

(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2009-534335

(P2009-534335A)

(43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 473/34 (2006.01)	C O 7 D 473/34 C S P	4 C O 8 4
A61K 31/52 (2006.01)	C O 7 D 473/34 3 6 1	4 C O 8 6
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A61P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A61P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-505776 (P2009-505776)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月19日 (2007.4.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月11日 (2008.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/003432
 (87) 国際公開番号 W02007/121917
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 (31) 優先権主張番号 0607945.3
 (32) 優先日 平成18年4月21日 (2006.4.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

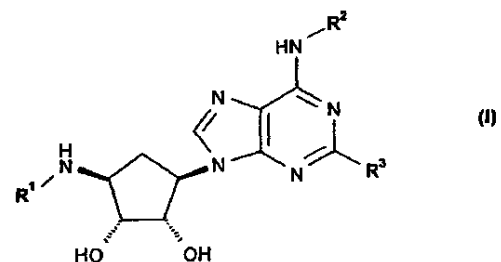
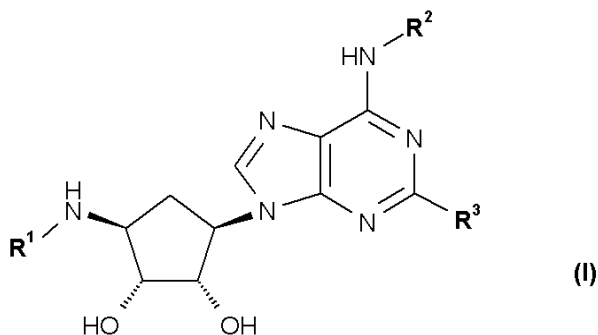
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシン受容体アクチベーターとしてのプリン誘導体

(57) 【要約】

式(I) :

【化1】



[式中、R¹、R²およびR³は本明細書で定義した通りである。]

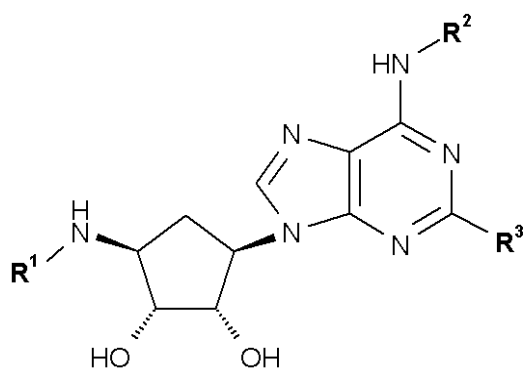
の化合物およびその製造、および医薬としての使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の式 (I) :

【化 1】



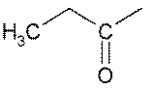
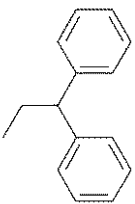
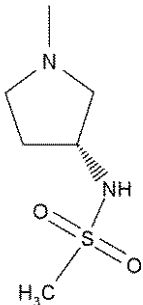
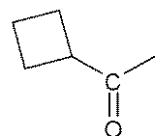
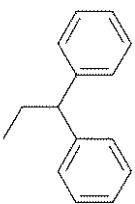
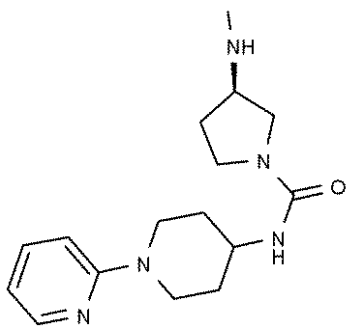
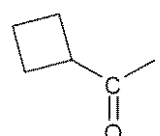
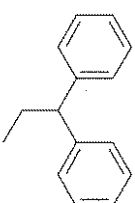
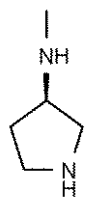
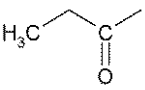
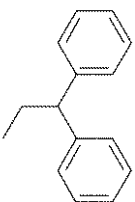

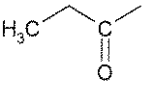
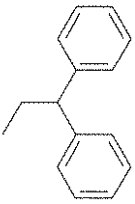
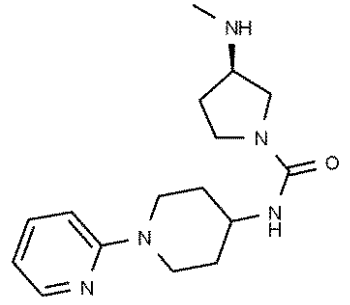
(I)

10

の化合物であって、

式中、 R^1 、 R^2 および R^3 が以下の表の通りである化合物。

【表 1】

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		

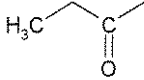
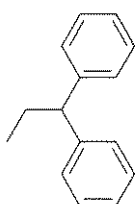
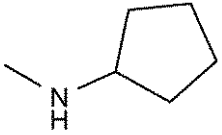
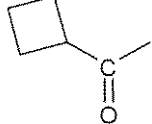
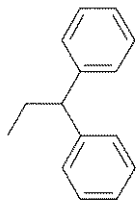
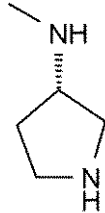
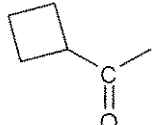
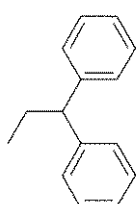
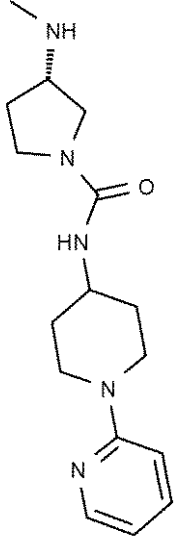
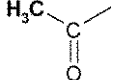
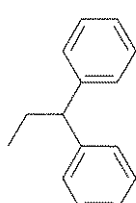
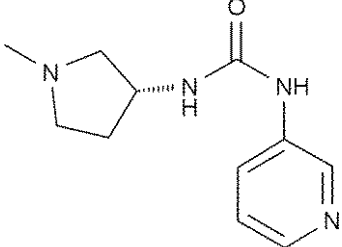
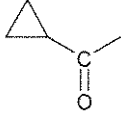
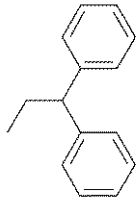
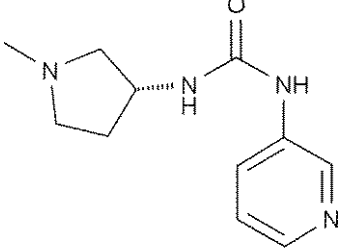
10

20

30

40

【表 2】

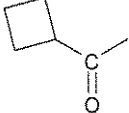
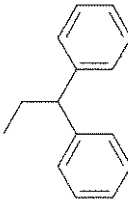
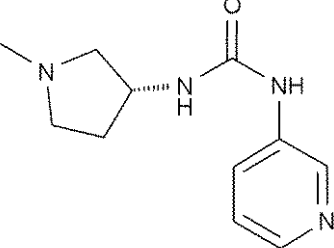
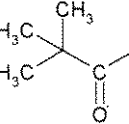
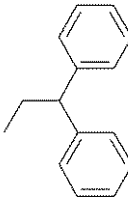
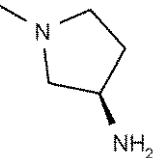
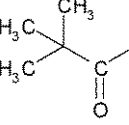
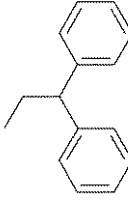
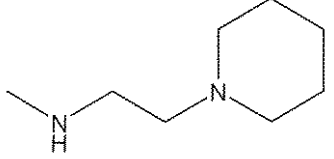
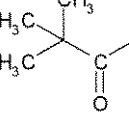
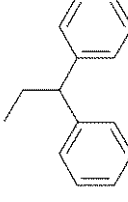
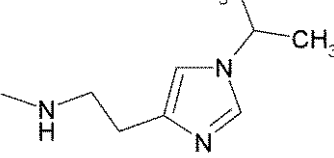
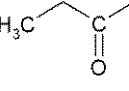
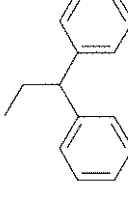
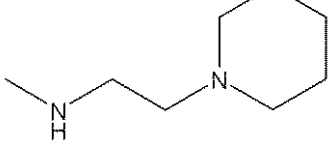
10

20

30

40

【表 3】

10

20

30

【請求項 2】

医薬として使用するための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗咳性薬物と組み合わせた請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物および該薬物が同一のまたは異なる医薬組成物中に存在している当該化合物。

40

【請求項 4】

所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、活性成分として請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5】

さらに、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗咳性薬物を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

アデノシン A_{2a} 受容体の活性化が介在する状態を処置する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

50

【請求項 7】

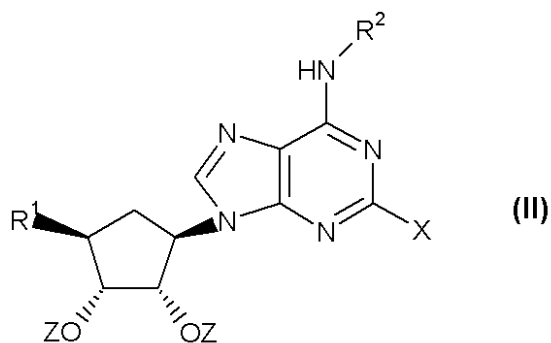
炎症性または閉塞性気道疾患を処置する医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

