着工程におけるマトリックスからの細胞の分散の阻害も意味する。バイオフィルムの阻害とは、バイオフィルム形成の全ての工程における細菌の殺傷も意味する。

【０１５１】

本発明に係る更なる態様は、表面上のバイオフィルム形成中にグラム陰性細菌を殺傷する又はグラム陰性細菌の成長を防止する方法である。

【０１５２】

該方法は、基材上の細菌の付着及び生存を低減する予防段階において、又はバイオフィルムが既に存在する段階において、又は更には従来の抗細菌剤に対するバリアとして細菌を保護するバイオフィルムのより複雑な構造が確立されるマトリックス形成を伴う成熟段階において、式（Ｉ）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩を表面上に塗布することを含む。特定の実施態様では、方法は、ピリミジン誘導体を膜透過剤と共に塗布することを含む。膜透過剤と共に塗布するとは、本明細書で使用するとき、所与の量の時間にわたってピリミジン誘導体及び膜透過剤の両方が表面上に存在することが保証されるという条件で、１つの複合組成物としての塗布、別々の組成物の同時塗布、及び別々の塗布を含む。

【０１５３】

細菌を、特に様々な生体材料又は医療機器上で巧みに生存せしめる要因は、付着及びバイオフィルムの生成を含む。

【０１５４】

バイオフィルム形成の初期段階は表面への接着／付着であり、これは、剪断応力条件においてより強くなる。この付着の主な原因となるタンパク質は、多糖類細胞間アドヘシン（ＰＩＡ）であり、これによって、細菌が互いに、更には表面に結合して、バイオフィルムを生成する。バイオフィルム形成の第２段階は、群落構造及び生態系の発達であり、これによって成熟バイオフィルムが生じる。最後の段階は、表面からの剥離であり、その結果、他の箇所に広がる。バイオフィルム形成の全ての段階において、細胞間情報伝達を媒介するクオラムセンシング（ＱＳ）システムが関与している。

【０１５５】

バイオフィルムにおける細菌は、免疫系の構成要素及び抗微生物剤を含む外的脅威から細菌を保護する、主に多糖類、核酸（細胞外ＤＮＡ）及びタンパク質からなる細胞外高分子物質（ＥＰＳ）を生成する。更に、バイオフィルムにおける細菌は代謝が低下し、これによって抗生物質に対する感受性が低くなるが；これは、大部分の抗微生物剤が、有効であるためにはある程度の細胞活性を必要とするという事実によるものである。このような耐性を強化する別の要因は、EPSマトリックスバリアの存在により、バイオフィルム全体にわたる抗生物質の拡散が損なわれることである。

【０１５６】

バイオフィルムでは、より速い速度でプラスミド交換が行われるので、天然に存在する及び抗微生物剤によって誘導される耐性が発生する機会が増加することも周知であった。

【０１５７】

バイオフィルムを排除するために開発されたストラテジは、バイオフィルム形成における３つの異なる段階を標的とする：初期段階、すなわち、細菌の表面への付着の阻害；成熟プロセス又は工程２の間のバイオフィルム構造の破壊；ＱＳシステム又は工程３の阻害。

【０１５８】

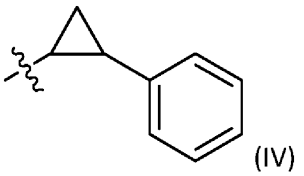
これらバイオフィルムの抗生物質に対する耐性が高いことから、長期にわたる抗生物質による処置と共に、宿主から生体材料移植片を除去することを避けるために、段階２における微生物の成長及びバイオフィルムの形成を制御及び防止する必要性が高まっている。

【０１５９】

表面上の細菌を殺傷する又は細菌成長を防止する方法は、一般的に、生体材料移植片、又は移植可能であろうとなかろうと任意の医療機器に適用される。

【０１６０】
生体材料移植片又は医療機器は、好ましくは、宿主哺乳動物において臨床使用するための移植可能な異種材料、例えば、人工器官、ペースメーカー、移植可能な除細動器、血管内カテーテル、冠動脈ステント、心臓弁、眼内レンズ等であるが、無菌である必要のある他の移植不可能な医療機器、例えば、創傷包帯、局所麻酔薬を含有する軟組織フィラー、補助的薬剤を含む根管フィラー等も含む。
【０１６１】
細菌を殺傷する又は細菌成長を防止する方法は、このような抗細菌処理を必要とする実験用又は手術用の装置の表面にも適用され得る。実際に、該方法は、医療又はヒト若しくは動物の医療の実施に関連するか、あるいは疾患を治癒させる、又は治療する、又は予防するために使用することを意図する任意の装置、用具、器具に適用することができ、そして、これらに限定されるものではない。
【０１６２】
更なる態様では、本発明は、宿主哺乳動物における細菌感染の診断又は予後判定において使用するための、検出可能なマーカーを場合により含む、式（Ｉ）の新規ピリミジン誘導体又はその塩を提供する。
【０１６３】
用語「検出可能なマーカー」とは、本明細書で使用するとき、検出可能であり、ピリミジン誘導体に連結しているか又は組み込まれているので、ピリミジン誘導体の存在を判定することを可能にする任意の種類のタグを指す。特定の実施態様では、マーカーは、ピリミジン誘導体を放射性トレーサとして使用することを可能にする同位体、例えば放射性同位体である。同位体等のマーカーを化合物に組み込む方法は、当技術分野において公知である。このマーカーの存在により、本発明のピリミジン誘導体を診断又は予後判定において用いることが可能になる。特定の実施態様では、マーカーを含むピリミジン誘導体は、膜透過剤と共に使用される。
【０１６４】
本発明は、また、宿主哺乳動物における細菌感染の診断又は予後判定において使用するための、検出可能なマーカーを場合により含む、式（Ｉ）のピリミジン誘導体又はその塩を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様では、組成物は、膜透過剤を更に含む。
【０１６５】
本発明者らは、驚くべきことに、検出可能な同位体原子を場合により含む式（Ｉ）のピリミジン誘導体又はその組成物を使用して、例えば、人工弁手術後に発生する疾患である心内膜炎を診断するため等、宿主哺乳動物における細菌感染を検出できることを見出した。実際、検出可能な標識を含む本発明に係るピリミジン誘導体又はその組成物は、宿主におけるグラム陰性細菌感染を同定することができ、そして、細菌細胞によって吸収され得る。好ましくは、膜透過剤の存在下で使用される。したがって、ピリミジン誘導体又はその組成物は、例えば、インビボイメージング用の放射性トレーサとして使用することができる。
【０１６６】
一般的に、診断で使用される検出方法は、マーカーの性質に依存する。例えば、インビボイメージングの目的のためには、ピリミジン誘導体は放射性トレーサを含み、そして、検出機器の種類は放射性トレーサに依存する。例えば、本発明に係る少なくとも１つの検出可能な同位体を場合により含むピリミジン誘導体は、例えば、関連する同位体によってベータ線又はガンマ線が提供され、そして、適切な波長で検出される、ベータ線、ガンマ線、ポジトロン、又はｘ線イメージングを使用して検出され得る。
【０１６７】
検出可能な同位体を場合により含むピリミジン誘導体は、例えば、Ｘ線イメージング、磁気共鳴の分光法（ＭＲＳ）又は画像法（ＭＲＩ）、超音波検査、ポジトロン放出断層撮影法（ＰＥＴ）、及び単一放射型コンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）と共に使用することができる。

【０１６８】
検出可能なピリミジン誘導体は、周知の有機化学技術によって、ＭＲＳ／ＭＲＩの場合は同位体^{19}Ｆ若しくは^{13}Ｃ又はこれらの組み合わせを通して検出することができる。
【０１６９】
他の検出可能なピリミジン誘導体は、ＰＥＴ技術の場合、^{19}Ｆ、^{11}Ｃ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、若しくは^{120}Ｉ、又はこれらの組み合わせから選択される同位体も含み得る。
【０１７０】
他の検出可能なピリミジン誘導体は、Bengt Langstrom in Acta Chemica Scandinavia, 53:651-669 (1999)又はthe journal of Nuclear Medicine 58(7): 1094-1099 (2017) A.M.J.Paans in https://cds.cern.ch/record/1005065/files/p363.pdfに記載の通り、ＰＥＴインビボイメージングの場合、^{18}Ｆ若しくは^{11}Ｃ又はこれらの組み合わせから選択される同位体を含む。
【０１７１】
ピリミジン誘導体は、Kulkarni, Int.J.Rad.Appl.& Inst (partB)18:647(1991)に記載の通り、ＳＰＥＣＴの場合、^{123}Ｉ及び^{131}Ｉも含み得る。
【０１７２】
また、ピリミジン誘導体は、テクネチウム－９９ｍ（^{99}ｍＴｃ）でも検出可能であり得る。このような金属イオンに結合するリガンドを導入するためのピリミジン誘導体の修飾は、当業者によって実行することができる。^{99}ｍＴｃの検出可能な誘導体の調製は、当技術分野において周知である（Zhuang in Nuclear Medicine & Biology 26(2):217-24 (1999)。
【０１７３】
例えば、細菌感染の診断又は予後判定において放射性トレーサとして使用するための、好ましい式（Ｉ）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩は、式（IV）
【化２８】


(IV)

に示されているようなフェニルシクロプロピル基を含む。
【０１７４】
例えば、放射性トレーサとして使用するための、最も好ましい式（Ｉ）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩は、ジフルオロフェニルシクロプロピル基を含む。
【０１７５】
放射性トレーサとして使用するための、最も好ましい式（Ｉ）のピリミジン誘導体、又は異性体、そのラセミ混合物、その薬学的に許容し得る酸付加塩、薬学的に許容し得る金属塩、若しくはアルキル化アンモニウム塩は、式（II）に示されているような３，４ジフルオロフェニルシクロプロピル基を含む。
【０１７６】
放射性トレーサとは、宿主哺乳動物由来の細胞、組織、又は流体について研究するため、そして、例えば人工弁の表面において宿主における細菌感染の存在及び重要性を同定するためにトレーサとして使用される、１つ以上の原子が放射性核種又は同位体によって置換されているピリミジン誘導体を意味する。
【０１７７】

放射性核種又は同位体とは、例えば、^{3}Ｈ、^{18}Ｆ、^{19}Ｆ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{120}Ｉ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{15}Ｏ、^{13}Ｎを意味する。

【０１７８】

放射性トレーサとは、例えば、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）用のＭＲＩ造影剤若しくはＭＲトレーサ；又はコントラスト増強超音波画像法で使用される造影剤等の造影剤に関連するピリミジン誘導体も意味する。

【０１７９】

放射性トレーサとして使用されるピリミジン誘導体又はその組成物は、選択された撮像装置に関連する用量で、吸入、摂取、若しくは注射によって、又は哺乳動物宿主における移植されたレザバーを介して、局所的に又は全身に投与される。投与は、経口、非経口、局所、経直腸、経鼻、経膣であってよい。

【０１８０】

非経口とは、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、脳室内、脳室内等を意味する。

【０１８１】

特定の実施態様では、ピリミジン誘導体は膜透過剤と共に投与される。膜透過剤と共に投与するとは、本明細書で使用するとき、ピリミジン誘導体及び膜透過剤の両方が体内に存在することが保証されるという条件で、（１）両化合物を含む単一の医薬組成物、又は（２）それぞれが一方の化合物を含む別々の医薬組成物で同時に投与することによってよい。あるいは、一方の処置剤を１番目に投与し、そして、他方を２番目に投与する逐次方式で組み合わせを別々に投与してもよく、逆もまた同様である。このような逐次投与は、ピリミジン誘導体及び膜透過剤の両方が体内に存在することが保証されるという条件で、時間的に近接していても時間的に離れていてもよい。

【０１８２】

宿主に対する投与の用量レベルは、宿主の年齢、体重、全身健康状態、性別、投与時間、投与形態等に依存し、そして、当業者に周知である。用量レベルは、選択される撮像技術に従って０．００１μg/kg/日～１０，０００mg/kg/日で変動し得る。

【０１８３】

得られる宿主哺乳動物の細菌感染のインビボ画像は、例えば、人工弁の位置で提供される。

【０１８４】

本発明のピリミジン誘導体の更なる用途は、例えば生体サンプル等のサンプル中の細菌汚染をモニタリングすることを含む。これが対象とする典型的なサンプルは、水、血液、肉等である。

【図面の簡単な説明】

【０１８５】

【図１】いずれのクラスの細菌も、ポリン（Ｄ）で作製された類似の細胞質内膜（Ｂ）及び一般的に架橋されているペプチド鎖で作製されたペプチドグリカンの細胞壁（Ａ）を有する、グラム陰性細菌（１）及びグラム陽性細菌（２）のエンベロープ間の細胞壁構造の比較を示す。グラム陰性細菌（１）は、リポ多糖類（ＬＰＳ）及びポリン（Ｄ）で作製された追加の外膜（Ｃ）がグラム陽性細菌（２）と異なる。

【図２】３５μg/mL ＰＭＢＮ（Ｐで表される）と組み合わせた様々な濃度の分子２３２９（プリン）及び２６６６（ピラゾロピリミジン）の大腸菌バイオフィルム形成に対する効果を示す。

【図３】アンピシリンと比較した、５０μg/mL ＰＭＢＮ（Ｐ５０で表される）と組み合わせたピラゾロ分子（２６６６）及びプリン（２３２９）の大腸菌の阻害動態を示す。

【０１８６】

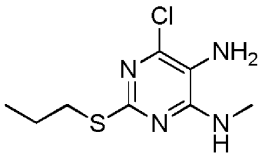
以後、以下の非限定的な実施例によって本発明を説明する。

【０１８７】

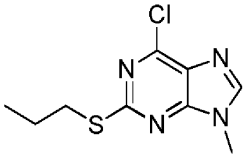
１．　新規ピリミジン誘導体の調製：

実施例１：　Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピ

ル）－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１ｃ）
【０１８８】
６－クロロ－Ｎ^4－メチル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１ａ）
【化２９】

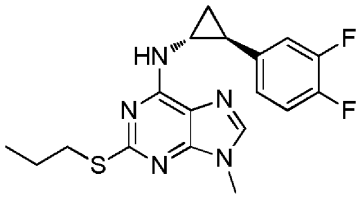


４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、メタノール中メチルアミン３３％ ｗ／ｗの溶液（０．７６mL、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９６％。
融点：１１９～１２１℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.64 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.87 (d, J=4.5 Hz, 3H, $NHCH_3$), 2.96 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.71 (s, 2H, NH_2), 7.01 (q, J=4.4 Hz, 1H, $NHCH_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 27.8 ($NHCH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 120.0 (C-5), 137.1 (C-6), 153.2 (C-4), 155.4 (C-2)。
【０１８９】
６－クロロ－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１ｂ）
【化３０】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１ａ）（２３３．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７７％。
融点：７５～７８℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.18 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 8.48 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 29.9 (NCH_3), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 127.9 (C-5), 147.0 (C-8), 148.7 (C-6), 153.2 (C-4), 163.9 (C-2)。
【０１９０】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１ｃ）

【化３１】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１ｂ）（１２２．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：４２％。
融点：９４～９６℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.65 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.02 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 5.98 (bs, 1H, NH), 6.97 (m, 1H, 6'-H), 7.07 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.59 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 29.7 (NCH_3), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 115.5 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.4 (C-5), 122.6 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.5 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.8 (C-4), 154.5 (C-6), 165.6 (C-2)。

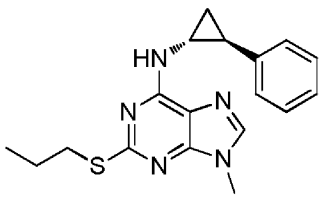
【０１９１】

実施例２： ９－メチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２ｃ）

【０１９２】

９－メチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２ｃ）

【化３２】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１ｂ）（１２２．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロパンアミン（５６．０mg、１．１mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で４時間加熱した。溶媒を真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：２７％。
融点：１７１～１７２．５℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.33 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.60 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.13 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.92 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.06 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.22 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 5.97 (bs, 1H, NH), 7.19 (m, 3H, 2'-H/4'-H/6'-H), 7.30 (m, 2H, 3'-H/5'-H), 7.58 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.8 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.7 (NHCH(CH_2)CHPh), 29.7 (NCH_3), 33.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.5 (N

HCH(CH_2)CHPh), 117.4 (C-5), 126.0 (C-4'), 126.2 (C-2'/C-6'), 128.3 (C-3'/C-5'), 139.5 (C-8), 140.9 (C-1'), 150.8 (C-4), 154.6 (C-6), 165.6 (C-2)。

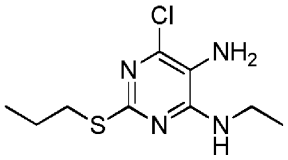
【０１９３】

実施例３： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（３ｃ）

【０１９４】

６－クロロ－N^4－エチル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（３ａ）

【化３３】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）を、メタノール中２．０Ｍエチルアミンの溶液（３．２mL、６．４mmol）に溶解した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７７％。

融点：９６～９８℃。

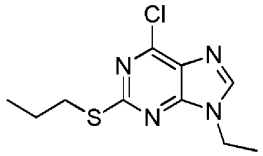
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.37 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 4.75 (s, 2H, NH_2), 6.95 (t, J=4.8 Hz, 1H, $NHCH_2CH_3$)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 14.3 ($NHCH_2CH_3$), 22.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 35.7 ($NHCH_2CH_3$), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.5 (C-4), 155.3 (C-2)。

【０１９５】

６－クロロ－９－エチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（３ｂ）

【化３４】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（３ａ）（２４７．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７７％。

融点：９６～９７．５℃。

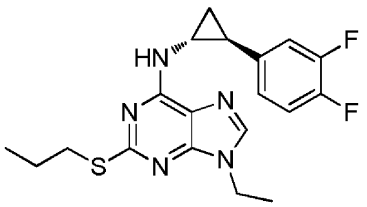
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.24 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 8.56 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 14.6 (NCH_2CH_3), 22.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 39.9 (NCH_2CH_3), 128.1 (C-5), 146.0 (C-8), 148.8 (C-6), 152.7 (C-4), 163.8 (C-2)。

【０１９６】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３ｃ）

【化３５】



アセトニトリル（２．５mL）中の（３ｂ）（１２９．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：４３％。
融点：１０９．５～１１１．５℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.50 (t, J=7.3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.67 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.18 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 5.90 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.63 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.5 (NCH_2CH_3), 16.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 38.7 (NCH_2CH_3), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.6 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.9 (C-1'), 138.5 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.3 (C-4), 154.5 (C-6), 165.4 (C-2)。

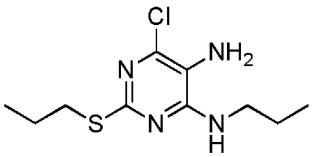
【０１９７】

実施例４：　Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－プロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（４ｃ）

【０１９８】

６－クロロ－Ｎ^{4}－プロピル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（４ａ）

【化３６】



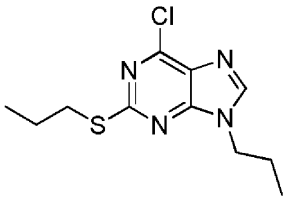
４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５g、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、ｎ－プロピルアミン（３７０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９１％。
融点：１００～１０２℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.56 (h, J=7.3 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_3$), 1.64 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.32 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_3$), 4.76 (s, 2H, NH_2), 6.96 (t, J=4.8 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.5 ($NHCH_2CH_2CH_3$), 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 21.9 (NHC

$H_2CH_2CH_3$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 42.7 ($NHCH_2CH_2CH_3$), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.6 (C-4), 155.2 (C-2)。

【０１９９】

６－クロロ－９－プロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（４ｂ）

【化３７】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（４ａ）（２６１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９４％。

融点：液体。

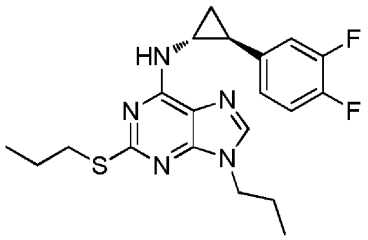
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.86 (h, J=7.3 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.18 (t, J=7.0 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 8.55 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.9 ($NCH_2CH_2CH_3$), 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.3 ($NCH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 45.3 ($NCH_2CH_2CH_3$), 128.0 (C-5), 146.4 (C-8), 148.9 (C-6), 152.9 (C-4), 163.8 (C-2)。

【０２００】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－プロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４ｃ）

【化３８】



アセトニトリル（２．５mL）中の（４ｂ）（１３６．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：４５％。

融点：９７～９９℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 6H, $NCH_2CH_2CH_3$/$SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.67 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.90 (h, J=7.4 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.11 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.09 (t, J=7.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 5.86 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.61 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 11.2 ($NCH_2CH_2CH_3$), 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.7 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23.3 ($NCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 45.3 ($NCH_2CH_2CH_3$), 115.6 (d, J=

17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.6 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.0 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.5 (C-4), 154.5 (C-6), 165.4 (C-2)。

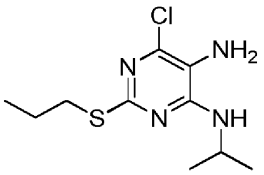
【０２０１】

実施例５： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－イソプロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（５ｃ）

【０２０２】

６－クロロ－Ｎ^4－イソプロピル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（５ａ）

【化３９】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、イソプロピルアミン（３７０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で９０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９５％。

