

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-533427

(P2009-533427A)

(43) 公表日 平成21年9月17日 (2009.9.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

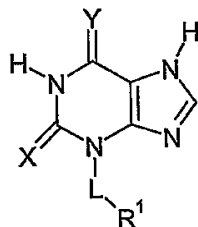
(21) 出願番号	特願2009-505326 (P2009-505326)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成20年11月21日 (2008.11.21)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2007/000349		LAG
(87) 国際公開番号	W02007/120098		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成19年10月25日 (2007.10.25)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/791,667	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成18年4月13日 (2006.4.13)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 チオキサンチン誘導体およびそれらのMPO阻害剤としての用途

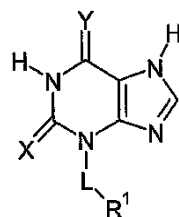
(57) 【要約】

式 (I)

【化1】



(I)



(II)

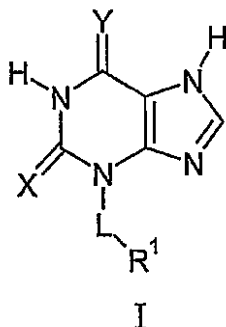
(式中の L、R¹、X、および Y は明細書中で定義される通りである) の新規化合物およびその薬学的に許容できる塩を；それらの製造方法、それらを含む組成物、ならびにそれらの治療上の使用と併せて開示する。この化合物は酵素 MPO の阻害剤であり、それ故、神経炎症障害、心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害ならびに末梢動脈疾患ならびに呼吸器障害の処置または予防に特に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

式中、

XおよびYの少なくとも一方はSを表し、他方はOまたはSを表し；

Lは $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し； $(R^{12})_p$ および $(CR^{13}R^{14})_r$ は各々、場合により、一つまたは二つの二重結合または三重結合を含み；

QはO、 $S(O)_n$ 、 NR^6 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)NR^6$ 、または結合であり；

20

R^{12} はC 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシから選択され、C 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシは、場合により、OH、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、CN、 NR^4R^5 、フェノキシ、またはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；フェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み、C 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；

R^{13} および R^{14} は、独立して、水素、OH、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、CN、 NR^4R^5 、C 1～6アルキル、フェノキシ、およびC 1～6アルコキシから選択され；フェノキシまたはC 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

30

pは整数0、1、2、3、または4を表し、rは整数0、1、2、3、または4を表し； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NR^2C(O)R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；C 1～7アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～7アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC 1～6アルコキシで置換され；C 1～7アルキルは、場合により、C 1～7アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

40

50

各々の場合において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、アリール、およびフェノキシから選択され；C 1～6アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～6アルキルは、場合により、ハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸で置換され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されるか；

またはNR²R³、NR⁴R⁵、およびNR⁹R¹⁰基が、各々独立して、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含み、場合によりハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸でさらに置換される5～7員の飽和アザ環式環を表し；

各々の場合において、 R^7 、 R^8 、および R^{11} は、独立して、水素もしくはC 1～6アルキルを表すか、またはNR⁷R⁸基が、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5～7員の飽和アザ環式環を表し；

nは整数0、1、または2を表し；但し、

R^1 についてチエニルまたはフリルが排除され；

そしてQがO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、またはC(O)NR⁶である場合、pは1またはそれ以上である。

【請求項2】

XおよびYの少なくとも一方がSを表し、他方がOまたはSを表し；

Lが $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し； $(R^{12})_p$ および $(CR^{13}R^{14})_r$ は各々、場合により、一つまたは二つの二重結合または三重結合を含み；

QがO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、C(O)NR⁶、または結合であり；

R^{12} がC 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシから選択され、C 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシは、場合により、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、フェノキシ、またはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；フェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み

R^{13} および R^{14} が、独立して、水素、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、C 1～6アルキル、フェノキシ、およびC 1～6アルコキシから選択され、フェノキシまたはC 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

pが整数0、1、2、3、または4を表し、rが整数0、1、2、3、または4を表し； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、SO_(n)R⁹、SO_(n)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、CN、C(O)NR²R³、NR²C(O)R³、C(O)R³、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；C 1～7アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～7アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC 1～6アルコキ

10

20

30

40

50

シで置換され；C 1～7アルキルは、場合により、C 1～7アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

各々の場合において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} が、独立して、水素、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、アリール、およびフェノキシから選択され；C 1～6アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～6アルキルは、場合により、ハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸で置換され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されるか；

またはNR²R³、NR⁴R⁵、NR⁹R¹⁰基が、各々独立して、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含み、場合によりハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸でさらに置換される5～7員の飽和アザ環式環を表し；

各々の場合において、 R^7 、 R^8 、および R^{11} が、独立して、水素もしくはC 1～6アルキルを表すか、またはNR⁷R⁸基が、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5～7員の飽和アザ環式環を表し；

nが整数0、1、または2を表し；但し、

R^1 についてチエニルまたはフリルが排除され；

そしてQがO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、またはC(O)NR⁶である場合、pは1またはそれ以上である、

請求項1に記載の化合物、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項3】

XがSを表しYがOを表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

pが1または2である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^{12} が、場合によりOH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、フェノキシ、またはアリールで置換されるC 1～6アルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^{12} がC 1～6アルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

アルキルが、OH、ハロゲン、CF₃、フェノキシ、またはアリールで置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

アルキルが、アリールまたはフェノキシで置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

アリールがフェニルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^{12} がC 3アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^{12} がC 2アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R^{12} がC 1アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

rが0または1である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

QがNR⁶である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R⁶が水素またはC 1～6 アルキルである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

アルキルがC 1～3 アルキルである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

QがNR⁶C (O) である、請求項 1～1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R⁶が水素である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、OH、ハロゲン、CF₃、CN、NR⁴R⁵、C 1～6 アルキル、フェノキシ、およびC 1～6 アルコキシから選択され、かつフェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 1～1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 0】

R¹³およびR¹⁴が水素である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

QがOである、請求項 1～1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Lがエチル、メチル、-CH₂CH (CH₃) OCH₂-, -CH₂CH (C₆H₅) -, -CH₂CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂N (CH₃) CH₂-, -CH₂CH (CH₃) NHCH₂-, または-CH₂CH (CH₃) NHC (O) -を表す、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

R¹が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、SO_(n)R⁹、SO_(n)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、C (O) NR²R³、NR²C (O) R³、C (O) R³、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合により、C 1～6 アルコキシまたはアリールで置換され；C 1～7 アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～7 アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC 1～6 アルコキシで置換され；C 1～7 アルキルは、場合により、C 1～7 アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 1～2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

30

40

【請求項 2 4】

R¹が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、SO_(n)R⁹、SO_(n)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、CN、C (O) NR²R³、NR²C (O) R³、C (O) R³、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、および

50

N、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される、請求項 2 3に記載の化合物。

【請求項 2 5】

場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系が、一つまたは二つの窒素原子を含む、請求項 2 3または2 4に記載の化合物。

【請求項 2 6】

場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系が、一つの酸素原子を含む、請求項 2 3～2 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系が、三つの窒素原子を含む、請求項 2 3または2 4に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む二環式芳香族複素環系を表し；二環式芳香族複素環系は、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NR^2C(O)R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される、請求項 2 3～2 7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

二環式芳香族複素環系が非置換型である、請求項 2 8に記載の化合物。

【請求項 3 0】

二環式芳香族複素環系が、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される、請求項 2 8に記載の化合物。

【請求項 3 1】

二環式芳香族複素環系が、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される、請求項 2 8に記載の化合物。

【請求項 3 2】

二環式芳香族複素環系が、C 1～7アルキルまたはハロゲンから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されている、請求項 30 または 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

アルキルが C 1～4 アルキルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

ハロゲンがブロモ、フルオロ、またはクロロである、請求項 30 または 31 に記載の化合物。

【請求項 35】

二環式芳香族複素環系が、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、キノリン、ナフチリジン、およびイミダゾ [1, 2-a] ピリジンから選択される、請求項 28 ～34 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 36】

R¹が、N、O、および S から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環系は、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、SO_(n)R⁹、SO_(n)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、C(O)NR²R³、NR²C(O)R³、C(O)R³、C、N、O、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和または部分飽和環、および N、S、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、または C 1～6アルコキシで置換される、請求項 23 ～27 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 37】

環系が非置換型である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

環系が、ハロゲン、CF₃、SO_(n)R⁹、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、C(O)R³、C、N、O、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和または部分飽和環、および N、S、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、または C 1～6アルコキシで置換される、請求項 36 に記載の化合物。

30

【請求項 39】

環系が、ハロゲン、CF₃、SO_(n)R⁹、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、C(O)R³、C または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和環、および N から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、または C 1～6アルコキシで置換される、請求項 38 に記載の化合物。

40

【請求項 40】

環系が、ハロゲン、CF₃、SO_(n)R⁹、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、C(O)R³、C、N、O、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和または部分飽和環、および N、S、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、または C 1～6アルコキシで

50

置換される、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 41】

環系が、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、CまたはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびNから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

R^4 および R^5 が、独立して、水素またはC1～6アルキルから選択される、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

アルキルがC1～4アルキルである、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^9 がアリールまたはフェノキシであり、アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキルで置換される、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 45】

アリールがC1～4アルキルで置換されている、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

nが2である、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^3 がアリールまたはフェノキシであり、アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 48】

アリールが、ハロゲン、C1～4アルキル、またはC1～4アルコキシで置換されている、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 49】

アリールがフェニルである、請求項 44、45、47 または 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

環系が少なくとも一つのC1～6アルキルで置換されている、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 51】

アルキルがC1～4アルキルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

環系が少なくとも一つのハロゲンで置換されている、請求項 39 または 41 に記載の化合物。

【請求項 53】

ハロゲンがフルオロ、クロロ、またはブロモである、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

環系が、ピラゾール、ピラジン、オキサジアゾール、ピリジン、イソオキサゾール、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、フラザン、およびトリアゾールから選択される、請求項 36～53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環系が、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合されており；単環式芳香族複素環系は、5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9$

10

20

30

40

50

R^{10} 、 $(CH_2)_n R^3$ 、 $NR^4 R^5$ 、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $C(O)NR^2 R^3$ 、 $NR^2 C(O)R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合により、C 1～6 アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 23～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環が、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合されており；単環式芳香族複素環系は、5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9$ 、 R^{10} 、 $(CH_2)_n R^3$ 、 $NR^4 R^5$ 、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $C(O)NR^2 R^3$ 、 $NR^2 C(O)R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合により、C 1～6 アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 23～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

環系が、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員の部分飽和環と縮合されている、請求項 55 または 56 に記載の化合物。

【請求項 58】

環系は、縮合された場合、非置換型である、請求項 56～58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

環系は、縮合された場合、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_n R^3$ 、 $NR^4 R^5$ 、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合によりアリールであり；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 55 および 57～58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

環系は、縮合された場合、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_n R^3$ 、 $NR^4 R^5$ 、OH、C 1～7 アルキル、C 1～7 アルコキシ、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合によりアリールであり；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、またはC 1～6 アルコキシで置換される、請求項 56～58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

環系は、縮合された場合、C 1～7 アルキルで置換される、請求項 59 または 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

10

20

30

40

50

アルキルが C 1 ～ 4 アルキルである、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

環系は、縮合された場合、少なくとも一つのハロゲンで置換される、請求項 5 9 または 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

ハロゲンがフルオロまたはクロロである、請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 が、独立して、水素、C 1 ～ 6 アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1 ～ 6 アルキル、ハロゲン、または C 1 ～ 6 アルコキシで置換される、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか
10

【請求項 6 6】

X および Y の少なくとも一方が S を表し、他方が O または S を表し；

L が $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し；

Q が O、 NR^6 、または $NR^6C(O)$ であり；

R^{12} が、場合によりアリールで置換される C 1 ～ 6 アルキルであり；

R^{13} および R^{14} が水素であり；

p が 1 であり、r が 0 または 1 であり； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、および S から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、および S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの 5 員または 6 員の部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つの 5 員もしくは 6 員の部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C 1 ～ 7 アルキル、C 1 ～ 7 アルコキシ、アリール、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和環、および N、S、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1 ～ 7 アルコキシは、場合により、C 1 ～ 6 アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1 ～ 6 アルキル、ハロゲン、または C 1 ～ 6 アルコキシで置換され；
20
30

各々の場合において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 が、独立して、水素、C 1 ～ 6 アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1 ～ 6 アルキル、ハロゲン、または C 1 ～ 6 アルコキシで置換され；

n が整数 2 を表す、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

X および Y の少なくとも一方が S を表し、他方が O または S を表し；

L が $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し；

Q が O、 NR^6 、または $NR^6C(O)$ であり；

R^{12} が、場合によりアリールで置換される C 1 ～ 6 アルキルであり；
40

R^{13} および R^{14} が水素であり；

p が 1 であり、r が 0 または 1 であり； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、および S から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、および S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの 5 員または 6 員の部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つの 5 員もしくは 6 員の部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C 1 ～ 7 アルキル、C 1 ～ 7 アルコキシ、アリール、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む 5 員または 6 員の飽和環、および N、S、または O から選択され
50

る一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7 アルコキシは、場合により、C 1～6 アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換され；

各々の場合において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 が、独立して、水素、C 1～6 アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換され；

n が整数 2 を表す、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 68】

10

X が S を表し Y が O を表す、請求項 66 または 67 に記載の化合物。

【請求項 69】

L が、エチル、メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})-$ を表す、請求項 66～68 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R^3 が、場合により C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換されるアリールである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

20

アリールが C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換されている、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 72】

R^3 が、場合により C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換されるフェノキシである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 73】

フェノキシが C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換されている、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 74】

R^4 、 R^5 、および R^6 が、独立して、水素または C 1～6 アルキルから選択される、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 75】

R^9 がアリールまたはフェノキシであり、フェノキシまたはアリールは、場合により、C 1～6 アルキル、ハロゲン、または C 1～6 アルコキシで置換される、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 76】

アリールがフェニルである、請求項 70、71 または 75 に記載の化合物。

【請求項 77】

C 1～7 アルキルがメチルである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

40

C 1～7 アルキルがエチルである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 79】

C 1～7 アルキルが C 3 アルキルである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 80】

C 1～7 アルキルが C 4 アルキルである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 81】

C 1～7 アルコキシが C 1～4 アルコキシである、請求項 66～69 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 8 2】

置換基の少なくとも一つがハロゲンである、請求項 6 6～6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R¹が非置換型である、請求項 6 6～6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 4】

R¹がインドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、キノリン、ナフチリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、ピラゾール、ピラジン、オキサジアゾール、ピリジン、イソキサゾール、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、フラザン、およびトリアゾールから選択される、請求項 1～2 2 および 6 6～6 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 8 5】

3- (ピリジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- { [3-エトキシ-4- (2-エトキシエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル }
-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1,
2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

20

3- [(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1,
2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -2-チ
オキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-
テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [1- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) エチル] -2-チオキソ-1, 2,
3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(5-クロロ-1H-インドール-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2
3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; および

30

3- [(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1,
2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

である、化合物、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項 8 6】

3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) エチル] -2-チオキソ-1, 2,
3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラ
ヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(5-メチルピラジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-
テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

40

3- [(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル) メチル] -2-チオキソ-1,
2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル) メチル] -2-チオ
キソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(6-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-
テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(4-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-
テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(3-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7

50

- ーテトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-[2-(ピリジン-2-イルメトキシ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3,
 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]-2-チオキソ-1,
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2,
 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル)-2-チオキソ-1, 2, 3,
 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(キノリン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ- 10
 6H-プリン-6-オン；
 3-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3,
 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-{2-[(キノリン-4-イルメチル)アミノ]エチル}-2-チオキソ-1, 2,
 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(2-{[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]アミノ}エチル
)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-{2-[メチル(キノリン-4-イルメチル)アミノ]エチル}-2-チオキソ-
 1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(2-アミノプロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H- 20
 プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩；
 3-{2-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩；
 3-{2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-{2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(2-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロピル)-2-
 チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩 30
 ；
 3-[2-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)
 プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オント
 リフルオロ酢酸塩；
 3-(2-{[(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}プロピル
)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-[2-({[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]メチル}アミノ)プ
 ロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-{2-[(キノリン-2-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩；
 3-{2-[(キノリン-3-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1, 40
 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-(2-{[(1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-
 イル)メチル]アミノ}プロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6
 H-プリン-6-オン；
 3-[2-({[1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)-3, 5-
 ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-
 1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-{2-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)アミノ]プロピル}-2
 -チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；
 3-[2-({[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]メチル} 50

アミノ) プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3- {2- [({1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル} - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3- (2- { [(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [1- (4-sec-ブチルフェニル) - 1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [1- (3-メトキシフェニル) - 1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [2, 5-ジメチル-1- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-ピロール-3-イル] メチル} アミノ) プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [4- (3-クロロベンゾイル) - 1-メチル-1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- {2- [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロピル} - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] アミノ} プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(1-メチル-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

2-チオキソ-3- {2- [(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イルメチル) アミノ] プロピル} - 1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [1- (ベンジルオキシ) - 1H-イミダゾール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(6-プロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} プロピル} - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- {2- [({1- [2- (2-メトキシフェノキシ) エチル] - 1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ニコチンアミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) -エチル] イソニコチンアミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] - 1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] キノリン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

－ 3 H－プリン－ 3－イル）エチル］ピリミジン－ 2－カルボキサミド；および
N－〔 1－メチル－ 2－（ 6－オキソ－ 2－チオキソ－ 1， 2， 6， 7－テトラヒドロ
－ 3 H－プリン－ 3－イル）エチル］－ 1 H－イミダゾール－ 2－カルボキサミドトリフ
ルオロ酢酸塩；

である化合物、その薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物。

【請求項 87】

医薬として使用するための、請求項 1～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 88】

場合により薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として、
請求項 1～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医
薬組成物。

【請求項 89】

酵素 M P O の阻害が有益な疾患または状態に罹患したまたはその危険のある者に、治療
有効量の請求項 1～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩
を投与することからなる、該疾患または状態を処置するまたはその危険を低下させる方法
。

【請求項 90】

神経炎症障害の疾患または状態に罹患したまたはその危険のある者に、治療有効量の請
求項 1～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与する
ことからなる、該障害を処置するまたはその危険を低下させる方法。

【請求項 91】

神経炎症障害が多発性硬化症である、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

神経炎症障害がパーキンソン病である、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 93】

心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害または末梢動脈疾患、心不全ならびに呼
吸器障害の疾患または状態に罹患したまたはその危険のある者に、治療有効量の請求項 1
～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することか
らなる、該障害または疾患を処置するまたはその危険を低下させる方法。

【請求項 94】

疾患または状態がアテローム硬化症である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

疾患または状態が慢性閉塞性肺疾患（C O P D）である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 96】

疾患または状態が、感染性および好酸球増加性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支
拡張症、または嚢胞性線維症である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 97】

酵素 M P O の阻害が有益である疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造に
おける、請求項 1～86 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩
の使用。

【請求項 98】

神経炎症障害の処置または予防のための医薬の製造における、請求項 1～86 のいずれ
か一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 99】

神経炎症障害が多発性硬化症である、請求項 98 に記載の使用。

【請求項 100】

神経炎症障害がパーキンソン病である、請求項 98 に記載の使用。

【請求項 101】

心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害または末梢動脈疾患、心不全ならびに呼

10

20

30

40

50

吸器障害の処置または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 1 0 2】

疾患または状態がアテローム硬化症である、請求項 1 0 1 に記載の使用。

【請求項 1 0 3】

疾患または状態が慢性閉塞性肺疾患（C O P D）である、請求項 1 0 1 に記載の使用。

【請求項 1 0 4】

疾患または状態が、感染性および好酸球増加性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症、または嚢胞性線維症である、請求項 1 0 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規のチオキサンチン誘導体、それらの製造方法、それらを含む組成物、およびそれらの治療上の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ミエロペルオキシダーゼ（M P O）は、主に多形核白血球（P M N）に見られるヘム含有酵素である。M P Oは、好酸球ペルオキシダーゼ、甲状腺ペルオキシダーゼ、唾液ペルオキシダーゼ、ラクトペルオキシダーゼ、プロスタグランジンHシンターゼ等を含む哺乳動物ペルオキシダーゼの多種タンパク質ファミリーの一員である。その成熟型酵素は同一の半分子からなる二量体である。各々の半分子は共有結合によりヘムを含み、これがM P Oの特徴的な緑色の原因となる独特のスペクトル特性を示す。M P Oの二つの半分子をつなぐジスルフィド架橋を切断すると半酵素（h e m i - e n z y m e）を生じるが、そのスペクトル特性および触媒特性はインタクトな酵素のそれらと見分けがつかない。この酵素は、過酸化水素を利用して塩化物を酸化し次亜塩素酸を生成する。他のハロゲン化物および偽ハロゲン化物（p s e u d o h a l i d e s）（チオシアナート等）もまた、M P Oの生理学的基質である。

20

【0 0 0 3】

P M Nは特に感染防御において重要な細胞である。これらの細胞はM P Oを含み、その殺菌作用は十分に実証されている。P M Nは、貪食作用により非特異的に微生物を飲み込み、それらを食胞と呼ばれる小胞に取り込み、それらにミエロペルオキシダーゼを含有する顆粒が融合してファゴリソソームを形成する。ファゴリソソーム内では、ミエロペルオキシダーゼの酵素活性により強殺菌性化合物である次亜塩素酸が形成される。次亜塩素酸はそれ自体が酸化剤であり、チオールおよびチオエーテルと最も反応し易いが、それだけでなくアミンをクロアミンに変換し、芳香族アミノ酸を塩素化する。マクロファージは大型の食細胞であり、P M Nと同様、微生物を食することができる。マクロファージは過酸化水素を生成することができ、活性化時にはミエロペルオキシダーゼも産生する。M P Oおよび過酸化水素はまた、細胞外に放出され、そこで塩化物と反応することで隣接組織に対して損傷を与えることもできる。

30

【0 0 0 4】

40

ミエロペルオキシダーゼ活性と疾患の関係は、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、および脳卒中を含む神経炎症反応を伴う神経学的疾患ならびに喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、アテローム硬化症、虚血性心疾患、心不全、炎症性腸疾患、腎糸球体障害、および関節リウマチ等の他の炎症疾患または炎症状態において指摘されている。肺癌もまた、高いM P Oレベルを伴うことが示唆されている。

【0 0 0 5】

多発性硬化症（M S）

M P O陽性細胞は、循環中および炎症を起こした組織に多く存在する。より具体的には、M P Oを含有するマクロファージおよびミクログリアが、疾患時のC N Sにおいて確認されている；多発性硬化症（N a g r a R M, e t a l. J o u r n a l o f N

50

euroimmunology 1997; 78 (1-2): 97-107)、パーキンソン病 (Choi D-K, et al. J. Neurosci. 2005; 25 (28): 6594-600)、およびアルツハイマー病 (Green PS, et al. Journal of Neurochemistry. 2004; 90 (3): 724-33)。慢性進行性の炎症のいくつかの局面では壊滅的な破壊が引き起こされるが、そこでMPO反応産物が重要な役割を果たしていると考えられている。

【0006】

この酵素は、細胞外および好中球のファゴリソソームの両方に放出される (Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Blood 1998; 92 (9): 3007-17)。MPO活性の前提条件は過酸化水素の存在であり、これはNADPHオキシダーゼおよびその後のスーパーオキシド不均化により生成される。その酸化型酵素は多くの異なる基質を利用することができるが、その中でも塩化物が最も認識される。この反応から強い非ラジカル性の酸化剤 一次亜塩素酸 (HOCl) が形成される。 HOCl は、システインおよびメチオニン等の含硫アミノ酸を非常に効率良く酸化する (Peskin AV, Winterbourn CC. Free Radical Biology and Medicine 2001; 30 (5): 572-9)。これはまた、タンパク質およびその他の生体分子の両方においてアミノ基を有するクロアミンを形成する (Peskin AV, et al. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37 (10): 1622-30)。これはフェノール (チロシン等) (Hazen SL, et al. Mass Free Radical Biology and Medicine 1997; 23 (6): 909-16) および脂質の不飽和結合 (Albert CJ, et al. J. Biol. Chem. 2001; 276 (26): 23733-41) を塩素化し、鉄中心核 (iron centers) を酸化し (Rosen H, Klebanoff S J. Journal of Biological Chemistry 1982; 257 (22): 13731-354)、タンパク質を架橋する (Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. Biochemistry 2002; 41 (4): 1293-301)。

【0007】

タンパク質分解カスケードは、BBBを通じた細胞浸潤ならびにBBB、ミエリン、および神経細胞の破壊の両方に関与する (Cuzner ML, Opdenakker G. Journal of Neuroimmunology 1999; 94 (1-2): 1-14; Yong VW, et al. Nature Reviews Neuroscience 2001; 2 (7): 502-11)。マトリクスメタロプロテナーゼ (MMP) の活性化は、カスケードにおける上流のプロテアーゼの作用およびジスルフィド架橋の酸化を通じて達成され得る (Fu X, et al. J. Biol. Chem. 2001; 276 (44): 41279-87; Gu Z, et al. Science 2002; 297 (5584): 1186-90)。この酸化は、ニトロシル化または HOCl が媒介する酸化のいずれかであり得る。両方の反応は、MPO活性の結果であり得る。いくつかの報告は、MSおよびEAEの両方における細胞浸潤および組織損傷 (BBB破壊および脱髄) への関与というMMP全般および特にMMP-9の役割を示唆している (概説についてはYong VW, et al, 前出を参照のこと)。これらのMSにおける特定種のメカニズムの重要性は、MSの脳組織およびCSFにおいてプロテアーゼの活性および存在量の亢進を確認した研究からきている。MSの病理に関与する疑いのあるプロテアーゼのいくつかを欠損するマウスを用いたEAE研究の実施または薬理的アプローチの利用によって、それを支持するデータも得られている。

【0008】

脱髄は、細胞傷害性T細胞および活性化型貪食細胞により生成される毒性産物に依存すると考えられている (Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 (6): 695-7)。従って軸索消失は、プロ

テアーゼおよび反応性酸素および窒素中間体の影響を受ける。MPOが存在する場合、それはプロテアーゼを活性化（直接的およびプロテアーゼ阻害因子への働きかけによる抑制解除を通じて）することができかつ反応性種を生成することができることが明らかであろう。