遊離形または塩形の請求項 1 で定義した式 (I) の化合物を製造する方法であって、

(i) 式 (II) :

【化 2】



10

[式中、R¹ および R² は、請求項 1 で定義した通りであり；

Z は、H または保護基であり；

X は脱離基である。]

の化合物を、式 (III) :

20

【化 3】



(III)

[式中、R³ は請求項 1 で定義した通りである。]

の化合物と反応させ、

(ii) 保護基を除去し、得られた遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物を回収すること；

を含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

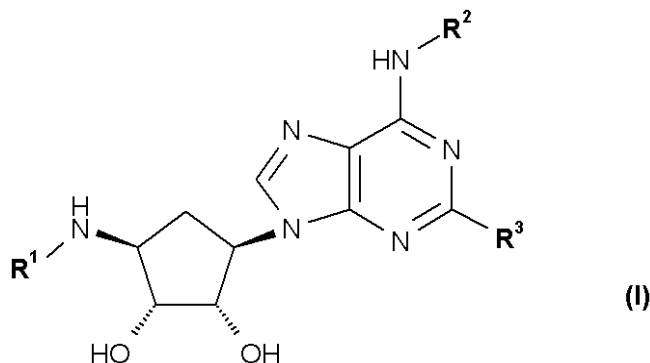
本発明は、有機化合物、その製造、および医薬としてのその使用に関する。

【発明の開示】

【0002】

本発明の態様は、式 (I) :

【化 1】



40

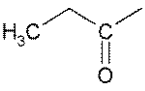
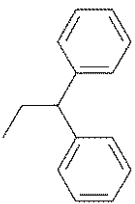
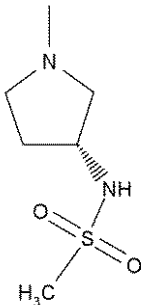
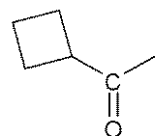
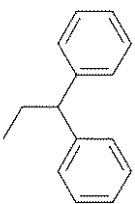
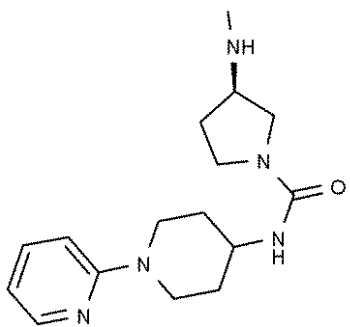
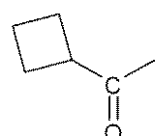
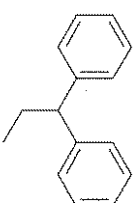
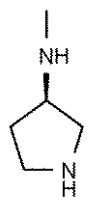
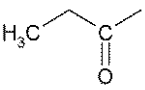
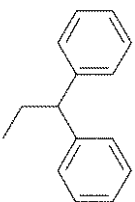

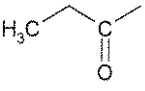
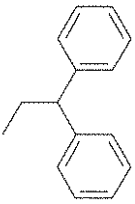
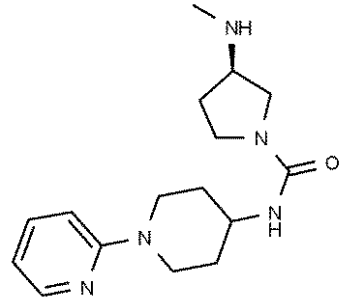
[式中、R¹、R² および R³ は、下に定義されている。]

の化合物またはその立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0003】

50

【表 1】

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		

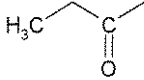
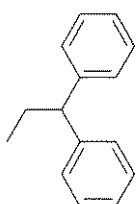
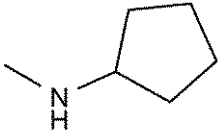
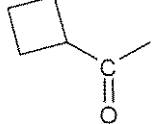
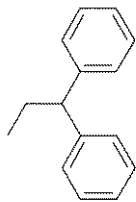
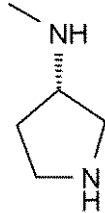
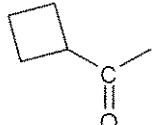
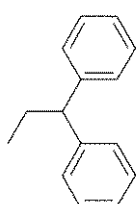
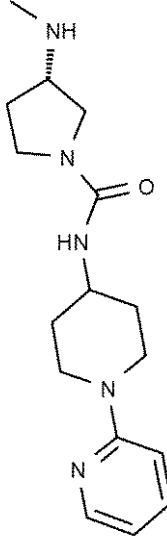
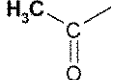
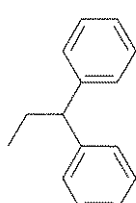
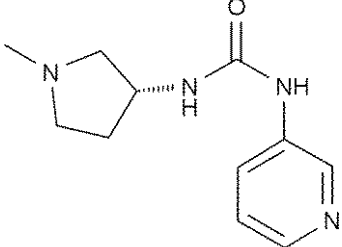
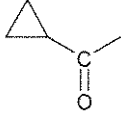
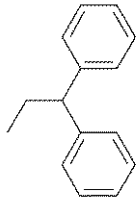
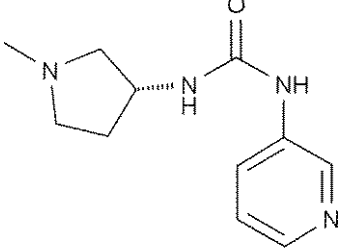
10

20

30

40

【表 2】

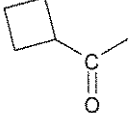
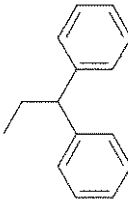
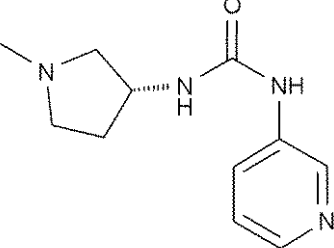
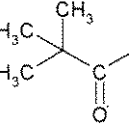
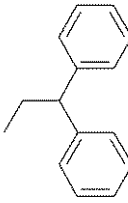
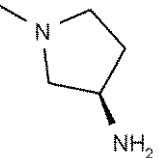
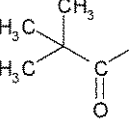
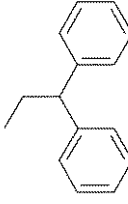
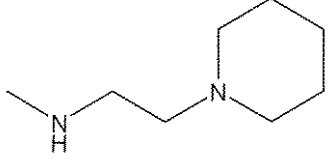
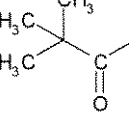
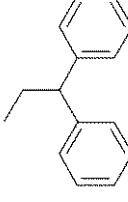
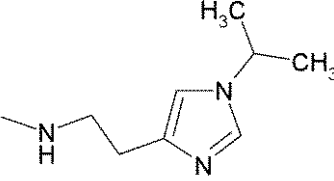
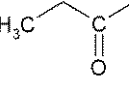
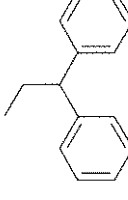
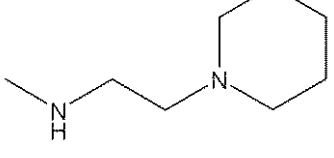
10

20

30

40

【表 3】

10

20

30

【0004】

塩および異性体

式(I)によって表される化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成することが可能である。式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えばハロゲン化水素酸(例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、またはヨウ化水素酸)、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸(例えば蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、および酪酸)、脂肪族ヒドロキシ酸(例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸)、ジカルボン酸(例えばマレイン酸またはコハク酸)、芳香族カルボン酸(例えば安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、p-ビフェニル安息香酸またはトリフェニル酢酸)、芳香族ヒドロキシ酸(例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸)、桂皮酸(例えば3-(2-ナフタレニル)プロペン酸、p-メトキシ桂皮酸、またはp-メチル桂皮酸)、およびスルホン酸(例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸)の塩を含む。これらの塩は、既知の塩形成法によって式Iの化合物から製造され得る。

40

50

【 0 0 0 5 】

立体異性体は、不斉炭素原子がある化合物である。該化合物は、個々の光学活性異性体の形態で、またはその混合物、例えばジアステレオマー混合物として存在する。本発明は、両方の個々の光学活性な R および S 異性体、ならびにその混合物を包含する。個別の異性体は、当業者に周知の方法によって、例えばキラル高速液体クロマトグラフィーによって、分割され得る。

【 0 0 0 6 】

互変異性体は、平衡状態で存在し、一方の異性体から他方へ容易に変換される、2 種以上の構造異性体の一つである。

【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、溶媒和していない形態および溶媒和した形態で存在し得る。“溶媒和物”という用語は、本発明の化合物と 1 種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を記載するために本明細書で用いられる。“水和物”という用語は、該溶媒が水である場合に用いられる。

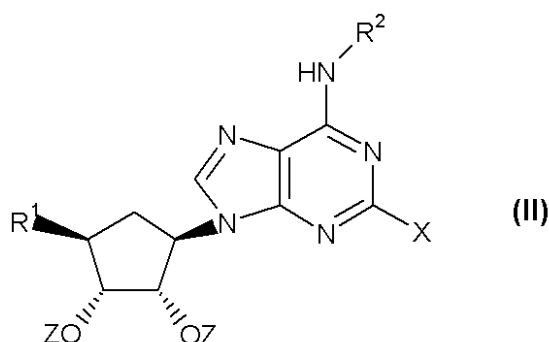
【 0 0 0 8 】

合成

本発明の別の態様は、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物の製造方法であって、

(i) 式 (II) :