融点：８１～８３℃。

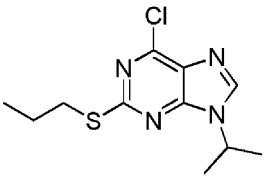
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.19 (d, J=6.5 Hz, 6H, $NHCH(CH_3)_2$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.16 (m, 1H, $NHCH(CH_3)_2$), 4.81 (s, 2H, NH_2), 6.69 (d, J=6.9 Hz, 1H, $NHCH(CH_3)_2$)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.2 ($NHCH(CH_3)_2$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 42.6 ($NHCH(CH_3)_2$), 119.7 (C-5), 137.3 (C-6), 151.7 (C-4), 155.1 (C-2)。

【０２０３】

６－クロロ－９－イソプロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（５ｂ）

【化４０】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（５ａ）（２６１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：３７％。

融点：１２１～１２２．５℃。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 6H, $NCH(CH_3)_2$), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.80 (hept, J=6.8 Hz, 1H, $NCH(CH_3)_2$), 8.62 (s, 1H, 8-H)。

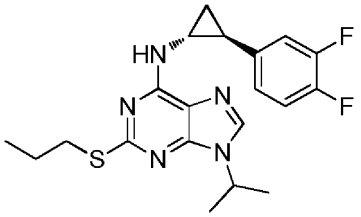
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 21.7 ($NCH(CH_3)_2$), 22.1 (SCH_2CH

$_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 47.9 ($NCH(CH_3)_2$), 128.4 (C-5), 144.7 (C-8), 148.9 (C-6), 152.3 (C-4), 163.5 (C-2)。

【０２０４】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－イソプロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（５ｃ）

【化４１】



アセトニトリル（２．５mL）中の（５ｂ）（１３６．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：４７％。

融点：９８．５～１００．５℃。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.31 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.58 (dd, J=6.8 Hz/1.6 Hz, 6H, $NCH(CH_3)_2$), 1.68 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.77 (hept, J=6.8 Hz, 1H, $NCH(CH_3)_2$), 5.95 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.68 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.6 ($NCH(CH_3)_2$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 47.0 ($NCH(CH_3)_2$), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.9 (C-5), 122.8 (C-6'), 136.7 (C-8), 137.9 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.0 (C-4), 154.6 (C-6), 165.1 (C-2)。

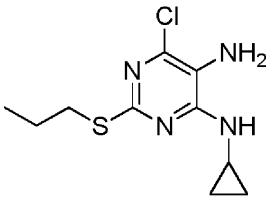
【０２０５】

実施例６：　９－シクロプロピル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（６ｃ）

【０２０６】

６－クロロ－N^4－シクロプロピル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（６ａ）

【化４２】



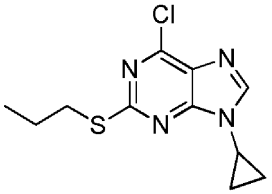
４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５g、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、シクロプロピルアミン（３６０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９２％。
融点：９６～９８℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.49 (s, 2H, NHCH(CH_2)$_2$), 0.73 (d, J=5.7 Hz, 2H, NHCH(CH_2)$_2$), 0.95 (t, J=7.1 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.66 (h, J=7.0 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.80 (m, 1H, NHCH(CH_2)$_2$), 2.97 (t, J=6.9 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.74 (s, 2H, NH_2), 7.09 (s, 1H, NHCH(CH_2)$_2$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 6.2 (NHCH(CH_2)$_2$), 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.1 (NHCH(CH_2)$_2$), 32.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 120.0 (C-5), 137.3 (C-6), 153.4 (C-4), 155.2 (C-2)。

【０２０７】

６－クロロ－９－シクロプロピル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（６ｂ）

【化４３】

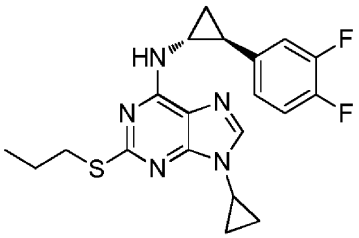


酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（６ａ）（２５９．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：５８％。
融点：１２８．５～１３０℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.09 (m, 2H, NCH(CH_2)$_2$), 1.16 (m, 2H, NCH(CH_2)$_2$), 1.75 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.55 (m, 1H, NCH(CH_2)$_2$), 8.52 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 5.4 (NCH(CH_2)$_2$), 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.6 (NCH(CH_2)$_2$), 32.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 128.2 (C-5), 146.7 (C-8), 148.8 (C-6), 153.9 (C-4), 163.9 (C-2)。

【０２０８】

９－シクロプロピル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（６ｃ）

【化４４】



アセトニトリル（２．５mL）中の（６ｂ）（１３５．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：４０％。
融点：１３７～１３９℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.10 (m, 2H, NCH(CH_2)$_2$), 1.13 (m, 2H, NCH(CH_2)$_2$), 1.31 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.68 (h, J=7.3

Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.38 (tt, J=7.1 Hz/3.9 Hz, 1H, $NCH(CH_2)_2$), 5.88 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.61 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 5.9 ($NCH(CH_2)_2$), 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.3 ($NCH(CH_2)_2$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.4 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.4 (C-8),147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 151.6 (C-4), 154.4 (C-6), 165.6 (C-2)。

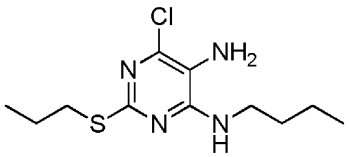
【０２０９】

実施例７： ９－ブチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（７ｃ）

【０２１０】

N^4－ブチル－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（７ａ）

【化４５】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、ｎ－ブチルアミン（４６０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９５％。

融点：液体。

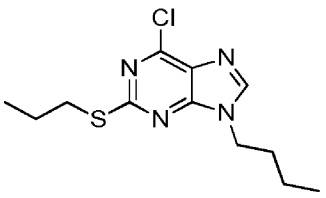
^1H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.35 (h, J=7.4 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.55 (p, J=7.5 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.95 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.37 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.76 (s, 2H, NH_2), 6.94 (t, J=5.2 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$)。

^{13}C NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.7 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 19.6 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 30.8 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 40.6 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_3$), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.6 (C-4), 155.2 (C-2)。

【０２１１】

９－ブチル－６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（７ｂ）

【化４６】



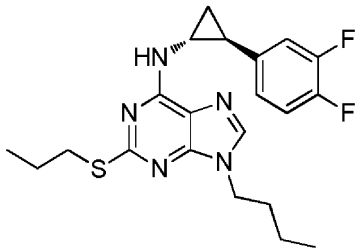
酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（７ａ）（２７５．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７２％。
融点：液体。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.26 (h, J=7.4 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.83 (p, J=7.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.22 (t, J=7.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 8.56 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.3 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 19.2 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 30.9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43.3 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 127.9 (C-5), 146.3 (C-8), 148.9 (C-6), 152.8 (C-4), 163.8 (C-2)。

【０２１２】

９－ブチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７ｃ）

【化４７】



アセトニトリル（２．５mL）中の（７ｂ）（１４３．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６１％。
融点：８５～８７℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3/SCH_2CH_2CH_3$), 1.33 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh$), 1.68 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.86 (p, J=7.3 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.10 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.13 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.14 (t, J=7.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 6.19 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.64 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3/NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 16.0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 19.8 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 31.9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 43.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.5 (C-5), 122.7 (C-6'), 136.5 (C-8), 137.9 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.4 (C-4), 154.3 (C-6), 165.8 (C-2)。

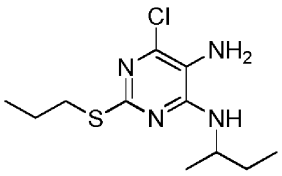
【０２１３】

実施例８：　９－（sec－ブチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（８ｃ）

【０２１４】

N^4－（sec－ブチル）－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（８ａ）

【化４８】

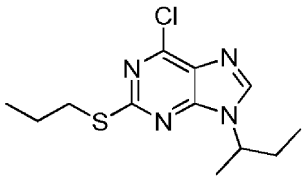


４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、sec－ブチルアミン（４６０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で９０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８１％。
融点：液体。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H, NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H, NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 1.53 (m, 2H, NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 1.64 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.01 (hept, J=6.6 Hz, 1H, NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 4.81 (s, 2H, NH_2), 6.64 (d, J=7.5 Hz, 1H, NHCH(CH_3)CH_2CH_3)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.5 (NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 19.8 (NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.6 (NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 47.9 (NHCH(CH_3)CH_2CH_3), 119.7 (C-5), 137.3 (C-6), 152.0 (C-4), 155.0 (C-2)。

【０２１５】

９－（sec－ブチル）－６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（８ｂ）

【化４９】

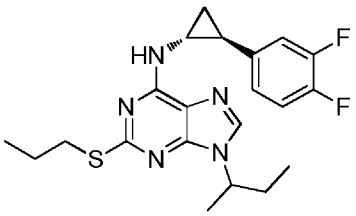


酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（８ａ）（２７５．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で４時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：３９％。
融点：６４～６６℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.74 (t, J=7.4 Hz, 3H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 3H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.95 (m, 2H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 3.15 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.57 (m, 1H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 8.63 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 10.5 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 19.8 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.3 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 53.6 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 128.2 (C-5), 145.1 (C-8), 149.0 (C-6), 152.5 (C-4), 163.6 (C-2)。

【０２１６】

９－（sec－ブチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（８ｃ）

【化５０】



アセトニトリル（２．５mL）中の（８ｂ）（１４３．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で４時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６６％。
融点：６８～７１℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (td, J=7.4 Hz/1.6 Hz, 3H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.33 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 3H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 1.69 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.95 (m, 2H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 2.10 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.11 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.52 (m, 1H, NCH(CH_3)CH_2CH_3), 6.12 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.10 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.67 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 10.7 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.9 (NHCH(CH_2)CHPh), 20.6 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 29.5 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 53.0 (NCH(CH_3)CH_2CH_3), 115.8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.3 (C-5), 122.8 (C-6'), 137.0 (C-8), 137.9 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.3 (C-4), 154.4 (C-6), 165.1 (C-2)。

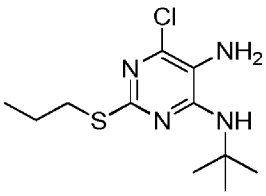
【０２１７】

実施例９： ９－（tert－ブチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（９ｃ）

【０２１８】

Ｎ^{4}－（tert－ブチル）－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（９ａ）

【化５１】



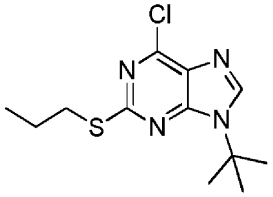
４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５g、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、tert－ブチルアミン（４６０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で２４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８８％。
融点：８８～８９℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.43 (s, 9H, NHC(

$CH_3)_3$), 1.62 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.95 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.91 (bs, 2H, NH_2), 6.19 (s, 1H, $NHC(CH_3)_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.5 ($NHC(CH_3)_3$), 31.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 51.9 ($NHC(CH_3)_3$), 120.3 (C-5), 137.6 (C-6), 152.1 (C-4), 154.5 (C-2)。

【０２１９】

９－（tert－ブチル）－６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（９ｂ）

【化５２】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（９ａ）（２７５．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１０時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：４１％。

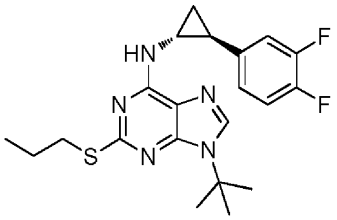
融点：１１６～１１７℃。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.74 (m, 11H, $SCH_2CH_2CH_3/NC(CH_3)_3$), 3.14 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 8.54 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.3 ($NC(CH_3)_3$), 32.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 58.0 ($NC(CH_3)_3$), 129.0 (C-5), 144.2 (C-8), 149.3 (C-6), 152.6 (C-4), 162.9 (C-2)。

【０２２０】

９－（tert－ブチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（９ｃ）

【化５３】



アセトニトリル（２．５mL）中の（９ｂ）（１４３．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で２時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：５６％。

融点：１２５～１２８℃。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.29 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.77 (m, 11H, $SCH_2CH_2CH_3/NC(CH_3)_3$), 2.08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.06 (m, 3H, $SCH_2CH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh$), 5.95 (bs, 1H, NH), 7.08 (m, 2H, 5'-H/6'-H), 7.17 (m, 1H, 2'-H), 7.70 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.6 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 23.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 29.0 ($NC(CH_3)_3$), 33.0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 57.1 ($NC(CH_3)_3$), 116.2 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=1

7 Hz, C-5'), 118.9 (C-5), 123.1 (C-6'), 136.5 (C-8), 137.8 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.7 (C-4), 154.9 (C-6), 164.3 (C-2)。

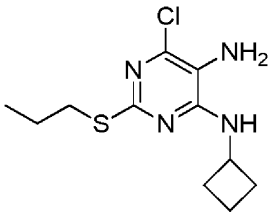
【０２２１】

実施例１０： ９－シクロブチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１０ｃ）

【０２２２】

６－クロロ－Ｎ^4－シクロブチル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１０ａ）

【化５４】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、シクロブチルアミン（４４０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９６％。

融点：７３～７５．５℃。

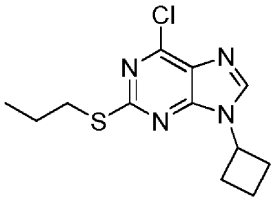
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.72 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_3$), 1.95 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_3$), 2.29 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_3$), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.38 (h, J=8.0 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)_3$), 4.80 (s, 2H, NH_2), 7.11 (d, J=6.3 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)_3$)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 14.9 ($NHCH(CH_2)_3$), 22.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 30.2 ($NHCH(CH_2)_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 46.3 ($NHCH(CH_2)_3$), 119.7 (C-5), 137.4 (C-6), 151.5 (C-4), 155.1 (C-2)。

【０２２３】

６－クロロ－９－シクロブチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１０ｂ）

【化５５】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１０ａ）（２７３．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：６２％。

融点：８９～９１．５℃。

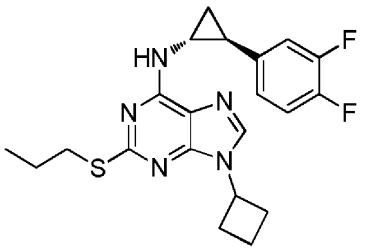
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.75 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.90 (m, 2H, $NCH(CH_2)_3$), 2.47 (m, 2H, $NCH(CH_2)_3$), 2.73 (m, 2H, $NCH(CH_2)_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 5.03 (p, J=8.6 Hz, 1

H, NCH(CH_2)$_3$), 8.66 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 14.8 (NCH(CH$_2$)$_3$), 22.1 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 29.2 (NCH(CH$_2$)$_3$), 32.7 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 48.8 (NCH(CH$_2$)$_3$), 128.3 (C-5), 145.1 (C-8), 148.9 (C-6), 152.5 (C-4), 163.7 (C-2)。

【０２２４】

９－シクロブチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１０ｃ）

【化５６】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１０ｂ）（１４２．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で２時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７６％。

融点：１４３～１４５℃。

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 1.70 (h, J=7.3 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.95 (m, 2H, NCH(CH$_2$)$_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 2.56 (m, 2H, NCH(CH$_2$)$_3$), 2.64 (m, 2H, NCH(CH$_2$)$_3$), 3.04 (m, 2H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.10 (bs, 1H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 4.95 (p, J=8.6 Hz, 1H, NCH(CH$_2$)$_3$), 6.06 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.74 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR (CDCl$_3$) δ 13.5 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 15.3 (NCH(CH$_2$)$_3$), 16.0 (NHCH(CH$_2$)CHPh), 22.9 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 25.2 (NHCH(CH$_2$)CHPh), 30.5 (NCH(CH$_2$)$_3$), 33.2 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 33.3 (NHCH(CH$_2$)CHPh), 48.8 (NCH(CH$_2$)$_3$), 115.8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.5 (C-5), 122.8 (C-6'), 137.3 (C-8), 137.8 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.4 (C-4), 154.5 (C-6), 165.2 (C-2)。

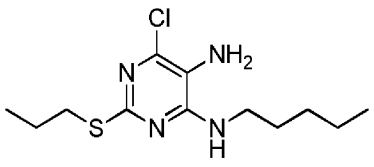
【０２２５】

実施例１１： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－ペンチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１１ｃ）

【０２２６】

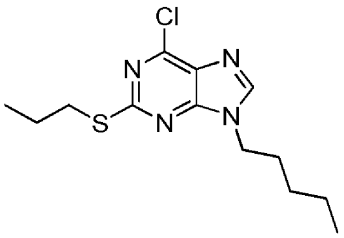
６－クロロ－Ｎ^4－ペンチル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１１ａ）

【化５７】



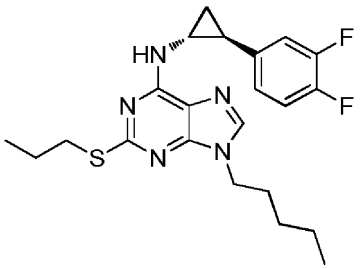
４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、ｎ－ペンチルアミン（５５０．０mg、６．３m

mol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９６％。
融点：６８～６９℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J=7.0 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.30 (m, 4H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.55 (p, J=7.3 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.34 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.75 (s, 2H, NH_2), 6.95 (t, J=5.2 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.9 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.9 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.3 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28.7 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 40.8 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.6 (C-4), 155.2 (C-2)。
【０２２７】
６－クロロ－９－ペンチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１１ｂ）
【化５８】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１１ａ）（２８９．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８７％。
融点：液体。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.23 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.31 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.75 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.86 (p, J=7.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.22 (t, J=7.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 8.56 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 28.1 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43.6 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 127.9 (C-5), 146.3 (C-8), 148.9 (C-6), 152.8 (C-4), 163.8 (C-2)。
【０２２８】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－ペンチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１１ｃ）

【化５９】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１１ｂ）（１５０．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で３時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８３％。

融点：９８～１００．５℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/NHCH(CH_2)CHPh), 1.68 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.87 (p, J=7.3 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.12 (t, J=7.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.97 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.60 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 16.0 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.2 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 28.7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 43.7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.5 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.0 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.5 (C-4), 154.6 (C-6), 165.4 (C-2)。

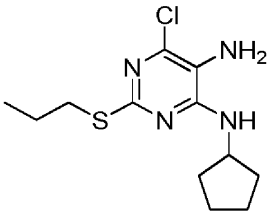
【０２２９】

実施例１２： ９－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１２ｃ）

【０２３０】

６－クロロ－Ｎ^{4}－シクロペンチル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１２ａ）

【化６０】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５g、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、シクロペンチルアミン（５３６．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で２時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

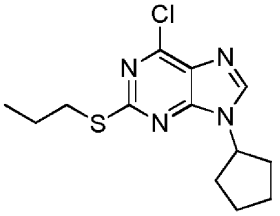
収率：９５％。

融点：８６～８８℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.49 (m, 2H, NHCH$(CH_2)_4$), 1.55 (m, 2H, NHCH$(CH_2)_4$), 1.64 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.70 (m, 2H, NHCH$(CH_2)_4$), 1.96 (m, 2H, NHCH$(CH_2)_4$), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.25 (h, J=6.7 Hz, 1H, NHCH$(CH_2)_4$), 4.83 (s, 2H, NH_2), 6.76 (d, J=6.3 Hz, 1H, NHCH$(CH_2)_4$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23.5 (NHCH$(CH_2)_4$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.2 (NHCH$(CH_2)_4$), 52.7 (NHCH$(CH_2)_4$), 119.9 (C-5), 137.2 (C-6), 152.0 (C-4), 155.0 (C-2)。

【０２３１】

６－クロロ－９－シクロペンチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１２ｂ）

【化６１】

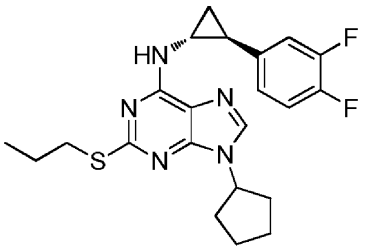


酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１２ａ）（２８７．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：３７％。
融点：８１～８３℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.74 (m, 4H, $SCH_2CH_2CH_3$/NCH$(CH_2)_4$), 1.90 (m, 2H, NCH$(CH_2)_4$), 2.06 (m, 2H, NCH$(CH_2)_4$), 2.19 (m, 2H, NCH$(CH_2)_4$), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.90 (p, J=7.6 Hz, 1H, NCH$(CH_2)_4$), 8.59 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23.8 (NCH$(CH_2)_4$), 31.5 (NCH$(CH_2)_4$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 56.4 (NCH$(CH_2)_4$), 128.5 (C-5), 145.2 (C-8), 148.9 (C-6), 152.5 (C-4), 163.5 (C-2)。

【０２３２】

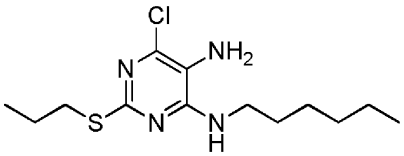
９－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１２ｃ）

【化６２】



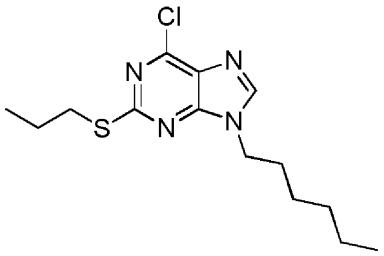
アセトニトリル（２．５mL）中の（１２ｂ）（１４９．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で３時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：３５％。