【0009】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、完全に可逆的ではない気流制限により特徴付けられる疾患状態である。気流制限は通常、進行性でありかつ肺における有害粒子またはガスに対する異常な炎症反応を伴う。COPDは、公衆衛生上の大きな問題である。米国においては四番目に大きな慢性的罹患・死亡原因であり、全世界の疾患例でみれば2020年度には第五位にランクされると予想される。英国におけるCOPDの有病率は、男性が1.7%、女性が1.4%である。COPDは、重症度が軽度（mild）から最重度（very severe）まであり、その治療費は重症度の上昇に伴い急激に高騰する。

【0010】

痰およびBAL中のMPOレベルは、正常な非喫煙コントロールよりもCOPD患者においてずっと高い（Keatings V. M., Barnes P. J. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 449-453; Pesci, A. et al. Eur Respir J 1998; 12: 380-386）。MPOレベルは、この疾患の悪化によりさらに上昇する（Fiorini G. et al. Biomedicine & Pharmacotherapy 2000; 54: 274-278; Crooks S. W. et al. European Respiratory Journal. 15 (2): 274-80, 2000）。MPOの役割は、COPDの悪化に重要であると考えられている（Sharon S. D. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 349-355）。

【0011】

MPOは、その破壊的能力に加えて、血管疾患との臨床的關係も強い（Balduş S. et al. Circulation 2003; 108: 1440-5）。MPOの機能障害性多型は、冠動脈疾患による死亡の危険を低下させ（Nikpoor B. et al. Am Heart J 2001; 142: 336）、MPOの血清レベルが高い患者は急性冠症候群の危険も高い。血管疾患に対するMPOの影響は、肺血管が喫煙者の肺における最初の関与部位の一つであるという強い証拠があるため、COPDにも及ぶと考えられる。喫煙との間で用量相関を示す肺動脈の内膜における大きな変化が報告されている（Hale K. A., Niewoehner D. E., Cosio M. G. Am Rev Resp Dis 1980; 122: 273-8）。MPOの生理学的機能は、自然宿主防御に関わるものである。しかし、この役割は、MPO欠損患者の大部分が比較的良性的症状を示すことから重要なものではない（Parry M. F. et al. Ann Int Med. 1981; 95: 293-301, Yang, K. D., Hill, H. R. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 889-900）。まとめると、COPDにおけるMPOレベルの上昇はいくつかのメカニズムを通じてこの疾患に寄与する可能性があるという注目すべき証拠がある。従ってMPOの選択的な阻害は、COPDの急性および慢性の両方の炎症的局面を軽減し、気腫の発症を減らすことが期待される。

【0012】

アテローム硬化症

MPO阻害剤は、アテローム硬化度（atherosclerotic burden）および／または既存のアテローム硬化病変部（atherosclerotic lesions）の脆弱性を下げ、それによって急性心筋梗塞、不安定狭心症、または脳卒中の危険を減らし、急性冠症候群および虚血性脳血管現象の際の虚血／再灌流傷害を軽減すると考えられる。いくつかのデータ群が、アテローム硬化症におけるMPOの役割を支持

している。MPOは、ヒトアテローム硬化病変部の肩領域 (shoulder regions) および壊死中心核 (necrotic core) において発現され、活性型の酵素がヒト病変部の剖検材料から単離されている (Daugherty, A. et al. (1994) J Clin Invest 94 (1): 437-44)。浸食され破裂したヒト病変部においては、脂肪線条と比較して、MPO発現マクロファージ数の増加が実証されており、このことは急性冠症候群におけるMPOの一定の役割を示唆している (Sugiyama, S. et al. (2001) Am J Pathol 158 (3): 879-91)。冠動脈疾患を発症した患者は、健常者コントロールよりも血漿および白血球のMPOレベルが高い (Zhang, R. et al. (2001) JAMA 286 (17): 2136-42)。さらに、二つの大規模な予測研究 (prospective studies) において、MPOの血漿レベルはさらなる冠動脈事故の危険または血管再生を予測した (Baldus, S. et al. (2003) Circulation 108 (12): 1440-5; Brennan, M. et al. (2003) N Engl J Med 349 (17): 1595-604)。ヒトにおける完全MPO欠損症は、2000~4000人に一人の有病率である。これらの個体は基本的に健常のようであるが、重度のカンジダ感染の症例がいくつか報告されている。興味深いことに、MPO欠損者は、正常なMPOレベルを有するコントロールよりも心血管疾患に罹患する可能性が低い (Kutter, D. et al. (2000) Acta Haematol 104 (1))。MPOプロモーターにおける多型が発現に影響し、高MPO発現者および低MPO発現者を発生させる。三つの別の研究において、高発現遺伝子型が心血管疾患の危険の増加と関連付けられた (Nikpoor, B. et al. (2001) Am Heart J 142 (2): 336-9; Makela, R., P. J. Karhunen, et al. (2003) Lab Invest 83 (7): 919-25; Asselbergs, F. W., et al. (2004) Am J Med 116 (6): 429-30)。この10年の間に蓄積されたデータは、MPOのアテローム発生促進作用には、リポタンパク質の酸化、一酸化窒素の消費を通じた内皮の機能障害の誘導、およびプロテアーゼの活性化によるアテローム硬化病変部の不安定化が含まれることを示している (Nicholls, S. J. and S. L. Hazen (2005) Arterioscler Thromb Vasc Biol 25 (6): 1102-11)。最近、いくつかの研究が、LDLおよびHDLリポタンパク質のニトロおよびクロロチロシン修飾に着目した。インビボでのクロロチロシン修飾はMPOにより生成される次亜塩素酸によってのみなされ得るので、これらの修飾はMPO活性の特異的マーカーであるとみなされる (Hazen, S. L. and J. W. Heinecke (1997) J Clin Invest 99 (9): 2075-81)。インビトロでMPOに曝されたLDL粒子は凝集し、これによりマクロファージのスカーベンジャー受容体を通じた取り込みおよび泡沫細胞の形成が促進された (Hazzell, L. J. and R. Stocker (1993) Biochem J 290 (Pt 1): 165-72)。HDLコレステロールの主要なアポリポタンパク質であるapoA1のクロロチロシン修飾は、コレステロールのアクセプター機能を損なわせた (Bergt, C., S. et al. (2004) Proc Natl Acad Sci USA; Zheng, L. et al. (2004) J Clin Invest 114 (4): 529-41)。これらのメカニズムの体系的な研究は、MPOが血漿中のapoA1に結合しこれと共に移動することを示した。さらに、MPOは、マクロファージからのコレステロール流出の際にマクロファージのABCA1カセットトランスポーターと物理的に相互作用するapoA1のチロシン残基を特異的に標的化する (Bergt, C. et al. (2004) J Biol Chem 279 (9): 7856-66; Shao, B. et al. (2005) J Biol Chem 280 (7): 5983-93; Zheng et al. (2005) J Biol Chem 280 (1): 38-47)。従って、MPOは、アテローム硬化病変部において二つの悪役、すなわちLDL粒子の凝集を通じた脂質の蓄積の増加およびHDLタンパク質apoA1に対す

る攻撃を通じたコレステロールの逆輸送の減少、を有するようである。

【0013】

本発明は、意外にも酵素MPOの阻害剤として有用な特性を示す新規のチオキサンチンを開示する。さらに、本発明の新規化合物は、公知のチオキサンチンと比較して、以下のいずれか一つ又はそれ以上を示す：(i)改善されたTPO選択性；(ii)予想外に高いMPO阻害活性；(iii)改善された脳浸透性；(iv)改善された溶解性、および／または(v)改善された半減期。このようなチオキサンチンは、例えばWO 03/089430およびWO 05/037835に開示されている。

【発明の開示】

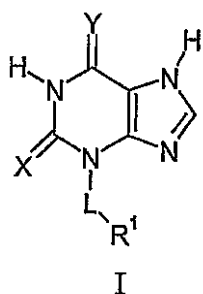
【課題を解決するための手段】

10

【0014】

本発明は、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物としての、式(I)の化合物

【化1】



20

[式中、

XおよびYの少なくとも一方はSを表し、他方はOまたはSを表し；

Lは $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ を表し； $(R^{12})_p$ および $(CR^{13}R^{14})_r$ は各々、場合により、一つまたは二つの二重結合または三重結合を含み；

QはO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、C(O)NR⁶、または結合であり；

R¹²はC1～6アルキルまたはC1～6アルコキシから選択され、C1～6アルキルまたはC1～6アルコキシは、場合により、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、フェノキシ、またはアリアルで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換され；フェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み、C1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；

30

R¹³およびR¹⁴は、独立して、水素、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、C1～6アルキル、フェノキシ、およびC1～6アルコキシから選択され；フェノキシまたはC1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換され；

pは整数0、1、2、3、または4を表し、rは整数0、1、2、3、または4を表し； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

40

R¹は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、SO_(n)R⁹、SO_(n)NR⁹R¹⁰、(CH₂)_nR³、NR⁴R⁵、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、アリアル、CN、C(O)NR²R³、NR²C(O)R³、C(O)R³、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員また

50

は6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；C 1～7アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～7アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC 1～6アルコキシで置換され；C 1～7アルキルは、場合により、C 1～7アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

各々の場合において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、アリール、およびフェノキシから選択され；C 1～6アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～6アルキルは、場合により、ハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸で置換され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されるか；

またはNR²R³、NR⁴R⁵、およびNR⁹R¹⁰基が、各々独立して、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含み、場合によりハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、C(O)NR⁷R⁸、またはNR⁷C(O)R⁸でさらに置換される5～7員の飽和アザ環式環を表し；

各々の場合において、 R^7 、 R^8 、および R^{11} は、独立して、水素もしくはC 1～6アルキルを表すか、またはNR⁷R⁸基が、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5～7員の飽和アザ環式環を表し；

nは整数0、1、または2を表す；但し、

R^1 についてチエニルまたはフリルが排除される場合；

およびQがO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、またはC(O)NR⁶である場合、pは1またはそれ以上である]に関する。

【0015】

本発明の一つの局面は、

XおよびYの少なくとも一方がSを表し、他方がOまたはSを表し；

Lが $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し； $(R^{12})_p$ および $(CR^{13}R^{14})_r$ は各々、場合により、一つまたは二つの二重結合または三重結合を含み；

QがO、S(O)_n、NR⁶、NR⁶C(O)、C(O)NR⁶、または結合であり；

R^{12} がC 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシから選択され、C 1～6アルキルまたはC 1～6アルコキシは、場合により、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR⁴R⁵、フェノキシ、またはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；フェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み

R^{13} および R^{14} が、独立して、水素、OH、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CFH₂、C N、NR⁴R⁵、C 1～6アルキル、フェノキシ、およびC 1～6アルコキシから選択され、フェノキシまたはC 1～6アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

pが整数0、1、2、3、または4を表し、rが整数0、1、2、3、または4を表し； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香

族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、 OH 、 $\text{C}1\sim7$ アルキル、 $\text{C}1\sim7$ アルコキシ、フェノキシ、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C 、 N 、 O 、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、および N 、 S 、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシまたはアリールで置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み； $\text{C}1\sim7$ アルキルは、場合により、ヒドロキシまたは $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換され； $\text{C}1\sim7$ アルキルは、場合により、 $\text{C}1\sim7$ アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換され；

10

各々の場合において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} が、独立して、水素、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシ、アリール、およびフェノキシから選択され； $\text{C}1\sim6$ アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み； $\text{C}1\sim6$ アルキルは、場合により、ハロゲン、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシ、 CHO 、 $\text{C}2\sim6$ アルカノイル、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、または $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ で置換され；アリールまたはフェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換されるか；

20

または NR^2R^3 、 NR^4R^5 、 NR^9R^{10} 基が、各々独立して、場合により O 、 S 、および NR^{11} から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含み、場合によりハロゲン、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシ、 CHO 、 $\text{C}2\sim6$ アルカノイル、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、または $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ でさらに置換される5～7員の飽和アザ環式環を表し；

各々の場合において、 R^7 、 R^8 、および R^{11} が、独立して、水素もしくは $\text{C}1\sim6$ アルキルを表すか、または NR^7R^8 基が、場合により O 、 S 、および NR^{11} から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5～7員の飽和アザ環式環を表し；

n が整数0、1、または2を表す；但し、

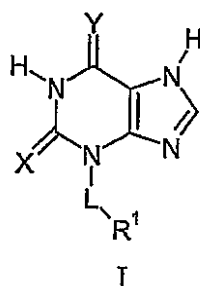
R^1 についてチエニルまたはフリルが排除される場合；

および Q が O 、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 NR^6 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ 、または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$ である場合、 p は1またはそれ以上である、

30

薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物としての、式(I)

【化2】



40

に従う化合物に関する。

【0016】

本発明の一つの局面によれば、 X は S を表し Y は O を表す。

【0017】

本発明の別の局面によれば、 p は1または2である。

【0018】

本発明の一つの局面によれば、 R^{12} は、場合により OH 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CFH_2 、 CN 、 NR^4R^5 、フェノキシ、またはアリールで置換される $\text{C}1\sim6$ アルキルである。本発明の別の実施態様によれば、 R^{12} は $\text{C}1\sim6$ アルキルである。本発明の別の

50

実施態様によれば、アルキルは、OH、ハロゲン、 CF_3 、フェノキシ、またはアリールで置換されている。本発明のさらなる実施態様によれば、アルキルは、アリールまたはフェノキシで置換されている。本発明のなおさらなる実施態様によれば、アリールはフェニルである。

【0019】

本発明の一つの局面によれば、 R^{12} は、C3アルキル、C2アルキル、またはC1アルキルである。

【0020】

本発明の一つの局面によれば、 r は0または1である。

【0021】

本発明の一つの局面によれば、 Q は NR^6 または結合である。本発明の一つの実施態様によれば、 R^6 は水素またはC1～6アルキルである。本発明の別の実施態様によれば、アルキルはC1～3アルキルである。

【0022】

本発明の一つの局面によれば、 Q は $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ である。本発明の一つの実施態様によれば、 R^6 は水素である。

【0023】

本発明の一つの局面によれば、 R^{13} および R^{14} は、独立して、水素、OH、ハロゲン、 CF_3 、CN、 NR^4R^5 、C1～6アルキル、フェノキシ、およびC1～6アルコキシから選択され、かつフェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。本発明の一つの実施態様によれば、 R^{13} および R^{14} は水素である。

【0024】

本発明の一つの局面によれば、 Q はOである。

【0025】

本発明の一つの局面によれば、 L はエチル、メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})-$ を表す。

【0026】

本発明の一つの局面によれば、 R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 R^3 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；C1～7アルコキシまたはフェノキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；C1～7アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC1～6アルコキシで置換され；C1～7アルキルは、場合により、C1～7アルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

【0027】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式また

10

20

30

40

50

は二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つもしくは二つの5員もしくは6員の飽和もしくは部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

10

【0028】

本発明の一つの実施態様によれば、場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系は、一つまたは二つの窒素原子を含む。

【0029】

本発明の一つの実施態様によれば、場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系は、一つの酸素原子を含む。

20

【0030】

本発明の一つの実施態様によれば、場合により一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合される、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系は、三つの窒素原子を含む。

【0031】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む二環式芳香族複素環系を表し；二環式芳香族複素環系は、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

30

【0032】

本発明の別の実施態様によれば、二環式芳香族複素環系は非置換型である。

【0033】

本発明の別の実施態様によれば、二環式芳香族複素環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

40

【0034】

本発明の別の実施態様によれば、二環式芳香族複素環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原

50

子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される。

【0035】

本発明のさらに別の実施態様によれば、二環式芳香族複素環系は、C 1～7アルキルまたはハロゲンから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されている。本発明のさらなる実施態様によれば、アルキルはC 1～4アルキルである。本発明のさらなる実施態様によれば、ハロゲンはブロモ、フルオロ、またはクロロである。

10

【0036】

本発明の別の実施態様によれば、二環式芳香族複素環系は、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、キノリン、ナフチリジン、およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジンから選択される。

【0037】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環系は、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、CN、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $NR^2C(O)R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される。

20

【0038】

本発明の別の実施態様によれば、環系は非置換型である。

【0039】

本発明の別の実施態様によれば、環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される。

30

【0040】

本発明のさらなる実施態様によれば、環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、CまたはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびNから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される。

40

【0041】

本発明の別の実施態様によれば、環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または

50

6員の飽和または部分飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

【0042】

本発明のさらに別の実施態様によれば、環系は、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、フェノキシ、C(O) R^3 、CまたはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびNから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されており；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

10

【0043】

本発明のさらなる実施態様によれば、 R^4 および R^5 は、独立して、水素またはC1～6アルキルから選択される。本発明のさらなる実施態様によれば、アルキルはC1～4アルキルである。

【0044】

本発明のさらなる実施態様によれば、 R^9 はアリールまたはフェノキシであり、アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキルで置換される。本発明のなおさらなる実施態様によれば、アリールはC1～4アルキルで置換されている。

20

【0045】

本発明のさらなる実施態様によれば、nは2である。

【0046】

本発明のさらなる実施態様によれば、 R^3 はアリールまたはフェノキシであり、アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

【0047】

本発明のさらなる実施態様によれば、アリールは、ハロゲン、C1～4アルキル、またはC1～4アルコキシで置換されている。

30

【0048】

本発明のなおさらなる実施態様によれば、アリールはフェニルである。

【0049】

本発明のさらなる実施態様によれば、環系は少なくとも一つのC1～6アルキルで置換されている。本発明のなおさらなる実施態様によれば、アルキルはC1～4アルキルである。

【0050】

本発明のさらなる実施態様によれば、環系は少なくとも一つのハロゲンで置換されている。本発明のなおさらなる実施態様によれば、ハロゲンはフルオロ、クロロ、またはブロモである。

40

【0051】

本発明の別の実施態様によれば、環系は、ピラゾール、ピラジン、オキサジアゾール、ピリジン、イソキサゾール、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、フラザン、およびトリアゾールから選択される。

【0052】

本発明の別の実施態様によれば、 R^1 は、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環系は、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合されており；単環式芳香族複素環系は、5員または6員の

50

飽和または部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、 OH 、 $\text{C}1\sim7$ アルキル、 $\text{C}1\sim7$ アルコキシ、フェノキシ、アリール、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C 、 N 、 O 、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、および N 、 S 、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換される。

【0053】

本発明の別の実施態様によれば、 R^1 は、 N 、 O 、および S から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族複素環系を表し；単環式芳香族複素環系は、 C 、 N 、 O 、および S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合されており；単環式芳香族複素環系は、5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、 OH 、 $\text{C}1\sim7$ アルキル、 $\text{C}1\sim7$ アルコキシ、フェノキシ、アリール、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C 、 N 、 O 、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環、および N 、 S 、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換される。

【0054】

本発明のさらに別の実施態様によれば、環系は、 C 、 N 、 O 、および S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員の部分飽和環と縮合されている。

【0055】

本発明のさらに別の実施態様によれば、環系は、縮合された場合、非置換型である。

【0056】

本発明のさらに別の実施態様によれば、環系は、縮合された場合、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、 OH 、 $\text{C}1\sim7$ アルキル、 $\text{C}1\sim7$ アルコキシ、フェノキシ、アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C 、 N 、 O 、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、および N 、 S 、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシは、場合によりアリールであり；フェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換される。

【0057】

本発明のさらに別の実施態様によれば、環系は、縮合された場合、ハロゲン、 CF_3 、 $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ 、 NR^4R^5 、 OH 、 $\text{C}1\sim7$ アルキル、 $\text{C}1\sim7$ アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C 、 N 、 O 、または S から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、および N 、 S 、または O から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され； $\text{C}1\sim7$ アルコキシは、場合によりアリールであり；フェノキシは、場合により、 $\text{C}1\sim6$ アルキル、ハロゲン、または $\text{C}1\sim6$ アルコキシで置換される。

【0058】

本発明のさらなる実施態様によれば、環系は、縮合された場合、 $\text{C}1\sim7$ アルキルで置換される。本発明のなおさらなる実施態様によれば、アルキルは $\text{C}1\sim4$ アルキルである。

【0059】

本発明のさらなる実施態様によれば、環系は、縮合された場合、少なくとも一つのハロゲンで置換される。本発明のさらなる実施態様によれば、ハロゲンはフルオロまたはクロロである。

【0060】

本発明の一つの局面によれば、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 は、独立して、水素、C1～6アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換される。

【0061】

10

本発明の一つの局面は、

XおよびYの少なくとも一方がSを表し、他方がOまたはSを表し；

Lが $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し；

QがO、 NR^6 、または $NR^6C(O)$ であり；

R^{12} が、場合によりアリールで置換されるC1～6アルキルであり；

R^{13} および R^{14} が水素であり；

pが1であり、rが0または1であり； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つの5員もしくは6員の部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、アリール、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C1～7アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換され；

20

各々の場合において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 が、独立して、水素、C1～6アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C1～6アルキル、ハロゲン、またはC1～6アルコキシで置換され；

30

nが整数2を表す、

式(I)に従う化合物に関する。

【0062】

本発明の一つの実施態様は、

XおよびYの少なくとも一方がSを表し、他方がOまたはSを表し；

Lが $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ を表し；

QがO、 NR^6 、または $NR^6C(O)$ であり；

R^{12} が、場合によりアリールで置換されるC1～6アルキルであり；

40

R^{13} および R^{14} が水素であり；

pが1であり、rが0または1であり； $1 \leq p + r \leq 7$ であり；

R^1 が、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系を表し；単環式または二環式の芳香族複素環系は、場合により、C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つの5員または6員の部分飽和環と縮合され、単環式または二環式の芳香族複素環系は、単独でまたは一つの5員もしくは6員の部分飽和環と縮合された場合、場合により、ハロゲン、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $(CH_2)_nR^3$ 、 NR^4R^5 、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、アリール、フェノキシ、 $C(O)R^3$ 、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和環、およびN、S、またはOから選択され

50

る一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；C 1～7アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシまたはアリールで置換され；フェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

各々の場合において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^9 が、独立して、水素、C 1～6アルキル、アリール、およびフェノキシから選択され；アリールまたはフェノキシは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換され；

nが整数2を表す、

式(I)に従う化合物に関する。

【0063】

10

本発明の一つの実施態様によれば、XはSを表しYはOを表す。

【0064】

本発明の一つの実施態様によれば、Lは、エチル、メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}$
 H_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})$
 $-$ を表す。

【0065】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^3 は、場合によりC 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されるアリールである。本発明の別の実施態様によれば、アリールはC 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されている。

20

【0066】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^3 は、場合によりC 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されるフェノキシである。本発明の別の実施態様によれば、フェノキシはC 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換されている。

【0067】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、独立して、水素またはC 1～6アルキルから選択される。

【0068】

30

本発明の一つの実施態様によれば、 R^9 はアリールまたはフェノキシであり、フェノキシまたはアリールは、場合により、C 1～6アルキル、ハロゲン、またはC 1～6アルコキシで置換される。

【0069】

本発明の別の実施態様によれば、アリールはフェニルである。

【0070】

本発明の他の実施態様によれば、C 1～7アルキルは、メチル、エチル、C 3アルキル、またはC 4アルキルである。

【0071】

本発明の一つの実施態様によれば、C 1～7アルコキシはC 1～4アルコキシである。

40

【0072】

本発明の一つの実施態様によれば、置換基の少なくとも一つはハロゲンである。

【0073】

本発明の一つの実施態様によれば、 R^1 は非置換型である。

【0074】

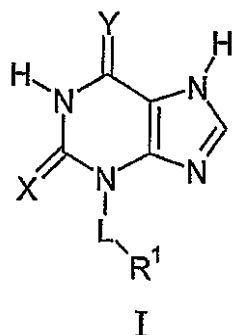
本発明の一つの局面によれば、 R^1 はインドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、キノリン、ナフチリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、ピラゾール、ピラジン、オキサジアゾール、ピリジン、イソキサゾール、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、フラザン、およびトリアゾールから選択される。

【0075】

50

本発明により、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物として、式 (I) の化合物：

【化 3】



10

[式中

XおよびYの少なくとも一方はSを表し、他方はOまたはSを表し；

LはC 1～7アルキレンを表し、アルキレンは、場合により、O、S (O)_n、および NR⁶から選択されるヘテロ原子を含み、アルキレンは、場合により、一つまたは二つの炭素・炭素二重結合を含み、アルキレンは、場合により、OH、ハロゲン、CN、および NR⁴R⁵、C 1～6アルキル、ならびにC 1～6アルコキシから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され、アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み；

20

R¹は、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、5員または6員の芳香族複素環は、場合により、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合され得、この環系（5員もしくは6員の芳香族複素環単独、または5員もしくは6員の飽和、部分飽和、もしくは不飽和環と縮合された5員もしくは6員の芳香族複素環）は、場合により、ハロゲン、CHF₂、CH₂F、CF₃、S O_(n)R⁹、S O_(n)NR⁹R¹⁰、OH、C 1～7アルキル、C 1～7アルコキシ、CN、C ONR²R³、NR²COR³、およびCOR³から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C 1～6アルコキシでさらに置換され、アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み、アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC 1～6アルコキシでさらに置換され、アルキルまたはアルコキシは、場合により、酸素の隣またはアルキル内の任意の位置にカルボニルを含み；

30

各々の場合において、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、およびR¹⁰は、独立して、水素、C 1～6アルキル、またはC 1～6アルコキシを表し、アルコキシは、場合により、酸素の隣にカルボニルを含み、アルキルは、場合により、ハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、CONR⁷R⁸、およびNR⁷COR⁸でさらに置換されるか；

またはNR²R³、NR⁴R⁵、およびNR⁹R¹⁰基が、各々独立して、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含み、場合によりハロゲン、C 1～6アルコキシ、CHO、C 2～6アルカノイル、OH、CONR⁷R⁸、およびNR⁷COR⁸でさらに置換される、5～7員の飽和アザ環式環を表し；

40

各々の場合において、R⁷、R⁸、およびR¹¹は、独立して、水素もしくはC 1～6アルキルを表すか、またはNR⁷R⁸基が、場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5～7員の飽和アザ環式環を表し；

nは整数0、1、または2を表すが；

R¹がチエニルまたはフリルを表す場合は排除される]
もまた提供する。

【0076】

本発明の一つの局面においては、XがSを表しYがOを表す式 (I) の化合物を提供す

50

る。

【0077】

本発明の別の局面においては、LがC1～7アルキレンを表す式(I)の化合物を提供する。

【0078】

本発明のさらに別の局面においては、LがC1～3アルキレンを表す式(I)の化合物を提供する。

【0079】

本発明のさらに別の局面においては、LがC1アルキレン(メチレン)を表す式(I)の化合物を提供する。

10

【0080】

本発明のさらに別の局面においては、LがC2アルキレン(エチレン)を表す式(I)の化合物を提供する。

【0081】

本発明のさらに別の局面においては、 R^1 が、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、5員または6員の芳香族複素環は、場合により、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合され、この環系(5員もしくは6員の芳香族複素環単独、または5員もしくは6員の飽和、部分飽和、もしくは不飽和環と縮合された5員もしくは6員の芳香族複素環)は、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、CN、 $CONR^2R^3$ 、 NR^2COR^3 、および COR^3 から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシでさらに置換される、式(I)の化合物を提供する。