【 化 2 】



[式中、 R^1 および R^2 は上記で定義した通りであり；

Z は、H または保護基であり；

X は脱離基である。]

の化合物を、式 (III) :

【 化 3 】

$H-R^3$

(III)

[式中、 R^3 は上記で定義した通りである。]

の化合物と反応させ、

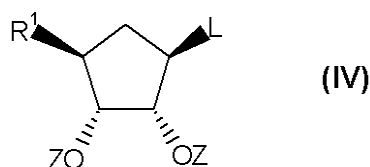
保護基を除去し、得られた遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物を回収する；

段階を含む方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

式 (II) の化合物は、以下の通りに製造され得る。すなわち、式 (IV) :

【 化 4 】



10

20

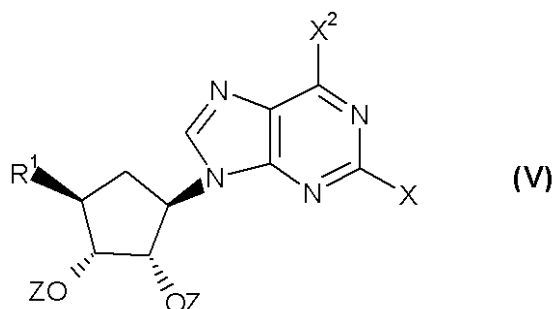
30

40

50

[式中、 R^1 および Z は上記で定義した通りであり；
 L は脱離基またはその保護された誘導体を表す。]

の化合物を、2, 6 - ジハロプリン、例えば 2, 6 - ジクロロプリンと反応させ、式(V)：
 【化 5】



[式中、 R^1 および Z は上記で定義した通りであり；
 X および X^2 はハロゲンである。]

の化合物を得る。

式(V)の化合物を、慣用の条件下で、 R^2NH_2 と反応させ、式(II)の化合物を得る。

【0010】

式(I)の化合物は、例えば下記および実施例に記載された反応および方法を用いて製造され得る。式(I)の化合物は、特許出願PCT/EP2005/011344に記載された方法によって製造され得る。該反応は、用いられる化合物および物質に適切な、かつ変換が行われるのに適当な溶媒中で行われ得る。分子上に存在する官能性は、意図された変換と一致するべきであることが、有機合成の当業者に理解されるだろう。これは、時には、本発明の望ましい化合物を得るために、合成段階の順序を変更する判断、または1つの特定のスキームを他から選択する判断を必要とする。

【0011】

下記の反応スキームで示された合成中間体および最終生成物上の種々の置換基は、当業者に必要と理解される適当な保護基で十分に加工された形態で、または当業者に既知の方法によってその最終形態に後で加工され得る前駆体の形態で存在し得る。置換基はまた、合成段階を通して種々の段階で、または合成段階完了後に付加され得る。多くの場合において、一般的に用いられる官能基の操作は、1つの中間体を別の中間体に変換するために、または1つの式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換するために用いられ得る。このような操作の例は、エステルまたはケトンのアルコールへの変換；エステルのケトンへの変換；エステル、酸、およびアミドの分子内転化；アルコールおよびアミンのアルキル化、アシル化およびスルホニル化などである。置換基はまた、一般的な反応を用いて、例えばアルキル化、アシル化、ハロゲン化、または酸化を用いて付加され得る。このような操作は、当技術分野で周知であり、多くの参考文献がこのような操作の手順や方法を要約している。多くの官能基の操作のための有機合成の主要な文献における例や参考文献、ならびに有機合成の分野で一般的に用いられる他の変換を示した参考文献は、March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); および Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)である。この分野における全ての合成経路の設計における他の主要な考察は、本発明で記載された化合物中に存在する反応性官能基の保護のために用いられる保護基の賢明な選択である。同一の分子内の複数の保護基は、所望の結果に応じて、これらの保護基が同一分子中の他の保護基を除去することなく除去されるよう選択されてもよいし、または、同一の反応段階を用いて幾つかの保護基が除去されるよう選択されてもよい。専門家のために多くの代替法を記載している権威ある文献は、Protective Groups In Organic Synthesis, Greene and Wuts, Eds., Wiley and Sons (1999)である。

【0012】

薬学的使用

式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩は、医薬として有用である。特に、これらはアデノシン A₂a 受容体を活性化する、すなわちこれらは A₂a 受容体アゴニストとして作用する。A₂a アゴニストとしてのその性質は、L. J. Murphree et al in *Molecular Pharmacology* 61, 455-462 (2002) に記載された方法を用いて証明され得る。

【0013】

下記の実施例の化合物は、上記の方法において、1.0 μM 未満の K_i 値を有する。例えば、実施例 6、10 および 15 の化合物は、それぞれ 0.004、0.005 および 0.009 μM の K_i 値を有する。

10

【0014】

アデノシン A₂a 受容体の活性化に関して、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物 (以下“本発明の薬物”と記載) は、アデノシン A₂a 受容体の活性化に対する応答が介在する状態、特に炎症またはアレルギー状態の処置に有用である。本発明に従う処置は、対症療法であっても予防であってもよい。

【0015】

従って、本発明の薬物は、例えば組織損傷、気道炎症、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患の進行の軽減をもたらす、炎症または閉塞性気道疾患の処置に有用である。本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺傷害 (ALI)、成人 / 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺 / 気道 / 肺疾患 (COPD、COAD または COLD) (慢性気管支炎またはそれに伴う呼吸困難を含む)、肺気腫、ならびに他の薬物治療 (特に他の吸入薬治療) 後の気道過敏症の増悪を含む。本発明はまた、例えば急性、アラキジン酸性、カタル性、クループ性、慢性または結核様気管支炎を含む、全てのタイプの、また全ての由来の気管支炎の処置に適応可能である。さらに、本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患は、気管支拡張症、全てのタイプの、または全ての由来の塵肺 (しばしば気道閉塞を伴う、慢性または急性の、塵埃を繰り返し吸入することによって起こる炎症性、通常職業性の肺疾患) (例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺症、石肺症、羽毛症 (ptilosis)、鉄症、珪肺症、タバコ肺症、および綿肺症を含む) を含む。

20

【0016】

本発明が適応可能な他の炎症性または閉塞性気道疾患は、内因性 (非アレルギー性) 喘息および外因性 (アレルギー性) 喘息の双方、軽度の喘息、中程度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息および微生物感染後に誘発される喘息を含む、全てのタイプの、または全ての由来の喘息を含む。喘息の処置はまた、例えば 4 才または 5 才未満の、喘鳴症候を示す、および「喘鳴幼児」 (主要な医学的関心の確立された患者カテゴリーであって、現在ではしばしば喘息の初発または初期相と認識されている) と診断されるまたは診断され得る対象の処置を含むと理解されるべきである (簡便にするためにこの特定の喘息状態を“喘鳴幼児症候群”と言う)。

30

【0017】

喘息の処置における予防的な有効性は、例えば急性喘息または気管支収縮発作の症候発作の頻度の減少または重症度の軽減、肺機能の改善、あるいは気道過敏症の改善によって、証明されるであろう。さらに、他の対症療法、すなわち症候発作が起こったとき、該発作を制限するまたは阻止するための治療、またはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤 (例えばコルチコステロイド) または気管支拡張剤の必要性を減少させることによって証明されるであろう。喘息における予防の利益は、特に、“モーニング・ディップ (morning dipping)” の傾向がある対象において明らかである。“モーニング・ディップ”は、相当数の喘息患者に一般的な喘息の症候として認識され、例えば約午前 4 時から 6 時の間の、すなわち通常全ての予め投与された喘息対症療法から実質的に時間の隔たりがある時間での喘息発作によって特徴付けられる。

40

【0018】

その抗炎症性活性に関して、特に好酸球活性化の阻害に関して、本発明の薬物はまた、

50

好酸球関連障害(例えば好酸球増加症)、特に気道の好酸球関連障害(例えば肺組織の病的な好酸球浸潤を含む)の処置に有用である。該障害は、気道および/または肺に影響がある場合の過好酸球増加症、ならびに、例えばレフラー症候群の後のまたはそれに付随した気道の好酸球関連障害、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)の寄生(局所的な好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫、および薬物反応によって引き起こされる気道に影響を与える好酸球関連障害を含む。

【0019】

本発明の薬物はまた、皮膚の炎症またはアレルギー状態、例えば乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、ヘルペス状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡(pemphigus)、後天性表皮水疱症および皮膚の他の炎症またはアレルギー状態の処置に有用である。

10

【0020】

本発明の薬物はまた、他の疾患または状態、特に炎症要素を有する疾患または状態の処置に用いられ得る。例えば眼の疾患および状態(例えば結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎)、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、および自己免疫反応が関与するか、あるいは自己免疫要素または病因を有する炎症疾患(自己免疫性血液学的障害を含む)(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性急性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼疾患、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏症、間質性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎、および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(ネフローゼ症候群を有するおよび有さない、例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化型腎症を含む)の処置に用いられ得る。

20

【0021】

さらに、本発明の薬物はまた、嚢胞性線維症、肺高血圧、肺線維症、炎症性腸症候群、創傷治癒、WO 05/107463に記載された糖尿病性腎症の処置に、そして、US 2005/182018に記載された移植された組織における炎症、WO 03/086408に記載された病原性生物によって引き起こされる炎症疾患、および、WO 03/029264に記載された心血管状態の軽減に用いられ得る。