融点：１１２～１１４℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.31 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.68 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.79 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 1.94 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 1.99 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 2.09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.26 (m, 2H, $NCH(CH_2)_4$), 3.04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.84 (p, J=7.4 Hz, 1H, $NCH(CH_2)_4$), 5.92 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.65 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.1 ($NCH(CH_2)_4$), 25.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 32.6 ($NCH(CH_2)_4$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 56.0 ($NCH(CH_2)_4$), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.9 (C-5), 122.8 (C-6'), 137.4 (C-8), 137.9 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.0 (C-4), 154.6 (C-6), 165.0 (C-2)。
【０２３３】
実施例１３： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－ヘキシル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１３ｃ）
【０２３４】
６－クロロ－N^4－ヘキシル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１３ａ）
【化６３】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、ｎ－ヘキシルアミン（６３８．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８５％。
融点：５４～５７℃。
^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 0.87 (t, J=6.4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.29 (m, 6H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.54 (p, J=6.9 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.34 (m, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.76 (s, 2H, NH_2), 6.95 (t, J=4.9 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)。
^{13}C NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 26.1 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28.6 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.0 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 40.9 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.6 (C-4), 155.2 (C-2)。
【０２３５】
６－クロロ－９－ヘキシル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１３ｂ）

【化６４】

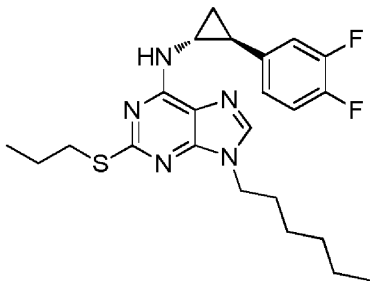


酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１３ａ）（３０３．０mg、1mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９０％。
融点：液体。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.83 (t, J=6.8 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.25 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.74 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.84 (p, J=7.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.21 (t, J=7.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 8.56 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 13.8 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28.8 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43.6 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 127.9 (C-5), 146.3 (C-8), 148.9 (C-6), 152.8 (C-4), 163.8 (C-2)。

【０２３６】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－ヘキシル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１３ｃ）

【化６５】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１３ｂ）（１５７．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６０％。
融点：８４～８６℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (m, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.30 (m, 8H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/$NHCH(CH_2)CHPh$), 1.68 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.86 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.12 (t, J=7.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.96 (bs, 1H,

NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.60 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 14.0 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 16.0 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 26.3 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.2 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 43.7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.5 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.0 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.5 (C-4), 154.6 (C-6), 165.4 (C-2)。

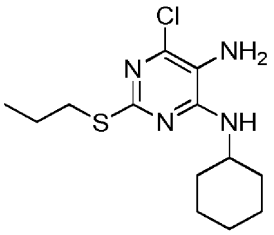
【０２３７】

実施例１４： ９－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１４ｃ）

【０２３８】

６－クロロ－Ｎ^4－シクロヘキシル－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１４ａ）

【化６６】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、シクロヘキシルアミン（６２５．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９１％。

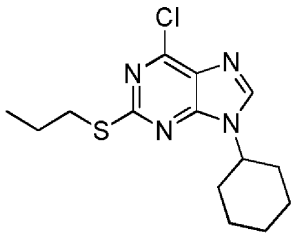
融点：９０～９３℃。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.22 (m, 5H, $NHCH(CH_2)_5$), 1.64 (m, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$/$NHCH(CH_2)_5$), 1.75 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_5$), 1.93 (m, 2H, $NHCH(CH_2)_5$), 2.92 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.84 (m, 1H, $NHCH(CH_2)_5$), 4.82 (s, 2H, NH_2), 6.68 (d, J=7.1 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)_5$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 23.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.8 ($NHCH(CH_2)_5$), 25.3 ($NHCH(CH_2)_5$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.3 ($NHCH(CH_2)_5$), 49.9 ($NHCH(CH_2)_5$), 119.7 (C-5), 137.4 (C-6), 151.6 (C-4), 155.0 (C-2)。

【０２３９】

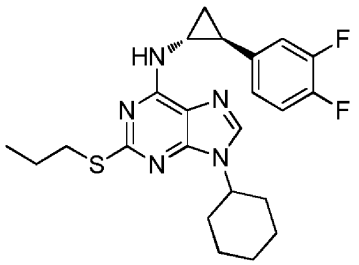
６－クロロ－９－シクロヘキシル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１４ｂ）

【化６７】



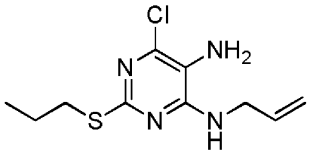
酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１４ａ）（３０１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で２時間加熱した。酢

酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６２％。
融点：９３～９５℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.25 (m, 1H, $NCH(CH_2)_5$), 1.44 (m, 2H, $NCH(CH_2)_5$), 1.75 (m, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$/$NCH(CH_2)_5$), 1.87 (m, 2H, $NCH(CH_2)_5$), 1.99 (m, 4H, $NCH(CH_2)_5$), 3.15 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.41 (m, 1H, $NCH(CH_2)_5$), 8.61 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.8 ($NCH(CH_2)_5$), 25.0 ($NCH(CH_2)_5$), 31.7 ($NCH(CH_2)_5$), 32.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 55.0 ($NCH(CH_2)_5$), 128.3 (C-5), 144.8 (C-8), 149.0 (C-6), 152.3 (C-4), 163.5 (C-2)。
【０２４０】
９－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１４ｃ）
【化６８】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１４ｂ）（１５６．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８４％。
融点：８５～８８℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.30 (m, 3H, $NHCH(CH_2)CHPh$/$NCH(CH_2)_5$), 1.49 (m, 2H, $NCH(CH_2)_5$), 1.68 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.79 (m, 3H, $NCH(CH_2)_5$) 1.92 (m, 2H, $NCH(CH_2)_5$), 2.08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.14 (m, 2H, $NCH(CH_2)_5$), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.11 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.36 (m, 1H, $NCH(CH_2)_5$), 5.98 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.67 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 23.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.3 ($NCH(CH_2)_5$), 25.6 ($NCH(CH_2)_5$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 54.2 ($NCH(CH_2)_5$), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.7 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.0 (C-8), 138.0 (C-1'), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.5 (C-4), 154.6 (C-6), 165.0 (C-2)。
【０２４１】
実施例１５： ９－アリル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１５ｃ）
【０２４２】
N^4－アリル－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１５ａ）

【化６９】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、アリルアミン（３６０．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９２％。

融点：５５～５７℃。

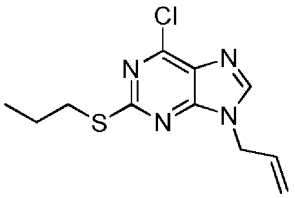
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.62 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.02 (tt, J=5.4 Hz/1.5 Hz, 2H, $NHCH_2CHCH_2$), 4.80 (s, 2H, NH_2), 5.11 (dq, J=10.3 Hz/1.4 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 5.18 (dq, J=17.2 Hz/1.5 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 5.92 (ddt, J=17.1 Hz/10.4 Hz/5.3 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$), 7.15 (t, J=5.4 Hz, 1H, $NHCH_2CHCH_2$)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43.1 ($NHCH_2CHCH_2$), 115.6 ($NHCH_2CHCH_2$), 120.0 (C-5), 135.0 ($NHCH_2CHCH_2$), 137.5 (C-6), 152.3 (C-4), 155.2 (C-2)。

【０２４３】

９－アリル－６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１５ｂ）

【化７０】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１５ａ）（２５９．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で２時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８９％。

融点：４７．５～４９．５℃。

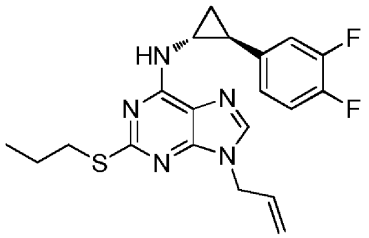
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.73 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.15 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.87 (dt, J=5.5 Hz/1.3 Hz, 2H, NCH_2CHCH_2), 5.13 (dd, J=17.1 Hz/1.3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 5.24 (dd, J=10.3 Hz/1.3 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 6.07 (m, 1H, NCH_2CHCH_2), 8.52 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 45.7 (NCH_2CHCH_2), 118.2 (NCH_2CHCH_2), 127.9 (C-5), 132.4 (NCH_2CHCH_2), 146.2 (C-8), 149.0 (C-6), 152.7 (C-4), 164.1 (C-2)。

【０２４４】

９－アリル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１５ｃ）

【化７１】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１５ｂ）（１３５．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８９％。

融点：液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.66 (h, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.04 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H, NCH_2CHCH_2), 5.23 (dd, J=17.1 Hz/1.0 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 5.30 (dd, J=10.2 Hz/1.0 Hz, 1H, NCH_2CHCH_2), 6.01 (m, 2H, NCH_2CHCH_2/NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.62 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 45.6 (NCH_2CHCH_2), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.3 (C-5), 119.0 (NCH_2CHCH_2), 122.7 (C-6'), 132.0 (NCH_2CHCH_2), 137.9 (C-1'), 138.7 (C-8),147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.3 (C-4), 154.6 (C-6), 165.7 (C-2)。

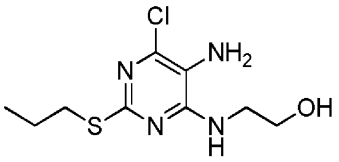
【０２４５】

実施例１６： ２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）エタノールの合成（１６ｃ）

【０２４６】

２－（（５－アミノ－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタノール（１６ａ）

【化７２】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５g、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、２－アミノエタノール（３８５．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７９％。

融点：９９～１０２℃。

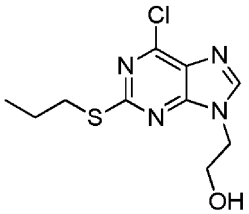
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.43 (d, J=5.7 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2OH$), 3.55 (d, J=5.7 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2OH$), 4.78 (t, J=5.5 Hz, 1H,

NHCH$_2$CH$_2$OH), 4.80 (s, 2H, NH$_2$), 7.03 (t, J=5.2 Hz, 1H, NHCH$_2$CH$_2$OH)。
^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 13.3 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 22.7 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 32.1 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 43.7 (NHCH$_2$CH$_2$OH), 59.2 (NHCH$_2$CH$_2$OH), 120.0 (C-5), 137.4 (C-6), 152.7 (C-4), 155.1 (C-2)。

【０２４７】

２－（６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）エタノール（１６ｂ）

【化７３】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１６ａ）（２６３．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で４時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：５７％。

融点：８１～８３℃。

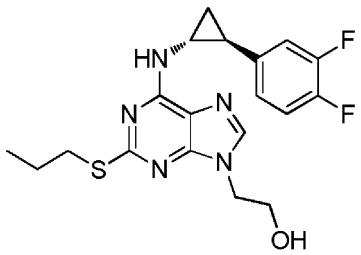
^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.73 (h, J=7.4 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.78 (q, J=5.4 Hz, 2H, NCH$_2$CH$_2$OH), 4.26 (t, J=5.4 Hz, 2H, NCH$_2$CH$_2$OH), 4.99 (t, J=5.6 Hz, 1H, OH), 8.48 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 13.2 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 22.0 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 32.6 (SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 46.5 (NCH$_2$CH$_2$OH), 58.7 (NCH$_2$CH$_2$OH), 128.0 (C-5), 146.8 (C-8), 148.7 (C-6), 153.0 (C-4), 163.7 (C-2)。

【０２４８】

２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）エタノール（１６ｃ）

【化７４】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１６ｂ）（１３７．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：４２％。

融点：８１～８３℃。

^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 1.66 (bh, J=7.3 Hz, 3H, OH/SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 3.01 (m, 2H, SCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.11 (bs, 1H, NHCH(CH$_2$)CHPh), 4.02 (m,

2H, NCH_2CH_2OH), 4.29 (m, 2H, NCH_2CH_2OH), 6.05 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.61 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.9 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 33.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 48.2 (NCH_2CH_2OH), 61.6 (NCH_2CH_2OH), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.7 (C-5), 122.7 (C-6'), 137.7 (C-1'), 139.7 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.1 (C-4), 154.6 (C-6), 165.8 (C-2)。

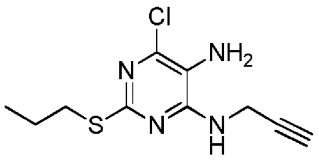
【０２４９】

実施例１７： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン塩酸塩の合成（１７ｃ．ＨＣｌ）

【０２５０】

６－クロロ－N^4－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（１７ａ）

【化７５】



４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、プロパルギルアミン（３４７．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で３時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７８％。

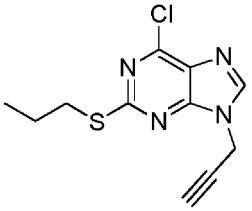
融点：９０～９２℃。

^1H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.66 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.15 (t, J=2.4 Hz, 1H, $NHCH_2CCH$), 4.16 (dd, J=4.8 Hz/2.3 Hz, 2H, $NHCH_2CCH$), 4.83 (s, 2H, NH_2), 7.41 (t, J=4.7 Hz, 1H, $NHCH_2CCH$)。
^{13}C NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 30.1 ($NHCH_2CCH$), 32.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 73.1 ($NHCH_2CCH$), 81.1 ($NHCH_2CCH$), 120.3 (C-5), 137.9 (C-6), 151.8 (C-4), 155.1 (C-2)。

【０２５１】

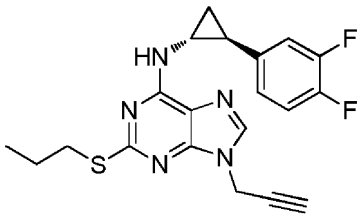
６－クロロ－９－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン（１７ｂ）

【化７６】

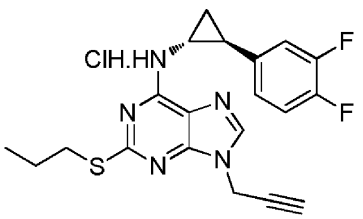


酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１７ａ）（２５８．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で２時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

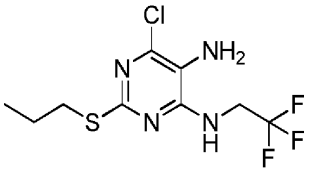
収率：６２％。
融点：６８～７０℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.75 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.19 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.57 (t, J=2.5 Hz, 1H, NCH_2CCH), 5.13 (d, J=2.5 Hz, 2H, NCH_2CCH), 8.58 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.1 (NCH_2CCH), 76.6 (NCH_2CCH), 77.2 (NCH_2CCH), 127.9 (C-5), 145.5 (C-8), 149.1 (C-6), 152.3 (C-4), 164.4 (C-2)。
【０２５２】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１７ｃ）
【化７７】



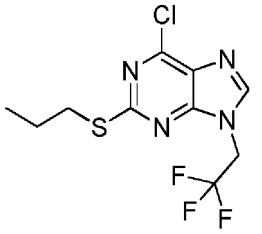
アセトニトリル（２．５mL）中の（１７ｂ）（１３４．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で４時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８６％。
融点：７２～７４℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.33 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.65 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.50 (t, J=2.6 Hz, 1H, NCH_2CCH), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.12 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.90 (d, J=2.6 Hz, 2H, NCH_2CCH), 6.00 (bs, 1H, NH), 6.98 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.84 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.8 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 32.8 (NCH_2CCH), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 74.9 (NCH_2CCH), 76.1 (NCH_2CCH), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.3 (C-5), 122.6 (C-6'), 137.8 (C-1'), 138.1 (C-8), 147.9-149.9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149.9 (C-4), 154.6 (C-6), 166.0 (C-2)。
【０２５３】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン塩酸塩（１７ｃ．ＨＣｌ）
【化７８】



ジエチルエーテル（５mL）中の（１７ｃ）（２００．０mg、０．５mmol）の溶液に、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。得られた標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。
収率：９９％。
融点：１７８～１８０℃。
【０２５４】
実施例１８： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９－（２，２，２－トリフルオロエチル）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（１８ｃ）
【０２５５】
６－クロロ－２－（プロピルチオ）－Ｎ^4－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリミジン－４，５－ジアミン（１８ａ）
【化７９】

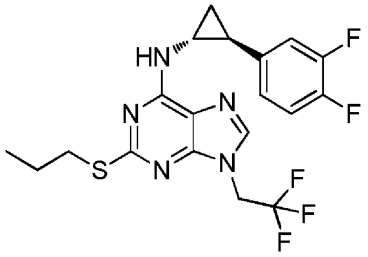


４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（６２５．０mg、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で２４時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７６％。
融点：１０７～１０９℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.63 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.95 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.29 (m, 2H, $NHCH_2CF_3$), 4.95 (s, 2H, NH_2), 7.53 (s, 1H, $NHCH_2CF_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 41.2 (q, J=33 Hz, $NHCH_2CF_3$), 120.5 (C-5), 122.7-126.0 (m, $NHCH_2CF_3$), 138.8 (C-6), 151.9 (C-4), 154.8 (C-2)。
【０２５６】
６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９－（２，２，２－トリフルオロエチル）－９Ｈ－プリン（１８ｂ）
【化８０】



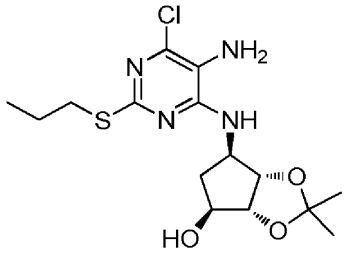
酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１８ａ）（３０１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で２時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：４８％。
融点：１４０～１４３℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.73 (h, J=7.3 Hz,

2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.19 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 5.27 (q, J=9.2 Hz, 2H, NCH_2CF_3), 8.60 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.0 ($SCH_2CH_2CH_3$), 32.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 43.9 (q, J=35 Hz, NCH_2CF_3), 123.4 (q, J=280 Hz, NCH_2CF_3), 127.6 (C-5), 146.2 (C-8), 149.6 (C-6), 152.9 (C-4), 165.2 (C-2)。
【０２５７】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９－（２，２，２－トリフルオロエチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１８ｃ）
【化８１】



アセトニトリル（２．５mL）中の（１８ｂ）（１５６．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８９％。
融点：１０２～１０４℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.34 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.67 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.11 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.03 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 3.10 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.73 (qd, J=8.5 Hz/3.1 Hz, 2H, NCH_2CF_3), 6.06 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.70 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_3$), 15.9 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 44.0 (q, J=36 Hz, NCH_2CF_3), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116.8 (C-5), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 122.7 (C-6'), 122.8 (q, J=279 Hz, CF_3), 137.7 (C-1'), 138.2 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.2-151.2 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.6 (C-4), 154.7 (C-6), 166.8 (C-2)。
【０２５８】
実施例１９：　（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロペンタン－１，２，３－トリオールの合成（１９ｄ）
【０２５９】
（３ａＲ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＳ）－６－（（５－アミノ－６－クロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（１９ａ）

【化８２】

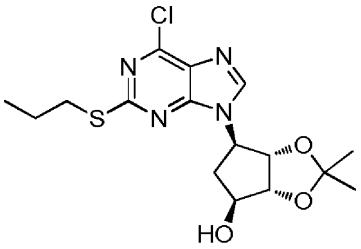


４，６－ジクロロ－２－（プロピルチオ）ピリミジン－５－アミン（０．５ｇ、２．１mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、（３ａＲ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＳ）－６－アミノ－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（１．１ｇ、６．３mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９０％。
融点：未検。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.21 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.64 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.71 (m, 1H, 5'-H), 2.22 (m, 1H, 5'-H), 2.98 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.06 (bs, 1H, 4'-H), 4.26 (bs, 1H, 6'-H), 4.41 (d, J=5.9 Hz, 1H, 3a'-H), 4.51 (d, J=6.0 Hz, 1H, 6a'-H), 4.70 (s, 2H, NH_2), 5.27 (d, J=3.1 Hz, 1H, OH), 6.63 (d, J=7.1 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.9 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.1 ($C(CH_3)_2$), 26.5 ($C(CH_3)_2$), 32.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 35.9 (C-5'), 57.2 (C-6'), 75.3 (C-4'), 84.5 (C-6a'), 85.7 (3a'), 109.7 ($C(CH_3)_2$), 119.7 (C-5), 136.6 (C-6), 152.4 (C-4), 155.9 (C-2)。

【０２６０】

（３ａＲ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＳ）－６－（６－クロロ－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（１９ｂ）

【化８３】



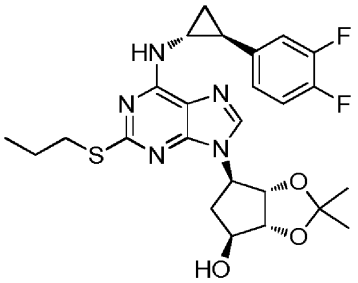
酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（１９ａ）（３７５．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１０時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：２３％。
融点：未検。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.25 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.75 (h, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.25 (m, 1H, 5'-H), 2.51 (m, 1H, 5'-H), 3.16 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.18 (bs, 1H, 4'-H), 4.56 (d, J=6.2 Hz, 1H, 3a'-H), 4.86 (m, 1H, 6'-H), 5.04 (dd, J=6.1 Hz/1.