20

【0082】

本発明のさらに別の局面においては、 R^1 が、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、5員または6員の芳香族複素環は、C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合されており、この環系(5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合された5員または6員の芳香族複素環)は、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、CN、 $CONR^2R^3$ 、 NR^2COR^3 、および COR^3 から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシでさらに置換され、アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC1～6アルコキシでさらに置換される、式(I)の化合物を提供する。

30

【0083】

本発明のさらに別の局面においては、5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合された5員または6員の芳香族複素環がハロゲンで置換されている式(I)の化合物を提供する。

40

【0084】

本発明のさらに別の局面においては、ハロゲンがC1およびFから選択される式(I)の化合物を提供する。

【0085】

本発明のさらに別の局面においては、5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合された5員または6員の芳香族複素環が非置換型である式(I)の化合物を提供する。

【0086】

本発明のさらに別の局面においては、5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環と縮合された5員または6員の芳香族複素環がインドリルおよびベンゾイミダゾリルか

50

ら選択される式 (I) の化合物を提供する。

【0087】

本発明のさらに別の局面においては、 R^1 が、O、N、およびSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、この芳香族環は、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、CN、 $CONR^2R^3$ 、 NR^2COR^3 、および COR^3 から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシでさらに置換され、アルキルは、場合により、ヒドロキシまたはC1～6アルコキシでさらに置換される、式 (I) の化合物を提供する。

【0088】

10

本発明のさらに別の局面においては、 R^1 が、O、N、およびSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、この芳香族環は、場合により、ハロゲン、C1～6アルキル、およびC1～6アルコキシから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシでさらに置換される、式 (I) の化合物を提供する。

【0089】

本発明のさらに別の局面においては、 R^1 が、1または2個の窒素原子を含む5員または6員の芳香族複素環を表し、この芳香族環は、場合により、ハロゲン、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 $SO_{(n)}R^9$ 、 $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ 、OH、C1～7アルキル、C1～7アルコキシ、CN、 $CONR^2R^3$ 、 NR^2COR^3 、および COR^3 から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換され；アルコキシは、場合により、C1～6アルコキシでさらに置換される、式 (I) の化合物を提供する。

20

【0090】

本発明のさらに別の局面においては、1または2個の窒素原子を含む5員または6員の芳香族複素環が、ハロゲンおよびC1～7アルキルから独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されている、式 (I) の化合物を提供する。

【0091】

本発明のさらに別の局面においては、芳香族複素環がピリジルおよびイミダゾリルから選択される式 (I) の化合物を提供する。

【0092】

30

本発明のさらに別の局面においては、芳香族複素環が、ハロゲンおよびC1～7アルキルで置換されたイミダゾリルである式 (I) の化合物を提供する。

【0093】

本発明はまた、

3- (ピリジン-2-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- (ピリジン-3-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- (ピリジン-4-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

40

3- { [3-エトキシ-4- (2-エトキシエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル } -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- [(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- [(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- [(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

3- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン；

50

3- [1- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) エチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(5-クロロ-1H-インドール-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; および

3- [(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

から選択される、薬学的に許容できる塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物としての化合物に関する。

【0094】

さらに、本発明はまた、

3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) エチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (1H-ピラゾール-3-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(5-メチルピラジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(6-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(4-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(3-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(1-メチル-1H-インドール-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (キノリン-4-イルメチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [(6-フェノキシピリジン-3-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- {2- [(キノリン-4-イルメチル) アミノ] エチル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(1-メチル-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} エチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- {2- [メチル (キノリン-4-イルメチル) アミノ] エチル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2-アミノプロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3- {2- [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

【0095】

3- {2- [(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1,

10

20

30

40

50

2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-{2-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1,

2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-(2-{ [(6-クロロピリジン-3-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3-[2-({ [6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3-(2-{ [(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; 10

3-[2-({ [2-(ジメチルアミノ) ピリミジン-5-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-{2-[(キノリン-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3-{2-[(キノリン-3-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-(2-{ [(1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; 20

3-[2-({ [1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-{2-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-[2-({ [1-(フェニルスルホニル) -1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩;

3-{2-[({1-[(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩; 30

3-(2-{ [(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-[2-({ [1-(4-sec-ブチルフェニル) -1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-[2-({ [1-(3-メトキシフェニル) -1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-[2-({ [2, 5-ジメチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル) -1H-ピロール-3-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; 40

3-[2-({ [4-(3-クロロベンゾイル) -1-メチル-1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

【0096】

3-{2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3-(2-{ [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン; 50

3- (2- { [(4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(1-メチル-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

2-チオキソ-3- {2- [(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イルメチル) アミノ] プロピル} -1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- [2- ({ [1- (ベンジルオキシ) -1H-イミダゾール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- (2- { [(6-プロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

3- {2- [({1- [2- (2-メトキシフェノキシ) エチル] -1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ニコチンアミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) -エチル] イソニコチンアミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] -1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] キノリン-2-カルボキサミド;

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ピリミジン-2-カルボキサミド; および

N- [1-メチル-2- (6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] -1H-イミダゾール-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩;

から選択される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはその塩の溶媒和物に関する。

【0097】

式 (I) の化合物は、鏡像異性形態で存在し得る。従って、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、およびそれらの混合物が本発明の範囲に含まれる。様々な光学異性体が、従来の技術、例えば分別結晶またはHPLCを用いる、その化合物のラセミ混合物の分離により単離され得る。あるいは、様々な光学異性体は、光学的に活性な出発物質を用いることで直接的に製造され得る。

【0098】

本発明は、塩の形態の式 (I) の化合物を包含する。適当な塩には、有機もしくは無機酸または有機もしくは無機塩基により形成される塩が含まれる。このような塩は通常薬学的に許容できるものであろうが、薬学的に許容できない酸または塩基の塩も対象化合物の製造および精製において有用であり得る。従って、酸付加塩には特に、塩酸またはトリフルオロ酢酸から形成される塩が含まれる。塩基付加塩には、特に陽イオンがナトリウムまたはカリウムである塩が含まれる。

【0099】

得られた式 (I) の化合物またはその別の塩は、必要に応じて、その薬学的に許容できる塩に; または得られた式 (I) の化合物を式 (I) のそれ以外の化合物に変換することができ; かつ所望の場合は得られた式 (I) の化合物をその光学異性体に変換することが

10

20

30

40

50

できる。

【0100】

本発明の化合物およびその中間体は、標準的な技術を用いてそれらの反応混合物から単離され、必要な場合にはさらに精製され得る。

【0101】

中間化合物もまた鏡像異性形態で存在し得、精製された鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、または混合物として使用され得る。

【0102】

中間化合物はまた互変異性形態で存在し得、精製された互変異性体または混合物として使用され得る。

【0103】

そうでないことが明記されない限り、本明細書中で用いられる用語「C1～6アルキレン」または「C1～6アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。このような基の例には、メチル、エチル、1-プロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが含まれる。用語「C1～7アルキレン」または「C1～7アルキル」も同様に解釈されるべきである。

【0104】

そうでないことが明記されない限り、本明細書中で用いられる用語「C1～6アルコキシ」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を意味する。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、tert-ブトキシ、およびペントキシが含まれる。用語「C1～7アルコキシ」も同様に解釈されるべきである。

【0105】

そうでないことが明記されない限り、本明細書中で用いられる用語「C2～6アルカノイル」は、カルボニル基を含む2～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。このような基の例には、アセチル、プロピオニル、およびピバロイルが含まれる。

【0106】

そうでないことが明記されない限り、本明細書中で用いられる用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0107】

本明細書中で使用される場合、「N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系」は、窒素、酸素、または硫黄から選択される、一つまたはそれ以上のヘテロ原子であるが4つ未満のヘテロ原子を含む環系を意味する。このような環系の例は、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、およびピリダジン、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、およびキノリン、ナフチリジン、ならびにイミダゾ[1,2-a]ピリジンであるがこれらの限定されない。

【0108】

本明細書中で使用される場合、用語「C、N、O、およびSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和または部分飽和環」は、5～6個の原子を含む環であって、そのうちの1～4個の環原子が窒素、硫黄、または酸素から選択され、これらはそうでないことが明記されない限り、炭素結合または窒素結合されており；かつそうでないことが明記されない限り環硫黄原子は、場合により、酸化によりS-オキシドを形成している環を意味する。このような環の例は、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ペリジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、ピペラジン、チオアゾリジン、ジヒドロチアゾリジン、ピロリジノン、およびピペラジノン、ならびに1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエンであるがこれらに限定されない。

【0109】

「N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環」の例には、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、およびピリダジンが含まれるがこれらに限定されない。

【0110】

「C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環」の例には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタノン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジノン、およびピペリジノンが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0111】

「C、N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上の原子を含む5員または6員の飽和、部分飽和、または不飽和環」と縮合された場合の「N、O、またはSから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族複素環」の例には、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、およびキノリンが含まれるがこれらに限定されない。

【0112】

「炭素、窒素、酸素、および硫黄から選択される一つまたはそれ以上の原子を含む一つまたは二つの5員または6員の飽和または部分飽和環と縮合された、窒素、酸素、および硫黄から選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式の芳香族複素環系」の例には、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、およびキノリン、ナフチリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジンが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0113】

Lの定義において、Lが $(R^{12})_p - Q - (CR^{13}R^{14})_r$ と規定される場合、 $(R^{12})_p$ は、式(I)に示されるように、Nに結合し、 $(CR^{13}R^{14})_r$ は R^1 に結合する。

【0114】

Lの定義において、Lが「C1~7アルキレンを表し；アルキレンは、場合により、O、S(O)_n、およびNR⁶から選択されるヘテロ原子を含み；アルキレンは、場合により、一つまたは二つの炭素・炭素二重結合を含む」と規定される場合、これは、自由原子価(free valency)が2の1~7個の炭素原子からなり、かつ、場合により、任意の二つの単結合炭素原子が、O、S、またはNR⁶に結合した飽和炭素原子により隔てられている、飽和または不飽和の直鎖または分枝鎖配置を包含することを意図する。このような定義には、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ヘキシレン、エチルエチレン、 $-CH_2=CH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=CH_2-$ 、 $-CH_2=CH_2-CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、および $-CH_2CH_2NR^6-$ が含まれる。

30

【0115】

場合によりO、S、およびNR¹¹から選択される一つのさらなるヘテロ原子を含む5~7員の飽和アザ環式環(azacyclic ring)の例には、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンが含まれる。

40

【0116】

本発明のさらなる局面は、医薬としての式(I)の新規化合物の使用である。

【0117】

本発明のさらなる局面は、酵素MPOの阻害が有益である疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用である。

【0118】

本発明のさらなる局面は、神経炎症障害、心血管および脳血管系のアテローム硬化性障

50

害ならびに末梢動脈疾患、心不全、および呼吸器障害、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0119】

本発明の別のさらなる局面は、多発性硬化症の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。処置には疾患の進行の鈍化が含まれ得る。

【0120】

本発明の別のさらなる局面は、パーキンソン病の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。処置には疾患の進行の鈍化が含まれ得る。

10

【0121】

本発明の別のさらなる局面は、新たなアテローム硬化病変もしくはプラークの形成を予防および／もしくは減少させることによるならびに／または既存の病変およびプラークの進行を予防もしくは鈍化させることによるアテローム硬化症の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0122】

本発明の別のさらなる局面は、プラークの組成を変化させてプラーク破裂およびアテローム血栓性現象の危険を低下させることによるアテローム硬化症の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

20

【0123】

本発明の別のさらなる局面は、呼吸器障害、例えば慢性閉塞性肺疾患の処置または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。処置には疾患の進行の鈍化が含まれ得る。

【0124】

本発明により、酵素MPOの阻害が有益な疾患または状態を処置するまたはその危険を低下させる方法であって、この疾患または状態に罹患したまたはその危険のある者に、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

30

【0125】

さらに、神経炎症障害、心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害または末梢動脈疾患または心不全または呼吸器障害、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）に罹患したまたはその危険のある者においてこの疾患または状態を処置またはその危険を低下させる方法であって、この者に、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

【0126】

さらに、多発性硬化症に罹患したまたはその危険のある者においてこの疾患または状態を処置またはその危険を低下させる方法であって、この者に、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

40

【0127】

さらに、パーキンソン病に罹患したまたはその危険のある者においてこの疾患または状態を処置またはその危険を低下させる方法であって、この者に、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

【0128】

アテローム硬化症に罹患したまたはその危険のある者において新たなアテローム硬化病変もしくはプラークの形成を予防および／もしくは減少させることによりならびに／または既存の病変およびプラークの進行を予防もしくは鈍化させることによりこの疾患または状態を処置またはその危険を低下させる方法であって、この者に、治療有効量の式（I）

50

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

【0129】

アテローム硬化症に罹患したまたはその危険のある者においてプラークの組成を変化させてプラーク破裂およびアテローム血栓性現象の危険を低下させることによりこの疾患または状態を処置またはその危険を低下させる方法であって、この者に、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することからなる方法も提供する。

【0130】

別の局面において、本発明は、酵素MPOの阻害が有益である疾患または状態の処置または予防において使用するための、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬製剤を提供する。

10

【0131】

さらなる局面において、本発明は、神経炎症障害の処置または予防において使用するための、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬製剤を提供する。

【0132】

さらなる局面において、本発明は、多発性硬化症、心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害ならびに末梢動脈疾患ならびに心不全ならびに呼吸器障害、例えば慢性閉塞性肺疾患の処置または予防において使用するための、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬製剤を提供する。

20

【0133】

別の局面において、本発明は、新たなアテローム硬化病変および／もしくはプラークの形成を予防および減少させることによるならびに／または既存の病変およびプラークの進行を予防もしくは鈍化させることによるアテローム硬化症の処置または予防において使用するための、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬製剤を提供する。

【0134】

別の局面において、本発明は、プラークの組成を変化させてプラーク破裂およびアテローム血栓性現象の危険を低下させることによるアテローム硬化症の処置または予防において使用するための、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤、または担体との混合物として治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬製剤を提供する。

30

【0135】

本発明はさらに：

アルツハイマー病(AD)、痴呆、統合失調症認知機能障害(Cognitive Deficit in Schizophrenia)(CDS)、軽度認知障害(MCI)、加齢性記憶障害(AAMI)、加齢性認知機能低下(ARCD)、非痴呆性認知障害(Cognitive Impairment No Dementia)(CIND)、多発性硬化症、パーキンソン病(PD)、脳炎後パーキンソニズム、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、運動ニューロン疾患(MND)、多系統萎縮症(MSA)、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ギラン・バレー症候群(GBS)、および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(CIDP)を含むがこれらに限定されない神経変性障害の処置のための治療法に関する。痴呆には、ダウン症候群、血管性痴呆、レヴィー小体痴呆、HIV痴呆、前頭側頭型痴呆パーキンソン型(FTDP)、ピック病、ニーマン・ピック病、外傷性脳損傷(TBI)、ボクサー痴呆、クロイツフェルト・ヤコブ病、およびプリオン病が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0136】

本発明はさらに：

50

多発性硬化症（MS）、パーキンソン病、多系統萎縮症（MSA）、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ギラン・バレー症候群（GBS）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（CIPD）を含むがこれらに限定されない神経炎症障害

の処置のための治療法に関する。多発性硬化症（MS）には、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）、二次進行型多発性硬化症（SPMS）、および一次進行型多発性硬化症（PPMS）が含まれる。

【0137】

本発明はさらに：

a) アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群、血管性痴呆、パーキンソン病（PD）、脳炎後パーキンソニズム、レヴィー小体痴呆、HIV痴呆、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動ニューロン疾患（MND）、前頭側頭型痴呆パーキンソン型（FTDP）、進行性核上性麻痺（PSP）、ピック病、ニーマン・ピック病、皮質基底核変性症、外傷性脳損傷（TBI）、ボクサー痴呆、クロイツフェルト・ヤコブ病、およびプリオン病を含むがこれらに限定されない痴呆；

b) 統合失調症認知機能障害（CDS）；

c) 軽度認知障害（MCI）；

d) 加齢性記憶障害（AAMI）；

e) 加齢性認知機能低下（ARCD）；

f) 非痴呆性認知障害（CIND）

を含むがこれらに限定されない認知障害

の処置のための治療法に関する。

【0138】

本発明はさらに：

注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、および情動障害を含むがこれらに限定されない注意欠陥および破壊行動障害（Disruptive Behavior Disorder）

の処置のための治療法に関する。

【0139】

本発明はまた、以下の本発明の化合物で処置され得る疾患および状態の処置に関する：

呼吸器：間欠性および持続性の両方ならびに全ての重症度の、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発型喘息、薬物誘発型喘息（アスピリンおよびNSAID誘発型を含む）、ならびに塵埃誘発型喘息を含む喘息を含む気道の閉塞疾患、ならびにその他の気道過敏症の原因；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；感染性および好酸球増加性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維化肺肺炎、特発性間質性肺炎、抗腫瘍療法ならびに結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染を悪化させる線維症を含む、肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎性および血栓性障害、ならびに肺高血圧；気道の炎症性および分泌性状態を伴う慢性咳の処置を含む鎮咳作用、ならびに医原性咳；薬物性鼻炎および血管運動神経性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ症；感冒ならびに呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）、およびアデノウイルス感染を含む急性ウイルス感染；

骨および関節：原発性および例えば発育的股関節形成異常からの続発性の両方の、変形性関節症（osteoarthritis/osteoarthrosis）に関連するまたは含む関節炎；頸椎症および腰椎症、ならびに腰痛および頸痛；関節リウマチおよびステイル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、および未分類の脊椎関節症を含む血清陰性脊椎関節症；化膿性関節炎およびその他の感染性関節症ならびに骨障害、例えばポット病およびポンセ症候群（Poncet's syndrome）を含む結核；尿酸塩痛風（urate gout）、カルシウムピロリン酸沈着症、ならびにカルシウムアパタイト系腱（calcium apatite related tendon）、

滑液包および滑膜炎（bursal and synovial inflammation）を含む、急性および慢性の結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性および続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合結合組織病、および未分類の結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発筋痛症；あらゆる関節分布および関連症候群の突発性炎症性関節炎、ならびにリウマチ熱およびその全身性合併症を含む若年性関節炎；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャージ・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎（microscopic polyarteritis）を含む脈管炎ならびにウイルス感染、過敏反応、クリオグロブリン、およびパラプロテインに関連する脈管炎；腰痛；家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、および家族性ハイバーニアン熱（Familial Hibernian Fever）、菊池病；薬物性関節痛、腱炎、および筋疾患。

10

【0140】

本発明はさらに、式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩、または式（I）の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、心血管および脳血管系のアテローム硬化性障害ならびに末梢動脈疾患のいずれか一つの処置のための治療および／または薬剤と同時にまたは逐次的に投与する併用療法に関する。

【0141】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、以下の群の一つまたはそれ以上の化合物に関連して投与され得る：

20

1) 消炎薬、例えば、

a) NSAID（例えばアセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、インドメタシン）；

b) ロイコトリエン合成阻害剤（5-LO阻害剤、例えばAZD4407、ジレウトン、リコフェロン（licofelone）、CJ13610、CJ13454；FLAP阻害剤、例えばBAY-Y-1015、DG-031、MK591、MK886、A81834；LTA4ヒドロラーゼ阻害剤、例えばSC56938、SC57461A）；

c) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（例えばCP195543、アメルバント、LY293111、アコレート、MK571）；

2) 降圧薬、例えば、

30

a) β 遮断薬（例えば、メトプロロール、アテノロール、ソタロール）；

b) アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えばカプトプリル、ラミプリル、キナプリル、エナラプリル）；

c) カルシウムチャネル遮断薬（例えばベラパミル、ジルチアゼム、フェロジピン、アムロジピン）；

d) アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト（例えばイルベサルタン、カンデサルタン、テレミサルタン（telemisartan）、ロサルタン）；

3) 抗凝固剤、例えば、

a) トロンビン阻害剤（例えばキシメラガトラン）、ヘパリン、第Xa因子阻害剤；

b) 血小板凝集阻害剤（例えば、クロピドログレル（clopidogrel）、チクロピジン、プラスゲル（prasugel）、AZ4160）；

40

4) 脂質代謝調節剤、例えば、

a) インスリン感受性改善薬、例えばPPARアゴニスト（例えばピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ガリダ（Galida）、ムラグリタザール（muraglitazar）、ゲフェムロジル（gefemrozil）、フェノフィブラート）；

b) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スタチン（例えばシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン）；

c) コレステロール吸収阻害剤（例えばエゼチミベ）；

d) IBAT阻害剤（例えばAZD-7806）；

e) LXRアゴニスト（例えばGW-683965A、T-0901317）；

50

- f) F X R 受容体調節剤；
g) ホスホリパーゼ阻害剤；
5) 抗狭心症薬、例えば硝酸塩および亜硝酸塩；
6) 酸化ストレス調節剤、例えば抗酸化剤（例えばプロブコール、A G 1 0 6 7）。

【0142】

製造法

本発明者らはさらに、本発明により、そうでないことが明記されない限り、 R^1 、L、X、およびYが式(I)の通りに定義される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはラセミ体の製造プロセスを提供する。

10

【0143】

以下のこのようなプロセスの説明を通して、適宜、適当な保護基が、有機合成分野の当業者に容易に理解される様式で様々な反応物質および中間体に加えられその後に除去され得ることを理解されたい。このような保護基を使用するための従来の手法および適当な保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)に記載されている。化学的操作によるある基または置換基から別の基または置換基への変換が、最終産物につづく合成経路において任意の中間体または最終産物に対してなされ得、その変換が可能なタイプは、変換の際に利用する条件または試薬に対するその段階のその分子により保持される他の官能基の固有の不適合性によってのみ制限されることも理解されたい。そのような固有の不適合性ならびに適当な変換および合成工程を適当な順で実行することによるそれらの回避方法は、有機合成分野の当業者に容易に理解されるところであろう。以下に変換の例を示すが、記載される変換は、変換が例証された一般基または置換基のみに限定されないことを理解されたい。他の適当な変換についての参照および解説は、“Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)に記載されている。他の適当な反応の参照および解説は、有機化学の教科書、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March 4th ed. McGraw Hill (1992)、または“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)に記載されている。中間体および最終生成物の精製技術には、例えば、カラムまたは回転プレートにおける順相および逆相クロマトグラフィ、再結晶化、蒸留、ならびに液体・液体および固体・液体抽出が含まれ、これらは当業者に容易に理解されるところであろう。置換基および基の定義は、別途定義される場合を除いて式(I)の通りである。用語「室温」および「外界温度」は、そうでないことが明記されない限り、16～25℃の温度を意味する。使用された溶媒に関する用語「還流」は、そうでないことが明記されない限り、名指しされた溶媒の沸点またはそれよりわずかに高い温度を用いることを意味する。反応混合物の加熱にはマイクロ波を使用できることが理解されよう。用語「フラッシュクロマトグラフィ」または「フラッシュカラムクロマトグラフィ」は、移動相として有機溶媒またはその混合物を用いる、シリカ上での分取クロマトグラフィを意味する。

20

30

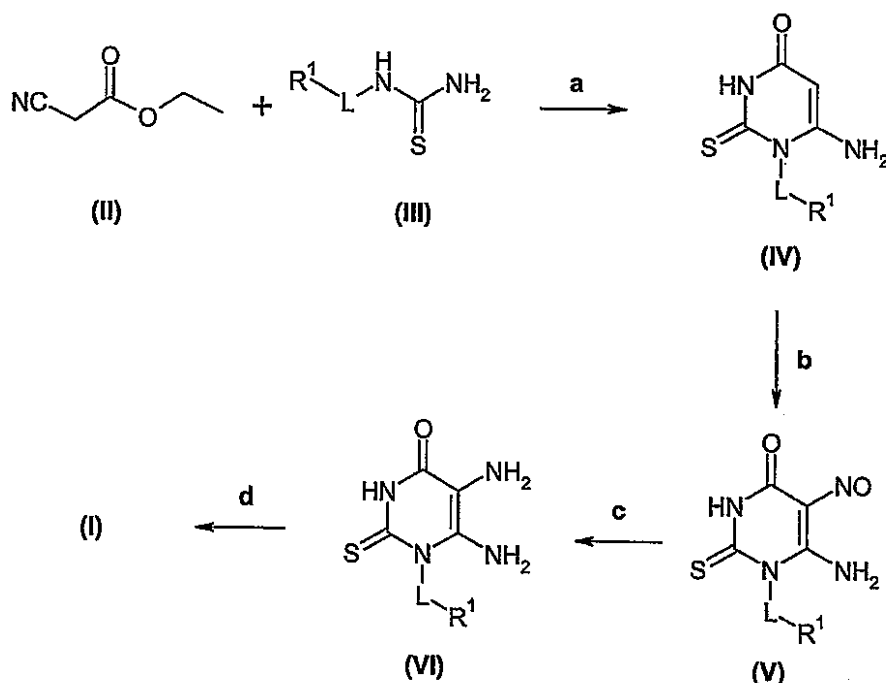
40

【0144】

最終生成物の製造

1. R^1 およびLが式(I)の通りに定義され、XがSであり、YがOである式(I)の化合物の製造プロセスをスキーム1に示す。

【化 4】



【0145】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、および (V I) の化合物は、式 (I) の化合物 [R¹およびLは式 (I) の通りに定義される] の製造における有用な中間体である。式 (I I) ~ (V I) の化合物は市販されているかまたは市販もしくは文献記載の化合物のいずれかから製造することができるかのものである (Traube W., J. Lieb. Ann. 1904, 331, 64; Ouwerkerk et al. Eur. J. Org. Chem. 2002, 14, 2356)。

【0146】

a) シアノ酢酸エチル (I I) と式 (I I I) のチオ尿素 [R¹およびLは式 (I) の通りに定義される] の反応。このプロセスにおいては、シアノ酢酸エチル (I I) および適当なチオ尿素 (I I I) を適当なアルコール、例えばエタノール中に溶解または懸濁し、アルコキシド、例えばナトリウムエトキシドを加える。温度は典型的には70℃から反応混合物の還流温度である。