30

【0022】

本発明の薬物はまた、WO 00/078774に記載された通り、冠動脈狭窄の重症度を評価するために用いられ得る。また、本発明の薬物は、放射活性造影剤と組み合わせて、冠血管活性を造影するのに有用であり、また、WO 00/78779に記載された通り、血管形成術の補助的療法に有用である。

【0023】

本発明の薬物はまた、WO 05/003150に記載された通り、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて、臓器の虚血と再還流障害を予防するのに有用であり、また、WO 03/090733に記載された通り、インテグリン・アンタゴニストと組み合わせて、血小板凝集を処置するのに有用である。

40

【0024】

本発明の薬物はまた、AJP-Lung 290: 849-855 に記載された通り、気管支表皮細胞の創傷治癒を促進するのに有用である。

【0025】

本発明の薬物で処置され得る他の疾患または状態は、糖尿病(例えば真性I型糖尿病および真性II型糖尿病)、下痢性疾患、虚血/再灌流障害、網膜症(例えば糖尿病性網膜症または高圧酸素誘発性網膜症)、眼圧上昇または眼の水溶性体液の分泌増加によって特徴付けられる状態(例えば緑内障)、再灌流由来の虚血性組織/臓器損傷、床ずれを含む。また、本発明の薬物は、睡眠促進剤として、脱髄性疾患(例えば多発性硬化症)を処置する薬物と

50

して、および脳出血の障害および脊髄虚血性再灌流障害などのための神経保護剤として用いられ得る。

【 0 0 2 6 】

炎症状態(例えば炎症性気道疾患)の阻害における本発明の薬物の有効性は、動物モデルで、例えば Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8; および Fozard et al (2002) European Journal of Pharmacological 438, 183-188に記載された、気道の炎症または他の炎症性状態のマウスまたはラットのモデルで証明され得る。

【 0 0 2 7 】

本発明の薬物はまた、他の薬物と組み合わせて、例えば抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗咳性薬物と組み合わせて、特に、例えば上記の閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、例えば該薬物の治療活性の強化剤として、または、必要投与量を減少させるまたは該薬物の副作用の可能性を減少させるための手段として有用である。本発明の薬物は、固定化医薬組成物中で他の薬物と混合されてもよく、また、他の薬物と別個に、その前に、それと同時に、またはその後に投与されてもよい。

【 0 0 2 8 】

従って、本発明は、上記の本発明の薬物と、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性、または抗咳性薬物との組み合わせ剤であって、該本発明の薬物と該薬物が同一のまたは異なる医薬組成物中で存在するものを含む。

【 0 0 2 9 】

適当な抗炎症性薬物は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフランカルボン酸モメタゾン、または、WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (特に実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827およびWO 04/66920に記載されたステロイド；非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えばDE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935およびWO 04/26248に記載されたもの；L T B 4 アンタゴニスト、例えばBII L 284、CP-195543、DPC11870、L T B 4 エタノールアミド、LY 293111、LY 255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228およびUS 5451700に記載されたもの；L T D 4 アンタゴニスト(例えばモンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、アコレート、SR2640、Wy-48,252、ICI 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913およびL-648051を含む)；P D E 4 阻害剤、例えばシロミラスト(Ariflo(登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID(TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (協和発酵工業)、ならびに、WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607およびWO 04/037805に記載されたもの；アデノシン A₂ B 受容体アンタゴニスト、例えばWO 02/42298に記載されたもの；および - 2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えばアルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、特にフォルモテロール、カルモテロール、およびこれらの薬学的に許容される塩、ならびに、WO 00/75114(この文献は言及することによって本明細書に組み込まれる)の式 I の化合物(遊離形または塩形または溶媒和物)、好ましくはその実施例の化合物、特に、式：

10

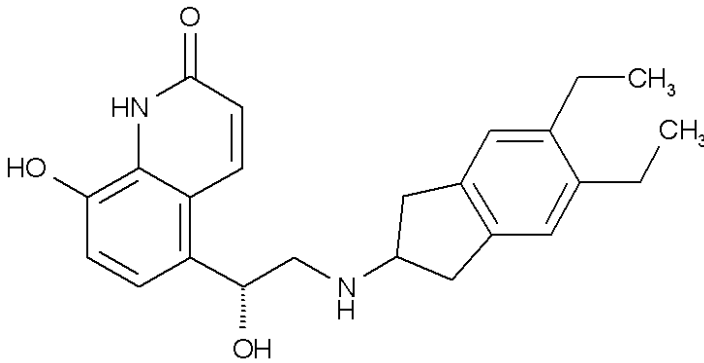
20

30

40

50

【化 6】



10

の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびに、WO 04/16601の式 I の化合物(遊離形または塩形または溶媒和物)、さらに、EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、US 2002/0055651、US 2005/0133417、US 2005/5159448、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/93219、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、EP1460064、WO 04/087142、WO 04/089892、EP 01477167、US 2004/0242622、US 2004/0229904、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/033121、WO 05/040103、WO 05/044787、WO 05/058867、WO 05/065650、WO 05/066140、WO 05/07908、US 2005/5159448、US 2005/171147、WO 05/077361、WO 05/084640、WO 05/089760、WO 05/090287、WO 05/090288、WO 05/092860、WO 05/092887、US 2005/182091、US 2005/209227、US 2005/215542、US 2005/215590、EP 1574501、US 05/256115、WO 05/102350およびUS 05/277632の化合物を含む。

20

【 0 0 3 0 】

適当な気管支拡張性薬物は、抗コリン作用薬、または抗ムスカリン剤、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウムの塩、およびCHF 4226 (Chiesi)、およびグリコピロレート、さらに、EP 424021、US 3714357、US 5171744、US 2005/171147、US 2005/182091、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422、WO 04/05285およびWO 05/077361に記載されたものを含む。

30

【 0 0 3 1 】

適当なデュアル抗炎症および気管支拡張性薬物は、デュアル - 2 アドレナリン受容体アゴニスト/ムスカリン・アンタゴニスト、例えばUS 2004/0167167、US 2004/0242622、US 2005/182092、WO 04/74246、WO 04/74812、WO 04/089892およびUS 05/256114に開示されたものを含む。

【 0 0 3 2 】

適当な抗ヒスタミン性薬物は、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジン、アクリバスチン(activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン(tefenadine)、ならびにJP 2004107299、WO 03/099807およびWO 04/026841に開示されたものを含む。

40

【 0 0 3 3 】

本発明の薬物と、抗炎症性薬物の他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体アンタゴニスト、例えばCCR - 1、CCR - 2、CCR - 3、CCR - 4、CCR - 5、CCR - 6、CCR - 7、CCR - 8、CCR - 9およびCCR 10、CXCR 1、CXCR 2、CXCR 3、CXCR 4、CXCR 5、特にCCR - 5のアンタゴニスト、例えばSchering-Plough社のアンタゴニスト SC-351125、SCH-55700およびSCH-D、Takeda社のアンタゴニスト、例えば、塩化 N - [[4 - [[6, 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロヘプテン - 8 - イル]カルボニル]アミノ]フェニル]メチル]テトラ

50

ヒドロ - N, N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウム (TAK-770)、ならびに、US 61 66037 (特に請求項 1 8 および 1 9)、WO 00/66558 (特に請求項 8)、WO 00/66559 (特に請求項 9)、WO 04/018425 および WO 04/026873 に記載された C C R - 5 アンタゴニストとの組み合わせである。

【 0 0 3 4 】

前記の通り、本発明はまた、アデノシン A 2 a 受容体の活性化が介在する状態、例えば炎症状態またはアレルギー状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置方法であって、該処置が必要な対象に、特にヒトに、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、アデノシン A 2 a の活性化が介在する状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患を処置する医薬の製造に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I の化合物を提供する。

10

【 0 0 3 5 】

製剤および投与

本発明の薬物は、適切な経路によって、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセル剤で；非経腸で、例えば静脈内で；吸入によって、例えば炎症性または閉塞性気道疾患の処置において；鼻腔内へ、例えばアレルギー性鼻炎の処置において；皮膚への局所へ、例えばアトピー性皮膚炎の処置において；または、直腸へ、例えば炎症性腸疾患の処置において、投与され得る。

【 0 0 3 6 】

さらなる態様において、本発明はまた、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物を含む医薬組成物を提供する。該組成物は、例えば、本明細書に記載した抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性、抗咳性薬物といった併用治療薬を含んでもよい。該組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤を用いて、製剤業界で既知の技術を用いて製造され得る。従って、経口投与形は、錠剤およびカプセル剤を含み得る。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形態をとり得る。吸入用組成物は、エアゾールまたは他の噴霧可能な製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。組成物がエアゾール製剤を含むとき、好ましくは、例えばヒドロフルオロアルカン (H F A) 噴射剤、例えば HFA134a または HFA227、またはこれらの混合物を含み、1 種以上の当技術分野で既知の共溶媒、例えばエタノール (20 重量%まで)、および / または 1 種以上の界面活性剤、例えばオレイン酸またはトリオレイン酸ソルビタン、および / または 1 種以上の増量剤、例えば乳糖を含んでもよい。組成物が乾燥粉末製剤を含むとき、好ましくは、例えば 10 ミクロン以下の粒径を有する式 I の化合物を、所望により望ましい粒径分布の希釈剤または担体 (例えば乳糖)、および湿気による製剤性能劣化を防ぐのを助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムと共に含んでもよい。組成物が霧状化製剤を含むとき、好ましくは、例えば、水、共溶媒 (例えばエタノールまたはプロピレングリコール) および安定剤 (界面活性剤であり得る) を含むビークル中に溶解されているか、または懸濁されている式 (I) の化合物を含む。