9 Hz, 1H, 6a'-H), 5.47 (bs, 1H, OH), 8.59 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 22.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.3 ($C(CH_3)_2$), 26.6 ($C(CH_3)_2$), 32.7 ($SCH_2CH_2CH_3$), 36.4 (C-5'), 60.4 (C-6'), 74.6 (C-4'), 83.9 (C-6a'), 86.1 (C-3a'), 110.9 ($C(CH_3)_2$), 128.1 (C-5), 146.0 (C-8), 148.9 (C-6), 152.7 (C-4), 163.9 (C-2)。

【０２６１】

（３ａＲ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＳ）－６－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（１９ｃ）

【化８４】

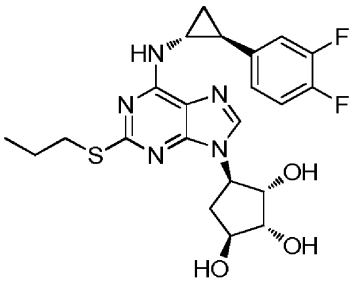


アセトニトリル（２．５mL）中の（１９ｂ）（１９３．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９１％。
融点：未検。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.32 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.34 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.51 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.61 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.13 (m, 1H, 5''-H), 2.96 (m, 3H, 5''-H/$SCH_2CH_2CH_3$), 3.13 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.42 (m, 1H, 4''-H), 4.74 (m, 1H, 6''-H), 4.79 (d, J=5.3 Hz, 1H, 3a''-H), 4.98 (d, J=5.3 Hz, 1H, 6a''-H), 5.99 (bs, 1H, OH), 6.03 (bs, 1H, NH), 6.93 (m, 1H, 6'-H), 7.05 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.67 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.6 ($SCH_2CH_2CH_3$), 24.5 ($C(CH_3)_2$), 25.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 27.1 ($C(CH_3)_2$), 33.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 38.8 (C-5''), 64.0 (C-6''), 76.0 (C-4''), 86.2 (C-6a''), 88.0 (C-3a''), 111.4 ($C(CH_3)_2$), 115.3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118.3 (C-5), 122.4 (C-6'), 137.7 (C-1'), 139.8 (C-8), 148.0-150.0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.5 (C-4), 154.7 (C-6), 165.7 (C-2)。

【０２６２】

（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロペンタン－１，２，３－トリオール（１９ｄ）

【化８５】



メタノール（２mL）及び１２Ｎ ＨＣｌ（１mL）中の（１９ｃ）（２５９．０mg、０．５mmol）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７６％。
融点：９２～９４℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.34 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.59 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.10 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.14 (m, 1H, 5''-H), 2.71 (bs, 1H, 3''-OH), 2.83 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.98 (m, 2H, 5''-H/$SCH_2CH_2CH_3$), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.14 (m, 1H, 3''-H), 4.27 (m, 1H, 1''-H), 4.47 (bs, 1H, 2''-OH), 4.56 (m, 1H, 4''-H), 4.76 (m, 1H, 2''-H), 4.98 (bs, 1H, 1''-OH), 6.16 (bs, 1H, NH), 6.93 (m, 1H, 6'-H), 7.04 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.59 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.2 ($SCH_2CH_2CH_3$), 16.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.1 ($SCH_2CH_2CH_3$), 33.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 35.8 (C-5''), 61.5 (C-4''), 74.8 (C-1''), 76.9 (C-2''), 78.0 (C-3''), 115.3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118.3 (C-5), 122.3 (C-6'), 137.8 (C-1'), 139.0 (C-8), 148.0-150.0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149.3 (C-4), 154.6 (C-6), 165.8 (C-2)。

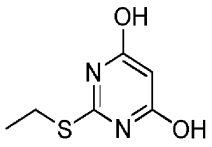
【０２６３】

実施例２０： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（エチルチオ）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２０ｃ）

【０２６４】

２－（エチルチオ）ピリミジン－４，６－ジオール（２０ｅ）

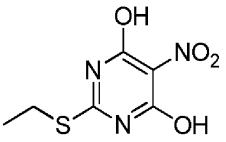
【化８６】



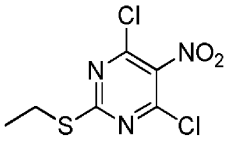
２－チオバルビツール酸（２．５ｇ、１７．４mmol）を１０％ ＫＯＨ（２５mL）に溶解し、ヨウ化エチル（１．６３mL、２０．０mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、８０℃で１時間加熱した。氷浴上で５℃に冷却した後、混合物を６Ｎ塩酸の添加により酸性化し、得られた沈殿物を濾別し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。
収率：６９％。
融点：＞３００℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 3.08 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH_2), 5.12 (s, 1H, CH), 11.68 (bs, 2H, OH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.6 (SCH_3), 24.0 (CH_2), 85.6 (CH), 158.1 (C-4/C-6), 162.8 (C-2)。

【０２６５】

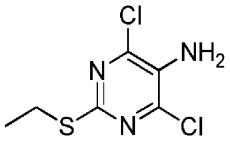
２－（エチルチオ）－５－ニトロピリミジン－４，６－ジオール（２０ｆ）
【化８７】



氷浴上５℃で冷却した酢酸（６mL）に、発煙硝酸（２．５mL）及び（２０ｅ）（１．８ｇ、１０．５mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、混合物を氷浴上５℃で冷却し、水（５０mL）を加え、そして得られた沈殿物を濾別した。
収率：６９％。
融点：２１０～２１３℃（分解）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 3.17 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH_2)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.4 (CH_3), 24.7 (SCH_2), 117.4 (C-5), 158.9 (C-4/C-6), 164.0 (C-2)。
【０２６６】
４，６－ジクロロ－２－（エチルチオ）－５－ニトロピリミジン（２０ｇ）
【化８８】

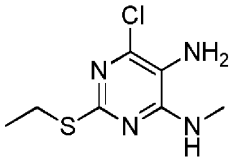


氷浴上５℃で冷却した$POCl_3$（１０mL）中の（２０ｆ）（１．５ｇ、６．９mmol）の溶液に、２，６－ルチジン（２．５mL）を滴下した。８０℃で２時間撹拌した後、混合物を砕氷上に注ぎ、そして酢酸エチル（３×５０mL）で抽出した。有機層を水で、及び炭酸水素ナトリウム（sodium hydrogenocarbonate）の飽和水溶液で洗浄し、酢酸エチルを真空下で蒸発乾固した。得られた油性残留物を、更に精製することなく次の工程（２０ｈ）で用いた。
収率：８５％。
融点：油状物。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 3.18 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH_2)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.0 (CH_3), 25.3 (SCH_2), 149.1 (C-4/C-6), 154.5 (C-5), 165.4 (C-2)。
【０２６７】
４，６－ジクロロ－２－（エチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２０ｈ）
【化８９】

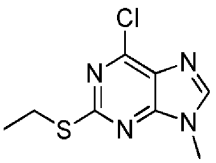


メタノール（１０mL）及び酢酸（４mL）中の（２０ｇ）（１．０ｇ、３．９mmol）の溶液に、鉄粉（１．０７ｇ、１９．５mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、酢酸エチル（５０mL）加え、懸濁液を濾過した。濾液を水で、及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、有機層を真空下で蒸発乾固した。水を残留物上に加え、得られた沈殿物を濾別した。
収率：８６％。
融点：４８～５０℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 3.02 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH

$_2$), 5.90 (s, 2H, NH_2)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.3 (CH_3), 24.9 (SCH_2), 133.5 (C-5), 143.7 (C-4/C-6), 153.8 (C-2)。
【０２６８】
６－クロロ－２－（エチルチオ）－Ｎ^4－メチルピリミジン－４，５－ジアミン（２０ａ）
【化９０】

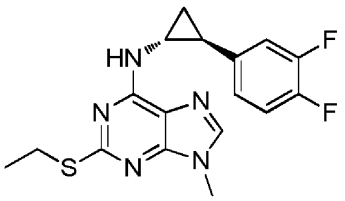


４，６－ジクロロ－２－（エチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２０ｈ）（０．５ｇ、２．２ｍｍｏｌ）をメタノール（２ｍＬ）に溶解し、メタノール中のメチルアミン３３％ｗ／ｗの溶液（０．８０ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８７％。
融点：１１２～１１４℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.87 (d, J=3.8 Hz, 3H, $NHCH_3$), 2.97 (q, J=7.2 Hz, 2H, SCH_2), 4.70 (s, 2H, NH_2), 7.00 (s, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.9 (CH_3), 24.5 (SCH_2), 27.8 ($NHCH_3$), 120.1 (C-5), 137.2 (C-6), 153.3 (C-4), 155.4 (C-2)。
【０２６９】
６－クロロ－２－（エチルチオ）－９－メチル－９Ｈ－プリン（２０ｂ）
【化９１】



酢酸（２．５ｍＬ）及びオルトギ酸トリエチル（２．５ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）中の（２０ａ）（２１９．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８６％。
融点：８９～１００℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 3.20 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH_2), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 8.48 (s, 1H, CH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.3 (CH_3), 25.2 (SCH_2), 30.0 (NCH_3), 127.9 (C-5), 147.0 (C-8), 148.8 (C-6), 153.2 (C-4), 163.8 (C-2)。
【０２７０】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（エチルチオ）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミン（２０ｃ）

【化９２】



アセトニトリル（２．５mL）中の（２０ｂ）（１１４．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８９％。

融点：１１６～１１８．５℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 1.32 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.09 (ddd, J=9.5 Hz/6.3 Hz/3.2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.02 (m, 2H, SCH_2), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 5.96 (bs, 1H, NH), 6.97 (m, 1H, 6'-H), 7.07 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.60 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.9 (CH_3), 16.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.7 (SCH_2), 29.8 (NCH_3), 33.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 115.6 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.6 (C-5), 122.7 (C-6'), 138.1 (C-1'), 139.7 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.9 (C-4), 154.7 (C-6), 165.6 (C-2)。

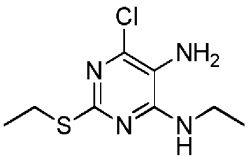
【０２７１】

実施例２１： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（エチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２１ｃ）

【０２７２】

６－クロロ－Ｎ^{4}－エチル－２－（エチルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（２１ａ）

【化９３】



４，６－ジクロロ－２－（エチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２０ｈ）（０．５ｇ、２．２mmol）を、メタノール中の２．０Ｍエチルアミンの溶液（３．３mL、６．６mmol）に溶解した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９１％。

融点：９３～９５℃。

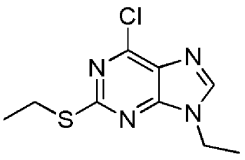
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 2.96 (q, J=7.2 Hz, 2H, SCH_2CH_3), 3.38 (p, J=6.1 Hz, 2H, $NHCH_2CH_3$), 4.74 (s, 2H, NH_2), 6.93 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.4 ($NHCH_2CH_3$), 15.0 (SCH_2CH_3), 24.5 (SCH_2CH_3), 35.8 ($NHCH_2CH_3$), 119.9 (C-5), 137.3 (C-6), 152.6 (C-4), 155.2 (C-2)。

【０２７３】

６－クロロ－９－エチル－２－（エチルチオ）－９Ｈ－プリン（２１ｂ）

【化９４】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（２１ａ）（２３３．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９１％。

融点：６４～６６℃。

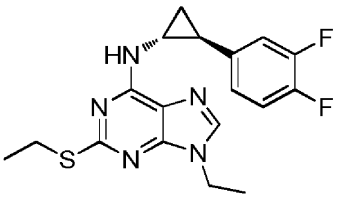
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 3.19 (q, J=7.3 Hz, 2H, SCH_2), 4.25 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2), 8.56 (s, 1H, CH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.3 (SCH_2CH_3), 14.7 (NCH_2CH_3), 25.2 (SCH_2), 39.0 (NCH_2), 128.1 (C-5), 146.1 (C-8), 148.9 (C-6), 152.7 (C-4), 163.7 (C-2)。

【０２７４】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（エチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２１ｃ）

【化９５】



アセトニトリル（２．５mL）中の（２１ｂ）（１２１．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９６％。

融点：１０７．５～１０９．５℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (t, J=7.3 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.32 (m, 2H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.50 (t, J=7.3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.08 (ddd, J=9.5 Hz/6.4 Hz/3.3 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.03 (m, 2H, SCH_2CH_3), 3.11 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.19 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 5.94 (bs, 1H, NH), 6.98 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.63 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.9 (SCH_2CH_3), 15.7 (NCH_2CH_3), 16.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.7 (SCH_2CH_3), 33.5 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 38.8 (NCH_2CH_3), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.8 (C-5), 122.8 (C-6'), 138.1 (C-1'), 138.6 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.4 (C-4), 154.7 (C-6), 165.3 (C-2)。

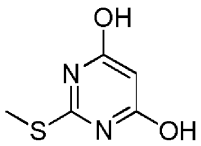
【０２７５】

実施例２２： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２２ｃ）

【０２７６】

２－（メチルチオ）ピリミジン－４，６－ジオール（２２ｅ）

【化９６】



２－チオバルビツール酸（２，５ｇ、１７．４mmol）を１０％ ＫＯＨ（２５mL）に溶解し、ヨウ化メチル（１．２５mL、２０．０mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、８０℃で１時間加熱した。氷浴上で５℃に冷却した後、混合物を６Ｎ塩酸の添加により酸性化し、得られた沈殿物を濾別し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。
収率：７７％。
融点：＞３００℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.46 (s, 3H, SCH_3), 5.13 (s, 1H, CH), 11.71 (bs, 2H, OH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.7 (SCH_3), 85.5 (CH), 158.9 (C-4/C-6), 163.5 (C-2)。

【０２７７】

２－（メチルチオ）－５－ニトロピリミジン－４，６－ジオール（２２ｆ）

【化９７】

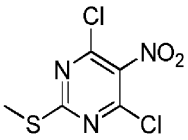


氷浴上５℃で冷却した酢酸（６mL）に、発煙硝酸（２．５mL）及び（２２ｅ）（２．０ｇ、１２．６mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、混合物を氷浴上５℃で冷却し、水（５０mL）を加え、そして得られた沈殿物を濾別した。
収率：６７％。
融点：２２０～２２１℃（分解）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.56 (s, 3H, SCH_3)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.2 (SCH_3), 117.4 (C-5), 158.7 (C-4/C-6), 164.6 (C-2)。

【０２７８】

４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）－５－ニトロピリミジン（２２ｇ）

【化９８】

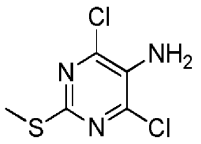


氷浴上５℃で冷却した$POCl_3$（１０mL）中の（２２ｆ）（１．５ｇ、７．４mmol）の溶液に、２，６－ルチジン（２．５mL）を滴下した。８０℃で２時間撹拌した後、混合物を砕氷上に注ぎ、そして得られた沈殿物を濾別した。
収率：９２％。
融点：６３～６４℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.56 (s, 3H, SCH_3)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (SCH_3), 149.0 (C-4/C-6), 154.5 (C-5), 166.1 (C-2)。

【０２７９】

４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２２ｈ）

【化９９】



メタノール（１０mL）及び酢酸（４mL）中の（２２ｇ）（１．０ｇ、４．２mmol）の溶液に、鉄粉（１，０７ｇ、１９．５mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、酢酸エチル（５０mL）を加え、懸濁液を濾過した。濾液を水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、有機層を真空下で蒸発乾固した。水を残留物に加え、得られた沈殿物を濾別した。

収率：９５％。

融点：１０５～１０８℃。

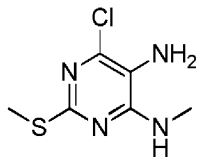
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.45 (s, 3H, SCH_3), 5.90 (s, 2H, NH_2)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.8 (SCH_3), 133.4 (C-5), 143.7 (C-4/C-6), 154.4 (C-2)。

【０２８０】

６－クロロ－N^{4}－メチル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（２２ａ）

【化１００】



４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２２ｈ）（０．５ｇ、２．４mmol）をメタノール（２mL）に溶解し、メタノール中のメチルアミン３３％ｗ／ｗの溶液（０．８７mL、７．２mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８２％。

融点：１４１～１４３℃。

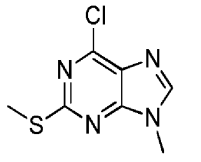
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3H, SCH_3), 2.88 (d, J=3.0 Hz, 3H, $NHCH_3$), 4.70 (s, 2H, NH_2), 7.01 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (SCH_3), 27.8 ($NHCH_3$), 120.1 (C-5), 137.2 (C-6), 153.3 (C-4), 155.9 (C-2)。

【０２８１】

６－クロロ－９－メチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン（２２ｂ）

【化１０１】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（２２ａ）（２０５．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９２％。

融点：１４０～１４２℃。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.61 (s, 3H, SCH_3), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 8.49 (s, 1H, CH)。

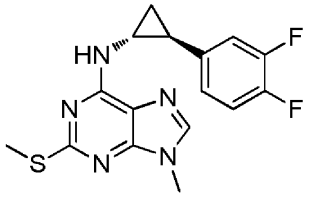
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.1 (SCH_3), 30.0 (NCH_3), 127.9 (C-5), 147.0 (C-8), 1

48.8 (C-6), 153.2 (C-4), 164.4 (C-2)。

【０２８２】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２２ｃ）

【化１０２】



アセトニトリル（２．５mL）中の（２２ｂ）（１０７．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８０％。

融点：１５６～１５９℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.45 (s, 3H, SCH_3), 3.12 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 5.95 (bs, 1H, NH), 7.00 (m, 1H, 6'-H), 7.09 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.60 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.5 (SCH_3), 16.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 29.8 (NCH_3), 33.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 115.9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.5 (C-5), 122.9 (C-6'), 137.9 (C-1'), 139.7 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 151.0 (C-4), 154.7 (C-6), 166.0 (C-2)。

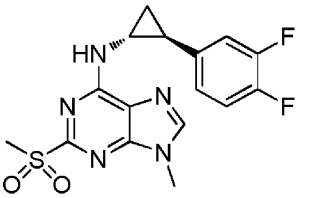
【０２８３】

実施例２３：　Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－プロポキシ－９Ｈ－プリン－６－アミン塩酸塩の合成（２３ｔ．ＨＣｌ）

【０２８４】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（メチルスルホニル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２３ｑ）

【化１０３】



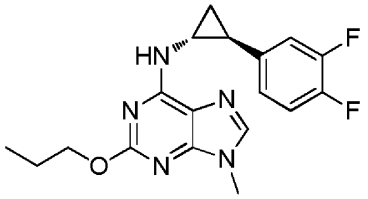
塩化メチレン（１０mL）中の（２２ｃ）（１２５．０mg、０．３６mmol）の溶液を、氷浴上５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（１４０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で４時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして塩化メチレンを真空下で蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルに懸濁し、濾別した。

収率：８８％。

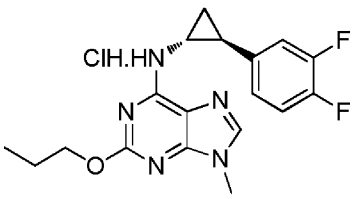
融点：２０６～２０８．５℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.17 (td, J=8.0 Hz/3.3 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.08 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.19 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.91 (s, 3H, NCH_3), 6.49 (bs, 1H, NH), 7.11 (m, 3H, 2'-H/5'-H/6'-H), 7.88 (s,

1H, 8-H）。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 15.7 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 30.5 (NCH_3), 33.1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 39.4 (SO_2CH_3), 115.8 (d, J=16 Hz, C-2'), 117.3 (d, J=17 Hz, C-5'), 120.9 (C-5), 123.3 (C-6'), 137.3 (C-1'), 143.0 (C-8), 148.5-149.9 (dd, J=247 Hz/12 Hz, C-4'), 149.7-151.1 (dd, J=248 Hz/13 Hz, C-3'), 149.2 (C-4), 155.7 (C-6)。
【０２８５】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－プロポキシ－９Ｈ－プリン－６－アミン（２３ｔ）
【化１０４】

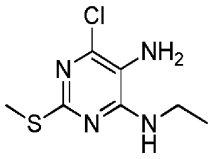


ナトリウムを氷浴上でプロパン－１－オール（３mL）に溶解し、（２３ｑ）（１５０．０mg、０．４０mmol）加えた。室温で３時間撹拌した後、混合物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた油状物を更に精製することなく次の工程（２３ｔ．ＨＣｌ）で係合（engaged）した。
収率：７３％。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.30 (dt, J=7.5 Hz/6.2 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.39 (ddd, J=9.7 Hz/5.9 Hz/4.7 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.75 (h, J=7.3 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.10 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.16 (bs, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 4.18 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.86 (bs, 1H, NH), 6.94 (m, 1H, 6'-H), 7.07 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.57 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 10.5 ($OCH_2CH_2CH_3$), 16.2 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.4 ($OCH_2CH_2CH_3$), 25.1 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 29.8 (NCH_3), 33.6 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 69.3 ($OCH_2CH_2CH_3$), 115.4 (C-5), 115.7 (C-2'), 117.0 (C-5'), 122.6 (C-6'), 138.3 (C-1'), 139.1 (C-8), 148.0-149.9 (C-4'), 149.4-151.3 (C-3'), 151.7 (C-4), 156.1 (C-6), 162.6 (C-2)。
【０２８６】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－プロポキシ－９Ｈ－プリン－６－アミン塩酸塩（２３ｔ．ＨＣｌ）
【化１０５】

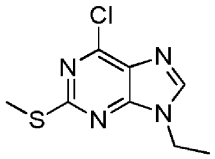


ジエチルエーテル（５mL）中の（２３ｔ）（９０．０mg、０．２５mmol）の溶液に、ジエチルエーテル中ＨＣｌの飽和溶液を滴下した。得られた標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。
収率：９５％。
融点：１９９～２０２℃。
【０２８７】
実施例２４： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロ

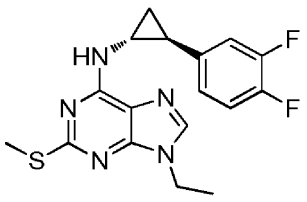
ピル）－９－エチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２４ｃ）
【０２８８】
６－クロロ－Ｎ^4－エチル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（２４ａ）
【化１０６】