【0147】

b) 酸性溶液中での、式 (I V) のチオウラシル [R¹およびLは式 (I) の通りに定義される] と亜硝酸ナトリウムの反応。このプロセスにおいては、式 (I V) のチオウラシルを溶媒、例えば酢酸 (10~100%水溶液) または塩酸 (1N水溶液) 中に懸濁し、0~85℃の間の適当な温度で10~20分間攪拌した後、水に溶解させた亜硝酸ナトリウムを加える。

【0148】

c) 式 (V) のニトロソ化合物 [R¹およびLは式 (I) の通りに定義される] の還元。このプロセスにおいては、ニトロソ化合物 (V) の還元を、適当な還元剤、例えば亜ジチオン酸ナトリウムを用いて、適当な溶媒混合物、例えば水・アンモニア溶液または水酸化ナトリウム (aq. 1N水溶液) 中、室温~75℃の間の温度範囲で30分間~24時間行う。あるいは、亜ジチオン酸ナトリウムを、工程bにおいて使用した条件に直接加えることもできる。

【0149】

d) 式 (V I) のジアミン [R¹およびLは式 (I) の通りに定義される] と i) ギ酸、ii) 酢酸ホルムアミジン、または iii) トリアルキルオルトエステルとの反応を以下に示す：

10

20

30

40

50

(i) 式(VI)のジアミンを、外界温度から反応混合物の還流温度の間の適当な温度下、ギ酸(98%)で処理する。このプロセスを適当な時間、典型的には20~30分間継続する。ギ酸を除去した後に、適当な塩基性水溶液、例えば10%水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより、式(I)の化合物が得られる。塩基処理は、適当な温度下で適当な時間、例えば外界温度から反応混合物の還流温度の間の温度下で約30分~90分間行う。あるいは、この反応を、溶媒、例えばギ酸および硫酸を加えた水中で行うこともできる。この反応物を還流下で一晩加熱し、これを中和した後、式(I)の化合物を得る。

(ii) 式(VI)のジアミンを、溶媒、例えばジメチルスルホキシド中、適当な温度、例えば70℃で、反応が完了するまで、典型的には1~3時間、酢酸ホルムアミジンで

10

処理する。
(iii) 式(VI)のジアミンを、適当な温度下で、場合により適当な溶媒、例えばアルコールの存在下で、反応が完了するまで、過剰の適当なオルトエステル、例えばオルトギ酸トリエチルまたはオルトギ酸トリプロピルで処理する。温度は典型的には反応混合物の還流温度以下であり、反応時間は概ね30分間~一晩である。

【0150】

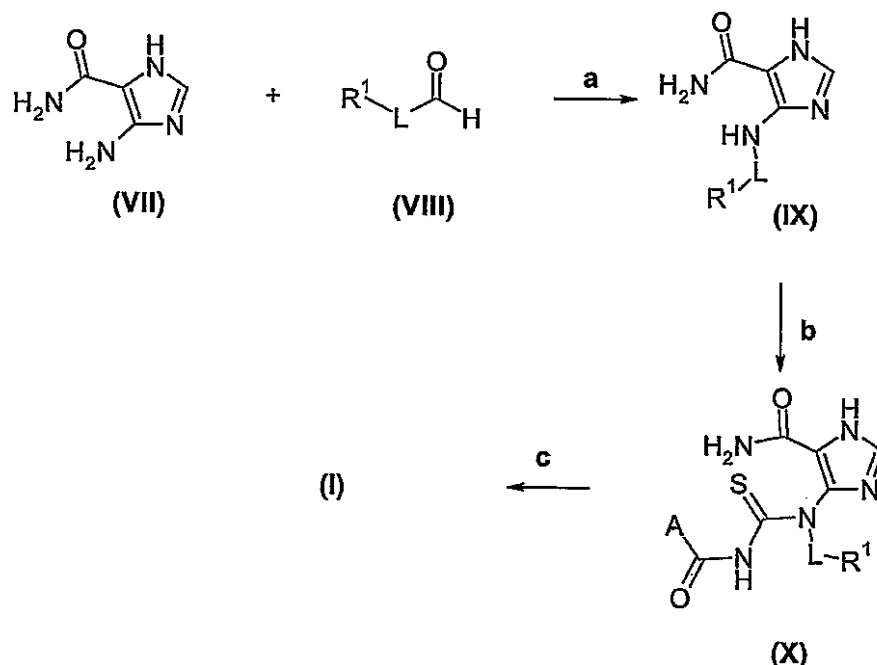
他の式(VI)のジアミンから式(I)の化合物への変換方法は文献に記載されており、当業者の容易に知るところであろう。

【0151】

2. R¹およびLが式(I)の通りに定義され、XがSであり、YがOである式(I)の化合物の製造プロセスをスキーム2に示す(Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1163):

20

【化5】



30

40

【0152】

式(VII)、(VIII)、(IX)、および(X)の化合物は、式(I)の化合物[R¹およびLは式(I)の通りに定義される]の製造における有用な中間体である。式(VII)~(X)の化合物は市販されているかまたは市販もしくは文献記載の化合物のいずれかから製造することができるかのいずれかである。

【0153】

a) 適当な溶媒、例えば場合により酢酸を追加するメタノール中、室温または50℃以下の加熱下での、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド(VII)と、式(VI

50

I I) の適当なアルデヒド [R¹およびLは式(I)の通りに定義される] およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム、アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウムの反応により、中間体(I X)を得た。あるいは、形成されたイミンを単離し、適当な溶媒、例えばメタノール中での触媒、例えば酸化白金を用いた大気温度下での触媒的水素添加によって還元することにより、中間体(I X)を得る。

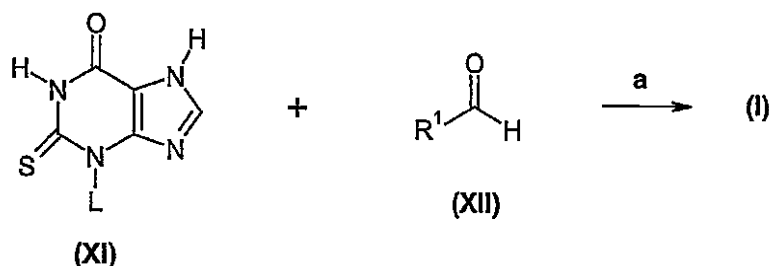
b) 適当な溶媒、例えばジクロロメタン中、室温または還流温度以下の加熱下での、中間体(I X) [R¹およびLは式(I)の通りに定義される] と、イソチオシアネート、例えばイソチオシアン酸ベンゾイルまたはイソチオシアン酸エトキシカルボニルの反応により、中間体(X)を得た。

c) その後、80℃～溶媒の還流温度の間の温度下での、中間体(X) [R¹およびLは式(I)の通りに定義される] と、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたはアンモニア(メタノール中7N)の反応により、式(I)の化合物を得る。

【0154】

3. R¹およびLが以下の通りに定義され、XがSであり、YがOである式(I)の化合物の製造プロセスをスキーム3に示す：

【化6】



【0155】

式(X I) および(X I I)の化合物は、式(I)の化合物[R¹は式(I)の通りに定義され、Lは(R¹²)_p-Q-(CR¹³R¹⁴)_rを表し、QはNR⁶であり、R⁶、R¹²、R¹³、R¹⁴、p、およびrは式(I)の通りに定義される]の製造における有用な中間体である。式(X I)～(X I I)の化合物は市販されているかまたは市販もしくは文献記載の化合物のいずれかから製造することができるかのいずれかである。

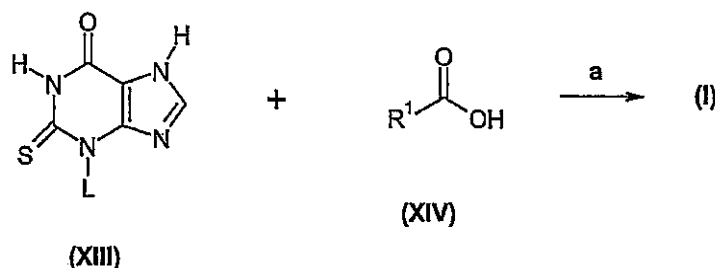
【0156】

a) 適当な溶媒、例えばメタノール中、室温または50℃以下の加熱下での、(X I)と、式(X I I)の適当なアルデヒド[R¹およびLは上記の通りに定義される]、酢酸、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの反応により、式(I)の化合物を得た。

【0157】

4. R¹およびLが以下の通りに定義され、XがSであり、YがOである式(I)の化合物の製造プロセスをスキーム4に示す：

【化7】



【0158】

式(X I I I) および(X I V)の化合物は、式(I)の化合物[R¹は式(I)の通りに定義され、Lは(R¹²)_p-Q-(CR¹³R¹⁴)_rを表し、QはNR⁶であり、R⁶、R

¹²、¹³R、¹⁴R、p、およびrは式(I)の通りに定義される]の製造における有用な中間体である。式(XIII)~(XIV)の化合物は市販されているかまたは市販もしくは文献記載の化合物のいずれかから製造することができるかのいずれかである。

【0159】

a) 適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、室温での、式(XIV) [R¹およびLは上記の通りに定義される]の適当なカルボン酸、テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N-テトラメチルウロニウム、および適当な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンによる(XIII)の還元により、式(I)の化合物を得た。

【0160】

本発明は、以下の実施例によって例証されるがこれらに限定されるわけではない：
一般的方法

使用した全ての溶媒は市販品であり、無水物または分析グレードのいずれかであった。反応は、典型的には、窒素またはアルゴンの不活性条件下で行った。

¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、Varian 400 ATB PFGプローブを装備するVarian Mercury Plus 400 NMR分光計、またはサンプル注入にBEST 215液体ハンドラーを用いるZ軸グラジエント型の3mmフローインジェクションSEI ¹H/D-¹³Cプローブヘッドを装備するBruker av400 NMR分光計、またはZ軸グラジエント型の4探針プローブヘッドを装備するBruker DPX400 NMR分光計のいずれかにおいて、プロトンについては400MHz、炭素13については100MHzで記録した。あるいは、スペクトルを、Z軸グラジエント型の5mm TXIプローブヘッドにより、プロトン(150MHz)および炭素13(60MHz)について600MHzで記録した。全ての重水素化溶媒は、典型的には、0.03%~0.05% v/v テトラメチルシランを含むものであり、これを基準シグナルとして使用した(¹Hおよび¹³Cの両方についてδ 0.00に設定した)。サンプルをテトラメチルシラン非存在下で流した場合は、以下の基準シグナルを使用した：DMSO-d₆の中心線 δ 2.50 (¹H), δ 39.51 (¹³C); C₃D₃ODの中心線 δ 3.31 (¹H)またはδ 49.15 (¹³C); アセトン-d₆ 2.04 (¹H), 206.5 (¹³C); およびCDCl₃ δ 7.26 (¹H)、CDCl₃の中心線 δ 77.16 (¹³C) (そうでないことが明記されない限り)。

【0161】

質量スペクトルは、Alliance 2795 (LC) およびWaters MicroMass ZQ検出器で構成されるWaters MSにおいて120℃で記録した。この質量分析計は、陽イオンモードまたは陰イオンモードで操作できるエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えるものであった。この質量分析計は、m/z 100~1000の間を走査時間0.3秒で走査させた。あるいは、質量スペクトルを、Alliance 2795 (LC)、Waters PDA 2996、およびELS検出器(Sedex 75)、ならびにZMDシングル四重極質量分析計で構成されるWaters LCMSにより記録した。この質量分析計は、陽イオンモードまたは陰イオンモードで操作できるエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えるものであった。キャピラリー電圧は3kVでありコーン電圧は30Vであった。この質量分析計は、m/z 100~600の間を走査時間0.7秒で走査させた。カラム温度は40℃に設定した。ダイオードアレイ検出器は200~400nmを走査させた。ELS検出器の温度を40℃に調整し、圧を1.9barに設定した。LC分離においては、100%A (5% アセトニトリル中10mM 酢酸アンモニウム)から始まり4分後に100%B (アセトニトリル)で終わる直線勾配を適用した。使用したカラムはX-Terra MS C8, 3.0×50; 3.5 μm (Waters)でありこれを1.0mL/分で流した。

【0162】

あるいは、質量スペクトルを、Agilent Technologies製のGC-MS (GC 6890, 5973N MSD)において測定した。使用したカラムは、V

10

20

30

40

50

F-5 MS, ID 0.25 mm×30 m、0.25 μm (Varian Inc.) であった。25℃/分で、40℃(1分間保持)から始まり300℃(1分間保持)で終わる直線温度勾配を適用した。このMSはCIイオン源を装備するものであり、反応ガスはメタンであった。このMSは、m/z 50~500の間を走査させ、その走査速度は3.25スキャン/秒に設定した。このMSはCIイオン源を装備するものであった。このMSは、m/z 50~500の間を走査させ、その走査速度は3.25スキャン/秒に設定した。電子電圧は70 eVに設定した。

【0163】

C、H、およびN組成の元素分析は、Costech Instrument Elemental Combustion System ECS4010を用い、ヘリウム流100 mL/分(14 psi)、酸素20 mL/分(10 psi)、エア25 psi、およびパージ50 mL/分で行った。報告する分析結果は二つの実験の平均値である。

【0164】

HPLC分析は、Waters 717 PlusオートサンプラーおよびWaters 2996光ダイオードアレイ検出器を備えるWater 600コントローラーシステムにおいて行った。使用したカラムは、ACE C₁₈、5 μm、4.60×150 mmであった。95%A(0.1% H₃PO₄水溶液)から始まり55%B(MeCN)で終わる20分間の直線勾配を適用した。カラムは外界温度下に置き、流速は1.0 mL/分であった。ダイオードアレイ検出器は200~400 nmを走査させた。あるいは、HPLC分析を、G1379Aマイクロバキュームデガッサー、G1312Aバイナリポンプ、G1367Aウェルプレートオートサンプラー、G1316Aサーモスタット式カラムコンパートメント、およびG1315Bダイオードアレイ検出器で構成されるAgilent HP1100システムにおいて行った。カラム:X-Terra MS、Waters、3.0×100 mm、3.5 μm。カラム温度は40℃に設定し、流速は1.0 mL/分に設定した。ダイオードアレイ検出器は210~300 nmを走査させ、ステップおよびピーク幅をそれぞれ2 nmおよび0.05分に設定した。100%A(5%アセトニトリル中10 mM酢酸アンモニウム)から始まり100%B(MeCN)で終わる6分間の直線勾配を適用した。

【0165】

マイクロ波による加熱は、CEM Discover LabMateまたはBiotage Initiator Systemのいずれかにおいて、指定の温度、推奨マイクロ波管内で行った。あるいは、マイクロ波による加熱を、Smith Synthesizerシングルモードマイクロウェーブキャビティにおいて、2450 MHzで連続照射させることにより行った。

【0166】

典型的な反応後のワークアップ手順は、溶媒、例えば酢酸エチルを用いた生成物の抽出、水洗いおよびその後の硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウム無水物による有機相の乾燥、濾過、ならびに減圧下での溶液の濃縮で構成されるものであった。

【0167】

薄層クロマトグラフィ(TLC)は、Mancherey-Nagel製のAlugram(登録商標)(シリカゲル60 F₂₅₄)またはMerck TLCプレート(シリカゲル60 F₂₅₄)において行い、典型的にはスポットの可視化にUVを使用した。一部のケースでは別の可視化方法も利用した。これらのケースにおいては、TLCプレートを、ヨード(I₂およそ1 gをシリカゲル10 gに混合することにより作製した)、バニリン(バニリン約1 gを10% H₂SO₄ 100 mLに溶解させることにより作製した)、ニンヒドリン(Aldrichから販売されている)、またはMagic Stain((NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O 25 g、(NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆ 5 g、H₂O 450 mL、および濃H₂SO₄ 50 mLを完全に混合することにより作製した)を用いて発色させることで、化合物を可視化させた。使用した典型的な溶媒は、クロロホルム/メタノール、ジクロロメタン/メタノール、酢酸エチル/メタノール、ヘキサ

ン／酢酸エチル、およびヘプタン／酢酸エチルの混合物であった。

【0168】

フラッシュクロマトグラフィは、Still, W. C. ; Kahn, M. ; and Mitra, M. J. Org. Chem. , 1978, 43, 2923-2925に記載されるのと同様の技術により、Silicycle製の40~63 μ m(230~400メッシュ)シリカゲルを用いて行った。あるいは、フラッシュクロマトグラフィは、RediSep(商標)順相フラッシュカラムを用いて、Combi Flash(登録商標) Companion(商標)において行った。使用した典型的な溶媒は、クロロホルム／メタノール、ジクロロメタン／メタノール、酢酸エチル／メタノール、ヘキサン／酢酸エチル、およびヘプタン／酢酸エチルの混合物であった。

10

【0169】

分取クロマトグラフィは、Waters 2487ダイオードアレイを用いたWaters Prep LC 4000システムまたはWaters LC Module 1 plusのいずれかにおいて行った。使用したカラムは、Waters XTerra Prep C₁₈、5 μ m、30×100mmまたはPhenomenex Luna C₁₈、5 μ m、21.6×250mmのいずれかであった。アセトニトリル／水(0.1%トリフルオロ酢酸または10mM酢酸アンモニウム)のいずれかを含む水を使用した)の小幅の勾配を使用し、流速20mL/分および総泳動時間20~30分で化合物を溶出させた。あるいは、分取クロマトグラフィを、ダイオードアレイ検出器を備えるWaters オートピュリフィケーションHPLCにより行った。使用したカラムは、XTerra MS C₈、10 μ m、19×300mmまたはAtlantis C₁₈、5 μ m、19×100mmのいずれかであった。アセトニトリル／(95:5 0.1M 酢酸アンモニウム:アセトニトリル)の小幅の勾配を流速20mL/分で使用した。アセトニトリル／5%アセトニトリル(MilliQ水使用)中0.1M酢酸アンモニウムの勾配を、0%から35~50%アセトニトリルまで、15分間流した。流速15mL/分。あるいは、精製を、Waters Symmetry(登録商標)カラム(C₁₈、5 μ m、19mm×100mm)を装備するShimadzu SPD-10A UV-VIS-検出器を備える準分取型Shimadzu LC-8A HPLCにおいて行った。アセトニトリル／MilliQ水0.1%トリフルオロ酢酸の小幅の勾配を流速10mL/分で使用した。

20

30

【0170】

以下の省略表記を使用した：

aq.	水性；
Boc ₂ O	ジ炭酸ジ-tert-ブチル；
m-CPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸；
DCM	ジクロロメタン；
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン；
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド；
DMSO	ジメチルスルホキシド；
EtOH	エタノール；
equiv.	当量；
HOAc	酢酸；
MeOH	メタノール；
NaCNBH ₃	シアノ水素化ホウ素ナトリウム；
NaOH	水酸化ナトリウム
o.n.	一晚；
r.t.	室温；
TEMPO	2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル；
THF	テトラヒドロフラン；

40

50

T F A トリフルオロ酢酸；

【0171】

使用した出発物質は、業者から入手可能なものかまたは文献手順に従い製造したもののいずれかであり、これらは報告と合致する実験データを有した。以下の出発物質の例は、文献手順に従い製造した：

2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）エチルアミン二塩酸塩：N i c o l a o u , K. C. ; T r u j i l l o , J. I. ; J a n d e l e i t , B. ; C h i b a l e , K. ; R o s e n f e l d , M. ; D i e f f e n b a c h , B. ; C h e r e s h , D. A. ; G o o d m a n , S. L. B i o o r g. M e d. C h e m. , 1998, 6, 1185-1208.

1, 1-ジメトキシプロパン-2-オール：H u n t e r , R. ; M i c h a e l , J. P. ; a n d T o m l i n s o n , G. D. T e t r a h e d r o n , 1994, 50, 871-888.

フェニル（ピリジン-2-イル）アセトアルデヒド：日本国公開特許公報（1982）, 3 p p. ; J P 57072963

【実施例】

【0172】

以下は、本発明の化合物の多くの非限定的な実施例である。

【0173】

実施例 1

3-（ピリジン-2-イルメチル）-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

（a）N-（ピリジン-2-イルメチル）チオ尿素

2-（アミノメチル）ピリジン（2.0 g、18.5 mmol）を、0℃で、イソチオシアン酸ベンゾイル（3.3 g、20.2 mmol）をCH₂Cl₂（30 mL）中で攪拌した溶液に滴下した。この混合物を0℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、1 M硫酸（40 mL）を加えた。その反応混合物をr. t. で19時間攪拌した。その混合物を飽和炭酸ナトリウム（aq.）で中和した。中和により溶液中で形成された油状物をへらで取り出した。その固形物を回収し、洗浄し、乾燥させた。次いでその固形物を水酸化ナトリウム（10% aq.、15 mL）およびMeOH（5 mL）に溶解し、その溶液をr. t. で20時間攪拌した。その反応混合物を2 M硫酸で中和し、その水溶液を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。その有機相を活性炭で処理し、濾過し、乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発させた。その残留物をジエチルエーテルに懸濁し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、固形物として表題生成物（1.35 g、44%）を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm 8.52-8.51（1H）, 8.09-8.07（1H）, 7.79-7.75（1H）, 7.43-7.22（4H）, 4.71（2H）；MS（ESI）m/z 168（M+1）

【0174】

（b）6-アミノ-1-（ピリジン-2-イルメチル）-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

N-（ピリジン-2-イルメチル）チオ尿素（1.35 g、8.09 mmol、実施例 1（a）で得たもの）およびシアノ酢酸エチル（1.1 g、9.71 mmol）をナトリウムエトキシド（ナトリウム0.20 g、エタノール（16 mL）中8.9 mmolから新たに作製した）に加えた。その反応混合物を還流下、90℃で16時間攪拌した。次いでその混合物を水（20 mL）で希釈し、2 M硫酸で中和した。沈殿した固形物を濾過により採取し、水洗いし、乾燥させて、固形物として表題生成物（1.8 g、96%）を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm 11.93（1H）, 8.51-8.50（1H）, 7.81-7.77（1H）, 7.31-7.28（2H）, 7.00（2H）

, 5.72 (2H), 4.92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M+1)

【0175】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

6-アミノ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン (0.60 g, 2.56 mmol、実施例1(b)で得たもの) を酢酸 (90% aq., 10 mL) に溶解し、75℃で5分間加熱した。亜硝酸ナトリウム (0.20 g, 2.95 mmol) を加え、加熱をさらに30分間続けた。溶媒を減圧下で除去し、その残留物を水 (6 mL) に懸濁し、アンモニア (32% aq., 6 mL) を加えた。その反応混合物を75℃で加熱し、亜ジチオン酸ナトリウム (1.1 g, 6.4 mmol) を加え、得られた混合物の攪拌を75℃で5分間続け、次いで r. t. で30分間攪拌した。2 M 硫酸で溶液を中性 pH に調整した後、沈殿した固形物を濾過により採取し、少量の水で洗浄し、乾燥させて、固形物として表題生成物 (0.331 g, 52%) を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (1H), 8.54–8.49 (1H), 7.83–7.76 (1H), 7.38–7.28 (2H), 6.22 (2H), 5.79 (2H), 3.49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M+1)

【0176】

(d) 3-(ピリジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン (0.33 g, 1.3 mmol、実施例1(c)で得たもの) を、ギ酸中、70℃で30分間加熱した。過剰なギ酸は減圧下で蒸発させた。その残留物に水酸化ナトリウム (10% aq., 2 mL) を加え、その反応混合物を70℃で1時間加熱した。次いでその混合物を水 (20 mL) に希釈し、2 M 硫酸を用いて中和した。沈殿した固形物を濾過により採取し、水洗いし、乾燥させた。その粗生成物を分取 HPLC により精製し、固形物として表題生成物 (0.068 g, 20%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.45–8.43 (1H), 8.09 (1H), 7.73–7.69 (1H), 7.25–7.24 (1H), 7.17 (1H), 5.79 (2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm 174.3, 155.0, 152.7, 149.7, 148.9, 141.4, 136.6, 122.1, 120.8, 110.6, 51.6; MS (ESI) m/z 260 (M+1)

【0177】

実施例 2

3-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 6-アミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

表題化合物を、実施例1(b)に記載の一般方法に従い、N-(ピリジン-3-イルメチル)チオ尿素 (Beaudegnies, R., Wendeborn, S., Heterocycles, 2003, 11, 2417–2424) (1.19 g, 7.12 mmol) およびシアノ酢酸エチル (0.97 g, 8.54 mmol) を用いて製造し、固形物として表題化合物 (1.38 g, 83%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.02 (1H), 8.48–8.46 (2H), 7.56–7.54 (1H), 7.38–7.35 (1H), 6.99 (2H), 5.72 (2H), 4.91 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M+1)

【0178】

(b) 5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

表題化合物を、反応時間が亜ジチオン酸ナトリウムの添加後 r. t. にて 1 時間であったことを除いて実施例 1 (c) に記載の一般方法に従い、6-アミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン (0. 50 g、2. 27 mmol、実施例 2 (a) で得たもの)、亜硝酸ナトリウム (0. 17 g、2. 50 mmol)、および亜ジチオン酸ナトリウム (0. 99 g、5. 68 mmol) を用いて製造した。粗製表題化合物を、固形物として得た (0. 376 g、66%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 10. 31 (1H), 8. 47 (1H), 8. 46 (1H), 7. 57-7. 54 (1H), 7. 37-7. 34 (1H), 6. 18 (2H), 5. 80 (2H), 3. 50 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M+1)

10

【0179】

(c) 3-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、実施例 1 (d) に記載の一般方法に従い、5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン (0. 38 g、1. 5 mmol、実施例 2 (b) で得たもの) を用いて製造し、固形物として表題化合物 (0. 072 g、19%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13. 90 (1H), 12. 57 (1H), 8. 64-8. 63 (1H), 8. 47-8. 45 (1H), 8. 17 (1H), 7. 78-7. 76 (1H), 7. 34-7. 31 (1H), 5. 74 (2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm 174. 0, 152. 5, 149. 2, 149. 1, 148. 5, 141. 4, 135. 4, 131. 7, 123. 4, 110. 9, 48. 0; MS (ESI) m/z 260 (M+1)

20

【0180】

実施例 3

3-(ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 6-アミノ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

30

表題化合物を、4 時間の反応時間を使用したことおよび溶液を酢酸で中和したことを除いて実施例 1 (b) に記載の一般方法に従い、N-(ピリジン-4-イルメチル)チオ尿素 (1. 0 g、5. 98 mmol) およびシアノ酢酸エチル (0. 64 mL、5. 98) を用いて製造した。粗製表題化合物を、固形物として得た (1. 07 g、76%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12. 05 (1H), 8. 51 (2H), 7. 13 (2H), 6. 96 (2H), 5. 78 (2H), 4. 92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M+1)