20

30

【 0 0 3 7 】

本発明は、(A) 吸入可能な形態、例えばエアゾールまたは他の噴霧可能な組成物または吸入可能な粒子、例えば微粉末化された形態での式 (I) の化合物；(B) 吸入可能な形態の式 (I) の化合物を含む吸入可能な医薬；(C) 吸入デバイスと組み合わせた吸入可能な形態の式 (I) の化合物を含む医薬製剤；および (D) 吸入可能な形態の式 (I) の化合物を含む吸入デバイス、を含む。

40

【 0 0 3 8 】

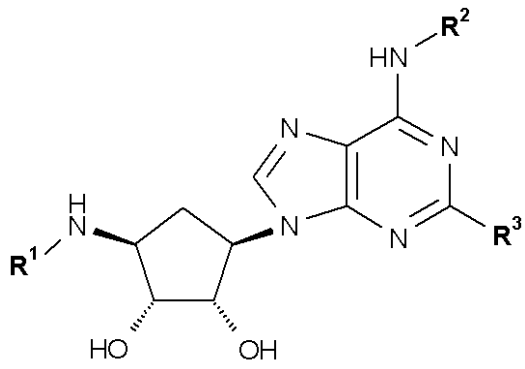
本発明を行うのに用いられる式 (I) の化合物の投与量は、例えば、処置されるべき特定の状態、望ましい効果および投与方法に依存して当然に変化する。一般的に、吸入による投与のための適当な 1 日投与量は、0.005 から 10 mg の範囲であり、一方経口投与のための適当な 1 日投与量は、0.05 から 100 mg である。

【 0 0 3 9 】

本発明は、下記の表に示した式 (I)：

50

【化 7】

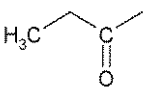
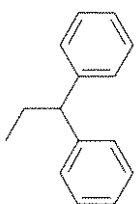
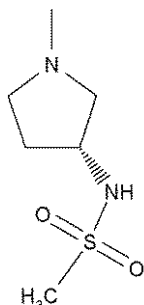
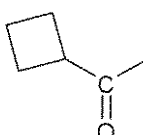
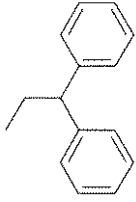
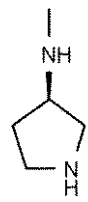
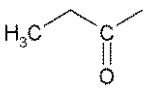
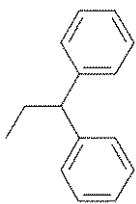
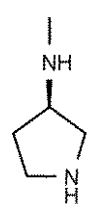
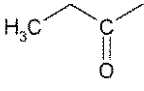
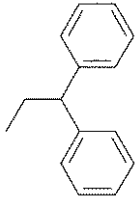
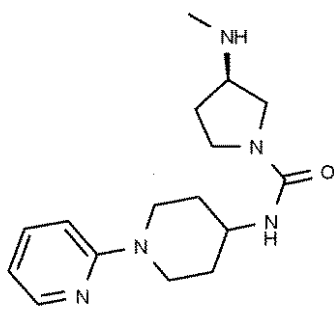
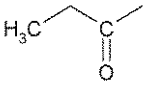
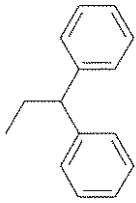
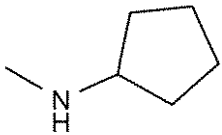


の例によって説明される。

【 0 0 4 0 】

表 1

【表 4】

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ または MH ⁺ /2
1				649.4
2				597.3
3				571.5
4				388.0
5				570.5

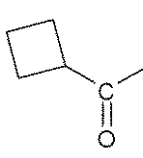
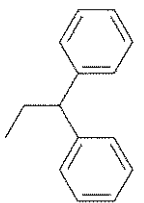
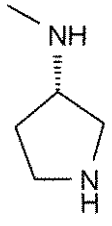
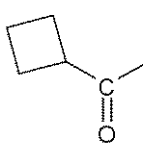
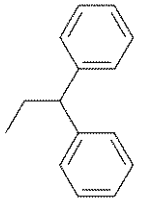
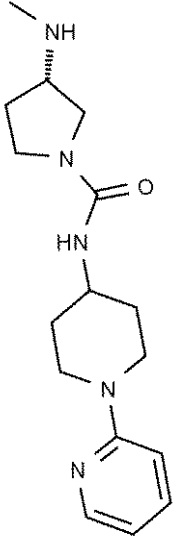
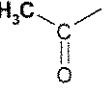
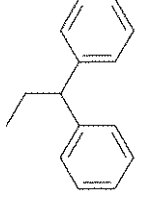
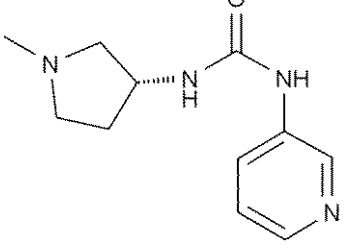
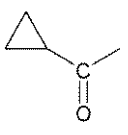
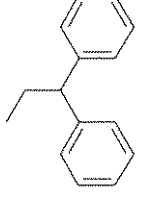
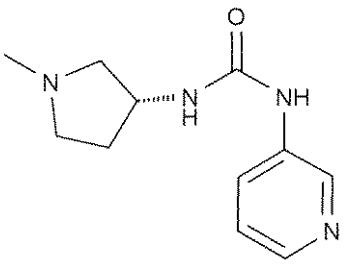
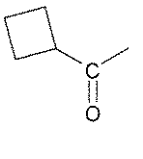
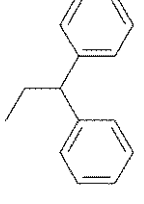
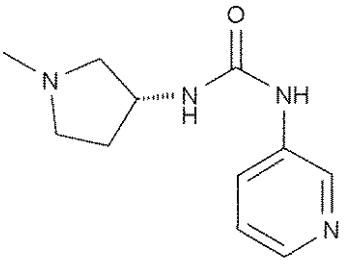
10

20

30

40

【表 5】

6				597.3
7				800.6
8				677.5
9				703.8
10				717.5

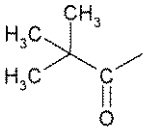
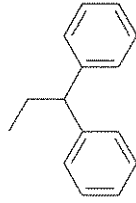
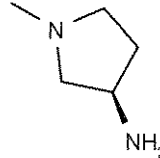
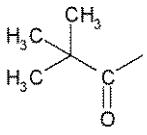
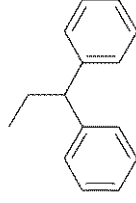
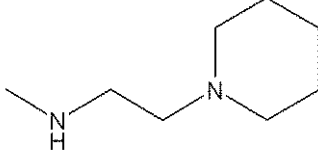
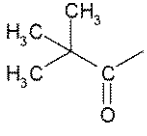
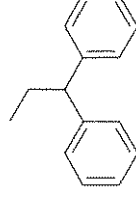
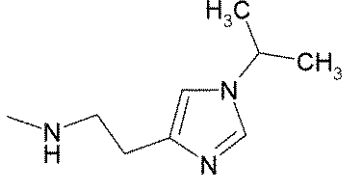
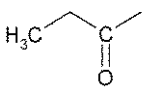
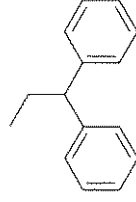
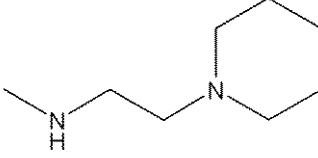
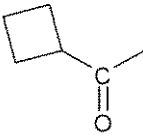
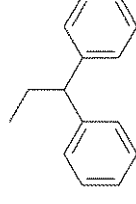
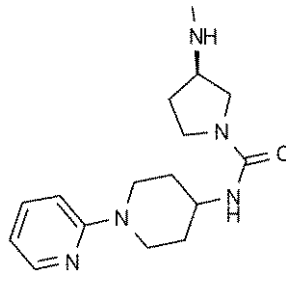
10

20

30

40

【表 6】

11				599.46
12				641.46
13				666.47
14				625.25
15				800.5

10

20

30

【0041】

中間体化合物の製造

用いられる略号は、以下の通りである：CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾールであり、DCMはジクロロメタンであり、DIPEAはジイソプロピルエチルアミンであり、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンであり、DMFはジメチルホルムアミドであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、LCMSは液体クロマトグラフ質量分析であり、TEAはトリエチルアミンであり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランであり、EtOHはエタノールであり、IPAはイソプロピルアルコールであり、TLCは薄層クロマトグラフィーである。

40

【0042】

中間体 A

(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-アミド トリフルオロ酢酸塩：

A1：イミダゾール-1-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']

50

ビピリジニル - 4 - イル) - アミド :

乾燥 D C M (2 0 ml) 中、 C D I (2 . 2 9 g , 1 4 mmol) およびトリエチルアミン (3 . 8 ml , 2 7 mmol) を含む懸濁液を、 5 分かけて 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルアミン 二塩酸塩 (国際特許出願 WO 01/94368 に記載された手順を用いて製造) (2 . 8 8 g , 1 3 mmol) を少しずつ加えて処理する。該反応混合物を室温で 4 . 5 時間攪拌し、表題化合物を D C M 中 0 . 4 3 M の溶液として得る。

【 0 0 4 3 】

A 2 : (R) - 1 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルカルバモイル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル エステル トリフルオロ酢酸塩 :

トルエン / イソプロパノール (3 0 ml , 2 : 1 混合物) 中の、 (R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチル エステル (1 . 2 g , 6 . 4 5 mmol) の溶液に、 イミダゾール - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミド (A 1) (2 5 ml , 0 . 4 3 M 溶液 , 1 0 . 7 5 mmol) を加える。該反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、次いで溶媒を真空で除去する。 C - 1 8 逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル : 水 : T F A (0 . 1 %) (濃度勾配 : 0 から 1 0 0 % アセトニトリル) で溶出し、表題化合物を得る。

MS (ES+) m/e 390.3 (MH⁺) .