４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２２ｈ）（０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を、メタノール中の２．０Ｍエチルアミンの溶液（３．６ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）に溶解した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８６％。
融点：１２０～１２２℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, SCH_3), 3.38 (qd, J=7.2 Hz/5.3 Hz, 2H, NCH_2), 4.76 (s, 2H, NH_2), 6.94 (t, J=4.8 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (SCH_3), 14.3 (CH_3), 35.7 (NCH_2), 119.8 (C-5), 137.2 (C-6), 152.4 (C-4), 155.7 (C-2)。
【０２８９】
６－クロロ－９－エチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン（２４ｂ）
【化１０７】



酢酸（２．５ｍＬ）及びオルトギ酸トリエチル（２．５ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）中の（２４ａ）（２１９．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７７％。
融点：９９．５～１０１．５℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, SCH_3), 4.25 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2), 8.57 (s, 1H, CH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.1 (SCH_3), 14.7 (CH_3), 39.0 (NCH_2), 128.0 (C-5), 146.0 (C-8), 148.8 (C-6), 152.7 (C-4), 164.3 (C-2)。
【０２９０】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（２４ｃ）
【化１０８】



アセトニトリル（２．５ｍＬ）中の（２４ｂ）（１１４．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３

．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：３８％。
融点：１２６～１２７．５℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.31 (td, J=8.0 Hz/6.9 Hz/4.0 Hz, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.51 (t, J=7.3 Hz, 3H, CH_3), 2.08 (td, J=8.1 Hz/6.7 Hz/3.2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.45 (s, 3H, SCH_3), 3.11 (bs, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.20 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2), 5.97 (bs, 1H, NH), 7.01 (m, 1H, 6'-H), 7.10 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.64 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.6 (SCH_3), 15.6 (CH_3), 16.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 38.8 (NCH_2), 115.9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.7 (C-5), 123.0 (C-6'), 138.0 (C-1'), 138.6 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.3-151.3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.4 (C-4), 154.7 (C-6), 165.8 (C-2)。

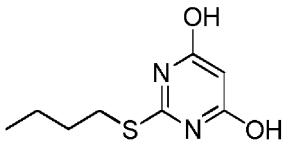
【０２９１】

実施例２５： ２－（ブチルチオ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２５ｃ）

【０２９２】

２－（ブチルチオ）ピリミジン－４，６－ジオール（２５ｅ）

【化１０９】

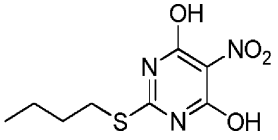


２－チオバルビツール酸（２．５ｇ、１７．４mmol）を１０％ ＫＯＨ（２５mL）に溶解し、ヨウ化ブチル（２．２７mL、２０．０mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、８０℃で１時間加熱した。氷浴上で５℃に冷却した後、混合物を６Ｎ塩酸の添加により酸性化し、得られた沈殿物を濾別し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。
収率：７２％。
融点：＞３００℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.38 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.09 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.12 (s, 1H, CH), 11.64 (bs, 2H, OH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 85.6 (CH), 158.1 (C-4/C-6), 162.9 (C-2)。

【０２９３】

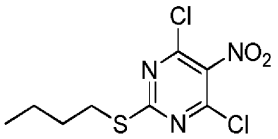
２－（ブチルチオ）－５－ニトロピリミジン－４，６－ジオール（２５ｆ）

【化１１０】

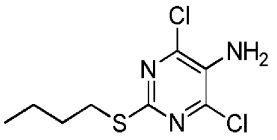


氷浴上５℃で冷却した酢酸（６mL）に、発煙硝酸（２．５mL）及び（２５ｅ）（２．０ｇ、１０．０mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、混合物を氷浴上５℃で冷却し、水（５０mL）を加え、そして得られた沈殿物を濾別した。
収率：６８％。

融点：１７８～１７９．５℃（分解）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.39 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.63 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.18 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.9 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 117.5 (C-5), 158.9 (C-4/C-6), 164.2 (C-2)。
【０２９４】
２－（ブチルチオ）－４，６－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（２５ｇ）
【化１１１】



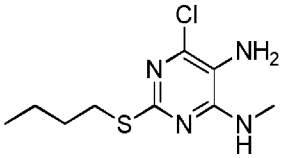
氷浴上５℃で冷却したＰＯＣｌ$_3$（１０mL）中の（２５ｆ）（１．５ｇ、６．１mmol）の溶液に、２，６－ルチジン（２．５mL）を滴下した。８０℃で２時間撹拌した後、混合物を砕氷上に注ぎ、酢酸エチル（３×５０mL）で抽出した。有機層を水で、及び炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、酢酸エチルを真空下で蒸発乾固した。得られた油性残留物を更に精製することなく次の工程（２５ｈ）で用いた。
収率：９２％。
融点：油状物。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.39 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.65 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.17 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 149.0 (C-4/C-6), 154.7 (C-5), 165.6 (C-2)。
【０２９５】
２－（ブチルチオ）－４，６－ジクロロピリミジン－５－アミン（２５ｈ）
【化１１２】



メタノール（１０mL）及び酢酸（４mL）中の（２５ｇ）（１ｇ、３．５mmol）の溶液に、鉄粉（０．７８ｇ、１４．０mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した後、酢酸エチル（５０mL）を加え、懸濁液を濾過した。濾液を水で、及び炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、有機層を真空下で蒸発乾固した。得られた油性残留物を更に精製することなく次の工程（２５ａ）で用いた。
収率：９７％。
融点：油状物。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.39 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.61 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.03 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.88 (s, 2H, NH_2)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.2 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.7 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 133.5 (C-5), 143.7 (C-4/C-6), 154.0 (C-2)。
【０２９６】

２－（ブチルチオ）－６－クロロ－２－Ｎ^4－メチルピリミジン－４，５－ジアミン（２５ａ）

【化１１３】



２－（ブチルチオ）－４，６－ジクロロピリミジン－５－アミン（２５ｈ）（０．５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）をメタノール（２ｍＬ）に溶解し、メタノール中のメチルアミン３３％ｗ／ｗの溶液（０．７３ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８７％。

融点：油状物。

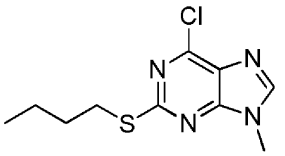
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.38 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.61 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.87 (d, J=4.5 Hz, 3H, $NHCH_3$), 2.98 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.69 (s, 2H, NH_2), 6.99 (q, J=4.4 Hz, 1H, $NHCH_3$)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.6 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 27.8 ($NHCH_3$), 29.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 120.0 (C-5), 137.2 (C-6), 153.3 (C-4), 155.5 (C-2)。

【０２９７】

２－（ブチルチオ）－６－クロロ－９－メチル－９Ｈ－プリン（２５ｂ）

【化１１４】



酢酸（２．５ｍＬ）及びオルトギ酸トリエチル（２．５ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）中の（２５ａ）（２４７．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７６％。

融点：５６～５８℃。

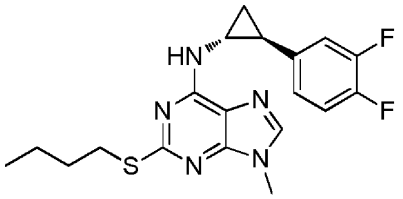
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.44 (h, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.70 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.20 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 8.48 (s, 1H, CH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.0 (NCH_3), 30.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 127.9 (C-5), 147.0 (C-8), 148.8 (C-6), 153.2 (C-4), 163.9 (C-2)。

【０２９８】

２－（ブチルチオ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミン（２５ｃ）

【化１１５】



アセトニトリル（２．５mL）中の（２５ｂ）（１２８．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：６６％。

融点：９８～１００℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.33 (m, 4H, NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.62 (p, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.09 (ddd, J=9.5 Hz/6.4 Hz/3.2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.02 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.11 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 5.92 (bs, 1H, NH), 6.98 (m, 1H, 6'-H), 7.07 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.59 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.9 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 16.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 25.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 29.8 (NCH_3), 31.1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 33.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 115.7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.6 (C-5), 122.8 (C-6'), 138.0 (C-1'), 139.7 (C-8), 148.0-150.0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149.4-151.4 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150.8 (C-4), 154.7 (C-6), 165.6 (C-2)。

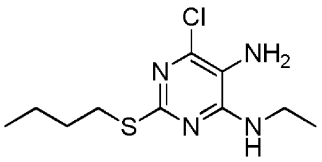
【０２９９】

実施例２６： ２－（ブチルチオ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－９Ｈ－プリン－６－アミンの合成（２６ｃ）

【０３００】

２－（ブチルチオ）－６－クロロ－Ｎ^{4}－エチルピリミジン－４，５－ジアミン（２６ａ）

【化１１６】



４，６－ジクロロ－２－（エチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２５ｈ）（０．５ｇ、２．０mmol）をメタノール中の２．０Ｍ エチルアミンの溶液（３．０mL、６．０mmol）に溶解した。反応混合物を密封容器中に導入し、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：９１％。

融点：８０～８２℃。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.38 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (p, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.96 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.38 (p, J=7.0 Hz, 2H, $NHCH_2CH_3$), 4.74 (s, 2H, NH_2), 6.95 (t, J=4.7 Hz, 1H, $NHCH_2CH_3$)。

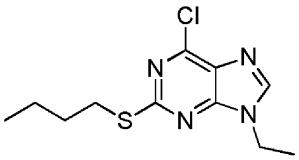
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 14.4 ($NHCH_2CH_3$), 21.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 35.7 ($NHCH_2C$

H_3), 119.8 (C-5), 137.3 (C-6), 152.5 (C-4), 155.4 (C-2)。

【０３０１】

２－（ブチルチオ）－６－クロロ－９－エチル－９Ｈ－プリン（２６ｂ）

【化１１７】



酢酸（２．５mL）及びオルトギ酸トリエチル（２．５mL、１５mmol）中の（２６ａ）（２６１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で１時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７０％。

融点：６９～７１℃。

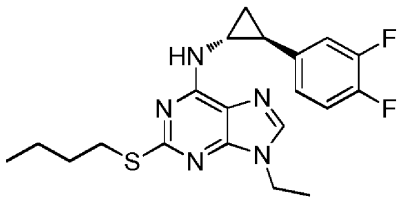
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.45 (m, 5H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3/NCH_2CH_3$), 1.70 (p, J=7.4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.19 (t, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.25 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 8.56 (s, 1H, CH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 14.7 (NCH_2CH_3), 21.4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 39.0 (NCH_2CH_3), 128.1 (C-5), 146.0 (C-8), 148.9 (C-6), 152.7 (C-4), 163.8 (C-2)。

【０３０２】

２－（ブチルチオ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－９Ｈ－プリン－６－アミン（２６ｃ）

【化１１８】



アセトニトリル（２．５mL）中の（２６ｂ）（１３５．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

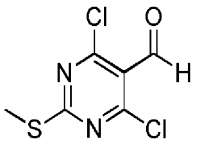
収率：５６％。

融点：９２～９４℃。

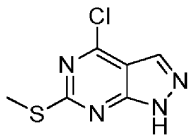
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.31 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.36 (m, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.50 (t, J=7.3 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 1.63 (p, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.09 (ddd, J=9.5 Hz/6.6 Hz/3.2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.02 (m, 1H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3.10 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.18 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 5.93 (bs, 1H, NH), 6.99 (m, 1H, 6'-H), 7.08 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 7.63 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.9 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 15.6 (NCH_2CH_3), 16.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 31.1 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.8 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 33.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 38.8 (NCH_2CH_3), 115.8 (d, J=17 Hz, C-2'), 117.1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117.8 (C-5), 122.9 (C-6'), 138.1 (C-1'), 138.6 (C-8), 148.2-150.1 (dd, J=246 Hz/12 Hz, C-4'), 149.4-151.4 (dd,

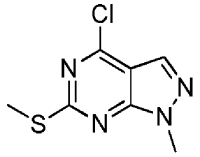
J=235 Hz/10 Hz, C-3'), 150.3 (C-4), 154.7 (C-6), 165.6 (C-2)。
【０３０３】
実施例２７： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－メチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンの合成（２７ｋ）
【０３０４】
４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボアルデヒド（２７ｉ）
【化１１９】



ＰＯＣｌ$_3$（３．２mL）を氷浴上５℃で冷却し、ジメチルホルムアミド（２０mL、２１５mmol）により滴下した。次に、２－（メチルチオ）ピリミジン－４，６－ジオール（２２ｅ）（５ｇ、３１．６mmol）を少量ずつ加え、混合物を１００℃で２０時間撹拌した。混合物を砕氷上に注ぎ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×５０mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。
収率：５２％。
融点：８７～８９℃。
^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 2.57 (s, 3H, SCH$_3$), 10.07 (s, 1H, COH)。
^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 13.3 (SCH$_3$), 112.9 (C-5), 159.3 (C-4/C-6), 168.2 (C-2), 186.6 (COH)。
【０３０５】
４－クロロ－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７ｉ'）
【化１２０】



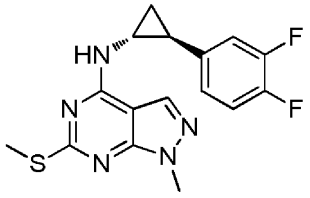
氷浴上５℃で冷却したＴＨＦ（２５mL）中の（２７ｉ）（２．５ｇ、１１．２mmol）の懸濁液に、ヒドラジン一水和物（０．６５mL、１３mmol）及びトリエチルアミン（１．８mL、１３mmol）を滴下した。５℃で１時間撹拌した後、混合物を真空下で蒸発乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９５％。
融点：＞３００℃。
^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 2.59 (s, 3H, SCH$_3$), 8.32 (s, 1H, CH), 14.25 (bs, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 13.9 (SCH$_3$), 109.6 (C-3a), 133.1 (C-3), 152.9-155.4 (C-4/C-7a), 168.7 (C-6)。
【０３０６】
４－クロロ－１－メチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７ｊ）
【化１２１】



氷浴上５℃で冷却したアセトニトリル（１０mL）中の（２７ｉ'）（１．０ｇ、５．０

mmol）の溶液に、ＮａＨ（１４４mg、６．０mmol）及びヨードメタン（０．４７mL、７．５mmol）を加えた。５０℃で３時間撹拌した後、アセトニトリルを真空下で蒸発乾固し、残留物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８２％。
融点：８５～８７℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.63 (s, 3H, SCH_3), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 8.34 (s, 1H, CH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.9 (SCH_3), 34.0 (NCH_3), 110.0 (C-3a), 132.3 (C-3), 152.9 (C-4), 153.5 (C-7a), 168.8 (C-6)。

【０３０７】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－メチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｋ）
【化１２２】

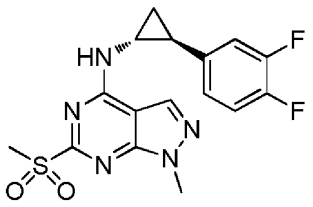


アセトニトリル（２．５mL）中の（２７ｊ）（１０７．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８４％。
融点：１２８．５～１３０℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.17 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.55 (s, 3H, SCH_3), 3.10 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.95 (s, 3H, NCH_3), 5.87 (bs, 1H, NH), 6.87 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.12 (q, J=8.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.59 (s, 1H, 3-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.2 (SCH_3), 18.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.6 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.8 (NCH_3), 34.9 (NHCH(CH_2)CHPh), 97.8 (C-3a), 114.6 (C-2'), 117.4 (C-5'), 121.7 (C-6'), 132.0 (C-3), 136.8 (C-1'), 149.7-150.8 (C-3'/C-4'), 154.8 (C-7a), 169.2 (C-6)。

【０３０８】
実施例２８： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（エチルチオ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（２８ｘ．ＨＣｌ）

【０３０９】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－メチル－６－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２８ｒ）

【化１２３】



塩化メチレン（１０mL）中の（２７ｊ）（１２５．０mg、０．３６mmol）の溶液を、氷浴上で５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（１４０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で４時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして塩化メチレンを真空下で蒸発乾固した。得られた油性残留物を更に精製することなく次の工程（２８ｘ）で用いた。

収率：５８％。

融点：油状物。

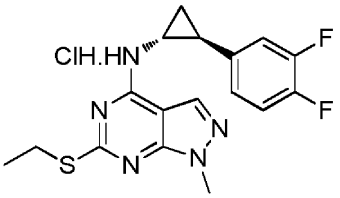
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.23 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.18 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.34 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.07 (s, 3H, NCH_3), 6.48 (s, 1H, NH), 6.86 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.15 (s, 1H, 5'-H), 7.75 (s, 1H, 3-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 18.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 26.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 34.4 (NCH_3), 35.1 (NHCH(CH_2)CHPh), 39.1 (SO_2CH_3), 100.5 (C-3a), 114.5 (C-2'), 117.9 (C-5'), 121.8 (C-6'), 133.0 (C-3), 136.0 (C-1'), 150.1 (C-3'/C-4'), 153.4 (C-7a), 159.5 (C-4), 162.4 (C-6)。

【０３１０】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（エチルチオ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（２８ｘ．ＨＣｌ）

【化１２４】



ＴＨＦ（６mL）中の（２８ｒ）（１５０．０mg、０．４０mmol）の溶液に、エタンチオール（０．０６mL、０．８０mmol）及びK_2CO_3（１１０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で２４時間撹拌した後、ＴＨＦを真空下で蒸発乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

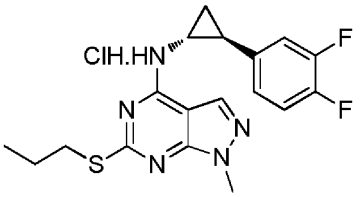
収率：６７％。

融点：１６４～１６８℃。

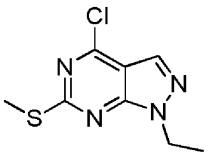
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (t, J=7.3 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.52 (d, J=6.0 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.69 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.37 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.09 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.33 (q, J=7.2 Hz, 2H, SCH_2CH_3), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 6.84 (d, J=7.0 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (t, J=8.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.15 (q, J=8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.73 (s, 1H, 3-H), 10.48 (bs, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.1 (SCH_2CH_3), 17.6 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.9 (SCH_2CH_3), 34.5 (NCH_3), 35.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 96.3 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.1 (C-6'), 135.5 (C-3), 135.3 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.3-151.4 (C-3'), 151.7 (C-4), 154.2 (C-7a), 160.8 (C-6)。

【０３１１】
実施例２９：　Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（プロピルチオ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（２９ｘ．ＨＣｌ）
【０３１２】
Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－メチル－６－（プロピルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（２９ｘ．ＨＣｌ）
【化１２５】



ＴＨＦ（６mL）中の（２８ｒ）（１５０．０mg、０．４０mmol）の溶液に、プロパンチオール（０．０７mL、０．８０mmol）及びK_2CO_3（１１０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で２４時間撹拌した後、ＴＨＦを真空下で蒸発乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。
収率：６６％。
融点：１１０～１１５℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.51 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.68 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.82 (h, J=7.0 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.36 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh/$SCH_2CH_2CH_3$), 3.29 (t, J=6.8 Hz, 1H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.00 (s, 3H, NCH_3), 6.84 (d, J=5.9 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (t, J=8.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.15 (q, J=8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.73 (s, 1H, 3-H), 10.37 (bs, 1H, NH)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 17.6 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 34.4 (NCH_3), 35.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 96.3 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.1 (C-6'), 135.1 (C-3), 135.6 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.4-151.4 (C-3'), 151.8 (C-4), 154.3 (C-7a), 160.9 (C-6)。
【０３１３】
実施例３０：　Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３０ｋ．ＨＣｌ）
【０３１４】
４－クロロ－１－エチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３０ｊ）
【化１２６】



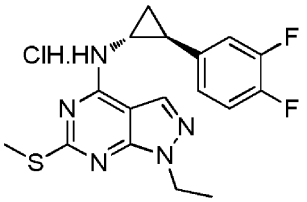
氷浴上５℃で冷却したアセトニトリル（１０mL）中の（２７ｉ'）（１．０ｇ、５．０mmol）の溶液に、ＮａＨ（１４４mg、６．０mmol）及びヨードエタン（０．６０mL、７．５mmol）を加えた。５０℃で３時間撹拌した後、アセトニトリルを真空下で蒸発乾

固し、残留物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７７％。
融点：９２～９３．５℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.62 (s, 3H, SCH_3), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 8.34 (s, 1H, CH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.9 (SCH_3), 14.4 (NCH_2CH_3), 42.2 (NCH_2CH_3), 110.1 (C-3a), 132.3 (C-3), 153.0 (C-4/C-7a), 168.7 (C-6)。

【０３１５】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３０ｋ．ＨＣｌ）

【化１２７】



アセトニトリル（２．５mL）中の（３０ｊ）（１１４．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。
収率：５４％。
融点：１７６～１８０℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 (t, J=7.3 Hz, 4H, $NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3$), 1.69 (s, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.37 (s, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.71 (s, 3H, SCH_3), 3.09 (s, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.41 (m, 2H, NCH_2CH_3), 6.85 (d, J=6.8 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (t, J=8.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.16 (q, J=8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (s, 1H, 3-H), 10.55 (s, 1H, NH)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.0 (SCH_3), 14.7 (NCH_2CH_3), 17.7 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 25.4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 35.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 43.0 (NCH_2CH_3), 96.3 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.1 (C-6'), 135.2 (C-3), 135.5 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.3-151.5 (C-3'), 151.0 (C-7a), 154.2 (C-4), 160.8 (C-6)。