【0181】

(b) 5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン

40

表題化合物を、亜ジチオン酸ナトリウムの添加後に r. t. で 1. 5 時間の反応時間を使用したことを除いて実施例 1 (c) に記載の一般方法に従い、6-アミノ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン (0. 10 g、0. 43 mmol、実施例 3 (a) で得たもの)、亜硝酸ナトリウム (0. 034 g、0. 50 mmol)、および亜ジチオン酸ナトリウム (0. 20 g、1. 14 mmol) を用いて製造した。粗製表題化合物を、固形物として得た (0. 074 g、70%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 10. 49 (1H), 8. 51-8. 50 (2H), 7. 13 (2H), 6. 13 (2H), 5. 58 (2H), 3. 49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M+1)

50

【0182】

(c) 3-(ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、ギ酸中で20分間の反応時間、その後に水酸化ナトリウム(10% aq.)中で45分間の反応時間を使用したことを除いて実施例1(d)に記載の一般方法に従い、5, 6-ジアミノ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン(0.25g、1.0mmol、実施例3(b)で得たもの)を用いて製造した。表題化合物を、固形物として得た(0.033, 3%)。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 13.92(1H), 12.62(1H), 8.48-8.47(2H), 8.13(1H), 7.24(2H), 5.72(2H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ ppm 174.2, 152.6, 159.5, 149.0, 145.0, 141.5, 122.0, 110.1, 49.4; MS(ESI) m/z 260(M+1)

10

【0183】

実施例4

3-{[3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 3-エトキシ-2-メチル-4H-ピラン-4-オン

3-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピロン(10g、79.4mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、水(8mL)中の水酸化ナトリウム(3.49g、87.3mmol)、その後にヨウ化エチル(6.97mL、87.3mmol)を加えた。その反応混合物を還流下で一晩攪拌した。次いでその反応混合物を、水(50mL)と CH_2Cl_2 (100mL)の間で分配した。その有機相を水酸化ナトリウム(5%、aq.)、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させて、固形物として表題生成物(8.7g、71%)を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

20

^1H NMR(CDCl_3) δ ppm 7.60(1H), 6.33(1H), 4.12(2H), 2.31(3H), 1.31(3H); MS(ESI) m/z 155(M+1)

【0184】

(b) 3-エトキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

アンモニア(28% aq., 20mL)を、3-エトキシ-2-メチル-4H-ピラン-4-オン(8.5g、55mmol、実施例4(a)で得たもの)のエタノール(20mL)溶液に加え、その混合物を還流下で24時間攪拌した。その反応混合物をr. t.まで冷まし、溶液を減圧下で蒸発させた。2M HClでそのpHをpH1に調整し、その水相を酢酸エチルで抽出した。次いでその水相のpHを2M水酸化ナトリウムでpH10に調整した。その水相を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、次いでNaClで飽和させ、 CHCl_3 で抽出した。その有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて、表題生成物(8.0g、95%)を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

40

^1H NMR(CDCl_3) δ ppm 7.88(1H), 6.47(1H), 3.89(2H), 2.42(3H), 1.40(3H); MS(ESI) m/z 153(M+)

【0185】

(c) 3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)-2-メチルピリジン

3-エトキシ-2-メチルピリジン-4(1H)-オン(1.42g、9.3mmol、実施例4(b)で得たもの)をTHF(15mL)中で攪拌した溶液にトリフェニルホスフィン(2.93g、11.2mmol)を加えた。2-エトキシエタノール(2.93g、11.2mmol)を滴下し、その後にDEAD(1.76mL、11.2mmol)を滴下した。次いでその反応混合物を還流下で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し

50

、その残留物を水（15 mL）に溶解した。その水溶液を2 M塩酸でpH 1に調整し、次いで酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。その有機相をひとまとめにして乾燥（MgSO₄）および濃縮し、その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（CHCl₃/MeOH；9：1）により精製して、表題化合物（0.92 g、44%）を得た。

¹H NMR（CDCl₃）δ ppm 8.09（1H），6.69（1H），4.23–4.15（4H），3.83–3.81（2H），3.59（2H），2.47（3H），1.37（3H），1.22（3H）；MS（ESI）m/z 226（M+1）

【0186】

(d) 3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-カルボアルデヒド
CH₂Cl₂（5 mL）に溶解した3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)-2-メチルピリジン（0.92 g、4.09 mmol、実施例4（c）で得たもの）を、0℃で、CH₂Cl₂（5 mL）中のm-CPA（1.33 g、4.50 mmol）に滴下した。その反応混合物をr. t. で16時間攪拌した。次いでCH₂Cl₂（10 mL）を加え、その有機相を炭酸ナトリウム（5% aq.、2×20 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で蒸発させた。その残留物を無水酢酸（20 mL）に溶解し、130℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、その残留物に水（40 mL）を加えた。2 M水酸化ナトリウムでそのpHをpH 8に調整した。その水相をCH₂Cl₂で抽出し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発させた。その残留物をエタノール（5 mL）に溶解し、2 M水酸化ナトリウム（8 mL）を加えた。その混合物を還流下で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残留物を水とCH₂Cl₂の間で分配した。その有機相を乾燥（MgSO₄）および濃縮し、その残留物をCH₂Cl₂（10 mL）に溶解し、酸化マンガン（1.57 g、18.06 mmol）を加えた。次いでその混合物を窒素雰囲気下での還流下で一晩攪拌した。その反応混合物をセライトを通じて濾過および濃縮し、その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（ヘプタン/酢酸エチル；1：1）により精製し、表題化合物（0.22 g、22%）を得た。

¹H NMR（CDCl₃）δ ppm 10.37（1H），8.36（1H），6.99（1H），4.26–4.21（4H），3.84–3.82（2H），3.58（2H），1.40（3H），1.20（3H）；MS（ESI）m/z 240（M+1）

【0187】

(e) 4-（{[3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}アミノ）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミド塩酸塩（0.150 g、0.92 mmol）および3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-カルボアルデヒド（0.220 g、0.92 mmol、実施例4（d）で得たもの）をMeOH（1.5 mL）中で攪拌した溶液に、NaCNBH₃（0.046 g、0.73 mmol）を、r. t. で10分間かけて少量ずつ加えた。その反応混合物をr. t. で2日間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物の粗製物を定量的収率で得た。MS（ESI）m/z 364（M+1）

【0188】

(f) 3-（{[3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4-（{[3-エトキシ-4-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}アミノ）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（0.330 g、0.92 mmol、実施例4（f）で得たもの）をCH₂Cl₂中で攪拌した懸濁物に、r. t. でイソチオシアン酸エトキシカルボニル（0.12 mL、1.10 mmol）を加えた。その混合物をr. t. で一晩攪拌し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物に1 M水酸化ナトリウム（5 mL）を加え、その混合物を還流下で3時間攪拌した。2 M HClで中和した後、沈殿した固形物を濾過により採取し、分取HPLCにより精製して、固形物として表題化合物（0.040 g、11%）を得た。

¹H NMR（DMSO-d₆）δ ppm 13.79（1H），12.45（1H），

8.07 (1H), 7.90 (1H), 6.98 (1H), 5.81 (2H), 4.22-4.16 (4H), 3.75-3.73 (2H), 3.52 (2H), 1.36 (3H), 1.13 (3H); MS (ESI) m/z 392 (M+1)

【0189】

実施例 5

3-[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-[2-(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)ヒドラジノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

4-アミノ-5-イミダゾールカルボキサミド塩酸塩 (0.48 g, 2.94 mmol)、5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (0.40 g, 2.45 mmol)、および NaCNBH₃ (0.15 g, 2.45 mmol) のメタノール (3 mL) 中反応混合物を、r. t. で 1 時間攪拌した。追加の 5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボアルデヒド (0.42 equiv.) を加え、r. t. で 1 時間攪拌した後、減圧下で混合物を濃縮した。その残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗いした。その水相を酢酸エチルで二度抽出した。その有機層をひとまとめにして乾燥 (MgSO₄) および濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/メタノール 勾配: 0~20% メタノール) により精製し、表題化合物 0.75 g (70%) を得た。MS (ESI) m/z 272 (M-1)

【0190】

(b) 3-[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4-[2-(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)ヒドラジノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (0.46 g, 1.68 mmol、実施例 5 (a) で得たもの) を CH₂Cl₂ (2 mL) およびメタノール (2 mL) に溶解した。イソチオシアン酸ベンゾイル (0.30 g, 1.85 mmol) を加え、その混合物を r. t. で 1 時間攪拌した。次いでその混合物を減圧下で濃縮した後、アンモニア (メタノール中 7N、3 mL) を加え、80℃で 1 時間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、固形物として表題化合物 (0.045 g, 8.5%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.90 (1H), 12.59 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (1H), 7.41-7.25 (1H), 7.16 (1H), 6.94-6.76 (1H), 6.29-6.18 (1H), 5.83 (2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 174.30, 158.43, 156.13, 153.05, 149.67, 141.96, 136.19, 132.85, 128.30, 112.66, 112.56, 111.38, 109.38, 109.12, 104.65, 104.43, 100.56, 45.12; MS (ESI) m/z 314 (M-1)

【0191】

実施例 6

3-[(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-フルオロ-1H-インドール-3-カルボアルデヒド (1.00 g, 6.13 mmol)、ジ炭酸ジ-tert-ブチル (3.34 g, 15.30 mmol)、および Na₂CO₃ (6.50 g, 61.3 mmol) の THF (20 mL) 中の反応混合物を r. t. で一晩攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残留物を酢酸エチルに溶解し水洗いした。その水相を酢酸エチルで抽出した。その有機層をひとまとめにして乾燥 (MgSO₄) および濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン/酢酸エチル 1:0~1:1) により精製し、白色固形物として表題化合物 0.85 g (

53%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 10.07 (1H), 8.74 (1H), 8.21–8.06 (1H), 7.84 (1H), 7.41–7.22 (1H), 1.66 (9H)

【0192】

(b) 3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-5-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

塩酸4-アミノ-5-イミダゾールカルボキサミド(0.20g、1.23mmol)、5-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g、1.48mmol、実施例6(a)で得たもの)、およびNaCNBH₃(0.078g、1.23mmol)のメタノール(3mL)中の反応混合物をr.t.で1時間攪拌した。追加の5-フルオロ-3-ホルミル-インドール-1-カルボニル酸tert-ブチルエステル(0.31equiv.)を加え、r.t.で1時間攪拌した後、減圧下で混合物を濃縮した。その残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗いした。その水相を酢酸エチルで二度抽出した。その有機層をひとまとめにして乾燥(MgSO₄)および濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン/酢酸エチル(1:0~0:1)、その後にCH₂Cl₂)により精製し、表題化合物0.32g(70%)を得た。MS(ESI)m/z 374(M+1)

10

【0193】

(c) 5-フルオロ-3-[(4-オキソ-2-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-5-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.15g、0.32mmol、実施例6(b)で得たもの)をCH₂Cl₂に溶解した。イソチオシアン酸ベンゾイル(0.06g、0.35mmol)を加え、その混合物をr.t.で7時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮した。アンモニア(メタノール中7N、3mL)を加え、その混合物を80℃で1時間加熱した。その混合物を濃縮し、その残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗いした。その有機層を乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。その粗生成物の混合物をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS(ESI)m/z 414(M-1)

20

30

【0194】

(d) 3-[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

5-フルオロ-3-[(4-オキソ-2-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-1-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(最大0.32mmol、実施例6(c)で得たもの)をCH₂Cl₂に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50mL)を加え、その混合物をr.t.で4時間攪拌した。その残留物を酢酸エチルに溶解し、NaHCO₃(aq)で洗浄した。その水相を分取HPLCにより精製し、固形物として表題化合物(0.007g、7.0%)を得た。

40

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.86 (1H), 12.42 (1H), 11.16 (1H), 8.23 (1H), 7.83–7.69 (1H), 7.66–7.58 (1H), 7.40–7.26 (1H), 7.01–6.78 (1H), 5.81 (2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm 174.36, 153.07, 149.82, 146.98, 141.72, 124.40, 118.56, 111.12, 42.14, 30.34, 27.80, 22.04, 14.01; MS(ESI)m/z 314(M-1)

【0195】

実施例7

50

3-[(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-{[(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

4-アミノ-5-イミダゾールカルボキサミド(0.50g、3.96mmol)、2-ブチル-5-クロロ-1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド(0.89g、4.76mmol)、およびNaCNBH₃(0.25g、3.96mmol)のメタノール(5mL)中の反応混合物をr. t.で一晩撹拌した。酢酸(0.24g、3.96mmol)を加え、その混合物を50℃で5時間加熱した。その混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水洗いした。その水相を酢酸エチルで二度抽出した。その有機層をひとまとめにして乾燥(MgSO₄)および濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(CH₂Cl₂/メタノール勾配; 0~20%メタノール)により精製し、表題化合物0.30g(26%)を得た。

10

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04(2H), 7.48(1H), 6.81(2H), 6.10(1H), 4.29(2H), 2.69-2.35(2H), 1.70-1.43(2H), 1.43-1.12(2H), 0.87(3H); MS(ESI) m/z 297(M+1)

【0196】

(b) 4-{[(ベンゾイルアミノ)カルボノチオイル] [(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

20

4-{[(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(0.30g、1.01mmol、実施例7(a)で得たもの)をCH₂Cl₂(5mL)およびメタノール(2mL)に溶解した。イソチオシアン酸ベンゾイル(0.18g、1.11mmol)を加え、その混合物をr. t.で4時間撹拌した。次いでその混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水洗いした。その水相を酢酸エチルで二度抽出し、その有機層をひとまとめにして乾燥(MgSO₄)および濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(CH₂Cl₂/メタノール勾配; 0~20%メタノール)により精製し、表題化合物0.175g(38%)を得た。MS(ESI) m/z 460(M+1)

30

【0197】

(c) 3-[(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4-{[(ベンゾイルアミノ)カルボノチオイル] [(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(0.17g、0.37mmol、実施例7(b)で得たもの)をアンモニア(メタノール中7N、3mL)に溶解し、その混合物を80℃で1時間加熱した。その混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、固形物として表題化合物(0.017g、14%)を得た。

40

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 13.85(1H), 12.51(1H), 11.61(1H), 8.14(1H), 5.59(2H), 2.59-2.37(2H), 1.64-1.40(2H), 1.36-1.16(2H), 0.85(3H); MS(ESI) m/z 339(M+1)

【0198】

実施例8

3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)チオ尿素

2-(アミノメチル)ベンゾイミダゾール二塩酸塩(0.66g、3.0mmol)のジクロロメタン(10mL)中の懸濁物にDIPEA(1.05mL、6.0mmol)

50

を加えた。その反応混合物を5分間攪拌し、次いでイソチオシアン酸ベンゾイル(0.4 mL、3.3 mmol)を滴下した。得られた混合物を1時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残留物にアンモニア(飽和、MeOH中、15 mL)を加えた。4時間後、反応混合物を蒸発させた。その残留物にCH₂Cl₂を加えることで固形物を得、これを濾過により採取し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させて、表題化合物(0.38 g、62%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 12.32(1H), 8.17(1H), 7.52-7.19(4H), 4.83(2H); MS(ESI) m/z 205(M-1)

【0199】

(b) 6-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)チオ尿素(0.85 g、4.1 mmol、実施例8(a)で得たもの)のEtOH(10 mL)溶液に、ナトリウムエトキシド(1M、16.6 mL、16.6 mmol)およびシアノ酢酸エチル(1.76 mL、16.6 mmol)のEtOH(10 mL)溶液を、反応物を80℃で攪拌しながら7時間かけて少量ずつ滴下した。r.t.まで冷ました後、水(200 mL)を加え、その後2M硫酸を加え、沈殿が生じるまで混合物を濃縮した。形成された固形物を濾過により採取し、水洗いし、乾燥させて、固形物として表題化合物(0.34 g、30%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 12.42(1H), 12.00(1H), 7.55-7.46(2H), 7.16-7.06(2H), 5.83(2H), 4.97(1H); MS(ESI) m/z 274(M+1)

【0200】

(c) 5,6-ジアミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

6-アミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(0.28 g、1.0 mmol、実施例8(b)で得たもの)の酢酸(3 mL)中の懸濁物に、亜硝酸ナトリウム(0.080 g、1.1 mmol)のH₂O(0.5 mL)溶液を滴下した。次いでその反応混合物をさらに40分間攪拌した後、亜ジチオン酸ナトリウム(0.36 g、2.08 g)を加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。水(50 mL)を加え、形成された固形物を濾過により採取し、水洗いし、乾燥させて、表題化合物(0.19 g、63%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 12.42(1H), 12.28(1H), 7.54-7.49(2H), 7.17(2H), 6.27(2H), 5.91(2H), 3.59(2H); MS(ESI) m/z 289(M+1)

【0201】

(d) 3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

5,6-ジアミノ-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(0.19 g、0.65 mmol、実施例8(c)で得たもの)のDMSO(2 mL)溶液に、酢酸ホルムアミジン(0.10 g、0.98 mmol)を加えた。その反応混合物を2時間、70℃に加熱した。分取HPLCを用いた粗生成物の精製により、固形物として表題化合物(0.029 g、15%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 13.91(1H), 12.65(1H), 12.30(1H), 8.14(1H), 7.52-7.39(2H), 7.17-7.12(2H), 5.91(2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm 175.3, 153.8, 150.4, 150.3, 144.0, 142.2, 135.0, 122.7, 122.0, 119.2, 112.0, 111.7, 46.5; MS(ESI

) m/z 299 ($M+1$)

【0202】

実施例9

3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) N-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]チオ尿素

1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチルアミン二塩酸塩 (0.50 g、2.1 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の懸濁物に、DIPEA (0.74 mL、4.3 mmol) を加えた。5分後、イソチオシアン酸ベンゾイル (0.32 mL、2.4 mmol) を加え、その反応混合物を2.5時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。次いでアンモニア (MeOH中7N、20 mL) を加え、その反応物をさらに2.5時間攪拌した。過剰なアンモニアを減圧下で除去し、 CH_2Cl_2 (10 mL) を加え、固形物を濾過により採取して、表題化合物 (0.33 g、70%) を得た。MS (ESI) m/z 221 ($M+1$)

【0203】

(b) 6-アミノ-1-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

N-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]チオ尿素 (0.33 g、1.5 mmol、実施例9(a)で得たもの) の EtOH (2 mL) 中の懸濁物に、ナトリウムエトキシド (21% w/w、1.67 mL、4.5 mmol) およびシアノ酢酸エチル (0.48 mL、4.47 mmol) の EtOH (1 mL) 溶液を、反応物を80℃に攪拌しながら1時間20分間かけて少量ずつ滴下した。その反応物をさらに2時間40分間80℃で維持した。r. t. まで冷ました後、水 (50 mL) および2M硫酸を加えた。形成された固形物を濾過により採取し、 H_2O で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (0.21 g、50%) を得た。

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 11.95 (1H), 7.74 (1H), 7.45 (1H), 7.29 (1H), 7.03 (2H), 6.39 (2H), 4.70 (1H), 1.74 (3H); MS (ESI) m/z 288 ($M+1$)

【0204】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

酢酸 (2 mL) 中の6-アミノ-1-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (0.21 g、0.74 mmol、実施例9(d)で得たもの) に、亜硝酸ナトリウム (0.056 g、0.81 mmol) の H_2O (0.5 mL) 溶液を滴下した。50分後、亜ジチオン酸ナトリウム (0.26 g、1.5 mmol) を加え、その反応物を20分間攪拌した後、減圧下で酢酸を蒸発させ、水 (25 mL) を加えた。沈殿した固形物を濾過により採取し、 H_2O で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (ESI) m/z 303 ($M+1$)

【0205】

(d) 3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

DMSO (2 mL) 中の5, 6-ジアミノ-1-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (実施例9(c)で得たもの) に酢酸ホルムアミジン (0.058 g、0.56 mmol) を加え、その反応物を2時間10分間、80℃に加熱した。分取HPLCを用いた粗生成物の精製により、固形物として表題化合物 (0.025 g、11%) を得た。

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 13.77 (1H), 12.70 (1H), 12.17 (1H), 7.92 (1H), 7.55 (1H), 7.43-7.28 (2H)

), 7.12 (2H), 2.03 (3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm 175.1, 153.3, 153.0, 148.6, 143.5, 141.2, 135.0, 122.1, 121.3, 118.8, 112.4, 111.4, 54.2, 15.7; MS (ESI) m/z 313 (M+1)

【0206】

実施例10

3-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル 5-クロロ-1H-インドール-3-カルボアルデヒド (WO 00/12510) (1.08 g、6.0 mmol)、炭酸カリウム (4.15 g、30.0 mmol)、および Boc_2O (3.27 g、15.0 mmol) の THF (25 mL) 中の混合物を 19 時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残留物を水 (25 mL) とクロロホルム (3×25 mL) の間で分配し、その有機相を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させ、ヘプタン：酢酸エチル 3：1 を用いたフラッシュクロマトグラフィにより精製して、固形物として表題化合物 (1.65 g、98%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 10.08 (1H), 8.73 (1H), 8.12 (2H), 7.50 (1H), 1.68 (9H)

【0207】

(b) 3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-クロロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.84 g、3.0 mmol、実施例10(a)で得たもの)、1H-イミダゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩 (0.49 g、3.0 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.45 g、7.2 mmol) の MeOH (5 mL) 中の混合物を r. t. で 19 時間攪拌した。その反応混合物を H_2O (25 mL) と CHCl_3 (3×25 mL) の間で分配し、その有機相をひとまとめにして MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。クロロホルム中メタノール勾配 (2~8%) を用いたシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィによる精製により、表題化合物 (0.30 g、26%) を得た。MS (ESI) m/z 390 (M+1)

【0208】

(c) 5-クロロ-3-[(6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-5-クロロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g、0.78 mmol、実施例10(b)で得たもの) およびイソチオシアン酸ベンゾイル (0.13 mL、0.94 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を 2 時間攪拌し、次いで蒸発させた。その残留物にアンモニア (MeOH 中 7 N、3 mL) を加え、その混合物を 2 時間、80 °C に加熱し、次いで蒸発させた。 CHCl_3 中 MeOH (2%) を用いたフラッシュクロマトグラフィによる精製により、表題化合物 (0.15 g、50%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.92 (1H), 12.57 (1H), 8.23 (1H), 8.12 (1H), 7.99 (1H), 7.81 (1H), 7.37 (1H), 5.81 (2H), 1.61 (9H); MS (ESI) m/z 430 (M-1)

【0209】

(d) 3-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

5-クロロ-3-[(6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3

H-プリン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.043g、0.10mmol、実施例10(c)で得たもの)のCH₂Cl₂:TFA 4:1(2mL)溶液を3.5時間攪拌し、次いで蒸発させた。分取HPLCによる粗生成物の精製により、固形物として表題化合物(0.022g、68%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 13.87(1H), 12.46(1H), 11.26(1H), 8.24(1H), 8.06(1H), 7.61(1H), 7.36(1H), 7.06(1H), 5.83(2H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm 173.8, 152.9, 149.7, 141.8, 134.5, 128.7, 128.0, 123.8, 121.4, 119.3, 113.4, 111.2, 109.4, 43.2; MS(ESI) m/z 330(M-1)

10

【0210】

実施例11

3-[(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

4-フルオロ-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(WO 03/088897)(0.53g、3.22mmol)、炭酸カリウム(2.22g、16.1mmol)、およびBoc₂O(1.76g、8.1mmol)のTHF(15mL)中の混合物をo.n.で攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。その残留物をH₂O(25mL)とCHCl₃(3×25mL)の間で分配し、その有機相をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させ、CHCl₃を用いたフラッシュクロマトグラフィにより精製して、固形物として表題化合物を得、これを次の工程に使用した。

20

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 10.10(1H), 8.58(1H), 8.01(1H), 7.48(1H), 7.22(1H), 1.68(9H); MS(ESI) m/z 264(M+1)

【0211】

(b) 3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

4-フルオロ-3-ホルミル-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(1.10g、3.0mmol、実施例11(a)で得たもの)、1H-イミダゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩(0.49g、3.0mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.38g、6.0mmol)のMeOH(10mL)中の混合物をo.n.で攪拌した。その反応混合物をH₂O(25mL)とCHCl₃(3×25mL)の間で分配し、その有機相をひとまとめにしてMgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。CHCl₃中MeOH勾配(5~10%)を用いたフラッシュクロマトグラフィによる精製により、表題化合物(0.17g、15%)を得た。MS(ESI) m/z 374(M+1)

30

【0212】

(c) 4-フルオロ-3-[(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

3-({[5-(アミノカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.17g、0.45mmol、実施例11(b)で得たもの)およびイソチオシアン酸ベンゾイル(0.073mL、0.54mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中の溶液を3時間20分間攪拌し、次いで蒸発させた。その残留物にアンモニア(MeOH中7N、4mL)を加え、その混合物を2時間、80℃に加熱し、次いで蒸発させた。CHCl₃中MeOH(2%)を用いたフラッシュクロマトグラフィによる精製により、表題化合物(0.089g、48%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 14.06(1H), 12.75(1H),

50

8.29 (1H), 8.00 (1H), 7.71-7.26 (3H), 6.07 (2H), 1.74 (9H); MS (ESI) m/z 416 (M+1)

【0213】

(d) 3-[(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4-フルオロ-3-[(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.089 g、0.21 mmol、実施例 11 (c) で得たもの) の CH₂Cl₂:TFA 4:1 (1 mL) 溶液を 1 時間 40 分間攪拌し、次いで蒸発させた。分取 HPLC による粗生成物の精製により、固形物として表題化合物 (0.028 g、42%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.80 (1H), 12.49 (1H), 11.21 (1H), 8.10 (1H), 7.19 (1H), 7.06 (1H), 6.95 (1H), 6.78 (1H), 5.96 (2H); MS (ESI) m/z 316 (M+1)

【0214】

実施例 12

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]チオ尿素

Nicolaou et al. Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 1185-1208 に記載される手順に従い {2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチルアミンを二塩酸塩として製造し、これを DIPEA (2.07 mL、11.86 mmol) で 5 分間、前処理した。2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチルアミン (1.39 g、5.93 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の懸濁物に イソチオシアン酸ベンゾイル (0.88 mL、6.52 mmol) を加えた。1 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、メタノール中アンモニア (7N、30 mL) を加え、反応物をさらに 4 時間攪拌した。過剰なアンモニアおよびメタノールを減圧下で除去し、ジクロロメタン (15 mL) を加えた。濾過により固形物を除去し、その濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン、5% その後 10%) により精製して、固形物として表題化合物 (1.12 g、収率 86%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.28 (1H), 7.85-7.62 (2H), 7.49 (2H), 7.15-7.10 (2H), 7.05 (1H), 3.86 (2H), 3.04 (2H); MS (ESI) m/z 221 (M+1)