【 0 0 4 4 】

A 3 : (R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

D C M (1 0 ml) 中の、 (R) - 1 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルカルバモイル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル エステル トリフルオロ酢酸塩 (2 . 1 3 g , 4 . 2 4 mmol) の溶液を、 T F A (4 ml) で処理する。該反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで溶媒を除去する。得られた粗製の物質を C - 1 8 逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル : 水 : T F A (0 . 1 %) (濃度勾配 : 0 から 1 0 0 % アセトニトリル) で溶出し、表題化合物を得る。

【 0 0 4 5 】

中間体 C

イミダゾール - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミド :

D C M (1 0 0 ml) 中の C D I (1 . 1 g , 6 . 7 7 mmol) の溶液を、攪拌しながら、 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルアミン (WO 9965895 , EP 2 1973) (1 g , 5 . 6 4 mmol , 5 0 ml の D C M 中) を 3 0 分かけて滴下して処理する。該反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、表題化合物を D C M 中 1 0 mg/ml 溶液として得る。該化合物を次の反応において溶液で用いる。この溶液は、種々の量の対応するイソシアネートおよびイミダゾールを伴うイミダゾール - 尿素中間体 (C) からなる。イミダゾール - 尿素中間体およびイソシアネート中間体は、共に尿素前駆体として適当であるので、この溶液を次の段階に用いる。

【 0 0 4 6 】

中間体 J

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド :

J 1 : (1 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エノール :

2 , 6 - ジクロロプリン (1 0 g , 5 2 . 9 0 mmol) 、 (1 S , 4 R) - c i s - 4 - アセトキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オール (1 0 g , 7 0 . 4 0 mmol) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 . 2 0 g , 3 . 5 0 mmol) およびポリマー担持トリフェニルホスフィン (3 mmol/g , 1 1 . 6 0 g , 3 5 . 0 0 mmol) を、オープン乾燥フラスコに、アルゴン雰囲気下に入れる。乾燥脱酸素 T H F (8 0 ml) を加え、該反応混合物を 5 分間穏やか

10

20

30

40

50

に撹拌する。トリエチルアミン(20 ml)を加え、該反応混合物を50 で撹拌する。LCMSにより1時間後に反応が完了したことが示された。該反応混合物を放冷し、濾過し、溶媒を真空で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール 25:1)によって精製した後、表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H),

MS (ES+) m/e 271 (MH^+).

【0047】

J 2: 炭酸(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタ-2-エニルエステル エチルエステル:

(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタ-2-エノール(9.5 g, 35.05 mmol)を、オープン乾燥フラスコに、アルゴン雰囲気下に入れる。乾燥THF(200 ml)を加え、続いて乾燥ピリジン(5.54 g, 70.1 mmol)を加える。クロロ蟻酸エチル(15.21 g, 140.2 mmol)を、温度が40 より高くないように、ゆっくりと加え、該反応混合物を室温で撹拌する。LCMSにより1時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタン(200 ml)と水(200 ml)の層間に分配する。有機層を水(150 ml)で、そして塩水(150 ml)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去する。メタノールから結晶化した後、表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H),

MS (ES+) m/e 343 (MH^+).

【0048】

J 3: ジ-Boc-[(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタ-2-エニル]-アミン:

炭酸(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタ-2-エニルエステル エチルエステル(2.5 g, 7.29 mmol)、イミノジカルボン酸ジ-t-ブチル(1.74 g, 8.02 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.33 g, 0.36 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.29 g, 1.09 mmol)を、オープン乾燥フラスコに、アルゴン雰囲気下に入れる。乾燥脱酸素THF(30 ml)を加え、該反応混合物を室温で撹拌する。LCMSにより3時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル/イソヘキサン 4:1)によって精製した後、表題化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); 8.70(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.40(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.55(s, 18H),

MS (ES+) m/e 470 (MH^+).

【0049】

J 4: (1S, 2R, 3S, 5R)-3-(ジ-Boc-アミノ)-5-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール:

表題化合物を、ジ-Boc-[(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタ-2-エニル]-アミンから、(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-{[ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-アミノ}-2-クロロ-プリン-9-イル)-5-(ジ-Boc-アミノ)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体ZAの製造における中間体)を製造するために用いた手順と同様の手順を用いて製造する。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); 8.35(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.55(s, 18H),

MS (ES+) m/e 504 (MH^+).

【0050】

J 5: (1S, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロ-プリン-9-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール トリフルオロ酢酸塩:

10

20

30

40

50

D C M (4 ml) 中の、(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - (ジ - B o c - アミノ) - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (0 . 5 5 0 g , 1 . 0 9 mmol) の溶液を、T F A (2 ml) で処理し、室温で 2 時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、表題生成物を得る。これをさらに精製することなく次の段階に用いる。

MS (ES+) m/e 304 (MH⁺) .

【 0 0 5 1 】

J 6 : N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド :

T H F (1 0 ml) 中の (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール トリフルオロ酢酸塩 (0 . 3 0 4 g , 1 . 0 0 mmol) の溶液を、D I P E A (0 . 3 8 7 g , 3 . 0 0 mmol) で処理し、続いて塩化プロピオニル (0 . 0 9 3 g , 1 . 0 0 mmol) で処理する。該反応混合物を室温で 2 時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18 , 水 - 0 . 1 % T F A 中 0 ~ 1 0 0 % アセトニトリル) によって精製した後、表題化合物を得る。

10

MS (ES+) m/e 360 (MH⁺) .

【 0 0 5 2 】

J 7 : N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

20

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド (1 6 0 mg , 0 . 4 4 mmol) を、T H F (5 ml) に、アルゴン雰囲気下で溶解する。ジイソプロピルアミン (6 9 mg , 0 . 5 3 mmol) を加え、続いて 2 , 2 - ジフェニルエチルアミン (9 6 mg , 0 . 4 9 mmol) を加え、該反応混合物を 5 0 で撹拌する。L C M S により 2 時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18 , 水 - 0 . 1 % T F A 中 0 ~ 1 0 0 % アセトニトリル) によって精製した後、表題化合物を得る。

¹H NMR (MeOD , 400 MHz) ; 8.00 (s , 1H) , 7.40-7.15 (m , 10H) , 4.75 (m , 1H) , 4.60 (m , 1H) , 4.50 (m , 1H) , 4.20 (m , 3H) , 3.95 (m , 1H) , 2.85 (m , 1H) , 2.40 (q , 2H) , 2.10 (m , 1H) , 1.20 (t , 3H) ,

30

MS (ES+) m/e 521 (MH⁺) .

【 0 0 5 3 】

中間体 J の最終化合物はまた、下記の工程を用いて製造され得る。

J J 1 : { 2 - クロロ - 9 - [(1 R , 4 S) - 4 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタ - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル } - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - アミン :

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - (ジ - B o c - アミノ) - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (1 3 . 0 g , 2 7 . 6 6 mmol) を、T H F (2 5 0 ml) に、アルゴン雰囲気下で溶解する。ジイソプロピルアミン (4 . 2 8 g , 3 3 . 1 9 mmol) を加え、続いて 2 , 2 - ジフェニルエチルアミン (6 . 0 g , 3 0 . 4 3 mmol) を加え、該反応混合物を 5 0 で撹拌する。L C M S により 1 8 時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、該反応混合物をジクロロメタン (2 5 0 ml) と 0 . 1 M

40

H C l (2 5 0 ml) の層間に分配する。有機層を水 (2 0 0 ml) で、そして塩水 (2 0 0 ml) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去し、表題化合物を得る。

¹H NMR (C D C l₃ , 400 MHz) ; 8.05 (s , 1H) , 7.30-7.10 (m , 10H) , 6.00 (m , 1H) , 5.70 (m , 2H) , 5.60 (m , 1H) , 5.20 (m , 1H) , 4.30 (m , 1H) , 4.20 (m , 1H) , 3.65 (m , 1H) , 3.05 (m , 1H) , 2.00 (m , 1H) , 1.70 (m , 1H) , 1.40 (s , 18H) ,

MS (ES+) m/e 631 (MH⁺) .