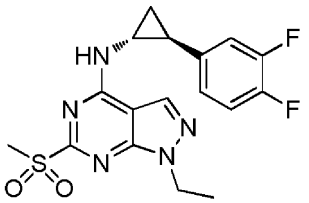
【０３１６】

実施例３１： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（エチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３１ｘ．ＨＣｌ）

【０３１７】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３１ｒ）

【化１２８】



塩化メチレン（１０mL）中の（３０ｋ）（１２５．０mg、０．３５mmol）の溶液を、氷浴上５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（１４０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で４時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、塩化メチレンを真空下で蒸発乾固し、そして残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：８７％。

融点：９５～１００℃（分解）。

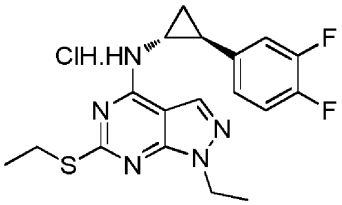
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 (m, 5H, NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3), 2.24 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.20 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.33 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.53 (m, 2H, NCH_2CH_3), 6.58 (bs, 1H, NH), 6.90 (m, 2H, 2'-H/6'-H), 7.15 (m, 1H, 5'-H), 7.75 (s, 1H, 3-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.9 (NCH_2CH_3), 17.9 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.7 (NHCH(CH_2)CHPh), 34.5 (NHCH(CH_2)CHPh), 39.2 (SO_2CH_3), 42.8 (NCH_2CH_3), 99.5 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.2 (C-5'), 122.1 (C-6'), 131.7 (C-3), 135.7 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.3-151.5 (C-3'), 152.8 (C-7a), 159.3 (C-4), 162.3 (C-6)。

【０３１８】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（エチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３１ｘ．ＨＣｌ）

【化１２９】



ＴＨＦ（６mL）中の（３１ｒ）（１５０．０mg、０．３８mmol）の溶液に、エタンチオール（０．０６mL、０．８０mmol）及びK_2CO_3（１１０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で２４時間撹拌した後、ＴＨＦを真空下で蒸発乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

収率：６４％。

融点：１６８～１７２℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.51 (t, J=7.2 Hz, 4H, NCH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh), 1.69 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.37 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.09 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.32 (q, J=7.1 Hz, 2H, SCH_2CH_3), 4.40 (hept, J=6.9 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.85 (d, J=6.2 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (t, J=8.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.15 (q, J=8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.74 (s, 1H, 3-H), 10.49 (bs, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.1 (SCH_2CH_3), 14.7 (NCH_2CH_3), 17.6 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.9 (SCH_2CH_3), 35.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 43.0 (NC

H_2CH_3), 100.1 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.1 (C-6'), 135.2 (C-3), 135.6 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.3-151.4 (C-3'), 151.1 (C-4), 154.2 (C-7a), 160.4 (C-6)。

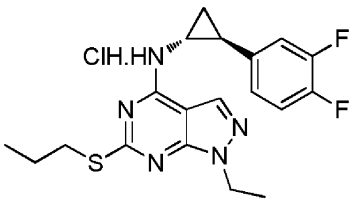
【０３１９】

実施例３２： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（プロピルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３２ｘ．ＨＣｌ）

【０３２０】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－エチル－６－（プロピルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３２ｘ．ＨＣｌ）

【化１３０】



ＴＨＦ（６mL）中の（３１ｒ）（１５０．０mg、０．３８mmol）の溶液に、プロパンチオール（０．０７mL、０．８０mmol）及びK_2CO_3（１１０．０mg、０．８０mmol）を補充した。室温で２４時間撹拌した後、ＴＨＦを真空下で蒸発乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

収率：６２％。

融点：１５０～１５４℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_3$), 1.51 (t, J=7.3 Hz, 4H, NCH_2CH_3/NHCH(CH_2)CHPh), 1.69 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.82 (h, J=7.3 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 2.37 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.08 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 3.28 (t, J=7.1 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_3$), 4.39 (hept, J=6.9 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.85 (d, J=7.0 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (t, J=8.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.15 (q, J=8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.73 (s, 1H, 3-H), 10.50 (bs, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.5 ($SCH_2CH_2CH_3$), 14.7 (NCH_2CH_3), 17.6 (NHCH(CH_2)CHPh), 22.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 33.3 ($SCH_2CH_2CH_3$), 35.3 (NHCH(CH_2)CHPh), 43.0 (NCH_2CH_3), 96.3 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.1 (C-6'), 135.2 (C-3), 141.3 (C-1'), 149.2-150.4 (C-4'), 150.3-151.4 (C-3'), 151.1 (C-4), 154.2 (C-7a), 160.6 (C-6)。

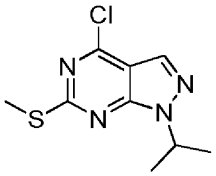
【０３２１】

実施例３３： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－イソプロピル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３３ｋ．ＨＣｌ）

【０３２２】

４－クロロ－１－イソプロピル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３３ｊ）

【化１３１】



氷浴上５℃で冷却したアセトニトリル（１０mL）中の（２７ｉ’）（１．０ｇ、５．０mmol）の溶液に、ＮａＨ（１４４mg、６．０mmol）及び２－ヨードプロパン（０．７５mL、７．５mmol）を加えた。５０℃で３時間撹拌した後、アセトニトリルを真空下で蒸発乾固し、残留物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７３％。

融点：１１４～１１５．５℃。

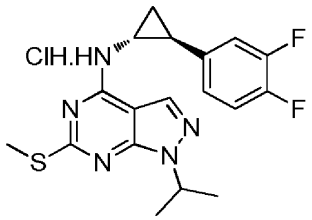
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.50 (d, J=6.5 Hz, 6H, CH(CH_3)$_2$), 2.62 (s, 3H, SCH_3), 5.07 (hept, J=6.6 Hz, 1H, CH(CH_3)$_2$), 8.33 (s, 1H, CH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.4 (SCH_3), 22.1 (CH(CH_3)$_2$), 49.9 (CH(CH_3)$_2$), 110.7 (C-3a), 132.6 (C-3), 153.0-153.4 (C-4/C-7a), 169.0 (C-6)。

【０３２３】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－イソプロピル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３３ｋ．ＨＣｌ）

【化１３２】



アセトニトリル（２．５mL）中の（３３ｊ）（１２１．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

収率：８７％。

融点：１５９～１６３℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (q, J=6.7 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 1.54 (d, J=6.7 Hz, 3H, NCH(CH_3)$_2$), 1.55 (d, J=6.7 Hz, 3H, NCH(CH_3)$_2$), 1.70 (ddd, J=10.4 Hz/6.6 Hz/4.5 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.37 (ddd, J=9.7 Hz/6.4 Hz/3.1 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.71 (s, 3H, SCH_3), 3.09 (dq, J=7.3 Hz/3.2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 5.08 (hept, J=6.7 Hz, 1H, NCH(CH_3)$_2$), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (m, 1H, 2'-H), 7.16 (dt, J=9.6 Hz/8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.75 (s, 1H, 3-H), 10.57 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.0 (SCH_3), 17.7 (NHCH(CH_2)CHPh), 21.9 (CH(CH_3)$_2$), 25.4 (NHCH(CH_2)CHPh), 35.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 50.1 (CH(CH_3)$_2$), 96.3 (C-3a), 114.7 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.0 (C-6'), 135.0 (C-3), 135.6 (C-1'), 148.9-150.

1 (C-4'), 150.3-151.5 (C-3'), 150.4 (C-7a), 154.1 (C-4), 160.4 (C-6)。

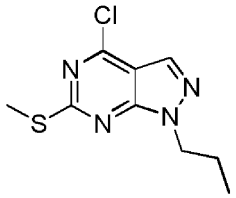
【０３２４】

実施例３４： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（メチルチオ）－１－プロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３４ｋ．ＨＣｌ）

【０３２５】

４－クロロ－１－プロピル－６－（メチルチオ）－１－プロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３４ｊ）

【化１３３】



氷浴上５℃で冷却したアセトニトリル（１０mL）中の（２７ｉ’）（１．０ｇ、５．０mmol）の溶液に、ＮａＨ（１４４mg、６．０mmol）及び１－ヨードプロパン（０．７３mL、７．５mmol）を加えた。５０℃で３時間撹拌した後、アセトニトリルを真空下で蒸発乾固し、残留物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７８％。

融点：４１～４３℃。

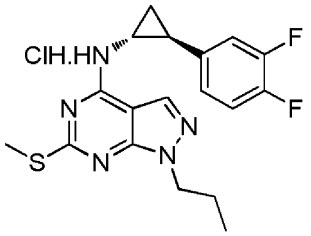
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.83 (t, J=6.0 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1.88 (h, J=6.1 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 2.62 (s, 3H, SCH_3), 4.35 (t, J=6.2 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 8.35 (s, 1H, CH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 11.0 ($NCH_2CH_2CH_3$), 13.9 (SCH_3), 22.2 ($NCH_2CH_2CH_3$), 48.6 ($NCH_2CH_2CH_3$), 110.0 (C-3a), 132.4 (C-3), 153.0 (C-4), 153.5 (C-7a), 168.7 (C-6)。

【０３２６】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（メチルチオ）－１－プロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３４ｋ．ＨＣｌ）

【化１３４】



アセトニトリル（２．５mL）中の（３４ｊ）（１２１．０mg、０．５mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（９３．０mg、０．５５mmol）及びトリエチルアミン（０．１３mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

収率：７６％。

融点：１５５～１５９℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1.51 (q, J=6.7 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.69 (m, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 1.94 (h, J=7.3 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 2.38 (ddd, J=9.6 Hz/6.4 Hz/3.0 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 2.71 (s, 3H, SCH_3), 3.09 (dd, J=6.7 Hz/3.5 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)CHPh$), 4.32 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (m, 1H, 2'-H), 7.16 (m, 1H, 5'-H), 7.75 (s, 1H, 3-H), 10.57 (s, 1H, NH)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 11.3 ($NCH_2CH_2CH_3$), 14.0 (SCH_3), 17.6 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 22.8 ($NCH_2CH_2CH_3$), 25.4 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 35.3 ($NHCH(CH_2)CHPh$), 49.5 ($NCH_2CH_2CH_3$), 96.1 (C-3a), 114.8 (C-2'), 118.1 (C-5'), 122.0 (C-6'), 135.2 (C-3), 135.5 (C-1'), 148.9-150.1 (C-4'), 150.3-151.5 (C-3'), 151.5 (C-7a), 154.2 (C-4), 160.8 (C-6)。

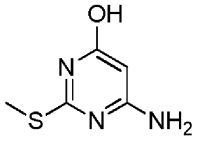
【０３２７】

実施例３５： Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成（３５ｐ．ＨＣｌ）

【０３２８】

６－アミノ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－オール（３５ｌ）

【化１３５】



６－アミノ－２－メルカプトピリミジン－４－オール（２．５ｇ、１７．５mmol）を１０％ＫＯＨ（２５mL）に溶解し、ヨウ化メチル（１．２５mL、２０．０mmol）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、８０℃で１時間加熱した。氷浴上で５℃まで冷却した後、混合物を６Ｎ塩酸の添加により酸性化し、得られた沈殿物を濾別し、そして乾燥した。

収率：９５％。

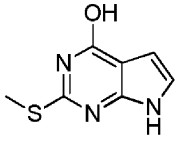
融点：２６１～２６４℃。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.42 (s, 3H, SCH_3), 4.90 (s, 1H, CH), 6.44 (s, 2H, NH_2), 11.47 (s, 1H, OH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.6 (SCH_3), 81.2 (C-5), 163.6 (C-2), 164.3 (C-6)。

【０３２９】

２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（３５ｍ）

【化１３６】



水（４０mL）中の３５ｌ（１．５７ｇ、１０．０mmol）の懸濁液に、酢酸ナトリウム（２．０ｇ、２４．５mmol）及び５０％クロロアセトアルデヒド（chloracetaldehyde）水溶液（２mL、１４．２mmol）を加えた。８０℃で１時間後、反応混合物を氷浴上で５℃に冷却し、得られた沈殿物を濾別し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：４５％。

融点：＞３００℃。

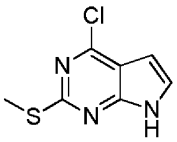
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.52 (s, 3H, SCH_3), 6.36 (m, 1H, 5-H), 6.91 (m, 1H, 6-H), 11.75 (s, 1H, NH), 12.03 (s, 1H, OH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 12.8 (SCH_3), 102.0 (C-5), 104.2 (C-4a), 119.3 (C-6), 148.3 (C-7a), 154.2 (C-2), 158.8 (C-4)。

【０３３０】

４－クロロ－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３５ｎ）

【化１３７】



氷浴上５℃で冷却したＰＯＣｌ$_3$（１０mL）中の（３５ｍ）（１．０ｇ、５．５mmol）の溶液に、ジエチルアニリン（１．０mL、６．２mmol）を滴下した。８０℃で２時間撹拌した後、混合物を砕氷上に注ぎ、得られた沈殿物を濾別し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：３３％。

融点：２０６～２０８℃。

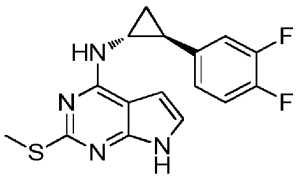
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.56 (s, 3H, SCH_3), 6.52 (s, 1H, 5-H), 7.52 (s, 1H, 6-H), 12.39 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.8 (SCH_3), 99.0 (C-5), 113.2 (C-4a), 126.9 (C-6), 150.4-152.7 (C-4/C-7a), 162.7 (C-2)。

【０３３１】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３５ｏ'）

【化１３８】



アセトニトリル（５mL）中の（３５ｎ）（２００．０mg、１．０mmol）の溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパンアミン（３４０．０mg、２．０mmol）及びトリエチルアミン（０．３０mL）を補充し、次に還流下、９０℃で１時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：１５％。

融点：２０８～２１１℃。

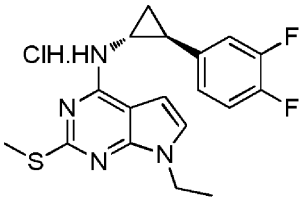
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.34 (m, 2H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.03 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.30 (s, 3H, SCH_3), 3.03 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 6.40 (s, 1H, 5-H), 6.93 (s, 1H, 2'-H), 7.08 (s, 1H, 6'-H), 7.33 (m, 2H, 6-H/5'-H), 7.84 (s, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 11.40 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 13.3 (SCH_3), 99.5 (C-5), 112.1 (C-4a), 117.0 (C-5'), 119.9 (C-2'), 122.9 (C-6'), 139.6 (C-1'), 147.0-148.3 (C-4'), 148.6-150.0 (C-3'), 162.3 (C-2)。

【０３３２】

Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（３５ｐ．ＨＣｌ）

【化１３９】



氷浴上５℃で冷却したアセトニトリル（１０mL）中の（３５ｏ'）（１６６．０mg、０．５mmol）の溶液に、ＮａＨ（１５mg、０．６mmol）及びヨードエタン（０．０６０mL、０．７５mmol）を加えた。５０℃で１時間撹拌した後、アセトニトリルを真空下で蒸発乾固し、残留物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物をジエチルエーテル（１０mL）に溶解し、ジエチルエーテル中のＨＣｌの飽和溶液を滴下した。標記化合物の沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥した。

収率：７４％。

融点：１８９～１９４℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (t, J=7.3 Hz, 4H, NHCH(CH_2)CHPh/NCH_2CH_3), 1.66 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.30 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 2.70 (s, 3H, SCH_3), 3.09 (m, 1H, NHCH(CH_2)CHPh), 4.22 (q, J=7.3 Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.35 (d, J=3.4 Hz, 1H, 5-H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1H, 6'-H), 6.87 (m, 1H, 2'-H), 6.90 (d, J=3.6 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (q, J=8.5 Hz, 1H, 5'-H), 9.99 (s, 1H, NH)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.0 (SCH_3), 15.5 (NCH_2CH_3), 17.9 (NHCH(CH_2)CHPh), 25.7 (NHCH(CH_2)CHPh), 35.2 (NHCH(CH_2)CHPh), 40.3 (NCH_2CH_3), 98.1 (C-4a), 103.4 (C-5), 114.8 (C-2'), 117.8 (C-5'), 122.0 (C-6'), 125.4 (C-6), 136.4 (C-1'), 148.3 (7a), 149.1-151.1 (C-3'/C-4'), 153.4 (C-4), 155.9 (C-2)。

【０３３３】

２．　グラム陰性細菌感染の予防及び治療において使用するためのピリミジン誘導体の例

【０３３４】

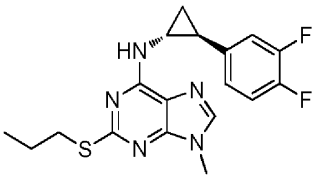
以下の生物学的実施例は、本発明を説明する目的で提供され、そして、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【０３３５】

実施例１：　大腸菌（ATCC8739）に対する、ポリミキシンＢノナペプチドと併せた分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定。

分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１は、それぞれ、以下の式に対応する：

【化１４０】

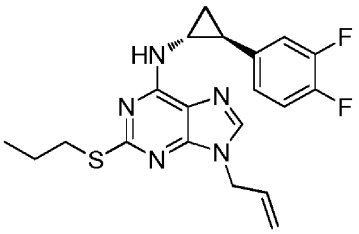


2329 (1c)

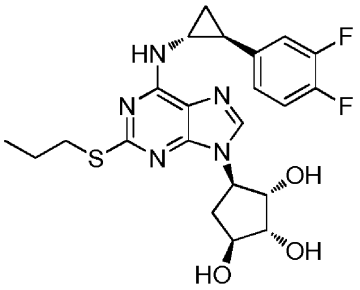
【０３３６】

２３２９は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミンである（上記１ｃとも呼ばれる）

【化１４１】



2412 (15c)

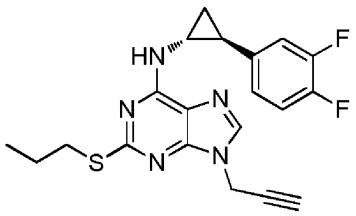


2461 (19d)

【０３３７】
２４１２は、９－アリル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１５ｃとも呼ばれる）

【０３３８】
２４６１は、（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－９－イル）シクロペンタン－１，２，３－トリオール（１９ｄとも呼ばれる）。

【化１４２】

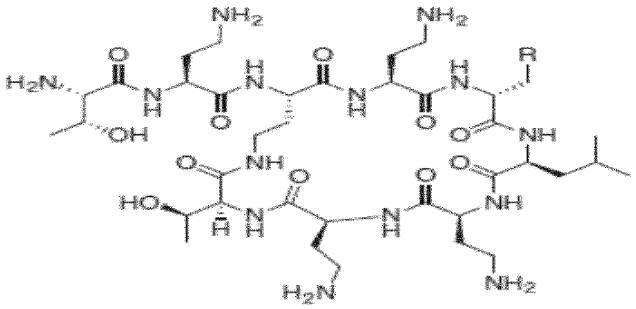


2452 (17c)

【０３３９】
２４５２は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－（プロパ－２－イン－１－イル）－２－（プロピルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（１７ｃとも呼ばれる）。

【０３４０】
ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）は、以下の式（VII）によって表され、そして、Sigma-Aldrichによって生産されている（製品P2076）。

【化１４３】



(VII)

（式中、RはPhである）。

【０３４１】

ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１の最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を、EUCAST（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing）の推奨に従って大腸菌（ATCC8739）において決定した。

【０３４２】

簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、３×１０^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（ＯＤ$_{600}$）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。

【０３４３】

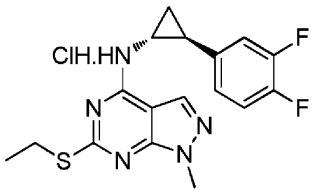
表１に示すように、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するＰＭＢＮと併せた分子２３２９、２４５２、及び２４６１のＭＩＣは１０μＭに等しいが、分子２４１２については５０μＭである。１００μＭ以下の濃度の分子２３２９、２４５２、２４６１、及び２４１２単独でも、４０μg/mL ＰＭＢＮ単独でも、大腸菌の成長を阻害することはできなかった。

【０３４４】

実施例２： 大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対する、ポリミキシンＢノナペプチドと併せたピラゾロピリミジン分子２６６６の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定。

ピラゾロピリミジン分子２６６６は、

【化１４４】



2666 (28x.HCl)

に対応する。

【０３４５】

２６６６は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－６－（エチルチオ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンヒドロクロリドである（上記２８ｘ．ＨＣｌとも呼ばれる）；

【０３４６】

細菌の成長を防ぐために必要な最小濃度である最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を決定するために更なる実験を行った。

【０３４７】

ルリア－ベルターニ（ＬＢ）アガープレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０，０８～０，１）、そして、３×１０^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ＰＭＢＮの有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の被験分子の存在下又は非存在下でインキ

ュベーションする。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計（Victor 3-Perkin Elmer）において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（$ＯＤ_{６００}$）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。

【０３４８】

表１に示すように、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するＰＭＢＮと併せた２６６６のＭＩＣは１０μＭに等しい。１００μＭ以下の濃度の分子２６６６単独も、４０μg/mL ＰＭＢＮ単独も、大腸菌の成長を阻害しなかった。

【０３４９】

実施例３： 緑膿菌に対する、ポリミキシンＢノナペプチドと併せた分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定

緑膿菌（ＡＴＣＣ２７８５３）の臨床的に関連するグラム陰性細菌株を用いて更なる実験を行った。

【０３５０】

トリプティックソイアガープレートで成長させたシングルコロニーを、トリプティックソイブロス培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラーヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：１００接種材料を好気条件で３時間インキュベーションし（ＯＤ＝０．５～０．６）、そして、１～３×１０^{5}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：１０００希釈物を、０．５μg/mL ＰＭＢＮの有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の被験分子の存在下又は非存在下でインキュベーションする。２８～３０時間成長させた後、分光計（Victor 3-Perkin Elmer）において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（$ＯＤ_{６００}$）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ブランクは培地のみである）（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。

