

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年11月5日(2009.11.5)

【公表番号】特表2009-510152(P2009-510152A)

【公表日】平成21年3月12日(2009.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2009-010

【出願番号】特願2008-533934(P2008-533934)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 A
 C 0 7 D 471/04 C S P
 A 6 1 K 31/444
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 K
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/08
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月10日(2009.9.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明の他の好ましい塩としては第四級アンモニウム化合物があり、この場合、等価の陰イオン(X^-)がN原子の正電荷と結合している。 X^- は、例えば塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオンなどの種々の無機酸の陰イオン、または例えば酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、マンデル酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオンおよびp-トルエンスルホン酸イオンなどの有機酸の陰イオンであり得る。 X^- は好ましくは、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオンまたはトリフルオロ酢酸イオンから選択される陰イオンである。より好ましくは、 X^- は塩化物イオン、臭化物イオン、トリフルオロ酢酸イオンまたはメタンスルホン酸イオンである。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

実験薬理活性アデノシン2B受容体サブタイプ競合放射性リガンド結合アッセイ

Euroscreenから購入した、ヒトA2B受容体を安定発現するHEK293細胞(ES-013-C)からA2B膜を調製した。試験化合物または非特異的結合に関しては100 μ Mの5'NECA(SIGMA E-2387)のいずれかの1%DMISO溶液を2 μ l、100 μ gのA2B膜(Tris-HCl 50mM pH6.5、MgCl₂ 10mM、EDTA 1mM、ベンズアミジン0.1mM;バッファーA中に調製)および35nM [³H]-DPCPX(TRK1064、128Ci/mmol、Amersham)を含有する、総量200 μ lバッファーA+2UI/mlアデノシンデアミナーゼ中、ポリプロピレン96ウェルプレート(n°267245、NUNC)にて、室温で60分間インキュベートして競合アッセイを行った。インキュベーションが終わったところで、15分間、250 μ lのTris-HCl 50mM pH6.5(バッファーB)で前処理したGF/Cフィルタープレート(Milipore MAFCN0B50)にサンプルを移した。その後、サンプルを250 μ lのバッファーBで4回濾過した。30 μ lのHisafe II(Perkin Elmer)を用い、Triluxカウンターにてサンプルを計数した。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

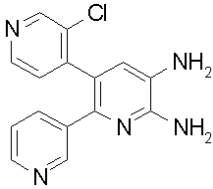
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

ステップc:

【化 1 4】



3'' - クロロ - 3, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 5', 6' - ジアミン

3'' - クロロ - 5' - ニトロ - 3, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 6' - アミン (127 mg、0.39 mmol) を EtOH (4.0 mL) および 濃 HCl (245 μ L) に溶解した。この懸濁液に鉄金属 (109 mg、1.09 mmol) を加え、混合物を 70 で 1 時間加熱した。次に、この懸濁液をセライト (登録商標) で濾過し、溶媒を真空除去した。この残渣に NaHCO₃ (4 重量% 水溶液 20 mL) を加え、水相を AcOEt (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて標題化合物 (52 mg、45%) を得、これをさらに精製することなく用いた。

ESI/MS m/e: 298 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂ClN₅)

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

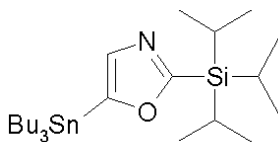
【補正の内容】

【0115】

ステップ b:

5 - トリブチルスタンニル - 2 - トリイソプロピルシラニル - オキサゾール

【化 4 6】



- 78、アルゴン下で、テトラヒドロフラン (75 mL) 中、2 - トリイソプロピルシリルオキサゾール (3 g、13 mmol) の攪拌溶液に、tert-BuLi (n-ペンタン中 1.7 M、8.4 mL、14.3 mmol) を (およそ) 30 分かけて滴下した。この溶液を - 78 で 20 分間攪拌した後、塩化トリブチルスズ (5.2 mL、19.5 mmol) を 20 分かけて加えた。この反応混合物を室温まで温め、16 時間振盪して攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を n-ペンタンに溶解し、セライト (登録商標) で濾過し、溶媒を蒸発させ、標題化合物を定量的収量で淡黄色油状残渣として得、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (d, 18H), 1.38 (m, 3H), 1.42 (d, 9H), 1.52-1.95 (m, 18H) 7.22 (s, 1H)