【 0 0 5 4 】

J J 2 : (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジ

50

オール :

T H F (6 0 m l) 中の { 2 - クロロ - 9 - [(1 R , 4 S) - 4 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタ - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル } - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - アミン (2 . 9 g , 4 . 6 m m o l) の溶液を、4 - メチルモルホリン N - オキシド (1 . 1 g , 9 . 3 m m o l) および四酸化オスミウム (4 % 水溶液) (6 m l) で処理し、該混合物を室温で 4 8 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、メタノール : ジクロロメタン (容量比 0 : 1 0 0) から徐々にメタノール : ジクロロメタン (容量比 4 : 9 6) へ変化させる濃度勾配系で溶出し、表題化合物を得る。LCMS (エレクトロスプレー) : m / z [M H ⁺] 665.34

【 0 0 5 5 】

J J 3 : (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール トリフルオロ酢酸塩 :

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (1 0 . 3 g , 1 5 . 5 0 m m o l) を、ジクロロメタン (5 0 m l) に溶解する。T F A (2 5 m l) を加え、該反応混合物を室温で攪拌する。L C M S により 2 時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、表題化合物を得る。

¹H NMR (MeOD , 400 MHz) ; 7.90 (s , 1 H) , 7.30-7.10 (m , 10 H) , 4.65 (m , 1 H) , 4.50 (m , 1 H) , 4.40 (m , 1 H) , 4.20 (m , 1 H) , 4.10 (m , 2 H) , 3.50 (m , 1 H) , 2.75 (m , 1 H) , 2.15 (m , 1 H) , MS (ES+) m / e 465 (M H ⁺) .

【 0 0 5 6 】

J J 4 : N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド :

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール トリフルオロ酢酸塩 (9 . 5 0 g , 1 6 . 4 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (6 . 3 6 g , 4 9 . 2 7 m m o l) を、フラスコに、乾燥 T H F (1 5 0 m l) と共に入れる。塩化プロピオン (1 . 5 2 g , 1 6 . 4 2 m m o l) を滴下し、該反応混合物を室温で攪拌する。L C M S により 1 時間後に反応が完了したことが示された。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタン (2 5 0 m l) と水 (2 5 0 m l) の層間に分配する。有機層を水 (2 0 0 m l) で、そして塩水 (2 0 0 m l) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去する。該固体を 1 , 2 - ジクロロエタンから再結晶し、表題化合物を得る。

¹H NMR (MeOD , 400 MHz) ; 8.00 (s , 1 H) , 7.40-7.15 (m , 10 H) , 4.75 (m , 1 H) , 4.60 (m , 1 H) , 4.50 (m , 1 H) , 4.20 (m , 3 H) , 3.95 (m , 1 H) , 2.85 (m , 1 H) , 2.40 (q , 2 H) , 2.10 (m , 1 H) , 1.20 (t , 3 H) ,

MS (ES+) m / e 521 (M H ⁺) .

【 0 0 5 7 】

中間体 K

シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド :

乾燥 T H F (1 m l) 中の (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール塩酸塩 (1 0 0 m g , 0 . 2 m m o l) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m l , 1 m m o l) およびシクロブタンカルボン酸塩化物 (0 . 0 2 3 m l , 0 . 2 m m o l) で処理し、該混合物を室温で 4 8 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル (0 . 1 % T F A) : 水 (0 . 1 % T F A) (容量比 0 : 1 0 0) から徐々にアセトニトリル (0 . 1 % T F A) : 水 (0 . 1 % T F A) (容量比 1 0 0 : 0

10

20

30

40

50

)へ変化させる濃度勾配系で溶出し、表題化合物を得る(51mg)。

LCMS (エレクトロスプレー): m/z [MH^+] 547.26.

1H NMR (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40-7.25(m, 8H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.90(m, 1H)

【0058】

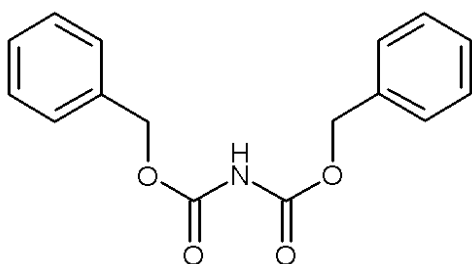
中間体 L

{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - カルバミン酸ベンジルエステル:

10

L 1: 中間体 L 1 の製造:

【化 8】



20

THF (100 ml) 中のベンジル カルバメート (4.0 g, 27 mmol) の冷却 (0) した溶液を、アルゴン不活性雰囲気下で、ヨウ化カリウム (3.2 g, 油中 35 % w/w 分散液, 28 mmol) を 10 分かけて少しずつ加えて処理する。該反応混合物を室温まで 30 分かけて昇温する。その後、クロロ蟻酸ベンジル (5.0 g, 29 mmol) を加える。室温で 2 時間撹拌した後、反応を水 (20 ml) でクエンチする。該 THF を真空で除去し、得られた混合物を EtOAc と 2 M HCl の層間に分配する。有機部分を分離し、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、真空で濃縮する。得られた油状物をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、1:3 EtOAc / イソヘキサンで溶出し、生成物を得る。これを DCM / イソヘキサンから再結晶し、表題生成物を得る。

【0059】

30

L 2: 中間体 L 2 の製造:

THF (20 ml) 中、炭酸 (1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エニル エステル エチルエステル (J 2) (2.0 g, 5.83 mmol)、中間体 L 1 (2.2 g, 7.58 mmol) およびトリフェニルホスフィン (229 mg, 0.9 mmol) を含む溶液を、室温で 30 分間撹拌する。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (238 mg, 0.3 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1.5 時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、粗生成物をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、MeOH / DCM (0 から 1 % MeOH の濃度勾配) で溶出し、表題化合物を得る。

【0060】

L 3: 中間体 L 3 の製造:

40

この化合物を、2 - クロロ - 9 - [(1R, 4S) - 4 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタ - 2 - エニル] - 9H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミン (JJ 1) と同様に、(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (ジ - Boc - アミノ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (中間体 J 4) を中間体 L 2 に置き換えることによって製造する。

【0061】

L 4: 中間体 L 4 の製造:

この化合物を、(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (JJ 2) と同様に、{2 - クロロ - 9 - [(1R, 4S) - 4 - (ジ - Boc - ア

50

ミノ)-シクロペンタ-2-エニル]-9H-プリン-6-イル}-(2,2-ジフェニル-エチル)-アミンを中間体L3に置き換えることによって製造する。

【0062】

L5: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル:

アセトニトリル(2ml)中の、中間体L4(1.03g, 1.4mmol)および(3R)-(+)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン(1.03g, 5.5mmol)の懸濁液を、ヨウ化ナトリウム(約2mg)で処理し、次いで、Personal Chemistry Emrys(商標)Optimizer マイクロ波反応器中で、マイクロ波照射を用いて160℃で加熱する。1時間後、溶媒を真空で除去し、粗製の残渣をDCMと0.2M HClの層間に分配する。有機層を分離し、水性部分をDCMで抽出する。合わせた有機抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で、水で、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮し、表題化合物を褐色の油状物として得る。MS (ES+) m/e 745 (MH⁺).

10

【0063】

L6: {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}-カルバミン酸ベンジルエステル:

MeOH(3ml)中の{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(中間体L5)(1.24g, 1.7mmol)の溶液を、ジオキサラン中4M HCl(5ml)で処理し、室温で2時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標)C18, 水-0.1% HCl中0~100% アセトニトリル)によって精製を行う。フラクションを集め、MeCNを真空で除去する。残りの水性部分を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、DCMで抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮し、表題生成物を得る。

20

MS (ES+) m/e 649 (MH⁺).

【0064】

30

中間体V

2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン:

この化合物を、ヨウ化2-イソプロピル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-c]ピリミジン-2-イウムから、Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363の手順によって製造する。

¹H NMR (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.40(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(d, 6H).

【実施例】

【0065】

40

実施例の製造

実施例1

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}-プロピオンアミド:

段階1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-プロピオニルアミノ-シクロペンチル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルトリフルオロ酢酸塩:

DMSO(8ml)中、N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}

50

- プロピオンアミド(中間体 J)(2.5 g, 4.80 mmol)および(3R) - (+) - (3 - Boc - アミノ)ピロリジン(2.5 g, 13.6 mmol)を含む反応混合物を、100 で終夜加熱する。得られた混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1% TFA 中 0 ~ 100% MeOH)によって精製し、表題生成物を得る。

【0066】

段階 2 : N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド :

{(R) - 1 - [9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩(3.22 g, 4.80 mmol)を、MeOH 中 1.25 M HCl(60 ml, 75 mmol)に溶解し、室温で終夜撹拌する。溶媒を真空で除去し、粗生成物を最少量の EtOH / 飽和炭酸ナトリウム溶液に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水中 0 ~ 100% MeOH)によって精製し、表題生成物を得る。

10

【0067】

段階 3 : N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - 3 - メタンスルホニルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド :

DCM(1 ml)中、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド(0.03 g, 0.04 mmol)を含む溶液を、TEA(0.012 ml, 0.088 mmol)で処理し、続いて塩化メタンスルホニル(0.03 ml, 0.04 mmol)で処理する。該反応混合物を室温で終夜放置した後、溶媒を真空で除去する。逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1% TFA 中 0 ~ 100% アセトニトリル)によって精製し、表題生成物を得る。