【０３５１】

表１に示すように、緑膿菌（ＡＴＣＣ２７８５３）に対するＰＭＢＮと併せた分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１のＭＩＣは５０μＭに等しい。

【０３５２】

１００μＭ以下の濃度の分子２３２９、２４１２、２４５２、及び２４６１単独も、０．５μg/mL ＰＭＢＮ単独も、緑膿菌の成長を阻害しなかった。

【０３５３】

実施例４： 緑膿菌（ＡＴＣＣ２７８５３)に対する、ポリミキシンＢノナペプチドと併せたピラゾロピリミジン分子２６６６の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定。

緑膿菌（ＡＴＣＣ２７８５３）の臨床的に関連するグラム陰性細菌株を用いて更なる実験を行った。

【０３５４】

トリプティックソイアガープレートで成長させたシングルコロニーを、トリプティックソイブロス培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラーヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：１００接種材料を好気条件で３時間インキュベーションし（ＯＤ＝０．５～０．６）、そして、１～３×１０^{5}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：１０００希釈物を、０．５μg/mL ＰＭＢＮの有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の被験分子の存在下又は非存在下でインキュベーションする。２８～３０時間成長させた後、分光計（Victor 3-Perkin Elmer）において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（$ＯＤ_{６００}$）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ブランクは培地のみである）（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の

差である）。

【０３５５】

表１に示すように、緑膿菌に対するＰＭＢＮと併せた分子２６６６のＭＩＣは５０μＭに等しい。１００μＭ以下の濃度の分子２６６６単独も、０．５μg/mL ＰＭＢＮ単独も、緑膿菌の成長を阻害しなかった。

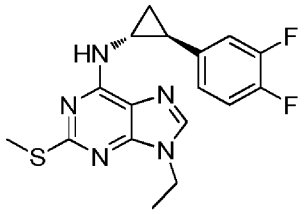
【０３５６】

実施例５： 大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対する、ポリミキシンＢノナペプチドと併せたプリン分子２５１１、２５２５、及び２８３３の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定。

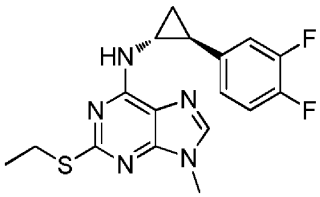
【０３５７】

分子２５１１、２５２５、及び２８３３は、それぞれ、以下の式に対応する：

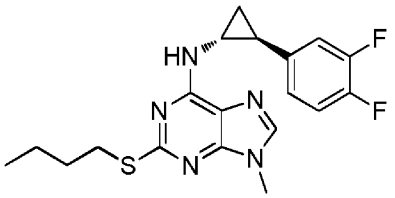
【化１４５】



2511 (24c)



2525 (20c)



2833 (25c)

【０３５８】

２５１１は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－エチル－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（上記２４ｃとも呼ばれる）。

【０３５９】

２５２５は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－２－（エチルチオ）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミン（上記２０ｃとも呼ばれる）；

【０３６０】

２８３３は、２－（ブチルチオ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－９－メチル－９Ｈ－プリン－６－アミン（上記２５ｃとも呼ばれる）；

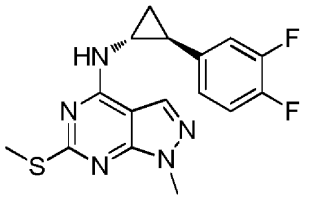
【０３６１】

MedChemExpress #HY-106783によって提供されたポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた分子２５１１、２５２５、及び２８３３の最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を決定するために更なる実験を行った。EUCAST（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing）の推奨に従って、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するＭＩＣを求めた。

【０３６２】

簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、3×10^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mLポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の上述の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。

【０３６３】
表１に示すように、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するＰＭＢＮと併せた分子２５１１及び２５２５のＭＩＣは５０μＭに等しいが、分子２８３３については９０μＭである。１００μＭ以下の濃度の分子２５１１、２５２５、及び２８３３で単独でも、４０μｇ/mL ＰＭＢＮ単独でも、大腸菌の成長を阻害することはできなかった。
【０３６４】
実施例６： 大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９））に対する、ポリミキシンＢノナペプチド（MedChemExpress #HY-106783によって提供）と併せたピラゾロピリミジン分子２５３９の抗細菌効果：最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の決定。
ピラゾロピリミジン分子２５３９は、
【化１４６】



2539 (27k)

に対応する。
【０３６５】
２５３９は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロピル）－１－メチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンである（上記の２７ｋとも呼ばれる）；
【０３６６】
細菌の成長を防ぐために必要な最小濃度である最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を決定するために更なる実験を行った。
【０３６７】
ルリア－ベルターニ（ＬＢ）アガープレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０，０８～０，１）、そして、３×１０^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μｇ/mL ＰＭＢＮの有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の上述のピラゾロピリミジン分子の存在下又は非存在下でインキュベーションする。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計（Victor 3-Perkin Elmer）において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。
【０３６８】
表１に示すように、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するＰＭＢＮと併せた２５３９のＭＩＣは２５μＭに等しい。１００μＭ以下の濃度の分子２５３９単独も、４０μｇ/mL ＰＭＢＮ単独も、大腸菌の成長を阻害しなかった。
【０３６９】

【表１】

表1:大腸菌及び緑膿菌に対する PMBN と併せたプリン及びピラゾロピリミジン分子の最小発育阻止濃度。大腸菌については 40 μg/mL、そして、緑膿菌については 0.5 μg/mL の PMBN（ポリミキシン B ノナペプチド）を使用した。

			最小発育阻止濃度（μM）	
株	群	分子	PMBN 無し	PMBN 有り
大腸菌 (ATCC 8739)	プリン	2329	>100	10
		2412	>100	50
		2452	>100	10
		2461	>100	10
		2511	>100	50
		2525	>100	50
		2833	>100	90
	ピラゾロ	2539	>100	25
		2666	>100	10
緑膿菌 (ATCC 27853)	プリン	2329	>100	50
		2412	>100	50
		2452	>100	50
		2461	>100	50
	ピラゾロ	2666	>100	50

【０３７０】

３．　ポリミキシンＢノナペプチドの有り無し両方でグラム陰性細菌のバイオフィルム形成の阻害において使用するためのピリミジン誘導体の例

５％ マンノースを補給したルリア・ベルターニ（ＬＢ）培地（Sigma-aldrich # M6020-25Gから購入）を含有する４８ウェルポリスチレンプレートのウェルに、対数期初期の大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）　１．５×１０^{4} ＣＦＵを添加し、そして、３７℃で４８時間インキュベーションした。透過剤ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）（３５μg/mL）（Sigma-aldrich #P2076-5MGによって提供）と組み合わせて又は組み合わせずに様々な濃度の分子２３２９又は２６６６の存在下又は非存在下において、静的条件でインキュベーションを行った。インキュベーション後、液体培地に浮遊している細菌であるプランクトン細菌を除去し、そして、付着細菌をＰＢＳで２回洗浄した。次いで、クリスタルバイオレット（Sigma-aldrich # C0775-25G）（ｄH_2O中１％溶液）をウェルに添加し、ＲＴで１５分間バイオフィルムを染色した。ウェルをＰＢＳ（Lonza #17-516Fによって提供されたリン酸緩衝生理食塩水）で３回洗浄して非結合クリスタルバイオレットを排除し、そして、２０％酢酸　２５０μLを添加し、そして、ＲＴで１０分間インキュベーションした。Infinite 200 PRO（Tecan）を用いて、生菌及び死菌の合計に対応するバイオフィルムの総バイオマスを反映する、５７０nmにおける溶液の吸光度を測定した。以下の式によってバイオフィルム質量（％で表す）を算出する：Ａｂｓ（サンプル）／Ａｂｓ（１％ ＤＭＳＯ）×１００（式中、Ａｂｓ（サンプル）又はＡｂｓ（ＤＭＳＯ）は、サンプル又はＤＭＳＯの吸光度とブランク（ブランクは細菌を含まない培地のみ）の吸光度との間の差を表す）。

【０３７１】

図２に示すように、３５μg/mL ＰＭＢＮと組み合わせたプリン２３２９分子（５μＭ）は、相乗的に大腸菌のバイオフィルム形成を完全に阻害した。分子２３２９単独では効果を有しておらず、一方、ＰＭＢＮ（３５μg/mL）単独ではバイオフィルムの成長が半

分に減少しただけであった。同様に、３５μg/mL ＰＭＢＮと組み合わせたピラゾロピリミジン２６６６分子（１０μＭ）は、相乗的に大腸菌のバイオフィルム形成を完全に阻害した。分子２６６６単独では、バイオフィルムの成長に影響を有していなかった。

【０３７２】

【表２】

表2:ポリミキシン B ノナペプチド（表中 P と呼ばれる）の有り無し両方での様々な濃度のピリミジン誘導体（2329 及び 2666）の存在下における大腸菌バイオフィルム質量の減少（%で表される）。

DMSO 1%	PMBN 35μg/ml	2329 20μM	P+2329 5μM	P+2329 10μM	2666 20μM	P+2666 5μM	P+2666 10μM
90.97	53.90	97.41	-1.25	2.96	100.43	0.40	1.07
90.05	50.87	107.12	-1.59	3.11	100.95	0.49	0.92
109.44	47.94	110.45	12.79	0.12	85.72	53.62	0.95
109.53	48.98	124.24	11.45	-1.01	87.82	51.67	-0.122

【０３７３】

４．　本発明に係るピリミジン誘導体と国際公開公報第２００９／０３４３８６号に開示されているプリンとの比較。

国際公開公報第２００９／０３４３８６号から４つの分子（８４、１２７、１２８、及び１２９）を合成した。この特許出願では、フェカリス菌（E. faecalis）、フェシウム菌（E. faecium）及び黄色ブドウ球菌由来のＭｕｒＩ酵素を阻害する２つの分子（２５及び８１）の能力について記載されている。これら２つの分子は、フェカリス菌及びフェシウム菌由来のＭｕｒＩアイソザイムの酵素活性を阻害することができ、最大半量阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ２及び５μＭに等しい（国際公開公報第２００９／０３４３８６号の表９）。対照的に、黄色ブドウ球菌のＭｕｒＩアイソザイムに対しては、これら２つの分子についてIC_{50}＞４００μＭが報告されており、これは、この細菌株由来のＭｕｒＩ酵素を阻害できないことを示す。国際公開公報第２００９／０３４３８６号は、これらプリン分子の抗細菌効力を実証するいかなる他の試験も報告していない。

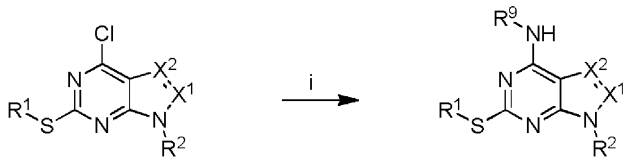
【０３７４】

大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対する分子８４、１２７、１２８、及び１２９の抗細菌活性はみられなかった。

【０３７５】

Xbにおける塩素原子の求核置換を別のアミンによって実行することを除いて、本発明の記載と同様の化学経路に従って分子８４、１２７、１２８、及び１２９を合成した。

【化１４７】



Xb　　Xz

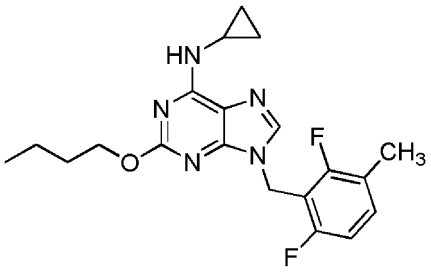
【０３７６】
Ｒ^{1}＝ＣＨ$_{3}$であるとき、以下のスキーム６に従って、Ｘｚから出発して対応するアルコキシ置換化合物Ｘｚ”（式中、Ｙ＝Ｏ）が与えられた。
【化１４８】



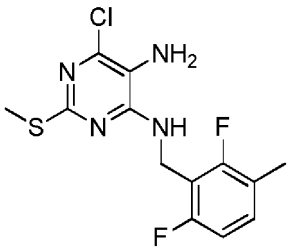
Xz　　Xz'　　Xz"

スキーム６

【０３７７】
実施例１：
２－ブトキシ－Ｎ－シクロプロピル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３８ｚ”）
【化１４９】

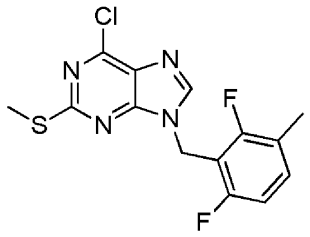


複素環の６位において連結している窒素原子に結合しているシクロプロピル環を有する３８ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２９）を合成した。この化合物の化学構造は、本願に記載の化合物の化学構造に最も密接に関連している。
【０３７８】
６－クロロ－Ｎ^{4}－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，５－ジアミン（３８ａ）
【化１５０】

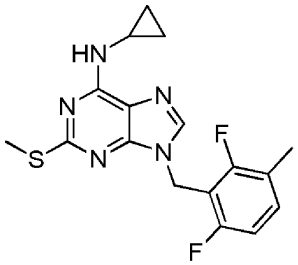


４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－アミン（２２ｈ）（０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジルアミン（０．８０ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を補充した。反応混合物を密封容器中に導入し、１３０℃で２時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮乾固した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：９５％。
融点：１９０～１９２℃。
^{1}Ｈ ＮＭＲ (ＤＭＳＯ-ｄ$_{6}$) δ 2.21 (s, 3H, CH$_{3}$), 2.38 (s, 3H, SCH$_{3}$), 4.61 (d, J=4.8 Hz, 2H, NHCH$_{2}$), 4.85 (s, 2H, NH$_{2}$), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.27 (m, 2H, N

HCH_2/4'-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.4 (SCH_3), 13.8 (CH_3), 33.1 ($NHCH_2$), 110.8 (C-5'), 113.4 (C-1'), 120.1 (C-5), 120.2 (C-3'), 130.8 (C-4'), 137.5 (C-6), 151.8 (C-4), 155.5 (C-2), 158.5-159.9 (C-2'/C-6')。
【０３７９】
６－クロロ－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン（３８ｂ）
【化１５１】



酢酸（３．０mL）及びオルトギ酸トリエチル（３．０mL、１８mmol）中の（３８ａ）（３３１．０mg、１mmol）の溶液を、還流下、１３０℃の温度で３時間加熱した。酢酸及びオルトギ酸トリエチルを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６６％。
融点：１２４～１２６℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, SCH_3), 5.52 (s, 2H, NCH_2), 7.05 (t, J=8.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.34 (q, J=8.4 Hz, 1H, 4'-H), 8.63 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.6 (CH_3), 13.8 (SCH_3), 35.9 (NCH_2), 110.6 (C-1'), 111.1 (m, C-5'), 120.6 (C-3'), 127.6 (C-5), 132.2 (C-4'), 149.0 (C-4), 152.5 (C-6), 158.3-159.7 (C-2'/C-6'), 164.7 (C-2)。
【０３８０】
Ｎ－シクロプロピル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３８ｚ）
【化１５２】



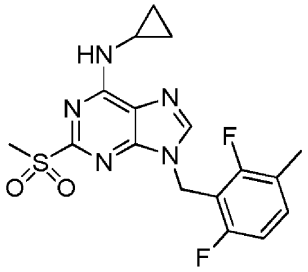
アセトニトリル（３mL）中の（３８ｂ）（１７０．０mg、０．５mmol）の溶液に、シクロプロピルアミン（０．０７mL、１．０mmol）及びトリエチルアミン（０．１０mL）を補充し、次に還流下、９０℃で５時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：８６％。
融点：１５０～１５２℃。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.60 (m, 2H, $CH(CH_2)_2$), 0.86 (m, 2H, $CH(CH_2)_2$), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, SCH_3), 3.06 (bs, 1H, $CH(CH_2)_2$), 5.36 (s, 2H, NCH_2), 5.77 (bs, 1H, NH), 6.83 (t, J=8.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 (q, J=8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.66 (s, 1H, 8-H)。
^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 7.6 ($CH(CH_2)_2$), 14.3 (CH_3), 14.6 (SCH_3), 24.4 ($CH(CH_2)_2$

), 35.1 (NCH_2), 111.1 (C-5'), 111.2 (C-1'), 117.1 (C-5), 121.1 (C-3'), 132.0 (C-4'), 138.8 (C-8), 155.2 (C-4), 159.0-160.4 (C-2'/C-6'), 166.0 (C-2)。

【０３８１】

Ｎ－シクロプロピル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルスルホニル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３８ｚ’）

【化１５３】



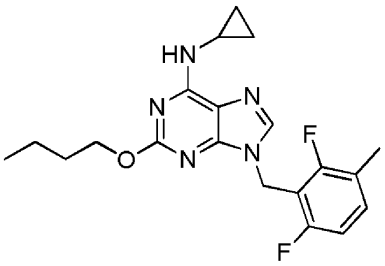
塩化メチレン（１０mL）中の（３８ｚ）（１９５．０mg、０．５４mmol）の溶液を、氷浴上５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（２０８．０mg、１．２０mmol）を補充した。室温で２時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして塩化メチレンを真空下で蒸発乾固した。残留物を更に精製することなく次の工程（３８ｚ”）で係合した。

収率：６９％。

【０３８２】

２－ブトキシ－Ｎ－シクロプロピル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３８ｚ”）

【化１５４】



ナトリウム金属（４６．０mg、２mmol）を氷浴上でブタン－１－オール（３mL）に溶解し、（３７ｚ’）（１５０．０mg、０．３８mmol）を加えた。室温で３時間撹拌した後、混合物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７５％。

融点：１２３～１２５℃。

【０３８３】

化合物３８ｚ”の適合性及び純度は、ＮＭＲ分光法及び元素分析により証明され、以下に報告されている：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.60 (m, 2H, $CH(CH_2)_2$), 0.86 (m, 2H, $CH(CH_2)_2$), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.50 (h, J=7.4 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.81 (p, J=7.0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.06 (bs, 1H, $CH(CH_2)_2$), 4.38 (t, J=6.9 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.32 (s, 2H, NCH_2), 5.75 (bs, 1H, NH), 6.83 (td, J=8.7 Hz/1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 (q, J=8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (s, 1H, 8-H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 7.6 ($CH(CH_2)_2$), 14.1 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 14.3 (CH_3), 19.4 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 24.2 ($CH(CH_2)_2$), 31.2 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 34.8 (NCH_2),

67.2 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 111.0 (C-5'), 111.3 (C-1'), 115.8 (C-5), 121.2 (C-3'), 132.0 (C-4'), 138.4 (C-8), 156.8 (C-4), 158.7-160.6 (C-2'/C-6'), 160.7 (C-2)。分析（$C_{20}H_{23}F_2N_5O$）理論値: C, 62.00; H, 5.98; N, 18.08. 実測値: C, 61.97; H, 6.07; N, 18.03。

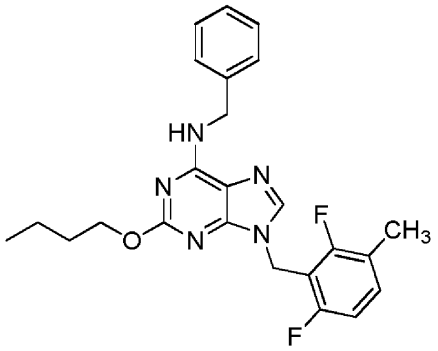
【０３８４】

細菌株に対する抗生物質の効力を評価するために、EUCASTによって推奨されているプロトコルに従って最終的な最小発育阻止濃度を決定することによって、分子３８ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２９）をその潜在的抗細菌活性について試験した。Sigma-aldrich #P2076-5MGによって提供されたポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた３８ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２９）のＭＩＣを大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）で求めた。簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、3×10^6ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。分子３８ｚ”を１００μＭ以下の濃度で使用したとき、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）株に対する抗細菌活性はみられなかった。

【０３８５】

実施例２： Ｎ－ベンジル－２－ブトキシ－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３９ｚ”）

【化１５５】

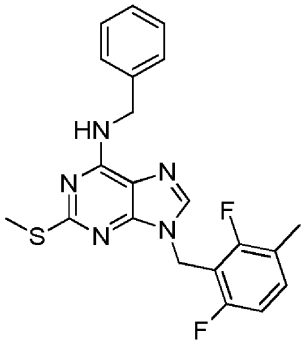


本発明者等は、ＷＯ２００９／０３４３８６に報告された化合物１２７（３９ｚ”）を合成した。

【０３８６】

Ｎ－ベンジル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３９ｚ）

【化１５６】

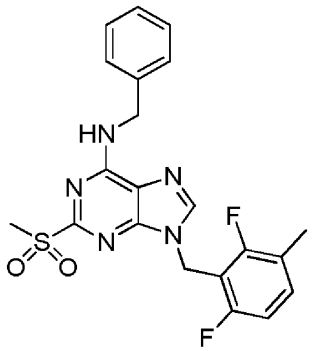


アセトニトリル（３mL）中の（３８ｂ）（１７０．０mg、０．５mmol）の溶液に、ベンジルアミン（０．０９mL、１．０mmol）及びトリエチルアミン（０．１０mL）を補充した。次に還流下、９０℃で５時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７８％。
融点：１６４～１６５．５℃。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, SCH_3), 4.61 (s, 2H, $NHCH_2$), 5.37 (s, 2H, NCH_2), 6.17 (bs, 1H, $NHCH_2$), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.20 (t, J=7.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.27-7.33 (m, 5H, 2'-H/3'-H/5'-H/6'-H/4''-H), 8.06 (s, 1H, 8-H), 8.42 (s, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (SCH_3), 13.7 (CH_3), 35.0 (NCH_2), 42.9 ($NHCH_2$), 111.0 (d, J=21 Hz, C-5''), 111.4 (t, J=19 Hz, C-1''), 116.4 (C-5), 120.5 (C-3''), 126.6 (C-4'), 127.3 (C-2'/C-6'), 128.2 (C-3'/C-5'), 131.8 (C-4''), 139.8 (C-8), 139.9 (C-1'), 149.5 (C-4), 153.6 (C-6), 158.2-159.6 (dd, J=248 Hz/7 Hz, C-2'), 158.3-159.7 (dd, J=247 Hz/7 Hz, C-6'), 164.0 (C-2)。