【0215】

(b) 6-アミノ-1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

80℃の 1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]チオ尿素 (0.44 g、2.0 mmol、実施例 12 (a) で得たもの) の無水エタノール (5 mL) 中の懸濁物に、ナトリウムエトキシド (21% w/v、2.2 mL、6.0 mmol) 溶液およびシアノ酢酸エチル (0.64 mL、6.0 mmol) の無水エタノール (13 mL) 溶液を 2 時間かけて加えた。この反応物をさらに 3 時間 80℃で維持した。r.t. まで冷ました後、水 (75 mL) を加え、濃硫酸を用いて pH を約 7 に調整した。形成された固形物を濾過により採取し、水洗いし、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (0.55 g、収率 96%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.90 (1H), 7.65-7.59 (2H), 7.32-7.26 (2H), 7.19 (2H), 4.89 (1H), 4.97-4.62 (2H), 3.33 (2H); MS (ESI) m/z 288 (M+1)

【0216】

(c) 5,6-ジアミノ-1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-

2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

酢酸 (5 mL) 中の 6-アミノ-1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.55 g、1.9 mmol、実施例 12 (b) で得たもの) に、亜硝酸ナトリウム (0.15 g、2.1 mmol) の水溶液 (1.3 mL) を滴下した。50 分後、亜ジチオン酸ナトリウム (0.67 g、3.8 mmol) を加え、その反応物を 20 分間攪拌した後、減圧下で酢酸を蒸発させ、水 (50 mL) を加えた。沈殿した固形物を濾過により採取し、水洗いし、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (0.29 g、収率 50%) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 303 (M+1)

【0217】

(d) 3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

DMSO (2 mL) 中の 5, 6-ジアミノ-1-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.29 g、0.96 mmol、実施例 12 (c) で得たもの) に酢酸ホルムアミジン (0.15 g、1.4 mmol) を加え、その反応物を 2 時間、80 °C に加熱した。分取 HPLC を用いた粗生成物の精製により表題化合物 (0.035 g、収率 12%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.82 (1H), 12.55 (1H), 7.95 (1H), 7.73-7.71 (2H), 7.49-7.47 (2H), 4.96 (2H), 3.59 (2H); MS (ESI) m/z 313 (M+1)

【0218】

実施例 13

3-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)チオ尿素

表題化合物を、濾過により単離した粗生成物 (1.39 g、収率 72%) をさらに精製することなく次の工程に使用したことを除いて実施例 12 (a) に記載の一般方法に従い、2H-ピラゾール-3-イルメチルアミン (1.20 g、12.4 mmol)、イソチオシアン酸ベンゾイル (1.8 mL、13.6 mmol)、およびメタノール中アンモニア (7N、60 mL) を用いて製造した。MS (ESI) m/z 157 (M+1)

【0219】

(b) 6-アミノ-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、沈殿物 (0.87 g、収率 44%) を得るために混濁溶液を 5 °C で一晩維持する必要があったことを除いて実施例 12 (b) に記載の一般方法に従い、1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)チオ尿素 (1.39 g、8.87 mmol、実施例 13 (a) で得たもの)、ナトリウムエトキシド (21% w/v、8.62 mL、26.6 mmol)、およびシアノ酢酸エチル (2.84 mL、26.6 mmol) を用いて製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.83 (1H), 11.90 (1H), 7.71 (1H), 6.93 (2H), 6.26 (1H), 5.64 (2H), 4.89 (1H); MS (ESI) m/z 224 (M+1)

【0220】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、実施例 12 (c) に記載の一般方法に従い、6-アミノ-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.87 g、3.88 mmol、実施例 13 (b) で得たもの)、亜硝酸ナトリウム (0.30 g、4.27 mmol)、および亜ジチオン酸ナトリウム (1.35 g、7.77 mmol) を用いて製造し、表題化合物 (0.63 g、収率 67%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.88 (1H), 12.17 (1H), 7.72 (1H), 6.32 (1H), 6.16 (2H), 5.70 (2H), 3.59–3.38 (2H); MS (ESI) m/z 239 (M+1)

【0221】

(d) 3-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、反応混合物を r. t. まで冷ました後に水 (10 mL) を加えたことを除いて実施例 12 (d) に記載の一般方法に従い、5, 6-ジアミノ 1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.63 g、2.64 mmol、実施例 13 (c) で得たもの) および酢酸ホルムアミジン (0.41 g、3.95 mmol) を用いて製造した。その混濁溶液を 0℃で3時間維持し、形成された沈殿物を濾過により採取し、水およびメタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させた。この物質を DMSO/水からの再結晶によりさらに精製して、表題化合物 (0.20 g、収率 31%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.83 (1H), 12.75–12.47 (2H), 8.12 (1H), 7.59 (0.8H, 互変異性体), 7.34 (0.2H, 互変異性体), 6.11 (1H), 5.69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 249 (M+1)

【0222】

実施例 14

3-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]チオ尿素

表題化合物を、濾過により単離した粗生成物 (1.30 g、収率 91%) をさらに精製することなく次の工程に使用したことを除いて実施例 12 (a) に記載の一般方法に従い、2-(アミノメチル)-5-メチルピラジン (1.00 g、7.89 mmol)、イソチオシアン酸ベンゾイル (1.20 mL、8.90 mmol)、およびメタノール中アンモニア (7N、27 mL) を用いて製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (1H), 8.38 (1H), 8.11–8.01 (1H), 7.20 (2H), 4.65 (2H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 183 (M+1)

【0223】

(b) 6-アミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、混合物が混濁するまで 2N HCl を用いて pH を調整したことを除いて実施例 12 (b) に記載の一般方法に従い、1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]チオ尿素 (1.30 g、7.10 mmol、実施例 14 (a) で得たもの)、ナトリウムエトキシド (21% w/w、28.4 mL、28.4 mmol)、およびシアノ酢酸エチル (3.00 mL、28.4 mmol) を用いて製造した。次いでこの混合物を沈殿物が生じるまで減圧下で濃縮した。その固形物を濾過により採取し、水洗いし、減圧下で乾燥させて、黄色固形物として表題化合物 (1.50 g、収率 81%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 11.93 (1H), 8.49 (1H), 8.45 (1H), 6.98 (2H), 5.76 (2H), 4.91 (1H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 250 (M+1)

【0224】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

90%酢酸 (7 mL) 中の 6-アミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.50 g、2.00 mmol、実施例 14 (b) で得たもの) に、亜硝酸ナトリウム (0.14 g、2

10

20

30

40

50

． 1 mmol) の水 (1 mL) 溶液を滴下した。2 時間後、亜ジチオン酸ナトリウム (1． 0 g、5． 0 mmol) を加え、さらに 2 時間後に混合物を減圧下で濃縮して、黄色固形物として表題化合物 (0． 30 g、収率 57%) を得た。これをさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9． 09 (1H), 8． 36 (1H), 6． 48 (2H), 5． 75 (2H), 2． 58 (3H); MS (ESI) m/z 265 ($M+1$)

【0225】

(d) 3-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロプリン-6-オン

DMSO (4 mL) 中の 5, 6-ジアミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン粗製物 (0． 30 g、1． 1 mmol、実施例 14 (c) で得たもの) に酢酸ホルムアミジン (0． 18 g、1． 7 mmol) を加え、得られた溶液を 1 時間、80 °C に加熱した。その粗製混合物を DMSO で 6 mL に希釈した。その粗製物の 6 分の 1 を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (0． 014 g、収率 27%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13． 89 (1H), 12． 59 (1H), 8． 47 (1H), 8． 39 (1H), 8． 13 (1H), 5． 80 (2H), 2． 45 (3H); MS (ESI) m/z 275 ($M+1$)

【0226】

実施例 15

3-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]チオ尿素

表題化合物を、アミンとイソチオシアン酸ベンゾイルの反応時間を 12 時間にシアンモニア中の反応混合物を o. n. で攪拌したことを除いて実施例 12 (a) に記載の一般方法に従い、1-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチルアミン (0． 85 g、6． 06 mmol)、イソチオシアン酸ベンゾイル (0． 90 mL、6． 67 mmol)、およびメタノール中アンモニア (7 N、30 mL) を用いて製造した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) を加えることによって後処理を行った。その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残留物をジエチルエーテル (10 mL) を用いて粉碎し、その固形物を濾過により除去した。その濾液を減圧下で濃縮して表題化合物 (1． 11 g、収率 91%) を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 200 ($M+1$)

【0227】

(b) 6-アミノ-1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、添加完了後の反応時間を 2 時間にしたことを除いて実施例 12 (b) に記載の一般方法に従い、1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]チオ尿素 (1． 11 g、5． 55 mmol、実施例 15 (a) で得たもの)、ナトリウムエトキシド (21% w/v、5． 4 mL、16． 7 mmol)、およびシアノ酢酸エチル (1． 8 mL、16． 7 mmol) を用いて製造した。これにより表題化合物 0． 20 g (収率 14%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12． 05 (1H), 7． 11 (2H), 6． 30 (1H), 4． 90 (1H), 5． 84-5． 72 (2H), 2． 96 (1H), 1． 19 (6H); MS (ESI) m/z 267 ($M+1$)

【0228】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、実施例 12 (c) に記載の一般方法に従い、6-アミノ-1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.20 g, 0.75 mmol、実施例 15 (b) で得たもの)、亜硝酸ナトリウム (0.060 g, 0.83 mmol)、および亜ジチオン酸ナトリウム (0.26 g, 1.5 mmol) を用いて製造し、表題化合物 (0.070 g、収率 33%) を得た。MS (ESI) m/z 282 (M+1)

【0229】

(d) 3-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、実施例 12 (d) に記載の一般方法に従い、5, 6-ジアミノ-1-[(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.070 g, 0.25 mmol、実施例 15 (c) で得たもの) および酢酸ホルムアミジン (0.040 g, 0.37 mmol) を用いて製造し、表題化合物 (8.0 mg、収率 11%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.95 (1H), 12.66 (1H), 8.19 (1H), 6.33 (1H), 5.77 (2H), 2.92 (1H), 1.16 (6H); MS (ESI) m/z 292 (M+1)

【0230】

実施例 16

3-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]チオ尿素

表題化合物を、濾過により単離した粗生成物 (0.55 g、収率 78%) をさらに精製することなく次の工程に使用したことを除いて実施例 12 (a) に記載の一般方法に従い、1-(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチルアミン (0.46 g, 4.1 mmol)、イソチオシアン酸ベンゾイル (0.60 mL, 4.5 mmol)、およびメタノール中アンモニア (7N、25 mL) を用いて製造した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 8.12 (2H), 7.32 (1H), 4.80 (2H), 2.37 (3H); MS (ESI) m/z 173 (M+1)

【0231】

(b) 6-アミノ-1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、実施例 12 (b) に記載の一般方法に従い、1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]チオ尿素 (0.55 g, 3.2 mmol、実施例 16 (a) で得たもの)、ナトリウムエトキシド (21% w/v、3.1 mL、9.5 mmol)、およびシアノ酢酸エチル (1.0 mL、9.5 mmol) を用いて製造し、表題化合物 (0.44 g、収率 58%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.08 (1H), 7.11 (2H), 5.72 (2H), 4.92 (1H), 2.40 (3H); MS (ESI) m/z 240 (M+1)

【0232】

(c) 5, 6-ジアミノ-1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン

表題化合物を、実施例 12 (c) に記載の一般方法に従い、6-アミノ-1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.44 g, 1.8 mmol、実施例 16 (b) で得たもの)、亜硝酸ナトリウム (0.14 g, 2.0 mmol)、および亜ジチオン酸ナトリウム (0.64 g, 3.7 mmol) を用いて製造し、表題化合物 (0.41 g、収率 88%) を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.31 (1H), 6.29 (2H), 5.81 (2H), 3.59–3.37 (2H), 2.40 (3H); MS (ESI) m/z 255 ($M+1$)

【0233】

(d) 3-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、反応混合物を r. t. まで冷ました後に水 (20 mL) を加えたことを除いて実施例 12 (d) に記載の一般方法に従い、5, 6-ジアミノ-1-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン (0.41 g、1.6 mmol、実施例 16 (c) で得たもの) および酢酸ホルムアミジン (0.25 g、2.4 mmol) を用いて製造した。その混濁溶液を 5℃ で o. n. 維持し、形成された沈殿物を濾過により採取し、水およびメタノールで洗浄し、乾燥させた。この物質を DMSO/水からの再結晶によりさらに精製し、表題化合物 (59.9 g、収率 14%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.99 (1H), 12.70 (1H), 8.20 (1H), 5.80 (2H), 2.45 (3H); MS (ESI) m/z 265 ($M+1$)

【0234】

実施例 17

3-[(6-ブトキシピリジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 6-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル

6-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (10.0 g、71.9 mmol) にオキシ塩化リン (138 mL) を加えた。その混合物を 110℃ の油浴にて 14 時間加熱し、過剰なオキシ塩化リンを減圧下で除去した。得られた残留物を氷浴で冷却し、無水メタノール (146 mL) をゆっくりと加えた。15 分後、メタノールの半分を減圧下で除去し、水 (208 mL) を加えた。この溶液を氷浴で冷却し、沈殿物を採取した。この固形物を酢酸エチルに溶解し、この有機相を、水、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その水層をひとまとめにして酢酸エチルおよびジエチルエーテルで抽出した。その有機層をひとまとめにし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 7.47 g (収率 61%、43.5 mmol) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.07 (1H), 7.82 (1H), 7.54 (1H), 4.01 (3H); MS (ESI) m/z 172 ($M+1$)

【0235】

(b) 6-ブトキシピリジン-2-カルボン酸メチル

6-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル (2.58 g、15.0 mmol、実施例 17 (a) で得たもの) に、1-ブタノール (35 mL)、その後にナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (5.51 g、30.1 mmol) を加えた。この懸濁物を 24 時間、130℃ まで暖めた後、さらにナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (5.51 g、30.1 mmol) を加えた。還流下でさらに 24 時間後、溶液を r. t. まで冷まし、氷浴中の 200 mL 1N HCl に注ぎ込んだ。その水溶液を酢酸エチルで二度抽出した。その有機層をひとまとめにし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い 6-ブトキシピリジン-2-カルボン酸 3.79 g を得た。この粗い 6-ブトキシピリジン-2-カルボン酸に塩化チオニル (100 mL) を加え、1 時間後に得られた溶液を減圧下で濃縮した。その残留物に無水メタノール (100 mL) をゆっくりと加え、o. n. で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗製物 3.73 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル、8:1) により精製して、無色の油状物として表題化合物 2.46 g (収率 78%、11.7 mmol) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.70–7.65 (2H), 6.91 (1H)

, 4.39 (2H), 3.95 (3H), 1.81-1.74 (2H), 1.54-1.44 (2H), 0.98 (3H)

【0236】

(c) (6-ブトキシピリジン-2-イル) メタノール

6-ブトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (2.46 g、11.8 mmol、実施例 17 (b) で得たもの) を無水エタノール (112 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.78 g、47.0 mmol、4 equiv.) を加えた。1 時間還流した後、さらに 2 当量の水素化ホウ素ナトリウムを加え、次いでさらに 2 時間後にさらに 2 当量の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。さらに 3 時間後、反応物を r. t. まで冷まし、減圧下で濃縮した。その残留物を水と酢酸エチルの間で分配した。その層を分離し、その水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層をひとまとめにして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、清澄な液体として表題化合物 1.92 g (収率 91%、10.7 mmol) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.55 (1H), 6.77 (1H), 6.62 (1H), 4.66 (2H), 4.31 (2H), 3.51 (1H), 1.80-1.73 (2H), 1.48-1.42 (2H), 0.97 (3H); MS (ESI) m/z 182 (M+H)

【0237】

(d) 6-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド

活性二酸化マンガン (2.40 g、27.6 mmol) を (6-ブトキシピリジン-2-イル) メタノール (0.52 g、2.85 mmol、実施例 17 (c) で得たもの) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に加えた。得られた溶液を 2 時間、還流温度に加熱し、次いで r. t. まで冷まし、ジクロロメタン 50 mL を加えた。黒色固形物をシリカゲルを通じた濾過により除去し、ジクロロメタンで洗浄した。その濾液をひとまとめにして減圧下で濃縮して、淡黄色の油状物として表題化合物 (0.43 mg、84%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.84 (1H), 7.91 (1H), 7.54 (1H), 7.11 (1H), 4.33 (2H), 1.75-1.66 (2H), 1.46-1.36 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI) m/z 180 (M+1)

【0238】

(e) 4- { [(6-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.30 g、2.4 mmol) を 6-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド (0.43 mg、2.4 mmol、実施例 17 (d) で得たもの) の無水エタノール (30 mL) 溶液に加え、反応混合物を還流させた。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。淡いピンク色の固形物を無水エタノール (25 mL) に懸濁し、酢酸 (0.27 mL、4.8 mmol) を加えた。1.5 時間後、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、4.8 mmol) を加えた。外界温度下、o. n. で攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製表題化合物 1.2 g をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 290 (M+1)

【0239】

(f) 3- [(6-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.55 mL、4.86 mmol) を 4- { [(6-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (1.2 g、前工程の粗製物) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中懸濁物に加えた。r. t. で 24 時間攪拌した後、出発物質が残っていたため、追加量のイソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.23 mL、2.2 mmol) を加え、その反応物を還

流下で3時間加熱し、次いでr. t.、o. n. で攪拌を続けた。追加量のイソチオシアン酸エトキシカルボニル(0.46 mL、4.1 mmol)を加え、その反応物を還流温度に加熱した。1時間後、不溶物を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して固形物2.73 gを得た。この固形物1.0 gを1N NaOH(20 mL)に懸濁し、還流温度に加熱した。1時間後、反応混合物をr. t. まで冷まし、2N HClでpH約7に調整した。形成された沈殿物を濾過し、メタノールおよびジクロロメタンで洗浄した。この固形物(161 mg)を分取HPLCにより精製して、表題化合物30 mg(収率10%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 13.87 (1H), 12.57 (1H), 8.12 (1H), 7.60 (1H), 6.75 (1H), 6.61 (1H), 5.71 (2H), 4.00 (2H), 1.52–1.44 (2H), 1.95–1.30 (2H), 0.84 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+1).

10

【0240】

実施例18

3-[(4-ブトキシピリジン-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-ブトキシピリジン-2-カルボン酸

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(28.8 g、157 mmol)を無水n-ブタノール(52 mL)にゆっくりと加えた。1時間後、4-クロロピリジン-2-カルボン酸(3.00 g、19.1 mmol)を加え、反応物を3時間、150℃に加熱した。この反応混合物にn-ブタノール(30 mL)中カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.80 g、39.2 mmol)を加え、これをo. n. で加熱した。この混合物をr. t. まで冷まし、1N NaHSO₄溶液でpHを約5に調整した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去して、固形物として表題化合物(3.40 g、収率94%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 8.56 (1H), 7.64 (1H), 7.36 (1H), 4.24 (2H), 1.78–1.71 (2H), 1.49–1.40 (2H), 0.94 (3H); MS (ESI) m/z 196 (M+1)

【0241】

(b) 4-ブトキシピリジン-2-カルボン酸メチル

30

4-ブトキシピリジン-2-カルボン酸(3.40 g、17.4 mmol、実施例18(a)で得たもの)を塩化チオニル(5 mL)に溶解した。1時間後、減圧下で溶媒を除去した。その残留物にメタノール(10 mL)を加えた。3時間後、得られた溶液を減圧下で濃縮した。その粗製物を酢酸エチルに溶解した。その有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル、4:1その後1:1)により精製し、無色の油状物として表題化合物(1.20 g、収率33%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ppm 8.53 (1H), 7.67 (1H), 6.96 (1H), 4.08 (2H), 4.01 (3H), 1.85–1.78 (2H), 1.56–1.46 (2H), 0.99 (t, 3H); MS (ESI) m/z 210 (M+1)

40

【0242】

(c) (4-ブトキシピリジン-2-イル)メタノール

4-ブトキシピリジン-2-カルボン酸メチル(1.20 g、5.80 mmol、実施例18(b)で得たもの)のメタノール(60 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.85 g、23.0 mmol)を加えた。その反応をTLC(ヘキサン/酢酸エチル、1:2)で確認した。出発物質が消失した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、その粗製物を酢酸エチル/水(1:1、60 mL)に溶解した。その水層を分離し、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。その有機層をひとまとめにしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去して、無色の油状物として表題化合物(0.

50

8.7 g、収率 84%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.34 (1H), 6.75 (1H), 6.72 (1H), 4.70 (2H), 4.02 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.98 (3H); MS (ESI) m/z 182 ($M+1$)

【0243】

(d) 4-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド

表題化合物を、実施例 17 (d) に記載の一般方法に従い、(4-ブトキシピリジン-2-イル)メタノール (0.82 g、4.50 mmol、実施例 18 (c) で得たもの) および活性二酸化マンガン (3.50 g、40.5 mmol) を用いて製造した。表題化合物 0.67 g (収率 82%) を無色の油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 10.04 (1H), 8.57 (1H), 7.46 (1H), 7.01 (1H), 4.09 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.99 (3H)

【0244】

(e) 4- { [(4-ブトキシピリジン-2-イル)メチル]アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

表題化合物を、後処理における以下の変更を除いて実施例 17 (e) に記載の一般方法に従い、4-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド (0.67 g、5.0 mmol、実施例 18 (d) で得たもの)、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.81 g、4.5 mmol)、酢酸 (0.58 mL、9.0 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.57 g、9.0 mmol) を用いて製造した。その粗生成物を酢酸エチル/水 (1:1、60 mL) に溶解した。pH を約 8 に調整した。その水層を分離し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。その有機層をひとまとめにしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.20 g、収率 90%) を得た。MS (ESI) m/z 290 ($M+1$)

【0245】

(f) 3- [(4-ブトキシピリジン-2-イル)メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4- { [(4-ブトキシピリジン-2-イル)メチル]アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (0.42 g、1.45 mmol、実施例 18 (e) で得たもの) のジクロロメタン (10 mL) 溶液にイソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.20 mL、1.74 mmol) を滴下した。o. n. で攪拌した後、減圧下で溶媒を除去した。その残留物に 1N NaOH (7 mL) を加え、その混合物を 3 時間還流した。その反応混合物を 2N HCl で中和して固形物を得、これを濾過および乾燥させた。その生成物を DMSO/ H_2O からの再結晶化により精製した (0.060 g、収率 12%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.22 (1H), 8.10 (1H), 6.84 (1H), 6.71 (1H), 5.72 (2H), 4.01 (2H), 1.70–1.63 (2H), 1.44–1.37 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI) m/z 332 ($M+1$)

【0246】

実施例 19

3- [(3-ブトキシピリジン-2-イル)メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 3-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド

表題化合物を、Daines, R. A. et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 3321–3332) に記載の関連手順により製造した。2-ヒドロキシピリジン-2-カルボアルデヒド (0.998 g、8.11 mmol) の DMF (11.4 mL) 溶液に 1-ヨードブタン (1.10 mL、9.73 mmol)、その後に無水炭酸カリウム (3.36 g、24.3 mmol) を加えた。90 °C で 1 時間後、溶液を r. t. まで冷まし、酢酸エチルに注ぎ込んだ。その有機層を水で一度、ブラインで二度洗浄し

、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、液体として表題化合物 1.31 g (収率 90%、7.30 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 10.43 (1H), 8.39 (1H), 7.46 (1H), 7.41 (1H), 4.12 (2H), 1.91–1.84 (2H), 1.58–1.50 (2H), 1.00 (3H)

【0247】

(b) 4- { [(3-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

表題化合物を、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール、99:1~80:20) により精製したことを除いて実施例 17 (e) に記載の一般方法に従い、3-ブトキシピリジン-2-カルボアルデヒド (1.30 g、7.29 mmol、実施例 19 (a) で得たもの)、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.613 g、4.86 mmol)、酢酸 (0.84 mL、14.6 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.916 g、14.6 mmol) を用いて製造し、表題化合物 1.84 g を得た。

MS (ESI) m/z 290 ($M+1$)

【0248】

(c) 3- [(3-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

4- { [(3-ブトキシピリジン-2-イル) メチル] アミノ } -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (0.991 g、3.43 mmol、実施例 19 (b) で得たもの) にジクロロメタン (20 mL)、イソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.47 mL、4.11 mmol)、および無水エタノール (2 mL) を加えた。o. n. で攪拌した後、さらにイソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.23 mL) を加え、溶液を 2 時間、還流温度に加熱し、さらにイソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.10 mL) を加えてこの溶液を 2 時間以上還流した。減圧下で揮発性成分を除去し、1N 水酸化ナトリウム (20 mL) を加え、その懸濁物を 4 時間、還流温度に加熱した。r. t. まで冷ました後、2N 塩酸で溶液を中和した。得られた沈殿物を濾過し、水洗いし、乾燥させて、粗生成物 0.699 g を得た。この粗製物の一部をメタノールおよびジクロロメタンにより粉砕し、次いでその有機層を濃縮し、その後に分取 HPLC を行うことによって精製を行い、そのトリフルオロ酢酸塩として表題化合物 0.103 g (収率 16%、0.231 mmol) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.50 (1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (1H), 7.44 (1H), 7.23 (1H), 5.78 (2H), 4.12 (2H), 1.80–1.73 (2H), 1.55–1.45 (2H), 0.97 (3H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-D_6$) δ ppm -74.9 (3F); MS (ESI) m/z 332 ($M+H$)

【0249】

実施例 20

3- [2- (ピリジン-2-イルメトキシ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 2- [(2, 2-ジメトキシ-1-メチルエトキシ) メチル] ピリジン

水素化ナトリウム (1.80 g、45.0 mmol、鉱油中 60% 分散) を、氷浴に浸した 1, 1-ジメトキシプロパン-2-オール (2.16 g、18.0 mmol) (Hunter et al. Tetrahedron, 1994, 50, 871–888 に記載の方法に従い製造) の DMF (25 mL) 溶液にゆっくりと加えた。添加完了後、氷浴を取り除き溶液を r. t. まで暖めた。次いで反応フラスコを氷浴に置き、2-ピコリルクロリド塩酸塩 (2.95 g、18.0 mmol) をゆっくりと加えた。一晚、r. t. まで暖めた後、ジエチルエーテル、水、およびブラインを加えた。その有機層を分離し、