20

【0068】

実施例 2

シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

30

段階 1 : シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

NMP / MeCN(0.5 ml の 1 : 1 混合物)中、シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド(中間体 K)(80 mg, 0.15 mmol)を含む溶液を、(R) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン(129 mg, 0.73 mmol)で処理し、続いてヨウ化ナトリウム(22 mg, 0.15 mmol)で処理する。該反応混合物を、Personal Chemistry Emrys(商標) Optimizer マイクロ波反応器中で、マイクロ波照射を用いて、200 で 135 分間加熱する。溶媒を真空で除去し、C - 18 逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル : 水 : TFA(0.1%)(0 から 100% アセトニトリルの濃度勾配)で溶出し、表題化合物を得る。

40

【0069】

段階 2 : シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

EtOH(2 ml)中の、シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフル

50

オロ酢酸塩(5.2 mg, 0.06 mmol)の溶液を、水酸化パラジウム/炭素(20%)(47 mg, 90 mol%)で処理し、続いて蟻酸アンモニウム(20 mg, 0.32 mmol)で処理し、4時間還流する。溶媒を真空で除去し、C-18逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル:水:TFA(0.1%)(0から100%アセトニトリルの濃度勾配)で溶出し、表題化合物を得る。

【0070】

実施例 3

N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩 :

表題化合物を、実施例 2 と同様に、シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド(中間体 K)を、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド(中間体 J)に置き換えることによって製造する。

【0071】

実施例 4

(R) - 3 - [9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ピピリジニル - 4 - イル) - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

イソプロパノール(5 ml)中、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩(実施例 3)(0.693 g, 1.01 mmol)を含む溶液に、TEA(0.282 ml, 2.02 mmol)を加え、続いてイミダゾール - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ピピリジニル - 4 - イル) - アミド(中間体 C)(30 mlのDCM中10 mg/ml溶液, 1.11 mmol)を加える。該反応混合物を室温で終夜撹拌した後、溶媒を真空で除去し、粗製の物質を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1% TFA 中 0 ~ 100% アセトニトリル)によって精製し、表題生成物を得る。

【0072】

実施例 5

N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - シクロペンチルアミノ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩 :

この化合物を、シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフルオロ酢酸塩(実施例 2 の段階 1)と同様に、シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド(中間体 K)を、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド(中間体 J)に置き換え、かつ、(R) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジンをシクロペンチルアミンに置き換えることによって製造する。

【0073】

実施例 6

シクロブタンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド塩酸塩 :

段階 1 : (S) - 3 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩 :

シクロブタンカルボン酸 {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド(中間体 K)(120 mg, 0.22 mmol)、(S) - 3 - アミノ - 1 N - Boc - ピロリジン(408 mg, 2.2 mmol)、ヨウ化ナトリウム(33 mg, 0.22 mmol)および NMP / MeCN(0.5 mlの 1 : 1 混合物)を含む反応混合物を、Personal Chemistry Emrys(商標) Optimizer マイクロ波反応器中で、マイクロ波照射を用いて、160 で195分間加熱する。C - 18 逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル : 水 : TFA(0.1 %)(0 から 100 % アセトニトリルの濃度勾配)で溶出し、表題化合物を得る。

【0074】

段階 2 : シクロブタンカルボン酸 {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド塩酸塩 :

(S) - 3 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩(55 mg, 0.07 mmol)を、MeOH中1.25 M HCl(1 ml)に溶解し、室温で2日間放置する。溶媒を真空中で除去し、表題化合物を得る。

【0075】

実施例 7

(S) - 3 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

IPA(0.5 ml)中の、シクロブタンカルボン酸 {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド塩酸塩(実施例 27)(20 mg, 0.03 mmol)および TEA(9 μl, 0.06 mmol)を、イミダゾール - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド(中間体 C)(1.41 mlの DCM中 10 mg/ml 溶液)で処理し、室温で終夜撹拌する。溶媒を真空中で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1 % TFA中 0 ~ 100 % アセトニトリル)によって精製し、表題化合物を得る。

【0076】

実施例 8

N - ((1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アセトアミド塩酸塩 :

段階 1 : (1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - カルバミン酸ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩 :

THF(2 ml)中の、{(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - カルバミン酸ベンジルエステル(中間体 L)(0.1 g, 0.15 mmol)、ピリジン - 3 - イソシアネート(0.02 g, 0.17 mmol)および TEA(

10

20

30

40

50

0.017 g, 0.17 mmol)を含む溶液を、室温で終夜撹拌する。溶媒を真空で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1% TFA 中 0 ~ 100% アセトニトリル)によって精製を行う。フラクションを集め、MeCNを真空で除去する。残った水性部分を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、DCMで抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮し、表題生成物を得る。

MS (ES+) m/e 769 (MH⁺).

【0077】

段階2: 1 - {(R) - 1 - [9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア:

エタノール(1 ml)中の((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - カルバミン酸ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩(35 mg, 46 μmol)の溶液に、不活性なアルゴン雰囲気下で、10% パラジウム / 炭素(10 mg)を加える。該反応混合物をアルゴンでパージし、正圧の水素雰囲気下に終夜置く。その後、該混合物をセライトで濾過し、触媒をエタノールで洗浄する。有機部分を集め、真空で濃縮し、表題化合物を得る。

MS (ES+) m/e 635 (MH⁺).

【0078】

段階3: N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アセトアミド塩酸塩:

THF(0.5 ml)およびNMP(0.1 ml)中の、1 - {(R) - 1 - [9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア(11 mg, 17 μmol)およびDIEA(7 mg, 54 mmol)の溶液を、THF(0.15 ml)中の塩化アセチル(1.5 mg, 19 μmol)で処理する。室温で30分間撹拌した後、溶媒を真空で除去し、粗生成物をMeOHに溶解する。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、該反応混合物を終夜放置する。該反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute(商標) C18, 水 - 0.1% HCl 中 0 ~ 100% アセトニトリル)によって精製し、表題生成物を得る。

MS (ES+) m/e 678 (MH⁺)

【0079】

実施例9および10

これらの化合物、すなわち、

シクロプロパンカルボン酸 ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド(実施例9)および

シクロブタンカルボン酸 ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド(実施例10)を、N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2,3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アセトアミド塩酸塩(実施例8)と同様に、塩化アセチルを適切な酸塩化物に置き換えることによって製造する。

【0080】

実施例11

N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2,3 - ジヒドロキシ -

10

20

30

40

50

シクロペンチル}- 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド :

段階 1 : N - {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド :

この化合物を、N - {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド(J J 4)と同様に、塩化プロピオンを塩化トリメチルアセチルに置き換えることによって製造する。

【0081】

段階 2 : N - {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド :

NMP / MeCN (0.5 ml の 1 : 1 混合物) 中の、N - {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (20 mg, 0.04 mmol) の溶液を、ヨウ化ナトリウム (6 mg, 0.04 mmol) および (R) - ピロリジン - 3 - イルアミン (34 mg, 0.4 mmol) で処理する。該反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中で、マイクロ波照射を用いて、200 で30分間加熱する。溶媒を真空で除去し、C - 18 逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、アセトニトリル : 水 : TFA (0.1 %) (0 から 100 % アセトニトリルの濃度勾配) で溶出し、表題化合物を得る。

【0082】

実施例 12 ~ 14

これらの化合物、すなわち、

N - {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩 (実施例 12)、

N - ((1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (実施例 13)、および

シクロプロパンカルボン酸 {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド (実施例 14)

を、実施例 11 と同様に、(R) - ピロリジン - 3 - イルアミンを適切なアミンに置き換えることによって製造する。

【0083】

実施例 15

(R) - 3 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド トリフルオロ酢酸塩 :

この化合物を、シクロブタンカルボン酸 {(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミド トリフルオロ酢酸塩 (実施例 2 の段階 1) と同様に、(R) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジンを、(R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド (中間体 A) に置き換えることによって製造する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/16 C07D473/34 A61K31/522 A61P29/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, 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.
P,X	WO 2006/045552 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]) 4 May 2006 (2006-05-04) example 8	1-8
A	WO 00/23457 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; MONAGHAN SANDRA MARINA [GB]; MANTELL SIM) 27 April 2000 (2000-04-27) page 1, line 3 - page 1, line 7; examples 1-37, 40-42, 44, 46, 49-71, 74, 75	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 4 October 2007		Date of mailing of the International search report 11/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/003432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006045552 A	04-05-2006	AR 051642 A1	31-01-2007
		AU 2005298878 A1	04-05-2006
		CA 2582434 A1	04-05-2006
		EP 1805181 A1	11-07-2007
		KR 20070073798 A	10-07-2007
WO 0023457 A	27-04-2000	AT 331726 T	15-07-2006
		AU 5879299 A	08-05-2000
		BR 9914526 A	03-07-2001
		CA 2347512 A1	27-04-2000
		DE 69932173 T2	06-06-2007
		EP 1121372 A1	08-08-2001
		ES 2264826 T3	16-01-2007
		JP 3602445 B2	15-12-2004
		JP 2002527524 T	27-08-2002
		MA 26699 A1	20-12-2004
		US 6326359 B1	04-12-2001

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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 25/20	

(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 ロビン・アレック・フェアハースト

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ロジャー・ジョン・テイラー

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA05 ZA15 ZA33 ZA36 ZA42 ZA53 ZA55
 ZA59 ZA61 ZA62 ZA66 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB11 ZB13
 ZB26 ZC13 ZC35 ZC41
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA05 ZA15

ZA33	ZA36	ZA42	ZA53	ZA55	ZA59	ZA61	ZA62	ZA66	ZA89
ZA92	ZA94	ZA96	ZB11	ZB13	ZB26	ZC13	ZC35	ZC41	