【０３８７】

Ｎ－ベンジル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルスルホニル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３９ｚ’）

【化１５７】



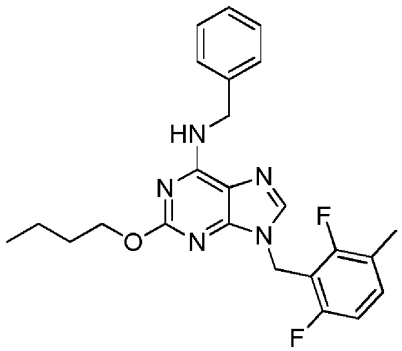
塩化メチレン（１０mL）中の（３９ｚ）（１８０．０mg、０．４１mmol）の溶液を、氷浴上で５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（１５５．０mg、０．９０mmol）を補充した。室温で２時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物で再結晶化した。
収率：６５％。
融点：１４３～１４４℃
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.69 (d, J=6.1 Hz, 2H, $NHCH_2$), 5.48 (s, 2H, NCH_2), 6.17 (bs, 1H, $NHCH_2$), 7.04 (t, J=8.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.22 (t, J=7.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.28-7.38 (m, 5H, 2'-H/3'-H/5'-H/6'-

H/4''-H), 8.39 (s, 1H, 8-H), 9.10 (t, J=6.1 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.7 (CH_3), 35.5 (NCH_2), 38.9 (SO_2CH_3), 43.4 ($NHCH_2$), 111.0 (C-1''), 111.1 (d, J=21 Hz, C-5''), 119.7 (C-5), 120.7 (d, J=17 Hz, C-3''), 126.9 (C-4'), 127.6 (C-2'/C-6'), 128.3 (C-3'/C-5'), 132.1 (C-4''), 139.2 (C-1‘), 143.2 (C-8), 147.8 (C-4), 154.3 (C-6), 158.2-159.6 (C-2'/C-6'), 159.4 (C-2)。

【０３８８】

Ｎ－ベンジル－２－ブトキシ－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（３９ｚ”）

【化１５８】



ナトリウム金属を氷浴上で１－ブタノール（３mL）に溶解し、（３９ｚ’）（１５０．０mg、０．３４mmol）を加えた。室温で３時間撹拌した後、混合物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：７２％。
融点：１２４～１２７．５℃

【０３８９】

化合物１２７の適合性と純度は、ＮＭＲ分光法及び元素分析により証明された（下記参照）：
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.34 (h, J=7.0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.60 (p, J=6.9 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.18 (s, 3H, CH_3), 4.14 (t, J=6.7 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.60 (d, J=4.5 Hz, 2H, $NHCH_2$), 5.32 (s, 2H, NCH_2), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.19 (t, J=7.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.33 (m, 5H, 2'-H/3'-H/5'-H/6'-H/4''-H), 7.96 (s, 1H, 8-H), 8.33 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.7 (CH_3/$OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 18.7 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 30.5 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 34.8 (NCH_2), 42.9 ($NHCH_2$), 67.8 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 111.0 (d, J=21 Hz, C-5''), 111.5 (t, J=19 Hz, C-1''), 115.1 (C-5), 120.5 (d, J=18 Hz, C-3''), 126.6 (C-4'), 127.1 (C-2'/C-6'), 128.2 (C-3'/C-5'), 131.8 (C-4''), 139.3 (C-1'), 140.1 (C-8), 150.3 (C-4), 155.1 (C-6), 158.3-159.7 (C-2'/C-6'), 161.4 (C-2)。
分析 ($C_{24}H_{25}F_2N_5O$) 理論値: C, 65.89; H, 5.76; N, 16.01. 実測値: C, 65.98; H, 6.03; N, 16.24。

【０３９０】

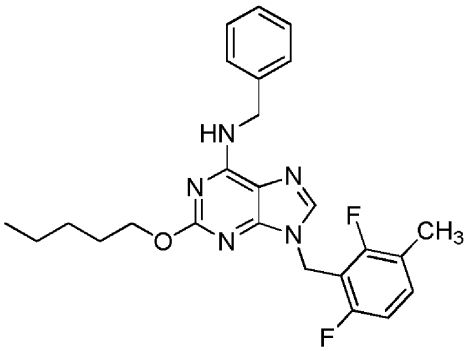
細菌株に対する抗生物質の効力を評価するために、ＥＵＣＡＳＴによって推奨されているプロトコルに従って最終的な最小発育阻止濃度を決定することによって、分子３９ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２７）をその潜在的抗細菌活性について試験した。Sigma-aldrich #P2076-5MGによって提供されたポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた３９ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２７）のＭＩＣを大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）で求めた。簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に

再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラーヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、3×10^6 ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。分子３９ｚ”を１００μＭ以下の濃度で使用したとき、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）株に対する抗細菌活性はみられなかった。

【０３９１】

実施例３： Ｎ－ベンジル－９－（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２（ペンチルオキシ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４０ｚ”）

【化１５９】



本発明者等は、ＷＯ２００９／０３４３８６に報告された化合物１２８（４０ｚ”）を合成した。

【０３９２】

ナトリウム金属を氷浴上で１－ペンタノール（３mL）に溶解し、（３９ｚ’）（１５０．０mg、０．３４mmol）を加えた。室温で３時間撹拌した後、混合物を水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：６８％。

融点：１１２～１１４℃

【０３９３】

化合物１２８の適合性と純度は、ＮＭＲ分光法及び元素分析により証明された（下記参照）：

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.30 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$/$OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.62 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.18 (s, 3H, CH_3), 4.14 (t, J=6.7 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.60 (d, J=4.4 Hz, 2H, $NHCH_2$), 5.32 (s, 2H, NCH_2), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.19 (t, J=7.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.33 (m, 5H, 2'-H/3'-H/5'-H/6'-H/4''-H), 7.96 (s, 1H, 8-H), 8.33 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.7 (CH_3), 13.9 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 21.9 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 27.7 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 28.2 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 34.8 (NCH_2), 42.9 ($NHCH_2$), 66.1 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 111.0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111.5 (t, J=19 Hz, C-1''), 115.1 (C-5), 120.5 (dd, J=18 Hz/3 Hz, C-3''), 126.6 (C-4'), 127.1 (C-2'/C-6'), 128.1 (C-3'/C-5'), 131.8 (C-4''), 139.3 (C-1‘), 140.1 (C-8), 150.4 (C-4), 155.1 (C-6), 158.3-159.7 (C-2'/C-6'), 161.3 (C-2)。

分析 ($C_{25}H_{27}F_2N_5O$) 理論値: C, 66.50; H, 6.03; N, 15.51. 実測値: C, 66.60; H, 6.

36; N, 15.88。

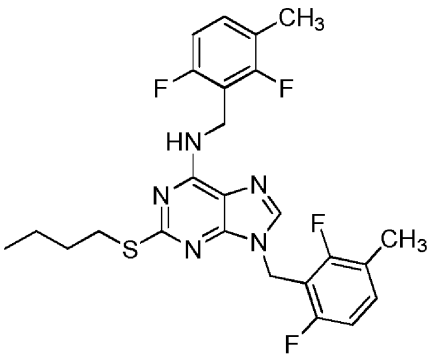
【０３９４】

細菌株に対する抗生物質の効力を評価するために、ＥＵＣＡＳＴによって推奨されているプロトコルに従って最終的な最小発育阻止濃度を決定することによって、分子４０ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２８）をその潜在的抗細菌活性について試験した。Sigma-aldrich #P2076-5MGによって提供されたポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた４０ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子１２７）を大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）で求めた。簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、3×10^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ ＤＭＳＯ（ビヒクル）中様々な濃度の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。分子４０ｚ”を１００μＭ以下の濃度で使用したとき、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）株に対する抗細菌活性はみられなかった。

【０３９５】

実施例４： ２－（ブチルチオ）－Ｎ，９－ビス（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４１ｚ”）

【化１６０】

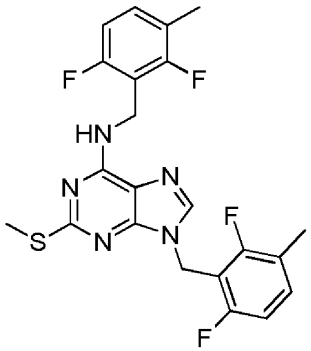


本発明者等は、ＷＯ２００９／０３４３８６に報告された化合物８４（４１ｚ”）を合成した。

【０３９６】

Ｎ，９－ビス（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルチオ）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４１ｚ）

【化１６１】



アセトニトリル（３mL）中の（３８ｂ）（１７０．０mg、０．５mmol）の溶液に、２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジルアミン（０．１３５mL、１．０mmol）及びトリエチルアミン（０．１０mL）を補充し、次に還流下、９０℃で５時間加熱した。アセトニトリル及びトリエチルアミンを真空下で蒸留した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

収率：７５％。

融点：１５１～１５３℃。

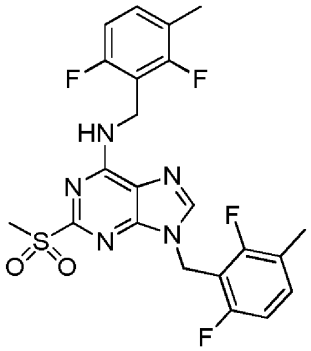
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, SCH_3), 4.65 (bs, 2H, $NHCH_2$), 5.37 (s, 2H, NCH_2), 6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.21 (m, 1H, 4'-H), 7.31 (m, 1H, 4''-H), 8.04 (s, 1H, 8-H), 8.22 (bs, 1H, NH)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.3 (SCH_3), 13.7 (CH_3), 13.8 (CH_3), 32.2 ($NHCH_2$), 35.1 (NCH_2), 110.6 (d, J=21 Hz, C-5'), 111.0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111.4 (t, J=19 Hz, C-1''), 113.9 (t, J=17 Hz, C-1'), 116.4 (C-5), 120.0 (dd, J=18 Hz/4 Hz, C-3'), 120.5 (dd, J=17 Hz/3 Hz, C-3''), 130.4 (C-4'), 131.8 (C-4''), 139.8 (C-8), 149.5 (C-4), 153.2 (C-6), 158.3-159.7 (C-6'/C-6''), 158.6-160.0 (C-2'/C-2''), 164.0 (C-2)。

【０３９７】

Ｎ，９－ビス（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－２－（メチルスルホニル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４１ｚ'）

【化１６２】



塩化メチレン（１０mL）中の（３９ｚ）（１８０．０mg、０．３９mmol）の溶液を、氷浴上で５℃に冷却し、３－クロロ過安息香酸（１５５．０mg、０．９０mmol）を補充した。室温で２時間撹拌した後、混合物を０．１Ｍ ＮａＯＨの溶液（２×１０mL）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物で再結晶化した。

収率：７２％。

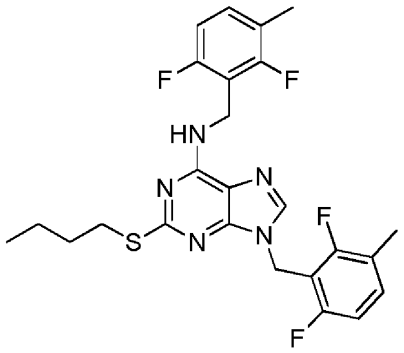
融点：１８３～１８５℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.74 (d, J=4.9 Hz, 2H, $NHCH_2$), 5.48 (s, 2H, NCH_2), 6.95 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.23 (m, 1H, 4'-H), 7.33 (m, 1H, 4''-H), 8.37 (s, 1H, 8-H), 8.97 (t, J=4.3 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.7 (CH_3), 13.8 (CH_3), 32.5 ($NHCH_2$), 35.5 (NCH_2), 38.8 (SO_2CH_3), 110.7 (dd, J=22 Hz/3 Hz, C-5'), 110.9 (t, J=19 Hz, C-1''), 111.1 (dd, J=21 Hz/4 Hz, C-5''), 113.3 (t, J=20 Hz, C-1'), 119.7 (C-5), 120.1 (dd, J=19 Hz/5 Hz, C-3'), 120.7 (dd, J=17 Hz/3 Hz, C-3''), 130.6 (t, J=8 Hz, C-4'), 132.2 (t, J=8 Hz, C-4''), 143.2 (C-8), 147.9 (C-4), 154.0 (C-6), 158.2-159.6 (dd, J=249 Hz/7 Hz, C-6'/C-6''), 158.5-159.9 (dd, J=247 Hz/9 Hz, C-2'/C-2''), 159.3 (C-2)。

【０３９８】

２－（ブチルチオ）－Ｎ，９－ビス（２，６－ジフルオロ－３－メチルベンジル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（４１ｚ”）

【化１６３】



アセトニトリル（３mL）中の（４１ｚ’）（１５０．０mg、０．３０mmol）の溶液に、K_2CO_3（１００mg、０．７２mmol）及びブタンチオール（０．０８mL、０．７５mmol）を補充した。密封容器中、１００℃で４時間撹拌した後、混合物を蒸発させ、水（５０mL）とジクロロメタン（２×５０mL）で分配した。合わせた有機層を乾燥し、真空下で蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。
収率：６５％。
融点：１２７．５～１２９．５℃

【０３９９】

化合物８４の適合性と純度は、ＮＭＲ分光法及び元素分析により証明された（下記参照）：

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.39 (h, J=7.4 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.59 (p, J=7.4 Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, J=7.2 Hz, 2H, $SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.65 (s, 2H, $NHCH_2$), 5.37 (s, 2H, NCH_2), 6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.21 (m, 1H, 4'-H), 7.31 (m, 1H, 4''-H), 8.03 (s, 1H, 8-H), 8.19 (bs, J=4.3 Hz, 1H, NH)。
^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.6 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 13.7 (CH_3), 13.8 (CH_3), 21.4 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 29.7 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31.3 ($SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 32.2 ($NHCH_2$), 35.0 (NCH_2), 110.6 (dd, J=23 Hz/3 Hz, C-5'), 111.0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111.5 (t, J=19 Hz, C-1''), 113.8 (C-1'), 120.0 (C-5/C-3'), 120.5 (dd, J=18 Hz/3 Hz, C-3''), 130.4 (C-4'), 131.8 (C-4''), 139.8 (C-8), 149.5 (C-4), 153.3 (C-6), 158.2-159.6 (C-6'/C-6''), 158.6-160.0 (C-2'/C-2''), 163.6 (C-2)。
分析 ($C_{25}H_{25}F_4N_5S$) 理論値:C, 59.63; H, 5.00; N, 13.91; S, 6.37. 実測値:C, 59.46; H, 5.12; N, 13.92; S, 6,11。

【０４００】

細菌株に対する抗生物質の効力を評価するために、ＥＵＣＡＳＴによって推奨されているプロトコルに従って最終的な最小発育阻止濃度を決定することによって、分子４１ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子８４）をその潜在的抗細菌活性について試験した。Sigma-aldrich #P2076-5MGによって提供されたポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）と併せた４１ｚ”（国際公開公報第２００９／０３４３８６号における分子８４）を大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）で求めた。簡潔に述べると、ルリア－ベルターニアガー（ＬＢ）プレートで成長させたシングルコロニーを、ＬＢ培地に再懸濁させ、そして、好気条件（３７℃、２２０rpmで振盪しながら）で一晩（Ｏ／Ｎ）培養し、次の日、ミュラー－ヒントンブロス（ＭＨＢ）中１：５０接種材料を好気条件で１時間３０分間インキュベーションし（ＯＤ＝０．０８～０．１）、そして、3×10^{6}ＣＦＵ/mLに相当する接種材料の１：３００希釈物を、４０μg/mL ポリミキシンＢノナペプチド（ＰＭＢＮ）の有り無しで１％ DMSO（ビヒクル）中様々な濃度の分子の存在下又は非存在下でインキュベーションした。Ｏ／Ｎ成長させた後、分光計において６００nmで各培養物のＯＤを測定した（OD_{600}）。ＭＩＣは、細菌が目視で成長していない濃度、すなわち、６００nmにおけるΔＯＤがゼロに等しい濃度を表す（ΔＯＤは、ＰＭＢＮと共に分子を用いて得られた光学密度（ＯＤ）とブランク（ブランクは培地である）のみの光学密度（ＯＤ）との間の差である）。分子４１ｚ”を１００μＭ以下の濃度で使用したとき、大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）株に対する抗細菌活性はみられなかった。

【０４０１】

実施例５．　時間－殺細菌実験：大腸菌に対する抗細菌抗生物質としての本発明に係るピリミジン誘導体とアンピシリンとの比較。

グラム陰性細菌に対する分子２３２９及び２６６６の殺細菌効果を評価するために、1×10^{8}ＣＦＵ/mL 大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）の接種材料を、ルリア－ベルターニ（ＬＢ）培地中５０μg/mL ＰＭＢＮと組み合わせて一方又は他方の分子のＭＩＣの５倍に曝露した。大腸菌を２２０rpmで振盪しながら３７℃で２４０分間成長させた。

【０４０２】

被験分子の添加前と、３０、９０、１５０、及び２４０分間インキュベーションした後とに、培養液のアリコートを採取した。

【０４０３】

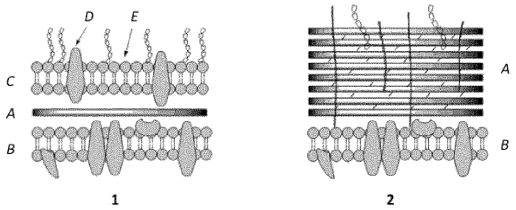
希釈した培養液のアリコートをＬＢアガー培地プレート上に広げて、各時点でのＣＦＵ数を評価した。これらの数値を図３中Ｌｏｇ（c.f.u.大腸菌／mL）として表し、これは被験物質の抗細菌効果を示す。

【０４０４】

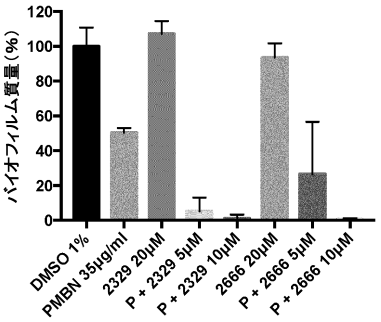
また、分子の抗細菌効果を、Sigma-aldrich #A0166-5Gによって提供された１００μg/mL アンピシリン（ＡＭＰ）と比較した。大腸菌（ＡＴＣＣ８７３９）に対するポリミキシンＢノナペプチド（図３中Ｐと呼ばれる）と組み合わせたピリミジン誘導体２３２９及び２６６６の抗細菌効果は、驚くべきことにアンピシリンと同様である。

【図面】

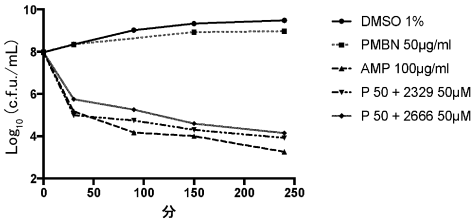
【図１】


D
E
C
A
B
1
A
B
2

【図２】


バイオフィルム質量(%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO 1%
PMBN 35μg/ml
2329 20μM
P + 2329 5μM
P + 2329 10μM
2666 20μM
P + 2666 5μM
P + 2666 10μM

【図３】


Log10 (c.f.u./mL)
10
8
6
4
2
0
50
100
150
200
250
分
DMSO 1%
PMBN 50μg/ml
AMP 100μg/ml
P 50 + 2329 50μM
P 50 + 2666 50μM

フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07D 473/18 (2006.01)
A61L 101/44 (2006.01)
A61L 101/32 (2006.01)

FI
C07D 473/24
C07D 473/18
A61L 101:44
A61L 101:32

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
マン・ベ３４）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
(72)発明者 ピロット，ベルナール
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・イポクラット １５（バティマン・ベ３６）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
(72)発明者 ムスメチ，ルシア
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・ドゥ・ロピタル １１（バティマン・ベ３４）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
(72)発明者 ジャック，ニコラ
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・ドゥ・ロピタル １１（バティマン・ベ３４）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
(72)発明者 ゴファン，エリク
ベルギー国、４０００ リエージュ、アヴニュ・ドゥ・ロピタル １１（バティマン・ベ３４）、ツェー／オー・ユニヴェルシテ・ドゥ・リエージュ
審査官 六笠 紀子
(56)参考文献 特許第７３１６６７２（ＪＰ，Ｂ２）
特表２０２２－５４１３７１（ＪＰ，Ａ）
特許第７０７５６６７（ＪＰ，Ｂ２）
国際公開第２０１８／０４６１７４（WO，Ａ１）
Molecules，2019年01月，24，249, page 1-15
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
Ｃ０７Ｄ ４７３／１８
Ｃ０７Ｄ ４７３／２４
Ａ６１Ｐ ３１／０４