その水層をジエチルエーテルで抽出した。その有機層をひとまとめにして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル、最初に4：1その後1：1）により精製し、表題化合物1.74 g（収率46%、8.22 mmol）を単離した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.55–8.51 (1H), 7.69 (1H), 7.51 (1H), 7.19–7.16 (1H), 4.76 (2H), 4.27 (1H), 3.68–3.62 (1H), 3.45 (3H), 3.44 (3H), 1.24 (3H); MS (ESI) m/z 212 ($M+1$)

【0250】

(b) 2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-プロパナール

2-〔（2, 2-ジメトキシ-1-メチルエトキシ）メチル〕ピリジン（1.66 g、7.85 mmol、実施例20（a）で得たもの）のTHF（30 mL）溶液に水（10 mL）および濃硫酸（1 mL）を加え、得られた溶液を12時間還流した。r. t. まで冷ました後、揮発性成分を減圧下で除去し、ジクロロメタンを加え、その後に水層がpH約7になるまで飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。層を分離し、その水相をジクロロメタンで抽出した。その有機層をひとまとめにし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物0.875 g（収率68%）を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9.74 (1H), 8.57 (1H), 7.73 (1H), 7.49 (1H), 7.23 (1H), 4.78 (1H), 4.73 (1H), 4.01 (1H), 1.39 (3H)

【0251】

(c) 4-〔〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）プロピル〕アミノ〕-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

表題化合物を、アルデヒドおよびカルボキサミドの溶液を1時間攪拌したことおよびシアノ水素化ほう素ナトリウムを15分後に加えたことを除いて実施例17（e）に記載の一般方法に従い、2-（ピリジン-2-イルメトキシ）-プロパナール（0.875 g、5.30 mmol、実施例20（b）で得たもの）、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド（0.668 g、5.30 mmol）、酢酸（0.61 mL、10.6 mmol）、およびシアノ水素化ほう素ナトリウム（0.666 g、10.6 mmol）を用いて製造した。これにより表題化合物1.32 gを得、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 276 ($M+1$)

【0252】

(d) 3-〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）プロピル〕-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル（0.246 mL、2.18 mmol）を4-〔〔2-（ピリジン-2-イルメトキシ）プロピル〕アミノ〕-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（0.500 g、1.82 mmol、実施例20（c）で得たもの）のジクロロメタン（10 mL）中の懸濁物に加えた。0.5時間後、メタノール（2 mL）を加えた。減圧下で溶媒を除去し、アセトン（5 mL）および追加のイソチオシアン酸エトキシカルボニル（0.246 mL、2.18 mmol）を加えた。o. n. で攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮した。その残留物に1N NaOH（10 mL）を加え、得られた溶液を100℃で4時間加熱した。r. t. まで冷ました後、pHが約6になるまで2N HClを加えた。この混合物を減圧下で濃縮した。その生成物を分取HPLCにより精製し、表題化合物54.3 mg（収率9%）を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.43 (1H), 8.43–8.41 (1H), 8.13 (1H), 7.64 (1H), 7.23–7.20 (1H), 7.11 (1H), 4.74 (1H), 4.62 (1H), 4.44 (1H), 4.43 (1H), 4.38–4.31 (1H), 1.21 (3H);

MS (ESI) m/z 318 ($M+1$)

【0253】

実施例 21

3-[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-{[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

表題化合物を、o. n. で攪拌した後さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.04 g、0.6 mmol) を加えたことおよび反応混合物を2時間還流したことを除いて実施例 17 (e) に記載の一般方法に従い、3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボアルデヒド (0.50 g、4.0 mmol)、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.50 g、4.0 mmol)、酢酸 (0.23 mL、4.0 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、4.8 mmol) を用いて製造した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、その粗生成物をエチルエーテルを用いて粉碎し、固形物を濾過により除去した。その濾液を濃縮して、表題化合物 (0.91 g、収率 97%) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 236 (M+1)

【0254】

(b) 3-[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸ベンゾイル (0.62 mL、4.64 mmol) を 4-{[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (0.91 g、3.86 mmol、実施例 21 (a) で得たもの) のアセトン (20 mL) 溶液に滴下した。o. n. で攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、その残留物をジクロロメタンを用いて粉碎した。その固形物を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物にメタノール中アンモニア (7N、20 mL) 溶液を加え、この溶液を密封可能な試験管に移した。容器を密封し、80℃の油浴に3時間静置した。r. t. まで冷ました後、溶液を減圧下で濃縮した。その生成物を DMSO/水からの再結晶により精製し、濾過し、水、メタノール、およびジクロロメタンを用いて順次粉碎し、固形物として表題化合物 (0.10 g、収率 10%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.92 (1H), 12.56 (1H), 8.17 (1H), 5.47 (2H), 2.31 (3H), 2.15 (3H); MS (ESI) m/z 278 (M+1)

【0255】

実施例 22

3-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-{[1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

トリエチルアミン (0.47 mL、3.4 mmol) を無水メタノール (20 mL) 中の塩酸 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.50 g、3.1 mmol) に加え、r. t. で10分間攪拌した。1-メチルインドール-2-カルボキシアルデヒド (0.59 g、3.7 mmol) を加え、その後に酢酸 (0.09 mL、1.5 mmol) を加えた。r. t. で4時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.23 g、3.7 mmol) を加え、その混合物を r. t. で一晩攪拌した。追加のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.23 g、3.7 mmol) を加え、その混合物を r. t. で二日間、次いで 50℃で一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH、0~10%) により精製し、油状物として表題化合物 (0.73 g、収率 89%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 11.93-11.76 (1H), 7.45 (1H), 7.39 (1H), 7.09 (1H), 6.97 (1H), 6.79 (2H)

, 6.31 (1H), 4.62 (2H), 3.72 (3H); MS (ESI) m/z 270 (M+1)

【0256】

(b) 3-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.29 mL、2.6 mmol) を 4-{[1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル}アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (実施例 22 (a) で得たもの) の DCM/MeOH (9:1、20 mL) 溶液に加え、その混合物を r. t. で 1.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残留物を水酸化ナトリウム溶液 (2% aq.、30 mL) に溶解し、60℃で 2 時間攪拌した。r. t. まで冷ました後、その混合物を 4N HCl で中和した。沈殿した生成物を濾過により回収した。その粗生成物を分取 HPLC により精製により精製し、表題化合物 0.049 g (収率 6%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.93 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (s), 7.44 (1H), 7.37 (1H), 7.10 (1H), 6.96 (1H), 6.05 (1H), 5.89 (2H), 3.89 (3H); MS (ESI) m/z 312 (M+1)

【0257】

実施例 23

3-(2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-[(2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩 (0.89 g、5.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.8 mL、6.1 mmol) を無水メタノール (50 mL) 中で 15 分間攪拌した。酢酸 (0.2 mL) およびフェニル (ピリジン-2-イル) アセトアルデヒド (1.6 g、8 mmol) (日本国公開特許公報 (1982)、3 pp.; JP 57072963 に記載の方法に従い製造した) を加えた。その混合物を 5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、メタノールの大部分を減圧下で除去した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機相をひとまとめにして硫酸マグネシウム下で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/アンモニア (メタノール中 7N)、0~10%) による精製により、黄色固形物としてイミン中間体を得た。この固形物を無水メタノールに溶解し、酸化白金 (50 mg) を加えた。その混合物を水素雰囲気下で 30 時間振盪した。セライトを通じた濾過により触媒を除去し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/アンモニア (メタノール中 7N)、0~7%) により、表題化合物 1.0 g (収率 60%) を得た。MS (ESI) m/z 306 (M-1)

【0258】

(b) 3-(2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.12 mL、0.99 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) および無水メタノール (10 mL) 中の 4-[(2-フェニル-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (0.28 g、0.9 mmol、実施例 23 (a) で得たもの) に加えた。その混合物を 5 時間攪拌し、次いで濃縮し、水酸化カリウム水溶液 (1.2 N、7 mL) に再溶解し、80℃で 3 時間加熱した。r. t. まで冷ました後、塩酸 (2 N) を用いて pH を約 7 に調整した。その混合物を濾過し、固形物を分取 HPLC を用いて精製して、固形物として表題化合物 36 mg (収率 11%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.61 (1H), 12.35 (1H), 8.51-8.55 (1H), 7.97 (1H), 7.63-7.69 (1H), 7.2

0.7.29 (4H), 7.07-7.18 (3H), 5.43-5.51 (1H), 5.24-5.29 (1H), 4.95-5.01 (1H);

MS (ESI) m/z 348 (M-1)

【0259】

実施例 24

3-(キノリン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-[(キノリン-4-イルメチル)アミノ]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

表題化合物を、o. n. で攪拌した後追加のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.48 g、7.6 mmol) を加えたことおよびその混合物を4時間、還流温度に加熱したことを除いて実施例 17 (e) に記載の一般方法に従い、キノリン-4-カルボアルデヒド (1.0 g、6.4 mmol)、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.80 g、6.4 mmol)、酢酸 (0.44 mL、7.6 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.48 g、7.6 mmol) を用いて製造した。r. t. まで冷ました後、減圧下で溶液を濃縮した。得られた粗製物 2.9 g の一部をさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 268 (M+1)

【0260】

(b) 3-(キノリン-4-イルメチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.5 mL、4.18 mmol) を、無水ジクロロメタン (10 mL) およびメタノール (5 mL) 混合物に溶解させた 4-[(キノリン-4-イルメチル)アミノ]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (0.93 g、実施例 24 (a) 由来の粗製物) の溶液に加えた。r. t. で o. n. (一晚) の後、減圧下で溶液を濃縮し、その残留物を 1N NaOH 溶液 (30 mL) に溶解し、3.5 時間還流した。r. t. まで冷ました後、2N HCl で pH を約 6.5 に調整した。形成された固形物を濾過により回収し、乾燥させて、粗製物 0.35 g を得た。この固形物の一部 (150 mg) を分取 HPLC により精製し、得られた固形物をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄して、表題化合物 25.9 mg (二工程後の収率 9%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.98 (1H), 12.69 (1H), 8.71 (1H), 8.32 (1H), 8.09 (1H), 8.06 (1H), 7.86-7.82 (1H), 7.75-7.70 (1H), 6.88 (1H), 6.23 (2H); MS (ESI) m/z 310 (M+1)

【0261】

実施例 25

3-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) 4-{[(6-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

トリエチルアミン (0.47 mL、3.38 mmol) を無水メタノール (12 mL) 中の塩酸 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (0.50 g、3.1 mmol) に加えた。この反応混合物を 10 分間攪拌し、6-フェノキシニコチンアルデヒド (0.74 g、3.7 mmol) および酢酸 (0.09 mL、1.57 mmol) を加えた。この暗色の溶液を一晚攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.23 g、3.7 mmol) を加えた。40 分後にさらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g、2.4 mmol) を加え、その混合物をさらに 3 時間攪拌した。その反応混合物を 50 °C で 3 時間加熱し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g、2.4 mmol) を加え、その混合物を 50 °C で一晚加熱した。水素化ホウ素ナトリウム (0.12 g、3.2 mmol) を加え、その混合物を 50 °C で 1 時間加熱し、さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g、4.0 mmol) および NMP (1.0 mL) を加え、その混合物を 60 °C で 3.5

時間加熱した。冷却後、 NaHCO_3 （飽和、20 mL）を加え、メタノールの一部を減圧下で除去した。その混合物を EtOAc で抽出し、その有機相を 1 N HCl （2 × 30 mL）で抽出し、その酸性相を 2 N NaOH で塩基性にし、 DCM で抽出した。その有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗生成物をシリカ上でのカラムクロマトグラフィ（ $\text{DCM} + \text{NH}_3$ 中 0 ~ 10 % MeOH ）により精製し、緑がかったシロップ 0.25 g（0.81 mmol、26 %）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.98 (1H) 7.68 (1H) 7.38 (2H) 7.18 (1H) 7.09 (2H) 6.99 (1H) 6.86 (1H) 6.46 (1H) 5.95 (2H) 4.37 (2H); MS (ESI) m/z 308 ($M-1$)

【0262】

10

(b) 3-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸エトキシカルボニル（0.096 mL、0.85 mmol）を無水ジクロロメタン（3.0 mL）中の 4-{[(6-フェノキシピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（0.25 g、0.81 mmol、実施例 25 (a) で得たもの）に加えた。外界温度で 2.5 時間攪拌した後、その混合物を乾燥するまで濃縮した。水酸化ナトリウム（10 mL、2 % w/v）を加え、その溶液を 50 °C で一晩加熱した。冷却後、2 N HCl を用いて pH を 4 ~ 5 に調整した。その固形物を濾過により採取し、 DMSO / 水から再結晶化させて白色の結晶物を得た。この物質の一部を MeOH から再結晶化させて、表題化合物 35 mg（0.10 mmol、収率 12 %）を得た。

20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.23 (1H) 8.17 (1H) 7.91 (1H) 7.39 (2H) 7.19 (1H) 7.09 (2H) 6.96 (1H) 5.67 (2H); MS (ESI) m/z 352 ($M+1$)

【0263】

実施例 26

3-{2-[(キノリン-4-イルメチル)アミノ]エチル}-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) {2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル

30

5-アミノ-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩（10 g、62 mmol）およびトリエチルアミン（8.7 mL、63 mmol）の無水メタノール（100 mL）中の反応混合物を 15 分間攪拌した。酢酸（0.9 mL、16 mmol）および N-boc-2-アミノアセトアルデヒド（11 g、67 mmol）を加えた。その反応混合物を 3 時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（5 g、80 mmol）を加え、その混合物を o. n. で攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、メタノールの大部分を減圧下で除去した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機相をひとまとめにして硫酸マグネシウム下で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン/アンモニア（メタノール中 7 N）、0 ~ 6 %）による精製により、表題化合物 9.2 g（収率 55 %）を得た。

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.87 (1H), 6.67 (2H), 3.25 (2H), 3.03-3.09 (2H), 1.37 (9H); MS (ESI) m/z 268 ($M-1$)

【0264】

(b) トリフルオロ酢酸 3-(2-アミノエチル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

イソチオシアン酸ベンゾイル（1.3 mL、9.8 mmol）を、0 °C にて、ジクロロメタン（25 mL）およびメタノール（0.050 mL）中の {2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル（2.5 g、9.3 mmol、実施例 26 (a) で得たもの）に加えた。その混合物を r.

50

t. にし、3時間攪拌した。溶媒を除去した後、その残留物をアンモニア（メタノール中 7 N、30 mL）に溶解し、80℃で5時間のマイクロ波による加熱に供した。次いで溶媒を減圧下で蒸発させ、Boc 保護された生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン／メタノール 95：5）により精製し、1.5 g（収率 52%）を得た。この物質（1.5 g、4.9 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（7 mL）で処理した。2時間後、混合物を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、固形物を採取し、減圧下で乾燥させて、そのトリフルオロ酢酸塩として表題化合物 1.1 g（収率 67%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.93 (1H), 12.57 (1H), 8.22 (1H), 4.76 (2H), 3.29 (2H); MS (ESI) m/z 210 (M-1)

【0265】

(c) 3- {2- [(キノリン-4-イルメチル) アミノ] エチル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

トリフルオロ酢酸 3- (2-アミノエチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (98 mg、0.3 mmol、実施例 26 (b) で得たもの) およびトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を無水メタノール中で15分間攪拌した。4-キノリンカルボキシアルデヒド (47 mg、0.3 mmol) および酢酸 (3 滴) を加え、その混合物を o. n. で攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (28 mg、0.45 mmol) を加え、その混合物を5時間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、表題化合物 31 mg（収率 29%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.39 (1H), 8.80 (1H), 8.11-8.17 (2H), 8.00 (1H), 7.71-7.77 (1H), 7.55-7.62 (1H), 7.49 (1H), 4.66 (2H), 4.28 (2H), 3.09 (2H); MS (ESI) m/z 351 (M-1)

【0266】

実施例 27

3- (2- { [(1-メチル-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} エチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、実施例 26 (c) に記載の一般方法に従い、トリフルオロ酢酸 3- (2-アミノエチル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (98 mg、0.3 mmol、実施例 26 (b) で得たもの) および 1-メチルインドール-3-アルデヒド (51 mg、0.03 mmol) を用いて製造し、表題化合物 0.021 g（収率 20%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (1H), 7.56-7.60 (1H), 7.36-7.39 (1H), 7.22 (1H), 7.11-7.16 (1H), 6.98-7.03 (1H), 4.66 (2H), 3.99 (2H), 3.73 (3H), 3.08 (2H); MS (ESI) m/z 353 (M-1)

【0267】

実施例 28

3- {2- [メチル (キノリン-4-イルメチル) アミノ] エチル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

(a) メチル (2-オキソエチル) カルバミン酸 tert-ブチル

デス・マーチンペルヨージナン (22 g、52 mmol) を、0℃にて、ジクロロメタン中の 2- (N-Boc-メチルアミノ) エタノール (8.8 g、50 mmol) に少量ずつ加えた。その混合物を r. t. にし、3時間攪拌した。水性炭酸水素ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液を加え、得られた溶液を 0.5 時間攪拌した。その有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム下で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 9 g（定量的収率）を得た。GC-MS m/z 174 (M+1)

【0268】

(b) {2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル

表題化合物を、実施例27(a)に記載の一般方法に従い、塩酸5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド(5.7g、35mmol、実施例28(a)で得たもの)、トリエチルアミン(5.3mL、39mmol)、メチル(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(9g、50mmol)、酢酸(0.5mL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(3.8g、60mmol)を用いて製造し、表題化合物7.4g(収率74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.20 (1H), 3.35–3.41 (2H), 3.29–3.35 (2H), 2.94 (3H), 1.51 (9H); MS (ESI) m/z 282 ($M-1$).

【0269】

(c) 3-[2-(メチルアミノ)エチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

イソチオシアン酸エトキシカルボニル(0.67mL、5.7mmol)を無水ジクロロメタン(15mL)中の{2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]エチル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(1.5g、5.3mmol、実施例28(b)で得たもの)に加えた。その混合物を1時間攪拌し、濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液(2N、15mL)に溶解し、次いで120℃で15分間のマイクロ波による加熱に供した。その反応混合物を塩酸(6N)を用いて酸性pHに調整した。沈殿した固形物を回収し、乾燥させて物質1.8gを得た。この固形物をジクロロメタン(15mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)で1時間処理した。その反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル(40mL)を加えた。得られた固形物を回収し、乾燥させて、表題化合物0.93g(収率52%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.96 (1H), 12.60 (1H), 8.22 (1H), 4.79 (2H), 3.40–3.42 (2H), 2.61 (3H); MS (ESI) m/z 224 ($M-1$)

【0270】

(d) 3-{2-[メチル(キノリン-4-イルメチル)アミノ]エチル}-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、実施例26(c)に記載の一般方法に従い、3-[2-(メチルアミノ)エチル]-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩(0.10g、0.29mmol、実施例28(c)で得たもの)、トリエチルアミン(0.032mL、0.32mmol)、4-キノリンカルボキシアルデヒド(0.060g、0.38mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.028g、0.44mmol)を用いて製造し、表題化合物0.015g(収率14%)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.69 (1H), 12.28 (1H), 8.74 (1H), 8.00–8.05 (2H), 7.93–7.97 (1H), 7.64–7.69 (1H), 7.39–7.44 (1H), 7.34 (1H), 4.63 (2H), 3.97 (2H), 2.93 (2H), 2.38 (3H); MS (ESI) m/z 365 ($M-1$)

【0271】

実施例29

3-(2-アミノプロピル)-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

(a) (1-メチル-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(34mL)中でN-Boc-2-アミノ-1-プロパノール(1.8g、10mmol)を攪拌した溶液に塩化テトラブチルアンモニウム(0.28g、1.

0 mmol)、TEMPO (0.16 g、1.0 mmol)、N-クロロスクシニミド (2.1 g、15.4 mmol)、およびNaHCO₃/K₂CO₃ (0.5 N/0.05 N、34 mL)を加えた。3時間後、有機層を分離した。その水層をジクロロメタンで抽出した。その有機層をひとまとめにしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル、12:1その後2:1)により精製し、白色固形物として表題化合物 (0.95 g、収率55%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.57 (1H), 5.18 (1H), 4.26-4.18 (1H), 1.46 (9H), 1.34 (3H)

【0272】

(b) {2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-1-メチルエチル}カルバミン酸tert-ブチル

エタノール (10 mL) 中で (1-メチル-2-オキソエチルカルバミン酸tert-ブチル (0.82 g、4.8 mmol、実施例29(a)で得たもの)を攪拌した溶液に5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (9.4 mL、67 mmol)を加えた。1時間後、氷酢酸 (0.28 mL、4.0 mmol)を加えた。さらに1時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.48 g、4.0 mmol)を加えた。20時間後、溶媒を減圧下で除去した。その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール、95:5その後90:10)により精製し、固形物として表題化合物 (0.95 g、収率66%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.17 (1H), 6.51 (1H), 4.71 (1H), 3.57-3.46 (1H), 3.40 (1H), 3.06-2.96 (1H), 1.48 (9H), 1.25 (3H); MS (ESI) m/z 284 (M+1)

【0273】

(c) 3-(2-アミノプロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

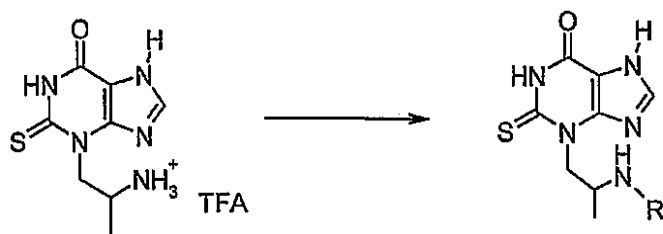
ジクロロメタン (10 mL) 中で {2-[(5-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-1-メチルエチル}カルバミン酸tert-ブチル (0.70 g、2.8 mmol、実施例29(b)で得たもの)を攪拌した溶液にイソチオシアン酸ベンゾイル (0.50 mL、3.6 mmol)を滴下した。o. n. で攪拌した後、沈殿物を濾過し、乾燥させて、白色固形物 (0.69 g、1.5 mmol)を得た。この固形物を、密封可能な試験管の中でメタノール中アンモニア (7 N、17 mL)と混合した。容器を密封し、80℃の油浴に3時間静置した。r. t. まで冷ました後、溶液を減圧下で濃縮した。その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/酢酸エチル、50~100%)により精製し、Boc保護された化合物 (0.27 g、収率54%)を得た。この白色固形物の一部 (0.16 g、0.50 mmol)をトリフルオロ酢酸およびジクロロメタン (1:1、5 mL)に溶解した。r. t. で2後、揮発性成分を減圧下で除去した。その残留物をジクロロメタンで処理し、次いで濃縮した。ジクロロメタン処理を繰り返した後、二倍量のジクロロメタンを加え、形成された沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させて、粗生成物0.15 gを得た。この生成物を分取HPLCにより精製し、そのトリフルオロ酢酸塩として表題化合物 (0.08 g、収率48%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.95 (1H), 12.63 (1H), 8.23 (1H), 7.90 (3H), 4.70 (1H), 4.55 (1H), 3.94-3.84 (1H), 1.27 (3H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ ppm -74 (3F); MS (ESI) m/z 226 (M+1)

【0274】

実施例30~56において使用した一般方法

【化 8】



アルデヒド (0.33 mmol、0.95 equiv.) およびトリエチルアミン (0.35 mmol、1 equiv.) を 3-(2-アミノプロピル)-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (0.35 mmol、実施例 18 (c) で得たもの) の無水メタノール (3 mL) 中の懸濁液に加えた。r. t で 15 分後、反応混合物を減圧下で濃縮した。その残留物を無水メタノール (3 mL) に懸濁し、10 分後、酢酸 (0.35 mmol、1 equiv.) を加えた。さらに 15 分後、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.34 mmol、0.97 equiv.) を加えた。r. t. で o. n. の後、トリフルオロ酢酸または酢酸を 10 滴加え、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その生成物を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥後に所望の化合物を得た。R は、上記式 (I) において R¹ として定義される。

【0275】

実施例 30

3-{2-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、ピリジン-2-カルボアルデヒド (27 μl、0.28 mmol) を用いて合成し、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物 35 mg (収率 27%、0.081 mmol) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.98 (1H), 12.63 (1H), 9.16 (2H), 8.59 (1H), 8.22 (1H), 7.89 (1H), 7.47 (1H), 7.43 (1H), 4.99 (1H), 4.63 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H), 4.06 (1H), 1.39 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+H)

【0276】

実施例 31

3-{2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、ピリジン-3-カルボアルデヒド (60 mg、0.56 mmol) を用いて製造し、表題化合物 34 mg (収率 18%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.39 (1H), 8.39 (1H), 8.38 (1H), 8.12 (1H), 7.59 (1H), 7.24 (1H), 4.58 (1H), 4.36 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.42-3.34 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+1)

【0277】

実施例 32

3-{2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]プロピル}-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (36 mg、0.34 mmol) を用いて製造し、表題化合物 52 mg (収率 46%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.37 (1H), 8.39-8.38 (2H), 8.10 (1H), 7.21-7.19 (2H), 4.57 (1H), 4.37 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.40-3.35 (1H), 1.03 (3H)

); MS (ESI) m/z 317 ($M+1$)

【0278】

実施例 33

3-(2-{[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、6-クロロピリジン-3-カルボアルデヒド (48 mg、0.34 mmol) を用いて製造し、トリフルオロ酢酸塩として所望の生成物 27 mg (収率 16%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.67 (1H), 9.07 (2H), 8.50 (1H), 8.25 (1H), 7.96 (1H), 7.64 (1H), 4.91 (1H), 4.67 (1H), 4.46 (1H), 4.32 (1H), 4.11-4.07 (1H), 1.36 (3H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm -73.8 (3F); MS (ESI) m/z 351 ($M+1$).