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

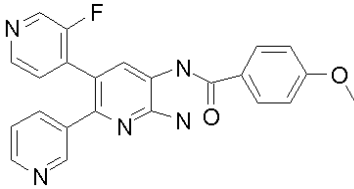
【補正の内容】

【0130】

実施例 6

ステップ a:

【化 6 1】



N - (6 ' - アミノ - 3 '' - フルオロ - 3 , 2 ' : 3 ' , 4 '' - ターピリジン - 5 ' - イル) - 4 - メトキシベンズアミド

ピリジン (2 m L) 中、 3 '' - フルオロ - 3 , 2 ' : 3 ' , 4 '' - ターピリジン - 5 ' , 6 ' - ジアミン (中間体 1、 0.1 g、 0.36 mmol) の溶液に、 4 - メトキシベンゾイルクロリド (0.066 g、 0.39 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させた。ジクロロメタン (1.6 mL) およびトリス - (2 - アミノエチル) アミンポリスチレン (0.180 g、 0.72 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この樹脂を濾液し、ジクロロメタンで 2 回洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を蒸発させて標題化合物 (0.172 g) を得、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

ESI/MS m/e: 416 ([M+H]⁺, C₂₃H₁₈FN₅O₂)

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

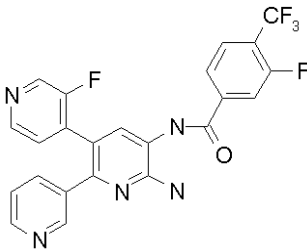
【補正の内容】

【0139】

実施例 14

ステップ a :

【化 7 0】



N - (6 ' - アミノ - 3 '' - フルオロ - 3 , 2 ' : 3 ' , 4 '' - ターピリジン - 5 ' - イル) - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド

ピリジン (2 m L) 中、 3 '' - フルオロ - 3 , 2 ' : 3 ' , 4 '' - ターピリジン - 5 ' , 6 ' - ジアミン (中間体 1、 0.2 g、 0.71 mmol) の溶液に、 0.071 mL (0.78 mmol) の 3 - フルオロ - 4 - メチルベンゾイルクロリドを加えた。この混合物を 40 で加熱し、溶媒を蒸発させた。この粗混合物を酢酸エチルと水とで抽出し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて標題化合物 (0.295 g、収率 88%) を得、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

ESI/MS m/e: 418 ([M+H]⁺, C₂₃H₁₇F₂N₅O)

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

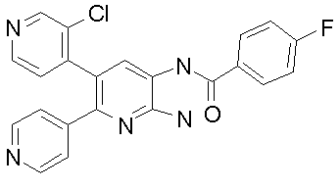
【補正の内容】

【0153】

実施例 27

ステップ a :

【化 8 4】



N - (6' - アミノ - 3'' - クロロ - 4, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 5' - イル) - 4 - フルオロベンズアミド

実施例 2 ステップ a に記載の手順に従い、3'' - クロロ - 4, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 5', 6' - ジアミン(中間体 7、0.250 g、0.84 mmol)および 4 - フルオロベンズイルクロリド(0.120 mL、1.01 mmol)から得た(0.335 g、収率 95%)。この粗混合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

ESI/MS m/e: 420 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{15}ClFN_5O$)

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0173

【補正方法】変更

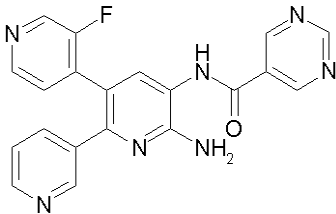
【補正の内容】

【0173】

実施例 4 3

ステップ a :

【化 1 0 4】



N - (6' - アミノ - 3'' - フルオロ - 3, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 5' - イル)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

DMF (4 mL) 中、ピリミジン - 5 - カルボン酸(0.088 g、0.709 mmol)、N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(0.136 g、0.709 mmol)および 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - オール(0.072 g、0.534 mmol)の溶液を 40 で 15 分間加熱した。最後に、DMF (4 mL) 中、3'' - フルオロ - 3, 2' : 3', 4'' - ターピリジン - 5', 6' - ジアミン(中間体 1、0.15 g、0.534 mmol)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この粗混合物を酢酸エチルと水とで抽出した。有機層を 4% 重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、蒸発させた。残渣(0.2 g)をさらに精製することなく次の工程で用いた。

ESI/MS m/e: 388 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{14}FN_7O$)

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0176

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0176】

実施例 4 5

ステップ a :