【0279】

実施例 34

3-[2-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド (59 mg、0.34 mmol) を用いて合成し、トリフルオロ酢酸塩として所望の生成物 22 mg (収率 12%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.84 (1H), 8.25 (1H), 8.20 (1H), 8.03 (1H), 4.90 (1H), 4.67 (1H), 4.61-4.50 (1H), 4.50-4.36 (1H), 4.20-4.12 (1H), 1.36 (3H)

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm -69.0 (3F), -73.8 (3F); MS (ESI) m/z 385 ($M+1$)

【0280】

実施例 35

3-(2-{[(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、4, 6-ジクロロピリミジン-5-カルボアルデヒド (87 mg、0.49 mmol) を用いて製造し、生成物 135 mg を得た。DMSO/水からの再結晶化によりこの物質の一部 (60 mg) をさらに精製し、表題化合物 55 mg (収率 65%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.37 (1H), 8.72 (1H), 8.10 (1H), 4.55 (1H), 4.26 (1H), 3.89 (2H), 3.42-3.35 (1H), 1.11 (3H); MS (ESI) m/z 386 ($M+1$)

【0281】

実施例 36

3-[2-({[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、2-ジメチルアミノピリミジン-5-カルボアルデヒド (71 mg、0.47 mmol) を用いて製造し、分取 HPLC ならびに水およびメタノールを用いた粉碎後に表題化合物 6.0 mg (収率 3%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (2H), 8.06 (1H), 4.56 (1H), 4.29 (1H), 3.62 (1H), 3.45 (1H), 3.41-3.39 (1H), 3.05 (6H), 0.99 (3H); MS (ESI) m/z 361 ($M+1$)

【0282】

実施例 37

3- {2- [(キノリン-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、2-キノリン-カルボアルデヒド (53 mg、0.34 mmol) を用いて合成し、そのトリフルオロ酢酸塩として所望の生成物 20 mg (収率 12%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.99 (1H), 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.45 (1H), 8.29 (1H), 8.03 (1H), 7.98 (1H), 7.83 (1H), 7.66 (1H), 7.54 (1H), 5.04 (1H), 4.78 (1H), 4.69 (1H), 4.55 (1H), 4.13-4.09 (1H), 1.45 (3H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm -74.0 (3F); MS (ESI) m/z 370 (M+1)

10

【0283】

実施例 38

3- {2- [(キノリン-3-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、キノリン-3-カルボアルデヒド (88 mg、0.56 mmol) を用いて製造し、表題化合物 43 mg (収率 20%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.35 (1H), 8.74 (1H), 8.08-8.05 (2H), 7.96 (1H), 7.84 (1H), 7.72-7.67 (1H), 7.59-7.54 (1H), 4.62 (1H), 4.40 (1H), 4.04 (1H), 3.89 (1H), 3.49-3.43 (1H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 367 (M+1)

20

【0284】

実施例 39

3- (2- { [(1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-tert-ブチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアリデヒド (61 mg、0.34 mmol) を用いて合成し、所望の生成物 25 mg (収率 18%) を得た。

30

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.72 (1H), 4.52 (1H), 4.38 (1H), 3.48 (1H), 3.40-3.30 (2H), 2.15 (3H), 1.88 (3H), 1.47 (9H), 1.04 (3H); MS (ESI) m/z 390 (M+1).

【0285】

実施例 40

3- [2- ({ [1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

40

表題化合物を、上記一般方法に従い、1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (114 mg、0.47 mmol) を用いて製造し、生成物 128 mg を得た。この物質の一部 (64 mg) を水およびジクロロメタンで洗浄することによりさらに精製し、乾燥後に表題化合物 34 mg (収率 32%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (1H), 5.09-5.01 (1H), 4.54 (1H), 4.32 (1H), 3.68-3.59 (1H), 3.53 (1H), 3.46-3.36 (1H), 3.33-3.15 (4H), 2.46-2.31 (2H), 2.09 (3H), 1.92 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 452 (M+1)

50

【0286】

実施例 4 1

3- {2- [(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキシアルデヒド (62 mg、0.42 mmol) を用いて合成し、所望の生成物 8.3 mg (収率 4%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.30 (1H), 8.06 (1H), 7.46-7.40 (2H), 7.12-7.07 (2H), 4.59 (1H), 4.42 (1H), 4.01 (1H), 3.96 (1H), 3.48-3.30 (2H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 356 (M+1)

10

【0287】

実施例 4 2

3- [2- ({ [1- (フェニルスルホニル) -1H-ピロール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、1- (フェニルスルホニル) -2-ピロールカルボキシアルデヒド (79 mg、0.34 mmol) を用いて製造し、そのトリフルオロ酢酸塩として所望の生成物 121 mg (収率 61%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 14.05 (1H), 12.66 (1H), 9.20 (1H), 8.90 (1H), 8.23 (1H), 7.97 (2H), 7.73 (1H), 7.66 (2H), 7.56 (1H), 6.48 (1H), 6.40 (1H), 4.88 (1H), 4.71 (1H), 4.60-4.47 (2H), 4.15-4.05 (1H), 1.36 (3H); MS (ESI) m/z 445 (M+1)

20

【0288】

実施例 4 3

3- {2- [({1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物を、上記一般方法に従い、1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピロール-2-カルボアルデヒド (84 mg、0.34 mmol) を用いて合成し、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物 (92 mg、収率 46%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.02 (1H), 12.69 (1H), 9.14 (1H), 8.48 (1H), 8.26 (1H), 7.88 (2H), 7.57-7.55 (1H), 7.47 (2H), 6.48-6.47 (1H), 6.40 (1H), 4.89 (1H), 4.72 (1H), 4.54-4.51 (2H), 4.11 (1H), 2.39 (3H), 1.37 (3H); ^{19}F (DMSO- d_6) δ -74.01 (3F); MS (ESI) m/z 459 (M+1)

30

【0289】

実施例 4 4

3- (2- { [(1-メチル-1H-ピロール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボアルデヒド (37 mg、0.34 mmol) を用いて製造し、所望の化合物 44 mg (収率 35%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.06 (1H), 6.53 (1H), 5.77-5.74 (2H), 4.56 (1H), 4.35 (1H), 3.73 (1H), 3.55 (1H), 3.45-3.42 (1H), 3.40 (3H), 1.02 (3H); MS (ESI) m/z 319 (M+1)

40

【0290】

50

実施例 4 5

3-[2-({[1-(4-sec-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-(4-sec-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2-カルボアルデヒド(77mg、0.34mmol)を用いて製造し、表題化合物26mg(収率16%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.42(1H), 8.12(1H), 7.31(2H), 7.17(2H), 6.82(1H), 6.06-6.03(2H), 4.48(1H), 4.29(1H), 3.75-3.65(1H), 3.46-3.38(2H), 2.64-2.56(1H), 1.58-1.52(2H), 1.19(3H), 0.98(3H), 0.77(3H); MS(ESI) m/z 437(M+1)

【0291】

実施例 4 6

3-[2-({[1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-カルボアルデヒド(113mg、0.56mmol)を用いて製造し、表題化合物55mg(収率23%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.36(1H), 8.10(1H), 7.26(1H), 7.04(1H), 6.70-6.96(1H), 6.88-6.85(2H), 6.07-6.03(2H), 4.48(1H), 4.32(1H), 3.78(3H), 3.74(1H), 3.54(1H), 3.41-3.34(1H), 0.99(3H); MS(ESI) m/z 411(M+1)

【0292】

実施例 4 7

3-[2-({[2, 5-ジメチル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、2, 5-ジメチル-1-チアゾール-2-イル-1H-ピロール-3-カルボアルデヒド(116mg、0.56mmol)を用いて製造し、表題化合物50mg(収率20%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.93(1H), 7.85(1H), 7.81(1H), 5.79(1H), 4.66(1H), 4.44(1H), 3.68(1H), 3.58-3.48(2H), 2.05(3H), 1.99(3H), 1.10(3H); MS(ESI) m/z 416(M+1)

【0293】

実施例 4 8

3-[2-({[4-(3-クロロベンゾイル)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]メチル}アミノ)プロピル]-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、4-(3-クロロベンゾイル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボアルデヒド(117mg、0.47mmol)を用いて製造し、不純物を含む物質127mgを得た。この不純物含有物質65mgを水およびエーテルで洗浄することにより所望の化合物をさらに精製し、表題化合物38mg(収率35%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 12.40(1H), 8.11(1H), 7.66-7.63(3H), 7.55-7.51(1H), 7.32(1H), 6.32(1H), 4.58(1H), 4.35(1H), 3.79(1H), 3.61(1H)

, 3.53 (3H), 3.48-3.41 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) m/z 457 (M+1)

【0294】

実施例 49

3- {2- [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ] プロピル} -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、イミダゾール-2-カルボアルデヒド (32 mg、0.34 mmol) を用いて合成し、所望の生成物 35 mg (収率 25%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.93 (1H), 6.83 (2H), 4.51-4.47 (1H), 4.41-4.35 (1H), 3.80-3.68 (2H), 3.45-3.35 (1H), 0.97 (3H); MS (ESI) m/z 306 (M+1)

10

【0295】

実施例 50

3- (2- { [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (52 mg、0.47 mmol) を用いて製造し、表題化合物 30 mg (収率 20%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.38 (1H), 8.10 (1H), 6.95 (1H), 6.65 (1H), 4.55 (1H), 4.34 (1H), 3.81 (1H), 3.68 (1H), 3.47 (3H), 3.40-3.37 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 320 (M+1)

20

【0296】

実施例 51

3- (2- { [(4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒド (106 mg、0.56 mmol) を用いて製造し、表題化合物 22 mg (収率 9%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.41 (1H), 8.12 (1H), 7.47 (1H), 4.54 (1H), 4.31 (1H), 3.70 (1H), 3.59 (1H), 3.46 (3H), 3.34-3.31 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) m/z 398 (M+1)

30

【0297】

実施例 52

3- (2- { [(1-メチル-1H-インドール-3-イル) メチル] アミノ} プロピル) -2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-メチル-1H-インドール-3-カルボアルデヒド (87 mg、0.55 mmol) を用いて製造し、分取 HPLC 後に不純物含有物質 100 mg を得た。この不純物含有物質の一部 (41 mg) を水およびメタノールで洗浄することによりさらに精製し、表題化合物 39 mg (収率 47%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.88 (1H), 7.41 (1H), 7.34 (1H), 7.12-7.07 (2H), 6.93 (1H), 4.65 (1H), 4.44 (1H), 4.02 (1H), 3.87 (1H), 3.68 (3H), 3.57-3.52 (1H), 1.08 (3H); MS (ESI) m/z 369 (M+1)

40

【0298】

実施例 53

2-チオキソ-3- {2- [(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イルメチル) アミ

50

ノ] プロピル} - 1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボアルデヒド (54 mg、0.56 mmol) を用いて製造し、表題化合物 25 mg (収率 14%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.37 (1H), 8.11 (1H), 7.51 (1H), 4.54 (1H), 4.38 (1H), 3.89 (1H), 3.78 (1H), 3.45-3.34 (1H), 1.02 (3H); MS (ESI) m/z 307 (M+1)

【0299】

実施例 54

3-[2-({[1-(ベンジルオキシ)-1H-イミダゾール-2-イル] メチル} アミノ) プロピル] - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、1-ベンジルオキシ-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (40 mg、0.20 mmol) を用いて製造し、表題化合物 40 mg (収率 40%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.36 (1H), 8.09 (1H), 7.43-7.36 (3H), 7.33-7.31 (2H), 7.23 (1H), 6.63 (1H), 5.13 (1H), 5.10 (1H), 4.53 (1H), 4.33 (1H), 3.63 (1H), 3.53 (1H), 3.43-3.34 (1H), 1.01 (3H); MS (ESI) m/z 412 (M+1)

【0300】

実施例 55

3-(2-{ [(6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) メチル] アミノ} プロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、イミン形成を 48 時間行ったことを除いて上記一般方法に従い、3-(2-アミノプロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (60 mg、0.18 mmol、実施例 29 (c) で得たもの) および 6-ブロモ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボアルデヒド (33.8 mg、0.14 mmol) を用いて製造し、表題化合物 15 mg (収率 24%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.22 (1H), 8.31 (1H), 7.99 (1H), 7.33 (1H), 7.2 (1H), 4.55 (1H), 4.25 (1H), 4.08 (1H), 3.95 (1H), 3.42-3.39 (1H), 2.27 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 448 (M+1)

【0301】

実施例 56

3-{2-[({[1-[2-(2-メトキシフェノキシ) エチル] -1H-ピロール-2-イル} メチル) アミノ] プロピル} - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

表題化合物を、上記一般方法に従い、3-(2-アミノプロピル) - 2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (0.18 g、0.54 mmol、実施例 29 (c) で得たもの) および 1-[2-(2-メトキシフェノキシ) エチル] -1H-ピロール-2-カルボアルデヒド (125.8 mg; 0.513 mmol) を用いて製造し、分取 HPLC 後に生成物 0.17 g を得た。この物質の一部 (0.76 g) を水を用いた粉砕によりさらに精製し、減圧下での乾燥後に表題化合物 30.0 mg (収率 29%) を得た。

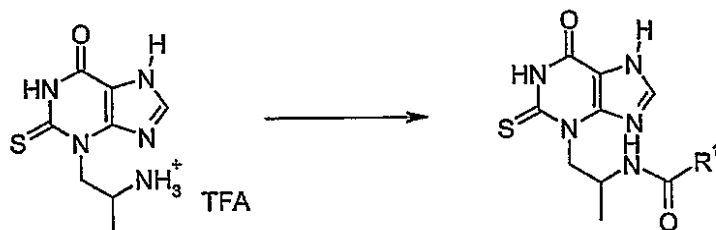
^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.37 (1H), 8.09 (1H), 6.95-6.93 (1H), 6.93-6.83 (3H), 6.75-6.73 (1H), 5.84 (1H), 5.79-5.76 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H)

), 4.20 (2H), 4.11 (2H), 3.87 (1H), 3.73 (3H), 3.70 (1H), 3.50-3.45 (1H), 1.04 (3H); MS (ESI) m/z 453 (M-1)

【0302】

実施例 57～63 において使用した一般方法

【化9】



10

[式中、R¹は上記式 (I) の通りに定義される]

テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N-テトラメチルウロニウム (0.35 mmol) をカルボン酸 (0.35 mmol) の無水DMF (3 mL) 溶液に加え、その後にジイソプロピルエチルアミン (1.2 mmol) を加えた。室温で10分後、3-(2-アミノプロピル)-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (120 mg、0.35 mmol、実施例29(c) で得たもの) を加えた。r. t. で1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。その残留物をジクロロメタンに懸濁し、トリフルオロ酢酸を3～4滴加えた。得られた混合物を濃縮または濾過し、所望の生成物を分取HPLCまたは再結晶により精製した。

20

【0303】

実施例 57

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、2-ピコリン酸 (44 mg、0.35 mmol) を用いて合成し、分取HPLCによる精製後に白色粉末として所望の生成物50 mg (収率43%) を得た。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.74 (1H), 12.44 (1H), 8.70 (1H), 8.57 (1H), 8.10 (1H), 7.92 (1H), 7.84 (1H), 7.57-7.52 (1H), 4.82-4.77 (2H), 4.59 (1H), 1.28 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1)

【0304】

実施例 58

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル) エチル] ニコチンアミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、ニコチン酸 (44 mg、0.35 mmol) を用いて製造した。その粗化合物を、水、メタノール、次いでジクロロメタンを用いた粉碎により精製し、次いで得られた固形物をDMSO (約10 mL) に溶解し、水 (約4 mL) の添加により沈殿させた。濾過および水洗いの後、この化合物を減圧下で乾燥させて、表題化合物65 mg (収率56%) を得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.73 (1H), 12.41 (1H), 8.77 (1H), 8.64 (1H), 8.52 (1H), 8.10 (1H), 7.96 (1H), 7.43 (1H), 4.84-4.79 (1H), 4.73 (1H), 4.56 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1)

【0305】

実施例 59

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-

50

3H-プリン-3-イル)-エチル] イソニコチンアミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、イソニコチン酸(44mg、0.35mmol)を用いて製造した。ジクロロメタンを用いた粉碎により精製を行い、表題化合物54mg(収率46%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.73(1H), 12.43(1H), 8.66-8.64(2H), 8.62(1H), 8.11(1H), 7.55-7.53(2H), 4.85-4.77(1H), 4.72(1H), 4.57(1H), 1.26(3H); MS(ESI) m/z 331(M+1)

【0306】

実施例60

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)エチル]-1,8-ナフチリジン-2-カルボキサミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、1,8-ナフチリジン-2-カルボン酸(62mg、0.35mmol)を用いて製造した。その生成物をDMSO/H₂Oからの再結晶化により精製し、濾過し、その固形物を水、メタノール、およびジクロロメタンで洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、表題化合物40mg(収率30%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 12.43(1H), 9.21(1H), 8.98(1H), 8.61(1H), 8.56(1H), 8.07(1H), 8.04(1H), 7.73(1H), 4.90-4.81(2H), 4.66(1H), 1.36(3H); MS(ESI) m/z 382(M+1)

【0307】

実施例61

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)エチル]キノリン-2-カルボキサミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、キノリン-2-カルボン酸(61mg、0.35mmol)を用いて製造し、分取HPLCによる精製後に表題化合物(45mg、34%)を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 12.43(1H), 8.97(1H), 8.49(1H), 8.18(1H), 8.14(1H), 8.05(1H), 7.98(1H), 7.87(1H), 7.71(1H), 4.88(1H), 4.81-4.74(1H), 4.65(1H), 1.35(3H);

MS(ESI) m/z 381(M+1)

【0308】

実施例62

N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)エチル]ピリミジン-2-カルボキサミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、ピリミジン-2-カルボン酸(28mg、0.23mmol)を用いて製造した。DMSO/水からの沈殿により粗製物60mgの精製を行い、その沈殿物を回収し、次いでこれを水およびメタノールで洗浄した。次いでこの物質を水で処理し、その懸濁物を超音波処理して所望の化合物から水溶性の不純物を分離した。濾過および乾燥後、表題化合物17mg(収率22%、0.051mmol)を得た。

^1H NMR(DMSO- D_6) δ ppm 12.43(1H), 8.89(2H), 8.84(1H), 8.09(1H), 7.64(1H), 4.83-4.71(2H), 4.62-4.58(1H), 1.29(3H); MS(ESI) m/z 332(M+H)

【0309】

実施例63

トリフルオロ酢酸N-[1-メチル-2-(6-オキソ-2-チオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-3H-プリン-3-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド

表題化合物を、上記一般方法に従い、1H-イミダゾール-2-カルボン酸（40 mg、0.35 mmol）を用いて合成し、分取HPLCによる精製後にトリフルオロ酢酸塩として所望の生成物47 mg（収率30%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.76 (1H), 12.87 (1H), 12.45 (1H), 8.17–8.10 (2H), 7.05 (2H), 4.82–4.75 (2H), 4.55 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 320 ($M+1$)

【0310】

スクリーニング

MPO阻害活性の測定方法は、特許出願WO 02/090575に開示されている。本発明に従う化合物の薬理的活性は、化合物を単独でまたは追加のチロシンの存在下のいずれかで試験する以下のスクリーニングによって試験した：

アッセイ緩衝液：10 mM タウリンおよび100 mM NaClを含む20 mM リン酸ナトリウム／カリウム緩衝液 pH 6.5

検出試薬：2 mM 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン (TMB)、200 μ M KI、20% DMFを含有する200 mM 酢酸緩衝液 pH 5.4。

【0311】

アッセイ緩衝液で希釈した化合物10 μ lに、ヒトMPO 40 μ l（終濃度2.5 nM）を、20 μ M チロシンと共にまたはそれを伴わずに（存在する場合、終濃度8 μ M）加え、その混合物を外界温度で10分間インキュベートした。次いで、 H_2O_2 （終濃度100 μ M）またはコントロールとしてのアッセイ緩衝液のみ50 μ lを加えた。外界温度で10分間インキュベートした後、0.2 mg/ml カタラーゼ 10 μ l（終濃度18 μ g/ml）を加えることによって反応を停止させた。この反応混合物をさらに5分間静置した後、TMB検出試薬100 μ lを加えた。次いで約5分後に、形成された酸化型3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジンの量を、約650 nMで吸光度分光法を用いて測定した。次いで、標準的手法を用いて IC_{50} 値を決定した。

【0312】

少なくとも一回の上記スクリーニングにて試験した場合、実施例1～51の化合物は60 μ M未満の IC_{50} 値を示した。このことはこれらが有用な治療活性を示すことを示している。代表的な結果を以下の表に示す。

【表1】

化合物	MPO阻害 (チロシン存在下) IC_{50} μ M
実施例 3	0.1
実施例 9	10
実施例 44	2.2

10

20

30

40

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03089430 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 October 2003 (30.10.2003), claims 1-12, abstract, examples --	1-88,97-104
X	WO 2005037835 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 April 2005 (28.04.2005), claims 1-10, abstract --	1-88,97-104
A	WO 0059449 A2 (EURO-CELTIQUE S.A.), 12 October 2000 (12.10.2000) --	1-104
A	WO 9618399 A1 (EUROCELTIQUE, S.A.), 20 June 1996 (20.06.1996) --	1-104

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 Sept 2007

Date of mailing of the international search report

17-09-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Helena Melander/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

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

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2007/000349
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5773423 A (JACOBSON, KENNETH A. ET AL), 30 June 1998 (30.06.1998) --	1-104
A	WO 9500516 A1 (EUROCELTIQUE S.A.), 5 January 1995 (05.01.1995) --	1-104
E	WO 2006062465 A1 (ASTRAZENECA AB), 15 June 2006 (15.06.2006), claims 1-27, abstract, examples -- -----	1-88, 97-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000349

International patent classification (IPC)

C07D 473/22 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
C07D 473/20 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

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

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

Use the application number as username.

The password is **IMZXQCOUFA**.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000349

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 89-96
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 89-96 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1: Claims 1-85, 86 (partly) and 87-104 directed to compounds of formula (I) and their pharmaceutical use.

2: Claims 86 (partly) directed to the intermediate compound 3-(2-aminopropyl)-2-thioxo-1,2,3,7-tetrahydro-6H-purin-6-one trifluoroacetate.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-85, 86 (partly) and 87-104

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000349

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000349

WO	03089430	A1	30/10/2003	AT	292371	T	15/04/2005
				AU	2003224548	A	03/11/2003
				BR	0309012	A	01/02/2005
				CA	2449246	A	27/12/2002
				CA	2480452	A	30/10/2003
				CN	1646531	A	27/07/2005
				DE	60203619	D, T	15/09/2005
				EP	1397038	A, B	17/03/2004
				SE	1397038	T3	
				EP	1499613	A	26/01/2005
				IL	164315	D	00/00/0000
				IS	7509	A	15/10/2004
				JP	2005526836	T	08/09/2005
				MX	PA04010055	A	13/12/2004
				NO	20044998	A	18/01/2005
				NZ	535406	A	31/08/2006
				PL	373197	A	22/08/2005
				RU	2004128389	A	27/06/2005
				SE	0201193	D	00/00/0000
				UA	78986	C	10/05/2007
				US	7073458	B	11/07/2006
				US	20040182325	A	23/09/2004
				US	20050234036	A	20/10/2005
				ZA	200407815	A	04/10/2005
				AU	2002357543	A	00/00/0000
				BR	0214388	A	03/11/2004
				EP	1458541	A	22/09/2004
				JP	2005511363	T	28/04/2005
				MX	PA04005833	A	10/09/2004
				SE	0202239	D	00/00/0000
				UA	77717	C	16/08/2004
				US	20040239005	A	02/12/2004

WO	2005037835	A1	28/04/2005	EP	1678179	A	12/07/2006
				JP	2007508373	T	05/04/2007
				SE	0302756	D	00/00/0000
				US	20070032468	A	08/02/2007

WO	0059449	A2	12/10/2000	AR	029347	A	25/06/2003
				AU	4053800	A	23/10/2000
				BR	0011182	A	10/06/2003
				CA	2367143	A	12/10/2000
				CN	1377353	A, T	30/10/2002
				EP	1169321	A	09/01/2002
				HU	0200938	A	28/10/2002
				IL	145701	D	00/00/0000
				JP	2002541078	T	03/12/2002
				US	6294541	B	25/09/2001
				US	6319928	B	20/11/2001
				US	6413975	B	02/07/2002
				US	20030073834	A	17/04/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000349

WO	9618399	A1	20/06/1996	AT	247116	T	15/08/2003
				AT	247655	T	15/09/2003
				AU	4527896	A	03/07/1996
				AU	4527996	A	03/07/1996
				CA	2206287	A,C	20/06/1996
				CA	2206804	A,C	20/06/1996
				DE	69531506	D,T	24/06/2004
				DE	69531555	D,T	17/06/2004
				EP	0799040	A,B	08/10/1997
				EP	0814809	A,B	07/01/1998
				IL	116381	D	00/00/0000
				IL	116382	D	00/00/0000
				JP	10508032	T	04/08/1998
				JP	2001523213	T	20/11/2001
				US	5977119	A	02/11/1999
				US	6025361	A	15/02/2000
				US	6066641	A	23/05/2000
				US	6090816	A	18/07/2000
				US	6440979	B	27/08/2002
				ZA	9510594	A	19/06/1996
				ZA	9510595	A	19/06/1996
US	5773423	A	30/06/1998	US	5688774	A	18/11/1997
				AT	206432	T	15/10/2001
				AU	7331094	A	13/02/1995
				DE	69428536	D,T	06/06/2002
				EP	0708781	A,B	01/05/1996
				WO	9502604	A	26/01/1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000349

WO	9500516	A1	05/01/1995	AT	182593	T	15/08/1999
				AT	231863	T	15/02/2003
				AU	683270	B	06/11/1997
				AU	6977194	A	17/01/1995
				BG	62933	B	30/11/2000
				BG	100258	A	29/11/1996
				CA	2165433	A,C	23/12/1994
				CN	1045778	B,C	20/10/1999
				CN	1125445	A	26/06/1996
				CZ	9503425	A	14/08/1996
				DE	69419755	D,T	17/02/2000
				DE	69432087	D,T	06/11/2003
				DK	705265	T	13/03/2000
				EP	0705265	A,B	10/04/1996
				SE	0705265	T3	
				EP	0916672	A	19/05/1999
				EP	0916673	A,B	19/05/1999
				ES	2137371	T	16/12/1999
				FI	956168	A	01/02/1996
				GB	9312853	D	00/00/0000
				HU	74176	A	28/11/1996
				HU	9503545	D	00/00/0000
				JP	3350550	B	25/11/2002
				JP	9500376	T	14/01/1997
				NO	955219	A	22/02/1996
				NZ	267468	A	24/11/1997
				NZ	328914	A	25/08/2000
				PL	312225	A	01/04/1996
				SK	161095	A	08/01/1997
				TW	418208	B	00/00/0000
				US	5939422	A	17/08/1999
				ZA	9404463	A	17/02/1995

WO	2006062465	A1	15/06/2006	AR	051698	A	31/01/2007
				AU	2005312388	A	15/06/2006
				SE	0402972	D	00/00/0000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

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

(72)発明者 アンナーカーリン・ティーデン
スウェーデン国 S-1 5 1 8 5 セーデルティエ. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 イェニー・ヴィクルンド
スウェーデン国 S-1 5 1 8 5 セーデルティエ. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA59
ZC20